

Ulcus pepticum: bewust niet uitgewerkt

In dit document staan nog niet uitgewerkte contra-indicatiebewakingen waarvoor de gevonden informatie wijst op een nee/nee-bewaking. Voor deze contra-indicatiebewakingen is informatie gezocht n.a.v. aanmelding van nieuwe geneesmiddelenproducten voor de G-Standaard, meldingen vanuit de praktijk, informatie uit nieuwe literatuur of uit bijgewerkte SmPC's. Of er is informatie gezocht bij het updaten van een oudere contra-indicatie. Deze contra-indicatiebewakingen werken we NIET uit. Ze zullen dan ook niet worden opgenomen in de G-Standaard en Health Base Medicatiebewaking.

Geneesmiddel(groep)	Toelichting	Datum uitgewerkt	Datum akkoord werkgroep
Treprostinil	Aanleiding: SmPC Trepulmix (23-02-2023)* Rubriek 4.3 Contra-indicaties Actieve gastro-intestinale ulcus, intracraniele bloeding, gastro-intestinaal letsel of andere gastro-intestinale bloeding. Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Voorzichtigheid is geboden in situaties waarin treprostinil het risico op bloedingen kan vergroten doordat de bloedplaatjesaggregatie wordt geremd (zie rubriek 4.5 en 4.8). Rubriek 4.8 Bijwerkingen Bloedingsvoorvallen Vanwege de effecten van treprostinil op de bloedplaatjesaggregatie kan het risico op bloedingen toenemen, zoals blijkt uit een verhoogde incidentie van epistaxis en gastro-intestinale bloedingen (waaronder gastro-intestinale hemorragie, rectale hemorragie, tandvlesbloeding en melaena) in gecontroleerde klinische onderzoeken naar pulmonale arteriële hypertensie (PAH). *SmPC Remodulin (22-07-2021) en SmPC Treposuvi (02-12-2022) geven vergelijkbare informatie in rubriek 4.3, 4.4 en 4.8. Pubmed: (("Peptic Ulcer"[Mesh] OR "Peptic Ulcer Hemorrhage"[Mesh]) OR (ulcer AND (peptic OR duoden*))) OR (gastrointestinal bleeding[tiab] OR GI bleeding[tiab] OR perforation[tiab])) AND treprostinil	13-05-2024	08-11-2024

	Embase: ('peptic ulcer'/exp OR 'stomach ulcer'/exp) AND treprostinil Geen relevante resultaten. Conclusie: Bewust niet uitwerken (N/N). Er zijn geen aanwijzingen dat treprostinil niet toegepast kunnen worden bij patiënten met een (geschiedenis van) ulcus pepticum.		
Acalabrutinib, ibrutinib, pirtobrutinib en zanubrutinib	Aanleiding: Acalabrutinib, ibrutinib, pirtobrutinib en zanubrutinib zijn allemaal remmers van Bruton's tyrosinekinase (BTK). Voor ibrutinib was al eerder besloten om dit niet verder uit te werken. Naar aanleiding van acalabrutinib is naar alle BTK-remmers gekeken. SmPC Calquence (19-02-2024)* Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Hemorragie Ernstige hemorragische voorvallen waaronder bloeding in het centrale zenuwstelsel en gastro-intestinale bloeding, sommige met fatale afloop, zijn opgetreden bij patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met Calquence als monotherapie en in combinatie met obinutuzumab. Deze voorvallen zijn opgetreden bij patiënten met en zonder trombocytopenie. In het algemeen waren de bloedingsvoorvallen minder ernstige voorvallen zoals blauwe plekken en petechiën (zie rubriek 4.8). Het mechanisme van de bloedingsvoorvallen is onduidelijk. Rubriek 4.8 Bijwerkingen Vaak: gastro-intestinale hemorragie (2,3% als monotherapie en 3,6% als combinatietherapie). SmPC Imbruvica (ibrutinib), Jaypirca (pirtobrutinib), Brukinsa (zanubrutinib) melden in rubriek 4.4 ook gevallen van gastro-intestinale bloedingen. Pubmed: (("Peptic Ulcer"[Mesh] OR "Peptic Ulcer Hemorrhage"[Mesh]) OR (ulcer AND (peptic OR duoden*))) OR (gastrointestinal bleeding[tiab] OR GI bleeding[tiab] OR perforation[tiab])) AND (acalabrutinib OR pirtobrutinib OR zanubrutinib OR ibrutinib) Embase: ('peptic ulcer'/exp OR 'stomach ulcer'/exp) AND (acalabrutinib OR 'pirtobrutinib' OR 'zanubrutinib' OR 'ibrutinib') Er is slechts één studie (casestudie) gevonden. In deze casus ontwikkelde een patiënt met chronische lymfatische leukemie een geperforeerde maagzweer, één maand na het starten van ibrutinib. De auteurs wijzen op een mogelijke associatie tussen ibrutinib en het ontstaan van maagzweren. Conclusie: Bewust niet uitwerken (N/N).	13-05-2024	08-11-2024

	Er zijn geen/onvoldoende aanwijzingen dat acalabrutinib, ibrutinib, pirtobrutinib of zanubrutinib niet toegepast kunnen worden bij patiënten met (een geschiedenis van) ulcus pepticum.		
Avapritinib	Aanleiding: SmPC Ayvakyt (18-04-2024) Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Bloedingen Bij patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST of AdvSM is avapritinib in verband gebracht met een verhoogde incidentie van hemorragische bijwerkingen, waaronder ernstige bijwerkingen zoals gastro-intestinale bloedingen en intracraniele bloedingen. Gastro-intestinale hemorragische bijwerkingen waren de meest gemelde hemorragische bijwerkingen tijdens de behandeling van patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST met avapritinib, terwijl er ook leverbloedingen en tumorbloedingen zijn opgetreden bij GIST-patiënten (zie rubriek 4.8) Rubriek 4.8 Bijwerkingen Vaak: gastro-intestinale bloedingen (inclusief buikbloeding, gastro-intestinale bloeding, bloeding van bovenste deel van maag-darmkanaal, rectale hemorragie, melaena) Pubmed: (("Peptic Ulcer"[Mesh] OR "Peptic Ulcer Hemorrhage"[Mesh]) OR (ulcer AND (peptic OR duoden*))) OR ("gastrointestinal bleeding"[tiab] OR "GI bleeding"[tiab] OR perforation[tiab])) AND avapritinib Embase: ('peptic ulcer'/exp OR 'stomach ulcer'/exp) AND avapritinib Geen relevante resultaten. Conclusie: Bewust niet uitwerken (N/N). Er zijn geen aanwijzingen dat avapritinib niet toegepast kan worden bij patiënten met (een geschiedenis van) ulcus pepticum. Daarnaast wordt avapritinib onder andere gebruikt bij gastro-intestinale stromale tumoren (GIST). Deze aandoening is zelf een risicofactor voor gastro-intestinale bloedingen (1). Een studie vond dat Helicobacter pylori (H. pylori) (oorzaak van ulcus pepticum) vaker voorkomt bij patiënten GIST dan bij patiënten zonder GIST (2). 1. Klachten van een GIST - Patiëntenplatform Sarcomen [website], geraadpleegd 8 mei 2024. 2. Kagihara J., Matsuda B., Young K., Li X., Lao X., Deshpande G, et al. Novel association between Helicobacter pylori infection and gastrointestinal stromal tumors (GIST) in a multi-ethnic population. Gastrointestinal Stromal Tumor. volume 3, 2020.	08-05-2024	08-11-2024
(Fos)levodopa	Aanleiding: SmPC Sinemet (17-01-2024) Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik SINEMET dient voorzichtig te worden toegediend aan patiënten met [...] ulcuslijden (gezien de kans op een bloeding in het bovenste deel van het maag-darmkanaal).	23-9-2024	8-11-2024

	Rubriek 4.8 Bijwerkingen Niet bekend: maag-darmbloeding, ontstaan van duodenumulcus, oraal ongemak SmPC Duodopa intestinale gel (27-10-2023) Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Duodopabehandeling moet met veel voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten met [...] geschiedenis van maagzweren. Gerapporteerde complicaties uit klinische studies en uit post-marketing gegevens, omvatten abces, bezoar, ileus, implantatieplaats erosie / maagzweer, intestinale bloeding, intestinale ischemie, intestinale obstructie, darmperforatie, darminvaginatie, pancreatitis, peritonitis, pneumonie (waaronder aspiratiepneumonie), pneumoperitoneum, postoperatieve wondinfectie en sepsis. Bezoars zijn samengebalde massa's van onverteerd materiaal (zoals niet-verteerde vezels van groente of fruit) in de ingewanden. Vaak zitten bezoars in de maag, maar ze kunnen ook elders in de darmen worden aangetroffen. Een bezoar rond het uiteinde van de jejunale sonde kan aanleiding geven tot een intestinale obstructie of darminvaginatie. Abdominale pijn kan een symptoom zijn van bovengenoemde complicaties. Pubmed: (("Peptic Ulcer"[Mesh] OR "Peptic Ulcer Hemorrhage"[Mesh]) OR (ulcer AND (peptic OR duoden*))) OR (gastrointestinal bleeding[tiab] OR GI bleeding[tiab] OR perforation[tiab])) AND (levodopa OR foslevodopa) Embbase: ('peptic ulcer'/exp OR 'stomach ulcer'/exp) AND (levodopa OR foslevodopa) Er is geen literatuur gevonden die de invloed van (fos)levodopa op verergering of ontstaan van ulcus pepticum onderzocht. Er zijn wel studies die beschrijven dat <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) (oorzaak van ulcus pepticum) vaker voorkomt bij patiënten met de ziekte van Parkinson (ZvP) dan bij patiënten zonder ZvP. Daarnaast heeft een <i>H. pylori</i>-infectie mogelijk invloed op de absorptie van levodopa, met als gevolg vertraagde piekplasmaspiegels van levodopa en een toename van de bewegingsstoornissen ("off periodes") (1,2). Gastro-intestinale bijwerkingen zoals intestinale bloedingen zijn daarnaast gemeld bij Duodopa intestinale gel. Dit zijn echter complicaties ten gevolge van de toedieningsvorm. 1. Camci G en Oguz S. Association between Parkinson's Disease and <i>Helicobacter Pylori</i>. J Clin Neurol 2016;12(2):147-150 2. Pfeiffer RF et al. Clinical implications of gastric complications on levodopa treatment in Parkinson's disease. Parkinsonism and Related Disorders 2020;76:63-71 Conclusie: Bewust niet uitwerken (N/N). Er zijn geen aanwijzingen dat (fos)levodopa de klachten van ulcus pepticum verergert of leidt tot een recidief van ulcus pepticum.		
--	---	--	--

Checkpointinhibitors	Aanleiding: Deskundige herkent het optreden van erosieve gastritis en ulcers als zeldzame bijwerkingen van checkpointinhibitors die niet goed reageren op behandeling met een PPI. SPC: De SPC's van de checkpointinhibitors nivolumab, cemiplimab, relatlimab en pembrolizumab vermelden enige vorm van aantasting van maag en/of duodenum als 'soms tot zelden' optredende bijwerking. Bij ipilimumab treden deze bijwerkingen 'vaak' op en wordt aangeraden om bij ernstige GI-symptomen behandeling te staken. Bij de overige checkpointinhibitors wordt geen vermelding gemaakt van dergelijke bijwerkingen (atezolizumab, avelumab, durvalumab, tremelimumab). Pubmed: zie kader voor uitgebreide zoekterm Verschillende studies beschrijven dat gastro-intestinale bijwerkingen zijn opgetreden met vergelijkbare incidentie als vermeldt in de SPC's. Er is geen enkele studie die benoemt dat patiënten met een ulcus in de voorgeschiedenis hier een groter risico op hebben dan de gewone populatie. Conclusie: Niet verder uitwerken: het gaat om een soms optredende bijwerking waarbij er geen bewijs is dat patiënten met een voorgeschiedenis van ulcus hier een grotere kans op hebben. Daarnaast worden oncolytica geprotocolleerd toegepast en gedoseerd tot onaanvaardbare toxiciteit en zullen deze bijwerkingen daardoor gemonitord worden.	5-6-2024	8-11-2024
Bromelaïnen	Aanleiding: SmPC Nexobrid (22-08-2022) <u>Rubriek 4.4</u> Coagulopathie Een vermindering van trombocytenaggregatie en fibrinogeenspiegels in plasma, en een matige stijging van de partiële tromboplastine- en protrombinetijd zijn gemeld in de literatuur als mogelijke effecten na orale toediening van bromelaïne. In-vitro- en diergegevens doen vermoeden dat bromelaïne ook fibrinolyse kan bevorderen. Tijdens de klinische ontwikkeling van dit geneesmiddel wees niets op een verhoogde bloedingsneiging of bloeding op de plaats van debridement. De behandeling mag niet worden gebruikt bij patiënten met bloedstollingsstoornissen die niet onder controle zijn. Deze moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die een therapie met antistollingsmiddelen ondergaan of met andere geneesmiddelen die de bloedstolling beïnvloeden, en bij patiënten met een laag aantal trombocyten en een verhoogd risico op bloedingen als gevolg van andere oorzaken, bijvoorbeeld peptische ulcera en sepsis. Patiënten moeten worden gecontroleerd op mogelijke verschijnselen van afwijkende bloedstolling en bloedingsverschijnselen. Zoektermen:	14-11-2022	04-04-2023

	Pubmed (08-11-2022): (peptic ulcer) AND bromelains Embase (08-11-2022): ('peptic ulcer'/exp OR 'peptic ulcer') AND ('bromelain'/exp OR bromelain) Geen relevante resultaten Conclusie: Bewust niet uitwerken. Ondanks dat peptische ulcera als waarschuwing worden genoemd in de SmPC van bromelaïnen, kan dit niet worden onderbouwd met de beschikbare literatuur.		
Tasonermine	Aanleiding: SmPC 4.3 Contra-indicaties Recent doorgemaakte of actieve ulcus pepticum Pubmed (ulcus) AND (tasonermin) Geen hits. Conclusie Ulcus lijkt een bijwerking te zijn bij een middel die in principe enkel een lokale toediening kent. Geringe mate van systemische absorptie is mogelijk, maar het blijkt uit literatuur niet onderbouwd te kunnen worden.	30-07-2022	20-10-2022
Doxylamine/pyridoxine	SPC Xonvea, rubriek 4.4: Xonvea heeft anticholinergische eigenschappen, waardoor het met voorzichtigheid dient te worden gebruikt bij patiënten met: astma, een verhoogde oogdruk, nauwekamerhoekglaucoom, een stenose veroorzakende maagzweer, pyloroduodenale obstructie en blaashalsobstructie. Pubmed: zoekterm: (gastric ulcer) AND (doxylamine OR pyridoxine) (stenos* OR ulcer*) AND (oesophagus) AND (doxylamine OR pyridoxine) Geen relevante artikelen.	12-08-2020	26-10-2020