

Alertheid op accidentele inname 5-fluorouracil crème (Efudix®) door kinderen en huisdieren

Introductie

5-fluorouracil (5-FU) crème (Efudix®) is een topisch cytostaticum geregistreerd voor de behandeling van *oppervlakkige pre-neoplastische aandoeningen, zoals keratosen door zonnestraling, seniele keratosen en morbus Bowen en neoplastische huidveranderingen waaronder afzonderlijke en multipole oppervlakkige basaliomen* [1]. 5-FU wordt direct ingebouwd in het DNA en remt tevens de DNA synthese middels remming van het enzym thymidylaat synthetase. Na aanbrenging op de laesie ontstaat eerst een lokale ontstekingsreactie, gevolgd door necrose en vervolgens genezing [1,2].

Wanneer 5-FU crème per ongeluk oraal wordt ingenomen, kan dit leiden tot toxische reacties. Tekenen hiervan zijn bijvoorbeeld gastro-intestinale klachten als misselijkheid, braken en diarree, maar ook somnolentie, psychotische reacties en een verhoogde alcoholtoxiciteit. In ernstige gevallen kunnen stomatitis en bloeddyscrasieën ontstaan [1]. Voor huisdieren kan inname van kleine hoeveelheden 5-FU crème fataal zijn [3,4].

Casuïstiek

Bijwerkingencentrum Lareb ontving één informatievraag van een hondeneigenaar wiens pup accidenteel was blootgesteld aan 5-FU crème, door het kapotbijten van de tube. Daarna ontstonden ernstige bloedingen, waaraan de hond kwam te overlijden. Met het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) is in de afgelopen vijftien jaar elf keer contact opgenomen vanwege dierlijke inname van (een groot deel van) een tube 5-FU crème. Bij negen dieren werden ernstige klachten beschreven als bloedbraken, hemorragische diarree, onrust, tremor, wegrakingen en epileptische insulten. Ten minste twee honden zijn overleden [5].

Lareb heeft tot op heden geen melding ontvangen van een incident waarbij de 5-FU crème oraal is ingenomen door een volwassene of kind. Het NVIC is sinds 2006 twaalf keer geconsulteerd vanwege een verwisseling van 5-FU crème met tandpasta. Aangegeven klachten waren onder andere irritatie van de slijmvliezen, lichte zwelling van de lippen, een branderig gevoel en een droge mond. Eénmaal betrof het een kind dat per ongeluk zijn tanden met 5-FU crème had gepoetst. Ten tijde van de consultatie, kort na het incident, was het kind (nog) asymptomatisch [5].

Overige informatiebronnen

Productinformatie

Een tube 5-FU crème heeft een normale polypropyleendop zonder beveiligde sluiting. Op de verpakking en de tube wordt aangegeven het product buiten het zicht en bereik van kinderen te houden. Voor huisdiereigenaren is geen waarschuwing opgenomen [1,6].

Internationale organisaties

Begin 2020 plaatste de U.S. Food & Drug Administration (FDA) een alert om huisdiereigenaren, dierenartsen en zorgverleners te wijzen op de risico's van 5-FU crème voor dieren. Aanleiding voor dit bericht waren meldingen over vijf honden die ziek werden en overleden na inname van de crème. De FDA adviseert de 5-FU crème zorgvuldig op te bergen na gebruik en geen resten achter te laten op handen, kleding, vloerbedekking of meubels [7]. Ook andere organisaties, waaronder het Institute for Safe Medication Practices (ISMP), waarschuwen op hun website voor de ernstige gevolgen van inname van 5-FU crème door huisdieren [8,9].

Literatuur

In de literatuur worden verschillende case reports beschreven van honden die per ongeluk 5-FU crème hebben ingenomen [10-14]. De meeste klachten treden op kort na blootstelling. Vaak genoemde symptomen zijn braken, epileptische aanvallen (waaronder status epilepticus) en myelosuppressie. Een enkele casus beschrijft het ontstaan van alopecia bij de hond [11,13]. Blootstelling aan de crème vindt niet alleen plaats door het doorbijten van de tube, maar ook door het likken van de behandelde huid van de gebruiker. Ook indirect contact komt voor wanneer het dier zijn eigen vacht verzorgt, nadat deze is aangeraakt door iemand met 5-FU crème op zijn hand. Hoewel er voornamelijk case reports bestaan over honden, is 5-FU crème ook toxisch voor andere huisdieren, zoals katten [15].

Prescriptiedata

Tabel 1. Aantal gebruikers 5-Fluorouracil (Efudix®) in Nederland [16]

Drug	2017	2018	2019	2020	2021
L01BC02 Fluorouracil (Efudix®)	50,423	55,332	64,129	69,385	77,021

Discussie en conclusie

Orale inname van 5-FU crème kan (ernstige) toxische reacties tot gevolg hebben bij mens en dier. Het NVIC ontving meerdere consultaties over het per abuis verwisselen van tandpasta met 5-FU crème door de gebruiker zelf of mensen in zijn omgeving. Hiernaast kreeg het NVIC bijna jaarlijks een melding over 5-FU blootstelling van een huisdier. Bijwerkingencentrum Lareb heeft zelf geen meldingen van vergelijkbare incidenten, maar bijwerkingen bij dieren kunnen ook niet in de databank van Lareb worden vastgelegd. Wel ontving Lareb één informatievraag over accidentele blootstelling van 5-FU crème bij een pup. Omdat 5-FU crème een humaan geneesmiddel betreft, worden dergelijke meldingen eveneens niet geregistreerd door het Bureau Diergeneesmiddelen. Door het ontbreken van een centrale registratie, zijn er mogelijk meer van dit soort incidenten bij huisdieren dan de hier beschreven aantallen.

Hoewel er op de verpakking en de tube van 5-FU crème wordt gewaarschuwd om het product buiten het zicht en bereik van kinderen te houden, kan de gebruiker dit over het hoofd zien. Ook bevat de tube geen beveiligde sluiting, wat verwisseling met een andere tube, zoals tandpasta, vergemakkelijkt. Voor de mogelijke risico's bij dieren wordt op de verpakking niet gewaarschuwd. Een dop met kindersluiting en extra waarschuwingen op de tube zouden mogelijk het aantal verwisselingen kunnen verminderen.

Gezien de mogelijk ernstige gevolgen van orale inname, voor zowel de gebruiker zelf als zijn omgeving, is alertheid op veilig gebruik en het opbergen van 5-FU crème geboden. Het is daarom belangrijk om zorgverleners en patiënten hierover te informeren, zodat accidentele orale inname bij mens en dier kan worden voorkomen.

Referenties

1. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Officiële productinformatie 5-fluorouracil (Efudix®). (versie datum 23-12-2021) https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h06292_smpc.pdf
2. Farmacotherapeutisch Kompas. 5-fluoro-uracil (cutaan). (geraadpleegd op 01-06-2022) https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/5/5_fluoro_uracil_cutaan_eigenschap_pen
3. U.S. Food & Drug administration. Product Label Efudex®. (versie datum 10-2021) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/016831Orig1s063lbl.pdf
4. Truven Health Analytics/ IBM Watson Health. IBM Micromedex®. Efudix®. (geraadpleegd op 01-06-2022) https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/9AE5F8/ND_PR/evidenceexpert/ND_P/evidenceexpert/0A2845/ND_PG/evidenceexpert/ND_B/evidenceexpert/ND_AppProduct/evidenceexpert/ND_T/evidenceexpert/PFActionId/evidenceexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=efudix&UserSearchTerm=efudix&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL#close
5. Universitair Medisch Centrum Utrecht. Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC). Overzicht incidenten met 5-fluorouracil (Efudix®). Contact op 06-04-2022.
6. Mylan. Verpakking 5-fluoro-uracil (Efudix®) crème 50 mg/g. Lot: 80203821.
7. U.S. Food & Drug administration. FDA advice on pet exposure to prescription topical (human) cancer treatment: Fluorouracil. (versie datum 11-02-2020) <https://www.fda.gov/animal-veterinary/animal-health-literacy/fda-advice-pet-exposure-prescription-topical-human-cancer-treatment-fluorouracil>
8. Institute for Safe Medication Practices. Keep topical fluorouracil far away from pets! (versie datum 23-04-2021) <https://consumermedsafety.org/medication-safety-articles/item/892-keep-topical-fluorouracil-far-away-from-pets>
9. American Society for the Prevention of Cruelty to Animals. Medication Spotlight: 5-Fluorouracil and its deadly effects. (versie datum 22-10-2020) <https://www.aspc.org/news/medication-spotlight-5-fluorouracil-and-its-deadly-effects>
10. Snavelly NR, Snavelly DA, Wilson BB. Toxic effects of fluorouracil cream ingestion on dogs and cats. Arch Dermatol. 2010 Oct;146(10):1195-6.
11. Immelman LM, Goodman IH, Keller N. Transient chemotherapy-induced alopecia after successful reversal of 5-fluorouracil myelosuppression and neurotoxicosis in a 9-month-old dog. Aust Vet J. 2022 Mar 3. Epub ahead of print.
12. FriedenberG SG, Brooks AC, Monnig AA, Cooper ES. Successful treatment of a dog with massive 5-fluorouracil toxicosis. J Vet Emerg Crit Care (San Antonio). 2013 Nov-Dec;23(6):643-7.
13. Ellis H. Management of fluorouracil toxicity in a Labrador retriever-poodle crossbred dog. Can Vet J. 2022 Jan;63(1):81-84
14. Dorman DC, Coddington KA, Richardson RC. 5-Fluorouracil toxicosis in the dog. J Vet Intern Med. 1990 Sep-Oct;4(5):254-7
15. Asad U, Boothe D, Tarbox M. Effect of topical dermatologic medications in humans on household pets. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2019 Oct 21;33(1):131-132
16. GIP databank. Zorginstituut Nederland. (versie datum 11-04-2022) www.gipdatabank.nl/

This signal has been raised on June 23, 2022. It is possible that in the meantime other information became available. For the latest information, including the official SmPC's, please refer to website of the MEB www.cbg-meb.nl