

Akutes koronares Syndrom – verursacht durch Capecitabine (Xeloda®)

Andreas Bosshard, Rolf A. Streuli

Fallbeschreibung

Die 54jährige Patientin leidet seit 1997 unter einem gemischten invasiv-duktalem und invasiv-lobulärem Mammakarzinom (pT2, N0, M0). Einer Ablatio mammae rechts folgten sechs Zyklen einer Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil (CMF). Unter einer anschliessenden Antiöstrogen-therapie mit Tamoxifen war die Patientin beschwerdefrei bis sich fünf Jahre nach Diagnostikstellung Leber- und Skelettmetastasen manifestierten. Für die Dauer von fünf Monaten wurde hierauf eine palliative Chemotherapie mit Mitoxantron durchgeführt.

Sechs Tage vor der aktuellen Hospitalisation erhielt die Patientin eine neue palliative Chemotherapie mit Capecitabine (Xeloda®) 3000 mg/d p.o., Letrozol (Femara®) 2,5 mg/d p.o. und Pamidronat (Aredia®) 90 mg einmal pro Monat i.v. Am Abend vor Spitaleintritt verspürte die Patientin ein Druckgefühl im Hals, das zehn Minuten anhielt. Am nächsten Morgen kam es in Ruhe zu einem intensiven retrosternalen

Angor mit Ausstrahlung in den Kiefer und in den rechten Arm. Das vom Notfallarzt verabreichte Nitroglycerin zeigte keine Wirkung. Die Patientin wurde daraufhin mit Verdacht auf Myokardinfarkt hospitalisiert.

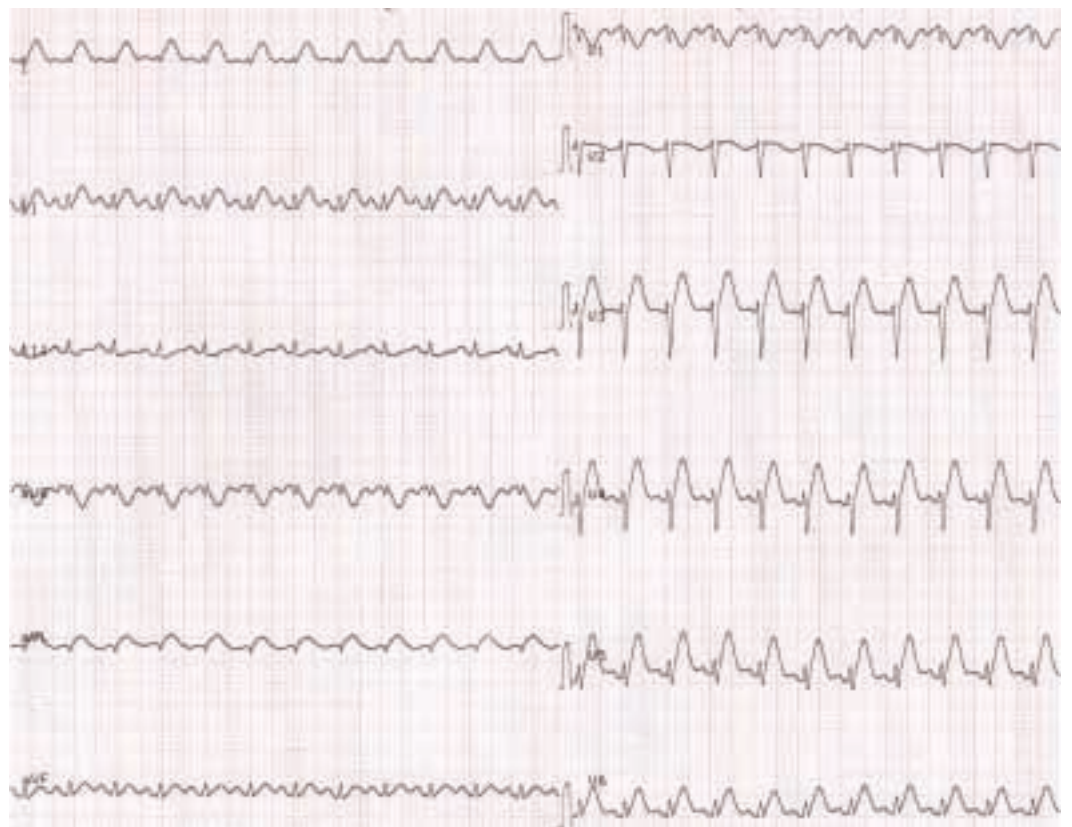
Anamnestisch handelte es sich um ein erstmaliges Auftreten einer Angina pectoris. Die Patientin hatte keine kardialen Risikofaktoren. Im EKG fanden wir eine monophasische Deformierung der ST-Strecke und hohe, spitze T-Wellen über der ganzen Vorderwand (Abb. 1). Die während der Akutphase durchgeführte Echokardiographie zeigte eine leichtgradige apikale und septale Hypokinesie. Unter einer Therapie mit Heparin, Acetylsalizylsäure, Betablockern und Isosorbiddinitrat klang der Angor innerhalb einer Stunde deutlich ab; das EKG normalisierte sich vollständig und die Herzenzyme blieben im Normbereich. Im Verlauf der nächsten Stunden traten die Thoraxschmerzen allerdings immer wieder auf, dauerten jeweils bis zu einer Stunde und sprachen nur verzögert auf Isosorbiddinitrat an. Auch noch ein Tag nach dem initialen Ereignis manifestierten sich

Korrespondenz:
Prof. Rolf Streuli
Medizinische Klinik
SRO Spital
CH-4900 Langenthal

r.streuli@sro.ch

Abbildung 1.

EKG während des Angors.
Monophasische Deformierung
der ST-Strecke mit hohen,
symmetrischen T-Wellen über
den Vorderwandableitungen.
Herzfrequenz 144/Min.



die pektanginösen Beschwerden sporadisch. In der Koronarangiographie stellten sich völlig normale Koronararterien dar und die linksventrikuläre Funktion war normal; insbesondere fehlten dys- oder hypokinetische Zonen. Wir haben die vorliegende Klinik als Folge einer intermittierenden Myokardischämie, ausgelöst durch Koronarspasmen unter Capecitabine-Therapie interpretiert. Nach Absetzen des Capecitabines und Ersatz des Betablockers und des Isosorbiddinitrats durch einen Kalziumantagonisten war die Patientin beschwerdefrei.

Diskussion

Capecitabine (Xeloda®) ist ein systemisch wirkendes Prodrug von 5-Fluorouracil (5-FU). Es wird durch die hepatische Carboxylesterase und die Thymidin-Phosphorylase enzymatisch über drei Stufen zum aktiven Wirkstoff 5-FU metabolisiert. Verschiedene Tumorzellen exprimieren vermehrt Thymidin-Phosphorylase, wodurch es zu einer Akkumulation des Wirkstoffes im Tumorgewebe kommt.

Capecitabine wird eingesetzt zur Behandlung von kolorektalen Karzinomen sowie des Mammakarzinoms.

Ein wesentlicher Vorteil dieses Wirkstoffes liegt in seiner oralen Verfügbarkeit, die eine ambulante Therapie ermöglicht.

Als Nebenwirkungen treten bei ungefähr 5% der mit Capecitabine behandelten Patienten in absteigender Häufigkeit das Hand-Fuss-Syndrom, Diarrhoe, Vomitus, Stomatitis und Hyperbilirubinämie auf. Unter Capecitabine p.o. kommt es im Vergleich zu 5-FU i.v. jedoch zu signifikant weniger Nebenwirkungen und insbesondere zu weniger Hospitalisationen wegen neutropenischen Fiebers [1].

Ein akutes koronares Syndrom unter einer intravenösen Therapie mit 5-Fluorouracil ist zwar selten, aber bekannt [2–4]. Es liegt deshalb auf der Hand, dass diese Nebenwirkung auch bei Behandlungen mit dem Prodrug Capecitabine zu erwarten ist. Sie wurde in der Literatur bisher erst in drei Fallberichten [5–7]

und in einer retrospektiven Inzidenzstudie beschrieben [8].

Der Beginn und die Dauer der kardialen Symptome unter Capecitabine unterschieden sich jedoch von denjenigen unter 5-Fluorouracil i.v. Die Symptome traten erst nach einer längeren Zeitspanne nach Einnahme von Capecitabine auf, rezidierten immer wieder und sprachen teilweise schlecht auf Nitrate an: Bei unserer Patientin manifestierten sich die Symptome denn auch erst sechs Tage nach Einnahme von Capecitabine und die Ischämieepisodes waren protrahiert mit einer Dauer von mindestens einer Stunde und sie rezidierten über drei Tage mehrmals. Als Erklärung hierfür kommen die bei oralen Arzneimittelformen erreichten prolongierten hohen Plasmaspiegel in Frage.

Die Pathogenese der Kardiotoxizität von Capecitabine ist nicht geklärt. In der Literatur finden sich Hinweise dafür, dass erhöhte Plasmaspiegel von Endothelin-1 für die Koronarspasmen verantwortlich sein könnten [9]. Das Ausbleiben einer Myokardnekrose könnte mit einer Störung der elektromechanischen Kopplung an der Zellmembran erklärt werden [3]; möglicherweise handelt es sich aber auch um einen immunologischen Prozess, wofür die von Stevenson erfolgreich angewandte präventive Therapie mit Methylprednisolon sprechen würde [10]. Ein kumulativ-toxischer Effekt ist unwahrscheinlich, da die Inzidenz der Koronarspasmen mit zunehmender Anzahl Zyklen von 5-FU nicht anstieg [3].

Therapeutisch hat unsere Patientin nach Absetzen des Capecitabine gut auf Kalzium-Antagonisten angesprochen. Die Autoren der drei Fallberichte haben die gleiche Strategie ebenfalls mit Erfolg angewandt.

Fazit: Capecitabine wird dank seiner oralen Verabreichungsmöglichkeit häufiger in der Praxis anzutreffen sein. Sollte bei Patienten unter dieser Therapie ein akutes Koronarsyndrom auftreten, soll differentialdiagnostisch auch an eine vasospastische Angina pectoris gedacht werden. Die Therapie mittels Kalziumantagonisten ist gut wirksam.

Literatur

- Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E, Hoff P, Bajetta E, et al. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Ann Oncol.* 2002;13: 566–75.
- Kleiman NS, Lehane DE, Geyer CE Jr, Pratt CM, Young JB. Prinzmetal's angina during 5-fluorouracil chemotherapy. *Am J Med* 1987;82: 566–8.
- Robben NC, Pippas AW, Moore JO. The syndrome of 5-fluorouracil cardiotoxicity. An elusive cardiopathy. *Cancer* 1993;71:493–509.
- Sucker C, Scheffold N. Koronarer Vasospasmus unter Chemotherapie mit 5-Fluorouracil. *Dtsch Med Wochenschr.* 2001;126:1300–1.
- Frickhofen N, Beck FJ, Jung B, Fuhr HG, Andrasch H, Sigmund M. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil. *Ann Oncol.* 2002;13:797–801.
- Schnetzler B, Popova N, Collao Lamb C, Sappino AP. Coronary spasms induced by capecitabine. *Ann Oncol.* 2001;12:723–4.
- Bertolini A, Fiumano M, Fusco O, Muffati A, Scarinci A, Pontiggia G, Scopelliti M. Acute cardiotoxicity during capecitabine treatment: a case report. *Tumori.* 2001;87:200–6.
- Van Cutsem E, Hoff PM, Blum JL, Abt M, Osterwalder B. Incidence of cardiotoxicity with the oral fluoropyrimidine capecitabine is typical of that reported with 5-fluorouracil. *Ann Oncol.* 2002;13:484–5.
- Porta C, Moroni M, Ferrari S, Nastasi G. Endothelin-1 and 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *Neoplasma.* 1998;45:81–2.
- Stevenson DL, Mikhailaides DP, Gillet DS. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil. *Lancet* 1977;20:406–7.