

Muss die Behandlung abgesetzt werden?

Plötzlich hörte sie Stimmen

Julie Robert^a, dipl. Ärztin; Fanny Blondet^a, dipl. Ärztin; Dr. med. Athina Stravodimou^b;
Prof. Dr. med. Thierry Buclin^c; Dr. med. Matteo Monti^a

Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne

^a Service de médecine interne, ^b Service d'oncologie, ^c Division de pharmacologie clinique



Fallbeschreibung

Bei Frau S, 55 Jahre alt, wurde im Jahr 2015 ein maligner Phylloidotumor der linken Brust diagnostiziert, der mit Mastektomie und Strahlentherapie behandelt wurde. Im Jahr 2018 erhielt sie infolge eines Rezidivs in Form von Metastasen der rechten Lunge und der Lymphknoten einen fünftägigen Chemotherapiezyklus mit Ifosamid (IFOS) und Doxorubicin. Währenddessen erhielt sie Ondansetron und Uromitexan als Co-Medikation. Am letzten Tag der Chemotherapie trat ein Vorhofflimmern mit schneller ventrikulärer Rate auf, weshalb eine Diltiazem-Infusion mit bis zu 10 mg/h indiziert war. Am nächsten Tag entwickelte Frau S akute Störungen aus dem psychotischen Formenkreis mit Depersonalisierungserleben, Verfolgungswahn und akustischen Halluzinationen, jedoch ohne Desorientierung oder Verwirrung.

Frage 1: Welche Diagnose ist derzeit am wahrscheinlichsten?

- a) Beginnende Schizophrenie
- b) Paraneoplastisches Syndrom
- e) Nebenwirkung der Chemotherapie
- d) Fokale Temporallappenepilepsie
- e) Infektiös bedingte Enzephalitis

Eine beginnende Schizophrenie ist unwahrscheinlich, da die Symptome bei der Patientin ohne vorherige psychiatrische Störungen plötzlich aufgetreten sind. Überdies müssen die Symptome für die Diagnose einer Schizophrenie sechs Monate lang bestanden haben, ohne dass eine andere Psychoseursache (Medikamente, Stoffwechsel und weiteres) gefunden wurde. Üblicherweise tritt die Erkrankung zwischen 15 und 30 Jahren auf [1].

Bei partiellen epileptischen Temporallappenanfällen können psychotische Symptome mit Halluzinationen auftreten. Diese sind üblicherweise von kurzer Dauer und auf den Anfall beschränkt [2]. Dies war bei unserer Patientin nicht der Fall, sie wies die Symptome dauerhaft auf. Überdies gehen partielle epileptische Anfälle häufig mit Automatismen, wie Kaubewegungen, einher.

Mehrere paraneoplastische Syndrome, wie etwa limbische Enzephalitiden, Enzephalomyelitiden oder zerebelläre Degenerationen, können das zentrale Nerven-

system beeinflussen [3]. Üblicherweise tritt das paraneoplastische Syndrom auf, bevor die Neoplasie, oft erst mehrere Monate später, festgestellt wird [3]. Üblicherweise geht es mit Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung einher, was bei unserer Patientin nicht der Fall war.

Eine infektiös bedingte Enzephalitis ist beim Fehlen fokaler neurologischer Defizite, von Bewusstseinsstörungen, eines kürzlich aufgetretenen Virusinfekts oder eines Immundefekts unwahrscheinlich. Daher führen wir keine Lumbalpunktion durch.

Einige der Metaboliten von IFOS sind mit Neurotoxizität assoziiert, von der 10–30% der Patienten betroffen sein können [5]. Letztere kann in Form mehrerer Symptome auftreten, insbesondere als Verwirrung, Desorientierung, Bewusstseins- und seltener als psychotische Störungen [4, 5]. Die neurotoxischen Wirkungen treten üblicherweise 12–146 Stunden nach Beginn der IFOS-Gabe auf und klingen 48–72 Stunden nach dem Absetzen wieder ab, obgleich auch chronische Enzephalopathie- und Todesfälle beschrieben wurden [4].

Frage 2: Welches Vorgehen ist in diesem Stadium nicht indiziert?

- a) Eine Untersuchung der Leberfunktion
- b) Die Bestimmung der Elektrolytwerte im Blutplasma
- c) Eine Schädel-Magnetresonanztomographie (MRT)
- d) Eine empirische Therapie mit einem Antibiotikum und einem Virostatikum
- e) Das Einholen einer Fachmeinung von Kollegen der klinischen Pharmakologie

Bei akuten neuropsychiatrischen Störungen muss nach einer metabolischen Ursache gesucht werden. Der Laborbefund hat keine Elektrolytstörungen, keine Niereninsuffizienz oder Leberfunktionsstörung ergeben. Überdies haben wir eine Schädel-MRT durchgeführt, durch die Metastasen, eine Ischämie, Blutungen oder Enzephalitiszeichen ausgeschlossen werden konnten. Die Evaluation durch unsere Kollegen aus der Neurologie hat bestätigt, dass kein fokales Defizit vorliegt. Ferner sahen sie aufgrund des Symptombilds keine Indikation für ein Elektroenzephalogramm (EEG). Angesichts fehlender klinischer und paraklinischer Argumente für eine infektiöse Ursache wurde keine empirische Behandlung begonnen.



Julie Robert

Die Analyse der Wirkungen und Medikamenteninteraktionen von IFOS ist für Nichtfachärzte nicht leicht zugänglich und hat sich in ansonsten sehr nützlichen Programmen über Medikamenteninteraktionen (etwa Lexicomp®) als unvollständig erwiesen. IFOS ist ein Pro-drug, das eine Bioaktivierung durch Cytochrom CYP3A4 und CYP3A5 erfordert. Gleichzeitig wird es auf einem zweiten Stoffwechselweg metabolisiert, bei dem durch CYP3A4 und CYP2B6 inaktive, aber neurotoxische Metaboliten entstehen [6]. Unsere Kollegen aus der Abteilung für klinische Pharmakologie haben eine Medikamenteninteraktion von Diltiazem und IFOS bestätigt. Diltiazem ist ein moderater CYP3A4-Inhibitor, durch den sich einerseits die Bioaktivierung von IFOS verringert, letzteres jedoch zugleich für eine Umwandlung in seine toxischen Metaboliten verfügbarer wird. Dies umso mehr, da CYP2B6 nicht durch die Behandlung mit einem Kalziumantagonisten gehemmt wird [7]. Auch Diltiazem allein kann in seltenen Fällen zu neuropsychischen Veränderungen führen. Die anderen Medikamente, wie Ondansetron und Uromitexan haben keine neuropsychologischen Nebenwirkungen und keine Wechselwirkungen mit IFOS. In diesem Stadium, nachdem alle anderen potentiellen Ursachen ausgeschlossen wurden, ist die Haupthypothese bezüglich der akut aufgetretenen psychotischen Symptome eine Neurotoxizität im Zusammenhang mit der IFOS-Chemotherapie, die durch die Begleitmedikation mit Diltiazem begünstigt wird.

Frage 3: Was ist als Nächstes zu tun?

- a) Absetzen der Chemotherapie
- b) Gegebenenfalls Haloperidol
- c) Intravenöse Methylenblaugabe
- d) G5%-Infusion
- e) Alle Antworten sind richtig

Beim Verdacht auf eine starke Neurotoxizität (Stadium 3–4, Tab. 1) ist IFOS unverzüglich abzusetzen. Bei Halluzinationen oder Unruhe als einzigen Toxizitätsanzeichen kann eine Haloperidolgabe versucht werden [5]. Da einige IFOS-Metaboliten die Glukoneogenese hemmen können, kann eine Glukosesupplementierung erwogen werden [5]. Die Neurotoxizität von IFOS ist durch einen seiner Metaboliten, Chlorethylamin, bedingt, der den Elektronentransport der mitochondrialen Atemkette hemmt, was zu einer NADH-Akkumula-

tion führt. Letztere verhindert die Dehydrierung von Chloracetaldehyd (CAA), das eine neurotoxische Wirkung aufweist (Abb. 1) [4, 9]. Methylenblau ist in der Lage, die CAA-Produktion mittels zweier Mechanismen zu verringern (Abb. 2): erstens durch die Wiederherstellung der mitochondrialen Atemkette als Elektronenakzeptor und zweitens durch die Hemmung der extrahepatischen Monoaminoxidase [8].

Bei leichter Neurotoxizität (Grad 0–2 nach Tabelle 1) kann die Chemotherapie fortgesetzt werden, jedoch in geringerem Tempo mit zusätzlicher Methylenblaugabe [8]. Zu den Einsatzkriterien von Methylenblau gibt es derzeit keinen Konsens. Denn häufig klingen die neurologischen Symptome 48–72 Stunden nach Absetzen der Chemotherapie ab [5]. Aufgrund seiner Wirksamkeit und seiner geringen Nebenwirkungen wird es üblicherweise jedoch rasch verabreicht. Bei unserer Patientin wurden alle vier Stunden 50 mg Methylenblau i. v. appliziert, und Diltiazem wurde abgesetzt. Weniger als 24 Stunden danach waren die psychotischen Störungen vollständig abgeklungen, und der klinische Zustand der Patientin war wieder wie üblich.

Frage 4: Was sind die Risikofaktoren für das Auftreten von Neurotoxizität unter IFOS?

- a) Alter
- b) Weibliches Geschlecht
- c) Eine Nieren- oder Leberinsuffizienz
- d) Eine neurologische Begleiterkrankung
- e) Alle Antworten sind richtig

Alle angegebenen Faktoren erhöhen das Neurotoxizitätsrisiko. Darüber hinaus wurden weitere Faktoren, wie eine Nieren- oder Leberinsuffizienz, eine vorausgegangene Hirnbestrahlung oder andere mit CYP3A4 interagierende Behandlungen beschrieben [4, 5]. Eine Hypalbuminämie ist der am besten dokumentierte Risikofaktor: Sie kann sowohl zu einer Leberfunktionsstörung als auch zu einer veränderten Bindung der neurotoxischen Metaboliten an Proteine führen [6]. Es gilt zu beachten, dass die meisten dieser Risikofaktoren mit einem allgemein erhöhten Risiko medikamentöser Nebenwirkungen einhergehen. Bei unserer Patientin lagen mehrere Risikofaktoren vor: Alter, weibliches Geschlecht, ein CYP3A4-Inhibitor und ein geringer Albuminwert.

Tabelle 1: Neurotoxizitätsstadien gemäss «National Cancer Institute Toxicity Grading for Encephalopathy» [9].

0	1	2	3	4	5
Keine Symptome	Leichte Schläfrigkeit, Unruhe	Moderate Schläfrigkeit oder Unruhe	Starke Schläfrigkeit, Unruhe, Verwirrung, Desorientierung oder Halluzinationen	Koma, Epilepsie, Psychose	Tod

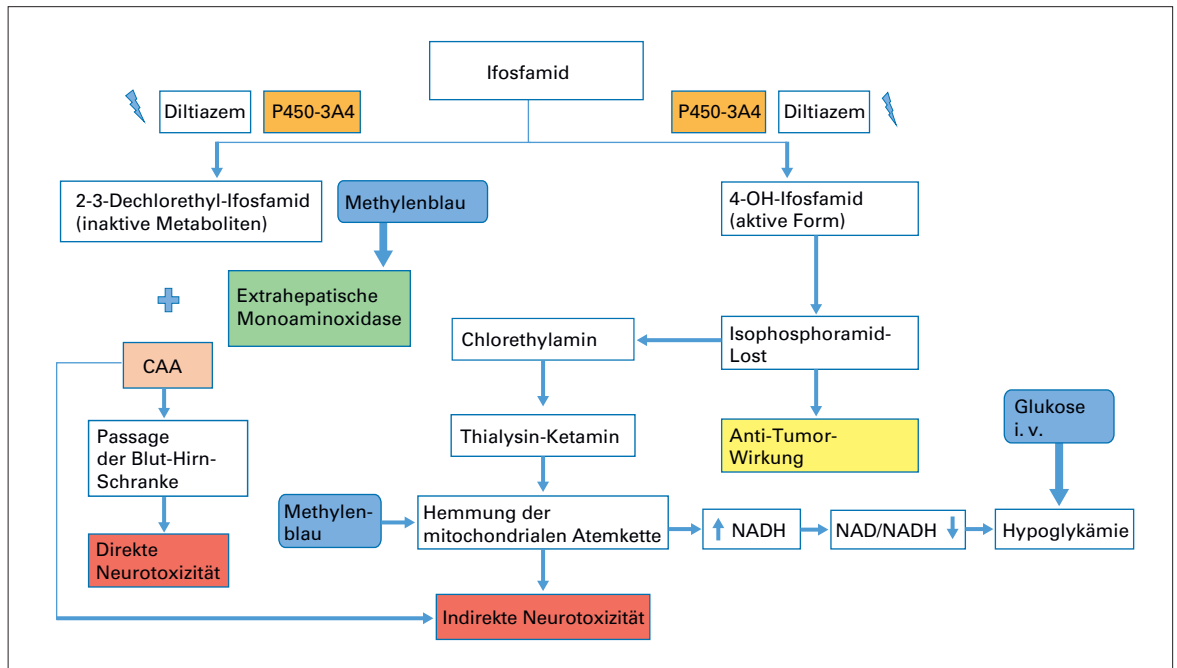


Abbildung 1: Metabolisierung von Ifosfamid (angepasst nach [11]). CAA: Chloroacetaldehyd.

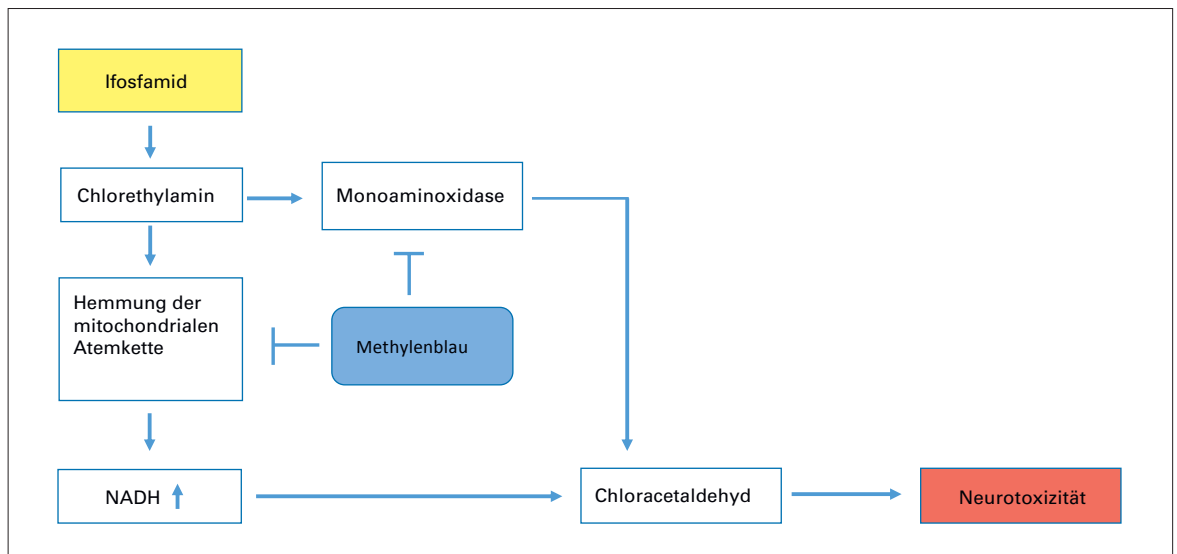


Abbildung 2: Therapeutische Wirkung von Methyleneblau (angepasst nach [4]).

Frage 5: Was sollte während des nächsten Chemotherapiezyklus getan werden?

- a) Dieser Patientin IFOS nicht mehr verabreichen
- b) Weiterhin IFOS verabreichen, jedoch in geringerer Dosierung
- c) IFOS ausschliesslich in Form einer Dauerinfusion verabreichen
- d) Weiterhin IFOS mit zusätzlicher Methyleneblauprophylaxe verabreichen
- e) Über eine weitere IFOS-Verabreichung gemeinsam mit der Patientin entscheiden

Anhand des aktuellen Kenntnisstands ist unklar, welches Vorgehen nach dem Auftreten einer schweren

Neurotoxizität unter IFOS am besten ist. Die Optionen b, c und d wurden untersucht, jedoch leider ausschliesslich in Fallserien oder retrospektiven Studien mit sehr beschränkten Patientenkollektiven und wenig ermutigenden Resultaten [7, 8]. Obgleich die sicherste Option darin zu bestehen scheint, IFOS nicht erneut zu verabreichen, muss eine therapeutische Alternative verfügbar sein, die ebenso effektiv gegen Tumoren wirkt. In diesem Stadium besteht die beste Option darin, die Entscheidung mit der Patientin gemeinsam zu treffen, nachdem dieser die Vorteile, die Risiken und die möglichen Modalitäten einer Wieder-

aufnahme der IFOS-Behandlung sowie eventuelle therapeutische Alternativen und deren Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil erläutert wurden.

Diskussion

Das Fallbeispiel veranschaulicht das Auftreten einer psychotischen Störung infolge einer Neurotoxizitätsreaktion unter IFOS, die durch eine Diltiazembehandlung wahrscheinlich verstärkt wurde. Die Neurotoxizität von IFOS ist der Hauptfaktor für eine Dosisreduktion. Die neurotoxische Wirkung kann von einfacher Desorientierung bis hin zum Koma reichen. Aus diesem Grund müssen neurotoxische Effekte engmaschig überwacht werden und erfordern eventuell eine Dosisreduktion [5]. Aufgrund des komplexen Metabolismus und Interaktionsprofils von IFOS ist eine Zusammenarbeit mit Kollegen der klinischen Pharmakologie und Onkologie zur Prävention und Behandlung von Nebenwirkungen unerlässlich. Besonders schwere oder unerwartete Neurotoxizitätsfälle sind der Pharmakovigilanz anzuzeigen. Beim Auftreten schwerer neurotoxischer Effekte ist die Behandlung

unverzüglich abzusetzen und, trotz eines geringen Evidenzgrads, Methylenblau zu verabreichen [4]. Letzteres wird zudem zur oralen oder intravenösen Primär- oder Sekundärprophylaxe von Neurotoxizität empfohlen [4].

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-5). Arlington (VA): The Association. 2013; p. 343.
- 2 Elliott B, Joyce E, Shorvon S. Delusions, illusions and hallucinations in epilepsy: 2 complex phenomena and psychosis. *Epilepsy Research*. 2009;85(2/3):172–86.
- 3 Darnell R, Posner JB. Paraneoplastic Syndromes Involving the Nervous System. *N Engl J Med*. 2003;349(16):1543–54.
- 4 Alicici-Evcimen Y, Breitbart WS. IFOS neuropsychiatric toxicity in patients with cancer. *Psycho-Oncology*. 2007;16(10):956–60.
- 5 Nicolao P, Giometto B. Neurological toxicity of IFOS. *Oncology*. 2003;65(2):11–6.
- 6 Schmidt R, Baumann F, Knupfer H, Brauckhoff M, Horn LC, Schonfelder M, et al. CYP3A4, CYP9C9 and CYP2B6 expression and IFOS turnover in breast cancer tissue microsome. *Br J Cancer*. 2004;90(4):911–6.
- 7 Weiss KI, Shord SS. Encephalopathy after high-dose IFOS: a retrospective cohort study and review of the literature. *Drug Saf*. 2008;31(11):989–96.
- 8 Pelgrims J, De Vos F, Van den Brande J, Schrijvers D, Prove A, Vermoker JB. Methylene blue in the treatment and prevention of IFOS-induced encephalopathy: report of 12 cases and a review of the literature. *British Journal of Cancer*. 2000;82(2):291–4.
- 9 Sejourne A, Noal S, Boone M, Bihan C, Sassier M, Andreja M, et al. Two Cases of Fatal Encephalopathy Related to IFOS: An Adverse Role of Aprepitant? *Case Rep Oncol*. 2014;7(3):669–72.

Korrespondenz:
Julie Robert, dipl. Ärztin
Service de médecine interne
Centre hospitalier
universitaire vaudois (CHUV)
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
julie.robert[at]chuv.ch

Antworten:

Frage 1: c; Frage 2: d; Frage 3: e; Frage 4: e; Frage 5: d.