

RUOLO DEI PAMORA NELLA GESTIONE DEGLI EFFETTI COLLATERALI DA OPPIOIDI

Cinzia Ariano - Direttore Dipartimento Dipendenze Patologiche ASL Taranto

Maria Rita Quaranta- Dipartimento Dipendenze Patologiche ASL Taranto

Expert Opin Pharmacother. 2017.

Recommendations for buprenorphine and methadone therapy in opioid use disorder: a European consensus.

Dematteis M, Auriacombe M, D'Agnone O, Somaini L, Szerman N, Littlewood R, Alam F, Alho H, Benyamina A, Bobes J, Daulouede JP, Leonardi C, Maremmani L, Torrens M, Walcher S, Soyka M.

(...)Si raccomanda di scegliere il trattamento agonista oppioide basandosi su efficacia clinica, sicurezza e tollerabilità, preferenze del paziente, effetti collaterali, interazioni farmacologiche, quality of life, dose

Evidence-based Medicine What it is and what it isn't



Stipsi : un sintomo

L'OIC (Opioid Induced Constipation) è una forma molto specifica di stipsi associata alla terapia con Oppiacei.

I criteri di Roma IV ¹ definiscono l'OIC come:
«Sintomi di nuova insorgenza o in peggioramento della costipazione quando viene iniziata, modificata o aumentata la terapia analgesica con oppioidi».

L'OIC è l'unico effetto collaterale degli oppioidi che NON VA INCONTRO A TOLLERANZA FARMACOLOGICA

1. Simren M, et al. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19:15

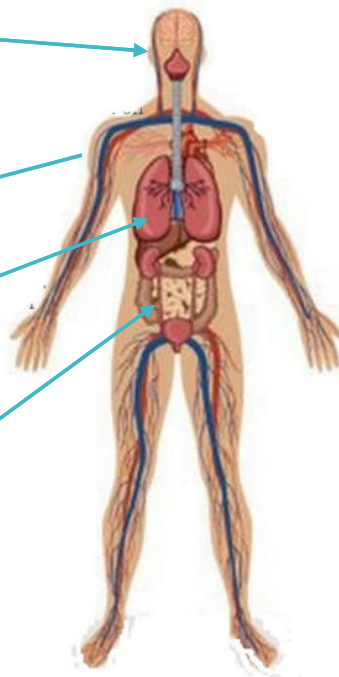
I Recettori oppioidi sono ampiamente distribuiti nel SNC e tessuti periferici, compreso l'intestino

Cervello
 δ recettori
recettori
kappa
 μ recettori

Midollo
spinale
 δ recettori
 μ recettori

Cuore e polmoni
 δ recettori
 μ recettori

Intestino
 δ recettori
 μ recettori



L'attivazione dei recettori μ nel sistema nervoso enterico dell'intestino porta a OIC¹

¹ . McCarberg BH. *Postlaurea Med.* 2013; 125: 7-17.

Plesso MIOENTERICO

Azione farmacologica

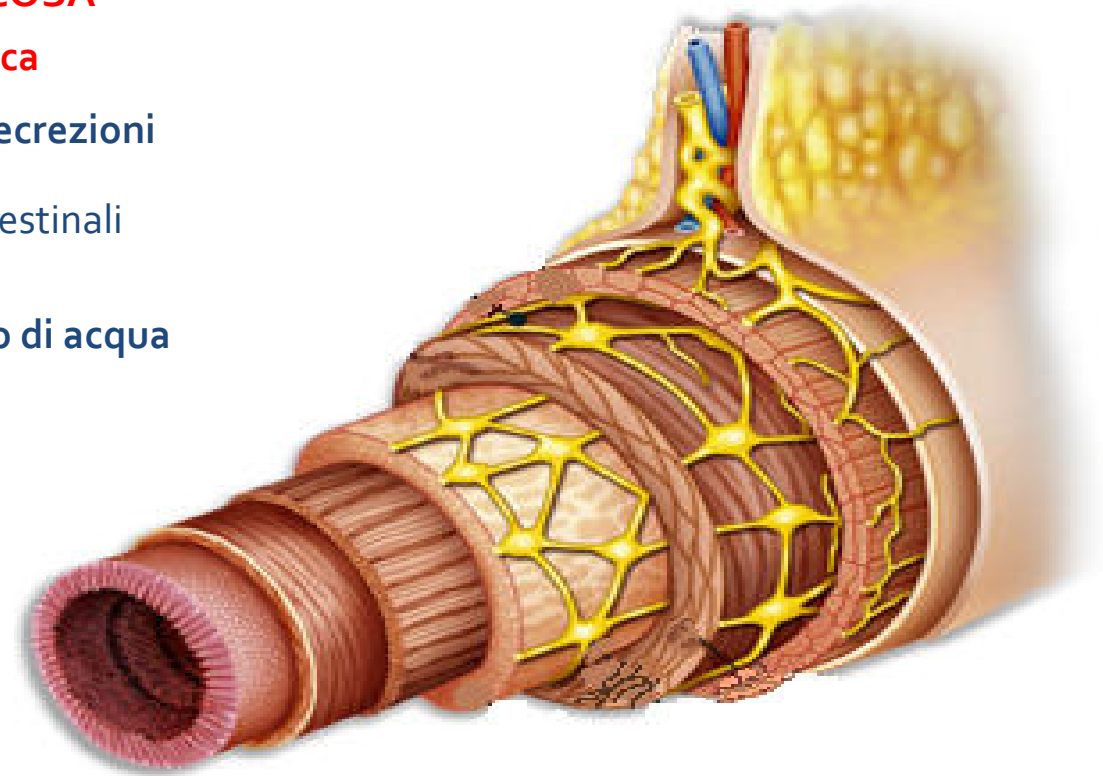
- **Ridotto svuotamento** gastrico
- **Inibizione della propulsione** intestinale
- Aumento dell'ampiezza delle contrazioni segmentali non propulsive
- **Aumento del tono dello sfintere** anale, alterazione della relazione riflessa con la distensione rettale

Plesso SOTTOMUCOSA

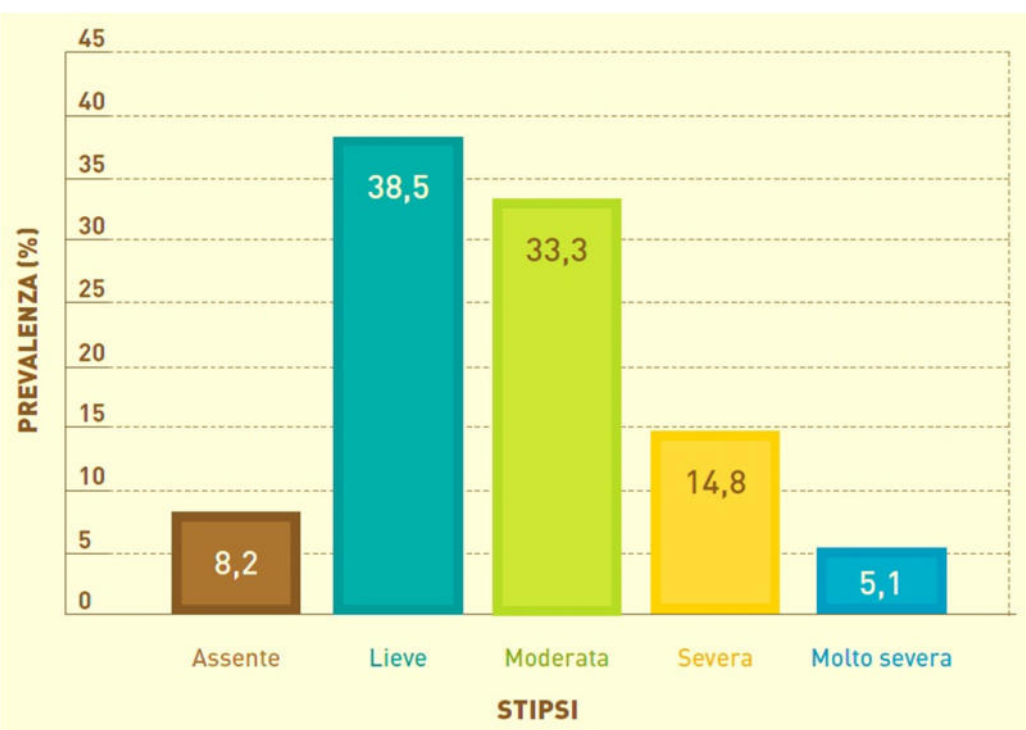
Azione farmacologica

- **Riduzione delle secrezioni** gastriche, biliari, pancreatiche e intestinali
- **Aumento dell'assorbimento di acqua** dall'intestino

- ✓ Disturbi di digestione, con reflusso GI
- ✓ Gonfiore e distensione addominale
- ✓ Spasmi, crampi addominali, dolore
- ✓ Evacuazione incompleta
- ✓ Necessità di sforzo ²
- ✓ Feci dure e secche



I PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON TERAPIA SOSTITUTIVA OPIOIDE HANNO UN'ALTA PREVALENZA DI STIPSI E RIDOTTA QoL¹



Studio multicentrico osservazionale su un totale di 1.057 pazienti dipendenti da eroina trattati con metadone o buprenorfina¹

LA STIPSI PUÒ INFLUENZARE NEGATIVAMENTE LA COMPLIANCE DEL PAZIENTE ALL'OST, IMPEDENDO UN TRATTAMENTO OTTIMALE DELLA DIPENDENZA DA OPIACEI¹

Prevalenza e severità della stipsi valutata attraverso Wexner Constipation Severity Scale¹

(Figura 2 da rif. 1 con modifiche grafiche.)

1. Lugoboni F., Et al., Expert opinion on pharmacotherapy, 2016 vol. 17, no. 16, 2135-2141

PAMORA

Cos'è un PAMORA (Peripherally Acting Mu Opioid Receptor Antagonist)?¹⁻³

ANTAGONISTA DEI RECETTORI μ DEGLI OPPIOIDI AD AZIONE PERIFERICA

Le molecole contengono gruppi laterali voluminosi che ostacolano l'attraversamento della barriera emato-encefalica e la penetrazione nel SNC¹

Mirano al meccanismo attraverso il quale gli analgesici oppioidi esercitano il loro effetto.

Antagonizzano i recettori μ degli oppioidi nell'intestino, ripristinando la funzione del sistema nervoso enterico¹⁻²

- Efficacia dimostrata nelle forme di OIC resistenti ai lassativi³
- Minor rischio di compromettere l'effetto antalgico^{1,3}
- Minor rischio di astinenza da oppioidi³



“Tutti i pazienti devono ricevere farmaci lassativi e / o PAMORAs *quando si inizia* terapia con oppioidi.”¹



“La gestione di successo di OIC, e gli effetti collaterali dopo la terapia con oppioidi dipende dal suo riconoscimento e la gestione dovrebbe essere basata su un **approccio graduale al trattamento** volto a migliorare i risultati in questo gruppo di pazienti.”³



“A meno che controindicato dalla preesistente diarrea, a tutti i pazienti trattati con analgesici oppioidi deve **essere prescritto un lassativo concomitante**. Terapie lassative includono le opzioni di trattamento di prima linea. **In irrisolto OIC, le nuove terapie mirate (es PAMORAs)** possono essere di valore.”²

1. O'Brien T, et al. *Euro J Pain*. 2017; 21: 3-19. 2. Larkin P, et al. *Ann Oncol*. 2018; 29 (Suppl4): iv94-iv108. 3. Farmer dC, et al. *UEGJ*. 2018;

Ruolo dei PAMORA nella gestione degli effetti collaterali da oppioidi

NUOVA NOTA 90

PAMORA e PRESCRIVIBILITA' A CARICO DEL SSN



NOTA 90	
<ul style="list-style-type: none"> - Metilnaltrexone - Naloxegol 	<p>La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • costipazione indotta da oppiacei in soggetti con <u>malattia in stato terminale</u> che rispondano contemporaneamente alle seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>terapia continuativa con oppiacei della durata di almeno 2 settimane</i> ○ <u><i>resistenza al trattamento con lassativi ad azione osmotica per più di 3 giorni</i></u>

NOTA 90

<ul style="list-style-type: none"> - Metilnaltrexone - Naldemedina - Naloxegol 	<p>La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • soggetti in terapia cronica con oppiacei e diagnosi di costipazione indotta da oppiacei secondo i criteri di ROMA-IV che rispondano contemporaneamente alle seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>terapia cronica e continuativa con oppiacei</i> ○ <i>resistenza al trattamento con almeno due lassativi di cui uno ad azione osmotica (la resistenza è definita come la mancata risposta dopo 3 giorni)</i>
---	---

Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Determina 14 marzo 2017

Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Determina 30 aprile 2020

METILNALTREXONE: 12 mg s.c. (almeno 4 volte/settimana; massimo 1 volta/die). Ridurre posologia in paz con IR grave

NALDEMEDINA: 200 mcg/die per os

NALOXEGOL: 25 mg/die per os

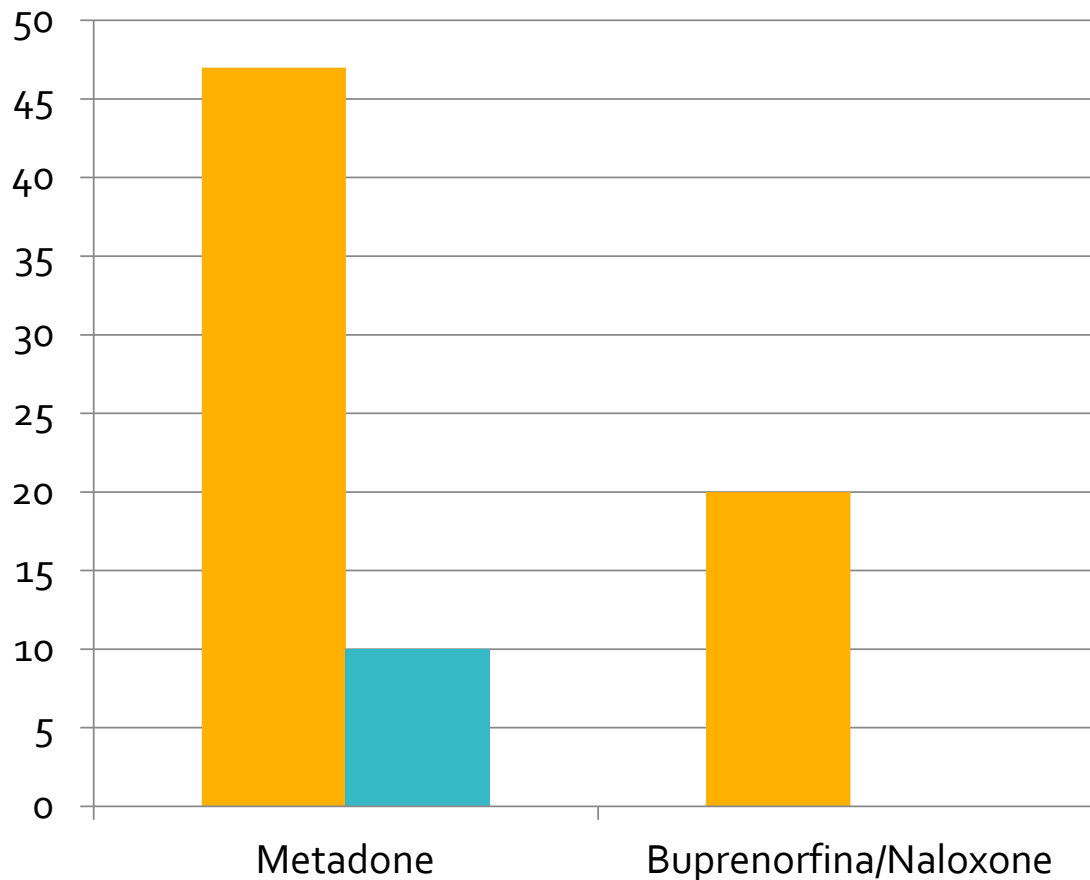
CONTROINDICAZIONI:

- ACCERTATA O SOSPETTA **OSTRUZIONE O PERFORAZIONE INTESTINALE**
- IN PAZ CON ALTO RISCHIO DI OSTRUZIONE RICORRENTE (**DIVERTICOLI, NPL TRATTO G-I, MTX PERITONEALE**).
- CAUTELA IN PZ CON **IBD, MALATTIA PEPTICA ULCEROSA, INSUFFICIENZA EPATICA E RENALE GRAVE**.
- **GRAVIDANZA** (SAO fetale)

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE: metabolismo ad opera del CYP₄₅₀ isoforma 3A

Esperienza ASL Taranto

Ruolo dei PAMORA nella gestione degli effetti collaterali da oppioidi



Valutazione di presenza di stipsi su 67 pazienti con dipendenza da oppiacei pazienti in trattamento farmacologico sostitutivo (metadone o buprenorfina/naloxone)

■ Totale
■ stipsi

CONCLUSIONI

La stipsi è un sintomo da valutare in tutti i pazienti in trattamento con oppioidi

La stipsi rappresenta un parametro della qualità della vita dello stesso paziente

Se persistente e resistente ai comuni lassativi va trattata con PAMORA

L'attenzione alla sintomatologia clinica del paziente sia al primo trattamento che nel paziente cronico in trattamento con oppioidi migliora anche la *compliance* alla terapia e la qualità della vita



GRAZIE PER
L'ATTENZIONE