

Picosulfaat voor chronische obstipatie?

Duiding: P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL; P. De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Referentie: Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A, et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2010;105:897-903.

Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van natriumpicosulfaat in vergelijking met placebo op het aantal stoelgangen per week bij volwassenen met chronische, functionele obstipatie?

Achtergrond

Chronische obstipatie is een veel voorkomende klacht. Naargelang men zich baseert op de Rome III-criteria of op de verklaringen van patiënten, kan de prevalentie in Europa variëren van 5 tot 35%¹. Voor de behandeling van obstipatie zijn er reeds lange tijd talrijke geneesmiddelen beschikbaar. De werkzaamheid van deze geneesmiddelen is echter nooit geëvalueerd volgens de actueel vereiste methodologie. Dat is onder meer het geval voor het hier besproken picosulfaat, dat beschikbaar is sedert 1960.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 367 van de 468 gescreende patiënten met functionele obstipatie volgens de **Rome-III-criteria** uit 43 huisartsenpraktijken (Duitsland), 78% vrouwen, gemiddelde leeftijd: 50,8 jaar (SD 16,9), gemiddelde BMI: 26,3 (SD 4,8), gemiddelde duur van de obstipatie: 13,2 jaar (SD 14)
- definitie van obstipatie bij randomisatie: gemiddeld <3 spontane, complete stoelgangen per week, met minstens één van volgende symptomen die zich bij minstens een kwart van de stoelgangen voordeden: hard persen, onvolledige evacuatie en/of harde of keutelvormige ontlasting
- exclusiecriteria: o.a. eetstoornissen (anorexia nervosa, boulemie) als oorzaak van buitensporig gebruik van laxativa, obstipatie veroorzaakt door een organische, metabole of neurologische aandoening, ernstige psychiatrische aandoening, geneesmiddelengeïnduceerde obstipatie, anale fissuur, ulceratieve proctitis, acute abdominale chirurgie, klinisch belangrijke elektrolytenstoornis, gelijktijdig gebruik van antibiotica.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, parallelgroepenstudie
- tijdens een run-in periode van twee weken registreerden de patiënten het aantal ontlastingen in een elektronisch dagboek
- nadien 2/1 randomisatie van de patiënten bij wie functionele obstipatie bevestigd was door het dagboek, die trouw het dagboek invulden en die zich hielden aan de afspraken in verband met het gebruik van noodmedicatie voor obstipatie
- interventie: dagelijks gebruik van natriumpicosulfaat in druppelvorm (18 druppels=10 mg) (n=233) versus placebo (n=134) gedurende vier weken
- dosisvermindering naar negen druppels was toegelaten bijvoorbeeld bij hevige diarree of bij ernstige buikpijn (na het akkoord van de onderzoeker)
- indien geen ontlasting gedurende 72 u, was het gebruik van 10 mg bisacodyl suppo toegelaten als noodmedicatie (net zoals in de run-in periode)
- analyse met de volledige steekproef en **per protocol analyse**.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: gemiddeld aantal CSBM ('complete spontaneous bowel movements') per week; een spontane darmbeweging (SBM) is een niet door noodmedicatie geïnduceerde ontlasting; 'CSBM' is een SBM mét het gevoel van volledige evacuatie

- secundaire uitkomstmaten: aantal CSBM en SBM per week, aantal patiënten met minstens 1 CSBM méér per week, aantal patiënten met ≥ 1 CSBM per dag, aantal patiënten met ≥ 3 CSBM per week, nood aan bisacodyl, verandering in wekelijkse score voor symptomen van obstipatie, tevredenheidsindex, kwaliteit van leven gemeten met de **Patient Assessment of Constipation (PAC)-QoL** en de **SF-36** (versie 2.0)
- controlebezoeken op dagen 16 en 30.

Resultaten

- studie-uitval: 5,2% met picosulfaat, 3,8% met placebo
- primaire uitkomstmaat
 - ~ gemiddeld aantal CSBM per week (\pm SD): stijging van $0,9 \pm 0,1$ tot $3,4 \pm 0,2$ in de picosulfaatgroep en van $1,1 \pm 0,1$ tot $1,7 \pm 0,1$ in de placebogroep; $p < 0,0001$ voor het verschil
- secundaire uitkomstmaten
 - ~ percentage patiënten met minstens 1 CSBM meer per week ten opzichte van de studie-aanvang: 65,5% versus 32,3%; $p < 0,0001$
 - ~ percentage patiënten met minstens 3 CSBM per week: 51,1% (picosulfaat) versus 18,0% (placebo); $p < 0,0001$
 - ~ 50% van de deelnemers verminderde de dosis gedurende de vier studieweken
 - ~ significant voordeel van picosulfaat voor wat betreft inspanning bij ontlasting, consistentie, niet-complete ontlasting, gevoel van anale obstructie, manueel verwijderen van stoelgang en persen ($p < 0,01$); de algemene tevredenheid over obstipatie-gerelateerde symptomen verbeterde meer met picosulfaat dan met placebo ($p < 0,0001$)
 - ~ kwaliteit van leven: significante verbetering met picosulfaat voor totale PAC-QoL en voor sommige criteria van de SF-36.
- ongewenste effecten
 - ~ diarree: 4,5% met placebo, 31,8% met picosulfaat
 - ~ buikpijn: 2,2% met placebo, 5,6% met picosulfaat.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de behandeling van chronische obstipatie met picosulfaat de darmfunctie, de symptomen en de kwaliteit van leven verbetert en dat picosulfaat goed verdragen wordt. Men kan de dosis individueel aanpassen zonder aan winst te moeten inboeten.

Financiering van de studie: firma Boehringer Ingelheim.

Belangenconflicten van de auteurs: drie van de zeven auteurs deden 'consultancy' voor Boehringer Ingelheim en de vier overige auteurs zijn werknemer van deze firma.

Methodologische beschouwingen

Deze RCT is gebaseerd op een correct protocol met toevallige toewijzing, 'concealment of allocation' en dubbelblind opzet. De placebo's hadden dezelfde kleur en smaak als picosulfaat. De studieduur was echter veel te kort voor een chronische aandoening. Er waren duidelijk meer vrouwen in de placebogroep (86%) dan in de picosulfaatgroep (73%). Dat geeft een risico van bias waarmee de auteurs geen rekening hielden. De auteurs voerden analyses uit met de volledige, gerandomiseerde steekproef (FAS - full analysis set). Bij de analyse van de volledige steekproef excludeerden ze vier patiënten die de studiemedicatie niet hadden ingenomen en één patiënt die zijn dagboek niet volledig had ingevuld. Ze spreken terecht niet van een gemodificeerde intention to treat analyse. In hun per protocol analyse beschrijven ze zeer duidelijk welke patiënten niet zijn opgenomen, onder meer degenen die niet voldeden aan de inclusiecriteria maar desondanks toch werden geïncludeerd. De auteurs zijn dus zeer correct bij de presentatie van hun gegevens (zie ook gemodificeerde intention to treat analyse in dit nummer op blz 25²).

Resultaten in perspectief

Bisacodyl en natriumpicosulfaat zijn twee geneesmiddelen die in de darm omgezet worden naar dezelfde actieve metabooliet. Deze metabooliet heeft een onmiddellijk prokinetisch effect en beïnvloedt de resorptie en secretie van water en zouten. Beide geneesmiddelen behoren tot de contactlaxativa, ook stimulerende laxativa genoemd. Picosulfaat werkt snel (6 tot 12 uur na toediening). In richtlijnen over chronische obstipatie zijn picosulfaat en bisacodyl over het algemeen niet opgenomen bij de aanbevolen laxativa, omdat hun werkzaamheid niet wetenschappelijk onderbouwd is^{3,4}. Het gaat in de hier besproken studie om een sterk geselecteerde populatie: de onderzoekers pasten talrijke exclusiecriteria toe en excludeerden meer dan 1/4 van de gerekruteerde patiënten. De resultaten zijn dus niet extrapolieerbaar naar patiënten met een groter risico van ongewenste effecten of a priori niet naar patiënten met moeilijk te behandelen obstipatie, groepen die in deze studie geëxcludeerd waren. Het effect van picosulfaat lijkt na vier weken niet te verminderen. We weten wel niet of dat ook het geval is op langere termijn.

Picosulfaat is reeds lange tijd en op grote schaal in gebruik maar zonder goede wetenschappelijke onderbouwing. Slechts twee recente, dubbelblinde RCT's^{5,6} met weinig patiënten (resp. 55 en 57) toonden een voordeel aan van picosulfaat boven placebo over drie maanden opvolging. Voordien deden Ramkumar et al.⁷ een systematisch literatuuronderzoek waarbij ze geen enkele gecontroleerde studie vonden die het effect van een contactlaxativum vergeleek met dat van placebo. Ramkumar et al. toonden wel een goede wetenschappelijke onderbouwing aan van polyethyleenglycol en van tegaserod. Voor psyllium en lactulose was de onderbouwing matig. Sommige studies suggereerden dat, indien klinisch aangewezen, het nuttig kan zijn om een contactlaxativum te combineren met lactulose, maar dat werd niet geëvalueerd versus placebo. Het nut (werkzaamheid en veiligheid) van picosulfaat bij een minder selectieve populatie en op langere termijn is nog niet onderzocht, net zomin als het voordeel ten opzichte van nieuwe geneesmiddelen (lubiprostone, linaclotide en prucalopride) maar ook niet ten opzichte van zwelmiddelen en osmotische laxativa. We weten niets over het effect van een intermitterend gebruik van deze geneesmiddelen waardoor we dus geen adequate alternatieve behandeling kunnen voorstellen.

Ongewenste effecten

Net zoals voor de andere laxativa is picosulfaat gecontra-indiceerd bij vermoeden van occlusie, intestinale perforatie of dehydratie. In de hier besproken studie zijn diarree en buikpijn de enige, meest voorkomende ongewenste effecten, vooral bij aanvang van de behandeling. Er zijn echter ook andere ongewenste effecten beschreven. Het langdurige gebruik van contactlaxativa kan leiden tot chronische diarree, elektrolytenstoornissen (hypokaliëmie, deshydratie), letsels van het colonepitheel en kan aanleiding geven tot gewenning die een verhoging van de dosis impliceert^{4,8}. De Australische farmacovigilantie signaleerde dat kleine hoeveelheden oplossingen van picosulfaat kunnen leiden tot uitgesproken dehydratie, hyponatriëmie en andere elektrolytenstoornissen. Vooral oudere, kwetsbare personen, met hart- of nierfalen lopen hier een risico⁹. Picosulfaat kan ook gegeneraliseerde urticaria veroorzaken⁸.

Besluit Minerva

De resultaten van deze vier weken durende RCT toont een voordeel aan van natriumpicosulfaat voor de behandeling van chronische, functionele obstipatie bij een sterk geselecteerde, hoofdzakelijk vrouwelijke populatie. We beschikken niet over vergelijkingen met andere laxativa, in het bijzonder met deze die momenteel aanbevolen zijn.

Voor de praktijk

In de aanbevelingen vormen zwelmiddelen en osmotische laxativa de eerste keuze bij chronische obstipatie^{3,4}. De NHC-Standaard Obstipatie is nog specifiek¹⁰: zij stellen de osmotische laxativa lactulose en macrogol voor als eerste keuze omdat gegevens over andere laxativa ontbreken, ze meer ongewenste effecten zouden veroorzaken en langetermijngegevens niet beschikbaar zijn (niet-tegenstaande dat intestinale paralyse door het langdurige gebruik van contactlaxativa klinisch nooit is aangetoond). Indien deze eerstekeuzemiddelen onvoldoende werkzaam zijn, gaat de voorkeur van de NHC-Standaard als derde keuze uit naar bisacodyl, sennosiden (contactlaxativa) of andere osmotisch werkende laxativa (bijvoorbeeld magnesium-oxide). De andere laxativa dan zwelmiddelen en osmotische laxativa zijn veel minder goed onderzocht. Ze hebben ook veel meer en soms ernstige, ongewenste effecten. De resultaten van deze kortdurende studie met natriumpicosulfaat bij een sterk geselecteerde, in hoofdzaak vrouwelijke populatie, stelt de huidige richtlijnen niet in vraag.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Productnamen

- picosulfaat: Dulcolax Picosulphate®, Fructines®, Laxoberon®, Picolaxine®
- bisacodyl: Bisacodyl Teva®, Carters®, Dulcolax Bisacodyl®, Mucinum®, Purgo-Pil®, Bisolax®