

Anti-*Escherichia coli* asparaginase antibody levels determine the activity of second-line treatment with pegylated *E. coli* asparaginase: a retrospective analysis within the ALL-BFM trials

Andrea Willer, Joachim Gerß, Thorsten König, et al.

Department of Pediatric Hematology and Oncology, University Children's Hospital of Muenster, Muenster, Germany; Institute of Biostatistics and Clinical Research, University of Muenster, Muenster, Germany; medac GmbH, Hamburg, Germany; et al.

Blood, 24 November 2011, Vol. 118, No. 22, pp. 5774-5782

Antileukemický enzym asparagináza (ASE) se úspěšně užívá k léčbě akutní lymfoblastické leukemie více než 3 desetiletí podle protokolů ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Münster). Alergické reakce k bakteriálnímu proteinu patří k nejčastějším vedlejším reakcím terapie pomocí ASE a limitují tak další léčbu ASE. Klinické projevy sahají od lehkých lokálních reakcí (urtika) k závažným systémovým reakcím (bronchospasmus a anafylaktický šok). Alergické reakce jsou spojeny se vznikem protilátek, které podle literárních údajů zvyšují clearance ASE a redukuje nebo i neutralizují katalytickou aktivitu ASE. V současné době jsou v klinickém užívání tři různé preparáty ASE. Dva jsou deriváty kmene *Escherichia coli*, jeden je užíván v nativní formě, druhý v pegylované formě. Třetí preparát je derivován z kmene *Erwinia chrysanthemi*. Polyetylen glykol kovalentně vázaný na nativní *E. coli* ASE chrání bakteriální protein a redukuje jeho imunogenicitu. Vzhledem k dobré tolerabilitě pegylované *E. coli* ASE je v protokolech ALL-BFM 2000 a ALL-REZ BFM 2002 navržen systém použití nativní *E. coli* ASE pro iniciální léčbu, v případě alergických reakcí pegylovanou formu *E. coli* ASE jako léčbu v druhé řadě a *Erwinia* ASE jako léčbu v třetí řadě. Jestliže pacient má alergickou reakci na *Erwinia* ASE, má být zpravidla léčba pomocí ASE zastavena. Vedle jasných alergických reakcí na ASE jsou známy ještě imunologické reakce bez klinických symptomů hypersensibility, tzv. "tichá inaktivace" ASE ("silent inactivation" of ASE), charakterizovaná insuficientní aktivitou ASE, způsobenou inaktivací protilátkami. Nicméně v dlouhé historii monitorování ASE v rámci ALL-BFM protokolů, nebyly v těchto studiích monitorovány **anti-*E. coli* ASE protilátky**.

Cílem této studie bylo přímé monitorování **anti-*E. coli*-ASE protilátek**, pro potvrzení imunologických reakcí u pacientů léčených podle protokolů ALL-BFM 2000 a ALL-REZ BFM 2002 pomocí preparátů ASE. Vzorky krve byly předtím analyzovány na **aktivitu asparaginázy** jako součást programu monitorování ASE.

Soubor, metody a výsledky. Práce vyhodnocuje hladiny anti-*E. coli* ASE protilátek a aktivitu ASE ve 1221 vzorcích séra od 329 pacientů s ALL, kteří dostali léčbu ASE podle uvedených BFM protokolů v rámci primární nebo relapsové choroby. Pro vyhodnocení dopadu hladin anti-*E. coli* ASE protilátek na aktivitu ASE byly vybrány komparabilní počty vzorků po podávání nativní *E. coli* ASE (403 vzorků), pegylované *E. coli* ASE (453 vzorků) nebo *Erwinia* ASE (365 vzorků). Práce podrobně uvádí v metodické části postupy při léčbě ASE, způsobu určování ASE aktivity v lidském séru, anti-*E. coli* ASE protilátek a metody statistické analýzy. **Výsledky:** (1) Aktivita ASE během iniciální léčby s nativní *E. coli* ASE a druhořadé léčby s pegylovanou formou *E. coli* ASE byla nepřímě úměrná k hladinám anti-*E. coli* ASE protilátek ($P < 0,0001$; Spearman rank order correlation). (2) Efekt na ASE aktivitu během druhořadé léčby s pegylovanou *E. coli* ASE byl však pozorován jen, když hladiny anti-*E. coli* ASE protilátek byly vysoké (> 200 AU/ml). V přítomnosti mírných nebo středních hladin protilátek (6,25–200 AU/ml) vedlo přehození z nativní formy na pegylovanou formu *E. coli* ASE k signifikantnímu vzestupu aktivity ASE nad prahovou hodnotu 100 U/l ($P < 0,05$). (3) Aktivita *Erwinia chrysanthemi* ASE nebyla korelována s hladinami anti-*E. coli* ASE. *Erwinia* ASE byla zjištěna jako nejlepší alternativa pro ASE, jestliže hladiny protilátek proti *E. coli* ASE přesáhly 200 AU/ml. Výsledky retrospektivní analýzy jsou podrobně, doloženy tabulkami a grafy.

Závěr. Autoři předložili ve své práci retrospektivní analýzu, která jako první popisuje vztah mezi hladinou anti-*E. coli* ASE protilátek a sérovou aktivitou pegylované *E. coli* ASE použité jako léčba druhé řady po nativní *E. coli* ASE. Navrhují léčebný algoritmus pro alergických reakcích na iniciální léčbu nativní *E. coli* asparaginázou. Vychází ze sledování hladin protilátek proti *E. coli* ASE.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.