

Incontri  
di aggiornamento  
del Dipartimento  
Oncologico

# LE REAZIONI ALLERGICHE DA FARMACI CHEMIOTERAPICI

Alessandra Modena  
U.O.C. Oncologia Medica  
Direttore: Dott.ssa Stefania Gori  
Ospedale Sacro Cuore - Don Calabria  
07 dicembre 2016

# INTRODUZIONE

- Le reazioni allergiche sono **risposte immunitarie eccessive o incontrollate** che si traducono in un danno tissutale locale o in modifiche sistemiche in risposta ad una sostanza estranea.
- Le reazioni allergiche ai farmaci antineoplastici rappresentano un problema di **grande rilevanza clinica** sia per la limitazione delle metodologie diagnostiche a disposizione sia per la mancanza di terapie alternative.
- L'**incidenza è molto variabile (5-40%)** e si differenzia in base al composto somministrato.
- I farmaci che più comunemente inducono tali reazioni comprendono: i **derivati del platino** e i **taxani**, ma anche le asparaginasi, le epipodofilotossine, la procarbazina e i **farmaci biologici** (cetuximab, bevacizumab, trastuzumab, rituximab....) [Shepherd GM et al., Clin Rev Allergy Immunol 2003; 24: 253-62].

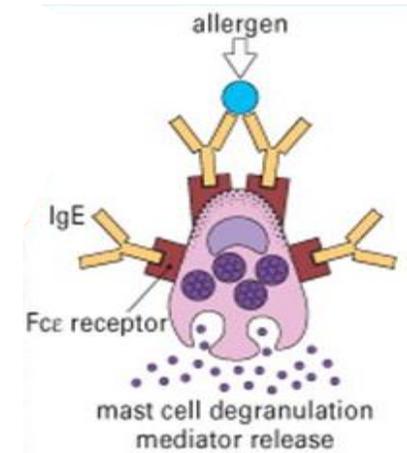
# MECCANISMI PATOGENETICI

- I meccanismi alla base delle reazioni allergiche non sono del tutto chiariti.
- Includono reazioni **sia di tipo IgE-mediato** **che di tipo non IgE-mediato** [Shepherd GM et al., Clin Rev Allergy Immunol 2003; 24: 253-62.]
- Sono generalmente classificate in **quattro categorie**.

Type I	IgE mediated	Acute anaphylaxis Urticaria
Type II	C-dependent cytotoxicity	Haemolytic anaemia Thrombocytopenia Interstitial nephritis
Type III	Immune complex damage	Serum sickness Drug fever Cutaneous eruptions and vasculitis
Type IV	Cellular hypersensitivity	Contact dermatitis Morbilliform eruptions

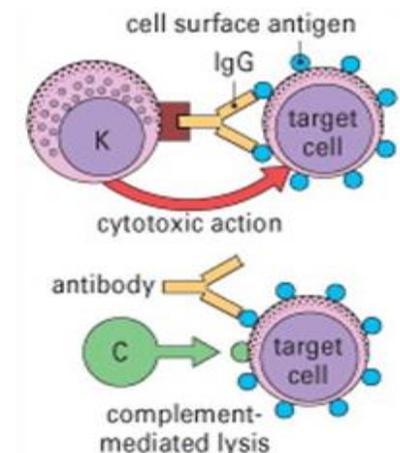
- **TIPO I (IgE-mediate):**

- caratterizzate dalla degranulazione dei mastociti e/o dei basofili con rilascio di fattori quali istamina, prostaglandine etc...;
- immediate: possono verificarsi in secondi o minuti;
- sintomatologia: orticaria, angioedema, prurito, rash maculo-papulare ma anche anafilassi;
- categoria più frequentemente associata a reazioni allergiche ai chemioterapici (taxani, complessi del platino e farmaci biologici).



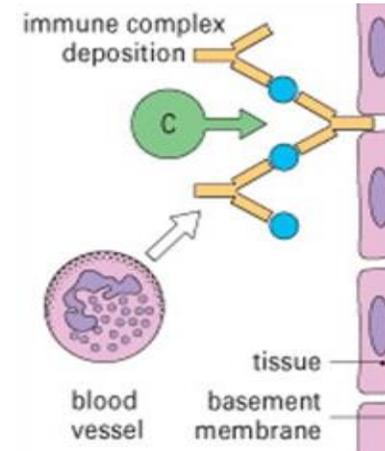
- **TIPO II (reazioni di tipo citotossico)**

- conseguenti all'azione di anticorpi circolanti (IgG e IgM) contro antigeni circolanti con attivazione del complemento;
- ex trombocitopenia da oxaliplatino.



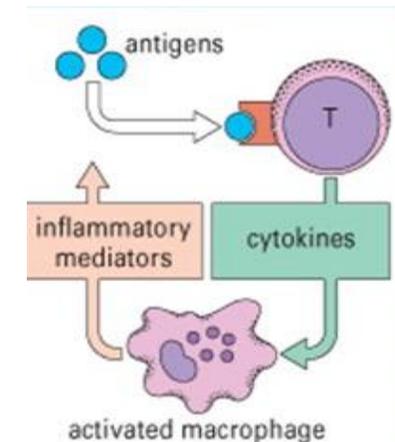
- **TIPO III (reazioni da immunocomplessi):**

- caratterizzate da immunocomplessi formati da IgM e IgG con antigeni in circolo e conseguente attivazione dei leucociti da parte del complemento;
- sintomatologia: malattie sistemiche come infiltrati polmonari da eosinofili, glomerulonefriti, vasculiti cutanee, artriti etc...;
- ex vasculiti cutanee e polmonari da metotrexate.



- **TIPO IV (reazioni di ipersensibilità ritardata)**

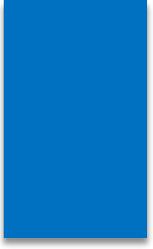
- reazioni cellulo-mediate (linfociti T CD4+ o CD8+);
- ritardate: insorgenza dopo 2-3 giorni;
- sintomatologia: dermatiti.



# DIAGNOSI

Per porre una corretta diagnosi di reazione allergica da chemioterapici è di fondamentale importanza che il medico indaghi:

- la **presenza di reazioni precedenti**,
- il **protocollo chemioterapico adottato** (con particolare riferimento anche ai farmaci somministrati per evitare gli effetti collaterali come gli antiemetici, eventuali conservanti o simpaticomimetici, ma anche agli agenti veicolanti e agli eccipienti),
- l'**uso contemporaneo di altre sostanze** (ad esempio materiali in latex o sterilizzanti con disinfettanti),
- il **tempo di insorgenza** e le **caratteristiche dei sintomi**.

- 
- Il **timing d'insorgenza varia a seconda del tipo di chemioterapico** utilizzato: le reazioni allergiche ai derivati del platino insorgono tipicamente dopo molti cicli di terapia, mentre circa il 95% delle reazioni ai taxani si verificano dopo la prima o seconda somministrazione [Brandi G et al., Br J Cancer 2003; 89: 477-81. Peereboom DM et al., J Clin Oncol 1993; 11: 885-90].
  - I **test diagnostici** da effettuare in caso di effettiva necessità, possono essere eseguiti **in vitro e in vivo** (ad esempio, i test cutanei con i derivati del platino hanno mostrato un buon valore predittivo delle reazioni da ipersensibilità, mentre i dati relativi ai taxani sono generalmente limitati) [Leguy-Seguin V et al., J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 726-30. Lee CW et al., Gynecol Oncol 2004; 95: 370-6].
  - I test cutanei dovrebbero essere eseguiti **solo dopo 4-6 settimane** dall'insorgenza della reazione allergica, per il rischio di risultati falsi negativi.

# SINTOMATOLOGIA

Le reazioni allergiche da chemioterapici possono dare una sintomatologia **molto variabile da lieve a moderata** (prurito, orticaria, eritema plantare, flushing, rush eritematoso, diarrea, edema, tachicardia, ipotensione o ipertensione) **a severa** (dolore toracico, broncospasmo e anafilassi).

Evento Avverso	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Reazione allergica/ipersensibilità	Eritema transitorio o Eruzione cutanea con Febbre da farmaci < 38°C	Eritema, Orticaria, Dispnea con Febbre da farmaci > 38°C	Broncospasmo sintomatico con o senza orticaria; Edema/angioedema	Anafilassi	Morte

# CLASSIFICAZIONE

 <p>Infusion related reaction</p>	<p>Mild transient reaction; infusion interruption not indicated; intervention not indicated</p>	<p>Therapy or infusion interruption indicated but responds promptly to symptomatic treatment (e.g., antihistamines, NSAIDS, narcotics, IV fluids); prophylactic medications indicated for &lt;=24 hrs</p>	<p>Prolonged (e.g., not rapidly responsive to symptomatic medication and/or brief interruption of infusion); recurrence of symptoms following initial improvement; hospitalization indicated for clinical sequelae</p>	<p>Life-threatening consequences; urgent intervention indicated</p>	<p>Death</p>
 <p>Allergic reaction</p>	<p>Transient flushing or rash, drug fever &lt;38 degrees C (&lt;100.4 degrees F); intervention not indicated</p>	<p>Intervention or infusion interruption indicated; responds promptly to symptomatic treatment (e.g., antihistamines, NSAIDS, narcotics); prophylactic medications indicated for &lt;=24 hrs</p>	<p>Prolonged (e.g., not rapidly responsive to symptomatic medication and/or brief interruption of infusion); recurrence of symptoms following initial improvement; hospitalization indicated for clinical sequelae (e.g., renal impairment, pulmonary infiltrates)</p>	<p>Life-threatening consequences; urgent intervention indicated</p>	<p>Death</p>
 <p>Anaphylaxis</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>Symptomatic bronchospasm, with or without urticaria; parenteral intervention indicated; allergy-related edema/angioedema; hypotension</p>	<p>Life-threatening consequences; urgent intervention indicated</p>	<p>Death</p>

# TRATTAMENTO

- Quando si verifica una reazione allergica ad un chemioterapico, è necessario **sospendere il farmaco**.
- Dopo una reazione allergica, la **reintroduzione** dei taxani è tollerata nel 70% dei casi, mentre nel caso dei derivati del platino solo nel 50% dei casi [Zanotti KM et al., Drug Saf 2001; 24: 767-79].
- La **premedicazione** con antistaminici, corticosteroidi o entrambi è generalmente raccomandata per ridurre la frequenza e la severità delle reazioni allergiche (per esempio la premedicazione standard per il paclitaxel include desametasone, difenidramina e H2 – antagonista, mentre ogni infusione di cetuximab necessita la somministrazione di difenidramina [Weiss RB et al., Semin Oncol 2002; 19: 458-77]).
- Lo **switch** ad un diverso farmaco della stessa classe (ex carboplatino e ciplatino) è generalmente non raccomandato per l'elevato rischio di cross-reattività.
- In base al grado di severità della reazione allergica, il chemioterapico **potrà essere infuso nuovamente** ad una velocità più lenta e/o previo utilizzo di terapia steroidea e antistaminica (reazione lieve-moderata) **oppure dovrà essere sospeso definitivamente** (reazione grave/anafilattica).

## Taxanes - PACLITAXEL AND DOCETAXEL

- *Infusion should be stopped.*
- *In most cases it is possible to treat with IV antihistamines and steroids, and start the infusion again about 20-30 minutes after stopping, provided all signs and symptoms have completely resolved*
- *It is not usually necessary to change the routine pre-medication for the following cycle.*
- *If a second reaction occurs on the following cycle, consideration should be given to desensitisation.<sup>2, 4</sup>*

## Platins - CISPLATIN AND CARBOPLATIN

- *Infusion should be stopped if the reaction occurs during the infusion.*
- *Most mild reactions occur after the infusion, and can be treated by antihistamines if symptoms do not settle quickly.*
- *Rechallenge should only be attempted after mild reactions, and with pre-medication including steroids, chlorpheniramine, and ranitidine.*

## OXALIPLATIN

- *Infusion should be stopped.*
- *Treat with antihistamines and ranitidine if symptoms do not settle quickly.*
- *Rechallenge with pre-medication including dexamethasone, chlorpheniramine, and ranitidine may be used. Dexamethasone PO, 12 and 6 hours prior to Oxaliplatin may also be considered<sup>12</sup>.*

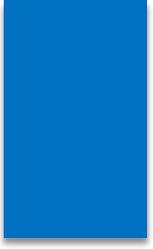
Drug	Incidence	Reaction type and onset	Risk factors	Premedications	Skin testing	Desensitisation protocols
Carboplatin	<1–19.5%	IgE (type I)-mediated ▶ Flushing, urticaria, angioedema ▶ Hypotension ▶ Wheezing ▶ Nausea, vomiting, diarrhoea	1. Greater number of cycles (>8) 2. Longer interval between cycles	Not routinely recommended	SPT: 10 mg/mL <sup>27</sup> IDT: 0.02 mL 3 steps 1. 1. mg/mL 2. 1 mg/mL 3. 3 or 5 mg/mL	5-step RUSH protocol <sup>27</sup> 12-step standard protocol <sup>22</sup>
Cisplatin	~5%	Onset after several cycles	Not known			
Oxaliplatin	13%	IgE (type I)-mediated Type II or delayed-type reactions also ▶ Thrombocytopenia ▶ Haemolytic anaemia Onset after several cycles	Not known		Not validated	8-step rapid protocol <sup>53</sup> Or 13-step high-risk protocol
Paclitaxel	3–5%	IgE (type I)- or non-IgE-mediated ▶ Flushing, urticaria, angioedema ▶ Hypotension ▶ Wheezing ▶ Nausea, vomiting, diarrhoea Type II ▶ Thrombocytopenia, haemolytic anaemia, Evans syndrome Type III ▶ Urticarial vasculitis Onset at 1st or 2nd cycle	1. Atopic history 2. Mild dermal reactions in previous courses 3. Respiratory dysfunction 4. Obesity 5. Postmenopausal <sup>26</sup>	1. PO dexamethasone 20 mg (6 and 12 h before)  Or 2. IV dexamethasone 20 mg (30 min before)+IV diphenhydramine 50 mg+IV ranitidine 50 mg (30 min before)  1. PO Dexamethasone 8 mg BD (3 days, starting 1 day before)  OR 2. IV dexamethasone 10 mg (30 min before)+IV diphenhydramine 50 mg+IV ranitidine 50 mg (30 min before)	Anecdotal, not validated	4-step protocol <sup>25 55</sup> 12-step standard protocol <sup>18 22</sup>  12-step standard protocol <sup>18 54</sup>
Docetaxel						

# ANAFILASSI

- É una sindrome allergica a **rapida insorgenza** (entro minuti dall'infusione), caratterizzata da un ampio spettro di manifestazioni multiorgano e **potenzialmente fatale**.
- La gravità e la variabilità del quadro clinico dipendono da: grado di ipersensibilità individuale, via di somministrazione e dose somministrata del chemioterapico.
- I **sintomi principali**:
  - sintomi cutanei e mucosi: edema cutaneo, di labbra o lingua, flushing, prurito, sudorazione;
  - compromissione della funzionalità respiratoria: dispnea, broncospasmo, stridore, desaturazione arteriosa e cianosi;
  - disturbi cardio-vascolari: stato di ipotensione arteriosa, ipoperfusione, confusione mentale da ipossia, sincope; tachicardia, bradicardia, aritmie;
  - sintomi gastrointestinali: nausea, dolori addominali crampiformi, vomito, diarrea.

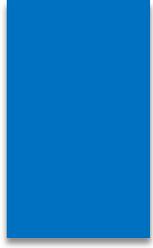
- Di fronte ad una reazione anafilattica, deve essere **sospesa definitivamente la somministrazione di qualsiasi chemioterapico e il paziente deve essere stabilizzato dal punto di vista emodinamico e respiratorio.**
- Nel frattempo bisogna attuare le manovre necessarie per la messa in sicurezza del paziente e il trattamento:
  - monitoraggio della pressione arteriosa, frequenza cardiaca e saturazione arteriosa di ossigeno;
  - posizionamento del paziente semiseduto se presenta problemi respiratori, supino in posizione di Trendelenburg con arti inferiori sollevati se ipoteso;
  - se necessario, somministrare ossigeno fino a 10 L/minuto;
  - infusione rapida di soluzioni cristalloidi (almeno 1 litro in infusione rapida).



- 
- **L'adrenalina è il farmaco di prima scelta:** se endovena 0.1-0.2 mg, se intramuscolo 0.3-0.5 mL.
  - Se non si ottiene una buona risposta clinica, eseguire **trattamento addizionale** o ripetendo l'adrenalina o utilizzando altri farmaci quali gli antistaminici (Clufenidramina 1 fiala 10 mg im o ev lenta) o corticosteroidi (Idrocortisone 500 mg ev o im).
  - Se presente broncospasmo:  $\beta$ 2-agonista per via inalatoria (salbutamolo).
  - Se presente ipotensione refrattaria: dopamina ev 2-20 mcg/kg/minuto o noradrenalina ev 4-8 mcg/kg/minuto.
  - I pazienti che abbiano sviluppato una reazione di anafilassi devono rimanere in osservazione per un periodo di almeno 12 ore dalla risoluzione della sintomatologia e trasferiti in terapia intensiva.

# DESENSIBILIZZAZIONE

- Si tratta di una procedura ben standardizzata che deve essere **eseguita preferibilmente da uno specialista** in allergologia e immunologia e **in un ambiente ospedaliero protetto**.
- Deve essere praticata **solo quando non sia possibile sostituire il farmaco responsabile della reazione**.
- Consiste **nell'iniettare a intervalli di 15 minuti dosi via via crescenti del farmaco**, partendo da una diluizione molto bassa. Una volta raggiunta la dose massima il soggetto è desensibilizzato e può eseguire la terapia.
- Il trattamento consente di somministrare una corretta dose di farmaco nel 99% dei casi.
- Nel caso in cui il paziente debba ripetere la terapia a distanza di tempo è tuttavia necessario **verificare nuovamente l'eventuale ricomparsa di una sensibilizzazione al farmaco** e ripetere pertanto la procedura di desensibilizzazione.



Alla base di questo processo vi possono essere differenti meccanismi cellulari, tra cui:

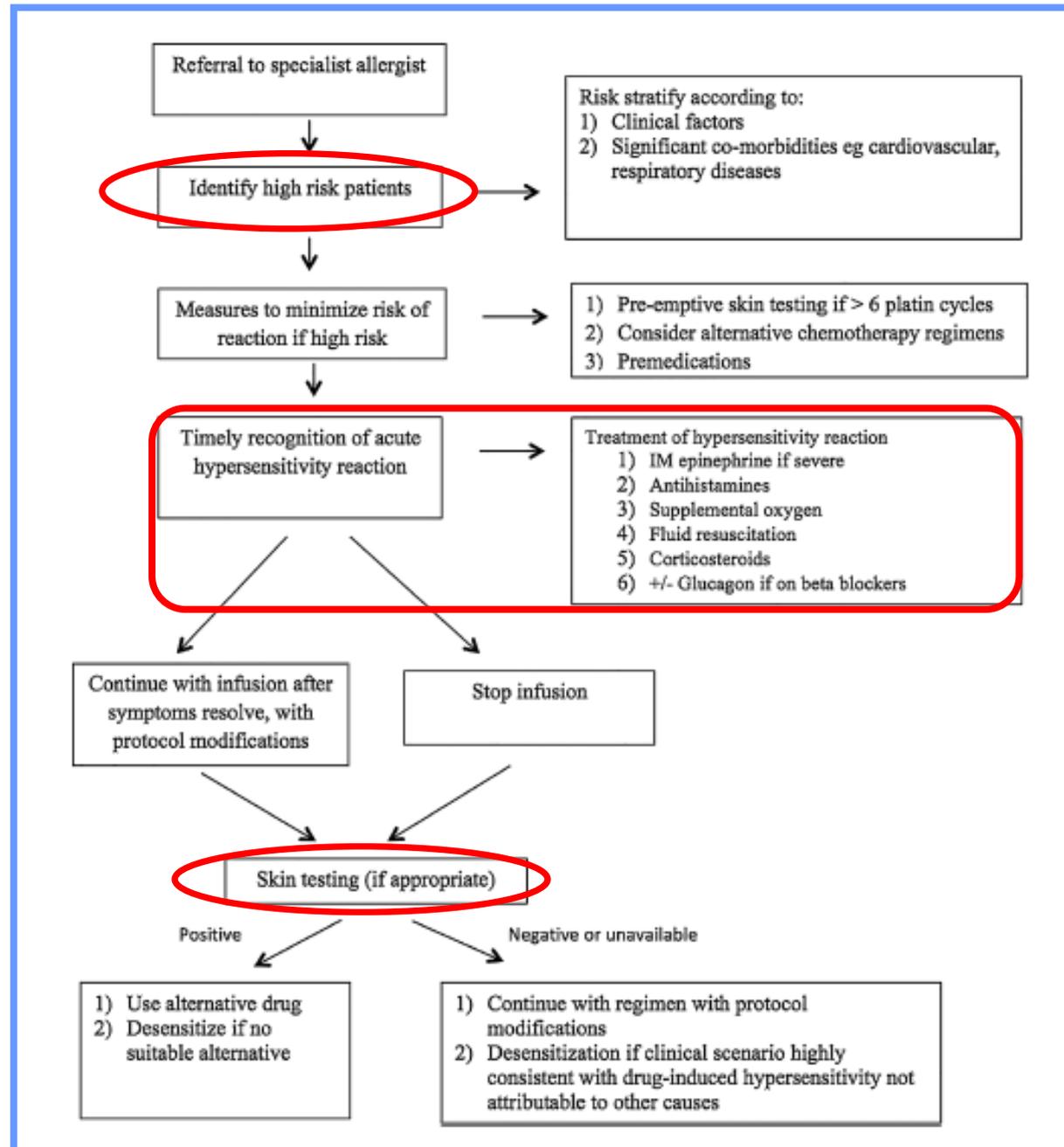
- MODIFICAZIONI RECETTORIALI (alterazione dei recettori): recettori accoppiati direttamente a canali ionici subiscono un lento cambiamento conformazionale determinando un forte legame tra la molecole dell'agonista col recettore senza apertura del canale ionico.
- TRASLOCAZIONE DEI RECETTORI (perdita dei recettori): graduale riduzione del numero dei recettori per loro internalizzazione nella cellula tramite un meccanismo endocitotico.
- ESAURIMENTO (o deplezione) DEI MEDIATORI: deplezione di un prodotto intermedio dalle vescicole dei terminali neuronali.
- AUMENTO DELLA DEGRADAZIONE DEL CHEMIOTERAPICO: aumentata degradazione metabolica per progressiva diminuzione delle concentrazioni plasmatiche del farmaco.
- ADATTAMENTO FISIOLÓGICO: risposta di tipo omeostatico.
- ESPULSIONE ATTIVA DEL CHEMIOTERAPICO DALLA CELLULA.

**Tab. V.** Protocollo standard di desensibilizzazione per una dose totale di carboplatino di 500 mg.

Soluzione	Dose totale in ogni soluzione (mg)a	Volume	Concentrazione della soluzione		
A	5	100 ml	0,05 mg/ml		
B	50	100 ml	0,50 mg/ml		
C	500	100 ml	5,00 mg/ml		
Stadio	Soluzione	Rapporto (ml/h)	Tempo (min)	Dose somministrata (mg)	Dose cumulativa infusa (mg)
1	A	2	15	0,025	0,025
2	A	5	15	0,063	0,088
3	A	10	15	0,125	0,213
4	A	20	15	0,250	0,463
5	B	5	15	0,625	1,088
6	B	10	15	1,250	2,338
7	B	20	15	2,500	4,838
8	B	40	15	5,000	9,838
9	C	10	15	12,500	22,338
10	C	20	15	25,000	47,338
11	C	40	15	50,000	97,338
12	C	75	64,4	402,663	500,000
			Tempo totale = 3,8 ore	Dose totale infusa = 500 mg	

**Tab. VI.** Protocollo di desensibilizzazione per rituximab.

Stadio	Soluzione	Rapporto (ml/h)	Tempo (min.)	Volume infuso ad ogni stadio (ml)	Dose somministrata (mg)	Dose cumulativa (mg)
1	1	2,0	15	0,50	0,0170	0,0170
2	1	5,0	15	1,25	0,0426	0,0596
3	1	10,0	15	2,50	0,0851	0,1447
4	1	20,0	15	5,00	0,1702	0,3149
5	2	5,0	15	1,25	0,4255	0,7404
6	2	10,0	15	2,50	0,8510	1,5914
7	2	20,0	15	5,00	1,7020	3,2934
8	2	40,0	15	10,00	3,4040	6,6974
9	3	10,0	15	2,50	8,4430	15,1404
10	3	20,0	15	5,00	16,8861	32,0264
11	3	40,0	15	10,00	33,7721	65,7986
12	3	75,0	186	232,50	785,2014	851,0000



# CONCLUSIONI

- Negli ultimi anni, l'interesse nel comprendere e trattare in modo adeguato le reazioni allergiche da chemioterapici sta assumendo un'importanza sempre maggiore.
- L'utilizzo di protocolli di premedicazione e lo sviluppo di regimi di desensibilizzazione permettono in molti casi di superare lo sviluppo di tali reazioni, consentendo al paziente la prosecuzione di una terapia oncologica specifica ottimale.
- Lo studio dei meccanismi molecolari alla base delle reazioni allergiche non IgE-mediate potrebbe aiutare a comprendere passaggi patogenetici non ancora chiariti.
- Risulta pertanto fondamentale sviluppare e validare test cutanei diagnostici per tutti gli agenti chemioterapici e stilare linee guida condivise dalla comunità scientifica per prevenire tali reazioni e standardizzare sempre più il loro trattamento.



***Grazie a tutti per l'attenzione***

[alessandra.modena@sacrocuore.it](mailto:alessandra.modena@sacrocuore.it)