

TDM monografie

Asparaginase

Afname	Bewaren en opsturen
Afnamebuis K2EDTA, bepaling in plasma of serum.	Bewaren voor opsturen -20°C
Vorbewerking Centrifugeer 10 min bij 2500 g	Opstuurcondities Kamertemperatuur
Minimaal volume 0.5 ml plasma/serum	Stabiliteit onder opstuurcondities Maximaal 72 uur
Afname tijd PEG-asparaginase: dalspiegel, topspiegel, of weekspiegel. Erwinase: dalspiegel op t=48 uur of t=72 uur na toediening.	Aanvraagformulier en adres <u>voor externe aanvragers - Nederlands</u> <u>Voor externe aanvragers - Engels</u> <u>Voor aanvragers binnen het Máxima</u> Prinses Máxima Centrum t.a.v. Balie Laboratorium voor Kinderoncologie 3e etage (3-4F1) Heidelberglaan 25 3584 CS Utrecht
Contactgegevens Geneesmiddelen Analyse Lab Prinses Maxima Centrum: Tel: 06-50173226, Mail: druganalysislab@prinsesmaximacentrum.nl	

Bepaling	Stabiliteitsgegevens
Bepalingsmethode/validatie LC-MS/MS	Serum/plasma: Maximaal 72 uur bij kamertemperatuur
Bepalingsfrequentie 2x per week; overnacht van maandag op dinsdag en van woensdag op donderdag. N.B. Materiaal dient uiterlijk maandag of woensdag om 15:00 uur op het lab te zijn ingeleverd om met eerstvolgende bepaling mee te kunnen.	

Farmacologie	
Referentiewaarden	PEG-asparaginase & Erwinase: Dalspiegel ≥ 100 IU/L PEG-asparaginase Weekspiegel ≥ 250 IU/L.

Farmacologische aspecten

Asparaginase is een belangrijk onderdeel van de behandeling van acute en lymfatische leukemie (ALL) en lymfomen, voornamelijk bij kinderen. Het middel wordt meestal ingezet als onderdeel van een combinatiechemotherapie.

Asparaginase is een enzym dat extracellulair L-asparagine omzet in L-asparaginezuur en ammoniak. Leukemiecellen zijn afhankelijk van extracellulair asparagine omdat ze zelf onvoldoende asparagine kunnen aanmaken door een lage expressie van asparagine synthetase. Het gevolg is apoptose van leukemiecellen.

De enzym activiteit van asparaginase wordt gemeten in IU/L, waarbij 1 eenheid (IU) de hoeveelheid asparaginase enzymactiviteit is die 1 μ mol asparagine omzet per minuut bij 37°C. Er zijn verschillende soorten asparaginase beschikbaar, elk met unieke farmacologische eigenschappen. De meest gebruikte soorten asparaginase zijn gepegyleerde *E.coli* asparaginase (PEG-asparaginase) en *Erwinia* asparaginase (Erwinase), geproduceerd uit *Erwinia chrysanthemi*.

Dosering:

- PEG-asparaginase: 1500 IU/m² (1000 IU/m² voor patiënten $\geq$ 16 jaar) elke 14 dagen.
- Erwinase: 20.000 IU/m² om de dag.

Interpretatie resultaten:

Voor zowel PEG-asparaginase als Erwinase is er bij een dalspiegel van $\geq$ 100 IU/L sprake van volledige asparaginedepletie [1-4]. Daarnaast kan voor PEG-asparaginase, met een lange halfwaardetijd, ook nog een weekspiegel worden afgenomen om activiteit te controleren. Binnen onderzoeksverband worden momenteel ook PEG-asparaginase topspiegels bepaald (ALLTogether protocol, substudy 3) om na te gaan of er een associatie is met de behandeluitkomst.

Er is tot nu toe geen associatie aangetoond tussen de gemeten asparaginase activiteit en het optreden van toxiciteit [5]. Er is dan ook geen maximum referentiewaarde bekend en de dosering wordt nooit aangepast op basis van topspiegels. De dosering wordt momenteel alleen aangepast op basis van dalspiegels om voldoende effectiviteit te bewerkstelligen. Alleen bij Erwinase dalspiegels $>$ 400 IU/L als patiënten ernstige misselijkheid ervaren kan overwogen worden de dosering te verlagen.

Toxiciteit:

Patiënten kunnen een hypersensitiviteitsreactie tegen de asparaginase ontwikkelen. Ten eerste kunnen patiënten een neutraliserende allergische reactie ontwikkelen waarbij de asparaginase volledig geneutraliseerd wordt waardoor de therapie ineffectief wordt. Ook kan de asparaginase volledig geïnactiveerd worden door antilichamen zonder symptomen van een allergie; dit wordt of *silent inactivation* genoemd. Als derde kan een *allergic-like* reactie optreden waarbij patiënten allergische symptomen hebben zonder inactivatie van de asparaginase met een enzymactiviteit boven de streefwaarde [6].

De symptomen van een neutraliserende allergie en een *allergic-like* reactie kunnen variëren van milde huiduitslag tot anafylactische shock. Na een *allergic-like* reactie kan, in het geval

van milde symptomen, de asparaginase opnieuw toegediend worden, eventueel met anti-allergie pre-medicatie. Bij neutraliserende reacties heeft pre-medicatie geen effect op de mate van neutralisatie [7]. In de praktijk wordt meestal gestart met PEG-asparaginase en geswitcht naar Erwinase bij een neutraliserende reactie. Als patiënten ook op Erwinase een neutraliserende reactie ontwikkelen, wordt de asparaginase behandeling gestaakt. Andere belangrijke toxiciteit van asparaginase is pancreatitis, neurotoxiciteit en trombose (sinustrombose).

PK parameters:

PEG-asparaginase heeft een non-lineaire farmacokinetiek met een halfwaardetijd van ongeveer 9 dagen (dalend naar 3 dagen op 14 dagen na toediening) [8]. De klaring is 0,084 L/dag/m² gedurende de eerste 13 dagen, neemt toe met 0,082 L/dag/m²/dag. Het verdelingsvolume is 0,94 L/m². Geadviseerd wordt om na elke gift PEG-asparaginase een week- en dalspiegel af te nemen of ten minste na elke eerste toediening en na een pauzering van de asparaginase behandeling.

Erwinase heeft een kortere halfwaardetijd van 7 uur [9]. De klaring is 0,44 L/h/70 kg. Voor Erwinase wordt na elke gift een dalspiegel geadviseerd en volstaat een dalspiegel 1x/week zodra de spiegels stabiel zijn. Deze adviezen zijn grotendeels gebaseerd op data in kinderen maar zijn ook van toepassing op volwassenen.

Referenties

1. Appel IM, Kazemier KM, Boos K, Lanvers C, Huijmans J, Veerman AJ et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and safety of PEG-asparaginase in newly diagnosed childhood lymphoblastic leukemia: results from a single agent window study. *Leukemia* 2008; 22(9):1665-1679.
2. Ahlke E, Nowak-Gotti U, Schulze-Westhoff P, Werber G, Borste H, Wurthwein G et al. Dose reduction of asparaginase under pharmacokinetic and pharmacodynamic control during induction therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *British Journal of Haematology* 1997; 96:675-681.
3. Rizzari C, Zucchetti M, Conter V, Diomede L, Bruno A, Gavazzi L et al. L-asparagine depletion and L-asparaginase activity in children with acute lymphoblastic leukemia receiving im or iv Erwinia or E. coli L-asparaginase as first exposure. *Ann Oncol* 2000; 11(2):189-193.
4. Tsurusawa M, Chin M, Iwai A, Nomura K, Maeba H, Taga T et al. L-asparagine depletion levels and L-asparaginase activity in plasma of children with acute lymphoblastic leukemia under asparaginase treatment. *Cancer Chemotherapy Pharmacology* 2004; 53(3):204-208.
5. Kloos RQH, Pieters R, Jumelet F, de Groot-Kruseman HA, van den Bos C, van der Sluis IM. Individualized asparaginase dosing in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2020; 38(7):715-724.
6. Kloos RQH, Pieters R, Escherich G, van der Sluis IM. Allergic-like reactions to asparaginase: atypical allergies without asparaginase inactivation. *Pediatric Blood and Cancer* 2016; 63:1928-34.
7. Tong WH, Pieters R, Kaspers GJ, te Loo DM, Bierings MB, van den Bos C et al. A prospective study on drug monitoring of PEGasparaginase and Erwinia asparaginase and asparaginase antibodies in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014; 123(13):2026-2033.
8. Kloos RQH, Mathot R, Pieters R, et al. Individualized dosing guidelines for PEGasparaginase and factors influencing the clearance: a population pharmacokinetic model. *Haematologica*. 2021;106:1254-1261.
9. Albertsen BK, Jakobsen P, Schrøder H, Schmiegelow K, Carlsen NT. Pharmacokinetics of Erwinia asparaginase after intravenous and intramuscular administration. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2001;48(1):77-82.