

Relatie tussen door de patiënt gerapporteerde bijwerkingen van capecitabine en de AUC's van 5'-deoxy-5-fluoruridine, fluorouracil en alfa-fluor- β -alanine

Dirk Mangnus ^{*}, Eleonora L. Swart, Christel C.L.M. Boons, Lonneke Timmers en Jacqueline G. Hugtenburg

Afdeling Klinische Farmacologie en Apotheek, VU medisch centrum, Amsterdam.

* Thans: Apotheek Slingeland Ziekenhuis, Doetinchem. Correspondentie: d.mangnus@slingeland.nl.

KERNPUNTEN

- Er is een trend dat patiënten met bijwerkingen tijdens behandeling met capecitabine een hogere AUC van 5'-deoxy-5-fluoruridine en een lagere AUC van alfa-fluor- β -alanine hebben.
- Patiënten met duizeligheid hebben gemiddeld een lagere AUC van fluorouracil en alfa-fluor- β -alanine.
- Patiënten met huidproblemen hebben gemiddeld een lagere AUC van alfa-fluor- β -alanine.

Inleiding

Capecitabine is het meest voorgeschreven orale oncolyticum [1]. Het is de orale prodrug van fluorouracil en wordt toegepast bij de behandeling van colon-, colorectale, borst- en maagkanker [2]. Gastro-intestinale bijwerkingen, hand-voet-syndroom, hyperbilirubinemie, anemie en vermoeidheid zijn de meest voorkomende bijwerkingen [2, 3]. Toxiciteit is bij ongeveer een kwart van de patiënten aanleiding voor dosisreductie [4]. Volgens Gieschke e.a. is het optreden van bijwerkingen gerelateerd aan de C_{max} en de AUC van de capecitabine-metabolieten 5'-deoxy-5-fluoruridine (5'-DFUR) en alfa-fluor- β -alanine (FBAL) [5]. Ook worden relaties gerapporteerd tussen de AUC van FBAL en diarree, tussen de AUC van fluorouracil en hyperbilirubinemie en tussen de C_{max} van FBAL en hyperbilirubinemie [6].

Onderzoeksgegevens over bijwerkingen zijn doorgaans afkomstig van de behandelend arts. Meldingen van bijwerkingen door patiënten stemmen niet altijd overeen met de bijwerkingen die artsen rapporteren [7]. Bovendien zijn de meeste gegevens over bijwerkingen en farmacokinetiek afkomstig uit onderzoek dat heeft plaatsgevonden bij een geselecteerde onderzoekspopulatie in een gecontroleerde onderzoekssetting. Het is niet bekend of er relaties bestaan tussen AUC's van metabolieten van capecitabine en bijwerkingen die in de dagelijkse praktijk worden gemeld. Het doel van dit onderzoek is meer inzicht te verkrijgen in de relatie tussen de AUC's van 5'-DFUR, fluorouracil en FBAL en het optreden van bijwerkingen die patiënten rapporteren in de dagelijkse praktijk.

Methoden

Het onderzoek was een multicentrische, prospectieve, observatio-

ABSTRACT

Relationship between patient-reported side effects of capecitabine and AUCs of 5'-deoxy-5-fluorouridine, fluorouracil en alfa-fluoro-beta-alanine

OBJECTIVE

To study the relationships between side effects and the AUCs of 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR), fluorouracil and alfa-fluoro-beta-alanine (FBAL) in patients with cancer starting therapy with capecitabine.

DESIGN

Prospective observational multicenter cohort study.

METHODS

Before treatment and during the first treatment cycle patients starting with capecitabine therapy were asked to fill in a questionnaire containing questions about side effects of capecitabine. Blood samples collected during the first treatment cycle were analysed for plasma concentrations of 5'-DFUR, fluorouracil and FBAL. The AUCs of 5'-DFUR, fluorouracil and FBAL were estimated using a population pharmacokinetic model.

RESULTS

61 patients were included. From 40 patients a complete set of data was available for analysis. For 13 side effects that were reported by more than 10 patients the relationship with the AUCs was investigated. The AUC of 5'-DFUR of patients reporting a particular side effect is higher than the AUC of the patients without the side effect in 11 out of 13 cases. The AUC of FBAL of patients reporting a particular side effect is lower than the AUC of the patients without the side effect in 10 out of 13 cases. The AUCs of fluorouracil and FBAL of patients reporting dizziness is lower than the AUC of patients without dizziness ($AUC_{\text{fluorouracil}}$: 0.67 vs 0.92, $P = 0.045$; AUC_{FBAL} : 20.99 vs 23.32, $P = 0.037$). The AUC of FBAL of patients reporting skin problems is lower than the AUC of patients without skin problems (AUC_{FBAL} : 20.06 vs 23.25, $P = 0.026$).

Conclusion

There is a trend that patient-reported side effects of capecitabine are related to a higher AUC of 5'-DFUR and a lower AUC of FBAL. Patients experiencing dizziness have a lower AUC of fluorouracil and FBAL compared to patients without dizziness. Patients experiencing skin problems have a lower AUC of FBAL than patients without skin problems.

Mangnus D, Swart EL, Boons CCLM, Timmers L, Hugtenburg JG. Relatie tussen door de patiënt gerapporteerde bijwerkingen van capecitabine en de AUC's van 5'-deoxy-5-fluoruridine, fluorouracil en alfa-fluor- β -alanine. PW Wetenschappelijk Platform. 2012;6:a1205.

nele cohortstudie waarin tien Nederlandse ziekenhuizen participeerden. Het onderzoek is goedgekeurd door de medisch ethische toetsingscommissies van de deelnemende centra. Dit onderzoek was een onderdeel van het overkoepelende CAPER-onderzoek [Nederlands Trial Register NTR2324]. De onderzoekspopulatie bestond uit patiënten die startten met een behandeling met capecitabine. Patiënten jonger dan 18 jaar of met onvoldoende beheersing van de Nederlandse taal zijn geëxcludeerd. Inclusie heeft plaatsgevonden van februari 2010 tot en met februari 2011. Voor aanvang en tijdens de eerste cyclus van de behandeling heeft iedere patiënt een vragenlijst ingevuld. De patiënt is gevraagd op een vijfpuntsschaal aan te geven hoeveel last men had van 26 potentiële klachten (1 = helemaal niet, 2 = een beetje, 3 = nogal, 4 = tamelijk veel, 5 = heel erg). Deze klachten zijn gebaseerd op de bijwerkingen uit de productinformatie van capecitabine [2]. De vijfpuntsschaal was wat indeling betreft vergelijkbaar met de vijfpuntsschaal van de SCL-90, een zelfbeoordelingsschaal die lichamelijke en psychische klachten meet [8].

Tijdens de eerste behandelcyclus is een bloedmonster afgenomen waarin de concentraties van 5'-DFUR, fluorouracil en FBAL zijn bepaald (LC-MS/MS). Met het door Gieschke e.a. opgestelde kinetisch model zijn met behulp van NONMEM (versie 6) de AUC's van 5'-DFUR, fluorouracil en FBAL bepaald [6]. Naast de gemeten concentraties waren onder andere lichaamsoppervlak, creatinineklaring en activiteit van alkalisch fosfatase vereist als parameters voor het model.

Voor het overkoepelende CAPER-onderzoek is berekend dat 66 evalueerbare patiënten geïncludeerd moesten worden. Voor de analyse van het in dit artikel gepresenteerde onderdeel zijn alleen patiënten met een volledige gegevensset in aanmerking gekomen. Een bijwerking is gedefinieerd als een toename van de klachtscore tijdens behandeling ten opzichte van de klachtscore vóór behandeling, onafhankelijk van de grootte van de toename. Onder de voorwaarde dat er sprake is van een normale verdeling van de AUC, is voor iedere bijwerking een onafhankelijke t-toets uitgevoerd waarin de gemiddelde AUC van patiënten zonder de bijwerking is vergeleken met de gemiddelde AUC van patiënten met de bijwerking. Normaliteit is getoetst met de Shapiro-Wilk-toets. De Mann-Whitney-toets is uitgevoerd voor bijwerkingen waarbij de AUC niet normaal verdeeld is. Bijwerkingen die bij minder dan 10 patiënten optraden, zijn uit de analyse gelaten, omdat het aantal te laag is om een onafhankelijke t-toets uit te voeren. Omdat er een groot aantal relaties is getoetst, is de Holm-Bonferroni-correctie uitgevoerd om te onderzoeken of eventuele significante relaties mogelijk op toeval beruisten. De statistische analyses zijn uitgevoerd met SPSS versie 15.0.

Resultaten

Er zijn 61 patiënten geïncludeerd. Van 21 patiënten zijn de verzamelde gegevens niet geanalyseerd, omdat er onderzoeksgegevens ontbraken (geen bloedmonster, onvolledig ingevuld formulier voor bloedafname, onvolledig ingevulde vragenlijst). De karakteristieken van de 40 patiënten met een complete gegevensset zijn weer gegeven in tabel 1. Alle patiënten werden cyclisch behandeld met tweemaal daags capecitabine gedurende twee weken, gevolgd door een rustperiode van een week.

TABEL 1

Patiëntkarakteristieken (n = 40)

| | Gemiddelde | Spreiding |
|---|------------|------------|
| Leeftijd (jaren) | 62 | 39-78 |
| Lengte (cm) | 173 | 156-195 |
| Gewicht (kg) | 75 | 51-102 |
| Lichaamsoppervlak (m ²) [□] | 1,89 | 1,49-2,23 |
| Startdosering capecitabine (mg/dag) | 3735 | 2000-5300 |
| Startdosering capecitabine (mg/m ² per gift) | 988 | 524-1280 |
| Creatinine (μmol/L) | 80 | 51-146 |
| Alkalisch fosfatase (U/L) | 97 | 45-263 |
| Creatinineklaring (mL/min) [◇] | 87 | 41-141 |
| | Aantal | Percentage |
| Geslacht | | |
| • man | 26 | 65 |
| • vrouw | 14 | 35 |
| Type kanker | | |
| • colorectaal carcinoom | 31 | 77,5 |
| • mammacarcinoom | 5 | 12,5 |
| • maagcarcinoom | 1 | 2,5 |
| • oesofaguscarcinoom | 1 | 2,5 |
| • duodenumcarcinoom | 1 | 2,5 |
| • onbekende primaire tumor | 1 | 2,5 |
| Behandeling | | |
| • capecitabine | 11 | 27,5 |
| • capecitabine + oxaliplatine | 15 | 37,5 |
| • capecitabine + oxaliplatine + bevacizumab | 10 | 25 |
| • capecitabine + epirubicine + cisplatine | 2 | 5 |
| • capecitabine + bevacizumab | 1 | 2,5 |
| • capecitabine + lapatinib | 1 | 2,5 |

[□] Het lichaamsoppervlak is berekend met de formule van Dubois en Dubois [9].

[◇] De renale klaring is berekend met de formule van Cockcroft en Gault [10].

De patiënten ondervonden gemiddeld 6 bijwerkingen, uiteenlopend van geen bijwerking tot 19 bijwerkingen. Er waren 2 patiënten zonder bijwerkingen. De gemiddelde AUC's van 5'-DFUR, fluorouracil en FBAL waren respectievelijk 14,7, 0,84 en 22,4 mg·h/L. In tabel 2 is per specifieke bijwerking het aantal patiënten met deze bijwerking en het aantal patiënten zonder deze bijwerking weer gegeven in combinatie met de gemiddelde AUC's van 5'-DFUR, fluorouracil en FBAL. Bijwerkingen die bij minder dan 10 patiënten optraden, zijn niet weergegeven.

De resultaten van de Shapiro-Wilk-toets wezen op normaliteit voor de AUC's van 5'-DFUR en FBAL voor alle bijwerkingen. Bij alle bijwerkingen behalve het hand-voet-syndroom liet de toets zien dat de AUC's van fluorouracil niet normaal verdeeld waren. Op basis

TABEL 2

Relatie tussen bijwerkingen en AUC's van 5'-deoxy-5-fluoruridine (5'-DFUR), fluorouracil (5-FU) en alfa-fluor-bèta-alanine (FBAL)

| Bijwerking | Meta-boliet | Patiënten zonder bijwerking | | Patiënten met bijwerking | | Verschil AUC (mg•h/L) | P-waarde [△] |
|----------------------|-------------|-----------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | aantal (%) [□] | gemiddelde AUC (mg•h/L) | aantal (%) [□] | gemiddelde AUC (mg•h/L) | | |
| Vermoeidheid | 5'-DFUR | 19 (47,5) | 13,88 | 20 (50) | 15,67 | 1,79 | 0,079 |
| | 5-FU | | 0,81 | | 0,85 | 0,03 | 0,531 |
| | FBAL | | 22,59 | | 22,29 | -0,30 | 0,815 |
| Hand-voet-syndroom | 5'-DFUR | 18 (45) | 13,77 | 19 (47,5) | 15,60 | 1,84 | 0,080 |
| | 5-FU | | 0,99 | | 0,71 | -0,28 | 0,081 |
| | FBAL | | 23,01 | | 21,78 | -1,24 | 0,321 |
| Winderigheid | 5'-DFUR | 21 (52,5) | 14,98 | 17 (42,5) | 14,81 | -0,17 | 0,872 |
| | 5-FU | | 0,83 | | 0,84 | 0,01 | 0,450 |
| | FBAL | | 22,31 | | 22,14 | -0,17 | 0,894 |
| Misselijkheid/braken | 5'-DFUR | 20 (50) | 15,45 | 15 (37,5) | 14,49 | -0,96 | 0,390 |
| | 5-FU | | 0,83 | | 0,87 | 0,05 | 0,521 |
| | FBAL | | 22,78 | | 22,25 | -0,53 | 0,683 |
| Veranderde smaak | 5'-DFUR | 25 (62,5) | 14,16 | 13 (32,5) | 15,91 | 1,75 | 0,113 |
| | 5-FU | | 0,87 | | 0,78 | -0,09 | 0,832 |
| | FBAL | | 22,89 | | 21,85 | -1,04 | 0,449 |
| Diarree | 5'-DFUR | 25 (62,5) | 14,50 | 12 (30) | 15,85 | 1,35 | 0,236 |
| | 5-FU | | 0,80 | | 0,96 | 0,16 | 0,451 |
| | FBAL | | 21,93 | | 23,33 | 1,40 | 0,295 |
| Duizeligheid | 5'-DFUR | 26 (65) | 14,68 | 12 (30) | 15,14 | 0,46 | 0,690 |
| | 5-FU | | 0,92 | | 0,67 | -0,25 | 0,045 [◇] |
| | FBAL | | 23,32 | | 20,99 | -2,33 | 0,037 [◇] |
| Buikpijn/maagpijn | 5'-DFUR | 28 (70) | 14,68 | 11 (27,5) | 15,10 | 0,42 | 0,714 |
| | 5-FU | | 0,79 | | 0,92 | 0,13 | 0,988 |
| | FBAL | | 21,91 | | 23,76 | 1,85 | 0,193 |
| Gewichtsafname | 5'-DFUR | 28 (70) | 14,53 | 11 (27,5) | 15,49 | 0,96 | 0,407 |
| | 5-FU | | 0,81 | | 0,89 | 0,08 | 0,701 |
| | FBAL | | 22,52 | | 22,22 | -0,30 | 0,833 |
| Huidproblemen | 5'-DFUR | 29 (72,5) | 14,69 | 10 (25) | 15,11 | 0,42 | 0,727 |
| | 5-FU | | 0,86 | | 0,75 | -0,11 | 0,196 |
| | FBAL | | 23,25 | | 20,06 | -3,19 | 0,026 [◇] |
| Droge mond | 5'-DFUR | 29 (72,5) | 14,39 | 10 (25) | 15,99 | 1,60 | 0,176 |
| | 5-FU | | 0,88 | | 0,69 | -0,19 | 0,245 |
| | FBAL | | 22,87 | | 21,19 | -1,68 | 0,253 |
| Verminderde eetlust | 5'-DFUR | 29 (72,5) | 14,66 | 10 (25) | 15,19 | 0,53 | 0,659 |
| | 5-FU | | 0,81 | | 0,89 | 0,08 | 0,558 |
| | FBAL | | 22,66 | | 21,79 | -0,87 | 0,558 |
| Slapeloosheid | 5'-DFUR | 28 (70) | 14,64 | 10 (25) | 15,65 | 1,01 | 0,393 |
| | 5-FU | | 0,90 | | 0,64 | -0,25 | 0,125 |
| | FBAL | | 22,08 | | 23,99 | 1,91 | 0,189 |

[□] Het percentage is berekend op basis van 40 patiënten; bij elke bijwerking beantwoordden 1-5 patiënten de vraag niet. Het percentage van deze ontbrekende patiënten is niet weergegeven.

[△] De P-waarden voor de vergelijking tussen de gemiddelde AUC van 5'-DFUR dan wel van FBAL van patiënten met en patiënten zonder bijwerking zijn afkomstig van onafhankelijke t-toetsen. De P-waarden voor de vergelijking tussen de gemiddelde AUC van fluorouracil van patiënten met en patiënten zonder bijwerking zijn afkomstig van Mann-Whitney-toetsen.

[◇] Significant verschil (P < 0,05).

van deze uitkomsten zijn onafhankelijke t-toetsen uitgevoerd voor de vergelijking van gemiddelde AUC's van 5'-DFUR en FBAL en zijn Mann-Whitney-toetsen uitgevoerd voor de vergelijking van gemiddelde AUC's van fluorouracil.

De AUC van 5'-DFUR bij patiënten met een bijwerking was bij 11 van de 13 weergegeven bijwerkingen hoger dan de AUC bij patiënten zonder bijwerking. De AUC van FBAL bij patiënten met een bijwerking was bij 10 van de 13 weergegeven bijwerkingen lager dan de AUC bij patiënten zonder bijwerking. Van de getoetste relaties tussen AUC's en bijwerkingen waren er significante relaties tussen de AUC van fluorouracil en het optreden van duizeligheid, en tussen de AUC van FBAL en het optreden van duizeligheid en van huidproblemen. Na het uitvoeren van de Holm-Bonferroni-correctie waren er geen significante verschillen meer tussen AUC's bij patiënten met een bijwerking en de AUC's bij patiënten zonder bijwerking. De verschillen tussen de gemiddelde AUC's, zoals weergegeven in tabel 2, zijn ook berekend voor de groep patiënten die alleen capecitabine gebruikten en de groep patiënten die behandeld werden met de combinatie van capecitabine en oxaliplatine. Deze verschillen waren consistent met de gegevens in tabel 2.

Beschouwing en conclusie

De resultaten uit dit onderzoek wijzen op een trend waarbij patiënten die bijwerkingen ervaren bij behandeling met capecitabine, een hogere AUC van de metaboliet 5'-DFUR en een lagere AUC van de metaboliet FBAL hebben. Deze bevinding is in overeenstemming met het door Gieschke e.a. beschreven onderzoek, waarin een verband is gevonden tussen dosislimiterende toxiciteit en de AUC's van 5'-DFUR en FBAL [5]. Andere interessante bevindingen zijn de lagere AUC van fluorouracil bij patiënten die rapporteren last te hebben van duizeligheid, en de lagere AUC van FBAL bij patiënten die rapporteren last te hebben van duizeligheid of huidproblemen. Deze omgekeerde relatie tussen de grootte van een AUC van een metaboliet en het optreden van bijwerkingen is ook beschreven voor het verband tussen de C_{max} van FBAL en het optreden van hyperbilirubinemie [6]. Er zijn verschillende verklaringen voor bedacht. Het metabolisme van capecitabine is complex en er worden diverse metabolieten gevormd. Mogelijk houdt een lage spiegel van fluorouracil of FBAL verband met een relatief hoge spiegel van een niet gemeten metaboliet [6].

Een groot deel van de patiënten had last van bijwerkingen bij gebruik van capecitabine. In dit onderzoek had 25% van de patiënten last van slaperigheid en 30% van duizeligheid. Volgens gegevens uit de literatuur treedt de bijwerking slaperigheid of duizeligheid op bij minder dan 10% van de patiënten die worden behandeld met capecitabine [2, 3]. Huidproblemen als bijwerking van capecitabine komen in dit onderzoek voor bij 25% van de patiënten. Dit is vergelijkbaar met het percentage van ongeveer 30 dat wordt genoemd in het overzicht van Walko e.a. [3]. Er zijn echter ook onderzoeken die percentages van 10 of minder melden [2, 11, 12].

Een mogelijke oorzaak van deze discrepanties is een verschil in de wijze waarop de gegevens over het optreden van bijwerkingen in de verschillende onderzoeken zijn verzameld. In dit onderzoek zijn de bijwerkingen beschreven die door de patiënt zijn gemeld. In andere onderzoeken zijn doorgaans de bijwerkingen opgenomen

die door de behandelaren zijn gerapporteerd. Patiënten melden bijwerkingen meestal eerder en kennen er vaak een hogere ernstscore aan toe. De bijwerkingen die door klinici worden gemeld, zijn vaker gerelateerd aan klinische gevolgen, zoals een opname in het ziekenhuis of het overlijden van de patiënt [7]. Slaperigheid, duizeligheid en huidproblemen zijn in de regel niet gerelateerd aan directe klinische gevolgen, maar hebben wel grote invloed op de kwaliteit van leven van de patiënt.

Een beperking van dit onderzoek is de relatief hoge uitval, met als belangrijkste oorzaak het ontbreken van een vragenlijst en/of een bloedmonster. Patiënten moesten voor bloedafname een extra afspraak maken. De uitval zou gerelateerd kunnen zijn aan selectiebias. Het is enerzijds mogelijk dat patiënten met bijwerkingen eerder geneigd zijn een vragenlijst onvolledig in te vullen of geen bloedmonster te laten afnemen, omdat ze zich niet lekker voelen. Anderzijds is het mogelijk dat patiënten zonder bijwerkingen een vragenlijst onvolledig invullen, omdat ze nergens last van hebben. Een tweede beperking van het onderzoek is het grote aantal relaties dat is getoetst. Uit de Holm-Bonferroni-toets blijkt dat de gevonden relaties tussen de AUC van fluorouracil en duizeligheid en tussen de AUC van FBAL en duizeligheid en huidproblemen mogelijk toevallige bevindingen zijn.

Een derde beperking is dat er van iedere patiënt slechts één bloedmonster is afgenomen op een willekeurig tijdstip na inname. Het afnemen van meerdere monsters op vastgestelde tijdstippen zou leiden tot een betere schatting van de AUC's.

Als laatste dient opgemerkt te worden dat ongeveer driekwart van de patiënten behandeld is met combinatietherapie. Dit betekent dat gerapporteerde bijwerkingen ook veroorzaakt zouden kunnen zijn door een van de andere middelen.

Geconcludeerd kan worden dat een groot deel van de patiënten die behandeld worden met capecitabine, last heeft van bijwerkingen. Er is een trend dat patiënten met bijwerkingen een hogere AUC van de metaboliet 5'-DFUR en een lagere AUC van de metaboliet FBAL hebben. In dit onderzoek hebben patiënten met duizeligheid gemiddeld een lagere AUC van fluorouracil en FBAL, en patiënten met huidproblemen hebben een lagere AUC van FBAL. Hierbij dient opgemerkt te worden dat meer onderzoek noodzakelijk is om deze relaties definitief vast te stellen, omdat door het grote aantal getoetste relaties de mogelijkheid bestaat dat de gevonden relaties op toeval berusten. Voor zover bekend zijn deze relaties van de AUC's met duizeligheid en huidproblemen nog niet eerder beschreven. Tijdige dosisverlaging op basis van de bepaling van de AUC van 5'-DFUR, fluorouracil en/of FBAL zou mogelijk tot een beperking van de bijwerkingen van capecitabine kunnen leiden. Het is van belang te onderzoeken of deze wijze van dosisaanpassing leidt tot een verbetering van de kwaliteit van leven, zoals die door de patiënt wordt ervaren.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van D. Mangnus.

LITERATUUR

- 1 Orale oncolytica in beeld. Pharm Weekbl. 2009;144(40):13.
- 2 Xeloda – summary of product characteristics. Welwyn Garden City: Roche Registration; 2001/2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000316/WC500058151.pdf. Geraadpleegd 2011 april 7.

- 3 Walko CM, Lindley C. Capecitabine: a review. *Clin Ther.* 2005;27(1):23-44.
- 4 Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol.* 2001;19(21):4097-106.
- 5 Gieschke R, Steimer JL, Reigner BG. Relationships between metrics of exposure to Xeloda and occurrence of adverse effects [abstract]. In: Annual meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO); 1998 May 16-10; Los Angeles. www.asco.org/ASCO/Abstracts+%26+Virtual+Meeting/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=31&abstractID=13136.
- 6 Gieschke R, Burger HU, Reigner B, et al. Population pharmacokinetics and concentration-effect relationships of capecitabine metabolites in colorectal cancer patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;55(3):252-63.
- 7 Basch E, Jia X, Heller G, et al. Adverse symptom event reporting by patients vs clinicians: relationships with clinical outcomes. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(23):1624-32.
- 8 Arrindell WA, Ettema JHM. Symptom Checklist 90. Herziene handleiding bij een multidimensionele psychopathologie-indicator. Lisse: Swets Test Publishers; 2003.
- 9 DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med.* 1916;17:863-71.
- 10 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
- 11 Tol J, Koopman M, Rodenburg CJ, et al. A randomised phase III study on capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab with or without cetuximab in first-line advanced colorectal cancer, the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). An interim analysis of toxicity. *Ann Oncol.* 2008;19(4):734-8.
- 12 Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(26):2696-704.

Minder zout eten beperkt nierfunctieverlies

Stefan Vegter

De best beschikbare behandeling van nierpatiënten is gericht op verlaging van de bloeddruk en van eiwitverlies in de urine met geneesmiddelen die de remmend werken op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS). Uit eerder onderzoek was bekend dat zoutbeperking tijdens deze behandeling de nierfunctie op korte termijn verbetert door bloeddrukverlaging en vermindering van eiwitverlies.

De studie van Vegter en collega's is de eerste waarin de langetermijneffecten werden onderzocht. 500 patiënten met chronische nierziekte werden behandeld met ACE-remmers en tot meer dan vier jaar gevolgd. In de groep patiënten met een lage zoutinname (minder dan 7 g per dag, wat overeenkomt met het advies over zoutinname voor de algemene bevolking) werd nierdialyse noodzakelijk bij 20%, terwijl dit in de groep met een hoge zoutinname (14 g of meer per dag) 60% was. Overmatig zoutgebruik verhinderde de eiwitverlagende werking van de ACE-remmers. Deze verschillen traden op zónder verschillen in bloeddruk, die strikt

gereguleerd werd door toevoeging van diuretica. De resultaten bleken onafhankelijk te zijn van andere factoren, zoals leeftijd, geslacht en eiwitinname.

De onderzoekers concluderen dat patiënten met chronische nierziekten baat hebben bij zoutbeperking, zelfs als zij goed zijn ingesteld op bloeddrukverlagende geneesmiddelen. Opmerkelijk is dat de gunstige resultaten van zoutmatiging al werden gevonden bij een zoutinname die overeenkomt met de aanbevelingen voor gezonde voeding, dat wil zeggen geen zout toevoegen bij het koken, en (te) zoute voedingsmiddelen en snacks vermijden. Met relatief simpele leefstijlmaatregelen is dus bij de nierpatiënt veel gezondheidswinst te behalen.

Vegter S, Perna A, Postma MJ, Navis G, Remuzzi G, Ruggenenti P. Sodium intake, ACE inhibition, and progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(1):165-73.

Vegter S. Minder zout eten beperkt nierfunctieverlies. PW Wetenschappelijk Platform. 2012;6:e1208.