

Stipsi e occlusione intestinale maligna nel paziente oncologico: valutazione dei sintomi, cause, diagnosi e trattamento

Raffaele Giusti, Maurizio Lucchesi, Carla Ida Ripamonti



Springer Healthcare Communications

ISBN 978 88 6756 342 5

Realizzazione a cura di

Springer Healthcare Italia Srl
via Decembrio 28, 20137 Milano

Redazione

Elena Bernacchi
Massimo Chiesa
Sara di Nunzio
Claudio Oliveri

Produzione

Mary Rusconi



Springer Healthcare Communications

©2017 Springer Healthcare Italia Srl

Finito di stampare nel mese di ottobre 2017 da Lazzati Industria Grafica S.r.l., Casorate Sempione (VA)

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

La presente pubblicazione non è una pubblicazione *peer reviewed*.

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Questa pubblicazione è stata realizzata con il contributo incondizionato di *Kyowa Kirin Srl*.

PRO569-17

Stipsi e occlusione intestinale maligna nel paziente oncologico: valutazione dei sintomi, cause, diagnosi e trattamento

Raffaele Giusti*, Maurizio Lucchesi**, Carla Ida Ripamonti***

* UOC Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma

** Servizio di Oncologia Toracica, U.O. Pneumologia Universitaria,
Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

*** SSD Oncologia-Cure di Supporto al Paziente, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale
dei Tumori di Milano

Stipsi	5
Descrizione del problema	5
Eziopatogenesi e cause della stipsi	6
La stipsi in oncologia	7
La stipsi nel paziente anziano	8
Eziopatogenesi della stipsi indotta da farmaci oppioidi	9
Diagnosi	11
Trattamento	14
■ Approccio terapeutico per via orale	14
■ Approccio terapeutico per via endorettale	16
Approccio specifico alla stipsi indotta da terapia con oppioidi (Opioid Induced Constipation, OIC)	18
■ Farmaci antagonisti dei recettori degli oppioidi	19
■ Evidenze disponibili sui farmaci antagonisti periferici	20
Il ruolo dei farmaci procinetici nella gestione della stipsi	27
Barriere nella diagnosi e trattamento della OIC	28
Take Home Messages	29
Bibliografia	30
Occlusione intestinale maligna (OIM)	33
Definizione	33
Prevalenza e prognosi	34
■ Prevalenza	34
■ Prognosi	34
Fisiopatologia dell'occlusione intestinale	35
Valutazione clinica e radiologica	38
Trattamento	41
■ Trattamento interventistico (endoscopico o radiologico)	42
■ Trattamento chirurgico	44
■ Trattamento farmacologico	46
Ruolo dell'idratazione e della nutrizione parenterale totale	50
Take Home Messages	51
Bibliografia	52

Descrizione del problema

Non esiste in letteratura una definizione univoca del termine “stipsi”. Questo deriva dal fatto che parliamo di stipsi ogni qualvolta definiamo una condizione di evacuazione diversa dal normale, considerando però che la “normalità” per una persona sana può variare da un numero di tre volte al giorno fino a tre volte a settimana^[1].

L'*American College of Gastroenterology* definisce la stipsi come “defecazione non soddisfacente, caratterizzata da evacuazioni non frequenti e/o dal passaggio difficoltoso delle feci per almeno 3 mesi”.

Più in generale, una corretta diagnosi di costipazione viene fatta seguendo i Criteri di Roma III^[2] e, più in particolare, quando sono soddisfatte almeno due condizioni di quelle elencate (*Tabella 1*) per almeno 3 mesi, senza l'impiego di lassativi.

Tabella 1. Criteri di Roma III

1. Sforzo evacuativo
2. Feci dure o bozzolute
3. Sensazione di evacuazione incompleta
4. Sensazione di ostruzione/blocco anorettale
5. Manovre manuali per facilitare l'evacuazione
6. Meno di tre evacuazioni settimanali

RICORDA: Per la diagnosi di costipazione è necessaria la presenza di almeno due punti della Tabella, per almeno 3 mesi e senza l'impiego di lassativi.

La costipazione può causare dolore addominale severo, anoressia, nausea e malessere generale nonché mal di testa, alitosi, irrequietezza e confusione mentale. Ci sono importanti conseguenze psicologiche e sociali che possono contribuire a ridurre la qualità della vita della persona. Spesso la sintomatologia è così severa da portare i pazienti con stipsi indotta da oppioidi a diminuire o sospendere la loro terapia antalgica, preferendo quindi un inadeguato controllo del dolore rispetto ai sintomi legati alla stitichezza^[3].

RICORDA: La stipsi è un sintomo e non una malattia.

Eziopatogenesi e cause della stipsi

Le cause della stipsi possono essere molteplici e spesso concomitanti (Tabella 2).

Tabella 2. Eziopatogenesi e cause della stipsi

Stile di vita	Una dieta a bassa percentuale di fibre e una ridotta assunzione di liquidi con l'aggiunta di scarsa attività fisica può portare a una riduzione dell'attività della muscolatura addominale e della stimolazione peristaltica producendo una condizione di cosiddetto "intestino lento" (<i>sluggish bowel</i>) ^[4] .
Situazioni ambientali	Spesso nelle persone trattate in ambiente sanitario, la mancanza di privacy, fattori ambientali, o entrambi, possono inibire la funzione intestinale e predisporre alla stipsi in persone già debilitate.
Motivi meccanico-anatomici legati alla malattia	<p>Ragadi anali, fissurazioni, colite, malattia diverticolare, emorroidi, ernia, rettocele e altre patologie similari.</p> <p>Patologie oncologiche del distretto addominale (es. tumori del colon o i tumori dell'ovaio), in cui i sintomi gastrointestinali sono una complicanza frequente^[5,6].</p> <p>Alterazioni metaboliche e fisiologiche aumentano la tendenza alla stitichezza, es. l'ipercalcemia paraneoplastica, l'ipopotassiemia, i disturbi del ritorno venoso intestinale spesso osservati nello scompenso cardiaco e nel linfedema intestinale.</p>
Farmaci	Agenti chemioterapici neurotossici (es. taxani, alcaloidi della vinca), antiemetici, anticolinergici, diuretici, oppiacei.

La stipsi in oncologia

La stipsi è un problema comune nel setting delle cure palliative, dove l'incidenza globale stimata varia – spesso secondo la definizione di stipsi utilizzata – dal 18% a più del 90% dei pazienti^[7-9].

Le cause dell'elevata incidenza osservata in questa popolazione sono spesso multifattoriali (Tabella 3).

Per i pazienti in trattamento con oppioidi per dolore oncologico, la stima dell'incidenza della stipsi può essere ancora più elevata, variando dal 72%^[5] al 94%^[9].

Tabella 3. Cause comuni di stipsi

Patologia oncologica	Ipercalcemia, ipopotassiemia Neoplasia addomino-pelvica o del distretto retroperitoneale Compressione midollare Sindrome della cauda equina Depressione severa.
Terapia medica	Oppioidi Antiemetici: ciclizina, farmaci 5-HT ₃ antagonisti Anticolinergici: antispasmodici (es. bromuro di ioscina), antidepressivi, neurolettici FANS Sali di alluminio Diuretici.
Condizioni generali del paziente	Sindrome anoressia/cachessia/astenia Malnutrizione severa (ricorda che il paziente può essere costipato semplicemente perché non mangia) Disidratazione Confusione Ridotta mobilità e allettamento subtotale o totale.
Patologie concomitanti	Emorroidi Fissurazioni, ragadi anali Disfunzioni endocrine.

La stipsi nel paziente anziano

La gestione della stipsi nel paziente anziano (inteso come paziente con età superiore ai 65 anni) rappresenta un problema importante sia per il paziente sia per gli operatori sanitari. Sono molte le cause che contribuiscono a questa sintomatologia, come per esempio l'effetto diretto dell'invecchiamento sulla fisiologia dell'intestino, le comorbidità del paziente, l'ipomobilità, il parziale o totale allettamento, l'assunzione calorica inadeguata e, ultimi ma non meno importanti, i farmaci assunti (*Tabella 4*).

La popolazione anziana, in particolar modo i pazienti con demenza avanzata o in trattamento con oppioidi, richiede un approccio individualizzato per il trattamento della stipsi.

Tabella 4. Cause comuni di stipsi nella popolazione anziana

Farmaci	Analgescici oppioidi, FANS Antipsicotici Antidepressivi triciclici Beta-bloccanti Agenti dopaminergici Supplementi di calcio e ferro Antistaminici Diuretici (furosemide, idroclorotiazide) Anticonvulsivanti
Malattie endocrine e metaboliche	Diabete mellito Ipotiroidismo Iperparatiroidismo Insufficienza renale cronica
Disordini neurologici	Malattie cerebrovascolari, stroke Parkinsonismi Sclerosi multipla Neuropatie autonome Lesioni midollari Demenze
Miopatie	Amiloidosi Sclerodermia
Altre condizioni	Depressione severa Disabilità Ipomobilità

Eziopatogenesi della stipsi indotta da farmaci oppioidi

Esistono tre classi di recettori per gli oppioidi coinvolti nelle funzioni dell'apparato gastroenterale: μ , κ e δ , ampiamente distribuiti nell'ambito del sistema nervoso centrale.

I recettori κ e δ sono espressi principalmente nello stomaco e nel tratto prossimale del colon, mentre i recettori μ sono espressi lungo tutto il tratto gastroenterico. La stipsi indotta da oppioidi (OIC) si sviluppa prevalentemente a seguito dell'attivazione di recettori intestinali μ , con relativa diminuzione del rilascio di neurotrasmettitori coinvolti nel meccanismo di contrazione colica (Tabella 5). Differentemente dallo sviluppo di nausea e vomito indotti dagli oppioidi, la costipazione non sviluppa un meccanismo di tolleranza. In relazione alla distribuzione lungo tutto il tubo gastroenterico, i recettori μ mediano numerosi effetti sulle funzioni dell'intestino quando vengono attivati da oppioidi esogeni, fino allo sviluppo di veri e propri fenomeni patologici definiti come *Opioid Induced Diseases*.

Tabella 5. Principali effetti dell'attivazione esogena dei recettori μ a livello del canale alimentare

1. Sviluppo di contrazioni non peristaltiche a livello esofageo.
2. Diminuzione della motilità e dello svuotamento gastrico.
3. Aumento del tono dello sfintere pilorico.
4. Aumento della contrazione dello sfintere di Oddi.
5. Diminuzione delle secrezioni gastrointestinali, biliari e pancreatiche.
6. Diminuzione dell'attività propulsiva del piccolo e del grosso intestino.
7. Aumento dell'attività contrattile non propulsiva del piccolo intestino.
8. Aumento dell'assorbimento di acqua dal tenue.
9. Aumento della contrazione dello sfintere anale.

Pertanto l'attivazione dei recettori μ è alla base dello sviluppo di quadri di disfagia, gastroparesi, ileo o pseudo-ostruzione intestinale.

Appare quindi chiaro che una buona gestione della stipsi vede come fondamento principale l'applicazione di rimedi classici di seguito discussi; tuttavia, in presenza di stipsi indotta da terapie antalgiche a base di oppioidi, è necessario prendere in considerazione regimi terapeutici volti alla gestione dell'iperstimolazione dei recettori intestinali da oppioidi esogeni, come per esempio i farmaci appartenenti agli antagonisti dei recettori μ come naloxegol e metilnaltrexone^[10].

Le complicanze più comuni della stipsi sono elencate nella *Tabella 6*.

Tabella 6. Complicanze comuni della stipsi

1. Comparsa di dolore addominale o aggravamento del dolore addominale in pazienti con neoplasia dell'addome o del distretto retroperitoneale.
2. Distensione addominale e sensazione di malessere generale.
3. Nausea e vomito.
4. *Overflow Diarrhoea* (diarrea paradossa).*
5. Emorroidi, fissurazioni anali.
6. Pseudo-ostruzione intestinale.
7. Ritenzione urinaria.

* Sintomo comune nella stipsi da oppioidi, spesso definita "**diarrea paradossa**", in cui feci morbide dall'intestino tenue bypassano la materia compattata nel colon. È definita "paradossa" perché in pazienti con stipsi severa si verificano episodi di diarrea (perciò paradossa) come momento espulsivo massivo reattivo a uno stato di stipsi cronica.

Diagnosi

Nel processo diagnostico-terapeutico della stipsi sono importanti alcune considerazioni.

La storia del transito intestinale del paziente può non correlare con la quantità delle feci effettivamente presenti in addome rilevate radiologicamente, pertanto, quando possibile, sarebbe opportuno eseguire una radiografia diretta dell'addome.

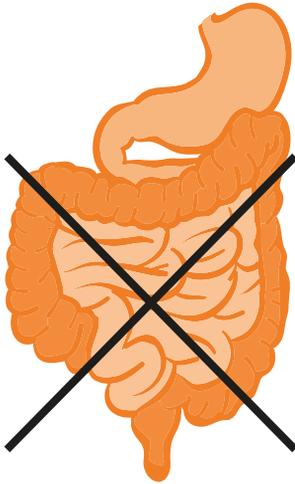
Sono disponibili una serie di scale di valutazione della stipsi, che sono state progettate per valutare sia la presenza che il livello di gravità della stitichezza. Pur se sviluppate nell'ambito di protocolli di ricerca e non per finalità legate alla pratica clinica di tutti i giorni, possono essere utili per incoraggiare i pazienti a valutare la frequenza dell'alvo, o in caso di difficile comunicazione tra il medico e il paziente. È importante che siano scale comprensibili e che non richiedano per utilizzarle tempi particolarmente lunghi. Le più importanti sono:

1. *Bristol Stool Form Scale*^[2].
2. *Constipation Assessment Scale*^[11].
3. *Constipation Visual Analogue Scale*^[12].
4. *Eton Scale Risk Assessment for Constipation*^[13].

Un altro strumento, utilizzato più frequentemente in ambito ospedaliero specie in quadri di stipsi severa, è il *Constipation Score*, un punteggio ottenuto mediante la somma di più variabili (Tabella 7). Un *Constipation Score* maggiore di 7/12 in un paziente sintomatico rappresenta un'indicazione a un trattamento urgente^[14].

NOTA BENE: Per il calcolo del *Constipation Score* è necessario eseguire una radiografia diretta dell'addome, pertanto è una procedura che rimane valida in casi molto selezionati di stitichezza importante in cui, spesso per escludere quadri di occlusione intestinale o altre cause di addome acuto, sia eseguita un'indagine radiologica di I livello.

Tabella 7. Calcolo del *Constipation Score*



1. Eseguire una RX diretta dell'addome del paziente.
2. Dividere l'immagine ottenuta in quattro quadranti tramite due linee diagonali che si incrociano a livello della regione ombelicale ottenendo così la regione del colon ascendente, del trasverso, del colon discendente e del retto sigmoide.
3. Valutare la presenza di feci nei quattro quadranti adottando il seguente punteggio:
 0. assenza di feci;
 1. feci occupanti <50% del lume;
 2. feci occupanti >50% del lume;
 3. feci occupanti l'intero lume.

RICORDA: *Se è presente dolore addominale di tipo continuo inaggravante o di tipo colico, distensione addominale con presenza di nausea e vomito associati a iperperistaltismo o assenza di rumori addominali, sono consigliate procedure diagnostiche come una radiografia diretta dell'addome per l'esclusione di un quadro di occlusione intestinale.*

La *Tabella 8* riassume le indicazioni per un *assessment* globale del paziente con stipsi.

Tabella 8. Assessment globale del paziente

1. Storia del transito intestinale del paziente antecedente alla malattia.
2. Caratteristiche delle feci (es. volume, consistenza, colore, odore ed eventuale presenza di sangue).
3. Presenza o meno di difficoltà nell'evacuazione (es. evacuazione molto dolorosa).
4. Presenza di sensazione di evacuazione incompleta.
5. Frequenza o qualità dell'evacuazione.
6. Presenza di fattori psicosociali che possono inibire o interferire con la defecazione.
7. *Compliance*/intolleranza ai farmaci o altri prodotti per la stipsi precedentemente assunti.
8. Rivalutazione dei farmaci assunti dal paziente che possono contribuire alla stipsi.
9. Valutazione della sintomatologia concomitante (appetito scarso, sazietà precoce, sonnolenza, astenia, nausea, distensione addominale, gonfiore, flatulenza, dolore tipo colico, tenesmo).
10. Esplorazione digito-rettale quando persiste un alvo stitico da più di 3 giorni – se non controindicato (es. rischio di sanguinamento, neutropenia severa) – al fine di individuare eventuale presenza di fecalomi, tono sfinteriale, presenza di emorroidi, fessurazioni o masse occupanti spazio.
11. Adozione di misure speciali per pazienti portatori di colostomia, ileostomia, stent rettale.
12. Valutazione di un eventuale quadro di *overflow diarrhoea*.
13. Utilizzo di strumenti di valutazione (soggettivi e oggettivi) riconosciuti e validati.

SPECIALI RACCOMANDAZIONI PER LA POPOLAZIONE ANZIANA

- *Nel paziente anziano è importante valutare anche aspetti sociali legati all'ambiente di vita del paziente, come per esempio se vive solo, in famiglia, in strutture per anziani, ospedale, Hospice.*
- *Informazioni sulle attività quotidiane, come il vestirsi e il mangiare, e le attività strumentali della vita quotidiana, come l'acquisto di generi alimentari e le attività di casa, possono fornire indizi sulla capacità funzionale e sul livello di cognizione del paziente.*
- *Indagare eventuali patologie psichiatriche o condizioni di disagio sociale del paziente^[15].*

Trattamento

Obiettivo: aiutare il paziente ad avere un transito intestinale adeguato e confortevole utilizzando metodi compatibili con la situazione clinica e le preferenze generali del paziente. Alcuni consigli generali sono elencati nella *Tabella 9*.

Tabella 9. Consigli generali

1. Incoraggiare il paziente ad assumere almeno 2 litri di liquidi al giorno e a tenere, quando possibile, un corretto diario alimentare.
2. Assicurarsi che il paziente abbia facile accesso ai servizi igienici.
3. Individuare i potenziali fattori inducenti la stipsi.
4. Titolare i farmaci prescritti contro la stipsi in base alla risposta ottenuta.
5. Utilizzare lassativi orali se possibile, preferendoli ad altre vie di somministrazione.
6. Utilizzare la via di somministrazione rettale quando è presente un alto volume di feci a tale livello, specie se il paziente è ipomobile o totalmente allettato.
7. Rivalutare costantemente il paziente anche in presenza di una terapia efficace e ben tollerata.

■ Approccio terapeutico per via orale

Nella *Tabella 10* sono elencati i farmaci impiegati comunemente per il trattamento per via orale della stipsi.

Tabella 10. Farmaci di comune utilizzo per via orale

Farmaco	Dosaggio di partenza	Latenza	Note
Lattulosio	30 ml TID*	24-48 ore	Non raccomandato in pazienti con scarsa assunzione giornaliera di liquidi
Sodio docusato**	100 mg BID*	24-72 ore	Utile nei casi di sub-occlusione
Calcio docusato**	240 mg BID	24-72 ore	
Senna (comprese 12 mg)	2 compresse BID	12 ore	Utile in casi di stipsi refrattaria
Bisacodile (comprese 5 mg)	1-2 compresse/die	12 ore	Utile in caso di stipsi refrattaria
Polietilenglicole (PEG)	1-3 buste/die	24-72 ore	Non raccomandato in pazienti con scarsa assunzione giornaliera di liquidi

* TID: tre volte al giorno; BID: due volte al giorno.

** Sul mercato italiano le formulazioni come sodio docusato e calcio docusato in monoterapia non sono più disponibili.

I lassativi rappresentano l'intervento farmacologico primario per il trattamento della stitichezza, nonostante l'assenza di studi clinici dedicati con elevato livello di evidenza nel setting oncologico, nelle cure di supporto oncologico e nelle cure palliative. A oggi, le principali evidenze riportate in letteratura supportano l'uso di lassativi come primo approccio nella gestione della stipsi^[16].

Da sempre viene sostenuto l'utilizzo di associazioni di agenti ammorbidenti fecali e stimolanti la peristalsi intestinale per la gestione proattiva della stipsi, anche durante una terapia medica a base di oppioidi. Attualmente prodotti stimolanti la peristalsi come la senna sono comunemente utilizzati nonostante la mancanza di prove di efficacia.

La scelta e la titolazione di lassativi si basano sulla qualità delle feci e sulla facilità o difficoltà di transito delle stesse. I lassativi sono classificati in quattro classi:

- a) agenti osmotici;
- b) emollienti fecali;
- c) stimolanti;
- d) agenti volumizzanti fecali (*bulking laxatives*).

a) **Lassativi osmotici:** lavorano richiamando e trattenendo i liquidi nell'intestino formando così feci più morbide. L'inizio dell'azione avviene in media a 24-48 ore. Esempi: PEG, lattulosio, magnesio citrato (il citrato di magnesio non viene utilizzato profilatticamente ma solo quando è necessaria una più aggressiva pulizia dell'intestino). Per una migliore efficacia, è consigliato l'utilizzo del lattulosio in pazienti con una buona assunzione di liquidi per bocca poiché può causare flatulenze e dolori addominali. Il PEG non contiene elettroliti e può essere preferito rispetto agli agenti con zuccheri non assorbibili poiché questi agenti sono associati a una maggiore produzione di gas, crampi e distensione addominale. Una metanalisi di Cochrane del 2010^[17] ha analizzato dieci studi clinici randomizzati controllati pubblicati tra il 1997 e il 2007 per un totale di 868 pazienti, dimostrando la superiorità del PEG rispetto agli altri lassativi osmotici sia in termini di *outcome* che di rapporto costo-efficacia. Il Macrogol[®] rappresenta uno dei PEG principalmente utilizzati in ambito clinico. Esistono due formulazioni di Macrogol[®], diverse in base al peso molecolare; Macrogol[®] 3350 (con elettroliti, comunemente utilizzato in Italia) e Macrogol 4000[®] (senza elettroliti). La struttura molecolare del Macrogol[®] fa in modo che l'acqua non sia riassorbita attraverso le pareti del lume intestinale agendo direttamente come emolliente fecale e indirettamente come stimolante la peristalsi aumentando il volume fecale. Diversamente dal lattulosio, non aumenta la flora batterica intestinale, anzi la sua azione provoca una riduzione della flora stessa^[18]. I lassativi osmotici salini e il magnesio citrato possono indurre stati di disidratazione importanti in seguito a un uso eccessivamente prolungato e pertanto non sono comunemente raccomandati nella gestione a lungo termine della costipazione.

Dosaggio abituale:

Lattulosio: circa 30 ml tre volte al giorno.

PEG (Macrogol 3350®): 1-2 buste sciolte in circa 125 ml di acqua, al mattino.

b) **Lassativi emollienti:** hanno un'azione tensioattiva facilitando la miscelazione di sostanze acquose e grassi che ammorbidiscono le feci all'interno del lume. Non stimolano la peristalsi e quindi possono essere utilizzati in quadri di ostruzione intestinale sub-acuta. L'inizio dell'azione si verifica a circa 24-72 ore. Appartengono a questa classe il sodio docusato e il calcio docusato, in commercio nel mercato italiano in formulazioni contenenti lassativi osmotici (es. sorbitolo).

c) **Stimolanti:** aiutano a indurre la peristalsi. Come comune effetto collaterale hanno la potenziale induzione o aggravamento di dolore colico in paziente con ostruzione intestinale. L'inizio dell'azione avviene circa 12 ore dopo l'assunzione. Appartengono a questa categoria la senna e il bisacodile. Possono essere utili nei casi di costipazione refrattaria e nella gestione di pazienti portatori di colostomia per la quale risulta difficile l'esecuzione di altre manovre (es. irrigazione).

Dosaggio abituale:

Senna (comprese 12 mg): 2-4 compresse da due a quattro volte al giorno.

Bisacodile (comprese 5 mg): 1-2 compresse al giorno.

d) **Volumizzanti fecali/fibre:** aumentano le dimensioni delle feci e promuovono la peristalsi. L'inizio d'azione avviene a 10-24 ore. Esempi: psyllium, metilcellulosa, crusca, aloe vera. I lassativi *bulking* implicano l'assorbimento di grandi quantità di liquidi. Ciò comporta un riflesso allungato sulla parete intestinale, che si traduce in un'attività riflessiva e propulsiva che porta al movimento intestinale. Questi tipi di lassativi non sono comunemente raccomandati nel setting delle cure palliative, poiché i pazienti sono spesso disidratati e non riescono ad assumere elevate quantità di liquidi, necessarie al pieno funzionamento di questi lassativi.

■ Approccio terapeutico per via endorettale

AVVERTENZA: Evitare l'esplorazione digito-rettale in pazienti neutropenici o a importante rischio di sanguinamento.

La *Tabella 11* elenca i farmaci impiegati comunemente per il trattamento per via endorettale della stipsi e la *Tabella 12* riporta le indicazioni per l'impiego di trattamenti locali dopo esplorazione digito-rettale.

Tabella 11. Farmaci di comune utilizzo per via endorettale

Farmaco	Dosaggio di partenza	Latenza	Note
Bisacodile supposte 10 mg	10 mg	15-60 minuti	Necessita il contatto con le pareti intestinali per esplicare la sua azione*
Microclisma sodio citrato	5 ml	30-60 minuti	Nessuna
Enteroclisma sodio fosfato	120 ml	15-30 minuti	Può causare irritazione locale Somministrare a temperatura corporea
Glicerolo supposte	2500 mg	15-30 minuti	Azione emolliente-irritante
Enteroclisma olio vegetale – olio di arachidi	120 ml	15-60 minuti	Possibile allergizzante Somministrare a temperatura corporea

* Efficacia limitata in presenza di fecalomi importanti che non consentano il contatto del farmaco con la parete dell'intestino.

Tabella 12. Indicazioni all'utilizzo di trattamenti locali dopo esplorazione digito-rettale

1.	Presenza di feci dure a livello del canale anale	Consigliato l'utilizzo di supposte di glicerina ad azione emolliente
2.	Presenza di feci morbide ± ridotto tono dello sfintere anale	Consigliato l'utilizzo di supposte a base di bisacodile ad azione stimolante
3.	Presenza di feci dure lungo tutto il tratto del retto inferiore	Utilizzo di supposte emollienti seguite da supposte ad azione stimolante (per esempio bisacodile, che necessita di prendere contatto con la parete dell'intestino per esplicare la sua azione stimolante).
4.	Presenza di feci normali	Vedi punto 2.

RICORDA: Se è necessario lo svuotamento manuale, è importante informare il paziente o il caregiver e garantire una sufficiente analgesia per permettere la procedura senza arrecare sofferenza al paziente.

Suggerimenti in base al Constipation Score

Se il paziente presenta un *Constipation Score* maggiore di 7, sono raccomandati i seguenti presidi:

- se sono presenti feci dure formate nel tratto distale dell'intestino è consigliato l'utilizzo di clisteri evacuativi a base di emollienti fecali, seguiti dall'assunzione per via orale di lassativi osmotici come per esempio PEG⁽¹²⁾;
- diversamente, se l'ingombro fecale è più alto, si consiglia l'utilizzo per via orale di PEG o sali di magnesio.

Approccio specifico alla stipsi indotta da terapia con oppioidi (Opioid Induced Constipation, OIC)

Come già detto in precedenza, il più comune e persistente effetto collaterale derivante dall'utilizzo di farmaci oppioidi è rappresentato dalla costipazione (OIC), dovuta a una riduzione della motilità intestinale e delle attività secretorie associate, con conseguente formazione di feci dure e secche. A lungo termine l'OIC può causare dolore addominale, dolore e bruciore rettali, stitichezza e diarrea alternate, emorroidi, formazione di fecalomi.

RICORDA: *L'OIC può essere causa di interruzione del trattamento analgesico con oppioidi, o della riduzione del suo dosaggio, con effetti negativi sulla qualità di vita del paziente.*

Nello specifico si stima che circa il 30% dei pazienti riduca o interrompa il trattamento con oppioidi proprio a causa di questo sintomo^[19]. In aggiunta a ciò l'OIC rappresenta un problema invalidante per i pazienti, essendo associata a stress psicologico, sofferenza fisica e isolamento sociale^[20,21].

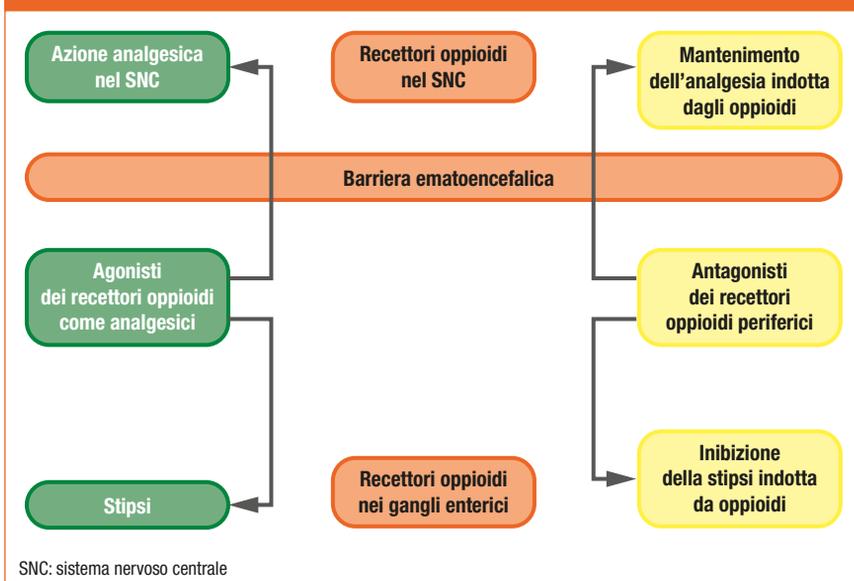
Sebbene i dati epidemiologici siano estremamente variabili, si stima che l'OIC interessi una percentuale compresa tra il 40% e il 90% dei pazienti in trattamento con oppioidi^[22], con una prevalenza oscillante tra il 60% e il 94% nei soggetti con patologie neoplastiche e tra il 40% e il 60% nei soggetti con dolore non oncologico^[9,23,24].

I dati di una *survey* condotta a livello internazionale (includendo anche centri clinici italiani) su pazienti con dolore cronico sia oncologico che non oncologico in trattamento con oppioidi e lassativi, indicano che una percentuale di pazienti superiore all'80% continua a soffrire di costipazione nonostante il trattamento con lassativi convenzionali^[25].

Attualmente le opzioni terapeutiche disponibili per il trattamento della costipazione indotta da oppioidi sono le seguenti:

- interventi non farmacologici (stile di vita);
- interventi farmacologici di prima linea. In questa classe rientrano i lassativi convenzionali quali lassativi idrofili o "di massa", lassativi lubrificanti, lassativi osmotici, lassativi stimolanti o di contatto, lassativi emollienti;
- interventi farmacologici di seconda linea, per la popolazione che non risponde ai lassativi convenzionali: terapie target, quali gli antagonisti centrali e periferici del recettore μ (Figura 1), e *rescue medication* (clisteri evacuativi, manovre manuali).

Figura 1. Meccanismo d'azione dei farmaci agonisti e antagonisti per i recettori degli oppioidi (elaborata da^[26-29])



■ Farmaci antagonisti dei recettori degli oppioidi

Rappresentano una classe di farmaci la cui azione è mirata al ripristino delle attività dei circuiti neuronali enterici drasticamente rallentata a seguito dell'attività inibitoria indotta dalla terapia con oppioidi. Il blocco dell'attività degli oppioidi sui recettori periferici servirebbe a ripristinare direttamente la funzione del sistema nervoso enterico. Come descritto di seguito, questo è l'obiettivo degli antagonisti del recettore degli oppioidi, che si suddividono in due classi: antagonisti centrali (*centrally active agents*) e antagonisti periferici (*peripherally active agents*).

1. Farmaci antagonisti centrali

Gli antagonisti del recettore degli oppioidi in grado di attraversare la barriera ematoencefalica agiscono sia centralmente che a livello periferico. Sono in grado di alleviare la stipsi indotta da oppioidi ma i loro effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) possono antagonizzare gli effetti analgesici della terapia. Questo rappresenta uno dei principali motivi di scarsa aderenza alla terapia da parte dei pazienti. Un classico esempio è naloxone. Sono disponibili in Europa formulazioni combinate di oppioide agonista (ossicodone) e antagonista (naloxone) a dosaggi fissi da assumere per via orale. Assunto per via orale, naloxone ha una disponibilità sistemica molto bassa (<3%). I dosaggi sono influenzati dalla scarsa capacità dell'organismo di metabolizzare naloxone prima di raggiungere il SNC.

2. Farmaci antagonisti periferici: PAMORA (peripherally acting μ -opioid receptor antagonist)

Rappresentano una classe di farmaci non in grado di attraversare la barriera ematoencefalica e quindi non agiscono sul SNC ma bloccano i recettori μ presenti nell'intestino in maniera tale da esercitare la loro azione specificamente nell'intestino, con un grosso vantaggio clinico nella stipsi indotta da oppioidi. Attraverso l'azione sui recettori μ tendono a essere ripristinate le funzioni del sistema nervoso enterico, quindi la motilità propulsiva e le funzioni secretive generate da circuiti neurali locali del plesso enterico in risposta a stimoli fisiologici come l'ingestione del pasto o la sensazione di un bolo alimentare o fecale come stimolo a una normale peristalsi.

■ Evidenze disponibili sui farmaci antagonisti periferici

In Italia gli antagonisti dei recettori periferici degli oppioidi con indicazione specifica per l'OIC sono metilnaltrexone e naloxegol. Un nuovo farmaco in fase di studio (Fase IIb) appartenente alla stessa categoria ma non ancora commercializzato è naldemedine^[30].

Metilnaltrexone

Metilnaltrexone bromuro è un antagonista selettivo degli oppioidi per il recettore μ , con una potenza otto volte minore per i recettori degli oppioidi di tipo δ . Essendo un'ammina quaternaria, l'abilità di metilnaltrexone di attraversare la barriera ematoencefalica appare molto limitata. Ciò gli consente di agire come antagonista μ -oppioide a livello periferico in tessuti quali il tratto gastrointestinale, senza interferire con gli effetti analgesici oppioide-mediati sul SNC. La dose raccomandata di metilnaltrexone bromuro nei pazienti adulti con dolore cronico (tranne i pazienti sottoposti a cure palliative con malattia avanzata) è di 12 mg (0,6 ml di soluzione) sottocute, secondo necessità, somministrata da un minimo di 4 dosi settimanali fino a una volta al giorno (7 dosi a settimana).

Nei pazienti adulti con malattia avanzata (sottoposti a cure palliative) la dose raccomandata di metilnaltrexone bromuro è di 8 mg (0,4 ml di soluzione) [pazienti il cui peso sia compreso tra 38 e 61 kg] o 12 mg (0,6 ml di soluzione) [pazienti il cui peso sia compreso tra 62 e 114 kg].

I trial registrativi che hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza di metilnaltrexone nel trattamento della costipazione indotta da oppiacei in pazienti che ricevono cure palliative sono costituiti da due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo. Gli studi sono stati condotti per un periodo di 4 mesi su un totale di 287 pazienti (età media 68 anni; 51% donne), con malattia in fase terminale e un'aspettativa di vita limitata. La maggior parte di questi pazienti (ma non tutti) aveva una diagnosi di patologia oncologica. Prima del trattamento con metilnaltrexone, i pazienti avevano ricevuto oppiacei per almeno 2 settimane e un regime regolare di lassativi per almeno 3 giorni prima dell'ingresso nello studio.

In entrambi gli studi i pazienti trattati con metilnaltrexone mostravano un tasso significativamente più alto di evacuazione entro 4 ore dalla dose assunta se confrontati in doppio cieco con i pazienti trattati con placebo. Dalla *pooled analysis* dei due *trial* registrativi, metilnaltrexone si è dimostrato in grado di indurre un'evacuazione nelle 4 ore successive alla somministrazione in oltre il 50% dei pazienti trattati rispetto al 14,6% del gruppo placebo^[31].

A oggi, in totale, sono disponibili in letteratura sette studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, in cui metilnaltrexone è stato utilizzato in pazienti con malattia terminale^[32-34] e in pazienti con dolore non oncologico^[35-38]. Una metanalisi che ha valutato sei di questi *trial* clinici ha dimostrato che metilnaltrexone era associato a un rischio relativo di fallimento terapeutico pari a 0,66 (IC 95%: 0,63-0,73) rispetto al placebo^[39]. Successivi studi hanno confermato che metilnaltrexone per via sottocutanea induce rapidamente defecazione in pazienti con patologie in stadio avanzato e costipazione indotta da oppiacei^[40,41]. Una recente metanalisi in cui sono stati considerati oltre 1860 pazienti trattati con metilnaltrexone ha confermato l'effetto del farmaco sia in termini di *outcome* oggettivi (quali il tempo alla defecazione e la sua frequenza) sia di *outcome* riportati dal paziente^[42].

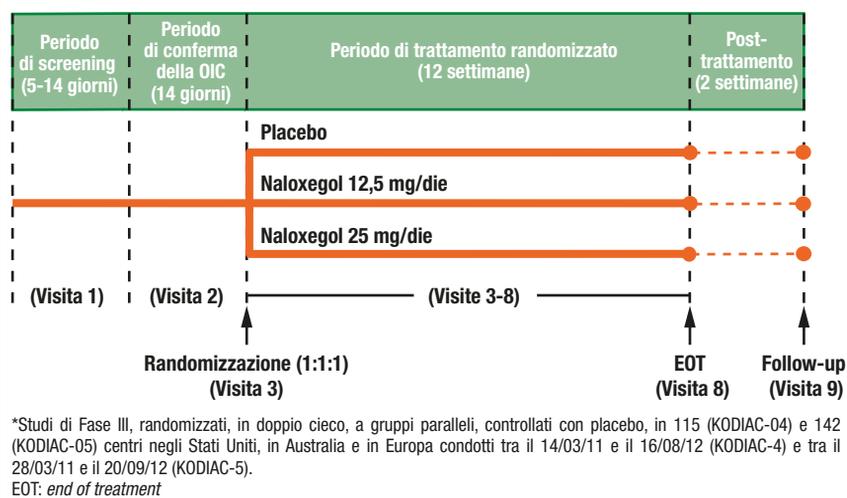
Naloxegol

Naloxegol, un derivato peghilato del naloxone, funge da antagonista periferico dei recettori μ per gli oppioidi presenti nel tratto gastrointestinale, riducendo in tale modo gli effetti costipanti degli oppioidi senza influire sugli effetti analgesici sul SNC mediati dagli oppioidi.

Il farmaco si assume per via orale una volta al giorno alla dose raccomandata di 25 mg. Sono contemplate riduzioni di dosaggio a 12,5 mg in casi particolari, quali insufficienza renale moderata o severa calcolata in base alla clearance della creatinina sierica.

L'efficacia e la *safety* di naloxegol sono state valutate in due studi clinici di Fase III, randomizzati, controllati con placebo e in doppio cieco, condotti in pazienti affetti da OIC e con dolore non oncologico^[43,44] (*Figure 2 e 3*).

Figura 2. Studi KODIAC-4 e KODIAC-5* (modificata da^[43])



I due studi di Fase III analizzati hanno avuto la durata di 12 settimane; sono stati considerati eleggibili i pazienti ambulatoriali affetti da dolore non neoplastico e in trattamento stabile con oppioidi (almeno 30 mg di oppioidi equivalenti alla morfina al giorno per almeno 4 settimane prima dell'arruolamento e affetti da OIC riferita dagli stessi soggetti). L'OIC è stata confermata durante un periodo di pre-trattamento di 2 settimane ed è stata definita come un numero inferiore a tre evacuazioni spontanee in media alla settimana, con sintomi da costipazione associati in almeno il 25% delle evacuazioni. Entrambi gli studi erano dotati di una potenza statistica sufficiente ed erano stratificati in modo che almeno il 50% dei pazienti randomizzati a ogni braccio di trattamento fosse conforme ai criteri basali che definivano i pazienti rientranti nella classificazione di soggetti con risposta inadeguata ai lassativi (meno di tre evacuazioni settimanali, presenza di feci dure/grumose all'evacuazione e/o sensazione di evacuazione incompleta e/o ostruzione anorettale dovuta a impatto fecale durante la terapia con almeno una classe di lassativi per un minimo di 4 giorni nel periodo antecedente lo studio).

I pazienti trattati con naloxegol 25 mg hanno avuto la prima evacuazione post-dose dopo 7,6 ore dalla somministrazione rispetto alle 41,4 ore dei pazienti trattati con placebo ($p < 0,001$). Inoltre naloxegol 25 mg ha comportato una migliore risposta in termini di aumento del numero di evacuazioni dopo 12 settimane di trattamento, rispetto al placebo. Naloxegol ha dimostrato di essere maggiormente efficace nel sottogruppo di pazienti con risposta non adeguata ai lassativi convenzionali: la percentuale di pazienti *responder* era significativamente superiore nei pazienti trattati con naloxegol 25 mg rispetto a placebo (47,7% vs 30,1%; $p < 0,001$)^[45,46].

Non sono disponibili al momento studi di confronto diretto tra metilnaltrexone e naloxegol. Le recenti revisioni della letteratura e le principali linee guida nazionali e internazionali concordano nel circoscrivere l'utilizzo della terapia target con antagonisti periferici del recettore μ ai soggetti che non rispondono alla terapia standard con lassativi per via orale^[47-49].

RICORDA: *Trattandosi di farmaci con diverse modalità di somministrazione, la scelta deve essere fatta in base alle condizioni cliniche generali e alle preferenze del paziente (vedi anche Tabella 16 "Raccomandazioni per il Medico").*

La *Tabella 13* presenta il regime terapeutico lassativo tipico al momento dell'inizio della terapia a base di oppioidi.

Tabella 13. Regime terapeutico lassativo tipico al momento dell'inizio della terapia a base di oppioidi

1. Senna compresse 12 mg, 2 compresse due volte al giorno o in alternativa lassativi con azione stimolante la peristalsi.
Macrogol 3350® (nelle comuni formulazioni disponibili in commercio) una volta al giorno disciolto in acqua.
2. Titolare la dose in base alla frequenza di evacuazione e alla consistenza delle feci.
 - a. Se non si ottiene alcuna risposta in 3 giorni, considerare l'approccio endorettale come suggerito, in base alle caratteristiche specifiche osservate dopo esplorazione digito-rettale.
 - b. Se nessuna risposta, consigliato l'uso di enteroclima evacuativo a base di olio minerale (per esempio olio di arachidi) e/o saponi.
 - c. In caso di stipsi refrattaria alla terapia convenzionale, considerare sempre l'utilizzo dei farmaci antagonisti dei recettori μ attualmente in commercio come naloxegol e metilnaltrexone, adattando la scelta del farmaco e la dose in base alle esigenze e alle caratteristiche del paziente (es. insufficienza renale, impossibilità all'assunzione di terapia orale, altro).

Raccomandazioni nell'utilizzo dei PAMORA (peripherally acting μ -opioid receptor antagonist) (vedi Tabella 14)

In generale, in base ai dati cumulativi ricavati dagli studi clinici, le reazioni avverse da farmaco più comunemente riportate in corso di trattamento con PAMORA sono state:

- dolori addominali, diarrea, nausea e flatulenza
- nella maggior parte dei casi, le reazioni avverse gastrointestinali sono state di entità da lieve a moderata.

Durante l'utilizzo post-marketing di metilnaltrexone sono stati riportati casi rari di perforazione gastrointestinale in pazienti con una malattia allo stadio avanzato^[50] e con condizioni che possono essere associate con una riduzione localizzata o diffusa dell'integrità strutturale nella parete del tratto gastrointestinale (es. ulcera peptica, pseudo-obstruzione, malattia diverticolare, tumori infiltranti maligni del tratto gastrointestinale o metastasi peritoneali). Quando si utilizza metilnaltrexone bromuro in pazienti con queste condizioni o altre condizioni che potrebbero comportare alterazioni dell'integrità della parete del tratto gastrointestinale (es. morbo di Crohn), deve essere preso in considerazione l'effetto benefico legato al trattamento e il potenziale danno sulla parete intestinale in soggetti a rischio con le relative complicanze. I pazienti devono essere monitorati in caso di dolore addominale grave, persistente o peggiorato; se si verifica questo sintomo, metilnaltrexone bromuro deve essere interrotto.

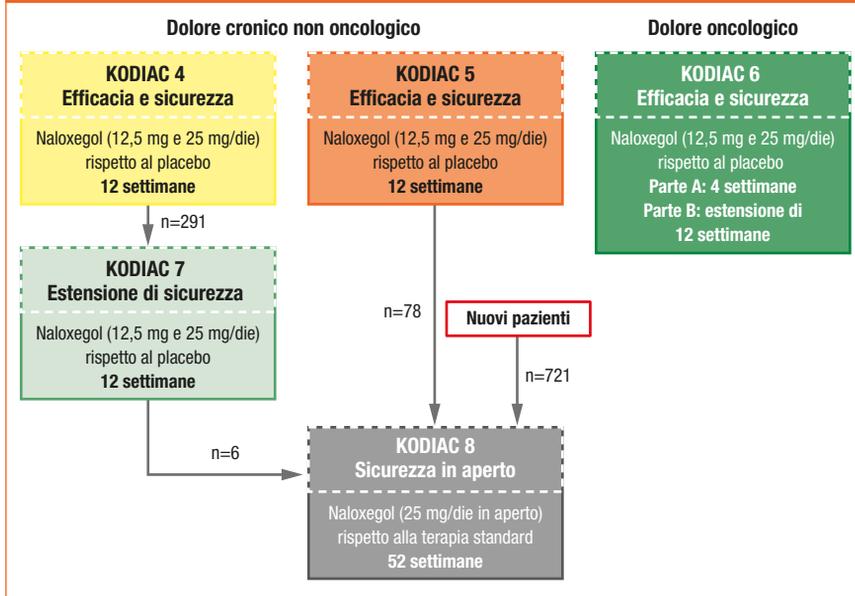
Per quanto riguarda naloxegol, al momento non sono segnalati casi di perforazione intestinale in corso di trattamento, tuttavia deve essere considerato che i soggetti con patologie a rischio per perforazione intestinale erano stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche e il farmaco è esplicitamente controindicato non solo in caso di occlusione gastrointestinale, ma anche in caso di neoplasie sottostanti che comportino un aumentato rischio di perforazione [tumori maligni del tratto gastrointestinale con o senza interessamento peritoneale; carcinoma ovarico ricorrente avanzato; neoplasie in trattamento con inibitori del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF)].

NOTA BENE: *I trial registrativi di naloxegol (KODIAC-04 e KODIAC-05)^[43] (Figura 2 e 3) escludevano soggetti con dolore oncologico, per cui è raccomandata cautela quando si prescrive naloxegol in questa popolazione di pazienti.*

Lo studio KODIAC-06^[51] (Figura 3), nato per la popolazione oncologica, è stato chiuso anticipatamente per lo scarso reclutamento di pazienti.

KODIAC-7 è stato un'estensione di 12 settimane del KODIAC-4 sulla sicurezza (Figura 3), e KODIAC-8 è stato uno studio a lungo termine sulla sicurezza della durata di 52 settimane (Figura 3).

Figura 3. Gli studi KODIAC (elaborata da^[43,44,51,52])



La *Tabella 14* riguarda gli antagonisti periferici del recettore μ PAMORA.

Tabella 14. Antagonisti periferici del recettore μ (PAMORA) utilizzati nei pazienti con stipsi refrattaria ai lassativi convenzionali

Farmaco	Dosaggio di partenza	Via di somministrazione	Posologia	Riferimento bibliografico	Tipo di studio
Naloxegol	25 mg	Per os	25 mg/die o 12,5 se IRC*	[36]	RCT Fase III
Metilnaltrexone	8 mg (pazienti 38-61 kg) 12 mg (pazienti 62-114 kg)	Sottocutanea	8 mg dose singola a giorni alterni**	[22]	RCT Fase III

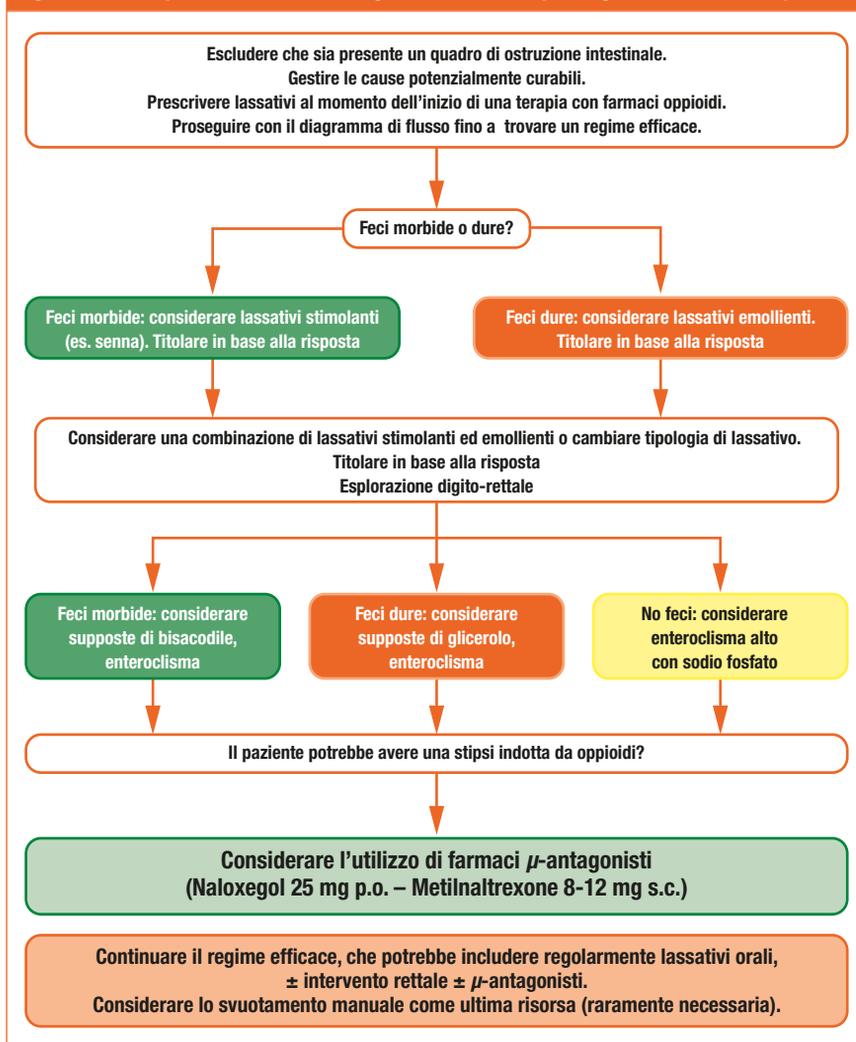
IRC: insufficienza renale cronica; RCT: *randomized controlled trial* (studio randomizzato controllato)

* La dose iniziale per i pazienti con insufficienza renale di entità moderata o grave è 12,5 mg.

** Schema di somministrazione usuale.

Nella *Figura 4* è illustrata la *flow chart* per la valutazione e il trattamento della stipsi.

Figura 4. Constipation Flow Chart. Diagramma di flusso per la gestione della costipazione



Il ruolo dei farmaci procinetici nella gestione della stipsi

Nelle fasi avanzate di malattia è comune il riscontro di disfunzioni del sistema nervoso autonomo con relativa compromissione della motilità gastrointestinale e conseguente anoressia, nausea e sazietà precoce. I farmaci procinetici come metoclopramide e domperidone aumentano lo svuotamento dello stomaco e migliorano la peristalsi intestinale, con miglioramento del quadro clinico generale.

Analogamente, nel momento in cui si imposta una terapia con oppioidi, nei primi giorni può presentarsi come effetto collaterale una nausea più o meno intensa, pertanto è raccomandato l'uso di procinetici come metoclopramide e domperidone invece di difenidramina o altri trattamenti antinausea di comune utilizzo, quali ondansetron o altri farmaci 5-HT₃ antagonisti. Questi ultimi possono contribuire allo sviluppo della stipsi, bloccando i recettori 5-HT₃ del sistema nervoso enterico e riducendo in tal modo l'attività peristaltica.

Barriere nella diagnosi e trattamento della OIC

Un gruppo di lavoro ha identificato importanti barriere nella pratica clinica limitanti la diagnosi e il trattamento della costipazione indotta da oppioidi^[10] (*Tabella 15*).

Tabella 15. Barriere più comuni nella diagnosi e trattamento della Opioid Induced Constipation (OIC)

1. Scarsa consapevolezza del problema dolore e della sintomatologia associata (costipazione ecc.).
2. Il medico non chiede al paziente se ci sono problemi di costipazione o sottovaluta il problema della stipsi.
3. Nonostante l'impatto negativo della stipsi sulla qualità di vita, spesso il paziente si vergogna di parlare delle proprie abitudini intestinali davanti al medico.
4. Non esistono criteri diagnostici universali per il riconoscimento e la diagnosi differenziale per la stipsi primaria o secondaria.
5. Scarsa conoscenza di trattamenti specifici per la costipazione indotta da oppioidi rispetto ad altri trattamenti impiegati nella gestione della costipazione.
6. Non corretto utilizzo dei farmaci specifici per la stipsi indotta da farmaci oppioidi.

Nella *Tabella 16* sono riportate alcune raccomandazioni utili al Medico nel momento della scelta della migliore terapia contro la stipsi.

Tabella 16. Raccomandazioni per il Medico

Al momento della scelta della migliore terapia contro la stipsi, considera sempre questi fattori:

Preferenze del paziente	Cerca sempre di prescrivere prodotti che possano soddisfare le necessità del paziente, in base anche alle sue condizioni e al tipo di problema.
Aderenza alla terapia	Verifica sempre che il paziente assuma la terapia prescritta e in caso di non assunzione indaga il motivo per cui il paziente non sta assumendo i farmaci prescritti.
Possibilità/capacità di assumere il farmaco	Ricorda che il paziente potrebbe non tollerare il gusto, il volume o la consistenza del farmaco prescritto sia per preferenze personali sia per impossibilità indotta dalle condizioni cliniche.
Costo-efficacia	Considera i costi legati alle prescrizioni.
Prognosi	Valuta l'aspettativa di vita del paziente nell'ambito della migliore scelta terapeutica.

TAKE HOME MESSAGES

- Tutti i pazienti che iniziano un trattamento antalgico a base di oppioidi dovrebbero assumere regolarmente in maniera profilattica lassativi per via orale.
- In presenza di un quadro di occlusione o sub-occlusione intestinale con presenza di dolore colico, i lassativi stimolanti devono essere evitati.
- Rivalutare il regime di lassativi utilizzati dal paziente al momento dell'inizio di una terapia con oppioidi (se assunzione antecedente alla terapia antalgica) e rimodulare la terapia lassativa se si effettuano sostanziali modifiche del dosaggio o del tipo di oppioide.
- Non utilizzare oli minerali o vegetali in enteroclisma (tipo olio di arachide) se il paziente presenta pre-esistenti allergie.
- È sconsigliato l'utilizzo di volumizzanti fecali se il paziente non è in grado di assumere un adeguato volume di liquidi per via orale o è particolarmente defedato.
- Per una migliore efficacia, è consigliato l'utilizzo del lattulosio in pazienti con una buona assunzione di liquidi per bocca; può tuttavia causare flatulenze e dolori addominali.
- È consigliabile l'utilizzo di un lassativo emolliente (es. Macrogol 3350® nelle comuni formulazioni in commercio) in associazione a un lassativo stimolante (es. senna).
- Se una prima linea di trattamento lassativo fallisce, passare a un regime terapeutico alternativo (vedi Figura 4 *Constipation Flow Chart*).
- I farmaci antagonisti del recettore μ in commercio (naloxegol, metilnaltrexone) rappresentano un rimedio efficace nella costipazione indotta da una terapia con oppioidi non responsiva ai trattamenti standard, e se ne raccomanda la prescrizione da parte di Medici esperti in terapie di supporto.

Bibliografia

1. Thompson WG, et al. *Gut* 1999; 45: 1143-7
2. Longstreth GF, et al. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-91
3. Candy B, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (1): CD003448
4. Winney J. *Primary Health Care* 1998; 8: 31-6
5. Droney J, et al. *Support Care Cancer* 2008; 16: 453-9
6. Dunlop GM. *Palliat Med* 1989; 4: 37-43
7. Clark K, et al. *Palliat Med* 2012; 26: 834-84
8. Laugsand EA, et al. *J Opioid Manag* 2009; 5: 11-21
9. Sykes N. *Palliat Med* 1998; 12: 375-82
10. Camilleri M, et al. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 1386-95
11. McMillan, et al. *Cancer Nurs* 1989; 12: 183-8
12. Goodman M, et al. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29: 238-44
13. Potter JM, et al. *Bowel care in older people: research and practice*. London: Royal College of Physicians, 2002
14. Agachan F, et al. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 681-5
15. Rao SS, et al. *Clin Interv Aging* 2010; 5: 163-71
16. Caraceni A, et al. *Lancet* 2012; 13: e58-68
17. Lee-Robichaud H, et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (7): CD007570
18. Bouhnik Y, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 889-99
19. Olesen AE, et al. *Adv Ther* 2011; 28: 279-94
20. Bell T, et al. *J Opioid Manag* 2009; 5: 137-44
21. Erichsen E, et al. *J Palliat Med* 2015; 18: 585-92
22. Wald A. *JAMA* 2016; 315: 185-91
23. Bruner HC, et al. *J Pain Res* 2015; 8: 289-94
24. Tack J, et al. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 8: 855-61
25. Bell TJ, et al. *Pain Med* 2009; 10: 35-42
26. Holzer P. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16: 181-94
27. Holzer P. *Regul Pept* 2009; 155: 11-7
28. Kurz A, et al. *Drugs* 2003; 63: 649-71
29. Holzer P. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 6010-20
30. Katakami N, et al. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1921-8
31. Nalamachu SR, et al. *Pain Pract* 2015; 15: 564-71
32. Yuan CS, et al. *JAMA* 2000; 283: 367-72
33. Thomas J, et al. *N Engl J Med* 2008; 358: 2332-43
34. Slatkin N, et al. *J Support Oncol*. 2009; 7: 39-46
35. Michna E, et al. *J Pain* 2011; 12: 554-62
36. Rauck RL, et al. *Gastroenterol* 2012; 142 (Suppl 1): S160
37. Anissian L, et al. *J Hosp Med* 2012; 7: 67-72

38. Iyer SS, et al. *Value Health* 2011; 14: 177-83
39. Brenner DM, et al. *Am J Gastroenterol Suppl* 2014; 2: 38-46
40. Rauck RL. *Drugs* 2013; 73: 1297-306
41. Bader S, et al. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7: 13-26
42. Siemens W, et al. *Ther Clin Risk Manag* 2016; 12: 401-12
43. Chey WD, et al. *N Engl J Med* 2014; 370: 2387-96
44. Webster L, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 771-9
45. Tack J, et al. *United European Gastroenterol J* 2015; 3: 471-80
46. Garnock-Jones K. *Drugs* 2015; 75: 419-25
47. Larkin PJ, et al. *Palliat Med* 2008; 22: 796-807
48. Swarm R, et al. *JNCCN* 2010; 8: 1046-86
49. O'Brien T, et al. *Eur J Pain* 2017; 21: 3-19
50. Mackey A, et al. *J Pain Symptom Manage* 2010; 40: e1-3
51. vonRoenn JH, et al. *Support Care Cancer* 2013; 21 (Suppl 1): S259 (abs. MASCC-0736)
52. Webster L, et al. *J Opioid Manag* 2016; 12: 405-19

Definizione

L'occlusione intestinale o ileo è l'ostruzione al transito del contenuto del tubo digerente, sia esso liquido, solido o gassoso.

L'occlusione intestinale può essere completa o incompleta e in questo caso parliamo di sub-occlusione, con blocco parziale della progressione del contenuto intestinale.

Nella *Tabella 1* sono riportati i criteri per identificare l'occlusione intestinale maligna (OIM).

Tabella 1. Criteri di identificazione dell'occlusione intestinale maligna (OIM) [elaborata da⁴¹]

1.	Evidenza clinica di occlusione intestinale	Anamnesi, sintomi e segni fisici, diagnosi radiologica.
2.	Occlusione intestinale di sotto il legamento di Treitz	Nell'ambito di una diagnosi di neoplasia intra-addominale considerata non guaribile.
3.	Diagnosi di neoplasia primaria non intra-addominale	Evidenza (clinica o più spesso radiologica) di ripetizioni di malattia localizzate a livello intraperitoneale.

L'OIM è una frequente complicanza dei pazienti affetti da neoplasie del distretto addomino-pelvico, soprattutto tumori del colon, dell'ovaio e dello stomaco. Può rappresentare la prima manifestazione clinica di malattia o una conseguenza della progressione di malattia oncologica non responsiva ai trattamenti specifici (chemioterapia, terapia biologica).

Prevalenza e prognosi

■ Prevalenza

La prevalenza dell'OIM varia dal 4 al 25% nei pazienti con tumori dell'ovaio o del colon retto. In particolare, nelle pazienti affette da tumore dell'ovaio la prevalenza dell'OIM può arrivare fino al 42% e rappresenta una delle principali cause di morte legate a questa patologia. Il piccolo intestino è più frequentemente coinvolto rispetto al grosso intestino (60% vs 33% dei casi). Dati derivanti da casistiche di tumori dell'ovaio dimostrano che nel 20% dei casi possono essere interessati contemporaneamente entrambi^[2-4].

Sono tuttavia riportati casi di OIM in pazienti affetti da neoplasie del distretto extra-addominale come mammella, polmone e melanoma^[5].

■ Prognosi

Uno studio retrospettivo su pazienti oncologici con ostruzione neoplastica ha dimostrato che l'intervallo mediano tra la diagnosi di malattia e la comparsa dell'ostruzione è di circa $13,1 \pm 6,4$ mesi (range 6-24)^[6]. La prognosi in pazienti oncologici pluritrattati (chirurgia, chemioterapia e radioterapia) non suscettibili di chirurgia palliativa è molto scarsa, variando da poche settimane a qualche mese^[2,4,7].

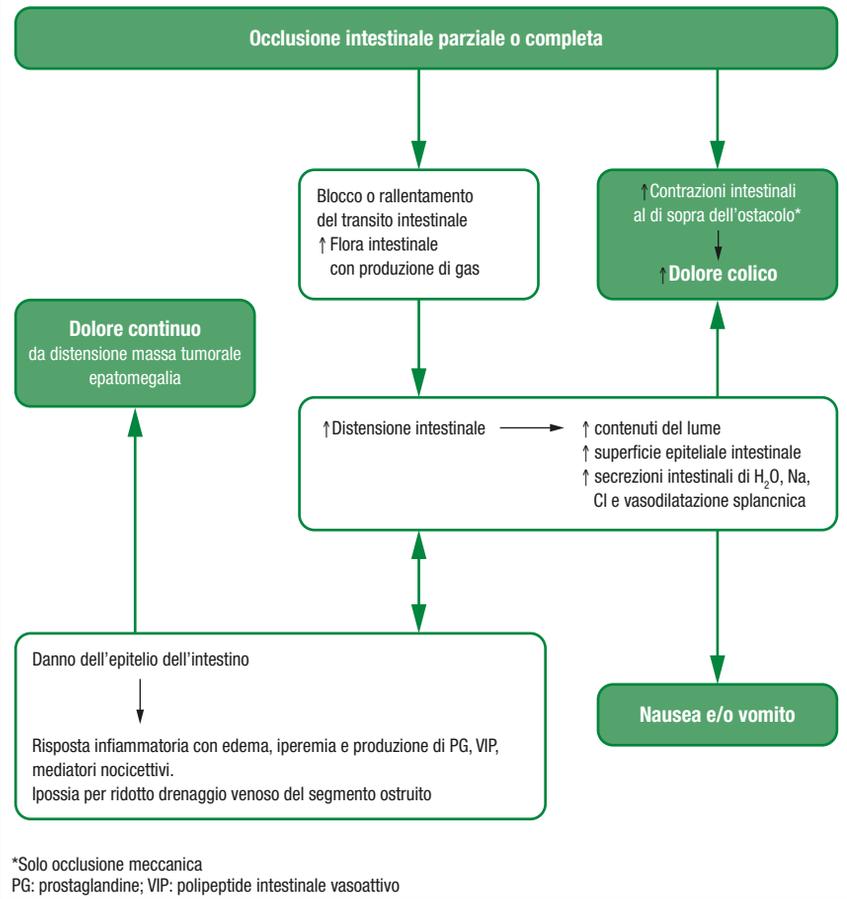
Fisiopatologia dell'occlusione intestinale

L'occlusione intestinale causa una serie di eventi che alterano significativamente l'omeostasi del contenuto intraluminale del tratto gastrointestinale. Tali modificazioni riguardano:

-
- | | | |
|----|------------------------|---|
| 1. | Gas intestinali | Una notevole quantità di gas distende il tratto intestinale a monte dell'ostruzione già nelle fasi precoci per accumulo dell'aria ingerita. Nelle fasi successive, la drammatica crescita batterica contribuisce considerevolmente all'aumento di volume del gas all'interno del lume intestinale. |
| 2. | Liquidi ed elettroliti | I liquidi aumentano per il mancato riassorbimento delle normali secrezioni digestive e per la formazione di un essudato secondario causato dalla produzione di mediatori dell'infiammazione e da una modificazione della permeabilità della parete. In tal modo il ridotto riassorbimento e l'aumentata secrezione determinano un enorme accumulo di liquidi all'interno del lume. La distensione della parete nel segmento intestinale ostruito provoca un'aumentata secrezione nel lume contribuendo così a perpetuare il circolo vizioso. |
| 3. | Flora microbica | Anche la flora batterica subisce considerevoli variazioni sia quantitative sia qualitative, contribuendo a un aumento di CO ₂ all'interno dell'intestino. Finché la parete intestinale è integra, la massiva presenza di batteri all'interno del lume non riveste un ruolo sicuramente patologico. |
| 4. | Perfusione intestinale | La compromissione vascolare derivante dalla compressione dell'ansa determina una perfusione selettiva della tonaca muscolare rispetto alla mucosa, con la relativa ischemia dei tessuti o il loro infarcimento emorragico con perdita della capacità di filtrazione selettiva della parete che si lascia attraversare passivamente dall'essudato tossico formatosi sia nel proprio interstizio che nel lume dell'intestino. |
| 5. | Attività peristaltica | Le turbe della motilità sono rappresentate dalla diminuzione del tono dell'ansa colpita, dall'aumento della peristalsi che si instaura a monte dell'ostacolo nel tentativo di vincere il fenomeno occlusivo. Tale azione non sempre riesce nell'intento, sia perché l'ostruzione può essere totale, sia per l'irregolarità e mancata coordinazione delle onde peristaltiche. Nelle fasi avanzate della malattia l'esaurimento funzionale della capacità peristaltica, aggravata dalla perdita di elettroliti che si riversano nel lume intestinale, porta a un'atonìa completa. |
-

Il meccanismo fisiopatologico dell'occlusione intestinale è illustrato nella *Figura 1*.

Figura 1. Meccanismo fisiopatologico dell'occlusione intestinale



L'occlusione intestinale può essere meccanica o funzionale (*Tabella 2*), tuttavia nella malattia oncologica avanzata potrebbe non esserci una demarcazione netta tra le due condizioni patologiche.

Tabella 2. Cause di occlusione intestinale

Occlusione meccanica	Occlusione funzionale	Altre cause
Occlusione estrinseca del lume causata da: <ul style="list-style-type: none">• Massa tumorale• Aderenze addominali e pelviche (causate dal tumore o dalla chirurgia)• Fibrosi post-radioterapia.	Causata da alterazioni della motilità intestinale conseguenti a: <ul style="list-style-type: none">• Infiltrazione tumorale del mesentere o dei nervi e muscoli (carcinomatosi); coinvolgimento maligno del plesso celiaco• Neuropatia paraneoplastica in pazienti con tumore polmonare• Pseudo-ostruzione intestinale cronica (CIP) principalmente causata da diabete mellito, precedente chirurgia gastrica, disordini neurologici• Pseudo-ostruzione paraneoplastica.	Cause che contribuiscono allo sviluppo di occlusione intestinale o al peggioramento del quadro clinico: <ul style="list-style-type: none">• Edema• Fecaloma• Uso di farmaci ad azione costipante (oppioidi, anticolinergici ecc.)• Disidratazione.
Occlusione intralumiale del lume dovuta a: <ul style="list-style-type: none">• Massa neoplastica di tipo polipoide• Disseminazione tumorale anulare.		
Occlusione intramurale del lume causata da: <ul style="list-style-type: none">• Linite plastica (infiltrazione muscolatura intestinale ± associata a infiammazione).		

Valutazione clinica e radiologica

Nell'OIM il quadro clinico è caratterizzato da nausea nel 100% dei casi, vomito nell'87-100% dei casi, dolore addominale colico nel 72-80% dei casi, dolore addominale da distensione delle anse nel 56-90% dei casi, e assenza di emissione di materiale fecale o gas nelle precedenti 72 ore nell'85-93% dei casi.

Tuttavia sono comuni episodi sub-acuti o intermittenti, con sintomatologia più sfumata.

L'addome può essere francamente disteso e alla palpazione si può presentare non trattabile con possibilità di apprezzare masse addominali riferibili al tumore primitivo o alla carcinosi. All'auscultazione, nella prima fase ostruttiva, è possibile apprezzare borborigmi derivati dall'iperomotilità reattiva a monte dell'ostruzione, seguiti dal silenzio auscultatorio della fase paralitica.

La *Tabella 3* e la *Tabella 4* riportano i criteri per la diagnosi clinica e, rispettivamente, radiologica dell'oclusione intestinale.

Tabella 3. Diagnosi clinica dell'oclusione intestinale

Vomito	Intermittente o continuo	Si sviluppa precocemente e in grande quantità nell'ostruzione gastrica, duodenale e del piccolo intestino. Il suo sviluppo è tardivo nell'ostruzione del grosso intestino.	Il vomito biliare è in genere senza odore e indica un'ostruzione nella parte superiore dell'addome. La presenza di vomito maleodorante o fecaloide può essere il primo segno di un'ostruzione ileale o colica.
Nausea	Intermittente o continua	Può essere \pm dipendente dagli episodi di vomito.	
Dolore colico	Variabile intensità e localizzazione per la distensione prossimale all'ostruzione e causato dall'accumulo di gas e fluidi molti dei quali prodotti dall'intestino	Se è intenso, periombelicale e si manifesta a brevi intervalli, può indicare un'ostruzione a livello digiuno-ileale. Nell'ostruzione del grosso intestino il dolore è meno intenso, più profondo, si manifesta a intervalli più lunghi.	È soprattutto un dolore acuto che inizia intensamente e diventa più forte, o un dolore che è ben localizzato. Può essere un sintomo di perforazione o di un volvolo ileale o colico. Un dolore che aumenta con la palpazione può essere dovuto a irritazione peritoneale o all'inizio di una perforazione.

(continua)

Tabella 3. (segue)

Dolore continuo	Variabile intensità e localizzazione	Causato da: <ul style="list-style-type: none">• Distensione addominale• Massa tumorale• Epatomegalia.	
Xerostomia		Causata da: <ul style="list-style-type: none">• Disidratazione severa• Alterazioni metaboliche• Farmaci anticolinergici• Scarsa igiene orale.	
Stipsi	Intermittente, incompleta o completa	In caso di ostruzione completa l'alvo è chiuso alle feci e ai gas.	Quando l'occlusione non è completa o non è ancora completa, l'alvo può essere diarroico perché solo feci semiliquide possono passare il segmento ostruito (vedi Diarrea paradossa).
Diarrea paradossa		È il risultato della liquefazione batterica del materiale fecale presente nel grosso intestino e/o ampolla rettale.	

Tabella 4. Diagnosi radiologica dell'occlusione intestinale

Rx addome senza mezzo di contrasto	<p>L'utilità della Rx addominale in posizione ortostatica e supina è discutibile quando si sospetta un'occlusione del piccolo intestino, tuttavia rimane uno step importante nella valutazione di molti pazienti con sintomi addominali acuti e cronici.</p> <p>Tale Rx può documentare la presenza di aria che dilata le anse intestinali, la presenza di livelli idro-aerei o di entrambi, ma l'accuratezza relativamente alla sede e alla causa di ostruzione è bassa. La sensibilità nella diagnosi di ostruzione del piccolo intestino è del 66%.</p> <p>Rappresenta l'esame strumentale di primo livello in grado di discriminare tra una sede di occlusione "alta" (piccolo intestino) o "bassa" (grosso intestino), evidenziando inoltre il grado di distensione delle anse a monte, con relativa componente liquida e gassosa.</p>
Rx addome con mezzo di contrasto (bario e Gastrografin®)	<p>Fornisce un'eccellente definizione radiologica della mucosa e della pervietà del lume intestinale, particolarmente nella valutazione dello stomaco e del piccolo intestino prossimale, tuttavia la parte più distale del piccolo intestino può non essere vista chiaramente.</p> <p>Poiché il bario non è assorbito, l'impossibilità di eliminarlo in una situazione di occlusione può interferire con studi radiografici seriali o causare un impaccio soprattutto nei pazienti con occlusione intestinale completa e non operabile. Lo studio seriale con bario dovrebbe essere usato selettivamente quando è già stata esclusa un'occlusione intestinale acuta.</p> <p>Nella valutazione della OIM del grosso intestino, il bario somministrato per via rettale fornisce una veloce, accurata e poco costosa valutazione della sede e della causa dell'occlusione, tuttavia dovrebbe essere usato con cautela per evitare la ritenzione di bario in sede prossimale all'occlusione, causando disidratazione del bario e potenziale impaccio intestinale specialmente nei pazienti con occlusione completa e inoperabile del grosso intestino.</p> <p>Il Gastrografin® è utile nella valutazione delle occlusioni a carico sia del piccolo sia del grosso intestino, tuttavia esso generalmente fornisce una buona visualizzazione dell'occlusione del piccolo intestino prossimale poiché la sua natura, solubile in acqua, lo porta a diluirsi nell'eccesso di fluidi ritenuti nel piccolo intestino distale.</p>
Tomografia computerizzata (TC)	<p>Rappresenta l'esame di riferimento. È in grado di identificare un'occlusione con una sensibilità del 92% (range: 81-100%) e una specificità del 93% (range: 68-100%). Oltre a fare diagnosi, con la TC è possibile identificare con precisione la sede e la causa dell'occlusione (il limite restano i noduli di carcinosi con diametro inferiore ai 10 mm, identificati nel 65,5% dei casi).</p>
Risonanza magnetica	<p>Nei casi in cui la causa dell'occlusione è difficilmente identificabile, può essere utile la risonanza magnetica (RM) con gadolinio, avendo dimostrato rispetto alla TC di essere superiore nel distinguere tra causa benigna o maligna dell'occlusione in pazienti oncologici (resta comunque un esame di secondo livello, considerata la difficoltà di esecuzione, soprattutto in urgenza o in pazienti molto sintomatici)^[1,8-9].</p>

Trattamento

NOTA BENE: Trattandosi di un quadro che spesso insorge in pazienti con malattia metastatica non guaribile, è fondamentale la discussione degli obiettivi di cura dell'evento ostruttivo tra paziente, caregiver, chirurghi, oncologi e medici palliativisti.

La gestione del paziente con occlusione intestinale maligna permette un profilo di personalizzazione del trattamento dipendente soprattutto dallo stato funzionale del paziente inteso come *performance status* e dalla prognosi della malattia oncologica.

Poiché l'ostruzione del lume intestinale si sviluppa lentamente e spesso rimane parziale, l'OIM è raramente un'emergenza nei pazienti con cancro e vi è quindi il tempo per valutare l'intervento terapeutico più idoneo in ogni singolo paziente, che deve tenere conto del tipo e intensità dei sintomi presenti, delle condizioni cliniche e della prognosi.

L'iter terapeutico potrà essere:

1. Interventistico endoscopico o radiologico
2. Chirurgico
3. Esclusivamente farmacologico.

Sebbene l'OIM sia usualmente associata con la malattia avanzata, quando invece si presenta al momento della diagnosi – indipendentemente dal sito primario della malattia – il trattamento deve avere intento curativo e ciascun paziente essere trattato secondo appropriate linee guida di trattamento del tumore primario.

Diversamente l'OIM, come parte di una malattia ricorrente, è spesso trattata con intento palliativo. In questa situazione fattori diversi devono essere considerati al fine di determinare il più appropriato e personalizzato trattamento tenendo conto che il disagio e la sofferenza del paziente devono essere bilanciati con la necessità di personalizzare la cura, soprattutto quando la prognosi del paziente è breve.

Mentre l'intervento di ricanalizzazione intestinale rimane il trattamento primario, è ben documentato che vi è un gruppo di pazienti con malattia avanzata e condizioni generali scadute che non sono candidati all'intervento chirurgico e richiedono un trattamento alternativo per controllare i sintomi. Quando la chirurgia non è indicata, vi sono altri interventi palliativi da utilizzare per il controllo del dolore, nausea e vomito, come il posizionamento degli stent metallici, procedure decompressive e/o terapie palliative farmacologiche costituite da farmaci analgesici, antisecretivi ± associati agli antiemetici.

NOTA BENE: Prima di qualsiasi trattamento è necessario porsi i seguenti interrogativi:

1. È indicata la chirurgia per questo paziente?
2. È indicato il posizionamento di uno stent?
3. È indicato il sondino nasogastrico a scopo decompressivo?
4. Quali farmaci sono indicati per il controllo dei sintomi e qual è la via di somministrazione più adeguata, e quali farmaci possono essere somministrati in associazione?
5. Quando può essere considerato utile posizionare una gastrostomia a scopo decompressivo?
6. Qual è il ruolo dell'alimentazione parenterale totale e dell'idratazione parenterale?

■ **Trattamento interventistico (endoscopico o radiologico)**

Comprende trattamenti da riservare a pazienti selezionati, generalmente con comorbidità maggiori o aspettativa di vita limitata, nei quali la chirurgia classica è controindicata.

Gli interventi possono essere:

- Posizionamento di stent metallici auto-espansivi (attraverso gastroscopia o colonscopia).
Le sedi di intervento sono il duodeno e il colon. Ci sono pochi dati sull'applicazione di stent tra il duodeno e la valvola ileo-cecale.
- Gastrostomia percutanea a scopo decompressivo^[10,11].

Posizionamento di stent metallici

Sono utili nel trattamento dei pazienti con rischio chirurgico o in quelli che presentano ostruzione del grosso intestino in cui la decompressione tramite stent permette il trattamento di complicanze mediche coesistenti così da permettere una successiva chirurgia, dopo la stadiazione della malattia e una preparazione ottimale del colon.

Dati della letteratura riportano un'altissima percentuale di successo della tecnica d'inserzione, con miglioramento dei sintomi in più del 75% nei pazienti con ostruzione del colon-retto^[13-16].

La *Tabella 5* riporta le complicanze, le controindicazioni e le cause di fallimento dei trattamenti endoscopici.

Tabella 5. Complicanze, controindicazioni e cause di fallimento dei trattamenti endoscopici

Complicanze legate alla procedura di posizionamento dello stent

1. Ulcera gastrica
2. Reflusso gastroesofageo
3. Sanguinamento
4. Perforazione intestinale (soprattutto dopo dilatazione dello stent)
5. Migrazione dello stent

Controindicazioni

1. Stenosi multiple
2. Carcinosi peritoneale
3. Ascite

Cause di fallimento

1. Impossibilità di bypassare la stenosi
2. Apertura incompleta dello stent
3. Errato posizionamento dello stent

Procedure decompressive

Nei pazienti giudicati inoperabili l'usuale trattamento sintomatico della nausea, vomito e dolore è considerato essere il posizionamento del sondino nasogastrico (SNG) associato all'idratazione intravenosa per mantenere l'equilibrio elettrolitico.

NOTA BENE: *Il sondino nasogastrico dovrebbe essere considerato solo per ridurre grandi quantità di secrezioni gastriche prima di iniziare il trattamento farmacologico sintomatico oppure quando i farmaci antisecretivi e antivomito sono inefficaci o non è possibile praticare la gastrostomia. Complicanze: occlusione, rimozione spontanea e decubito del sondino.*

Per i pazienti giudicati non idonei ad alcuna procedura chirurgica, una gastrostomia può essere posizionata per evitare l'uso del SNG. La gastrostomia a scopo decompressivo può ridurre in modo significativo la nausea e il vomito intrattabili non controllati con antiemetici e permettere il ritorno al domicilio. Il tubo gastrostomico può essere inserito con procedure endoscopiche, radiologiche interventistiche o mediante chirurgia a cielo aperto.

La probabilità di successo dipende dalla localizzazione dell'occlusione ed è maggiore nell'occlusione del grosso intestino e pari all'80% dei casi, vs il 25% in cui sono coinvolti piccolo e grosso intestino^[17].

La gastrostomia a scopo decompressivo può essere abbinata a digiunostomia per alimentazione.

***Controindicazioni relative al trattamento decompressivo:** la presenza di ascite è una controindicazione relativa e l'ascite andrebbe drenata prima di inserire il tubo. Altre controindicazioni relative sono: precedenti multipli interventi chirurgici addominali, carcinomatosi, colostomia e ulcere addominali aperte e infette.*

***La procedura è sconsigliata:** nei pazienti con ipertensione portale, ascite che si riforma rapidamente e in quelli predisposti al sanguinamento (terapia con anticoagulanti) e/o con ulcera gastrica attiva. È sconsigliata anche nei pazienti in fase terminale di malattia poiché il posizionamento della gastrostomia può causare disagio ai pazienti considerata l'invasività della procedura.*

■ **Trattamento chirurgico**

- *La chirurgia è un momento importante nel processo decisionale che deve essere sempre considerata, ma non può ritenersi esclusiva.*
- *Oltre all'appropriatezza dell'intervento è importante considerare quale chirurgia sia tecnicamente fattibile e quale tipo di beneficio possa dare al paziente in termini di qualità di vita.*
- *La discussione multidisciplinare tra medico oncologo, chirurgo, radiologo, endoscopista, permetterà un processo decisionale in grado di portare al trattamento più idoneo che deve essere condiviso poi con il paziente e con il caregiver.*

Le opzioni chirurgiche sono:

- resezione e anastomosi primaria (sopravvivenza mediana post-operatoria: 7,2 mesi);
- confezionamento di stomia (sopravvivenza mediana post-operatoria: 3,4 mesi);
- intervento di bypass enterale (sopravvivenza mediana post-operatoria: 2,7 mesi).

L'intervento ha maggiore possibilità di successo quando la sede di occlusione è unica rispetto a quadri con multiple sedi di occlusione^[18-20].

I dati della letteratura mostrano che, nei pazienti con cancro avanzato, la mortalità operatoria (il decesso da ogni causa entro 30 giorni dall'intervento) è del 30-40%, mentre la frequenza delle complicazioni varia dal 27 al 90%^[5].

La *Tabella 6* illustra i fattori che influenzano l'*outcome* chirurgico, mentre la *Tabella 7* riassume le controindicazioni relative e assolute alla chirurgia.

Tabella 6. Fattori che influenzano l'outcome chirurgico

Fattori specifici per l'outcome della procedura (possibilità di fallimento della chirurgia nel dare un beneficio clinico)

1. Occlusione completa del piccolo intestino*
2. Tumore non ginecologico
3. Ascite
4. Bassi livelli di albumina
5. Leucocitosi o leucopenia
6. Età > 65 anni
7. Malnutrizione

* L'occlusione parziale del piccolo intestino ha un *outcome* migliore; ancora migliore è l'*outcome* dell'occlusione che interessa il grosso intestino.

Tabella 7. Controindicazioni relative e assolute alla chirurgia

Controindicazioni relative

1. Metastasi extra-addominali che producono sintomi di difficile controllo (es. dispnea severa e intrattabile)
2. Estesa diffusione extra-addominale di malattia neoplastica non sintomatica (metastasi, versamento pleurico)
3. Condizioni generali scadute e *performance status* non ottimale
4. Scarso stato nutrizionale (perdita di peso/cachessia severa, ipoalbuminemia, bassa conta linfocitaria)
5. Età avanzata in associazione a cachessia neoplastica e/o basso *performance status*
6. Precedente radioterapia addominale e/o pelvica

Controindicazioni assolute (ogni singolo punto rappresenta una controindicazione)

1. Recente laparotomia/chirurgia con presenza di masse tumorali diffuse e l'impossibilità di intervenire chirurgicamente
2. Coinvolgimento dello stomaco prossimale
3. Carcinosi intraperitoneale dimostrata radiologicamente che dimostra gravi problemi di motilità intestinale
4. Masse intra-addominali palpabili e diffuse
5. Ascite massiva che si riforma rapidamente dopo paracentesi

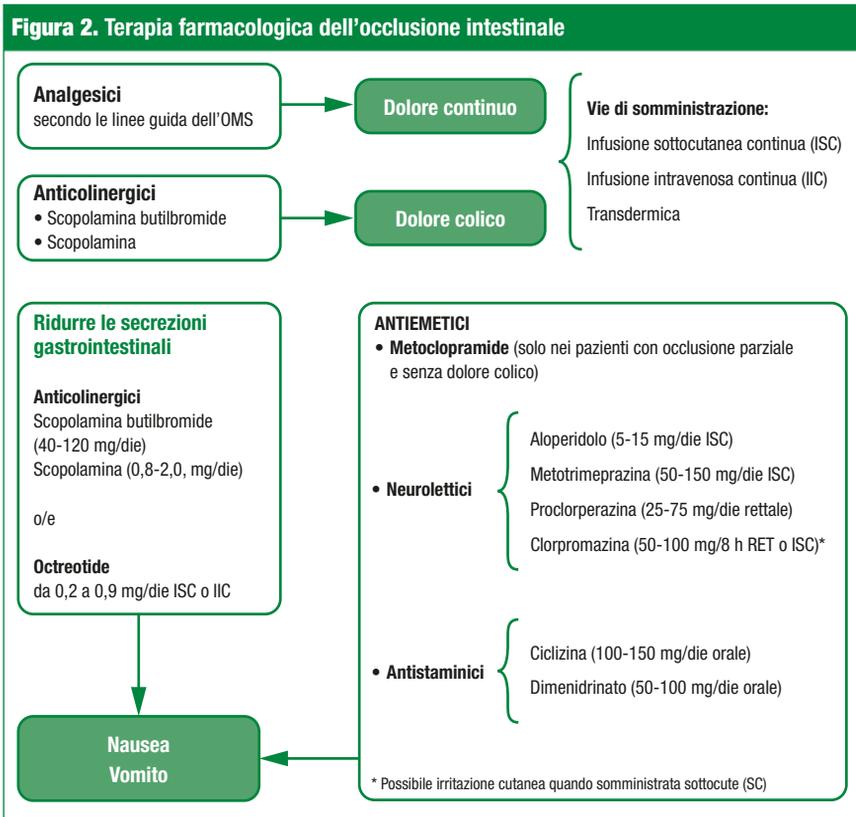
■ **Tattamento farmacologico**

Il trattamento farmacologico dell'occlusione intestinale maligna nei pazienti con malattia avanzata ha come obiettivo il trattamento della nausea, vomito, dolore, distensione addominale senza l'uso del SNG.

NOTA BENE: La gestione farmacologica di un episodio di occlusione intestinale può impiegare alcuni giorni prima di produrre un beneficio clinico, con un miglioramento rilevante dei sintomi. La risoluzione completa con la sola terapia medica si ha nel 36% degli episodi di occlusione non operabili (31-42%). Nel 92% dei casi risolti con terapia medica, questa è stata praticata per almeno 7 giorni, tuttavia il tasso di recidiva rimane molto elevato.

La terapia medica comprende l'uso di farmaci analgesici, antisecretori e antiemetici^[5]. La *Figura 2* schematizza il trattamento farmacologico sintomatico del dolore continuo e colico e quello della nausea e vomito.

Figura 2. Terapia farmacologica dell'occlusione intestinale



I farmaci da somministrare (da soli o in associazione), i dosaggi e la via di somministrazione devono essere personalizzati. Poiché nella maggior parte dei pazienti con OIM non è possibile utilizzare la via orale, si devono considerare altre vie di somministrazione. La via endovenosa è indicata nei pazienti già portatori di un catetere venoso centrale. L'infusione sottocutanea continua attraverso una pompa-siringa permette la somministrazione parenterale di uno o più farmaci con indicazioni terapeutiche diverse (analgesico, antiemetico, antisecretivo), non produce significativi disagi al paziente ed è di facile gestione anche al domicilio. I farmaci somministrati per via transdermica sono un'utile alternativa alla via intravenosa o sottocutanea.

Terapia analgesica

Dolore addominale continuo

- Consigliato approccio secondo linee guida OMS e linee guida ESMO^[21].
- Consigliata somministrazione endovenosa, sottocutanea o transdermica.

Dolore addominale colico

- Approccio come dolore addominale continuo.
- In caso di mancato beneficio consigliato l'utilizzo di farmaci anticolinergici, come la scopolamina butilbromide (SBB) o la scopolamina*.

* La SBB ha una bassa solubilità lipidica e, a differenza della scopolamina, non attraversa la barriera emato-encefalica. L'associazione SBB + oppioidi, rispetto all'associazione scopolamina + oppioidi, riduce il rischio di effetti collaterali a carico del sistema nervoso centrale (sonnolenza, confusione mentale, allucinazioni).

Terapia antiemetica

Il trattamento della nausea e vomito può essere eseguito mediante due diversi approcci, che possono anche essere utilizzati in associazione quando necessario. Non esistono studi di confronto tra i due differenti approcci.

Approccio A

Obiettivo:

Ridurre la nausea e il vomito attraverso la riduzione delle secrezioni gastrointestinali utilizzando i farmaci anticolinergici antisecretivi.

Farmaci utilizzati:

- Scopolamina
- Scopolamina butilbromide (SBB)
- Octreotide

Approccio B

Obiettivo:

Ridurre la nausea e il vomito attraverso l'impiego di farmaci con azione antiemetica.

Farmaci utilizzati:

- Metoclopramide (prima scelta in assenza di dolore colico e di occlusione completa)
- Neurolettici (aloperidolo, metotrimeprazina, proclorperazina, clorpromazina)
- Antistaminici [dimenidrinato, ciclizina (non reperibile in Italia)].

La *Tabella 8* elenca i principali farmaci utilizzati nel trattamento di nausea e vomito nei pazienti con occlusione intestinale.

Tabella 8. Meccanismi d'azione dei principali farmaci utilizzati nell'occlusione intestinale e loro dosaggio

Farmaco	Meccanismo d'azione	Dosaggio
Scopolamina butilbromide (SBB)	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuisce il tono e la peristalsi della muscolatura liscia. • Diminuisce le secrezioni nel tratto gastroenterico. 	<ul style="list-style-type: none"> • 10 mg SC ogni 6 ore • 60 mg/die SC/EV in infusione continua.
Glicopirronio bromuro	<ul style="list-style-type: none"> • Può essere utilizzato con la stessa finalità della scopolamina. • Non miscelare con benzodiazepina, fenobarbitale o corticosteroidi. 	<ul style="list-style-type: none"> • 0,2-0,4 mg SC ogni 6 ore • 0,02 mg/ora in infusione continua.
Octreotide	<ul style="list-style-type: none"> • Analogo sintetico della somatostatina, inibisce l'attività degli ormoni gastrointestinali. • Attività più potente ed emivita più lunga rispetto alla somatostatina. • Modula l'attività gastrointestinale riducendo la secrezione dei succhi gastrici, rallenta la motilità intestinale, diminuisce le secrezioni biliari e il flusso sanguigno splancnico. • Riduce i contenuti gastrointestinali e aumenta l'assorbimento di acqua ed elettroliti a livello intracellulare. 	<ul style="list-style-type: none"> • 100 µg SC ogni 8 ore • 10 µg/ora SC/EV in infusione continua.
Metoclopramide	<ul style="list-style-type: none"> • È l'antiemetico di prima scelta nei pazienti con occlusione parziale e assenza di dolore colico. • Il suo utilizzo è controindicato nei pazienti con occlusione completa poiché attraverso un'azione procinetica sul tratto prossimale dell'intestino può provocare vomito e dolore. 	<ul style="list-style-type: none"> • 10-20 mg SC/EV ogni 6 ore • 2-4 mg/ora in infusione continua
Aloperidolo	<ul style="list-style-type: none"> • Antiemetico di prima scelta, può essere associato alla morfina, a SBB o a octreotide nella stessa infusione. • Rispetto ad altri antiemetici ad azione sul sistema nervoso centrale è quello più tollerato e con minore effetto sedativo, quindi di grande valore soprattutto nei pazienti anziani. 	<ul style="list-style-type: none"> • 1-2 mg SC ogni 6-8 ore

NOTA BENE: Ancora oggi rimane controverso l'utilizzo di una terapia corticosteroidea nella gestione sintomatica dell'OIM. Il razionale dell'utilizzo dei corticosteroidi risiede principalmente nella loro attività antinfiammatoria, riducendo l'edema peritumorale e promuovendo la motilità. Non esistono trial clinici randomizzati controllati su principio attivo, dosaggio e via di somministrazione né esiste un dosaggio standardizzato^{5,22,23}.

Gestione della nausea e del vomito nel paziente con OIM:

Raccomandazioni MASCC/ESMO^[24] (Tabella 9)

Analizzate le principali evidenze riportate in letteratura per la gestione della nausea e del vomito nel paziente con OIM, è raccomandata la terapia con l'associazione di octreotide più un farmaco antiemetico come per esempio aloperidolo, anche se questa scelta in molte realtà può rivelarsi non sostenibile dal punto di vista economico.

In queste situazioni, la scelta terapeutica consigliata al fine del controllo dei sintomi è rappresentata dall'utilizzo di scopolamina butilbromide o del bromuro di glicopirronio, quest'ultimo tuttavia disponibile in Italia prevalentemente in polvere per uso inalatorio nella gestione delle broncopneumopatie croniche ostruttive (BPCO).

Tabella 9. Raccomandazioni MASCC/ESMO^[24]

Occlusione intestinale maligna

Il farmaco raccomandato nell'occlusione intestinale è l'octreotide, somministrata a orari fissi o in infusione continua (dosaggio <i>around-the-clock</i>) in associazione a un farmaco antiemetico (scelta consigliata: aloperidolo).	Livello di Consenso MASCC: ALTO Livello di Confidenza MASCC: ALTO Livello di Confidenza ESMO: II Grado di Raccomandazione ESMO: A.
Se l'associazione di octreotide e antiemetico è inefficace, è consigliato l'uso di agenti antisecretivi anticolinergici (scopolamina butilbromuro, bromuro di glicopirronio) ± un corticosteroide come terapia aggiuntiva o integrativa.	Livello di Consenso MASCC: ALTO Livello di Confidenza MASCC: MODERATO Livello di Confidenza ESMO: IV Grado di Raccomandazione ESMO: D.
L'utilizzo in questo setting di ciclizina* o dei farmaci 5HT ₃ -antagonisti (ondansetron, granisetron) è poco definito. Metoclopramide deve essere utilizzata con cautela nell'ostruzione intestinale incompleta e non deve essere utilizzata nell'ostruzione completa.	Livello di Consenso MASCC: BASSO Livello di Confidenza MASCC: BASSO Livello di Confidenza ESMO: V Grado di Raccomandazione ESMO: D.

ESMO: *European Society for Medical Oncology*; MASCC: *Multinational Association for Supportive Care in Cancer*

* Non disponibile nel mercato italiano.

Ruolo dell'idratazione e della nutrizione parenterale totale

Nei pazienti con OIM è importante valutare attentamente la quantità di liquidi che si somministrano. Volumi elevati di liquidi sia per via orale sia per via parenterale possono aumentare i livelli di secrezioni intestinali e peggiorare la sintomatologia.

È dimostrato come la secchezza della bocca e la sete siano indipendenti dalla quantità di liquidi introdotta^[23]. Tuttavia, l'intensità della nausea è significativamente maggiore nei pazienti trattati con più di 1 litro/die di liquidi. Limitare l'assunzione orale giornaliera di liquidi a un volume pari al volume di urina in 24 ore più 500 ml per le perdite insensibili (cioè sudorazione e respirazione).

Il ruolo della nutrizione parenterale totale nella gestione dei pazienti con ostruzione intestinale inoperabile rimane controverso^[25]. Il suo uso persiste nonostante i dati mostrino l'assenza di miglioramento del tasso di sopravvivenza o della qualità di vita.

TAKE HOME MESSAGES

- Il paziente con ostruzione intestinale maligna deve essere sempre valutato da un team multidisciplinare per un intervento chirurgico palliativo, quando possibile.
- In pazienti selezionati, il posizionamento dello stent è associato a un alto tasso di successi terapeutici.
- Quando il paziente non è operabile, la terapia medica farmacologica è associata a un buon controllo dei sintomi.
 - a. L'utilizzo di agenti antisecretivi, come octreotide, è in molti casi sufficiente al controllo dei sintomi.
 - b. L'utilizzo di agenti antiemetici antidopaminergici in associazione ad anticolinergici e oppioidi rappresenta una valida alternativa.
 - c. Titolare sempre le dosi dei farmaci per un buon controllo dei sintomi e degli effetti collaterali.
- In caso di sintomi refrattari, possono essere necessarie procedure di derivazione intestinale.
- Raccomandazioni per il Medico:
 - Crea un rapporto di partnership con il paziente e con il caregiver
 - Considera la loro opinione all'interno del team multidisciplinare
 - Promuovi la loro partecipazione attiva nel percorso di cura.

Bibliografia

1. Tuca A, et al. *Cancer Manag Res* 2012; 4: 159-69
2. Baines M. The pathophysiology and management of malignant intestinal obstruction. *Textbook of Palliative Medicine*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1998: 526
3. Ripamonti C, et al. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2003: 496.
4. Krebs HB, et al. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 577-83
5. Ripamonti C, et al. *Support Care Cancer* 2001; 9: 223-33
6. Krouse RS. *Surg Oncol Clin N Am* 2004; 13: 479-90
7. Feuer DJ, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (4): CD002764
8. Mallo RD, et al. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 690-4
9. Low RN, et al. *Radiology* 2003; 228: 157-65
10. Nagaraja V, et al. *J Gastrointest Oncol* 2014; 5: 92-8
11. Pearce CB, et al. *Postgrad Med J* 2002; 78: 198-204
12. Camunez F, al. *Radiology* 2000; 216: 492-7
13. Law WL, et al. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1522-7
14. Mainar A, et al. *Radiology* 1999; 210: 65-9
15. Khot UP, et al. *Br J Surg* 2002; 89: 1096-102
16. Sebastian S, et al. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2051-7
17. Bryan D, et al. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 125-34
18. Feuer DJ, et al. *Gynecol Oncol* 1999; 75: 313-22
19. Robinson MK, et al. Disponibile al sito: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6974/>
20. Kalaitzakis E, et al. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 1057-65
21. Ripamonti C, et al. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): vii39-154
22. Davis MP, et al. *J Pain Symptom Manage* 1999; 18: 153-4
23. Fainsinger RL, et al. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9: 12-8
24. Walsh D, et al. *Support Care Cancer* 2017; 25: 333-40
25. Bozzetti F, et al. *Nutrition* 1996; 12: 163-7



con il patrocinio del Network Italiano Cure di Supporto in Oncologia, NCSO
www.nicsonet.it