

Optimalisatie van het beleid bij taxaan-geïnduceerde infusiereacties

J.Y.M.N. Derijks-Engwegen* en M.K. Reinders

Ziekenhuisapotheek Atrium Medisch Centrum Parkstad, Heerlen.

* Thans: Afdeling Klinische Farmacie, Elkerliek Ziekenhuis, Helmond.

Correspondentie: jderijks@elkerliek.nl

Kernpunten

- Het gangbare beleid bij taxaan-geïnduceerde infusiereacties is niet altijd toereikend, kan leiden tot onnodige bijwerkingen en verhoogt de werklust van verpleegkundigen.
- Monitoring van vitale functies tijdens toediening zou kunnen worden versoepeld vanaf kuur 3.
- Premedicatie met dexamethason kan in de loop van het aantal kuren worden afgebouwd, teneinde onnodige bijwerkingen te voorkomen.
- Desensitisatie kan worden toegepast om een (curatieve) behandeling na een ernstige infusiereactie te kunnen continueren.

Inleiding

Infusiereacties bij toediening van taxanen vormen een bekend probleem. In 95% van de gevallen komen ze voor bij de eerste of tweede kuur en meestal in de eerste tien minuten van toediening [1]. De aard van de infusiereactie is onbekend. Omdat histaminevrijgifte is waargenomen [2] lijkt de reactie gemedieerd door immunoglobuline E (IgE). Deze immunologische reactie (type I) zou dan zijn geïnduceerd door voorgaand contact met taxanen (de taxusboom). Maar ook een anafylactoïde reactie is mogelijk, waarbij het taxaan zelf (en niet de antilichamen daartegen) directe histaminevrijgifte en/of complementactivatie veroorzaakt [2]. Verder is onbekend welke stoffen de infusiereactie veroorzaken. Bij paclitaxel is dat waarschijnlijk deels de hulpstof Cremophor EL [2]. Docetaxel en het nieuwere cabazitaxel zijn echter opgelost met polysorbaat 80 en toch is de incidentie van ernstige infusiereacties vergelijkbaar met die bij paclitaxel [3].

Veelal is het (medicamenteuze) beleid om complicaties te voorkomen gebaseerd op registratiestudies met het betrokken taxaan. In specifieke situaties is dit beleid echter niet toereikend, leidt het tot onnodige bijwerkingen of verhoogt het de werklust van de verpleging tijdens toediening. Wij hebben daarom in de literatuur gekeken naar de wetenschappelijke achtergrond van dit beleid en de mogelijkheden voor optimalisatie.

ABSTRACT

Optimizing the management of taxane-induced infusion reactions

Taxane-induced infusion reactions are a common problem. Management of these reactions is generally based on experience in clinical registration trials. However, sometimes this is insufficient for specific patients, leads to unnecessary side effects, or increases nursing staff workload. We evaluated the literature for management of taxane-induced infusion reactions and assessed whether optimisation of this management is possible. We found that management of taxane-induced infusion reactions can be optimized in several ways: administration monitoring may be relaxed starting from the third course, dexamethasone premedication may be tapered with each course, especially for weekly or biweekly courses, and desensitisation may be adequate to continue taxane treatment after an initial infusion reaction. Finally, switching to a different taxane may be an option.

Derijks-Engwegen JYMN, Reinders MK. Optimalisatie van het beleid bij taxaan-geïnduceerde infusiereacties. PW Wetenschappelijk Platform. 2014;8:a1408.

Profylactische maatregelen

Om infusiereacties te voorkomen wordt bij taxanen premedicatie gegeven die kan bestaan uit H₁- en H₂-antagonisten (clemastine, ranitidine) en/of corticosteroïden (dexamethason). De incidentie van ernstige infusiereacties is hierdoor gedaald van circa 30% in de eerste geneesmiddelonderzoeken naar 2-4% in de huidige klinische praktijk [3]. Omdat een IgE-gemedieerde reactie niet uit te sluiten is en in vitro histaminevrijgifte door paclitaxel is waargenomen [2] lijkt de toepassing van H₁- en H₂-antagonisten bij paclitaxel rationeel. Bij docetaxel worden géén H₁- en H₂-antagonisten gegeven. De meerwaarde van toevoeging van een H₂-antagonist aan een H₁-antagonist is onduidelijk [4]. Antihistaminica worden intraveneus toegediend, maar geslaagde toepassing van oraal difenhydramine, promethazine of hydroxyzine, toegediend 30-60 minuten voor infusie, is ook beschreven [5-7]. Succesvolle extra profylaxe met cromoglicinezuur [8] en ketotifen [9] is beschreven bij herhaalde overgevoeligheidsreacties op docetaxel. Beide stoffen werken stabiliserend op mestcellen en voorkomen daarmee vrijgifte van histamine en andere ontstekingsmediatoren. Van-

Tabel 1 Doseringen en toedientijdstippen dexamethason als premedicatie

	Kuur 1		Kuur 2		Kuur 3	
Paclitaxel	<i>standaard</i>	<i>alternatief [1, 10]</i>	<i>standaard</i>	<i>alternatief [1, 10]</i>		<i>alternatief [1, 10]</i>
	20 mg oraal	10-20 mg intraveneus	20 mg oraal	-	-	-
	12 uur vooraf	30 minuten vooraf	6 uur vooraf			
Docetaxel	<i>standaard</i>	<i>bij prostaat-carcinoom</i>	<i>standaard</i>	<i>bij prostaat-carcinoom</i>	<i>standaard</i>	<i>bij prostaat-carcinoom</i>
	2 dd 8 mg oraal	8 mg oraal	2 dd 8 mg oraal	8 mg oraal	2 dd 8 mg oraal	8 mg oraal
	1 dag vooraf	12 uur vooraf	dag van toediening	3 uur vooraf	dag na toediening	1 uur vooraf
Cabazitaxel	<i>standaard</i>	-	-	-	-	-
	8 mg intraveneus	-	-	-	-	-
	30 minuten vooraf					

De adviezen zijn gebaseerd op de samenvattingen van de productkenmerken.

Tabel 2 Afbouwschema's voor dexamethason als premedicatie bij wekelijks paclitaxel

	Kuur 1	Kuur 2	Kuur 3	Kuur 4	Kuur 5 en volgende
Braverman e.a. [5]	20 mg oraal 12 en 6 uur vooraf	20 mg intraveneus 30 minuten vooraf	10 mg intraveneus 30 minuten vooraf	10 mg intraveneus 30 minuten vooraf	intraveneus, elke kuur 2 mg minder tot 0 mg vanaf kuur 9
Zidan e.a. [6]	20 mg oraal 12 en 6 uur vooraf	6 mg oraal 12 en 6 uur vooraf	4 mg oraal 12 en 6 uur vooraf	2 mg oraal 12 en 6 uur vooraf	2 mg oraal 12 en 6 uur vooraf

Afbouwen gebeurde alleen indien géén infusiereacties optraden. H1- en H2-antagonisten werden bij elke kuur in gebruikelijke doses toegediend.

wege hun werkingsmechanisme is continue toediening noodzakelijk.

Corticosteroiden worden bij alle taxanen toegepast voor niet-histamine-gemedieerde infusiereacties. Daarnaast voorkomen ze vochtretentie en oedeem door docetaxel. De dexamethasondosering verschilt bij de diverse taxanen (tabel 1). Een eenmalige intraveneuze dosis dexamethason kan een alternatief zijn bij paclitaxel, maar een toename van (ernstige) infusiereacties is hierbij ook beschreven [11, 12].

Ook bij de wekelijkse toepassing van paclitaxel wordt meestal tweemaal 20 mg dexamethason toegediend. Dit kan leiden tot meer glucocorticoïdebijwerkingen, zoals vochtretentie, gewichtstoename en ontregeling van glucosespiegels. In een prospectieve studie met 122 borstkankerpatiënten werd bij patiënten zonder overgevoeligheidsreactie tijdens de eerste kuur, de orale dosis dexamethason weggelaten bij de tweede kuur en werd alleen een intraveneuze dosis gegeven vlak voor de toediening [5]. Bij uitblijvende reactie werd de dosering stapsgewijs bij elke kuur afgebouwd tot nul (tabel 2). Bij 7 patiënten trad een overgevoeligheidsreactie op, waaronder slechts 1 bij kuur 2. Bij 46 patiënten kon

dexamethason volledig worden afgebouwd. Een vergelijkbare studie beschrijft afbouwen van dexamethasonprofylaxe bij vervolkkuren met paclitaxel, zonder een verhoogde incidentie van infusiereacties [6]. Ook succesvol staken van alle premedicatie is beschreven. Bij 55 borstkankerpatiënten met wekelijks paclitaxel werden zowel dexamethason als histamine-antagonisten gestaakt na twee kuren wanneer daarbij geen enkele infusiereactie was opgetreden [13]. Bij geen van deze patiënten trad enige infusiereactie op bij de resterende 204 toegediende doses.

Maatregelen tijdens toediening

Taxanen worden toegediend onder controle van ademhaling, pols en bloeddruk van de patiënt, om de 15 minuten [14]. Aangezien bij taxanen infusiereacties meestal optreden bij de eerste twee kuren, lijkt het veilig deze controles te staken ofwel te verminderen vanaf kuur 3.

Bij een waargenomen overgevoeligheidsreactie moet ten eerste de infuussnelheid worden verlaagd (bij milde reactie) of het infuus worden gestopt (bij matige tot ernstige reactie) [15]. Controle van luchtwegen, ademhaling en circulatie is

Tabel 3 Protocollen voor rechallenge en desensitisatie

	Taxaan	Ernst overgevoeligheidsreactie	Soort protocol	Aantal patiënten met succesvolle voltooiing	Premedicatie*
Markman e.a. [1]	paclitaxel	mild-ernstig	<i>rechallenge</i>	65/70 (93%)	H ₁ -antagonist, HC 100 mg intraveneus
Peereboom e.a. [16]	paclitaxel	ernstig	<i>rechallenge</i>	8/8 (100%)	H ₁ - en H ₂ -antagonist, DMS 4 × 20 mg intraveneus elke 6 uur
Markman e.a. [1]	paclitaxel	mild-ernstig	desensitisatie	8/9 (89%)	H ₁ - en H ₂ -antagonist, DMS 4 × 20 mg elke 6 uur
Huddleston e.a. [17]	paclitaxel	mild-ernstig	desensitisatie	128/135 (95%)	H ₁ - en H ₂ -antagonist, DMS 2 dd 20 mg oraal
Fishman e.a. [18]	paclitaxel	ernstig	desensitisatie	6/6 (100%)	H ₁ - en H ₂ -antagonist, DMS 2 dd 20 mg oraal (n = 3) of 1 dd 20 mg intraveneus (n = 3)
Feldweg e.a. [19]	paclitaxel en docetaxel	mild-ernstig	desensitisatie	17/17 (100%)	H ₁ - en H ₂ -antagonist, DMS 2 dd 20 mg oraal
Castells e.a. [7]	paclitaxel intra-peritoneaal			28/28 (100%)	
Luiting e.a. [20]	docetaxel	ernstig	desensitisatie	1/1 (100%)	niet vermeld

DMS: dexamethason; HC: hydrocortison.

* H₁- en H₂-antagonist: in de Verenigde Staten meestal difenhydramine 50 mg en famotidine 20 mg of cimetidine 300 mg.

vervolgens geïndiceerd. Daarnaast wordt intraveneus een antihistaminicum en eventueel een corticosteroïde gegeven om de reactie te couperen en wordt zo nodig vocht toegediend om een voldoende systolische bloeddruk te handhaven. Zo nodig wordt epinefrine toegepast. Bij bronchospasmen kan een β -agonist (salbutamol) worden gegeven en zo nodig zuurstof. Wanneer de patiënt is gestabiliseerd, is elke 15 minuten controle van vitale kenmerken nodig, vanwege een mogelijke tweede reactie die optreedt bij 1-20% van de infusiereacties [14]. Zeker bij ernstige reacties wordt geadviseerd langere tijd te observeren (bijvoorbeeld 24 uur).

Rechallenge en desensitisatie

Bij matige overgevoeligheidsreacties op paclitaxel kan circa 30 minuten na de reactie een *rechallenge* plaatsvinden; de symptomen zijn dan meestal geheel verdwenen (tabel 3). Vermoedelijk is ten gevolge van de eerste reactie de histaminevrijgifte tijdelijk uitgeput, of zijn de receptoren op mestcellen en basofielen tijdelijk geblokkeerd door de eerdere binding van het taxaan, waardoor bij nieuwe blootstelling

binnen korte tijd geen reactie meer optreedt. Dit gaat echter niet altijd op [21].

Eerdere graad-3/4-reacties op paclitaxel, Cremophor EL, docetaxel of polysorbaat 80 vormen in principe een contra-indicatie voor toediening [3]. Het kan wenselijk zijn, met name bij een curatieve opzet, taxaanbehandeling te continueren. In dat geval kan een desensitisatieschema worden overwogen. Hierbij wordt een kortdurende periode van ongevoeligheid voor het allergeen veroorzaakt, door uitputting van histamine of blokkade van receptoren op mestcellen en basofielen. Gezien de beperkte tijdsduur van deze ongevoeligheid is voor elke behandeling opnieuw desensitisatie nodig. Diverse desensitisatieprotocollen met verschillende infusiesnelheden en premedicatie zijn gerapporteerd (tabel 3). Alle protocollen kennen een hoog succespercentage en in de meeste gevallen konden patiënten alle vervolgguren probleemloos verdragen. Bij patiënten bij wie tijdens desensitisatie toch een (milde) reactie optrad, kon worden volstaan met reguliere maatregelen om de behandeling te voltooien [1, 7, 19].

Aanpassing infuussnelheid

geen aanpassing

start met 10-25% snelheid gedurende 1-2 uur,
in 6 uur oplopend naar initiële snelheid

2 mg paclitaxel in 100 mL NaCl in 30 minuten,
vervolgens 10 mg in 100 mL in 30 minuten,
resterende dosis in 500 mL in 3 uur

15 minuten 40 mL/uur; 30 minuten 60 mL/uur;
30 minuten 80 mL/uur; 30 minuten 90 mL/uur;
100 mL/uur tot eind (totale duur ca. 3 uur)

bolusinjecties met 15 minuten interval:

2 mL 1:100.000; 4 mL 1:100.000; 8 mL 1:100.000;

2 mL 1:10.000; 4 mL 1:10.000; 8 mL 1:10.000;

2 mL 1:1000; 4 mL 1:1000; 8 mL 1:1000;

2 mL 1:100; 4 mL 1:100; 8 mL 1:100; 2 mL 1:10;

4 mL 1:10; 8 mL 1:10; 1 mL onverdund; resterende
dosis in 3 uur infuus (totaal 6 uur)

3 Infusen met 1%, 10% en resterende dosis in
250 mL; elke 15 minuten dosis verdubbelen;

totale dosis in circa 6 uur

1/50.000 van de totale dosis en elke 15 minuten
dosis verdubbelen; totale dosis in 12 uur

Rechallenge en desensitisatie met docetaxel is beschreven in één *case report* [20] en twee prospectieve studies [7, 19]. Bij desensitisatie traden voornamelijk (circa 25%) milde reacties op, meestal in de eerstvolgende twee kuren en in de laatste stappen van het protocol.

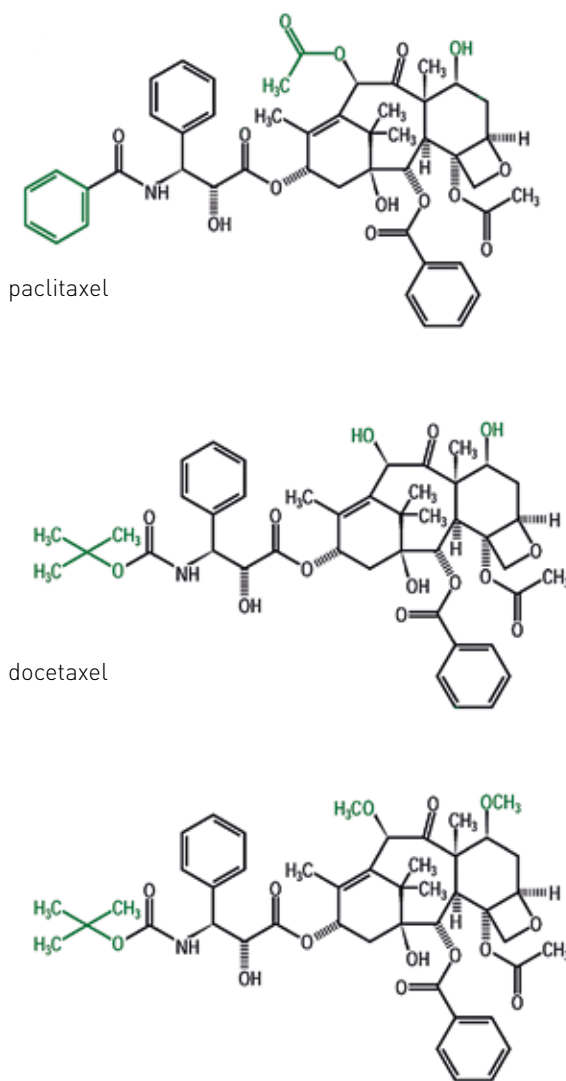
Voor cabazitaxel is overgevoeligheid gedefinieerd als contra-indicatie. Gezien de nog beperkte ervaring met dit middel is *rechallenge* of desensitisatie vooralsnog niet beschreven.

Vervanging van het taxaan

Een andere mogelijkheid bij infusioreacties is vervanging door een ander taxaan, omdat de reactie deels veroorzaakt kan worden door het oplosmiddel. De effectiviteit van de taxanen qua tumortype en respons is vergelijkbaar.

Het is nog niet opgehelderd of de taxaanring zelf of de zijketen (figuur 1) het antigeen is. In diverse *case reports* wordt succesvolle toepassing van docetaxel na eerdere ernstige reacties op paclitaxel gemeld [22, 23]. Ernstige infusioreacties op docetaxel zijn echter ook beschreven bij 9 van 10 patiënten met eerder een ernstige reactie op paclitaxel [24].

Figuur 1 Structuurformules van taxanen



paclitaxel

docetaxel

cabazitaxel

Overgevoeligheid voor een van de taxanen is een contra-indicatie voor cabazitaxel. Aangezien docetaxel, dat ook bij prostaatacarcinoom wordt gebruikt, hetzelfde oplosmiddel bevat, is het risico op kruisovergevoeligheid met cabazitaxel groter dan het risico op kruisovergevoeligheid tussen paclitaxel en docetaxel.

Conclusie

In de literatuur zijn diverse *case reports* en studies beschreven die aanknopingspunten bieden om het beleid bij taxaan-geïnduceerde infusioreacties te optimaliseren. Controles tijdens toediening kunnen vanaf kuur 3 worden verminderd, premedicatie met dexamethason kan per kuur worden afgebouwd, te beginnen met de (twee)wekelijkse

kuren, en desensitisatie maakt het mogelijk om na eerdere ernstige infusiereacties een (curatieve) behandeling toch voort te zetten. Ten slotte kan nog worden overwogen over te stappen naar een ander taxaan. Het verdient aanbeveling een dergelijk nieuw beleid lokaal af te stemmen tussen oncologen en apothekers, vast te leggen in oncologische behandelprotocollen en periodiek te evalueren.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Literatuur

- Markman M, Kennedy A, Webster K, Kulp B, Peterson G, Belinson J. Paclitaxel-associated hypersensitivity reactions: experience of the gynecologic oncology program of the Cleveland Clinic Cancer Center. *J Clin Oncol*. 2000 jan;18(1):102-5.
- Bernstein BJ. Docetaxel as an alternative to paclitaxel after acute hypersensitivity reactions. *Ann Pharmacother*. 2000 nov;34(11):1332-5.
- Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist*. 2007 mei;12(5):601-9.
- Boehm DK, Maksymiuk AW. Paclitaxel premedication regimens. *J Natl Cancer Inst*. 1996 apr 3;88(7):463-5.
- Braverman AS, Rao S, Salvatti ME, Adamson B, McManus M, Pierre S. Tapering and discontinuation of glucocorticoid prophylaxis during prolonged weekly to biweekly paclitaxel administration. *Chemotherapy*. 2005 mei;51(2-3):116-9.
- Zidan J, Hussein O, Abzah A, Tamam S, Farraj Z, Friedman E. Oral premedication for the prevention of hypersensitivity reactions to paclitaxel. *Med Oncol*. 2008;25(3):274-8.
- Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 sep;122(3):574-80.
- Westermann AM, ten Bokkel Huinink WW, Rodenhuis S. Successful docetaxel rechallenge with cromoglycate after major sensitivity reactions. *Ann Oncol*. 1996 jan;7(1):104.
- Briasoulis E, Karavasilis V, Pavlidis N. Successful rechallenge with taxanes following prophylactic ketotifen in patients who had developed severe hypersensitivity reactions. *Ann Oncol*. 2000 jul;11(7):899.
- Bookman MA, Klothe DD, Kover PE, Smolinski S, Ozols RF. Short-course intravenous prophylaxis for paclitaxel-related hypersensitivity reactions. *Ann Oncol*. 1997 jun;8(6):611-4.
- Kloover JS, den Bakker MA, Gelderblom H, van Meerbeeck JP. Fatal outcome of a hypersensitivity reaction to paclitaxel: a critical review of premedication regimens. *Br J Cancer*. 2004 jan 26;90(2):304-5.
- Kwon JS, Elit L, Finn M, et al. A comparison of two prophylactic regimens for hypersensitivity reactions to paclitaxel. *Gynecol Oncol*. 2002 mrt;84(3):420-5.
- Berger MJ, Dunlea LJ, Rettig AE, Lustberg MB, Phillips GS, Shapiro CL. Feasibility of stopping paclitaxel premedication after two doses in patients not experiencing a previous infusion hypersensitivity reaction. *Support Care Cancer*. 2012 sep;20(9):1991-7.
- Vogel WH. Infusion reactions: diagnosis, assessment, and management. *Clin J Oncol Nurs*. 2010 apr;14(2):E10-21.
- Zanotti KM, Markman M. Prevention and management of antineoplastic-induced hypersensitivity reactions. *Drug Saf*. 2001;24(10):767-79.
- Peereboom DM, Donehower RC, Eisenhauer EA, et al. Successful re-treatment with taxol after major hypersensitivity reactions. *J Clin Oncol*. 1993 mei;11(5):885-90.
- Huddleston R, Berkheimer C, Landis S, Houck D, Proctor A, Whiteford J. Improving patient outcomes in an ambulatory infusion setting: decreasing infusion reactions of patients receiving paclitaxel and carboplatin. *J Infus Nurs*. 2005 mei-jun;28(3):170-2.
- Fishman A, Gold T, Goldberg A, et al. Effective desensitization protocol to paclitaxel following hypersensitivity reaction. *Int J Gynecol Cancer*. 1999 mrt;9(2):156-159.
- Feldweg AM, Lee CW, Matulonis UA, Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: a new standard protocol used in 77 successful treatments. *Gynecol Oncol*. 2005 mrt;96(3):824-9.
- Luiting J, de Monchy JGR, Hiltermann TJN, Oude Elberink JNG. Desensitisatie om overgevoeligheid te omzeilen. Behandeling met docetaxel toch mogelijk gemaakt. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2011;155:A2980.
- Del Priore G, Smith P, Warshal DP, Dubeshter B, Angel C. Paclitaxel-associated hypersensitivity reaction despite high-dose steroids and prolonged infusions. *Gynecol Oncol*. 1995 feb;56(2):316-8.
- Lokich J, Anderson N. Paclitaxel hypersensitivity reactions: a role for docetaxel substitution. *Ann Oncol*. 1998 mei;9(5):573.
- Moon C, Verschraegen CF, Bevers M, Freedman R, Kudelka AP, Kavanagh JJ. Use of docetaxel (Taxotere) in patients with paclitaxel (Taxol) hypersensitivity. *Anticancer Drugs*. 2000 aug;11(7):565-8.
- Dizon DS, Schwartz J, Rojan A, et al. Cross-sensitivity between paclitaxel and docetaxel in a women's cancers program. *Gynecol Oncol*. 2006 jan;100(1):149-51.

Dankbetuiging

Bij de beoordeling van artikelen voor het *PW Wetenschappelijk Platform* kon de Redactieraad zich ook in 2013 weer laten adviseren door vele deskundigen uit het veld. De Redactieraad wil deze adviseurs danken voor hun bijdrage aan de kwaliteit van het *PW Wetenschappelijk Platform*. In het afgelopen jaar hebben de volgende personen zich hiervoor ingezet:

dr. P.M.L.A. van den Bemt
 dr. M.W.J. den Brok
 prof. dr. J.R.B.J. Brouwers
 dr. P.H. van Erp
 dr. D.A. Hesselink
 dr. D.L. Hilarius
 dr. J.G. Hugtenburg
 dr. F.G.A. Jansman
 dr. F. Karapinar-Çarkit
 dr. E.M. Kemper
 dr. B.C.P. Koch
 dr. A.J. Leendertse
 prof. dr. A.J.M. Loonen
 dr. J.G. Maring

prof. dr. R.J. van Marum
 dr. P.G.M. Mol
 dr. G.E. Nagelhout
 prof. dr. A.H.L.M. Pieters
 drs. W.S.C.J.M. van der Pol
 drs. J.R. van Roosmalen
 dr. C.P. Schröder
 dr. P.C. de Smidt
 dr. C.H.P.A. van de Steeg-
 van Gompel
 dr. I.M. Twiss
 dr. F.F.T. Ververs
 dr. H.E. Vonkeman
 drs. P.G.M. Zweipfenning

Dankbetuiging. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2014;8:e1402.