Anafilassi indotta da cetuximab e IgE specifiche per galattosio-a-1,3-galattosio

Data 29 novembre 2008
Categoria oncologia

Identificato un meccanismo delle reazioni di ipersensibilità al cetuximab, basato su IgE pre-esistenti, rivolte contro un oligosaccaride presente nel cetuximab.

Il cetuximab, anticorpo monoclonale chimerico IgG1 contro il recettore per il fattore di crescita epidemico (EGFR), è approvato per il carcinoma mestatico del colon retto e per il carcinoma a cellule squamose di testa e collo.
In accordo alla scheda tecnica del farmaco, reazioni gravi di ipersensibilità al cetuximab possono verificarsi nel 3% dei pazienti. Una più alta percentuale di casi è stata osservata in alcune aree degli Stati Uniti (22% nel Tennessee e North Carolina), contro una minor incidenza (<1%) in diversi centri del Nord-Est. Queste reazioni si manifestano entro pochi minuti dopo la prima esposizione al cetuximab e sono compatibili con una reazione di tipo anafilattico IgE-mediata.
Gli autori si propongono di dimostrare che tali reazioni sono mediate da IgE preesistenti che interagiscono con il cetuximab.
Sono stati analizzati campioni di siero prelevati da 4 gruppi di pazienti:
• gruppo 1: 76 soggetti a cui era stato somministrato cetuximab, in diversi centri, prevalentemente in Tennessee, Arkansas e North Carolina;
• gruppo 2: 72 volontari sani, con caratteristiche di età, sesso, razza o etnia, abitudine al fumo simili al gruppo 1;
• gruppo 3: 49 pazienti provenienti dal nord della California con cancro testa-collo, 3 dei quali avevano ricevuto cetuximab;
• gruppo 4: 341 donne controllo, madri di pazienti pediatrici inclusi in uno studio a Boston.

I gruppi 3 e 4 sono rappresentativi di aree con bassa incidenza (<1%) di reazioni di ipersensibilità durante il trattamento con cetuximab. I dati sono stati retrospettivamente analizzati in cieco al Vanderbilt University Medical Center (VUMC) di Nashville.
La diagnosi e il grado di severità della reazione di ipersensibilità sono basate sui sintomi elencati nel National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 3.

Dei 76 pazienti trattati con cetuximab, 25 hanno avuto reazioni di ipersensibilità, di cui 13 moderate di grado 1 o 2 (grado 1: rossore transitorio o rash con temperatura corporea <38°C; grado 2: rash o rossore, orticaria, dispnea, con o senza febbre >38°C) e 12 reazioni gravi di grado 3 o 4 (grado 3: rash, ipotensione, dispnea; grado 4: anafilassi).
Tra questi, in 17 campioni ematici, prelevati prima del trattamento con cetuximab, sono state trovate IgE anti-cetuximab, mentre queste immunoglobuline erano presenti solo in un campione proveniente da un paziente che non ha manifestato reazioni di ipersensibilità ($p<0,001$).
Inoltre, i pazienti con IgE contro il farmaco hanno sviluppato reazioni di ipersensibilità di gravità maggiore ($p=0,03$); nei pazienti in cui non sono stati trovati tali anticorpi, sette hanno avuto reazioni di grado 1 o 2 e solo 1 di grado 3. In 5 pazienti su 8 il farmaco è stato nuovamente somministrato e solo 1 ha sviluppato una nuova reazione di ipersensibilità. Tra i pazienti in cui sono stati determinati IgE anti-cetuximab, 17 hanno dovuto sospendere la terapia.
IgE anti-cetuximab sono state misurate anche in 15 dei 72 campioni (20,8%) prelevati dai controlli provenienti dal Tennessee, in 3 dei 49 provenienti dal Nord della California (6,1%) e in 2 dei 341 da Boston (0,6%). La bassa percentuale di pazienti in cui sono stati trovati questi anticorpi nei gruppi 3 e 4 rispecchia la bassa incidenza di reazioni di ipersensibilità in quelle regioni.
Lo studio ha inoltre dimostrato come le IgE anti-cetuximab siano specifiche per l'oligosaccaride, galattosio-a-1,3-galattosio, presente nella catena pesante della porzione Fab del cetuximab.

Gli autori sottolineano che nell'uomo è frequente rilevare anticorpi IgG contro galattosio-a-1,3-galattosio, ma non è noto per quale motivo gli abitanti di una particolare area degli USA abbiano anticorpi IgE contro galattosio-a-1,3-galattosio. Inoltre, questa condizione non sembra essere espressione di un aumento non specifico delle IgE, perché nei campioni esaminati è stata trovata un'associazione debole o nulla con anticorpi IgE contro allergeni diversi da quelli provenienti dai mammiferi.

In conclusione, lo studio ha identificato un meccanismo delle reazioni di ipersensibilità al cetuximab, basato su IgE pre-esistenti, rivolte contro un oligosaccaride presente nel cetuximab.

Dottoressa Valentina Boscaro

Riferimento bibliografico

Chung C.H. Et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-a-1,3-galactose. N Engl J Med 2008; 358:1109-17.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]