

Anafylactische reacties na toediening van etoposide gevolgd door paclitaxel bij een patiënte

Anaphylactic reactions after administration of etoposide followed by paclitaxel in a patient

C.A. van den Bogert MSc¹, drs. E. Wiltink², drs. R. Vis³, dr. R.A. Tupker⁴ en dr. F.M.N.H. Schramel⁵

Samenvatting

Anafylactische reacties ten gevolge van chemotherapeutische medicatie komen soms voor en kunnen ernstig zijn. De diversiteit aan oorzaken maakt het optreden van een dergelijke overgevoelighedsreactie moeilijk te voorspellen. Een 60-jarige vrouw ontwikkelde na toediening van een tweede chemotherapie etoposide ter behandeling van een kleincellig longcarcinoom een anafylactische reactie. Tijdens het vervolg van de behandeling werd etoposide vervangen door paclitaxel, waarna zij kort na het starten van de paclitaxel een tweede, ernstige anafylactische reactie kreeg. Opname op de intensivereafdeling volgde, waarna de patiënte weer herstelde. Van zowel etoposide als paclitaxel is bekend dat een allergische reactie kan ontstaan bij intraveneuze toediening. Het mechanisme dat ten grondslag ligt aan deze reactie is niet bekend. Gezien het verschil in structuur is kruisovergevoeligheid tussen etoposide en paclitaxel niet waarschijnlijk. Om de oplosbaarheid van beide middelen te verhogen, worden respectievelijk de hulpstoffen polysorbaat 80 en Cremophor® EL gebruikt. Intradermale testen met beide middelen gaven een positieve reactie. De anafylactische reacties op beide cytostatica kunnen waarschijnlijk worden verklaard op grond van kruisovergevoeligheid voor de hulpstoffen.

(Ned Tijdschr Oncol 2014;11:100-4)

Summary

Chemotherapy-induced anaphylactic reactions can be severe. Such anaphylactic reaction can be caused by various factors, which makes the occurrence unpredictable. In this case, a 60-year old woman with metastasized small-cell lung carcinoma developed an anaphylactic reaction after intravenous administration of etoposide. After substitution with paclitaxel, the patient developed a second, severe anaphylactic reaction. The patient was admitted to the intensive care unit and recovered. Given the molecular differences between etoposide and paclitaxel, cross-reactivity between the active substances is unlikely. The pharmaceutical additives Cremophor® EL (in the paclitaxel formulation) and polysorbate 80 (in the etoposide formulation) could also have caused the reactions. Skin tests on the patient were performed, with a positive result for both additives. Therefore, perhaps polysorbate-80 and Cremophor EL induced these 2 anaphylactic reactions by a cross-sensitivity mechanism.

¹apotheker-promovendus, afdeling Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Universiteit Utrecht, stagiair ziekenhuisfarmacie St. Antonius Ziekenhuis ten tijde van het schrijven van dit artikel, ²ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog, afdeling Klinische Farmacie, ³ziekenhuisapotheker, afdeling Klinische Farmacie, ⁴dermatoloog, afdeling Dermatologie, ⁵longarts, afdeling Longziekten, St. Antonius Ziekenhuis. Correspondentie graag richten aan dhr. C.A. van den Bogert MSc, apotheker-promovendus, afdeling Farmaco-epidemiologie & Klinische Farmacologie, Universiteit Utrecht, Postbus 80082, 3508 TB Utrecht, tel.: 030 253 73 24, e-mailadres: sandervandenbogert@gmail.com
Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: anafylactische reactie, Cremophor EL, etoposide, kruisovergevoeligheid, paclitaxel, polysorbaat 80

Keywords: anaphylactic reaction, Cremophor EL, cross-sensitivity, etoposide, paclitaxel, polysorbate-80

Inleiding

Overgevoeligheidsreacties door geneesmiddelen of hulpstoffen zijn vaak onvoorspelbaar en soms ernstig. Van veel geneesmiddelen is bekend dat zij een overgevoeligheidsreactie kunnen veroorzaken, waarbij het onderliggende mechanisme niet altijd duidelijk is. Wij beschrijven een 60-jarige patiënte die een anafylactische reactie kreeg op etoposide en paclitaxel.

Casus

Het betreft een 60-jarige vrouw met in de recente voor geschiedenis een kleincellig longcarcinoom in de rechterbovenkwab met uitzaaïngen in de lymfeklieren (cT2b-N2M0, stadium IIIA). Tevens was zij bekend met 'chronic obstructive pulmonary disease' (COPD) GOLD II en een historie van gastro-oesofageale refluxziekte. De geplande behandeling was chemotherapie met 3 kuren etoposide/cisplatine met radiotherapie tussen de tweede en derde chemotherapie. De eerste chemotherapie etoposide/cisplatine kon zonder noemenswaardige complicaties worden toegediend. De tweede chemotherapie etoposide/cisplatine volgde 1 maand na de eerste chemotherapie. Enkele minuten na toediening van etoposide en nog vóór de toediening van cisplatine ontstonden tintelingen op de tong, verdikking van de keel, jeuk en benauwdheid met een drukkende pijn op de borst uitstralend naar de buik. Bij lichamelijk onderzoek had de patiënte een gedaald bewustzijn, diffuse roodheid over het gehele lichaam en de huid voelde warm aan. De bloeddruk was 108/83 mmHg. De patiënte werd behandeld met 2 mg clemastine intraveneus, 100 mg hydrocortison intraveneus, pantoprazol 40 mg (voortzetting thuisgebruik) en verneveling met salbutamol/ipratropium, met goed effect. Vanwege het vermoeden van een allergie voor etoposide werd besloten de behandeling te vervolgen met chemotherapie bestaande uit paclitaxel/carboplatine, aangezien kruisreactiviteit tussen beide middelen niet waarschijnlijk is.¹

Vijf dagen na de tweede gift etoposide werd gestart met paclitaxel. Voorafgaand aan de toediening van de paclitaxel kreeg de patiënte premedicatie toegediend volgens een standaardschema. Dit schema betrof dexamethason 8 mg en ondansetron 8 mg (in 100 ml 0,9% NaCl) tegen misselijkheid en de antihistaminica clemastine 2 mg (in 100 ml 0,9% NaCl) en ranitidine 50 mg (in 100 ml 0,9% NaCl) ter profylaxe van allergische reacties. Vijf minuten na start van de toediening van paclitaxel trad echter opnieuw een anafylactische reactie op met 'rash' over gezicht en borst, dyspneu, bronchospasmen, stridor en pijn in de maag. Het infuus werd onmiddellijk gestopt. Terwijl de tensie nog normaal was, werd gestart met clemastine 2 mg intraveneus, hydrocortison

100 mg intraveneus en adrenaline 0,5 mg intraveneus. Dit had geen effect en toen ook na een tweede gift adrenaline de klachten niet verminderden, werd de patiënte overgebracht naar de intensivereafdeling. Zij had respiratoire acidose (pH bloed = 7,28; pO₂ = 33,4 kPa) en daarnaast een verhoogde glucosespiegel (15,1 mmol/l) en een verhoogd lactaat (8,7 mmol/l). De patiënte werd op de IC behandeld met hydrocortison (3 x 100 mg intraveneus) en clemastine (2 x 2 mg intraveneus). De patiënte reageerde hier goed op en na enkele uren trad klinische verbetering op. Na een verblijf van 26 uur op de IC was de patiënte volledig hersteld en werd van de IC ontslagen. Ze werd teruggezet op prednison eenmaal daags 10 mg en de chemotherapie werd gestaakt. Om te bepalen of de hulpstoffen Cremophor® EL en polysorbaat 80 de oorzaak waren van de anafylactische reacties, werden in overleg met de patiënte voor beide hulpstoffen huidtesten uitgevoerd. De testconcentraties voor de huidtesten zijn gebaseerd op eerder beschreven casus.^{2,3} Zie *Tabel 1* voor de details en de uitslagen van de huidtesten. De uitslag van de intradermale testen was positief voor beide hulpstoffen, hetgeen zou kunnen wijzen op kruisovergevoeligheid tussen polysorbaat 80 en Cremophor EL. Kruisovergevoeligheid is echter een begrip dat vooral wordt gehanteerd bij (type 1) allergie en niet zozeer bij non-immunologische reacties. In onze casus is mogelijk sprake van een non-immunologische reactie.

Beschouwing

In deze casus was sprake van 2 opeenvolgende overgevoeligheidsreacties waarvan tot op heden de oorzaken niet exact zijn vastgesteld. Wel vonden we aanwijzingen voor kruisovergevoeligheid voor de hulpstoffen Cremophor EL en polysorbaat 80. Het is echter ook niet uitgesloten dat paclitaxel of etoposide verantwoordelijk waren voor de overgevoeligheid. De patiënte is kort na het staken van de tweede chemotherapie overleden aan een oorzaak die niet gerelateerd was aan chemotherapie of overgevoeligheid. Het toepassen van andere alternatieven was daardoor niet meer aan de orde. Een alternatief zou paclitaxel nanodeeltjes (Abraxane®) zijn geweest, dat geen Cremophor bevat.

Anafylactische reacties als gevolg van de toediening van etoposide komen voor bij 1-3% van de patiënten. Het mechanisme verantwoordelijk voor de overgevoeligheidsreacties is niet duidelijk. Er lijken zowel immunologische als niet-immunologische mechanismen aan ten grondslag te liggen.⁵ Bovendien kan overgevoeligheid voor etoposide zich ontwikkelen in de loop van de chemotherapie. Er zijn preparaten met en zonder polysorbaat 80 als oplosbaarheidsverhoger op de markt. Patiënten die overgevoelig zijn voor polysorbaat kunnen zo alsnog met

Tabel 1. Uitgevoerde huidtesten voor polysorbaat 80 en macrogolglycerolricinoleaat (Cremophor® EL).³ Het oplosmiddel was water voor beide testen en voor beide stoffen. De positieve referentie voor beide testen was histaminefosfaatoplossing 10 microgram/ml.⁴

| Testtype | Concentraties | Uitslag |
|-------------------|-----------------------------------|---|
| Priktest | 1:1000, 1:100, 1:10 en onverdund† | Polysorbaat 80: negatief voor zowel verdund als onverdund Cremophor EL: negatief voor verdund en 6 mm voor onverdund Histaminefosfaat: 7 mm |
| Intradermale test | 1:1000† | Polysorbaat 80: 12 mm Cremophor EL: 9 mm Histaminefosfaat: 14 mm |

* Histaminefosfaatoplossing afkomstig van firma ALK Abelló, Horsholm, Denemarken
† De testconcentraties voor de huidtesten van beide hulpstoffen zijn gebaseerd op eerder beschreven casus²⁻⁴

etoposide worden behandeld. Etoposide zelf kan echter ook in sommige gevallen (gedeeltelijk) verantwoordelijk zijn voor de overgevoeligheid.⁶ Als polysorbaat 80 de oorzaak is van de anafylactische reactie, kan het voortzetten van de chemotherapie met een orale toedieningsvorm met etoposide een veilig alternatief zijn.⁷

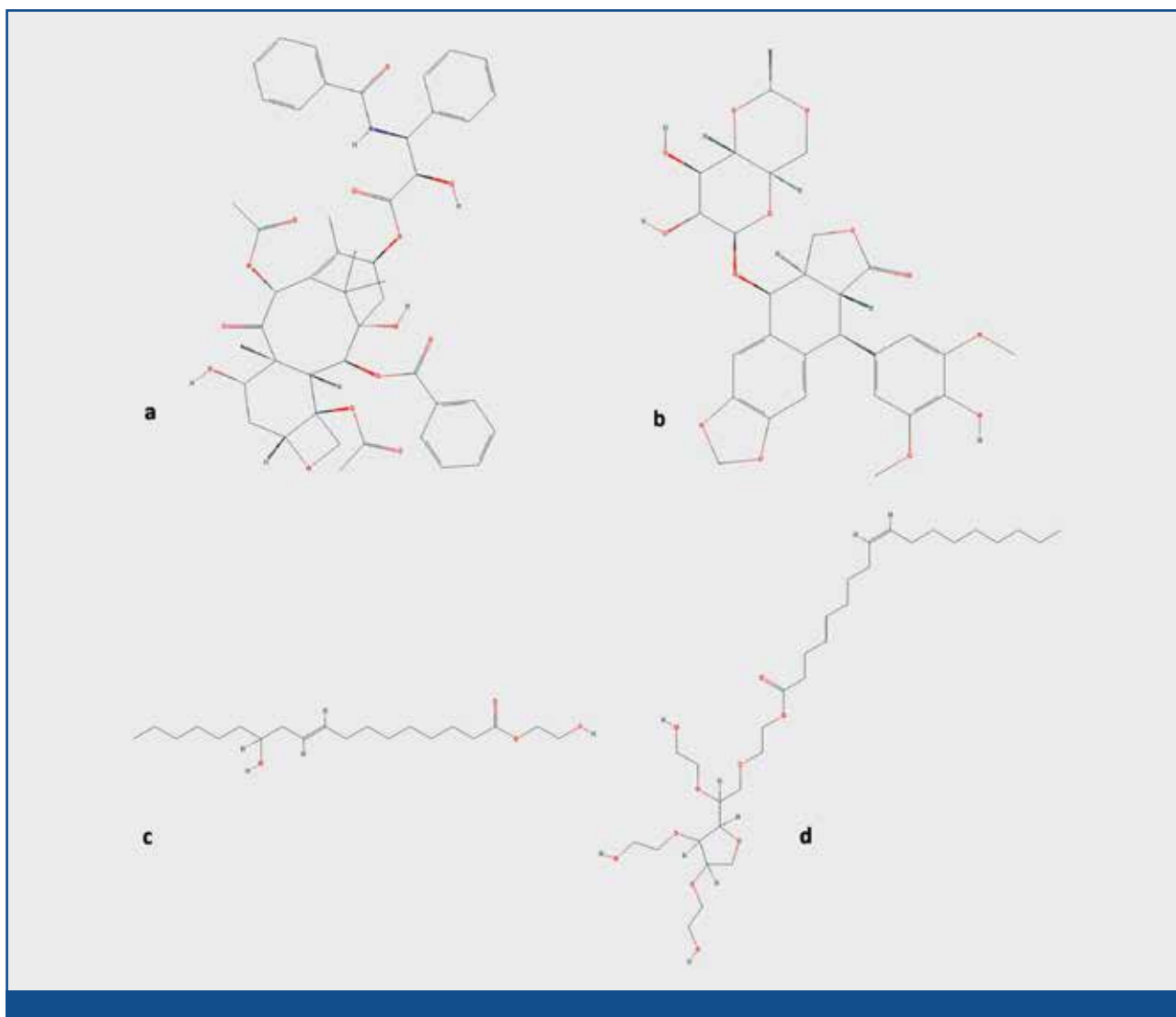
Anafylactische reacties op paclitaxel komen voor bij 1-10% van de patiënten en ook hier is het onderliggende mechanisme niet opgehelderd. Bovendien worden bij paclitaxel de meeste ernstige overgevoeligheidsreacties gemeld volgens een recente analyse van bijwerkingengegevens uit de Verenigde Staten.⁸ De timing en symptomatologie van de reacties passen bij een type-1-allergie volgens Gell en Coombs.⁵ Uit een eerdere studie is gebleken dat het inzetten van de juiste premedicatie de kans op het optreden van overgevoeligheid verlaagt.⁹

In overleg met de patiënte werd besloten onderzoek te doen naar de oorzaak van de reacties. Omdat de allergische reacties waren opgetreden nog vóór de toediening van de cisplatine en carboplatine, kon de overgevoeligheidsreactie niet worden toegeschreven aan de platina-verbindingen. Van etoposide en paclitaxel zijn geen testconcentraties voor huidtesten bekend. Bij het bepalen van optimale testconcentraties is het noodzakelijk om ook bij meerdere gezonde controlepersonen te testen. Gezien de potentiële risico's van deze middelen werd daar van afgezien.¹⁰ Een eerste casus van een mogelijke kruisreactie tussen etoposide en paclitaxel betrof een patiënte die opeenvolgende anafylactische reacties vertoonde na toediening van paclitaxel en vervolgens etoposide.¹ Aangezien er geen structurele verwantschap bestaat tussen beide middelen, lijkt kruisreactiviteit tussen etoposide en paclitaxel niet voor de hand te liggen.¹ Zie voor de structuurformules van paclitaxel en etoposide *Figuur 1A* en *1B*, pagina 103.

Vanwege de slechte wateroplosbaarheid van zowel etopo-

side als paclitaxel wordt gebruikgemaakt van hulpstoffen om de oplosbaarheid te vergroten, respectievelijk polysorbaat 80 en Cremophor EL. In beide gevallen betreft het een hulpstof die overgevoeligheidsreacties zoals bij deze patiënte kan opwekken.⁶ De moleculaire overeenkomsten tussen Cremophor EL en polysorbaat 80, namelijk de vele etherpolymeren, kunnen hebben geleid tot kruisovergevoeligheid (zie *Figuur 1C* en *1D*). Overgevoeligheidsreacties kunnen worden onderverdeeld in immunologische (allergische) en non-immunologische reacties. De eerste categorie wordt veroorzaakt door IgE-antistofvorming gericht tegen het betreffende allergeen en wordt ook aangeduid met de term type-1-allergie. Het is aantoonbaar met behulp van serologische testen, terwijl huidtesten en basofiele activatietesten het aannemelijk kunnen maken. Serologische testen zijn niet beschikbaar voor de bovengenoemde chemotherapeutica, polysorbaat 80 en Cremophor EL. Non-immunologische mechanismen zijn histamineafgifte uit de mestcellen en basofiele granulocyten via een niet-specifieke wijze of via activatie van de klassieke route van het complement-systeem.¹¹

Cremophor EL-overgevoeligheid kon worden vastgesteld door middel van een intradermale test en een basofiele activatietest.¹¹ Overgevoeligheid voor polysorbaat 80 kon worden bewezen door middel van een priktest.² De basofiele activatietest en specifieke IgE tegen polysorbaat bleken negatief te zijn.² Uit in-vitro-onderzoek bleek dat zowel polysorbaat 80 als Cremophor EL op dezelfde wijze het complementsysteem activeren.¹² Dit was mogelijk bij een concentratie van 1% (zowel polysorbaat 80 als Cremophor EL). Aangezien de concentratie van polysorbaat 80 en Cremophor EL na oplossen in fysiologisch zout vóór toediening respectievelijk 0,8% en 5,3% bedraagt, lijkt complementactivatie een mogelijk mechanisme. Bij het ontbreken van serologische detectiemethoden blijft



Figuur 1. Structuurformules: a. Paclitaxel; b. Etoposide; c. Cremophor EL; d. Polysorbaat 80.¹⁴

het exacte mechanisme van de overgevoeligheidsreactie onbekend.

Conclusie

Samenvattend maakt deze casus eens te meer duidelijk dat men alert moet zijn op overgevoeligheidsreacties die optreden na het toedienen van oncolytica.¹³ De hier beschreven casus benadrukt dat mogelijk niet de oncolytica zelf verantwoordelijk waren voor de reacties, maar waarschijnlijk de oplosmiddelen. Hierbij was vermoedelijk sprake van kruisreactiviteit met een vooralsnog onbekende pathofysiologie. Bij aanwijzingen voor overgevoeligheid ten gevolge van polysorbaat 80 dient ook te worden getest op Cremophor EL, gezien de kans op kruisovergevoeligheid. De belasting en kosten die deze extra test met zich meebrengt wegen ruimschoots op tegen het voorkómen van een potentieel catastrofale reactie, zoals beschreven in deze casus.

Referenties

1. Friedland D, Gorman G, Treat J. Hypersensitivity reactions from taxol and etoposide. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(24):2036.
2. Badiu I, Geuna M, Heffler E, et al. Hypersensitivity reaction to human papillomavirus vaccine due to polysorbate 80. *BMJ Case Rep* 2012;2012.
3. Niemeijer NR, Fluks AF, De Monchy JG. Optimization of skin testing. II. Evaluation of concentration and cutoff values, as compared with RAST and clinical history, in a multicenter study. *Allergy* 1993;48(7):498-503.
4. Mailing H-J. Methods of skin testing. *Allergy* 1993;48(S14):55-6.
5. Lee C, Gianos M, Klaustermeyer WB. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions related to common cancer chemotherapy agents. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102(3):179-87; quiz 87-9, 222.
6. Sambasivan K, Mahmoud S, Kokache A, et al. Hypersensitivity reactions to etoposide phosphate. *J Oncol Pharm Pract* 2014;20(2):158-60.
7. Siderov J, Zalberg J. Safe administration of oral etoposide after hypersensitivity reaction to intravenous etoposide. *Anticancer Drugs* 1994;5(5):602-3.
8. Kadoyama K, Kuwahara A, Yamamori M, et al. Hypersensitivity reactions to anticancer agents: data mining of the public version of the FDA adverse

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Anafylactische reacties ten gevolge van chemotherapeutica, waaronder etoposide en paclitaxel, komen soms voor en kunnen ernstig zijn. Waakzaamheid bij toediening en switchen is dus te allen tijde geboden.
2. Bij een overgevoeligheidsreactie op een chemotherapeuticum dient men ook bedacht te zijn op overgevoeligheid voor het oplosmiddel.
3. Op moleculair niveau aan elkaar verwante oplosmiddelen kunnen kruisovergevoeligheid veroorzaken.
4. Bij verdenking op overgevoeligheid ten gevolge van een oplosmiddel dient men ook te testen op andere oplosmiddelen om eventuele kruisovergevoeligheid aan het licht te brengen en om zodoende de kans op een nieuwe overgevoeligheidsreactie te verkleinen.

event reporting system, AERS. *J Exp Clin Cancer Res* 2011;30:93.

9. Horns MY, Witteveen PO. Paclitaxel versus docetaxel en allergische reacties. *Ned Tijdschr Oncol* 2013;10(8):324-9.

10. Ebo DG. Persoonlijke communicatie, 2013.

11. Ebo DG, Piel GC, Conraads V, et al. IgE-mediated anaphylaxis after first intravenous infusion of cyclosporine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87(3):243-5.

12. Weiszhar Z, Czucz J, Revesz C, et al. Complement activation by poly-

ethoxylated pharmaceutical surfactants: Cremophor-EL, Tween-80 and Tween-20. *Eur J Pharm Sci* 2012;45(4):492-8.

13. Myers JS. Paclitaxel-related hypersensitivity reactions and monitoring recommendations. *Clin J Oncol Nurs* 2002;6(3):177-8.

14. Pubchem Compound/Substance database. Te raadplegen via www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound (bekeken op 7-1-2014).

Ontvangen 16 januari 2014, geaccepteerd 19 maart 2014.