

Profilassi e trattamento della costipazione da oppiacei

Guglielmo Fumi

SC Oncologia Medica
Azienda Ospedaliera
"S. Maria", Terni

Dimensioni del problema

La costipazione rappresenta uno dei più frequenti problemi nel paziente in trattamento con oppiacei ed in particolare nel paziente oncologico in fase avanzata, presentandosi con prevalenza fin quasi al 90% dei casi (range nelle varie statistiche variabile fra 15% ed 87%). Nella popolazione generale sana (Europa occidentale) la prevalenza di stipsi è intorno al 10-20%¹.

Nonostante la frequenza del sintomo e il disagio che ne deriva, questo problema è spesso sottostimato dal clinico, con conseguente mancato o inadeguato trattamento. Si stima che circa il 50% dei pazienti con stipsi da oppiacei non raggiunga un soddisfacente controllo del sintomo; va aggiunto che la stipsi non è l'unico effetto indesiderato digestivo legato alla assunzione di oppiacei (nausea, secchezza delle fauci, crampi addominali). In alcuni casi, l'accentuazione del già elevato livello di sofferenza del paziente oncologico può indurre il paziente a ridurre o addirittura interrompere l'assunzione di analgesici oppiacei, venendo vissuta la stipsi invalidante anche più del dolore^{2,3}.

Del resto, dalla letteratura non si ricavano dati esaustivi circa valutazione, diagnosi e trattamento della stipsi, in carenza di studi di confronto fra le diverse categorie di lassativi o fra combinazioni degli stessi; ancora più carenti sono gli studi controllati nel paziente oncologico in fase di terapia palliativa (solo 10 secondo una recente revisione sistematica), per cui si deve di necessità far riferimento alle raccomandazioni degli esperti⁴.

Definizione e fisiopatologia

La costipazione è il passaggio, infrequente e difficoltoso, di scarse quantità di feci dure. Tale definizione, proposta dall'European Consensus Group on Constipation in Palliative Care, vuole considerare sia l'aspetto oggettivo e misurabile del sintomo, sia la percezione soggettiva del paziente rispetto alla costipazione⁵.

La complessa innervazione del tratto gastroenterico consta di un sistema interamente integrato nella parete del tubo digerente (Sistema Nervoso Enterico - ENS), cui si aggiungono afferenze estrinseche (prevalentemente di tipo simpatico) e vie discendenti centrali, intervenendo nella regolazione della motilità, toni sfinterici, secrezioni, flusso ematico. In particolare la motilità è controllata dal plesso mienterico, sito fra la

muscolatura liscia longitudinale e circolare, che coordina l'attività contrattile e propulsiva grazie ad un delicato equilibrio fra neurotrasmettitori quali acetilcolina, noradrenalina e VIP. Gli oppioidi inibiscono il rilascio di questi trasmettitori, interferendo con i meccanismi suddetti. Recettori per oppiacei (mu, k e delta) sono stati individuati nel tratto gastroenterico; in particolare recettori mu si riscontrano nei neuroni del plesso mienterico e della sottomucosa, oltre che nella lamina propria. Studi su uomo ed animali documentano una alterazione della motilità intestinale a seguito anche della sola somministrazione intratecale di morfina, con entità non correlate ai dosaggi, suggerendo interazioni fra SNC e ENS⁶. Diversamente da altri effetti collaterali la stipsi non va incontro a tolleranza, persistendo per tutta la durata della terapia con oppiacei.

In clinica raramente ci si trova davanti ad una stipsi esclusivamente legata alla somministrazione di oppiacei; più spesso, molti elementi concorrono nel determinare il disturbo, fra cui fattori dietetici, immobilizzazione, altri farmaci ad azione costipante, disturbi metabolici e/o neuromuscolari, dolore alla defecazione, comorbidità varie, in particolare nel paziente oncologico in fase avanzata (tabella I).

Tabella I. Cause comuni di costipazione in pazienti con malattia avanzata.

- | |
|--|
| Agenti farmacologici
analgesici oppioidi, antiacidi, antiepilettici, 5-ht ₃ antagonisti, antidepressivi, chemioterapici, ferro per somministrazione orale, ecc. |
| Disordini metabolici
disidratazione, ipercalcemia, ipokaliemia, uremia, diabete, ipotiroidismo |
| Ipostenia, disordini neurologici
miopatie, tumori cerebrali, compressione midollare, infiltrazione dei nervi sacrali, disfunzione autonoma |
| Anomalie strutturali
masse pelviche, fibrosi attinica, fissurazioni anali dolorose |
| Anoressia
ridotto apporto di cibo, liquidi, fibre |
| Cause ambientali
mancanza di privacy e comfort |
| Dolore associato alla defecazione
dolore anoretale, dolore osseo o altro dolore non controllato |
| Altri fattori
età avanzata, inattività, ridotta mobilità, allettamento, depressione, sedazione |

Valutazione

Abitualmente si considera "normale" una frequenza di evacuazioni non inferiore a 3 per settimana e non superiore a 3 nelle 24 ore. Gli sforzi di oggettivare il sintomo stipsi si scontrano nella pratica con la variabilità nella percezione soggettiva del concetto di regolarità dell'alvo. Distensione addominale, flatulenze, crampi, sensazione di evacuazione incompleta vengono spesso riferiti anche in presenza di una frequenza dell'alvo considerabile adeguata per la tipologia del paziente, aumentando la difficoltà del clinico ad adottare soluzioni efficaci⁷.

Gli elementi soggettivi possono essere raccolti per mezzo di scale validate, come la semplice *Bowel Function Index* (BFI)⁸, con sole 3 voci (facilità di defecazione, sensazione di evacuazione incompleta e un giudizio soggettivo sulla stipsi), o le più articolate PAC (*Patient Assessment of Constipation*)-SYM e PAC-QOL. Riguardo agli elementi più propriamente obiettabili, ci si può rivolgere alla *Bristol Stool Chart* (che valuta la consistenza e forma delle feci in 7 tipologie), o valutare il tempo di transito intestinale facendo ingerire al paziente una o più capsule contenenti microsfere radiopache che vengono liberate nel tubo digerente, individuabili poi a mezzo di Rx standard a tempi definiti. Questi strumenti, preziosi nell'ambito di studi clinici controllati, nella pratica oncologica trovano poco spazio; più utili risulteranno una attenta anamnesi (clinica, dietetica, comportamentale, farmacologica) ed un esame obiettivo accurato, comprendente la valutazione del cavo orale, la qualità della peristalsi, l'esplorazione rettale.

Profilassi e trattamento della stipsi

Lassativi

Le varie sostanze ad azione lassativa possono essere classificate, fra l'altro, in base ad una azione prevalentemente propulsiva o tesa a ridurre la consistenza delle feci (tabella II).

Tabella II. Attività delle varie categorie di lassativi.

• Principalmente ammorbidenti	
	Paraffina liquida
	Lassativi formanti massa
	Lassativi osmotici
	– polietilenglicole (Macrogol)
	– lattulosio, sorbitolo
	– lassativi salini
	Docusato sodico
	Lassativi naturali
• Principalmente stimolanti la peristalsi	
	Antrachinonici (es. Senna)
	Polifenoli (es. Bisacodile; Sodio Picosolfato)
• Antagonisti periferici dei recettori per oppiacei	
	Metilnaltrexone, Naloxone

- **Lubrificanti.** Es. olio di vaselina, miscela di paraffine che non viene assorbita e con azione lubrificante; può ostacolare l'assorbimento di vitamine liposolubili e causare polmoniti lipidiche *ab ingestis* nei pazienti defedati; (l'olio di oliva possiede proprietà analoghe). Indicato solo per brevi periodi.
- **Lassativi formanti massa (bulk producers).** Si tratta di fibre vegetali (mucillagini, psillio, gomme vegetali, stercula), polisaccaridi (policarbofilo) o derivati della cellulosa (metil-, carbossimetil-cellulosa). L'azione lassativa non è pronta (12-24 ore o più), basandosi sulla capacità delle fibre di legare acqua ed aumentare la massa fecale; non sono indicati nella costipazione da oppiacei, così come quando sussista il rischio di occlusione intestinale, evento che può paradossalmente essere causato dagli stessi prodotti in assenza di adeguato apporto di liquidi
- **Lassativi osmotici.** Agiscono favorendo la ritenzione di acqua nella massa fecale; può essere necessario un tempo variabile (anche più giorni) per l'inizio della azione lassativa dei prodotti. In considerazione del riassorbimento di acqua a livello colico, andrebbero utilizzati in associazione con lassativi stimolanti.
 - **Polietilenglicole (Macrogol):** usato come catartico nelle preparazioni intestinali per l'efficacia (agisce in poche ore) e la scarsa dispersione di sali e liquidi; disponibile anche in formulazioni insapori.
 - **Lattulosio:** disaccaride sintetico, idrolizzato a livello colico in prodotti osmoticamente attivi. Agisce in 24-48 ore, alla dose di 15-30 ml/die.
 - **Lassativi salini:** miscele di sali scarsamente assorbite (es. solfato di magnesio), con notevole effetto osmotico, distensione della parete intestinale ed induzione della peristalsi; azione rapida (< 3 ore).
- **Surfattanti.** Docusato sodico o calcico.
- **Lassativi naturali (prugne, uva passa, fichi, ribes, sedano, erbe varie).** I pochi studi condotti, per lo più su popolazioni geriatriche, sembrerebbero indicare vantaggi rispetto ai lassativi convenzionali, sia in termini di efficacia, costo e semplicità di assunzione⁹. Può essere razionale mantenerli in terapia se già assunti dal paziente, sostituendoli successivamente quando inefficaci.
- **Lassativi ad azione stimolante.** Definiti impropriamente irritanti, esercitano principalmente una azione sulla motilità intestinale. Derivati della senna, bisacodile, olio di ricino. L'azione si evidenzia in 6-10 ore. Il bisacodile non è attivo in caso di ostruzione biliare; inoltre la assunzione di antiacidi può anticiparne la azione a livello del digerente prossimale.
- **Antagonisti periferici dei recettori per oppiacei.** Il razionale si basa sulla azione selettiva diretta verso i recettori intestinali da parte di antagonisti oppioidi non in grado di agire a livello centrale (vedi avanti), contrastando la stipsi ed altri effetti periferici (prurito, ritenzione urinaria), senza interferire con l'analgesia.

Si è già sottolineata la carenza di studi di confronto fra i vari tipi di lassativi. Una recente revisione sistematica¹⁰ ha

analizzato 7 studi con 616 partecipanti; 4 studi valutavano lattulosio, senna, sali di magnesio, paraffina liquida, con risultati non conclusivi. Più significativi i risultati della analisi combinata di tre studi (320 pazienti ricoverati in hospice) con il metilnatrexone, un antagonista degli oppioidi non in grado di attraversare la barriera ematoencefalica; il farmaco si è dimostrato superiore al placebo nell'indurre una evacuazione entro 4 ore dalla somministrazione sottocutanea, al costo di effetti collaterali per lo più contenuti (dolore colico, flatulenza, vertigini) e senza compromettere il controllo del dolore¹¹. È segnalato il rischio di indurre una perforazione intestinale in pazienti fragili e con fattori predisponenti (ostruzione intestinale, fecalomi). Mancano studi di confronto rispetto a terapie lassative convenzionali adeguatamente condotti. Gli autori concludono che il metilnatrexone è efficace, suggerendone però l'utilizzo solo nei casi di insuccesso dei comuni lassativi, in attesa di studi indipendenti e con un più ampio numero di pazienti. La prescrizione di metilnatrexone a carico del SSN è limitata alla costipazione indotta da oppiacei in soggetti con malattia in stato terminale che rispondano contemporaneamente alle seguenti caratteristiche: terapia continuativa con oppiacei della durata di almeno due settimane e resistenza al trattamento con lassativi per più di tre giorni.

Negli ultimi anni si è resa disponibile l'associazione ossicodone PR/naloxone (OxyN) in rapporto fisso 2/1 (5/2,5 mg, 10/5 mg, 20/10 mg, 40/20 mg). Naloxone è un antagonista puro già utilizzato per via parenterale come antidoto nel trattamento delle intossicazioni acute da analgesici narcotici; somministrato per via orale è in grado di bloccare i recettori degli oppioidi solo a livello intestinale, prevenendo e contrastando l'insorgenza della stipsi indotta da oppioidi. A causa del marcato metabolismo di primo passaggio, la biodisponibilità di naloxone per os è inferiore al 3%, tale da rendere improbabile un effetto sistemico clinicamente rilevante. L'efficacia dell'associazione OxyN è stata valutata principalmente in tre RCT di fase III in doppio cieco, condotti su 1727 pazienti totali di età ≥ 18 anni affetti da dolore cronico non neoplastico di grado da moderato a grave. Da tali studi emerge una sostanziale equivalenza analgesica dell'associazione OxyN (massima dose testata 80/40 mg/die) rispetto al solo ossicodone PR, con miglioramento della funzione intestinale valutata a mezzo BFI. Il primo era disegnato per valutare la non inferiorità analgesica; negli altri due studi, un numero significativamente minore di pazienti in terapia combinata ha avuto bisogno di ricorrere a lassativi di salvataggio rispetto al braccio trattato con il solo ossicodone (il 40-60% in meno) ma tale necessità non è stata, comunque, eliminata completamente dall'aggiunta di naloxone. Uno studio recentemente pubblicato (fase II randomizzato, doppio cieco)¹² ha confrontato l'associazione OxyN (max 80/40 mg/die) vs ossicodone PR in 185 pazienti con dolore da cancro. I risultati sono in linea con quanto già emerso negli studi succitati, indicando la possibile estensione di utilizzo nel paziente neoplastico. Una funzione epatica compromessa può ridurre l'effetto di primo passaggio, incrementando i livelli ematici di naloxone.

Va ricordato come i dati ottenuti da popolazioni con dolore non oncologico non possano essere trasferiti *tout court* ai pazienti in fase avanzata di malattia oncologica, particolarmente fragili e potenzialmente esposti a maggiori rischi di effetti indesiderati.

Indicazioni per la pratica clinica

Non è banale riproporre al paziente indicazioni di carattere generale, suggerendo modifiche dello stile di vita (laddove possibile) in grado di ridurre o prevenire la stipsi: incrementare l'apporto di fibre e liquidi, stimolare la mobilitazione; favorire il comfort e la privacy, ad esempio aiutando il paziente a recarsi in bagno per evacuare; trattare le cause di dolore alla defecazione; agire sui disordini metabolici ed elettrolitici o su trattamenti farmacologici concomitanti in grado di determinare stipsi. È utile precisare come i pazienti maggiormente compromessi abbiano spesso notevoli difficoltà ad assumere anche piccole quantità di alimenti e bevande, per cui potrebbe rivelarsi poco realistico mirare ad un incremento sostanziale dell'apporto di fibre e liquidi. Similmente, promuovere l'esercizio fisico può risultare impraticabile nel paziente in fase di cure palliative esclusive¹³.

In assenza di controindicazioni (ad esempio diarrea, occlusione intestinale), ogni paziente che intraprenda un trattamento con oppiacei dovrebbe contestualmente avviare una profilassi con lassativi, da proseguirsi per tutto il periodo di assunzione di oppioidi, oltre ad essere istruito sulle misure generali di cui sopra. Su questa indicazione di massima concordano tutte le società scientifiche che si siano confrontate sul tema della stipsi.

Gli oppioidi (sia i cosiddetti "deboli" che i "maggiori") possono produrre vari gradi di costipazione, in assenza di una sicura correlazione tra dose ed entità della stipsi; i dosaggi dei vari lassativi comunque andranno titolati in base al risultato ottenuto piuttosto che riferendosi al dosaggio degli oppioidi. Non vi sono dati convincenti a supporto che i sistemi transdermici siano meno costipanti rispetto ai composti assunti per via orale.

Si è già sottolineata la carenza di studi di confronto fra i vari tipi di lassativi; sulla scorta dei dati disponibili, alcune società scientifiche (fra le altre: *MD Anderson Cancer Center*; *European Consensus Group on Constipation in Palliative Care*; *Società Italiana di Cure Palliative*) hanno sviluppato degli algoritmi comportamentali di riferimento¹⁴⁻¹⁶.

Come prima linea di trattamento viene suggerita l'associazione di uno stimolante (es. senna cpr 12 mg, 1-6/die - o bisacodile cpr 5 mg, 1-3 cpr la sera) e di un *softener* (es. polietilenglicole, 1-3 bustine distribuite nella giornata, fino a 8 per brevi periodi). Gli agenti formanti massa, come già detto, sono abitualmente controindicati nella stipsi da oppiacei, così come nei pazienti non in grado di assumere alti volumi di liquidi. In caso di inadeguata risposta, individuata come una frequenza di evacuazioni inferiore a 3 alla settimana per almeno 14 giorni, persistente dopo l'incremento dei dosaggi, potrà essere aggiunto un altro lassativo osmotico, dopo aver escluso la presenza di fecalomi o di possibili eventi occlusivi, ed aver disposto una rettoclisi/supposte di glicerina. In caso

di ulteriore fallimento, andrà considerato l'utilizzo di metilnatrexone sc (0,15 mg/kg a giorni alterni), da alcuni suggerito già in seconda linea, o la possibile "rotazione" all'associazione ossicodone PR/naloxone. Va evidenziato tuttavia come gli studi con ossicodone/naloxone abbiano testato dosaggi fino ad un massimo di 80/40 mg/die, che costituisce un limite piuttosto "stretto" considerando le necessità antalgiche dei pazienti oncologici, e lasciando incertezza sui possibili effetti sistemici del naloxone a dosaggi più elevati.

L'utilizzo continuativo del naloxone agirebbe per lo più come misura profilattica, mentre l'azione del metilnatrexone (sommministrato per via sottocutanea a giorni alterni) consta sostanzialmente nell'indurre una "reazione da astinenza" a livello dei recettori per oppiacei dell'intestino, con effetti potenzialmente più bruschi.

Siamo in attesa di risultati di studi di fase III che indagano il metilnatrexone per via orale, così come l'attività di altri mu-antagonisti sempre per via orale. Negli Stati Uniti è disponibile l'Alvimopan, un antagonista dei recettori per oppiacei assunto per via orale, approvato sulla base di due studi (670 pazienti non oncologici) che sembrano mostrare efficacia (0,5 mg x2/die) con effetti indesiderati simili al placebo¹⁷.

In pazienti neutropenici o piastrinopenici le manovre di rimozione manuale dei fecalomi e rettoclisi andranno considerate caso per caso. Negli ultimi giorni di vita, con il progressivo scadere delle condizioni generali, i lassativi potranno ragionevolmente essere sospesi.

Conclusioni

La costipazione indotta da oppioidi rappresenta un problema clinico importante per prevalenza, difficoltà di gestione ed impatto sulla qualità di vita e la compliance verso i trattamenti analgesici stessi, con comprensibile amplificazione nel caso di pazienti oncologici. Ad oggi non vi è un reale consenso su come valutare e trattare la stipsi, in assenza di dati convincenti dalla letteratura, e in attesa dei risultati di studi in corso su nuove categorie di lassativi (antagonisti dei recettori per oppiacei di nuova generazione, procinetici, secretagoghi, agonisti serotoninergici). Purtroppo spesso il clinico sottostima questo sintomo, rinunciando a seguire le poche indicazioni della letteratura e lasciando la possibile soluzione all'improvvisazione del paziente. •

Bibliografia

1. Pappagallo M. Incidence, prevalence and management of opioid bowel dysfunction. *Am J Surgery* 2001; 182.
2. Potter J, Hami F, Bryan T. Symptoms in 400 patients referred to palliative care services: prevalence and patterns. *Palliat Med* 2003; 310-4.
3. Sykes NP. The relationship between opioid use and laxative use in terminally ill cancer patients. *Palliat Med* 1998; 12: 375-82.
4. Bader S, Weber M, Becker G. Is the pharmacological treatment of constipation in palliative care evidence based? A systematic literature review. *Schmerz* 2012; 5: 568-86.
5. Larkin PJ, Sykes NP, Centeneo C, et al. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. *Palliat Med* 2008; 22: 796-807.
6. Brock C, Olesen SS, Olesen AE. Opioid-Induced Bowel Dysfunction: pathophysiology and management drugs 2012; 72: 1847-65.
7. Bruera E, Suarez-Almazor M, Velasco A, et al. The assessment of constipation in terminal cancer patient admitted to a palliative care unit: a retrospective review. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9: 515-9.
8. Rentz AM, Yu R, Muller-Lissner S, et al. Validation of the Bowel Function Index to detect clinically meaningful changes in opioid-induced constipation. *J Med Econ* 2009; 12: 371-83.
9. Hale EM, Smith E, James St. Pilot study of the feasibility and effectiveness of a natural laxative mixture *Geriatr Nurs* 2007; 28: 104-11.
10. Candy B, Jones L, Goodman ML, et al. Laxatives or methylnaltrexone for the management of constipation in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Jan 19.
11. Thomas J, Karver S, Cooney GA. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008; 358: 2332-43.
12. Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G, et al. A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain. *Palliat Med* 2012; 26: 50-60.
13. Cheng CW, Kwok A, Bian ZX. A cross-sectional study of constipation and laxative use in advanced cancer patients: insights for revision of current practice. *Support Care Cancer* pub online 01 June 2012.
14. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13: 58-68.
15. Gruppo Italiano per la Costipazione Indotta da Oppioidi. Raccomandazioni per il trattamento della costipazione indotta da oppioidi. *La Rivista Italiana di Cure palliative* 2009; 1: 7-22.
16. Librach SL, Bouvette M, De Angelis C, et al. Canadian Consensus Development Group for Constipation in Patients with Advanced Progressive Illness. Consensus recommendations for the management of constipation in patients with advanced, progressive illness. *J Pain Symptom Manage* 2010; 40: 761-73.
17. Webster L, Jansen JP, Peppin J, et al. Alvimopan, a peripherally acting mu-opioid receptor (PAM-OR) antagonist for the treatment of opioid-induced bowel dysfunction: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study in subjects taking opioids for chronic non-cancer pain. *Pain* 2008; 137: 428-40.