

Capecitabine

Auteur(s): I. Willemen

Algemeen (welke cardiotoxiciteit komt bij dit middel voor?)

Bij behandeling met Capecitabine kan cardiotoxiciteit optreden. 5,9% van de patiënten ondervindt tenminste één cardiaal event en bij 2,3 % was dit minimaal een graad 3 (Kwakman et al, 2017).

In het Farmacotherapeutisch Kompas wordt cardiotoxiciteit bij Capecitabine gemeld als:

- Pijn op de borst (FK 1-10%)
- Perifeer oedeem (FK 1-10%)
- (Instabiele) angina pectoris (FK 0,1-1%)
- Myocardinfarct FK (0,1-1%)
- Atriumfibrilleren (FK 0,1-1%)
- Aritmie (FK 0,1-1%)
- (Sinus) tachycardie (FK 0,1-1%)
- Palpaties (FK 0,1-1%)
- Diepveneuze trombose (FK 0,1-1%)
- Hypertensie (FK 0,1-1%)

De oorzaak voor cardiotoxiciteit bij Capecitabine is multifactorieel en nog niet volledig opgehelderd, maar coronair spasmen en endotheel dysfunctie worden beschreven als belangrijkste oorzaken voor pijn op de borst. Dit kan zelfs leiden tot een infarct (Sara et al., 2018).

Incidentie/prevalentie (hoe vaak komt het voor)

Capecitabine geeft een verhoogd risico op cardiale toxiciteit, wat zich meestal uit als pijn op de borst, maar ook andere vormen van cardiotoxiciteit komen voor.

Er zijn diverse studies gepubliceerd over cardiotoxiciteit bij fluoropyrimidines waar capecitabine toe behoort. Het vergelijken van deze studies is niet eenvoudig, omdat er verschillende middelen, populaties en definities worden toegepast.

In een analyse van Kwakman et al. (2017) bij 1973 patiënten die capecitabine kregen voor een colorectaal carcinoom was de incidentie van capecitabine gerelateerde cardiotoxiciteit 5,9% (n= 117).

- Cardiale ischemie/infarct (2,9%, n = 57)
- Aritmieën (1,5%, n = 30)
- Pijn op de borst (0,8%, n = 16)
- Atriumfibrilleren (0,5%, n = 10)
- Hartfalen (0,4%, n = 7)

De combinatie van capecitabine met oxaliplatin en bevacizumab werd geassocieerd met een hoger risico op cardiotoxiciteit (12%, n = 43) (Kwakman, 2017). Ook bestaande coronaire hartaandoeningen geven een grotere kans op cardiotoxiciteit (Polk, 2016). Dit hoeft geen reden te zijn om af te zien van een behandeling met capecitabine.

Wanneer kan je de cardiotoxiciteit verwachten? (tijdens behandeling of pas daarna)

Volgens Sara (2018) worden cardiovasculaire events vooral gezien bij de eerste cyclus met capecitabine. Dit leidt vaak tot een aanpassing in de behandeling.

In de literatuur wordt niets gevonden over cardiovasculaire events na afloop van de behandeling.

Aanbevelingen voor, tijdens en na de behandeling

Voor de behandeling

De kans op cardiale toxiciteit is groter bij al bestaande coronaire hartaandoeningen. Wees daarom voorzichtig bij al bestaande hartaandoeningen en bij aanwezigheid van risicofactoren voor QT-verlenging zoals hypocalciëmie, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, bradycardie, comedicaatie met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, en congenitale of verworven QT-verlenging.

De European Society of Cardiology (ESC, 2022) adviseert om bij alle patiënten die starten met een fluoropyrimidine therapie (o.a. Capecitabine) een cardiovasculaire risicoanalyse te doen. Dit bestaat uit:

- Bloeddruk;
- ECG;
- Lipidspectrum (cholesterol, triglyceriden, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol en HDL-ratio);
- HbA1c;
- Risico-inschatting (met SCORE of ander meetinstrument);
- Echocardiogram bij patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis;
- Bij hoog of zeer hoog risico op coronaire hartziekte aanvullende screening aanbevolen.

Tijdens behandeling

Met name tijdens de eerste cyclus met capecitabine kan pijn op de borst optreden. Oorzaak hiervoor is in de meeste gevallen coronairspasmen. Patiënten moeten geïnstrueerd worden om pijn op de borst direct te melden. Verder cardiologisch onderzoek en symptomatische behandeling is dan noodzakelijk. Capecitabine moet (tijdelijk) gestaakt worden. (ESC, 2022)

In een review van Sara et al. (2018) worden een aantal effectieve behandelingen genoemd bij cardiotoxiciteit door 5-FU (ook toe te passen bij capecitabine):

- Switch naar een andere fluoropyrimidine. UFT en S-1 zouden geen/minder risico op cardiotoxiciteit geven;
- Switch naar een andere behandeling zonder fluoropyrimidines;
- Opnieuw proberen om fluoropyrimidine te geven met aspirine, calciumblokker en een langwerkend nitraat als premedicatie. Onder continue monitoring.

Na de behandeling

Niet van toepassing

Per tumorsoort

Geen gegevens dat de incidentie per tumorsoort anders is.

Colorectaal carcinoom

De combinatie van capecitabine met oxaliplatin en bevacizumab werd geassocieerd met een hoger risico op cardiotoxiciteit (12%, n = 43) (Kwakman et al., 2017).

Literatuur

European Society of Cardiology (ESC) (2022) *ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS)*. 43, 4229–4361 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>

Geneesmiddeleninformatiebank (z.d.) *Capecitabine* Geraadpleegd op 23 augustus 2023 van https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information_nl.pdf

Kwakman, J. J., Simkens, L. H., Mol, L., Kok, W. E., Koopman, M., & Punt, C. J. (2017). *Incidence of capecitabine-related cardiotoxicity in different treatment schedules of metastatic colorectal cancer: A retrospective analysis of the CAIRO studies of the Dutch Colorectal Cancer Group*. European Journal of Cancer, 76, 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.02.009>

Polk, A., Shahmarvand, N., Vistisen, K., Vaage-Nilsen, M., Larsen, F. O., Schou, M., & Nielsen, D. (2016). *Incidence and risk factors for capecitabine-induced symptomatic cardiotoxicity: A retrospective study of 452 consecutive patients with metastatic breast cancer*. BMJ Open, 6(10), e012798. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012798>

Sara, J. D., Kaur, J., Khodadadi, R. B., Rehman, M., Lobo, R., Chakrabarti, S., Herrmann, J., Lerman, A., & Grothey, A. (2018). *5-Fluorouracil and Cardiotoxicity: a review*. Therapeutic Advances in Medical Oncology, 10, 175883591878014. <https://doi.org/10.1177/1758835918780140>

Teske, A. J., Linschoten, M., Kamphuis, J. A. M., Naaktgeboren, W. R., Leiner, T., Van Der Wall, E., Kuball, J., Van Rhenen, A., Doevendans, P. A., Cramer, M. J., & Asselbergs, F. W. (2018). *Cardio-Oncology: An overview on outpatient management and future developments*. Netherlands Heart Journal, 26(11), 521–532. <https://doi.org/10.1007/s12471-018-1148-7>

Zorginstituut Nederland. (z.d.). *Capecitabine*. Geraadpleegd op 23 augustus 2023 van <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/capecitabine>