



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Fluoropyrimidines (5-Fluorouracil, capecitabine, tegafur)

Algemeen

Fluorouracil is een cytostaticum dat valt onder de groep Pyrimidine-antagonisten. Fluorouracil is zelf niet actief, maar wordt omgezet in verschillende actieve en inactieve metabolieten. De actieve cytotoxische metabolieten 5-fluoro-uridine en 5-fluorodoxyuridine zorgen voor remming van het enzym thymidylaatsynthetase. Dit leidt tot DNA-fragmentatie en celdood.

Fluorouracil is een veelgebruikt cytostaticum bij mammacarcinoom en colorectaal carcinoom, maar is geregistreerd voor verscheidene soorten tumoren, waaronder maag - en oesophaguscarcinoom.

Capecitabine en tegafur (beiden orale pro-drug van 5-FU) worden ook meegenomen in deze monografie.

Preparaten:

Fluorouracil, 5-FU, 5-fluoro-uracil.

Efudix® crème bevat ook fluorouracil, maar wordt in deze monografie buiten beschouwing gelaten.

Capecitabine, Xeloda®.

Tegafur, Teysuno®, S-1 (combinatiepreparaat met tegafur/gimeracil/oteracil).

Toxische dosis

Toxiciteit is sterk afhankelijk van het toedieningschema, waarbij de inloopsnelheid, (cumulatieve) dosering, duur van de behandeling (aantal cycli bij parenterale toediening) en toedieningsweg bepalend zijn. Indien 5-FU sneller inloopt dan wordt geadviseerd of als er een te hoge dosis wordt toegediend, raakt het enzym dihydropyrimidinedehydrogenase (DPD) verzadigd. Hierdoor wordt het nog aanwezige 5-FU compleet omgezet in de actieve metabolieten. Dit in plaats van de normale metabolisering waarbij slechts 20% wordt omgezet in de actieve cytotoxische metabolieten 5-fluoro-uridine en 5-fluorodoxyuridine. Een te hoge concentratie van 5-FU en de actieve metabolieten kan leiden tot toxiciteit en mortaliteit.

Een te hoge of snelle toediening van 5-FU zorgt voor een vergelijkbaar metabolisme dat optreedt bij een DPD-deficiëntie.

Ook voor capecitabine en tegafur geldt dat een overdosering leidt tot een verzadiging van het DPD enzym en hiermee een verhoogde toxiciteit. Voor capecitabine en tegafur is echter geen toxische dosis vastgesteld.

Kinetiek

Absorptie



Fluorouracil wordt intraveneus toegediend. Absorptie n.v.t.

Capecitabine en tegafur worden na orale toediening snel en bijna volledig geabsorbeerd.

Gelijktijdige inname van voedsel vermindert en vertraagt de absorptie.

Cmax van capecitabine = 1,5 uur

Cmax van 5-FU (na toediening van capecitabine) = 2 uur

Cmax van tegafur = 0,5 uur

Cmax van 5-FU (na toediening van tegafur) = 2 uur

Verdelingsvolume

Fluorouracil: 0,12 l/kg. Het passeert de bloed-hersenbarrière.

Capecitabine: Het overgrote deel wordt snel omgezet in Fluorouracil.

Tegafur: ongeveer 59 l. Echter, het overgrote deel wordt snel omgezet in Fluorouracil.

Eiwitbinding

Fluorouracil: De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 10%.

Capecitabine: De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 55%.

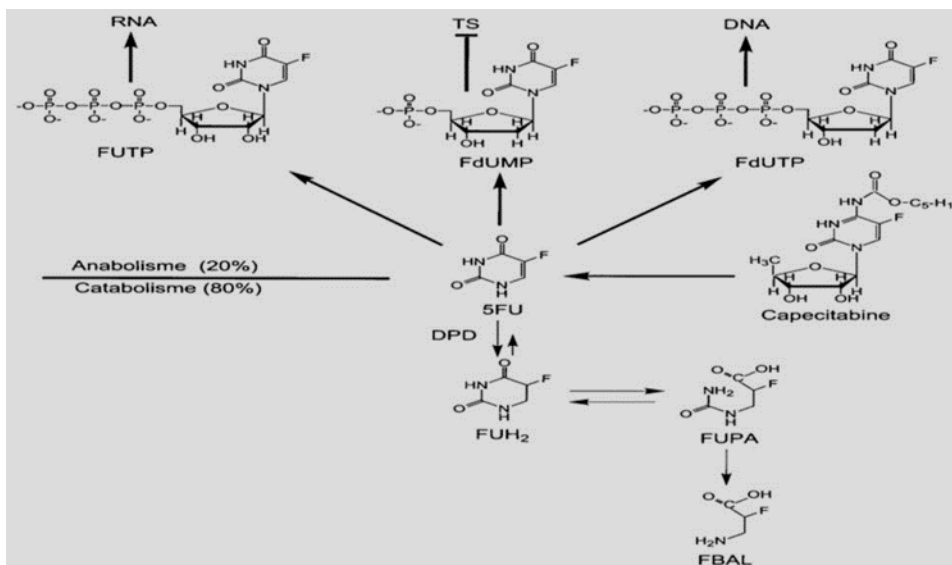
Tegafur: De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 52%.

Metabolisme

Fluorouracil is een prodrug en wordt omgezet in zowel actieve als niet actieve metabolieten. De omzetting naar niet-actieve metabolieten gaat via DPD. Zie figuur 2 voor het metabolisme.

Capecitabine en tegafur zijn orale pro-drugs van fluorouracil.

Tegafur wordt in de lever voornamelijk door CYP2A6 omgezet in tot het actieve 5-FU.



Figuur 2: Metabolisme van Fluorouracil (5-FU). [9]



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Eliminatie

Fluorouracil:

< 10% wordt onveranderd met de urine uitgescheiden. De rest wordt omgezet in metabolieten.
Hiervan wordt 60-90% uitgescheiden via de longen (CO₂) en de rest via urine.

Capecitabine:

Het overgrote deel wordt omgezet in fluorouracil. Ongeveer 3% wordt onveranderd uitgescheiden via de urine.

Tegafur:

Het overgrote deel wordt omgezet in fluorouracil. Ongeveer 4% wordt onveranderd uitgescheiden via de urine.

Halfwaardetijd

Fluorouracil: 5-20 minuten.

Capecitabine: circa 50 minuten.

Tegafur: ongeveer 11 uur.

Klinisch beeld

De te verwachten symptomen zijn:

- Cytotoxisch: myelosuppressie
- Gastro-intestinaal: stomatitis, nausea, overgeven, diarree, ileus, mucositis.
- Cardiaal: aritmie

Toxiciteitsverschijnselen kunnen ook laat, i.e. na enkele dagen of week, optreden.

Ernstige overdoseringen, waaronder relatieve overdoseringen bij DPD-deficientie, kunnen fataal verlopen.

Differentiaaldiagnose

Bloedspiegelbepaling

Er is geen standaard bloedspiegelbepaling van fluorouracil, capecitabine en tegafur beschikbaar.

Overige diagnostiek

Therapie

Symptoombestrijding

- Monitor de patiënt in een klinische setting, bij voorkeur onder hartritmebewaking in verband met het risico op aritmie, waaronder ventrikelfibrilleren, bradycardie en tachycardie.
- Overweeg behandeling met (peg)filgrastim t.b.v. de stijging van het aantal neutrofielen:



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

- Tenminste 24 uur na de intoxicatie starten filgrastim: 5 mcg/kg subcutaan dagelijks gedurende minimaal 7 dagen
- Pegfilgrastim 6 mg eenmalig sc tenminste 24 uur na intoxicatie (langwerkend preparaat)
- Ernstige mucositis kan behandeld worden met orale anesthetica en/of systemische analgetica. Overweeg antibiotica bij een vermoedelijke infectie.
- Overige symptomen, zoals misselijkheid, braken en diarree dienen symptomatisch behandeld te worden conform richtlijnen.

Absorptievermindering

Enkel van toepassing bij orale toediening:

1. *Maagspoelen*: alleen zinvol binnen 1 tot 2 uur na inname.
2. *Absorptievermindering*: toedienen van geactiveerde kool in combinatie met laxans (natriumsulfaat) tot 4 tot 6 uur na inname volgens onderstaande tabel. Cave: aspiratie!

geneesmiddel	leeftijd (in jaren)	Dosering	bijzonderheden
actieve kool	> 12	50 g (1 flacon)	
(Carbomix)	< 12	25 g (½ flacon)	
	< 4	12,5 g (¼ flacon)	
natrium sulfaat	> 12	30 g	concentratie drank
drank	< 12	1 g per levensjaar	1 g = 10 ml

Eliminatieversnelling

Fluorouracil is in vitro goed dialyseerbaar met behulp van HD en CVVH. In klinische setting is er echter weinig bekend over de effectiviteit. Mogelijk zijn HD en CVVH effectief om de eliminatie van fluorouracil te versnellen. [7]

Het is onbekend of capecitabine of tegafur wordt verwijderd door hemodialyse of peritoneale dialyse.[5,12]

Gegevens over eventuele dialyseerbaarheid van capecitabine en tegafur ontbreken.

Auteurs

Drs. S.A.W. van Moorsel, ziekenhuisapotheker i.o., MUMC+ / Zuyderland MC

Drs. T. Havenith, ziekenhuisapotheker, MUMC+

Drs. A. van de Plas, ziekenhuisapotheker, MUMC+

Drs. J. de Vos-Geelen, medisch oncoloog MUMC+

Dr. F.G.A. Jansman, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, Deventer Ziekenhuis, RUG

Literatuur

1. Unlicensed Medicinal Product: Uridine Triacetate - Information for Clinicians, Protherics Medicines Development Ltd, a BTG International group company
2. BD Cancer Agency Management Guidelines, Management of 5-FU infusion overdose – BCCA GI Tumour Group, revised 19 May 2015
3. Management of 5-FU Infusion overdose guideline – Albertha Health Services, febr 2016



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

4. Accidental Overdoses Involving Fluorouracil Infusions, Institute for Safe Medication Practices, June 2015
5. KNMP Kennisbank, productinformatie fluorouracil, capecitabine, en tegafur, dd 18-06-2020
6. Farmacotherapeutisch Kompas, productinformatie fluorouracil, capecitabine, en tegafur, dd 14-12-2017
7. Renal Drug Database, monografie fluorouracil en capecitabine, dd 18-06-2020.
8. Sauer H, Füger K, Blumenstein M. Modulation of cytotoxicity of cytostatic drugs by hemodialysis in vitro and in vivo. *Cancer Treat Rev.* 1990 Sep;17(2-3):293-300.
9. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiëntie en ernstige 5-fluorouracil toxiciteit Academisch Medisch Centrum Lab. Genetische Metabole Ziekten Amsterdam. Via <http://slideplayer.nl/slide/2139328/>
10. Unlicensed Medicinal Product: Uridine Triacetate; information for clinicians July 2013 (Clinigen).
11. Micromedex, Toxicology, Fluorouracil And Related Agents, dd 18-06-2020.
12. KNMP Werkgroep Geneesmiddelen bij verminderde nierfunctie en dialyse, dd 2018

Bijlagen

n.v.t.

Revisie

Versie 2.0, juni 2020