

Fluoropyrimidines (5-fluorouracil, capecitabine, tegafur)

Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten	1
Synoniemen	2
Toxische dosis	2
Farmacokinetiek/Toxicokinetiek	2
Klinisch beeld.....	3
Differentiaal diagnose	4
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	4
Overige diagnostiek	4
Therapie.....	4
Auteurs	5
Literatuur.....	6
Bijlagen	6
Revisie	7

Algemeen

Fluorouracil is een cytostaticum dat valt onder de groep Pyrimidine-antagonisten. Fluorouracil is zelf niet actief, maar wordt omgezet in verschillende actieve (1-3%) en inactieve metabolieten (80-85%), zie figuur 1. De actieve metabolieten zorgen voor remming van het enzym thymidylaatsynthetase, en worden daarnaast ingebouwd in RNA en DNA. Dit leidt tot verstoring van de nucleïnezuursynthese en celdood.

Fluorouracil is een veelgebruikt cytostaticum bij verscheidene soorten tumoren, waaronder mammacarcinoom en gastro-intestinale tumoren.

Capecitabine en tegafur zijn beiden orale pro-drugs van 5-FU en worden ook meegenomen in deze monografie.

Preparaten

- Fluorouracil (generiek)
- Capecitabine (Xeloda®)
- Tegafur/gimeracil/oteracil (S-1, Teysuno®)

Opmerking: Efudix® crème bevat ook fluorouracil, maar wordt in deze monografie buiten beschouwing gelaten gezien lage kans op toxiciteit na dermale toediening.

Synoniemen

5-fluorouracil, 5-FU, Fluorouracilum-INN

Toxische dosis

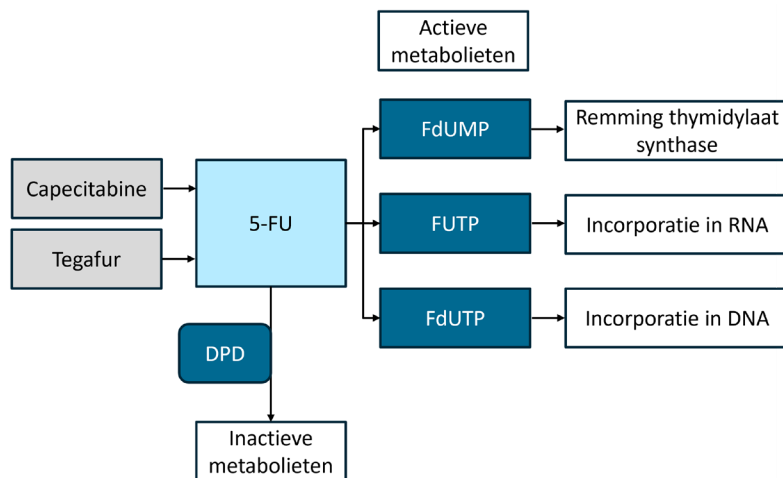
Toxiciteit is sterk afhankelijk van het toedieningschema, waarbij de inloopsnelheid, (cumulatieve) dosering en toedieningsweg bepalend zijn. Indien 5-FU sneller inloopt dan wordt geadviseerd of als er een te hoge dosis wordt toegediend, raakt het enzym dihydropyrimidinedehydrogenase (DPD) verzadigd. Hierdoor wordt het nog aanwezige 5-FU compleet omgezet in actieve metabolieten. Dit in plaats van de normale metabolisering waarbij slechts 1-3% wordt omgezet in de actieve cytotoxische metabolieten. Een te hoge of snelle toediening van 5-FU resulteert daarmee in een metabolisme dat vergelijkbaar is met dat bij DPD-deficiëntie. Een te hoge concentratie van 5-FU en de actieve metabolieten kan leiden tot toxiciteit en mortaliteit.

Voor geen van de fluoropyrimidines is een toxische dosis vastgesteld. Bij de veelgebruikte continue 46-uurs infusies van 5-FU wordt een AUC van 20-30 mg x uur/L als optimaal beschouwd [1,2].

Farmacokinetiek/Toxicokinetiek [2-4]

	Fluorouracil (5-FU)	Capecitabine	Tegafur*
Toedieningsvorm	intraveneus	Oraal	Oraal
Absorptie	n.v.t.	Vrijwel volledig; gelijktijdige inname van voedsel vertraagt en vermindert de absorptie	Vrijwel volledig; gelijktijdige inname van voedsel verlaagt de AUC met ~15% en vertraagt de absorptie
Tmax	n.v.t.	Capecitabine: 1,5 uur 5-FU: 2 uur	Tegafur: 0,8 uur 5-FU: 2 uur
T½	Normaliter 5-22 min; langer bij DPD verzadiging	50 min	Tegafur*: 11 uur 5-FU: 1.6-1.9 uur
Vd	0,12 l/kg (passeert de bloed-hersenbarrière)	Het overgrote deel wordt snel omgezet in 5-FU	16 l/m2
Eiwitbinding	10%	54%	52.3%
Metabolisme	80-85% wordt door DPD intracellulair omgezet in inactieve metabolieten. 1-3% wordt omgezet in actieve metabolieten	Wordt via carboxylesterase (lever), cytidinedeaminase (lever + tumor) en thymidine-fosforylase (tumor)	Tegafur wordt in de lever door CYP2A6 omgezet in 5-FU.

	(FUTP, FdUTP en FdUMP), zie figuur 1,	omgezet in 5-FU, zie figuur 1	
Eliminatie	7-20% wordt onveranderd met de urine uitgescheiden. De metabolieten worden uitgescheiden via de longen (CO ₂) en met de urine	~3% wordt onveranderd uitgescheiden via de urine	<20% wordt onveranderd met de urine uitgescheiden
* Tegafur wordt toegediend als onderdeel van een combinatieformulering met gimeracil en oteracil. Gimeracil remt de activiteit van DPD, waardoor de afbraak van 5-FU wordt vertraagd. Oteracil remt in de darm de omzetting van 5-FU in FdUMP en FBAL en vermindert zo de gastro-intestinale toxiciteit.			



Figuur 1: Metabolisme van Fluorouracil (5-FU) Aangepast van tdm-monografie.org [5]. 5-FU = 5-fluorouracil, DPD = dihydropyrimidine dehydrogenase, FUTP = fluorouridine triphosphate, FdUMP = fluorodeoxyuridine monophosphate, FdUTP = fluorodeoxyuridine triphosphate

Klinisch beeld

Potentiele symptomen zijn:

- Hematologisch: infecties/sepsis door diepe neutropenie, bloedingsneiging door trombopenie, anemie
- Gastro-intestinaal: nausea, overgeven, diarree, ileus, mucositis, dehydratie en elektrolytstoornissen
- Cardiaal: thoracale pijn (vasospasmen), myocardinfarct, aritmieën, acuut hartfalen, cardiogene shock
- Neurologisch: verwardheid, verlaagd bewustzijn, ataxie, insulten, encefalopathie (door directe toxiciteit, hyperammoniemie of thiamine depletie), coma
- Huid: hand-voetsyndroom, diffuse erythematueze huidreacties

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

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

Differentiaal diagnose

-

Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

In sommige Nederlandse centra kunnen 5-FU-spiegels worden bepaald ten behoeve van therapeutisch drug monitoring, maar dit heeft in de praktijk bij intoxicaties geen meerwaarde. Er is geen standaard bloedspiegelbepaling van capecitabine en tegafur beschikbaar.

Overige diagnostiek

Bij verdenking op 5-FU-toxiciteit volstaat doorgaans basale diagnostiek: bloedbeeld (incl. neutrofielengetal), elektrolyten, nier- en leverfunctie, CRP en een ECG ter inschatting van systemische toxiciteit. Cardiale en neurologische klachten hebben een brede differentiaaldiagnose en moeten als zodanig worden beoordeeld; bij neurologische symptomen kan aanvullend ammoniak worden bepaald.

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:
 - 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.
- Vermijdt foliumzuur of folinezuur, omdat dit de activiteit van 5-FU versterkt, vooral stomatitis en levensbedreigende diarree. Thiaminedepletie wordt in casuïstiek genoemd als mogelijke bijdrage aan 5-FU-gerelateerde encefalopathie. Thiaminesuppletie moet daarom laagdrempelig overwogen worden als sprake is van een encefalopathie [8].

Absorptievermindering

Enkel van toepassing bij orale toediening:

- *Maagspoelen*: alleen zinvol binnen 1 tot 2 uur na inname van capecitabine en tegafur.
- *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 drank	> 12	30 g	concentratie drank 1 g = 10 ml
	< 12	1 g per levensjaar	

Eliminatieversnelling

Vermijd en discontinueer medicatie die de klaring van fluorouracil kunnen vertragen, i.e. metronidazol [3,4].

Fluorouracil is in vitro goed dialyseerbaar met behulp van hemodialyse (HD) en continue veno-veneuze hemofiltratie (CVVH). In klinische setting is er echter weinig bekend over de effectiviteit. In de niet-toxische setting wordt fluorouracil zeer snel door DPD gemetaboliseerd, waardoor er nauwelijks circulerend fluorouracil beschikbaar is om door dialyse te worden verwijderd. Bij een massale overdosering of bij DPD-deficiëntie kan de halfwaardetijd van fluorouracil verlengd zijn, waardoor dialyse theoretisch meer fluorouracil uit de circulatie kan verwijderen. Mogelijk zijn HD en CVVH effectief om de eliminatie van fluorouracil te versnellen [3,9,10].

Er zijn enkele casusbeschrijvingen die suggereren dat HD zinvol kan zijn bij patiënten met een hyperammonieëmie en eindstadium nierfalen. Fluoro-β-alanine is een inactieve metaboliet van 5-FU die normaal gesproken voornamelijk renaal geklaard wordt. Bij verminderde nierfunctie kan fluoro-β-alanine accumuleren en worden omgezet in fluoroacetaat. Deze metaboliet remt de citroenzuurcyclus, wat kan bijdragen aan metabole ontregeling en het ontstaan of verergeren van hyperammonieëmie [10].

Het is onbekend of capecitabine of tegafur wordt verwijderd door HD of peritoneale dialyse. Omdat capecitabine zeer snel wordt omgezet naar 5-FU, zal dialyse naar verwachting geen relevante hoeveelheden capecitabine verwijderen. Tegafur heeft een langere halfwaardetijd en is op basis van zijn lage molecuulmassa, matige eiwitbinding en hydrofiliteit, theoretisch dialyseerbaar [3,4]. Er zijn echter geen klinische data over de effectiviteit van hemodialyse bij tegafur-intoxicaties.

Antidotum

Bij een ernstige overdosering of vroege ernstige toxiciteit kan worden overwogen uridine triacetaat (Vistogard) toe te dienen. Uridine triacetaat werkt door een overmaat aan uridine aan te bieden, waardoor het toxische metaboliet FUTP minder in RNA wordt ingebouwd en de celbeschadiging door 5-FU wordt beperkt. De werkzaamheid van uridine triacetaat is onderzocht in twee open-label, ongecontroleerde studies [11-12].

Toediening van uridine triacetaat is alleen zinvol als het binnen 96 uur na de laatste toediening van 5-FU/capecitabine kan worden gestart. Het middel is niet in Europa geregistreerd, maar wel door de FDA goedgekeurd. In het geval van ernstige overdoseringen kan overwogen worden dit middel met spoed te importeren via de producent SERB Pharmaceuticals (tel (24/7): +33 1 44 62 55 17, e-mail: adv@serb.eu). Hiervoor moet een artsenverklaring worden ingevuld en moet door de apotheker ontheffing worden aangevraagd bij de IGJ, zie website van de IGJ [13].

Auteurs

Versie 3, maart 2026	Dr. S van Wilpe, internist-oncoloog en – klinisch farmacoloog i.o., Radboudumc
----------------------	--

	Prof. Dr. C. Kramers, internist-klinisch farmacoloog, Radboudumc
Voorgaande versies	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. Beumer et al. Therapeutic Drug Monitoring in Oncology: IATDMCT Recommendations for 5-Fluorouracil Therapy. Clin Pharmacol Ther. 2019 Mar;105(3):598-613
2. SPC Fluorouracil Accord 50 mg/ml, oplossing voor injectie of infusie
3. KNMP Kennisbank, productinformatie fluorouracil, capecitabine, en tegafur, dd 18-02-2026
4. Farmacotherapeutisch Kompas, productinformatie fluorouracil, capecitabine, en tegafur, dd 18-02-2026
5. Dihydropyrimidine Dehydrogenase. PGx monografie t.b.v. tdm-monografie.org. Laatste bijgewerkt: 21 augustus 2020
6. Management of 5-FU (5-Fluorouracil) Infusion overdose guideline – Albertha Health Services, March 2025
7. Grissinger M. Accidental Overdoses Involving Fluorouracil Infusions, Institute for Safe Medication Practices, June 2018
8. Cho IJ, Chang HJ, Lee KE, et al. A Case of Wernicke's Encephalopathy Following Fluorouracil-based Chemotherapy. J Korean Med Sci. 2009;24(4):747–750.
9. 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.
10. Imamaki H, Oura M, Oguro F et al. Removal rate of 5-fluorouracil and its metabolites in patients on hemodialysis: a report of two cases of colorectal cancer patients with end-stage renal failure. Volume 93, pages 161–167, (2024)
11. Wee Ma W, Wasif Saif M, El-Rayes BF et al. Emergency use of uridine triacetate for the prevention and treatment of life-threatening 5-fluorouracil and capecitabine toxicity. Cancer. 2017 Jan 1;123(2):345-356.
12. Vistogard. Food and Drug Administration Drug Label. Last updated 7-2-2025
13. Leveren op artsenverklaring. <https://www.igj.nl/zorgsectoren/geneesmiddelen/beschikbaarheid-van-geneesmiddelen/leveren-op-artsenverklaring>

Bijlagen

n.v.t.

Revisie

Tekst invoegen

Maart 2026 (versie 3)	- Figuur 1 aangepast - Beschrijving van het klinisch beeld uitgebreid - Sectie <i>Overige diagnostiek</i> toegevoegd - Diverse aanvullingen in de therapie-sectie (vermijden foliumzuur, thiaminesuppletie, vermijden metronidazol, dialyse bij hyperammoniemie, antidotum) - Kleine tekstuele aanpassingen
Jun 2020 (versie 2)	