

Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van
6 december 2006

Uw kenmerk
Farmatec/P 2736510

Datum
25 januari 2007

Ons kenmerk
PAK/27005820

Behandeld door
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer
(020) 797 87 50

Onderwerp
CFH-rapport 07/01: isosorbidedinitraat vaselinecrème 1% FNA

Geachte heer Hoogervorst,

In de brief van 6 december 2006 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot isosorbidedinitraat vaselinecrème 1% FNA, crème voor rectaal gebruik 10 mg/g. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het als bijlage toegevoegde CFH-rapport 07/01.

Isosorbidedinitraat vaselinecrème 1% FNA is bestemd voor de behandeling van een anale fissuur die langer dan zes weken bestaat.

Volgens CFH-rapport 07/01 is isosorbidedinitraat vaselinecrème 1% FNA niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel, zodat plaatsing op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering niet mogelijk is. De toepassing van isosorbidedinitraat vaselinecrème 1% FNA vermindert de noodzaak tot chirurgisch ingrijpen bij chronische anale fissuren en heeft een therapeutische meerwaarde.

Opname van isosorbidedinitraat vaselinecrème 1% FNA in het GVS gaat gepaard met meerkosten. Die bedragen € 243.000,- indien alle in aanmerking komende patiënten met het geregistreerde product behandeld worden. Aan de fabrikant is vrijstelling verleend voor het doen verrichten van farmaco-economisch onderzoek.

Concluderend adviseert het CVZ u om isosorbidedinitraat vaselinecrème 1% FNA op te nemen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH rapport 07/01

isosorbidedinitraat (Isosorbidedinitraat vaselinecrème 1% FNA)

Op 25 januari 2007 uitgebracht aan de minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Uitgave

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

Volgnummer

27005759

Afdeling

Pakket

Auteur

W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8750

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuw preparaat
1	2.a.	isosorbidedinitraat (Isosorbidedinitraat vaselinecrème 1% FNA®)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
1	2.a.4.	Conclusie plaats in het GVS
2	2.a.5.	Therapeutische waarde
2	2.a.6.	Therapeutische waardebepaling
5	0.	<i>Tabel 1. Resultaten uit RCT's met isosorbide nitraat bij (chronische) anale fissuren</i>
5	0.	<i>Tabel 2. Resultaten uit prospectieve onderzoeken met isosorbidedinitraat bij chronische anale fissuren</i>
6	2.a.7.	Conclusie therapeutische waarde
6	2.a.8.	Kostenconsequentieraming
6	2.a.9.	Onderbouwing doelmatigheid
7	2.a.10.	Literatuur
7	3.	Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 6 december 2006
2. Kostenconsequentieraming Isosorbidedinitraat vaselinecrème 1% FNA®

1. Inleiding

In de brief van 6 december 2006 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het CVZ een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Isosorbidedinitraat vaselinecrème 1% FNA.

2. Nieuw preparaat

2.a. isosorbidedinitraat (Isosorbidedinitraat vaselinecrème 1% FNA®)

Samenstelling

Isosorbidedinitraat 10 mg/g in vaselinecrème.

Geregistreerde indicatie

Anale fissuur die langer dan zes weken bestaat.

2.a.1. Voorstel fabrikant

Opname op bijlage 1B.

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 al in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Naast chirurgische therapie is in Nederland isosorbidedinitraat vaselinecrème als magistraal FNA-preparaat beschikbaar voor de behandeling van chronische anale fissuren. In de literatuur worden ook andere (experimentele) medicamenteuze behandelingen beschreven, waaronder lokale toepassing van nitroglycerinecrème, injectie met botuline A toxine en het gebruik van calciumkanaal-blokkeerders (diltiazem en nifedipine). Nitroglycerinecrème is in ons land (nog) niet beschikbaar en de overige middelen zijn niet geregistreerd voor de behandeling van chronische anale fissuren. Hieruit volgt dat in het GVS geen geneesmiddelen opgenomen zijn waarmee de onderlinge vervangbaarheid van isosorbidedinitraat beoordeeld kan worden.

2.a.3. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Isosorbidedinitraat vaselinecrème 1% FNA is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel.

2.a.4. Conclusie plaats in het GVS

Isosorbidedinitraat vaselinecrème 1% FNA kan niet worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.

2.a.5. Therapeutische waarde

Om te bepalen of isosorbidedinitraat vaselinecrème 1% FNA opgenomen kan worden op bijlage 1B dient de therapeutische waarde te worden vastgesteld en is een uitspraak nodig over de kostenconsequenties bij opname en de onderbouwing van de doelmatigheid.

2.a.6. Therapeutische waardebeoordeling

In 2002 is door de CFH een Farmacotherapeutisch rapport opgesteld over magistraal bereid isosorbidedinitraat vaselinecrème 1% FNA.¹ De conclusies uit dit rapport zijn dat isosorbidedinitraat vaselinecrème in beperkt placebogecontroleerd onderzoek werkzaam is gebleken en dat lokale medicamenteuze behandeling een alternatief kan zijn voor chirurgisch ingrijpen. In de afgelopen vier jaar zijn enkele aanvullende studies gepubliceerd. In literatuurbestanden van Medline en Cochrane is gezocht naar RCT's vanaf 2002 met de zoektermen 'fissure' AND 'isosorbide dinitrate', het laatst op 4 december 2006. Dit leverde twee RCT's op die al in het dossier van de fabrikant waren opgenomen.^{2,3} Ook is er in 2006 een nieuwe Cochrane meta-analyse verschenen.⁴ Er werden geen aanvullende studies gevonden naast de literatuur in het fabrikantendossier. Hieronder worden kort de resultaten uit de studies met isosorbidedinitraat als initiële behandeling bij chronische anale fissuren besproken.

Werkzaamheid

Werre ea. voerden een gerandomiseerd, dubbelblind, prospectief, placebogecontroleerde studie uit bij 37 patiënten met een anale fissuur.⁵ Patiënten werden gerandomiseerd naar een behandeling met isosorbidedinitraat 1% vaselinecrème of placebo. De mediane behandelduur bedroeg vijf weken (spreiding 1-10 resp. 2-10 weken). In de isosorbidedinitraat groep genazen 17/20 patiënten (85%) versus 6/17 (35%) in de placebogroep ($p < 0,003$). Van de drie niet genezen patiënten in de verum groep, staakten twee in de eerste week de behandeling, één vanwege het optreden van ernstige hoofdpijn en één vanwege huidreacties. De derde patiënt vond in de zevende week de behandeling te belastend en vroeg om andere therapie. De gemiddelde vervolgdur bedroeg 39 weken (spreiding 16-64). Een recidief kwam voor bij 12% in de isosorbidegroep en 33% in de placebogroep. In tabel 1 staan de resultaten uit RCT's met isosorbide mono- en dinitraat bij anale fissuren weergegeven.

Tankova ea. verrichtten een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met isosorbide

mononitraat hydrogel bij 19 patiënten met een chronische anale fissuur (langer dan 2 maanden bestaan).² Anale manometrie werd verricht voor en na de behandelperiode. Patiënten dienden gedurende drie weken de hydrogel (studiemedicatie of placebo) tweemaal per dag aan te brengen. De behandeling werd als succesvol beschouwd wanneer de symptomen waren verdwenen en de fissuur volledig genezen was. In de actieve behandelgroep was de gemiddelde anale sfincterdruk met 28% afgenomen, in de placebogroep bedroeg de afname 6%. In de isosorbide-mononitraat groep waren de fissuren bij 80% van de patiënten genezen ten opzichte van 22% in de placebogroep (zie tabel 1). Tijdens de vervolgpriode van drie maanden traden geen recidieven op.

Parellada ea. vergeleken in een gerandomiseerde, prospectieve studie de werkzaamheid van isosorbidedinitraat en sfincterotomie bij 54 patiënten met chronische anale fissuren.³ Patiënten werden gerandomiseerd naar een behandeling met isosorbidedinitraat 0,2%, driemaal per dag, gedurende zes weken of een open laterale sfincterotomie. Na vijf weken was volledige genezing bereikt bij 96% (26/27) van de patiënten in de chirurgiegroep ten opzichte van 67% (18/27) in de isosorbidedinitraatgroep ($p < 0,001$). Echter, na tien weken was er geen statistisch significant verschil meer in genezingspercentage tussen beide groepen. Volledige genezing van de fissuren na tien weken werd bereikt bij 100% in de chirurgiegroep en bij 89% (24/27) in de isosorbidedinitraatgroep ($p < 0,1$). Tijdens een vervolgdur van 22 maanden trad een recidief op bij drie patiënten (13%) in de isosorbidedinitraatgroep tussen de drie en vijf maanden. Een herbehandeling met isosorbidedinitraat leidde tot genezing binnen drie weken en de patiënten bleven nadien asymptomatisch.

Stassen ea. vonden in een prospectief, descriptief onderzoek bij 58 patiënten dat een behandeling van 6, 9 en 12 weken met isosorbidedinitraat 1% bij respectievelijk 20, 33 en 48 patiënten genezing gaf van de fissuur.⁶ Bij meer dan de helft van de patiënten duurt de behandeling langer dan zes weken. Verder is bij de isosorbidedinitraatbehandeling de pijn pas na twee weken verdwenen, terwijl bij laterale sfincterotomie de pijn al na een dag grotendeels verdwenen is. Resultaten uit prospectieve onderzoeken met isosorbidedinitraat bij chronische anale fissuren staan weergegeven in tabel 2.

Songun ea. verrichtten een prospectieve studie naar de werkzaamheid van isosorbidedinitraat 1% bij 100

patiënten met een anale fissuur.⁷ Hiervan hadden 66 patiënten een acute, 26 een chronische en 8 een herhaalde fissuur. Alle patiënten kregen een behandeling met isosorbidedinitraat 1%, vijf maal per dag, gedurende twee weken. In geval van respons op de behandeling werden patiënten geadviseerd isosorbidedinitraat driemaal per dag te gebruiken, gedurende vier tot zes weken. Indien na acht weken de fissuur niet genezen was, werd overgegaan op partiële laterale interne sfincterotomie. Van de 100 patiënten waren er 93 genezen met isosorbidedinitraat binnen acht weken. Bij patiënten met een chronische anale fissuur bedroeg het percentage primaire medicamenteuze genezing 96%. Tijdens de vervolgduur van een jaar trad een recidief op bij 13 van de 93 patiënten (8 acute en 5 chronische fissuren). Deze patiënten werden opnieuw behandeld met isosorbidedinitraat, waarna genezing optrad bij 54% (7/13) van hen.

Nelson ea. verrichtten een meta-analyse van 53 gerandomiseerde, gecontroleerde studies met tien verschillende conservatieve behandelingen (nitroglycerine, isosorbidedinitraat, botuline A toxine, diltiazem, nifedipine, hydrocortison, lidocaïne, minoxidil, vezelrijk dieet, indoramine) bij acute en chronische anale fissuren alsook anale fissuren bij kinderen. In de meeste studies werd vergeleken met placebo, soms met mechanische anale dilatoren en soms met chirurgie. De meeste studies werden gedaan met nitroglycerine. Resultaten van studies met isosorbidedinitraat werden niet apart geanalyseerd, maar gepooled met die van nitroglycerine. Ook is er geen onderscheid gemaakt naar acute en chronische fissuren. De auteur concludeert dat nitroglycerine marginaal, maar wel statistisch significant beter is dan placebo in het genezen van anale fissuren (48 vs. 37%, $p < 0,004$). Botuline A toxine en calciumkanaal-blokkeerders waren vergelijkbaar met nitroglycerine wat betreft werkzaamheid en veroorzaakten minder bijwerkingen. Sfincterotomie geeft het hoogste genezingspercentage. Deze meta-analyse geeft geen uitspraak over de werkzaamheid van isosorbidedinitraat op zich en ten opzichte van andere medicamenteuze behandelingen. Ook wordt geen onderscheid gemaakt in de behandeling van acute en chronische anale fissuren.

Tabel 1. Resultaten uit RCT's met isosorbide nitraat bij (chronische) anale fissuren

Studie	Behandeling	N	Genezen (%)	Recidief (%)
Werre, 2001	ISDN 1%, 5dd, 5 weken (1-10)	20	17/20 (85)	2/17 (12)
	Placebo, 5dd, 5 weken (2-10)	17	6/17 (35)	2/6 (33)
Tankova, 2002	ISMN 0,2%, 2dd, 3 weken	10	8/10 (80)	nb
	Placebo, 2dd, 3 weken	9	2/9 (22)	
Parellada, 2004	ISDN 0,2%, 3dd, 6 weken	27	24/27 (89)	3/24 (11)
	Laterale interne sfincterotomie	27	27/27 (100)	0/27 (0)

ISDN=isosorbidedinitraat; ISMN= isosorbidemononitraat; nb= niet bekend

Tabel 2. Resultaten uit prospectieve onderzoeken met isosorbidedinitraat bij chronische anale fissuren

Studie	Behandeling	N	Genezen (%)	Recidief (%)
Stassen, 1999	ISDN 1%, 5dd, 5 weken	58	48/58 (83)	nb
Songun, 2003	ISDN 1%, 5 dd, 2 weken; daarna 3 dd gedurende 4-6 weken	26	25/26 (96)	5/25 (20)

ISDN=isosorbidedinitraat; nb= niet bekend

Bijwerkingen

De registratietekst vermeldt de volgende bijwerkingen van isosorbidedinitraat: hoofdpijn, duizeligheid, vermoeidheid, misselijkheid, hartkloppingen, orthostatische hypotensie en een rood gezicht.⁸ Deze bijwerkingen treden vooral op in het begin van de behandeling en nemen veelal af bij voortzetting ervan. Huidreacties komen zelden voor. Bij chirurgische behandeling (laterale interne sfincterotomie) kunnen blijvende functiestoornissen optreden, zoals vochtverlies uit de anus en incontinentie voor flatus. Het in de literatuur vermelde percentage postoperatieve complicaties loopt uiteen (8-35%) en is afhankelijk van de gebruikte chirurgische techniek. In klinische studies is hoofdpijn de meest voorkomende bijwerking van isosorbidedinitraatcrème. In de studie van Tankova meldden twee patiënten (20%) in de isosorbidedinitraat groep licht hoofdpijn, deze was met eenvoudige analgetica goed te behandelen.² In de placebogroep werden geen bijwerkingen gemeld. In de studie van Parellada trad in de isosorbidedinitraatgroep hoofdpijn op bij 19% (5/27) van de patiënten.³ De hoofdpijn was licht van aard en bleef beperkt tot de eerste vijf dagen van de behandeling. Andere bijwerkingen in deze groep waren duizeligheid (bij 3/27) en een brandend gevoel op de plaats van aanbrengen (1 patiënt). Bij de chirurgisch behandelde patiënten traden complicaties op bij meer dan 48%. Geringe fecale incontinentie deed zich voor bij 45% van de patiënten gedurende de eerste drie maanden na de ingreep. Na twee jaar had nog 15% van de patiënten klachten van incontinentie voor flatus en sporadische fecale lekkage ('soiling').

Songun meldt hoofdpijn als enige bijwerking van isosorbidedinitraat, een percentage wordt niet vermeld.⁷ In deze studie moest slechts één patiënt (1%) de behandeling staken vanwege ernstige hoofdpijn.

2.a.7. Conclusie therapeutische waarde

De conclusies van het Farmacotherapeutisch rapport uit 2002 worden onderschreven door de resultaten uit recentere studies met isosorbidedinitraat bij chronische anale fissuren. In de klinische onderzoeken worden verschillende concentraties isosorbidedinitraat gebruikt en ook met isosorbidemononitraat worden positieve resultaten behaald. Het genezingspercentage voor chronische anale fissuren bedraagt tussen de 83-96%. Dit is lager dan voor de laterale interne sfincterotomie, waarbij een genezingspercentage tot 100% wordt gevonden. Recidieven treden bij isosorbidedinitraat vaker op dan bij chirurgische behandeling. Bij een recidief kan overwogen worden om nogmaals met isosorbidedinitraat te behandelen. De meest voorkomende bijwerking van isosorbidedinitraat is hoofdpijn van voorbijgaande aard. Hoofdpijn is echter zelden een reden voor het staken van de behandeling. Een belangrijk nadeel van chirurgische sfincterotomie is het risico van een blijvende functiestoornis van de anale sfincter.

Concluderend: lokale toepassing van isosorbidedinitraat vaselinecrème vermindert de noodzaak tot chirurgisch ingrijpen bij chronische anale fissuren en heeft een therapeutische meerwaarde.

2.a.8. Kostenconsequentieraming

Het gebruik van Isosorbidenitraat vaselinecrème 1% FNA[®] gaat gepaard met meerkosten. Naar verwachting zullen jaarlijks circa 33.000 personen een voorschrift voor isosorbidenitraat vaselinecrème 1% FNA[®] ontvangen. De totale kosten hiervan bedragen circa € 732.000, - uitgaande van een gemiddeld voorschrift met twee tubes isosorbidenitraat vaselinecrème 1% FNA[®] van 50 gram. De kosten van behandeling met het magistraal bereide product komen neer op in totaal € 489.000, -. Per patiënt bedragen de gemiddelde meerkosten van behandeling met het geregistreerde product € 7,35. De totale meerkosten bedragen € 243.000, - indien alle 33.000 patiënten met het geregistreerde product behandeld worden in plaats van met het magistraal bereide product.

2.a.9. Onderbouwing doelmatigheid

Aan de fabrikant is vrijstelling verleend voor het doen verrichten van farmaco-economisch onderzoek

2.a.10. Literatuur

1. Farmacotherapeutisch rapport Isosorbidedinitraat vaselinecrème 1% FNA. CVZ, Amstelveen; 2002.
2. Tankova L, Yoncheva K, Muhtarov M, ea. Topical mononitrate treatment in patients with anal fissure. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16(1):101-3.
3. Parellada C. Randomized, prospective trial comparing 0.2 percent isosorbide dinitrate ointment with sphincterotomy in treatment of chronic anal fissure: a two-year follow-up. *Dis Colon Rectum.* 2004; 47(4):437-43.
4. Nelson R. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (4):CD003431.
5. Werre AJ, Palamba HW, Bilgen EJ, ea. Isosorbide dinitrate in the treatment of anal fissure: a randomised, prospective, double blind, placebo-controlled trial. *Eur J Surg* 2001; 167(5):382-5.
6. Stassen LPS, Schouten WR. Behandeling van chronische fissura ani met nitraatzalf. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1999; 143(1):13-6.
7. Songun I, Boutkan H, Delemarre JB, ea. Effect of isosorbide dinitrate ointment on anal fissure. *Dig Surg.* 2003; 20(2):122-6.
8. Registratie 1B tekst isosorbidedinitraat vaselinecrème 1% FNA. CBG, Den Haag, 2005.

3. Conclusie

Isosorbidedinitraat vaselinecrème 1% FNA kan worden opgenomen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

Farmacotherapeutisch rapport Isosorbidedinitraatvaselinecrème 1% FNA

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel isosorbidedinitraatvaselinecrème (1%) FNA. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

Standaardtherapie	Lokale applicatie van isosorbidedinitraat 1%.
Werkzaamheid/ Effectiviteit Bijwerkingen	Werkzamer dan placebo. Tijdens de eerste dagen van de behandeling kan hoofdpijn optreden van voorbijgaande aard.
Toepasbaarheid	Isosorbidedinitraatvaselinecrème is breed toepasbaar. Voorzichtigheid is geboden bij het bestaan van een ischemische hartziekte. Over het gebruik tijdens zwangerschap en lactatie bij de mens bestaan onvoldoende gegevens.
Gebruiksgemak	De crème dient 5x per dag te worden aangebracht, gedurende 6-12 weken.
Ervaring	De ervaring is beperkt.
Kosten	De kosten zijn gering.
Eindconclusie	Isosorbidedinitraatvaselinecrème kan worden toegepast bij de behandeling van chronische anale fissuren.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Isosorbidedinitraatvaselinecrème FNA
Samenstelling	Isosorbidedinitraat 10 mg/g, bevat verder cetomacrogolwas, lactose, vloeibare paraffine, propyleenglycol en witte vaseline.
Indicatie	Anale fissuur die langer dan 6 weken bestaat.
Werkingsmechanisme	Isosorbidedinitraat splitst nitraten af. Nitraten werken via afsplitsing van het molecuul NO verslappend op glad spierweefsel. Hierdoor daalt de rustdruk van de interne anale sfincter en verbetert de doorbloeding van de anodermis.
Door het WINAp aangegeven plaats binnen de therapie.	Medicamenteuze behandeling van chronische anale fissuren.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerst volgende Farmacotherapeutisch Kompas.(zie bijl. 1)

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Een chronische anale fissuur is feitelijk een ischemisch ulcus.¹ Stikstofmonoxide (NO) is als belangrijkste neurotransmitter betrokken bij de relaxatie van de interne anale sfincter. Vanwege de korte halfwaardetijd van NO, dient een NO-donor te worden gebruikt. Lokale toepassing van isosorbidedinitraat als NO-donor verlaagt de rustdruk van de interne anale sfincter en vergroot de anodermale doorbloeding, waardoor genezing van de fissuur kan plaatsvinden. Het voordeel van medicamenteuze behandeling boven chirurgische interventie weegt extra zwaar bij al bestaande sfincterafwijkingen (bij 35% van de vrouwen is er na vaginale partus sprake van occult sfincterletsel).

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Traditioneel gold chirurgische interventie (laterale interne sfincterotomie of geforceerde dilatatie) als standaardtherapie bij een chronische anale fissuur. In praktische richtlijnen voor de behandeling van fissura anti in de huisartsenpraktijk wordt lokale applicatie van isosorbidedinitraat aangegeven als behandeling van eerste keus.² In het buitenland worden ook preparaten met nitroglycerine als NO-donor toegepast. In Nederland zijn apotheekbereidingen met nitroglycerine niet mogelijk. Vergeleken wordt met placebo.

3.c. Methodiek van beoordeling

De therapeutische waarde van isosorbidedinitraatvaselinecrème FNA is beoordeeld op de criteria werkzaamheid/effectiviteit, bijwerkingen, ervaring, toepasbaarheid en gebruikersgemak. Op de invloed op de kwaliteit van leven wordt alleen ingegaan indien daar specifiek onderzoek naar is gedaan.

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in gerenommeerde (peer review) tijdschriften.

Er zijn verschillende NO-donors onderzocht als medicamenteuze behandeling bij chronische anale fissuren, echter het aantal placebo-gecontroleerde studies is gering. Er zijn geen studies gepubliceerd waarin medicamenteuze en chirurgische interventie onderling worden vergeleken.

4. Overwegingen

4.a. Werkzaamheid/effectiviteit

Met chirurgische interventie wordt bij ca. 95% van de patiënten binnen 5-6 weken genezing bereikt. Een belangrijk nadeel van chirurgische behandeling is de kans op blijvend sfincterletsel met verminderde continentie als gevolg (30-35%). Daarnaast wordt met name na geforceerde dilatatie een recidiefkans gemeld tot 16%.

Werre et al. voerden een gerandomiseerd, prospectief, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek uit bij 37 patiënten.³ Na randomisatie werden 20 patiënten behandeld met isosorbidedinitraat en 17 patiënten met placebo. De mediane behandelingsduur was voor beide groepen 5 weken (spreiding 1-10). Na deze periode waren 17 (85%) patiënten in de isosorbidegroep genezen vergeleken met 6 (35%) uit de placebogroep (P < 0.003). Na

genezing was er een recidief bij 12% (2/17) in de isosorbidegroep en bij 33% (2/6) in de placebogroep. Hoofdpijn kwam vaker voor bij isosorbidedinitraat, maar dit was niet significant ten opzichte van placebo (9/20 in vergelijking met 3/17).

In een prospectief, descriptief onderzoek vond Stassen in een groep van 58 patiënten na een behandeling van 6, 9 en 12 weken met 1% isosorbidedinitraatzalf bij respectievelijk 20, 33 en 48 patiënten (83%) genezing van de fissuur.⁴ Bij meer dan de helft van de patiënten duurt de behandeling langer dan 6 weken. Verder is bij de zalfbehandeling de pijn pas na 2 weken verdwenen, terwijl bij laterale sfincterotomie de pijn al na 1 dag grotendeels verdwenen is.

Conclusie:

In beperkt onderzoek is isosorbidedinitraat werkzaam gebleken als medicamenteuze behandeling bij chronische anale fissuren. In het vooralsnog enige placebo-gecontroleerde onderzoek met isosorbidedinitraat is de werkzaamheid van het preparaat significant beter dan placebo.

4.b. Bijwerkingen

Tijdens de eerste dagen van de behandeling kan hoofdpijn optreden van voorbijgaande aard. Niet gelijktijdig gebruiken met sildenafil, omdat dit plotselinge, ernstige bloeddrukdaling tot gevolg kan hebben.

4.c. Ervaring

Beter inzicht in de pathogenese van chronische anale fissuren heeft geleid tot medicamenteuze alternatieven voor de chirurgische benadering. Toepassing van exogene NO-donors als nitroglycerine en isosorbidedinitraat heeft vanaf ca. 1994 in klinische onderzoek plaatsgevonden. Isosorbidedinitraatvaselinecrème is sinds 1999 opgenomen in het FNA.

Conclusie: De ervaring is beperkt.

4.d. Toepasbaarheid

Isosorbidedinitraat kan door de huid worden opgenomen. Bij rectale toediening treedt geen first-pass effect op, zodat de volledige geresorbeerde dosis systemisch beschikbaar komt.⁵ Vaatverwijding en daardoor bloeddrukdaling kunnen op basis van de farmacologische werkzaamheid niet worden uitgesloten. Voorzichtigheid is daarom geboden bij het bestaan van een ischemische hartziekte. Over het gebruik van nitraten tijdens zwangerschap en lactatie bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te kunnen beoordelen.

Conclusie: Isosorbidedinitraatvaselinecrème is breed toepasbaar.

4.e. Gebruiksgemak

Ongeveer 1g crème om de 3 uur de op de huid rond de anus aanbrengen, behalve 's nachts. Hierbij alleen de buitenkant insmeren. De pijnklachten verminderen in regel pas na 2 weken. Het kan 3 tot 6 maanden duren voordat de fissuur genezen is.

4.g. Kosten

(incl. afleveringskosten en 6% BTW)

Isosorbidedinitraatvaselinecrème 100 gram € 10,22.

5. Conclusie

Er is een beperkt placebo-gecontroleerd onderzoek verricht met isosorbidedinitraatvaseline-crème bij de behandeling van chronische anale fissuren. In het beschikbare onderzoek is isosorbidedinitraat werkzaam gebleken. Lokale medicamenteuze behandeling kan een alternatief zijn voor operatief ingrijpen, met name bij reeds bestaande sfincterafwijkingen kan dit een belangrijk voordeel zijn.

6. CFH-advies

Isosorbidedinitraatvaselinecrème kan worden toegepast bij de behandeling van chronische anale fissuren.

7. Literatuur

1. Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJ, Boerma MO, Graatsma BH, Wilms EB. Ischemie als oorzaak van chronische fissura ani. Ned Tijdschr Geneeskd 1995; 139(28):1442-6
2. Giessen PHJ, Thoonsen JHN, Mokkink HGA, et al. De therapie van fissura ani. Huisarts Wet 1999; 42(11):499-504.
3. Werre AJ, Palamba HW, Bilgen EJ, Eggink WF. Isosorbide dinitrate in the treatment of anal fissure: a randomised, prospective, double blind, placebo-controlled trial. Eur J Surg 2001 May;167(5):382-5
4. Stassen LPS, Schouten WR. Behandeling van chronische fissura ani met nitraatzalf. Ned Tijdschr Geneeskd 1999; 143(1):13-6
5. Reuvers M, Verduijn M. Isosorbidedinitraat niet toepassen. Pharm Weekbl 2001; 136(30):1084.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 28 januari 2002.

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

Kostenconsequentieraming van opname van isosorbidedinitraat vaselinecreme 1 % FNA® in het Geneesmiddelenvergoedingsstelsel

1. Inleiding

Onlangs heeft Tiofarma het preparaat isosorbidedinitraat vaselinecreme 1% FNA® laten registreren. Dit preparaat is geregistreerd voor de behandeling van anale fissuren die langer dan zes weken bestaan. Een chronisch anaal fissuur is een ulcus dat gepaard gaat met pijn, bloeding bij defecatie en anale spasmen. De oorzaak is niet precies bekend maar er is gebleken dat patiënten met chronische anale fissuren veelal een verhoogde druk van de inwendige sluitspier hebben. Isosorbidedinitraat zorgt via het vrijkomen van stikstofmonoxide voor een verslachte inwendige sluitspier en verlaagt de rustdruk¹.

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

Isosorbidedinitraat vaselinecreme wordt al jaren bij deze indicatie toegepast als apotheekbereiding. Uit gegevens van het GIP² blijkt dat er in 2005 circa 33.000 gebruikers van isosorbidedinitraat crème waren. Het ligt in de verwachting dat eenzelfde aantal jaarlijks met het geregistreerde preparaat behandeld zal gaan worden. Hiermee komen er jaarlijks dus circa 33.000 patiënten in aanmerking voor behandeling met isosorbidedinitraat vaselinecreme 1% FNA®.

Dosering

Gemiddeld gebruikten de 33.000 gebruikers van isosorbidedinitraat in 2005 bijna 100 gram per persoon per jaar. Dit komt overeen met twee tubes isosorbidedinitraat vaselinecreme 1% FNA® van 50 gram.

Kosten

De apotheekinkoopprijs voor 1 tube isosorbidedinitraat vaselinecreme 1% FNA® van 50 gram bedraagt € 7,95. Wanneer uitgegaan wordt van een gemiddeld voorschrift met twee tubes isosorbidedinitraat vaselinecreme 1% FNA® van 50 gram bedragen de totale kosten (inclusief claw-back, afleververgoeding en BTW) € 22,17 per gebruiker.

De apotheekinkoopprijs van 100 gram isosorbidedinitraat vaselinecreme 1% als magistraal bereid FNA-preparaat bedraagt € 8,46. De totale kosten voor een voorschrift met 100 gram isosorbidedinitraat vaselinecreme als magistrale bereiding bedragen € 14,82.

Het geregistreerde product kost ongeveer € 7,35 meer dan een magistraal bereid product.

3. Kostenconsequentieraming

Het gebruik van isosorbidedinitraat vaselinecreme 1% FNA® gaat gepaard met meerkosten. Naar verwachting zullen jaarlijks circa 33.000 personen een voorschrift voor isosorbidedinitraat vaselinecreme 1% FNA® ontvangen. De totale kosten hiervan bedragen circa € 732.000,- uitgaande van een gemiddeld voorschrift met twee tubes isosorbidedinitraat vaselinecreme 1% FNA® van 50 gram. De totale kosten van behandeling met het magistraal bereide product bedragen € 489.000,- Per patiënt zijn de gemiddelde meerkosten van behandeling met het geregistreerde product € 7,35. De totale meerkosten bedragen € 243.000,- indien alle 33.000 patiënten met het geregistreerde product behandeld worden in plaats van met het magistraal bereide product.

4. Referenties

1. Farmacotherapeutisch rapport Isosorbidedinitraatvaselinecreme 1% FNA. College voor zorgverzekeringen, Amstelveen 2003.
2. WWW.Gipdatabank.nl, College voor zorgverzekeringen, Diemen 2006.