

# Farmaci oppiacei: esploriamo questo mondo

## Le risposte agli interrogativi del medico di medicina generale – Parte 3

### Introduzione

**Alberto Magni**

Medico di Medicina Generale, Responsabile delle Politiche Giovanili SIMG

Un corretto e appropriato utilizzo dei farmaci oppiacei richiede una conoscenza da parte del medico di medicina generale dei principali effetti collaterali al fine di prevenire gli stessi qualora possibile, e monitorare l'insorgenza di effetti collaterali attraverso un monitoraggio del paziente. In questo articolo verranno presi in analisi i meccanismi farmacologici che determinano la comparsa di effetti collaterali, la gestione degli effetti indesiderati con un particolare focus sulla *opioid-induced bowel dysfunction*. L'aderenza alla terapia con farmaci oppiacei è strettamente correlata alla tollerabilità degli stessi da parte del paziente e una corretta gestione degli effetti indesiderati consente un miglior raggiungimento degli effetti terapeutici.

### Gli oppiacei non agiscono solo come analgesici, ma hanno anche degli effetti centrali e periferici che sono responsabili di effetti collaterali noti. Qual è il meccanismo con cui questi farmaci determinano questi effetti collaterali?

**Diego Fornasari**

Professore Associato di Farmacologia, Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslationale, Università degli Studi di Milano

I recettori  $\mu$  oppioidi, che sono il bersaglio molecolare principale degli oppiacei usati in terapia, sono ampiamente diffusi nel sistema nervoso centrale e periferico, ma anche nei tessuti extraneuronali, come alcuni tipi di cellule infiammatorie. Questi recettori sono fisiologicamente stimolati dagli oppioidi endogeni e regolano delle importanti funzioni, inclusa l'analgesia. I farmaci oppiacei

utilizzati a scopo analgesico non distinguono tra i diversi recettori  $\mu$  coinvolti nei diversi circuiti e, oltre alla stimolazione dei recettori coinvolti nell'analgesia, stimolano anche tutti gli altri, causando degli effetti indesiderati. Pertanto, effetti avversi quali la nausea, il vomito, la stipsi e la depressione respiratoria possono essere facilmente spiegati in questa prospettiva. Per esempio,

la nausea e il vomito dipendono dalla stimolazione dei recettori oppioidi espressi nella "trigger zone" del tronco cerebrale, mentre la depressione respiratoria dipende dall'attività inibitoria che i recettori  $\mu$  esercitano sui centri respiratori del tronco cerebrale. In alcuni casi, alcuni effetti si riducono nel tempo fino a scomparire, un fenomeno noto come "tolleranza", in buona parte

### Conflitto di interessi

Alberto Magni dichiara di aver ricevuto finanziamenti o ha in atto contratti o altre forme di finanziamento con Angelini, Grünenthal, Pfizer, Ibsa Farmaceutici e Alfasigma, Luca Miceli e Renato Vellucci dichiarano nessun conflitto di interessi. Diego Fornasari dichiara di aver ricevuto finanziamenti o hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento con Abiogen, Grünenthal, Molteni, SPA e Zambon.

**How to cite this article:** Magni A, Fornasari D, Luca Miceli L, et al. Farmaci oppiacei: esploriamo questo mondo. Le risposte agli interrogativi del medico di medicina generale – Parte 3. Rivista SIMG 2021;28(3):34-36.

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



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

dipendente dalla desensitizzazione e dalla internalizzazione (rimozione dalla superficie delle cellule) dei recettori  $\mu$ . Per tali motivi, la nausea e il vomito, dopo i primi giorni, tendono a diminuire. Tuttavia, per ragioni non ancora chiaramente comprese, alcuni eventi avversi non vanno in tolleranza e, quando possibile, richiedono di essere trattati per garantire l'aderenza dei pazienti al trattamento. È questo il caso della stipsi. I recettori  $\mu$  oppioidi sono abbondantemente espressi nei plessi mioenterico e sottomucoso, rispettivamente di Auerbach e Messner, che innervano tutto il tratto gastroenterico e ne controllano la motilità e le secrezioni. Il ruolo dei recettori  $\mu$  è complesso sulle attività del tratto gastro-enterico, ma in condizioni di stimolazione generalizzata, come nel caso di una terapia con oppiacei, prevale l'effetto inibitorio sia sulla peristalsi che sulle secrezioni, con l'instaurarsi della stipsi. Questo importante e debi-

litante effetto avverso può essere contrastato dalla co-somministrazione di farmaci antagonisti dei recettori  $\mu$ , che non passino la barriera emato-encefalica e quindi non interferiscano con l'analgesia. Antagonisti come il naloxone possono essere utilizzati in associazione fissa con l'agonista, in questo caso l'ossicodone, o essere somministrati separatamente. Quest'ultima classe di farmaci prende il nome di PAMORA (*peripherally acting  $\mu$ -opioid receptor antagonists*) e include naldemedina e naloxegol. Più complesso è invece il problema dell'instaurarsi della dipendenza psichica da oppioidi ("addiction" nella letteratura anglosassone, dal latino "abducere", che significa distogliere o impossessarsi). I recettori  $\mu$  oppioidi sono localizzati lungo le vie mesostriali coinvolte nella "gratificazione" e certamente sono coinvolti nei meccanismi di dipendenza. Tuttavia, i dati sperimentali hanno dimostrato che gli individui con un

dolore cronico vanno incontro a una riduzione, se non addirittura a una deplezione, di questi recettori in queste aree, escludendo di fatto che la semplice stimolazione possa indurre la dipendenza. D'altra parte, il numero di soggetti che sviluppano una dipendenza psichica tra i pazienti con un dolore cronico, oncologico o non oncologico, è comunque limitata. Gli studi clinici hanno evidenziato che esistono dei fattori predisponenti allo sviluppo di una dipendenza, che, soprattutto nel dolore non oncologico, devono essere presi in considerazione prima dell'inizio di una terapia antalgica basata sull'uso di oppioidi.

### Riferimenti bibliografici

- 1 Labianca R, Sarzi-Puttini P, Zuccaro SM, et al. Adverse effects associated with non-opioid and opioid treatment in patients with chronic pain. *Clin Drug Investig* 2012;32(Suppl 1):53-63.

## Per ottimizzare la terapia con gli oppiacei, è importante anche saper gestire gli effetti collaterali correlati. Quali sono le categorie di pazienti in cui è necessario avere un diverso approccio nell'impiego di oppiacei?

Luca Miceli

Responsabile Medicina del Dolore Clinica e Sperimentale, IRCCS CRO, Aviano (PN)

I farmaci oppiacei hanno degli effetti collaterali che, il più delle volte, possono essere gestiti agevolmente. La confusione mentale, la nausea e il vomito sono generalmente transitori e confinati ai primi giorni di terapia, specialmente se si incrementano i dosaggi con gradualità. L'insufficienza renale, relativamente diffusa tra la popolazione anziana, richiede un'adeguata idratazione e la scelta di molecole possibilmente diverse dalla morfina, poiché essa produce metaboliti attivi che potrebbero accumularsi nell'organismo di tale popolazione. Farmaci utili all'uopo sono il fentanile e la buprenorfina<sup>1</sup>, disponibili in Italia per lo più in formulazioni transdermiche. In caso di un'insufficienza epatica, occorre invece cautela con pressoché tutte le molecole di oppiacei. Un effetto collaterale di particolare rilevanza è la stipsi, per la quale difficilmente si sviluppa una tolleranza e che una volta instaura-

tasi tende quindi a persistere; tale effetto richiede l'utilizzo di lassativi di vario genere (ad es. osmotici), ma spesso, soprattutto a delle posologie elevate di oppiacei, si rende necessario l'utilizzo di associazioni dell'oppiaceo con un'antagonista (ad es. associazioni di ossicodone/naloxone) o l'utilizzo di specifiche sostanze denominate PAMORA (*Peripherally acting  $\mu$ -opioid antagonist*), utilizzabili per via orale e capaci di antagonizzare l'effetto degli oppiacei a livello intestinale (ad es. naloxegol e naldemetina)<sup>2</sup>. Per quanto riguarda gli altri effetti collaterali (ad es. nausea/vomito, confusione mentale), il trattamento prevede un'adeguata idratazione del paziente e, se necessario, una rivalutazione della posologia del farmaco e/o della sua formulazione (*short acting* versus *long acting*). In taluni casi può essere necessario ricorrere alla somministrazione di farmaci specifici (ad es. dei

procinetici, come la metoclopramide, oppure degli antiemetici, come l'ondansetron in caso di nausea e/o vomito). Ricordiamo che alcuni oppiacei (ad es. tramadolo) possono potenziare l'effetto (cosiddetta "sindrome serotoninergica") degli antiserotoninergici e deve quindi essere utilizzata una particolare cautela nell'utilizzare, ad esempio, l'ondansetron come antiemetico in concomitanza con essi.

### Bibliografia

- 2 Raina R, Krishnappa V, Gupta M. Management of pain in end-stage renal disease patients: short review. *Hemodial Int* 2018;22:290-296. <https://doi.org/10.1111/hdi.12622>
- 3 Pergolizzi JV Jr, Christo PJ, LeQuang JA, et al. The use of peripheral mu-opioid receptor antagonists (PAMORA) in the management of opioid-induced constipation: an update on their efficacy and safety. *Drug Des Devel Ther* 2020;14:1009-1025. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S221278>

## Con l'impiego degli oppiacei si possono presentare alcuni effetti collaterali che possono interferire con l'impiego dei farmaci analgesici; come si identificano e come si trattano gli effetti collaterali più frequenti?

Renato Vellucci

Professore a Contratto Università di Firenze, Dirigente Medico, SODc di Cure Palliative e Terapia del Dolore, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

Gli oppioidi sono dei farmaci spesso indispensabili nella cura del dolore acuto o cronico e il loro utilizzo comporta il rischio di effetti indesiderati (EA), che potrebbero ridurre la qualità della vita dei pazienti e aumentare i costi dell'assistenza sanitaria. Gli EA più comunemente osservati durante la terapia con gli oppiacei sono la sedazione e quelli inerenti all'apparato gastrointestinale, identificati come una disfunzione intestinale indotta da oppioidi – OIBD, *opioid-induced bowel dysfunction* – (Tab. I). La stipsi e un'evacuazione incompleta (OIC) sono i sintomi più frequenti nel contesto dell'OIBD. La prevalenza dell'OIC varia tra il 60 e il 90% nei soggetti affetti da cancro, tra il 40 e il 60% nei pazienti con un dolore non oncologico e fino al 91,7% nei pazienti in terapia sostitutiva oppioidea. A differenza di altri effetti indesiderati, quali nausea e sedazione, raramente si sviluppa una tolleranza verso l'OIC (Tab. II). Circa un terzo dei pazienti affetti da OIC riduce o salta le dosi di farmaco o, nel 35% dei casi, interrompe la terapia per migliorare i movimenti intestina-

li, con un conseguente aumento del dolore (90% dei casi). Il trattamento con i lassativi è molto comune, ma, oltre a non agire sul meccanismo determinante l'OIC ed essere inefficaci in più del 50% dei pazienti, il loro uso è gravato da alcuni effetti indesiderati. Secondo diverse linee guida i lassativi sono raccomandati come terapia di prima linea per la gestione dell'OIC, mentre nell'OIC non risolta sono consigliati gli antagonisti del recettore  $\mu$  degli oppioidi ad azione periferica (PAMORA, *peripherally acting  $\mu$ -opioid receptor antagonists*). I PAMORA sono una classe di farmaci che prende di mira il meccanismo alla base dell'OIC, senza influenzare gli effetti analgesici degli oppiacei. Il PAMORA di più recente introduzione sul mercato è la naldemedina, la quale possiede una struttura chimica che le impedisce di attraversare la barriera emato-encefalica (non modifica l'analgesia). La naldemedina

può essere assunta con o senza cibo e in combinazione o meno con i lassativi, anche nei pazienti con un'insufficienza renale grave e con un'insufficienza epatica lieve o moderata. I dati disponibili dimostrano che la naldemedina è un'opzione terapeutica efficace e generalmente ben tollerata per l'OIC nei pazienti oncologici e non, affetti da dolore cronico. In forza della recente revisione della "Nota 90", la naldemedina può essere prescritta a tutti i pazienti in terapia cronica con oppiacei che soffrono di OIC, trattati in precedenza con almeno due lassativi (Tab. III), indipendentemente dal tipo di patologia, oncologica o meno.

### Approfondimenti bibliografici

[https://www.researchgate.net/publication/342393154\\_anno\\_iii\\_-\\_n\\_1\\_marzo\\_2020\\_patient\\_and\\_clinical\\_practice\\_naldemedina\\_e\\_trattamento\\_della\\_stipsi\\_indotta\\_da\\_oppioidi](https://www.researchgate.net/publication/342393154_anno_iii_-_n_1_marzo_2020_patient_and_clinical_practice_naldemedina_e_trattamento_della_stipsi_indotta_da_oppioidi)

### TABELLA I.

Eventi avversi dell'apparato gastrointestinale indotti da oppioidi OIBD.

Costipazione ed evacuazione incompleta (OIC) (81%)  
 Reflusso gastroesofageo  
 Gonfiore  
 Dolore addominale  
 Anoressia  
 Secchezza delle fauci  
 Nausea  
 Vomito

### TABELLA II.

Criteri Roma IV per l'OIC.

1. Sforzo in più di un quarto (25%) delle defecazioni
2. Feci granulose e dure (BSFS 12) in più del 25% delle defecazioni
3. Sensazione di evacuazione incompleta in più del 25% delle defecazioni
4. Sensazione di ostruzione/blocco anorrettale in più del 25% delle defecazioni
5. Manovre manuali per facilitare in più del 25% delle defecazioni (ad es. evacuazione digitale, supporto del pavimento pelvico)
6. Meno di tre evacuazioni spontanee a settimana

### TABELLA III.

Nuova nota 90.

Metilnaltrexone  
 Naldemedina  
 Naloxegol

La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni: soggetti in terapia cronica con oppiacei e con una diagnosi di costipazione indotta da oppiacei secondo i criteri di ROMA-IV, che rispondano contemporaneamente alle seguenti caratteristiche:

- terapia cronica e continuativa con oppiacei
- resistenza al trattamento con almeno due lassativi, di cui uno ad azione osmotica (la resistenza è definita come la mancata risposta dopo 3 giorni)