

PEGASPARAGINAZ İLE İNDÜKLENEN HEPATOTOKSİSİTE¹

Hepatotoksisite, yetişkinlerde pegasparaginazın en yaygın yan etkisidir ve hiperbilirubinemi ve/veya transaminit olarak kendini gösterir. Çocuklarda nadir görülmesine rağmen, pediatrik rejimlerle tedavi edilen yetişkinlerin %24 ila %39'unda yüksek dereceli hiperbilirubinemi (derece 3 ila 4) bildirilmiştir. Transaminit oranı yetişkinlerde daha da yüksek olup herhangi bir derece için %93 ve yüksek derece için ~%50'dir.

Pegasparajinaza bağlı hepatotoksisitenin etiyolojisi bilinmemektedir, ancak birkaç tipik özelliği vardır. Toksikite geri dönüşümlüdür, neredeyse her zaman klinik karaciğer hastalığı ile ilişkili değildir ve nadiren karaciğer yetmezliğine yol açar. Pegasparaginaza bağlı hiperbilirubinemi çoğunlukla indüksiyon sırasında görülür, insidans genellikle azalır veya sonraki siklularda tekrarlamaz. Pegasparaginazın uygulanmasından yüksek dereceli hiperbilirubineminin başlamasına kadar geçen medyan süre yaklaşık 2 hafta iken, toksisitenin derece 1'e iyileşmesine kadar geçen medyan süre genellikle uzundur ve bazı durumlarda dozdan itibaren >4 haftadır. Yüksek dereceli hiperbilirubinemi gözlenen ve pegasparaginaz ile yeniden tedavi edilen hastalar arasında, sonraki tüm dozların yalnızca %18'i yüksek dereceli hiperbilirubinemi gelişimiyle sonuçlanmıştır. Yakın zamanda yapılan küçük

¹ How I treat the toxicities of pegasparaginase in adults with acute lymphoblastic leukemia
Ibrahim Aldoss,; Dan Douer

bir çalışmada, yüksek dereceli hiperbilirubinemi yalnızca ilk dozdan sonra ortaya çıkmış ve neredeyse hiç tekrarlamamıştır.

Pegasparajinazın neden olduğu yüksek dereceli hiperbilirubineminin uzun sürmesi sonraki döngüleri geciktirebilir, ancak bunun yetişkinlerde sonuç üzerinde olumsuz bir etkisi olup olmadığı henüz iyi araştırılmamıştır. Karaciğer enzimlerinin yükselmesinin tedavi programı üzerinde daha az zararlı etkisi vardır, çünkü hafif ila orta dereceli transaminit tedaviyi durdurmayı veya protokolü geciktirmeyi gerektirmez.

Pegasparajinaza bağlı yüksek dereceli hiperbilirubinemi riski ileri yaş, obezite, düşük albümin, düşük trombosit sayısı ve yüksek dozlarda pegasparajinaz uygulanmasıyla bağlantılıdır. Hücreleri reaktif oksijen türlerine karşı koruyan önemli bir mitokondriyal enzim olan SOD2 genindeki spesifik bir polimorfizm (rs4880'in CC genotipi), 1 çalışmada asparajinaz tedavisinden sonra artan hepatotoksisite ile ilişkilendirilmiştir. Hepatik steatoz, pegasparajinaz ile tedavi edilen hastalarda tedavi öncesi bile sıklıkla belgelenmektedir ancak karaciğer yetmezliğine dair çok az kanıt bulunmaktadır. Bu nedenle, karaciğer yağlanması için pegasparajinaz dozunu azaltmamak ve tedavi öncesi rutin karaciğer ultrasonu yapmaya gerek yoktur.

Hepatotoksisite yetişkinlerde daha sık grldğinden ve genellikle bilirubin ve karaciğer enzimlerinde dramatik bir artış olarak ortaya çıktığından, yetişkinleri tedavi eden hematologlar sonraki pegasparajinaz dozlarını uygulamaktan kaçınabilir. Pegasparajinaz ağdaş ALL rejimlerinin önemli bir bileşeni olduğundan, özellikle hepatotoksisitenin genellikle indüksiyon tedavisi sırasında erken dönemde grldğu göz önünde bulundurulduğunda, rejimin etkinliğini tehlikeye atabileceğinden bu uygulamadan kaçınılmalıdır. Hepatotoksisitenin neredeyse her zaman geri dönüşümlü olması ve genellikle sonraki dozlarda tekrarlamaması güven

vericidir ve sonraki döngülerde pegasparaginaza devam edilmesini önerilmektedir. Erwinia türevi asparaginaz ile yüksek dereceli hepatotoksisite oranı düşüktür, ancak hepatotoksisite için Erwinia türevi asparaginaza geçişi destekleyen hiçbir veri yoktur ve bu uygulamayı önermiyoruz.

Tek vakalık gözlemler ve küçük vaka serileri, l-karnitin ile tedavinin asparajinaza bağlı hiperbilirubineminin hızlı bir şekilde iyileşmesine neden olabileceğini bildirmiştir. Bu yaklaşım pegasparajinaza bağlı hepatotoksisiteye sahip bir hayvan modelinde başarılı olsa da, l-karnitin tedavisi rutin olarak önerilmeden önce bu etkiyi doğrulamak ve daha iyi tanımlamak için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Pegasparajinazın indüklediği yüksek dereceli hiperbilirubinemi (derece 3 ila 4) için, hepatotoksisitesi bilinen ilaçları (örn. azoller veya ekinokandinler) kesilmeli ve karaciğer tarafından metabolize edilen eşzamanlı ilaçların veya kemoterapilerin dozunu ayarlanmalıdır. Ayrıca hiperbilirubinemi 1. dereceye düşene ve transaminit 2. derece veya altına inene kadar bir sonraki kemoterapi döngüsünü erteliyoruz. Hiperbilirubineminin normalleşmesini hızlandırmak ve sonraki siklularda aşırı gecikmeyi önlemek umuduyla hiperbilirubinemi için l-karnitin verilebilir ancak şu anda bu yaklaşımı destekleyen sağlam veriler yoktur. Tanı sırasındaki hiperbilirubinemi genellikle ALL'nin karaciğer tutulumuyla ilişkilidir. Bu nedenle, steroidlerle sitoredüksiyon yapabilir ve bilirubin normale yaklaştıktan sonra pegasparaginaz uygulayabiliriz.