



HIPERSENSIBILIDAD CONTRA PEG-ASPARAGINASA: RELEVANCIA Y ESTRATEGIAS DE MANEJO

*Hypersensitivity against PEG-Asparaginase: Relevance
and Management strategies*

Birgitte Klug Albertsen (Dinamarca)

Content Medicine ©2021

Rep. de Eslovenia 1961 piso 3, CABA, Argentina.
tel. +54 11 3220 3380 / www.contentmedicine.com

Todos los derechos reservados

Edición: Content Medicine

Diseño gráfico y diagramación: Andrés Bermejo Fernández

Prohibida la reproducción total o parcial en cualquier forma o por cualquier medio sin previa autorización por escrito de Content Medicine Argentina.

Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a Laboratorios Servier Argentina S.A. de toda responsabilidad al respecto.

HIPERSENSIBILIDAD CONTRA PEG-ASPARAGINASA: RELEVANCIA Y ESTRATEGIAS DE MANEJO

Hypersensitivity against PEG-Asparaginase: Relevance and Management strategies

Birgitte Klug Albertsen (Dinamarca)

La asparaginasa es esencial para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), tal es así que la supervivencia de la LLA ha aumentado significativamente en las últimas décadas y hoy en día está por encima del 90% en la LLA infantil y por encima del 75% en la LLA adulta. Sin embargo, el tratamiento con asparaginasa está asociado a muchas toxicidades, por lo que el 25-30% de los pacientes tendrán que interrumpir el tratamiento, siendo la hipersensibilidad la principal causa de esta interrupción. Debido a esto, en la actualidad, varios expertos en la materia recomiendan la sustitución de las dosis restantes de asparaginasa tras la reacción de hipersensibilidad.

Cuando hablamos de reacciones de hipersensibilidad, podemos hablar de 3 tipos diferentes de reacciones. Primero están las llamadas reacciones alérgicas “verdaderas”, que tienen síntomas clínicos e inactivación de la actividad enzimática. Si la peg-asparaginasa se administra por vía intravenosa, estas reacciones ocurren tempranamente, durante la infusión. Si se administra por vía intramuscular, las reacciones graves se producirán dentro de las 2 horas, mientras que las leves, en días. El segundo tipo de reacciones de hipersensibilidad son las inactivaciones silenciosas, donde los pacientes no tienen síntomas clínicos, pero hay inactivación de la actividad enzimática. Por último, está el caso de las reacciones “similares a las alergias”, en el que los pacientes tienen síntomas clínicos, pero no hay inactivación de la actividad enzimática. Estos están principalmente relacionados con la administración intravenosa (IV), pero también pueden ocurrir con la administración intramuscular (IM). Por lo general, estas reacciones se observan tardíamente durante la perfusión. La única forma de diagnosticar y distinguir entre estos tres tipos de reacciones es realizar una monitorización terapéutica en tiempo real (TDM) de la asparaginasa.

Reacciones alérgicas “verdaderas”

En las reacciones alérgicas “verdaderas”, usualmente se ven los síntomas que aparecen en otras reacciones alérgicas, y al medir la actividad enzimática se expresa la inactivación de la asparaginasa. Se define por una concentración mínima por debajo del nivel de cuantificación más bajo (LLQ) antes de administrar la dosis “alérgica”. Por otro lado, si se administra asparaginasa IV no se puede medir con precisión el nivel de actividad de asparaginasa posterior a la infusión ya que la misma se detiene después de que tan solo unos mililitros hayan sido administrados.

El estudio de Schmiegelow publicado en 2016 definió la clasificación de la reacción en leve y grave. Una reacción leve se definió con la presencia de enrojecimiento o erupción transitoria, o fiebre inducida por fármacos $<38^{\circ}\text{C}$, mientras que una reacción grave incluye fiebre por fármacos $\geq 38^{\circ}\text{C}$, edema o angioedema relacionado con la alergia, disnea y/o broncoespasmo sintomático con o sin urticaria, y/o hipotensión, y anafilaxia con indicación de interrupción de la infusión de asparaginasa y medicación parental (por ejemplo: antihistamínicos, glucocorticosteroides).

Inactivación silenciosa

Estos son pacientes sin alergia clínica, pero con una concentración mínima de asparaginasa por debajo de LLQ (preferiblemente medidos en 2 muestras individuales diferentes). Esto se puede ver en la administración semanal de peg-asparaginasa, ya que el nivel de actividad a los 7 días debe ser <100 U/I y/o el nivel de actividad a los 14 días $<LLQ$. En el caso de la erwinasa que se administra cada 2 días, en el día 2 el nivel de actividad debe ser $<LLQ$.

Reacciones alérgicas

Estos pacientes suelen presentar síntomas tales como vómitos, dolor abdominal o erupción durante la perfusión, con niveles normales de actividad enzimática. Sin embargo, estos síntomas pueden imitar verdaderas reacciones alérgicas y por lo tanto tienen la misma gradación de severidad que las verdaderas reacciones alérgicas.

Anticuerpos involucrados en reacciones de hipersensibilidad

El PEG se utiliza en cosméticos, productos farmacéuticos y alimentos, por lo que los pacientes seguramente hayan tenido interacción con los compuestos de PEG antes del tratamiento, generando anticuerpos contra ellos. En un estudio publicado por Kloos y colaboradores, el principal hallazgo fue que la reacción alérgica con la primera dosis puede ser causada por anticuerpos anti-PEG. En un estudio de Lenvers y Kaminsky, encontraron que el 30% de los pacientes tenían anticuerpos anti-PEG antes de la exposición, lo que reducía la actividad de la asparaginasa de PEG, pero no a tal grado que se cumplieran los criterios de inactivación silenciosa.

Existen otros anticuerpos relacionados con la hipersensibilidad, pero aún no existe una relación clara con el grado de inactivación.

Vía de administración y reacciones de hipersensibilidad

En 2017 se publicó un metaanálisis en el que se estudió si existían más reacciones de hipersensibilidad relacionadas con una u otra forma de administración. La conclusión fue a favor de la administración IM, ya que hubo menos reacciones de hipersensibilidad relacionadas con esa vía. Sin embargo, este metaanálisis tenía algunas limitaciones: en primer lugar, es un estudio retrospectivo con las desventajas que eso conlleva. Por otro lado, al administrar peg- asparaginasa vía IM, incluso una pequeña reacción localizada puede resultar en la inactivación de la actividad de la enzima, y esto fácilmente puede ser pasado por alto. Además, en estos estudios no se midieron los niveles de actividad enzimática. En cuanto a la severidad de las reacciones de acuerdo a la vía de administración

dos de los estudios no mostraron una diferencia en la gravedad, el tercero concluyó que la severidad era más baja para peg-asparaginasa administrada IV de manera significativa, y el último no midió la gravedad.

Programa de tratamiento y reacciones de hipersensibilidad

A menudo se afirma que los intervalos libres de peg-asparaginasa pueden aumentar las reacciones de hipersensibilidad. Y que las reacciones alérgicas pueden aumentar en la fase de tratamiento posterior a la inducción en comparación a durante la inducción. Existe una mayor incidencia en pacientes de alto riesgo. Estos pacientes recibieron tratamientos intermitentes con intervalos largos de dosis de peg-asparaginasa.

Hipersensibilidad en diferentes grupos etarios

La incidencia de hipersensibilidad de acuerdo a la edad varía a lo largo de diferentes estudios, pero hay una tendencia que muestra que se produce con mayor frecuencia en la población pediátrica que en la de adultos. Sin embargo, hay algunos estudios que difieren con esta conclusión, como el UKALL2003, en el que no encontraron ninguna diferencia en la incidencia entre los diferentes grupos de edad, o un estudio en el Reino Unido que encontró una mayor incidencia en el grupo de adultos. De todos modos, existe evidencia sólida que sugiere que las reacciones de hipersensibilidad ocurren con mayor frecuencia en niños, y que este efecto secundario tiende a disminuir con la edad. GMALL007 / 2003

Hipersensibilidad y corticoesteroides concomitantes

En el protocolo NOPHO ALL2008 se administraron corticoesteroides durante la inducción y peg-asparaginasa después del período de inducción, no observándose ninguna reacción de hipersensibilidad clínica relacionada con la primera dosis.

En el protocolo piloto ALL Together se administraron corticoesteroides durante la inducción, y se comenzó el tratamiento con peg-asparaginasa ya en el día 4. Lo observado en este estudio es

que todavía no hay reacciones relacionadas con la primera dosis, pero si ocurren de manera más tardía, en relación con la cuarta dosis. Por lo tanto, parece que de alguna manera hay una disminución de la respuesta inmune debido al tratamiento concomitante con corticoesteroides.

Erwiniasa

Entonces, cuando ocurren las reacciones de hipersensibilidad se debe continuar con el tratamiento, ya que la asparaginasa es crucial para lograr un resultado favorable. La mayoría de los protocolos recomiendan reemplazarlo con Erwiniasa ya que no hay reactividad cruzada de los anticuerpos entre E coli asparaginasa y Erwiniasa asparaginasa. La tasa de alergia clínica con inactivación después de usar erwiniasa en la segunda línea fue relativamente baja, oscilando entre el 3% y el 6%, y sin producirse una inactivación silenciosa.

Estudio NOR-GRASPALL 2016

El estudio NOR-GRASPALL, fue un estudio de fase 2, que se realizó con asparaginasa encapsulada en eritrocitos (eriaspasa). Se incluyeron pacientes con LLA de riesgo estándar e intermedio, con edades comprendidas entre 1 y 45 años, tratados según el protocolo NOPHO ALL 2008 o el protocolo piloto ALL Together. Además, los pacientes tenían hipersensibilidad a la peg-asparaginasa, debido a reacciones alérgicas verdaderas o inactivación silenciosa (Figura 1).

En cuanto al diseño del estudio, se incluyó a los pacientes después de la reacción de hipersensibilidad, y se sustituyeron las dosis restantes de asparaginasa por eriaspasa, y luego hubo una fase de seguimiento de 30 días.

Se incluyeron 55 pacientes en el estudio, con una mediana de 3 dosis previamente recibidas (rango 2-5). Se incluyeron 2 pacientes (4%) por inactivación silenciosa y el resto (n=53, 96%) por alergia clínica, de los cuales el 66% fueron reacciones graves y el 44% restante fueron reacciones leves, que se confirmaron por inactivación de la peg-asparaginasa.

En cuanto a los efectos secundarios durante el tratamiento, 10 pacientes tuvieron una alergia posiblemente relacionada, 5 pacientes tuvieron una actividad enzimática baja después del tratamiento, 5 tuvieron una alergia verdadera y 2 no pudieron completar el tratamiento (Ver Tabla 1).

En conclusión, este estudio demostró que la eriaspasa mantuvo una actividad de asparaginasa >100 UI/L a los 14 días de la primera infusión, bajo riesgo de hipersensibilidad, pocos eventos adversos y, en general, fue bien tolerada. Casi todos los pacientes pudieron recibir las dosis previstas de asparaginasa. En definitiva, el estudio confirma el potencial de la eriaspasa como una opción de tratamiento atractiva para los pacientes con LLA con hipersensibilidad a la asparaginasa.

Figura 1. Eriaspasa reemplaza las dosis restantes de PEG-asparaginasa

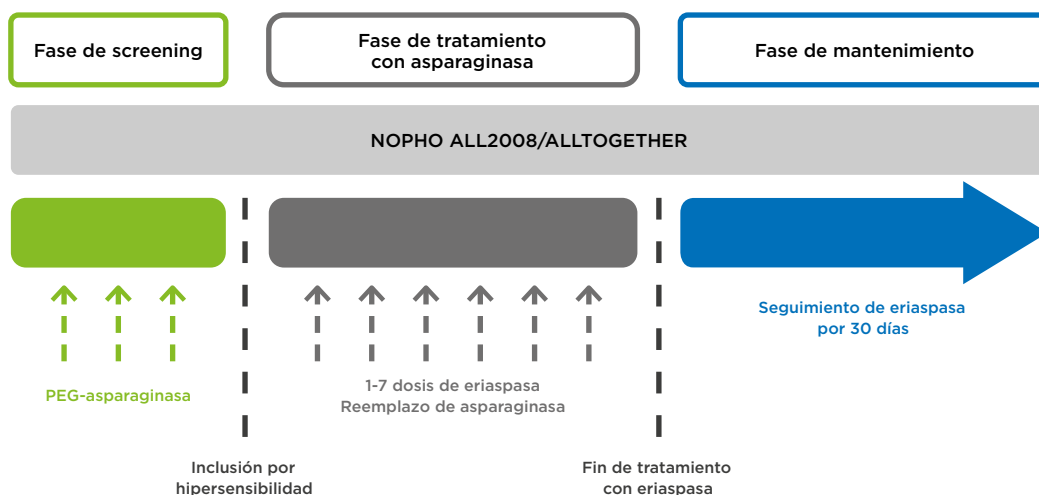


Tabla 1. Efectos secundarios durante el tratamiento

Evento	Eventos	Pacientes	Grado	Relacionado a eriaspasa
Alergia (severa)	2	2	Severo	Relacionado
Fiebre	7	4	Leve	Posiblemente relacionado
Urticaria/erupción cutánea	4	4	Leve	Posiblemente relacionado
Hiperlipidemia	2	2	Leve	Posiblemente relacionado
	1	1	Moderado	Posiblemente relacionado
Hepatotoxicidad	1	1	Leve	Posiblemente relacionado
	1	1	Moderado	Posiblemente relacionado
Osteonecrosis	1	1	Moderado	Posiblemente relacionado
Otros*	6	6	-	Poco probable

*Constipación, pérdida de peso, dolor óseo, náuseas, leucoencefalopatía.

Conclusiones

- Las reacciones de hipersensibilidad parecen ser menos frecuentes en adultos que en niños.
- La TDM en tiempo real es necesaria para distinguir las reacciones.
- Las reacciones de hipersensibilidad provocan la interrupción del tratamiento en una proporción significativa de pacientes, lo que conlleva un mayor riesgo de recaída.
- Erwiniasa es la preparación de segunda línea recomendada en caso de sensibilidad a la peg-asparaginasa peg y es bien tolerada.
- Sin embargo, existe una escasez global recurrente de erwiniasa, por lo que existe la necesidad de nuevas preparaciones de asparaginasa de segunda línea.

Bibliografía

1. Gottschalk Højfeldt S, Grell K, Abrahamsson J, et al. Relapse risk following truncation of pegylated asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2021;137(17):2373-2382.
2. Gupta S, Wang C, Raetz EA, et al. Impact of Asparaginase Discontinuation on Outcome in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1897-1905.
3. Van der Sluis IM, Vrooman LM, Pieters R, et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. *Haematologica*. 2016;101(3):279-285.
4. Schmiegelow K, Attarbaschi A, Barzilai S, et al. Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus. *Lancet Oncol*. 2016;17(6): e231-e239.
5. Kloos RQH, Mathôt R, Pieters R, van der Sluis IM. Individualized dosing guidelines for PEGasparaginase and factors influencing the clearance: a population pharmacokinetic model. *Haematologica*. 2021;106(5):1254-1261.
6. Lanvers-Kaminsky C, Niemann A, Eveslage M, et al. Asparaginase activities during intensified treatment with pegylated E. coli asparaginase in adults with newly-diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(1):138-145.
7. Hasan H, Shaikh OM, Rassekh SR, Howard AF, Goddard K. Comparison of hypersensitivity rates to intravenous and intramuscular PEG-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis and systematic review. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(1):81-88.
8. Hough R, Rowntree C, Goulden N, et al. Efficacy and toxicity of a paediatric protocol in teenagers and young adults with Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukaemia: results from UKALL 2003. *Br J Haematol*. 2016;172(3):439-451.
9. Dugas M, Messerer D, Hasford J, et al. German multicenter study group for adult ALL (GMALL): recruitment in comparison to ALL incidence and its impact on study results. *Ann Hematol*. 2003;82(2):83-87.
10. Henriksen, LT., Harila-Saari, A., Ruud, E. PEG-asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia in the NOPHO ALL2008 protocol. *Pediatr Blood Cancer*, 2015; 62: 427-433.
11. Lynggaard L, Gottschalk Højfeldt S, Moeller L. NOR-GRASPALL2016 (NCT03267030): Asparaginase Encapsulated in Erythrocytes (eryaspase) - a Promising Alternative to Peg-Asparaginase in Case of Hypersensitivity. *Blood* 2020; 136 (Supplement 1): 13-14.

NUEVA FÓRMULA LIOFILIZADA

ONCASPAR® (pegaspargasa): fuente de potencia durante todo el tratamiento

La remisión es posible en los casos de LLA

ONCASPAR® brinda a los pacientes la oportunidad de alcanzar remisión completa como componente esencial del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en las etapas de inducción y consolidación.



INDUCCIÓN >

CONSOLIDACIÓN >

MÁS ALLÁ >

ONCASPAR® (Pegaspargasa) está indicado como parte del tratamiento antineoplásico combinado de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos desde recién nacidos hasta adolescentes de 18 años de edad, así como en pacientes adultos


oncaspar[®]
pegaspargasa
Poivo para solución inyectable y para perfusión



Acceda al prospecto ONCASPAR
escaneando el código QR.