

# 아스파라기나제 과민성에 대한 전처치와 급속 탈감작의 효용성

윤다혜, 강성희, 김환수, 이재욱, 윤종서, 정낙균, 조 빈

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

## Effectiveness of premedication and rapid desensitization in hypersensitivity to L-asparaginase

Da Hye Yoon, Sung Hee Kang, Hwan Soo Kim, Jae Wook Lee, Jong-Seo Yoon, Nack Gyun Chung, Bin Cho

Department of Pediatrics, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** L-asparaginase is a crucial chemotherapeutic agent for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. However, hypersensitivity to L-asparaginase is common which limits its clinical use.

**Methods:** We performed 44 cases of premedication and 3 cases of desensitization in 16 patients with hypersensitivity to L-asparaginase.

**Results:** With premedication, 33 cases completed L-asparaginase injection with no hypersensitivity reactions. Eleven cases showed mild hypersensitivity reactions, such as urticaria. Desensitization was performed in 3 cases: in 2 cases, desensitization was successful, and in 1 case the medication was switched to *Erwinia* asparaginase.

**Conclusion:** Premedication and desensitization appear to be useful in helping patients receive desired doses of L-asparaginase in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:288-293)

**Keywords:** Asparaginase, Drug hypersensitivity, Premedication, Immunologic desensitization, Acute lymphoblastic leukemia

## 서 론

*Escherichia coli* 아스파라기나제(L-asparaginase, Leunase, Kyowa Hakko Kirin Co., Shizuoka, Japan)는 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia, ALL)과 림프종과 같은 악성 종양 치료에 사용되는 중요한 약물이다.<sup>1,2)</sup>

하지만 아스파라기나제는 *E. coli*와 *Erwinia carotovora*와 같은 세균으로부터 유래되기 때문에 박테리아성 단백에 대한 과민반응이 흔하며 그 발생빈도는 5%~45%에 달하는 것으로 알려져 있다.<sup>3-9)</sup> 이러한 과민반응이 발생한 경우 *E. coli*-아스파라기나제를 중단하고 *Erwinia*-아스파라기나제(Erwinase, Ipsen-Speywood Pharmaceuticals Ltd, Maidenhead, UK) 또는 polyethylene glycol-아스파라기나제(Peg-asparaginase, Oncaspar, Sigma-Tau Pharmaceuti-

cals Inc, Pomezia, Italy)로 대체하는 것을 권장한다.<sup>3,10,11)</sup> 하지만 대체 약물의 약값이 고가이며 일부 병원을 제외하고는 희귀 의약품 센터를 통해 구매야만 하기 때문에 전처치 프로토콜, 탈감작 프로토콜을 활용하는 것이 가능하다. 탈감작은 목표량을 나누어 증가시키는 방법으로 비교적 짧은 시간에 일시적 관용 상태를 유도할 수 있으므로 약물 알레르기가 있는 환자에게 약물을 안전하게 투여할 수 있는 강력한 방법으로 대두되고 있다.<sup>12)</sup>

하지만 *E. coli*-아스파라기나제에 대한 탈감작 프로토콜을 시도한 경우가 해외에서 지극히 제한된 경우밖에 없으며 국내에서 시도된 경우는 없다.<sup>9,13)</sup> 이에 본 연구에서 저자들은 *E. coli*-아스파라기나제에 대한 과민성을 보인 ALL 소아 환자에게 전처치 프로토콜과 탈감작 프로토콜을 적용하여 이의 효용성과 안정성에 대해 조사해 보고자 하였다.

Correspondence to: Hwan Soo Kim <http://orcid.org/0000-0002-5952-7849>

Department of Pediatrics, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea  
Tel: +82-2-961-4530, Fax: +82-2-537-4544, E-mail: tibia78@nate.com

Received: December 23, 2014 Revised: June 17, 2015 Accepted: June 18, 2015

© 2015 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease  
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

2013년 4월 1일부터 2014년 3월 31일 사이 서울성모병원 암센터를 방문한 ALL 환자 중 *E. coli*-아스파라기나제 과민성을 보인 16명을 대상으로 하였다. 연구 대상자는 18세 이하이며 *E. coli*-아스파라기나제 피부반응검사 양성이거나 주사 도중 또는 초기(<48시간 이내)에 과민반응이 나타난 환자를 대상으로 하였다. 지연 반응(>48시간), 혈청병, 스티븐-존슨 증후군, 중독성표피박리증(toxic epidermal necrolysis)이 있는 경우 대상에서 제외하였다.

본 연구는 서울성모병원 임상시험심사위원회(protocol No. KC-13TISI0828)의 승인을 받았다.

### 2. 과민반응 정의

과민반응과 ана필락시스의 정의는 미국암학회(US National Cancer Institute)에서 발표한 Common Terminology Criteria for Adverse Events 버전 4.0과 2차 알레르기, 감염성 질환/음식 알레르기과 ана필락시스 네트워크를 토대로 정의하였다.<sup>14,15)</sup> 과민반응은 일반적으로 통용되는 용량에도 발생하는 급성 알레르기반응 또는 ана필락시스로 정의하였다.<sup>14)</sup> 약물 이상 반응은 과민반응보다 상위 개념으로 약물 사용에 따른 불쾌하거나 해로운 반응으로 정의하였다.<sup>15)</sup>

급성 알레르기반응은 알레르겐의 노출에 따른 피부와 점막(전신 발진, 두드러기, 혈관부종, 결막염, 국소적 종창)에 국한된 알레르기반응으로 정의하였으며 ана필락시스는 생명을 위협할 수 있는 심각한 급속 알레르기반응으로 정의하였다(Table 1).<sup>9,16,17)</sup>

### 3. 피부반응검사와 *E. coli*-아스파라기나제 과민군

피부반응검사를 위한 약물은 약국 특수 조제실에서 준비하였다. 피내검사를 시행하기 위해 *E. coli*-아스파라기나제 1 IU를 전박

부에 피내 주사하였다. 양성 반응은 지름 10 mm 이상의 팽진으로 정의하였으며 이런 환자를 *E. coli*-아스파라기나제 피부반응 양성군으로 분류하였다.<sup>18)</sup> 또한 피부반응검사는 음성이었으나 *E. coli*-아스파라기나제 투여 후 피부와 점막(전신 발진, 두드러기, 혈관부종, 결막염, 국소적 종창)의 과민반응을 보인 경우 *E. coli*-아스파라기나제 과민군으로 정의하였다(Fig. 1).

### 4. 전처치와 탈감작 프로토콜

*E. coli*-아스파라기나제 과민군과 *E. coli*-아스파라기나제 피부반응 양성군에서는 *E. coli*-아스파라기나제 투여 13시간과 7시간 전 전처치로 메틸프레드니솔론(methylprednisolone, 2 mg/kg, 최대 60 mg)을 투여하였으며 1시간 전에는 메틸프레드니솔론, 하이드록시진(hydroxyzine, 1 mg/kg, 최대 25 mg), 라니티딘(ranitidine, 1 mg/kg)을 시행하였다. 전처치 후에도 *E. coli*-아스파라기나제 투여 후 주사부위 통증을 호소한다거나 두드러기와 같은 과민반응을 보인 경우 탈감작을 시행하였다. 또한 피부반응검사는 음성이었으나 *E. coli*-아스파라기나제 투여 후 ана필락시스반응과 같은 심각한 과민반응을 보인 경우 탈감작을 시행하기로 계획하였다(Fig. 1). 탈감작은 *E. coli*-아스파라기나제 1 IU를 정맥 주사 후 10분마다 두 배로 증량하여 누적 용량을 치료 용량까지 투여하였다(Table 2B).<sup>9,19,20)</sup>

## 결 과

2013년 4월 1일부터 2014년 3월 31일 사이 방문한 환자 중 16명, 47건의 *E. coli*-아스파라기나제 과민성과 피부반응 양성군이 있었다. 남성은 31건이었으며 평균 나이는  $8.0 \pm 4.5$ 세였다. 치료 후 재발 위험도로는 낮은 위험이 5건, 평균 위험이 11건, 높은 위험이 25건, 매우 높은 위험이 6건이었다. 전처치를 44건에서 시행하였으며 33건을 성공하였으며 3건에서 탈감작을 시행하였다(Table 3, Fig. 2).

**Table 1.** Definition of adverse event according to common terminology criteria for adverse event

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Allergic reaction	Transient flushing or rash, drug fever <38°C; intervention not indicated	Intervention or infusion interruption indicated; responds promptly to symptomatic treatment (e.g., antihistamines, NSAIDs, narcotics); prophylactic medications indicated for <24 hours	Prolonged (e.g., not rapidly responsive to symptomatic medication and/or brief interruption of infusion); recurrence of symptoms following initial improvement; hospitalization indicated for clinical sequelae (e.g., renal impairment, pulmonary infiltrates)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Anaphylaxis	-	-	Symptomatic bronchospasm, with or without urticaria; parenteral intervention indicated; allergy-related edema/angioedema; hypotension	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

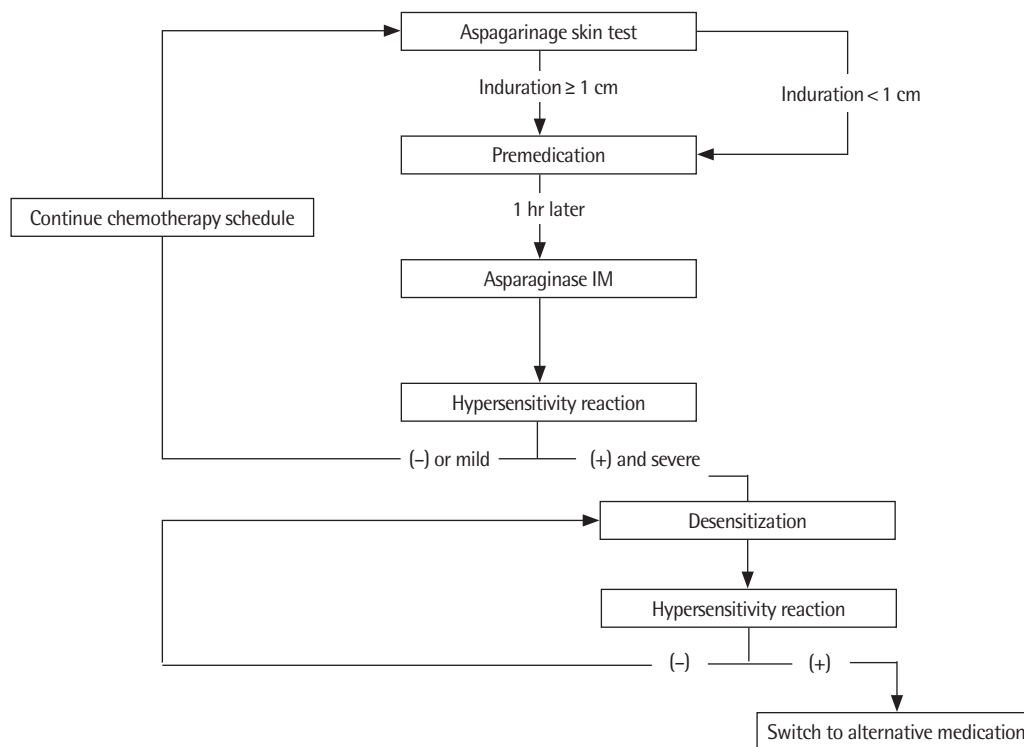


Fig. 1. Protocol for management of L-asparaginase hypersensitivity. IM, intramuscular.

Table 2A. Example of desensitization protocol for asparaginase (7,000 IU)

Total dose	Solution component (asparaginase/vol)	Solution concentration (IU/mL)	Total dose in each solution (IU)
Solution A	15 IU/15 mL	1.0	15
Solution B	240 IU/24 mL	10.0	240
Solution C	6,745 IU/84.31 mL	80.0	6,745

Table 2B. Stepwise doubling of doses for asparaginase (7,000 IU)

Step No.	Solution No.	Rate (mL/hr)	Time (min)	Volume infused per step (mL)	Administered dose (IU)	Cumulative dose (IU)
1	A	6	10	1	1	1
2	A	12	10	2	2	3
3	A	24	10	4	4	7
4	A	48	10	8	8	15
5	B	9.6	10	1.6	16	31
6	B	19.2	10	3.2	32	63
7	B	38.4	10	6.4	64	127
8	B	76.8	10	12.8	128	255
9	C	19.2	10	3.2	256	511
10	C	38.4	10	6.4	512	1,023
11	C	76.8	10	12.8	1,024	2,047
12	C	153.6	10	25.6	2,048	4,095
13	C	217.9	10	36.3	2,905	7,000

Total dose in solution C is calculated by subtracting the cumulative dose administered in steps 1–8 from the total desired dose. Solutions were prepared by the Pharmacy Department Cytotoxic Unit and then spiked at bedside by the specialized nursing staff with an individual infusion line.

Table 3. Characteristics of study population (n = 16)

Characteristic	Value
Male sex	11 (68.8)
Age (yr)	8.1 ± 4.5
Immunophenotype	
B lineage	14 (87.5)
T lineage	2 (12.5)
Mixed lineage	0 (0)
Risk status of leukemia	
Low	2 (12.5)
Standard	2 (12.5)
High	9 (56.3)
Very high	3 (18.8)
Blood eosinophil (%)	1.7 ± 2.8 (0.7–10.0)

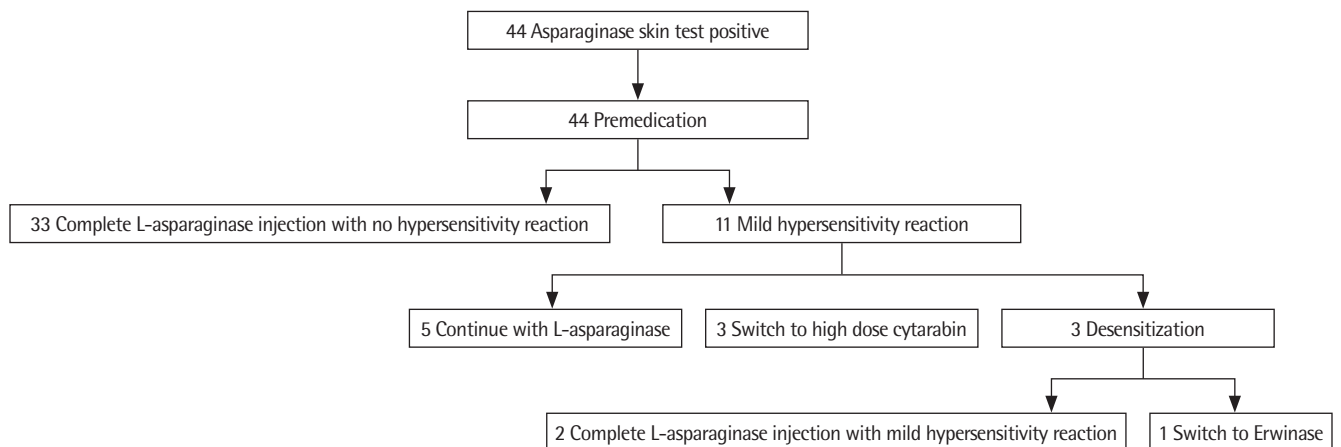
Values are presented as number (%) or mean ± standard error of the mean (range).

## 1. 전처치 결과

피부반응검사에서 43건이 양성으로 나타났으며 1건은 피부반응검사가 음성이었으나 *E. coli*-아스파라기나제 투여 후 과민반응을 보였다. 이에 따라 44건의 전처치를 시행하였으며 33건에서는 특별한 과민반응 없이 치료를 완료할 수 있었다. 전처치 후 11건에서 과민반응이 있었으며 3건에서 탈감작을 진행하였으며 5건에서는 경미한 과민반응을 보여 *E. coli*-아스파라기나제 치료를 계속하였으며 3건에서는 고용량 시타라빈(cytarabine)으로 바꾸었다. 전처치

**Table 4.** Clinical and laboratory characteristics of the patients with L-asparaginase hypersensitivity

Case	Sex	Age (yr)	Blood eosinophil (%)	Dose (IU/m <sup>2</sup> )	Previous doses of asparaginase (time)	Asparaginase injection related symptoms after premedication	Hypersensitivity reaction (grade)	Desensitization	Asparaginase injection related symptoms after desensitization	Completion
1	F	14	0.17	10,000	6	None	0	No		
2	M	9	1.48	6,000	9	None	0	No		
3	M	4	1.00	4,000	3	None	0	No		
4	F	4	2.33	4,400	3	Urticaria (mild)	1	Yea	Urticaria (moderate)	Yes
5	F	12	0	8,500	2	None	0	No		
6	M	11	4.20	8,000	5	None	0	No		
7	M	5	10.00	4,500	1	Tenderness on injection site, urticaria (mild)	1	No		
8	M	10	0.67	7,000	3	Urticaria (mild)	1	Yea	Urticaria (mild)	Yes
9	F	4	2.33	4,200	3	None	0	No		
10	F	3	0.70	3,800	1	None	0	No		
11	M	15	1.00	10,000	1	None	0	No		
12	M	11	2.20	8,000	6	None	0	No		
13	M	3	0.10	4,000	2	Urticaria (mild)	1	Yea	Chilling	Switch to Erwinase
14	M	16	0.35	10,000	2	None	0	No		
15	M	3	5.50	4,000	3	Urticaria (mild)	1	No		
16	M	1	0.87	3,000	3	Flushing on face	1	No		

**Fig. 2.** Flow chart of study population.

후 발생한 부작용으로 피부반응이 11건에서 있었으며 10건은 경증 두드러기였으며 1건은 중등증 두드러기였다. 경증 두드러기의 경우 특별한 조치 없이 호전되었으며 중등증 두드러기의 경우 항히스타민제 정맥투여 후 증상이 호전되었다(Table 4, Fig. 2).

## 2. 탈감작 결과

3건의 탈감작을 시행하였으며 프로토콜은 Table 2A에 예시되어 있다. 모든 환자의 탈감작은 병동 처치실에서 활력징후를 관찰하면서 진행하였으며 소아 혈액종양분과 의사와 소아 호흡기-알레르기 분과 의사가 전과정을 감시하였다.

1건은 경증 두드러기, 1건은 중등증 두드러기를 보였으며 1건은

오한이 나타났다. 모든 환자에서 약물 주사 중단 또는 항히스타민제 투여와 같은 적절한 치료 후 증상 호전되었다. 모든 환자에서 목표량을 성공적으로 투여하였다. 탈감작 도중 오한을 보인 경우 *Erwinia*-아스파라기나제로 바꾸었다. *Erwinia*-아스파라기나제로 바꾼 환자는 주사 후 특별한 부작용이 없었다(Table 4, Fig. 2).

## 고 찰

*E. coli*-아스파라기나제는 ALL치료에 중요한 역할을 하는 약물이지만 *E. coli*-아스파라기나제에 대한 과민반응이 흔하여 치료에 어려움을 겪고 있다. 본 연구 결과를 토대로 *E. coli*-아스파라기나제

에 대한 과민반응을 보인 환자에서 전처치와 탈감작을 고려해 볼 수 있을 것으로 생각된다.

*E. coli*-아스파라기나제의 과민반응은 두드러기가 가장 흔한 형태이며 국소적 발적부터 아나필락시스까지 다양하다.<sup>18)</sup> 과민반응을 예측할 수 있는 인자로 나이, 제형, 투여 방법, 직전의 과민반응을 조사했으나 모두 유의한 상관관계는 발견되지 않았다.<sup>21,22)</sup> 본 연구에서도 *E. coli*-아스파라기나제 과민반응의 증상으로 두드러기가 가장 흔하였다. 피부반응 외에 체장염, 색전증, 고혈당, 감염과 같은 부작용도 보고되고 있다.<sup>23)</sup>

*E. coli*-아스파라기나제에 대한 과민반응이 있는 경우 대체 약물로 *Erwinia*-아스파라기나제와 Peg-아스파라기나제가 개발되었으나 약값이 고가이며 일부 병원을 제외하고는 희귀 의약품 센터를 통해 구해야만 한다. *Erwinia*-아스파라기나제는 *E. coli*-아스파라기나제와 알레르기 교차반응을 일으키지 않는 장점이 있으나 반감기가 짧아(0.26–0.65일) 자주 투여해야하며 *E. coli*-아스파라기나제 과민반응을 보인 환자 중 20%는 *Erwinia*-아스파라기나제 투여 후 가벼운 두드러기가 나타난다는 보고가 있다.<sup>24)</sup> 본 연구에서는 *E. coli*-아스파라기나제 탈감작 후 활력징후의 변화 없이 오한이 있던 환자에서 보호자 요청에 의해 *Erwinia*-아스파라기나제로 교체 투여하여 부작용 없었던 경우가 1예 있었다.

Peg-아스파라기나제의 장점은 긴 반감기(5.7일)에 있으나 *E. coli*-아스파라기나제 과민반응을 보이는 환자의 30%는 Peg-아스파라기나제에도 과민반응을 보인다고 알려져 있다.<sup>1)</sup> *Erwinia*-아스파라기나제는 Peg-아스파라기나제 과민성이 있는 경우에도 교차반응을 일으키지 않는다.<sup>25)</sup>

*E. coli*-아스파라기나제 과민반응의 원인으로 아스파라기나제 항체가 지목받고 있다. *E. coli*-아스파라기나제는 박테리아로 유래된 약물로 분자량이 크며, 구조가 복잡하다. 이러한 이유로 *E. coli*-아스파라기나제 항체 생성이 빈번하다. 한 연구에서는 *E. coli*-아스파라기나제 과민반응을 보이는 환자에서 *E. coli*-아스파라기나제에 대한 특이 IgG1, IgG3, IgG4가 증가되어 있다고 보고하였으며 항체가 있는 환자의 55.5%가 과민반응을 보였다고 보고하였다.<sup>26,27)</sup> 하지만 항체가에 따라 과민반응의 빈도는 증가하였으나 과민반응의 중증도와는 유의한 상관관계가 없었다.<sup>28)</sup>

*E. coli*-아스파라기나제 항체는 과민반응 외에도 약물 활성도를 낮추는 것으로 알려져 있다. 그 결과로 ALL 환자의 생존 기간이 감소할 것으로 생각할 수 있지만 다수의 연구에서 생존 기간의 차이는 없는 것으로 밝혀졌다.<sup>27,28)</sup>

본 관찰 연구의 제한점은 *E. coli*-아스파라기나제 항체에 대한 조사가 없었다는 데 있다. *E. coli*-아스파라기나제에 대한 항체가 수준에 따라 과민반응의 빈도와 약물 활성도에 변화가 있는 것으로 알려져 있어<sup>28)</sup> 향후 전처치와 탈감작에 따른 항체가의 변화를 비교해보고 나아가 장기 생존율을 조사하는 것이 필요할 것으로 생각

한다. 두 번째로 알레르기 질환의 과거력이나 가족력에 대한 조사가 없었다. 알레르기 질환의 과거력이나 가족력이 있을 경우 과민반응의 발생 빈도가 높을 것으로 생각하나 후향적 연구의 제한점으로 이에 대한 조사를 시행하지 못하였다. 세 번째로 *E. coli*-아스파라기나제 과민성을 피내검사가 양성인 환자를 포함하여 피내검사가 음성이었지만 *E. coli*-아스파라기나제 투여 후 과민반응을 보인 환자로 판단하였다. 하지만 피내검사는  $\beta$ -락탐 항생제, 근신경 차단제, 국소 마취제, platinum salt와 같은 항암제에 표준화가 되어 있으나 아스파라기나제에 대한 조사가 부족한 실정이다. 마지막으로 아나필락시스와 같은 중증 과민반응을 보인 환자가 없었다는 점이다.

결론적으로 아스파라기나제 과민반응을 보인 환자에서 전처치와 탈감작을 이용하여 아스파라기나제를 성공적으로 투여할 수 있을 것으로 생각한다. 이 연구를 통하여 급성 림프구성 백혈병 치료의 성공률을 높이고 환자의 경제적 부담을 경감시킬 수 있을 것으로 생각한다.

## REFERENCES

- Graham ML. Pegaspargase: a review of clinical studies. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55:1293-302.
- Fu CH, Sakamoto KM. PEG-asparaginase. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:1977-84.
- Woo MH, Hak LJ, Storm MC, Evans WE, Sandlund JT, Rivera GK, et al. Anti-asparaginase antibodies following *E. coli* asparaginase therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1998;12:1527-33.
- Narta UK, Kanwar SS, Azmi W. Pharmacological and clinical evaluation of L-asparaginase in the treatment of leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;61:208-21.
- Pratt CB, Simone JV, Zee P, Aur RJ, Johnson WW. Comparison of daily versus weekly L-asparaginase for the treatment of childhood acute leukemia. *J Pediatr* 1970;77:474-83.
- Cheung NK, Chau IY, Coccia PF. Antibody response to *Escherichia coli* L-asparaginase. Prognostic significance and clinical utility of antibody measurement. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986;8:99-104.
- Pratt CB, Choi SI, Holton CP. Low-dosage asparaginase treatment of childhood acute lymphocytic leukemia. *Am J Dis Child* 1971;121:406-9.
- Haskell CM, Canellos GP. L-asparaginase resistance in human leukemia: asparagine synthetase. *Biochem Pharmacol* 1969;18:2578-80.
- Soyer OU, Aytac S, Tuncer A, Cetin M, Yetgin S, Sekerel BE. Alternative algorithm for L-asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:895-9.
- Hak LJ, Relling MV, Cheng C, Pei D, Wang B, Sandlund JT, et al. Asparaginase pharmacodynamics differ by formulation among children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2004;18:1072-7.
- Wang B, Relling MV, Storm MC, Woo MH, Ribeiro R, Pui CH, et al. Evaluation of immunologic crossreaction of anti-asparaginase antibodies in acute lymphoblastic leukemia (ALL) and lymphoma patients. *Leukemia* 2003;17:1583-8.
- 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;122:574-80.



13. Bonno M, Kawasaki H, Hori H, Umemoto M, Komada Y, Sakurai M. Rapid desensitization for L-asparaginase hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(4 Pt 1):571-2.
14. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. 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.
15. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). Version 4.0 [Internet]. Bethesda (MD): U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, c2010 [cited 2014 Aug 3]. Available from: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf).
16. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56: 813-24.
17. Aronson JK, Ferner RE. Clarification of terminology in drug safety. *Drug Saf* 2005;28:851-70.
18. Limsuwan T, Castells MC. Outcomes and safety of rapid desensitization for chemotherapy hypersensitivity. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9:39-53.
19. Tallal L, Tan C, Oettgen H, Wollner N, McCarthy M, Helson L, et al. E. coli L-asparaginase in the treatment of leukemia and solid tumors in 131 children. *Cancer* 1970;25:306-20.
20. Clarkson B, Krakoff I, Burchenal J, Karnofsky D, Golbey R, Dowling M, et al. Clinical results of treatment with E. coli L-asparaginase in adults with leukemia, lymphoma, and solid tumors. *Cancer* 1970;25:279-305.
21. Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, Barr R, Clavell L, Hurwitz C, et al. Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007;109:896-904.
22. Silverman LB, Stevenson K, Neuberg D, O'Brien J, Supko J, Sallan SE. Intravenous PEG asparaginase during remission induction for childhood ALL [abstract]. *Blood* 2006;108:1854.
23. Raetz EA, Salzer WL. Tolerability and efficacy of L-asparaginase therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:554-63.
24. Billett AL, Carls A, Gelber RD, Sallan SE. Allergic reactions to Erwinia asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia who had previous allergic reactions to Escherichia coli asparaginase. *Cancer* 1992;70: 201-6.
25. Salzer WL, Asselin B, Supko JG, Devidas M, Kaiser NA, Plourde P, et al. Erwinia asparaginase achieves therapeutic activity after pegaspargase allergy: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2013;122: 507-14.
26. Muller HJ, Boos J. Use of L-asparaginase in childhood ALL. *Crit Rev Oncol Hematol* 1998;28:97-113.
27. Woo MH, Hak LJ, Storm MC, Sandlund JT, Ribeiro RC, Rivera GK, et al. Hypersensitivity or development of antibodies to asparaginase does not impact treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18:1525-32.
28. Larson RA, Fretzin MH, Dodge RK, Schiffer CA. Hypersensitivity reactions to L-asparaginase do not impact on the remission duration of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1998;12:660-5.