- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.215 Thu, 03 Jul 2025, 21:09:03

Recenti Prog Med 2019; 110: e6-e9

Costipazione indotta da oppioidi nel paziente oncologico: un caso clinico trattato con il naloxegol

PASQUALE GALLO[1]

[1]PO San Gennaro, ASL NA1 Centro, Napoli.

Pervenuto il 3 marzo 2019.

Riassunto. I pazienti oncologici in terapia con oppioidi a causa del dolore possono presentare diversi effetti collaterali tra cui la depressione respiratoria (nell'1% dei casi circa), il prurito (fino al 10% dei casi), la nausea (nel 25-32% dei casi), la sedazione (nel 20-60% dei casi); ma l'effetto collaterale maggiore (fino nel 95% dei casi) che si può presentare è costituito dalla stipsi. La cosiddetta "costipazione indotta da oppioidi" (CIO) può svilupparsi all'inizio della terapia con oppioidi e può durare finché se ne prosegue l'utilizzo. La CIO è un vero e proprio cambiamento nelle abitudini intestinali che si presenta quando si inizia il trattamento con gli oppioidi; si evidenzia con ridotta frequenza degli episodi di defecazione, uno sviluppo o peggioramento dello sforzo alla defecazione, una sensazione di svuotamento incompleto e una percezione da parte del paziente di vivere in modo stressante l'atto della defecazione. Anche a causa di ciò la CIO può indurre i pazienti a ridurre la dose di oppioidi abitualmente utilizzati causando un'inadeguata gestione del dolore. La terapia continuativa con oppiacei per una durata di almeno due settimane e una resistenza al trattamento della stipsi con lassativi ad azione osmotica per più di tre giorni in pazienti con malattia in stato terminale (Nota 90 AIFA) consentono la prescrizione del naloxegol, un derivato PEGilato del naloxone. Il naloxegol appartiene alla famiglia dei PAMORA (antagonisti dei recettori oppioidi μ ad azione periferica), che in genere non attraversa la barriera ematoencefalica e quindi non interferisce con l'efficacia analgesica mediata dal sistema nervoso centrale. Il caso clinico riportato tende a dimostrare come l'utilizzo del farmaco in esame (naloxegol) risolva il problema della CIO in una paziente oncologica migliorando la qualità della vita della stessa.

Parole chiave. Costipazione indotta da oppioidi, naloxegol.

Opioid-induced constipation in oncologic patient: a clinical case treated with naloxegol.

Summary. Oncologic patients on opioid therapy due to pain may have several side effects, including respiratory depression (in about 1% of cases), pruritus (up to 10% of cases), nausea (in 25-32% of cases), sedation (in 20-60% of cases); but the most far-reaching side effect (up to 95% of cases) that can occur is constipation. The so-called "opioid-induced constipation" (OIC) can develop at the start of opioid therapy and can last as long as continued use. The OIC is a real change in intestinal habits that occurs when opioid treatment is started; it is noted with a reduced frequency of episodes of defecation, with a development or worsening of the effort to defecation, with a feeling of incomplete emptying and a perception on the part of the patient to live in a stressful way the act of defecation. Also because of this, the OIC can induce to tolerate the dose of opioids routinely causing inadequate pain management. Continuous therapy with opioids lasting at least two weeks and resistance to the treatment of constipation with osmotic laxatives for more than three days in patients with terminal disease (Nota 90 AIFA) allow the prescription of naloxegol, a PEGylated derivative of the naloxone. Naloxegol belongs to the PAMORA family (peripheral μ-opioid receptor antagonists) which does not generally cross the blood-brain barrier and therefore does not interfere with the central nervous system-mediated analgesic efficacy. The reported clinical case tends to show how the use of the drug under examination (naloxegol) solves the problem of the OIC in a oncologic patient, improving her quality of life.

Key words. Naloxegol, opioid induced constipation.

Introduzione

Il dolore nei pazienti oncologici risulta essere altamente invalidante e, seppure in Italia soltanto il 4% dei pazienti con dolore cronico è trattato con oppioidi, la possibilità di sviluppare una stipsi è l'effetto collaterale di gran lunga più presente (dal 15% al 95% dei casi)[1-4]; seguono la sedazione (nel 20-60% dei casi)[2], la nausea (nel 25-32% dei casi)[2,4,5], il prurito (fino al 10% dei casi) e per finire, la depressione respiratoria (nell'1% dei casi circa). Gli oppiacei attivano i recettori μ riducendo la motilità gastrointestinale; si ha una inibizione del rilascio di acetilcolina nel plesso mioenterico[6,7], una riduzione quindi della motilità propulsiva del muscolo liscio e un aumento del tono dello sfintere a livello dell'ano[8], con riduzione delle secrezioni intestinali, maggiore assorbimento dei liquidi e un relativo prolungamento del tempo di transito gastrointestinale (figura 1).

Tale complicazione, detta "costipazione indotta da oppioidi" (CIO), può svilupparsi all'inizio della terapia con oppioidi e può durare finché se ne prosegue l'utilizzo. La CIO può essere definita come un vero e proprio cambiamento nelle abitudini intestinali che si presenta quando si inizia il trattamento con gli oppioidi; si evidenziano, con ridotta frequenza degli episodi di defecazione, uno sviluppo o peggioramento

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.215 Thu, 03 Jul 2025, 21:09:03

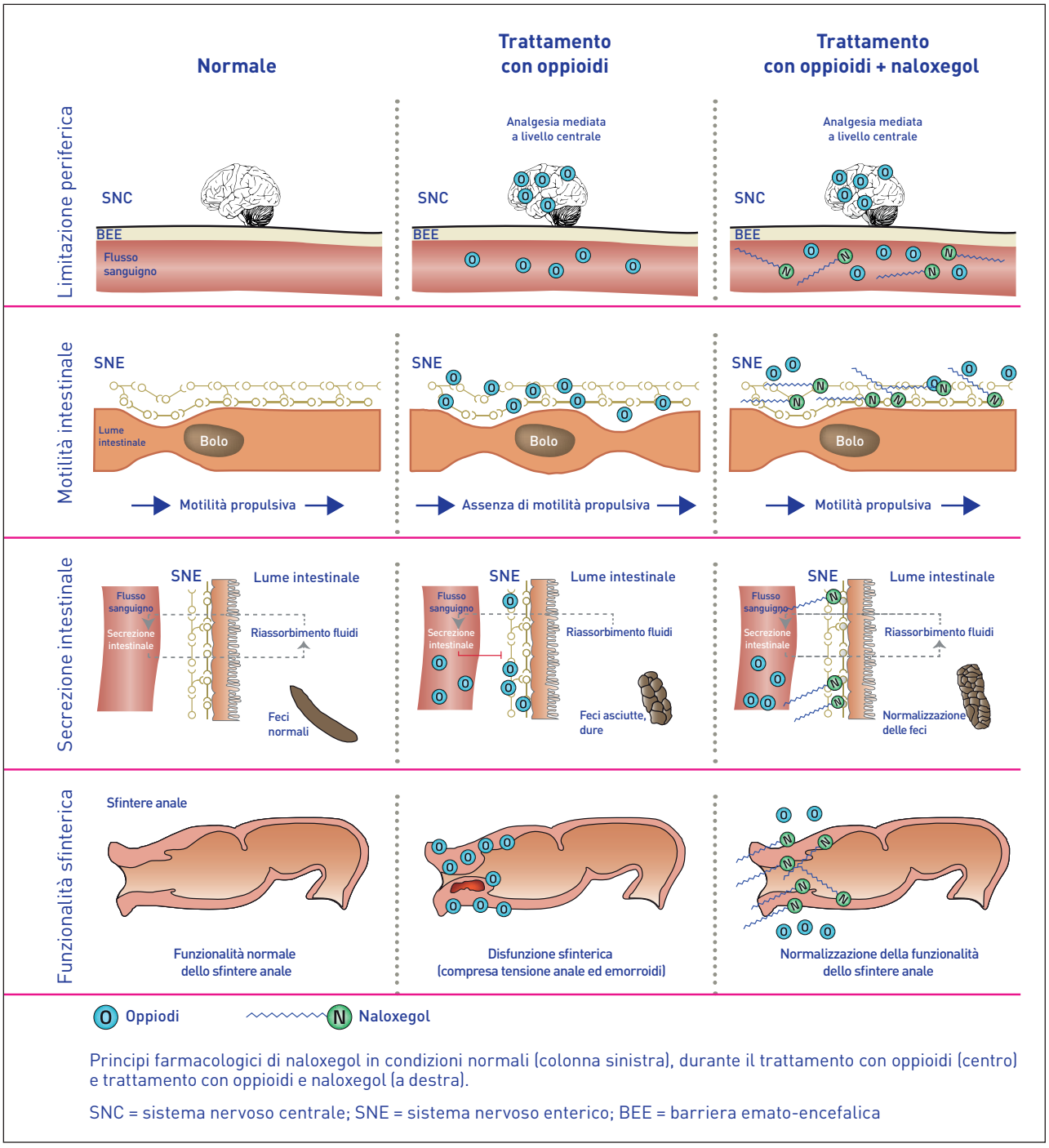

Figura 1. Principi farmacologici di naloxegol in condizioni normali (colonna sinistra), durante il trattamento con oppioidi (centro) e trattamento con oppioidi e naloxegol (a destra).

dello sforzo alla defecazione, una sensazione di svuotamento incompleto e una percezione da parte del paziente di vivere in modo stressante l'atto della defecazione. La frequenza delle evacuazioni da sola non è un criterio sufficiente a decretare la presenza della CIO, come anche la relazione temporale tra l'inizio del trattamento con oppioidi e l'insorgenza dei sintomi, ma va abbinata a una buona valutazione anamnestica, una accurata visita medica con eventuale esplorazione rettale digitale e l'utilizzo di criteri diagnostici specifici (Roma IV) e del questionario PAC-SYM. La CIO può indurre i pazienti a ridurre la dose di oppioidi abitualmente utilizzati causando una inadeguata gestione del dolore[1,9] con episodi ripetuti di scarso controllo del dolore, una stipsi cronica con formazione di emorroidi, dolore e bruciore rettale, occlusione intestinale, fino ad arrivare alla perforazione intestinale con addirittura il decesso nei casi estremi.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.215 Thu, 03 Jul 2025, 21:09:03

La prima linea di prevenzione e/o di trattamento della CIO è costituita dai lassativi, come molte linee-guida suggeriscono: costano relativamente poco e sia i clinici sia i pazienti hanno familiarità con il loro impiego; per contro però molti pazienti in terapia con oppioidi non rispondono bene ai lassativi[10] proprio perché questi non vanno ad agire sui meccanismi che sottendono alla CIO. I pazienti con CIO in forma grave rivelano una compromessa qualità della vita con una minore soddisfazione rispetto al trattamento analgesico[6]. La terapia continuativa con oppiacei per una durata di almeno due settimane e una resistenza al trattamento della stipsi con lassativi ad azione osmotica per più di tre giorni in pazienti con malattia in stato terminale (Nota 90 AIFA) consentono la prescrizione del naloxegol[11], un derivato PEGilato del naloxone, dove al naloxone viene aggiunta una catena laterale di glicole polietilico (PEG) a 7 unità legata covalentemente con un gruppo metossile terminale; l'aggiunta della catena laterale PEG riduce la capacità del naloxegol di attraversare la barriera ematoencefalica preservando l'azione di blocco dei recettori μ a livello periferico e ne fa un substrato del trasportatore della glicoproteina P (P-gp)[12], limitandone considerevolmente la capacità di attraversare la barriera ematoencefalica e non interferendo con l'efficacia analgesica mediata dal sistema nervoso centrale. Esiste sia come base libera (naloxegol) sia come ossalato (naloxegol ossalato) (figura 2)[13].

Il naloxegol appartiene alla famiglia dei PAMORA (antagonisti dei recettori oppioidi μ ad azione periferica)[14], che in genere non attraversa la barriera ematoencefalica e quindi non interferisce con l'efficacia analgesica mediata dal sistema nervoso centrale[15-17].

Il caso clinico riportato tende a dimostrare come l'utilizzo del farmaco in esame (naloxegol) risolva il problema della CIO in una paziente oncologica, migliorando la qualità della vita della stessa permettendo una migliore compliance con la terapia antalgica in atto. Nella valutazione del dolore avvertito dalla paziente è stata usata la Numerical Rating Scale (NRS)[18]; per effettuare diagnosi di CIO ci si è serviti di criteri diagnostici specifici (Roma IV)[19] e del questionario PAC-SYM[20].

Caso clinico

Si tratta di una donna, 63 anni, forte fumatrice (30 sig/die), per circa 40 anni, ipertesa, BPCO, pregressa neoplasia dell'endometrio operata, sindrome ansioso-depressiva. Nel 2015 le viene diagnosticata neoplasia del polmone (NSCLC-adk) IV stadio all'esordio per la quale viene sottoposta a più linee di chemioterapia (3), immunoterapia, intervento di segmentectomia per tipizzazione molecolare e radioterapia su osso. Giunge in osservazione nel luglio del 2017 con una TC total body eseguita il 21/06/2017 che metteva in evidenza un aumento del tessuto solido a livello dell'ilo polmonare sinistro (6,3x3,5cm), che appare indissociabile dalla pleura parietale e mediastinica omolaterale e rispetto alle strutture vascolo-bronchiali dell'ilo e dell'arco aortico. Significativo incremento dell'ispessimento a carattere infiltrativo a carico della pleura parietale soprattutto in sede apicale, ove sono apprezzabili segni di infiltrazione dei piani della parete toracica maggiormente all'apice e in sede posteriore. Evidenti segni di infiltrazione e osteolisi degli archi posteriore della II, III e IV costa di sinistra. Diffusamente incrementati i gettoni di ispessimento focale del piano pleurico postero-basale, della pleura diaframmatica e della pleura scissurale interlobare; alcuni noduli di ispessimento infiltrativo focale si osservano anche a livello della pleura mediastinica. Paziente in condizioni generali discrete, vigile e orientata, alimentazione e idratazione sufficienti, buon controllo delle algie NRS 1 con terapia in atto (13 fl MCL in elastomero), fentanil trans-mucosale per gli episodi di BTP ma alvo stitico (meno di 2 evacuazioni a settimana, feci dure, sensazione di svuotamento incompleto), trattato con lassativi osmotici (macrogol) e stimolanti la motilità intestinale (senna).

Dopo valutazione secondo i criteri Roma IV e PAC-SYM, veniva pertanto avviata a terapia con naloxone PEGilato 25 mg 1 cpr la mattina a digiuno, con beneficio fin dalla terza assunzione. Per progressione di malattia a livello polmonare con incremento dell'infiltrazione pleurica-parietale, diaframmatica e mediastinica e comparsa di embolia polmonare bilaterale, le algie malgrado terapia con oppioidi (13 fl MCL in elastomero) non erano più controllate (NRS

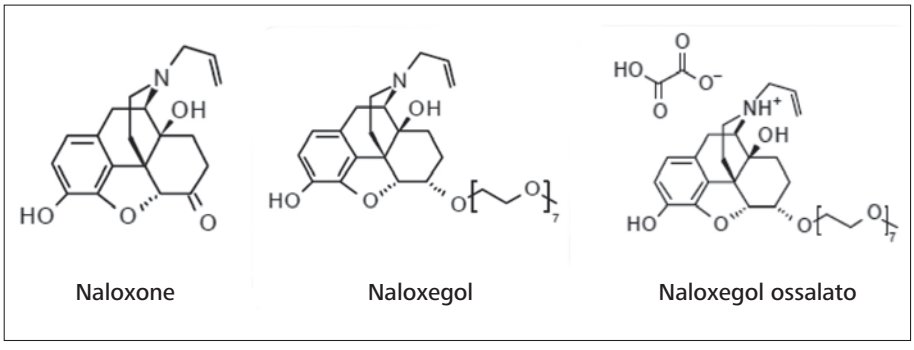

Figura 2. Struttura di naloxone, naloxegol e naloxegol ossalato.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.215 Thu, 03 Jul 2025, 21:09:03

8-9). Veniva, così, incrementato il dosaggio di oppioide a 15 fiale di MCL nelle 24 ore con beneficio, mentre il dosaggio del naloxone PEGilato rimaneva lo stesso in considerazione dell'efficacia farmacologica, delle condizioni generali discrete e della qualità di vita migliorata. Durante i successivi controlli, le condizioni generali erano lentamente ma progressivamente peggiorate, le algie ben controllate (NRS 1), massimo 3 episodi/die di BTcP e l'alvo regolarizzato con naloxone PEGilato. La paziente è deceduta per complicanze respiratorie.

Conclusioni

Il caso esposto ci mostra l'efficacia del naloxegol (senza effetti collaterali e interazioni con altri farmaci) anche in presenza di terapia con alti dosaggi di oppioidi. I medici, durante la valutazione clinica del malato oncologico, in presenza di dolore, nel prescrivere oppioidi devono tener presente l'effetto collaterale degli stessi e pertanto rivalutare periodicamente la presenza di stipsi, la risposta dei lassativi comuni, l'insorgenza di CIO e quindi la necessaria prescrizione di naloxegol onde evitare conseguenze più gravi e un peggioramento della qualità della vita.

Dichiarazioni: questo lavoro è stato realizzato grazie a un contributo non vincolante di Kyowa Kirin.

Conflitto di interessi: l'autore ha svolto una collaborazione occasionale per l'evento territoriale "RUA - Rational Use of Analgetics" nell'ottobre del 2018 con la agenzia di organizzazione congressuale INDACO Srl. Percepisce diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore – soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico-scientifico.

Bibliografia

1. Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, Bolge SC, Milanova T, Williamson R. 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.
2. Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. Pain 2004; 112: 372-80.
3. Hanks G, Cherny N, Fallon M. Opioid analgesic therapy. In: Doyle D, Hanks G, MacDonald N (eds). Oxford textbook of palliative medicine. Oxford: Oxford University Press, 2003.
4. Moore RA, McQuay HJ. Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioids. Arthritis Res Ther 2005; 7: R1046-51.
5. Swegle JM, Logemann C. Management of common opioid-induced adverse effects. Am Fam Physician 2006; 74: 1347-54.
6. Brock C, Olesen SS, Olesen AE, Frøkjaer JB, Andresen T, Drewes AM. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and management. Drugs 2012; 72: 1847-65.
7. Holzer P. Pharmacology of opioids and their effects on gastrointestinal function. Am J Gastroenterol 2014; Suppl. 2: 9-16.
8. Fukuda K. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (eds). Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2010.
9. Panchal SJ, Müller-Schwefe P, Wurzelmann JI. Opioid-induced bowel dysfunction: prevalence, pathophysiology and burden. Int J Clin Pract 2007; 61: 1181-7.
10. Chey WD, Webster L, Sostek M, Lappalainen J, Barker PN, Tack J. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with non-cancer pain. N Engl J Med 2014; 370: 2387-96.
11. Tack J, Lappalainen J, Diva U, Tummala R, Sostek M. Efficacy and safety of naloxegol in patient with opioid-induced constipation and laxative inadequate response. Unit Eur gastroenterol J 2015; 3: 471-80.
12. Leppert W, Woron J. The role of naloxegol in the management of opioid-induced bowel dysfunction. Ther Adv Gastroenterol 2016; 9: 736-46.
13. Investigator's Brochure. Naloxegol. AstraZeneca 2012.
14. Poulsen JL, Brock C, Olesen AE, Nilsson M, Drewes AM. Clinical potential of naloxegol in the management of opioid-induced bowel dysfunction. Clin Exp Gastroenterology 2014; 7: 345-58.
15. Bruner HC, Atayee RS, Edmonds KP, Buckholz GT. Clinical utility of naloxegol in the treatment of opioid-induced constipation. J Pain Res 2015; 8: 289-94.
16. Garnock-Jones KP. Naloxegol: a review of its use in patients with opioid-induced constipation. Drugs 2015; 75: 419-25.
17. Tack J, Corsetti M. Naloxegol for treatment of opioid-induced constipation. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2014; 8: 855-61.
18. Downie WW, Leatham PA, Rhind VM, Wright V, Branco JA, Anderson JA. Studies with pain rating scales. Ann Rheum Dis 1978; 37: 378-81.
19. Lacy BE, Patel NK. Rome criteria and a diagnostic approach to irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2016; 150: 1393-407.
20. Frank L, Kleinman L, Farup C, Taylor L, Miner P Jr. Psychometric validation of a constipation symptom assessment questionnaire. Scand J Gastroenterol 1999; 34: 870-7.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Pasquale Gallo
UOSD Cure Palliative Domiciliari
ASL NA1 Centro
PO San Gennaro
Via San Gennaro dei Poveri 25
80136 Napoli
E-mail: dott.pasquale.gallo@gmail.com