

Svær neurotoksicitet ved samtidig behandling med vincristin og fluconazol

Maja Hellfritsch¹, Pernille Lassen² & Lars Peter Nielsen¹

KASUISTIK

1) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus Universitets-hospital
2) Onkologisk Afdeling, Aarhus Universitets-hospital

Orofaryngeal candidiasis er en hyppig bivirkning af kemoterapi. Fluconazol (FC) 50-100 mg $\times$ 1 dagl. er det gængse terapivalg til forebyggelse og behandling heraf. FC indgår pga. indvirkning på cytokrom P450-systemet i adskillige lægemiddelinteraktioner [1].

Nedenfor beskrives et tilfælde af svære neurotoksiske symptomer ved samtidig behandling med vincristin og FC.

SYGEHISTORIE

En 41-årig kvinde var pga. Ewings sarkom i kemoterapibehandling med vincristin, ifosfamid, doxorubicin og etoposid (VIDE-regime) med kurativt sigte. I første omgang fik hun seks serier med tre ugers interval. Udgangsdoser var de vanlige for regimet udregnet efter kropsvægt (**Figur 1**). Patienten var herudover i behandling med bl.a. prednisolon og mirtazapin.

Tidligt i forløbet oplevede patienten udtalte bivirkninger i form af nyrepåvirkning, mukositis og knoglemarvssuppression. Pga. klinisk mistanke om

oral candidiasis blev der påbegyndt behandling med FC 100 mg $\times$ 1 i tidageskure i forbindelse med behandlingsserierne. Diagnosen blev ikke mikrobiologisk verificeret. I løbet af de første fem serier blev dosis af etoposid og doxorubicin reduceret og ifosfamid pauseret; dosis af vincristin blev fastholdt (**Figur 1**).

Ved fremmøde til sjette serie klagede patienten over paræstesier og motorisk dysfunktion i begge hænder og underarme. Der var persisterende snurren i hænderne og fingrene, og hun havde svært ved at fastholde ting. Sjette serie blev derfor givet uden vincristin, og pga. mistanke om interaktion med FC blev behandling med dette ligeledes undladt.

To måneder efter havde patienten aftagende, men fortsatte neuropatiske symptomer.

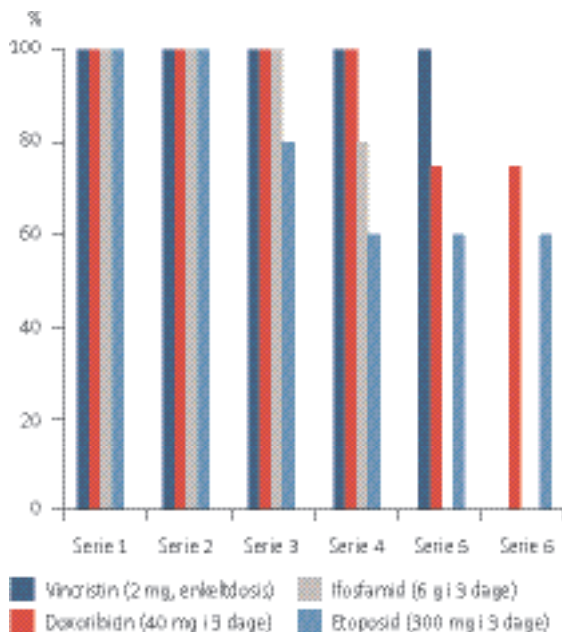
DISKUSSION

CYP3A4 er det dominerende enzym i cytokrom P450-systemet og nedbryder en lang række lægemidler. Samtlige triazolantimykotika er hæmmere af CYP3A4. FC angives at have mindst inhibitorisk potentiale, og studier tyder på, at inhibitionen er dosisafhængig, således at klinisk relevante interaktioner som regel først ses ved døgndoser på minimum 200 mg [2].

Vincristin metaboliseres af CYP3A4. Perifer neurotoksicitet med føleforstyrrelser og muskelsvaghed er hyppige og dosislimiterende bivirkninger, der bl.a. er relateret til dosisstørrelse [3]. Øget hyppighed og alvorlighed af vincristinudløst neurotoksicitet er beskrevet ved samtidig behandling med lægemidler, der hæmmer CYP3A4 (f.eks. itraconazol), hvilket formo-

FIGUR 1

Dosering af kemoterapeutika i forløbet. Angivet i procentdel af initialdosis (initialdosis angivet i parentes efter stofnavnet).



TABEL 1

Kemoterapeutika, der metaboliseres af CYP3A4 [4].

Vinkaalkaloider, heriblandt vincristin
Ifosfamid
Etoposid
Paclitaxel
Docetaxel
Cyclophosphamid
Irinotecan



Fluconazol anvendes hyppigt til behandling og forebyggelse af oral candidiasis hos patienter, der er i kemoterapeutisk behandling.

des at skyldes en øget plasmakonzentration af vincristin som følge af nedsat metabolisme. Øget hyppighed af vincristinudløst neurotoksicitet ved samtidig behandling med FC i høj dosis (200-400 mg) er beskrevet [3].

Patienten i sygehistorien fik uventet svære neurotoksiske symptomer under samtidig behandling med vincristin og FC i lav dosis. Hun blev desuden behandlet med ifosfamid, etoposid, mirtazapin og prednisolon, der alle er substrater for CYP3A4 og derfor mulige kompetitive inhibitorer til den CYP3A4-medierede metabolisme af vincristin. Pga. CYP3A4's store enzymkapacitet er samtidig behandling med flere substrater eller FC-medieret hæmning som regel ikke noget klinisk relevant problem. I dette tilfælde formodes det dog, at kombinationen af flere substrater og samtidig inhibering af enzymet har medført nedsat metabolisering af vincristin og deraf følgende neurotoksicitet.

Hæmning af CYP3A4 hos denne patient kunne desuden have forårsaget nedsat aktivering og derved effekt af ifosfamid, der er et prodrug (**Tabel 1**) [5].

Patientens formodede svampeinfektion kunne alternativt være behandlet med et echinocandin (f.eks. caspofungin), der ikke indvirker på CYP3A4. Disse administreres dog intravenøst og er betydeligt dyrere end FC. En ændring af det antimykotiske præparat kunne have medført øget tolerabilitet for behandlingen, hvorved seponering af vincristin kunne være undgået.

Alternativt kunne dosis af vincristin være blevet reduceret. Da det terapeutiske interval for vincristin

ikke kendes, findes der dog ingen retningslinjer for dette. Dosis justeres sædvanligvis efter bivirkningerne [5].

KONKLUSION

På trods af at FC er det azolantimykotikum med mindst interaktionspotentiale, kan det, især ved kombination med andre substrater til CYP3A4, give anledning til klinisk relevante lægemiddelinteraktioner. Forebyggelse og behandling med FC ved oral candidiasis hos patienter, der er i kemoterapi, kræver derfor øget opmærksomhed på lægemiddelinteraktioner.

Pga. risikoen for interaktioner mellem antifungalbehandling og kemoterapeutika bør diagnosen candidiasis verificeres mikrobiologisk i forbindelse med behandling herfor.

KORRESPONDANCE: Maja Hellfritzsch, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Wilhelm Meyers Allé 4, 8000 Aarhus C.
E-mail: mhs@farm.au.dk

ANTAGET: 1. oktober 2012

FØRST PÅ NETTET: 17. december 2012

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Fluconazol. www.produktresume.dk (1. dec 2011).
2. Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Effects of the antifungal agents on oxidative drugs. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:111-80.
3. Pana ZD, Roilides E. Risk of azole-enhanced vincristine neurotoxicity in pediatric patients with hematological malignancies: old problem – new dilemma. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:30-5.
4. Cronin S, Chandrasekar PH. Safety of triazole antifungal drugs in patients with cancer. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:410-6.
5. Harnicar S, Adel N, Jurcic J. Modification of vincristine dosing during concomitant azole therapy in adult ALL patients. *J Oncol Pharm Pract* 2009;15:175-82.