

# Dessensibilização a fármacos em oncologia: Experiência de um Serviço de Imunoalergologia

## *Drug desensitisation in oncology: The experience of an Immunoallergy Department*

Data de recepção / Received in: 09/12/2008

Data de aceitação / Accepted for publication in: 30/12/2008

Rev Port Imunoalergologia 2009; 17 (1): 57-74

Joana Caiado<sup>1</sup>, Tânia Rodrigues<sup>2</sup>, Elisa Pedro<sup>1</sup>, Luís Costa<sup>2</sup>, Manuel Pereira Barbosa<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Imunoalergologia / *Immunoallergy Department*. Hospital Santa Maria – Centro Hospitalar Lisboa Norte

<sup>2</sup> Serviço de Oncologia Médica / *Oncology Department*. Hospital Santa Maria – Centro Hospitalar Lisboa Norte

### RESUMO

**Introdução:** As reacções de hipersensibilidade (RHS) a citostáticos são relativamente frequentes, levando à suspensão de terapêuticas de primeira linha. Os grupos de fármacos mais frequentemente envolvidos em RHS são as platinas (mecanismo mediado por IgE) e os taxanos (mecanismo não imunológico). Os casos de RHS imediata podem ter indicação para dessensibilização, permitindo a reintrodução do fármaco. **Objectivo:** Descrever a experiência de um Serviço de Imunoalergologia na dessensibilização a fármacos antineoplásicos. **Métodos:** Revisão retrospectiva da casuística de doentes oncológicos dessensibilizados a fármacos antineoplásicos no Hospital de Dia de Imunoalergologia entre Julho e Novembro de 2008. Foram incluídos apenas doentes com RHS imediatas (< 24h). Nas RHS a platinas os doentes efectuaram testes cutâneos com esses fármacos. Foi aplicado o protocolo de dessensibilização do *Brigham and Women's Hospital*, utilizando três soluções com concentrações crescentes (diluição 1:100, 1:10 e 1:1) em doze passos sucessivos, durante cerca de 6 horas. **Resultados:** Neste período foram dessensibilizados 9 doentes (todos com reacção inicial variando entre moderada a grave) com fármacos do grupo das platinas (carboplatina: n=3; oxaliplatina: n=2; cisplatina: n=1) e taxanos (docetaxel: n=2, paclitaxel: n=1), tendo no total decorrido 24 dessensibilizações. Os testes com platinas foram positivos em todos os doentes (na doente da

cisplatina, só positivos às 3 horas). Durante as 24 dessensibilizações, ocorreram três reacções imediatas (carboplatina -1, oxaliplatina -1 e paclitaxel -1), todas de menor gravidade do que a inicial. A dessensibilização à cisplatina decorreu sem intercorrências, mas, tal como nos testes cutâneos, nessa doente ocorreu um exantema generalizado pruriginoso 3 horas após o final do procedimento. Todos os doentes atingiram a dose diária programada. Duas doentes suspenderam posteriormente o programa de dessensibilização (a doente com RHS à cisplatina e outra por progressão da doença). **Conclusões:** Na maioria dos casos, a dessensibilização permitiu reintroduzir com sucesso fármacos antineoplásicos em doentes com história prévia de RHS imediatas.

**Palavras-chave:** Citostáticos, dessensibilização a fármacos, platinas, reacções de hipersensibilidade, taxanos.

## ABSTRACT

**Background:** Hypersensitivity reactions (HSR) to chemotherapy agents are relatively frequent, leading to discontinuation of first line treatment. The more frequent drugs inducing HSR are the platins (IgE-mediated reactions) and taxanes (non-immunological reactions). Desensitisation may be indicated in the immediate HSR, allowing a safe reintroduction of the drug. **Aim:** To describe the experience of an immunoallergy department with desensitisation to chemotherapy agents. **Methods:** Retrospective review of charts of oncology patients desensitised in the Immunoallergy Day-Hospital, between July and November 2008. Only patients with immediate HSR (less than 24h) to chemotherapy agents were included. Skin tests to the culprit drug were performed in all patients with HSR to platins. We used the Brigham and Women's Hospital's protocol, composed of three solutions of different concentrations (1:100, 1:10 and 1:1 of the final target concentration) infused in 12 consecutive steps at increasing infusion rates over approximately 6 hours. **Results:** During this period, nine patients (all with moderate to severe immediate reactions) were desensitised to platins (carboplatin n = 3; oxaliplatin n = 2; cisplatin n = 1) and taxanes (docetaxel n = 2, paclitaxel n = 1), with a total of 24 desensitisation procedures. Skin tests to platins were all positive (in the cisplatin patient only positive at 3 hours). During the 24 desensitisations, 3 immediate HSR occurred (carboplatin n = 1, oxaliplatin n = 1 and paclitaxel n = 1), all milder than the initial HSR. Desensitisation to cisplatin did not have any reaction during the procedure but, as with the skin tests, in that patient a generalised pruritic exanthema occurred 3 hours later. All patients received their daily programmed dose. Two patients discontinued the desensitisation programme (the cisplatin patient and another patient due to progression of the oncological disease). **Conclusions:** In the majority of patients, desensitisation procedures allowed reintroduction of chemotherapy agents in patients with previous history of immediate HSR.

**Key-words:** Chemotherapy agents, hypersensitivity reactions, drug desensitisation, platins, taxanes.

## INTRODUÇÃO

**A**s reacções adversas a fármacos são genericamente classificadas em tipo A, mais comuns, previsíveis e dose-dependentes e tipo B, menos frequentes, imprevisíveis e dose-independentes), incluindo-se as RHS no último grupo<sup>1</sup>. As RHS são subdivididas em alérgicas, quando desencadeadas por um mecanismo imunológico, ou não alérgicas, quando este mecanismo não é identificado. As reacções alérgicas, podem ainda ser mediadas ou não por IgE<sup>2</sup>.

É aceite que qualquer fármaco pode potencialmente desencadear RHS. As reacções com fármacos antineoplásicos, nomeadamente citostáticos e anticorpos monoclonais, são relativamente comuns<sup>1,3,4</sup>.

De entre os citostáticos que mais frequentemente induzem RHS, cerca de 12-19% de reacções ocorrem com as platinas (carboplatina, oxaliplatina e, menos frequentemente, a cisplatina) e 5-45% com os taxanos, nomeadamente paclitaxel e docetaxel<sup>3</sup>.

Os mecanismos de hipersensibilidade a citostáticos são ainda objecto de controvérsia e dependem essencialmente do grupo de fármacos implicado. Pelo facto de a sensibilização aos citostáticos do grupo das platinas ocorrer preferencialmente após contacto recorrente com o fármaco, a reacção ser habitualmente imediata e os testes cutâneos se correlacionarem com a clínica, as RHS a este grupo terapêutico são classificadas como alérgicas mediadas por IgE<sup>5,6</sup>.

Já em relação aos taxanos, o facto de a reacção ocorrer habitualmente durante a 1.<sup>a</sup> ou 2.<sup>a</sup> exposições e nos primeiros minutos de perfusão do fármaco, é consistente com uma reacção de hipersensibilidade não imunologicamente mediada. De facto, não se conseguiu, até ao momento, identificar um mecanismo imunológico que possa estar na base destas reacções<sup>5,7,8</sup>.

Na ausência de uma alternativa terapêutica válida e eficaz, foram desenvolvidos protocolos de dessensibilização que permitem a reintrodução de alguns fármacos nas situações de reacções imediatas. Este facto é especialmente importante para os doentes oncológicos, uma vez que permite a manutenção de terapêuticas antineoplásicas de primeira linha.

## INTRODUCTION

**A**dverse drug reactions are generally classified as type A, the more common, predictable and dose-dependent, or type B, less common, unpredictable and dose-independent. Hypersensitivity reactions (HSR) fall into the second group<sup>1</sup>. HSR are subdivided into allergic (triggered by an immunological mechanism) or non-allergic (with an unidentified mechanism) reactions. Allergic reactions may or may not be IgE-mediated<sup>2</sup>. Any drug can potentially trigger a HSR. Reactions to cancer drugs, particularly chemotherapy agents and monoclonal antibodies, are fairly common<sup>1,3,4</sup>. Of the chemotherapy agents that more frequently cause HSR, approximately 12-19% of the reactions are with platins (carboplatin, oxaliplatin and, less often, cisplatin) and 5-45% to taxanes, namely paclitaxel and docetaxel<sup>3</sup>.

The hypersensitivity mechanisms to chemotherapy agents are still not completely understood and depend essentially on the class of drug in question. As sensitivity to platins usually occurs after recurrent contact with the drug, the reaction is usually immediate and the skin tests correlate with the clinical picture, HSR to this class of drugs are classified as IgE-mediated<sup>5,6</sup>.

HSR to taxanes usually occur during the first or second exposure and within the first few minutes of drug infusion, consistent with a non-immunological reaction. In fact, no immunological mechanism for these reactions has been identified to date<sup>5,7,8</sup>.

Desensitisation protocols allowing the reintroduction of some chemotherapy agents have been developed since there is no valid and effective alternative treatment. This is especially relevant for cancer patients who are thus able to continue their first line treatment.

## AIM

To describe the experience of an immunoallergy department with desensitisation to chemotherapy agents.

## OBJECTIVO

Descrever a experiência de um Serviço de Imunoalergologia na dessensibilização a fármacos antineoplásicos.

## MÉTODOS

Revisão retrospectiva da casuística de doentes oncológicos dessensibilizados a fármacos antineoplásicos no Hospital de Dia (HD) de Imunoalergologia entre Julho e Novembro de 2008.

Foram incluídos no programa de dessensibilização doentes com história de RHS imediata (< 24 horas) moderada a grave (de acordo com a classificação do *National Cancer Institute* (NCI)<sup>9</sup> – Quadro 1; são consideradas reacções ligeiras as de grau 1, moderadas as de grau 2 e 3, graves as de grau 4 e fatais as de grau 5) com fármacos antineoplásicos. Foram excluídos doentes com reacções tardias (> 24 horas), febre induzida pelo fármaco e reacções cutâneas exfoliativas,

## METHODS

A retrospective review of the clinical records of oncology patients desensitised in the Immunoallergology Day-Hospital, between July and November 2008, was made.

Only patients with moderate to severe immediate HSR (<24h) to chemotherapy agents were included. The classification was made following the National Cancer Institute (NCI)<sup>9</sup> guidelines (Table 1), with grade 1 reactions to cancer drugs considered mild; 2 and 3 moderate; 4 severe; and 5 fatal. Patients with late reactions (>24h), drug-induced fever and exfoliate skin reactions (such as erythema multiforme minor, Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrosis)<sup>10</sup> were excluded.

Patients with drug HSR to platins underwent skin-prick tests to non-diluted drug solution (1:1). If these tests were negative, intradermal skin tests were performed with the non-irritant solutions reported in the literature (0.1, 1 and

**Quadro 1.** Classificação das RHS, de acordo com o NCI

Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Flushing ou rash local e transitório;</li> <li>– Febre induzida pelo fármaco (&lt; 38.°C)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Flushing;</li> <li>– Rash;</li> <li>– Urticária;</li> <li>– Dispneia;</li> <li>– Febre induzida pelo fármaco (≥ 38.°C)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Broncospasmo c/ ou s/ urticária;</li> <li>– Necessidade de terapêutica parentérica;</li> <li>– Angioedema;</li> <li>– Hipotensão</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Anafilaxia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Morte</li> </ul>

**Table 1.** HSR classified in line with the NCI

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Local and transitory flushing or rash;</li> <li>– Drug-induced fever (&lt; 38.°C)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Flushing;</li> <li>– Rash;</li> <li>– Urticaria;</li> <li>– Dyspnoea;</li> <li>– Drug-induced fever (≥ 38.°C)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Bronchospasm w/wo urticaria;</li> <li>– Need for parenteral therapy;</li> <li>– Angiooedema;</li> <li>– Hypotension</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Anaphylaxis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Death</li> </ul>

como são exemplos o eritema multiforme *minor*, síndrome de Stevens-Johnson ou necrose epidérmica tóxica<sup>10</sup>.

Os doentes com RHS a fármacos do grupo das platinas foram submetidos a testes cutâneos em picada com a solução do fármaco não diluído (1:1). No caso de estes serem negativos, efectuaram testes intradérmicos com as diluições não irritantes descritas na literatura, que são 0,1, 1 e 10 (1:1) mg/ml para a carboplatina, 0,5 e 5 (1:1) mg/ml para a oxaliplatin e 0,1 e 1 (1:1) mg/ml para a cisplatina<sup>11</sup>.

10 (1:1) mg/ml for carboplatin, 0.5 – 5 (1:1) mg/ml for oxaliplatin and 0.1 – 1 (1:1) mg/ml for cisplatin<sup>11</sup>).

The desensitisation procedures took place in the Immunoallergy Day-Hospital and were always accompanied by a physician and at least one nurse. The standard protocol used was based on that proposed by the Brigham and Women's Hospital Allergy Department<sup>5</sup>. Three solutions with different concentrations (A (X/100), B (X/10) and C (X), with X the non-diluted

Nome do fármaco:		CARBOPLATINA				
Dose total (mg)		392,0				
Volume por balão (ml)		250				
Volume máximo de infusão (ml/h)		80				
Cálculo da concentração final (mg/ml)		1,568				
Tempo total da infusão (minutos)		187,5				
						mg por balão
Solução 1	250	ml	0,016	mg/ml		3,920
Solução 2	250	ml	0,157	mg/ml		39,200
Solução 3	250	ml	1,556	mg/ml		388,915
Passo	Solução	Velocidade de infusão (ml/h)	Tempo (min)	Volume infundido por passo (ml)	Dose administrada por passo (mg)	Dose cumulativa (mg)
1	1	2,0	15	0,50	0,0078	0,0078
2	1	5,0	15	1,25	0,0196	0,0274
3	1	10,0	15	2,50	0,0392	0,0666
4	1	20,0	15	5,00	0,0784	0,1450
5	2	5,0	15	1,25	0,1960	0,3410
6	2	10,0	15	2,50	0,3920	0,7330
7	2	20,0	15	5,00	0,7840	1,5170
8	2	40,0	15	10,00	1,5680	3,0850
9	3	10,0	15	2,50	3,8891	6,9742
10	3	20,0	15	5,00	7,7783	14,7525
11	3	40,0	15	10,00	15,5566	30,3091
12	3	80,0	174,375	232,50	361,6909	392,0000
Tempo total (minutos) =			339,375	= 5,66 h		

Figura 1. Exemplo de protocolo de dessensibilização (referente à doente 3)

Drug: <b>CARBOPLATIN</b>						
<b>Total dose (mg)</b>				392,0		
<b>Volume per balloon (ml)</b>				250		
<b>Maximum infusion volume (ml/h)</b>				80		
<b>Final concentration calculation (mg/ml)</b>				1,568		
<b>Final infusion time (minutes)</b>				187,5		
						<b>mg per balloon</b>
<b>Solution 1</b>	250	ml	0.016	mg/ml		3.920
<b>Solution 2</b>	250	ml	0.157	mg/ml		39.200
<b>Solution 3</b>	250	ml	1.556	mg/ml		388.915
Step	Solution	Infusion rate (ml/h)	Time (min)	Volume infused per step (ml)	Dose administered per step (mg)	Cumulative dose (mg)
1	1	2.0	15	0.50	0.0078	0.0078
2	1	5.0	15	1.25	0.0196	0.0274
3	1	10.0	15	2.50	0.0392	0.0666
4	1	20.0	15	5.00	0.0784	0.1450
5	2	5.0	15	1.25	0.1960	0.3410
6	2	10.0	15	2.50	0.3920	0.7330
7	2	20.0	15	5.00	0.7840	1.5170
8	2	40.0	15	10.00	1.5680	3.0850
9	3	10.0	15	2.50	3.8891	6.9742
10	3	20.0	15	5.00	7.7783	14.7525
11	3	40.0	15	10.00	15.5566	30.3091
12	3	80.0	174.375	232.50	361.6909	392.0000
Total time (minutes) =			339.375	= 5.66 h		

Figure 1. An example of a desensitisation protocol (patient 3)

As dessensibilizações decorreram no HD de Imunoalergologia com a presença física do médico e de pelo menos um enfermeiro. O protocolo *standard* de dessensibilização adoptado baseia-se no proposto pelo Serviço de Alergologia do *Brigham and Women's Hospital*<sup>5</sup>. Consiste na administração gradual de três soluções: solução A (X/100), solução B (X/10) e solução C (X), sendo X a concentração do fármaco na forma não diluída. A administração faz-se em 12 passos com aumentos suces-

drug concentration) were gradually infused in 12 consecutive steps administered at increasing infusion rates every 15 minutes. Solution A is infused over the first hour, B over the second and C over the rest of the time. Figure 1 shows the progression of the infusion rate, using one patient's protocol as an example. The total infusion of the chemotherapy agent lasted approximately 6 hours.

sivos da velocidade de perfusão a cada 15 minutos: na primeira hora é perfundida a solução A, na segunda hora a solução B, sendo a solução C infundida durante o restante período de tempo. Apresenta-se na Figura 1 a sequência de progressão da velocidade de infusão, dando como exemplo o protocolo utilizado num dos doentes. A perfusão total do agente de quimioterapia (QT) tem a duração aproximada de 6 horas.

Em geral, faz-se pré-medicação com anti-histamínico H1 (clemastina), H2 (ranitidina) e um ansiolítico (lorazepam), mantendo a pré-medicação proposta pela oncologia, que varia de acordo com os vários fármacos e/ou protocolos utilizados. De salientar que esta pré-medicação já está incluída, por rotina, em alguns protocolos de perfusão de citostáticos, em especial dos taxanes.

No caso de ocorrência de RHS durante a dessensibilização, os doentes são tratados de acordo com a apresentação clínica (Quadro 2).

Usually pre-medication with an H1 anti-histamine (clemastine), H2 anti-histamine (ranitidine) and a hypnotic-sedative (lorazepam) is administered maintaining the pre-medication proposed by oncology, according to the drug or the protocol used. This pre-medication is routine in some chemotherapy agent infusion protocols, particularly taxanes.

If an HSR occurred during desensitisation, patients were treated according to the clinical presentation (Table 2).

## RESULTS

Nine patients meeting the above criteria, with a history of immediate moderate to severe HSR during infusion of chemotherapy agents (platins and taxanes), for whom

**Quadro 2.** Terapêutica das RHS

Tipo de reacção	Tratamento da reacção
Prurido Flushing Eritema localizado	<b>Parar a infusão</b> Clemastina 1 F ev ou hidroxizina 25 mg oral Considerar AAS e/ou montelucaste se o <i>flushing</i> for a manifestação principal
Urticária e/ou angioedema	<b>Parar a infusão</b> Clemastina 1 F ev e ranitidina 50 mg ev Metilprednisolona 40 mg ev nos quadros mais graves
Dispneia Opressão torácica Dessaturação de O <sub>2</sub>	<b>Parar a infusão</b> Salbutamol 4 <i>puffs</i> em câmara expansora ou em nebulização (0,5 cc) se houver dessaturação com Sat O <sub>2</sub> <95% Suplementação de O <sub>2</sub> por máscara ou óculos nasais para manter SatO <sub>2</sub> >95% Metilprednisolona 40 mg ev
Queixas gastrintestinais (epigastria, dor abdominal)	<b>Parar a infusão</b> Ranitidina 50 mg ev Metilprednisolona 40 mg ev
Dor torácica ou lombar	<b>Parar a infusão</b> Metilprednisolona 40 mg ev
Hipotensão Sensação de aperto laríngeo Edema da glote	<b>Parar a infusão</b> Epinefrina (ampola 1:1000) 0,5 cc intramuscular na face anterior da coxa
Ansiedade	Lorazepam 1 mg



**Table 2.** HSR treatment

Type of reaction	Treatment of reaction
Pruritus Flushing Localised erythema	<b>Stop infusion</b> Clemastine 1 F iv or hydroxyzin 25 mg oral Consider AAS and/or montelukast if flushing is the main symptom
Urticaria and/or angioedema	<b>Stop infusion</b> Clemastine 1 F iv and ranitidine 50 mg iv Methylprednisolone 40 mg iv if more severe
Dyspnoea Tightness of the chest O <sub>2</sub> desaturation	<b>Stop infusion</b> Salbutamol 4 puffs in a volume spacer or nebulisation (0.5 cc) if desaturation with Sat O <sub>2</sub> <95% Supplementary O <sub>2</sub> via mask or nasal canulae to keep Sat O <sub>2</sub> >95% Methylprednisolone 40 mg iv
Gastrointestinal complaints (epigastralgia, abdominal pain)	<b>Stop infusion</b> Ranitidine 50 mg iv Methylprednisolone 40 mg iv
Thoracic or lumbar pain	<b>Stop infusion</b> Methylprednisolone 40 mg iv
Hypotension 'Closing of the larynx' Oedema of the glottis	<b>Stop infusion</b> Epinephrine (ampoule 1:1000) 0.5 cc intramuscular in the anterior aspect of the thigh
Anxiety	Lorazepam 1 mg

## RESULTADOS

Com base nos critérios referidos, foram incluídos nove doentes com história de RHS imediata moderada a grave durante a perfusão de terapêuticas citostáticas (platinas e taxanos), com indicação para manter essa linha terapêutica por ausência de alternativa igualmente eficaz. Foram assim propostos para dessensibilização.

Dos doentes com RHS às platinas foram incluídos três para dessensibilização à carboplatina, dois à oxaliplatina e um à cisplatina. Foram ainda incluídos três doentes com RHS aos taxanos, dois para dessensibilização ao docetaxel e um ao paclitaxel (Quadro 3).

Oito dos nove doentes, 89%, eram do sexo feminino. A mediana de idades era de 53 anos, com um mínimo de 27 e máximo de 63.

continuation of this treatment was indicated due to lack of an equally effective alternative treatment, were included for desensitisation. The patients with HSR to platins included three to carboplatin, two to oxaliplatin and one to cisplatin. Three patients had HSR to taxanes; two to docetaxel and one to paclitaxel (Table 3).

Eight of the nine patients (89%) were female. The mean age was 53 years, (range: 27 – 63 years).

Table III shows that the patients desensitised to platins, carboplatin, oxaliplatin and cisplatin underwent skin tests according to the dilutions proposed in the literature<sup>11</sup> and all were positive.

There were a total of 24 desensitisation procedures, during the period in question. Three immediate HSR occurred in patients 1, 4 and 9. Patients 1 and 4 had mild local cutaneous reactions. Patient 9 reported mild lumbar



Como se pode observar no Quadro 3, os doentes des-sensibilizados a platinas, carboplatina, oxaliplatina e cisplati-na efectuaram testes cutâneos de acordo com as diluições propostas na literatura<sup>11</sup>, que em todos foram positivos.

Foram efectuadas 24 dessensibilizações no total durante o período mencionado. Destas 24, em três ocorreram RHS (doentes 1, 4 e 9). Nas doentes 1 e 4 foram reacções cutâ-

region pain, milder than the one observed in the initial HSR and which disappeared when the infusion was temporarily stopped. The protocol was adapted in these three patients; clemastine and methylprednisolone were given as pre-medication in the subsequent desensitisations, immediately before the step which had provoked the reaction, without any more reactions.

**Quadro 3.** Características dos doentes e reacções durante a dessensibilização

	Sexo; Idade Neoplasia	Fármaco	Reacção inicial	Testes Cutâneos	N.º ciclos dessensib./ total	Reacções durante dessensib.	Resposta clínica
1	F; 63 Ovário	Carboplatina	Choque anafiláctico (8.º ciclo)	Positivos 0,1 mg/ml (1:100) (ID**)	3 / 12	Flushing facial+ prurido/ eritema palmar (1.ª dessensibilização)	Estabilidade clínica Sem metástases ↓ CA 125
2	F; 63 Ovário	Carboplatina	Prurido palmar + rash generalizado + dispneia (15.º ciclo)	Positivos 1 mg/ml (1:10) (ID**)	3 / 19	∅	Interrupção da QT por progressão da dça (↑ CA 125)
3	F; 55† Ovário	Carboplatina	Urticária das mãos e obstrução nasal (9.º ciclo)	Positivos 1 mg/ml (1:10) (ID**)	1 / 12	∅	Em seguimento
4	F; 51 Cólon	Oxaliplatina	Rash + dispneia + opressão torácica (8.º ciclo)	Positivos 5 mg/ml (1:1) (ID**)	4 / 12	Prurido e eritema palmar (1.ª dessensibilização)	Estabilidade clínica Sem metástases
5	M; 53† Cólon	Oxaliplatina	Urticária generalizada (6.º ciclo)	Positivos 0,5 mg/ml (1:10) (ID**)	3 / 12	∅	Em seguimento
6	F; 50 Colo do útero	Cisplatina	Exantema generalizado (tardio no 2.º ciclo e imediato no 3.º)	Positivos 0,1 mg/ml (1:10) ID** (às 3 horas)	1 / 6	∅ (exantema 3 h após o fim da dessensibilização)	Suspendeu dessensibilização
7	F; 27 Mama	Docetaxel	Rash generalizado + Flushing facial + dispneia (1.º e 2.º ciclos)	NE*	4 / 6	∅	Estabilidade clínica; aguarda reconstrução mamária
8	F; 40 Mama	Docetaxel	Rash generalizado + opressão torácica e mal-estar geral (3.º ciclo)	NE*	1 / 4	∅	Em seguimento
9	F; 56 Ovário	Paclitaxel	Rash generalizado + lombalgia intensa + dispneia (c/ ↓ SatO <sub>2</sub> ) (1.º e 2.º ciclos)	NE*	4 / 6	Dor lombar muito ligeira na 1.ª dessensibilização	Estabilidade clínica Sem metástases ↓ CA 125

F: sexo feminino, M: sexo masculino; † Ainda incluídos em programa de dessensibilização; \* Não efectuados; \*\* ID: testes intradérmicos.

**Table 3.** Patient characteristics and reactions during desensitisation

	Gender; Age Neoplasia	Drug	Initial reaction	Skin tests	No. cycles / total desensit.	Reactions during desensit.	Clinical response
1	F; 63 Ovary	Carboplatin	Anaphylactic shock (8 <sup>th</sup> cycle)	Positive 0.1 mg/ml (1:100) (ID <sup>**</sup> )	3 / 12	Facial flushing + itching/ itchy palms (1 <sup>st</sup> desensitisation)	Clinically stable No metastasis ↓ CA 125
2	F; 63 Ovary	Carboplatin	Itchy palms + generalised rash + dyspnoea (15 <sup>th</sup> cycle)	Positive 1 mg/ml (1:10) (ID <sup>**</sup> )	3 / 19	∅	Chemotherapy suspended due to disease progression (↑ CA 125)
3	F; 55† Ovary	Carboplatin	Urticaria of the hands and nasal obstruction (9 <sup>th</sup> cycle)	Positive 1 mg/ml (1:10) (ID <sup>**</sup> )	1 / 12	∅	In follow up
4	F; 51 Colon	Oxaliplatin	Rash + dyspnoea + tightness of the chest (8 <sup>th</sup> cycle)	Positive 5 mg/ml (1:1) (ID <sup>**</sup> )	4 / 12	Itching and itchy palms (1 <sup>st</sup> desensitisation)	Clinically stable No metastasis
5	M; 53† Colon	Oxaliplatin	Generalised urticaria (6 <sup>th</sup> cycle)	Positive 0.5 mg/ml (1:10) (ID <sup>**</sup> )	3 / 12	∅	In follow up
6	F; 50 Neck of uterus	Cisplatin	Generalised rash (late in 2 <sup>nd</sup> cycle and immediate in 3 <sup>rd</sup> )	Positive 0.1 mg/ml (1:10) ID <sup>**</sup> (at 3 hours)	1 / 6	∅ (Rash 3 hrs following desensitisation)	Desensitisation suspended
7	F; 27 Breast	Docetaxel	Generalised rash + facial flushing + dyspnoea (1 <sup>st</sup> and 2 <sup>nd</sup> cycles)	NE*	4 / 6	∅	Clinically stable; awaiting breast reconstruction
8	F; 40 Breast	Docetaxel	Generalised rash + tightness of the chest and general lack of well-being (3 <sup>rd</sup> cycle)	NE*	1 / 4	∅	In follow up
9	F; 56 Ovary	Paclitaxel	Generalised rash + intense lumbar pain + dyspnoea (↓ O <sub>2</sub> saturation) (1 <sup>st</sup> and 2 <sup>nd</sup> cycles)	NE*	4 / 6	Mild lumbar pain at 1 <sup>st</sup> desensitisation	Clinically stable No metastasis ↓ CA 125

F: female, M: male; † still in desensitisation programme; \* Not performed; \*\* ID: intradermal tests.

neas locais ligeiras. A doente nove referiu dor lombar ligeira, de intensidade inferior à da reacção inicial e que cedeu à interrupção transitória da infusão. Nestas três doentes foi efectuada uma adaptação ao protocolo, usando pré-medicação com clemastina e metilprednisolona nas dessensibilizações seguintes, imediatamente antes do passo no qual os doentes tinham reagido, não tendo ocorrido mais reacções.

All patients finished desensitisation and received their daily programmed dose. Only patient 2 did not finish the expected cycles due to progression of the oncological disease with increased ovarian tumor marker Cancer Antigen 125, and the patient was proposed for second line treatment.

Patient 6 had a reaction to cisplatin and was a case apart. She had cancer of the uterine cervix and was on

Todos os doentes concluíram a dessensibilização e atingiram a dose diária programada. Apenas a doente 2 não concluiu os ciclos previstos por se ter verificado progressão da doença com subida do marcador tumoral do ovário, CA 125, tendo sido proposta para terapêutica de segunda linha.

A doente 6, com reacção à cisplatina, foi um caso particular. Tratava-se de uma doente com neoplasia do colo do útero sob terapêutica primária com cisplatina e radioterapia, que cerca de dois dias após a segunda perfusão de cisplatina teve uma reacção de exantema maculopapular generalizado com necessidade de recorrer ao hospital para terapêutica parentérica. Na terceira perfusão teve reacção idêntica, mas imediatamente após o final da perfusão, pelo que foi referenciada ao nosso serviço. Efectuou testes cutâneos que foram negativos aos 20 minutos, e positivos às 3 horas, com pápulas pruriginosas com cerca de 25 mm de diâmetro médio (nas concentrações de 0,1 e 1mg/ml, nos testes intradérmicos). Apesar desta reactividade cutânea mais tardia, a doente foi proposta para dessensibilização por ter tido uma reacção imediata na terceira perfusão. A dessensibilização decorreu sem intercorrências mas cerca de 3 horas após o final do procedimento, tal como aconteceu com os testes, desenvolveu um quadro cutâneo idêntico ao inicial, embora de menor intensidade. Esta doente suspendeu o programa de dessensibilização, mas, dado o potencial curativo desta terapêutica, decidiu-se reintroduzir o fármaco com administração de clemastina, metilprednisolona e ranitidina no início e no final da infusão, não tendo ocorrido mais reacções.

É interessante referir que a doente 3, apesar de inicialmente sem evidência de RHS, tinha efectuado os testes cutâneos com carboplatina após o 6.º ciclo deste fármaco, como preconizado por alguns autores, dado o seu elevado valor preditivo positivo<sup>12,13</sup>, tendo estes sido negativos. Contudo, após dois ciclos adicionais, a doente sensibilizou-se, tendo tido, durante a perfusão do 9.º ciclo, uma reacção de urticária das mãos e obstrução nasal. Repetiu os testes cutâneos, tendo agora sido positivos na concentração de 1mg/ml, ou seja, na diluição 1:10. Esta doente foi então proposta para dessensibilização, tendo a primeira decorrido sem quaisquer intercorrências.

primary treatment with cisplatin and radiotherapy. Approximately 2 days following the second infusion of cisplatin, she had a generalised maculo-papular exanthema and she required hospital care for parenteral therapy. With the third infusion, the patient had an identical reaction immediately following the end of the infusion and she was referred to our Department. Skin tests were negative at 20 minutes but positive at 3 hours, with pruritic wheals with a 25 mm mean diameter (at concentrations of 0.1 and 1mg/ml in intradermal tests). Despite this late skin reaction, the patient was proposed for desensitisation because the reaction with the third infusion was an immediate one. Desensitisation progressed without incidents but approximately 3 hours following the end of the infusion, just as in the tests, the patient experienced an identical, although milder, skin reaction. This patient discontinued the desensitisation programme but, given the curative potential of this treatment, it was decided to reintroduce the drug with administration of clemastine, methylprednisolone and ranitidine at the beginning and end of the infusion, without any further reactions.

Interestingly, patient 3, while initially exhibiting no evidence of HSR, underwent skin tests to carboplatin after the 6<sup>th</sup> carboplatin cycle, as suggested by several authors due to its high predictive positive value<sup>12,13</sup>. These were negative, but after 2 additional cycles, the patient developed sensitivity and, during the 9<sup>th</sup> infusion, urticaria of the hands and nasal obstruction appeared. Repeated skin tests were now positive at 1mg/ml (1:10 dilution). The patient was then referred for desensitisation and the first procedure produced no adverse occurrences.

## DISCUSSION

HSR to chemotherapy agents are relatively common. The more frequent drugs inducing HSR are the platins

## DISCUSSÃO

As RHS são relativamente frequentes em contexto de perfusão de citostáticos, nomeadamente platinas e taxanos. A abordagem clínica após uma reacção de hipersensibilidade tem sido limitada à interrupção da terapêutica, tratamento imediato da reacção e evicção do fármaco implicado, assim como de todos aqueles que, reconhecida ou potencialmente, tenham reacção cruzada com esse fármaco<sup>4</sup>. Na ausência de alternativas válidas, a dessensibilização permite que doentes com história de RHS não tenham de suspender a terapêutica e possam reintroduzir o fármaco com maior segurança. Dado que o procedimento de dessensibilização apenas induz um estado de “tolerância” temporária (de alguns dias), no caso específico dos citostáticos os doentes terão de efectuar todos os ciclos subsequentes com o fármaco implicado através deste método.

Foram já desenvolvidos vários protocolos de dessensibilização com citostáticos em diferentes centros de Imunoalergologia, quer na Europa quer nos Estados Unidos da América, os quais variam de horas a dias.

É genericamente aceite que, independentemente dos mecanismos envolvidos na dessensibilização, a ausência de sintomatologia clínica após contacto com um alérgénio pode ser conseguida através da administração progressiva de doses subóptimas do alérgénio, neste caso um fármaco, levando a que os mastócitos/basófilos entrem em período refractário, evitando assim a desgranulação e consequente libertação de mediadores<sup>14</sup>. Muito pouco é conhecido relativamente aos mecanismos subjacentes à dessensibilização das RHS a fármacos, nomeadamente as bases celulares, os alvos moleculares envolvidos, ou o tempo necessário para a indução de tolerância, ainda que temporária<sup>14</sup>. Vários autores têm tentado identificar os alvos/mecanismos de indução de tolerância através de testes *in vitro*.

Experiências com mastócitos peritoneais de ratinho, apontam para que um dos mecanismos responsáveis pela diminuição de resposta celular a doses subóptimas dos fármacos envolva a internalização pelos mastócitos das IgE de superfície<sup>15</sup> ou dos próprios receptores<sup>16</sup>, não permitindo a sua liga-

and taxanes. The clinical approach following an HSR has been discontinuation of treatment, immediate treatment of the reaction and avoidance of the trigger drug as well as those with known or potential cross-reactivity with that drug<sup>4</sup>. In the absence of valid alternatives, desensitisation allows HSR patients not to discontinue treatment, with a safe reintroduction of the drug. Desensitisation induces only temporary tolerance (lasting days) and, in cases of chemotherapy drugs, patients have to undergo drug desensitisation using this method in each of the following treatment cycles. There are already several desensitisation protocols to chemotherapy drugs used at different allergology centres throughout Europe and the US, varying from hours to days.

It is generally accepted that, irrespective of the mechanisms involved in desensitisation, the lack of clinical symptoms following contact with an allergen can be accomplished by progressively administering sub-optimal doses of the allergen, in this case a drug. This leads the mast cells/basophils into a refractory period, thus avoiding degranulation and the consequent release of mediators<sup>14</sup>. Little is known about the underlying mechanisms of HSR desensitisation, particularly the cellular basis, the molecular targets involved or the time needed to induce tolerance, albeit temporary<sup>14</sup>. Several authors have attempted to identify tolerance induction targets/mechanisms using *in vitro* tests.

Experiments with mouse peritoneal mast cells show that one of the mechanisms responsible for a decreased cell response to sub-optimal doses of drugs involves the internalisation of surface IgE<sup>15</sup> or of IgE receptors themselves<sup>16</sup> by mast cells, not allowing them to bind to the allergen. A culture of mouse medullar mast cells showed that STAT6 (signal transducer and activator of transcription 6) is a key target-molecule in desensitisation to IgE-mediated allergic reactions to drugs, as this molecule is needed for mast cells to

ção ao alérgico. Através de cultura de mastócitos de medula de rato, verificou-se também que o STAT6 (sinal de transdução e activação de transcrição 6) é uma molécula-alvo chave na dessensibilização das reacções alérgicas a fármacos mediadas por IgE, uma vez que esta molécula é necessária para os mastócitos atingirem o estado de não respondedores<sup>14</sup>. Kepley CL<sup>17</sup> e MacGlashan e colaboradores<sup>18</sup> propõem também que, após dessensibilização, a diminuição da proteína cinase da tirosina Syk contribui para a manutenção do estado de quiescência dos receptores de alta afinidade para a IgE (FcεRI), não permitindo a ligação ao alérgico e mantendo assim os mastócitos/basófilos em estado refractário.

Todas estas propostas podem explicar a indução de tolerância relativamente aos fármacos em que está descrito um mecanismo mediado por IgE, como é o caso das platinas. Não explicam, no entanto, os mecanismos subjacentes à diminuição da sintomatologia após dessensibilização aos taxanos, reacção reconhecidamente não alérgica<sup>5</sup>.

Até aos anos 90, verificava-se uma alta incidência de RHS durante a perfusão dos taxanos, que diminuiu para menos de 10% após inclusão, nos protocolos oncológicos, de pré-medicação com anti-histamínicos H1 e H2 e corticosteróides sistémicos<sup>19</sup>. No entanto, mesmo após a implementação de pré-medicação e diminuição da velocidade de infusão, continuaram a verificar-se reacções, especialmente com o paclitaxel, pelo que se tornou necessário descontinuar a perfusão com estes fármacos. Um dos factores frequentemente associados à reacção provocada pelo paclitaxel é a desgranulação directa de mastócitos pelo solvente (Cremophor®) utilizado para aumentar a solubilidade do fármaco, o que não explica, no entanto, a reacção ao docetaxel, que não possui este constituinte na sua composição. Tem-se verificado que não há vantagens na substituição de um taxano pelo outro, uma vez que se observam RHS com o outro fármaco em mais de 50% das substituições. Esta reactividade cruzada contradiz a hipótese do solvente como único factor etiológico da hipersensibilidade, admitindo-se que haja uma fracção comum aos dois fármacos responsável por este fenómeno<sup>20</sup>.

become non-responders<sup>14</sup>. Kepley CL<sup>17</sup> and MacGlashan et al<sup>18</sup> suggest that after desensitisation, reduced protein-tyrosine kinase syk contributes to maintain the quiescent state of the receptors with high affinity for IgE (FcεRI), not allowing binding to the allergen and thus maintaining the mast cells/basophils in refractory state.

All these hypotheses could explain the induction of tolerance to drugs in which an IgE-mediated mechanism is described, as in platinins. They do not explain, however, the mechanisms underlying reduced symptomatology seen following desensitisation to taxanes, a reaction known to be non-allergic<sup>5</sup>.

Until the 1990s, a high rate of HSR was seen during taxane infusion. This decreased to less than 10% once pre-medication with H1 and H2 anti-histamines and systemic corticosteroids became part of the oncology protocols<sup>19</sup>. Even after pre-medication was implemented and infusion rate decreased, reactions were still seen, especially to paclitaxel, making it necessary to discontinue treatment with these drugs. One factor frequently associated with reactions to paclitaxel is the direct degranulation of mast cells by the solvent (Cremophor®) used to enhance the drug's solubility. This does not explain, however, the reaction to docetaxel, a drug which does not contain that component. No advantages have been found in switching taxanes, because HSR to the other drug have been seen in over 50% of the changeovers. This cross-reactivity contradicts the hypothesis of the solvent being the only trigger of hypersensitivity, which suggests the presence of a common fraction in the two drugs responsible for this phenomenon<sup>20</sup>.

With respect to platinins, sensitivity usually occurs after repeated intermittent contact with the drug. This is particularly the case in patients with ovarian cancer. These patients undergo first line curative/adjunct treatment consisting of bouts of 6 cycles of carboplatin and paclitaxel, after which the majority enter clini-



Em relação às platinas, a sensibilização ocorre habitualmente após contacto repetido e intermitente com o fármaco. Isto é especialmente verdade nos doentes com neoplasia do ovário. Estes doentes efectuem terapêutica de primeira linha com intuito curativo/adjuvante que consiste em cursos de 6 ciclos de carboplatina e paclitaxel, após os quais a maioria entra em remissão clínica. No entanto, pela sua administração repetida e intermitente, algumas doentes sensibilizam-se à carboplatina após os seis ciclos. Em caso de recorrência da neoplasia, há indicação para retomarem a terapêutica de primeira linha com esse fármaco, verificando-se nas primeiras perfusões, frequentemente entre os 7.º e os 8.º ciclos, maior incidência de reacções de hipersensibilidade em doentes previamente sensibilizadas<sup>21</sup>. Ao contrário dos taxanos, em que se observou uma grande diminuição da incidência de RHS após implementação de pré-medicação com anti-histamínicos, estes não se mostraram tão úteis com as platinas, havendo recorrência da reacção em cerca de 50% dos doentes<sup>4</sup>. Por esta razão, não está preconizada pré-medicação em esquemas isolados com platinas<sup>3,4,6</sup>.

A apresentação clínica das RHS com platinas, à semelhança de outros fármacos, em que a reacção alérgica mediada por IgE tem sido descrita, é habitualmente uma reacção imediata, ocorrendo ainda durante a perfusão, e pode ir desde *flushing* facial a choque anafilático, passando por angioedema, urticária generalizada ou dispneia<sup>4,5,6,21</sup>. Já em relação aos taxanos, apesar de a apresentação clínica ser semelhante à das platinas, há sintomas e sinais mais frequentemente associados a estes fármacos, nomeadamente *flushing*, dor torácica, com ou sem dispneia, e dor lombar intensa<sup>10,20</sup>, como foi o caso da doente 9.

Defende-se actualmente que, dado o alto valor preditivo positivo dos testes cutâneos com carboplatina, os doentes submetidos a esta terapêutica devem efectuar testes cutâneos entre o 6.º e o 8.º ciclos, com o objectivo de se avaliar a existência de sensibilização ao fármaco<sup>12,13</sup>. Esta iniciativa justifica-se, uma vez que a incidência de reacções com este citostático aumenta para 27% quando se consideram os doentes que receberam mais de sete ciclos<sup>5,21</sup>. Na presente amostra, o facto de a doente 3 ter tido testes cutâneos negativos após o 6.º ciclo não conseguiu prever

cal remission. Due to the repeated and intermittent administration of carboplatin, some patients develop sensitivity to it after the 6 cycles. Should the cancer recur, first line treatment with this drug should be restarted, and a higher rate of HSR is seen in previously sensitised patients at the first infusions, usually between the 7<sup>th</sup> and 8<sup>th</sup> cycles<sup>21</sup>. Unlike taxanes, in which a great reduction in HSR incidence was seen after implementing pre-medication with anti-histamines, these drugs are not so useful with platins, and reactions recur in approximately 50% of patients<sup>4</sup>. Therefore, pre-medication is not recommended in isolated schemes with platins<sup>3,4,6</sup>.

The clinical presentation of HSR to platins, similar to that described for other IgE-mediated allergic reactions to drugs, is usually an immediate reaction, occurring during infusion and ranging from facial flushing to anaphylactic shock and including angioedema, generalised urticaria or dyspnoea<sup>4,5,6,21</sup>. The clinical presentation of HSR to taxanes is similar to that seen with platins, but there are symptoms and signs more frequently associated to this class of drugs, particularly flushing, chest pain with or without dyspnoea and intense lumbar pain<sup>10,20</sup>, as was the case with patient 9.

Currently, skin tests to carboplatin have a high predictive positive value and patients who receive treatment with carboplatin should also perform skin tests to it between the 6<sup>th</sup> and 8<sup>th</sup> cycle to check for drug sensitivity<sup>12,13</sup>. This is justified since the rate of reactions to this chemotherapy drug increases to 27% in patients receiving over 7 cycles<sup>5,21</sup>. The fact that patient 3 in our sample had negative skin tests after the 6<sup>th</sup> cycle did not prevent sensitisation in following infusions and a reaction at the 9<sup>th</sup> cycle. Accordingly, it is recommended for safety reasons that patients requiring prolonged treatment (more than 6 cycles) with carboplatin, repeat skin tests every 2 cycles following the 6<sup>th</sup>. If the tests are positive and even if no reaction occurs, the patient should undergo a desensitisation protocol along with

a sensibilização nas perfusões seguintes e a reacção ao 9.º ciclo. Assim, em doentes com necessidade de terapêutica prolongada com carboplatina, ou seja, mais de seis ciclos, recomenda-se, para maior segurança, que se repitam os testes cutâneos a cada dois ciclos a partir do 6.º. Em caso de positividade, e apesar de ainda não ter ocorrido qualquer reacção, o doente deverá passar a fazer o tratamento com protocolo de dessensibilização, pois tem maior risco de reacção na administração seguinte<sup>4,5,6,12,13</sup>.

Em relação aos taxanos, uma vez que as reacções são não alérgicas, a realização de testes cutâneos com estes fármacos não está recomendada.

Alguns protocolos de dessensibilização a fármacos antineoplásicos incluem pré-medicação com anti-histamínicos<sup>8,22,23</sup> ou corticosteróides sistémicos<sup>24</sup>. Os estudos publicados não referem o efeito dos anti-histamínicos na indução de tolerância, embora a sua adopção seja justificada por os esquemas habituais em oncologia já incluírem, na sua maioria, pré-medicação com estes fármacos. Mesmo alguns doentes com RHS com platinas estão sob efeito de anti-histamínicos, por efectuarem terapêutica conjunta com paclitaxel, como ocorreu nas doentes 1, 2 e 3.

Nesta amostra, todos os doentes atingiram a dose programada no final de cada dessensibilização. Das 24 dessensibilizações, ocorreram RHS em três delas (12,5%), todas de intensidade inferior à inicial.

Apenas numa doente se suspendeu o programa de dessensibilização (com cisplatina), por não se ter conseguido prevenir uma reacção posterior ao procedimento. Esta doente foi incluída, porque a última reacção ocorreu imediatamente após o final da perfusão. Este caso vem reforçar a ideia de que se devem excluir destes programas doentes que tenham tido pelo menos uma RHS não imediata.

Como demonstrado nestes doentes, apesar da existência de algum risco de reacção, dado estarmos a reintroduzir um fármaco ao qual o doente está sensibilizado, as reacções quando ocorrem são ligeiras na maioria das vezes, pelo que estes procedimentos são considerados seguros. No entanto, é essencial que a dessensibilização

treatment because there is a greater risk of a reaction at the next administration<sup>4,5,6,12,13</sup>.

Since reactions to taxanes are non-allergic, skin tests to this class of drugs are not recommended.

Some desensitisation protocols to chemotherapy drugs include pre-medication with anti-histamines<sup>8,22,23</sup> or systemic corticosteroids<sup>24</sup>. Published studies do not report the effect of anti-histamines on inducing tolerance, but their use is justified since the majority of the oncology protocols already include pre-medication with anti-histamines. Some patients with HSR to platins are already pre-medicated with anti-histamines, because they are prescribed joint treatment with paclitaxel (for example, patients 1, 2 and 3).

All our patients received their daily programmed dose at the end of each desensitisation. HSR occurred in 3 of the 24 desensitisations (12.5%) and they were all milder than the initial reactions. The desensitisation programme was suspended in one patient (with cisplatin) since a reaction after the procedure could not be prevented. We included this patient because the last reaction occurred immediately after the end of the infusion. This case underlines the idea that patients who have had at least one non-immediate HSR should be excluded from these programmes.

As demonstrated in our patients, despite the risk of reaction on reintroduction of the drug to which the patient is sensitised, the reactions which occur are usually mild, making the procedure safe. Therefore, desensitisation must be performed in a suitable setting, accompanied by physicians and nurses experienced in recognising and treating HSR. Emergency treatment, such as intramuscular adrenaline, systemic corticosteroid, (methylprednisolone), H1 anti-histamine (clemastine), H2 anti-histamine (ranitidine) and salbutamol must be available.

If reactions occur during desensitisation, the protocol must be adapted for the next cycle. This adaptation could consist of adjusting the pre-medication before the step at



decorra em local adequado, na presença de médicos e enfermeiros com experiência no reconhecimento e tratamento de RHS, com terapêutica de emergência preparada e junto dos doentes, nomeadamente adrenalina para injeção intramuscular, corticosteróide sistémico (metilprednisolona), anti-histamínico H1 (clemastina), anti-histamínico H2 (ranitidina) e salbutamol.

Quando ocorrem reacções durante a dessensibilização deve fazer-se uma adaptação ao protocolo no ciclo subsequente. Esta adaptação pode consistir no ajuste da pré-medicação antes do passo em que o doente reagiu (como efectuado nas doentes 1, 4, e 9), interpor um passo intermédio, ou desenhar um protocolo de 16 passos com quatro soluções diferentes, em que a primeira solução é diluída a 1:1000 e não a 1:100, como no protocolo *standard* de 12 passos. Breslow e colaboradores<sup>25</sup> demonstraram que, nos casos em que se verificam reacções recorrentes em várias dessensibilizações, a adição de montelukast 10 mg e ácido acetilsalicílico 500 mg ao plano de pré-medicação (dois dias antes e na manhã da dessensibilização) diminui o número e a intensidade das reacções durante as dessensibilizações subsequentes.

Castells e colaboradores<sup>23</sup>, numa revisão de 413 casos de dessensibilização a antineoplásicos, verificaram uma incidência de 27% de reacções ligeiras e 6% de reacções moderadas a graves, embora, tal como na presente série, todos os doentes tenham atingido a dose programada. Apesar de não se poder tirar quaisquer ilações estatísticas, dada a dimensão da amostra, verifica-se que os resultados são comparáveis com os publicados.

Um último aspecto refere-se ao facto de a utilização destes protocolos em oncologia ter levantado questões sobre a eficácia terapêutica desta forma de administração, uma vez que a mesma dose de fármaco é infundida durante bastante mais horas do que o protocolado. Contudo, apesar de não haver ainda estudos multicêntricos, não tem havido referências a qualquer diminuição das taxas de remissão com estes programas de dessensibilização, especialmente no que se refere ao paclitaxel<sup>23,26</sup>.

which the patient experienced a reaction (this was the case in patients 1, 4 and 9), inserting an intermediate step or developing a 16 step protocol with 4 different solutions, in which the first solution is diluted 1:1000 and not 1:100, as in the standard 12-step protocol. Breslow *et al.*<sup>25</sup> showed that when there are recurrent reactions in several desensitisations, adding 10 mg montelukast and 500 mg acetylsalicylic acid to the pre-medication plan (two days before and on the morning of the desensitisation) reduces the number and intensity of reactions during subsequent desensitisations.

Castells MC *et al.*<sup>23</sup> reviewed 413 cases of desensitisation to chemotherapy drugs and had a 27% incidence of mild reactions and 6% of moderate to severe reactions, with all patients receiving their programmed dose, as in our series. Our small sample size does not permit us to make any statistical conclusions, but we feel our results are consistent with those previously reported.

Finally, using these protocols in oncology has raised questions about the therapeutic efficacy of this form of administration, since the drug dose is infused over a longer period of time. Although there are no multicentre studies, there have not been any reports of decreased remission rates with these desensitisation programmes, particularly with paclitaxel<sup>23,26</sup>.

## CONCLUSIONS

In the majority of our cases, the desensitisation procedures allowed reintroduction of chemotherapy agents in patients with previous history of immediate HSR.

In this initial phase of the joint protocol between the Oncology Department and the Immunoallergology Department, we did not intend to draw any conclusions from the statistical analyses of our results, due to our small sample size. We intended instead to raise awareness that this procedure allows first line treatments to be continued

## CONCLUSÕES

Na maioria dos casos apresentados, a dessensibilização permitiu reintroduzir com sucesso os fármacos antineoplásicos em doentes com história prévia de RHS imediatas.

Nesta fase inicial do protocolo conjunto entre o Serviço de Oncologia e o Serviço de Imunoalergologia, não pretendemos tirar conclusões a partir de análises estatísticas sobre os resultados alcançados, dado o número ainda reduzido de doentes. Pretendemos antes chamar a atenção para o facto de este procedimento permitir, com segurança, a manutenção de tratamentos de primeira linha em muitos doentes oncológicos. É importante a aquisição de experiência nestes protocolos para a aplicação em novos casos, no sentido de poder criar centros de referência para tratamento destes doentes.

**Declaração de potenciais conflitos de interesse:** Nenhum declarado.

safely in many cancer patients. It is important to gather experience in these protocols and to apply them in new cases and create referral centres for the treatment of these patients.

**Potential conflicts of interest disclosure:** None declared.

*Correspondência / Correspondence to:*  
Joana Caiado  
Serviço de Imunoalergologia  
Hospital Santa Maria  
joanacaiado@sapo.pt

## REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Gruchalla RS. 10. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:548-59.
2. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF *et al.* Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:832-6.
3. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist* 2007; 12(5):601-9.
4. Zanotti KM, Markman M. Prevention and management of antineoplastic-induced hypersensitivity reactions. *Drug Safety* 2001; 24(10):767-79.
5. Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to chemotherapy agents. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6:271-7.
6. Sliesoraitis S, Chikhale PJ. Carboplatin hypersensitivity. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15:13-8.
7. 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; 18:102-5.
8. Feldweg AM, Lee CW, Matulonis UA, Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: a new standard protocol used in 77 treatments. *Gynecol Oncol* 2005; 96:824-9.
9. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common terminology criteria for adverse events v3.0. Available from: <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>.
10. Castells M. Drug desensitization in Oncology: chemotherapy agents and monoclonal antibodies. In Pichler WJ (Ed). *Drug hypersensitivity*. 1<sup>st</sup> ed: Basel: Karger; 2007:413-25.
11. 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.
12. Leguy-Seguín 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.
13. Zanotti KM, Rybicki LA, Kennedy AW, Belinson JL, Webster KD, Kulp B *et al.* Carboplatin skin testing: a skin-testing protocol for predicting hypersensitivity to carboplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19:3126-9.
14. Morales AR, Shah N, Castells M. Antigen-IgE desensitization in signal transducer and activator of transcription 6-deficient mast cells by suboptimal doses of antigen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94:575-80.

15. Shalit M, Levi-Schaffer F. Challenge of mast cells with increasing amounts of antigen induces desensitization. *Clin Exp Allergy* 1995;25:896-902.
16. Woo HY, Kim Y-S, Kang N-I. Mechanism for acute oral desensitization to antibiotics. *Allergy* 2006;61:954-8.
17. Kopley CL. Antigen-induced reduction in mast cell and basophil functional responses due to reduced syk protein levels. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;138:29-39.
18. MacGlashan Jr D, Miura K. Loss of syk kinase during IgE-mediated stimulation of human basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1317-24.
19. Markman M, Kennedy A, Webster K, Peterson G, Kulp B, Belinson J. An effective and more convenient drug regimen for prophylaxis against paclitaxel-associated hypersensitivity reactions. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999;125:427-9.
20. Dizon DS, Schwartz J, Rojan A, Miller J, Pires L, Disilvestro P, et al. Cross-sensitivity between paclitaxel and docetaxelin a women's cancers program. *Gynecol Oncol* 2006;100(1):149-51.
21. Markman M, Kennedy A, Webster K, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol* 1999;17:1141-5.
22. Nozawa H, Muto Y, Yamada Y. Desensitization to oxaliplatin with two stages of premedication in a patient with metastatic rectal cancer. *Clin Ther* 2008;30(6):1160-5.
23. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, 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(3):574-80.
24. Confino-Cohen R, Fishman A, Altaras M, Goldberg A. Successful carboplatin desensitization in patients with proven carboplatin allergy. *Cancer* 2005;104(3):640-3.
25. Breslow R, Caiado J, Castells MC. Acetylsalicylic acid and montelukast block mast cell mediator-related symptoms during rapid desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* (aceite para publicação).
26. Williams C, Collingwood M, Simeria I, Grafton C. Short versus long duration infusions of paclitaxel for any adenocarcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD003911.