

Capecitabine

Slikken, niet spuiten

Helle-Brit Fiebrich, internist oncoloog/farmacoloog io
Bas van Vlijmen, apotheker

Disclaimer

Geen belangen te melden



Leerdoelen

Aan het eind van dit praatje heeft u kennis genomen van :

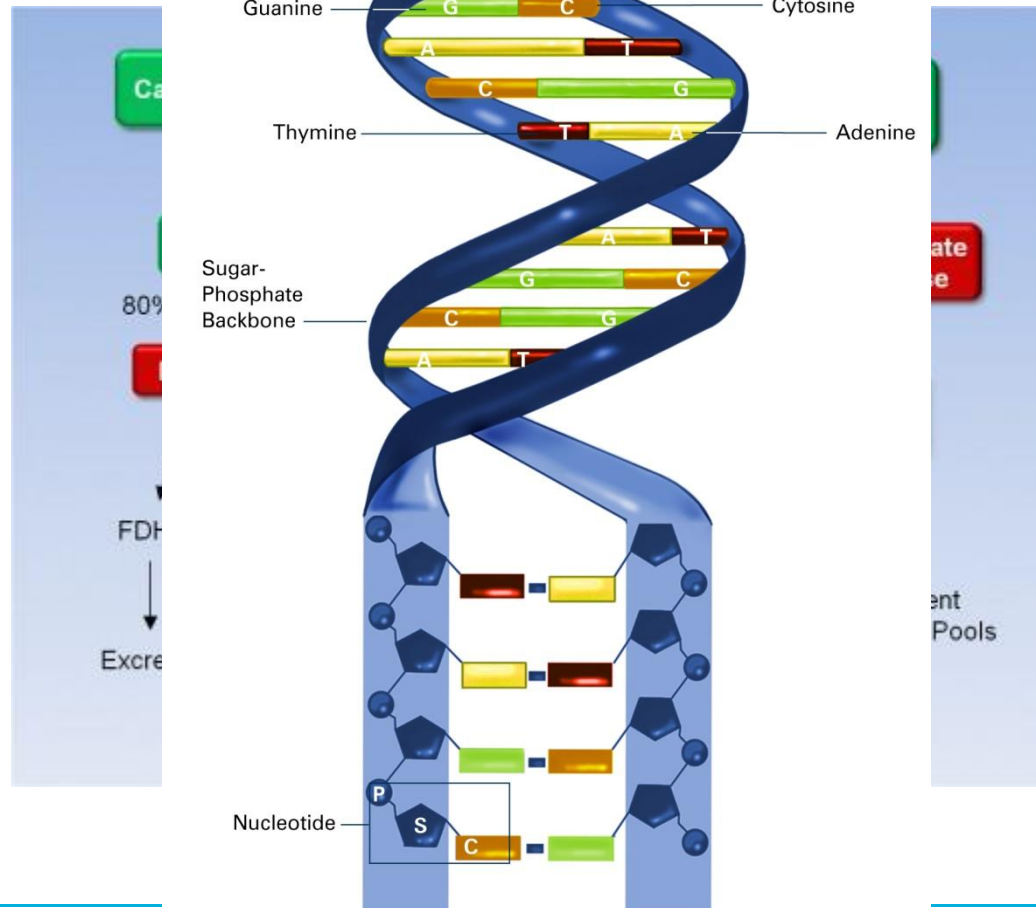
- de indicaties van capecitabine
- de mogelijke bijwerkingen van capecitabine
- de mogelijke interacties van capecitabine
- de mogelijkheid van spiegelafwijkingen o.b.v. genetische variaties

Inleiding

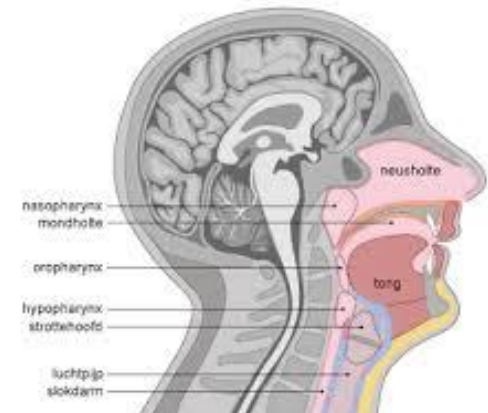
- Sinds eind jaren 50: 5-FU i.v. als chemotherapeuticum
 - Anti-metabool: remt bouw van DNA/RNA
- Sinds 2001 in Europa beschikbaar: capecitabine (Xeloda)
- Orale prodrug van 5-FU
- Omzetting naar 5-FU in lever en tumor
- Afbraak via enzym DPD (dihydropyrimidine dehydrogenase)



Capecitabine



Indicaties van capecitabine



Bijwerkingen van capecitabine



Anemie
Neutropenie

Diarree

- Waarschijnlijk ten gevolge van mucositis in darm (geremde enzym ook veel tot expressie in slijmvlies maagdarmstelsel)
- Incidentie: 40-50% van gebruikers
 - 10-15% ernstig
 - m.n. bij DPD-deficiëntie
- Behandeling:
 - Garandeer voldoende vochtintake
 - Uitsluiten infectieuze problematiek
 - Loperamide symptomatisch



Hand-voet-syndroom

- Ook wel: palmoplantaire dysesthesie
- Incidentie: 50-60% van gebruikers
 - 10-25% ernstig
- Begint meestal 2-20d na start
- Handpalmen > voetzolen
- Begin: gevoelige handen en tintelingen, roodheid
- Als ernstiger: blaarvorming en loslaten huid, kloven
- Behandeling:
 - Capecitabine onderbreken of verminderen (verbetert in 1-2 weken)
 - Smeren met vette creme
 - Pijnstilling



Mucositis

- Incidentie: 30% van gebruikers
 - 15% ernstig
- Behandeling:
 - Goede mondhygiene (zachte tandenborstel)
 - Spoelen met zout water
 - Pijnstilling (lokaal bijv lidocaine gel of systemisch, denk ook aan niet orale toedieningsvormen)



Hartklachten



- Zeldzaam maar goed om te weten:
- Cardiale ischemie t.g.v. capecitabine in 3-9% van patiënten
- Waarschijnlijk coronairspasmen
- Soms langdurig door lange halfwaardetijd
- Behandeling:
 - Als bij “gewone” cardiale ischemie
 - Onmiddellijk staken capecitabine

Interacties van capecitabine

- Capecitabine heeft relatief weinig interacties met andere geneesmiddelen.
- Foliumzuur + capecitabine → werking + tox nemen toe
- Metronidazol + capecitabine → tox kan toenemen
- Fenytoïne + capecitabine → instelling op fenytoïne kan ontregelen (CYP2C9)

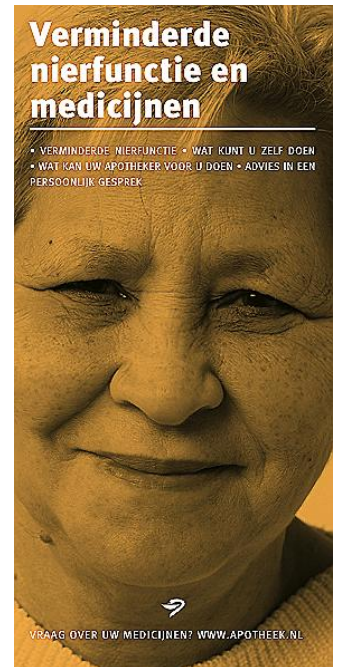
Interacties met voeding

- Alle klinische studies zijn uitgevoerd met inname < 30 minuten na maaltijd.
- Dit is ook het advies wat gegeven wordt op het etiket van de apotheek
- Toediening samen met voedsel vermindert de snelheid van absorptie van capecitabine



'Bijzondere' patiëntgroepen

- Verminderde nierfunctie
 - Niet gebruiken bij creat.klaring < 30 ml/min
 - Dosisreductie tot 75% bij creat.klaring $30 - 50$ ml/min (bij 1250 mg/m²)
 - Creat klaring > 50 ml/min: dosisaanpassing niet nodig
- Ouderen
 - > 60 jaar, bij monotherapie meer graad 3 – 4 bijwerkingen
 - Doseringaanpassing bij monotherapie niet nodig
 - Bij combinatietherapie wordt startdosering van 950 mg/m² (=75%) aanbevolen. Eventueel kan stapsgewijs worden opgehoogd naar 1250 mg/m²

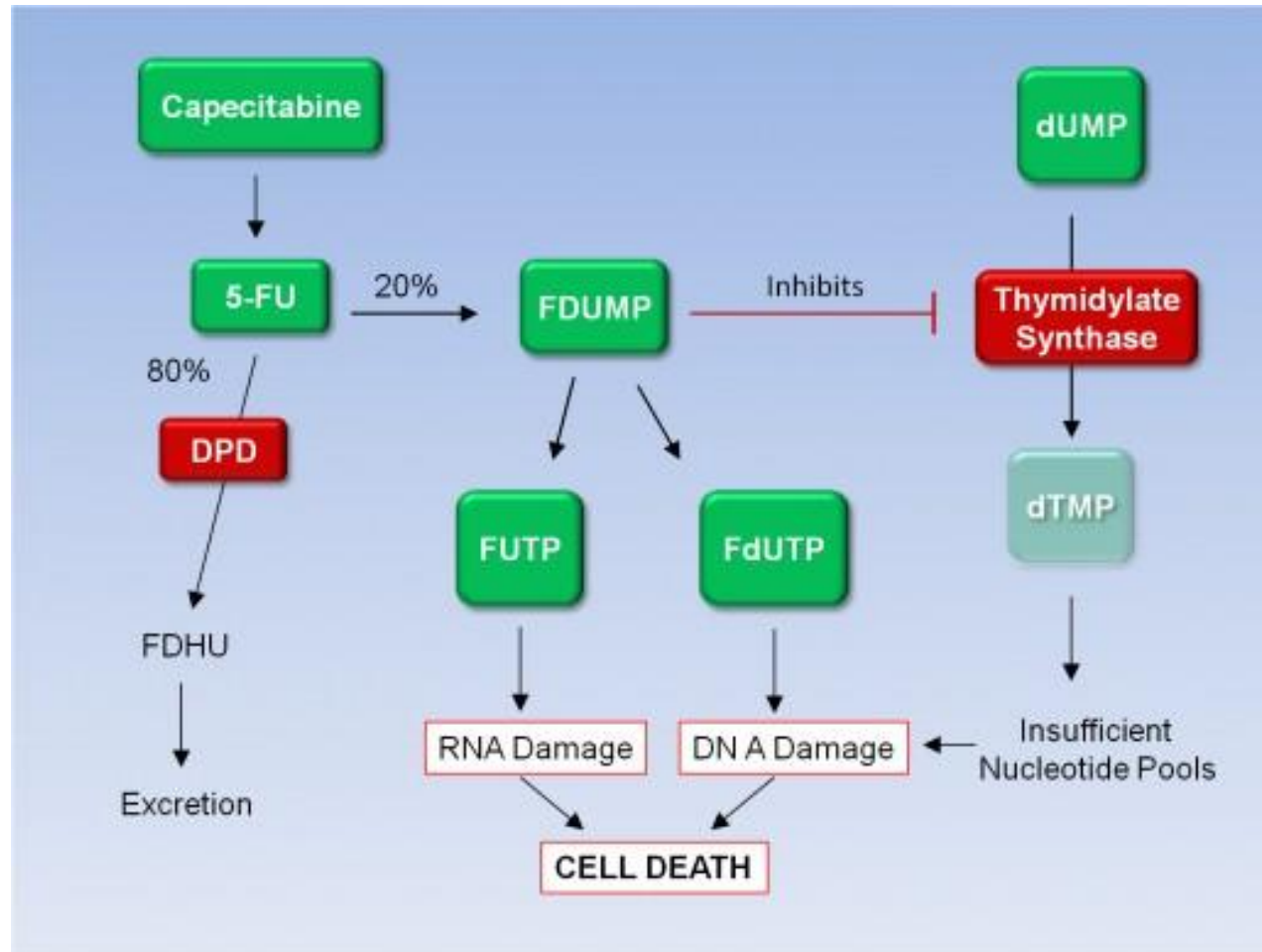


Wanneer niet te gebruiken...

- Overgevoeligheid voor capecitabine of voor één van de hulpstoffen of voor fluorouracil,
- Bij patiënten met een bekende dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)-deficiëntie
- Tijdens zwangerschap en borstvoeding,
- Bij patiënten met ernstige leukopenie, neutropenie of trombocytopenie,
- Bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie,
- Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min),
- Als voor een van de geneesmiddelen in het combinatieregime een contra-indicatie bestaat

Spiegelafwijkingen o.b.v. genetische variaties → DPD - deficiëntie

- Zelden voorkomende, onverwachte, ernstige toxiciteit
- Verschijnselen: Stomatitis, ernstige diarree, neutropenie en neurotoxiciteit
- Ernstige toxiciteit is (natuurlijk) onwenselijk vanwege:
 - Kwaliteit van leven van de patiënt
 - Verlengde hospitalisatie
 - “treatment delay” of beëindiging van potentieel succesvolle behandeling



DPD = dihydropyrimidine dehydrogenase

- Dit enzym inactieveert 80 – 90% van de dosering van 5-FU
- Incidentie van DPD – deficiëntie
 - 3 – 4 % Heterozygoot Partiëel deficiënt
 - 0.1% Homozygoot Volledig deficiënt
- Polymorfismen in DPD kunnen derhalve zorgen voor een DPD – deficiëntie
 - DPYD * 2A → overslaan van Exon 14
 - Heterozygote 2A ca. 50% reductie van enzymactiviteit
 - Homozygote 2A afwezigheid van enzymactiviteit
 - Populatie heterozygoot is ca. 1-2%

Bewijslast voor DPD – deficiëntie

- Inmiddels verschenen:
 - > 40 case – reports
 - > 30 case – control studies
 - > 15 prospectieve en retrospectieve studies
 - 1 meta - analyse



RESEARCH ARTICLE

DPYD IVS14+1G>A and 2846A>T genotyping for the prediction of severe fluoropyrimidine-related toxicity: a meta-analysis

Terrazzino, Pharmacogenomics 2013

Odds-ratio voor *DPYD**2A dragers om te ontwikkelen:

- overall graad 3/4 toxiciteit: 5.4 (2.8 – 10.5)
- hematologische graad 3/4 toxiciteit: 15.8 (6.4 – 39.1)
- graad 3/4 diarree: 5.5 (2.3 – 13.3)
- graad 3/4 mucositis: 7.5 (3.0 – 18.5)

Wat kunnen we hiermee?

- Onderzoek van collega Maarten Deenen (Catharina ZKH)
 - Multicenter studie
 - Prospectieve screening van alle patiënten die behandeld gaan worden met capecitabine of 5-FU voor DPD *2A deficiëntie
 - Wanneer er polymorfisme bestaat:
 - Initiële doseringsreductie van 50% en verder titratie dosering
 - Beoordeling van behandeluitkomst
- Resultaten:
 - Dosering op basis van genotype leidt tot:
 - Vermindering incidentie ernstige 3 -4 tox van 73% naar 28%
 - Vermindering incidentie drug induced death van 10% naar 0%
 - Vergelijkbare spiegels van systemisch 5-FU in vergel. met wildtype
 - Besparing van kosten
 - Toepasbaar in dagelijkse praktijk!

Conclusie

- Indicatie: Tumoren in het maag darmstelsel + borstkanker
- Bijwerkingen: Diarree, hand-voet syndroom, mucositis
- Interacties: Zeer beperkt
- DPD: Let op bij patiënten met een DPD – deficiëntie, want meer toxiciteit