

# Ventrikelfibrilleren door capecitabine

Anna V. van Capelle, Janneke de Valk, Ditmar Schakenraad, Tjeerd Germans en Diederik ten Oever

**ACHTERGROND** Capecitabine is een oraal cytostaticum dat wordt gebruikt bij de behandeling van patiënten met colorectaal carcinoom, maag- of mammacarcinoom. De bijwerkingen zijn doorgaans relatief gering. Minder bekend zijn de potentieel cardiotoxische effecten.

**CASUS** Wij bespreken een 61-jarige man met een recent gediagnostiseerd rectumcarcinoom, waarvoor hij werd behandeld met onder andere capecitabine. Na 6 dagen kreeg hij een hartstilstand op basis van ventrikelfibrilleren. Uitgebreide aanvullende diagnostiek gaf geen verklaring voor de hartstilstand of het ventrikelfibrilleren. Gezien de tijdsrelatie tussen de aanvang van de capecitabinebehandeling en het ontstaan van ventrikelfibrilleren in combinatie met het ontbreken van andere oorzaken hiervan, vermoedden wij dat capecitabinegebruik had geleid tot een coronair spasme en daardoor ventrikelfibrilleren.

**CONCLUSIE** Ventrikelfibrilleren treedt incidenteel op bij capecitabinegebruik. Omdat dit cytostaticum steeds vaker wordt gebruikt bij de behandeling van verschillende maligniteiten dienen artsen bewust te zijn van de mogelijk cardiotoxische effecten.

Capecitabine wordt in toenemende mate gebruikt bij de behandeling van patiënten met colorectaal carcinoom, maag- of mammacarcinoom. Dit orale cytostaticum wordt in het algemeen goed verdragen. De meest voorkomende bijwerkingen zijn vermoeidheid, hand-voetsyndroom en gastro-intestinale klachten.<sup>1</sup> Minder bekend zijn de potentieel cardiotoxische effecten. In dit artikel beschrijven wij een patiënt met ventrikelfibrilleren door capecitabinegebruik.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

**Patiënt**, een 61-jarige man, was thuis gecollabeerd en niet aanspreekbaar aangetroffen. Er werd direct begonnen met basale reanimatie en patiënt werd gedefibrilleerd met een automatische externe defibrillator (figuur a). Toen de ambulance aankwam was er sprake van ventrikelfibrilleren. De defibrillatie werd meerdere keren herhaald en amiodaron 300 mg werd intraveneus toegediend. Na 19 min herstelde de eigen circulatie van patiënt. Het ecg toonde op dat moment een sinusritme met hyperacute T's in de inferolaterale afleidingen (zie uitleg en figuur b). Vanwege een vermoeden van een myocardinfarct werd acetylsalicylzuur 500 mg intraveneus toegediend.

Op de Spoedeisende Hulp werd patiënt gestabiliseerd en werd heparine 5000 eenheden intraveneus gegeven. Het ecg toonde geen afwijkingen meer. Op basis van de eerder geobserveerde ecg-afwijkingen dachten we differentiaaldiagnostisch aan een myocardinfarct, intracraniale drukverhoging en elektrolytstoornissen, zoals hyperkaliëmie. Laboratoriumonderzoek toonde de volgende uit-

Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar.

Afd. Spoedeisende Hulp: drs. A.V. van Capelle, aios SEH;

drs. J. de Valk en drs. D. Schakenraad, SEH-artsen KNMG.

Afd. Cardiologie: dr. T. Germans, cardioloog

Afd. Interne geneeskunde en afd. Oncologisch centrum:

drs. D. ten Oever, internist-oncoloog

Contactpersoon: drs. A.V. van Capelle

(annavancapelle@hotmail.com).

## UITLEG

**Hyperacute T's**

Eerste verschijnsel dat te zien is op het ecg bij de ontwikkeling van een myocardiinfarct. Hyperacute T's, ook wel spitse T-toppen genoemd, treden op in de eerste minuten, voorafgaand aan ST-elevaties.

slagen: kalium: 3,5 mmol/l; natrium: 136 mmol/l; geïoniseerd calcium: 1,21 mmol/l; hiermee werden elektrolytstoornissen uitgesloten. Vanwege aanwijzingen voor cardiale ischemie werd direct coronaire angiografie verricht; deze toonde geen significant coronair lijden. We namen patiënt op. Een CT-scan van de hersenen liet geen aanwijzingen voor intracranieële drukverhoging zien. Een echocardiogram en MRI-scan van het hart waren eveneens niet-afwijkend.

Patiënt was recent gediagnosticeerd met een rectumcarcinoom (cT<sub>2</sub>N<sub>1</sub>Mo met extramesorectale klieren). Gezien het tumorstadium werd hij protocollair behandeld met neoadjuvante chemoradiotherapie. Sinds 6 dagen gebruikte hij capecitabine 1650 mg 2 dd. Hij had 44 pakjaren gerookt en gebruikte geen andere medicatie of drugs.

Capecitabine wordt incidenteel in verband gebracht met cardiale bijwerkingen, zoals coronaire spasmen en ventrikelfibrilleren.<sup>1-5</sup> Gezien de tijdsrelatie tussen de aanvang van de capecitabinebehandeling en het ontstaan van het ventrikelfibrilleren, de passagère ecg-afwijkingen, én na

het uitsluiten van andere veelvoorkomende oorzaken van ventrikelfibrilleren, vermoedden wij dat door het capecitabinegebruik een coronair spasme was opgetreden, met ventrikelfibrilleren als gevolg. Na multidisciplinair overleg werd besloten de capecitabine te staken en enkel de radiotherapie te continueren. Patiënt kon na 25 dagen in goede conditie naar huis worden ontslagen.

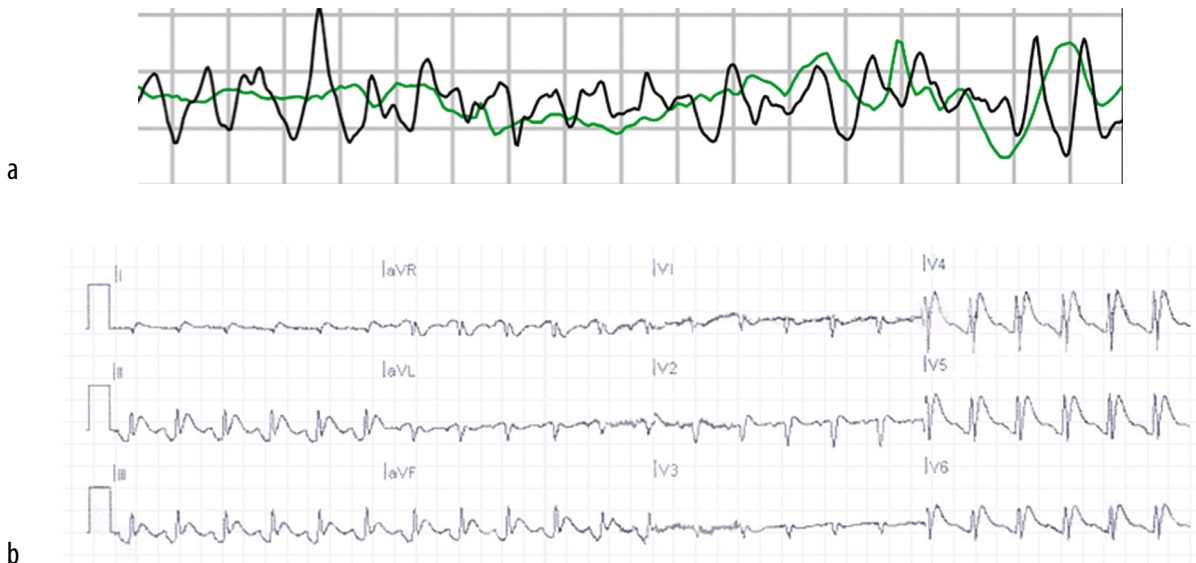
3 maanden na de hartstilstand onderging patiënt een laparoscopische abdominoperineale resectie, waarbij de tumor radicaal werd verwijderd. Een jaar na de operatie waren er geen aanwijzingen voor een recidief en ook waren er geen cardiale problemen opgetreden.

**BESCHOUWING**

Wij veronderstellen dat het ventrikelfibrilleren bij onze patiënt werd veroorzaakt door een coronair spasme als gevolg van capecitabinegebruik. Capecitabine is een orale pro-drug van 5-fluorouracil (5-FU). Capecitabine zelf is niet direct cytotoxisch, maar wordt in 3 stappen omgezet in het actieve 5-FU en zijn cytotoxische metabolieten. De laatste stap is afhankelijk van het enzym thymidinefosforylase. Omdat de activiteit van dit enzym in tumorweefsel hoger is dan in andere weefsels, vindt de omzetting tot 5-FU hoofdzakelijk daar plaats.<sup>1</sup>

**MOGELIJKE BIJWERKINGEN**

Capecitabine heeft doorgaans relatief geringe bijwerkingen. De meest gerapporteerde bijwerkingen (> 10%) zijn



**FIGUUR** Ecg's van patiënt. (a) Uitdraai van de automatische externe defibrillator toont ventrikelfibrilleren (zwarte lijn). (b) Ecg in ambulance laat een sinusritme zien met hyperacute T's in afleidingen II, III, AvF, V4-V6.

vermoeidheid, stomatitis, buikpijn, misselijkheid, diarree en het hand-voetsyndroom.<sup>1</sup> Minder bekend zijn de cardiotoxische bijwerkingen (3-9%), waaronder angina pectoris, verlenging van het QT-interval, aritmieën en ventrikelfibrilleren.<sup>6</sup> De meest voorkomende cardiotoxische bijwerking is pijn op de borst.<sup>6,7</sup>

Voorafgaand aan de capecitabinebehandeling wordt de patiënt mondeling en schriftelijk geïnformeerd over het risico op een coronair spasme en de daarbij horende klachten. Patiënten wordt aangeraden zich direct te melden als ze pijn op de borst krijgen.

Tijdens de behandeling met capecitabine had onze patiënt echter geen klachten en toonde het ecg een niet-afwijkende QT-tijd. Tevens waren er geen prodromale symptomen voorafgaand aan de hartstilstand.

Patiënten met een cardiale voorgeschiedenis hebben een 4-7 keer hoger risico op cardiotoxiciteit,<sup>1,8</sup> al blijkt uit andere studies dat dit niet een consistente risicofactor is.<sup>6,7</sup> Tot op heden is er geen risicofactor ontwikkeld en daarom moet de beslissing om te gaan behandelen op individuele basis genomen worden. Cardiale bijwerkingen treden meestal op binnen 2-15 dagen na aanvang van behandeling met capecitabine (mediaan: 4 dagen).<sup>1</sup> Bij onze patiënt ontstond het ventrikelfibrilleren na 6 dagen.

#### BEHANDELING

De algemene consensus is te stoppen met capecitabine als er cardiotoxische bijwerkingen optreden.<sup>2-5</sup> In de literatuur worden verschillende behandelopties beschreven waarna geen recidief is opgetreden: (a) capecitabine stoppen en overstappen naar 5-FU; (b) capecitabine continueren in lagere dosering; en (c) secundaire preventie met calciumantagonisten of nitraten.<sup>1,7</sup> Deze behandelopties zijn echter niet bewezen effectief.

Bij onze patiënt werd capecitabine gegeven als radiosensitizer, een medicament dat het effect van radiotherapie versterkt. Neoadjuvante chemoradiotherapie verkleint het risico op een lokaal recidief, maar verbetert de overlevingskans niet. Gezien de ernst van de bijwerking en het relatief beperkte voordeel werd bij onze patiënt besloten te stoppen met de capecitabine en niet door te gaan met een lagere dosering. Ook werd niet overgestapt naar 5-FU, omdat dit middel tot dezelfde groep behoort als capecitabine en daarom dezelfde bijwerkingen kan geven. Alleen de radiotherapie werd gecontinueerd.

Op de Naranjo-schaal had onze patiënt een score van 7 punten, wat een relatie tussen capecitabine en ventrikelfibrilleren waarschijnlijk maakt (tabel). Wij meldden dit aan het Bijwerkingencentrum Lareb, die hierover 13 eerdere meldingen heeft ontvangen. Bestudering van de literatuur leert ons dat coronaire spasmen vaker worden gerapporteerd als bijwerking van capecitabine.<sup>1-5</sup>

**TABEL** Naranjo-causaliteitsschaal en de scores van patiënt\*†

vraag	ja	nee	onbekend
1. zijn er eerdere, overtuigende meldingen van deze bijwerking bekend?	+1	0	0
2. trad de veronderstelde bijwerking op na het geven van het verdachte geneesmiddel?	+2	-1	0
3. verminderden de verschijnselen na het stoppen van het verdachte geneesmiddel of na het toedienen van een specifieke antagonist?	+1	0	0
4. leidde hernieuwde toediening van het verdachte geneesmiddel opnieuw tot de verschijnselen?	+2	-1	0
5. zijn er alternatieve verklaringen voor het optreden van de veronderstelde bijwerking?	-1	+2	0
6. leidde het toedienen van een placebo opnieuw tot de veronderstelde bijwerking?	-1	+1	0
7. zijn er toxische spiegels van het geneesmiddel aangetoond in enige lichaamsvloeistof?	+1	0	0
8. verergerde de veronderstelde bijwerking bij dosisverhoging of verminderde deze bij dosisverlaging?	+1	0	0
9. heeft de patiënt eerder soortgelijke verschijnselen vertoond na gebruik van hetzelfde of soortgelijke geneesmiddelen?	+1	0	0
10. is de bijwerking bevestigd door een objectief gegeven?	+1	0	0

\* Met de Naranjo-causaliteitsschaal kan het oorzakelijke verband tussen het gebruik van een geneesmiddel en een bijwerking bepaald worden. Door de scores bij elkaar op te tellen ontstaat een totale score:  $\geq 9$  = zekere bijwerking, 5-8 = waarschijnlijke bijwerking, 1-4 = mogelijke bijwerking,  $\leq 0$  = twijfelachtige bijwerking.

† De scores van patiënt zijn weergegeven in rood; de totale score is 7.

#### ETIOLOGIE

Het ontstaansmechanisme van coronaire spasmen bij capecitabinegebruik is nog niet volledig opgehelderd, maar er zijn verschillende theorieën. De eerste is dat capecitabine een remmend effect heeft op de aanmaak van het vaatverwijdende endotheliale stikstofmonoxide, wat kan resulteren in een coronair spasme.<sup>1</sup> Gebruik van vasodilerende medicatie, zoals calciumantagonisten of nitraten, vermindert de cardiotoxiciteit echter niet.<sup>1</sup> Naast vermindering van de stikstofmonoxideconcentratie spelen dus vermoedelijk andere mechanismen een rol.<sup>1,5</sup> Een tweede verklaring is gestoeld op de constatering dat thymidinefosforylase aanwezig is in atheromateuze plaques van de coronaire vaten.<sup>9</sup> De verhoogde thymidinefosforylaseconcentratie resulteert in meer 5-FU-vorming in stenotische gedeelten van de coronaire vaten. Hier-

## LEERPUNTEN

- **Capecitabine is een oraal cytostaticum dat steeds vaker wordt gebruikt om verschillende maligniteiten te behandelen, waaronder colorectaal carcinoom.**
- **Capecitabine heeft doorgaans relatief geringe bijwerkingen; de meest voorkomende zijn vermoeidheid, hand-voetsyndroom en gastro-intestinale klachten.**
- **Minder bekende bijwerkingen van capecitabine zijn de cardiotoxische, zoals angina pectoris, gevolgd door aritmieën – waaronder ventrikelfibrilleren – en coronaire spasmen.**
- **Ventrikelfibrilleren kan mogelijk worden veroorzaakt door een coronaire spasme als gevolg van capecitabinegebruik.**
- **Het is belangrijk patiënten te informeren over pijn op de borst als mogelijke bijwerking van capecitabine, zodat zij zich direct melden als dit optreedt.**

door kunnen coronaire spasmen optreden, vermoedelijk door het lokale toxische effect van 5-FU. Deze theorie kan de hogere prevalentie van cardiotoxiciteit bij patiënten met pre-existent coronaire lijden verklaren.<sup>1,2</sup> Bij onze patiënt was echter geen sprake van aantoonbaar vaatlijden bij coronaire angiografie.

Een derde verklaring wordt in verband gebracht met het Kounis-syndroom. Capecitabinegebruik kan gepaard gaan met diverse allergische reacties. Het Kounis-syndroom is een hypersensitiviteitsreactie, waarbij mediatoren vrijkomen en daardoor een coronaire spasme optreedt.<sup>10</sup>

## CONCLUSIE

Wij beschreven een casus waarin capecitabinegebruik waarschijnlijk had geleid tot een coronaire spasme en daardoor ventrikelfibrilleren. Gezien het toenemende gebruik van capecitabine dienen artsen alert te zijn op de potentieel cardiotoxische effecten, zodat deze tijdig worden herkend.

Drs. Jacob W. Bosma droeg bij aan de totstandkoming van dit artikel.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 29 september 2016

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2017;161:D666

 **KIJK OOK OP [WWW.NTVG.NL/D666](http://WWW.NTVG.NL/D666)**

## LITERATUUR

- 1 Fontanella C, Aita M, Cinausero M, et al. Capecitabine-induced cardiotoxicity: more evidence or clinical approaches to protect the patients' heart? *Onco Targets Ther.* 2014;7:1783-91.
- 2 Goldsmith YB, Roistacher N, Baum MS. Capecitabine-induced coronary vasospasm. *J Clin Oncol.* 2008;26:3802-4.
- 3 Shah NR, Shah A, Rather A. Ventricular fibrillation as a likely consequence of capecitabine-induced coronary vasospasm. *J Oncol Pharm Pract.* 2012;18:132-5.
- 4 Arbea L, Coma-Canella I, Martinez-Monge R, Garcia-Foncillas J. A case of capecitabine-induced coronary microspasm in a patient with rectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2007;13:2135-7.
- 5 Fradley MG, Barrett CD, Clark JR, Francis SA. Ventricular fibrillation cardiac arrest due to 5-fluorouracil cardiotoxicity. *Tex Heart Inst J.* 2013;40:472-6.
- 6 Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:2231-47.
- 7 Jensen SA, Sørensen JB. Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006;58:487-93.
- 8 Monsuez J-J, Charniot J-C, Vignat N, Artigou J-Y. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol.* 2010;144:3-15.
- 9 Boyle JJ, Wilson B, Bicknell R, Harrower S, Weissberg PL, Fan TP. Expression of angiogenic factor thymidine phosphorylase and angiogenesis in human atherosclerosis. *J Pathol.* 2000;192:234-42.
- 10 Kounis NG, Tsigkas GG, Almpanis G, Mazarakis A. Kounis syndrome is likely culprit of coronary vasospasm induced by capecitabine. *J Oncol Pharm Pract.* 2012;18:316-8.