



Angineuze klachten bij het gebruik van fluorouracil en capecitabine

Pijn op de borst kan een stopteken zijn

E.G. Kaouass
A. Kustura
D.M. Hoebe
J. Labadie
J.H.M. Schellens

Een van de ernstigste bijwerkingen van fluorouracil en zijn prodrug capecitabine is cardiotoxiciteit. In dit artikel wordt een kort overzicht gegeven van de literatuur die gedurende de laatste jaren gepubliceerd is over cardiotoxiciteit bij het gebruik van deze oncolytica.

Fluorouracil is al sinds 1957 op de markt en is een essentieel geneesmiddel bij de behandeling van verschillende tumoren. Fluorouracil wordt voornamelijk gebruikt tegen kwaadaardige tumoren in het colorectale gebied, de borst en het hoofdhalsgebied [1]. Fluorouracil is een antimetabool die ingrijpt in de S-fase (synthesefase: DNA-replicatie) van de celdeling en dat werkt als volgt: de actieve metabool 5-fluorodeoxyuridinemonofosfaat veroorzaakt niet-specifieke remming van het enzym thymidylaat synthetase, wat uiteindelijk leidt tot DNA-fragmentatie en celdood.

Een van de ernstigste bijwerkingen van het oncolyticum fluorouracil is cardiotoxiciteit en dan met name plotselinge hartdood. Ook andere (ernstige) cardiale bijwerkingen zijn gedocumenteerd na het intraveneuze gebruik van fluorouracil, zoals myocardinfarct, acuut longoedeem, supraventriculaire en ventriculaire ritmestoornissen en plotselinge hartdood [2]. Fluorouracil wordt uitsluitend in de kliniek via intraveneuze route toegediend.

Tegenwoordig zijn er ook orale preparaten beschikbaar die via metabolisme in het lichaam worden omgezet

naar fluorouracil. De orale vorm heeft een aantal voordelen ten opzichte van de intraveneuze toediening, zoals een toename van het gebruiksgemak voor de patiënt. Tevens is de behandeling minder kostbaar dan fluorouraciltherapie die in het ziekenhuis plaatsvindt [3]. Capecitabine behoort tot een nieuwe klasse van orale fluoropyrimidinen en wordt steeds vaker door de apotheek afgeleverd. Capecitabine en fluorouracil blijken een vergelijkbare cardiotoxiciteit te bezitten. Hierdoor is het van belang dat zowel de apotheker als de patiënt daarop verdacht is.

Case reports

In de literatuur zijn verschillende *case reports* gedocumenteerd over de bijwerking angineuze klachten bij het gebruik van fluorouracil en capecitabine [2, 4-13]. De patiënten in deze casussen kregen fluorouracil of capecitabine alleen, of fluorouracil of capecitabine in combinatie met andere cytostatica. Bij gebruik van capecitabine en fluorouracil is zowel bij patiënten met (n = 6) als patiënten zonder (n = 10) cardiovasculaire voorgeschiedenis de bijwerking angineuze klachten gerapporteerd.

De Bruijne e.a. constateerden dat de angineuze klachten weer verschijnen vanaf ongeveer 58 uur nadat de fluorouraciltherapie opnieuw is gestart. Dit werd

*Pijn op de borst manifesteerde zich
36 tot 72 uur na start van capecitabine en
24 tot 98 uur na start van fluorouracil*

twee jaar later ook in een studie beschreven [6]. In twee andere casussen blijken ook bij herhaalde toediening van capecitabine de angineuze klachten binnen 31 tot 51 uur te verschijnen [10, 13]. Kuppens e.a. beschrijven drie patiënten die na gebruik van capecitabine cardiale bijwerkingen vertonen. Opmerkelijk is dat één van die patiënten overleed aan de gevolgen van een hartinfarct na gebruik van capecitabine.

Uit ons literatuuronderzoek blijkt dat pijn op de borst het meest voorkomende symptoom is. De pijn op de borst manifesteerde zich 36-72 uur na start van de capecitabinetherapie en 24-98 uur na start van de fluorouraciltherapie. Deze klachten verdwenen binnen twee dagen nadat de medicatie met capecitabine werd gestaakt [13]. Nadat de cardiotoxiciteit werd geconstateerd werd de therapie direct gestopt.

In de meeste casussen werden de angineuze klachten vervolgens succesvol behandeld met nitraten, calciumantagonisten en bètablokkers.

Klinische studies

Om inzicht te verkrijgen in het verschil in incidentie van cardiale bijwerkingen zijn twee gerandomiseerde klinische studies met orale capecitabine bestudeerd en vergeleken met een grote klinische studie met fluorouracil [14]. De resultaten vertonen zowel bij capecitabine- als fluorouraciltherapie een incidentie aan cardiale bijwerkingen van 3%. Daarnaast bleken vier

patiënten (0,7%) in de fluorouracilstudie ernstige en/of levensbedreigende cardiale bijwerkingen te ontwikkelen. In de capecitabinegroep bleken vijf patiënten (0,8%) deze symptomen te ontwikkelen. In elke groep overleed een patiënt aan de gevolgen van cardiale toxiciteit.

WHO-gegevens

In de database van de WHO worden meldingen van vermoedelijke bijwerkingen uit circa 70 landen verzameld [15]. Met behulp van statistische technieken kan worden gekeken of een bepaalde associatie tussen een geneesmiddel en een bijwerking relatief vaker voorkomt in de databank dan associaties tussen alle andere geneesmiddelen en bijwerkingen (de referentie-groep). Dit is het geval wanneer de ondergrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI₉₅) van de *reporting odds ratio* (ROR) boven 1 ligt. In figuur 1 zijn de ROR's van cardiale bijwerkingen op respectievelijk fluorouracil en capecitabine weergegeven. Voor angineuze klachten is de ROR bij het gebruik van capecitabine 9,26 (BI₉₅ 6,01-14,26) en van fluorouracil 9,07 (BI₉₅ 7,56-10,90). De cardiotoxiciteit van fluorouracil en capecitabine lijkt op grond van de gegevens in de figuur niet wezenlijk te verschillen.

Door het ontbreken van prescriptiegegevens en door onderrapportage kan van deze ROR geen incidentie of kans op het optreden van de bijwerkingen worden afgeleid.

Beschouwing

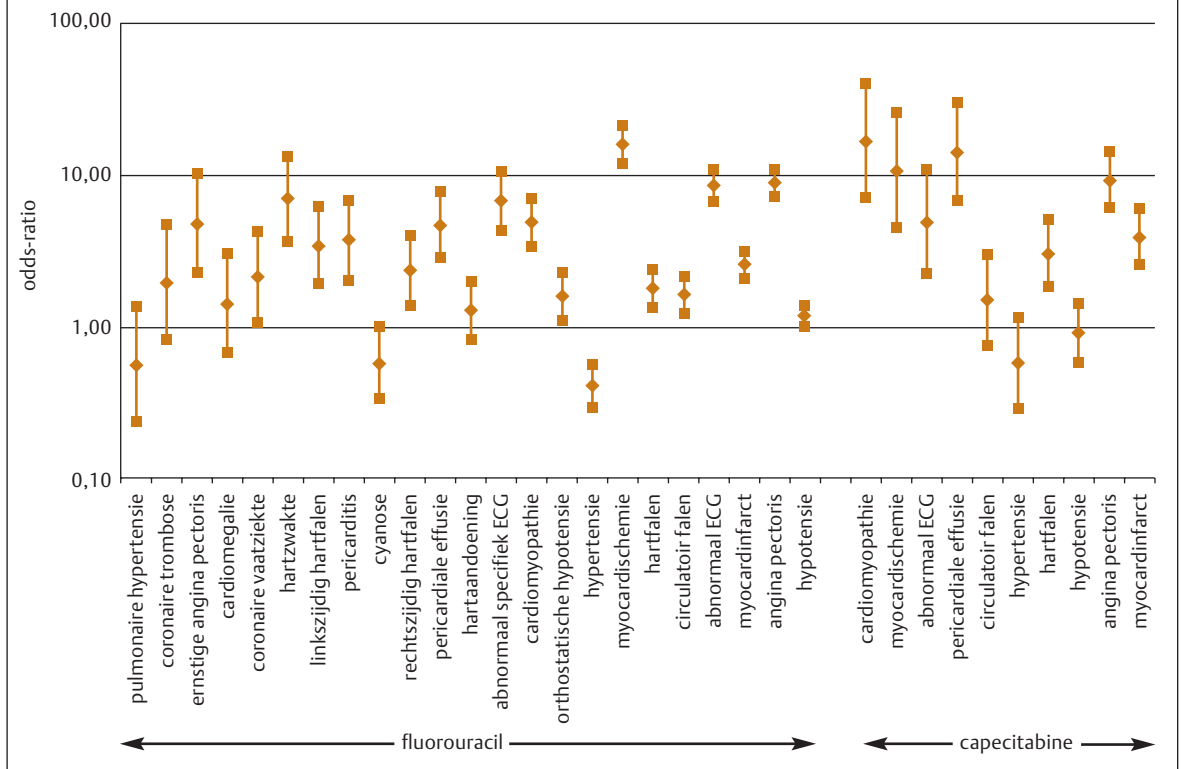
In de literatuur is de cardiotoxiciteit van capecitabine en fluorouracil bij verscheidene patiënten gedocumenteerd [2, 4-13]. Angineuze klachten blijken bij beide geneesmiddelen meestal binnen twee tot drie dagen vanaf eerste toediening op te treden. De symptomen blijken in veel gevallen na herhaalde toediening weer te verschijnen. Dit duidt erop dat het optreden van symptomen direct gerelateerd is aan het gebruik van capecitabine en fluorouracil. Daarnaast blijkt uit de resultaten dat de cardiale symptomen meestal reversibel zijn. Het ontwikkelen van cardiovasculaire bijwerkingen blijkt meer voor te komen bij continue intraveneuze toediening van fluorouracil dan bij een bolusinjectie van fluorouracil [5, 13]. ➔

Kernpunten

- Een van de ernstigste bijwerkingen van het oncolyticum fluorouracil is cardiotoxiciteit, met name plotselinge hartdood.
- Ernstige complicaties en met name hartdood zijn ook gedocumenteerd na gebruik van het orale analogon capecitabine.
- Pijn op de borst manifesteert zich binnen twee tot drie dagen na start van capecitabine en verdwijnt binnen twee dagen nadat de therapie is gestaakt.
- Het is van belang dat arts en apotheker de patiënt informeren over deze mogelijke bijwerking.

Figuur 1

REPORTING ODDS RATIO'S MET 95%-BETROUWBAARHEIDSINTERVALLEN VAN CARDIALE BIJWERKINGEN VAN FLUOROURACIL EN CAPECITABINE ZOALS GEMELD BIJ DE WHO [15]



Uit dit literatuuroverzicht blijkt dat zowel patiënten met als patiënten zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis de bijwerking angineuze klachten kunnen krijgen. Hieruit is af te leiden dat een historie van hart- en vaatziekten geen voorwaarde hoeft te zijn voor het ontwikkelen van pijn op de borst. Verder blijkt uit een studie dat van de 1083 patiënten die zijn behandeld met fluorouracil over een periode van tien jaar, bij 4,5% van de patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis en bij 1,1% van de patiënten zonder een cardiovasculaire voorgeschiedenis pijn op de borst ontstond ($p < 0,01$) [16]. Dit duidt erop dat patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis een grotere kans hebben op het ontwikkelen van cardiale bijwerkingen.

De resultaten van diverse klinische studies laten zien dat de incidentie van het ontstaan van cardio-toxiciteit bij gebruik van orale capecitabine en continue intraveneuze toediening van fluorouracil vergelijkbaar is. Deze constatering blijkt gesteund te worden door de WHO-gegevens. Tevens blijkt uit de WHO-database dat cardiovasculaire bijwerkingen zoals hartfalen, ECG-afwijkingen en cardiomyopathie relatief vaak worden gemeld bij patiënten die met capecitabine en fluorouracil worden behandeld. Verder zijn er incidenteel patiënten overleden aan de complicaties van capecitabinetherapie. Hierdoor moet de patiënt bij het ontstaan van pijn op de borst onmiddellijk stoppen met het gebruik van capecitabine. Verder is het van belang dat de zorgverleners rekening houden met mogelijke cardiale bijwerkingen bij het gebruik van orale capecitabine.

Conclusie

Dit onderzoek laat zien dat, hoewel de incidentie van de cardiale bijwerkingen laag is, het gebruik van capecitabine en fluorouracil kan leiden tot ernstige complicaties als myocardinfarct en cardiaal overlijden. Het is daarom van belang dat de patiënt op de hoogte is van de mogelijkheid dat angineuze klachten ontstaan. Verder is het belangrijk dat de patiënt weet welke stappen hij moet nemen om verdere complicaties te vermijden. Op dit punt speelt de apotheker naast de arts een belangrijke rol. Het is belangrijk dat de apotheker de

Bij het ontstaan van pijn op de borst moet de patiënt onmiddellijk stoppen met capecitabine

patiënt informeert over de mogelijke bijwerking van pijn op de borst, eventueel uitstralend naar de linkerarm. Verder moet de patiënt na het opmerken van angineuze klachten onmiddellijk stoppen met de inname van capecitabine, contact opnemen met de huisarts en voor observatie doorverwezen worden naar het ziekenhuis. De patiënt moet daar met behulp van hartmonitoring onderzocht worden en zo nodig medicamenteus behandeld worden tot de symptomen verdwijnen ●

VERANTWOORDING

Dit manuscript werd bewerkt in het kader van het onderwijs in de Geneesmiddelen toxicologie tijdens het vijfdejaarsblok Patiënt en Complexe Medicatie, Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht.

E.G. Kaouass, A. Kustura en D.M. Hoebe zijn student aan de Faculteit Farmaceutische Wetenschappen van de Universiteit Utrecht. Zij hebben een gelijkwaardige bijdrage geleverd aan de totstandkoming van dit artikel.

J. Labadie is als arts verbonden aan het Nederlands Bijwerkingen-centrum Lareb te 's-Hertogenbosch en analyseerde de WHO-gegevens.

J.H.M. Schellens is internist in het Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis te Amsterdam en verbonden aan de Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, Disciplinegroep Biomedische Analyse van de Universiteit Utrecht.

Correspondentie kan worden gericht aan drs. E.G. Kaouass, Nijenheim 81-29, 3704 TC Zeist, e-mail e.g.kaouass@students.uu.nl.

Dit artikel is verzorgd door redacteur Johan Klein Haneveld.

LITERATUUR

- 1 Baerlocher GM, Beer JH, Owen GR, et al. The anti-neoplastic drug 5-fluorouracil produces echinocytosis and affects blood rheology. *Br J Haematol.* 1997;99:426-32.
- 2 McGlinchey PG, Webb ST, Campbell NPS. Case report: 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity mimicking myocardial infarction: a case report. *BMC Cardiovasc Dis.* 2001;1:1-3.
- 3 Jansman FGA, Postma MJ, Van Hartskamp D, et al. Cost-benefit analysis of capecitabine versus 5-fluorouracil/leucovorin in the treatment of colorectal cancer in the Netherlands. *Clin Ther.* 2004;26(4):579-89.
- 4 De Bruijne ELE, Bonapart IE, Kerker JP, et al. Cardiotoxicity as an adverse effect of 5-fluorouracil. *Eur J Int Med.* 1999;10:49-52.
- 5 Shoemaker LK, Arora U, Rocha Lima CM. 5-Fluorouracil-induced coronary vasospasm. *Cancer Control.* 2004;11(1):46-9.
- 6 Tutkun A, Inan S, Caymaz O, et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil: two case reports. *Auris Nasus Larynx.* 2001;28:193-6.
- 7 Cianci G, Morelli MF, Cannita K, et al. Prophylactic options in patients with 5-fluorouracil-associated cardiotoxicity: short communication. *Br J Cancer.* 2003;88:1507-9.
- 8 Rastogi N, Chag M, Ayyagari S. Myocardial ischemia after 5-fluorouracil chemotherapy. *Int J Cardiol.* 1993;42:285-7.
- 9 Schnetzler B, Popova N, Sappino AP, et al. Coronary spasm induced by capecitabine. *Ann Oncol.* 2001;12:723-5.
- 10 Wasif Saif M, Quinn MG, Thomas RR, et al. Cardiac toxicity associated with capecitabine therapy: case report. *Acta Oncol.* 2003;42(4):342-4.
- 11 Frickenhofen N, Beck FJ, Jung B, et al. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil: clinical case. *Ann Oncol.* 2002;13:797-801.
- 12 Bertoline A, Flumano M, Fusco O, et al. Acute cardiotoxicity during capecitabine treatment: a case report. *Tumori.* 2001;87:200-6.
- 13 Kuppens IELM, Boot H, Beijnen JH, et al. Capecitabine induces severe angina-like chest pain. *Ann Intern Med.* 2004;140:494-5.
- 14 Van Cutsem E, Hoff PM, Blum JL, et al. Incidence of cardiotoxicity with the oral fluoropyrimidine capecitabine is typical of that reported with 5-fluorouracil [letters to the editor]. *Ann Oncol.* 2002;13:484-5.
- 15 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb uit de WHO-UMC Bijwerkingen database, Uppsala, Zweden.
- 16 Hartshorn EA. Drug interactions and reactions update: fluorouracil cardiotoxicity. *Ann Pharmacother.* 1994; 28:374-8.

**INFLIXIMAB BIJ VROEGE REUMA**

Infliximab gecombineerd met methotrexaat remt de progressie van gewrichtsschade bij patiënten met reumatoïde artritis in een vroeg stadium. Dit blijkt uit een subanalyse van de studie Anti-TNF Therapy in RA with Concomitant Therapy (ATTRACT) [*Ann Rheum Dis* 2004;63:149-55]. 82 patiënten in deze studie hadden korter dan drie jaar reumatoïde artritis. Hun ziekte was actief, hoewel ze wekelijks minstens 12,5 mg methotrexaat kregen. De patiënten waren verdeeld in vijf groepen. De eerste groep kreeg elke vier weken placebo-infusies, de andere groepen kregen infliximabinfusies in verschillende doseringen. Van 61 patiënten kon men de röntgenfoto's analyseren. De patiënten die alleen methotrexaat kregen vertoonden een duidelijke progressie van de gewrichtsschade. Deze was significant minder in alle andere groepen en kwam overeen met de behaalde resultaten in de gehele studie. Ook de laagste dosering infliximab (3 mg/kg per acht weken) had dit effect. "De combinatie van methotrexaat en infliximab is een doorbraak", zegt onderzoeker F.C. Breedveld in een persbericht van fabrikant Schering-Plough. "Iets wat de destructiecomponent voorkomt."

