



## Il macrogol: trattamento per la stipsi raccomandato dalle linee guida

Marion Eberlin, PhD, Tanja Schuett, PhD

Aumento della frequenza di evacuazione e miglioramento della consistenza delle feci sono fondamentali per il sollievo dalla stipsi. Le linee guida sia nazionali che internazionali riconoscono l'effetto positivo del macrogol su entrambi i parametri, con livello di evidenza elevato. Questo farmaco è considerato sicuro e ben tollerato. Alcune linee guida raccomandano anche i lassativi stimolanti bisacodile e sodio picosolfato alla pari del macrogol.

La stipsi è un argomento di cui nessuno parla volentieri. Chi ne soffre è restio a parlarne perché la frequenza di evacuazione non è certo una questione da affrontare pubblicamente! I farmacisti e persino i medici spesso non la reputano un problema di salute rilevante, con la conseguenza che la stipsi è sovente liquidata come un disturbo minore e non viene classificata come malattia [1,2]. Eppure tra il 3 e il 27% della popolazione generale soffre di stipsi, che nella maggior parte dei casi è cronica e per la quale troppo spesso non si ricevono cure adeguate [3].

Le linee guida internazionali sono concordi nell'affermare che la terapia dovrebbe iniziare con misure generali (più fibre, liquidi e attività fisica) al fine di compensare eventuali carenze. È interessante notare però che generalmente i pazienti non hanno modo di capire se fibre, liquidi e attività fisica siano insufficienti. A tal proposito, le linee guida non formulano alcuna raccomandazione e, se le misure generali si rivelano insufficienti, l'attenzione si sposta sul trattamento sintomatico con farmaci.

Ciononostante, le misure generali descritte sopra sono adottate (spesso anche in maniera eccessiva) prima di chiedere un primo consulto in farmacia o dal medico perché sono pubblicizzate di frequente dalla stampa generalista. L'assenza di un esito positivo o la comparsa di effetti indesiderati, per esempio di flatulenza, spingono finalmente gli interessati a parlare di questo argomento tabù e a rivolgersi a un esperto per un parere [4,5].

Stando alle linee guida internazionali, il lassativo osmotico macrogol rientra a pieno titolo nel repertorio dei trattamenti per la stipsi utilizzati in tutto il mondo (si veda la **tabella**).

Il macrogol è classificato come trattamento sicuro e ben tollerato, il che spiega perché questo farmaco sia consigliato e utilizzato anche in gruppi particolarmente sensibili quali i bambini e le donne in gravidanza o che allattano al seno [1,3,6]. Spesso le linee guida raccomandano anche i lassativi stimolanti bisacodile e sodio picosolfato alla pari del macrogol [1]. Numerosi studi hanno confermato l'efficacia e la tollerabilità del farmaco rispetto a un placebo e ad altri trattamenti [7,8,9]. Al confronto, il lattulosio o gli antrachinoni come la senna sono giudicati moderatamente efficaci e moderatamente ben tollerati [3].

### Conclusioni

Le linee guida internazionali sono concordi: il macrogol è efficace e ben tollerato nel dare sollievo dai sintomi ai pazienti che soffrono di stipsi. Un'altra cosa che i farmacisti e i medici possono fare quando i pazienti si rivolgono a loro per un consiglio è affrontare l'argomento stipsi in maniera diretta, così da agire anche sulle ansie e sui sensi di colpa dei pazienti. I dati scientifici mostrano che, nella grande maggioranza dei casi, il problema non è lo stile di vita, quindi i lassativi come il macrogol possono essere utilizzati con piena consapevolezza.

### Letteratura

1. Andresen V et al. S2k-Leitlinie Chronische Obstipation: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Z Gastroenterol* 2013;51:651–72.
2. Müller-Lissner et al. Levels of satisfaction with current chronic constipation treatment options in Europe – an internet survey. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013;37(01):137–45.
3. Serra et al. European society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional constipation in adults. *Neurogastroenterology & Motility*. 2020;32:e13762.
4. Müller-Lissner et al. Myths and misconceptions about chronic constipation. *American Journal of Gastroenterology*. 2005;100(1):232–42.

Evid Self Med 2021;1:210304 | <https://doi.org/10.52778/efsm.21.0304>

Affiliazione/Corrispondenza: Marion Eberlin, PhD, Consumer Healthcare Medical Affairs, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Industriepark Hoechst, 65026 Frankfurt am Main, Germany (marion.eberlin@sanofi.com) and Tanja Schütt, PhD, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Industriepark Hoechst, Frankfurt am Main, Germany

Tabella: Riepilogo dei dati sul macrogol nelle linee guida nazionali e internazionali sul trattamento della stipsi [selezione]

Area di validità [anno di pubblicazione] Autore/Titolo delle linee guida	Raccomandazioni e istruzioni per l'uso del macrogol (PEG) Citazioni: (Nota: tutti i numeri di riferimento all'interno delle citazioni sono quelli utilizzati nell'elenco dei riferimenti nella pubblicazione originale citata.)	Rif.
<p><b>Europa [2020] ESNM:</b> (Società europea di gastroenterologia e motilità): Linee guida dell'ESNM sulla stipsi funzionale negli <b>adulti</b></p>	<p>Dichiarazione 41: I lassativi salini, specialmente il polietilenglicole (PEG), <b>sono efficaci nel trattamento dei sintomi della stipsi nei pazienti con stipsi cronica</b>. Livello di evidenza: forte. Raccomandazione: forte. Livello di accordo: 100%. Pubblicazioni ed evidenze attualmente disponibili: <b>Le evidenze a sostegno dell'utilità dei lassativi salini, specialmente del polietilenglicole (PEG), sono forti</b>. Esistono numerosi studi di qualità e di grandi dimensioni che supportano la superiorità del PEG rispetto al placebo nel dare sollievo dai sintomi nei pazienti con stipsi cronica, con NNT pari a 3 (IC al 95%: 2, 4).<sup>8, 172-180</sup>. Inoltre, un'analisi del network internazionale Cochrane ha concluso che <b>il PEG è superiore al lattulosio nei pazienti con stipsi cronica e causa evacuazioni più frequenti, feci più morbide e meno dolore addominale</b>. Il PEG aumenta anche il numero di evacuazioni spontanee complete, migliora la consistenza delle feci e riduce lo sforzo necessario per la defecazione, senza influire chiaramente sul dolore addominale, nei pazienti con sindrome dell'intestino irritabile accompagnata da stipsi, il che avvalorava ulteriormente la sua utilità nel trattamento della stipsi. Gli effetti indesiderati più comuni osservati con il PEG sono diarrea e dolore addominale, ma non in tutti gli studi tali effetti indesiderati sono risultati essere più comuni nei pazienti trattati con il PEG rispetto al gruppo placebo.</p>	<p>[3]</p>
<p><b>Germania [2013] DGNM</b> (Società tedesca di neurogastroenterologia e motilità)/<b>DGVS</b> (Società tedesca di gastroenterologia, patologie della digestione e del metabolismo): Linee guida S2k sulla stipsi cronica: definizione, fisiopatologia, diagnosi e trattamento</p>	<p>Dichiarazione 5-1: Trattamenti farmacologici tradizionali ("lassativi" tradizionali) (Forte consenso) <b>Macrogol</b>, sodio picosolfato e bisacodile devono essere utilizzati come <b>farmaci di prima linea</b>. Non ci sono motivi per limitarne il periodo di utilizzo. Possono essere assunti anche in <b>gravidanza</b>. Commento: Macrogol, bisacodile e sodio picosolfato sono sicuri ed efficaci nel trattamento della stipsi funzionale acuta e della stipsi cronica e sono tra gli agenti da preferire come prima scelta. Questo vale anche in caso di pazienti in gravidanza. Nel caso della stipsi cronica, dosaggio e frequenza di somministrazione dipendono dalle esigenze individuali. La forma di somministrazione (comprese rivestite, gocce, polvere solubile orale) e il gusto vanno scelti in base alla preferenza del paziente. <b>L'efficacia e la sicurezza del macrogol</b> (=PEG=polietilenglicole 3350 o 4000) nel trattamento della stipsi cronica <b>sono state dimostrate in numerosi studi</b>. Una meta-analisi [79] ha concluso che, in termini di frequenza e consistenza delle feci, sollievo dal dolore addominale e necessità di assumere lassativi, il PEG è superiore al lattulosio (maggiore efficacia e meno effetti indesiderati). In uno studio comparativo, il macrogol è stato più efficace dell'agonista dei recettori 5-HT<sub>4</sub> parziale tegaserod [80]. Sebbene le donne incinta siano state escluse dagli studi controllati, non sussistono riserve in merito all'uso durante la gravidanza [81]. Il PEG viene assorbito solo in misura minima e viene escreto nelle urine inalterato [82]. Quando il PEG viene usato come lassativo non è necessario aggiungere elettroliti, che vanno abbinati solo in caso di utilizzo per il lavaggio intestinale o per il trattamento della coprostasi. Le preparazioni senza elettroliti hanno un sapore più gradevole [83].</p>	<p>[1]</p>
<p><b>Francia [2018] Société Nationale Française de Coloproctologie</b> (Società nazionale francese di coloproctologia): Linee guida per la pratica clinica della Société Nationale Française de Coloproctologie sul trattamento della stipsi cronica</p>	<p>Lassativi di prima linea I lassativi osmotici e di massa rimangono i lassativi di prima linea per il trattamento della stipsi cronica, anche durante la gravidanza (raccomandazione degli esperti). Sulla base della loro efficacia e della buona tollerabilità, i lassativi osmotici sono raccomandati come trattamento di prima linea per la stipsi dopo l'osservanza delle opportune abitudini alimentari e/o in aggiunta alle stesse (Livello II, Grado B). Sono più efficaci di un placebo, con aumento di 2-3 evacuazioni a settimana ed esito positivo due volte superiore (≥3 evacuazioni/settimana) (Livello I, Grado A). Tra i lassativi osmotici, il polietilenglicole è più efficace del lattulosio nel migliorare la frequenza e la consistenza delle feci, nonché nell'alleviare il dolore addominale (Livello I, Grado A) [15-20]. I lassativi di massa possono essere fibre solubili (psillio o ispagula, ecc.) o insolubili (crusca di frumento). Si tratta di polisaccaridi organici che trattengono acqua nel lume intestinale. Devono essere ingeriti con quantità sufficienti di acqua [13,21,22]. Anch'essi sono lassativi di prima linea (Livello II, Grado B). Possono inoltre migliorare frequenza e consistenza delle feci nonché alleviare i sintomi della dischesia. Hanno come principali effetti indesiderati meteorismo e flatulenza. I lassativi di massa sono controindicati in caso di stenosi intestinale, impatto fecale o colite infiammatoria.</p>	<p>[10]</p>
<p><b>Italia [2012] AIGO</b> (Associazione italiana gastroenterologi ed endoscopisti digestivi ospedalieri)/<b>SICCR</b> (Società italiana di chirurgia coloretale): Documento di consenso dell'AIGO e della SICCR su diagnosi e trattamento della stipsi cronica e della defecazione ostruita (parte II: trattamento)</p>	<p>Trattamento medico della stipsi cronica Polietilenglicole: Livello di evidenza I. Grado di raccomandazione: A. Studio controllato con placebo sul PEG: Il PEG è un polimero organico non degradato dalla flora batterica intestinale. L'efficacia del PEG è stata dimostrata in numerosi studi [40-44]. Il PEG aumenta la frequenza di evacuazione (P &lt; 0,01) migliorando al contempo la consistenza delle feci [40,41,43] e alleviando altri sintomi della stipsi [41,43]. Le soluzioni isosmotiche e iposmotiche di PEG hanno migliorato sempre la frequenza di evacuazione rispetto al periodo prima del trattamento (P &lt; 0,001) [45]. Il PEG è stato ben tollerato e gli effetti indesiderati (crampi addominali, flatulenza, nausea) sono stati rari. Studi sul PEG a confronto con altri lassativi: Il PEG è più efficace del lattulosio [31,32] nell'aumentare la frequenza di evacuazione e nel migliorare la consistenza delle feci. Nei pazienti trattati con il PEG, sono stati osservati anche tassi più bassi di ricorso a farmaci di soccorso e flatulenza. In uno studio il PEG è stato più efficace del tegaserod [46]. Il PEG è un pilastro nel trattamento della stipsi idiopatica cronica per via della sua forte efficacia. Le evidenze dimostrano che il PEG offre benefici significativi rispetto ai placebo e agli altri lassativi. Inoltre, studi retrospettivi mostrano che il PEG rimane efficace fino a due anni di trattamento [46,47]. <b>L'uso del PEG è supportato da evidenze di livello I, con raccomandazione di grado A.</b></p>	<p>[11]</p>

Area di validità [anno di pubblicazione] Autore/Titolo delle linee guida	Raccomandazioni e istruzioni per l'uso del macrogol (PEG) Citazioni: (Nota: tutti i numeri di riferimento all'interno delle citazioni sono quelli utilizzati nell'elenco dei riferimenti nella pubblicazione originale citata.)	Rif.
<b>Regno Unito [2019]</b> <b>HERPC</b> (Comitato prescrizioni Hull e East Riding): Linee guida sulla gestione della stipsi approvate dall'HERPC	TRATTAMENTO DELLA STIPSI RACCOMANDATO NEGLI ADULTI: Seconda linea: LASSATIVO OSMOTICO: 1-3 bustine di macrogol al giorno in dosi divise con o senza un lassativo STIMOLANTE Trattamento dell'impatto fecale: Prima linea (orale): 8 bustine di macrogol al giorno in dosi divise	[12]
<b>Internazionale [2011]</b> <b>WGO</b> : (Organizzazione mondiale di gastroenterologia): Linee guida globali sulla stipsi della WGO – Una prospettiva globale	Il secondo passo dell'approccio graduale prevede l'aggiunta di lassativi osmotici. <b>Le evidenze migliori supportano l'uso del polietilenglicole</b> , ma si registrano buone evidenze anche a favore del lattulosio.	[13]
<b>Stati Uniti [2013]</b> <b>AGA</b> : (Associazione americana di gastroenterologia): Posizione ufficiale dell'AGA sulla stipsi	Suggeriamo un aumento graduale del consumo di fibre, sotto forma sia di alimenti inclusi nella dieta sia di integratori, e/o un agente osmotico poco costoso, come il latte di magnesia o il <b>polietilenglicole</b> . In base alla consistenza delle feci, il passo successivo potrebbe essere l'integrazione dell'agente osmotico con un lassativo stimolante (es. bisacodile o supposte di glicerolo), da somministrare preferibilmente 30 minuti dopo il pasto per creare la giusta sinergia tra l'agente farmacologico e la risposta gastrocolica.	[14]
<b>Corea del Sud [2015]</b> <b>Società coreana di neurogastroenterologia e motilità</b> : Linee guida per la diagnosi e il trattamento della stipsi funzionale cronica in Corea	24. Dichiarazione: <b>Il polietilenglicole migliora la frequenza di evacuazione e la consistenza delle feci nei pazienti che soffrono di stipsi cronica.</b> ▪ <b>Grado di raccomandazione: 1. Livello di evidenza: A.</b> ▪ Il parere degli esperti: completamente d'accordo (73,1%), prevalentemente d'accordo (26,9%), parzialmente d'accordo (0%), prevalentemente in disaccordo (0%), completamente in disaccordo (0%), non sicuro (0%). 25. Dichiarazione: <b>La somministrazione a lungo termine del polietilenglicole è raccomandata</b> , poiché le reazioni avverse gravi sono rare. ▪ <b>Grado di raccomandazione: 1. Livello di evidenza: A.</b> ▪ Il parere degli esperti: completamente d'accordo (50,0%), prevalentemente d'accordo (50,0%), parzialmente d'accordo (0%), prevalentemente in disaccordo (0%), completamente in disaccordo (0%), non sicuro (0%).	[15]
<b>Messico [2018]</b> <b>Asociación Mexicana de Gastroenterología</b> . (Associazione messicana di gastroenterologia): Documento di consenso messicano sulla stipsi cronica	24. Il polietilenglicole è il lassativo più studiato per il trattamento della stipsi funzionale e si è dimostrato in grado di aumentare la frequenza di evacuazione e di migliorare la consistenza delle feci. <b>Qualità delle evidenze e sostegno e forza della raccomandazione: A1 forte, a favore della raccomandazione (completamente d'accordo: 86%; parzialmente d'accordo: 14%).</b> Il polietilenglicole (PEG 3350) è un polimero organico la cui attività osmotica è proporzionale al numero di monomeri che lo compongono. È metabolicamente inerte, non viene metabolizzato né degradato dai batteri presenti nel colon e interagisce con l'acqua in una soluzione andando ad aumentare la pressione osmotica. Esistono numerosi studi che dimostrano l'efficacia del PEG rispetto al placebo, al lattulosio e ad altri lassativi nel trattamento della stipsi funzionale. <sup>113-118</sup> In una recente meta-analisi <sup>119</sup> sono stati valutati 19 studi (nove sul PEG utilizzato da solo, otto sul PEG con aggiunta di elettroliti e due che hanno confrontato il PEG da solo e il PEG con aggiunta di elettroliti) ed è emerso che la somministrazione del PEG (con e senza elettroliti) ha aumentato il numero di evacuazioni settimanali e ha migliorato la consistenza delle feci. Secondo la revisione del 2010 a opera del network Cochrane, <sup>120</sup> il PEG è superiore al lattulosio nell'aumentare la frequenza di evacuazione, nell'ammorbidire le feci e nel ridurre l'esigenza di ricorrere a lassativi di soccorso. L'NNT stimato è pari a 3 (IC al 95%: 2, 4) e la maggior parte degli studi era più obiettiva e meno eterogenea degli studi sugli altri farmaci. Gli effetti indesiderati segnalati sono stati poco frequenti e i più comuni sono stati dolore addominale e mal di testa. Sebbene la maggior parte degli studi abbia avuto un follow-up inferiore a 6 mesi, l'efficacia del PEG non è persa diminuire trascorso questo periodo di tempo. La dose raccomandata è di 17 g di PEG diluiti in almeno 250 ml di acqua.	[16]
<b>America Latina [2008]</b> Documento di consenso latino-americano sulla stipsi cronica	<b>Lassativi osmotici</b> <b>Il polietilenglicole (PEG) si è dimostrato sicuro ed efficace in studi ben impostati condotti su pazienti con stipsi cronica (raccomandazione di grado A).</b> Non esistono studi che abbiano valutato l'uso del lattulosio per la gestione della stipsi cronica negli ultimi dieci anni. Le uniche evidenze recenti suggeriscono che il lattulosio sia meno efficace del PEG. Tuttavia, poiché gli studi precedenti sono stati considerati accettabili, gli esperti non ne disapprovano l'uso, ove necessario (raccomandazione di grado C). Gli agenti in questo gruppo includono zuccheri non assorbibili (lattulosio), agenti salini (idrossido di magnesio) e il PEG. Gli studi clinici sul lattulosio sono datati e presentano limiti metodologici; tuttavia suggeriscono che il lattulosio sia più efficace del placebo <sup>52-56</sup> . In studi recenti, sebbene di qualità metodologica di livello intermedio, che hanno confrontato il lattulosio con il PEG, quest'ultimo si è dimostrato più efficace del lattulosio, che invece ha causato più effetti indesiderati <sup>55,56</sup> (Tabella V). Da alcuni studi ben impostati è emerso che il PEG è efficace sia a breve sia a lungo termine (6 mesi) (Tabella VI). La dose è di 17-32 g/giorno, con insorgenza rapida dell'azione (0,5-1 h), e l'evento secondario più frequente è l'incontinenza fecale dovuta alla potenza lassativa del farmaco <sup>57-59</sup> . Uno studio ha anche confrontato il PEG con il lattulosio, dimostrando che il PEG, in dosi di 13-39 g/giorno, è stato più efficace e meglio tollerato nel trattamento della stipsi cronica <sup>56</sup> . Infine, non sono stati condotti studi clinici sull'uso dell'idrossido di magnesio per il trattamento della stipsi cronica.	[17]

5. Müller-Lissner. Pharmakologische Behandlung der Obstipation. *Internist* 2013;54:498–504.
6. Alsalmiy N, Madi L, Awaisu A. Efficacy and safety of laxatives for chronic constipation in long-term care settings: A systematic review. *J Clin Pharm Ther.* 2018;43:595–605.
7. Kamm, M.A. et al: Stimulant Laxatives are Effective in Chronic Constipation: Multi-Center, 4-Week, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Bisacodyl. *Gastroenterology* 2010;138(5):228.
8. Müller-Lissner, S. et al: Multicenter, 4-Week, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Sodium Picosulfate in Patients With Chronic Constipation. *American Journal of Gastroenterology* 2010;105:897–903.
9. Dipalma et al. A randomized, multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(7):1436–41.
10. Vitton et al. Clinical practice guidelines from the French National Society of Coloproctology in treating chronic constipation. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology:* 2018;30(4):357–63.
11. Antonio Bove et al Consensus statement AIGO/SICCR diagnosis and treatment of chronic constipation and obstructed defecation (part II: treatment) *World J Gastroenterol.* 2012;18(36):4994–5013. doi: 10.3748/wjg.v18.i36.4994.
12. HERPC Guideline on Management of Constipation approved by HERPC, 2019; <https://www.hey.nhs.uk/wp/wp-content/uploads/2019/08/GUIDELINE-Constipation-guidelines-updated-may-19.pdf> (accessed 5.11.2020)
13. Lindberg et al. World Gastro-enterology Organization Global Guideline Constipation—A Global Perspective. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 2011;45(6):483–7.
14. Dorn et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on Constipation. 2013;144(1):211–7.
15. Shin et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Functional Constipation in Korea, 2015. Revised Edition. *J Neurogastroenterol Motil* 2016;22(3):383–411.
16. Remes-Troche JM, et al. The Mexican consensus on chronic constipation. *Revista de Gastroenterología de México.* 2018;83(2):168–89.
17. Consenso Latinoamericano de Estreñimiento Crónico *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31(2):59–74 doi: 10.1157 / 13116072 , <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-consenso-latinoamericano-estrenimiento-cronico-S0210570508712664> translated into English with Google Translate (accessed 5.11.2020)

Conflitto di interessi: M. Eberlin e T. Schuett sono dipendenti di Sanofi.

Dichiarazioni: Pubblicazione finanziata da Sanofi Aventis Deutschland GmbH.

### Informazioni sul manoscritto

Inoltrato il: 24.11.2020

Accettato il: 20.12.2020

Pubblicato il: 30.08.2021