

Sledování farmakodynamických ukazatelů terapie asparaginasou u dětí s akutní lymfoblastickou leukémií a s non-Hodgkinskými lymfomy.

Růžičková P.¹, Mendelová D.¹, Valík D.², Mikušková A.³, Štěrbá J.¹

1) Klinika dětské onkologie, LF MU a FN Brno

2) Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ Brno

3) OKBH FN Brno

Klíčová slova: asparaginas – asparagin – ALL – NHL – deplece asparaginu v plazmě – alergická reakce

Asparaginas je jednou ze základních komponent terapie akutní lymfoblastické leukémie (ALL) a non-Hodgkinských lymfomů (NHL) u dětí. Je to enzym, který hydrolyzuje aminokyselinu asparagin na kyselinu asparagovou a amoniak. Asparagin je pro lymfoblasty esenciální aminokyselinou (nedostatečná aktivita asparagin-synthetasy), ty jsou tedy závislé na dodávce asparaginu z vnějšího prostředí. Po podání asparaginasy dochází k depleci asparaginu v plazmě a tím přes sníženou tvorbu proteinů a nukleových kyselin k indukci apoptózy lymfoblastů.

Podání asparaginasy je spojeno s ne příliš vzácnými vedlejšími účinky. Je to tělu cizí protein, tedy u pacientů může dojít k alergické reakci (až u 70%). Alergická reakce je nejčastějším limitujícím faktorem podání asparaginasy. Tvorba protilátek (IgG nebo IgE třídy) závisí na více faktorech. Protilátky neutralizují aktivitu asparaginasy, tím snižují její hladinu, snižují délku deplece asparaginu a tím i účinnost asparaginasy. Dalšími nežádoucími účinky asparaginasy jsou: hepatotoxicita, koagulační abnormity, akutní pankreatitida, sekundární diabetes a poškození CNS.

Při léčbě dětí se používají různé druhy asparaginasy. Asparaginas je bakteriální protein izolovaný ze 2 druhů bakterií. Jednak E.colli (Elspar, Medac, Kidrolase) a Erwinie (Erwinase). U dětí, které vyvinuly alergickou reakci na některou z těchto asparaginas je používána pegylovaná asparaginas (PEG-Asp). Ta je méně alergizující, má delší poločas rozpadu a prodlouženou aktivitu.

Cíl

Plazmatická hladina asparaginu je farmakodynamickým ukazatelem efektu terapie asparaginasou.

Monitorování hladin asparaginu v plazmě po podání jednotlivých preparátů asparaginasy v průběhu indukční a reindukční fáze léčby dětí s ALL a NHL a srovnávání jejich účinnosti (inter a intraindividuální variabilita) během léčby, sledování změn v koagulačních parametrech, vliv tvorby protilátek na hladiny plazmatického asparaginu a případné ovlivnění hladin plazmatického asparaginu po podání substituční léčby plnou krví, mraženou plazmou, fibrinogenem nebo antitrombinem III. Terapie probíhá podle evropských protokolů ALL-IC BFM 2002 a NHL BFM 95.

Metodika

Před podáním infuze asparaginasy a dále v přesně určených intervalech odběr 2 ml periferní krve. K měření hladin asparaginu je použita metoda iontově výměnné chromatografie a spektrofotometrie.

Soubor pacientů

Celkem je do souboru zařazeno 24 dětí léčených na Klinice dětské onkologie FN Brno v intervalu od začátku ledna 2005 do konce ledna 2007 s diagnosou ALL nebo NHL. Z toho je 10 dívek a 14 chlapců. 23 dětí bylo nebo je léčeno dle protokolu ALL-IC BFM 2002 (10 dívek, 13 chlapců) a 1 chlapec podle protokolu NHL BFM 95. Od začátku indukce je do souboru zařazeno 17 dětí s ALL (u 2 pacientů t.č. indukce probíhá) a 1 pacient s NHL a od reindukce 5 dětí s ALL.

Výsledky

Ze souboru pacientů mělo v průběhu léčby 12 dětí klinickou alergickou reakci, u 5-ti dětí probíhá reindukce, 4 děti nejsou zatím randomizovány (z toho 1 pacient s alergickou reakcí) a 4 děti v průběhu celé léčby alergickou reakci neměly. U 3 pacientů byla zaznamenána alergická reakce na preparát Elspar, u 2 pacientů na preparát Kidrolase a u 7 dětí na preparát Medac. Nejčastěji se alergická reakce v našem souboru projevila při zahájení reindukční fáze léčby, u 1 pacientky D+30 Protokolu I (zpoždění 7 dní v indukci) a u 1 pacienta hned D+12 Protokolu I. U 6/10 pacientů, u nichž se projevila alergická reakce na asparaginasu, došlo k depleci asparaginu v reindukci po kratší dobu. U 1 chlapce bez klinických známek alergické reakce dochází v průběhu reindukce ke zkrácení doby deplece asparaginu v plazmě (tzv. „silent inactivation“).

V našem souboru byly pacientům podány 3 druhy preparátů asparaginasy: Elspar (medián doby deplece asparaginu v plazmě 8 dní, interkvartilový rozsah 3-10 dní), Medac (medián doby deplece asparaginu v plazmě 12 dní, interkvartilový rozsah 12-14 dní), Oncaspar (medián doby deplece asparaginu v plazmě 14 dní, interkvartilový rozsah 9-23 dní).

Při sledování změn v koagulačních parametrech v průběhu léčby asparaginasou byl potvrzen v případě nedostatečné deplece asparaginu v plazmě vzestup antithrombinu III nad 120% a to v 7/12 případech (aniž by byl antithrombin III substituován).

Závěr

1. ve sledovaném souboru jsme pozorovali významné difference v mediánu navození a trvání deplece asparaginu
2. další akvizice dat pokračuje
3. pilotní data neukazují, že by substituce plné krve, AT III, fibrinogenu nebo čerstvé mražené plazmy ovlivňovala plazmatickou hladinu asparaginu
4. získaná data by mohla přispět k individualizaci léčby, k maximalizaci terapeutického účinku a k minimalizaci nežádoucích vedlejších účinků