

ARTICOLO DI AGGIORNAMENTO

REVIEW

Reazioni di ipersensibilità ai farmaci oncologici

Hypersensitivity reactions (HSRs) to antineoplastic agents

V. PATELLA, G. FLORIO, D. MAGLIACANE*, G. MARONE*

Unit of Allergy and Clinical Immunology, Department of Medicine ASL/SA3, General Hospital of Agropoli (SA); *Division of Allergy and Clinical Immunology and Center for Basic and Clinical Immunology Research (CISI), Università di Napoli Federico II

Parole chiave

Anafilassi • Farmaci oncologici • Reazioni di ipersensibilità • Desensibilizzazione rapida

Key words*Anaphylaxis • Antineoplastic drug • Hypersensitivity reactions • Rapid desensitization***Riassunto**

Le reazioni avverse (hypersensitivity reactions: HSRs) ai farmaci antineoplastici rappresentano un problema di grande rilevanza clinica. In passato, il timore di indurre reazioni gravi ha limitato l'uso di questi agenti nei soggetti sensibilizzati. La sostituzione del farmaco è spesso problematica quando il trattamento del tumore richiede quel determinato agente chemioterapico. Pertanto, appare necessario lo sviluppo di nuovi approcci diagnostici e clinici alle HSRs, ovvero, la formulazione di una diagnosi di certezza dell'ipersensibilità al farmaco e la possibilità di una desensibilizzazione rapida. Attualmente, la desensibilizzazione rapida rappresenta l'unico intervento clinico che permette ai pazienti la somministrazione di quei farmaci verso cui si sia manifestata una HSR. Diversi protocolli di desensibilizzazione rapida sono disponibili sia per via endovenosa che orale (taxani, derivati del platino, doxorubicina, anticorpi monoclonali, ecc.). Va sottolineato che le percentuali di remissione della neoplasia in pazienti sottoposti o meno a desensibilizzazione sono simili. Il test diagnostico e la desensibilizzazione rapida dovranno essere effettuati solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. Tali accertamenti e procedure, potenzialmente rischiosi per il paziente, dovranno essere sempre eseguiti in ambiente ospedaliero e da personale specializzato in grado di far fronte ad eventuali emergenze.

Summary

Hypersensitivity reactions (HSRs) are an unpredictable and potentially serious complication of treatment with antineoplastic drugs. In the past, the risk of severe reactions or death due to HSRs limited the use of chemotherapeutic agents in sensitized patients. Moreover, replacement of an antineoplastic drug with an alternative one often has a negative impact on the efficacy of treatment. Thus, it is necessary to establish the diagnosis of drug HSRs and to apply specific protocols for rapid desensitization. Alternative chemotherapeutic regimens are limited by tumor sensitivity; thus, the absolute requirement to offer a first line therapy for cancer led to the development of protocols for rapid desensitization. This allows to treat patients with the drugs to which they have shown HSRs. Currently either intravenous or oral desensitization protocols are available for taxanes, derivatives of platinum, doxorubicine, monoclonal antibodies, ecc. It must be noted that rate of remission of patients undergoing or not desensitization are similar. However, this procedure should be undertaken by trained operators, able to deal with emergencies, only after a careful balancing of risk-benefit ratio.

Introduzione

L'allergia a farmaci chemioterapici rappresenta un problema di grande rilevanza clinica sia per la limitazione delle metodologie diagnostiche a disposizione sia per la mancanza di terapie alternative. Infatti, nel caso di diversi farmaci antineoplastici in grado di indurre una reazione allergica non è possibile porre una diagnosi di certezza e la loro sostituzione risulta difficile a causa della limitata sensibilità farmacologica del tumore. Negli ultimi anni, la Società Italiana di Allergologia e Immunologia Clinica (SIAC) ed altre

Società Scientifiche (es.: EAACI Enda Group) hanno sviluppato dei protocolli con i principali riferimenti operativi e scientifici a cui attenersi^{1,2}. Nel campo dei farmaci oncologici (classificazione di riferimento in Tab. 1) è necessario rispettare le norme di farmacovigilanza per favorire lo sviluppo di nuovi farmaci ed evitare eventi avversi prevedibili. In un recente studio Lau et al.³ hanno individuato le dieci HSRs ai farmaci oncologici più frequenti (stipsi, nausea/vomito, astenia, alopecia, sonnolenza, mielodepressione, lesioni cutanee, anoressia, mucositi e diarrea). L'88% delle HSRs riscontrate erano prevenibili, di cui l'1,6%

Tab. I. Classificazione dei farmaci antitumorali.

Antitumorali	Alchilanti	Mostarde azotate Nitrosuree Alcansulfonati Aziridine Altri agenti alchilanti cosiddetti non classici (procarbazina, i dialchiltriAZENI, metilmelamine)
	Derivati del platino	
	Antimetaboliti	Antagonisti dell'acido folico Analoghi delle purine Analoghi delle pirimidine
	Idrossiurea	
	Prodotti naturali	Alcaloidi della Vinca Taxani Epidofilotosine Antibiotici Enzimi
	Anticorpi monoclonali	
	Miscellanea	

sicuramente prevenibili (erano stati impiegati dosaggi errati) ed il 46,1% probabilmente prevenibili. Da ciò si evince che non solo le HSRs sono molto comuni nei pazienti oncologici, ma anche che esse sono prevedibili e possono essere prevenute nella maggior parte dei casi. Misure di prevenzione adeguate potrebbero, quindi, contribuire a ridurre l'incidenza e la severità delle HSRs. Pertanto risulta necessario stilare linee guida condivise dalla comunità medica al fine della prevenzione delle HSRs e del loro trattamento.

Incidenza delle reazioni avverse agli antineoplastici

L'incidenza delle reazioni avverse ai farmaci oncologici è molto variabile (5-40%). I farmaci che più frequentemente inducono HSRs comprendono l'asparaginasi, i derivati del platino, i taxani, le epidodofilotosine e la procarbazina (Tab. II). Se si considerano anche i farmaci biologici (cetuximab, bevacizumab, trastuzumab, rituximab, cetuximab, ecc.) tale incidenza aumenta notevolmente. Va sottolineato, però,

che, dopo una HSRs, la reintroduzione dei taxani, è tollerata nel 70% circa dei casi, mentre nel caso dei derivati del platino la reintroduzione è tollerata solo nel 50% dei casi⁴. Reazioni avverse ad altri agenti chemioterapici sono meno frequenti⁵ (Tab. II).

I diversi meccanismi patogenetici delle HSRs

I meccanismi responsabili delle HSRs non sono del tutto chiariti ed includono reazioni sia di tipo IgE-mediato che di tipo non IgE-mediato^{1,2,5}. Si assume che quando la sintomatologia insorga precocemente (orticaria/angioedema ed anafilassi), sia implicato un meccanismo IgE-mediato (reazione di I tipo) od una attivazione diretta dei mastociti e dei basofili. In alcuni casi, inoltre, il rilascio di istamina da queste cellule è addirittura fenotipo-specifico ovvero possono essere attivati solo i basofili e non i mastociti^{6,7}. Molti farmaci possono comportarsi sia da allergeni (meccanismo IgE-mediato) sia da attivatori diretti delle cellule del sistema immunitario attraverso altri meccanismi

Tab. II. Farmaci oncologici responsabili di reazioni avverse.

Alta incidenza	Bassa incidenza
Asparaginasi, Derivati del platino, Pantani, Epidodofilotosine, Procarbazina	Dacarbazina, Metothrexate, Mitomicina C, Bleomicina, Clorambucil, Antraciline, Ciclofosfamide, Citarabina, Idrossiurea, Ifosfamide, Mecloretamina, Melfalan6-Mercaptopurina, Mitoxantrone, Pentostatina, Alcaloidi della vinca

(meccanismo non IgE-mediato)¹²⁻⁵. Ad esempio: la procarbazine è un farmaco antineoplastico che può dare reazioni avverse di tipo IgE- e non IgE-mediato. L'incidenza di reazioni allergiche IgE-mediate varia dal 6 al 18% dei soggetti trattati. Nella maggior parte dei casi la sintomatologia è solo cutanea (rush cutaneo ed orticaria) e non è necessario interrompere il trattamento. In rari casi però sono state descritte reazioni di tipo III con infiltrati polmonari di eosinofili scarsamente responsivi al trattamento con steroidi. In questi casi è controindicato il proseguimento della terapia⁸. Il metothrexate induce raramente reazioni IgE-mediate e più frequentemente reazioni da immunocomplessi con comparsa di vasculiti cutanee e polmonari^{5,8}. In rari casi sono state segnalate reazioni orticarioidi anche alla prima somministrazione del farmaco dovute verosimilmente a cross-reattività con altri farmaci citostatici oppure alla formazione di autoanticorpi indotti dal tumore stesso e cross-reagenti con il metothrexate⁸. Nei casi di reazioni lievi, la premedicazione con antistaminici può rendere possibile la continuazione della terapia.

Sono state descritte anche reazioni di "idiosincrasia", ad es. con oxaliplatino, caratterizzate da brividi, febbre, dolore addominale e diarrea. Questi sintomi si manifestano diverse ore dopo l'inizio dell'infusione in assenza di manifestazioni cutanee, broncospasmo ed ipotensione severa tipici di un meccanismo IgE-mediato. Tali reazioni sono dovute probabilmente al rilascio massivo di alcune citochine, come il TNF- α e l'IL-6, i cui livelli nel siero sono elevati nel corso di HSRs^{9,10}. In questi casi la premedicazione con steroidi ed antistaminici od il rallentamento dell'infusione possono evitarne la comparsa. Meno frequentemente si possono riscontrare reazioni ritardate⁸, reazioni di II tipo (es. trombocitopenia)¹¹ o da immunocomplessi di III tipo (es. orticaria vasculite)¹². I farmaci biologici, recentemente introdotti nella terapia antitumorale, hanno dato luogo a ripetute segnalazioni di reazioni avverse, soprattutto di tipo orticaria/angioedema ed anafilassi².

In ogni caso, è opportuno che nei presidi dove viene effettuata la terapia oncologica, siano presenti protocolli relativi alle procedure da attuare in caso di HSRs e che sia sempre disponibile un kit per le emergenze allergologiche (Tab. III)^{13,14}.

Diagnosi

Per porre diagnosi di HSR è importante che nel corso dell'anamnesi il medico indaghi circa la presenza di reazioni precedenti, il protocollo chemioterapico adottato (con particolare riferimento anche ai farmaci somministrati per evitare effetti collaterali, come antiemetici, eventuali conservanti o simpaticomimetici); l'uso contemporaneo di altre sostanze (ad esempio

Tab. III. Kit per le emergenze allergologiche.

- Adrenalina 1 mg fiale i.m.
- Soluzione fisiologica NaCl 0,09% 1 L
- 1 set per infusione endovenosa
- Metilprednisolone 20 mg fiale e.v.
- Clorfenamina 10 mg fiale e.v.
- Ranitidina 50 mg fiale e.v.
- Pallone di Ambu
- Ossigeno gassoso
- Orocannule per intubazione

materiali in latex o sterilizzati con disinfettanti); il tempo di insorgenza dei sintomi, le loro caratteristiche ed il trattamento della HSR. In alcuni casi, infatti, l'agente scatenante può non essere il principio attivo ma un agente veicolante, un eccipiente o un altro farmaco somministrato contemporaneamente alla chemioterapia^{12,8}. Inoltre, è importante distinguere tra l'effetto tossico, tipico del principio attivo, e le reazioni avverse che si possono verificare con diverse molecole anche all'interno della stessa classe. Le reazioni avverse ai farmaci oncologici possono dare una sintomatologia molto variabile da lieve a moderata (prurito, orticaria, eritema palmare, flushing, rush eritematoso, diarrea, edema, tachicardia, ipotensione od ipertensione), a severa (dolore toracico, broncospasmo e anafilassi). Nella Tabella IV vengono indicati i criteri comuni di tossicità forniti dal *National Cancer Institute*¹⁵.

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 ipersensibilità¹⁶⁻²⁰.

La desensibilizzazione

Tutte le procedure di desensibilizzazione devono essere eseguite preferibilmente da uno specialista in Allergologia e Immunologia Clinica ed in un ambiente ospedaliero. La desensibilizzazione deve essere praticata solo quando non è possibile sostituire il farmaco responsabile della reazione avversa. Al contrario di quanto avviene per le reazioni avverse a punture di imenotteri, la desensibilizzazione ai farmaci viene tuttora effettuata con criteri empirici in quanto mancano studi controllati. Attualmente, la maggior parte delle procedure di desensibilizzazione viene effettuata per gli antibiotici beta-lattamici, insulina ed ACTH sintetico¹. Nel caso degli antineoplastici sono disponibili diversi protocolli di desensibilizzazione

Tab. IV. Criteri Comuni di Tossicità del National Cancer Institute.

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

Da National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program ¹⁵, mod.

dimostratisi efficaci. In particolare, per i derivati del platino, è possibile la reintroduzione del farmaco a seguito della desensibilizzazione. Attualmente, le reazioni al cisplatino si sono ridotte, mentre è aumentata l'incidenza di reazioni al carboplatino per il suo maggiore impiego ^{11 21-24}. L'incidenza delle reazioni, aumenta con il numero delle infusioni ⁴⁻⁶. Tali reazioni insorgono, di solito, da pochi minuti a circa tre giorni dall'inizio della somministrazione del farmaco. La sintomatologia è variabile, da modeste reazioni cutanee fino allo shock anafilattico. In rari casi, sono

state descritte reazioni alla prima somministrazione dovute probabilmente alla liberazione diretta di amine vasoattive ²³. A differenza dei taxani, la premedicazione con steroidi ed antistaminici non è efficace nel prevenire le reazioni da ipersensibilità indotte da derivati del platino ²⁵⁻²⁷. Per quanto riguarda la cross-reattività tra le diverse molecole della famiglia, vi sono evidenze contrastanti. In alcuni soggetti allergici al carboplatino la sostituzione con oxaliplatino e cisplatino è stata ben tollerata ^{28 29}. Viceversa, è stato recentemente segnalato un caso di reazione grave al

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

Soluzione	Dose totale in ogni soluzione (mg)	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	

Riprodotta con il permesso degli autori 18.
* La somma delle dosi in Soluzione A, B e C equivale a 555 mg. 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

Tempo totale = 351 minuti (5,85 ore).
Riprodotta con il permesso degli autori ²⁰.

cisplatino somministrato ad un soggetto allergico al carboplatino che ha portato al decesso del paziente ³⁰. Esiste, pertanto, il rischio di cross-reattività tra le diverse molecole ed è opportuna un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio in caso di sostituzione di una molecola con un'altra della stessa categoria. Lee et al. propongono di estendere il protocollo riportato in Tabella V a tutti i farmaci antineoplastici, sottolineando che la desensibilizzazione sia possibile anche nelle reazioni avverse non IgE-mediate ¹⁷⁻¹⁸. Inoltre, Castells et al. hanno di recente dimostrato che tali protocolli di desensibilizzazione possono essere estesi anche ai farmaci biologici (Tab. VI) ²⁰.

I farmaci biologici

I farmaci biologici (anticorpi monoclonali, inibitori di tirosin chinasi, ecc.) sono agenti di ultima generazione che rappresentano una nuova frontiera nella terapia dei tumori. Gli anticorpi monoclonali umanizzati, come il cetuximab, causano reazioni da ipersensibilità severa in rari casi (incidenza < 3%) ³¹⁻³⁴. È stato dimostrato che questi farmaci possono, però, causare effetti avversi e problemi inaspettati: cardiotoxicità da trastuzumab ³⁵, sindrome veno-occlusiva epatica da gemtuzumab-ozogamicina ³¹, interstiziopatia polmonare da gefitinib ³². In questi casi, pertanto, può essere indicato effettuare una desensibilizzazione rapida. Il meccanismo della desensibilizzazione non è noto, così come a volte il meccanismo patogenetico che scatena le HSRs. Tuttavia, a seguito della desen-

sibilizzazione, l'efficacia terapeutica è comparabile a quella che si osserva in pazienti non sottoposti alla desensibilizzazione ³¹⁻³⁴.

La Premedicazione

In oncologia la premedicazione con steroidi ed anti-staminici (anti-H₁ e anti-H₂) prima dell'infusione del farmaco è molto diffusa. Essa riduce la comparsa di reazioni avverse, anche se talvolta non si è dimostrata sufficientemente efficace nel prevenirle. Sono stati descritti casi di HSRs all'oxaliplatino con reazioni di tipo immediato nonostante la premedicazione ²⁵⁻²⁷. Per quanto riguarda la premedicazione per i taxani, molti autori concordano con il seguente protocollo: desametasone 20 mg, difenidramina 50 mg e ranitidina 50 mg somministrati endovena 30 minuti prima dell'infusione ³⁶⁻³⁹.

Conclusioni

L'alta incidenza delle reazioni avverse a farmaci antineoplastici non giustifica la sospensione del trattamento a fronte delle nuove conoscenze in termini di desensibilizzazione rapida. Un'attenta analisi del rapporto rischio/beneficio, associato ad un accurato test diagnostico, deve sempre precedere una desensibilizzazione rapida o un eventuale test di esposizione con farmaco alternativo. La desensibilizzazione rapida può essere usata anche in trials clinici che spesso pos-

sono essere sospesi a causa di HSRs al farmaco. Tali accertamenti e procedure, potenzialmente rischiosi per il paziente, dovrebbero essere eseguiti in ambiente attrezzato con personale specializzato ed in grado di far fronte a eventuali emergenze. La premedicazione

e l'utilizzo della desensibilizzazione rapida permettono all'oncologo di continuare ad utilizzare un agente chemioterapico verso cui il paziente ha manifestato una HSR mantenendo, allo stesso tempo, l'efficacia antineoplastica del trattamento.

Bibliografia

- 1 SIAIC (Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Clinica). *Memorandum SIAIC sulla diagnosi di allergia/intolleranza a farmaci*. It J Allergy Clin Immunol 1998;8:573-5.
- 2 Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. *Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations*. Allergy 2003;58:854-63.
- 3 Lau PM, Stewart K, Dooley M. *The ten most common adverse drug reactions (ADRs) in oncology patients: do they matter to you?* Supportive Care in Cancer 2004;12:626-33.
- 4 Zanotti KM, Markman M. *Prevention and management of antineoplastic-induced hypersensitivity reactions*. Drug Saf 2001;24:767-79.
- 5 Shepherd GM. *Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs*. Clin Rev Allergy Immunol 2003;24:253-62.
- 6 Tonkia KS, Rubin P, Levin L. *Carboplatin hypersensitivity: case reports and review of the literature*. Eur J Cancer 1993;29A:1355-7.
- 7 Silesoratis S, Chikhale PJ. *Carboplatin hypersensitivity*. Int J Gynecol Cancer 2005;15:13-8.
- 8 Moliterni A, Zambetti M. *Danni da farmaci*. In: Bonadonna G, Robustelli Della Cuna G. *Medicina Oncologica*. Milano: Ed. Masson 1999, pp. 1543-4.
- 9 Santini D, Tonini G, Salerno A, Vincenzi B, Patti G, Battistoni F, et al. *Idiosyncratic reaction after oxaliplatin infusion*. Ann Oncol 2001;12:132-3.
- 10 Thomas RR, Quin MG, Schuler B, Grem JL. *Hypersensitivity and idiosyncratic reactions to oxaliplatin*. Cancer 2003;97:2301-7.
- 11 Maindrault-Goebel F, Andre T, Tournigand C, Louvet C, Perez-Staub N, Zeghib N, et al. *Allergic-type reactions to oxaliplatin: retrospective analysis of 42 patients*. Eur J Cancer 2005;41:2262-7.
- 12 Petit-Laurent F, Conroy T, Krakowski I, Barbaud A, Trechot P. *Delayed urticaria with oxaliplatin*. Gastroenterol Clin Biol 2000;24:851-2.
- 13 Marone G. (ed). *Reazioni Anafilattiche ed Anafilattoidi. Patogenesi, prevenzione, diagnosi e terapia*. Milano: Springer 1997.
- 14 Lieberman P, Kemp SF, Oppenheimer J, **INSERIRE ALTRI 3 AUTORE PRIMA DI "ET AL."**, et al. *The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter*. J Allergy Clin Immunol 2005;115:S483-S523.
- 15 National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. *Common terminology criteria for adverse events v3.0*. Disponibile su: <http://ctep.cancer.gov/reporting/cte.html>.
- 16 Zanotti KM, Kennedy AW, Belinson JL. *A simplified skin testing protocol for predicting hypersensitivity to carboplatin chemotherapy*. Gynecol Oncol 2000;76:241 (abstract).
- 17 Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. *Carboplatin hypersensitivity: a 6-h 12-step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions*. Gynecol Oncol 2004;95:370-6.
- 18 Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. *Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: Standard protocol effective in 57 patients for 255 courses*. Gynecol Oncol 2005;99:393-9.
- 19 Leguy-Seguin V, Jolimoy G, Coudert B, Pernot C, Dalac S, Vabres P, et al. *Diagnostic and predictive value of skin testing in platinum salt hypersensitivity*. J Allergy Clin Immunol 2007;119:726-30.
- 20 Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Ida Hsu F, Barrett NA, Hong DI, et al. *Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases*. J Allergy Clin Immunol. 2008;122:574-80.
- 21 Markman M, Kennedy A, Webster K, Elson P, Peterson G, Kulp B, et al. *Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin*. J Clin Oncol 1999;17:1141-5.
- 22 Lenz G, Hacer UT, Kern W, Schalhorn A, Hiddemann W. *Adverse reactions to oxaliplatin: a retrospective study of 25 patients treated in one institution*. Anticancer Drugs 2003;14:731-3.
- 23 Basu R, Ranjan Datta N. *Anaphylaxis to cisplatin following nine previous uncomplicated cycles*. In J Clin Oncol 2002;7:365-7.
- 24 Goldberg A, Confino-Cohen R, Fishman A, Beyth Y, Altaras M. *A modified, prolonged desensitization protocol in carboplatin allergy*. J Allergy Clin Immunol 1996;98:841-3.
- 25 Sthal M, Koster W, Wilke H. *Reaction after oxaliplatin-prevention with corticosteroids?* Ann Oncol 2001;12:874.
- 26 Polyzos A, Tsavaris N, Kosmas C, Arnaouti T, Kalahanis N, Tsigris C, et al. *Hypersensitivity reactions to carboplatin administration are common but not always severe: a 10 years experience*. Oncology 2001;61:129-33.
- 27 Gutierrez M, Pautier P, Lhommè C. *Replacement of carboplatin by oxaliplatin may be one solution for patients treated for ovarian carcinoma who are hypersensitive to carboplatin*. J Clin Oncol 2002;20:353.
- 28 Shlebak AA, Clark PI, Green JA. *Hypersensitivity and cross reactivity to cisplatin and analogues*. Chemoter Pharmacol 1995;35:349-51.
- 29 Robinson JB, Singh D, Bodurka-Bevers DC, Wharton JT, Gershenson DM, Wolf JK, et al. *Hypersensitivity reactions and the utility of oral and intravenous desensitization in patients with gynaecologic malignancies*. Gynecol Oncol 2001;82:550-8.
- 30 Dizon DS, Sabbatini PJ, Aghajaanian C, Hensley ML, Spriggs DR. *Analysis of patients with epithelial ovarian cancer or fallopian tube carcinoma retreated with cisplatin after the development of a carboplatin allergy*. Gynecol Oncol 2002;84:378-82.

- ³¹ Reinhardt D, Diekamp S, Fleischhack G, Corbacioglu C, Jürgens H, Dworzak M, et al. *Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) in children with refractory or relapsed acute myeloid leukaemia*. *Onkologie* 2004;27:269-72.
- ³² Lenz HJ. *Anti-EGFR mechanism of action: antitumor effect and underlying cause of adverse events*. *Oncology* 2006;20(Suppl 2):5-13.
- ³³ Lelong J, Duburque C, Fournier C, Colombel JF, Desreux P, Tonnel AB, et al. *Desensitisation to infliximab in patients with Crohn's disease*. *Rev Mal Respir* 2005;22:239-46.
- ³⁴ Stallmach A, Giese T, Schmidt C, Meuer SC, Zeuzem SS. *Severe anaphylactic reaction to infliximab: successful treatment with adalimumab - report of a case*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:627-30.
- ³⁵ Melamed J, Stahlman JE. *Rapid desensitization and rush immunotherapy to trastuzumab (Herceptin)*. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:813-4.
- ³⁶ Bookman MA, Kloth DD, Kover PE, Smolinski S, Ozols RF. *Short-course intravenous prophylaxis for paclitaxel-related hypersensitivity reactions*. *Annals of Oncology* 1997;8:611-4.
- ³⁷ Micha JP, Rettenmaier MA, Dillman R, Fraser P, Birk C, Brown JV. *Single-dose dexamethasone paclitaxel premedication*. *Gynecol Oncol* 1998;69:122-4.
- ³⁸ Markman M, Kennedy A, Webster K. *Paclitaxel associated hypersensitivity reactions. Experience of the gynecologic oncology program of the Cleveland Clinic Cancer Center*. *J Clin Oncol* 2000;18:102-5.
- ³⁹ Quock J, Dea G, Tanaka M, Gandara D, Lara P, Lau D. *Premedication strategy for weekly paclitaxel*. *Cancer Invest* 2002;20:666-72.