

Taksany są lekami cytostatycznymi, które poza typowymi działaniami ubocznymi, mogą wywoływać reakcje nadwrażliwości na lek. Najczęściej występują pod postacią odczynów skórnych, takich jak wysypka czy rumień, mogą również pojawić się wahania ciśnienia krwi, gorączka, dreszcze, uczucie ucisku w klatce piersiowej, spastyczny skurcz oskrzeli. Bardzo rzadko, ale zdarzają się przypadki zgonów po zastosowaniu taksanów. Celem pracy była ocena częstości występowania reakcji nadwrażliwości u pacjentek leczonych taksanami z powodu raka piersi i raka jajnika w Klinice Onkologii w Poznaniu. W ciągu czterech lat poddano leczeniu 206 pacjentek, łącznie podano 695 kursów paklitakselu i 389 kursów docetakselu. U wszystkich pacjentek stosowano premedykację. Reakcje nadwrażliwości odnotowano u 9 pacjentek (4,4 proc.). U trzech z nich przerwano dalsze leczenie taksanami, u sześciu po podaniu dodatkowo leków steroidowych i przeciwhistaminowych kontynuowano z powodzeniem terapię. Wystąpienie reakcji nadwrażliwości nie jest wskazaniem do całkowitego zaprzestania leczenia taksanami. W sytuacji takiej pacjentce należy podać dodatkowo dożylnie difenhidraminę (lub domięśniowo antazolinę) i hydrokortyzon, po czym wznowić podawanie leku po ustąpieniu wszystkich objawów. U pacjentek, u których reakcja nadwrażliwości wystąpiła 2-krotnie, można zastosować odczulanie poprzez stopniowe zwiększanie stężenia podawanego leku. Postępowanie takie okazało się bardzo skuteczne, umożliwia dalsze stosowanie taksanów, co dla niektórych pacjentek może być jedyną szansą skutecznego leczenia przeciwnowotworowej.

Słowa kluczowe: taksany, nadwrażliwość, premedykacja, odczulanie.

Częstość występowania i profilaktyka reakcji nadwrażliwości na taksany

Frequency and prophylaxis for taxanes-associated hypersensitivity reactions

Maria Litwiniuk, Anna Łojko, Radosław Mądry, Jolanta Lubin, Janina Markowska

Klinika Onkologii Katedry Onkologii Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Taksany to stosunkowo nowa grupa leków cytostatycznych, otrzymywanych na drodze półsyntetycznej z kory i igieł cisu. Mechanizm działania taksanów polega na uszkodzeniu mikrotubul wrzeciona podziałowego komórki. Działanie to uniemożliwia mitozę i dalszą proliferację komórki. Obecnie w Polsce stosowane są 2 leki z tej grupy: paklitaksel (Taxol) i docetaksel (Taxotere). Oba leki wykazują aktywność w leczeniu wielu nowotworów, szczególnie raka piersi i raka jajnika [1-3].

Tak jak inne cytostatyki, taksany powodują szereg działań ubocznych, najczęściej leukopenię i neutropenię, neuropatie obwodowe i bóle mięśniowe. Jednak dla pacjentów, towarzyszących im rodzin, a przede wszystkim dla personelu medycznego najbardziej niepokojące mogą być objawy ciężkich reakcji nadwrażliwości. Objawami reakcji nadwrażliwości mogą być: reakcje skórne (ogólna wysypka, rumień), uderzenia gorąca, ucisk w klatce piersiowej, gorączka, dreszcze, a także wymagające leczenia spadki lub wzrost ciśnienia tętniczego krwi.

Może również wystąpić spastyczny skurcz oskrzeli z dusznością i silnym uczuciem niepokoju. Opisywano również przypadki zgonów (m.in. we *Współczesnej Onkologii*, październik 2002). Zazwyczaj reakcje te występują w trakcie pierwszego podania leku, najczęściej w ciągu pierwszych 10 min. Zastosowanie odpowiedniej premedykacji zmniejsza częstość i nasilenie tego typu objawów. Premedykacja polega na podaniu glikokortykosteroidów i leków blokujących receptory histaminowe H1 i H2.

Reakcje nadwrażliwości występują u ok. 18 proc. pacjentów leczonych docetakselem i nie podanych premedykacji, a po premedykacji tylko u ok. 5 proc. [4]. Chociaż reakcje te zdarzają się stosunkowo rzadko, to ich burzliwy przebieg może spowodować rezygnację z dalszego leczenia. Dla lekarza ważne jest, by wiedzieć, czy w przypadku nadwrażliwości można powtórzyć premedykację i próbować ponownie bezpiecznie podać lek. Dla niektórych pacjentek może to być jedyną szansą skutecznego leczenia.

Taxanes, like other cytostatics, cause many common side effects. Moreover, these drugs are also associated with hypersensitivity reactions. The most frequent of these include skin reactions like rash or erythema, hypertonic or hypotonic blood pressure, fever, chills, chest pain and bronchospasm. There are also very rare fatal outcomes. This study evaluates the frequency of taxanes-associated hypersensitivity reactions in patients treated for breast and ovary cancer in the Department of Oncology in Poznań. From 1998 to 2002, 206 female patients were treated with taxanes. 695 courses of paclitaxel and 389 courses of docetaxel were given. Premedication was applied in all cases. Nine patients developed hypersensitivity reactions (4.4%). In three of them the treatment with taxanes was stopped, six patients continued treatment after appropriate precautions. The appearance of hypersensitivity is not a contraindication for treating with taxanes. In such cases we should co-administer diphenhydramine (or intramuscularly antazoline) and hydrocortisone intravenously and start taxanes infusion after complete disappearance of symptoms of previous reaction. In patients who developed a second episode of taxanes-associated hypersensitivity reaction, desensitization could be applied. These methods are very effective. Patients are able to receive successfully further therapy with taxanes.

Key words: taxanes, hypersensitivity, premedication, desensitization.

CEL PRACY

Celem pracy była ocena częstości występowania reakcji nadwrażliwości u pacjentek leczonych taksanami w Klinice Onkologii w Poznaniu.

PACJENCI I METODY

Prezentowano obserwacje wszystkich pacjentek, które były leczone taksanami od 1998 do 2002 r. Łącznie w Oddziale Ginekologii i Chemioterapii leczono 206 pacjentek. Charakterystykę tych pacjentek przedstawiono w tab. 1.

U wszystkich pacjentek stosowano zalecaną przez producentów premedykację, której schemat postępowania przedstawiono w tab. 2. i 3. W trakcie pierwszych 10 min podawania leku pacjentki były obserwowane przez lekarza lub pielęgniarkę. W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości natychmiast przerywano podawanie leku.

WYNIKI

Taksany stosowano u 206 pacjentów. Łącznie podano 695 kur-

sów paklitakselu i 389 kursów docetakselu. Reakcje nadwrażliwości obserwowano u 9 pacjentek, u 7 leczonych paklitakselem i u 2 leczonych docetakselem. Objawy towarzyszące tym reakcjom przedstawiono w tab. 4.

U 4 pacjentek reakcje nadwrażliwości pojawiły się w trakcie pierwszego podania leku. U 5 dopiero w czasie kolejnych kursów, w trakcie 2., 3. i 5. kursu leczenia. U wszystkich pacjentek objawy nadwrażliwości pojawiły się w ciągu kilku pierwszych minut podawania leku.

U 3 pacjentek po wystąpieniu silnej reakcji nadwrażliwości przerywano leczenie taksanami. U 6 pacjentek kontynuowano leczenie. W 5 przypadkach podano 100 mg hydrokortyzonu i po 30 min powoli wznowiono podawanie leku. U jednej pacjentki postępowano zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w tab. 5. Przy ponownym podłączeniu nie wystąpiły żadne objawy nadwrażliwości i pacjentki mogły kontynuować leczenie taksanami.

Tab. 1. Charakterystyka grupy

Cecha kliniczna	Liczba pacjentek
rozpoznanie:	
rak piersi	80
rak jajnika	126
leczenie wielolekowe	203
monoterapia taksoidem	3
wiek	średni: 52 zakres: 31–77

Tab. 2. Profilaktyka reakcji nadwrażliwości u pacjentek leczonych paklitakselem

Lek	Dawka, droga podania	Czas przed podaniem leku
Deksametazon	20 mg, <i>per os</i>	12 i 6 godz.
Antazolina	100 mg, <i>i.m.</i>	30 min
Ranitydyna	50 mg, <i>i.v.</i>	30 min

Tab. 3. Profilaktyka reakcji nadwrażliwości u pacjentek leczonych docetakselem

Lek	Dawka, droga podania	Czas podania
Deksametazon	8 mg <i>per os</i>	12, 3 i 1 godz. przed podaniem leku, a także 12, 24, 36 godz. po podaniu

DYSKUSJA

Wystąpienie reakcji nadwrażliwości po podaniu taksanów można znacząco zmniejszyć poprzez zastosowanie premedykacji. W opisywanej grupie wystąpiły u 9 pacjentek, co stanowi 4,4 proc.

O wywoływanie reakcji nadwrażliwości po podaniu paklitakselu podejrzewany jest jeden ze składników leku, polioksyetylowany olej rycynowy (Cremophor EL) [5]. Wraz z etanolem jest on niezbędny do rozpuszczenia paklitakselu. Cremophor EL występuje również w innych lekach: jest obecny w tenipozydzie, cyklosporynie, dożylniej postaci witaminy K. Po tych lekach także występują reakcje nadwrażliwości. Doświadczenia na zwierzętach wykazały, że dożylnie podanie Cremophoru może powodować gwałtowne uwolnienie histaminy i spadek ciśnienia tętniczego krwi. U niektórych doświadczalnych psów podanie Cremophoru powodowało śmierć. Z drugiej jednak strony, badania Nolte i wsp. nad tenipozydem wykazały, że to sam tenipozyd, a nie Cremophor, jest odpowiedzialny za uwalnianie histaminy [6].

Reakcje nadwrażliwości występują również po podaniu docetakselu, który nie zawiera polioksyetylowanego oleju rycynowego. W docetakselu substancją pomocniczą jest polisorbitat 80. Nie ma jednoznacznych dowodów wskazujących na czynnik sprawczy reakcji nadwrażliwości. Nie jest też w pełni wyjaśniony mechanizm tych reakcji. Najprawdopodobniej polega on na uwalnianiu histaminy z komórek tucznych.

Do niedawna uważano, że w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy zakończyć stosowanie taksanów. Pojawiły się jednak doniesienia o skutecznym kontynuowaniu leczenia u pacjentów, u których wystąpiły nawet objawy anafilaksji [7]. Z pracy Mark-

Tab. 4. Objawy reakcji nadwrażliwości

Pacjent nr:	Objawy reakcji nadwrażliwości
1	uczucie ucisku w klatce piersiowej, duszność, spadek ciśnienia krwi do 80/60, znaczny niepokój
2	uczucie gorąca, duszność, wzrost ciśnienia do 200/120
3	spadek ciśnienia do 90/50, niepokój
4	duszność, ból w klatce piersiowej
5	zaczerwienienie i swędzenie skóry całego ciała
6	obrzęk języka
7	zaczerwienienie skóry całego ciała, uczucie sztywności
8	zaczerwienienie skóry twarzy, niepokój, duszność, uczucie ucisku za mostkiem
9	zaczerwienienie twarzy, niepokój

mana i wsp. [9] wynika, że takie postępowanie jest w pełni bezpieczne. W grupie 450 pacjentek reakcje nadwrażliwości stwierdzili oni u 44 kobiet; u 38 pacjentek udało się podać lek po 30 min po postępowaniu przedstawionym w tab. 5. U 5 kobiet, u których po raz drugi wystąpiły objawy nad-

wrażliwości zastosowano postępowanie odczulające i podano całą zaplanowaną dawkę paklitakselu. Proponowane postępowanie odczulające przedstawiono w tab. 6.

Jest interesujące, że w zaproponowanym postępowaniu stosowane są te same leki, które oka-

Tab. 5. Postępowanie u pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na paklitaksel (za zgodą M. Markmana [9])

1. Natychmiast przerwać podawanie leku, jeśli u pacjenta wystąpiły jakiegokolwiek objawy nadwrażliwości (np. uczucie ucisku w klatce piersiowej, ból pleców, rozlany rumień, duszność, tachykardia, wzrost lub spadek ciśnienia tętniczego, uczucie nasilonego niepokoju).
2. Podać dożylnie difenhydraminę (50 mg) (zamiennie domięśniowo antazolina 100 mg) i hydrokortyzon (100 mg).
3. Po ok. 30 min wznowić podawanie paklitakselu (po ustąpieniu wszystkich poprzednich objawów nadwrażliwości).

Tab. 6. Zalecane przez zespół Markmana postępowanie odczulające u pacjentów, u których reakcja nadwrażliwości na paklitaksel wystąpiła 2-krotnie

1. Deksametason 20 mg doustnie 36 i 12 godz. przed podaniem leku i rano, w dniu podania.
2. 30 min przed podaniem paklitakselu podać dożylnie dexaven 20 mg, oraz leki: difenhydramine 50 mg (antazolina 100 mg), ranitydyna 50 mg.
3. Infuzja paklitakselu: 2 mg w 100 ml soli fizjologicznej podawać przez 30 min, następnie (jeśli nie wystąpią objawy nadwrażliwości) podać 10 mg w 100 ml soli fizjologicznej, po czym (jeśli nie wystąpią objawy nadwrażliwości) podać pozostałą, pełną dawkę leku w 500 ml soli fizjologicznej w 3-godzinym wlewie dożylnym.
4. Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja nadwrażliwości, przerwać podawanie, podać dożylnie diphenhydramine (50 mg) (antazolina 100 mg) i hydrokortyzon (100 mg).
5. Wznowić podawanie paklitakselu po ok. 30 min po ustąpieniu objawów nadwrażliwości.

Prenumerata w 2003 r.



Zaprenumeruj Przewodnik Menedżera Zdrowia

Wydawca: TERMEDIA
Wydawnictwa Medyczne

W 2003 roku
ukáže się 6 numerów
Przewodnika
Menedżera Zdrowia

Cena jednego egzemplarza
w prenumeracie: 15,00 zł

Cena prenumeraty
na 2003 r.: 90,00 zł

Pismo zarządzających szpitalami i przychodniami, udzielające praktycznych wskazówek nt. nowoczesnych metod zarządzania w służbie zdrowia, zagadnień prawnych i ekonomicznych, inwestycji, rozwiązywania problemów dotyczących ogrzewania szpitali, klimatyzacji pomieszczeń czystych, utylizacji odpadów medycznych, higieny szpitalnej oraz zaopatrzenia szpitali w sprzęt medyczny.

Wpłaty można dokonywać:
TERMEDIA sp. z o.o.
ul. Klebergą 8, 61-615 Poznań
BZ WBK SA III Oddział Poznań
61 1090 1359 0000 0000 3505 2645

Na przekazie pocztowym proszę zaznaczyć
Przewodnik Menedżera Zdrowia

zały się nieskuteczne w przeciw-
działaniu pierwszej reakcji nad-
wrażliwości. Możliwym wyjaśnie-
niem tego zjawiska jest zabloko-
wanie receptorów komórek
tucznych przez wcześniejsze po-
danie leku [8, 9].

Dla pacjentów i lekarzy ważne
jest, że po wystąpieniu reakcji
nadwrażliwości możliwe jest dal-
sze leczenie skutecznymi lekami
z grupy taksanów.

PIŚMIENNICTWO

1. Clemons M, Leahy M, Valle J, et al. *Review of recent trials of chemotherapy for advanced breast cancer: the taxanes*. Eur J Cancer 1997; 33, 13: 2183-93.
2. Kaye SB, Piccart M, Aapro M, et al. *Phase II Trials of docetaxel (Taxotere) in advanced ovarian cancer – an updated overview*. Eur J Cancer 1997; 33, 13: 2167-70.
3. Gianni L, Capri G. *New chemotherapy drugs*. In: *Textbook of breast cancer*. Martin Dunitz Ltd 1997.
4. Oratz R. *Treatment of metastatic breast cancer. Chemotherapy. Taxanes*. In: *Breast Cancer*. Churchill Livingstone 1999.
5. Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH, et al. *Hypersensitivity reactions from Taxol*. J Clin Oncol 1990; 8: 1263-68.
6. Nolte H, Castensen H, Hertz. *VM-26 (teniposide) – induced hypersensitivity and degranulation of basophils in children*. Am J Pediatr Hematol/Oncol 1989; 10: 308-12 (abstr).
7. Peereboom DM, Donehower RC, Eisenhauer EA, et al. *Successful re-treatment with Taxol after major hypersensitivity reactions*. J Clin Oncol 1993; 11: 885-90.
8. Markman M, Kennedy A, Webster K, et al. *Simplified regimen for the prevention of paclitaxel-associated hypersensitivity reactions*. J Clin Oncol 1997; 15: 3517 (list).
9. Markman M, Kennedy A, Webster K, et al. *Paclitaxel-associated hypersensitivity reactions: experience of Gynecologic Oncology Program of the Cleveland Clinic Cancer Center*. J Clin Oncol 2000; 18: 102-105.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **María Litwniuk**
Oddział Chemioterapii
Klinika Onkologii
Akademia Medyczna
ul. Łąkowa 1/2
61-848 Poznań
tel./faks (061) 854 90 72