

Алергијске компликације током примене L-аспарагиназе у лечењу деце оболеле од акутне лимфобластне леукемије

Нада Константиnidис, Јованка Коларовић, Наташа Каћански, Гордана Вијатов-Ђурић, Георгиос Константиnidис

Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине, Нови Сад, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Један од најделотворнијих лекова који се примењују у лечењу деце оболеле од акутне лимфобластне леукемије (АЛЛ) јесте L-аспарагиназа (L-ASP), а најзначајнији нежељени ефекти током његове примене јесу алергијске реакције.

Циља рада Циљ рада био је да се одреде учесталост и тип алергијских реакција, те установе фактори ризика који могу довести до развоја алергије током примене L-ASP код деце са АЛЛ.

Методе рада Истраживање је обухватило 70 болесника узраста до 18 година који су лечени у Институту за здравствену заштиту деце и омладине Војводине у Новом Саду од јануара 2000. до јуна 2009. године. Анализирани су: учесталост и тип алергијских реакција током примене L-ASP, време појаве алергијских реакција у односу на фазу лечења основне болести и учесталост алергијских реакција у зависности од начина примене лека.

Резултати Алергијска реакција се испољила код 17 испитаника (24%). Код 14 болесника (82%) она се манифестовала као уртикарија, бронхоспазам или анафилакса, а код три болесника (18%) као блага локална реакција. У групи деце лечене према протоколу за висок ризик учесталост алергијских реакција била је статистички високо значајно чешћа него у групи болесника средњег ризика ($p < 0,01$), односно статистички значајно чешћа него код болесника са стандардним ризиком ($p < 0,05$). Алергијске реакције су се код 11 болесника (65%) јавиле по примени девете дозе L-ASP, односно прве дозе током фазе реиндуkcије, а интервал између последње L-ASP у индукцији и прве дозе у реиндукцији био је најмање четири недеље. У погледу начина примене лека, код највећег броја испитаника (16; 94%) алергијска реакција се развила након интравенске примене L-ASP.

Закључак Могући фактори ризика за развој алергије на L-ASP су терапијска група високог ризика, интравенска примена и поновна примена лека након паузе од најмање четири недеље.

Кључне речи: акутна лимфобластна леукемија; дете; L-аспарагиназа; алергија

УВОД

Акутна лимфобластна леукемија (АЛЛ) је најчешћа малигна болест у детињству. Захваљујући значајном побољшању резултата лечења, дугогодишње преживљавање, односно излечење данас су реалност за више од две трећине деце. Овај напредак у лечењу превасходно је резултат увођења комбиноване хемиотерапије, посебно у индукционој фази лечења.

Један од најделотворнијих антилеукемијских лекова који је већ више од тридесет година саставни део протокола за лечење деце оболеле од АЛЛ јесте L-аспарагиназа (L-ASP). Ефекат овога лека заснива се на разлици у метаболизму између нормалних и малигну хелија. Наиме, аспарагин није есенцијална аминокиселина и синтетише се у хелији помоћу ензима L-ASP синтетазе. Неке хелије, као што су хелије у АЛЛ, не могу да синтетишу довољно аспарагина за свој метаболизам, услед чега долази до његовог смањења и до хелијске смрти.

Данас је L-ASP за клиничку употребу доступна у три облика: два препарата су у немодификованој, односно у природној фор-

ми, а трећи препарат је модификација ове форме. Природни препарати су деривати микроорганизама *Escherichia coli* (*E. coli*) или *Erwinia chrysanthemi*. Трећи препарат је хемијски модификовани ензим, где је природна *E. coli* L-ASP ковалентно конјугована са монометоксиполиетилен-гликолом (PEG), те се ова пегаспарагиназа (PEG-ASP) примењује углавном код болесника који су алергични на природне облике ASP [1, 2, 3].

У свом профилу токсичности L-ASP показује ниску мијелосупресију, а чести су мучнина, повраћање и грозница. Ипак, најзначајније нежељене ефекте током лечења са L-ASP јесу алергијске реакције и инхибиција синтезе протеина, при чему је ефекат најизраженији на органима с високом стопом синтезе протеина, као што су јетра и панкреас; панкреатитис се развија код 2-16% болесника, а поремећај хемостазе код 10-15%.

Најчешћа алергијска реакција је уртикарија, мада спектар алергијских манифестација иде од локалног еритема на месту примене лека до системске анафилактичне реакције. Према подацима из литературе, алергијске манифестације јављају се у широком распону код 16-45% болесника. Системска

Correspondence to:

Nada KONSTANTINIDIS
Institut za zdravstvenu zaštitu
dece i omladine Vojvodine
Hajduk-Veljkova 10
21000 Novi Sad
Srbija
nada.konstantinidis@gmail.com

анафилактична реакција опасна по живот описује се код око 10% лечених особа, али је смртни исход изузетно редак (мање од 1% болесника). Као фактори ризика за развој алергијске реакције наводе се: дозе које су веће од 6000 IU/m^2 дневно, интравенски пут примене на супрот интрамускуларном, поновна примена лека након паузе дуже од месец дана и примена L-ASP као монотерапије. У склопу развоја алергије на *E. coli* ASP постоји могућност примене истог препарата уз премедијацију или замена препаратом добијеним из *Erwinia* ASP. У случају развоја реакције и на препарат *Erwinia* ASP, препоручује се примена PEG-ASP [4, 5, 6].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се прикажу учесталост и тип алергијских реакција, те утврде фактори ризика који могу да изазову развој алергије током примене L-ASP код деце оболеле од АЛЛ која су лечена према актуелним протоколима за основну болест у склопу којих је L-ASP саставни део комбиноване хемиотерапије.

МЕТОДЕ РАДА

Ретроспективно истраживање је обухватило 70 болесника узраста до 18 година који су лечени у Институту за здравствену заштиту деце и омладине Војводине у Новом Саду од јануара 2000. до јуна 2009. године.

Током посматраног периода терапија је извођена према протоколима YU ALL 95 и ALL IC-BFM 2002. YU ALL 95 је протокол Југословенске кооперативне групе за дењу хематологију, онкологију и имунологију и изведен је из протокола AIEOP LLA 95 (*Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica*), односно протокола италијанског удружења за педијатријску хематологију и онкологију. Протокол ALL IC-BFM 2002 је интерконтинентални протокол BFM групе, који од новембра 2002. године примењују сви центри за лечење АЛЛ у Србији.

Препарати L-ASP примењивани су током индукционе фазе лечења, реиндукције и примене терапије у блоковима за високоризичне болеснике. У индукционој фази лечења (према оба протокола) болесници су примали препарате *E. coli* осам пута у тродневним интервалима, почевши од дванаестог дана лечења. Током ове фазе, у склопу полихемиотерапије, примењиван је и преднизон (у дози од 60 mg/m^2) од 1. до 36. дана, као и комбинација винкристина ($1,5 \text{ mg/m}^2$) и даунорубицина (30 mg/m^2) у седмодневним интервалима, и то код болесника са стандардним ризиком 8. и 15. дана, а код болесника са умереним ризиком 8, 15, 22. и 29. дана. Током фазе реиндукције (према протоколу YU ALL 95, односно, у зависности од рандомизације, терапијска грана II или III према протоколу ALL IC-BFM 2002), L-ASP је примењивана у дози од 10000 IU/m^2 у виду четири дозе у тродневним интервалима. У овој фази примењивани су и дексаметазон (10 mg/m^2)

Табела 1. Степени алергијске реакције на аспарагиназу
Table 1. Grading of asparaginase hypersensitivity reactions

Степен Grade	Тип реакције Type of reaction
0	Без реакције No reaction
1	Блага локална реакција (<10 cm, <24 сата) Mild local reaction (<10 cm, <24 hours)
2	Уртикарија Urticaria
3	Бронхоспазам, серумска болест, велика локална реакција (>10 cm, >24 сата) Bronchospasm, serum sickness, severe local reaction (>10 cm, >24 hours)
4	Анафилакса Anaphylaxis

од 1. до 30. дана, винкристин ($1,5 \text{ mg/m}^2$) и доксорубицин (30 mg/m^2) 8, 15, 22. и 29. дана. Болесници са високим ризиком су у сва три терапијска блока примали L-ASP (25000 IU/m^2) 6. и 11. дана.

Током посматраног периода примењивани су природни препарати *E. coli* и *Erwinia chrysanthemi*, док се препарат PEG-ASP примењивао углавном код болесника код којих се развила алергија на природне препарате. До 2008. године препарати L-ASP су примењивани интравенски, а након тога интрамускуларно.

Анализирани су: учесталост и тип алергијских реакција током примене L-ASP, време појаве алергијских реакција у односу на фазу лечења основне болести и учесталост алергијских реакција у зависности од начина примене лека. Степен алергијске реакције процењиван је у складу са препорукама приказаним у табели 1 [1].

У статистичкој обради података примењене су стандардне методе дескриптивне и аналитичке статистике. У оквиру дескриптивне статистике одређивана је учесталост, а за процену значајности разлике примењен је Фишеров тест тачне вероватноће.

РЕЗУЛТАТИ

Током посматраног деветоипогодишњег периода испитано је и лечено 70 деце са дијагнозом АЛЛ која су у просеку имала 6,8 година. Најмлађи болесник имао је четири месеца, а најстарији 17 година.

Код 17 испитаника (24%) испољиле су се алергијске реакције, док се код једног детета развила алергија и на *E. coli* L-ASP и на *Erwinia* L-ASP, те је овај болесник наставио лечење применом PEG-ASP. Алергијска реакција на *E. coli* L-ASP код 14 болесника (82%) била је системска, од уртикарије, која је дијагностикована код седморо деце (41%), до тешких реакција у виду бронхоспазма, забележених код два болесника (12%), и по живот опасне анафилаксе, утврђене код петоро деце (29%). Локална реакција се испољила код само три испитаника (18%).

Алергијске реакције су се јавиле код осам болесника (47%) лечених према протоколу за високи ризик, код пет болесника (29%) лечених према протоколу за средњи ризик и код четворо деце (24%) која су лече-

на према протоколу за стандардни ризик. У групи испитаника са високим ризиком учесталост алергијских реакција била је статистички високо значајно већа него у групи болесника са средњим ризиком ($p < 0,01$), а статистички значајно већа у односу на групу испитаника са стандардним ризиком ($p < 0,05$).

Алергијска реакција се код највећег броја болесника (11; 65%) јавила по примени девете дозе *L-ASP*, односно прве дозе другог циклуса. Интервал између последње дозе *L-ASP* у индукцији и прве дозе у блоку, односно реиндукционим гранама, био је најмање четири недеље. По примени друге дозе *L-ASP* (у индукционој фази) алергија се развила код шесторо деце (35%).

У погледу начина примене *L-ASP*, код 16 болесника (94%) алергијска реакција се развила након интравенске примене. Само код једног детета алергија се јавила након интрамускуларне примене лека, а испољила се као блага локална реакција.

ДИСКУСИЈА

L-ASP је један од најделотворнијих антилеукемијских лекова који је већ више од тридесет година саставни део протокола за лечење деце оболеле од АЛЛ. Најзначајнији нежељени ефекат током примене овога лека је његов алергијски потенцијал.

У нашем истраживању алергијске реакције су забележене код 17 од 70 прегледаних болесника, док се код једног детета развила алергија и на *E. coli L-ASP* и на *Erwinia L-ASP*. Ови налази су у складу с подацима из литературе. У студији чешких аутора [8] и Ларсона (*Larson*) и сарадника [9] алергијска реакција је дијагностикована код 20% испитаника. Слична учесталост алергијских реакција установљена је и у другим истраживањима [6, 10-14].

Алергијска реакција на *E. coli L-ASP*, према тежини и типу испољавања, код 82% болесника била је системског типа, док се анафилакса опасна по живот јав-

вила код 29% испитаника. У раније објављеним истраживањима тежина алергијских манифестација варира од благих алергијских реакција до анафилактичног шока [6, 15-21].

У погледу терапијске групе ризика, у поменутом раду Цингросове (*Cingrosova*) и сарадника [8], у којем се износе резултати чешке хематолошке групе за протокол *ALL IC 2002*, извештава се да је највећи број алергијских реакција забележен у групи болесника који су лечени према протоколу за висок ризик, у поређењу са групама средњег и стандардног ризика. У нашој студији такође је значајно већи број болесника са алергијама био из терапијске групе високог ризика.

Наша студија је потврдила да је пут примене лека један од најважнијих фактора ризика за развој алергије, јер је 16 деце код које се испољила алергија примало *L-ASP* интравенски, што је у складу с резултатима других истраживања [22, 23].

Алергијска реакција се код већине испитаника (64,7%) јавила по примени девете дозе *L-ASP*, односно прве дозе другог циклуса. Интервал између последње дозе лека у индукцији и прве дозе у блоку, односно реиндукционим гранама, био је најмање четири недеље. Врло слични резултати објављени су и у студији чешких хематолога [8], али и у неким ранијим истраживањима [24].

ЗАКЉУЧАК

Веома значајна компликација примене *L-ASP* током лечења деце оболеле од АЛЛ јесте развој алергијских реакција, које су у нашој студији забележене код око четвртине болесника. Оне су се најчешће испољиле у виду уртикарија, бронхоспазма или анафилаксе, а знатно ређе као блага локална реакција. Могући фактори ризика за развој алергије на *L-ASP* јесу терапијска група високог ризика, интравенска примена и поновна примена лека након паузе од најмање четири недеље.

ЛИТЕРАТУРА

- Kurtzberg J. Asparaginase. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum, RR, Bast RJC, Gansler TS, Holland JF, et al, editors. Cancer Medicine. Hamilton: BC Decker; 2003. p.699-706.
- Lanvers-Kaminsky C, Hempel G. Preclinical and clinical aspects of asparaginase. Eur J Hosp Pharm. 2006; 12(5):45-7.
- Seibel NL. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: peaks and pitfalls. Hematology. 2008; 1:374-80.
- 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(3):896-904.
- Duval M, Suciuc S, Ferster A, Rialland X, Nelken B, Lutz P, 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(8):2734-9.
- 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(7):1525-32.
- Avramis VI, Sencer S, Periclou AP, Sather H, Bostrom BC, Cohen LJ, et al. A randomized comparison of native *Escherichia coli* asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. Blood. 2002; 99:1986-94.
- Cingrosova L, Riha P, Smisek P, Janotova I, Stary J. Hypersensitivity reactions and other complications due to L-asparaginase in the treatment of acute lymphoblastic leukemia according to ALL IC 2002 protocol. EJC Supplements. 2009; 7:226.
- Larson RA, Fretzin MH, Dodge RK, Schiffer CA. Hypersensitivity reaction to L-asparaginase do not impact on the remission duration of adults with acute lymphoblastic leukaemia. Leukemia. 1998; 12:660-5.
- Rizzari C, Zucchetti M, Conter V, Diomedea L, Bruno A, Gavazzi L, et al. L-asparagine depletion and L-asparaginase activity in children with acute lymphoblastic leukemia receiving i.m. or i.v. *Erwinia C. coli* L-asparaginase as first exposure. Ann Oncol. 2000; 11:189-93.

11. Douer D. Is asparaginase a critical component in the treatment of acute lymphoblastic leukemia? *Best Pract Res Clin Haematol.* 2008; 21:647-58.
12. Appel M, van Kessel-Bakvis M, Stigter R, Pieters R. Influence of two different regimens of concomitant treatment with asparaginase and dexamethasone on hemostasis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2007; 21(11):2377-80.
13. 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.
14. Evans WE, Tsiatis A, Rivera G, Murphy SB, Dahl GV, Denison M, et al. Anti-asparaginase antibodies following *E. coli* asparaginase therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1998; 12:1527-33.
15. 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.
16. Park YK, Abuchowski A, Davis S, Davis F. Pharmacology of *Escherichia coli*-L-asparaginase polyethylene glycol adduct. *Anticancer Res.* 1981; 1:373-6.
17. Yoshimoto T, Nishimura H, Saito Y, Sakurai K, Kamisaki Y, Wada H, et al. Characterization of polyethylene glycol-modified L-asparaginase from *Escherichia coli* and its application to therapy of leukemia. *Jpn J Cancer Res.* 1986; 77:1264-70.
18. 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.
19. The Medical Letter. Pegasparaginase for acute lymphoblastic leukemia. *Med Lett Drugs Ther.* 1995; 37:23-4.
20. Stone DH, DiPiro C, Davis CP, Meyer CF, Wray BB. Hypersensitivity reactions to *Escherichia coli*-derived polyethylene glycolated-asparaginase associated with subsequent immediate skin test reactivity to *E. coli*-derived granulocyte colony-stimulating factor. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 101:429-31.
21. Popović K, Ilić V, Spevak Lj. Senzibilizacija na L-asparaginazu u toku lečenja limfoblastnih leukoza. *Srp Arh Celok Lek.* 1972; 100(3):387-90.
22. Nesbit M, Chard R, Evans A, Karon M, Hammond G. Evaluation of intramuscular versus intravenous administration of L-asparaginase in childhood leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1979; 1:9-13.
23. Soyer O, Aytac S, Tuncer A, Cetin M, Yetgin S, Sekerel B. Alternative algorithm for L-asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123(4):895-9.
24. Trueworthy R, Sutow W, Pullen J. Repeated use of L-asparaginase in multidrug therapy of childhood leukemia. *Med Pediatr Oncol.* 1978; 4:91-7.

Allergic Complications of L-Asparaginase Therapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia

Nada Konstantinidis, Jovanka Kolarović, Nataša Kaćanski, Gordana Vijatov-Djurić, Georgios Konstantinidis
Institute for Child and Youth Healthcare of Vojvodina, Novi Sad, Serbia

SUMMARY

Introduction L-asparaginase (L-ASP) is one of the most effective medications for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in children, and allergic reactions to the therapy are considered the most significant side effects.

Objective The aim of this study was to determine the prevalence and type of allergic reactions, as well as to identify potential risk factors for the development of allergic reactions during L-ASP therapy in children with ALL.

Methods The study encompassed 70 patients under 18 years of age, who were treated at the Institute for Child and Youth Healthcare of Vojvodina, Novi Sad in the period January 2000 – June 2009. We analyzed the frequency and type of allergic reactions during the administration of L-ASP, the onset of allergic reaction in relation to the phase of therapy of underlying disease, as well as the prevalence of allergic reactions in relation to drug administration method.

Results Allergic reaction manifested in 17 patients (24%). In 14 patients (82%) allergic reaction to L-ASP manifested as urticaria, bronchospasm or anaphylaxis, whereas a mild local

reaction was observed in only three patients (18%). In a group treated, according to the high-risk protocol, the prevalence of allergic reactions was statistically significantly higher in the intermediate-risk group of patients ($p < 0.01$), i.e. statistically significantly more frequent, as compared to the standard-risk group of patients ($p < 0.05$). The majority of patients (11; 65%) developed allergic reactions to the 9th dose of L-ASP, i.e. the first dose during the reinduction phase. The time interval between the last L-ASP dose in the induction phase and the 1st dose in the reinduction phase was at least four weeks. With respect to administration method, the majority of patients (16; 94%) developed allergic reaction after intravenous application of L-ASP.

Conclusion Potential risk factors for the development of allergic reaction to L-ASP are a high-risk therapy group, intravenous administration route and repeated application of the drug after at least four-week cessation period.

Keywords: acute lymphoblastic leukaemia; child; L-asparaginase; allergy