

Standpunt, versie geaccordeerd op 13 april 2012

Toepassing MESNA bij Cyclofosfamide voor de behandeling van auto-immuunziekten.

Achtergrond

Cyclofosfamide wordt toegepast bij de behandeling van SLE, sclerodermie, ANCA geassocieerde vasculitis en enkele andere auto-immuunziekten. Cyclofosfamide gebruik is geassocieerd met hemorrhagische cystitis en een verhoogde incidentie van blaascarcinoom. Hemorrhagische cystitis is waarschijnlijk een risico voor het krijgen van blaaskanker.

Zowel het optreden van hemorrhagische cystitis als van blaaskanker houden verband met de cumulatieve dosis cyclofosfamide als mede de duur van de behandeling. Cystoscopisch bevestigde hemorrhagische cystitis komt voor bij 12-41% van patiënten die zijn behandeld met minstens **100 gram** cyclofosfamide over een totale behandelperiode van **30 maanden of langer** (een gebruikelijke orale dosering is 150 mg/dag). De incidentie van blaascarcinoom bij deze groepen patiënten was toegenomen met een Odds ratio tussen 3,6 en 100. Anders uitgedrukt is er een risico van 10% na 10 tot 16 jaar orale cyclofosfamide behandeling. Patiënten met blaaskanker kregen allen **>30 gram** cyclofosfamide, met een meerderheid **>100 gram** cumulatief.

Na intermitterende intraveneuze behandeling met cyclofosfamide zijn zeer incidenteel hemorrhagische cystitis en/of blaaskanker beschreven. Dit geldt zeker voor de doseringen die voor reumatologische indicaties wordt toegepast. Doseringen >30 gram worden (vrijwel) nooit bereikt.

MESNA (2-mercapto-ethaansulfonzuur, Uromitexan®) kan het afbraakproduct van cyclofosfamide dat vermoedelijk de blaastoxiciteit veroorzaakt, het acroleïne, inactiveren. Om deze reden is MESNA toegepast in de reumatologie en interne geneeskunde. Bij oncologische indicaties voor cyclofosfamide wordt MESNA echter niet gebruikt (tenzij zeer hoge doseringen worden toegepast). Dit verschil berust niet op rationele gronden. MESNA is beschikbaar als tabletten van 400mg en 600mg en voor intraveneuze toediening (de gebruikelijke doseringsschema's berusten op farmacodynamiek – zie referentie-).

Effectiviteit ter preventie van blaascarcinoom

In diermodellen bleek MESNA effectief bij (zeer) hoge doses cyclofosfamide. Data over bescherming tegen hemorrhagische cystitis bij mensen zijn niet voldoende om toepassing sterk aan te bevelen.

Voor de hand liggende informatie over hyperhydratie, frequent urineren en het advies om oraal cyclofosfamide niet in te nemen voor het slapen gaan, moeten worden gegeven, ook al is er geen formeel bewijs dat daarmee hemorrhagische cystitis en/of blaascarcinoom wordt voorkomen. Oraal Mesna gaf in een studie met langdurige follow-up van Wegener patiënten een lagere incidentie van cystitis (12%) dan twee andere studies waarin MESNA niet werd toegepast. De methoden van follow-up en diverse andere variabelen waren echter niet goed vergelijkbaar

Richtlijnen

Er kan met de huidige gegevens geen evidence based richtlijn betreffende de toepassing van MESNA gegeven worden.

De American Society for Clinical Oncology adviseert GEEN routinematig gebruik van MESNA bij cyclofosfamide (op grond van de lage incidentie van hemorrhagische cystitis met standaard doseringen). Uitzondering is gebruik van hoge doseringen (50 mg/kg of 750 mg/m²) cyclofosfamide.

Ook de BSR stelt dat MESNA "should be considered" bij patiënten die cyclofosfamide iv krijgen. De EULAR geeft sterker advies om MESNA preventief toe te passen bij pulse cyclofosfamide gebruik. In de Lupus consensus guidelines wordt geen advies vermeld. Tekstboeken geven meestal een aanbeveling om wel MESNA te geven.

Conclusie

Er zijn indirecte aanwijzingen voor de effectiviteit van MESNA ter preventie van blaascarcinoom (dierstudies en oncologische studies met zeer hoge doses ifosfamide of cyclofosfamide). Deze studies betreffen vooral de orale toepassing van cyclofosfamide en MESNA.

Het is gepast om bij hogere en met name (te verwachten) hogere cumulatieve dosering van cyclofosfamide de toepassing van MESNA te overwegen. Daarbij moet een hoge cumulatieve dosering gelezen worden als ≥ 30 gram.

Er is onvoldoende bewijs dat MESNA een effectief preventief middel is, en ook geen bewijs dat het onwerkzaam is.

Gezien onduidelijkheid over risks en benefits mogen de meningen van patiënt en arts sterk meespelen in het besluit tot het al of niet geven van MESNA bij cyclofosfamide gebruik (verwoord in de aanbeveling "to consider" use of MESNA).

Aanbevelingen

- 1) Leg voor de start van behandeling met cyclofosfamide aan een patiënt uit dat er een associatie met hemorrhagische blaasontsteking en blaaskanker is, maar dat een verhoogd risico met in de reumatologie toegepaste doseringen nooit is aangetoond en dat het bewijs voor beschermende effecten van Mesna bij reumatische ziekten niet sterk is
- 2) Aanvullende aspecten ter overweging:
 - a. De kosten van Mesna (30 tabletten € 132,-: wordt niet vergoed in het GVS)
 - b. Het ongemak van een complex doseringsschema
 - c. Het vermogen om hydratatie te verdragen
 - d. De totale cumulatieve dosis cyclofosfamide
- 3) Bespreek het belang van hydratatie, Blaaslediging en het vermijden van inname van oraal cyclofosfamide voor de nacht
- 4) Bij een eerste kuur cyclofosfamide i.v. volgens het Eurolupus schema kan Mesna worden weggelaten
- 5) Bij "vervolgkuren" cyclofosfamide i.v. volgens het Eurolupus schema, oraal cyclofosfamide of hogere doses cyclofosfamide i.v. voor systemische vasculitis of lupus CNS aantasting of -nephritis (cumulatief $\pm 12-15$ gram): overweeg om Mesna aan te bevelen

Deze aanbeveling is gebaseerd op een uitvoerige review van dit onderwerp van Monach, Arnold en Merkel: Incidence and Prevention of Bladder Toxicity From Cyclophosphamide in the Treatment of Rheumatic Diseases. A Data-Driven Review. Arthritis Rheumatism 2010 vol. 62, pp 9-21

Auteurs: H.J. Bernelot Moens en R.H.W.M. Derksen