

INFUZIJSKE REAKCIJE NA MONOKLONSKA PROTITELESA V ONKOLOGIJI

Asist. dr. Martina Reberšek, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

mrebersek@onko-i.si

IZVLEČEK

Infuzijske reakcije na onkološka zdravila so pogost neželeni učinek. Lahko so pridobljene, kot na primer pri citostatikih iz skupine derivatov platine in taksanov, in se pojavijo po več ciklih zdravljenja. Lahko pa so takojšnje zaradi sproščanja citokinov, že med prvo infuzijo, kot na primer pri monoklonskih protitelesih. Kljub različnim mehanizmom nastanka se znaki in simptomi pridobljenih in takojšnjih infuzijskih reakcij prekrivajo in jih klinično ni možno razlikovati. Pomembna je anamneza o predhodnih reakcijah na zdravila iz iste skupine in anamneza o predhodnih alergijskih reakcijah. Profilaktična premedikacija lahko prepreči ali zmanjša obsežnost reakcije. Pomembna je takojšnja prepoznavna infuzijske reakcije, pravilna ocena stopnje reakcije in takojšnja ustrezna obravnava. Nadaljnje zdravljenje je odvisno od stopnje infuzijske reakcije in ga lahko nadaljujemo s predhodno desenzibilizacijo, z nižjim odmerkom zdravila, s počasnejšo infuzijo, ob hudih infuzijskih reakcijah pa terapijo z monoklonskim protitelesom trajno ukinemo.

Ključne besede: tarčna zdravila, preobčutljivostne in anafilaktične reakcije, mehanizmi nastanka, stopnje in obravnava, profilaksa

UVOD

Vsa onkološka zdravila v obliki intravenske infuzije, tako citostatiki kot monoklonska protitelesa, lahko povzročijo preobčutljivostno infuzijsko reakcijo, ki se večinoma pojavi v prvih nekaj minutah infuzije (Lenz, 2007; Song et al., 2012). Večina infuzijskih reakcij je blagih, lahko pa povzročijo

življenje ogrožajoče stanje, lahko tudi smrt, če jih ne obravnavamo ustrezno. Neustrezna obravnava pa lahko vodi tudi v neustrezno odločitev o nadaljnjem sistemskem zdravljenju.

Mehanizmi nastanka infuzijskih reakcij

Infuzijske reakcije so lahko preobčutljivostne reakcije tipa I, posredovane s protitelesi IgE ali s citokini (LaCasce et al., 2015; Lenz, 2007; Alergološko-imunološka sekcija, 2014; Košnik et al., 2002; Schwartz, 2015).

PATOGENEZA

Najprej se sprosti histamin, preko receptorjev H1 povzroči sproščanje dušikovega oksida iz endotelija, vazodilatacijo, bronhokonstrikcijo, vazospazem koronarnih arterij, AV-blok, spontano depolarizacijo miokarda, krčenje mišic gastrointestinalnega trakta s posledično slabostjo in bruhanjem ter viskozno sekrecijo žlez, preko receptorjev H2 povzroči neposredno vazodilatacijo, kronotropni in inotropni učinek na srce ter vodeno sekrecijo žlez (LaCasce et al., 2015; Lenz, 2007, Alergološko-imunološka sekcija 2002; Košnik et al., 2014; Schwartz, 2015). Nato sledi aktivacija mastocitov, iz katerih se sprosti triptaza, ki aktivira komplement ter kontaktni sistem, preko katerega nastaja bradikinin. Triptaza je odgovorna tudi za nastanek diseminirane intravaskularne koagulacije. Iz mastocitov se sproščajo tudi metaboliti arahidonske kisline, prostaglandini, levkotrieni in faktor aktivacije trombocitov. Iz mastocitov se sprostijo tudi citokini, ki so pomembni pri vzdrževanju pozne faze oziroma podaljšane anafilaksije.

V patogenezi hipotenzije ima pomembno vlogo prestop tekočine iz žilja v intersticij zaradi povečane propustnosti kapilar in venul. V intersticij lahko bolnik v 10 minutah izgubi več kot eno tretjino volumna krvi.

INFUZIJSKE REAKCIJE NA MONOKLONSKA PROTITELESA

Reakcije na večino citostatikov so tipično preobčutljivostne reakcije tipa I, posredovane s protitelesi IgE, ki povzročijo izločanje histamina, levkotrienov in prostaglandinov iz mastocitov in bazofilcev v periferni krvi (Lenz, 2007). Ti povzročijo hitro kontrakcijo gladkih mišic in dilatacijo kapilar, kar se klinično kaže kot urtikarija, izpuščaj, bronhospazem, angiodem in hipo-

tenzija. Takšne reakcije vidimo pri derivatih platine in taksanih, razen pri paklitakselu, vezanem na albumine, pri katerem premedikacija ni potrebna.

Natančen mehanizem nastanka infuzijske reakcije pri monoklonskih protitelesih ni poznan. (LaCasce et al., 2015; Lenz, 2007; Chung, 2008). Predvidevajo, da so posledica interakcije med protitelesom in antigenom iz izločenih citokinov, kot npr. interakcija rituksimaba in antigena CD20 na tumorskih celicah. Ta povzroči izločanje citokinov iz limfocitov. Možen mehanizem nastanka je tudi ta, da monoklonsko protitelo izzove nastanek humanih anti-timijskih protiteles – HAMA, antihimernih protiteles – HACA (npr. himerno protitelo cetuksimab) ali humanih antihumanih protiteles – HAHA (npr. popolnoma humanizirano protitelo panitumumab).

Glede na standardizirane kriterije neželenih učinkov (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]) ameriškega Nacionalnega inštituta za raka (National Cancer Institute) pri monoklonskih protitelesih ločimo preobčutljivostne (alergijske) reakcije in akutne infuzijske reakcije (s citokini povzročen sindrom) (Lenz, 2007; Chung, 2008). Klinično teh dveh tipov reakcij ni mogoče razlikovati. Klasifikaciji stopenj infuzijskih in alergijskih reakcij po NCI- CTC sta prikazani v tabelah 1 in 2.

Klasifikaciji stopenj infuzijskih in alergijskih reakcij po NCI- CTC sta prikazani v tabelah 1 in 2

Tabela 1: Stopnje akutne infuzijske reakcije (s citokini sprožen sindrom) po kriterijih CTCAE

1	2	3	4	5
Blaga prehodna reakcija, ni treba prekiniti infuzije, ukrepi niso potrebni	Treba prekiniti infuzijo ali ukrepati, odgovor na simptomatsko zdravljenje (antihistaminiki, NSAID, kortikosteroidi, infuzije), profilaktična terapija potrebna ≤24 ur	Podaljšan odgovor oz. ni takojšnjega odgovora na simptomatsko terapijo ali/in na prekinitev infuzije; ponovno simptomi po začetnem izboljšanju, potrebna hospitalizacija zaradi zapletov (ledvična odpoved, pljučni infiltrati)	Življenje ogrožajoče, urgentno stanje; podporno zdravljenje z vazopresorji in ventilacijo	Smrt

Tabela 2: Stopnje alergijske/preobčutljivostne reakcije po kriterijih CTCAE

1	2	3	4	5
Rdečica, prehodni izpuščaj, vročina ob zdravlilu < 38 °C	Izpuščaj, rdečica, urtikarija, dispneja, vročina ob zdravlilu > 38 °C	Simptomatski bronhospazem, z urtikarijo ali brez nje, angioedem, hipotenzija; potrebna parenteralna terapija	Anafilaksija	Smrt

Znaki in simptomi akutnih infuzijskih reakcij

Ne glede na različen mehanizem nastanka se klinični simptomi in znaki reakcije prekrivajo (LaCasce et al., 2015; Lenz, 2007; Chung, 2008). Reakcije stopnje 1 in 2 se kažejo kot rdečica, izpuščaj, vročina, mrzlica, dispneja in hipotenzija. Hude reakcije stopnje 3 in 4 se kažejo kot bronhospazem, hipotenzija, ki zahteva obravnavo, motnje srčnega ritma, srčno popuščanje, motnje zavesti, anafilaktični šok. Znaki in simptomi infuzijskih reakcij so prikazani v tabeli 3.

ANAFILAKSIJA

Anafilaksija je **življenje ogrožajoča, generalizirana preobčutljivostna reakcija, ki se razvije v nekaj minutah in se kaže kot življenje ogrožajoči simptomi in znaki prizadetosti** kože in sluznic (srbež, urtikarija in angioedem), kardiovaskularnega sistema (hipotenzija, motnje srčnega ritma, motnje zavesti) in prizadetost dihal (edem sluznice grla, bronhospazem) (Simons, Camargo, 2015; Alergološko-imunološka sekcija, 2014; Košnik et al., 2002). Simptome in znake anafilaksije povzročijo mediatorji, ki se sprostijo iz mastocitov in bazofilcev po njihovi imunski aktivaciji (alergija) ali neimunski aktivaciji (nealergijska preobčutljivost). Znaki in simptomi akutnih infuzijskih reakcij so zvišana telesna temperatura in mrzlica, srbenje kože, izpuščaj, urtikarija, glavobol, mialgije in artralgijske, slabost, bruhanje, driska, utrujenost, bolečine, otekanje, kašelj, bronhospazem, spremembe v srčni frekvenci in krvnem tlaku, omotičnost, motnje zavesti.

Incidenca infuzijskih reakcij

Infuzijske reakcije na monoklonska protitelesa stopnje 1 in 2 so relativno pogoste, najpogosteje pri rituksimabu in alemtuzumabu (nad 50 %), trastuzumabu (do 40 %) in cetuksimabu (do 20 %) (Lenz, 2007; Chung, 2008). V

tabeli 4 so prikazani deleži infuzijske reakcije stopnje 3 in 4 pri monoklonskih protitelesih.

Incidenca infuzijske reakcije stopnje 3 in 4 pri nekaterih monoklonskih protitelesih se razlikuje glede na geografsko regijo. Tako je npr. pri cetuksimabu delež infuzijske reakcije stopnje 3 in 4 v Evropi 2,5- do 3,5-%, pri populaciji v nekaterih zveznih državah na jugovzhodu ZDA pa je bistveno večji, okoli 20-% (Siena et al., 2010; Song, 2012). Večina teh reakcij je anafilaktičnih, posredovanih s protitelesi IgE proti alergenu, ki je lahko del samega monoklonskega protitelesa, ali proti alergenu, ki je v telesu nastal, npr. po piku klopa ali zaužitju hrane. Incidenca infuzijskih reakcij stopnje 3 in 4 je pri rituksimabu manj kot 10-%, pri cetuksimabu 3-%, pri trastuzumabu, pertuzumabu in bevacizumabu manj kot 1-%, pri panitumumabu pa manj kot 0,1-%.

Čas nastanka infuzijskih reakcij

Čas nastanka infuzijskih reakcij je različen, odvisno od vrste monoklonskega protitelesa. Nastopijo v 30 minutah do 2 urah od začetka infuzije, lahko se razvijejo zakasnjeno v 24 urah po infuziji (Lenz, 2007; Chung, 2008). Najpogosteje nastopijo med prvo ali med drugo infuzijo, v 10-30 % lahko tudi ob naslednjih infuzijah. Več kot 90 % infuzijskih reakcij stopnje 3 in 4 pri cetuksimabu nastopi v prvih 10 minutah prve infuzije, pri rituksimabu katerekoli stopnje pa lahko tudi ob kasnejših infuzijah, vendar je verjetnost infuzijske reakcije z vsako naslednjo infuzijo manjša. Ob prvi infuziji je incidenca infuzijske reakcije 77-%, ob osmi infuziji pa incidenca pade na 14 %.

Preventiva infuzijskih reakcij

Preventivni ukrepi in terapija lahko preprečijo ali zmanjšajo stopnjo infuzijske reakcije, same anafilaksije ne moremo preprečiti (Lenz, 2007; Chung, 2008; Siena et al., 2010; Song et al., 2012). Farmakološka profilaksa poteka z antihistaminiki in acetominofenom, s kortikosteroidi ali brez, bolnika moramo kljub profilaksi nadzorovati med infuzijo monoklonskega protitelesa in po izteku. Med infuzijo sta potrebna stalna pripravljenost zaradi možne resne infuzijske reakcije in protokol za reanimacijske ukrepe (kisik, oprema za intubacijo, defibrilator, zdravila: adrenalin, kortikosteroidi, antihistaminiki, bronhodilatatorji, infuzijske raztopine).

Obravnava infuzijskih reakcij

Obravnava infuzijske reakcije in ponovno zdravljenje z monoklonskim protitelesom sta odvisna od stopnje infuzijske reakcije (Lenz, 2007; Chung, 2008; Siena et al., 2010; Song et al., 2012; LaCasce et al., 2015). Ob infuzijskih reakcijah stopnje 1 in 2 prekinemo infuzijo monoklonskega protitelesa in izvedemo farmakološke in nefarmakološke ukrepe za izzvenenje simptomov in znakov reakcije. Ko reakcija izzveni, lahko nadaljujemo zdravljenje po predhodni premedikaciji in počasnejši infuziji monoklonskega protitelesa. Če se infuzijska reakcija kljub premedikaciji ponovi, je možna desenzibilizacija na zdravilo po protokolu, ki ga izvajajo izkušeni alergologi.

Ob infuzijskih reakcijah 3. in 4. stopnje oziroma ob anafilaksiji infuzijo z monoklonskim protitelesom prekinemo in začnemo s postopki reanimacije, aplikacijo adrenalina po protokolu in antihistaminiki (Lenz, 2007; Chung, 2008; Siena et al., 2010; Song et al., 2012; LaCasce et al., 2015; Alergološko-imunološka sekcija 2014; Košnik et al., 2002). Pomembna je takojšnja prepoznavna anafilaksije in zdravljenje, s prekinitvijo infuzije monoklonskega protitelesa, intramuskularno aplikacijo adrenalina po protokolu, začetek reanimacijskih postopkov, nadzor vitalnih funkcij, aplikacija kisika, intravenskih tekočin, parenteralna aplikacija adrenalina po protokolu, kortikosteroidov, bronhodilatatorjev, vazopresorjev, inotropnih zdravil in antihistaminikov; če je začetno zdravljenje z adrenalinom in tekočinami neuspešno, apliciramo glukagon.

Ob infuzijskih reakcijah stopnje 3 in 4 zdravljenje z monoklonskim protitelesom trajno prekinemo; pri določenih bolnikih ocenimo klinično dobrobit nadaljnjega zdravljenja, kot npr. adjuvantno zdravljenje s trastuzumabom pri bolnicah z rakom dojke. Pri bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa pa ob infuzijskih reakcijah 3. in 4. stopnje na cetuksimab zdravljenje z njim ukinemo in se odločamo o zamenjavi sistemske terapije. Ob anafilaksiji zdravljenje z monoklonskim protitelesom trajno prekinemo.

ZAKLJUČEK

Monoklonska protitelesa so pomembno prispevala k napredku sistemskega zdravljenja raka, **prinašajo** pa tudi neželene učinke, tudi **življenje** ogrožajoče, kot sta preobčutljivostna infuzijska reakcija in anafilaksija. Ta je takojšnja in se pojavi že v prvih minutah infuzije, zato so pomembni preventivni

ukrepi, podatki o predhodnih alergičnih reakcijah na zdravila, pravilna ocena stopnje reakcije in takojšnja ustrežna obravnava. Odločitev o ponovnem zdravljenju z monoklonskim protitelesom je odvisna od stopnje infuzijske reakcije, možnosti ustrezne optimalne profilakse, splošnega bolnikovega stanja in pričakovane dobrobiti zdravljenja.

LITERATURA

Anafilaksija: zbornik sestanka, Ljubljana, 22.3.2014: Alergološka in imunološka sekcija SZD, 2014.

Košnik M. et al. Zdravljenje anafilaksije - strokovna izhodišča = Management of anaphylaxis. Zdrav Vestn 2002; 71, 7-8: 479-481.

Chung C. Managing premedications in the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. The Oncologist 2008;13:725-32.

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): Dostopno na: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf (25.2.2015)

LaCasce AS, Castells MC, Burstein H. Infusion reactions to therapeutic monoclonal antibodies used for cancer therapy. UpToDate. Dosegljivo 07.01.2015 s spletne strani: www.uptodate.com

Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. The Oncologist 2007;12:601-9.

Schwartz LB. Laboratory tests to support the clinical diagnosis of anaphylaxis. UpToDate. Dosegljivo 7.1.2015 s spletne strani: www.uptodate.com

Siena S, Glynne R, Adenis A, et al. Reduced incidence of infusion-related reactions in metastatic colorectal cancer during treatment with cetuximab plus irinotecan with combined corticosteroid and antihistamine premedication. Cancer, 2010;116(7):1827-37.

Simons FER, Camargo CA. Anaphylaxis: rapid recognition and treatment. UpToDate. Dosegljivo 1.7.2015 s spletne strani: www.uptodate.com

Song X, Long SR, Barber B, et al. Systemic review on infusion reactions associated with chemotherapies and monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer. Current Clinical Pharmacology 2012;7:56-65.

