

Het belang van asparaginase bij de behandeling van acute lymfoblastaire leukemie

The importance of asparaginase in the treatment of acute lymphoblastic leukemia

dr. A.W. Rijnveld¹ en dr. I.M. van der Sluis²

Samenvatting

Asparaginase is een belangrijk onderdeel van de behandeling van acute lymfoblastaire leukemie. Er kunnen echter antistoffen ontstaan die gericht zijn tegen asparaginase, die aanleiding geven tot een klinische allergie danwel stille inactivatie. Als asparaginase niet in optimale dosis kan worden gegeven of wordt geïnactiveerd door antistoffen, vermindert dat de overleving bij kinderen met 10-15%. Daarom is het van belang bij patiënten die overgevoelig blijken voor asparaginase of die patiënten die bij het meten van de asparaginase-activiteit een verlaagde spiegel hebben, de afweging te maken om te switchen naar een andere soort asparaginase of de dosering van asparaginase aan te passen. In de huidige HOVON 100-studie wordt om die reden nu ook de activiteit gemeten bij patiënten jonger dan 40 jaar en wordt er een advies gegeven als de spiegel afwijkend is.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2015;12:83-7)

Summary

Asparaginase is an important part of acute lymphoblastic leukemia treatment regimens. However, antibodies can be formed against asparaginase leading to clinical allergy or silent inactivation. When asparaginase cannot be given in optimal dose or become inactivated by antibodies, survival in children was reduced with 10-15%. Therefore, it is of importance that patients with allergic symptoms or with a low asparaginase level are considered to switch to another form of asparaginase without cross reactivity. For that reason we added to the current HOVON 100 adult ALL study, asparaginase level measurements at different timepoints. We only measure these levels in patients younger than 40 years of age and you will be contacted with an advice if the level is deviant.

Inleiding

Asparaginase is een niet-humaan enzym dat van groot belang is als onderdeel van de behandeling van patiënten met acute lymfoblastaire leukemie (ALL). Asparaginase breekt L-asparagine af tot aspartaat en ammoniak (zie *Figuur 1*, pagina 84). L-asparagine is een voor lymfoblasten essentieel aminozuur. Omdat lymfoblasten niet in staat zijn voldoende asparagine te maken, zijn deze cellen afhankelijk van asparagine afkomstig uit het bloed om te kunnen overleven. Asparaginase wordt dan ook

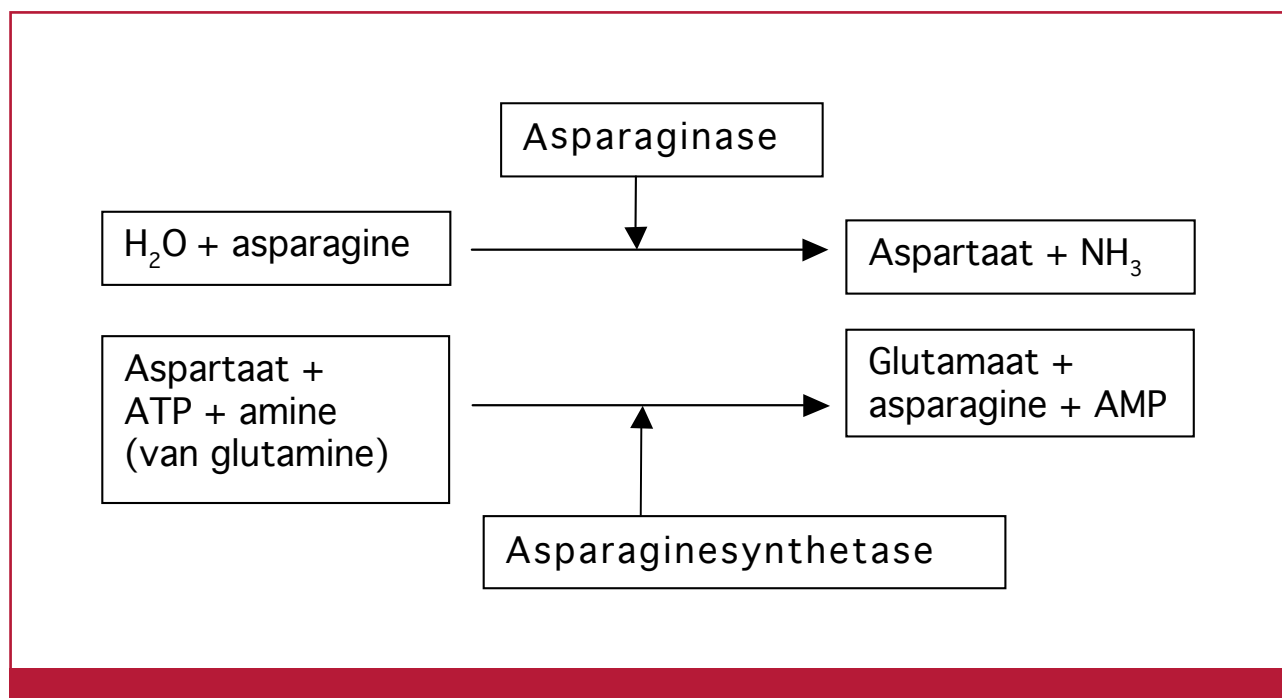
gebruikt om asparagine in het serum te depletieren. Hierdoor wordt eiwitsynthese in de lymfoblast geremd en gaat de cel in apoptose. Daarnaast heeft asparaginase ook glutaminaseactiviteit. De mate van glutaminaseactiviteit verschilt per soort asparaginase. Erwinase heeft de hoogste glutaminaseactiviteit (10%) vergeleken met gepegyleerde asparaginase (2%). Asparaginase remt naast de groei van de leukemiecél ook de eiwitsynthese in de normale cellen en geeft als gevolg daarvan aanleiding tot diverse bijwerkingen.

¹internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus MC, ²internist-hematoloog, afdeling Kinderoncologie, Erasmus MC Sophia Kinderziekenhuis. Correspondentie graag richten aan mw. dr. A.W. Rijnveld, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus MC, 's Gravendijkwal 230, 3015 CE Rotterdam, tel.: 010 703 31 23, e-mailadres: a.rijnveld@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: dr. A.W. Rijnveld en dr. I.M. van der Sluis hebben beiden onderzoeksgelden ontvangen van Eusapharma.

Trefwoorden: acute lymfoblastaire leukemie, asparaginase, allergie, stille inactivatie

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, asparaginase, allergy, silent inactivation



Figuur 1. Werkingsmechanisme van asparaginase en asparaginesynthetase.

Soorten asparaginase

Drie verschillende soorten asparaginase kunnen worden onderscheiden, geproduceerd door 2 verschillende bacteriën: *Escherichia coli* (*E. coli*) en *Erwinia chrysanthemi* (*E. chrysanthemi*). ‘Native’ *E. coli*-asparaginase en gepegyleerde *E. coli*-asparaginase (Oncospar) zijn beide afkomstig van *E. coli* en Erwinase wordt geïsoleerd uit *E. chrysanthemi*. Alle verschillende vormen van asparaginase hebben hetzelfde werkingsmechanisme, alleen de dosering en frequentie van toedienen verschilt door verschillen in farmacokinetische eigenschappen. Er geldt voor alle vormen dat één eenheid asparaginase overeenkomt met de enzymactiviteit die in 1 minuut 1 micromol ammoniak van L-asparagine afsplitst. Een serum asparaginaseactiviteit van >100 U/l blijkt geassocieerd te zijn met een complete asparaginedepletie in het serum.¹⁻³

Effectiviteit van asparaginase

Vershillende studies tonen direct of indirect een significante verbetering van de ziektevrjje en algehele overleving als de asparaginasebehandeling wordt geïntensiveerd.⁴⁻⁹ Zo bleken patiënten die werden behandeld met ‘native’ *E. coli*-asparaginase een veel betere uitkomst te hebben dan patiënten behandeld met Erwinase in eenzelfde doseringsschema. Dit bleek het gevolg van een te lage asparaginaseactiviteit bij patiënten behandeld met Erwinase.^{5,6} Als het aantal giften ‘native’ asparaginase of Erwinase moest worden gereduceerd, vaak door

toxiciteit van asparaginase, leidde dat tot een verminderde ziektevrjje overleving na 5 jaar, namelijk tot 73% bij <25 giften en ruim 90% als er >25 giften asparaginase konden worden gegeven.⁹ Een andere studie bij kinderen liet zien dat als er minder dan 50% van de cumulatieve dosis asparaginase kon worden gegeven, de ziektevrjje overleving na 5 jaar follow-up 74,1% was, ten opzichte van 92,9% als meer dan 50% van alle doses asparaginase kon worden toegediend. De ‘International Berlin-Frankfurt-Münster Study Group’ (IBFM) liet zien dat 20 extra asparaginasetoedieningen tijdens de behandeling van ALL tot een significant betere ziektevrjje overleving leidde na ruim 9 jaar follow-up (87,5% versus 78,8%; $p=0,03$).⁶ Het is daarom belangrijk tijdens de behandeling met asparaginase te streven naar volledige depletie van asparagine, dus naar een asparaginaseactiviteit >100 IU/l.

Asparaginase-gerelateerde toxiciteit

Zowel hypertriglyceridemie als hypercholesterolemie komen frequent voor tijdens het gebruik van asparaginase. Bij ongeveer de helft van de pediatrie ALL-patiënten die worden behandeld met gepegyleerde asparaginase wordt hyperlipidemie geconstateerd.¹⁰⁻¹² Door deze verhoogde lipidenspiegels kan pancreatitis optreden. Ongeveer 6% van de patiënten die worden behandeld met asparaginase, ontwikkelt pancreatitis, en dit wordt zowel gezien met als zonder dyslipidemie.

Tabel 1. Gradering van klinische allergie (CTCAE versie 4.03).

Graad 1	Rood gelaat, huiduitslag, T <38°C, urticaria: geen interventie nodig
Graad 2	Tijdelijk staken van de toediening of interventie nodig
Graad 3	Langdurige symptomen, geen snelle respons op medicatie, recidiefklachten na aanvankelijke verbetering
Graad 4	Levensbedreigend
Graad 5	Dood

Ook werd er geen associatie gevonden met het voorkomen van andere bijwerkingen (trombose, leverenzymstoornissen en centrale neurotoxiciteit). Dyslipidemie op zich is dan ook geen reden de asparaginasetoedieningen te onderbreken, wel is dit het advies als er ernstige pancreatitis optreedt met onder andere verhoogd amylase en/of lipase (meer dan driemaal de bovengrens).^{13,14}

Ook wordt veneuze trombose beschreven tijdens het gebruik van asparaginase. Het merendeel tijdens de eerste remissie-inductiekuur. De gerapporteerde incidentie varieert van 2 tot 36%.^{15,16} Dit verschil wordt waarschijnlijk verklaard door verschillen in behandelprotocollen, door de combinatie van asparaginase met steroïden (leidend tot een grotere kans op trombose), door de aanwezigheid van actieve ziekte en door een verschil in rapportage van de trombose. In sommige studies worden bijvoorbeeld alle lijngerelateerde tromboses ook mee-gerekend als trombo-embolische gebeurtenis, onafhankelijk of deze klinisch relevant zijn. Tevens kan centrale neurotoxiciteit optreden tijdens de behandeling met asparaginase. Dit kenmerkt zich door een veranderd bewustzijn, zoals somnolentie of epileptische insulpen. Soms is er een relatie met verhoogd ammoniak.^{17,18}

Asparaginase en antilichamvorming

Asparaginase is een lichaamsvreemd eiwit en kan daarom aanleiding geven tot de vorming van anti-asparaginase-antilichamen. Het ontwikkelen van antilichamen is afhankelijk van verschillende factoren. Als eerste van de soort asparaginase dat de patiënt krijgt, als tweede in welke behandel fase van het protocol de patiënt zich bevindt (remissie-inductie- of consolidatiekuur) en als laatste van het aantal giften asparaginase dat is toegediend. In de eerste remissie-inductiekuur is het voorkomen van een klinische allergie of stille inactivatie namelijk nihil (1-3%), terwijl dit percentage na hernieuwde blootstelling aan asparaginase in een consolidatie- of intensificatiekuur kan oplopen tot wel 75%.^{5,6,19-22} Dit is waarschijnlijk

het gevolg van een vertraagde immuunreactie tijdens de eerste remissie-inductiekuur, maar ook door het gelijktijdig geven van corticosteroiden tijdens vooral de eerste kuur. Dit kan namelijk naast minder antistofontwikkeling ook de klinische symptomen maskeren.

Door deze antistoffen kan een allergische reactie optreden. Verschillende uitingen van een klinische allergie worden gezien, zoals een rood gelaat, erytheem, urticaria, jeuk, dyspneu, bronchospasme, oedemen en anafylaxie. De 'Common Terminology Criteria for Adverse Events' (CTCAE versie 4.03) kent 5 graderingen (zie *Tabel 1*). Klinische allergieën zijn geassocieerd met inactivatie van asparaginase. Dit geldt ook voor geringe allergische reacties (graad 1). Het is daarom niet zinvol om bij allergische reacties de infusiesnelheid te verlagen of hydrocortison en clemastine toe te dienen om de infusie toch mogelijk te maken. Het toegediende asparaginase zal namelijk worden geïnactiveerd door de antilichamen en een niet-meetbare asparaginasespiegel is het gevolg. Naast het optreden van een symptomatische allergische reactie kan door anti-asparaginase-antilichamen ook neutralisatie van asparaginase optreden zonder dat er sprake is van klinische verschijnselen. Er wordt dan een niet-detecteerbare asparaginasespiegel gemeten in het serum. Dit noemen we stille inactivatie. In een studie bij kinderen werd bij 8% van de patiënten stille inactivatie aangetoond.²³ Deze is dus alleen maar vast te stellen door de asparaginaseactiviteit op verschillende tijdstippen te meten.

Patiënten met antilichamen blijken een significant slechtere ziekte-vrije en algehele overleving te hebben. Bij kinderen met ALL werd een ziekte-vrije overleving van 79% gezien na 5 jaar follow-up als geen antistoffen werden gevonden, terwijl deze slechts 57% betrof als er wel antistoffen werden aangetoond.²⁴ In het Dana Farber Cancer Institute werd het effect van dosisaanpassing op geleide van de asparaginasespiegels bij 384 kinderen in een gerandomiseerde studie onderzocht. De helft

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Optimale asparaginasetoediening verbetert de overleving van de patiënt met acute lymfoblastaire leukemie.
2. Als ernstige dyslipidemie optreedt, is staken niet nodig, tenzij er pancreatitis optreedt.
3. In de huidige HOVON 100-studie worden bij patiënten <40 jaar op vastgestelde tijden asparaginase-metingen verricht in het Sofia Kinderziekenhuis te Rotterdam.
4. Als de spiegel te laag is, is het advies om te switchen naar een andere soort asparaginase (Erwinase).

van de kinderen kreeg een vaste dosis E. coli-asparaginase en de andere helft werd gedoseerd op geleide van spiegels. Patiënten bij wie de dosis werd aangepast of een switch werd uitgevoerd, hadden een betere vijfjaarsoverleving dan patiënten met een vaste dosis (90% versus 82% voor vaste dosis; $p=0,04$). Er werd geen verschil gevonden in asparaginase-gerelateerde toxiciteit in deze studie, suggererend dat de bijwerkingen niet afhankelijk zijn van de asparaginasespiegel.²⁵

Opsporen van inactivatie van asparaginase

Antistoffen kunnen in het serum worden aangetoond. De gevoeligheid van deze bepaling is echter niet optimaal. Het meten van de activiteit van asparaginase verdient dan ook de voorkeur boven het meten van antistoffen in het serum. Een waarde van asparaginase-activiteit >100 IU/l komt overeen met volledige asparaginadepletie.

Het gevolg van een allergische reactie of het vaststellen van stille inactivatie is dat de tot dan toe toegediende vorm van asparaginase niet meer kan worden gegeven, omdat het symptomen geeft (klinische allergie) en/of omdat het niet actief is (stille inactivatie). Het is mogelijk een switch te maken naar een andere vorm van asparaginase. Er is kruisreactiviteit bekend tussen E. coli-asparaginase en gepegyleerde E. coli-asparaginase, maar niet voor Erwinase. Als er een allergische reactie optreedt op E. coli-asparaginase of gepegyleerde asparaginase wordt om die reden een switch naar Erwinase geadviseerd.

'Therapeutic drug monitoring'

In de huidige Nederlandse ALL-studie voor kinderen (DCOG ALL-11) wordt 'therapeutic drug monitoring' (TDM) uitgevoerd. Dit betekent dat de asparaginasedosering per individu wordt aangepast op geleide van

de asparaginaseactiviteitspiegels en dat er een switch plaatsvindt naar een andere soort asparaginase als er stille inactivatie of klinische allergie wordt gevonden. Te hoge spiegels (>250 IU/l) zouden kunnen leiden tot meer toxiciteit en hogere kosten. Het huidige DCOG ALL-11-protocol toont dat bij de meeste kinderen een dosisreductie van gepegyleerde asparaginase na de remissie-inductiekuur mogelijk is. Belangrijk is hierbij in ogenschouw te nemen dat de startdosis van de gepegyleerde asparaginase in het kinderprotocol hoger is dan bij volwassenen (1.500 IU/m² bij kinderen en 1.000 IU/m² bij volwassenen).

Asparaginase-metingen in de HOVON 100-studie

Volwassenen met ALL worden behandeld in de huidige HOVON/EORTC 100-studie. Wij hebben sinds kort aan deze studie ook een 'therapeutic drug monitoring'-programma toegevoegd. Echter, omdat patiënten ouder dan 40 jaar met een ander schema worden behandeld dan patiënten jonger dan 40 jaar, is het beleid bij beide leeftijdsgroepen verschillend. We zullen alleen bij patiënten jonger dan 40 jaar asparaginaseactiviteitsmetingen doen, omdat patiënten >40 jaar slechts 2 giften gepegyleerde asparaginase in het totaal krijgen en switchen naar een andere soort asparaginase niet haalbaar is. Bij patiënten jonger dan 40 jaar wordt zowel in de eerste remissie-inductiekuur als in de eerste en tweede intensificatiekuur 2 x gepegyleerde asparaginase gegeven (totaal 6 giften). Omdat de aanvangsdosis veel lager is dan bij kinderen (1.000 IU/m² bij volwassenen in plaats van 1.500 IU/m² bij kinderen), adviseren wij in de HOVON 100-studie alleen te switchen als de asparaginaseactiviteit te laag is. U zult als de spiegel is bepaald in het Erasmus MC Sophia Kinderziekenhuis en de spiegel sterk verlaagd blijkt te zijn, advies krijgen

via Anita Rijneveld. Bij vragen kunt u met haar contact opnemen via e-mailadres a.rijneveld@erasmusmc.nl of telefonisch via het secretariaat Hematologie, Erasmus MC: 010 703 31 23.

Referenties

- Ahlke E, Nowak-Gottl U, Schulze-Westhoff P, et al. Dose reduction of asparaginase under pharmacokinetic and pharmacodynamic control during induction therapy in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 1997;96:675-81.
- Boos J, Werber G, Ahlke E, et al. Monitoring of asparaginase activity and asparagine levels in children on different asparaginase preparations. *Eur J Cancer* 1996;32A:1544-50.
- Rizzari C, Zucchetti M, Conter V, et al. L-asparagine depletion and L-asparaginase activity in children with acute lymphoblastic leukemia receiving i.m. or i.v. Erwinia C. or E. coli L-asparaginase as first exposure. *Ann Oncol* 2000;11:189-93.
- Amylon MD, Shuster J, Pullen J, et al. Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. *Leukemia* 1999;13:335-42.
- Duval M, Suci S, Ferster A, et al. Comparison of Escherichia coli-asparaginase with Erwinia-asparaginase in the treatment of childhood lymphoid malignancies: results of a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Children's Leukemia Group phase 3 trial. *Blood* 2002;99:2734-9.
- Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, 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.
- Ogawa C, Manabe A, Ohara A, Ishiguro A. [Current national and international status of supportive therapy for the coagulopathy associated with L-asparaginase containing regimen for acute lymphoblastic leukemia]. *Rinsho Ketsueki* 2013;54:316-8.
- Pession A, Valsecchi MG, Masera G, et al. Long-term results of a randomized trial on extended use of high dose L-asparaginase for standard risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:7161-7.
- Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood* 2001;97:1211-8.
- Tong WH, Pieters R, De Groot-Kruseman HA, et al. The toxicity of very prolonged courses of PEGasparaginase or Erwinia asparaginase in relation to asparaginase activity, with a special focus on dyslipidemia. *Haematologica* 2014;99:1716-21.
- Parsons SK, Skapek SX, Neufeld EJ, et al. Asparaginase-associated lipid abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1997;89:1886-95.
- Cohen H, Bielorai B, Harats D, et al. Conservative treatment of L-asparaginase-associated lipid abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:703-6.
- Kearney SL, Dahlberg SE, Levy DE, et al. Clinical course and outcome in children with acute lymphoblastic leukemia and asparaginase-associated pancreatitis. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:162-7.
- Raja RA, Schmiegelow K, Albertsen BK, et al. Asparaginase-associated pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukaemia in the NOPHO ALL2008 protocol. *Br J Haematol* 2014;165:126-33.
- Athale UH, Chan AK. Thromboembolic complications in pediatric hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost* 2007;33:416-26.
- Payne JH, Vora AJ. Thrombosis and acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2007;138:430-45.
- Jaing TH, Lin JL, Lin YP, et al. Hyperammonemic encephalopathy after induction chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:955-6.
- Winick NJ, Bowman WP, Kamen BA, et al. Unexpected acute neurologic toxicity in the treatment of children with acute lymphoblastic leukemia. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:252-6.
- Schrey D, Borghorst S, Lanvers-Kaminsky C, et al. Therapeutic drug monitoring of asparaginase in the ALL-BFM 2000 protocol between 2000 and 2007. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:952-8.
- Appel IM, Kazemier KM, Boos J, et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and intracellular effects of PEG-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia: results from a single agent window study. *Leukemia* 2008;22:1665-79.
- Panosyan EH, Seibel NL, Martin-Aragon S, et al. Asparaginase antibody and asparaginase activity in children with higher-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Cancer Group Study CCG-1961. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:217-26.
- Wacker P, Land VJ, Camitta BM, et al. Allergic reactions to E. coli L-asparaginase do not affect outcome in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group Study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29:627-32.
- Tong WH, Pieters R, Kaspers GJ, et al. A prospective study on drug monitoring of PEGasparaginase and Erwinia asparaginase and asparaginase antibodies in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014;123:2026-33.
- Zalewska-Szewczyk B, Andrzejewski W, Mlynarski W, et al. The anti-asparaginase antibodies correlate with L-asparaginase activity and may affect clinical outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2007;48:931-6.
- Vrooman LM, Stevenson KE, Supko JG, et al. Postinduction dexamethasone and individualized dosing of Escherichia Coli L-asparaginase each improve outcome of children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia: results from a randomized study--Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01. *J Clin Oncol* 2013;31:1202-10.

Ontvangen 1 december 2014, geaccepteerd 27 februari 2015.

Alle gepubliceerde artikelen kunt u vinden op onze website:

www.ariesz.nl

Tevens kunt u daar zoeken naar artikelen die in onze andere tijdschriften zijn gepubliceerd.