

Macrogol (+ electrolyten)

A06AD65, A06AD15 Oktober 2022

Indicatie

Obstipatie en fecale impactie (1,2)

De volgende indicatie wordt hier niet besproken:

Lediging van de darm ter voorbereiding op diagnostisch onderzoek of een chirurgische ingreep (in combinatiepreparaten).

Macrogol is opgenomen in de START-NL criteria van 2020:

- Start vezelsupplement of macrogol bij chronische symptomatische diverticulose met obstipatie.
- Start laxeermiddel (bijvoorbeeld macrogol, lactulose, magnesiumhydroxide) bij gebruik van opioïd.

Standpunt Ephor en samenvatting

Macrogol (met elektrolyten) wordt door Ephor als middel van voorkeur geadviseerd voor de behandeling van chronische obstipatie en fecale impactie, vanwege bewezen effectiviteit, een gunstig bijwerkingenprofiel en klein interactiepotentieel. Er is sprake van een grotere effectiviteit en een milder bijwerkingenprofiel in vergelijking met lactulose.

Dosering:

Er is geen doseringsaanpassing op basis van leeftijd nodig.

Gebbruiksgemak:

Chronische obstipatie:

De dosering wordt getitreerd op basis van effect. De meeste patiënten gebruiken 1-3 zakjes van 10-13 g per dag, opgelost in 125 ml water per zakje. Macrogol kan opgelost via een sonde toegediend worden.

Fecale impactie:

8 zakjes macrogol (met elektrolyten) opgelost in 1 liter water per dag binnen een periode van 6 uur. Bij verminderde cardiovasculaire functie max. 2 poeders per uur. Een behandelingskuur voor faecale impactie duurt meestal niet langer dan 3 dagen.

Stoppen van de medicatie:

Er is geen risico op onttrekking bij staken van medicatie. Er is geen specifieke informatie over het stoppen met behandeling bij ouderen beschikbaar.

Ervaring: het aantal in RCT's bestudeerde ouderen is middel groot (200-1000)

Effectiviteit:

In twee RCT's werd het effect van macrogol vergeleken met placebo bij oudere patiënten met chronische obstipatie. Het betrof een kleine studie met patiënten met de ziekte van Parkinson (n = 57) waarbij de gemiddelde leeftijd 71 jaar was(3). De andere studie was een middelgrote studie, waarbij een subgroep met 28 ouderen beschreven werd(4). In

beide studies werd een respons gezien in een significant groter deel van patiënten behandeld met macrogol (78-80%) vergeleken met placebo (30-39%).

Macrogol werd ook vergeleken met lactulose voor de behandeling van chronische obstipatie in 245 verpleeghuispatiënten ouder dan 70 jaar. De gemiddelde stoelgang was significant hoger in de macrogol groep(6). Een vergelijkbaar verschil werd gezien in een subgroep met 43 ouderen in een gerandomiseerde trial (n=115) die lactulose met macrogol vergeleek voor de behandeling van chronische obstipatie(8).

Macrogol in combinatie met lactulose en klysma's werd vergeleken met behandeling met alleen lactulose en klysma's bij 23 patiënten met fecale impactie. Er werd een hoger responspercentage gezien in de groep die macrogol kreeg (87 vs 41%)(5). In een cohortstudie van 10 oudere patiënten (gemiddelde leeftijd 78 jaar) behandeld met twee liter macrogol in verband met fecale impactie werd bij alle patiënten goed effect gezien binnen 72 uur(10).

Bijwerkingen:

Circa 40% van de patiënten ervaart bijwerkingen. De meeste bijwerkingen zijn gastro-intestinaal van aard en mild tot matig in ernst. De frequentie en ernst van de bijwerkingen bij ouderen was vergelijkbaar met die in de rest van de populatie(6). In een studie met 127 verpleeghuispatiënten die gedurende zes maanden macrogol gebruikte werd geen toename van afwijkende elektrolytwaarden of vitamine deficiënties gezien. Er was ook geen toename van het percentage patiënten met een slechte voedingstoestand(7).

Interactiepotentieel:

Het interactiepotentieel is laag.

Farmacokinetiek:

De absorptie van macrogol is zeer gering (<0.1%). Het grootste gedeelte passeert onveranderd het maag darmkanaal. Het gedeelte dat geabsorbeerd wordt, wordt onveranderd renaal geklaard(2).

Uitgebreide tekst

Dosis

Macrogol is beschikbaar in verschillende formuleringen voor de hier besproken indicaties. Het betreft zowel isotone formuleringen met elektrolyten en hypotone formuleringen zonder elektrolyten(2). De aanbevolen dosis voor obstipatie is 1-2 sachets (poeder voor drank) per dag. De aanbevolen dosis bij fecale impactie is 8 sachets opgelost in 1 liter water per dag binnen een periode van 6 uur, meestal gedurende 3 dagen of minder. Hierna kan een onderhoudsbehandeling voor obstipatie worden gestart ter preventie van een recidief fecale impactie.

Zie hieronder de verschillende formuleringen:

- Molaxole®: een poeder voor drank bevat 13.125 g macrogol 3350 en elektrolyten.
- Movicolon®:

- een poeder voor drank bevat 13.125 g macrogol 3350 en elektrolyten;
- concentraat voor drank bevat 525 mg macrogol 3350 per ml en elektrolyten;
- een sachet drank 'unidose' (25 ml) bevat 13.125 g macrogol 3350 en elektrolyten.
- Macrogol/elektrolyten - diverse fabrikanten: een poeder voor drank bevat 13.125 g macrogol 3350 en elektrolyten;
- Macrogol 4000 (Forlax®, diverse fabrikaten) **zonder** elektrolyten.

Is dosisaanpassing bij ouderen nodig?

Er is geen dosisaanpassing bij ouderen nodig(1).

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Er zijn geen leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Er is geen dosisaanpassing bij nierinsufficiëntie nodig(1).

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Er is geen dosisaanpassing bij leverinsufficiëntie nodig.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Obstipatie (oraal):

Macrogol 3350 (Molaxole®, Movicolon®, diverse fabrikanten): 1-2 poeders voor drank zo nodig 3 poeders voor drank per dag in verdeelde doses (1 poeder oplossen in 125 ml water)

Macrogol 3350 (Movicolon®) concentraat voor drank, met 100 ml water verdunnen tot 125 ml 25 ml 1-2 x per dag, zo nodig max. 3x per dag

Macrogol 3350 (Movicolon®) 'unidose', 25 ml in sachet, kan onverdund gebruikt worden, zo nodig 3 sachets per dag in verdeelde doses

Macrogol 4000 (Forlax®, diverse fabrikanten): 10-20 g per dag bij voorkeur in 1 dosis 's morgens

Fecale impactie (oraal):

Macrogol 3350 (Molaxole®, Movicolon®, diverse fabrikanten): 8 poeders voor drank opgelost in 1 l water per dag binnen een periode van 6 uur

Macrogol 3350 (Movicolon®), 25 ml in sachet: 8 sachets drank 'unidose' per dag binnen een periode van 6 uur in combinatie met 1 l extra vocht per dag, behandelingsduur max. 3 dagen, bij verminderde cardiovasculaire functie max. 2 poeders voor drank of 2 sachets drank 'unidose' per uur

Macrogolen zijn hydrofiele polymeren (poly-ethyleenglycol; PEG). Het getal waarmee de verschillende macrogolen worden onderscheiden, duidt op de gemiddelde molecuulmassa. Macrogol is een osmotisch laxans. Macrogol is ook werkzaam zonder het drinken van extra vocht. Dit is een voordeel ten opzichte van bulkvormende (vezelrijke) laxantia, waar inname zonder voldoende vocht juist averechts kan werken, met obstipatie als gevolg.

Macrogol bevat geen suiker en kan dus toegediend worden aan diabetici. Ook patiënten die een lactose-vrij dieet volgen, kunnen macrogol gebruiken(1).

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Macrogol met elektrolyten heeft een zoute smaak die in de beschikbare preparaten wordt gemaskeerd met aroma's (bijv. citroenaroma). Hypotone macrogol kan in tegenstelling tot macrogol met elektrolyten ook gemengd worden met andere vloeistoffen dan water, zoals sap of limonade. Dit kan de inname makkelijker maken(2). In een vergelijkende studie tussen isotone macrogol 4000 met elektrolyten en hypotone macrogol 4000 zonder elektrolyten bij 69 verpleeghuisbewoners in Finland werd geen verschil in effectiviteit in de behandeling van chronische obstipatie gezien. Er werden ook geen klinisch relevante verschillen in de serum elektrolyten of andere mogelijke bijwerkingen gezien tussen de behandelgroepen.

De overgrote meerderheid (63-85%) van de patiënten was bereid met de medicatie door te gaan. Echter 31% van de patiënten die behandeld waren met isotone macrogol met elektrolyten vond de smaak (erg) vies, vergeleken met maar 12% in de groep behandeld met macrogol zonder elektrolyten ($p = 0.101$). Het bestudeerde isotone preparaat is echter niet beschikbaar in Nederland en bevatte geen smaakaroma. Deze studie laat zien dat de meeste ouderen beide vormen van macrogol goed verdragen, maar dat indien gewenst veilig overgegaan kan worden op macrogol zonder elektrolyten gezien vergelijkbare effectiviteit (9).

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Er is geen risico op onttrekking bij staken van medicatie. Er is geen specifieke informatie over het stoppen met behandeling bij ouderen beschikbaar.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

>65 jaar: 525 patiënten (in studies waarin subgroepen met ouderen gespecificeerd zijn)

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2019)

A06AD15 Macrogol (Forlax ®)

65-70 jaar: 1900 mannen en 3202 vrouwen.

≥75 jaar: 3119 mannen en 5115 vrouwen.

Geneesmiddel is sinds 29 maart 1999 internationaal in de handel(1).

A06AD65 Macrogol combinatiepreparaten

65-70 jaar: 117.380 mannen en 134.980 vrouwen.

≥75 jaar: 128.740 mannen en 184.030 vrouwen.

Geneesmiddel is sinds 17 september 2007 internationaal in de handel(1).

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?

Obstipatie

Systematische reviews, meta-analyse

In een systematisch review uit 2013 naar de behandeling van obstipatie bij ouderen werd bewijs gevonden van effectiviteit voor osmotische laxantia en electromyografische feedback voor dyssynerge defecatie. Er werd geen bewijs gevonden voor de effectiviteit van volume vergrotende laxantia, emmolientia, contactlaxantia en prokinetica bij ouderen.

Er zijn vier placebo-gecontroleerde gerandomiseerde trials beschreven die het effect van osmotische laxantia bij ouderen (mediane leeftijd > 65 jaar) met chronische obstipatie bestudeerden, waarbij in totaal 250 patiënten geïnccludeerd zijn. Alle vier de trials lieten effectiviteit ten opzichte van placebo zien. Twee trials bestudeerden lactulose, een trial lactilol en een trial macrogol. Macrogolgebruik resulteerde in een verbetering van obstipatie klachten (ROME III criteria) bij 80% [16/20] van de patiënten met Parkinson, in vergelijking met slechts 30.4% [7/23] van de patiënten die verbetering ervaarde als gevolg van behandeling met placebo ($p = 0.0012$). Zie ook de studie van Zangaglia et al(3, 11).

Placebo gecontroleerde studies

In een dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie werd het effect van dagelijks 7.3 g macrogol + elektrolyten (SELG, Promefarm; $n = 29$) gedurende acht weken vergeleken met placebo ($n = 29$) in 57 patiënten met de ziekte van Parkinson en chronische obstipatie. De gemiddelde leeftijd was 71 jaar. Het percentage vrouwen was 40.4%. Er was sprake van respons indien een duidelijke verbetering van tenminste twee van de volgende factoren werd waargenomen: frequentie van stoelgang, noodzaak tot persen, consistentie van ontlasting, gebruik van klysma's. Er werd een hogere respons in de macrogol groep gezien (80%) vergeleken met de placebo groep (30.4%; $p < 0.01$)(3).

In een dubbel blind placebo gecontroleerde multicenter studie werd het effect van dagelijks 17 g PEG 3350 (MiraLax; $n = 46$) gedurende vier weken vergeleken met placebo ($n = 46$) bij patiënten met chronische obstipatie. De primaire uitkomstmaat was de afwezigheid van obstipatie (ROME III criteria) gedurende de laatste zeven dagen van behandeling en werd bereikt in 78.3% van de patiënten behandeld met PEG 3350, vergeleken met 39.1% van de patiënten in de controlegroep ($p < 0.001$). 74% van de patiënten in deze studie was vrouw. De gemiddelde leeftijd van patiënten was 58 jaar. In een subgroep met 28 patiënten ouder dan 65 jaar werd vergelijkbare effectiviteit gezien(4).

Actief gecontroleerde studies

In een gerandomiseerde dubbelblinde studie in 10 verpleeghuizen in Finland werd de effectiviteit van hypotoon macrogol 4000 (PEG 4000) en isotoon macrogol 4000 met elektrolyten (PEG 4000 + E) vergeleken bij kwetsbare ouderen met chronische obstipatie. Er werden 62 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 86 jaar (range 66-99) geïnccludeerd. In de PEG 4000 groep was 60% vrouw; in de groep met PEG 4000 + E

was 72% vrouw. Na een run-in periode van twee weken waarin alle patiënten PEG 4000 + E gebruikten, werden patiënten gerandomiseerd om vier weken PEG 4000 (N=30) of PEG 4000+ E (n=32) te gebruiken. Er werd geen verschil in de gemiddelde wekelijkse stoelgang frequentie gezien tussen PEG 4000 (gemiddeld 8,5, SD 4.5) en PEG 4000 + E gebruikers (gemiddeld 8.4, SD 3.6; ratio 0.9, 95% betrouwbaarheidsinterval 0.74-1.10). De proportie van patiënten die een normale ontlastingsconsistentie had was wel groter bij PEG 4000 (70%) in vergelijking met PEG 4000 + E gebruikers (52%), maar dit verschil was niet statistisch significant (p 0.11)(9).

In een enkelblind gerandomiseerde studie in verpleeghuispatiënten > 70 jaar met chronische obstipatie werd PEG 4000 (Forlax 10-30 g/dag, n = 118) vergeleken met lactulose (10-30 g/dag, n = 127), gedurende een periode van zes maanden. De gemiddelde leeftijd was 82 jaar. 76% van de patiënten was vrouw. De gemiddelde stoelgangsfrequentie was significant hoger in de PEG 4000 groep (7-7.3/week) vergeleken met de lactulose groep (5.5-6.2/week; p<0.05)(7).

PEG 3350 (macrogol) (n=60) is vergeleken met lactulose (n =55) in een multicenter gerandomiseerde trial in 115 patiënten met chronische obstipatie, waarvan 43 ouder dan 65 jaar waren (25 in de PEG groep, 18 in de lactulose groep). 82% van de patiënten was vrouw. De aanvangsdosis was 1 zakje van respectievelijk 13 en 10 g). Hierna mochten patiënten zelf besluiten of ze gedurende vier weken 1-3 zakjes per dag gebruikten. De dagelijkse stoelgangsfrequentie was hoger in de PEG groep (gemiddeld 1.3, SD 0.7) vergeleken met de lactulose groep (0.9, SD 0.6; p=0.005). Ook de dagelijkse score voor obstipatieklachten was lager bij patiënten behandeld met PEG (gemiddeld 0.5, SD 0.7) vergeleken met lactulose (gemiddeld 1.2, SD 0.9, p = 0.0001). Het percentage patiënten dat klysma's nodig had gedurende de studie was ook significant lager in de PEG groep (16%) in vergelijking met de lactulose groep (34%, p 0.04). Er werden geen verschillen in effectiviteit bij patiënten jonger of ouder dan 65 jaar gezien(8).

In een crossover studie naar opioïd geïnduceerde obstipatie kregen 270 patiënten zowel PEG 3350 (macrogol) als naloxegol. Van deze patiënten waren er 49 ouder dan 65 jaar. 65% van de patiënten was vrouw. In de totale groep gaven de meeste patiënten een voorkeur aan voor één van beide middelen, maar dit was ongeveer net zo vaak voor naloxegol (50.4%) als voor macrogol (48%; p = 0.92). In de groep > 65 jaar (n = 49) had een hoger percentage (54.8%) een voorkeur voor PEG 3350, versus 42.9% voor naloxegol(12).

Cohortstudies, case-control studies

In een cohort met acht patiënten met de ziekte van Parkinson en twee patiënten met multipale systeem atrofie met chronisch obstipatie was behandeling met 1-3 zakjes macrogol 3350 (13-39 g) per dag effectief. De gemiddelde leeftijd was 68 jaar. 50% van de patiënten was vrouw. Geen van de patiënten ervaarde bijwerkingen(13).

Fecale impactie

Actief gecontroleerde studies

In een studie met totaal 45 patiënten (leeftijdsklasse 70-91 jaar, 71% vrouw) werden 23 patiënten behandeld met twee liter macrogol 3350 + elektrolyten (Golytely), lactulose 30 ml tweemaal daags en dagelijks een klysma, en vergeleken met 22 patiënten die behandeld werden met alleen lactulose en dagelijkse klysma's. Een goede respons werd bereikt in 56% binnen een week en 87% binnen twee weken in de macrogol groep, versus slechts 23% na een week en 41% na twee weken in de controlegroep(5).

Cohortstudies, case-control studies

In een cohort van tien patiënten verwezen naar de MDL-arts met fecale impactie refractair op andere therapie (o.a. klysma's) werden behandeld met 100 ml/uur macrogol 3350 + elektrolyten via een sonde. Bij alle patiënten werd goed effect bereikt binnen 72 uur. Acht van de tien patiënten konden al binnen 24 uur ontslagen worden. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 78 jaar. 70% van de patiënten was vrouw (10).

Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Het NNT bij ouderen wordt geschat op 2-2.5(3,4).

Is de tijd tot effect (time to benefit) van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

De time to benefit is snel; in de orde van uren tot dagen bij obstipatie en maximaal twee weken bij fecale impactie. Dit geldt voor vrijwel alle laxantia en dit is dus niet van belang bij de keuze van een medicament.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Er zijn geen leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit.

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Een opgeblazen gevoel, flatulentie, buikpijn en diarree zijn de belangrijkste bijwerkingen van osmotische laxantia. Deze bijwerkingen komen vaker voor bij lactulose, omdat lactulose door bacteriën in het colon omgezet wordt in carbonzuur. Macrogol is metabool inert(11).

In een open-label single treatment multicenter studie werd de veiligheid van macrogol 3350 behandeling gedurende 12 maanden geëvalueerd bij 311 patiënten met chronische obstipatie, waarvan er 117 ouder dan 65 jaar waren (gemiddelde leeftijd in de groep ouderen was 74 jaar, waarvan 74% vrouw was). Ca. 40% van de subgroep met oudere ervaren bijwerkingen. De meeste bijwerkingen waren gastro-intestinaal van aard (diarree, dunne ontlasting, flatulentie en misselijkheid) en de ernst van de bijwerkingen was mild tot matig. Er werden geen klinisch significante veranderingen in laboratoriumwaarden, met name ook geen verschillen in elektrolyten, waargenomen. De frequentie en ernst van bijwerkingen bij ouderen was vergelijkbaar met die in de rest van de populatie: opgeblazen gevoel (0.9%), buikpijn (2.6%), diarree (12.8%), flatulentie (8.5%), dunne ontlasting (4.3%), misselijkheid (6.8%)(6).

In een dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie werd het effect van dagelijks 7.3 g macrogol + elektrolyten (SELG, Promefarm; n=29) gedurende acht weken vergeleken met placebo (n=29) in 57 patiënten met de ziekte van Parkinson en chronische obstipatie (gemiddelde leeftijd 71 jaar, 40% vrouw. 14% van de patiënten stopte in verband met bijwerkingen (2/4 in de behandelgroep in verband met misselijkheid en diarree). Geen van de patiënten ontwikkelde afwijkende laboratoriumwaarden(3).

In een dubbelblinde placebo gecontroleerde multicenter studie werd het effect van dagelijks 17 g PEG 3350 (MiraLax; n = 46) gedurende vier weken vergeleken met placebo (n=46) bij patiënten met chronische obstipatie. 32% van de patiënten met PEG behandeld ervaarde gastro-intestinale bijwerkingen, vergeleken met 20% van de patiënten in de placebogroep (p 0.254). Bijna alle bijwerkingen na PEG 3350 waren mild tot matig in aard. Er werden geen significante verschillen gezien in de frequentie van bijwerkingen in de subgroep met patiënten ouder dan 65 jaar (n=28) (4).

In een gerandomiseerde dubbelblinde studie in 10 verpleeghuizen in Finland werd de effectiviteit van hypotoon macrogol 4000 (PEG 4000) en isotoon macrogol 4000 met elektrolyten (PEG 4000 + E) vergeleken bij kwetsbare ouderen met chronische obstipatie (gemiddelde leeftijd 86 jaar, 66% vrouw). Er werden geen klinisch relevante verschillen in gastro-intestinale bijwerkingen of laboratoriumwaarden gevonden, maar het serum natrium was wel iets lager (137.7 vs 138.9) in de groep die PEG 4000 kreeg(9).

In een enkelblind gerandomiseerde studie in verpleeghuispatiënten > 70 jaar (gemiddelde leeftijd 82 jaar) met chronische obstipatie werd de veiligheid van PEG 4000 (Forlax 10-30 g/dag, n = 118) vergeleken met lactulose (10-30 g/dag, n = 127), gedurende een periode van zes maanden. De proportie patiënten die afwijkende elektrolyten of vitamine serumwaarden had veranderde niet gedurende de zes maanden behandeling en verschilde niet tussen de groepen. Ook het percentage patiënten dat een slechte voedingsstatus had was niet significant verschillend tussen baseline (8.5%) en na zes maanden behandeling (9.8%)(7).

PEG 3350 (macrogol) (n=60) is vergeleken met lactulose (n=55) in een multicenter gerandomiseerde trial in 115 patiënten met chronische obstipatie (gemiddelde leeftijd 55 jaar), waarvan 43 ouder dan 65 jaar waren (25 in de PEG groep, 18 in de lactulose groep; gemiddelde leeftijd in deze subgroep niet gespecificeerd). De meeste gastro-intestinale bijwerkingen kwamen even vaak voor in beide groepen. Patiënten behandeld met lactulose ervoeren meer bijwerkingen van gasvorming (dagelijkse score 3.8 vs 9.2, p = 0.01). 37% van de includeerde patiënten was een geriatrische populatie en de verdraagzaamheid van PEG in deze groep was goed(8).

In een crossover studie naar opioïd geïnduceerde obstipatie kregen 270 patiënten (gemiddelde leeftijd 56 jaar) zowel PEG 3350 (macrogol) als naloxegol. Van deze patiënten waren er 49 ouder dan 65 jaar (gemiddelde leeftijd in deze groep wordt niet gespecificeerd). In de totale groep hadden patiënten hadden minder bijwerkingen op PEG 3350(17%) in vergelijking met naloxegol (24%). De meest voorkomende bijwerking was buikpijn(12).

Bijwerkingen

Zeer vaak (> 10%): als gevolg van het uitzetten van de darminhoud abdominale distensie, maagpijn, maagkrampen, misselijkheid, braken, diarree, winderigheid, borborygme.

Vaak (1-10%): hoofdpijn. Jeuk. Perifeer oedeem. Anaal ongemak en irritatie(2).

Hoge doses macrogol kan soms diarree veroorzaken. Dit kan leiden tot elektrolytstoornissen (hyponatriëmie/hypokaliëmie) en/of dehydratie, vooral bij ouderen (1,2).

Wat is het number needed to harm (NNH) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Door de zeldzaamheid en milde aard van bijwerkingen is het niet mogelijk een number needed to harm te berekenen.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Er zijn geen leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen gerapporteerd.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Er is een post-autorisatie safety studie verricht. In een open-label single treatment multicenter studie werd de veiligheid van macrogol 3350 behandeling gedurende 12 maanden geëvalueerd bij 311 patiënten met chronische obstipatie, waarvan er 117 ouder dan 65 jaar waren (gemiddelde leeftijd in de groep ouderen was 74 jaar, waarvan 74% vrouw was). Ca. 40% van de patiënten in de subgroep met ouderen ervaarde bijwerkingen. De meeste bijwerkingen waren gastro-intestinaal van aard en de ernst van de bijwerkingen was mild tot matig. Er werden geen klinisch significante veranderingen in laboratoriumwaarden, met name ook geen verschillen in elektrolyten, waargenomen. De frequentie en ernst van bijwerkingen bij ouderen was vergelijkbaar met die in de rest van de populatie: opgeblazen gevoel (0.9%), buikpijn (2.6%), diarree (12.8%), flatulentie (8.5%), dunne ontlasting (4.3%), misselijkheid (6.8%)(6).

Anticholinerge effecten:

Niet van toepassing

Delier:

Niet van toepassing

Duizeligheid:

Niet van toepassing

Valneiging en/of motorische functie:

Niet van toepassing

Sedatieve effecten:

Niet van toepassing

Orthostatische effecten:

Niet van toepassing

Invloed op voedselinname:

Er kunnen milde tot matige gastro-intestinale bijwerkingen optreden. Dit leidde niet tot elektrolytstoornissen, vitamine deficiëntie of malabsorptie in een populatie met ouderen(7).

Hemostase:

Niet van toepassing

Cardiovasculaire bijwerkingen:

Niet van toepassing

Cognitie:

Niet van toepassing

Invloed op rijvaardigheid:

Niet van toepassing

Intoleranties en/of allergieën:

7% van de totale populatie stopte met het gebruik van macrogol als gevolg van bijwerkingen/intolerantie(6).

Allergische reacties (incl anafylaxie) zijn zeldzaam (<0.01%)(2).

Interactiepotentieel**Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?***Toename concentratie 'geneesmiddel'*

Geen

Afname concentratie 'geneesmiddel'

Macrogol/elektrolyten versnelt de gastro-intestinale passagetijd, waardoor de absorptie van andere geneesmiddelen, bijvoorbeeld anti-epileptica, tijdelijk kan afnemen (14). Bij de hooggedoseerde (colonlavage-) preparaten kan de opname van gelijktijdig ingenomen geneesmiddelen ernstig worden verstoord. Bij de laaggedoseerde preparaten wordt aanbevolen ten minste twee uur tussen de inname van deze preparaten en andere orale geneesmiddelen aan te houden(5). De AUC en Cmax van digoxine kunnen afnemen. Het adsorberend vermogen van geactiveerde kool kan afnemen(1).

Overige interacties

Macrogol kan mogelijk het verdikkende effect van op zetmeel gebaseerde verdikkingsmiddelen tegengaan en kan bereidingen die dik moeten blijven (bij slikproblemen) vloeibaar maken(2).

Het interactiepotentieel

Het interactiepotentieel is klein met minder dan 5 klinisch relevante geneesmiddeleninteracties.

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Niet van toepassing

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Macrogol is een osmotisch laxans. Het betreft grote polyethyleen glycol moleculen (PEG 3350 en PEG 4000) eventueel in combinatie met elektrolyten. Macrogol wordt vrijwel niet geabsorbeerd (<0.1%) en bindt water waardoor het volume van de feces en de colonmotiliteit toenemen. Macrogol passeert onveranderd het maagdarmkanaal. De zeer kleine fractie die geabsorbeerd wordt, wordt onveranderd renaal geklaard(2). De halfwaardetijd (T1/2) is 4 tot 7 uur. De Tmax is 2 uur. (1)

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

In een single-dose PK studie werd de farmacokinetiek van macrogol 3350 bij ouderen (n=12, gemiddelde leeftijd 72 jaar, range 65-79), met jongeren (n=12, gemiddelde leeftijd 28 jaar, range 20-39) vergeleken. Er werden geen statistisch significante verschillen in plasma en urine PK waarden gevonden(14). De totale blootstelling (AUC) was 21% hoger in ouderen. De Cmax was 35% hoger in de groep met ouderen. Er was sprake van een zeer hoge intra-individuele variabiliteit in de absorptie (36 keer verschillend). Gezien de totale absorptie slechts 0.28% betrof en er geen substantiële accumulatie optrad, betreffen het hier geen klinisch relevante verschillen in de kinetiek bij ouderen.

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Niet verricht

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

In een multidose farmacokinetiek studie van macrogol 3350 werd geen substantiële accumulatie gezien(15).

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

De biologische beschikbaarheid van macrogol 3350 en macrogol 4000 is zeer klein (<0.1%) en het gedeelte dat wel geabsorbeerd wordt, wordt onveranderd renaal geklaard(2). Er is dus geen sprake van een hoge extractieratio in de lever.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?

Er is geen sprake van een nauwe therapeutische breedte en er is geen noodzaak voor therapeutisch drug monitoring of lab controle.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Er is geen specifieke informatie voor ouderen in de bijsluiter.

Referenties

1. SMPC. Movicolon 13,7 gram RVG 31960 SPC [Internet]. 2022 [cited 2022 May 6]. Available from: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h31960_smpc.pdf

2. FTK. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddeltekst macrogol/elektrolyten [internet]. [cited 2022 May 6]. Available from: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/m/macrogol_elektrolyten
3. Zangaglia R, Martignoni E, Glorioso M, Ossola M, Riboldazzi G, Calandrella D, et al. Macrogol for the treatment of constipation in Parkinson's disease. A randomized placebo-controlled study. *Mov Disord.* 2007;22(9):1239-44.
4. DiPalma JA, Cleveland MB, McGowan J, Herrera JL. A comparison of polyethylene glycol laxative and placebo for relief of constipation from constipating medications. *South Med J.* 2007;100(11):1085-90.
5. Puxty JA, Fox RA. Golytely: a new approach to faecal impaction in old age. *Age Ageing.* 1986;15(3):182-4.
6. Di Palma JA, Cleveland MV, McGowan J, Herrera JL. An open-label study of chronic polyethylene glycol laxative use in chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(6):703-8.
7. Chassagne P, Ducrotte P, Garnier P, Mathiex-Fortunet H. Tolerance and Long-Term Efficacy of Polyethylene Glycol 4000 (Forlax®) Compared to Lactulose in Elderly Patients with Chronic Constipation. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(4):429-39.
8. Attar A, Lémann M, Ferguson A, Halphen M, Boutron MC, Flourié B, et al. Comparison of a low dose polyethylene glycol electrolyte solution with lactulose for treatment of chronic constipation. *Gut.* 1999;44(2):226-30.
9. Seinelä L, Sairanen U, Laine T, Kurl S, Pettersson T, Happonen P. Comparison of polyethylene glycol with and without electrolytes in the treatment of constipation in elderly institutionalized patients: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Drugs Aging.* 2009;26(8):703-13.
10. Tiongco FP, Tsang TK, Pollack J. Use of oral GoLytely solution in relief of refractory fecal impaction. *Dig Dis Sci.* 1997;42(7):1454-7.
11. Gandell D, Straus SE, Bundookwala M, Tsui V, Alibhai SM. Treatment of constipation in older people. *CMAJ.* 2013;185(8):663-70.
12. Brenner DM, Hu Y, Datto C, Creanga D, Camilleri M. A Randomized, Multicenter, Prospective, Crossover, Open-Label Study of Factors Associated With Patient Preferences for Naloxegol or PEG 3350 for Opioid-Induced Constipation. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(6):954-63.
13. Eichhorn TE, Oertel WH. Macrogol 3350/electrolyte improves constipation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2001;16(6):1176-7.
14. Lyseng-Williamson KA. Macrogol (polyethylene glycol) 4000 without electrolytes in the symptomatic treatment of chronic constipation: a profile of its use. *Drugs Ther Perspect.* 2018;34(7):300-10. Erratum in: *Drugs Ther Perspect.* 2019;35(1):49.
15. Pelham RW, Nix LC, Chavira RE, Cleveland MV, Stetson P. Clinical trial: single- and multiple-dose pharmacokinetics of polyethylene glycol (PEG-3350) in healthy young and elderly subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(2):256-65.