prolékaře.cz | 25.11.2026

Enrylaze jako součást chemoterapie ALL a LBL u pacientů s hypersenzitivitou na asparaginázu odvozenou z *E. coli*

Asparagináza je základní součástí léčby akutní lymfoblastické leukémie (ALL) a lymfoblastického lymfomu (LBL) [1]. Jejím mechanizmem je selektivní deplece extracelulárního L-asparaginu, což vede k inhibici proteosyntézy a apoptóze leukemických buněk, které mají nízkou expresi asparagin syntetázy [2,3]. Standardně se používají přípravky odvozené z *Escherichia coli*, vč. pegylované formy (pegaspargáza) [1]. Významným klinickým problémem je však vznik hypersenzitivity či tiché inaktivace, které vyžadují přechod na preparát bez zkřížené imunogenicity [3].

Enrylaze obsahuje rekombinantní krisantaspázu – asparaginázu z *Erwinia chrysanthemi*, vyráběnou rekombinantně v *Pseudomonas fluorescens* [4]. V EU byl léčivý přípravek Enrylaze schválen v roce 2023 [5].

MECHANIZMUS ÚČINKU

Asparagináza je enzym, který katalyzuje přeměnu aminokyseliny asparaginu na kyselinu asparagovou a amoniak. Farmakologický účinek přípravku Enrylaze je založen na zabíjení leukemických buněk v důsledku deplece plazmatického asparaginu. Leukemické buňky s nízkou expresí asparagin syntetázy mají sníženou schopnost syntetizovat asparagin, a proto je jejich přežití závislé na exogenním zdroji asparaginu [4].

INDIKACE

Přípravek Enrylaze je indikován jako součást režimu chemoterapie s více agens k léčbě ALL a LBL u dospělých a pediatrických pacientů (od 1 měsíce), u kterých došlo k rozvoji hypersenzitivity na asparaginázu odvozenou z *E. coli* nebo k její tiché deaktivaci.[4]

DÁVKOVÁNÍ A PODÁNÍ

Přípravek je dostupný jako čirý až slabě žlutý roztok (10 mg/0,5 ml). Pro intravenózní (IV) podání se ředí ve 100 ml 0,9% NaCl a doporučuje se podat v průběhu 2 h. Intramuskulární (IM) aplikace se provádí neředěným roztokem. Během podávání přípravku Enrylaze musí být k dispozici příslušné vybavení k resuscitaci a další prostředky nezbytné k léčbě anafylaxe [4].

Doporučená dávka přípravku Enrylaze je [4]:

* každých 48 h

** 25 mg/m^2 intramuskulárně nebo intravenózně,

nebo

* pondělí/středa/pátek

** 25 mg/m^2 intramuskulárně v pondělí a ve středu a 50 mg/m^2 intramuskulárně v pátek, nebo

** 25 mg/m^2 intravenózně v pondělí a ve středu a 50 mg/m^2 intramuskulárně v pátek, nebo

** 25 mg/m^2 intravenózně v pondělí a ve středu a 50 mg/m^2 intravenózně v pátek.

Při intravenózním podávání přípravku Enrylaze se musí zvážit premedikace pacientů paracetamolem, blokátorem receptoru H1 a blokátorem receptoru H2 30–60 min před podáním, aby se snížilo riziko a závažnost hypersenzitivní reakce / reakce spojené s infuzí [4].

Dávkování a počet injekčních lahviček přípravku Enrylaze se určuje na základě BSA konkrétního pacienta. K dosažení plné dávky může být zapotřebí více než jedna injekční lahvička [4].

Detailní pokyny k přípravě jsou popsány v SPC.[4]

KLINICKÁ ÚČINNOST

Účinnost a bezpečnost přípravku Enrylaze byly stanoveny v klinických hodnoceních, otevřeném multikohortovém multicentrickém hodnocení chemoterapie s více agens se dvěma částmi, kde bylo léčeno 228 dospělých a pediatrických pacientů s ALL nebo LBL, u kterých došlo k rozvoji hypersenzitivity na dlouhodobě působící asparaginázy odvozené z *E. coli*. Průměrný věk pacientů byl 10 let (rozsah 1–25 let) [4].

Pacienti dostali 6 dávek přípravku Enrylaze buď intramuskulárně v dávce 25 mg/m^2, nebo 37,5 mg/m^2 3× týdně (pondělí/středa/pátek), nebo 25 mg/m^2 v pondělí a ve středu a poté 50 mg/m^2 v pátek intravenózní infuzí nebo intramuskulární injekcí jako náhrada za každou dávku asparaginázy odvozené z *E. coli*, která zbyla v plánu léčby pacienta. Stanovení účinnosti bylo založeno na důkazu dosažení a zachování minimálních hladin aktivity asparaginázy v séru (NSAA) ≥ 0,1 U/ml. Prokázalo se, že minimální aktivita asparaginázy v séru ≥ 0,1 U/ml je spojena s deplecí asparaginu, která predikuje klinickou účinnost [4].

Pozorované hladiny NSAA během klinických hodnocení pro daná dávkovací schémata jsou uvedeny v tab. 1 [4].

BEZPEČNOSTNÍ PROFIL

Nejčastějšími nežádoucími účinky, které se vyskytly u pacientů, kteří v klinickém hodnocení užívali přípravek Enrylaze, byly anemie (52 %), zvracení (49 %), trombocytopenie (42 %), neutropenie (41 %), nauzea (38 %), febrilní neutropenie (32 %), únava (32 %), pyrexie (32 %), snížená chuť k jídlu (29 %), zvýšení aminotransferáz (29 %), bolest břicha (27 %),

prolékaře.cz | 25.11.2026

Tab. 1. Pozorované hladiny NSAA ≥ 0,1 U/ml během klinických hodnocení [4].

Časový bod	Intramuskulárně 25 (PS) / 50 (P) mg/m²	Intravenózně 25 (PS) / 50 (P) mg/m²
posledních 48 h	95,90% [90,4 %, 100,0 %]	89,80% [82,1 %, 97,5 %]
posledních 72 h	89,80% [81,3 %, 98,3 %]	40,00% [26,4 %, 53,6 %]

P – pátek; PS – pondělí, středa

snížení počtu leukocytů (27 %), bolest hlavy (25 %), průjem (22 %) a snížení počtu lymfocytů (20 %) [4].

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky pak byly febrilní neutropenie (29 %), pyrexie (10 %), zvracení (8 %), sepse (7 %), hypersenzitivita na léčivý přípravek (6 %), nauzea (6 %) a pankreatitida (5 %).[4]

Nežádoucí účinky hlášené v klinickém hodnocení pochází od pacientů (n = 228), kterým bylo podáno 6 dávek přípravku Enrylaze společně s režimem chemoterapie s více agens. Je známo, že s režimy chemoterapie s více agens jsou spojeny určité nežádoucí účinky, např. nežádoucí účinky vyplývající ze suprese kostní dřeně a infekce, u nichž podíl přípravku Enrylaze není jasný. V jednotlivých případech nežádoucích účinků k nim mohly přispět ostatní léčivé přípravky daného režimu [4].

INTERAKCE

Při podávání asparaginázy je třeba vzít v úvahu možnost interakcí s léčivými přípravky, jejichž farmakokinetika nebo farmakodynamika jsou ovlivňovány změnami funkce jater nebo hladinami bílkovin v plazmě vyvolanými asparaginázou. Asparagináza může zvýšit toxicitu ostatních léčivých přípravků prostřednictvím svého vlivu na funkci jater [4].

Vinkristin

Podávání asparaginázy souběžně s vinkristinem nebo bezprostředně před ním může být spojeno se zvýšenou toxicitou vinkristinu. Asparagináza inhibuje jaterní clearance vinkristinu [4].

Methotrexát, cytarabin

Neklinické údaje naznačují, že předchozí nebo souběžné podávání asparaginázy zmenšuje účinek methotrexátu a cytarabinu. Podání asparaginázy po methotrexátu nebo cytarabinu vede k synergickému účinku. Klinický účinek podávání asparaginázy na účinnost methotrexátu a cytarabinu závislého na pořadí však není známý [4].

Glukokortikoidy

Podávání asparaginázy s glukokortikoidy (např. prednisonem) nebo bezprostředně před nimi může změnit koagulační parametry, např. snížit hladiny fibrinogenu a antitrombinu III [4].

ZÁVĚR

Přípravek Enrylaze představuje účinnou alternativu s definovaným bezpečnostním profilem pro pacienty s ALL a LBL, u nichž došlo k rozvoji hypersenzitivity nebo tiché inaktivaci asparaginázy odvozené z *E. coli*. Díky rekombinantní krisantaspáze, vyráběné v *Pseudomonas fluorescens*, umožňuje zachovat klíčovou součást léčby – depleci asparaginu – bez zkřížené imunogenity. Klinické studie prokázaly, že přípravek Enrylaze u pacientů spolehlivě dosahuje cílových hladin enzymatické aktivity (NSAA ≥ 0,1 U/ml), které korelují s účinnou deplecí asparaginu, a tím i s protinádorovým účinkem. Bezpečnostní profil je konzistentní s očekávanými účinky u kombinovaných chemoterapeutických režimů a rizika jsou zvládnutelná při správném monitoringu a podpůrné léčbě. Přípravek Enrylaze tak rozšiřuje terapeutické možnosti v léčbě ALL a LBL u pacientů, kteří vyžadují alternativu k přípravkům odvozeným z *E. coli*.

Literatura

1. Česká hematologická společnost ČLS JEP. Červená kniha – Léčebné postupy v hematologii: 05 – Akutní lymfoblastová leukemie (verze 01 2025) [online]. [cit. 2025 08 07]. Dostupné na: https://www.hematology.cz/wp-content/uploads/2025/05/05-Akutni-lymfoblastova-leukemie-verze-01-2025.pdf.
2. Muller HJ, Boos J. Use of L-asparaginase in childhood ALL. Crit Rev Oncol Hematol. 1998;28:97–113.
3. Asselin B, Rizzari C. Asparaginase pharmacokinetics and implications of therapeutic drug monitoring. Leuk Lymphoma. 2015;56(8): 2273–2280.
4. Souhrn údajů o přípravku ENRYLAZE, Evropská léková agentura (EMA). Enrylaze – EPAR (European Public Assessment Report) [online]. [cit. 2025 08 07]. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enrylaze.

Mgr. Václav Tvrdý
Swixx Biopharma s.r.o., Česká republika
Katedra farmakologie a toxikologie
Farmaceutická fakulta v HK,
Univerzita Karlova

PM-CZ-2025-8-5079