

Stipsi funzionale cronica: polietilenglicole o lattulosio?

Maria Francesca Siracusano
Pediatra di famiglia, Messina

Abstract

Chronic functional constipation: polyethylene glycol or lactulose?

Which, between polyethylene glycol (PEG) and lactulose is the most effective and safe drug for the treatment of chronic functional constipation? A research of scientific literature gives answers to a mother of a child with chronic functional constipation through a meta-analysis. PEG seems more effective in respect to lactulose and this is confirmed also by an RCT published later. The starting dose is 0.4 g/kg/die and no adverse effects are reported with this dose.

Quaderni acp 2012; 19(3): 110-112

Key words Constipation. Polyethylene glycol. Laxative

Quale, tra il polietilenglicole (PEG) e il lattulosio, è il farmaco più efficace e sicuro per il trattamento della stipsi funzionale cronica? La ricerca della letteratura dà esito a una meta-analisi che risponde al quesito della mamma di una bambina affetta da stipsi fin dal primo anno di vita. L'analisi della letteratura selezionata indica che il PEG è più efficace del lattulosio. Un RCT pubblicato successivamente alla meta-analisi conferma questo dato e indica come dose di partenza 0,4 g/kg/die. Non sono riferiti effetti avversi a questa dose.

Parole chiave Stipsi. Polietilenglicole. Lassativi

Scenario

Carlotta è una bambina di 5 anni con una stipsi ostinata che è cominciata dal primo anno di vita. Tutti i consigli che ho dato nel tempo (una dieta ricca di fibre e liquidi, l'educazione all'uso del water e la terapia farmacologica con lattulosio) hanno sortito solo benefici temporanei. Dai contatti telefonici con la madre, dalle ripetute visite in ambulatorio, ho l'impressione che consigli e terapia vengano eseguiti solo per brevi periodi e quindi si rivelino inefficaci, con il risultato che la stipsi viene vissuta come un grave problema da madre e figlia. Oggi ho ricevuto in ambulatorio una telefonata della madre; mi ha raccontato che nella notte Carlotta era in preda a insopportabili mal di pancia e che sono stati costretti ad andare al Pronto Soccorso. In seguito all'anamnesi e alla visita i medici hanno consigliato un ricovero per tentare di risolvere la situazione con la somministrazione del polietilenglicole (PEG). La madre, che non è incline alla somministrazione di farmaci, ha scelto di rifiutare la terapia per paura di eventuali effetti collaterali e di riportare a casa la bambi-

na. Si rivolge a me perché vuole sapere se il PEG possa essere più efficace del lattulosio nel risolvere il problema di Carlotta.

Background

Il caso di Carlotta è una manifestazione tipica di stipsi funzionale cronica, un disturbo gastrointestinale comune e motivo di frequente ricorso ai servizi di gastroenterologia pediatrica. La diagnosi di stipsi funzionale si basa sui criteri ROMA III (tabella 1) [1]. La prevalenza in tutto il mondo è riportata essere nella popolazione pediatrica tra il 7% e il 30%, ed è tra le più comuni cause di ricorso alle consulenze gastroenterologiche [2]. Complicanze frequenti sono l'impatto fecale, definito come una grande massa di feci rilevata alla palpazione addominale o all'esplorazione rettale, che non può essere eliminata spontaneamente e che è presente in questi bambini con una percentuale che varia tra il 30% e il 70%, e l'encopresi, cioè il passaggio involontario dopo i 4 anni di età di feci, semiformate o liquide [2]. Si tratta di un problema molto stressante per i bambini e le

loro famiglie, e soprattutto l'emissione involontaria di feci provoca forte disagio in età scolare. I capisaldi della terapia della stipsi cronica sono illustrati nelle Linee Guida del NASPGHAN: eliminare le feci presenti nell'intestino, sostenere l'evacuazione spontanea con il ricorso a terapia con lassativi, e svezzare dalla terapia farmacologica fino al raggiungimento di evacuazioni spontanee [3]. La Linea Guida suggerisce che un ruolo importante nella fase di svezzamento dai lassativi e di mantenimento è costituito dal cambiamento delle abitudini; che bisogna consigliare l'uso quotidiano del water, programmato per 5-10 minuti dopo i pasti, e che per il bambino tenere un diario delle evacuazioni spontanee e non dolorose può costituire un rinforzo positivo [3].

Una dieta povera di fibre è associata alla stipsi e il consiglio di dare un'alimentazione che preveda un giusto apporto quotidiano di fibre è valido per tutti i bambini.

Tra i lassativi utilizzati, il polietilenglicole (PEG3350, PEG4000 o PEG con aggiunta di elettroliti) è indicato come farmaco di prima scelta nella terapia della stipsi funzionale cronica del bambino. Si tratta di un polimero inerte solubile che non si assorbe e che agisce per osmosi, non ha gusto e può essere sciolto in varie bevande, rendendo più facile e accettabile la terapia.

La domanda strutturata

In bambini con stipsi cronica [POPOLAZIONE] la terapia con polietilenglicole (PEG) [INTERVENTO] rispetto al lattulosio [CONFRONTO] è efficace e sicura [OUTCOME]?

Strategia di ricerca

La ricerca effettuata sui database di revisioni sistematiche trova una meta-analisi su *Cochrane* e una su *Clinical Evidence* [4-5]. Su *PubMed* di Medline,

Per corrispondenza:
Maria Francesca Siracusano
e-mail: marsirac@tin.it

utilizzando i termini: “Constipation” [Mesh] AND “Constipation/drug therapy” [Mesh] AND “Laxatives/therapeutic use” [Mesh] AND “Polyethylene Glycols/therapeutic use” [Mesh] AND Child, preschool e LIMITS: Metanalysis, Randomized Clinical Trials (RCT), si trovano 2 meta-analisi, e RCT rilevanti per il quesito che sono analizzati dagli Autori delle revisioni

ni sistematiche ritrovate con la strategia di ricerca [6-7].

Risultati

Gli Autori della revisione *Cochrane* selezionano dieci studi clinici randomizzati e controllati, pubblicati tra il 1997 e gennaio 2008, che confrontano PEG e lattulosio per un totale di 868 partecipanti, di cui 322 adulti e 546 bambini affetti da

stipsi funzionale cronica [4]. Gli RCT con popolazione esclusivamente pediatrica e pubblicati in lingua inglese sono quattro [8-11].

La revisione sistematica, pubblicata su *Clinical Evidence*, seleziona e analizza la letteratura sui trattamenti della stipsi funzionale cronica nella popolazione di bambini di età inferiore a 16 anni e seleziona due studi che confrontano il trattamento con PEG o lattulosio [5-10-11]. Viene analizzato anche un RCT che utilizza il PEG a diverse concentrazioni, allo scopo di valutare la dose di partenza efficace e priva di effetti collaterali [12]. Le meta-analisi di Candy e di Pijpers selezionano gli stessi RCT [6-7].

La *tabella 2* mostra un riassunto degli studi [8-11]. L'outcome primario atteso è la modificazione della frequenza delle evacuazioni, gli outcomes secondari sono la modificazione della consistenza delle feci, la scomparsa dei dolori addominali, l'uso di prodotti aggiuntivi e gli effetti indesiderati. Il PEG dimostra in

TABELLA 1: CRITERI ROMA III DI DIAGNOSI DI STIPSI FUNZIONALE CRONICA NEI BAMBINI

Devono essere presenti per 1 mese almeno due dei seguenti sintomi in bambini con più di 4 anni:

1. due o meno evacuazioni a settimana;
2. almeno 1 episodio di encopresi a settimana;
3. storia di eccessiva ritenzione di feci volontaria o attraverso atteggiamento posturale;
4. storia di evacuazioni dolorose o dure;
5. presenza di voluminosa massa fecale nel retto;
6. storia di feci molto voluminose che possono ostruire il water.

Sintomi come irritabilità, diminuzione dell'appetito e senso di sazietà possono essere presenti e scomparire immediatamente dopo l'emissione di feci abbondanti.

TABELLA 2: SOMMARIO DEGLI RCT E CONFRONTO PEG/LATTULOSIO

Studio	Pazienti	Intervento	Outcome	Risultati
Candy et al (2006) RCT doppio cieco	58 pazienti (2-11 anni)	PEG (n = 27) 11,8 g/die Lattulosio (n = 26) 24,1 g/die x 12 sett.	Frequenza media evacuazioni/settimana Non richiedono uso di altri farmaci Effetti avversi	PEG 9,4 ± 4,56 DS Lattulosio 5,9 ± 4,29 DS PEG 27/27 (100%) Lattulosio 17/25 (68%) No
Dupont (2005) RCT doppio cieco	74 pazienti ambulatoriali (1-3 anni)	PEG4000 (n = 28) 4-8 g/die Lattulosio (n = 30) 3,33-6,66 g/die x 12 sett.	Frequenza evacuazioni/settimana Non richiedono uso di altri farmaci Scomparsa dolori addominali dopo la terapia	Differenze non significative tra i due gruppi PEG 27/32 (84%) Lattulosio 25/42 (60%) PEG 9/11 (82%) Lattulosio 3/8 (11%)
Voskuijl et al (2004) RCT multicentrico, doppio cieco	100 pazienti (6 mesi-15 anni)	PEG3350 (n = 50) 5,4 g/die Lattulosio (n = 50) 6,7 g/die x 8 sett.	Frequenza media evacuazioni/settimana Effetti avversi	PEG3350 7,12 ± 5,14 DS Lattulosio 6,43 ± 5,18 DS p=0,02 No
Gremse et al (2002) RCT crossover	74 pazienti (2-16 anni)	PEG3350 (n = 37) 0,3 g/kg/die Lattulosio (n = 37) 1,3 g/kg/die x 2 sett. Crossover x 2 sett.	Frequenza media evacuazioni/settimana Efficacia (riportata da pazienti o genitori) Palatabilità PEG3350/lattulosio	Basale 1,7 ± 0,8 DS PEG3350 14,8 ± 1,4 DS Lattulosio 13,5 ± 1,5 DS Simile con entrambi i lassativi PEG3350 preferito da 27/37 pazienti (73%)

tre studi un aumento della frequenza media delle evacuazioni per settimana rispetto al lattulosio; in uno studio una maggiore efficacia nella diminuzione dei dolori addominali; in un altro una maggiore palatabilità, a giudizio dei pazienti, e in un altro ancora un minore ricorso all'uso di altri farmaci [8-11]. Non sono segnalati effetti avversi. Gli Autori della revisione *Cochrane* concludono che l'analisi della letteratura mostra una maggiore efficacia del PEG3350 messo a confronto con il lattulosio.

Gli Autori della revisione pubblicata su *Clinical Evidence* concludono che il PEG sembra essere più efficace ma che le evidenze non sono fornite da studi di buona qualità e che nessuno degli studi riporta i numeri assoluti, o il calcolo dell'NNT (per il Number Needed to Treat vedi *Quaderni acp* 2002;9(1):48) [5]. Riguardo alla dose efficace e priva di effetti avversi in un trattamento a breve termine, lo studio di Nurko e al. confronta il PEG3350 con il placebo [12]. Una popolazione di 103 bambini (età 4-16 anni), con diagnosi di stipsi effettuata con i criteri ROMA III, è stata assegnata casualmente a intervento con PEG3350 alla dose di 0,2, 0,4, 0,8 g/kg/die o placebo per 14 giorni. Gli outcomes sono efficacia e sicurezza.

L'efficacia è definita come percentuale di pazienti che rispondono al trattamento; la risposta al trattamento è definita come ≥ 3 evacuazioni dopo 7 giorni. Gli Autori riportano il successo terapeutico alle dosi di PEG3350 di 0,2 g/kg/die, 0,4 g/kg/die e 0,8 g/kg/die rispettivamente del 77%, 74%, 73% rispetto al 42% dei trattati con placebo, con un $p < 0,04$ del totale dei gruppi intervento rispetto al placebo. Rispetto al basale, i risultati

migliori si ottengono alla dose di 0,8 g/kg/die. In questo gruppo è presente però un maggior numero di episodi di dolori addominali e di encopresi, per cui gli Autori consigliano di iniziare il trattamento alla dose di 0,4 g/kg/die. In questo studio, i risultati sono riportati solo in percentuali e non consentono il calcolo dell'NNT; inoltre la mancanza della descrizione dell'intervallo di confidenza rende incerta la valutazione della significatività statistica. Gli Autori dichiarano che lo studio è supportato da Braintree Laboratories.

Conclusioni

L'analisi della letteratura consente di affermare l'efficacia maggiore del PEG rispetto al lattulosio nella terapia dei bambini con stipsi funzionale cronica. La dose di partenza consigliata è di 0,4 g/kg/die. Non sono segnalati effetti avversi importanti. In un colloquio con la madre di Carlotta, ho consigliato e, prescritto il farmaco, le ho raccomandato di effettuare la terapia con costanza e, per tutto il periodo necessario per la risoluzione del problema, l'ho rassicurata sulla sicurezza del farmaco e ho rafforzato i consigli comportamentali per il mantenimento dei risultati.

Aspetti clinici da evidenziare

- Il PEG3350 è più efficace nel trattamento della stipsi funzionale cronica del lattulosio.
- Non sono riportati effetti avversi del farmaco.
- La dose iniziale consigliata è di 0,4 g/kg/die.
- L'uso quotidiano del WC, per 5-10 minuti dopo i pasti, e un diario delle evacuazioni spontanee non dolorose

vanno consigliati nella fase di mantenimento. ♦

Bibliografia

- [1] Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, et al. Childhood Functional bowel disorders: child/ adolescent. *Gastroenterology* 2006;130:1527-37.
- [2] Blakmer AB, Farington EA. Constipation in the pediatric patient: an overview and pharmacologic considerations. *J Pediatr Health Care* 2010; 24:385-99.
- [3] Constipation Guideline Committee of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Evaluation and Treatment of Constipation in Infants and Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:e:1-13.
- [4] Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 7.
- [5] Tabblers MM, Boluyt N, Berger MY, et al. Constipation in children. *Clin Evid* 2010;4:303.
- [6] Candy D, Belsey J. Macrogol (polyethylene glycol) laxatives in children with functional constipation and faecal impaction: a systematic review. *Arch Dis Child* 2009;94:156-60.
- [7] Pijpers MA, Tabber MM, Benninga MA, et al. Currently recommended treatments of childhood constipation are not evidence based: a systematic literature review on the effect of laxative treatment and dietary measures. *Arch Dis Child* 2009;94:117-31.
- [8] Candy DC, Edwards D, Geraint M. Treatment of faecal impaction with polyethylene glycol plus electrolytes (PGE + E) followed by a double-blind comparison of PEG + E versus lactulose as maintenance therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43:65-70.
- [9] Dupont C, Leluyer B, Maamri N, et al. Double-blind randomized evaluation of clinical and biological tolerance of polyethylene glycol 4000 versus lactulose in constipated children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:625-33.
- [10] Voskuijl W, de Lorijn F, Verwijs W, et al. PEG 3350 (Transipeg) versus lactulose in the treatment of childhood functional constipation: a double blind, randomised, controlled, multicentre trial. *Gut* 2004;53:1590-4.
- [11] Gremse DA, Hixon J, Crutchfield A. Comparison of polyethylene glycol 3350 and lactulose for treatment of chronic constipation in children. *Clin Pediatr* 2002;41:225-9.
- [12] Nurko S, Youssef N, Sabri M, et al. PEG3350 in the treatment of childhood constipation: a multicenter, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2008;153:254-61.