

השימוש ב- Methylene blue בטיפול ובמניעה של אנצפלופתיה תלית שימוש ב- Ifosfamide הנחיות קליניות וסיעודיות

יאנה דיאמנד, רות אופיר

תלית איפוספמיד יהיה תחילה טיפול תומך, ובמטופלים בעלי סיכון גבוה, יש לשקול את השימוש ב-Methylene blue. לנוכח העדר הנחיות מוגדרות בספרות, והיארעות מקרים של אנצפלופתיה תלית שימוש באיפוספמיד בקרב ילדים במחלקתנו, גובשו הנחיות סיעודיות וקליניות לטיפול ולמעקב, במטרה להעניק לילדים את הטיפול המרבי והמקצועי ביותר. הנחיות אלו יוצגו במאמר.

איפוספמיד (ifosfamide), הינה תרופה ציטוטוקסית ממשפחת ה-Alkylating Agent, אשר משמשת כטיפול במגוון גידולים ממאירים. אנצפלופתיה הינה אחת מתופעות הלוואי החמורות כתוצאה משימוש באיפוספמיד. התופעה יכולה להתרחש בקרב 10%-30% מהמטופלים, התסמינים הקליניים יכולים לנוע בטווח שבין בלבול קל עד קהות חושים, הזיות, פרכוסים ומוות. נמצא, כי ניהול הטיפול באנצפלופתיה

האפשרויות מהשימוש בתרופה כוללות: דלקת כימית בשלפוחית השתן, רעילות כלייתית, מחלת ריאות, דיכוי של מח העצם, גירויים של מערכת העיכול הכוללים שלשולים, בחילות והקאות, פגיעה בפוריות, דיכוי מח עצם, התקררות ורעילות עצבית.

הרעילות העצבית כוללת הפרעות כגון אילמות, תופעות אקסטרא-פירמידאליות, נזירופתיה פריפרית סנסורית והנפוצה ביותר היא אנצפלופתיה. אנצפלופתיה כתוצאה משימוש באיפוספמיד מתרחשת לרוב במחזורי הטיפול המוקדמים, אך תוארה גם במחזורי טיפול מאוחרים. ברוב המטופלים הסימפטומים חולפים תוך 3-5 ימים לאחר הפסקת קבלת האיפוספמיד. עם זאת, מטופלים מסוימים חוו שרידים של ליקויים נזירולוגיים, שנמשכו לשבועות נוספים לאחר הטיפול (Donegan, 2001).

מבוא

איפוספמיד (Ifosfamide) הינה תרופה ציטוטוקסית מסוג חרדל חנקני של ה-Alkylating Agent. בעצם, הינה איזומר של cyclophosphamide. היא נמצאת בשימוש לטיפול בטווח רחב של גידולים סולידיים וממאירויות המטולוגיות, ולרוב ניתנת בתשלובת עם תרופות אנטי סרטניות אחרות לטיפול בסרטן האשכים, גידולי ראש-צוואר, סרטן ריאה, סרקומות, ולימפומה שאינה הודג'קין. תופעות הלוואי

יאנה דיאמנד, RN, BA - אחות במערך להמטולוגיה ואונקולוגיה ילדים.

רות אופיר, RN, MA - אחות אחראית במערך להמטולוגיה ואונקולוגיה ילדים. r_ofir@rambam.health.gov.il
בית חולים רות רפפורט לילדים, רמב"ם הקריה הרפואית לבריאות האדם.

את תסמיני האנצפלופתיה ניתן לדרג לפי ארבע דרגות חומרה:

דרגה 0	דרגה 1	דרגה 2	דרגה 3	דרגה 4
אין תסמינים	ישנוניות קלה או אי שקט	ישנוניות בינונית או אי שקט	ישנוניות חמורה, בלבול, חוסר התמצאות או הזיות	תרדמת (coma), פרכוסים, פסיכוזה

(Donegan, 2001)

הוגדרה כפקטור מובהק להתפתחות של אנצפלופתיה תלוית איפוספמיד. כמו כן, לא נצפה קשר משמעותי בין התפתחות האנצפלופתיה למין וגיל הנבדק (Tajin, Kikuchi, Yamada, Takeda, & Konno, 2010).

בנוסף, מחקר קוהורט (מחקר של קבוצת אנשים בעלי אפיון סטטיסטי או דמוגרפי משותף) רטרוספקטיבי שבוצע בשיקגו, בדק 19 מטופלים שטופלו בפרוטוקול איפוספמיד במינון גבוה, והצביע על קשר בין אנצפלופתיה תלוית איפוספמיד להשמנה, בילירובין, אלבומין והמוגלובין נמוכים (Sweiss et al., 2008).

גורמי סיכון נוספים להתפתחות אנצפלופתיה תלוית שימוש באיפוספמיד, כפי שתוארו בספרות הם: מתן פומי של האיפוספמיד בהשוואה למתן תוך ורידי, קשור להיארעות גבוהה יותר של אנצפלופתיה. כמו כן, הזלפה מהירה של איפוספמיד או מתן בבולוס נקשרו לסיכון מוגבר לאנצפלופתיה, בהשוואה למתן ארוך יותר או מתן רציף (Cerny, Castiglione, Brunner, Kupfer, Martinalli, & Lind, 1990). בנוסף, נמצא כי רמות אלבומין נמוכות יכולות להשפיע על יכולת הקישור של הפלזמה והחלבונים לתרופה, ובכך להעלות את החלקים החופשיים של איפוספמיד ו/או את המטבוליטים שלו. תפקוד כלייתי לקוי, מחלות אגן וכריתת כליה, מעכבים את הפינוי של האיפוספמיד ולפיכך מהווים גורמי סיכון להיארעות של אנצפלופתיה. נמצא כי חשיפה קודמת לציספלטין, במיוחד במינון מצטבר של 300mg/m^2 , קשורה לסיכון יחסי גבוה של רעילות עצבית בילדים. מצב של חמצת (ביקרבונט נמוך מ- 15mM/L) הוצע במחקרים, כתחליף לאינדיקטור לרעילות כלייתית (כולל נזק לטובולי של הכליה) כתוצאה משימוש באיפוספמיד. בנוסף, נמצא כי גיל ומינון לא מהווים גורם סיכון תלוי, בגלל שהאנצפלופתיה תוארה בילדים ובמבוגרים שקיבלו מינונים בטווח של $1.6\text{g}-18\text{g/m}^2$, ולכן לרוב קיים קושי לזהות אילו מהמטופלים בסיכון לפתח רעילות עצבית (Donegan, 2001).

הפתופיזיולוגיה של אנצפלופתיה תלוית איפוספמיד עדיין לא ברורה דיה, אולם נראה כי התהליך קשור בשני

אנצפלופתיה תלוית איפוספמיד

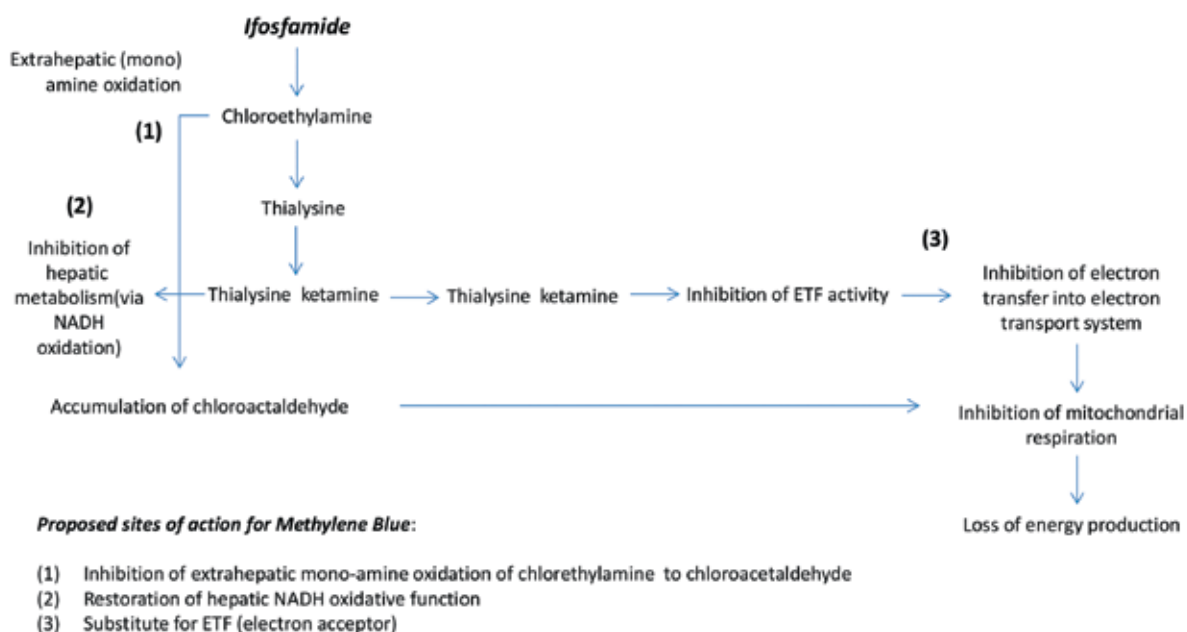
אנצפלופתיה הינה תסמונת של ליקוי בתפקוד המוח, אשר תסמיניה הקליניים יכולים לנוע בטווח שבין בלבול קל עד קהות חושים, תרדמת, הזיות, פרכוסים ומוות. תופעה חמורה זו יכולה להתרחש בקרב 10%-30% מהמטופלים, כתוצאה משימוש באיפוספמיד (Oz, Lorke, Hasan, & Petroianu, 2011; Richards, Marshall, & McQuary, 2010).

אנצפלופתיה כתוצאה משימוש באיפוספמיד, יכולה להתרחש תוך שעתיים ממתן התרופה. עם זאת, רוב הדיווחים מתארים את התחלת הסימפטומים תוך 24-72 שעות מהמתן (Sweiss, Rakesh, & Shord, 2008).

ממצאים קליניים של אנצפלופתיה כתוצאה מאיפוספמיד במבוגרים כללו ישנוניות, בלבול, חוסר קואורדינציה ומגושמות תנועתית שאינה נובעת מחולשת שרירים (ataxia), הזיות (hallucinations), פרנויה, אי שקט פסיכו-מוטורי, חזרה בלתי רצונית על פעולה (perseveration), מחשבות שווא (delusions), אי שליטה על סוגרים, פרכוסים ותרדמת (Donegan, 2001; Nicolao & Giometto, 2003). בילדים, ההתייצגות הקלינית של האנצפלופתיה כללה: שינויים במצב התודעתי (מנטלי), תפקוד לקוי של המוח הקטן, אי שליטה על מתן שתן, חולשה חולפת, תפקוד לקוי של העצבים הקרניאליים ופרכוסים. מרבית המקרים בילדים הם הפיכים וחולפים. עם זאת, תוארו גם מקרים של אנצפלופתיה לא הפיכה וקטלנית (Donegan, 2001; Verdeguer, Castel, & Esquembre, 1989).

מחקר שבוצע ביפן בדק גורמי היארעות וסיכון לפתח אנצפלופתיה, בקרב 61 מטופלים יפנים הסובלים מגידולים מסוג סרקומה, אשר טופלו בקורסים שכללו איפוספמיד. במחקר נמצא כי האנצפלופתיה התרחשה ב-17 מתוך 61 המטופלים (31.2%), ב-29 מתוך 214 המחזורים הטיפולים (13.6%). הסימפטומים הנפוצים ביותר היו בלבול, ישנוניות, ושינויים במצב הרוח. אנצפלופתיה חריפה התרחשה במטופלים שקיבלו איפוספמיד במינון שווה או מעל ל- 9g/m^2 . במחקר זה, חשיפה קודמת לציספלטין

פתופיזיולוגיה של אנצפלופתיה תלוית איפוספמיד



איור 1: פתופיזיולוגיה של אנצפלופתיה תלוית איפוספמיד (Donegan, 2001)

כמו כן, Haloperidol במתן תוך ורידי במינון של 1 מ"ג כל שש שעות, יכול להיות שימושי במטופלים שחווים הזיות. בספרות אף דווח על ביצוע של המודיאליזה, במטרה להקטין את ריכוז האיפוספמיד והמטבוליטים שלו בסרום, ובוצע שימוש ניסיוני ב-Dexametason ובעירוי אלבומין. טיפול מקובל כיום הוא מתן פומי ותוך ורידי של Methylene blue, במטרה לטפל ואף למנוע אנצפלופתיה, המתפתחת כתוצאה מהשימוש באיפוספמיד. בנוסף, נמצא כי שימוש ב-Benzodiazepine יכול להסוות שינויים נוירולוגיים חשובים ולהביא לאינטראקציה בין תרופתית, ולכן קיימת חשיבות לשימוש זהיר במצבים אלו (Donegan, 2001).

שימוש ב-Methylene blue לשם טיפול ומניעת אנצפלופתיה תלוית שימוש באיפוספמיד

מתילן בלו הוא למעשה דיו ארומטי הטרופיקלי. הוא משמש בנוירואונקולוגיה לטיפול באנצפלופתיה תלוית איפוספמיד. נמצא כי מתן פומי ותוך ורידי של מתילן בלו, יכול לטפל באנצפלופתיה המתפתחת כתוצאה מהשימוש באיפוספמיד, ואף לעזור במניעת הישנות התופעה במתן פרופילקטי. מתילן בלו, בשימוש המקורי מהווה אנטידוט במצב של Methemoglobinemia (משנית להרעלת ציאניד). הוא משמש, בין היתר, כאינדיקטור צבע בפעולות כירורגיות, כקוטל חיידקים לטיפול בהיווצרות אבנים כרונית

מטבוליטים בשם: כלורו-אתיל-אמין (chloroethylamine) וכלורו-אצט-אלדהיד (chloroacetaldehyde) (איור 1). נמצא כי כלורואתילאמין עובר חמצון לצורה של כלורואצטאלדהיד (Donegan, 2001). כלורואצטאלדהיד נמצא כמטבוליט העיקרי, אשר מעורב בנפרוטוקסיות ובנוירוטוקסיות של האיפוספמיד. הוא עובר את מחסום דם-מח (Blood-Brain Barrier), מעכב קישור אלקטרוני של שרשראות חלבון במיטוכונדריה בתהליך הנשימה, ועקב כך פוגע בחמצון חומצות השומן במיטוכונדריה ומוריד את ייצור האנרגיה (Donegan, 2001; Oz et al., 2011).

ניהול הטיפול באנצפלופתיה תלוית איפוספמיד

ניהול הטיפול באנצפלופתיה תלוית איפוספמיד הוא קודם כל טיפול תומך. לא נמצאו קווים מנחים ברורים לגבי המצבים בהם יש להפסיק את השימוש באיפוספמיד, אם כי ההמלצות הקיימות כיום הן להפסיק את המתן במטופלים שמתייצגים עם רעילות חריפה שכוללת פרכוסים, ירידה ברמת ההכרה והתפקוד הקוגניטיבי (stupor) וחולשה. מבחינה טיפולית, נמצא כי השימוש ב-Diazepam ו-Phenytoin יעיל בטיפול באנצפלופתיה תלוית איפוספמיד, בהתבסס על EEG וממצאים פיזיקליים שרמזו על פרכוסים או על status epilepticus (פרכוסים אפילפטיים חוזרים ללא חזרה למצב של הכרה ביניהם).

בנוסף, יש לשקול שימוש במתילן בלו במטופלים שפיתחו סימני אנצפולופתיה בטיפול קודם באיפוספמיד, ומועמדים למחזור טיפולי נוסף. משך הטיפול האופטימלי במתילן בלו עדיין אינו ידוע, אך מומלץ טיפול במשך 24 שעות, מעבר לשיפור בתסמינים הנירולוגיים אשר תוארו. כמו כן, קיימת המלצה לבצע EEG לשם אימות ממצאי האנצפולופתיה (Nicolao & Giometto, 2003). ההנחיה במתן מתילן בלו היא ניטור של המטופל מבחינה קלינית, עד לשיפור במצבו. למרות נתונים מוגבלים, המציעים תועלת פוטנציאלית בשימוש במתילן בלו במצבי סיכון גבוהים, האפקט של מתילן בלו על הפעולה הציטוטוקסית של האיפוספמיד נותר בסימן שאלה. לכן, שימוש פרופילקטי במתילן בלו כשיגרה, עדיין לא מומלץ בשלב זה ומצריך מחקר נוסף.

מישלבי טיפול בגידולים סולידיים, שכוללים הנחיות במידה ומתפתחת רעילות עצבית:

פרוטוקול טיפול ביואינג סרקומה: Euro e.w.i.n.g 99

- ברעילות עצבית בדרגה 3 או 4, יש לשקול את השימוש במתילן בלו במינון של 50 מ"ג בהזלפה ורידית, הארכה של משך מתן האיפוספמיד למשך 4-8 שעות והזלפה של מתילן בלו במינון של 50 מ"ג, שלוש פעמים ביום.
- בקורס הטיפולי הבא, יש לתת מתילן בלו במינון של 50 מ"ג במנה חד פעמית, 24 שעות לפני מתן איפוספמיד. במהלך מתן איפוספמיד, יש לתת מתילן בלו 3 פעמים ביום.
- במידה ורעילות עצבית מדרגה 3 ו-4 ממשיכה להתרחש, יש לשקול להחליף את האיפוספמיד בציקלופוספמיד.

פרוטוקול טיפול באוסטאוסרקומה: AOST0331

- ברעילות עצבית מדרגה 2: יש להוריד ב-20% את המינון של היום האחרון של הטיפול. אם השינויים הנירולוגיים ממשיכים, יש להוריד במחזור הבא מינון ב-20% נוספים.
- ברעילות עצבית מדרגה 3: יש להפסיק את מתן האיפוספמיד במחזור הנוכחי. במחזור הבא להוריד ב-20% את המינון של היום אחרון לטיפול.
- רעילות עצבית בדרגה 4: במהלך מתן איפוספמיד יש לשקול מתן של מתילן בלו במינון של 2 מ"ג לקילוגרם (מנה מרבית מותרת 50 מ"ג), ביום שבו מתרחשת הרעילות. ניתן לחזור על המנה 4 שעות לאחר מכן ואז לאחר 8 שעות. לאחר מכן, אין להמשיך במתן איפוספמיד. כמו כן, יש לשקול להחליף את הטיפול בציקלופוספמיד וב- Mesna במינון של 500 mg/m² במשך 5 ימים. במידה ומתפתחים פרכוסים יש לשקול תרופות נוגדות פרכוסים (עדיפות לבנזודיאזפינים) ו/

בכיס השתן, כטיפול בהיפוגליקמיה תלנית אלכוהול, בדיכאון ובמאניה. במחקרים קליניים שימש כמכווץ כלי דם, במטרה לשפר המודינאמיקה בחולים הסובלים מהלם (Oz et al., 2011). המידע הפרמקוקינטי הקיים אודות מתילן בלו עדיין מוגבל מאד, ובמחקרים שבוצעו על מתנדבים בריאים נמצא, כי זמן מחצית החיים של מתילן בלו הינו 6.5-5 שעות (Peter, Hongwan, KuËpfer, & Lauterburg, 2002).

התוויות נגד למתן מתילן בלו הן: רגישות יתר, פגם כלייתי וחסר באנזים G6PD (Ellen, McDonagh, Bautista, Youngster, Altman, & Klein, 2013). תופעות הלוואי יכולות להיות, בין היתר, כאבים בקדמת בית החזה, סחרחורת, כאב ראש, יתר לחץ דם, חום ובלבול מנטאלי, הכתמה של העור, כאב בטני, שינויים בצבע הצואה לכחול-ירוק, בחילות והקאות, גירוי של שלפוחית השתן, שינוי בצבע השתן לכחול-ירוק, הזעת יתר, סינדרום סרוטונין (עליה ברמות סרוטונין כתוצאה מאינטראקציה בין תרופות. הסינדרום הינו מצב מסכן חיים, הכולל שינויים במצב המנטלי, פעילות יתר של מערכת העצבים האוטונומית ושינויים נירו-מוסקולריים). אנמיה וירידה חולפת ברמת רוי החמצן בדם (Uptodate, drug information, 2014). החיזור הפוטנציאלי של מתילן בלו קרוב לזה של החמצן, ויכול להיות מופחת על-ידי רכיבים של שרשרת האלקטרונים, אשר יעילה מאוד במחזור של תהליך החמצון-חיזור במיטוכונדריה. מתילן בלו משקם את תפקוד שרשרת הנשימה המיטוכונדריאלי על-ידי השבה של גלוקוגנזה כבדית, היפוך העיכוב של NADH ומניעת הפיכתו של כלורואתילאמין לכלורואצטאלדהיד. במטרה לפצות על עיכוב הגלוקוגנזה שנוצרת על-ידי איפוספמיד, מתילן בלו ניתן בשילוב עם תמיסת גלוקוז.

המינון המומלץ של מתילן בלו לטיפול באנצפולופתיה אקוטית תלנית שימוש באיפוספמיד, הוא 1 מ"ג לקילוגרם, אשר ניתן בעירוי תוך ורידי מהיר או בבולוס. היתרון של שימוש באיפוספמיד תוך ורידי, על פני מתן פומי עדיין אינו ידוע. מינון של 50-100 מ"ג בתדירות של 3-4 פעמים ביום, מצביע על התוצאות הטובות ביותר. אם המטופל יציב מבחינה קלינית, ניתן להעביר את הטיפול לצורת מתן פומית בקפסולות של 50-65 מ"ג. את הקפסולות יש ליטול בתוספת גלוקוז כגון מיץ פירות, במידה והמטופל מסוגל ליטול תרופות פומית (Oz et al., 2011).

יש לציין, כי חולים רבים אשר סבלו מסימני אנצפולופתיה, חוו החלמה ספונטנית בתוך 2-4 ימים לאחר הפסקת איפוספמיד (Nicolao & Giometto, 2003). לפיכך, את השימוש במתילן בלו יש לשקול במטופלים בעלי סיכון גבוה, כלומר באלו שפיתחו רעילות בדרגה 3 או 4 ובמטופלים בהם סיבות אחרות לאנצפולופתיה נשללו.

- מועמדים למחזור טיפולי נוסף.
- חשוב לנטר את התפקוד הכלייתי של המטופל, באמצעות מעקב של דגימות דם למעבדה כימית.
- יש לנטר קלינית את המטופל אשר פיתח סימני אנצפלופתיה, עד לשיפור הסימפטומים. חשוב לעקוב אחר סימנים חיוניים, כולל מדידת אחוז רווי חמצן בדם, כאשר הדגש הוא על מדידת לחץ הדם לפני הזלפת מתילן בלו, בעת ההזלפה וכחצי שעה לאחריה. תוך 30-60 דקות אמור להתרחש שיפור במצב המטופל.
- יש לעקוב אחר מצב ההכרה של המטופל, עד השיפור במצבו הקליני.
- חשוב מאד לבצע שמירה קפדנית על בטיחותו של המטופל.
- חשוב לשמור על הידרציה תקינה ומתן נוזלים בהתאם.
- יש לציין, כי לא ניתן לבדוק נוכחות של דם בשתן בסטיק בעת הטיפול באיפוספמיד, עקב צבעו הכחול של מתילן בלו. יש לשלוח, לפחות אחת למשמרת, דגימת שתן לבדיקה כללית למעבדה.

לסיכום, קיימת חשיבות עליונה שכל הצוות הסיעודי המטפל בילד יכיר את הסיבוכים הנורולוגיים במהלך הטיפול באיפוספמיד. על הצוות מוטלת האחריות לזהות בזמן סימני אנצפלופתיה וכן להכיר היטב את השימוש במתילן בלו, כטיפול וכמניעה.

מקורות

Cerny, T., Castiglione, M., Brunner, K., Kupfer, A., Martinalli, G., & Lind, M. (1990). Ifosfamide by continuous infusion to prevent encephalopathy. *Lancet*, 1(8682), 175.

Donegan, S. (2001). Novel treatment for the management of ifosfamide neurotoxicity: Rationale for the use of methylene blue. *Journal of Oncology Pharmacology Practice*, 6(4), 153-165.

Ellen, M., McDonagh, E., Bautista, J., Youngster, I., Altman, R., & Klein, T. (2013). PharmGKB summary: methylene blue pathway. *Pharmacogenet Genomics*, 23(9), 498-508.

Methylene blue: Drug information. Retrieved December 10, 2014, from http://www.uptodate.com/contents/methylene-blue-drug-information?source=search_result&search=metylen+blue&selectedTitle=1%7E150

או הפסקה של איפוספמיד למחזור הטיפולי הנוכחי.

פרוטוקול טיפול ברבדומיוסרקומה: EpSSG RMS2005

- רעילות עצבית משמעותית מאיפוספמיד נדירה, וצפויה להתרחש במטופלים עם תפקוד כלייתי לקוי בפניו התרופה, היצרות בדרכי השתן בדיאגנוזה הראשונית או ליקוי כלייתי מאוחר עקב הטיפולים. עדות לאנצפלופתיה תלוית איפוספמיד יכולה להיות בחומרה קלה בהתחלה, אבל צריכה להילקח בחשבון בכל מטופל שמדגים שינוי ברמת ההכרה, במהלך או מיד לאחר הזלפת התרופה. במקרה של פרוססים יש לתת מתילן בלו במינון של $30\text{mg}/\text{m}^2$, המנה המקסימלית היא 50 מ"ג . יש להזליף לאט בהזלפה תוך ורידית.
- אם מתרחשת רעילות עצבית מרכזית בדרגה 3-4, יש להימנע ממתן איפוספמיד ולהחליפו בציקלופוספמיד במינון של $1500\text{mg}/\text{m}^2$ למחזור טיפול.
- לאור הארעות מקרים של אנצפלופתיה תלוית שימוש באיפוספמיד, בקרב ילדים אשר טופלו במחלקתנו והעדר הנחיות מוגדרות לטיפול ולמעקב במקרים אלו, התעורר הצורך להבניית קווים מנחים קליניים וסיעודיים, במטרה להעניק לילדים את הטיפול המרבי והמקצועי ביותר.

להלן סיכום ההנחיות הסיעודיות והקליניות, לטיפול ומעקב אחר ילד אשר פיתח אנצפלופתיה תלוית שימוש באיפוספמיד והשימוש במתילן בלו, כפי שגובשו במחלקתנו:

- עדות לאנצפלופתיה תלוית איפוספמיד, יכולה להיות בחומרה קלה בהתחלה, אך צריכה להילקח בחשבון בכל מטופל שמדגים שינוי ברמת ההכרה, במהלך או מיד לאחר טיפול באיפוספמיד.
- קיימת המלצה לשקול ביצוע EEG לשם אימות ממצאי אנצפלופתיה.
- יש לשקול את השימוש במתילן בלו, במטופלים בעלי סיכון גבוה (רעילות בדרגה 3 או 4) וכאשר סיבות אחרות לאנצפלופתיה נשללו. חשוב לזכור, כי חולים רבים חווים החלמה ספונטנית בתוך 2-4 ימים לאחר הפסקת איפוספמיד.
- מתילן בלו ניתן בעירוי של תמיסת גלוקוז בלבד. המינון המומלץ לטיפול באנצפלופתיה תלוית שימוש באיפוספמיד הוא 1 מ"ג לקילוגרם, אשר ניתן בעירוי תוך ורידי מהיר או בבולוס (המינון המקסימאלי למנה הוא 50 מ"ג), בתדירות של 3-4 פעמים ביום, במשך 24 שעות מעבר לשיפור בתסמינים הנורולוגיים אשר תוארו.
- יש לשקול שימוש במתילן בלו, במטופלים שפיתחו סימני אנצפלופתיה בטיפול קודם באיפוספמיד ואשר

Sweiss, K. L., Rakesh, B., & Shord, S. S. (2008). Encephalopathy after high-dose Ifosfamide: A retrospective cohort study and review of the literature. *Drug Safety*, 11, 989-996.

Tajino, T., Kikuchi, S., Yamada, H., Takeda, A., & Konno, S. (2010) Ifosfamide encephalopathy associated with chemotherapy for musculoskeletal sarcomas: incidence, severity, and risk factors. *Journal of Orthopedic Science*, 15, 104-111.

Verdeguer, A., Castel, V., & Esquembre, C. (1989). Fatal encephalopathy with ifosfamide/mesna. *Pediatric Hematology Oncology*, 6, 383-385.

Nicolao, P., & Giometto, B. (2003). Neurological Toxicity of Ifosfamide. *Oncology*, 65, 11-16.

Oz, M., Lorke, D., Hasan, M., & Petroianu, G. (2011). Cellular and Molecular Actions of Methylene Blue in the Nervous System. *Medicinal Research Review*, 31(1), 93-117.

Peter, C., Hongwan, D., KuÈpfer, A., & Lauterburg, B. H. (2002). Pharmacokinetics and organ distribution of intravenous and oral methylene blue. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 56, 247-250.

Richards, A., Marshall, H., & McQuary, A. (2010). Evaluation of methylene blue, thiamine, and/or albumin in the prevention of ifosfamide-related neurotoxicity. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 17(4), 372-380.