

Ulcus pepticum: deferasirox

DFX: deferasirox

DFO: desferrioxamine/deferoxamine

GI: gastro-intestinaal

Datum literatuursearch: 10-07-2024

CONCLUSIE

Wel bewaken.

Ondanks het ontbreken van een mechanisme zijn er diverse case reports beschikbaar die het ontstaan van een of meerdere peptische ulcera bij (monotherapie met) deferasirox beschrijven. Verder bleek uit een retrospectieve cohortstudie dat de incidentie van gastro-intestinale bloedingen bij 133 deferasiroxgebruikers gelijk was aan 2.03 per 10 000 patiëntdagen, al was er geen statistisch significant verhoogd risico. Er zijn geen onderzoeken gedaan of patiënten met een ulcus in de voorgeschiedenis een hoger risico hebben op het heroptreden van een ulcus en bovendien waren de case reports vaak van kinderen wat geen representatieve patiëntpopulatie is voor CI Ulcus. Gezien de ernst van deze bijwerking is bij patiënten met een actief ulcus of patiënten die in het verleden een ulcus hebben gehad een waarschuwing om bij (verergeren van) maagklachten contact op te nemen met de voorschrijver op zijn plaats.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

- Gezien de indicatie van deferasirox zal gebruik vaak onvermijdelijk zijn.
- Er zijn meer case reports beschikbaar over het ontwikkelen van een peptisch ulcus bij kinderen die worden behandeld met deferasirox vanwege ijzerstapeling bij (bèta)thalassemie, deze zijn niet opgenomen vanwege grote gelijkenis met de hieronder beschreven, recentere casussen.

PICO

P(atient)	Ulcus pepticum, actief of in de voorgeschiedenis
I(ntervention)	Deferasirox
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder ulcus (in de voorgeschiedenis))
O(utcome)	Optreden van maagcomplicaties, waaronder ulcus, ulcusbloeding, perforatie en stenose.

Zoektermen:

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 (deferasirox)

EMBASE: ('peptic ulcer'/exp OR 'peptic ulcer') AND ('deferasirox'/exp OR 'deferasirox') AND [humans]/lim

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van deferasirox op het ontstaan van een ulcus perforatie.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Huang WF, Chou HC, Tsai YW, Hsiao FY. Safety of deferasirox: a retrospective cohort study on the risks of gastrointestinal, liver and renal events. <i>Pharmacoepidemiol Drug Saf.</i> 2014 Nov;23(11):1176-82. Retrospectieve cohort studie	Resultaten - Een nationale databasestudie in Taiwan waarin de incidentie van GI-bloedingen bij 133 deferasiroxgebruikers hoger bleek (gemiddelde leeftijd 59.09 ±21.72 jaar); DFX 2.03 per 10 000 patiëntdagen t.o.v. 3507 desferrioxaminegebruikers, de conventionele behandeling (gemiddelde leeftijd 57.97 ±17.75 jaar); DFO 1.50 per 10 000 patiëntdagen. - Het risico op GI-bloedingen bij DFX-gebruikers bleek niet statistisch significant verhoogd (adjHR 1.03, 95%CI 0.61–1.74) t.o.v. DFO-gebruikers. - In het model waarin GI-bloedingen het eindpunt waren, is gecorrigeerd voor maagzweren, peptisch ulcus, slokdarmulcus, alcoholgerelateerde ziekten, ziekenhuisopnamedagen en relevant medicatiegebruik, inclusief NSAID's, aspirine, steroïden, antibiotica, orale anticoagulantia, SSRI's, maagbeschermende middelen, H. pylori eradicatortherapie en H2-receptorantagonisten. Opmerkingen auteurs - De data is gebaseerd op ICD-9-CM codes en daardoor konden klachten van patiënten, bijv. GI-afwijkingen of leefstijl, niet worden meegenomen. Opmerkingen SHB - De ICD-9 codes die zijn meegenomen worden beschreven als GI-bloedingen, maar bevatten ook diverse slokdarmaandoeningen, maagulcus, duodenumulcus en peptisch ulcus (locatie ongespecificeerd).
Miyazawa et al. A safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation of deferasirox (Exjade, ICL670) in patients with transfusiondependent anemias and iron-overload: a Phase I study in Japan Klinische trial	Resultaten - Een PK/PD dosis escalatie studie van DFX in 26 patiënten (mediane leeftijd 69.5 jaar) met transfusie afhankelijke anemie en ijzerstapelingsziekte. - De gebruikte doseringen (een half uur voor het ontbijt) waren eerst eenmalig 5, 10, 20 of 30 mg/kg/dag, na een week gevolgd door een 7-daagse behandeling. - Patiënten met ongecontroleerde GI-problemen, zoals diarree, obstipatie of bloedingen werden geëxcludeerd. - DFX werd over het algemeen goed getolereerd en de gerapporteerde bijwerkingen waren infrequent en mild van aard. Er lijkt een dosisrelatie te zijn: bijwerkingen kwamen vooral voor bij doseringen >20 mg/kg/dag. - Bij één patiënt (3.8%) kwamen twee ernstige bijwerkingen voor, waaronder een duodenumulcus. Deze bijwerking ontstond gedurende de 7-daagse behandeling met 30 mg/kg per dag. De bijwerking is mogelijk DFX-gerelateerd, maar deze patiënt had wel al GI-symptomen voor het starten van de studie. - Bij één patiënt in de 5 mg/kg groep werd fecaal occult bloed waargenomen.
Tresa A, Shankar GH, Sarangi BU, Walimbe A. Deferasirox causing duodenal ulcer leading to upper gastrointestinal bleed and hemorrhagic shock in a child with beta-thalassemia major. <i>Indian</i>	Resultaten Een 5-jarige patiënt met transfusie-afhankelijke bètathalassemie major en DFX-behandeling sinds 2-jarige leeftijd (huidige dosering 1dd500 mg; 41.6 mg/kg/dag) presenteerde zich op de spoedeisende hulp met bloedbraken. Na een GI-endoscopie werden in 3 delen van de twaalfvingerige darm ulcera gevonden. In het verleden was er bij het kind geen sprake van GI-symptomen.

J Pharmacol. 2023 Sep-Oct;55(5):335-337. Case report	- De DFX werd voor 2 weken gestaakt en herstart in een formulering met maagsapresistente coating en een lagere dosering, terwijl gedurende 8 weken pantoprazol werd gegeven. Gedurende de follow-up werd DFX goed verdragen. Opmerkingen auteurs - Een H. pylori infectie kan niet worden uitgesloten, omdat er vanwege het bleedingsrisico geen biopsie kon worden genomen. - Gezien de zeldzaamheid en het tijdsbeloop van het ontstaan van ulcera na het gebruik van DFX is er momenteel geen aanbeveling om tegelijkertijd ter preventie een PPI of H2-receptorantagonist toe te voegen.
Alshehri A, Alsinan TA. Perforated duodenal ulcer secondary to deferasirox use in a child successfully managed with laparoscopic drainage: A case report. World J Clin Cases. 2022 Dec 6;10(34):12775-12780. Case report	Resultaten - Een 3-jarige patiënt met bètathalassemie major en DFX-behandeling gedurende langer dan een jaar (4 maanden voor presentatie 1dd 250 mg, huidige dosering 2dd 250 mg) presenteerde zich op de spoedeisende hulp met buikpijn. Sinds de dosisverhoging van de DFX waren er intermitterend klachten van (boven)buikpijn. Er bleek sprake te zijn van een geperforeerde ulcus in de twaalfvingerige darm. - De patiënt kreeg na een operatie parenterale voeding en werd behandeld met breed spectrum antibiotica en maagzuurremmers. Vijf dagen na de operatie werd nog wel een minimale lekkage vanuit het eerste deel van de twaalfvingerige darm geobserveerd. Een week daarna was er geen lekkage meer en werd orale voeding weer begonnen. Bij de 1-maand follow-up was de patiënt goed herstellende. Opmerkingen auteurs - De pathofysiologie van ulcusontwikkeling bij gebruik van DFX is nog onduidelijk, maar wel potentieel levensbedreigend. Opmerkingen SHB - Er wordt niet vermeld of de DFX weer herstart is.
Shakir FTZ, Sultan R, Siddiqui R, Shah MZ, Javed A, Maryam N. Drug-induced duodenal perforation in the paediatric patient with thalassemia major, an unreported side effect of iron- chelating agent: A case report. J Pak Med Assoc. 2022 Jul;72(7):1441-1443. Case report	Resultaten - Een 6-jarige patiënt met thalassemie major en DFX-behandeling sinds 2-jarige leeftijd werd na een week lang klachten aan haar bovenbuik en overgeven doorgestuurd naar een tertiair ziekenhuis, waar een duodenumulcus perforatie werd vastgesteld. - Er werd geen comedicaatie gebruikt, er was geen sprake van eerdere GI-ziekten en geen H. pylori infectie. - De patiënt kreeg na een operatie (ondanks negatieve H. pylori status) triple therapie met omeprazol, claritromycine en metronidazol en bij de 1-maand follow-up was de patiënt klachtenvrij. Opmerkingen auteurs - Er is geen bekende associatie tussen thalassemie major en het ontstaan van een peptisch ulcer. - Er wordt aangeraden om PPI of een antacidum naast DFX te gebruiken om DFX-geïnduceerde ulcusvorming te voorkomen. Opmerkingen SHB - De dosering DFX is niet gespecificeerd. - Er wordt niet vermeld of de DFX weer herstart is.

Zahra A, Ragab A, Al-Abboh H, Ismaiel A, Adekile AD. Perforated Duodenal Ulcer Associated with Deferasirox in a Child with β-Thalassemia Major. Hemoglobin. 2021 Sep;45(5):335-337. Case report	Resultaten - Een 5-jarige patiënt met bètathalassemie major en DFX-behandeling sinds 2,5-jarige leeftijd (startdosering 1dd 250 mg; 16 mg/kg/dag, vervolgd door 20 mg/kg/dag bij oplopende ferritine waarden). Uiteindelijk werd opgehoogd naar 30 mg/kg/dag en presenteerde zij zich op de spoedeisende hulp met ernstige buikpijn, zonder historie van koorts of overgeven. Er werd een ulcusperforatie in het eerste deel van de twaalfvingerige darm vastgesteld. - Er werd geen comedicaatie gebruikt en er was geen sprake van een H. pylori infectie. - Drie maanden na de operatie werden bij een endoscopie milde erythemateuze ronde plekken gezien op de plaats van de genezen ulcus, maar toch werd de DFX herstart (in een filmomhulde formulering) vanwege oplopende ferritine waarden. Gelijktijdig werd gestart met een profylactische dosering van omeprazol 1dd 20 mg, waarna de patiënt geen GI-klachten ervoer. Opmerkingen auteurs - Ulcera in de twaalfvingerige darm komen vaker voor bij kinderen dan in de maag, maar een perforatie daarvan is zeer zeldzaam in deze leeftijdsgroep. - Voornamelijk bij hoge doseringen (30+ mg/kg) DFX zonder filmomhulling moet men bedacht zijn op het ontstaan van een peptisch ulcer. - De filmomhulde formulering bevat niet de hulpstoffen lactose en natrium lauryl sulfaat, die mogelijk bijdragen aan de GI-bloedingen en ulcera van DFX.
Chauhan D, Kilic Y, Segal JP, Patel N, Koizia L. An Unusual Cause of Gastrointestinal Perforation in an Adolescent Patient With Beta-Thalassemia on Deferasirox and SARS-CoV-2 Infection. J Hematol. 2021 Apr;10(2):76-79. Case report	Resultaten - Een 18-jarige patiënt met bètathalassemie major en meer dan 5 jaar DFX-gebruik en SARS-CoV-2 infectie presenteerde zich in het ziekenhuis na 3 dagen buikpijn. - Er was geen sprake van melena (zwarte stoelgang) en bloedbraken. De patiënt gebruikt geen NSAID's of steroïden, rookt niet en er was geen alcohol- en drugsgebruik. - Een laparotomie bevestigde een geperforeerde maagulus en een biopsie toonde ulceratie aan met een negatieve <i>Campylobacter</i>-like organism (CLO) test. - De geperforeerde maagulus werd geopereerd (waarbij een kleine darmobstructie als complicatie volgde) en voor de behandeling van zijn SARS-CoV-2 infectie en gerelateerde klachten (o.a. diep veneuze trombose) werd hij behandeld met vocht, tranexaminezuur, antibiotica, remdesivir, dexamethason en anticoagulantia. - De DFX werd niet gestaakt. Opmerkingen auteurs - Studies tonen aan dat DFX acute zwelling van mitochondriën veroorzaakt, wat uiteindelijk leidt tot orgaantoxiciteit en ontsteking. Bij verschillende kritieke ziekten zoals ischemische perfusieschade treedt mitochondriale zwelling op, dus het gebruik van DFX kan mogelijk hebben bijgedragen aan darmontsteking en perforatie. - IJzerstapeling zelf kan een corrosief effect hebben op het maagdarmkanaal.

	• Er zijn cases gemeld van patiënten die darmperforatie en slokdarmerosies ontwikkelen als gevolg van de snelle replicatie van SARS-CoV-2 in het GI-epitheel, bevestigd door biopsie en virologische analyse van het aangetaste epitheel. • Er kon niet worden vastgesteld wat de oorzaak van de ulcusperforatie was, het DFX-gebruik of de infectie, maar mogelijk was er sprake van een synergistisch effect. Opmerkingen SHB • De dosering DFX is niet gespecificeerd. • De auteurs benoemen dat ijzerstapeling in het bloed een corrosief effect kan hebben op het maagdarmkanaal, maar het artikel dat gerefereerd wordt gaat over een zelfmoordpoging met orale inname van ijzerpreparaten (overdosering). Dit is niet volledig met elkaar te vergelijken. • Het beschreven mechanisme is erg indirect en onzeker.
Jencks D, Kumar A, Borum M. A rare case of deferasirox-induced peptic ulcer disease. American Journal of Gastroenterology 2017 112 Supplement 1 (S1415-) Case report Abstract only	Resultaten • Een 74-jarige patiënt met ijzerstapeling is ter behandeling recent gestart met DFX (er werd per ongeluk vier keer de aanbevolen dosis ingenomen; dosis niet verder gespecificeerd) en presenteerde zich op de spoedeisende hulp met duizeligheid. Na een GI-endoscopie werden meerdere kleine ulcera en 1 grote ulcus in de maag gevonden en ook in de twaalfvingerige darm. Er was geen sprake van bloedingen. • Er werd geen comedicaatie gebruikt en er was geen sprake van een H. pylori infectie. • Er werd gestart met een PPI. Opmerkingen auteurs • Gelijktijdig gebruik van een H2-receptorantagonist of PPI met DFX kan worden overwogen om deze complicatie te voorkomen. Opmerkingen SHB • De dosering DFX is niet gespecificeerd. • Er wordt niet vermeld of de DFX gestaakt is.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
NHG-Richtlijn Preventie van maagcomplicaties door geneesmiddelgebruik	Geen informatie over chelatietherapie/deferasirox.
Richtlijn Bloedtransfusiebeleid, 15-10-2020	Een chronisch transfusiebeleid bij bèta-thalassemie patiënten dient te worden gecomplementeerd met adequate chelatietherapie met als target een gemiddeld ferritine van < 2500 µg/L. Dit voorkomt hartfalen en orgaanschade als gevolg van ijzerstapeling.
NHG-Standaard Anemie, 01-2021	Thalassaemia major gaat wel gepaard met een grote morbiditeit ten gevolge van de ernstige hemolytische anemie en zonder adequate behandeling (transfusies, chelatietherapie en stamceltransplantatie) is de levensverwachting beperkt.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Exjade, 20-11-23	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik <u>Gastro-intestinale aandoeningen</u> Er is melding gemaakt van bovenste gastro-intestinale ulceraties en bloedingen bij patiënten, waaronder kinderen en adolescenten, die deferasirox kregen. Multipiele ulceraties zijn waargenomen bij sommige patiënten (zie rubriek 4.8). Er zijn meldingen geweest van ulcera gecompliceerd door perforatie van het spijsverteringskanaal. Er zijn ook meldingen geweest van fatale gastro-intestinale bloedingen, in het bijzonder bij oudere patiënten met hematologische maligniteiten en/of een verlaagd aantal bloedplaatjes. Artsen en patiënten moeten alert blijven op tekenen en symptomen van gastrointestinale ulceraties en bloedingen tijdens de behandeling met EXJADE. In geval van een gastrointestinale ulceratie of bloeding moet de behandeling met EXJADE worden stopgezet en moet onmiddellijk bijkomend onderzoek en behandeling worden gestart. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die EXJADE innemen in combinatie met stoffen waarvan bekend is dat ze een ulcerogeen vermogen hebben, zoals NSAID's, corticosteroïden of orale bisfosfonaten, bij patiënten die anticoagulantia krijgen en bij patiënten met het aantal bloedplaatjes onder 50.000/mm³ (50 x 10⁹/l) (zie rubriek 4.5). 4.8 Bijwerkingen Maagdarmstelselaandoeningen Soms: Gastro-intestinale bloedingen, maagzweer (waaronder multipiele ulceraties), duodenumzweer, gastritis

*De SPC's van generieke preparaten (o.a. deferasirox Sandoz, Mylan, Aurobindo) waarschuwen op eenzelfde wijze.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	8 november 2024