

# Raccomandazioni per il trattamento della Costipazione indotta da Oppioidi.

## Gruppo Italiano per la Costipazione indotta da Oppioidi.

*Ivana Carpanelli<sup>1</sup>, Franco De Conno<sup>2</sup>, Pierangelo Lora Aprile<sup>3</sup>, Marco Maltoni<sup>4</sup>, Paolo Marchetti<sup>5</sup>, Sebastiano Mercadante<sup>6</sup>, Luigi Saita<sup>7</sup>, Giustino Varrassi<sup>8</sup>, Giovanni Zaninetta<sup>9</sup>, Furio Zucco<sup>10</sup>*

Corrispondenza a:  
Furio Zucco  
e-mail: [fzucco@aogarbagnate.lombardia.it](mailto:fzucco@aogarbagnate.lombardia.it)

<sup>1</sup> Presidente dell'Associazione Italiana Infermieri di Oncologia (A.I.I.O.), Genova

<sup>2</sup> Direttore Onorario dell'Associazione Europea di Cure Palliative (EAPC), Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

<sup>3</sup> Responsabile dell'Area Cure Palliative della Società Italiana di Medicina Generale (S.I.M.G.), Firenze

<sup>4</sup> Dirigente medico, Azienda Unità Sanitaria Locale (AUSL), Forlì

<sup>5</sup> Direttore dell'Unità Operativa Complessa di Oncologia Medica, Ospedale Sant'Andrea, Roma

<sup>6</sup> Direttore medico dell'Unità Operativa di Terapia del Dolore e Cure Palliative, Centro Oncologico La Maddalena, Palermo

<sup>7</sup> Unità di Cure Palliative e di Terapia della Riabilitazione, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

<sup>8</sup> Dipartimento di Scienza della Salute, Università dell'Aquila, L'Aquila

<sup>9</sup> Presidente della Società Italiana di Cure Palliative (SICP) e Direttore dell'Hospice della Casa di Cura "Domus Salutis", Brescia.

<sup>10</sup> Direttore del Dipartimento Gestionale di Anestesia, Rianimazione, Cure palliative e Terapia del Dolore, Azienda Ospedaliera G. Salvini, Garbagnate Milanese, (MI).

*Gli Autori dichiarano la non sussistenza di eventuali conflitti di interesse*

### SOMMARIO

1. Introduzione
2. Identificazione del paziente con CIO
3. Criteri diagnostici
4. Valutazione del paziente con CIO
5. Approccio terapeutico
6. Educazione terapeutica dei pazienti
7. Tavola sinottica sui vari trattamenti
8. Monitoraggio e follow-up
9. Conclusioni
10. Bibliografia essenziale

## I. INTRODUZIONE

Il trattamento del dolore rappresenta un problema di salute pubblica prioritario in tutto il mondo. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda da tempo la diffusione di un trattamento del dolore che sia nello stesso tempo tempestivo ed efficace, auspicando che, in un'ottica più generale, possa essere garantita a tutti i malati un'adeguata assistenza durante le fasi avanzate della malattia neoplastica<sup>(1)</sup>.

La gestione del dolore è effettivamente una delle più grandi sfide per il medico e per tutto il personale sanitario, socio-sanitario e assistenziale, particolarmente nel caso di malati in fase avanzata e terminale di malattia, in considerazione della delicatezza della situazione sia per il paziente sia per la famiglia. Per applicare la regola base della medicina palliativa, "guarire quando possibile, curare sempre", deve essere possibile utilizzare tutte le armi a disposizione con l'obiettivo di ottenere il miglior sollievo possibile della sofferenza secondaria al dolore e agli altri sintomi che caratterizzano la fase finale della vita.

Nonostante che all'interno della comunità scientifica sia in corso un ampio ed acceso dibattito su quale sia attualmente il miglior schema di trattamento del dolore cronico, il cardine della strategia terapeutica è ancora rappresentato dalla "Scala analgesica a tre gradini" raccomandata dall'OMS<sup>(1)</sup>. Come è noto, essa prevede l'uso di tre categorie di farmaci analgesici, scelti in relazione al livello di intensità del dolore e alla necessità di passaggio sequenziale al gradino superiore, in caso di risposta assente o insufficiente alla terapia farmacologica: 1. analgesici non oppioidi per il trattamento del dolore lieve; 2. oppioidi deboli per il trattamento del dolore moderato; 3. oppioidi forti per il trattamento del dolore severo (Figura 1). Ai farmaci analgesici, in tutti i 3 gradini possono o meno essere associati farmaci appartenenti a classi tra loro eterogenee, definiti "Adiuvanti", dimostratisi in grado di potenziarne l'effetto antalgico.

Gli oppioidi maggiori (o "forti") utilizzabili al III "gradino"

della scala analgesica dell'OMS, ormai numerosi anche in Italia, sono caratterizzati da un ben documentato profilo di rapporto efficacia/tollerabilità, definito sinteticamente con il termine anglosassone di "effectiveness". In particolare, per ciascun oppioide maggiore è ben definita in letteratura l'incidenza degli effetti collaterali, soprattutto quelli relativi al tratto gastro-enterico (nausea, vomito, stipsi)<sup>(2)</sup>.

Purtroppo l'utilizzo corretto degli oppioidi maggiori, basato su solidi principi teorico-pratici, nel nostro Paese non fa ancora parte della "routine clinica", soprattutto in alcune realtà culturali. Partendo dal presupposto che la scarsa conoscenza sia una delle cause principali dell'inadeguato

**Figura 1.** Schema a "tre gradini" dei livelli di dolore e trattamento farmacologico correlato, come raccomandato dall'OMS<sup>(1)</sup>.

Scala del dolore OMS									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
lieve (I gradino)				moderato (II gradino)			severo (III gradino)		
Scala analgesica OMS				II gradino tramadolo, codeina, destropropossifene			III gradino morfina, fentanyl, ossicodone, metadone, idromorfone		
							Oppioidi forti ± paracetamolo o FANS ± adiuvanti		
I gradino Paracetamolo o FANS ± adiuvanti				Oppioidi deboli ± paracetamolo o FANS ± adiuvanti					

utilizzo degli oppioidi maggiori rispetto alle necessità, è auspicabile che si sviluppi una intensa attività formativa e informativa, soprattutto nelle realtà meno aggiornate.

Deve innanzitutto essere diffuso il concetto che gli analgesici oppioidi costituiscono uno strumento terapeutico insostituibile contro il dolore cronico, che poggia ormai su solide basi di Evidence Based Medicine, essendo oltretutto caratterizzati da un ottimo profilo di sicurezza nella pratica clinica quotidiana. Inoltre, una corretta formazione/informazione dovrebbe consentire di superare le barriere principali connesse prevalentemente a: 1. scarsa conoscenza della specifica legislazione in vigore in relazione alla prescrizione/erogazione; 2. pregiudizi sociali sull'utilizzo di farmaci ancora considerati "stupefacenti", prima che analgesici; 3. scarsa conoscenza dei principi base della lotta al dolore da parte della maggioranza dei professionisti della salute.

In particolare, ciò creerebbe le competenze necessarie a un'adeguata ed efficace educazione terapeutica dei pazienti e della famiglia da parte del personale medico assistenziale, secondo quanto suggeriscono le Raccomandazioni dell'OMS<sup>(1)</sup>.

Va ricordato che in Italia, così come in molte altre nazioni, sono rari e oltretutto poco diffusi documenti tecnici sull'utilizzo degli oppioidi, declinati per le specificità del Paese nel quale devono essere applicati: Linee Guida e/o Raccomandazioni emanate da parte di Istituzioni (ad esempio, Ministeri del Welfare e/o della Sanità, Amministrazioni Regionali) e di Società Scientifiche, anche laddove sono state elaborate, sono poco conosciute da parte degli operatori della salute. Eppure si tratta di strumenti fondamentali nella pratica clinica per ottimizzare il trattamento dei pazienti affetti da dolore cronico basati sulle più recenti acquisizioni scientifiche. Ancora più residuale è l'applicazione di strumenti di verifica sul livello di conoscenza raggiunto dagli operatori attraverso i percorsi formativo/informativi impostati.

Contemporaneamente allo sviluppo di strumenti adeguati per raggiungere gli obiettivi culturali sopra descritti, è anche necessario realizzare uno sforzo atto a favorire la piena realizzazione di una rete di cure palliative e di centri di terapia del dolore. La rete dovrebbe garantire standard assistenziali omogenei in tutte le Regioni e a tutta la popolazione di malati potenziali, oltre 250.000 nuovi malati ogni anno, e alle loro famiglie. A loro deve essere garantito l'accesso ai diversi poli della rete, a seconda dei bisogni e delle scelte, indipendentemente dalla propria residenza: innanzitutto deve essere garantito l'accesso all'assistenza domiciliare, di medicina palliativa primaria e specialistica, e agli hospice e, laddove esistenti, alle Unità di Cure Palliative. Il lavoro di équipe e la continuità dell'assistenza costituiscono i cardini fondamentali della rete, nella quale operano in sinergia funzionale medici di famiglia e gli operatori delle équipe territoriali e specialistiche di cure palliative. Oltre agli interventi di tipo sanitario, dovrebbero essere inoltre garantiti quelli che rispondono ai bisogni di tipo psico-relazionale-affettivo, quelli socio-assistenziali, quelli di tipo solidaristico, garantiti da parte dei volontari

delle oltre 200 Organizzazioni non profit presenti in Italia, ed infine quelli di sostegno economico alle famiglie<sup>(3,4)</sup>.

Le esperienze internazionali storicamente più consolidate confermano un dato fondamentale: lo sviluppo della rete delle cure palliative e dei Centri di terapia del dolore migliora e semplifica il trattamento del dolore nelle fasi terminali, migliorando l'effectiveness attraverso la prevenzione e/o il trattamento degli effetti collaterali da analgesici e l'avvio di economie di scala in relazione al buon utilizzo dei farmaci. Al fine di valutare l'approccio all'uso degli analgesici oppioidi in una popolazione italiana di pazienti oncologici, si segnala un recente studio, nel quale un'analisi retrospettiva ha permesso di valutare l'uso di analgesici oppioidi negli ultimi tre mesi di vita su un campione significativo di pazienti oncologici deceduti (Tabella 1)<sup>(5)</sup>. In base alle risposte del personale sanitario a un questionario, specificatamente modificato per la valutazione dei servizi sanitari forniti ai pazienti con malattia oncologica terminale, si evidenzia una inadeguatezza nella somministrazione della terapia analgesica con oppioidi in soggetti che manifestavano dolore.

**Tabella 1.** Gestione del dolore di un campione di pazienti oncologici italiani negli ultimi 3 mesi di vita in base alle risposte dei loro assistenti sanitari<sup>(5)</sup>.

	Tutti i pazienti con dolore	
	%	IC al 95%
Terapia oppioide ricevuta		
Nessuna terapia	6,8	4,7-9,6
OMS gradino I-II <sup>a</sup>	20,3	16,5-24,7
OMS gradino III <sup>a</sup>	59,4	53,7-65,0
Terapia non nota	13,5	10,0-18,0
Analgesici oppioidi ricevuti <sup>b</sup>		
Morfina	47,7	41,9-53,5
Fentanyl transdermico	25,0	20,1-30,6
Metadone	2,6	1,5-4,4

<sup>a</sup> OMS gradino I: analgesici non oppioidi per dolore lieve; OMS gradino II: analgesici oppioidi per dolore lieve-moderato; OMS gradino III: analgesici oppioidi per dolore da moderato a forte.

<sup>b</sup> OMS gradino III: analgesici oppioidi per dolore da moderato a forte disponibili in Italia al momento dello studio. CI, Intervallo di Confidenza; OMS, Organizzazione Mondiale della Sanità.

La somministrazione di una terapia di base adeguata con analgesici oppioidi rappresenta un obiettivo non solo per i pazienti oncologici ma, in generale, per tutti i pazienti con patologie croniche caratterizzate da dolore costante e intenso.

Da stime derivate da un censimento condotto nel 2006 si rileva che circa il 60% dei malati terminali oncologici e la maggioranza di quelli non oncologici (~99%) non hanno

accesso alla rete delle cure palliative<sup>(3)</sup>. Ciò fa ipotizzare con molta probabilità un insufficiente trattamento del sintomo dolore, non solo nei malati oncologici ma anche in quelli che giungono al termine della vita per patologie non oncologiche, dopo anni di sofferenza.

I numerosi interventi normativi approvati a partire dal 1999 dal Ministero della Salute hanno senz'altro contribuito a determinare un trend di crescita nello sviluppo della rete di cure palliative italiana e nell'utilizzo degli oppioidi, anche se la strada da percorrere per assicurare un'adeguata assistenza a tutti i malati che necessitano di un approccio concreto ed efficace al dolore ha ampi spazi di miglioramento.

Infatti, se dal punto di vista legislativo si osserva un sempre più facile accesso agli analgesici oppioidi<sup>(6,7)</sup> e dal punto di vista medico si registra un aumento di prescrizioni, la sfida più importante sembra essere quella di eliminare o, quanto meno, ridurre le barriere di carattere culturale, quando presenti, al fine di garantire sempre il diritto degli individui di alleviare la propria sofferenza.

Da un punto di vista prettamente clinico, l'utilizzo di analgesici oppioidi nei pazienti con malattia inguaribile in fase avanzata sottoposti a terapia analgesica è caratterizzato da alcuni effetti collaterali generalmente controllabili e gestibili, se opportunamente riconosciuti e monitorati.

Il più comune e persistente effetto collaterale di questi farmaci è la "costipazione indotta da oppioidi" (CIO), che si manifesta a causa del legame degli oppioidi con specifici recettori  $\mu$  periferici, situati a livello intestinale. La conseguenza è rappresentata dalla riduzione della motilità intesi-

nale e delle attività secretorie associate<sup>(8,9)</sup>, con conseguente formazione di feci dure e secche<sup>(10-12)</sup>.

Poiché questa condizione esercita nella maggior parte dei soggetti un impatto altamente negativo sulla qualità della vita, è necessario intraprendere terapie efficaci per contrastare la costipazione nei malati, rendendo possibile un'evacuazione almeno ogni 1-2 giorni<sup>(11)</sup>.

Altrettanto importante è definire in modo unico e condiviso cosa si intenda per "costipazione", trattandosi sia di una definizione con interpretazioni e valenze transculturali differenti sia di un sintomo comune a malattie molto diverse l'una dall'altra.

Poiché nei pazienti trattati con oppioidi la costipazione è una condizione spesso persistente, il suo trattamento deve essere pianificato a lungo termine e prevedere un approccio multifattoriale: deve essere previsto sia l'adeguamento della dieta e dello stile di vita, naturalmente nell'ambito delle possibilità di ogni singolo paziente, sia uno specifico supporto farmacologico.

I trattamenti farmacologici oggi disponibili per il controllo della CIO si basano sull'impiego dei lassativi convenzionali (lassativi idrofili, emollienti, osmotici e di contatto), che spesso però non garantiscono risultati accettabili in alcune tipologie di pazienti, ad esempio quelli sottoposti a cure palliative. Più recentemente sono stati sviluppati nuovi farmaci, come il metilnaltrexone<sup>(14)</sup> o l'alvimopan<sup>(15)</sup>, specificamente indicati per gestire la costipazione da oppioidi o secondaria a ileo paralitico.

Al fine di garantire un controllo del dolore soddisfacente e duraturo per tutti i pazienti, soprattutto per quelli affetti da

#### Meccanismo d'azione degli analgesici oppioidi<sup>(13)</sup>

Con il nome di oppioidi si classificano molecole endogene come le endorfine, le encefaline e le dinorfine, che agiscono selettivamente sui recettori per gli oppioidi di tipo  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$ . Gli analoghi esogeni delle molecole sopra descritte, ad esempio la morfina, agiscono prevalentemente sui recettori  $\mu$ , presenti nel sistema nervoso centrale, in quello periferico e nel tratto gastroenterico. È noto che gli agonisti dei recettori  $\mu$  influenzano la funzionalità del tratto intestinale con differenti meccanismi, agendo sia a livello del sistema nervoso centrale (se somministrati per via intratecale rallentano la motilità e diminuiscono le secrezioni intestinali) sia perifericamente, a livello dei plessi nervosi situati nella muscolatura del tratto gastroenterico. Si ritiene che, in seguito all'azione periferica degli oppioidi, venga bloccato il rilascio dell'acetilcolina da parte dei neuroni eccitatori che innervano lo strato muscolare longitudinale del tratto gastroenterico, determinando una riduzione del tono muscolare. Inoltre, gli oppioidi determinano un aumento del tono di particolari cellule muscolari, dette "circolari", presenti a livello gastroenterico, contribuendo all'effetto finale di aumento della contrazione intestinale segmentale e di diminuzione del movimento propulsivo. È inoltre dimostrato che gli oppioidi riducono in modo diretto le secrezioni intestinali. La conseguenza principale di questo effetto è costituita da un rallentamento della progressione del contenuto intestinale, con aumento del riassorbimento passivo della quota liquida e formazione finale di feci dure e secche.

dolore cronico e severo, risulta importante seguire raccomandazioni basate sull'evidenza clinica ed essere continuamente aggiornati sulle più recenti conoscenze in termini di approccio terapeutico e di disponibilità e utilizzo di nuove molecole farmacologiche. Ciò vale non solo per quel che riguarda l'efficacia delle molecole antalgiche e le vie di somministrazione, ma anche per l'incidenza degli effetti collaterali collegati all'utilizzo dei farmaci e per il loro controllo.

## 2. IDENTIFICAZIONE DEL PAZIENTE CON CIO

L'identificazione del paziente con CIO è un importante compito dei sanitari, soprattutto dei medici e degli infermieri, nella gestione del paziente con dolore cronico in trattamento con analgesici oppioidi. Ogni anno sono infatti numerosi i pazienti che necessitano di terapia del dolore con analgesici oppioidi. Tra questi, uno spazio importante è occupato dai malati terminali affetti da neoplasia in fase avanzata e terminale di una malattia non più controllabile dai trattamenti etiologici<sup>(2)</sup>, dai pazienti con patologie inguaribili in fase evolutiva dell'apparato respiratorio (ad es. per gravi Broncopneumopatie Cronico Ostruttive-BPCO), cardio-circolatorio (ad es. miocardiopatie dilatative), renale, epatico (ad es. cirrosi), del sistema nervoso centrale e periferico (ad es. SLA e malattie del motoneurone). Altre tipologie di malati inguaribili in fase avanzata nei quali possono essere utilizzati oppioidi per controllare i sintomi principali, sono alcune malattie metaboliche (ad es. diabete) e infettive (ad es. infezioni da HIV)<sup>(16)</sup>. Vanno infine considerati i numerosi malati appartenenti a categorie tra loro eterogenee, per tipologia e fascia di età: ad esempio, quelli affetti da demenze (malattia di Alzheimer) e i minori affetti da malattie inguaribili (congenite e acquisite), calcolati in circa 11.000 nel nostro Paese.

Ai malati sopra elencati, che potrebbero essere inseriti con efficacia in una rete assistenziale di cure palliative, vanno aggiunte le centinaia di migliaia affetti da patologie dolorose croniche non oncologiche, definite comunemente ma in modo improprio di "*dolore benigno*", in particolare quelli affetti da gravi algie dell'apparato osteo-artro-muscolare<sup>(17)</sup>. Nei pazienti appartenenti alle categorie precedentemente citate numerose concause possono aumentare il rischio di comparsa di stipsi; oltre agli effetti diretti degli analgesici

oppioidi, concorrono infatti alla sua comparsa la riduzione di autonomia del paziente secondaria allo stato avanzato di malattia, in relazione ad esempio alla fatigue e al dolore, e le sue conseguenze: in particolare, va considerata la possibilità di istituzionalizzazione del malato, con ricovero in ospedale, in strutture socio-sanitarie e, negli ultimi anni, in hospice, grazie all'aumento numerico esponenziale che queste strutture stanno avendo anche in Italia<sup>(3)</sup>.

In medicina palliativa la costipazione rappresenta il terzo più frequente effetto collaterale<sup>(18)</sup>.

Inoltre, l'elevata prevalenza della costipazione è spesso legata ad altri fattori concomitanti connessi alla malattia, tra cui ricordiamo la disidratazione, l'ipokaliemia, la presenza di cause meccaniche e di fattori psicologici. Va inoltre tenuto presente che l'incidenza della stipsi è correlabile sia al tipo di oppioide utilizzato, sia alla durata del trattamento sia, infine, alle specificità individuali, correlabili al patrimonio genetico, all'espressione recettoriale e all'eterogeneità della popolazione trattata<sup>(19)</sup>.

Nonostante che nella popolazione generale la prevalenza di stipsi sia elevata (Tabella 2) e che, secondo diversi Autori<sup>(18, 20-23)</sup> lo sia in particolare nei pazienti in cure palliative, essa è sicuramente molto sottostimata da un punto di vista clinico.

**Tabella 2.** Risultato di un'indagine europea atta a misurare la frequenza dei sintomi di stipsi (%) nella popolazione<sup>(24)</sup>.

Caratteristica	Francia	Germania	Italia	Spagna	GB
A. Sensazione di stipsi	19	10	23	17	6
B. Uso lassativi	19	20	20	20	19
A + B + C	7	4	8	6	2
C + < 2 evacuazioni/7 gg	0,5	0,2	1,4	0,9	0,4

Uno studio clinico prospettico, condotto su 498 pazienti con cancro avanzato, riporta che la terapia lassativa si rendeva necessaria nell'87% dei pazienti che assumevano oppioidi forti e nel 74% di quelli che assumevano oppioidi deboli<sup>(21)</sup>. La Tabella 3 fornisce un quadro attuale della situazione italiana: meno della metà dei pazienti con malattia in fase avanzata riceve una terapia contro il dolore a base di analgesici oppioidi e su un campione di circa il 50% dei pazienti che ricevono oppioidi sviluppando CIO circa la metà non risultava adeguatamente controllata al fine di ridurre o eliminare la sintomatologia tipica della stipsi.

**Tabella 3.** Stima della prevalenza della CIO nel paziente in fase avanzata di malattia in Italia.

Popolazione valutata	%	Soggetti interessati N	Fonte
Popolazione italiana (al 1 Gennaio 2008)	100	59.619.290	25
Pazienti deceduti per cancro	0,3	160.972	5
Pazienti con malattia avanzata, in terapia con oppioidi	45	72.437	5
Pazienti in terapia cronica con oppioidi che sviluppano CIO	50	36.219	26
Pazienti con CIO, non adeguatamente controllati con i lassativi	45	16.298	17

Una stima meno recente, effettuata nel 2001, riporta una percentuale di pazienti in terapia con analgesici oppioidi che non ottiene benefici soddisfacenti dalla terapia lassativa pari al 54%<sup>(11)</sup>, segno di un miglioramento nella gestione del paziente con CIO, ma anche di uno spazio da colmare con terapie lassative più adeguate.

Una tempestiva identificazione del paziente con stipsi, la costante valutazione della funzionalità intestinale durante la terapia e un adeguato supporto farmacologico ed educativo sono le principali regole da seguire nel trattamento di questi pazienti.

Va infine segnalato che la diagnosi di CIO debba essere formulata in presenza di una chiara evidenza di rapporto causale tra l'introduzione di un oppioide e la comparsa o il peggioramento della costipazione, diagnosticata e monitorata secondo i criteri di cui ai seguenti Capitoli 3 e 4. Si tratta però di una diagnosi non sempre differenziabile da quella generale di costipazione, a causa della multifattorialità di questo disturbo precedentemente descritta. È perciò evidente che ciò renda consigliabile un approccio terapeutico sequenziale, quale quello riportato nella figura 2.

### 3. CRITERI DIAGNOSTICI GENERALI NELLA COSTIPAZIONE

La valutazione della condizione clinica di costipazione si basa su due principali aspetti: la possibilità di misurare i sintomi e la percezione del paziente.

Il primo aspetto comporta la necessità di riferirsi a parametri misurabili, quali ad esempio la frequenza e le caratteristiche dell'evacuazione. Il secondo è invece legato a come il paziente vive il suo stato di sopravvenuta costipazione, generalmente rappresentato da una variazione delle funzionalità intestina-

le preesistente, e il grado di disagio ad essa associato<sup>(27)</sup>.

Al fine di diagnosticare la costipazione è necessario partire da una definizione precisa e condivisa. Il termine costipazione si riferisce alla difficoltà, o allo sforzo, nella produzione di feci e alla bassa frequenza di evacuazioni per un periodo di tempo prolungato. Ogni soggetto può dare soggettivamente un peso differente ai vari

aspetti menzionati e può inoltre collegare alla costipazione altri sintomi quali il dolore addominale, la sensazione di disagio durante l'evacuazione, la flatulenza, la distensione addominale (cd "gonfiore") o una sensazione di evacuazione incompleta<sup>(27)</sup>. A supporto dei professionisti sanitari sono disponibili indicazioni redatte da un gruppo di esperti (durante il Consenso di Roma III<sup>(28)</sup>) che per diagnosticare la stipsi cronica ha proposto la presenza di almeno due dei seguenti segni per almeno tre mesi, in assenza di trattamento con lassativi:

- sforzo nell'evacuazione;
- presenza di feci dure o fecalomi;
- sensazione di evacuazione incompleta;
- sensazione di ostruzione o blocco ano-rettale;
- necessità di ricorrere a manovre manuali per l'evacuazione;
- meno di tre evacuazioni alla settimana.

Inoltre alcuni pazienti potrebbero non riferire spontaneamente il sintomo di stipsi, ma anche in questi casi è fondamentale verificare la presenza di costipazione, valutando se l'evacuazione è inferiore a tre volte la settimana oppure monitorando la eventuale presenza dei segni sopra riportati<sup>(27)</sup>. In caso di conferma di stipsi, è necessario risalire alle cause della stessa e definirne l'impatto sul benessere generale del paziente.

Un suggerimento per i curanti è quello di compilare una lista di controllo (check list), ad esempio quella in Tabella 4, finalizzata a registrare tutte le informazioni importanti, utili per eseguire una corretta diagnosi.

In generale, con l'utilizzo di questi strumenti si dovrebbero ottenere informazioni, utili alla diagnosi, sulla frequenza e sulla consistenza delle evacuazioni, sui cambiamenti osservati dal paziente, sulla presenza di dolore associato all'evacuazione e di sensazioni di evacuazioni incomplete, sull'importanza

che il paziente dà alla stipsi e sul disagio o altri fattori psicosociali ad essa associati.

A completamento della diagnosi vanno anche verificate le concause che possono contribuire a determinare la stipsi, classificabili in due grandi categorie: cause organiche e cause funzionali (Tabella 5).

Dal punto di vista diagnostico è inoltre fondamentale verificare che non siano presenti occlusioni intestinali prima e/o durante la terapia. Il primo passo nella diagnosi è certamente costituito dalla raccolta dell'anamnesi, per passare poi a una visita medica completa che includa l'ispezione della zona anale e, se necessario, effettuare una valutazione radiografica o endoscopica (ad es. rettosigmoido-colonscopia)<sup>(27)</sup>. In caso di ostruzione, se quest'ultima è parziale, si dovrebbe somministrare al paziente un lassativo emolliente in ionoterapia; se invece l'ostruzione è totale non si dovrebbe somministrare alcun farmaco attivo contro la stipsi ma valutare l'indicazione di un trattamento chirurgico o di un approccio conservativo<sup>(27)</sup>.

La formulazione della diagnosi di costipazione, basata sull'attenta osservazione e valutazione dei fattori sopramenzionati, e l'identificazione di un corretto approccio terapeutico hanno l'obiettivo principale di contribuire il più possibile a mantenere un'accettabile "qualità di vita" per il paziente, in rapporto al suo stato generale di salute.

#### 4. VALUTAZIONE DEL PAZIENTE CON CIO

L'identificazione del paziente con costipazione è un aspetto clinico importante per i professionisti che si occupano di cure palliative. Oltre alla diagnosi iniziale, per poter valutare l'efficacia e la correttezza della scelta terapeutica impostata, è fondamentale anche il monitoraggio continuo della funzionalità

**Tabella 4.** Lista di controllo dei parametri più rilevanti da verificare in caso di sospetta stipsi<sup>(29)</sup>.

<b>Frequenza e consistenza delle evacuazioni</b>	
	Il paziente è continente o incontinente?
	Quanti giorni fa è avvenuta l'ultima evacuazione?
	Com'era la consistenza delle feci?
	Vi era presenza di sangue nelle feci?
	Vi era presenza di muco nelle feci?
<b>Variazione della funzionalità intestinale del paziente</b>	
	Il paziente riporta più costipazione del solito?
	L'ultima evacuazione è collegabile a recenti variazioni di abitudini alimentari o di stile di vita?
	Lo sforzo dell'evacuazione è aumentato rispetto al normale?
	È meno presente la necessità di evacuare rispetto alla situazione normale?
<b>Disagio e dolore</b>	
	L'evacuazione è dolorosa?
	Il paziente avverte disagio durante l'evacuazione?
	Il paziente sente lo stimolo ma non riesce a evacuare a causa di dolori dovuti al movimento delle feci o dolore nella zona rettale?
<b>Sensazione di evacuazione incompleta</b>	
	Il paziente avverte una sensazione di evacuazione incompleta?
<b>Importanza dell'evacuazione per il paziente</b>	
	Il paziente appare ansioso rispetto alla sua funzionalità intestinale?
	La presenza di stipsi determina preoccupazione o apprensione?
<b>Fattori ambientali con conseguenze sulla funzionalità intestinale</b>	
	Il paziente può evacuare con sufficiente intimità?
	Il paziente richiede assistenza per espletare le funzioni intestinali?
	Il paziente si sente sufficientemente a suo agio per espletare le funzioni intestinali?
	L'uso della padella causa sforzi anomali ed eccessivi durante l'evacuazione?
	Il paziente avverte una sensazione di instabilità (ad es. durante l'utilizzo della padella) tale da rendere disagiata o ineseguibile l'evacuazione?

**Tabella 5.** Schema delle più frequenti cause organiche e funzionali della costipazione in pazienti sottoposti a cure palliative<sup>(29)</sup>.

<b>Fattori iatrogeni e organici</b>	
Agenti farmacologici	Antiacidi, antiepilettici, antiemetici (antagonisti della serotonina), antipertensivi, antiparkinsoniani, anticolinergici, antidepressivi, antitussivi, antidiarroici (se usati in eccesso), chemioterapici (alcaloidi della vinca), diuretici (in presenza di disidratazione), ferro (somministrazione orale), analgesici oppioidi, neurolettici
Alterazioni metaboliche	Disidratazione (febbre, vomito, poliuria, scarsa ingestione di liquidi, diuretici), ipercalcemia, ipokaliemia, uremia, ipotiroidismo, diabete
Patologie neurologiche	Tumori cerebrali, patologie spinali, infiltrazioni del plesso sacrale, blocco del sistema nervoso autonomo (primario: come nel caso del morbo di Parkinson, della sclerosi multipla e delle patologie del motoneurone; secondario: come nel caso di tumori o diabete)
Anomalie anatomiche strutturali collegate o meno al dolore	Masse tumorali pelviche, fibrosi post irradiazione, condizioni ano-rettali dolorose (emorroidi, ragadi, ascessi perianali), dolore non controllato secondario alla massa neoplastica o non direttamente ad essa collegato (ad es. BTP o Dolore Episodico Intenso)
<b>Fattori funzionali</b>	
Alimentari e Dietetici	Riduzione dell'appetito, ridotto apporto alimentare, dieta povera di fibre, ridotto apporto di liquidi
Ambientali	Mancanza di intimità, disagio o necessità di assistenza
Altri fattori	Età avanzata, inattività, ridotta mobilità, allettamento, depressione, sedazione

intestinale e dei sintomi e segni collegati. La rilevazione costante permette inoltre il confronto fra gruppi di pazienti soggetti, la realizzazione di studi clinici e le metanalisi. A tal fine sono state validate alcune scale di valutazione della stipsi, tra cui la Constipation Assessment Scale (CAS)<sup>(30)</sup>, la Bristol Stool Form Scale<sup>(28)</sup> e la Constipation Visual Analog Scale<sup>(31)</sup>.

La CAS (Tabella 6), strumento atto ad accertare la presenza e il grado di severità della stipsi, è costituita da otto elementi per ognuno dei quali il paziente è invitato a fornire una risposta cercando una delle tre risposte possibili: nessun problema, qualche problema, problema grave. A ogni risposta è attribuito un valore numerico e la somma può variare da 0 (assenza di stipsi nella settimana precedente la valutazione) a sedici (presenza di stipsi severa).

**Tabella 6.** Constipation Assessment Scale (Scala di valutazione della costipazione)<sup>(30)</sup>.

Elemento	Nessuno	Qualche problema	Problema grave
Distensione o gonfiore addominale	0	1	2
Presenza di gas addominali	0	1	2
Minor frequenza dei movimenti intestinali	0	1	2
Perdita di feci liquide	0	1	2
Sensazione di pienezza o pressione rettale	0	1	2
Dolore rettale associato ai movimenti intestinali	0	1	2
Feci di dimensioni ridotte	0	1	2
Presenza dello stimolo ma incapacità di evacuare	0	1	2

Un aspetto importante della valutazione della costipazione nel paziente sottoposto a trattamento con analgesici oppioidi riguarda anche il rapporto tra medico/infermiere e paziente. Spesso infatti il paziente può pensare di non dover riferire il sintomo di stipsi per pudore o perché non importante, rendendo così difficile o inadeguata la diagnosi<sup>(26)</sup>.

Allo scopo di superare queste difficoltà, oltre a mettere in campo una attività educativa specifica per il paziente e/o la famiglia, si possono utilizzare strumenti di autovalutazione, che il paziente può compilare con il supporto o meno dei familiari consegnandoli ai sanitari in un secondo momento.

## 5. APPROCCIO TERAPEUTICO ALLA COSTIPAZIONE

L'approccio terapeutico alla costipazione e a quella indotta da oppioidi dovrebbe permettere la risoluzione o, quanto meno, l'alleviamento dei sintomi e del disagio ad essa collegati.

Gli obiettivi principali sono:

- riportare il paziente alla sua funzionalità intestinale abituale o ad un livello almeno accettabile;
- eliminare o ridurre le sensazioni di dolore e disagio associate alla costipazione, in rapporto alle condizioni generali del paziente;
- permettere al paziente di riacquistare il maggior livello di autonomia possibile per ciò che riguarda la funzionalità intestinale e l'evacuazione;
- considerare le preferenze individuali;
- prevenire la comparsa di altri sintomi gastrointestinali come nausea, vomito o dolore addominale.

Gli obiettivi sopra elencati devono essere raggiunti sulla base delle caratteristiche del paziente e del risultato che si vuole ottenere avvalendosi delle misure preventive e/o curative più adatte<sup>(27)</sup>.

Un primo approccio può riguardare l'introduzione di cambiamenti nella dieta e nelle abitudini alimentari del paziente, anche se spesso queste misure risultano inadeguate per i pazienti con stipsi iatrogena, come nel caso della CIO.

In questi casi è indicato ricorrere all'utilizzo di farmaci che aiutino il paziente a ridurre o a risolvere la stipsi. Si preferisce iniziare con farmaci somministrabili per via orale, possibilmente caratterizzati da gusto accettabile o gradevole, con il miglior profilo di tollerabilità valutati in base alle caratteristiche del paziente, e che siano efficaci contro la stipsi ma che siano caratterizzati dal minor rischio possibile di causare diarrea e, punto estremamente importante per alcuni pazienti, che possano essere assunti il minor numero di volte possibile nell'arco della giornata con una quantità di liquidi accettabile per le condizioni del paziente.

Fino ad oggi la scelta di elezione in medicina palliativa è stata rappresentata dall'impiego di diverse categorie di lassativi, che rappresentano la classe di farmaci di riferimento contro la stipsi.

A seconda del meccanismo d'azione, i lassativi possono essere distinti in:

- **LASSATIVI "IDROFILI" o "DI MASSA"** (Tabella 7): Si tratta di sostanze sia di derivazione naturale, generalmente fibre vegetali, o di sintesi (ad es. carbossimetilcel-

lulosa o resine carbossiliche), con caratteristiche di indigeribilità e con la peculiarità di aumentare di volume in presenza di liquidi. Va segnalato che, nella classificazione ATC, quest'ultima tipologia di farmaci viene inserita tra i "Lassativi osmotici", di seguito analizzata, in quanto il meccanismo di azione è probabilmente "misto". Questi prodotti, inoltre, promuovono la crescita della normale flora batterica intestinale, aumentando ulteriormente la massa fecale e inducendo, di conseguenza, lo stimolo meccanico per la peristalsi. In caso di assunzione dei farmaci appartenenti a questa categoria, è fondamentale che il paziente beva durante la giornata una quantità di liquidi adeguata, aspetto di notevole importanza in molti pazienti assistiti in un programma di cure palliative o, comunque, in fase avanzata e terminale di malattia<sup>(32)</sup>.

L'effetto di questa categoria di lassativi è generalmente blando e lento: il risultato terapeutico compare in genere in un periodo compreso fra le 24 ore ed alcuni giorni dall'inizio della terapia.

- **LASSATIVI "OSMOTICI"** (Tabella 7): In questa classe di lassativi la presenza di ioni, in particolare ioni magnesio o di sodio, determina un richiamo di acqua nel lume intestinale per effetto osmotico, con la conseguenza di modificare la consistenza delle feci e di aumentare il volume del contenuto intestinale. Se assunti *per os*, l'effetto di questi lassativi si manifesta entro due ore dalla somministrazione. Se la via di assunzione è quella rettale, si può osservare una stimolazione della peristalsi in quindici minuti circa. L'uso dei lassativi osmotici può condurre ad alterazioni idro-elettrolitiche, con accumulo di magnesio in pazienti con insufficienza renale oppure un eccessivo carico di sodio nel caso dei pazienti ipertesi. Inoltre, si possono osservare effetti evacuativi incontrollati con un uso prolungato<sup>(32,33)</sup>.
- **LASSATIVI "EMOLLIENTI"** (Tabella 7): Si tratta di oli non assorbibili, che ammorbidiscono la massa fecale lubrificando la mucosa intestinale e facilitando il passaggio delle feci. Non vanno assunti in concomitanza dei pasti, perché l'olio minerale può impedire l'assorbimento delle vitamine liposolubili e, nel contempo, ritardare lo svuotamento gastrico<sup>(34)</sup>.  
La somministrazione di queste sostanze necessita di una particolare attenzione nel paziente disfagico al fine di

evitare la penetrazione di gocce di olio a livello intralaringeo e l'inalazione di lipidi nell'albero respiratorio, con possibile comparsa di una polmonite.

L'effetto terapeutico di questi agenti si manifesta entro sei-otto ore. Sono generalmente preferiti per contrastare la fase acuta della stipsi, in presenza di masse fecali dure, mentre non si ottengono risultati ottimali nel trattamento cronico della stipsi<sup>(33)</sup>.

- **LASSATIVI "STIMOLANTI" o "DI CONTATTO"** (Tabella 7): Questa classe di lassativi è caratterizzata da un'azione stimolante e irritante sulla mucosa intestinale che, in risposta al contatto delle molecole, aumenta la propria attività secretiva, con conseguente incremento del contenuto di acqua nel lume intestinale. Si tratta certamente della classe di lassativi più utilizzati, grazie alla loro efficacia. I pazienti e anche l'équipe assistenziale li preferiscono in caso di costipazione acuta o iatrogena (in particolare in seguito a terapia a base di oppioidi)<sup>(34)</sup>. Spesso, proprio in base alla efficacia, sono caratterizzati da un abuso nell'autoassunzione<sup>(2)</sup>.

I derivati di difenilmetano, fenolftealeina e bisacodile sono caratterizzati dalla comparsa di un'efficacia terapeutica estremamente variabile da un individuo all'altro, comunque con una latenza di effetto superiore alle 6 ore. Per i motivi sopra citati non dovrebbero essere utilizzati per più di 10 giorni<sup>(35)</sup>.

A causa dell'azione stimolante sul transito intestinale i Lassativi Stimolanti possono interferire con l'assorbimento di altri farmaci: pertanto è consigliabile lasciar trascorrere un intervallo di almeno 2 ore tra la somministrazione o l'assunzione del lassativo di contatto e quella di altri medicinali per via orale.

I derivati antrachinonici non vengono assorbiti nell'intestino tenue e vengono invece idrolizzati a livello del colon a formare la molecola attiva. Nonostante che siano state segnalate alterazioni funzionali e strutturali del colon ("colon atonico" in seguito a utilizzo prolungato)<sup>(35)</sup>, si tratta di farmaci che, se utilizzati correttamente, appaiono ben tollerati. Tuttavia, in individui che fanno uso cronico di questa classe di lassativi è frequente il rilievo di una pigmentazione reversibile della mucosa colica, definita *pseudomelanosis coli*, dovuta all'accumulo nella lamina propria e

sottomucosa di macrofagi contenenti quantità elevate di pigmento simil-lipofuscino<sup>(36)</sup>.

- **Nuovi farmaci: “TERAPIA TARGET”** (Tabella 7):

Si tratta di farmaci che agiscono in modo specifico e selettivo su alcuni target intestinali, in genere su siti di tipo recettoriale.

A breve sarà disponibile anche in Italia un farmaco innovativo per il trattamento della CIO nei pazienti con malattia avanzata e sottoposti a cure palliative. Si tratta del metilnaltrexone (Relistor<sup>TM</sup>)<sup>(14)</sup>, un'ammina quaternaria con scarsa capacità di passare la barriera ematoencefalica. Rappresenta il primo e unico farmaco mirato a contrastare l'effetto periferico degli oppioidi sul tratto gastrointestinale, senza interferire sull'assetto analgesico di questi nel sistema nervoso centrale. Dato il meccanismo d'azione, il farmaco è da considerarsi una “target therapy”, ovvero una terapia mirata alla rimozione della causa della costipazione che, nel caso della CIO, è iatrogena.

Metilnaltrexone è indicato per il ripristino della funzione intestinale nei pazienti con malattia avanzata trattati con oppioidi su base continua per alleviare il dolore. L'efficacia di metilnaltrexone nel trattamento della CIO nei pazienti assistiti in un programma di cure palliative è stata dimostrata in 2 studi di registrazione (studio 301<sup>(37)</sup> e studio 302<sup>(38)</sup>), nei quali sono stati arruolati rispettivamente 154 e 133 pazienti ricoverati in un hospice. In entrambi gli studi i pazienti trattati hanno avuto una risposta lassativa a 4 ore dalla singola dose di metilnaltrexone significativamente più alta rispetto a quelli trattati con placebo ( $p < 0,0001$ ) sia con il dosaggio di 0,15 mg/kg che di 0,3 mg/kg. Inoltre, dopo l'assunzione della seconda dose di metilnaltrexone (0,15 mg/kg), si è ottenuta una risposta terapeutica nel 52% dei pazienti, rispetto al 9% dei pazienti del gruppo placebo. Nello studio di Thomas<sup>(38)</sup> il metilnaltrexone ha dimostrato di mantenere una risposta lassativa significativamente superiore al placebo per le due settimane di trattamento. Per ciò che riguarda la tollerabilità del farmaco, negli studi clinici registrativi e negli studi di fase II, metilnaltrexone è risultato generalmente ben

tollerato. I più frequenti eventi avversi rilevati negli studi in doppio cieco sono stati il dolore addominale, la flatulenza e la nausea, soprattutto con il dosaggio maggiore.

Un altro farmaco, approvato dalla FDA statunitense con la sola indicazione del trattamento dell'ileo paralitico post-intervento chirurgico, è l'alvimopan (Entereg<sup>®</sup>)<sup>(15)</sup>, in grado di accelerare il ripristino della funzione intestinale normale nei pazienti adulti ospedalizzati sottoposti a chirurgia di resezione dell'intestino tenue e crasso.

In alcuni Paesi, è stata approvata la commercializzazione e l'utilizzo di un farmaco orale di associazione tra un oppioide, l'ossicodone, e un antagonista puro, il naloxone (Targin<sup>®</sup>). Di fatto si tratta di un approccio profilattico al problema della stipsi indotta da uno specifico oppioide, l'ossicodone, piuttosto che della terapia di una CIO già instauratasi, in relazione all'utilizzo di uno qualsiasi degli oppioidi utilizzati in commercio<sup>(39-41)</sup>.

## **6. EDUCAZIONE DEI PAZIENTI E DEI FAMILIARI**

Un aspetto importante per l'ottenimento di buoni risultati in ogni trattamento è rappresentato dalla collaborazione del paziente. Quando possibile, la comprensione dell'importanza del trattamento o delle conseguenze di una sua interruzione spontanea, insieme all'informazione sulla possibilità di sviluppare specifici effetti collaterali, possono giocare un ruolo determinante nella gestione del paziente e del suo percorso di trattamento. Al fine di predisporre raccomandazioni individualizzate, è necessario conoscere la personalità, le abitudini e le specifiche sensibilità di ogni paziente, cosicché la terapia abbia maggiori probabilità di successo<sup>(30)</sup>.

Nel caso della costipazione, ad esempio, esistono alcune regole che possono contribuire alla riduzione del rischio di stipsi in soggetti ad alto rischio, in particolare nei pazienti in trattamento con analgesici oppioidi.

I pazienti dovrebbero essere informati sulla necessità di incrementare l'assunzione di liquidi o di cibi ricchi di fibre e di incrementare l'attività fisica (quando possibile)<sup>(36)</sup>. Inoltre, il paziente dovrebbe essere incoraggiato a seguire con precisione la terapia prescritta, poiché la spontanea interruzione o la riduzione delle dosi o delle somministrazioni di lassati-

vi potrebbe avere conseguenze negative quali<sup>(3,17,26,30)</sup>:

- un uso discontinuo della terapia oppiacea a causa della costipazione, con riduzione del controllo del dolore;
- una riduzione del dosaggio degli oppioidi, con effetti analgesici sub-ottimali e ricomparsa o esacerbazione del dolore;
- ulteriori complicanze legate alla costipazione (occlusione fecale, diarrea paradossa, pseudo-ostruzione intestinale);
- necessità di ricorrere a manovre terapeutiche disostruttive (clistere o svuotamenti manuali) che determinano ulteriori complicazioni di tipo terapeutico e psicologico, quali:
  - interferenza nell'assorbimento di farmaci;
  - comparsa di nausea e vomito;
  - percezione delle manovre intrusive come lesive della propria dignità e ulteriore peggioramento della qualità della vita.

Un altro aspetto importante, spesso rilevante in pazienti sottoposti a trattamenti palliativi, è la collaborazione della

famiglia, spesso a supporto parziale o completo del paziente. Anche i componenti della famiglia devono essere informati e diventare "collaboratori" della équipe assistenziale in vari aspetti della cura del paziente, ad esempio nel riferire con correttezza i sintomi o nel seguire le prescrizioni e le modalità di somministrazione dei farmaci.

Anche nel caso di scelta di terapie da somministrarsi sotto controllo medico, ad esempio di infusioni per via endovenosa, è fondamentale che il paziente e la famiglia siano al corrente della terapia somministrata e siano attenti a identificare eventuali effetti collaterali o segni di non corretto funzionamento della terapia, al fine di aiutare il personale sanitario nel supportare al meglio il malato<sup>(36)</sup>.

## 7. TAVOLA SINOTTICA DEI DIFFERENTI TRATTAMENTI

**Tabella 7.** Tavola sinottica dei trattamenti farmacologici contro la costipazione.

Tipo	Meccanismo d'azione	Somministrazione	Molecole disponibili	Effetti collaterali/iatrogeni	Controindicazioni
Lassativi "idrofilo" o "di massa"	Aumentano il volume del residuo solido non assorbibile nell'intestino	È importante associare l'ingestione abbondante di liquidi, poiché l'insufficiente idratazione per via orale può causare il peggioramento della stipsi o addirittura indurre un'occlusione intestinale.	Derivati naturali:	Flatulenza, distensione addominale, impattamento fecale con creazione di fecalomi, occlusione gastrointestinale	Difficoltà alla deglutizione, atonia del colon, impattamento fecale, subocclusione od occlusione intestinale
			Metilcellulosa, Sterculia		
			Psyllium (Isphagula)	Rare reazioni allergiche	Stenosi pilorica, occlusione o subocclusione intestinale. Cautela nei pazienti con megacolon o megadolico-colon
			Derivati di sintesi:		
			Carbossimetilcellulosa	Ritenzione idrica	Iperensione, scompenso cardiaco, insufficienza renale
			Resine carbossiliche	Rilascio di ioni calcio nel tratto gastroenterico	Terapia concomitante con tetracicline
Lassativi "osmotici"	Disaccaridi non digeribili che esercitano un'azione osmotica, con richiamo di elevati volumi di fluidi nel lume intestinale e conseguente accelerazione del transito	Generalmente assunti quali preparazioni orali o rettali (clismi)	Salini:	Alterazioni idroelettrolitiche, infiammazione del colon-retto	Insufficienza cardiaca o renale
			Fosfato di sodio		
			Solfato di magnesio		
			Ipossido di magnesio	In soggetti con insufficienza renale possono verificarsi: blocco cardiaco, infarto del miocardio, insufficienza respiratoria, depressione del SNC	Affezioni cardio-vascolari, ridotta funzionalità renale, ipermagnesemia [Mg >2,5 mg/dl]
			Carboidrati non assorbibili:		
			Lattulosio	Nausea, vomito, flatulenze, crampi e diarrea, alterazioni elettrolitiche, disidratazione	Galattosemia e ostruzione intestinale
			Glicerina	Irritazione locale	Rare reazioni di ipersensibilità
			Sorbitolo	Sapore dolciastro, crampi addominali transitori, flatulenza	
Mannitolo					

Tipo	Meccanismo d'azione	Somministrazione	Molecole disponibili	Effetti collaterali/iatrogeni	Controindicazioni
Lassativi "emollienti"	Sono oli indigeribili che "lubrificano" le feci favorendo il transito intestinale	Preferibilmente da non assumere durante i pasti	Tensioattivi anionici:	Possono interferire con l'assorbimento delle sostanze liposolubili (vit. D, vit. E, vit. A, acidi grassi essenziali). Controindicato l'uso continuativo.	
			Docusati (di Na, Ca o K)	Diarrea, nausea, crampi addominali ed eruzioni cutanee. Possono aumentare la tossicità di altri farmaci come oli minerali, fenoltaleina e chinidina	Dolori addominali, nausea, vomito, ostruzione intestinale, problemi ereditari di intolleranza al fruttosio
			Olio di ricino e altri oli	Danni locali alla mucosa intestinale. Malassorbimento in caso di utilizzo prolungato. Rischio di inalazione di gocce di olio e polmoniti	Dolori addominali, nausea, vomito
			Paraffina liquida	Danni locali alla mucosa intestinale e irritazione del retto e dello sfintere anale. Malassorbimento in caso di assunzione prolungata	
Lassativi "stimolanti" o "di contatto"	Aumentano la peristalsi e le secrezioni intestinali	A causa di una possibile interazione con altri farmaci in forma orale, è preferibile la somministrazione a distanza dalla assunzione di altri farmaci (almeno 2 ore)	Derivati del difenilmetano (fenoltaleina, bisacodile)	"Discomfort" addominale (incluso dolore addominale e crampi) e diarrea. In caso di sovradosaggio: disidratazione, perdita di elettroliti	
			Derivati dell'antrachinone (senna, cascara, aloe, frangula e rabarbaro)	Eccessivo effetto lassativo e dolori addominali	Dolori addominali, nausea, vomito. Sospetta ostruzione intestinale
Terapia "target" (antagonisti periferici degli oppioidi)	Antagonizzano gli effetti degli oppioidi sugli specifici recettori periferici (recettori $\mu$ ) presenti nel tratto gastro-intestinale	Metilnaltrexone (Relistor™) è disponibile in forma iniettabile sottocutanea	Metilnaltrexone (Relistor™) (Costipazione indotta da oppioidi in malattia avanzata)	Dolore addominale, flatulenza, nausea, diarrea, vertigini	Ipersensibilità al principio attivo o agli eccipienti. Sospetta ostruzione intestinale.
		Alvimopan (Entereg™) è disponibile in formulazione orale	Alvimopan (Entereg™) (ileo postoperatorio in interventi intestinali)	Bassi livelli plasmatici di calcio, anemia, stipsi, dolore addominale, gas	Somministrazione di oppioidi a dosi terapeutiche per più di 7 giorni consecutivi prima dell'assunzione di Alvimopan
		Ossicodone + Naloxone (Targin®)	Prevenzione della stipsi da ossicodone	Da approfondire	Da approfondire

## 8. MONITORAGGIO E FOLLOW-UP

I pazienti trattati in un corretto programma di cure palliative, in considerazione della evolutività della malattia e del progressivo peggioramento delle condizioni di salute, devono essere tenuti sotto costante controllo clinico. La verifica delle condizioni del paziente non dovrebbe essere effettuata solo all'inizio della terapia con analgesici oppioidi, ma la valutazione andrebbe ripetuta durante tutto il decorso clinico, al fine di verificare che la funzione intestinale rimanga a un livello accettabile per il paziente (Figura 2). Durante ogni valutazione clinica da parte dell'équipe assistenziale, l'effetto della terapia farmacologica dovrebbe essere rivalutato e confermato.

Se la terapia risultasse parzialmente o completamente insufficiente, oppure causa di effetti collaterali o tossicità, l'approccio terapeutico dovrebbe essere modificato in base alle nuove condizioni o sintomatologie, con l'obiettivo di raggiungere l'effetto terapeutico desiderato con la migliore tollerabilità da parte del malato.

Va comunque ricordato che, nel malato in fase avanzata e terminale trattato con cure palliative, la terapia contro la costipazione deve essere interrotta quando le condizioni del paziente siano tali da rendere il trattamento "futile", non in grado cioè di offrire risultati utili al miglioramento delle condizioni cliniche e alla qualità di vita del malato. Ciò avviene ad esempio, quando l'aspettativa di vita è di pochi giorni<sup>(27)</sup>.

## 9. CONCLUSIONI

Il progresso in medicina è un processo fondamentale per poter fornire a ogni tipo di paziente una cura adeguata al suo stato di salute. Si raggiunge grazie alla continuità nella ricerca, sia di base che clinica, alla applicazione della prevenzione, del corretto iter diagnostico ed alla scelta del trattamento più indicato. In particolare, andrebbero utilizzati farmaci sempre più specifici e selettivi e caratterizzati da un miglior profilo di tollerabilità. Il processo si completa inoltre con l'approfondimento delle conoscenze sugli approcci terapeutici non farmacologici, adattandone ed ottimizzandone l'uso per ogni tipologia di paziente. Il progresso si ottiene grazie all'aggiornamento costante del personale sanitario, in particolare di quello medico e infermieristico, e, infine, attraverso l'educazione sanitaria dei pazienti e delle famiglie.

In tutti i settori della medicina è un dovere del medico fornire al paziente, quando possibile, una cura risolutiva. Inoltre medici e infermieri devono essere preparati e sempre pronti a fornire al malato e alla sua famiglia il supporto più adeguato per affrontare una malattia cronica o la fase finale della vita.

Per raggiungere questi obiettivi, i sanitari devono poter utilizzare liberamente tutti gli strumenti terapeutici a disposizione, ad esempio la morfina e i suoi derivati nel caso di presenza di dolore.

Purtroppo è noto che l'utilizzo di alcuni farmaci fondamentali per il controllo dei sintomi, ad esempio gli oppioidi, viene spesso frenato dalla presenza di barriere culturali, presenti soprattutto in certi Paesi, ad esempio alcuni (tra i quali l'Italia) situati nell'area mediterranea. Da ciò si evince quanto sia necessario uno sforzo educativo a tutti i livelli per modificare questo atteggiamento, gravemente lesivo dello stato di salute dei malati.

Vi sono poi sintomi differenti dal dolore, ma caratterizzati da elevata incidenza e prevalenza durante il decorso clinico dei malati in fase avanzata e terminale di malattia oppure in quelli affetti da una patologia dolorosa cronica severa. Ad esempio, i sintomi e i segni riferibili al tratto gastroenterico non sono attualmente caratterizzati da diagnosi, monitoraggio e trattamento ottimali. Ciò è causa di un peggioramento della qualità di vita dei malati e delle loro famiglie.

È infatti necessario prendere coscienza da parte di tutti che il trattamento sub-ottimale, o addirittura assente, di alcuni sintomi e/o segni può avere conseguenze negative sull'intero percorso di cura o di supporto, causando circoli viziosi diagnostico/terapeutici, alla base dell'escacerbarsi di sintomi e/o all'instaurarsi di comportamenti assistenziali errati.

In particolare la costipazione indotta da oppioidi (CIO), generalmente inserita in un quadro clinico già complesso ed estremamente variegato, necessita di una sempre maggior considerazione, al pari di numerose altre manifestazioni patologiche del malato trattato in un programma di cure palliative.

Nel caso della costipazione indotta da oppioidi, pertanto, gli interventi precedentemente descritti in modo schematico rappresentano l'approccio attualmente ritenuto migliore.

Come già precedentemente ricordato, si tratta di passare dalla identificazione della presenza della problematica, alla valutazione della sua entità, alla realizzazione di interventi preventivi e alla scelta di una corretta terapia.

La possibilità di disporre di farmaci ad azione sempre più selettiva, in particolare di quelli attivi a livello recettoriale, rende la terapia il più possibile mirata (terapia target) ed adeguata alle caratteristiche del paziente, migliorando il profilo di effectiveness.

Infine, in questi pazienti è di fondamentale importanza effettuare il monitoraggio e il follow-up della CIO durante tutto il decorso clinico, poiché il quadro clinico è mutevole nel tempo.

Comunemente ad altri settori delle cure palliative, il costante aggiornamento di tutto il personale sanitario e l'educazione di tutte le figure coinvolte nel processo di assistenza, cura e supporto di questi pazienti rappresentano lo strumento fondamentale per raggiungere l'obiettivo finale di garantire maggior dignità e una migliore qualità di vita a ogni individuo malato e ai suoi familiari.

**Figura 2.** Diagramma di flusso terapeutico e di valutazione della soddisfazione del paziente<sup>(adattato da 27)</sup>.

**Valutazione dello stato del paziente (attività continuativa):**

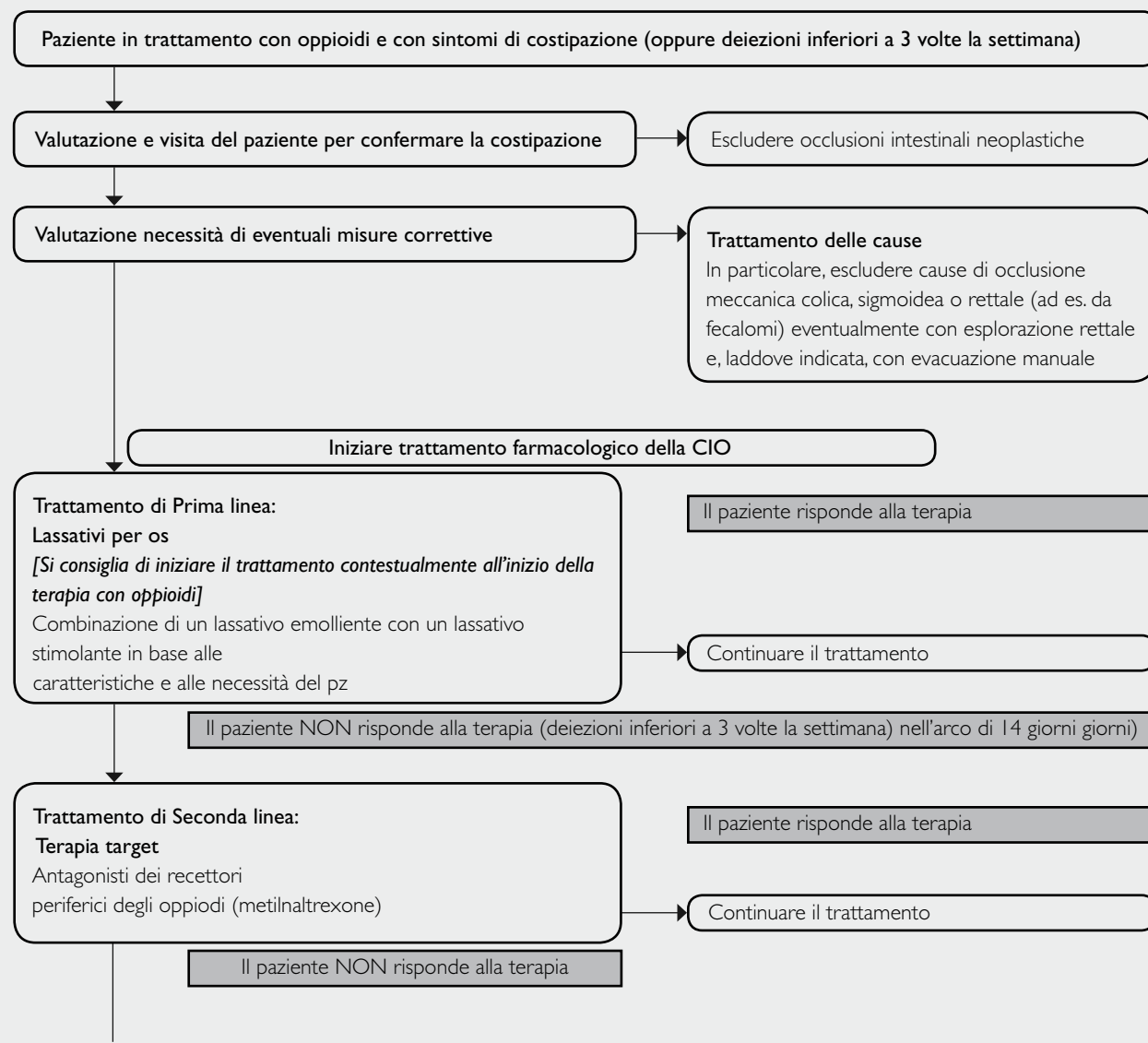
- Verifica della soddisfazione del paziente sulla sua funzionalità intestinale – Utilizzo di una checklist (ad es. Tabella 4)
- Valutazione del cambiamento (miglioramento o peggioramento della funzionalità intestinale)
- Valutazione dell'esistenza di fattori di rischio per la stipsi
- Prevenzione della probabile costipazione da oppioidi con profilassi farmacologica
  - Profilassi con lassativi

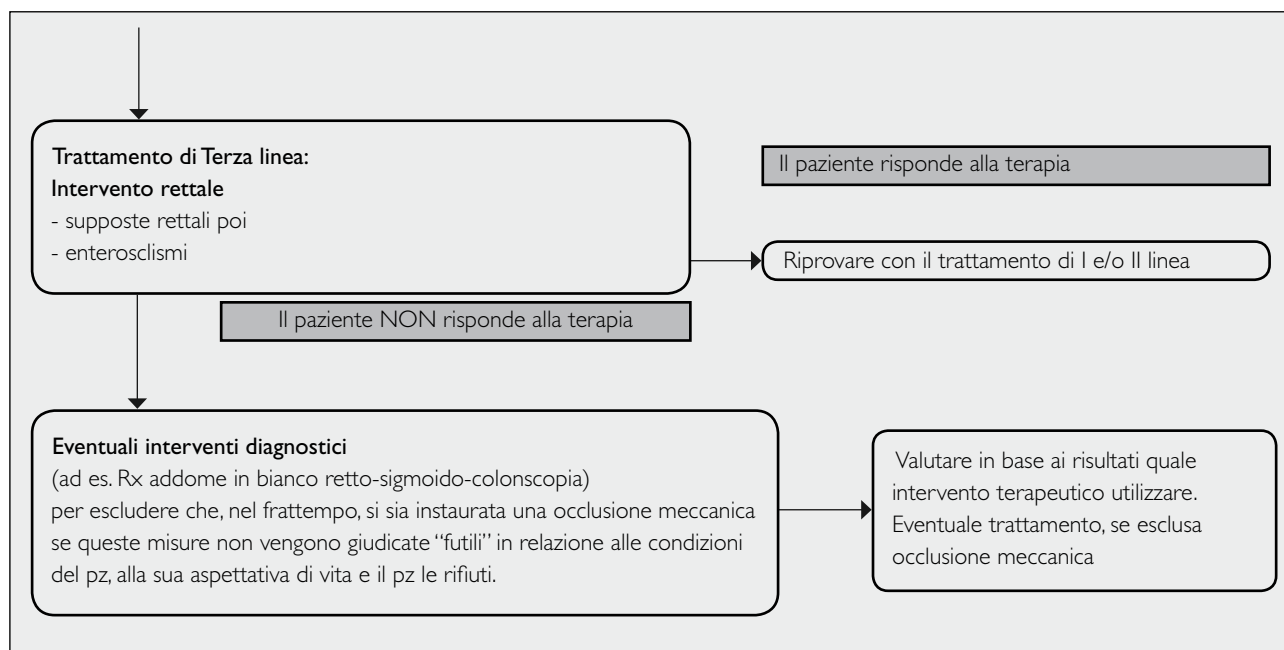
**Educazione del paziente:**

Training informativo al paziente per modificare il proprio stile di vita in base alle necessità e alle condizioni di salute individuali:

- Aumentare l'assunzione di liquidi
- Favorire attività fisica
- Assicurarsi che siano presenti condizioni confortevoli per la defezione

**Indicazioni per il Trattamento della CIO**





## 10. BIBLIOGRAFIA

- World Health Organization. *Cancer Pain Relief*. 2nd Ed. Geneva WHO; 1996.
- Quigley C. *The role of opioids in cancer pain*. *BMJ* 2005; 331: 825-829.
- Zucco F. *Hospice in Italia. Prima rilevazione ufficiale. Italian Hospice Network, 2006* ([http://www.sicp.it/documenti\\_publici/documenti\\_sicp/Monografia\\_Hospice\\_Italia.pdf](http://www.sicp.it/documenti_publici/documenti_sicp/Monografia_Hospice_Italia.pdf)).
- Ministero della Salute. *Documento Programmatico del Comitato sulle Cure Palliative*, <http://www.ministerosalute.it/dettaglio/pdPrimoPiano.jsp?sub=2&id=109&area=ministero%09%09%09&colore=2&lang=it>
- Costantini M, Ripamonti C, Beccaro M et al. *Prevalence, distress, management, and relief of pain during the last 3 months of cancer patients' life. Results of an Italian mortality follow-back survey*. *Ann Oncol* 2009 Jan 22. [Epub ahead of print].
- Legge n. 12 "Norme per agevolare l'impiego dei farmaci analgesici oppioidi nella terapia del dolore", 8 Febbraio 2001.
- Decreto Ministeriale. "Approvazione del ricettario per la prescrizione dei farmaci di cui all'allegato III-bis al decreto del Presidente della Repubblica del 9 ottobre 1990, n. 309, introdotto dalla legge 8 febbraio 2001, n. 12", 4 Aprile 2003.
- Holzer P. *Treatment of opioid-induced gut dysfunction*. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16(2): 181-194.
- Mehendale SR, Yuan CS. *Opioid-induced gastrointestinal dysfunction*. *Dig Dis* 2006; 24(1-2): 105-112.
- De Luca A, Coupar IM. *Insights into opioid action in the intestinal tract*. *Pharmacol Ther* 1996; 69(2): 103-115.
- Pappagallo M. *Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction*. *Am J Surgery* 2001; 182(5A Suppl): 11S-18S.
- Herndon CM, Jackson KC 2<sup>nd</sup> e Hallin PA. *Management of opioid-induced gastrointestinal effects in patients receiving palliative care*. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 240-250.
- Andrani A. *La disfunzione intestinale indotta dagli oppioidi. Una recente review*. *Progettoasco* 2008; 26 (Art. 2). [Articolo originale: "Thomas J. Opioid-Induced Bowel Dysfunction. *J Pain Sympt Manag* 2008; 35(1): 103-113.]
- Relistor™ (metilnaltrexone). *Prescribing Information (US)*, <http://www.wyeth.com/content/showlabeling.asp?id=499>
- Entereg® (alvimopan). *Prescribing Information (US)*, [http://us.gsk.com/products/assets/us\\_entereg.pdf](http://us.gsk.com/products/assets/us_entereg.pdf).
- Kalso E, Edwards JE, Moore RA et al. *Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety*. *Pain* 2004; 112(3): 372-380.
- 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* 2008 Aug 18. [Epub ahead of print].
- Potter J, Hami F, Bryan T et al. *Symptoms in 400 patients referred to palliative care services: prevalence and patterns*. *Palliat Med* 2003; 17(4): 310-314.

19. Panchal SJ, Müller-Schwefe P, Wurzelmann JI et al. Opioid-induced bowel dysfunction: prevalence, pathophysiology and burden. *Int J Clin Pract* 2007; 61(7): 1181-1187.
20. Curtis EB, Krech R e Walsh TD. Common symptoms in patients with advanced cancer. *J Palliat Care* 1991; 7(2): 25-29.
21. Sykes NP. The relationship between opioid use and laxative use in terminally ill cancer patients. *Palliat Med* 1998; 12(5): 375-382.
22. Fallon M e O'Neill B. ABC of palliative care. Constipation and diarrhoea. *BMJ* 1997; 315(7118): 1293-1296.
23. Cook SF, Lanza L, Zhou X et al. Gastrointestinal side effects in chronic opioid users: results from a population-based survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1224-1232.
24. Stanghellini V, Reyniers G. A European survey of constipation and related behaviour in the general population. *Gastroenterology* 2000; 118: A720.
25. ISTAT <http://demo.istat.it/pop2008/index.html>
26. McMillan SC. Assessing and managing opiate-induced constipation in adults with cancer. *Cancer Control* 2004; 11(3 Suppl): 3-9.
27. Larkin PJ, Sykes NP, Centeno C et al. [European Consensus Group on Constipation in Palliative Care]. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. *Palliat Med* 2008; 22(7): 796-807.
28. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130(5): 1480-1491.
29. Sykes NP. Constipation and diarrhea. In: Doyle D, Hanks GWC, Cherny N, Calman K (eds), *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford: Oxford University Press, 2004. 483-96.
30. McMillan S, Williams FA. Validity and reliability of the Constipation Assessment Scale. *Cancer Nursing* 1989; 12(3): 183-188.
31. Goodman M, Low J, Wilkinson S. Constipation management in palliative care: a survey of practices in the United Kingdom. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29(3): 238-244.
32. Woolery M, Bisanz A, Lyons HF et al. Putting evidence into practice®: evidence-based interventions for the prevention and management of constipation in patients with cancer. *Clin J Oncol Nursing* 2008; 12(2): 317-337.
33. Mercadante S e Ripamonti C. *Medicina e Cure Palliative in Oncologia: Aspetti clinici, assistenziali e organizzativi*. 2002; 21: 193-201.
34. Joo S et al. Alterations in colonic anatomy induced by chronic stimulant laxatives: the cathartic colon revisited. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26(4): 283-286.
35. Villanacci V, Bassotti G, Cathomas G et al. Is pseudomelanosis coli a marker of colonic neuropathy in severely constipated patients? *Histopathology* 2006; 49(2): 132-137.
36. Carty SL. Constipation as a side effect of opioids. *Oncol Nurs Forum* 1994; 21: 739-745.
37. Slatkin N, Thomas J, Lipman AG et al. Methylaltraxone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncol* 2009; 7(1): 39-46.
38. Thomas J, Karver S, Cooney GA et al. Methylaltraxone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008; 358(22): 2332-2343.
39. Mueller-Lissner S et al. Oral prolonged-release oxycodone/naloxone combination reduces opioid induced bowel dysfunction in chronic pain patients. Poster 1134, 4th World Congress of the World Institute of Pain, Budapest, 2007, 25-28.
40. Hoop M et al. The combination of naloxone with prolonged release (PR) oxycodone is able to reduce opioid-induced constipation. Results of clinical study. *Drug Data Rep* 2007; 29(2): 109.
41. Hopp M et al. Influence of an addiction of naloxone to prolonged release (PR) oxycodone on the analgesic efficacy. Results of a clinical study. *Drug data Rep* 2007; 29(2): 109.