

Lareb ontving vijf meldingen bij oudere patiënten

# Diarree bij capecitabine kan uiting zijn van ileitis

Bij het optreden van buikklachten zoals diarree en buikpijn bij gebruik van capecitabine is het goed bedacht te zijn op ileitis als bijwerking van dit geneesmiddel. Bijwerkingencentrum Lareb ontving vijf mogelijke meldingen van dergelijke bijwerkingen. De officiële productinformatie (SmPC) van capecitabine vermeldt enteritis als “soms optredende bijwerking”.

Auteurs **Annemarie H.G. Muller-Hansma** en **Marjan Davidis**

Ileitis is een ontsteking van het ileum, het laatste deel van de dunne darm. Een veel voorkomende oorzaak van ileitis is de ziekte van Crohn. Daarnaast zijn er diverse andere uiteenlopende oorzaken van ileitis, zoals infecties door bijvoorbeeld salmonella species, Clostridium difficile of het cytomegalovirus, spondylartropathieën, vasculitiden, ischemie, neoplasmata van de dunne darm en amyloïdose [1]. Ook geneesmiddelen kunnen ileitis als bijwerking hebben, zoals bijvoorbeeld isotretinoïne [2]. Bijwerkingencentrum Lareb ontving vijf meldingen van ileitis bij capecitabine [3]. Deze meldingen worden hieronder beschreven.

## Verdikt darmsegment

Een man tussen de 61 en 70 jaar werd behandeld met capecitabine als adjuvante behandeling bij coloncarcinoom. Comedicatie was metformine, beclometason, metoprolol, oxazepam, magnesiumhydroxide, salbutamol, tiotropium, dabigatran, pantoprazol, calciumcarbonaat/colecalciferol, simvastatine en hydrocortison.

De eerst kuur capecitabine verliep zonder bijwerkingen. Daarom werd bij de tweede kuur de dosering capecitabine verhoogd (van tweemaal per dag 2000 mg naar tweemaal per dag 2500 mg). Tijdens de tweede kuur kreeg de patiënt echter diarree en ileus. De capecitabine werd gestopt en de patiënt werd opgenomen in het ziekenhuis. Een CT-scan toonde een verdikt darmsegment. De waarschijnlijkheidsdiagnose ileitis werd gesteld.

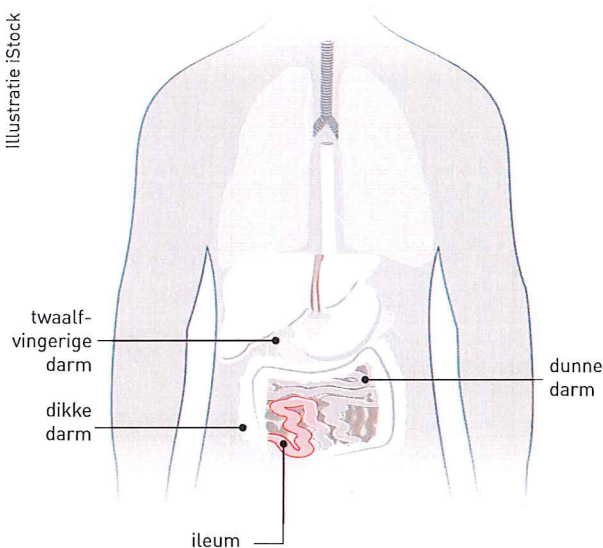
**CAPECITABINE IS EEN ORAAL IN  
TE NEMEN NIET-CYTOTOXISCH  
FLUOROPYRIMIDINECARBAMAAT**

De patiënt had ook hoge koorts, waarbij de behandelaar differentiaal diagnostisch dacht aan een secundaire infectie als oorzaak, of de ileitis zelf. Aangezien de feceskweken geen verwekker toonden, werd geconcludeerd dat sprake was van ileitis op basis van capecitabinegebruik. De ileitis herstelde zonder restschade. De capecitabine is niet meer hervat. Deficiëntie van het enzym dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) werd uitgesloten.

Ook een vrouw tussen de 71 en 80 jaar werd behandeld met capecitabine als adjuvante behandeling bij coloncarcinoom. Comedicatie was budesonide, alendroninezuur, ondansetron, pantoprazol, simvastatine, neбивolol en metoclopramide. Twee dagen na inname van het laatste tablet capecitabine tijdens de eerste kuur, is de patiënt opgenomen in het ziekenhuis in verband met aanhoudende diarree en buikpijn. Een CT-scan toonde darmwandverdikking van het (neo)-terminale ileum met pathologische darmwandaankleuring en vetinfiltratie rondom en locoregionale lymfadenopathie, passend bij ileitis. In verband met de mogelijkheid van een Yersinia-infectie werd de patiënt behandeld met ciprofloxacine. De kweken bleven echter negatief. De ileitis was bij deze patiënt meest waarschijnlijk veroorzaakt door de capecitabine. Negen dagen nadat de ileitis was begonnen, was de patiënt hiervan herstellende. De capecitabine is niet hervat. De overige drie meldingen betreffen twee vrouwen en één man, met leeftijden in de categorieën 61-70 jaar en 71-80 jaar, met indicaties gemetastaseerd mammacarcinoom, coloncarcinoom, en rectumcarcinoom met levermetastasen. Comedicatie werd niet vermeld.

Eén patiënt ervoer diarree en hevige misselijkheid, bij de andere meldingen werden geen symptomen van de ileitis beschreven. De latentietijden tussen starten van capecitabine en optreden van ileitis waren 7 dagen, 21 dagen en 31 dagen. In de meldingen was geen informatie over aanvullende onderzoeken.

Illustratie iStock



ILEITIS IS EEN ONTSTEKING VAN HET ILEUM, HET LAATSTE DEEL VAN DE DUNNE DARM.

Bij alle patiënten werd de capecitabine gestopt. Bij twee meldingen is aangegeven dat de ileitis was behandeld, met respectievelijk een infuus en totaal parenterale voeding, en metronidazol en cefuroxin. Alle patiënten waren hersteld of herstellende ten tijde van melden. Bij één melding is de capecitabine op de dag van melden in een lagere dosering herstart (2 dd 500 mg in plaats van 2 dd 2150 mg).

### Cytostaticum capecitabine

Capecitabine is geregistreerd voor colonkanker, colorectalkanker, maagkanker en borstkanker, als monotherapie of in combinatie met andere cytostatica. Veelal geldt een cyclusduur van drie weken, waarbij twee weken behandeld wordt met capecitabine, gevolgd door een rustperiode van een week [4].

Capecitabine is een oraal in te nemen niet-cytotoxisch fluoropyrimidinecarbamaat. Het is een precursor van het cytotoxische deel, 5-fluorouracil (5-FU). Bij het laatste deel van de omzetting tot 5-FU is het enzym thymidine-fosforylase (ThyPase) betrokken [4]. Dit enzym wordt in hogere concentraties in tumorcellen en niet-afwijkend leverweefsel aangetroffen dan in andere cellen, wat een verklaring zou kunnen zijn voor minder systemische bijwerkingen dan intraveneuze behandeling met 5-FU [5,6].

Het mogelijke werkingsmechanisme van 5-FU is interferentie met de synthese van desoxyribonucleïnezuur (DNA) door blokkade van de methyleringsreactie van deoxyuridylinezuur tot thymidylinezuur, en remming van de ribonucleïnezuur (RNA) en eiwitsynthese door inbouw van 5-FU. Deze effecten van DNA- en RNA-tekort zijn het meest uitgesproken bij sneller prolifererende cellen en die 5-FU sneller metaboliseren. 5-FU wordt door DPD verder afgebroken tot een minder toxische metaboliet. DPD-deficiëntie kan leiden tot toename van toxiciteit van capecitabine [4].

## EEN MOGELIJK ONDERLIGGEND MECHANISME ZOU VASOSPASMEN KUNNEN ZIJN

De SmPC van capecitabine vermeldt enteritis als soms (0,1-1%) optredende bijwerking [4].

5-FU is in verband gebracht met cardiotoxiciteit [13,14]. Er zijn diverse hypothesen ten aanzien van de onderliggende mechanismen, zoals mogelijke vasospasmen in de coronaire bloedvaten [13]. Ook zou endotheelschade als gevolg van 5-FU kunnen leiden tot een procoagulante staat en trombose [10,14,16]. Wellicht dat deze effecten ook kunnen optreden in het vaatstelsel van het ileum [10]. Eerder werd tevens een casus beschreven betreffende 5-FU geassocieerde dunne darm-vasculitis resulterend in ischaemie [17]. Daarnaast is in de literatuur beschreven dat pro-inflammatoire cytokines zouden kunnen bijdragen aan 5-FU-geassocieerde intestinale mucosaschade [10,18]. Wellicht spelen deze mogelijke mechanismen ook een rol bij het optreden van ileitis bij gebruik van capecitabine. ■

Annemarie H.G. Muller-Hansma (niet-praktiserend internist) is wetenschappelijk beoordelaar bij Bijwerkingencentrum Lareb. Marjan Davidis is internist-oncoloog/hematoloog bij Beatrixziekenhuis/RIVAS zorggroep in Gorinchem. Geen belangenverstrengeling gemeld.

Zie voor de literatuurreferenties: pw.nl.

## Al tien van dergelijke casussen

In de literatuur zijn tien casussen beschreven van ileitis in associatie met capecitabine [5,7-12]. Indicaties waren colon- of sigmoïdcarcinoom, gemetastaseerd coloncarcinoom, naar lever gemetastaseerd rectumcarcinoom, gemetastaseerd rectumcarcinoom, lokaal gevorderd rectumcarcinoom en gemetastaseerd mammacarcinoom. De ileitis trad op tijdens de eerste vier capecitabine-kuren. Eén patiënt had in het verleden zes maanden behandeling met capecitabine en oxaliplatine goed verdragen. Patiënten ervoeren veelal diarree en buikpijn. Bij drie casussen werd de DPD-bepaling beschreven, bij één patiënt is een mutatie gezien, bij twee anderen niet. De capecitabine werd gestopt en vervangen door een conservatieve behandeling (vloeiostoediening, antibiotica). Bij twee patiënten is de capecitabine later in lagere dosering herstart zonder dat opnieuw ileitis optrad; bij één patiënt was de DPD-mutatie negatief, bij de andere patiënt werd geen DPD-bepaling vermeld.