

Hjertepåvirkning fra 5-fluorouracil og capecitabin

Læge Søren Astrup Jensen, overlæge Lene Bæksgaard, overlæge Lone Nørgaard Petersen, afdelingslæge Lars Reiter & overlæge Jens Benn Sørensen

STATUSARTIKEL

Rigshospitalet,
Onkologisk Afdeling
5073

Antimetabolitten 5-fluorouracil (5-FU) og dens tabletformulerede *prodrug* capecitabin anvendes til pallierende og adjuverende kemoterapi af flere typer solide tumorer. Begge stoffer kan forårsage kardiotoxicitet (hjertepåvirkning) [1-8].

De hyppigste symptomer på 5-FU-kardiotoxicitet er brystmerter med udstråling til overekstremiteter eller hals. Andre kliniske præsentationer kan være arytmier eller myokardieinfarkt, der kan føre til hjertesvigt med hypotension, dyspnø, konfusion og eventuelt mors [1-8]. Forløbet kan variere fra forbigående symptomer under aktivitet eller i hvile til vedvarende symptomer over et døgn.

Patogenesen til 5-FU-kardiotoxicitet er uafklaret. Ud fra de elektrokardiografiske og kliniske lighedspunkter med iskæmisk hjertesygdom [2, 8, 9] antages koronare vasospasmer at være patofysiologisk til dette syndrom. Men der er også evidens for direkte påvirkning af myocyternes metabolisme [8, 10, 12].

Symptomer på 5-FU-kardiotoxicitet forekommer med en incidens på 1-18% [1-8]. Men endnu flere patienter kan have elektrokardiogram (EKG)-tegn på stum iskæmi [2, 9]. I tilfælde af 5-FU-kardiotoxicitet er mortaliteten vurderet til 2-13% [2-8].

5-FU og capecitabin er en betydende del af kemoterapien ved en række kræftsygdomme. Der er få eller ingen alternative kemoterapeutika med en tilsvarende antineoplastisk aktivitet. I tilfælde af kardiotoxicitet er det derfor hensigtsmæssigt at genbehandle med 5-FU eller capecitabin under overholdelse af visse praktiske forholdsregler. På baggrund af litteraturen beskrives risikofaktorer, symptomer, og behandling af kardiotoxicitet og forholdsregler ved genbehandling med 5-FU.

KEMOTERAPIREGIMER

Til behandling af kolorektal cancer er det ældre Mayo regime (bolus 425 mg m⁻² intravenøst administreret i fem dage hver fjerde uge) afløst af det adjuverende FOLFOX-regime (der består af 5-FU-bolus 400 mg m⁻² efterfulgt af infusion 2.400 mg m⁻² i 46 timer og oxaliplatininfusion hver anden uge), eller det pallierende bevacizumab-XELOX-regime (der består af tabletformig capecitabin 1.000 mg m⁻² to gange dagligt i 14 dage og oxaliplatin og bevacizumabinfusion med start hver tredje uge).

Kardiotoxicitet fra 5-FU afhænger af dosis, administrationsvej og regime, idet der er fundet stigende incidens for regimer, der er baseret på henholdsvis tabletformig capecitabin, Mayo, FOLFOX [1, 3, 7, 8].

Oftest begynder tiltagende symptomer på kardiotoxicitet efter 4-5 dages tabletformig capecitabin eller 30-40 timers 5-FU-infusion (FOLFOX) [1]. Symptomer kan være tilbagevendende i de følgende 2-3 døgn efter seneste dosis kemoterapi er indgivet, afhængigt af patientens aktivitetsniveau, da der er lav belastningstærskel for at fremkalde angina [1, 4, 7, 8].

PATOGENESE

Mens symptomer på kardiotoxicitet er ens ved de forskellige regimer, så kan der være forskel på det tidsmæssige mønster. Sædvanligvis starter symptomerne flere timer efter sidste administration og efter gentagen dosering af kemoterapi [1, 4, 7, 8]. I betragtning af den relativt korte halveringstid på 20 minutter for 5-FU [13] antyder det, at kardiotoxiciteten er knyttet til metabolitter, der akkumuleres.

Omkring 80-90% af en 5-FU-dosis kataboliseres i leveren af dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) til 5,6-dihydrofluorouracil, der over flere trin omsættes til α -fluoro- β -alanine (FBAL) (Figur 1). Således udskilles 60-90% af en intravenøs dosis i urinen inden for et døgn som FBAL og andre fluorometabolitter [14]. Den cytotoxiske effekt af 5-FU tilskrives den intracellulære omsætning til fluoro-2'-deoxyuridine-monofosfat (F-dUMP), der irreversibelt hæmmer thymidylatesyntase, og fosforileret 5-fluorouridine (F-UTP) og 5-fluoro-2'-deoxyuridine (F-dUTP), der indbygges i henholdsvis ribonukleinsyre (RNA) og dna (Figur 1).

Det er ikke klart, hvilke 5-FU-metabolitter der er



FORKORTELSER

DNA = deoxyribonukleinsyre
dTMP = deoxythymidinmonofosfat
dUMP = deoxyuridinmonofosfat
F-dUMP = fluoro-deoxyuridinmonofosfat
F-dUTP = fluoro-deoxyuridintrifosfat
F-UTP = fluoro-uridintrifosfat
FBAL = α -fluoro- β -alanin
RNA = ribonukleinsyre

potentielt kardiotoxiske. Men forekomst af 5-FU-kardiotoxicitet ved farmakologisk eller genetisk betingede forskelle i enzymomsætningen af 5-FU har givet visse indikationer af patogenesen til kardiotoxicitet.

I bestræbelserne på at fremstille 5-FU-analoge præparater til peroral anvendelse er der gjort forskellige tiltag til dels at modificere enzymomsætningen af 5-FU dels at fremstille 5-FU-*prodrugs*. Kombinationspræparater, der er tilsat hæmmere af DPD som for eksempel uracil, 5-chloro-2,4-dihydroxypyridine (CDHP) eller eniluracil, har til formål at øge effekten af fluoropyrimidinbehandlingen og gøre farmakokinetikken mere ensartet.

Tegafur er et 5-FU-*prodrug*, der markedsføres i kombination med uracil (UFT, Uftoral) eller CDHP (S-1). Eniluracil har været anvendt til at øge biotilgængelighed og plasmahalveringstid for peroralt administreret 5-FU.

Disse ændringer i formuleringen af fluoropyrimidinkemoterapien har samtidig ændret bivirkningsprofilen markant. Der er således ikke rapporteret om kardiotoxicitet ved behandling med UFT, S-1 eller kombinationen af 5-FU og eniluracil [15-17]. I visse tilfælde af 5-FU-kardiotoxicitet har det endog været muligt at skifte til S-1 uden denne bivirkning [18]. Også svær ikkekardiel toksicitet fra 5-FU hos patienter med arvelig DPD-mangel understøtter antagelsen om, at fluoropyrimidinmetabolitter, der er dannet af DPD, er kardiotoxiske [19, 20].

RISIKOFAKTORER

Risikofaktorer for 5-FU-kardiotoxicitet er ikke afklarede. Mens der er beskrevet en øget incidens hos patienter med tidligere symptomer på koronar arteriesygdom [5, 6], er denne sammenhæng ikke fundet i andre studier [7]. Betydende aterosklerose af koronararterier synes ikke at være en forudsætning for kardiotoxicitet [1]. Der er dog beskedent evidens for en sværere grad af kardiotoxicitet i tilfælde af eksisterende iskæmisk hjertesygdom [1].

ANAMNESE OG UDREDNING

Diagnostikken af 5-FU-kardiotoxicitet vanskeligeres af, at patienter, der er i 5-FU eller capecitabinbehandling, kan have smerter i thorax af andre årsager end kardiotoxicitet: enten som symptomer fra en primærtumor i øsofagus, cardia, ventriklen eller mamma, eller fra anlagt øsofagusstent, sequelae til kirurgi, eller mucositis fra stråle- og kemoterapi.

Da EKG-forandringer og symptomer på kardiotoxicitet kan være passeret, er diagnosen ofte alene baseret på patientens oplysninger.

For at afklare differentialdiagnostikken er det

afgørende, at anamnesen nøje beskriver smertens lokalisation og udstråling, og om den er kendt fra tidligere som for eksempel synkesmerter eller respirations-synkrone smerter. Oplysninger om symptomdebut i forhold til serienummer, start på serie og tidsforløb efter seneste administration kan også sandsynliggøre en årsagssammenhæng.

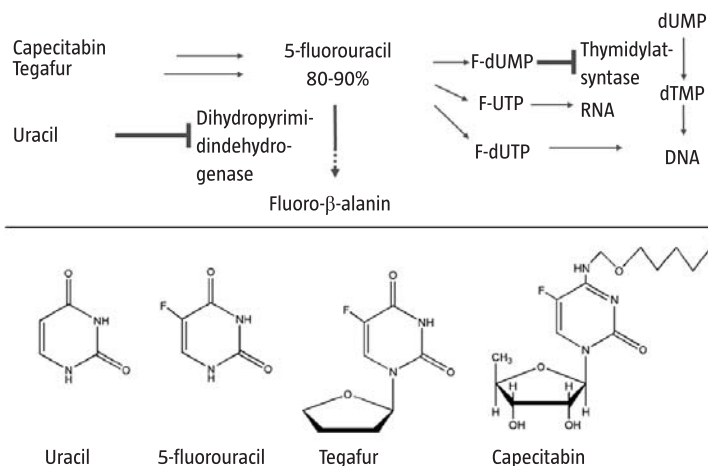
Sværhedsgraden af kardiotoxicitet kan gradueres efter version 2.0 af *Common Toxicity Criteria*, hvis kriterier svarer til symptomer ved arbejdsbelastning (grad 2), i hvile (grad 3) eller akut myokardieinfarkt (grad 4). Dette har behandlingsmæssig konsekvens og relevans for forholdsregler ved genbehandling med 5-FU. Klassifikation efter tredje version af den nyere *Common Terminology Criteria of Adverse Events*, som er baseret på radiologiske tegn på karspasm eller iskæmiske EKG-forandringer under symptomatiske anfald, kan derimod ofte være vanskelig at opnå i praksis, og denne klassifikation er derfor mindre klinisk anvendelig.

Også ledsagende svimmelhed, nærbesvimelse eller vejrtrækningsbesvær som symptomer på cirkulatorisk påvirkning er vigtige parametre til at karakterisere sværhedsgraden af kardiotoxicitet.

Den videre udredning tager sigte på at afklare diagnostik af myokardieinfarkt (grad 4) og differentialdiagnostik af for eksempel lungeemboli efter almindelige retningslinjer. Da kardiotoxicitet fore-

FIGUR 1

Omsætning af 5-fluorouracil og dets *prodrug*. Antitumoreffekten og den kardiotoxiske bivirkning er knyttet til forskellige metabolitter. Antimetabolitten fluorodeoxyuridinmonofosfat (F-dUMP) hæmmer indirekte dannelse af deoxyribonukleinsyre (DNA) ved at blokere omsætningen af deoxyuridinmonofosfat (dUMP) til deoxythymidinmonofosfat (dTMP), mens ribonukleinsyre (RNA) og DNA hæmmes direkte af henholdsvis fluoro-uridintrifosfat (F-UTP) og fluoro-deoxyuridintrifosfat (F-dUTP).





FAKTABOKS

Forholdsregler ved genbehandling med 5-fluorouracil/capecitabin efter tilfælde af kardiotoxicitet.

Dosisreduktion

Trinvis 5-fluorouracil-dosisreduktion til 70% og 50%.

Antianginaterapi

Prævention: Tabletformig isosorbidmononitrat retard 30-60 mg dagligt. Tabletformig diltiazem retard 120-240 mg dagligt.

Intervention: Tabletformig nitroglycerin pro necessita.

kommer uafhængigt af tidligere hjertesygdom, er der ikke evidens for at udføre diverse hjerteperfusions- eller funktionsundersøgelser.

BEHANDLING AF KARDIOTOXICITET

Intervention med tablet- eller sprayformig nitroglycerin har som regel prompte effekt på symptomerne [1]. Der kan umiddelbart startes forebyggende antianginabehandling med for eksempel nitrat (tabletformig isosorbidmononitrat retard (R) 30-60 mg dagligt) og calciumantagonist (tabletformig diltiazem R 120-240 mg dagligt [1]). Det anbefales, at patienten indlægges til roligt regime med telemetri af en venstresidig/prækordial afledning, da der som anført er lav belastningstærskel for angina i de følgende 2-3 døgn, efter kemoterapi er indgivet. Vejledt af det kliniske skøn gives nasal ilt og analgetika.

FORHOLDSREGLER VED**5-FLUOROURACIL-GENBEHANDLING**

Ved genbehandling med 5-FU efter tilfælde af kardiotoxicitet bør indikationen genovervejes, alt efter om den forventede behandlingseffekt står i forhold til den øgede risiko for bivirkninger, der er knyttet til kardiell komorbiditet og dårlig almen tilstand. Også muligheden for skift til pallierende andenlinjebehandling kan diskuteres med patienten.

Ved genbehandling reduceres 5-FU- eller capecitabindosis trinvist til 70% og derefter til 50% ved fortsatte symptomer. Forebyggende antianginabehandling som anført kan gives under kemoterapien og fortsætte mindst to døgn efter 5-FU-infusion, mens den gives i hele ugen mellem capecitabinadministration. Tabletformig nitroglycerin anvendes efter behov. Hvis der tidligere har været længerevarende kardiotoxicitet i hvile (grad 3) eller under almindelig daglig aktivitet (grad 2) overvejes indlæggelse ved genbehandling.

DISKUSSION

5-FU-kardiotoxicitet er en potentielt alvorlig bivirkning, der kræver en opsøgende og aktiv holdning hos

de, der er ansvarlige for behandlingen, da patienterne selv ofte nedtoner betydningen i forhold til andre bivirkninger fra kemoterapien.

De fleste patienter med 5-FU-kardiotoxicitet har ikke tidligere haft symptomer eller risikofaktorer til koronar sygdom [1], hvilket i nogen grad taler imod at koronare vasospasmer er patofysiologiske til dette syndrom.

Omvendt er den øgede incidens [5, 6] og sværhedsgrad [1] af 5-FU-kardiotoxicitet hos patienter med kendt aterosklerose forenelig med begrænset aerob metabolisme.

Velbehandlet iskæmisk hjertesygdom er dog ikke kontraindikation til 5-FU-baseret kemoterapi, og giver ikke på forhånd indikation for dosisreduktion [1].

Mens der som regel er umiddelbar effekt på symptomerne ved intervention med nitroglycerin [1], er det vanskeligere at fastslå det specifikke bidrag fra forebyggende medicinsk behandling, da antianginabehandling påbegyndes i forbindelse med 5-FU-dosisreduktion, og fordi tilbagevendende kardiotoxicitet har et variabelt forløb. De fleste data er fra kasuistiske meddelelser, hvor man har fundet varierende effekt af forebyggende antianginabehandling [7]. Det er rimeligt med medicinsk forebyggelse af symptomer, men fordelene ved en optimal antiangina-kombinationsbehandling er uafklaret [1].

Efter tilfælde af kardiotoxicitet er fortsat 5-FU-baseret behandling gennemførlig og sikker, forudsat at der tages passende forholdsregler, der omfatter grundig information af patienten, justering af dosis og understøttende antianginabehandling.

KORRESPONDANCE: Søren Astrup Jensen, Onkologisk Afdeling 5073, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: soren.a.jensen@mail.tele.dk

ANTAGET: 17. april 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

- Jensen SA, Sørensen JB. Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;58:487-93.
- Wacker A, Lersch C, Scherpinski U et al. High incidence of angina pectoris in patients treated with 5-fluorouracil. A planned surveillance study with 102 patients. *Oncology* 2003;65:108-12.
- Tsavaris N, Kosmas C, Vadiaka M et al. Cardiotoxicity following different doses and schedules of 5-fluorouracil administration for malignancy – a survey of 427 patients. *Med Sci Monit* 2002;8:151-157.
- Keefe DL, Roistacher N, Pierri MK. Clinical cardiotoxicity of 5-fluorouracil. *J Clin Pharmacol* 1993;33:1060-70.
- Schober C, Papageorgiou E, Harstrick A et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil in combination with folic acid in patients with gastrointestinal cancer. *Cancer* 1993;72:2242-7.
- Labianca R, Beretta G, Clerici M et al. Cardiac toxicity of 5-fluorouracil: a study on 1083 patients. *Tumori* 1982;68:505-10.
- Robben NC, Pippas AW, Moore JO. The syndrome of 5-fluorouracil cardiotoxicity. An elusive cardiopathy. *Cancer* 1993;71:493-509.
- De Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P et al. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. *J Clin Oncol* 1992;10:1795-1801.
- Akhtar SS, Salim KP, Bano ZA. Symptomatic cardiotoxicity with high-dose 5-fluorouracil infusion: a prospective study. *Oncology* 1993;50:441-4.
- Kohne CH, Thuss-Patience P, Friedrich M et al. Raltitrexed (Tomudex): an alternative drug for patients with colorectal cancer and 5-fluorouracil associated cardiotoxicity. *Br J Cancer* 1998;77:973-7.
- Matsubara I, Kamiya J, Imai S. Cardiotoxic effects of 5-fluorouracil in the guinea pig. *Jpn J Pharmacol* 1980;30:871-9.

12. Lemaire L, Malet-Martino MC, Longo S et al. Fluoroacetaldehyde as cardiotoxic impurity in fluorouracil (Roche). *Lancet* 1991;337:560.
13. Diasio RB, Harris BE. Clinical pharmacology of 5-fluorouracil. *Clin Pharmacokinet* 1989;16:215-37.
14. McDermott BJ, van den Berg HW, Murphy RF. Nonlinear pharmacokinetics for the elimination of 5-fluorouracil after intravenous administration in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 1982;9:173-8.
15. Yip D, Karapetis C, Strickland AH et al. A dose-escalating study of oral eniluracil/5-fluorouracil plus oxaliplatin in patients with advanced gastrointestinal malignancies. *Ann Oncol* 2003;14:864-6.
16. Guo XD, Harold N, Saif MW et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of oral eniluracil, fluorouracil and leucovorin given on a weekly schedule. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;52:79-85.
17. Marsh JC, Catalano P, Huang J et al. Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial (E4296) of oral 5-fluorouracil and eniluracil as a 28-day regimen in metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2002;2:43-50.
18. Muneoka K, Shirai Y, Yokoyama N et al. 5-Fluorouracil cardiotoxicity induced by alpha-fluoro-beta-alanine. *Int J Clin Oncol* 2005;10:441-3.
19. van Kuilenburg AB, Meinsma R, Zoetekouw L et al. Increased risk of grade IV neutropenia after administration of 5-fluorouracil due to a dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency: high prevalence of the IVS14+1g > a mutation. *Int J Cancer* 2002;101:253-8.
20. Di Paolo A, Danesi R, Falcone A et al. Relationship between 5-fluorouracil disposition, toxicity and dihydropyrimidine dehydrogenase activity in cancer patients. *Ann Oncol* 2001;12:1301-6.

Synstruende xeroftalmi i Danmark

Stud.med. Sarah Katrine Høngaard & overlæge Jesper Hjortdal

Xeroftalmi på baggrund af A-vitamin-mangel er stadig – trods årtiers indsats – skyld i blindhed hos mange tusinde hvert år i tredjeverdenslande. Patogenesen er trods massiv forskning ikke fuldstændig klarlagt. Tilstanden har i en lang årrække ikke været observeret i Danmark. Følgende patienthistorie viser, at A-vitaminmangel stadig kan forekomme her i landet.

SYGEHISTORIE

En 54-årig mand, der gennem flere år har haft et alkoholmisbrug, blev i august 2001 indlagt på Århus Sygehus med tiltagende synsnedsettelse. Ved indlæggelsen var patienten miseriespræget med generelt tør hud, iktyoselignende forandringer på begge cruræ og talrige små sår i ansigtet. Patienten var kendt med seborroisk dermatitis, rosacea og akne. Der har aldrig været rosaceakeratitis. Patienten angav, at han i et stykke tid op til indlæggelsen havde haft besvær med at se i mørke.

På højre øje var der lyssans med projektion. Venstre øje blev angivet at mangle lyssans. Der sås bilateral, kraftig konjunktival injektion. Slimhinden fremstod tør og foldet. Cornea på højre side var ulcereret med udtynding svarende til den øvre tredjedel. På venstre side var der en ulceration svarende til hele corneas anteriore flade med stromal affektion. Bilateralt var der normal dybde på forkammeret med hypopyon. Serumretinol <0,10 mikromol/l (normal 1,80-3,90) og serumbetakaroten <0,06 mikromol/l (normal 0,16-1,10). Efter mikrobiologisk undersøgelse forelå der ikke endoftalmitis. Retina kunne ikke inspiceres i den akutte fase.

På baggrund af det lave serumretinol-niveau og

det kliniske billede stilledes diagnosen xeroftalmi og keratomalaci udløst af A-vitamin-mangel. Der blev behandlet med retinol 100.000 internationale enheder (IE) parenteralt dagligt i fem dage, kunstige tårer og kloramfenikoldråber.

På andet døgn af indlæggelsen blev patienten sat i behandling for pneumoni med intravenøse antibiotika. Patientens leverfunktion blev udredt med ultralydskanning, blodprøver og provokationsforsøg med konakion. På baggrund af undersøgelserne konkluderedes, at patienten havde hepatomegali uden cirrosetegn og ikkebehandlingskrævende, let nedsat leverfunktion. Leverforandringerne skyldtes alkoholmisbrug. Der fandtes således ikke anden årsag til patientens aktuelle tilstand end insufficient indtag af A-vitamin gennem en længere periode. Patientens mangeltilstand kunne evt. være forværret af pneumonien [1]. Der var endvidere tegn til pellagra. Huden normaliseredes efter behandling med retinol, niacin og generel kostforbedring.

På fjerde døgn viste højre øje tegn til opheling. Tilstanden i venstre øje forværredes med spontan perforation centralt i cornea. Der blev foretaget corneatransplantation med homograft. Cornea var da stort set bortulcereret, så der blev ikke foretaget histologisk undersøgelse. Herefter var der bedring i tilstanden, og patienten blev udskrevet en måned efter indlæggelsen. Ved udskrivelsen resterede en mindre epiteldefekt i højre cornea. På venstre side manglede epitelet på transplantatet.

To måneder efter udskrivelsen var der stadig ufuldstændig epitelialisering over transplantatet, og der var tilkommet en perforationsspalte, hvorfra det

KASUISTIK

Aalborg Sygehus,
Øjenafdelingen