

Suoneen annosteltavien syöpälääkkeiden aiheuttamat yliherkkyysoireet ja niiden hoito

Syöpälääkkeiden käyttö lisääntyy ja lääkevalikoima laajenee. Suoneen annosteltavat solunsalpaajat ja biologiset vasta-aineet voivat aiheuttaa infuusioreaktioita, joista valtaosa on lieviä, mutta myös vakavia, jopa kuolemaan johtavia reaktioita esiintyy. Infuusioreaktio voi syntyä eri mekanismeilla, mutta vakavan reaktion tärkein hoito on aina adrenaliini. Syöpälääkkeiden turvallinen annostelu suoneen edellyttää sekä riittävää hoitohenkilökunnan määrää että mahdollisuutta tarvittaessa seurata potilasta vuodeosastolla. Pohdittaessa potilaan altistamista uudelleen reaktion aiheuttaneelle lääkeaineelle täytyy huomioida reaktion vaikeusaste, syntymekanismi, potilaan yleistila ja syöpäsairauden vaihe.

Syöpälääkehoitoja saavien potilaiden määrä lisääntyy syöpäsairauksien yleistyessä ja väestön vanhetessa (1). Myös hoitoajat pitenevät ja lääkevalikoima kasvaa. HUS:n Syöpätautien klinikassa annettiin vuonna 2013 noin 30 000 solunsalpaajainfuusiota ja noin 5 500 vasta-aineinfuusiota. Kaikkiin infusoitaviin lääkkeisiin liittyy anafylaksian mahdollisuus, mutta syöpälääkkeistä tavallisimmin infuusioreaktioita aiheuttavat taksaanit, platinajohdokset, liposomaalinen doksorubisiini, etoposidi, asparaginaasi ja monoklonaaliset vasta-aineet (2). Vasta-aineiden yleistynyt käyttö sekä syövän hoidossa että hyvänlaatuisissa indikaatioissa kuten reumassa näkyy lääkeaineiden aiheuttamien anafylaksioiden lisääntymisenä (3, 4). Taksaanien ja vasta-aineiden infuusioreaktiot painottuvat ensimmäiseen hoitoon: taksaanit aiheuttavat reaktioita 20–40 %:lle potilaista, ja niistä 2–4 % on vakavia, rituksi-

mabi 77 %:lle (9 % vakavia) ja trastutsumabi vastaavasti 40 %:lle (alle 1 % vakavia). Karbo-platiinin ja oksaaliplatiinin reaktiot alkavat ilmaantua kuudennen hoidon tienoilla, jolloin reaktioita on raportoitu 12–16 %:lla ja vakavia reaktioita 2–4 %:lla potilaista (2).

Infuusioreaktio voi syntyä erilaisilla mekanismeilla. Potilaan tarkkailu ja akuutin vakavan reaktion hoito on sama etiologiasta riippumatta, koska oireiston perusteella ei alkuvaiheessa voida erottaa, onko sen taustalla allerginen IgE-välitteinen mekanismi vai ei. Sen sijaan reaktion syntymekanismilla on merkitystä, kun pohditaan mahdollisuutta altistaa potilas uudelleen anafylaksian aiheuttaneelle lääkeaineelle.

Anafylaksian diagnoosi on kliininen

Raju anafylaktinen reaktio on välittömiä hoitotoimia vaativa kliininen hätätilanne, joka alkaa minuuteista muutamiin tunteihin altistuksen alusta. Oireiden monimuotoisuuden vuoksi on pyritty sopimaan yhtenäisistä diagnostisista kriteereistä (TAULUKKO 1) (5). Tyypillisesti iho- ja limakalvo-oireet yhdistyvät jonkin muun elinryhmän – verenkiertoelimistön, keuhkojen tai suolikanavan oireisiin (TAULUKKO 2). Vaikeimmillaan potilaalle kehittyy verenkiertosokki, ja sydän- tai hengityspysähdyksestä voi seurata kuolema (5).

Anafylaksia voidaan havaita ajoissa ja hoitaa onnistuneesti vain, mikäli hoitohenkilökunnalla on riittävästi aikaa jokaisen lääketiputusta saavan potilaan seuraamiseksi. Ensimmäisten oireiden ilmaantuessa reaktion ankaruutta ei voi varmuudella ennustaa, vaan syöpälääkkeen anto on tauotettava ja kerättävä tietoa potilaan eri elinryhmien oireista ja samalla kartoitettava tämän elintoiminnot (6). Mitä

TAULUKKO 1. Anafylaksian kliiniset kriteerit (5, 23). Anafylaksia on erittäin todennäköinen, kun vähintään yksi kolmesta diagnostisesta kokonaisuudesta täyttyy.

1. Äkillinen alku (minuuteista useisiin tunteihin) ja oireita iholla, limakalvoilla tai molemmissa (esim. yleistynyt nokkosihottuma, kutina tai punoitus, huulten, kielen tai kitakielekkeen turvotus)
ja ainakin toinen seuraavista
 - a) Hengitysvaikeus (esim. hengenahdistus, hengityksen vinkuna tai bronkospasmi, stridor, pienentynyt PEF-arvo, hypoksemia)
 - b) Verenpaineen lasku (alkavat sokin oireet kuten tajunnanhäiriö, pidätyskyvyttömyys)
2. Kaksi tai useampia seuraavista oireista, jotka ilmaantuvat nopeasti potilaalle todennäköisesti relevantin allergeenikontaktin jälkeen (minuuteista tunteihin)
 - a) Oireita iholla, limakalvoilla tai molemmissa (esim. yleistynyt nokkosihottuma, kutina tai punoitus, huulten, kielen tai kitakielekkeen turvotus)
 - b) Hengitysvaikeus (esim. hengenahdistus, vinkunabronkospasmi, stridor, pienentynyt PEF-arvo, hypoksemia)
 - c) Verenpaineen lasku tai siihen liittyvät oireet (esim. tajunnanhäiriö, pidätyskyvyttömyys)
 - d) Jatkuvat maha-suolioireet (esim. vatsakipu, oksentelu)
3. Verenpaineen lasku potilaalle relevantin allergeenikontaktin jälkeen (minuuteista tunteihin)
 - a) Lapsilla: matala systolinen paine (iänmukainen) tai yli 30 %:n lasku systolisessa paineessa
 - b) Aikuisilla: systolinen paine alle 90 mmHg tai yli 30 %:n lasku potilaalle normaalista paineesta

nopeammin oireet alkavat ja etenevät, sitä vaikeampi reaktio yleensä on.

Syöpälääkkeiden aiheuttaman anafylaksian patofysiologia

Anafylaksian etiologia voi olla IgE-välitteinen. IgE-välitteisessä reaktiossa allergeeni, kuten syöpälääke, sitoutuu vasta-aineen osoittamaan syöttösoluun ja vapauttaa syöttösolun sisällä olevat immuunireaktioita aktivoivat yhdisteet elimistöön (KUVA 1). Tärkeimmät anafylaktisen reaktion välittäjäaineet ovat histamiini, prostaglandiinit ja leukotrieenit.

IgE-välitteinen yliherkkyys vaatii aiemman altistuksen eli sen, että potilas on saanut lääkeainetta ainakin yhden kerran ennen anafylak-

TAULUKKO 2. Yliherkkyysreaktioiden löydökset ja oireet (6).

Sydän- ja verenkiertoelimistö: rintakipu, tykytykset, matala tai kohonnut verenpaine, taky- tai bradykardia, rytmihäiriöt, keuhkopöhö, iskemia, infarkti, sydänpysähdys

Keskushermosto: jyskyttävä päänsärky, huimaus, sekavuus, uneliaisuus, tajuttomuus

Iho ja limakalvot: ihottuma, kutina, nokkosihottuma, punoitus, eryteema, sidekalvojen punoitus, kyynelvuoto, angioödeema eli ihoalueen tai limakalvon, kuten huulen, kielen, silmäluomen tai posken turpoaminen

Yleisoireet: horkka, jäykkyys, runsas hikoilu, kuumee, kuumoitus

Suolisto: pahoinvointi, oksentelu, metallin maku suussa, ripuli, vatsakivut, turvotus

Urogenitaalialue: inkontinenssi, kohdun kouristukset, lantiokivut, munuaisen vajaatoiminta

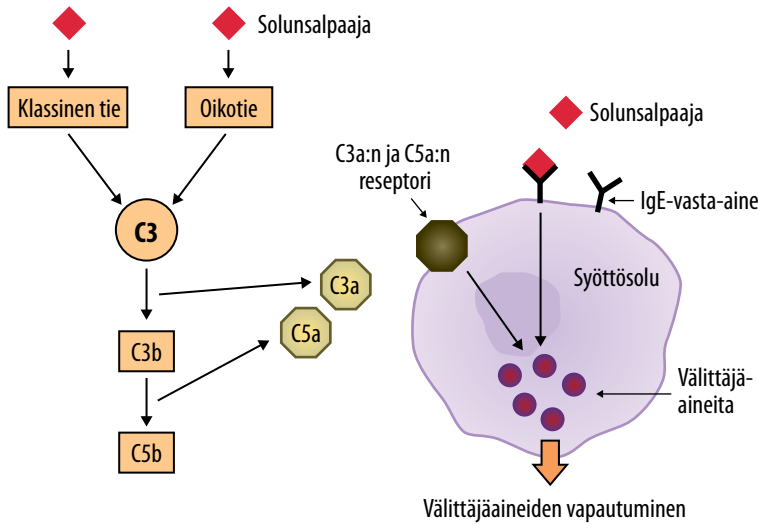
Tuki- ja liikuntaelimistö: nivel- ja lihaskivut, heikkous, kasvainkipu

Psykiatriset oireet: ahdistus, tunne lähestyvstä tuhosta

Hengityselimet: yskä, hengitysvaikeus, nenän tukkoisuus, aivastelu, käheys, takypnea, stridor, pidentynyt vinkuva uloshengitys, painontunne rinnalla, hypoksemia, bronkospasmi, uloshengitysvaikeus, nielun tai kurkunpään turvotus, keuhkoinfiltraatit, syanoosi, akuutti hengitysvajaus

sian puhkeamista. Suuri osa solunsalpaajien ja biologisten vasta-aineiden aiheuttamista infuusioreaktioista tapahtuu kuitenkin jo lääkkeen ensimmäisen antokerran yhteydessä, jolloin IgE-välitteinen tapahtuma on epätodennäköinen. Tällaisen ensimmäiseen infuusioon liittyvän allergisen reaktion syyksi on epäilty komplementin aktivaatiota (7).

Komplementtijärjestelmä on luonnollisen immunitietin tärkeä osa. Järjestelmä koostuu noin 30:stä plasman liukoisesta tai solukalvoon sitoutuneesta proteiinista. Komplementin aktivaation keskeinen proteiini on C3, jonka pitoisuus plasmassa on noin 1 g/l. Kun komplementti aktivoituu, syntyy reaktiotuotteina proteiineja C3a ja C5a. Nämä proteiinit sitoutuvat syöttösolujen pinnalla oleviin omiin reseptoreihinsa ja saavat aikaan samanlaisen syöttösolujen degranulaation ja sytokiinien vapautumisen kuin IgE-luokan vasta-aineet (KUVA 1).



KUVA 1. Solunsalpaaja stimuloi komplementin klassista ja oikotietä. Komplementin proteiinin C3 aktivaation jälkeen syntyy proteiineja C3a ja C5a, jotka sitoutumalla syöttösolun pinnalla oleviin reseptoreihin saavat aikaan syöttösolun degranulaation. Degranulaatio voi tapahtua myös IgE-välitteisesti.

Toisin kuin IgE-välitteinen yliherkkyys, komplementin aktivoitumisen aiheuttama infuusioreaktio ei vaadi aiempaa altistusta. Se saattaa siis puhjeta heti lääkeaineen ensimmäisellä antokerralla. Mikäli potilaan altistusta jatketaan reaktiosta huolimatta, IgE-välitteinen yliherkkyys voimistuu kerta kerralta, kun taas komplementtivälitteinen yliherkkyys on voimakkain ensimmäisellä altistuskerralla ja vaimenee sen jälkeen vähitellen (7). Teoriassa potilaan uudelleenaltistus lääkeaineelle kannattaa komplementtivälitteisessä yliherkkydessä.

Infuusioreaktioita aiheuttavia syöpälääkkeitä

Paklitakseli on taksaani, jota eristetään lännenmarjakuusen (*Taxus brevifolia*) kuoresta. Ilman esilääkityksenä annettavia kortikosteroideja ja antihistamiinia paklitakseli aiheuttaa allergisen reaktion 25–30 %:lle (8). Tyypillistä paklitakselin aiheuttamalle infuusioreaktiolle on, että potilaat saavat sen ensimmäisen tai toisen hoitosyklin aikana ja että lähes 80 % reaktioista tapahtuu kymmenen ensimmäisen minuutin kuluessa infuusion alusta (8). Reaktio ei vaadi altistumista, joten se sopii komplementin aktivaation aiheuttamaksi.

Paklitakselin liukoisuus on heikko. Tällä hetkellä Suomessa kaupan olevat paklitakseli-valmisteet on liuotettu Cremophor EL -seokseen (makrogoliglyserolirisiinioleaatti), josta 50 % on etanolia ja 50 % käsiteltyä risiiniöljyä. Myös pelkkä liuotinaaine aiheuttaa allergisia reaktioita aktivoimalla komplementtia (9). Cremophor EL:ään liuotetaan muitakin rasvaliukoisia lääkeaineita kuten siklosporiinia, teniposidia ja diatsepaamia. Cremophor EL:n elimistöön joutuva määrä on kuitenkin suurempi annettaessa terapeutinen annos paklitakselia kuin muita siihen liuotettavia lääkeaineita (10). Tämän takia allergisen reaktion riski on suurin paklitakselihoidon yhteydessä.

Paklitakselille on yritetty kehittää muita liuottimia, mutta kehitystyö on ollut kallista ja teknisesti vaikeaa. Nyt markkinoille on kuitenkin tullut albumiiniin sidottu liuottimeton paklitakseli, joka ei juuri aiheuta yliherkkyyttä, vaikka se annetaan ilman kortikosteroideja ja antihistamiinipohjaista esilääkitystä nopeana 30 minuutin infuusiona (11). Suomessa valmisteen käyttö on vielä vähäistä.

Dosetakseli on myös taksaani, ja sitä eristetään euroopanmarjakuusen (*Taxus baccata*) neulasista. Kehitystyössä on pyritty välttämään samanlaista heikkoa liukoisuutta

kuin paklitakselilla. Doksetaxeli liuotetaan saippuamaiseen detergenttiin polysorbaatti 80:een, joka on Cremophor EL:n tapaan elimistössä biologisesti ja farmakologisesti aktiivinen aine ja aiheuttaa infuusioreaktioita (12).

Doksetaxelia pidetään paklitakselia raskaampana hoitona monien haittavaikutustensa vuoksi. Mielestämme dosetakseli aiheuttaa vähemmän allergisia reaktioita kuin paklitakseli.

Ristiallergia. Paklitakselin ja dosetakselin käyttöaiheet ovat osittain samat. Ajoittain kliinikko joutuu pohtimaan, voiko potilaan altistaa toiselle taksaanille, jos toinen on aiheuttanut hankalan yliherkkyyden. Joitakin tutkimuksia aiheesta on tehty, mutta tulokset ovat olleet ristiriitaisia ja potilasmäärät pieniä. Oman kokemuksemme mukaan altistus sujuu useimmiten ongelmitta. Kumpaakin taksaania käytettäessä liuottimen oletetaan olevan merkittävä allergian aiheuttaja. Koska paklitakseli ja dosetakseli liuotetaan eri aineisiin, ristiallergian mahdollisuus on pienehkö.

Platinajohdoksista erityisesti oksaaliplatiinin ja karboplatiinin tiedetään aiheuttavan allergisia reaktioita. Jopa 13 % oksaaliplatiinia saavista potilaista saa infuusioreaktion (13). Oksaaliplatiinin aiheuttama yliherkyys vaatii lähes aina altistuksen, mikä sopii IgE-välitteiseen anafylaksiaan. Tyypillisesti potilas on saamassa seitsemättä hoitoa, kun allergia puhkeaa (14). Allergiselle reaktiolle altistavat naissukupuoli, nuorehko ikä (keskimäärin 55 v) sekä oksaaliplatiinin käyttö toisessa tai kolmannessa solunsalpaajahoitolinjassa (15). Sen sijaan aiemmat allergiat, syövän tyyppi, levinneisyysaste tai oksaaliplatiinin kanssa yhtäaikaan käytetty toinen solunsalpaaja eivät ennustaneet infuusioreaktion kehittymistä (15).

Kirjallisuudessa kuvataan platina-allergian ennustamista ihotesteillä, joissa pieni määrä solunsalpaajaa on ruiskutettu intradermaalisesti. Tämän jälkeen on seurattu ihoreaktion kehittymistä. Jos esimerkiksi karboplatiini-ihotesti jää negatiiviseksi, potilaalle on hyvin harvoin kehittynyt infuusioreaktio, kun hoitoa on jatkettu (16). Positiivisen testituloksen merkitys ei ole yhtä selvä. Osa positiivisen testituloksen saaneista potilaista saa anafylaktisen reaktion, mikäli hoito jatkuu, mutta

suurinta osaa potilaista ei enää ole positiivisen testituloksen jälkeen altistettu kyseiselle solunsalpaajalle (16).

Mahdollista ristiallergiaa eri platinajohdosten välillä on pohdittu paljon, mutta kliinistä näyttöä aiheesta on vähän. Esimerkiksi karboplatiinista allergisen reaktion saaneita potilaita on raportoitu hoidetun onnistuneesti sisplatiinilla, mikäli tätä ennen tehty intradermaalinen sisplatiini-ihotesti on ollut negatiivinen (17). Kirjallisuuden mukaan myös oksaaliplatiini on voitu infuusioreaktion jälkeen vaihtaa sisplatiiniin, jos sisplatiini-ihotesti on jäänyt negatiiviseksi (18).

Monoklonaaliset vasta-aineet, kuten rituksimabi, trastutsumabi ja setuksimabi, ovat parantaneet syövän hoitotuloksia. Vaikka vasta-aineita siedetään paremmin kuin solunsalpaajia, osa niistä sisältää vieraita valkuaisaineita tai hiilihydraattijäämiä tuotantosoluista, jolloin niiden annosteluun liittyy infuusioreaktion riski. Valtaosa reaktioista, myös vakavimmista, ilmaantuu ensimmäisen infuusion yhteydessä. Tyypillisiä oireita ovat nokkosihottuma, kuume, vilutus ja horkka, harvemmin esiintyy myös hengenahdistusta tai verenpaineen laskua (19).

Monoklonaalisen vasta-aineen sitoutuminen kohdemolekyylisiin tappaa syöpäsoluja muun muassa aktivoimalla komplementin ja vasta-aineriippuvaisen soluvälitteisen solutuhon. Tämä johtaa tulehduksellisten sytokiinin vapautumiseen, jonka ajatellaan olevan vasta-ainereaktioiden ensisijainen aiheuttaja. Tähän sopii paitsi reaktioiden vaimentuminen infuusiokertojen myötä, myös reaktion käynnistyminen esimerkiksi ensimmäisessä rituksimabi-infuusiossa vasta 30–120 minuutin kuluttua tiputuksen alusta (2). IgE-välitteinen anafylaksia on mahdollinen, mutta sen arvelaan aiheuttavan vain pienen osan reaktioista. Mekanisminsa vuoksi tämä reaktio on odotettavissa vasta potilaan altistuessa uudemman kerran vasta-ainehoidolle.

Vakava sytokiinioireyhtymä voi liittyä ensimmäiseen rituksimabihoitoon. Tällöin potilaalle ilmaantuu tavanomaisempien yliherkkysoireiden lisäksi vaikea hengenahdistus, bronkospasmi, veren happikylläisyysarvojen pieneminen ja matala verenpaine. Erityi-

sen alttiita ovat kroonista lymfaattista leukemiaa ja non-Hodgkin-lymfoomia sairastavat potilaat, joilla on suuri kasvainmassa veressä tai keuhkoissa. Jos samalla suuri määrä pahanlaatuisia soluja hajoaa nopeasti, tilannetta voi komplisoida tuumorilyysioireyhtymä, jossa solutuho johtaa rytmihäiriöihin ja munuaisten vajaatoimintaan. Tätä pyritään ehkäisemään tunnistamalla kuvaamamme erityisessä vaarassa olevat potilaat, joille lääkitys joko aloitetaan solunsalpaajilla tai joiden rituksimabiannos jaetaan useammalle päivälle (2, 19).

Lääkkeen antoreitin muutokset saattavat vähentää infuusioreaktioita. CD52-vasta-aine alemtutsumabi on paremmin siedetty, kun suoneen annostelusta on voitu siirtyä ihonalaiseen reittiin (20). Rituksimabin ja trasutsumabin ihonalainen annostelu on tulossa kliiniseen käyttöön (21).

Rajun yliherkkyysoireiden hoito on adrenaliini

Lääkeinfuusion keskeyttäminen on ensimmäinen hoitotoimi anafylaksiaa epäiltäessä. Tilalle vaihdetaan puhdas infuusioletku ja potilasta nesteytetään fysiologisella keittosuolalla. Nopeimmin tämä onnistuu antamalla syöpälääkeinfuusioiden kolmitiehanan kautta. Potilaan oireiden kehitys määrää muut hoitotoimet (TAULUKKO 3 ja KUVA 2). Jos oireet ovat lieviä ja potilas hyväkuntoinen, saattaa kokenut hoitaja tilannetta seuraten jättää lääkeinfuusion tauottamatta tai hidastaa infuusion nopeutta. Tällöin potilasta on kuitenkin pidettävä silmällä ja seurattava esimerkiksi tämän verenpainetta, sykettä, happeutumista ja ihoa limakalvo-oireita.

Lihakseen annettu adrenaliini on vaikean infuusioreaktion tärkein hoito. Adrenaliini on anafylaksian hoidossa käytetyistä lääkkeistä ainoa, jonka vaikutusnopeus on riittävä estämään verenkierron tai hengitysteiden toiminnan pettämisen, ja sen annon empiminen johtaa reaktion pitkittymiseen, jopa kuolemaan. Vakava reaktio on kyseessä, jos potilaalla on hengitysvaikeuksia, hänen tajuntansa heikkenee, verenpaineensa laskee tai jos oireet etenevät hyvin nopeasti. Adrenaliinin annostus

TAULUKKO 3. Anafylaksian eli äkillisen yliherkkyysoireiden hoito*.

Mitä nopeammin oireet alkavat ja etenevät, sitä vaikeampi reaktio on.

Iho-oireet: ihon kuumoitus, punoitus, pistely, kutina → nokkosihottuma, erityisesti silmäluomien ja huulten turvotus

Limakalvot: limakalvoturvotus kitalaessa, uvulassa, kielessä: puhuminen moniertavaa

Hengitystieoireet: kurkunpään ja keuhkoputkien obstruktiio: käheys, stridor, vinkuva hengitys, yskänpuuskat, happikylläisyyden väheneminen

Muita oireita: takykardia, levoton olo, painon tai tähteläisyyden tunne kurkussa tai rintakehällä, kuvotus, oksentelu, ripulointi, vatsakivut, verenpaineen lasku, verenkiertosokki, kurkunpään tukkeutuminen

Keskeytä lääkkeen anto, vaihda infuusioletku, nesteytä (keittosuolaliuos, NaCl 0,9 %), happeuta!

Vaikean reaktion tärkein hoito on adrenaliini.

Adrenaliini** (1:1000 = 1 mg/ml) 0,3–0,5–0,7 mg lihakseen (annos noin 0,1 mg/10 painokiloa) olkavarteen tai reiteen:

Jos hengitysvaikeuksia, tajunnan heikkenemistä tai verenpaineen laskua, oireet etenevät hyvin nopeasti

Annos voidaan toistaa 5–15 minuutin kuluttua; kolmannes tarvitsee enemmän kuin yhden annoksen

Sokkipotilaalle 0,1–0,2 mg adrenaliinia suoneen titraaten 1 mg:aan asti; jatketaan kuten elvytyksessä

Kortikosteroidi vaikuttaa hitaasti eikä korvaa adrenaliinia vaikean reaktion hoidossa:

Hydrokortisoni 250–1000 mg suoneen

Metyyliprednisoloni 80–250 mg suoneen

Antihistamiini tulee kyseeseen iho-oireiden hoidossa:

Prometatsiini (50 mg/ampulli) 25 mg lihakseen tai 25 mg hitaasti yli 2 minuutin ajan infuusiona suoneen. Lääke rauhoittaa ja hillitsee oksentelua. Annoksen voi toistaa.

Hydroksitsiini 25–50 mg suun kautta, setiritsiini 10 mg x 1 suun kautta

Beeta₂-agonisti kohtuukuntoiselle obstruktiivisesti vinkuvalla potilaalla:

Salbutamoli 2,5–5 mg esimerkiksi lääkesumuttimella

Antikolinergi sydänsairaalle ja limaiselle potilaalle, jolla obstruktiivisia oireita:

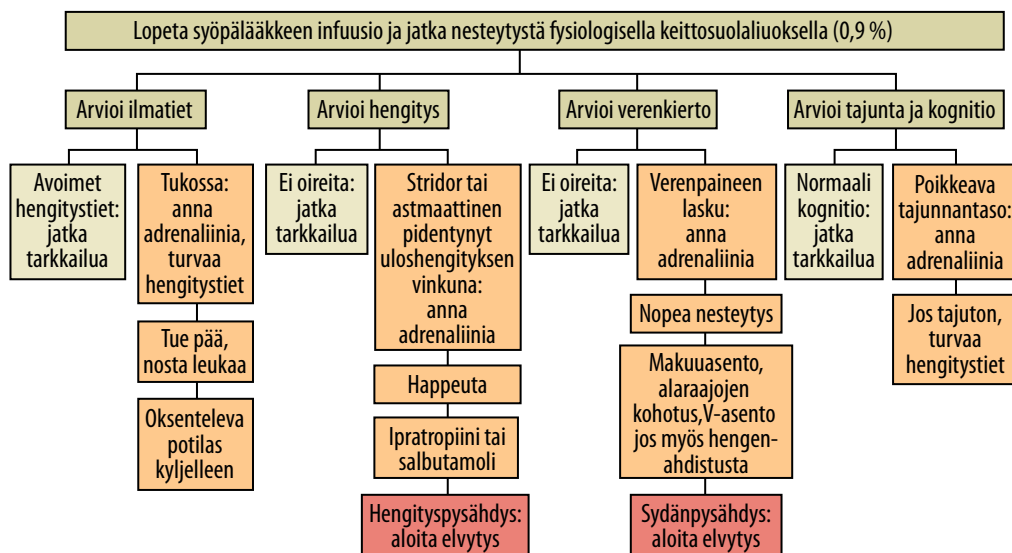
Ipratropiini 0,5 mg esimerkiksi lääkesumuttimella

Jatkohoito: Mikäli potilas tarvitsee adrenaliinia, hänellä on esiintynyt nielun tai hengitysteiden ahtautta tai sokkioireita, tulee häntä pitää sairaalassa seurannassa vähintään yön yli. Potilasta on muulloinkin syytä pitää seurannassa vähintään useita tunteja.

Suun kautta otettavaa kortikosteroidihoitoa, kuten prednisonia, jatketaan tarvittaessa kotona annoksella 30–60 mg x 2–4 vrk; antihistamiineja niin ikään pari päivää.

*HYKS:n syöpätautien klinikan anafylaksian hoito-ohje

**Potilaiden itseannosteluun tarkoitettussa adrenaliinikynässä on 0,3 mg adrenaliinia



KUVA 2. Toimenpiteet anafylaktisen reaktion sattuessa (6).

anafylaktisessa reaktiossa on 0,3–0,7 mg (noin 0,1 mg kymmentä painokiloa kohden) reiden tai olkavarren lihakseen. Anafylaksiakuolemista vain 2 %:n on arvioitu liittyvän adrenaliinin antoon (4). Adrenaliinin vaikutusaika on lyhyt, ja kolmannes potilaista tarvitsee ainakin yhden lisäannoksen.

Sokissa olevalle potilaalle adrenaliini annostellaan suoneen. Jos potilas saadaan lääkityksi sokin alkuketkillä, voi annosta titrata alussa 0,1–0,2 mg kerrallaan vasteen mukaan. Jos joudutaan elvytykseen, adrenaliinia annetaan aikuiselle 1 mg suoneen. Tarvittaessa annos toistetaan 3–5 minuutin välein.

Muita infuusioreaktiossa käytettäviä lääkkeitä ovat kortikosteroidi ja antihistamiinit, joiden vaikutus alkaa hitaasti. Ne eivät korvaa adrenaliinia vaikean reaktion hoidossa. Niitä käytetään estämään alkureaktion myöhäistä uusiutumista ja yksinään lieviin oireisiin. Hydrokortisonia tai metyyliprednisolonia voidaan antaa suoneen. Suun kautta annosteltavat antihistamiinit auttavat iho-oireissa. Sisäänhengitettävä salbutamoli helpottaa obstruktiota. Lisäksi lääkitään kipua, kuumetta ja pahoinvointia. Tukihoitoihin kuuluvat nesteytys ja riittävästä happeuttamisesta huolehtiminen.

980 Harvinaiset viivästyneet, vasta kotiutuksen

jälkeen ilmaantuvat yliherkkysoireet hoidetaan avohoidossa kuvaamiemme periaatteiden mukaan. Potilas tulee ohjata sairaalahoitoon, mikäli hänellä on hengitysvaikeuksia, matalaa verenpainetta, tajunnantason muutoksia tai hänelle joudutaan antamaan adrenaliinia.

Erotusdiagnostisia vaihtoehtoja infuusioreaktiolle ovat pyörtyminen, astmakohtaus, septinen sokki tai paniikkikohtaus.

Siedätyshoidon mahdollisuudet

Potilaita, jotka ovat saaneet hankalan anafylaktisen reaktion solunsalpaajasta tai monoklonaalisesta vasta-aineesta, on yritetty siedättää. Siedätyshoidon on raportoitu estäneen taksaanien, platinajohdoksien ja monoklonaalisten vasta-aineiden aiheuttamia anafylaktisia tapahtumia (22). Teoriassa siedätystä voitaisiin käyttää sekä IgE- että komplementtivälitteisten reaktioiden hoitamiseen.

HYKS:ssä eikä käsittäksemme muuallakaan Suomessa ole kokemusta systemaattisesta siedätyshoidosta. Sen teho, turvallisuus ja hyöty ovat epäselviä. HYKS:ssä tehdään päivittäin mietoa siedätystä polikliinisesti ja vuodeosastolla esimerkiksi taksaanien ja monoklonaalisten vasta-aineiden aiheuttamissa

lievissä allergisissa reaktioissa, joissa infuusio keskeytetään ja pyritään aloittamaan uudelleen hitaammin, kun oireet ovat menneet ohi. Erivahvuisia lääkeaineliuoksia emme ole käyttäneet.

Kenelle uudelleenaltistus?

Jos potilas on polikliinisessä hoidossa saanut anafylaktisen reaktion, jonka aiheuttanutta lääkeainetta pidetään potilaalle välttämättömänä, uudelleenaltistusta voidaan yrittää ensi-apuvalmiudessa. Tämä joudutaan pohtimaan jokaisen potilaan kohdalla erikseen, koska ei ole olemassa riittävän luotettavia keinoja tunnistaa reaktion patofysiologiaa tai ennustaa potilaan immuunivastetta elimistön kohdatessa uudelleen lääkeaineen. Arvion pohjaksi on oltava käytettävissä tietoa siitä, kuinka nopeasti oireet infuusion jälkeen alkoivat, oliko potilas saanut samaa lääkettä aiemmin, miten ankaria oireita esiintyi ja miten hyvä vaste anafylaksialääkitykseen saavutettiin. Näiden tietojen täytyy käydä yksiselitteisesti ilmi potilasasiakirjoista.

Jos potilas on saanut viivästyneen vasteen anafylaksialääkitykseen, potilaan oireet uusiutuvat voiminnan hetkellisen kohenemisen jälkeen tai reaktio on johtanut sairaalahoitoa vaativiin elinmuutoksiin, potilasta ei tule altistaa kyseiselle lääkkeelle uudelleen, ellei ole painavia syitä olettaa, että reaktio saattaisi olla merkittävästi edellistä kertaa vaimeampi. Tämä voi olla mahdollista vasta-ainehoidoissa, jossa tautitaakka on toiseen hoitoon mennessä ehtinyt pienentyä. Toisaalta altistusta ei pidä tehdä, jos potilaan perussairaudet ovat sellaiset, ettei hän siedä happikylläisyyden vähenemistä, verenpaineen laskua tai adrenaliinia.

RIIKKA NEVALA, LT, erikoislääkäri

RITA JANES, LL, erikoislääkäri

HUS, Syöpätautien klinikka

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

YDINASIAT

- ▶ Infusoitavat syöpälääkkeet voivat aiheuttaa anafylaksian eri mekanismeilla.
- ▶ Adrenaliini on vakavan infuusioreaktion tärkein hoito.
- ▶ Reaktion syntymekanismilla voi olla merkitystä, kun pohditaan potilaan altistamista lääkeaineelle uudelleen.
- ▶ Vakavien infuusioreaktioiden uhka edellyttää hoitohenkilökunnan valppautta.

Jos anafylaksia johtaa elvytykseen, potilasta ei pidä altistaa lääkeaineelle uudelleen.

Lopuksi

Suoneen annettavat syöpälääkkeet estävät syövän uusiutumista, lievittävät oireita ja pidentävät elinaikaa. Ne voivat myös aiheuttaa vakavia anafylaktisia reaktioita. Hoitohenkilökunnan kokemus korostuu, kun arvioidaan infuusioreaktion vakavuutta: rajussa reaktiossa on nopeasti kartoitettava potilaan elintoinnot, käynnistettävä anafylaksian lääke- ja nestehoito ja hälytettävä lisäapua. Toisaalta liiallinen varovaisuus voi johtaa hyödyllisen lääkkeen turhaan lopetukseen. Pohdittaessa potilaan uudelleenaltistusta reaktion aiheuttaneelle lääkeaineelle on otettava huomioon reaktion ilmaantumisen aikataulu, ankaruus, oletettu mekanismi sekä löytyykö potilaalle sopivia korvaavia syöpälääkkeitä. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Suomen Syöpärekisteri, ajantasaiset perustaulukot 1957-2011 [verkkodokumentti]. Insidenssi aikajaksoittain. [Päivitetty 05.09.2013]. www.cancer.fi/syoparekisteri.
2. Chung CH. Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. *Oncologist* 2008;13:725–32.
3. Virkki L, Aaltonen K, Nordström D. Biologiset reumalääkkeet – käytännön kokemukset rekisteritulosten valossa. *Duodecim* 2010;126:1487–95.
4. Lee J, Vadas P. Anaphylaxis: mechanisms and management. *Clin Exp Allergy* 2011;41:923–38.
5. Mäkelä M, Mäkinen-Kiljunen S. Anafylaktisen reaktion tutkimukset ja hoito. *Duodecim* 2007;123:2725–32.
6. Vogel W. Infusion reactions: diagnosis, assessment, and management. *Clin J Oncol Nurs* 2010;4:10–21.
7. Szebeni J. Complement activation-related pseudoallergy: a new class of drug-induced acute immune toxicity. *Toxicology* 2005;216:106–21.
8. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (taxol). *N Engl J Med* 1995;332:1004–14.
9. Szebeni J, Muggia FM, Alving CR. Complement activation by Cremophor EL as a possible contributor to hypersensitivity to paclitaxel: an in vitro study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:300–6.
10. Michaud LB, Valero V, Hortobagyi G. Risks and benefits of taxanes in breast and ovarian cancer. *Drug Saf* 2000;23:401–28.
11. Sparreboom A, Scripture CD, Trieu V, ym. Comparative preclinical and clinical pharmacokinetics of a cremophor-free, nanoparticle albumin-bound paclitaxel (ABI-007) and paclitaxel formulated in Cremophor (Taxol). *Clin Cancer Res* 2005;11:4136–43.
12. ten Tije A, Verweij J, Loos WJ, Sparreboom A. Pharmacological effects of formulation vehicles: implications for cancer chemotherapy. *Clin Pharmacokin* 2003;42:665–85.
13. Brandi G, Pantaleo MA, Galli C, ym. Hypersensitivity reactions related to oxaliplatin (OHP). *Br J Cancer* 2003;89:477–81.
14. Maindrault-Goebel F, André T, Tournigand C, ym. Allergic-type reactions to oxaliplatin: retrospective analysis of 42 patients. *Eur J Cancer* 2005;41:2262–7.
15. Kim B, Bradley T, Tai J, Budman D. Hypersensitivity to oxaliplatin: an investigation of incidence and risk factors, and literature review. *Oncology* 2009;76:231–8.
16. Markman M, Zanotti K, Peterson G, Kulp B, Webster K, Belinson J. Expanded experience with an intradermal skin test to predict for the presence or absence of carboplatin hypersensitivity. *J Clin Oncol* 2003;21:4611–4.
17. Syrigou E, Makrilia N, Vassias M, ym. Administration of cisplatin in three patients with carboplatin hypersensitivity: is skin testing useful? *Anticancer Drugs* 2010;21:333–8.
18. Elligers KT, Davies M, Sanchis D, Ferencz T, Saif MW. Rechallenge with cisplatin in a patient with pancreatic cancer who developed a hypersensitivity reaction to oxaliplatin: is skin test useful in this setting? *JOP* 2008;9:197–202.
19. Itälä M. Monoklonaaliset vastaaineet hematologisten syöpien hoidossa. *Duodecim* 2002;118:1647–56.20.
20. Lundin J, Kimby E, Björkholm M, ym. Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Blood* 2002;100:768–73.
21. Shpilberg O, Jackisch C. Subcutaneous administration of rituximab (MabThera) and trastuzumab (Herceptin) using hyaluronidase. *Br J Cancer* 2013;109:1556–61.
22. Castells M, Tennant N, Sloane D, ym. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:574–80.
23. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, ym. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391–7.

Summary

Hypersensitivity reactions caused by intravenously administered anticancer drugs

Intravenously administered cytotoxic drugs and biological antibodies may cause infusion reactions, the majority of which are mild. Severe, even fatal reactions occur as well. Adrenaline is invariably the most important treatment of a severe reaction. When contemplating whether the patient should again be subjected to a drug having caused a reaction, aspects to be considered include the degree of severity of the reaction, pathogenetic mechanism, the patient's general condition and cancer stage as well as the possibility to change the anticancer drug that caused reaction to another drug having a similar action on the patient's disease.