ARTICOLO ORIGINALE

Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia
2024;50:111-120; doi: 10.32050/0390-0134-N560



Gestione della OIC in pazienti con dolore non oncologico trattati con ossicodone-paracetamolo

Management of OIC in patients with non-oncological pain treated with oxycodone-paracetamol

Giuseppe Longo

UOC Anestesia e rianimazione, Ospedale Città di Aprilia, Aprilia (LT)

Riassunto

Introduzione. La terapia con oppioidi si è dimostrata una componente fondamentale nella gestione del dolore cronico, migliorando significativamente la qualità della vita per le persone che affrontano dolore da moderato a grave. Tuttavia, l'aumento nell'uso di oppioidi non è esente da effetti avversi, come la costipazione indotta da oppioidi (OIC), un effetto collaterale altamente prevalente. Questa condizione si sviluppa a seguito del legame degli agonisti degli oppioidi ai recettori degli oppioidi μ (MOR), presenti nel tratto gastrointestinale, causando una diminuzione della funzionalità intestinale e vari sintomi che impattano negativamente sul benessere dei pazienti.

Materiali e metodi. Questo studio osservazionale, condotto su 30 pazienti per un periodo di sei mesi, esplora le implicazioni reali della costipazione nel contesto del dolore cronico non oncologico controllato con una combinazione di ossicodone e paracetamolo. Lo studio impiega strumenti di valutazione validati, tra cui *Numeric Pain Rating Scale*, *Constipation Assessment Scale*, *Bowel Function Index*, and *Patient Assessment of Constipation Quality of Life*.

Risultati. I risultati mostrano una notevole riduzione dei livelli di dolore e miglioramenti nella qualità del sonno durante il periodo di studio, sottolineando l'efficacia della terapia combinata. Inoltre, la gestione della costipazione indotta da oppiaceo con naldemedina, per la durata dello studio, ha dimostrato un significativo miglioramento della sintomatologia e della qualità di vita.

Conclusioni. Lo studio evidenzia l'impatto multifattoriale della OIC e fornisce preziose evidenze sull'applicazione pratica della terapia combinata per la gestione della OIC nei pazienti con dolore cronico.

Parole chiave: studio osservazionale longitudinale, gestione del dolore cronico non oncologico, costipazione indotta da oppioidi (OIC), naldemedina, ossicodone e paracetamolo

Summary

Introduction. *Opioid therapy has proven to be a pivotal component in managing chronic pain, significantly enhancing the quality of life for individuals dealing with moderate to severe pain. However, the rise in opioid usage is accompanied by challenges, notably opioid-induced constipation (OIC), a prevalent and distressing side effect. OIC stems from the binding of opioid agonists to μ-opioid receptors in the gastrointestinal tract, causing diminished bowel function and various symptoms that detrimentally impact the patients' well-being.*

Materials and methods. *This observational study, conducted over six months in 30 patients, explores the real-world implications of constipation in the context of chronic non-oncologic pain controlled with a combination of oxycodone and paracetamol. The study employs validated assessment tools, including the Numeric Pain Rating Scale, Constipation Assessment Scale, Bowel Function Index, and Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaires.*

Ricevuto: 24 maggio 2024
Accettato: 25 settembre 2024

Corrispondenza
Giuseppe Longo
E-mail: giuseppelongo79@alice.it

Conflitto di interessi
L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Longo G. Gestione della OIC in pazienti con dolore non oncologico trattati con ossicodone-paracetamolo. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 2024;50:111-120; https://doi.org/10.32050/0390-0134-N560

© Copyright by Pacini Editore Srl

OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

Results. *The results showcase a notable reduction in pain levels and improvements in sleep quality throughout the study, underscoring the effectiveness of the combination therapy. Furthermore, the management of opioid-induced constipation with naldemedine over the course of the study demonstrated a significant improvement in symptoms and quality of life.*

Conclusions. *The study highlights the multifaceted impact of OIC and provides valuable insights into the real-world application of the combined therapy for the management of OIC in patients with chronic pain.*

Key words: *longitudinal observational study, chronic non-oncologic pain management, opioid-induced constipation (OIC), naldemedine, oxycodone and paracetamol*

Introduzione

La terapia con oppioidi, fondamentale nella gestione del dolore cronico moderato e grave di tipo oncologico e non oncologico, ha portato a un significativo miglioramento della qualità della vita dei pazienti, specialmente quando le terapie antalgiche non-oppioidi non sono risultate efficaci. Gli oppioidi hanno dimostrato un'eccellente efficacia in pazienti affetti da molte condizioni associate a dolore cronico [1-3]. Ad esempio, gli agonisti dei recettori degli oppioidi μ (MOR) sono stati utilizzati con successo per il trattamento del dolore lombare [4,5]. Alcune evidenze cliniche hanno mostrato come un sottogruppo di pazienti con dolore cronico non oncologico, caratterizzati da una condizione medica ben documentata come causa del dolore, non rispondente ai trattamenti con analgesici non oppioidi e in trattamento con interventi non farmacologici (e.g. fisioterapia e psicoterapia), possa essere trattato efficacemente con oppioidi a lungo termine [6,7]. L'ossicodone, un analgesico oppioide con un'elevata biodisponibilità orale e una farmacocinetica prevedibile dipendente dalla dose, ha un'indicazione approvata dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per il trattamento del dolore da moderato a grave 8). L'ossicodone a rilascio immediato (IR), somministrato in combinazione a dose fissa con il paracetamolo (OxyIR/Par), è stato utilizzato nella pratica clinica per oltre 20 anni, dimostrando comprovate efficacia e sicurezza [9,10]. Le formulazioni combinate di OxyIR/Par con dosaggi di ossicodone di 5 mg, 10 mg o 20 mg e una dose fissa di 325 mg di paracetamolo potrebbero avere una maggiore utilità per le condizioni di dolore subacuto e cronico, mantenendo il vantaggio della sinergia dei meccanismi antalgici dei due principi attivi e fornendo al contempo una dose giornaliera totale di paracetamolo più sicura [11,12].

I benefici dell'uso a lungo termine degli oppioidi sono tuttavia inevitabilmente associati a un concomitante aumento degli eventi avversi correlati agli oppioidi [13]. La stitichezza indotta da oppioidi (OIC) si distingue come uno degli effetti collaterali più comuni e impattanti sulla qualità di vita del paziente [14]. L'OIC si verifica a seguito del legame dell'agonista oppioide ai recettori MOR presenti sull'epitelio del tratto gastrointestinale, portando a una riduzione del tono intestinale, a un'attività peristaltica rallentata e a una diminuzione delle secrezioni mucosali, il che può ritardare lo svuotamento gastrico, rallentare il transito intestinale e aumentare l'assorbimento dei liquidi nel tratto gastrointestinale [15,16]. Questi effetti gastrointestinali indotti dagli oppioidi possono portare a difficoltà nell'evacuazione delle feci, sforzi eccessivi, feci dure, disagio addominale e gonfiore [17,18]. Lo spettro dei sintomi correlati all'OIC influisce negativamente sulla qualità della vita dei pazienti, sulla loro capacità di svolgere le attività quotidiane e sulla loro produttività lavorativa. Questa condizione influisce negativamente anche sugli aspetti psicologici, portando a bassa autostima, isolamento sociale e sentimenti di imbarazzo, rabbia, frustrazione, irritazione, dipendenza, ansia, depressione, impotenza, ossessione e disgusto [19,20]. Inoltre, i pazienti con OIC hanno costi sanitari più elevati e richiedono maggiore attenzione medica rispetto ad altri pazienti in terapia con oppioidi senza OIC [14].

Solo pochi studi prospettici hanno incluso tra gli endopoints gli effetti collaterali gastrointestinali (GI), come l'OIC [21-24]. Tra gli studi che hanno investigato l'efficacia delle formulazioni orali di OxyIR/Par nel trattamento del dolore, pochi hanno valutato anche l'aspetto della stipsi [25-27]. Solo uno studio in aperto di 4 settimane condotto su 33 pazienti con lombalgia e trattati con una combinazione di 2,5-20 mg/325-650 mg OxyIR/Par *tris in die* ha dimostrato l'efficacia del trattamento, il quale tuttavia risultava associato ai più comuni effetti avversi, prevalentemente di intensità lieve-moderata, quali stipsi (24%), nausea (21%), vomito (9%), sedazione (6%) e sonnolenza (6%) [12]. Le stime complessive della prevalenza di OIC variano approssimativamente dal 40% all'80%, a seconda di molti fattori, tra cui età, comorbilità, durata del trattamento, momento della diagnosi e metodo di valutazione [23,24]. Tuttavia, la diagnosi non è sempre semplice a causa delle molteplici definizioni descritte nella letteratura; di conseguenza questa condizione è spesso sottodiagnosticata e sottotrattata [28]. Per affrontare questo problema, un panel di consenso organizzato nel 2015 dalla *American Academy of Pain Medicine Foundation* ha esaminato diverse valutazioni e strumenti diagnostici per determinare quali criteri dovrebbero essere utilizzati per definire la OIC. Tra questi vi sono ridotta frequenza dei movimenti intestinali, sviluppo o peggioramento dello sforzo nel defecare, senso di evacuazione rettale incompleta e consistenza delle feci

più dura dopo l'inizio degli oppioidi [29]. Dopo una diagnosi appropriata, è importante essere in grado di valutare l'OIC in trattamento per determinare se lo stesso stia efficacemente fornendo sollievo dai sintomi gastrointestinali. Gli esiti riportati dai pazienti sono essenziali per raggiungere questo obiettivo. Molte scale di valutazione sono state validate a tale scopo (ad esempio, il *Bowel Function Index* (BFI) e i questionari *Patient Assessment of Constipation Quality of Life* (PAC-QoL)) [30]. Questi strumenti consentono ai pazienti di descrivere direttamente il loro stato di salute e il funzionamento durante l'esperienza dell'OIC, offrendo ai medici una migliore comprensione dell'impatto che l'OIC ha sulla qualità della vita dei pazienti [30]. I pazienti spesso modificano i loro regimi terapeutici o interrompono completamente la terapia con oppioidi a causa degli effetti collaterali, il che porta spesso a un dolore non controllato [15,22,31]. Nel 2012 la survey americana *National Health and Wellness* ha mostrato come i pazienti che hanno modificato la loro terapia a causa dell'OIC, abbiano sostenuto costi significativamente maggiori, associati a molteplici fattori, tra cui interventi chirurgici, visite al pronto soccorso, spese aggiuntive per farmaci e trattamenti sanitari sia tradizionali che non tradizionali per la gestione del dolore [31]. Ciò si traduce in un onere considerevole non solo a livello individuale, ma anche per la Società stessa. Pertanto, i trattamenti per l'OIC devono mirare a ridurre i sintomi della stipsi consentendo al tempo stesso ai pazienti di continuare a ricevere un adeguato sollievo dal dolore. I trattamenti di prima linea spesso includono opzioni non farmacologiche come cambiamenti della dieta e dello stile di vita, compreso un aumento nell'assunzione di liquidi e fibre e dell'esercizio fisico [14,32]. Inoltre, è possibile utilizzare anche rimedi come emollienti, lassativi e integratori alimentari [30,33]. Tuttavia, i meccanismi associati all'OIC sono diversi da quelli associati ad altre forme di stipsi, che non coinvolgono i recettori MOR. Pertanto, sono preferite le strategie di trattamento che inibiscono il legame degli oppioidi ai recettori μ-oppioidi periferici. Il trattamento di seconda linea dell'OIC prevede quindi la modulazione del trattamento con oppioidi combinandolo con un antagonista del MOR ad azione periferica (PAMORA). Questi antagonisti non attraversano la barriera ematoencefalica e quindi non bloccano gli effetti degli agonisti dei recettori μ nel sistema nervoso centrale. Al contrario, bloccano specificamente i recettori μ nel tratto gastrointestinale, ripristinando la funzione del sistema nervoso enterico e migliorando gli effetti avversi gastrointestinali degli oppioidi senza compromettere i loro effetti analgesici [34].

Questo studio clinico osservazionale approfondisce la multifattorialità dell'OIC, cercando di chiarire le implicazioni e i risultati nel mondo reale associati a questo aspetto spesso trascurato della terapia con oppioidi. Valutando i pazienti trattati con la terapia combinata di ossicodone e paracetamolo, vengono esplorati l'incidenza, la gravità e l'impatto della stipsi indotta dall'uso di oppioidi, con l'obiettivo di fornire una visione completa delle sfumature di questa condizione spesso sottovalutata. L'obiettivo è quello di contribuire con risultati basati sull'evidenza che possano informare la pratica clinica, perfezionare gli algoritmi di trattamento e, in definitiva, migliorare la gestione delle persone in terapia con oppioidi per il dolore cronico non controllato.

Materiali e metodi

Il protocollo dello studio prevedeva l'inclusione e il monitoraggio per un periodo di 6 mesi a partire da gennaio 2023, di pazienti affetti da dolore cronico non oncologico non controllato che si sono presentati per la prima volta al nostro ambulatorio. I criteri di inclusione comprendevano la valutazione della storia medica, delle comorbilità, dei motivi per cui ricercavano terapia del dolore in ambulatorio e dei trattamenti terapeutici in corso. La maggioranza dei pazienti (28 su 30) stava già assumendo farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), mentre 2 pazienti utilizzavano paracetamolo per condizioni preesistenti.

Il livello di dolore è stato valutato utilizzando la Scala Numerica del Dolore (NPRS), una misura unidimensionale dell'intensità del dolore negli adulti. Questa scala consiste in una versione numerica segmentata della scala visiva analogica (VAS), dove i pazienti possono identificare l'intensità del dolore tramite un numero da 0 a 10, con 0 a indicare "*nessun dolore*" e 10 che corrisponde al "*peggior dolore percepibile*". Complessivamente, sono stati inclusi nello studio 30 pazienti di entrambi i sessi. Tutti i pazienti sono stati trattati con una combinazione di 5mg/10mg di ossicodone e 325mg di paracetamolo (OxyIR/Par), somministrata una o due volte al giorno. La formulazione con la dose più alta di ossicodone è stata prescritta solo ai pazienti che hanno riportato un punteggio NPRS di dolore di almeno 8 su 10. Prima di iniziare la terapia con OxyIR/Par, è stato chiesto ai pazienti di valutare la qualità del sonno utilizzando una scala da 0 a 4, dove 0 indica "*insufficiente*", 1 "*scarsa*", 2 "*sufficiente*", 3 "*buona*" e 4 "*molto buona*".

Durante la visita iniziale (T0), i 30 pazienti sono stati valutati anche per la stitichezza utilizzando la *Constipation Assessment Scale* (CAS), e per la funzione intestinale e la qualità della vita utilizzando, rispettivamente, i questionari *Bowel Function Index* (BFI) e *Patient Assessment of Constipation Quality of Life* (PAC-QoL). Il questionario CAS include otto domande, per ognuna delle quali il paziente fa una autovalutazione, riportando "*nessun problema*" con il punteggio 0, "*qualche problema*" con il punteggio 1, o "*problema grave*" con il punteggio 2. Questi punteggi sono poi sommati per ottenere un dato cumulativo, che può variare da 0 (nessuna stitichezza) a 16 (peggior stitichezza possibile).

Con il questionario BFI, la facilità della defecazione, la sensazione di evacuazione intestinale incompleta e il giudizio personale sulla stitichezza vengono valutati per i 7 giorni precedenti alla visita, utilizzando una scala numerica da 0 a 100 dove 0 corrisponde a "*nessun problema"* e 100 corrisponde al "*problema più grave in assoluto*". Infine, con il questionario PAC-QoL, la stitichezza viene misurata nel tempo basandosi su 4 sottoscale: *Disagio fisico*, *Disagio psicosociale*, *Preoccupazioni e Soddisfazione*. Questo questionario è composto da 28 domande, ciascuna valutata su una scala da 5 punti.

La valutazione longitudinale si è concentrata sugli eventi avversi correlati alla terapia combinata di ossicodone e paracetamolo (in particolare nausea, sonnolenza e confusione), osservati in intervalli di 30 e 60 giorni. Lo studio ha seguito il progresso dei pazienti attraverso quattro timepoints a partire dall'inizio del trattamento (T0). Dopo un mese di trattamento (T1), è iniziata la somministrazione della terapia fissa di OxyIR/Par *bis in die*. La stessa terapia analgesica, quando necessario, è stata assunta dai pazienti anche al bisogno (*prn*).

Il questionario BFI è stato somministrato all'inizio e al termine dello studio, mentre il PAC-QoL è stato utilizzato dal baseline fino al T3. Durante e dopo il trattamento, sono state effettuate valutazioni telefoniche per monitorare eventuali cambiamenti nella qualità del sonno, utilizzando la stessa scala di valutazione descritta in precedenza.

Analisi statistica

La statistica descrittiva è stata utilizzata per analizzare le caratteristiche demografiche di base. Le variabili continue sono state riassunte per numero di pazienti, media e deviazione standard (DS). La NPRS è stata utilizzata per misurare il dolore, con valori compresi tra 0 e 10. La qualità del sonno è stata valutata utilizzando una scala da 0 a 4. Il punteggio CAS è stato utilizzato per misurare la stitichezza, con una scala da 0 a 16. I dati relativi al dolore, alla qualità del sonno e al CAS sono stati analizzati longitudinalmente utilizzando il test di Friedman con l'analisi post-hoc di Dunn. Per valutare la funzione intestinale nei pazienti trattati con oppioidi per il dolore, è stato utilizzato il BFI, con valori compresi tra 0 e 100, calcolato come media delle tre variabili descritte sopra; i dati dei pazienti a T0 *vs* T4 sono stati analizzati utilizzando il *two-tailed Wilcoxon matched-pairs signed rank test*. Per valutare longitudinalmente la qualità della vita in presenza di stitichezza, è stato utilizzato il questionario PAC-QOL ad ogni visita; i dati dei pazienti a T0 *vs* T3 per ciascuna sottoscala sono stati analizzati utilizzando il *Wilcoxon matched-pairs signed rank test* corretto per FDR. Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando GraphPad Prism v10.1.1 (GraphPad, San Diego, CA, USA). I valori di $p < 0,05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

Risultati

Lo studio ha coinvolto un totale di 30 pazienti con un rapporto maschi-femmine di 1:2. L'età media dei partecipanti era di 70,13 ± 9,86 anni, con un'età compresa tra 51 e 88 anni. I pazienti presentavano varie fonti di dolore patologico descritte in Tabella I. Per quanto riguarda le comorbilità, 8 pazienti non avevano condizioni comorbide, mentre i restanti 22 avevano una o più delle seguenti comorbilità: artrite reumatoide (AR), diabete, disfunzione tiroidea, osteoporosi, *claudicatio intermittens* dovuta a malattia arteriosa periferica (IPB), malattia renale cronica (IRC) e cancro alla prostata (Tab. I). Per quanto riguarda le terapie analgesiche concomitanti, 7 pazienti non ricevevano alcun trattamento analgesico aggiuntivo, mentre agli altri 23 erano stati prescritti steroidi o pregabalin in associazione con duloxetina o una combinazione di due o più di questi farmaci.

Tabella I. Caratteristiche demografiche e anamnestiche dei pazienti.

	Pazienti (N = 30)
Maschi/Femmine	10/20
Età (anni, media ± DS)	70,13 ± 9,86
Fonti di dolore patologico	Lombalgia (n = 8), Osteoartrosi (n = 1), Lombosciatalgia (n = 2), Gonartrosi (n = 5), Coxartrosi (n = 3), Coxartrosi + Gonartrosi (n = 2), FBSS (n = 2), Radicolopatia lombosacrale (n = 4), Stenosi spinale (n = 2), Fibromialgia (n = 2)
Comorbidità	Nil (n = 8), IA (n = 14), Diabete (n = 5), Disfunzione tiroidea (n = 3), Osteoporosi (n = 2), IPB (n = 4), IRC (n = 2), Cancro alla prostata (n = 1)
Terapie analgesiche concomitanti	Nil (n = 7), steroidi (n = 10), pregabalin (n = 14), duloxetina (n = 5)

Abbreviazioni: FBSS, sindrome post-laminectomia; AR, artrite reumatoide; IPB, *claudicatio intermittens* dovuta a malattia arteriosa periferica; IRC, malattia renale cronica.

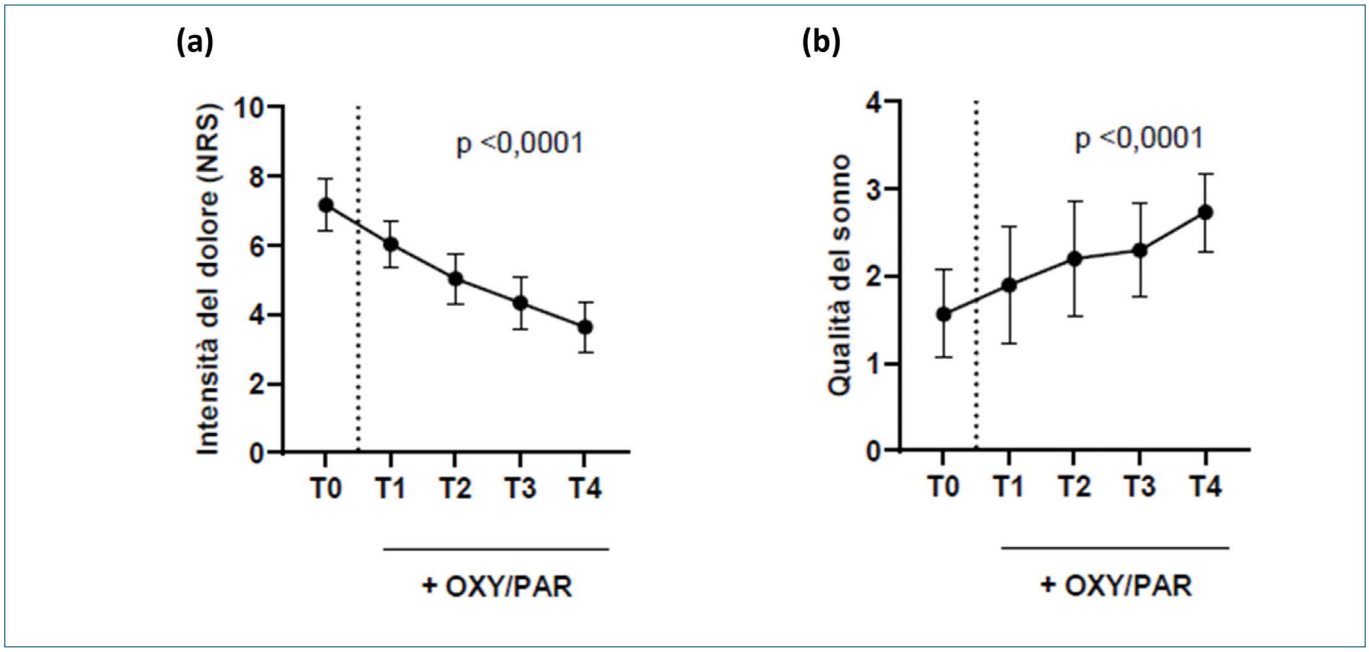

Figura 1. Valutazione longitudinale della (a) Scala Numerica del Dolore (NRS) e (b) della qualità del sonno in una coorte di 30 pazienti con dolore cronico non oncologico non controllato.
La linea tratteggiata rappresenta il punto di partenza della terapia con ossicodone e paracetamolo (5/10 mg + 325 mg). Il grafico riporta anche il valore di p del test di Friedman, utilizzato per valutare l'effetto della terapia somministrata sulla scala NRS ($p < 0,0001$) e sulla qualità del sonno ($p < 0,0001$) tra i vari *timepoints*.

A partire dal primo mese di follow-up (T1), 6 pazienti su 30 hanno ricevuto OxyIR/Par anche al bisogno. Dopo 60 giorni (T2), il numero di pazienti che hanno ricevuto la terapia analgesica *prn* è aumentato a 7 su 30. Al T3, previsto 120 giorni dopo il T0, 5 pazienti su 30 stavano ancora ricevendo la terapia analgesica *prn*; e al T4, corrispondente all'ultima visita di follow-up a 180 giorni, 4 pazienti su 30 erano ancora in terapia analgesica *prn*.
L'analisi dell'effetto della terapia con ossicodone e paracetamolo sul livello di dolore dei pazienti (N = 30) ha mostrato che la terapia somministrata ha ridotto significativamente il livello di dolore, come indicato dal punteggio NPRS ($p < 0,0001$) (Fig. 1a). Inoltre, la valutazione longitudinale dei cambiamenti nelle misurazioni della scala NPRS tra i diversi *timepoints* (da T0 a T4) ha rivelato una significativa variazione nei punteggi NPRS tra il T0 e i successivi *timepoints* (T2, T3, T4) (p aggiustato $< 0,0001$). La differenza nei punteggi del dolore è rimasta significativa anche dopo la somministrazione di ossicodone/paracetamolo, in particolare tra T1 e T3 (p aggiustato = 0,0006), T1 e T4 (p aggiustato $< 0,0001$) e T2 e T4 (p aggiustato = 0,0009), evidenziando l'efficacia dell'intervento nel tempo.
Nello stesso gruppo di studio (N = 30 pazienti), l'analisi dell'effetto della terapia con OxyIR/Par sulla qualità del sonno ha rivelato un significativo miglioramento nella percezione della qualità del sonno ($p < 0,0001$) (Fig. 1b). In particolare, il confronto a coppie ha mostrato un aumento significativo nella qualità del sonno tra T0 e i successivi *timepoints* (T2, T3, T4) (p aggiustato $< 0,05$). Inoltre, con la somministrazione di OxyIR/Par la differenza nella qualità del sonno è rimasta significativa (T1 *vs* T4, p aggiustato = 0,0015).
Alla visita iniziale (T0), 13 pazienti su 30, corrispondenti al 43% del gruppo di studio, presentavano stitichezza. Durante il primo follow-up dopo 1 mese (T1), in 26 pazienti esaminati su 30, la terapia combinata con OxyIR/Par, sebbene efficace nel gestire il dolore cronico, è stata associata a effetti collaterali comuni legati all'uso degli oppioidi come nausea (nel 13% dei pazienti), sonnolenza (nel 20%) e confusione (nel 10%), mentre la percentuale di pazienti affetti da stitichezza non è cambiata. Tranne la stitichezza, gli altri effetti collaterali sono scomparsi dopo circa due giorni e non sono stati riscontrati durante le successive visite di follow-up. Solo il 13% dei pazienti (4 su 30) esaminati al T1 non ha riportato alcun effetto collaterale con la terapia somministrata.
Un aspetto di particolare interesse è stato l'analisi longitudinale della stitichezza, il più comune effetto collaterale riportato. Dei 30 pazienti, tredici, in base al loro punteggio CAS, hanno necessitato di trattamento con 0,2 mg di naldemedina *pro die* per la loro stitichezza. I dati di questo

gruppo sono stati utilizzati per un'analisi longitudinale al fine di valutare l'efficacia del trattamento sui sintomi correlati alla stitichezza. L'analisi dell'effetto della terapia somministrata sul punteggio CAS ha rivelato che sei mesi di trattamento con OxyIR/Par e naldemedina hanno portato a un significativo miglioramento dei sintomi di stitichezza in questi pazienti ($p < 0,0001$) (Figura 2a). I confronti tra i vari timepoints hanno evidenziato una significativa riduzione nel punteggio CAS tra T0 e i successivi timepoints (T2, T3, T4) (p aggiustato < 0,005). Inoltre, la terapia ha mostrato un miglioramento consistente nel punteggio di stitichezza tra T1 e T4 (p aggiustato = 0,0001) e tra T2 e T4 (p aggiustato = 0,0433).

Inoltre, l'analisi dell'effetto della terapia somministrata sul punteggio BFI tra T0 e T4 ha mostrato una significativa riduzione nel punteggio della scala di valutazione BFI tra l'inizio e la fine dello studio ($p = 0,0002$) (Fig. 2b). Pertanto, i risultati suggeriscono che la combinazione di OxyIR/Par

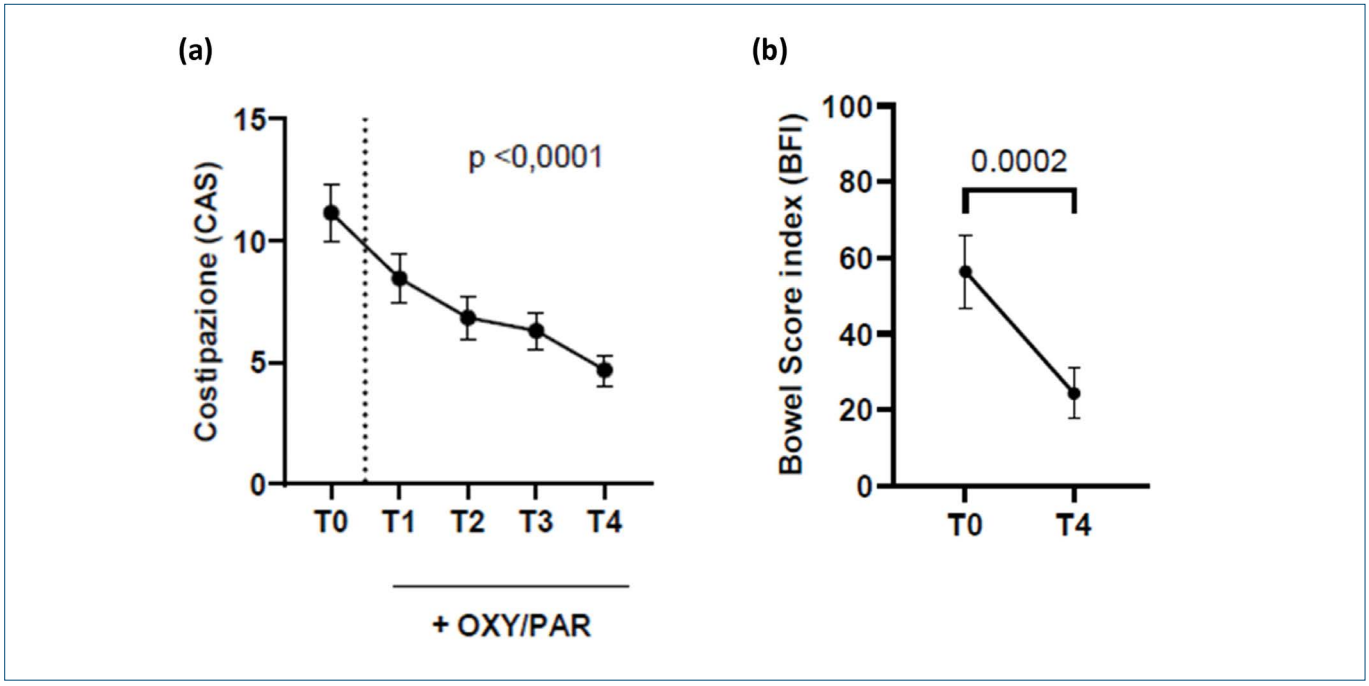

Figura 2. Valutazione longitudinale della (a) *Constipation Assessment Scale* (CAS) e del (b) *Bowel Function Index* (BFI) nel gruppo di 13 pazienti con stitichezza.
La linea tratteggiata rappresenta il punto di partenza della terapia con ossicodone e paracetamolo (5/10 mg + 325 mg) in associazione con naldemedina (0,2 mg). Il grafico riporta anche il valore di p del test di Friedman, utilizzato per valutare l'effetto della terapia somministrata sul punteggio CAS tra i vari timepoints ($p < 0,0001$), e il valore di p del *Wilcoxon matched-pairs signed rank test*, utilizzato per valutare l'effetto della terapia somministrata sul punteggio BFI tra T0 e T4 ($p < 0,0001$).

Tabella II. La tabella mostra i punteggi medi della qualità di vita legata alla stitichezza (PAC-QoL) durante i quattro mesi di trattamento (dal basale al T3).

PAC-QoL	T0	T1	T2	T3	P value (T0 vs T3)
Disagio fisico	2,846 ± 0,555	2,308 ± 0,309	2,0 ± 0,228	1,5 ± 0,323	0,000488
Disagio psicosociale	2,681 ± 0,417	2,319 ± 0,293	1,923 ± 0,238	1,154 ± 0,264	0,000244
Preoccupazioni	2,308 ± 0,467	2,021 ± 0,354	1,748 ± 0,356	1,112 ± 0,223	0,000244
Soddisfazione	1,321 ± 0,259	1,5 ± 0,255	1,748 ± 0,125	2,410 ± 0,146	0,000244

I punteggi del PAC-QoL sono espressi come media ± DS. I valori p rappresentano la significatività delle differenze tra il basale (T0) e il terzo timepoint (T3) per ciascun dominio, calcolato con il *Wilcoxon matched-pairs signed rank test.*

e naldemedina ha portato a una variazione significativa e statisticamente rilevante nei punteggi BFI, evidenziando l'efficacia dell'intervento nel migliorare la funzione intestinale e i sintomi correlati alla stitichezza.
La terapia con OxyIR/Par, associata a naldemedina, ha mostrato un notevole miglioramento nella qualità della vita correlata alla stitichezza, come evidenziato dai significativi miglioramenti in diversi domini del questionario PAC-QoL durante lo studio. In particolare, i sintomi di disagio fisico, psicosociale e le preoccupazioni hanno mostrato un costante miglioramento tra T0 e T3 ($p < 0,005$), mentre il dominio della soddisfazione ha visto un aumento più marcato dopo il T2 ($p < 0,0009$).
Nella Tabella II, è possibile notare che al baseline il punteggio medio del PAC-QoL per il disagio fisico era di 2,846 ± 0,555, ridotto significativamente a 1,5 ± 0,323 dopo 120 giorni di trattamento ($p = 0,000488$). Analogamente, il punteggio medio del PAC-QoL per il disagio psicosociale è diminuito da 2,681 ± 0,417 al T0 a 1,154 ± 0,264 al T3 ($p = 0,000244$). Il dominio delle "*preoccupazioni e problemi*" ha mostrato una significativa diminuzione nei punteggi medi da 2,308 ± 0,467 al T0 a 1,112 ± 0,223 al T3 ($p = 0,000244$). Per quanto riguarda la soddisfazione, si è osservato un aumento nei punteggi medi del PAC-QoL da 1,321 ± 0,259 al T0 a 2,410 ± 0,146 al T3 ($p = 0,000244$).

Discussione

Questo studio osservazionale fornisce una nuova prospettiva sull'applicazione nel mondo reale nel contesto del dolore cronico non oncologico di un approccio terapeutico con formulazioni orali di OxyIR/Par in associazione con naldemedina, mettendo in luce sia l'efficacia che la soddisfazione del paziente nella gestione della stitichezza. Nel presente studio condotto in 30 pazienti, prevalentemente donne (20 su 30), con un'età media di 70,13 anni, la terapia combinata di ossicodone e paracetamolo ha dimostrato una significativa efficacia nel trattamento del dolore cronico. L'analisi dei livelli di dolore, valutata tramite la scala NPRS, ha rivelato una riduzione significativa dopo l'inizio della terapia, sottolineando il suo impatto positivo nel tempo. Lo studio ha inoltre evidenziato miglioramenti nella qualità del sonno, rafforzando i benefici multifattoriali della terapia con OxyIR/Par. Questi risultati sono in linea con quanto riportato in letteratura, dove l'uso di ossicodone e altri analgesici oppioidi, da soli o in combinazione con paracetamolo, ha dimostrato efficacia nel trattamento delle condizioni di dolore cronico. Gli studi hanno costantemente riportato gli effetti analgesici sinergici della combinazione di ossicodone e paracetamolo, fornendo evidenze robuste del loro ruolo nella gestione del dolore [26,27,35]. Inoltre, l'impatto positivo sulla qualità del sonno è in linea con gli studi che enfatizzano l'interconnessione tra il sollievo dal dolore e il miglioramento della qualità del sonno nelle persone con dolore cronico [36,37]. Tuttavia, l'uso prolungato degli oppioidi è spesso associato a cambiamenti fisiologici nel tratto gastrointestinale, che favoriscono lo sviluppo della stipsi. In un caso riportato, lo sviluppo della stipsi è stato attribuito al trattamento con ossicodone e ossicodone/paracetamolo per il dolore spinale causato da aracnoidite [38]. I dati disponibili suggeriscono che i pazienti che utilizzano terapie croniche con oppioidi non sviluppano resilienza o adattamento agli effetti gastrointestinali indesiderati associati all'uso prolungato degli oppioidi [39]. Questo sottolinea la necessità di monitorare attentamente e gestire questa condizione debilitante.
Nel presente studio, il 43% dei pazienti ha riportato già costipazione prima dell'inizio della terapia analgesica. È importante notare che la percentuale di persone affette da stitichezza non è cambiata con l'aggiunta della formulazione orale di OxyIR/Par al piano terapeutico; al contrario, la valutazione longitudinale della stitichezza ha mostrato un miglioramento significativo con l'aggiunta di un farmaco PAMORA alla terapia antalgica. Diversi trial clinici hanno valutato l'efficacia di diverse formulazioni orali di ossicodone e paracetamolo nel sollievo dal dolore cronico non correlato al cancro [12,25,40]. Tutti questi studi hanno dimostrato l'efficacia nel gestire il dolore moderato-severo con effetti collaterali tollerabili; tuttavia, nessuno di essi si è concentrato sull'approfondita valutazione della costipazione da oppioidi nel loro contesto. Per i pazienti con OIC, l'*American Gastroenterological Association* raccomanda l'uso di lassativi come agenti di prima linea [18]. Tuttavia, non esistono dati clinici scientificamente robusti sull'uso di lassativi per il trattamento o la prevenzione della costipazione da oppioidi nei contesti di cure palliative. Infatti, gli agenti da banco non agiscono sui recettori MOR e spesso non sono efficaci [30]. Quattro farmaci con prescrizione sono stati approvati dalla FDA negli USA come trattamento di seconda linea della OIC negli adulti con dolore cronico non oncologico: lubiprostone, un attivatore del canale del cloro, e tre PAMORA, ovvero metilnaltrexone, naloxegol e naldemedina. In Italia, solo questi PAMORA sono specificamente approvati per l'uso nella costipazione da oppioidi [41]. Tutti questi farmaci sono considerati sicuri ed efficaci per il trattamento della costipazione da oppioidi, con solo alcuni effetti collaterali comunemente riportati, generalmente correlati al tratto gastrointestinale e come conseguenza attesa dell'azione lassativa (i.e. lieve o moderato dolore addominale, flatulenza, nausea e diarrea) [42]. Nel presente studio, l'uso della formulazione orale di ossicodone e paracetamolo per il trattamento del dolore cronico non oncologico nei pazienti non ha aggravato la loro costipazione; al contrario, l'aggiunta di naldemedina all'approccio terapeutico ha avuto successo non solo nell'alleviare i sintomi della costipazione già a partire dal

T1, ma ha anche influenzato positivamente la qualità della vita correlata alla costipazione in questi pazienti, come dimostrato dai miglioramenti in vari domini del BFI e del questionario PAC-QoL. La terapia ha permesso una gestione efficace del dolore percepito senza necessità di modificare il trattamento con oppioide, affrontando i sintomi fisici e contribuendo a un benessere psicosociale ed emotivo più favorevole, alleviando preoccupazioni e migliorando la soddisfazione complessiva. Non sono stati segnalati effetti avversi durante il periodo dello studio e, in particolare, la soddisfazione dei pazienti con la gestione terapeutica della costipazione è aumentata significativamente dopo due mesi di trattamento ed è rimasta elevata al termine dei sei mesi. Nonostante la sua natura non controllata, il design longitudinale dello studio ha permesso un'esplorazione completa dell'efficacia nel mondo reale della terapia combinata di ossicodone e paracetamolo in associazione con naldemedina nella gestione del dolore cronico non oncologico e della OIC in questo gruppo di pazienti. L'assunzione di una terapia antalgica appropriata come OxyIR/Par ha permesso efficacia e un miglioramento del sonno nei pazienti trattati. Inoltre, i risultati attuali sono in linea con i dati provenienti dalla letteratura. Ad esempio, nello studio COMPOSE-3, pazienti con dolore cronico non oncologico, che ricevevano terapia fissa con oppioidi (≥ 30mg equivalenti di morfina orale) e soffrivano di OIC, sono stati trattati con 0,2 mg di naldemedina o placebo. Nel corso di 52 settimane, la terapia ha significativamente migliorato la qualità della vita correlata alla salute (HR-QoL), misurata dal PAC-QoL [43]. Inizio modulo

L'ampio utilizzo di questionari autocompilati in vari studi sulla OIC, tra cui ma non limitati al BFI e al PAC-QoL, sottolinea l'importanza delle prospettive e delle esperienze dei pazienti, offrendo preziose informazioni sull'impatto multifattoriale della OIC sulla vita quotidiana e sul benessere complessivo degli individui [44,45]. In linea con questa considerazione, i risultati del presente studio suggeriscono collettivamente che la combinazione di ossicodone/paracetamolo e naldemedina sia promettente nella gestione efficace del dolore cronico, mitigando al contempo i sintomi correlati alla costipazione e migliorando il benessere complessivo dei pazienti.

Questo è il primo studio che offre preziose informazioni sull'applicazione reale di una formulazione orale di paracetamolo e ossicodone nella gestione del dolore cronico non oncologico e della costipazione associata. Tuttavia, devono essere considerati alcuni limiti: la natura osservazionale di questa indagine può introdurre potenziali bias e l'assenza di randomizzazione non tiene conto delle variabili confondenti. Inoltre, coorti più ampie e diversificate migliorerebbero la validità dei risultati e consentirebbero analisi di sottogruppi più robuste. L'assenza di un gruppo di controllo limita la capacità di confermare l'efficacia dell'intervento con la formulazione orale di OxyIR/Par per il dolore cronico non oncologico. Nonostante questi limiti, il presente studio presenta alcuni importanti punti di forza. Ad esempio, il periodo di follow-up di sei mesi permette di osservare i miglioramenti a medio-lungo termine, ponendo le basi per indagini future a lungo termine. Riconoscere la natura soggettiva dei sintomi sottolinea l'impegno dell'autore per una prospettiva centrata sul paziente, evidenziando l'importanza di adattare gli interventi alle esigenze individuali. L'utilizzo di due diverse scale per la valutazione della costipazione riflette un approccio completo, catturando la natura multifattoriale della costipazione e offrendo una comprensione più profonda del suo impatto. Infine, il focus dello studio sulla OIC offre preziose informazioni sul profilo di sicurezza del trattamento analgesico basato su OxyIR/Par in associazione con naldemedina, fornendo una base per considerazioni di sicurezza più ampie.

Affrontare i limiti e le considerazioni generali individuate potrebbe guidare le future direzioni di ricerca. In particolare, studi clinici randomizzati su larga scala con periodi di follow-up più lunghi, popolazioni di pazienti diversificate e outcomes standardizzati rafforzerebbero la base di evidenze sull'efficacia e la sicurezza delle formulazioni orali di OxyIR/Par nella gestione del dolore cronico. Inoltre, esplorare approcci personalizzati alla gestione del dolore e al miglioramento della costipazione, considerando le caratteristiche e le preferenze individuali dei pazienti, contribuirebbe a definire una strategia terapeutica centrata sul paziente.

Conclusioni

In conclusione, questo studio osservazionale fornisce nuove informazioni sull'applicazione nel mondo reale di una combinazione di ossicodone/paracetamolo e naldemedina per la gestione del dolore cronico non oncologico, evidenziando sia l'efficacia che la soddisfazione dei pazienti nella gestione della costipazione. La terapia combinata ha dimostrato un'efficacia significativa nella gestione del dolore, con notevoli riduzioni dei livelli di dolore durante il periodo di studio favorendo anche un miglioramento della qualità del sonno. È importante sottolineare che l'associazione con naldemedina ha alleviato i sintomi della costipazione, influenzando positivamente la qualità della vita nei vari domini valutati. Nonostante alcune limitazioni, l'impegno dello studio a una prospettiva centrata sul paziente e l'utilizzo di diverse scale di valutazione della costipazione contribuiscono a comprendere l'impatto multifattoriale della OIC. Le future ricerche dovrebbero concentrarsi su studi clinici randomizzati su larga scala e periodi di follow-up più lunghi per rafforzare la base di prove ed esplorare approcci personalizzati alla gestione del dolore e al miglioramento della costipazione.

Riconoscimenti

Realizzato con il supporto non condizionante di L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A.

Contributo degli autori

G.L. ha raccolto, analizzato e interpretato i dati dei pazienti; ha redatto l'articolo, revisionato criticamente il suo contenuto, validato e infine approvato la versione dell'articolo da pubblicare.

Dichiarazione sulla disponibilità dei dati

Il dataset utilizzato per questo studio è accessibile previa ragionevole richiesta all'autore.

Bibliografia

1 Brown RL, Fleming MF, Patterson JJ. Chronic opioid analgesic therapy for chronic low back pain. J Am Board Fam Pract. 1996;9(3):191-204.

2 Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. Neurology. 1998;50(6):1837-1841. https://doi.org/10.1212/wnl.50.6.1837

3 Roth SH, Fleischmann RM, Burch FX, et al. Around-the-clock, controlled-release oxycodone therapy for osteoarthritis-related pain: placebo-controlled trial and long-term evaluation. Arch Intern Med. 2000;160(6):853-860. https://doi.org/10.1001/archinte.160.6.853

4 Jamison RN, Raymond SA, Slawsby EA, et al. Opioid therapy for chronic noncancer back pain. A randomized prospective study. Spine (Phila Pa 1976). 1998;23(23):2591-2600. https://doi.org/10.1097/00007632-199812010-00014

5 Hale ME, Fleischmann R, Salzman R, et al. Efficacy and safety of controlled-release versus immediate-release oxycodone: randomized, double-blind evaluation in patients with chronic back pain. Clin J Pain. 1999;15(3):179-183. https://doi.org/10.1097/00002508-199909000-00004

6 Portenoy RK, Foley KM. Chronic use of opioid analgesics in non-malignant pain: report of 38 cases. Pain. 1986;25(2):171-186. https://doi.org/10.1016/0304-3959(86)90091-6

7 Savage SR. Long-term opioid therapy: assessment of consequences and risks. J Pain Symptom Manage. 1996;11(5):274-286. https://doi.org/10.1016/0885-3924(95)00202-2

8 Gammaitoni AR, Davis MW. Comparison of the pharmacokinetics of oxycodone administered in three Percocet formulations. J Clin Pharmacol. 2002;42(2):192-197. https://doi.org/10.1177/00912700222011238

9 Cooper SA, Precheur H, Rauch D, et al. Evaluation of oxycodone and acetaminophen in treatment of postoperative dental pain. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1980;50(6):496-501. https://doi.org/10.1016/0030-4220(80)90430-2

10 Gatti A, Sabato E, Di Paolo AR, et al. Oxycodone/paracetamol: a low-dose synergic combination useful in different types of pain. Clin Drug Investig. 2010;30 Suppl 2:3-14. https://doi.org/10.2165/1158414-S0-000000000-00000

11 Bolesta S, Haber SL. Hepatotoxicity associated with chronic acetaminophen administration in patients without risk factors. Ann Pharmacother. 2002;36(2):331-333. https://doi.org/10.1345/aph.1A035

12 Gammaitoni AR, Galer BS, Lacouture P, et al. Effectiveness and safety of new oxycodone/acetaminophen formulations with reduced acetaminophen for the treatment of low back pain. Pain Med. 2003;4(1):21-30. https://doi.org/10.1046/j.1526-4637.2003.03002.x

13 Nelson AD, Camilleri M. Chronic opioid induced constipation in patients with nonmalignant pain: challenges and opportunities. Therap Adv Gastroenterol. 2015;8(4):206-220. https://doi.org/10.1177/1756283X15578608

14 Argoff CE. Opioid-induced Constipation. Clin J Pain. 2020;36(9):716-722. https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000852

15 Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. Methylnaltrexone for Opioid-Induced Constipation in Advanced Illness. New England Journal of Medicine. 2008;358(22):2332-2343. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707377

16 Farmer AD, Holt CB, Downes TJ, et al. Pathophysiology, diagnosis, and management of opioid-induced constipation. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018;3(3):203-212. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30008-6

17 Kumar L, Barker C, Emmanuel A. Opioid-Induced Constipation: Pathophysiology, Clinical Consequences, and Management. Gastroenterol Res Pract. 2014;2014:1-6. https://doi.org/10.1155/2014/141737

18 Crockett SD, Greer KB, Heidelbaugh JJ, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation. Gastroenterology. 2019;156(1):218-226. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.016

19 Rauck RL, Hong KJ, North J. Opioid-Induced Constipation Survey in Patients with Chronic Noncancer Pain. Pain Practice. 2017;17(3):329-335. https://doi.org/10.1111/papr.12445

20 Andresen V, Banerji V, Hall G, et al. The patient burden of opioid-induced constipation: New insights from a large, multinational survey in five European countries. United European Gastroenterol J. 2018;6(8):1254-1266. https://doi.org/10.1177/2050640618786145

21 Kalso E, Edwards JE, Moore AR, et al. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. Pain. 2004;112(3):372-380. https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.09.019

22 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 Medicine. 2009;10(1):35-42. https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2008.00495.x

23 Hjalte F, Berggren AC, Bergendahl H, et al. The Direct and Indirect Costs of Opioid-Induced Constipation. J Pain Symptom Manage. 2010;40(5):696-703. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.02.019

24 Bell MT, Annunziata MK, Leslie MMJB. Opioid-induced constipation negatively impacts pain management, productivity, and health-related quality of life: Findings from the National Health and Wellness Survey. J Opioid Manag. 2018;5(3):137-144. https://doi.org/10.5055/jom.2009.0014

25 Chang AK, Bijur PE, Holden L, et al. Comparative Analgesic Efficacy of Oxycodone/Acetaminophen Versus Hydrocodone/Acetaminophen for Short-term Pain Management in Adults Following ED Discharge. Academic Emergency Medicine. 2015;22(11):1254-1260. https://doi.org/https://doi.org/10.1111/acem.12813

26 Gatti A, Sabato E, Di Paolo AR, et al. Oxycodone/paracetamol: a low-dose synergic combination useful in different types of pain. Clin Drug Investig. 2010;30 Suppl 2:3-14. https://doi.org/10.2165/1158414-S0-000000000-00000

27 De Santis S, Simone MD, Mercadante S, et al. Oxycodone/Acetaminophen: The Tailoring Combination Treatment for Specific Clinical Profile of Opioid Well-Responsive Cancer Pain. Cancer Manag Res. 2021;13:1747-1756. https://doi.org/10.2147/CMAR.S290551

28 Gupta A. Improving the recognition and diagnosis of opioid-induced constipation in clinical practice. J Fam Pract. 2015;64(10 Suppl 1).

29 Webster LR. Opioid-Induced Constipation. Pain Medicine. 2015;16(suppl 1):S16-S21. https://doi.org/10.1111/pme.12911

30 Argoff CE, Brennan MJ, Camilleri M, et al. Consensus Recommendations on Initiating Prescription Therapies for Opioid-Induced Constipation. Pain Medicine. 2015;16(12):2324-2337. https://doi.org/10.1111/pme.12937

31 Gupta MS, Patel PH, Scopel MMJ, et al. Impact of constipation on opioid therapy management among long-term opioid users, based on a patient survey. J Opioid Manag. 2015;11(4):325-338. https://doi.org/10.5055/jom.2015.0282

32 De Giorgio R, Zucco FM, Chiarioni G, et al. Management of Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction: Expert Opinion of an Italian Multidisciplinary Panel. Adv Ther. 2021;38(7):3589-3621. https://doi.org/10.1007/s12325-021-01766-y

33 Hanson B, Siddique SM, Scarlett Y, et al. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation. Gastroenterology. 2019;156(1):229-253.e5. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.018

34 Webster L, Israel R. Oral methylnaltrexone does not negatively impact analgesia in patients with opioid-induced constipation and chronic noncancer pain. J Pain Res. 2018;Volume 11:1503-1510. https://doi.org/10.2147/JPR.S160488

35 Molfetta L, Saviola G, Fornasari D, et al. Osteoarticular pain: therapeutic approach by paradigms. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022;26(11):4054-4068. https://doi.org/10.26355/eurrev_202206_28975

36 Badawy SM, Law EF, Palermo TM. The interrelationship between sleep and chronic pain in adolescents. Curr Opin Physiol. 2019;11:25-28. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cophys.2019.04.012

37 Zambelli Z, Halstead EJ, Fidalgo AR, et al. Good Sleep Quality Improves the Relationship Between Pain and Depression Among Individuals With Chronic Pain. Front Psychol. 2021;12. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2021.668930

38 Schattner A, Glick Y. Opioid analgesics, faecal stones and rectosigmoid perforation. Postgrad Med J. 2021;97(1154):760-761. https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138960

39 Panchal SJ, Müller-Schwefe P, Wurzelmann JI. Opioid-induced bowel dysfunction: prevalence, pathophysiology and burden. Int J Clin Pract. 2007;61(7):1181-1187. https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01415.x

40 Gatti A, Sabato AF, Carucci A, et al. Adequacy assessment of oxycodone/paracetamol (acetaminophen) in multimodal chronic pain : a prospective observational study. Clin Drug Investig. 2009;29 Suppl 1:31-40. https://doi.org/10.2165/0044011-200929001-00005

41 Giusti R, Lucchesi M, Ripamonti CI. Stipsi e Occlusione Intestinale Maligna Nel Paziente Oncologico: Valutazione Dei Sintomi, Cause, Diagnosi e Trattamento. Milan: Springer Healthcare Italia 2017.

42 Pergolizzi JV, Christo PJ, LeQuang JA, et al. The Use of Peripheral μ-Opioid Receptor Antagonists (PAMORA) in the Management of Opioid-Induced Constipation: An Update on Their Efficacy and Safety. Drug Des Devel Ther. 2020;14:1009-1025. https://doi.org/10.2147/DDDT.S221278

43 Webster LR, Nalamachu S, Morlion B, et al. Long-term use of naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Pain. 2018;159(5):987-994. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001174

44 Rentz AM, Yu R, Müller-Lissner S, et al. Validation of the Bowel Function Index to detect clinically meaningful changes in opioid-induced constipation. J Med Econ. 2009;12(4):371-383. https://doi.org/10.3111/13696990903430481

45 Coyne KS, Currie BM, Holmes WC, et al. Assessment of a Stool Symptom Screener and Understanding the Opioid-Induced Constipation Symptom Experience. Patient. 2015;8(4):317-327. https://doi.org/10.1007/s40271-014-0087-7