

Kaisa Sunela ja Maarit Bärlund

Ifosfamidin aiheuttama enkefalopatia

Ifosfamidi on solunsalpaaja, joka voi aiheuttaa enkefalopatiaa yli neljäsosalla potilaista. Lääkeaine-interaktiot voivat lisätä riskiä tähän. Enkefalopatian hoitona on ifosfamidin keskeytys, metyleenisini ja todettujen veren elektrolyyttipitoisuuksien poikkeavuuksien korjaus sekä tarvittaessa oireenmukaisena lääkkeenä muun muassa bentsodiatsepiinit. Mikäli ifosfamidia jatketaan, suositellaan käytettäväksi ennakkoivasti metyleenisiniä.

Ifosfamidi on alkyloiva solunsalpaaja, joka häiritsee DNA-replikaatiota. Sitä käytetään sarkooman, lymfooman, kivessyövän, leukemian ja lasten syöpien hoidossa. Lääke annetaan laskimon sisäisesti ja useimmiten erilaisissa solunsalpaajyhdistelmissä. Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat valkosolujen ja verihiutaleiden pieni määrä, pahoinvointi ja hiusten lähtö (1). Ifosfamidi luokitellaan pahoinvoinnin suhteen suuririskiseksi yli 2 g/m²:n annoksilla sekä sisplatiinyhdistelmässä. Pahoinvoinnin estolääkitykseksi suositellaan aprepitanttia, deksametasonia ja SHT3-salpaajaa (2). Harvinaisempia haittavaikutuksia ovat rakkoärsytys, munuaisvaurio ja keskushermosto-oireet (1).

Ifosfamidi voi aiheuttaa enkefalopatiaa jopa 27 %:lla potilaista, ja 88 % oireista ilmenee kahden ensimmäisen hoitajakson aikana (3). Oireita ovat muun muassa sekavuus, uneliaisuus, hallusinaatiot, persoonallisuuden muutos, näköhäiriöt, afasia, ataksia, ekstrapyramidaaliset tai pikkuaivojen oireet, heikkous, virtsanpidätysongelmat, muistin menetys, aivohermosto-epileptiset kohtaukset, epileptinen kohtaus, ja jopa koomaa

on kuvattu. Yleensä oireisto on väliaikainen ja palautuva, mutta lapsilla on raportoitu kuolemaan johtavia tilanteita. Akuutit oireet alkavat 2–96 tuntia ifosfamidin aloituksesta. Yleensä tilanne rauhoittuu 48–72 tunnissa ifosfamidin lopettamisesta. Vähäisiä pitkäkestoisia oireita saattaa esiintyä jopa kymmenen vuotta. Niitä ovat tunne-elämän epätasapaino, apatia, lyhytmuistin ongelmat ja keskittymiskyvyttömyys (4). Enkefalopatiaoireiston luokittelu National Cancer Instituten (NCI) kriteereillä ja eri asteiden esiintyminen on kuvattu **TAULUKOSSA 1** (3, 5) ja erotusdiagnostiset vaihtoehdot **TAULUKOSSA 2** (6, 7).

Enkefalopatian riskitekijöitä ovat lyhyt infuusioaika, maksan tai munuaisten heikentynyt toiminta, aiempi sisplatiinihoito, pieni veren albumiinipitoisuus, virtsankulkuesteet, etäpesäkkeet aivoissa, naissukupuoli ja iäkkyyks (1, 8). Aprepitantin käyttö pahoinvoinnin estolääkityksenä on takautuvassa tutkimuksessa suurentanut enkefalopatian riskin 9,5–25 %:iin (9).

Enkefalopatian synyn arvellaan olevan ifosfamidin metaboliitti klooriasetaldehydi. Se voi lä-

TAULUKKO 1. Enkefalopatian luokitus ja yleisyys NCI:n kriteereillä (neurologinen/kortikaalinen haittavaikutus) (3, 5).

Aste	0	1 (25%)	2 (13%)	3 (44%)	4 (19%)
Oireet	Ei mitään	Lievä uneliaisuus tai agitaatio	Kohtalainen uneliaisuus tai agitaatio	Vakava uneliaisuus, agitaatio, sekavuus, desorientaatio tai hallusinaatiot	Kooma, epileptiset kohtaukset, toksinen psykoosi

päistä veri-aivoesteen ja aiheuttaa suoraan vahinkoa hermosoluille, aiheuttaa glutationin puutteen aivoissa tai häiritä rasvahappometaboliaa ja aiheuttaa sitruunahappokierron toksisten välituotteiden kertymisen. Oireiston hoitona ifosfamidin lopetuksen lisäksi voidaan käyttää metyleenisineä, joka kompensoi rasvahappojen oksidaatiota ja estää ifosfamidin oksidaatiota aivojen mitokondrioissa (1).

Ensimmäistä kertaa metyleenisineä käytettiin enkefalopatian hoitoon vuonna 1994, jolloin oireisto korjaantui 30 minuutissa (10). Edeltävästi enkefalopatiaoireistojen oli kuvattu kestäneen jopa 29 vuorokautta (11). Elektrolyyttihäiriöt tulee korjata, ja tarvittaessa voidaan käyttää psykoosilääkkeitä tai bentsodiatsepiineja oireen mukaisesti. Aivojen etäpesäkkeiden poissulkua suositellaan. Hemodialyysia voidaan käyttää pitkittyneessä tilanteessa. G6PD-puutospotilaille metyleenisineä ei saa käyttää hemolyysiriskin vuoksi (1).

Metyleenisinen suositeltu annostus on 50 mg neljän tunnin välein suun kautta tai viisiprosenttiseen glukosiliuokseen liuotettuna, kunnes oireet väistyvät (1). Haittavaikutuksia voivat olla verenpaineen heittely, voimakas hikoilu, vatsakivut, ripuli, pahoinvointi, huimaus, päänsärky, fototoksisuus, ihon, virtsan tai ulosteiden värjäytyminen siniseksi, rakkoärsytys, hemolyyttinen anemia, methemoglobinemia, maligni hypertermia ja rytmihäiriöt. Hiljattain on todettu metyleenisinen ja serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) yhteisvaikutuksen altistavan serotonergiselle kriisille. Oireet voivat olla samanlaiset kuin enkefalopatiassa: sekavuus, muistiongelmät ja agitaatio. Yhdysvaltain lääkevalvontaviranomaisen (FDA) suosituksen mukaan näille potilaille annetaan metyleenisineä vain pakottavassa tilanteessa, kuten enkefalopatiassa. SSRI-lääkityksen tauotus voidaan tehdä yleensä ongelmitta.

Jos ifosfamidia jatketaan vielä enkefalopatian ilmaantumisen jälkeen seuraavissa hoitojaksoissa, profylaksitoimet ovat tarpeen (TAULUKKO 3). Osalla potilaista oireisto ei uusi, ja osalla oireet ovat lievempiä (12, 13).

Kuvaamme kaksi omassa sairaalassamme todettua ifosfamidin aiheuttamaa enkefalopatiaa. Vaikka käytämme ifosfamidia lähes päivittäin,

TAULUKKO 2. Syöpäpotilaan sekavuuden syyt (6).

Intrakraniaalinen massa	Toinen primaarikasvain tai aivometastasointi Intrakraniaalinen verenvuoto Subduraalihakematooma Aivoabsessi
Leptomeningeaalinen metastaasi	
Paraneoplastinen syndrooma	
Metabolinen enkefalopatia	Hyperkalsemia Hyponatremia Hypoglykemia Hypomagnesemia Hepaattinen enkefalopatia Uremia Hyperviskositeettioireyhtymä
Halvaus	Aivoembolia (septinen, kasvaimen aiheuttama, abakteriaalinen endokardiitti) Tromboosi (Trousseauin oireyhtymä) Verenvuoto (subduraalinen, metastaasiin liittyvä)
Infektiot	Aivokalvotulehdus Aivoabsessi Virusenkefalopatia
Iatrogeeninen	Solunsalpaajahoidon aiheuttama – hyponatremia – enkefalopatia Aivojen sädehoidon aiheuttama Glukokortikoidien aiheuttama Unilääkkeet, vahvat kipulääkkeet

TAULUKKO 3. Enkefalopatian jälkeisissä ifosfamidihoidoissa suositellut profylaksitoimet (13).

	Edeltävästä päivästä alkaen	Ifosfamidihoidon aikana
Metyleenisini	50 mg illalla i.v./p.o.	3–4 x 50 mg i.v./p.o.
Tiamiini	–	3 x 100 mg i.v.
Viisiprosenttinen glukosiliuosinfuusio	> 3 l/vrk	> 3 l/vrk

i.v. = suoneen, p.o. = suun kautta

2000-luvulla on ilmennyt vain muutama selvä enkefalopatiaoireisto. Lievempiä oireistoja, joissa ei ole tarvittu metyleenisiniä, on muutama enemmän.

Omat potilaat

Potilas 1 on 59-vuotias nainen, jolta on leikattu osapoistolla yhdeksän vuotta aiemmin vasemmasta rinnasta medullaarinen hormonireseptoripositiivinen rintasyöpä. Liitännäishoidoksi potilas sai CMF-solunsalpaajahoidon, rinnan sädehoidon sekä viiden vuoden tamoksifeinohoidon.

Vasemman kyljen kipujen taustalta vartalon tietokonetomografiassa (TT) todettiin viidennessä kylkiluussa destruktio sekä pehmytkudoskasvain, josta neulanäytteestä diagnosoiksi saatiin osteoblastinen osteosarkooma. Laajempaa levinneisyyttä ei todettu ja kasvain leikattiin laajalla resektiolla ja rekonstruktioilla. Sattumalöydöksenä todettu oikean rinnan duktaalinen hormonireseptorin negatiivinen rintasyöpä (T1cN3) leikattiin samassa yhteydessä.

Osteosarkooman liitännäishoidoksi käynnistettiin EUROBOS-1-protokollan solunsalpaajahoidot. Enkefalopatiaoireisto ilmaantui viidennessä hoitajaksossa, jota ennen oli jo kahdesti annettu ifosfamidia ongelmitta. Kyseisessä jaksossa sisplatiinin jälkeen aloitettiin ifosfamidi 3 000 mg/m² kahden tunnin laskimoinfuusiona. Pahoinvoinnin estolääkityksenä oli palonosetronin, deksametasonin, aprepitantin ja loratsepaamin yhdistelmä. Seuraavana aamuna potilas oli sekava. Ifosfamidi lopetettiin, korjattiin pH:n häiriöt ja aloitettiin metyleenisini 50 mg x 3 suoneen protokollan mukaisesti. Vuorokaudessa oireet alkoivat korjautua, ja kahden päivän päästä metyleenisini lopetettiin. Runsaan diureesin aiheuttama hypokalemia korjattiin. Pään TT:ssä ei löytynyt mitään poikkeavaa.

Kuudennessa hoitajaksossa metyleenisini aloitettiin ennakoivasti juuri ennen ifosfamidia ja pahoinvoinnin estolääkityksenä käytettiin samaa yhdistelmä-lääkitystä. Hoito toteutui ongelmitta. Sittemmin osteosarkooma

uusi paikallisesti ja neljä kuukautta solunsalpaajahoidojen päättymisestä todettiin myös rintasyövän etäpesäke. Potilas menehtyi etenevään, levinneeseen rintasyöpään.

Potilas 2 on 65-vuotias mies, joka oli sairastanut aivoinfarktin, hänellä oli kohonnut verenpaine ja masennukseen karbamatsepiini- ja SSRI-lääkitys.

Kaulalle ilmaantuneesta kasvaimesta diagnosoiksi varmistui tarkemmin tyypittämätön huonosti erilaistunut sarkooma. Levinneisysselvittelyssä todettiin imusolmuke-etäpesäkkeet välikarsinassa, keuhkohiluksessa ja kainalossa. Hoidoksi käynnistettiin ifosfamidin ja doksorubisiinin yhdistelmä. Ifosfamidi toteutettiin 2 000 mg/m² kahden tunnin laskimoinfuusiona kolmena päivänä, ja pahoinvoinnin estolääkityksenä oli suositusten mukaisesti deksametasonin, granisetronin ja aprepitantin yhdistelmä.

Toinen solunsalpaajahoido toteutettiin huomioiden annoksissa 8 kg:n painonlasku. Kolmantena hoitopäivänä ifosfamidin jälkeen potilas todettiin sekavaksi, desorientoituneeksi ja jonkin verran agitoituneeksi ja afaattiseksi. Käynnistettiin metyleenisini, mutta tästä huolimatta potilaan sekavuus jatkui viisi päivää. Pään TT:ssä näkyi sairastetun aivoinfarktin arpi mutta ei tuoreita muutoksia. Todettu hypokalemia korjattiin, pH-arvossa muutoksia ei ollut.

Hyvän hoitovasteen takia hoitoa jatkettiin. Kolmannessa hoidossa aprepitantti jätettiin pois pahoinvoinnin estolääkityksestä ja metyleenisini aloitettiin profylaktisesti. Hoito jouduttiin keskeyttämään jo ensimmäisen hoitopäivän jälkeen sekavuuden takia. Myös SSRI-lääkitys keskeytettiin. Vasta karbamatsepiinin lopetus alkoi selkiyttää potilasta. Oirekuva oli hyvin samanlainen kuin edellisellä jaksolla. Hoitajakson aikana kreatiniinipitoisuus suureni arvoon 125 µmol/l. Kaikukuvauksessa ei munuaisissa todettu erityistä. Albumiinipitoisuus oli ravitsemukseen sopien vähäinen. Kokonaisuudessaan sekavuus kesti yhdeksän päivää. Solunsalpaajahoidot keskeytettiin ja hoitoa jatkettiin sädehoidolla. Keuhko-etäpesäkkeet todettiin jo kaksi kuukautta sädehoidon jälkeen. Potilas menehtyi tautiinsa piakkoin.

SUMMARY

Treatment and prevention of iphosphamide-induced encephalopathy

Iphosphamide is a chemotherapeutic that is used in the treatment of many cancer types. It causes encephalopathy in as many as 27% of patients. Drug interactions increase the probability of encephalopathy. Aprepitant, which is used in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomitus, is one of the problematic drugs. The treatment of encephalopathy includes discontinuation of iphosphamide, the use of methylene blue and correction of electrolytes. If iphosphamide is still useful, methylene blue can be used prophylactically to prevent encephalopathy.

Pohdinta

Ifosfamidi läpäisee aivo-veriesteen. Lääke on sellaisenaan inaktiivi, mutta maksan sytokromi P450-järjestelmän isoentsyymi-CYP3A4:n avulla se aktivoituu useiksi eri metaboliiteiksi, joista klooriasetaldehydi aiheuttaa neurotoksisuutta. Potilailla on suurta vaihtelua toksisuuden ja vasteiden määrässä, joka selittyy yksilöllisillä, geneettisillä ja syöpäkasvaimien eroilla, sillä CYP3A-voimistussäätelyä on todettu useissa kasvaintyypeissä. Ikä ja lihavuus vaikuttavat farmakokinetiikkaan; ikääntyneillä ja lihavilla ifosfamidin puoliintumisaika voi lähes kaksinkertaistua. Munuaisten vajaatoiminnassa metaboliittien kertyminen ja maksan vajaatoiminnassa metaboliittien hidastuminen voivat lisätä neurotoksisuuden riskiä (1).

Samanaikainen lääkitys CYP3A4-indukto-reilla, kuten rifampisiinilla, karbamatsepiinil-

la, fenobarbitaalilla tai fenytoiinilla, voi lisätä ifosfamidin metabolista aktivaatiota eli tehoa ja toksisuutta. Kohtalaisena CYP3A4:n estäjänä aprepitantti voi suurentaa lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa. Aprepitantin ja ifosfamidin yhteiskäytön aiheuttamasta neurotoksisuuden lisääntymisestä on julkaistu potilastapauksia ja takautuva tutkimus (9). Yhteiskäyttö ei ole vasta-aiheista, mutta varovaisuutta on noudatettava ja kliinistä tilaa seurattava tarkoin (14). ■

KAISA SUNELA, LT, syöpätautien erikoislääkäri
MAARIT BÄRLUND, LT, syöpätautien erikoislääkäri
TAYS syöpätautien vastuualue

SIDONNAISUUDET

Kaisa Sunela: Ei sidonnaisuuksia
Maarit Bärlund: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Kerbusch T, de Kraker J, Keizer HJ, ym. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of ifosfamide and its metabolites. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:41–62.
2. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, ym. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2011;29:4189–98.
3. Rieger C, Fiegl M, Tischer J, Ostermann H, Schiel X. Incidence and severity of ifosfamide-induced encephalopathy. *Anticancer Drugs* 2004;15:347–50.
4. Park IS, Lee HJ, Lee YS, Hwang JS, Lee MS. Ifosfamide-induced encephalopathy with or without using methylene blue. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:807–10.
5. NCI common toxicity criteria (CTC) V 4.0. National Cancer Institute 2009. <https://www.eortc.be/services/doc/ctc/>.
6. Wilson JK, Masaryk TJ. Neurologic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 1989;16:490–503.
7. Glezerman IG. Successful treatment of ifosfamide-induced hyponatremia with AVP receptor antagonist without interruption of hydration for prevention of hemorrhagic cystitis. *Ann Oncol* 2009;20:1283–5.
8. David KA, Picus J. Evaluating risk factors for the development of ifosfamide encephalopathy. *Am J Clin Oncol* 2005;28:277–80.
9. Howell JE, Szabatura AH, Hatfield Seung A, Nesbit SA. Characterization of the occurrence of ifosfamide-induced neurotoxicity with concomitant aprepitant. *J Oncol Pharm Pract* 2008;14:157–62.
10. Küpfer A, Aeschlimann C, Wermuth B, Cerny T. Prophylaxis and reversal of ifosfamide encephalopathy with methylene-blue. *Lancet* 1994;343:763–4.
11. Watkin SW, Husband DJ, Green JA, Warren HM. Ifosfamide encephalopathy: a reappraisal. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:1303–10.
12. Pelgrims J, De Vos F, Van den Brande J, Schrijvers D, Prové A, Vermorcken JB. Methylene blue in the treatment and prevention of ifosfamide-induced encephalopathy: report of 12 cases and a review of the literature. *Br J Cancer* 2000;82:291–4.
13. Kasper B, Harter C, Meissner J, ym. Prophylactic treatment of known ifosfamide-induced encephalopathy for chemotherapy with high-dose ifosfamide? *Support Care Cancer* 2004;12:205–7.
14. Aapro MS, Walko CM. Aprepitant: drug-drug interactions in perspective. *Ann Oncol* 2010;21:2316–23.