

## Naloxone peghilato nel trattamento della stipsi resistente indotta da oppioidi in pazienti oncoematologici: un caso clinico

GREGORIO ANTONIO BRUNETTI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Ematologica, Azienda Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma.

Pervenuto il 19 novembre 2018.

**Riassunto.** La disfunzione intestinale indotta da oppioidi comprende diversi disturbi gastrointestinali. Il più delle volte può essere altamente debilitante, deteriorando significativamente la qualità di vita dei pazienti. In particolare, la costipazione indotta da oppioidi (CIO) è il sintomo più frequente. Pertanto i pazienti con malattia oncoematologica necessitano di particolari attenzioni per tali sintomi invalidanti, prevenendoli se possibile con corretta valutazione della dieta, dell'età, delle abitudini intestinali, della storia di disturbi intestinali pregressi e degli effetti costipanti di altri farmaci concomitanti. Se queste misure non sono sufficienti a regolarizzare le funzioni intestinali, si può ricorrere a una terapia medica utilizzando lassativi comuni su base osmotica. La resistenza al trattamento con lassativi ad azione osmotica per più di tre giorni in paziente in terapia con oppioidi da almeno due settimane pone l'attenzione sull'utilizzo di diversi agenti approvati, come il naloxone peghilato (naloxegol). Riportiamo qui il caso clinico di un paziente trattato con questa nuova molecola sia per testarne l'efficacia sia per fugare ogni dubbio sulla possibilità di peggioramento di controllo del dolore legato al suo utilizzo.

**Parole chiave.** Lassativi, naloxegol, neoplasie oncoematologiche, oppioidi, stipsi.

### Introduzione

La disfunzione intestinale indotta da oppioidi comprende diversi disturbi gastrointestinali (per es., stipsi, nausea, gonfiore ed evacuazione incompleta con dolori addominali di tipo colico)<sup>1</sup>. Il più delle volte può essere altamente debilitante, deteriorando significativamente la qualità di vita dei pazienti. In particolare, la costipazione indotta da oppioidi (CIO) è il sintomo più frequente. Pertanto i pazienti con malattia oncoematologica, ad alto rischio di CIO<sup>2,3</sup>, necessitano di particolari attenzioni per tali sintomi invalidanti, prevenendoli se possibile con corretta valutazione della dieta, dell'età, delle abitudini intestinali, della storia di disturbi intestinali pregressi e degli effetti costipanti di altri farmaci concomitanti<sup>1,4</sup>. Se queste misure non sono sufficienti a regolarizzare le funzioni intestinali, si può ricorrere, per brevi periodi di tempo, a una terapia medica utilizzando lassativi comuni su base osmotica. La resistenza al

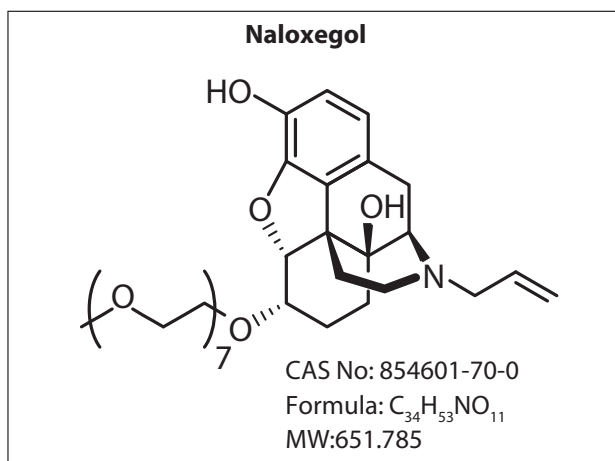
*Treatment of persistent opioid-induced constipation in patients with hematological malignancies: case report.*

**Summary.** Opioid-induced bowel dysfunction which comprises several other gastrointestinal complaints; could be highly debilitating, thus significantly deteriorating patients' quality of life. In particular, opioid-induced constipation (OIC) is the most frequent symptom. Therefore patients with haematological malignancies need special attention of these disabling symptoms, which should be prevented by a correct evaluation of diet, age, intestinal habits, history of prior bowel disorders as well as constipating effects of other concomitant medication. However the occurrence of OIC during treatment with opioids requires pharmacological interventions. If these measures are not sufficient to regulate intestinal functions, required to pharmacological interventions, can be used osmotic laxatives. New emerging approved agents such as naloxone pegylate (naloxegol) indicated for the treatment of opioid-induced constipation in adult patients who have had an inadequate response to osmotic laxatives for more than 3 days in patients on opioids for at least 2 weeks. Here we report the case of patient treated with this new molecule both to test its efficacy and to dispel any doubt about the possibility of worsening of pain control linked to the use of this new molecule.

**Key words.** Constipation, hematological malignancies, laxatives, naloxegol, opioids.

trattamento con lassativi ad azione osmotica per più di tre giorni in paziente in terapia con oppioidi da almeno due settimane, pone l'attenzione sull'utilizzo di diversi agenti approvati, come il naloxegol<sup>4,5</sup>, principio attivo utile per il trattamento della costipazione iatrogena in corso di terapia con oppioidi a lungo termine. Naloxegol è un derivato PEGilato del naloxone, antagonista dei recettori  $\mu$  per gli oppioidi, e agisce come antagonista periferico del recettore  $\mu$ -oppioidi nel tratto gastrointestinale, senza però interferire con gli effetti analgesici degli oppioidi. La PEGilazione riduce la permeabilità passiva di naloxegol e inoltre rende il composto un substrato per il trasportatore glicoproteina P (figura 1).

La sua minore permeabilità e l'aumentato efflusso attraverso la barriera-ematoencefalica, collegati alle proprietà del substrato P-gp, rendono minima la penetrazione nel sistema nervoso centrale (SNC). Grazie al suo meccanismo di azione riduce quindi gli effetti costipanti degli oppioidi senza



**Figura 1.** Struttura del naloxegol.

influire sugli effetti analgesici sul SNC mediati dagli oppioidi<sup>6,7</sup>.

Per la valutazione dei sintomi nei pazienti oncoematologici abbiamo usato strumenti validati, che rappresentano un metodo rapido e preciso per misurare l'evento e renderlo oggettivabile.

Per valutare la stipsi abbiamo usato la scala CAS (Constipation Assessment Score)<sup>8</sup>; per la valutazione della qualità di vita la scala MDASI (MD Anderson Symptom Inventory Core)<sup>9</sup> per il dolore la scala di valutazione numerica<sup>10</sup>.

### Caso clinico

B.L., uomo di 79 anni, era seguito presso l'ambulatorio di Terapia del Dolore e Cure Palliative, per grave sintomatologia dolorosa in mieloma multiplo.

Il paziente durante la visita ambulatoriale di controllo mostrava un dolore controllato (NRS 1) trattato

con oppioidi a lento rilascio (ossicodone+naloxone 10 mg) associati a un farmaco antinfiammatorio non steroideo (ibuprofene 600 mg) due volte al giorno. Il paziente soffriva di stipsi grave (CAS 10) evacuando una volta a settimana.

La stipsi era trattata, con scarso successo, sia con lassativi osmotici (macrogol 1 bustina la sera) sia con stimolanti la mobilità intestinale (senna 2 cp la sera). Inoltre, il paziente per evacuare si aiutava con purganti a base di supposte di glicerolo con importante dolore nel momento della defecazione (NRS 8).

Per la presenza di tali dolori veniva prescritta terapia con oppioidi a rapido rilascio (fentanil 100 µg al bisogno) e lo stesso trattamento veniva utilizzato per episodici dolori (BreakThrough cancer Pain - BTcP) che affliggevano il paziente circa due volte al giorno.

Al momento della visita veniva dato un questionario sulla qualità della vita, che evidenziava un MDASI-CORE mediano pari a 3.

Pertanto la terapia del dolore restava invariata associando lo stesso fans (ibuprofene) a un oppioide a lento rilascio quale il solo ossicodone e vennero sospesi tutti i lassativi, iniziando al contempo naloxegol al dosaggio di 25 mg die la mattina.

Nella successiva visita, dopo sole 72 ore (T1) veniva già risolta la stipsi e il paziente evacuava ogni 48 ore (CAS pari a 2).

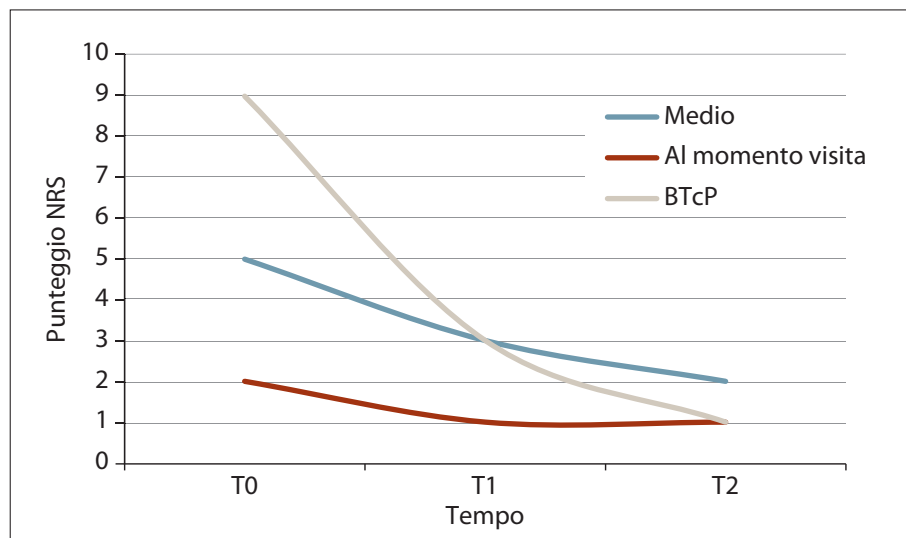
Gli episodi di BTcP si riducevano sia come frequenza (1 volta al giorno) sia come intensità (NRS 6) e cosa importante scomparivano i dolori legati all'atto della defecazione.

Anche la qualità di vita migliorava con MDASI-CORE mediano pari a 1.

Dopo sette giorni (T2) dall'inizio del trattamento il paziente evacuava sempre ogni 48 ore, ma si metteva in evidenza un ulteriore miglioramento della stipsi (CAS 0).

Il dolore basale restava ben controllato NRS 1 e scomparivano gli episodi di BTcP (figura 2).

La qualità di vita restava ottima con MDASI-CORE mediano pari a 1 (figura 3).



**Figura 2.** Punteggio NRS.

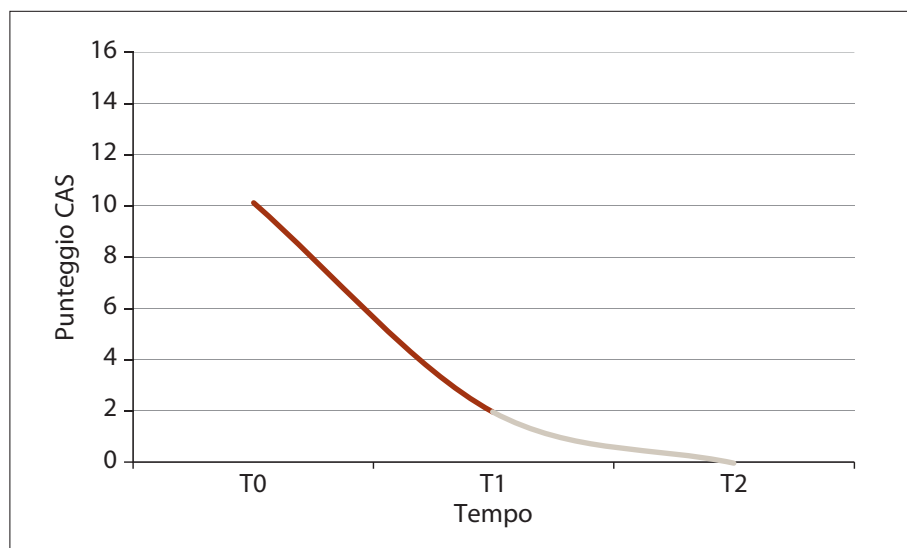


Figura 3. Punteggio CAS.

## Conclusioni

I risultati favorevoli osservati in questo caso clinico con risoluzione del quadro di grave stipsi dovrebbero sensibilizzare i colleghi ad approfondire la problematica e stimolare studi più ampi nel setting di oncoematologia. Una migliore conoscenza fisiopatologica potrebbe essere utile per identificare meglio i pazienti a rischio di CIO, la strategia più appropriata per la sua prevenzione e la gestione ottimale di questa complicanza iatrogena legata all'utilizzo degli oppioidi, la quale risulta disabilitante e fastidiosa e con grave impatto sulla qualità di vita del paziente.

Il naloxegol si è dimostrato un ottimo farmaco nel controllo della CIO, senza interferire con il controllo del dolore indotto dagli oppioidi. Inoltre, non sono stati registrati effetti collaterali attribuibili al naloxegol.

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

*Conflitto di interessi:* l'autore percepisce diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore - soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico-scientifico.

## Bibliografia

1. Prichard D, Norton C, Bharucha AE. Management of opioid-induced constipation. *Br J Nurs* 2016; 25: S4-5, S8-11.
2. Niscola P, Cartoni C, Romani C, et al. Epidemiology, features and outcome of pain in patients with advanced hematological malignancies followed in a home care program: an Italian survey. *Ann Hematol* 2007; 86: 671-6.
3. Niscola P, Tendas A, Scaramucci L, et al. Pain in malignant hematology. *Expert Rev Hematol* 2011; 4: 81-93.
4. Rao SS, Rattanakovit K, Patcharatrakul T. Diagnosis and management of chronic constipation in adults. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 295-305.
5. Holder RM, Rhee D. Novel oral therapies for opioid-induced bowel dysfunction in patients with chronic non-cancer pain. *Pharmacotherapy* 2016; 36: 287-99.
6. Yoon SC, Bruner HC. Naloxegol in opioid-induced constipation: a new paradigm in the treatment of a common problem. *Patient Prefer Adherence* 2017; 11: 1265-71.
7. Shelton KN, Clements JN. Naloxegol for managing opioid-induced constipation. *JAAPA* 2017; 30: 51-3.
8. McMillan SC, Williams FA. Validity and reliability of the constipation assessment scale. *Cancer Nurs* 1989; 12: 183-8.
9. Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS, et al. Assessing symptom distress in cancer patients: the M.D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer* 2000; 89: 1634-46.
10. Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain* 1986; 27: 117-26.

Indirizzo per la corrispondenza:  
Dott. Gregorio Antonio Brunetti  
Clinica Ematologica  
Azienda Policlinico Umberto I  
Sapienza Università di Roma  
Via Benevento 27/A  
00161 Roma  
E-mail: brunetti@bce.uniroma1.it