

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's Gravenhage

Uw brief van
5 oktober 2010

Uw kenmerk
Farma-3026755

Datum
9 december 2010

Ons kenmerk
ZA/2010141687

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 88 92

Onderwerp
CFH-rapport 10/19: natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat (Picoprep®)

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 5 oktober heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat (Picoprep®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 10/19 dat als bijlage is toegevoegd.

De indicaties van het product zijn als volgt:

1. Om de darm te reinigen voorafgaand aan een röntgenologisch onderzoek of endoscopie.
2. Om de darm te reinigen voorafgaand aan chirurgie wanneer dit klinisch noodzakelijk wordt geacht.

Het product wordt geleverd in sachets die per stuk 10,0 mg natriumpicosulfaat bevatten, 3,5 g magnesiumoxide en 12,0 gram citroenzuur.

De effectiviteit van natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat is onderzocht in vergelijking tot macrogol/elektrolyten bij de indicaties colonscopie en bariumdiagnostiek. Deze methoden leveren vergelijkbare effecten. Het bijwerkingenprofiel komt overeen, maar behandeling met natriumpicosulfaat kan wegens effecten op de water/elektrolytenbalans bij verkeerd gebruik tot hyponatriëmie en hypovolemie leiden. De toepasbaarheid van macrogol/elektrolyten is daarom groter dan die van natriumpicosulfaat. Daarentegen heeft natriumpicosulfaat een groter gebruiksgemak. Concluderend heeft natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat bij darmreiniging een gelijke therapeutische waarde als macrogol/elektrolyten.

2/ZA/2010141687

Natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat kan worden geplaatst in cluster A06ADB0 V met een standaarddosis van 2 stuks (sachet).

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 10/19

natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat (Picoprep®)

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 22 november 2010

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

2010132262

Afdeling

Zorg Advies

Auteur

Dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 88 92

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	1. Inleiding
2	2. Nieuwe chemische verbinding
2	2.a. natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat (Picoprep®)
2	2.a.1. Voorstel fabrikant
2	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
4	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
4	2.a.5. Standaarddosering
4	2.a.6. Conclusie plaats in het GVS
4	2.a.7. Literatuur
5	3. Conclusie

1. Inleiding

In de brief van 7 september 2010 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Picoprep®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat (Picoprep®)

Samenstelling

poeder voor drank, per sachet:

10,0 mg Natriumpicosulfaat

3,5 g Magnesiumoxide

12,0 g Watervrij citroenzuur

Geregistreerde indicatie

Om de darm te reinigen voorafgaand aan een röntgenologisch onderzoek of endoscopie. Om de darm te reinigen voorafgaand aan chirurgie wanneer dit klinisch noodzakelijk wordt geacht.

2.a.1. Voorstel fabrikant

Natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat is onderling vervangbaar met de andere op bijlage 1A opgenomen darmreinigers, nl. de macrogol/elektrolyten en kan derhalve worden ingedeeld in cluster A06ADB0 V.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

In Nederland zijn 4 macrogol/elektrolyten preparaten voor deze toepassing beschikbaar: Klean Prep, Colofort, Endofalk en Moviprep.

Omdat Klean Prep en Moviprep hiervan het meest worden toegepast wordt hiermee vergeleken.

Gelijksoortig indicatiegebied

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

De macrogol/ elektrolyten zijn geïndiceerd voor het volgende: Colonlavage voorafgaand aan een diagnostisch onderzoek, bijvoorbeeld colonoscopie, bariumklysma of aan een dringende ingreep ter hoogte van het colon. En voor reiniging van de darm voor alle klinische procedures die een schone darm vereisen, bijv. darmendoscopie of radiologie.

Natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat kent de volgende indicaties: Om de darm te reinigen voorafgaand aan een röntgenologisch onderzoek of endoscopie. Om de darm te reinigen voorafgaand aan chirurgie wanneer dit klinisch noodzakelijk wordt geacht.

Conclusie: het indicatiegebied van natriumpicosulfaat/magnesiumcarbonaat is gelijksoortig aan dat van de macrogol/ elektrolyten.

Gelijke toedieningsweg

Natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat en de macrogol/elektrolyten worden oraal toegediend.

Conclusie: er is sprake van een gelijke toedieningsweg; alle middelen worden oraal toegediend.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat en de macrogol/elektrolyten Klean Prep zijn bestemd voor zowel volwassenen als kinderen. Moviprep is bestemd voor volwassen patiënten (>18 jaar).

Conclusie: natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat is grotendeels bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie als de macrogol/elektrolyten.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Gunstige effecten. De effectiviteit van natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat bij colonlavage voor conoscopie en bariumklysma komt overeen met die van macrogol/elektrolyten.

Ongunstige effecten. De meest voorkomende bijwerkingen voor natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat zijn hoofdpijn, misselijkheid en anale pijn. Deze bijwerkingen komen ook frequent voor bij andere darmreinigingsmiddelen als macrogol/elektrolyten. Bij het gebruik van natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat kunnen soms veranderingen in de elektrolytspiegels optreden, met als gevolg hypovolemie en hyponatriëmie. Deze zijn grotendeels te vermijden door voldoende vochtinname.

Ervaring. Met zowel natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat als macrogol/elektrolyten bestaat ruime ervaring voor darmreiniging.

Toepasbaarheid. Contra-indicaties en speciale voorzorgen komen voor een groot deel overeen. Gezien het effect op de water/elektrolyten balans heeft

natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat echter extra beperkingen in de toepasbaarheid. Zo is voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie, levercirrose, en gebruik van een aantal geneesmiddelen zoals diuretica en hartglycosiden.

Gebruiksgemak. Het gebruiksgemak van natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat is groter dan dat van macrogol/elektrolyten door het minder grote volume dat moet worden ingenomen.

Eindconclusie. De effectiviteit van natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat is onderzocht in vergelijking tot macrogol/elektrolyten bij de indicaties conoscopie en bariumdiagnostiek en is vergelijkbaar. Het bijwerkingenprofiel komt overeen, maar behandeling met natriumpicosulfaat kan wegens effecten op de water/elektrolytenbalans bij verkeerd gebruik tot hyponatriëmie en hypovolemie leiden. De toepasbaarheid van macrogol/elektrolyten is daarom groter dan die van natriumpicosulfaat. Daarentegen heeft natriumpicosulfaat een groter gebruiksgemak. Concluderend heeft natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat bij darmreiniging een

gelijke therapeutische waarde als macrogol/elektrolyten.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Op grond van bovenstaande kan worden geconcludeerd dat natriumpicosulfaat/ magnesiumcitraat onderling vervangbaar is met macrogol/elektrolyten.

2.a.5. Standaarddos

Voor natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat is een DDD van 2 sachets per dag voorgesteld door de fabrikant. Dit komt overeen met tweemaal 10,0 mg Natriumpicosulfaat, 3,5 g Magnesiumoxide, 12,0 g Watervrij citroenzuur per behandeling. De standaarddos kan worden vastgesteld op 2 stuks (sachet).

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat kan worden geplaatst in cluster A06ADB0 V met een standaarddos van 2 stuks (sachet).

2.a.7. Literatuur

-Farmacotherapeutisch rapport natriumpicosulfaat/
magnesiumcitraat

3. Conclusie

Natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat is onderling vervangbaar met de andere op bijlage 1A opgenomen darmreinigers, nl. de macrogol/elektrolyten. Picoprep® kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in cluster A06ADB0 V met een standaarddosis van 2 stuk.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport natriumpicosulfaat/magnesiumoxide/citroenzuur (Picoprep®) bij de indicatie 'darmreiniging'

Geneesmiddel [poeder voor oplossing]

Geregistreerde indicatie.

1. Om de darm te reinigen voorafgaand aan een röntgenologisch onderzoek of endoscopie.
2. Om de darm te reinigen voorafgaand aan chirurgie wanneer dit klinisch noodzakelijk wordt geacht.”¹

Dosering. 10,0 mg/ 3,5 g/ 12,0 g per sachet.

Werkingsmechanisme. Magnesiumcitraat werkt als een osmotisch laxans door vocht vast te houden in het colon. Verder is natriumpicosulfaat een lokaal werkend laxans dat, na bacteriële splitsing in het colon), overgaat in het actief bestanddeel bis-(p-hydroxyfenyl)-pyridyl-2-methaan (BHPM), wat de mucosa van zowel de dikke darm als het rectum stimuleert. De combinatie van deze middelen werkt "reinigend" en leegt de darm door peristaltische stimulatie.¹

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. De effectiviteit van natriumpicosulfaat/ magnesiumcitraat bij colonlavage voor colonoscopie en bariumklysma komt overeen met die van macrogol/ elektrolyten.

Ongunstige effecten. De meest voorkomende bijwerkingen voor natriumpicosulfaat/ magnesiumcitraat zijn hoofdpijn, misselijkheid en anale pijn. Deze bijwerkingen komen ook frequent voor bij andere darmreinigingsmiddelen als macrogol/ elektrolyten. Bij het gebruik van natriumpicosulfaat/ magnesiumcitraat kunnen soms veranderingen in de elektrolytspiegels optreden, met als gevolg hypovolemie en hyponatriëmie. Deze zijn grotendeels te vermijden door voldoende inname van fysiologisch zout.

Ervaring. Met zowel natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat als macrogol/elektrolyten bestaat ruime ervaring voor darmreiniging.

Toepasbaarheid. Contra-indicaties en speciale voorzorgen komen voor een groot deel overeen. Gezien het effect op de water/elektrolyten balans heeft natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat echter extra beperkingen in de toepasbaarheid. Zo is voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie, levercirrose, en gebruik van een aantal geneesmiddelen zoals diuretica en hartglycosiden.

Gebruiksgemak. Het gebruiksgemak van natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat is groter dan dat van macrogol/elektrolyten door het minder grote volume dat moet worden ingenomen.

Eindconclusie. De effectiviteit van natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat is onderzocht in vergelijking tot macrogol/elektrolyten bij de indicaties colonoscopie en bariumpijpdiagnostiek en is VERGELIJKBAAR. Het bijwerkingenprofiel komt overeen, maar behandeling met natriumpicosulfaat kan wegens effecten op de water/elektrolytenbalans bij verkeerd gebruik tot hyponatriëmie en hypovolemie leiden. De toepasbaarheid van macrogol/elektrolyten is daarom groter dan die van

¹ Vanwege praktische overwegingen en aangezien de actieve bestanddelen natriumpicosulfaat en magnesiumcitraat zijn, wordt het middel in dit rapport zodanig genoemd i.p.v. natriumpicosulfaat/ magnesiumoxide/ citroenzuur.

natriumpicosulfaat. Daarentegen heeft natriumpicosulfaat een groter gebruiksgemak. Concluderend heeft natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat bij darmreiniging een gelijke therapeutische waarde als macrogol/elektrolyten.

1. Aandoening

Introductie. Voorafgaand aan röntgenologisch onderzoek, endoscopie of chirurgie aan de darmen, worden orale darmreinigingspreparaten ingezet om faecale verontreiniging te beperken.¹

Prevalentie/incidentie. In Nederland werd in 2004 bij 116.815 patiënten een colonoscopie uitgevoerd.² Daarnaast vonden in 2009 26.230 operaties plaats aan de dunne en dikke darm.³ Het is niet duidelijk hoe vaak röntgenonderzoek plaatsheeft.³

Ernst. Het innemen van grote hoeveelheden (4 liter) vocht in een paar uur maakt dat darmreiniging voor patiënten een grote opgave is. Veranderingen in darmreinigingspreparaten reduceerde de in te nemen hoeveelheid tot ongeveer 2 liter. Hoe onprettig de reinigingskuur is, blijkt uit de percentages patiënten die de kuur niet afmaken.⁴

Behandeling. In de meeste ziekenhuizen wordt macrogol[†]/elektrolyten Klean-Prep[®], Colofort[®] of Endofalk[®] als laxemiddel gebruikt. Ook kan Moviprep[®] worden ingezet.⁵ Andere opties zijn natriumfosfaat (Phosphoral[®]), sennoside (X-Praep[®]), sennosiden/ dexpanthenol (Prunacolon[®]) en bisacodyl (al dan niet in combinatie met magnesiumsulfaat of natriumsulfaat). Het farmacotherapeutisch kompas geeft aan dat voor reiniging van het hele colon de voorkeur uitgaat naar macrogol/elektrolyten. Bij de toepassing van natriumfosfaat kan de diagnostiek en chirurgie van inflammatoir darmlijden nadelig worden beïnvloed. Natriumfosfaat heeft als voordeel dat een kleiner volume vocht kan worden ingenomen dan bij andere preparaten. Sennosiden worden in de praktijk toegepast bij radiologisch onderzoek.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Voor darmreiniging voorafgaand aan röntgenonderzoek, endoscopie of darmoperatie vormen macrogol/ elektrolyten de standaardbehandeling. Van de 4 in Nederland beschikbare macrogol/elektrolyten werd Klean-Prep[®] over de afgelopen jaren het meest gebruikt (92.507 gebruikers in 2007, 71.307 in 2008, 57.768 in 2009). Daarnaast neemt het gebruik van Moviprep de laatste jaren toe (8.615 gebruikers in 2007, 45.493 in 2008, 77.380 in 2009). Vanwege het grootte aantal gebruikers over de afgelopen jaren zullen Klean Prep en Moviprep als representatief worden gezien voor de macrogol/elektrolyten.

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 3-11-2010. De volgende zoektermen werden gebruikt: (Picosulphate OR picosulfate OR citrafleet OR pico-salax) AND (cleansing OR lavage OR bowel preparation OR barium OR colonoscopy).

Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

[†] Macrogol staat voor polyethyleenglycol (PEG).
Volgnr: 2010127473
Zaaknummer: 2010122735

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1° auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	belangrijkste uitkomstmaten	stat. analyse (ITT/PE)
		aan-tal	ken-merken			
Turner 2009 ⁶	enkelblind (onderzoeker niet de patiënt), gerandomiseerde, gecontroleerde studie	83	leeftijd: 4-18 jr., electieve colonoscopie*	43 natriumpicosulfaat /magnesiumcitraat** 40 macrogol/ elektrolyten Colonoscopie	1. patiënt-tevredenheid; verdraagbaarheid 2. bijwerkingen; effectiviteit op colonoscopie middels de gevalideerde Ottawa schaal ingevuld door de arts, arts algehele indruk, afgeronde colonoscopieën	ITT
Hawkins 1996 ⁷	gerandomiseerde, geblindeerde studie	143	gem. leeftijd: resp. 58, 61, 59 jr.	45 natriumpicosulfaat /magnesiumcitraat** 51 Picoprep/Dieet 47 macrogol/ elektrolyten/Dieet Bariumklysma***	fecale reiniging; darmmucosa coating; colon vloeistof	ITT
Lai 1996 ⁸	enkelblind (onderzoeker niet de patiënt), gerandomiseerde, gecontroleerde studie	150	leeftijd: 18-60, geen verstopping in het colon of colostomie	50 natriumpicosulfaat /magnesiumcitraat** 50 macrogol/ elektrolyten 50 Bisacodyl (20mg) Bariumklysma***	effectiviteit (kwaliteit v.d. en v.d. coating); aantal darmopeningen; bijwerkingen; patiënt-tevredenheid	ITT
Hamilton 1996 ⁹	enkelblind (onderzoeker niet de patiënt), gerandomiseerde studie	69	leeftijd 15-88 jr.	39 natriumpicosulfaat /magnesiumcitraat** 30 macrogol/ elektrolyten Bariumklysma of Colonoscopie	effectiviteit op colonoscopie (n=55) en radiologie (n=14), patiënt tevredenheid, plasma biochemische markers	ITT
Dakkak 1992 ¹⁰	enkelblind (onderzoeker niet de patiënt), gerandomiseerde studie	59	leeftijd: 18-88 jr.	29 Natriumpicosulfaat /magnesiumcitraat** 30 macrogol/ elektrolyten Colonoscopie	patiënt- tevredenheid; kwaliteit v.d. reiniging; bijwerkingen	ITT
Worthington 2008 ¹¹	enkelblind (onderzoeker niet de patiënt), gerandomiseerde studie	65	leeftijd: 18-80 jr.	33 Natriumpicosulfaat /magnesiumcitraat** 32 macrogol/ elektrolyten**** Colonoscopie	kwaliteit v.d. reiniging; patiënt-tevredenheid, bijwerkingen	ITT

Follow-upduur is hier niet van toepassing.

*= exclusie criteria in de Turner 2009 studie waren: I. noodzaak tot urgente colonoscopie, II. obstipatie III klinisch significante elektrolyt imbalance, IV. eerdere colectomie, V. nierinsufficiëntie

** Natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat werd in deze studies Pico(-sa)lax genoemd

*** Bariumklysma zijn röntgenonderzoeken van de colon, waarbij barium sulfaat als contrasterende agent wordt ingezet om meer contrast van zachte weefsels te krijgen.

****De macrogol/ elektrolyten hier was moviprep.

Uitkomsten werden gemeten middels vragenlijsten.

Turner studie⁶: Patiënttevredenheid werd gemeten m.b.v. de 5-punts Likert schaal voor gebruikt.¹⁶ (met de indeling, sterk oneens, oneens, niet eens of oneens, eens, sterk eens). Voor de mening van de arts werd o.a. de Ottawa schaal gebruikt, een gevalideerde maat voor de kwaliteit van de darm prepaat.¹⁷

Hawkins studie⁷:

Darmreiniging:

0 = fecaal materiaal voorkomt exclusie van grote poliepen (>1 cm)

1 = fecaal materiaal voorkomt exclusie van kleine poliepen (<1 cm)

2 = alleen fijn fecaal materiaal (1-2 mm)

3 = geen achtergebleven fecaal materiaal

Mucosale coating:

0 = geen coating

1 = onvoldoende coating om kleine ontstekingsveranderingen uit te sluiten

2 = goede coating, in staat kleine ontstekingsveranderingen vast te stellen

3 = uitstekende coating, moeilijk om deze te verbeteren.

Lai studie⁸: Voor de patiënttevredenheid werd een niet nader gespecificeerde gestandaardiseerde vragenlijst gebruikt, met daarin de mogelijke uitkomsten: acceptabel, matig, niet acceptabel.

De artsen bepaalde de bariumcoating op de uitkomsten uitstekend, goed, slecht.

Voor de darmreiniging werden de volgende criteria gebruikt:

slecht: duidelijk fecaal materiaal, welk detail verhindert

goed: minimaal fecaal materiaal, detail niet verhinderend

uitstekend: geen fecaal materiaal aanwezig.

Hamilton studie⁹: De arts gebruikte een vragenlijst met de volgende criteria:

slecht: fecaal materiaal was aanwezig en belemmerde de procedure;

matig tot voldoende: tussen slecht en uitstekend in;

uitstekend: geen fecaal materiaal

Dakkak studie¹⁰: Patiënten kregen een vragenlijst met daarin onder andere of de smaak acceptabel, tolereerbaar of niet tolereerbaar was. Artsen bepaalden de reiniging als volgt:

slecht: als fecaal materiaal het beeld blokkeerde in 4 van de 6 onderdelen van de dikke darm.

ambivalent: als er fecaal materiaal in 3 van de 6 onderdelen van de dikke darm was, maar de procedure niet werd vertraagd.

goed: dit was niet gedefinieerd.

Worthington 2008¹¹: De arts gebruikte een 5 punt score systeem

score 0: aanwezigheid van (semi)harde ontlasting, met als consequentie dat de colonoscopie niet volledig was of moest worden afgebroken.

score 1: aanwezigheid van semiharde ontlasting, welke slechts gedeeltelijk verwijderbaar was met een risico op een incompleet beeld van de darm.

score 2: aanwezigheid van een bruine vloeistof of kleine stukken semiharde ontlasting, welke geheel verwijderbaar is en een compleet beeld van de darm oplevert.

score 3: aanwezigheid van heldere vloeistof in de darm, welke gemakkelijk verwijderbaar is door aspiratie.

score 4: de colon is leeg en schoon.

Daarnaast werd de colon in onderdelen verdeeld en gradaties gegeven.

Graad A = alle delen hebben scores 3 of 4,

Graad B = minimaal 1 onderdeel met score 2,

Graad C = minimaal 1 onderdeel met score 1,

Graad D = minimaal 1 onderdeel met score 0.

Gradaties A en B werden als succes gezien. Gradaties C en D als mislukkingen.

Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen</i>
--	----------------------------

Regev 1998 ¹²	De vergelijkend behandeling is niet Klean Prep of Moviprep, maar een andere macrogol/ elektrolyten
--------------------------	--

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel</i>	<i>uitgevende instantie</i>
--------------	-----------------------------

Brochure Colonoscopie	Maag Lever Darm Stichting & Nederlandse vereniging van Maag Darm-Leverartsen. Colonoscopie.
-----------------------	---

Consensus guidelines for the prescription and administration of oral bowel cleansing agents	The Association for Coloproctology of Great Britain and Ireland, The British Society of Gastroenterology, the British Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, the Renal Association, the Royal College of Radiologists.
---	--

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten

Het doel van de colonlavage is dat de darm gereinigd wordt zodanig dat het niet de diagnostiek negatief beïnvloedt of dat operatief ingrijpen verantwoord kan plaatsvinden.

In de onderzoeken zijn als primaire eindparameters gebruikt: de kwaliteit van de colonoscopie, van de bariumklysma, het percentage uitval en de patiënttevredenheid.

Evidentie.

Tabel 4a. Gunstige effecten van natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat en Klean Prep/Moviprep op de kwaliteit van de darmreiniging voor colonoscopie.

	<i>kwaliteit van de colonoscopie, bepaling door de arts percentage (aantal patiënten) per uitkomst</i>	
<i>Turner 2009⁶</i>		
natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat (n=43)	77% uitstekend 16% matig 7% slecht tot onvoldoende	(=10/43) (=18/43) (= 3/43)
macrogol/ elektrolyten (n=40)	80% uitstekend 12% matig 8% slecht tot onvoldoende	(=32/40) (= 5/40) (= 3/40)
p = 0,7		
<i>Hamilton 1996⁸</i>		
natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat (n=35)	29% uitstekend 51% voldoende 20% slecht	(=10/35) (=18/35) (= 7/35)
macrogol/elektrolyten (n=20)	25% uitstekend 45% voldoende 30% slecht	(=5/20) (=9/20) (=6/20)
n.a.		
<i>Dakkak 1992¹⁰</i>		
natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat (n=29)	48% goed 10% neutraal 40% slecht	(=14/29) (= 3/29) (=12/30)
macrogol/elektrolyten (n=30)	83% goed 13% neutraal 3% slecht	(=25/30) (= 4/30) (= 1/30)
p=0,002		
<i>Worthington 2008^{11*}</i>		
natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat (n=33)	15,2% Graad A 57,6% Graad B 24,2% Graad C 3,0% Graad D	(= 5/33) (=19/33) (= 8/33) (= 1/33)
macrogol/elektrolyten (n=32)	46,9% Graad A 37,5% Graad B 9,0% Graad C 2,0% Graad D	(=15/32) (=12/32) (= 3/32) (= 2/32)
p=0,018		
* de macrogol/elektrolyt in deze studie was Moviprep, in de overige studies werd Klean Prep als comparator gebruikt.		
n= aantal patiënten		

Uit tabel 4a blijkt dat bij colonoscopie over het algemeen natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat tot vergelijkbare kwaliteit van de darmreiniging leidt als macrogol/elektrolyten. In de Dakkak en Worthington studies was de darmreiniging bij een aantal patiënten van slechtere kwaliteit bij natriumpicosulfaat/ magnesiumcitraat behandeling dan bij macrogol/ elektrolyten. Gezien de kleine opzet van de studies is het onduidelijk of deze verschillen representatief zijn voor gebruik in de praktijk.

Tabel 4b. Gunstige effecten van natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat en Klean Prep op de kwaliteit van de bariumklysma**

	<i>percentage patiënten met een goede kwaliteit van de bariumklysma (bepaling door de arts)</i>
<i>Hawkins 1996⁷***</i>	
natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat (n=45)	84% goede darmreiniging mucosale coating
macrogol/ elektrolyten (n=47)	54% goede darmreiniging mucosale coating
<i>Lai 1996⁸</i>	
natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat (n=50)	98% (49/50) goede reiniging + 92% (46/50) goede mucosale coating
macrogol/elektrolyten (n=50)	90% (45/50) goede reiniging + 92% (46/50) goede mucosale coating
	p = 0,36 voor de reiniging p = 0,92 voor de coating
<i>Hamilton 1996⁹</i>	
natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat (n=4)	75% voldoende tot uitstekend (=3/4)
macrogol/elektrolyten (n=10)	100% voldoende tot uitstekend (=10/10)

* de macrogol/elektrolyten in deze studies was Klean Prep

** Bariumklysma zijn röntgenonderzoeken van de colon, waarbij barium sulfaat als contrasterende agent wordt ingezet om meer contrast van zachte weefsels te krijgen.

*** Voor het overzicht werd door de auteurs van de studie bepaald welk percentage patiënten een goede tot uitstekende darmreiniging en mucosale coating hadden (score klassen 2 en 3, zie uitkomstmaten). De darmreiniging was voor het merendeel niet significant verschillend. De mucosale coating was statistisch significant slechter voor macrogol/elektrolyten t.o.v. natriumpicosulfaat van de blindedarm tot de colon sigmoideum (p<0,01) en van de colon sigmoideum tot de anus (p<0,05).n= aantal patiënten

Uit tabel 4b lijkt de effectiviteit van natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat op bariumklysma overeen te komen met die van macrogol/elektrolyten. Het percentage patiënten met een goede kwaliteit van de bariumklysma ligt bij de Hawkins studie hoger in de natriumpicosulfaat-arm dan in de macrogol/elektrolyten arm, echter dit werd niet gevonden in de Hamilton en Dakkak studies.

Tabel 4.c Uitval bij natriumpicosulfaat/ magnesiumcitraat en macrogol/ elektrolyten behandelingen, aantallen patiënten dat de darmreiniging niet afmaakte.

	<i>niet afmaken van de reinigingskuur aantal (percentage)</i>
<i>Turner 2009⁵</i>	
natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat (n=43)	5 (14%)
macrogol/elektrolyten (n=40)	18 (45%) [5 (13%) van deze patiënten kreeg minder dan 70% v.d. behandeling.]
	p=0,001
<i>Hawkins 1996⁷</i>	
natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat (n=45)	9%
macrogol/elektrolyten (n=47)	32%
	P<0,01
<i>Worthington 2008^{11*}</i>	
natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat (n=33)	0% (=0/33)
macrogol/elektrolyten (n=32)	3,1% (=1/ 32)
	P<0,01

* de macrogol/elektrolyt in deze studie was Moviprep, in de overige studies werd Klean Prep als comparator gebruikt.

n= aantal patiënten

Uit tabel 4c blijkt dat een statistisch significant groter percentage patiënten in de macrogol/ elektrolyten arm de kuur niet afmaakte t.o.v. de natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat arm. Ondanks deze vermindering in het aantal patiënten dat de kuur afmaakte, toonde de Turner studie een vergelijkbaar aantal afgeronde colonoscopieën in beide onderzoekarmen. Uit de Worthington studie blijkt dat mogelijk het gebruik van een ander macrogol/ elektrolyten preparaat tot minder uitval zou kunnen leiden.

Tabel 4d. Gunstige effecten van natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat en Klean Prep op de patiënt-tevredenheid.

	<i>tevredenheid over vochtinname percentage (aantal) patiënten is</i>	<i>tevredenheid over smaak percentage (aantal) patiënten</i>
<i>Turner 2009⁵</i>		
natriumpicosulfaat/ magnesiumcitraat (n=43)	65% (=28/43) (zeer) makkelijk 19% (= 8/43) redelijk 16% (= 7/43) (zeer) moeilijk	33% (=14/43) (zeer) goed 41% (=18/43) redelijk 26% (=11/43) (zeer) slecht
macrogol/ elektrolyten (n=40)	8% (= 3/40) (zeer) makkelijk 10% (= 4/40) redelijk 83% (= 33/40) (zeer) moeilijk	9% (= 2/40) (zeer) goed 17% (=17/40) redelijk 74% (=74/40) (zeer) slecht
<i>Lai 1996⁸</i>		
natriumpicosulfaat/ magnesiumcitraat (n=50)	72% (=36/50) acceptabel 22% (=11/50) redelijk 6% (= 3/50) onacceptabel	64% (=32/50) acceptabel 30% (=15/50) redelijk 6% (= 3/50) onacceptabel
macrogol/elektrolyten (n=50)	30% (=15/50) acceptabel 30% (=15/50) redelijk 40% (=20/50) onacceptabel	36% (=18/50) acceptabel 28% (=14/50) redelijk 36% (= 18/50) onacceptabel
<i>Dakkak 1992¹⁰</i>		
natriumpicosulfaat/ magnesiumcitraat (n=29)		72% (=21/29) acceptabel 28% (= 8/29) tolereerbaar 0% (= 0/29) onacceptabel
macrogol/elektrolyten (n=30)		50% (=15/30) acceptabel 47% (=14/30) tolereerbaar 3% (= 1/30) onacceptabel
* de macrogol/elektrolyt in deze studies was Klean Prep n= aantal patiënten		

Uit tabel 4d blijkt dat meer patiënten heel tevreden waren over de vochtinname en smaak bij de natriumpicosulfaat behandeling t.o.v. de macrogol/ elektrolyten behandeling. Ook in de Worthington studie werd gevonden dat patiënten in de natriumpicosulfaat/ magnesiumcitraat arm de smaak beter vonden dan in de macrogol/ elektrolyten arm en de inname makkelijker ($p < 0,001$ voor beide uitkomsten). Minder patiënt tevredenheid heeft echter niet tot slechtere colonoscopie resultaten geleid.

Conclusie.

De effectiviteit van natriumpicosulfaat/ magnesiumcitraat bij colonlavage voor colonoscopie en bariumplysma komt overeen met die van macrogol/ elektrolyten.

3b Ongunstige effecten

Tabel 6. Bijwerkingen van natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat en macrogol/ elektrolyten.

	<i>natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat</i>	macrogol/ elektrolyt
meest frequent	misselijkheid proctalgie hoofdpijn	misselijkheid, darmoverlast opgeblazen gevoel darmkrampen, braken en anale irritatie
ernstig	analfactische reactie hyponatriëmie epilepsie	allergische reacties urticaria

Evidentie.

De meest voorkomende bijwerkingen bij natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat behandeling zijn misselijkheid, anale pijn en hoofdpijn. De eerste twee bijwerkingen komen ook voor bij behandeling met macrogol/elektrolyten. Daarnaast komt bij macrogol/elektrolyten behandeling darmkrampen en braken vaak voor.

In de Turner studie leed 1 patiënt aan dehydratie.⁶ De UK richtlijn geeft aan dat behandeling met orale darmreinigingsmiddelen het risico verhoogt op complicaties door hypovolemie (als syncope, myocardiale ischemie en acute nierschade vanwege acute tubulaire necrosis). Dit risico is het grootst bij behandeling met het middel sodiumfosfaat, maar het is ook aanwezig bij sodium picosulfaat behandeling. Polyethyleen glycol preparaten (macrogol/ elektrolyten) hebben het minste risico op deze bijwerkingen.¹³

Bij gebruik van darmreinigingsmiddelen kan bij onvoldoende of ongeschikte vocht/elektrolyt voorziening ook hyponatriëmie optreden.¹⁵ Het dossier van aanvrager geeft aan dat hyponatriëmie de volgende bijwerkingen veroorzaakt: convulsies, hypokaliëmie, coma psychose, zwakheid en darmproblemen. De UK richtlijn geeft aan dat het risico op hyponatriëmie het grootst is, wanneer grote hoeveelheden water worden ingenomen ter compensatie van het door sodiumfosfaat en sodiumpicosulfaat veroorzaakte vochtverlies. Hypernatriëmie is ook gerapporteerd na gebruik van macrogol/elektrolyten, maar wordt niet genoemd in de SmPC tekst van de macrogol/elektrolyt Klean Prep.

Conclusie. De meest voorkomende bijwerkingen voor natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat zijn hoofdpijn, misselijkheid en anale pijn. Deze bijwerkingen komen ook frequent voor bij andere darmreinigingsmiddelen als macrogol/elektrolyten. Bij het gebruik van natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat kunnen soms veranderingen in de elektrolytspiegels optreden, met als gevolg hypovolemie en hyponatriëmie. Deze zijn grotendeels te vermijden door voldoende inname van fysiologisch zout.

3c1 Ervaring

Tabel 7. Ervaring met natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat en macrogol/ elektrolyten*

	<i>natriumpicosulfaat/ magnesiumcitraat</i>	<i>macrogol/ elektrolyten</i>
<i>bepert</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)		
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt	Sinds 1980 geregistreerd in de UK en meer dan 19 miljoen keer toegepast als darmreiniging.	Geregistreerd in NL sinds 1992

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Conclusie. Met zowel natriumpicosulfaat/ magnesiumcitraat als macrogol/ elektrolyten bestaat ruime ervaring voor darmreiniging.

3c2 Toepasbaarheid

Laxans kunnen de absorptie van andere geneesmiddelen die tegelijkertijd worden toegediend ernstig verstoren.

Contra-indicaties:

Natriumpicosulfaat kan, in tegenstelling tot macrogol/elektrolyten, aanleiding geven tot een netto water- en elektrolytenverplaatsing. Daarom zijn er extra contra-indicaties bij patiënten met nier- en leveraandoeningen.

De volgende contra-indicaties komen zowel bij macrogol/elektrolyten als natriumpicosulfaat/ magnesiumcitraat voor:

- Ernstige lichaamsszwakte (congestief) hartfalen klasse III en IV en ernstige dehydratie
- Maagdarm ulcera of andere pathologieën van de darm met aantasting van de mucosa
- (Vermoedelijk) ileus of subileus, obstructies

Specifiek voor macrogol/elektrolyten is:

- Fenyketonurie bij kinderen en zwangere vrouwen (aspartaam wordt in o.a. fenylalanine omgezet).

Bij natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat zijn daarnaast hypermagnesiëmie en patiënten met nierinsufficiëntie, maagledigingsstoornissen, misselijkheid en braken nog contra-indicaties.

Specifieke groepen:

Beide middelen kunnen bij kinderen en ouderen worden ingezet. Bij ouderen met een slechte algemene gezondheidstoestand en bij kleine kinderen dient gebruik alleen te geschieden onder medisch toezicht.

Interacties:

Bij natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat is extra voorzichtigheid geboden bij behandeling met hypokaliëmie gerelateerde geneesmiddelen (zoals diuretica, corticosteroiden), of geneesmiddelen waarbij hypokaliëmie een bijzonder risico vormt (zoals bij hartglycosiden). Voorzichtigheid wordt ook geadviseerd bij NSAID gebruik of bij geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze SIADH kunnen induceren zoals tricyclische antidepressiva, selectieve serotonine heropname remmers, antipsychotica en carbamazepine omdat deze geneesmiddelen het risico op waterretentie en/of een verstoorde elektrolytenbalans kunnen verhogen.

Conclusie. Contra-indicaties en speciale voorzorgen komen voor een groot deel overeen. Gezien het effect op de water/elektrolyten balans heeft natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat echter extra beperkingen in de toepasbaarheid. Zo is voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie, levercirrose, en gebruik van een aantal geneesmiddelen zoals diuretica en hartglycosiden.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 8. Gebruiksgemak van [nieuwe middel] en vergeleken behandelingen

	<i>natriumpicosulfaat/ magnesiumcitraat</i>	<i>macrogol/ elektrolyten</i>	<i>relevant verschil</i>
toedieningswijze	oraal 300 mL	oraal 3 tot 4 L	ja
toedieningsfrequentie	2x	1 à 2x	nee

Tussen de verschillende behandelingsmethoden bestaan grote verschillen in hoeveelheid vocht welke wordt ingenomen. Het innemen van 4 liter vocht in een paar uur is voor de patiënten een grote opgave.(farmacotherapeutisch rapport natriumfosfaat)

Conclusie. Het gebruiksgemak van natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat is groter dan dat van macrogol/elektrolyten, omdat een minder groot volume moet worden ingenomen.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

De effectiviteit van natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat is onderzocht bij de indicaties colonoscopie en bariumdiagnostiek en is vergelijkbaar met macrogol/elektrolyten. Het bijwerkingenprofiel komt overeen, maar behandeling met natriumpicosulfaat kan wegens effecten op de water/elektrolytenbalans bij verkeerd gebruik tot hyponatriëmie en hypovolemie leiden. De toepasbaarheid van macrogol/elektrolyten is daarom groter dan die van natriumpicosulfaat. Daarentegen heeft natriumpicosulfaat een groter gebruiksgemak. Bij darmreiniging heeft natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat een gelijke therapeutische waarde als macrogol/elektrolyten.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“De therapeutische waarde van het darmreinigingsmiddel Picoprep is vergelijkbaar met die van de standaardbehandeling, de macrogol/ elektrolytenpreparaten. De effectiviteit en de veiligheid van Picoprep en de macrogol/ elektrolytenpreparaten zijn vergelijkbaar. ook de toepasbaarheid is grotendeels vergelijkbaar. Het belangrijkste verschil in toepasbaarheid betreft de toepassing bij patiënten met nier insufficiëntie graad 4 en 5, onbalans in elektrolyten en patiënten met hartfalen en levercirrose. Dan heeft een macrogol/ elektrolyten preparaat de voorkeur. Picoprep is eenvoudig in gebruik omdat slechts een kleine hoeveelheid laxansdrank behoeft te worden ingenomen.”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De CFH kan zich vinden in de claim van de fabrikant.

5. Literatuur

1. SmPC PicoPrep augustus 2010.
2. Terhaar Sive Droste JS, et al. Dutch endoscopic capacity in the era of colorectal cancer screening. The Netherlands Journal of Medicine. 2006; 64:371-3.
3. Prismant Landelijke Medische Registratie 2010-08-10.
4. Farmacotherapeutisch rapport zofenopril (Zofenil®). 2000.
5. Maag Lever Darm Stichting & Nederlandse vereniging van Maag-Darm-Leverartsen. Colonoscopie. Maart 2010.
6. Turner D., Benchimol EI, Dunn H, et al. Pico-Salax versus polyethylene glycol for bowel cleanout before colonoscopy in children: a randomized controlled trial. Endoscopy. 2009; 41:1038-45.
7. Hawkins S, Bezuidenhout P, Shorvon P, et al. Barium enema preparation: a study of low-residue diet, 'Picolax' and 'Kleen-Prep' Australas Radiol. 1996; 40: 235-9.
8. Lai AK, Kwok PC, Man SW, et al. A blinded clinical trial comparing conventional cleansing enema, Pico-salax and Goletely for barium enema bowel preparation. Clin Radiol. 1996; 51:566-9.
9. Hamilton D, Mulcahy D, Walsh D 1996
10. Dakkak M, Aziz K, Bennett JR Short report: comparison of two orally administered bowel preparations for colonoscopy-- polyethylene glycol and sodium picosulphate. Aliment Pharmacol Ther. 1992; 6:513-9.
11. Worthington J, Thyssen M, Chapman G, et al. A randomized controlled trial of a new 2 litre polyethylene glycol solution versus sodium picosulphate + magnesium citrate solution for bowel cleansing prior to colonoscopy. Curr Med Res opin. 2008; 24: 481-8.
12. Regev A, Fraser G, Delpre G, et al. Comparison of two bowel preparations for colonoscopy: sodium picosulphate with magnesium citrate versus sulphate-free polyethylene glycol lavage solution. Am J Gastroenterol. 1998; 24:481-8.
13. Connor A, Tolan D, Hughes S, et al. Consensus guidelines for the prescription and administration of oral bowel cleansing agents. Consensus guidelines for the prescription and administration of oral bowel cleansing agents. The Association for Coloproctology of Great Britain and Ireland for The Royal College of Surgeons, The British Society of Gastroenterology, the British Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, the Renal Association, the Royal College of Radiologists.
http://www.rcr.ac.uk/docs/radiology/pdf/oral_bowel_cleansing_guidelines.pdf 2009
14. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency Assessment report Mutual Recognition Procedure Picolax, Module 5 Clinical Assessment, 2009.
15. Farmacotherapeutisch rapport natriumfosfaat (Phosphoral®) 2000.
16. Likert, Rensis (1932). "A Technique for the Measurement of Attitudes". Archives of Psychology 140: 1-55.
17. Rostom A, Jolicoeur E. Validation of a new scale for the assessment of bowel preparation quality. Gastrointes Endosc 2004; 59:482-486.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van [Klik hier en typ Datum] .

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk ... van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

Kosten

Apotheekinkooprijzen (excl. BTW)

	<i>natriumpicosulfaat/magnesiumcitraat</i>	<i>macrogol/ elektrolyten</i>
prijs*	€17,72 per 2 sachets	€17,72 per 4 sachets
kosten per behandeling	€17,72	€17,72

*Bron: Z-index. [November, 2010.]

CFH-advies

Indien darmreiniging noodzakelijk is, bijvoorbeeld bij colonoscopie, kan behandeling met zowel natriumpicosulfaat als macrogol/elektrolyten worden ingezet. Bij specifieke patiëntengroepen met risico op dehydratie-gerelateerde complicaties heeft macrogel/elektrolyten de voorkeur. Daarentegen kan natriumpicosulfaat mogelijk eerder worden ingezet bij patiënten die moeite hebben om grote volumes vocht in te nemen.