

Diabetes mellitus: Pyrimidine-antagonisten

4065

CRC: colorectaal carcinoom
5-FU: 5-fluorouracil
LDL: Low-density lipoproteïne
DM: diabetes mellitus
Datum literatuursearch: 08-12-2021

CONCLUSIE

Niet bewaken. Er zijn geen studies gevonden die aan de PICO voldoen. Er is één retrospectieve studie uitgevoerd die het verband tussen 5-FU en het krijgen van secundair diabetes onderzocht bij patiënten met colorectaal carcinoom (CRC). 11,6% van de deelnemers ontwikkelde diabetes, 11,3% had een verstoorde nuchtere bloedglucosespiegel. Er werden in deze studie echter ook andere oncolytica, en glucocorticoïden gebruikt. [Feng 2013] Ook is CRC op zichzelf geassocieerd met diabetes, waardoor een causaal verband met 5-FU niet duidelijk aan te tonen is.

Er zijn een aantal case-reports van patiënten met DM die een pyrimidine-antagonist kregen. Deze patiënten kregen na 5-FU en azacitidine hyperglykemie. [Sadoff 1998, Morton 2019, Ponard 2018]. De patiënten die azacitidine kregen moesten zelf meer insuline spuiten [Morton 2019, Ponard 2018]. Daarnaast zijn er meerdere case-reports die hyperglykemie meldden bij patiënten zonder DM [Yim 2021, Avishek 2017, Duman 2012, Garg 2009]. Deze artikelen beschrijven een metabole disbalans, maar vaak bij patiënten die ook andere risicofactoren hebben zoals obesitas of infecties. Over de andere pyrimidine-antagonisten is geen literatuur gevonden.

Ondanks het beperkte bewijs, is er wel hyperglykemie gemeld tijdens de behandeling met pyrimidine-antagonisten. Bijwerkingen van pyrimidine antagonisten zoals anorexie, misselijkheid en braken hebben een groter effect op het bloedsuiker dan het middel zelf. Glucosecontrole zal dus sowieso al gedaan worden, waardoor een signaal in de eerste lijn niet wenselijk wordt geacht.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Onder de groep pyrimidine antagonisten vallen azacitidine, decitabine, trifluridine, gemcitabine, cytarabine en fluorouracil. Capecitabine en tegafur zijn orale prodrugs die in de lever worden omgezet naar fluorouracil. De groep valt onder de antimetaboliëten, die de celdeling remmen door het onderbreken van de DNA- en RNA-synthese. [Yim 2021].

Er zijn meerdere hypothesen over de oorzaak van hyperglykemie door capecitabine. Zo zou de omzetting van capecitabine naar 5-FU in de lever kunnen leiden tot stijging van serum transaminasen. Dit kan leiden tot hyperlipidemie en daarmee hyperglykemie. Ook het ontstaan van pancreatitis zou een oorzaak kunnen zijn, indirect veroorzaakt door hypertriglyceridemie. Echter wordt niet in elk case-report pancreatitis gezien. Een andere hypothese duidt dat capecitabine permanente schade aan de bètacel zou veroorzaken [Yim, 2021].

Veel case-reports vinden hyperglykemie bij patiënten met een colorectaal carcinoom. Nu kan dit liggen aan de therapie, maar ook aan de aandoening zelf. Er is namelijk een verband gevonden tussen het colorectaal carcinoom en het ontwikkelen van diabetes. Dit kan een mogelijke confounder zijn in de gedane studies [1].

In de studie van Tran (2009) wordt retinopathie door gemcitabine beschreven bij een patiënt met DM. Dit zou kunnen komen door directe endotheelschade, veroorzaakt door gemcitabine. Andere cases benoemen Purtscher-achtige retinopathie, wat vaak wordt veroorzaakt door hoofdtrauma of hoge druk. Gemcitabine wordt om deze reden niet bewaakt. [3-6]

In verband met het grote aantal case-reports is een selectie gemaakt op basis van relevantie.

[1] Yao C, Nash GF, Hickish T. Management of colorectal cancer and diabetes. *J R Soc Med*. 2014;107(3):103-109. doi:10.1177/0141076813512121

- [2] Anno T, Yamatsuji T, Tomoda K, Nakanishi S, Kaneto H. Case Report: Various Abnormalities in Lipid and Glucose Metabolism Induced by Capecitabine. *Front Oncol.* 2021;11:664475. Published 2021 May 4. doi:10.3389/fonc.2021.664475
- [3] Behera UC, Modi RR, Sheth J, Singh A. Bilateral macular infarction after gemcitabine and carboplatin chemotherapy. *Int Ophthalmol.* 2018;38(5):2195-2198. doi:10.1007/s10792-017-0698-9
- [4] Sheyman AT, Wald KJ, Pakh PJ, Freund KB. Gemcitabine associated retinopathy and nephropathy. *Retin Cases Brief Rep.* 2014;8(2):107-109. doi:10.1097/ICB.0000000000000015
- [5] Kovach JL. GEMCITABINE-INDUCED RETINOPATHY. *Retin Cases Brief Rep.* 2018;12(3):240-241. doi:10.1097/ICB.0000000000000471
- [6] Dwivedi A, Dwivedi D, Chalisgaonkar C, Lakhtakia S. Purtscher-like retinopathy: A rare ocular finding in nephrotic syndrome. *Oman J Ophthalmol.* 2018;11(1):42-45. doi:10.4103/ojo.OJO_231_2014

PICO

P(atient)	Patiënt met diabetes
I(ntervention)	Pyrimidineantagonisten
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder diabetes mellitus)
O(utcome)	Ontregeling diabetes mellitus, toename micro- of macrovasculaire complicaties

Zoektermen:

PUBMED:

diabetes mellitus OR hypoglycemia OR hyperglycemia AND capecitabine OR tegafur OR fluoruracil OR gemcitabine OR cytarabine OR azacitidine OR decitabine OR trifluridine AND glucose metabolism disorder

EMBASE: diabetes mellitus OR hypoglycemia OR hyperglycemia AND capecitabine OR tegafur OR fluoruracil OR gemcitabine OR cytarabine OR azacitidine OR decitabine OR trifluridine AND glucose metabolism disorder

filter: human

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van pyrimidine antagonisten op het ontstaan van hyperglykemie.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Feng JP, Yuan XL, Li M, et al. Secondary diabetes associated with 5-fluorouracil-based chemotherapy regimens in non-diabetic patients with colorectal cancer: results from a single-centre cohort study. <i>Colorectal Dis.</i> 2013;15(1):27-33. doi:10.1111/j.1463-1318.2012.03097.x Retrospectieve cohortstudie	Resultaten • Studie onder 362 non-diabetische patiënten (normale nuchtere bloedglucosespiegels) met colorectaalcarcinoom (CRC). • De behandeling was 5-FU, capecitabine of 5-FU in combinatie met oxaliplatin (FOLFOX), irinotecan (FOLFIRI) of mitomycine (MF). • Er waren 2 patiënten die alleen capecitabine kregen, 2 alleen 5-FU en de rest kreeg combinatietherapie. FOLFOX was 66,6%, FOLFIRI 19,0% en MF 4,8%. • 83 patiënten hadden hyperglykemie ontwikkeld tijdens studie. • Van deze 83 ontwikkelden 42 (11,6%) diabetes, en 41 (11,3%) een verstoord nuchter bloedglucose tijdens de studieperiode. • De 42 secundaire diabetespatiënten ontwikkelden dit ofwel tijdens de studieperiode (32, 8,6%), of in de 14,5 maanden daarna (10, 23,9%). • 22 patiënten (52,4%) kregen antidiabetica. • 4 patiënten moesten de chemo stoppen door DM, 2 wisselen van regime en 3 overleden door DM-gerelateerde complicaties. • De nuchtere bloedglucosespiegel was tijdens de behandeling 75,8% gestegen, van 5,01 mmol/l naar 8,81 mmol/l in de 42 patiënten met diabetes.

	• Één patiënt overleed door diabetische ketoacidose tijdens de chemotherapie. Opmerkingen auteurs • 5-FU kan de bètacellen beschadigen, zowel acuut als chronisch. • De andere chemotherapeutica kunnen mogelijk ook bijdragen aan het diabetogene effect, al is dit voor die middelen niet aangetoond. • 33,3% van de patiënten met DM had ook dexamethason gekregen als anti-emeticum, dit kan ook effect hebben op de bloedglucose. • Routine nuchter bloedglucosemetingen worden aangeraden door de auteurs vanwege de hoge incidentie van diabetes. Opmerkingen SHB • Omdat de patiënten die al DM hadden zijn uitgesloten is het lastig om de invloed van 5-FU op deze al bestaande patiënten in te schatten. • Lastig om puur het effect van de pyrimidine-antagonisten aan te tonen ivm combinatietherapie.
Yim C, Hussein N, Arnason T. Capecitabine-induced hyperosmolar hyperglycaemic state. <i>BMJ Case Rep.</i> 2021;14(3):e241109. Published 2021 Mar 24. doi:10.1136/bcr-2020-241109 Case report	Resultaten • 72-jarige vrouw meldt zich bij de huisarts met malaise, misselijkheid, verminderde eetlust, polydipsie, vaker moeten plassen en nocturie zonder dysurie. Ze had deze klachten al een week. Ze had geen symptomen die duiden op een infectie. Haar bloedglucose bleek 40,2 mmol/L te zijn (normale range 4,0-11,0 mmol/L). • Het HbA1c was 8,8%. Ze werd gediagnosticeerd met het hyperglykemisch hyperosmolair syndroom (HHS). • Ze had 7 cycli capecitabine gekregen voor gemetastaseerde borstkanker. Voor de start van capecitabine had ze geen voorgeschiedenis van diabetes mellitus, haar HbA1c was 6,2%. • Haar triglyceriden waren gestegen van 0,73 mmol/L naar 1,56 mmol/L (normaal <1,7 mmol/L). Een CT-scan liet geen leasies zien in de pancreas. • De patiënt werd behandeld met insuline en kreeg ook een insulineschema mee naar huis waar ze goed op bleef ingesteld. Opmerkingen auteurs • Hyperglykemie kan komen doordat capecitabine in 3 stappen wordt omgezet in 5-FU, voornamelijk in de lever. Tijdens de behandeling met capecitabine kunnen de serum aminotransferasen stijgen. Deze disfunctie van de lever zou de stijging in triglyceriden kunnen verklaren en misschien ook de stijging in de glucosespiegel. Opmerkingen SHB • Er is wel een duidelijke link met capecitabine, alleen het onderliggend mechanisme is nog onduidelijk.
Morton A. Azacitidine-induced hyperglycaemia. <i>BMJ Case Rep.</i> 2019;12(11):e231903. Published 2019 Dec 1. doi:10.1136/bcr-2019-231903 Case report	Resultaten • 74-jarige vrouw met DMII. Ze gebruikte voor start van de behandeling 74 eenheden insuline en had een HbA1c van 67 mmol/mol (8,3%). Haar glucosewaarden zaten tussen de 4 en 12 mmol/L. • Ze werd behandeld met azacitidine voor myelodysplastisch syndroom. Ze kreeg geen glucocorticosteroiden. • Meteen in de eerste cyclus was er een grote stijging in glucosespiegel. Ondanks het verhogen van insuline naar 118 eenheden per dag, bleef de glucosespiegel verhoogd. • De dag na stoppen van de azacitidine normaliseerde glucose weer. • Bij de volgende 3 cycli had ze ook meer insuline nodig.

Ponard A, Ferreira-Maldent N, Ertault M, et al. Glycemic dysregulation in a patient with type 2 diabetes treated with 5-azacitidine: a case report. <i>J Med Case Rep.</i> 2018;12(1):199. Published 2018 Jul 3. doi:10.1186/s13256-018-1690-3 Case report	Resultaten • 75-jarige man met DMII werd behandeld met insuline aspart, 80 eenheden per dag). Snelwerkend insuline paste hij aan aan zijn bloedglucosewaarden. • Hij had ook myelodysplastisch syndroom en kreeg daarvoor 5-azacitidine en idarubicine (in een klinische studie). • Na 4 cycli met 5-azacitidine meldde de patiënt dat 2-3 dagen na start van de cyclus, hij meer insuline moest gaan spuiten. Hij had verder niets veranderd aan zijn leefgewoonten. • Monitoring van glucose liet zien dat het glucose van dag 4-12 van elke 5-azacitidine cyclus verhoogd was, tot aan de 15 en laatste cyclus.
Avishek A, Jayanthi M, Biswajit D. Capecitabine-induced hyperglycemia without hyperlipidemia: a case report. <i>Eur J Clin Pharmacol.</i> 2017;73(11):1519-1521. doi:10.1007/s00228-017-2304-5 Case report	Resultaten • 44-jarige man met CRC begon na de operatie aan chemotherapie met capecitabine en oxaliplatin. • Zijn nuchter bloedglucose voor de chemo was normaal (82 mg/dl). Ook had hij geen diabetes in zijn familiegeschiedenis. • Tijdens bloedonderzoek tussen de cycli, was zijn nuchter bloedglucose verhoogd (>126 mg/dl) • De 6^e cyclus werd met 12 dagen vertraagd. Zijn bloedglucosewaarde ging toen van 188 mg/dl naar 109 mg/dl. Dit duidt enigszins op een causaal verband tussen de kuur en hyperglykemie. • De patiënt gebruikte geen andere medicijnen die hyperglykemie hadden kunnen veroorzaken en hij had geen obesitas. • Zijn lipidenprofiel was normaal: totaal cholesterol 163 mg/dl, triglycerides 74 mg/dl, LDL 98 mg/dl. • Zijn HbA1c was 5,8%: prediabetisch. Opmerkingen auteurs • Case-reports waarin hyperlipidemie werd gezien suggereerde pancreatitis als oorzaak. Dat werd hier niet gevonden. • Oxaliplatine heeft in 1 publicatie ook hyperglykemie veroorzaakt. Opmerkingen SHB • Vaak wordt de combinatie van oxaliplatine en 5-FU beschreven. • Volgens de Kennisbank komt hyperglykemie bij >10% van de patiënten voor bij oxaliplatin. De hyperglykemie kan dus ook door oxaliplatin veroorzaakt worden i.p.v. capecitabine.
Duman BB, Paydas S, Tetiker T, et al. Capecitabine-induced hypertriglyceridemia and hyperglycemia: two cases. <i>Pharmacology.</i> 2012;90(3-4):212-215. doi:10.1159/000342382 Case report	Resultaten • 47-jarige vrouw met borstkanker kreeg capecitabine voorgeschreven. Ze had geen DM. • Het lipidenprofiel was normaal aan het begin van de behandeling, ze had hypertensie maar geen hyperlipidemie, haar BMI was 23. • Bij de 5^e cyclus van capecitabine werd geconstateerd dat het lipidenprofiel verstoord was. De triglyceriden waren 270 mg/dl voor capecitabine, 9063 mg/dl na. Ook de bloedglucosespiegel was hoog: 90 mg/dl voor capecitabine, 350 mg/dl na. Door de hoge lipiden en triglyceride spiegels, werd het dieet aangepast, insuline en gemfibrozil gegeven. • Na deze behandeling normaliseerde het lipidenprofiel weer. Opmerkingen auteurs • Acute pancreatitis is gemeld bij capecitabine. Dit is waarschijnlijk een gevolg van hoge triglyceride spiegels en zou de oorzaak kunnen zijn voor het ontstaan van de symptomen van diabetes.

	Opmerkingen SHB • Het mechanisme is onduidelijk. Als het zou komen door pancreatitis moet dat dus eerst ontstaan, voordat er een invloed kan zijn op de glucosespiegel. • Hyperglykemie lijkt wel gelinkt te zijn aan hyperlipidemie bij capecitabine.
Garg R, Angus E, Fincher S (2009) Capecitabine induced severe hypertriglyceridaemia and diabetes: a case report and review of the literature. <i>Diabet Med</i> 26:1308–1309 Case report	Resultaten • 56-jarige man met een BMI van 30,6 onderging zijn 7^e cyclus van capecitabine voor coloncarcinoom. • Hij presenteerde zich met hevige dorst, polyurie en algehele zwakte. Hij gebruikte geen andere medicatie en had ook geen corticosteroiden geslikt. • Zijn bloedglucose was 38,6 mmol/l, HbA1c 9,7%. Zijn nuchter lipidenprofiel was als volgt: totaal cholesterol: 11,6 mmol/l (normale range <5,2 mmol/l), triglyceriden 41 mmol/l (normale range 0,7-2,1 mmol/l). Hij kreeg glucose- en lipidenverlagende therapie. • Voor de chemo waren zijn triglyceriden 5,3 mmol/l, totaal cholesterol 5,4 mmol/l en bloedglucose 8,0 mmol/l. HbA1c 5,9%. • Er waren geen veranderingen in zijn leefstijl waar het aan had kunnen liggen. • Capecitabine werd gestopt en hij startte met fenofibraat 160 mg/dag. Een week na het stoppen waren zijn triglyceriden 2,36 mmol/l en zijn totaal cholesterol 3,5 mmol/l. Zijn glykemische staat verbeterde langzaam. Na 6 maanden metformine was zijn HbA1c 6,4%. Opmerkingen auteurs • Het kan zijn dat de hypertriglyceridemie kwam door DM wat slecht onder controle was. De patiënt had namelijk aanwijzingen dat zijn glucose homeostase verstoord was voor de behandeling begonnen was. Ook had hij ongediagnosticeerd metabool syndroom • Amylase is niet gemeten maar er zou sprake kunnen zijn van pancreasschade, wat in combinatie met een verstoorde glucosehomeostase kan leiden tot DM. • Glucose- en lipidenpiegels moeten regelmatig gecontroleerd worden in patiënten met capecitabine.
Tran TH, Desauw C, Rose C. Gemcitabine-induced retinopathy in a diabetic patient. <i>Acta Ophthalmol.</i> 2009;87(1):114-115. doi:10.1111/j.1755-3768.2008.01174.x Case report	Resultaten • 58-jarige man met een blaascarcinoom ontwikkelde retinale microangiopathie na behandeling met gemcitabine. De patiënt kreeg een combinatie van gemcitabine en carboplatine voor 4 maanden met een goede respons. • Hij had voor de behandeling al insuline-afhankelijke diabetes. • In de 5^e maand was zijn visus verminderd in beide ogen. Er werd retinopathie door chemotherapie gediagnosticeerd. • Gemcitabine werd gestopt, carboplatine werd gecontinueerd. • Zijn visus verbeterde daarna. • De patiënt vertoonde een tijd later progressie, waarop gemcitabine opnieuw werd gestart. Zijn visus verslechterde kort daarna opnieuw. Gemcitabine werd gestopt en de patiënt overleed 4 maanden later. Opmerkingen auteurs • Er lijkt een causaal verband te zijn met gemcitabine. • Het zou kunnen komen door directe endotheelschade veroorzaakt door gemcitabine. • Carboplatine kan optische neuritis veroorzaken. • De bijdrage van de combinatie van carboplatine met gemcitabine is niet uit te sluiten.

	Opmerkingen SHB • Combinatie met een platinumverbinding. De vraag is of het alleen door gemcitabine zou komen of door een wisselwerking tussen carboplatine en gemcitabine. • Er zijn geen glucosewaarden gemeld. Onbekend of er ook in deze casus sprake was van hyperglykemie of dat dit een ander mechanisme is. • Lijkt te gaan om niet-diabetische retinopathie (zie aanv. Opmerkingen).
Sadoff L. Overwhelming 5-fluorouracil toxicity in patients whose diabetes is poorly controlled. <i>Am J Clin Oncol.</i> 1998;21(6):605-607. doi:10.1097/00000421-199812000-00015 Case report	Resultaten • 71-jarige man met mondkanker kreeg cisplatine en 5-FU. Dexamethason werd gebruikt als anti-emeticum. Hij gebruikte orale antidiabetica voor zijn DM. • 8 dagen na start van de chemo kreeg hij ernstige diarree en stomatitis. Toen hij werd opgenomen 4 dagen later kon hij niets meer oraal eten. Hij had ook neutropene sepsis, waarvoor hij filgrastim en ceftazidim kreeg. Zijn glucose was bij opname 640 mg/dl. • De tweede dag van opname ontwikkelde hij grote myocardiale necrose, creatine kinasespiegels waren tussen de 4000 U/l en 5000 U/l. Ondanks behandeling overleed hij na 1 week in het ziekenhuis. Opmerkingen auteurs • Deze patiënt had zijn DM goed onder controle totdat hij begon met de chemo. Hij kreeg dexamethson als anti-emeticum, wat een oorzaak zou kunnen zijn voor de stijging in de glucosespiegel. • Myocardiale toxiciteit is een zeldzame bijwerking van 5-FU. Het zou kunnen dat de hyperglykemie de werking van 5-FU heeft versterkt. • Er zijn heel veel patiënten behandeld met dit regime zonder ernstige afloop. Er is alleen 1 publicatie die liet zien dat patiënten met DM meer toxiciteit hadden bij de behandeling met 5-FU. • Ook zou de klaring van 5-FU verminderd zijn bij DM-patiënten. Resultaten • 62-jarige vrouw met CRC begon met 5-FU en levamisol. • Ze had ook DM en slikte daarvoor tolazamide (SU-derivaat) 100 mg per dag. • 3 maanden later werd de dosis 5-FU verlaagd omdat ze de week ervoor milde stomatitis had gehad. Op die dag was haar glucose 159 mg/dl. 2 dagen later was het 249 mg/dl met ernstige diarree, stomatitis en neutropene sepsis. • Bij opname was haar glucose 700 mg/dl. • Ze herstelde met insuline, antibiotica en rehydratie. Opmerkingen auteurs • Zelfde soort situatie als casus 1, echter gebruikte deze patiënt 5-FU voor 3 maanden zonder problemen. Ook was de dosering een stuk lager Resultaten • Nog 5 patiënten met DM ontwikkelden ernstige 5-FU-toxiciteit met gemiddelde doseringen. Hun glucosespiegels waren slecht onder controle tijdens periodes van verhoogde toxiciteit van 5-FU. • Er was nauwelijks toxiciteit totdat er sprake was van significante hyperglykemie (>250 mg/dl). Opmerkingen auteurs • 5-FU wordt voornamelijk geklaard via de lever. • Er zou een synergisme kunnen zijn tussen 5-FU en cisplatine, al werd het in bovenstaande gevallen alleen in casus 1 gebruikt. • 3 patiënten gebruikten levamisol.

	• Een toename in glucose zorgt voor meer cytotoxiciteit van 5-FU. Niet alleen in het tumorweefsel maar ook in beenmerg, mucosa en het myocard. • Vooral patiënten met DM wat slecht onder controle is, hebben een risico op het krijgen van 5-FU toxiciteit.
--	---

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Protocolen UMCG – geraadpleegd via deskundige (ziekenhuisapotheker) 7-3-2022	Azacitidine: hierbij wordt geen standaard glucose gemeten. 5FU: hierbij wordt standaard glucose gemeten.
Richtlijn colorectaalcarcinoom. Richtlijnen database, 29/10/2019.	Geen relevante informatie.
Algemene voedings- en dieetbehandeling IKNL 2017	• Beoordeel en bewaak de bloedglucoseregulatie. Inventariseer de aan diabetes mellitus gerelateerde klachten zoals hypoglykemie en hyperglykemie. • Bespreek mogelijke conflicterende adviezen tussen het diabetesdieet en de voedingsadviezen bij een verslechterde voedingstoestand. Voor de patiënt kunnen adviezen bij een verslechterde voedingstoestand haaks staan op eerder gekregen dieetadviezen, zoals gezonde voeding bij diabetes en/of een energiebeperking. • Bespreek de mogelijke gevolgen van het dieet voor de bloedglucoseregulatie. Bespreek extra controle van de bloedglucosewaarden, zoals zelfcontrole, overleg met de arts of de huisarts, of pas zo nodig de diabetesmedicatie aan • Controleer of de geadviseerde voeding gebruikt kan worden, en stel zo nodig het advies bij. • Evaluer of het doel van de voedingsbehandeling wordt bereikt. • Overleg met de diabetesverpleegkundige over het meten van de bloedglucosewaarden.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Coloxet (capecitabine). CBG Geneesmiddeleninformatie bank 17/11/2021	Sectie 4.4 Diabetes mellitus of een verstoring van de elektrolytenhuishouding: Er moet voorzichtigheid betracht worden bij patiënten met diabetes mellitus of een verstoring van de elektrolytenhuishouding omdat verergering kan optreden tijdens capecitabine behandeling.
SPC Gemcitabine Accord. CBG Geneesmiddeleninformatie bank 02/01/2019.*	Geen relevante informatie opgenomen
*vergelijkbare vermelding: SPC Cytarabine Accord. CBG Geneesmiddeleninformatiebank. 12/11/2020, SPC Teyuno (tegafur, gimeracil, oteracil). CBG Geneesmiddeleninformatiebank. 19/11/2015, SPC fluorouracil Accord. CBG Geneesmiddeleninformatiebank. 17/07/2020. SPC azacitidine Accord, CBG Geneesmiddeleninformatiebank, 13/02/2020.	

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	7 april 2022