

Slok darmstenose: mycopenolzuur

7181

MMF=mycopenolaat mofetil
MD = maagdarm

Datum literatuursearch: 27-01-2020

CONCLUSIE

Dit is geen contra-indicatie. Er is onvoldoende bewijs dat mycopenolaat mofetil (MMF) daadwerkelijk schade aan de slokdarm veroorzaakt, terwijl het middel sinds 1995 in de handel is. Er zijn slechts twee case-reports die beschrijven dat slokdarmschade optrad tijdens MMF-gebruik en dat na staken van MMF de klachten verbeterden [Liu 2018, Zhao 2014, Nguyen 2009]. Daarentegen toonde een studie aan dat klachten aan de slokdarm niet significant vaker aanwezig waren bij MMF-gebruik dan bij controles [Nguyen 2009].

Tot slot waarschuwt de SmPC voor het gebruik van MMF bij patiënten met een aandoening aan het spijsverteringskanaal, omdat MMF geassocieerd zou zijn met een verhoogde incidentie van bijwerkingen aan het spijsverteringskanaal.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

In de onderstaande studies wordt geen duidelijk mechanisme genoemd. Parfitt et al. verklaart de slokdarmschade door de fysisch-chemische eigenschappen van MMF, waardoor lokale irritatie/schade kan ontstaan. Er zijn volgens deze studie echter aanwijzingen dat gecoate tabletten ulceratie niet voorkomen. Het is niet duidelijk of de gebruikelijke interventies (medicatie innemen met voldoende vloeistof, rechtopstaande positie, orale toedieningsvorm vermijden) deze bijwerking tegen zullen gaan.

PICO

P(atient)	Patiënten met slokdarmstenose
I(ntervention)	Mycophenolaat mofetil gebruik
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Verergering van de slokdarmstenose en/of ontstaan van slokdarmklachten

PUBMED

Zoekterm: (mycophenolate mofetil) AND (stenos* OR ulcer*) AND (*esophagus)
Geen resultaten

EMBASE

Zoekterm: ('mycophenolate mofetil'/exp OR 'mycophenolate mofetil') AND ('stenosis, occlusion and obstruction'/exp OR 'stenosis, occlusion and obstruction' OR 'ulcer'/exp OR 'ulcer') AND ('esophagus'/exp OR 'esophagus')
Geen resultaten

Voldoet niet aan PICO – Pubmed

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Parfitt JR, Jayakumar S, Driman DK. Mycophenolate mofetil-related gastrointestinal mucosal injury: variable injury patterns, including graft-versus-host disease-like changes. Am J Surg Pathol. 2008 Sep;32(9): 1367-72	Resultaten • Bij 20 patiënten werd een endoscopie van het bovenste deel van het MD-kanaal uitgevoerd; 14 hiervan gebruikten MMF • 3 patiënten, allen MMF in gebruik, hadden slikproblemen • 5 slokdarmbiopten van MMF-gebruikers (n=7) vertoonden esofagitis waarvan 4 erosie of ulceratie vertoonden. Dit t.o.v. 0 cases bij de controls (n=2). Opmerkingen auteurs • De fysisch-chemische eigenschappen van MMF komen overeen met die van NSAID's waardoor lokale schade/irritatie aan het MD-kanaal ontstaat. Vooralsnog lijken gecoate formuleringen geen oplossing te bieden.
Pubmed Nguyen T, Park JY, Scudiere JR, Montgomery E. Mycophenolic acid cellcept and myofortic) induced injury of the upper GI tract. Am J Surg Pathol. 2009 Sep;33(9): 1355-63.	Resultaten • Retrospectief onderzoek • Bij 20 patiënten met MD-klachten die MMF gebruikten (indicatie: orgaantransplantatie) waren digitale bipten aanwezig waarvan er bij 7 patiënten bipten van de slokdarm waren afgenomen. • Er was een controle-groep van 45 cases met MD-klachten. • In totaal hadden (in alle gevallen p>0.05) ○ 3/20 actieve oesofagitis vs. 1/45 controles ○ 1/20 slokdarmerosie vs. 0/45 controles ○ 2/20 slokdarmulceratie vs. 0/45 controles ○ 3/20 reactieve epitheliale veranderingen vs. 19/45 controles • Voor 16 patiënten was follow-up data bekend. In de patiënten waarbij de dosis werd verlaagd of waarin MMF werd gestopt verbeterden de symptomen. In de 6 patiënten waar de dosis gelijk bleef, bleven de symptomen ook gelijk. Er wordt niet gespecificeerd of dit de patiënten met slokdarmklachten betrof. Opmerkingen auteurs • Er was een ruim tijdsinterval tussen het starten met MMF en het ontstaan van MD-klachten (tussen 1 en 10 jaar)
Pubmed Amini M, Ghorbani Abdehgah A, Molavi B, Radmard AR, Ali Askari A. Esophageal Perforation in a Patient With Kidney Transplantation. Iran J Kidney Dis. 2016 Jul;10(4):233-6.	Resultaten • Case report van een 54-jarige vrouw na niertransplantatie • Ontwikkelde een slokdarmperforatie 8 dagen na de transplantatie. • Geneesmiddelen in gebruik: MMF, ciclosporine en prednison Opmerkingen SHB • De slokdarmperforatie kan ook door andere geneesmiddelen, aandoeningen of eerdere endoscopie zijn veroorzaakt.

Voldoet niet aan PICO - Embase:

Embase Liu K, Kia L. Mycophenolate Mofetil-Induced Esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Nov;17(12):e139. doi: 10.1016/j.cgh.2018.05.027 . Epub 2018 May 29. PubMed PMID: 29857144.	Resultaten • Case report van een 65-jarige vrouw na niertransplantatie • Ontwikkelde oesofagitis (ontsteking of irritatie van de slokdarm) 4 weken na de transplantatie. • Geneesmiddelen in gebruik: MMF en tacrolimus • Gebruik van een PPI verbeterde de situatie niet. Na staken MMF verdwenen de klachten compleet.
Embase Zhao Y, Goyal J, Weber F. Refractory esophagitis and mid-esophageal stricture due to mycophenolate mofetil. Am. J. Gastroenterol. 2014; 109: Suppl. 2	Resultaten • Case report van een 46-jarige man na niertransplantatie • Ontwikkelde oesofagitis met stenose over een periode van 6 maanden. • Geneesmiddelen in gebruik: MMF, tacrolimus en prednison • Gebruik van PPI verbeterde situatie niet. • Na staken MMF en na ingreep met ballon verdwenen de oesofagitis en stenose.
Embase Rashti F, Garg S, Gupta E, Gold M. Life-threatening upper gastrointestinal bleeding induced by mycophenolate mofetil. Am. J. Gastroenterol. 2013; 108 Suppl. 1	Resultaten • Case report van een 71-jarige man, in verleden niertransplantatie en waarschijnlijk vanaf 1995 MMF in gebruik. • Ulcers en plaques in slokdarm en maag • Situatie verbeterde NIET na omzetting naar MSR MMF. Opmerkingen auteurs • Veranderingen aan het epitheel worden toegeschreven aan chronisch MMF-gebruik. Opmerkingen SHB • Ulcers na jaren gebruik van MMF; dit doet afbreuk aan een daadwerkelijk causaal verband. • Onbekend of MMF gestaakt werd en of dit verbetering gaf.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Guideline on Generic Substitution of Immunosuppressive Drugs , Nederlandse Transplantatie Vereniging, april 2011	Geen relevante informatie
Zorggids niertransplantatie , Erasmus MC, December 2018	Aandoening aan de slokdarm worden niet genoemd als bijwerking.

**SPC**

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Cellcept® (Mycofenolaat mofetil) 3/12/2019	4.4 CellCept is in verband gebracht met een toegenomen incidentie van bijwerkingen van het spijsverteringsstelsel, waaronder infrequente gevallen van gastro-intestinale ulceratie, bloedingen en perforatie. Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van CellCept aan patiënten met een ernstige, actieve ziekte van het spijsverteringsstelsel.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	30 maart 2020