

# Asparaginase untuk Terapi Leukemia Limfoblastik Akut pada Anak

Hastarita Lawrenti

Dokter Umum, Jakarta, Indonesia

## ABSTRAK

Leukemia limfoblastik akut (*acute lymphoblastic leukemia/ALL*) merupakan keganasan yang paling sering didiagnosis pada anak. *Five-year survival rate* di negara berpenghasilan tinggi lebih baik dibandingkan negara berpenghasilan rendah. *Asparaginase* masih merupakan salah satu obat yang penting dalam terapi ALL pada anak. Terdapat beberapa tipe *asparaginase* yang beredar di seluruh dunia, seperti *asparaginase E. coli*, *pegasparaginase*, *asparaginase Erwinia*, *calaspargase pegol*, dan *asparaginase Erwinia* rekombinan. Reaksi hipersensitivitas merupakan komplikasi utama terkait *asparaginase*. Hal yang juga menjadi *concern* adalah antibodi *anti-asparaginase* yang menyebabkan *silent inactivation*, sehingga terapi tidak bermanfaat. Pemantauan terapeutik perlu dilakukan pada pasien ALL anak yang menjalani terapi *asparaginase*.

**Kata Kunci:** *Asparaginase*, keganasan pada anak, leukemia limfoblastik akut.

## ABSTRACT

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most frequently diagnosed childhood malignancy. The five-year survival rate in high-income countries is higher than in low-income countries. *Asparaginase* remains the cornerstone of treatment in childhood ALL. There are several types of *asparaginase* available worldwide, including native *E. coli* *asparaginase*, *pegasparaginase*, *Erwinia asparaginase*, *calaspargase pegol*, and recombinant *Erwinia asparaginase*. Hypersensitivity reactions are the main complication related to *asparaginase*. The other concern is the development of *anti-asparaginase* antibodies which results in *silent inactivation* with no therapy benefit. Therapeutic drug monitoring is required in pediatric patients with ALL undergoing *asparaginase* therapy. **Hastarita Lawrenti. *Asparaginase for Acute Lymphoblastic Leukemia Therapy in Children.***

**Keywords:** *Asparaginase*, childhood malignancy, acute lymphoblastic leukemia.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## Pendahuluan

Leukemia limfoblastik akut (*acute lymphoblastic leukemia/ALL*) merupakan keganasan yang paling sering didiagnosis pada sekitar 21%-26% dari semua keganasan pada anak di Amerika.<sup>1-3</sup> Setiap tahun, terdapat sekitar 6.000 kasus ALL di Amerika Serikat.<sup>2,3</sup> Sekitar 60% kasus ALL pada anak dan remaja berusia kurang dari 20 tahun, dengan kejadian per tahun 36,2 per 1 juta orang dan mencapai puncaknya pada usia 2-5 tahun.<sup>2</sup> ALL didiagnosis sedikit lebih sering pada laki-laki dibandingkan perempuan dengan rasio sekitar 1,3:1.<sup>2,3</sup> Serupa dengan di Amerika, ALL merupakan kasus keganasan yang paling banyak dijumpai pada anak di Indonesia.<sup>4</sup> Total kejadian ALL di Indonesia mencapai 2,4-4,0 per 100.000 anak dengan perkiraan 2.000-3.200 kasus setiap tahunnya.<sup>4</sup> Suatu tinjauan sistematis dan meta-analisis dari 13 studi

menunjukkan bahwa dengan 79,5 juta anak di Indonesia pada tahun 2018, secara kasar terdapat 3.434 kasus baru ALL anak.<sup>5</sup>

Indikator keberhasilan terapi ALL pada anak dinilai dari *five-year survival rate*;<sup>3</sup> terdapat perbedaan kontras *five-year survival rate* antara negara dengan penghasilan tinggi dan negara dengan penghasilan rendah sampai sedang.<sup>4</sup> *Five-year survival rate* di Amerika dan sebagian besar negara Eropa adalah sekitar 90% dan 85%.<sup>2,4</sup> Namun, *five-year survival rate* di negara Asia Tenggara seperti Malaysia dan Thailand adalah 69,4% dan 55,1%.<sup>4</sup> Hasil yang tidak memuaskan dilaporkan di Indonesia.<sup>4</sup> Studi dari RS Kanker Dharmais dan RS Sardjito melaporkan *five-year survival rate* sebesar 28,9% dan 31,8%.<sup>4</sup> Perbedaan *outcome* antara Indonesia dan negara lain mungkin disebabkan tingginya kekambuhan dan

kematian karena toksisitas selama terapi.<sup>4</sup>

ALL umumnya memiliki gejala tidak spesifik, seperti demam berkepanjangan, nyeri tulang, pembengkakan kelenjar getah bening, petekie, dan dispnea karena pembesaran mediastinum.<sup>5</sup> Diagnosis ALL terutama didasarkan pada identifikasi *blast* dalam sumsum tulang >25%.<sup>6</sup>

## Patofisiologi

ALL merupakan penyakit kompleks yang melibatkan faktor gen, biologi, dan lingkungan.<sup>7</sup> Penyakit ini berasal dari sel-sel hematopoietik yang diturunkan dari sel B (terutama prekursor sel B), sekitar 85% (BCP-ALL/B-ALL) dan sel T (T-ALL) sekitar 12%-15%.<sup>2,6,7</sup> Imunofenotip BCP-ALL dan T-ALL terdiri dari beberapa sub tipe yang didefinisikan oleh perubahan kromosom yang

**Alamat Korespondensi** email: [hasta.rita8585@gmail.com](mailto:hasta.rita8585@gmail.com)



diyakini sebagai lesi yang memicu terjadinya leukemia.<sup>7</sup> Translokasi yang sering dijumpai pada anak dengan B-ALL, yaitu t(12;21) [ETV6-RUNX1] (25%), t(1;19) [TCF3-PBX1] (5%), t(9;11) [BCR-ABL1] (3%), dan translokasi yang melibatkan gen MLL dengan berbagai gen fusi mitra (5%).<sup>2,7</sup> Hiperdiploid tinggi (>50 kromosom) dijumpai sampai dengan 30% ALL anak, sedangkan hipodiploid rendah (<44 kromosom) dijumpai sekitar 1%.<sup>2,8</sup> Pada sebagian besar kasus T-ALL, terdapat kelainan ekspresi faktor transkripsi dan onkogen termasuk TAL1, TAL2, LYL1, LMO1, LMO2, TLX1 (HOX11), TLX3 (HOX11L2), dan HOXA.<sup>2,7,8</sup>

### Terapi ALL Anak - Fokus pada Asparaginase

Sejak tahun 1975, kejadian kanker pada anak secara keseluruhan, termasuk ALL telah meningkat.<sup>7</sup> Namun, sejak tahun 1975 sampai 2020, kematian karena kanker pada anak telah menurun sekitar 50%.<sup>7</sup> karena perkembangan terapi yang agresif.<sup>7</sup> Kemoterapi masih merupakan terapi utama untuk ALL, dengan lama terapi umumnya 2-3 tahun.<sup>7</sup> Anak dengan ALL distratifikasikan berdasarkan kelompok risiko, sehingga memungkinkan anak mendapat jenis obat dan dosis yang sesuai.<sup>7</sup> Kelompok risiko diklasifikasikan menjadi risiko rendah, risiko standar, dan risiko tinggi.<sup>7,9</sup> Faktor prognostik untuk menentukan kelompok risiko termasuk usia saat diagnosis, jumlah sel darah putih awal, subtipe ALL, jenis kelamin, jumlah kromosom dalam sel leukemia (*ploidy*), perubahan kromosom (misalnya translokasi), dan respons terhadap terapi awal.<sup>7,9</sup> Usia saat diagnosis dan jumlah sel darah putih awal merupakan dua faktor prognostik yang paling penting.<sup>7,9</sup>

Terapi terdiri dari beberapa fase, yaitu fase induksi, konsolidasi (disebut juga intensifikasi), dan pemeliharaan<sup>6-8</sup> (Tabel 1). Terapi induksi bertujuan mengembalikan jumlah sel darah normal.<sup>6</sup> Steroid, vincristine, dan asparaginase dengan/atau tanpa anthracycline umumnya diberikan sebagai terapi induksi.<sup>6-8</sup> Lebih dari 95% pasien mencapai remisi komplit setelah 4-6 minggu diberi regimen ini.<sup>6</sup> Perbaikan terapi pendukung telah menurunkan kematian dalam fase induksi menjadi 2%-3%, tetapi beberapa anak masih mengalami efek samping berat termasuk infeksi selama fase pertama terapi ini.<sup>6</sup>

Terapi berikutnya adalah terapi konsolidasi yang bertujuan eradikasi sel leukemik

residual.<sup>6</sup> Berbagai kombinasi obat sitotoksik digunakan; *methotrexate* dosis tinggi atau ditingkatkan berperan penting dalam mencegah kekambuhan yang melibatkan sistem saraf pusat dan membatasi kebutuhan iradiasi kranial.<sup>6-8</sup> Pada akhir fase konsolidasi, terapi re-induksi atau *delayed intensification* diberikan dengan kombinasi serupa terapi induksi (*steroid, vincristine, asparaginase, dan anthracycline*).<sup>6-8</sup> Pentingnya terapi re-induksi telah dikonfirmasi dalam beberapa uji klinik acak.<sup>6</sup>

Terapi terakhir adalah terapi pemeliharaan setelah terapi konsolidasi dan berlangsung selama 1-2 tahun.<sup>6-8</sup> Kombinasi standarnya adalah *6-mercaptopurine* (6-MP) dan *methotrexate* setiap minggu, dan beberapa

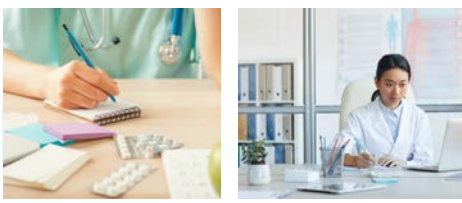
terapi pemeliharaan diintensifikasikan dengan *vincristine* dan *steroid*.<sup>6</sup> Beberapa permasalahan telah dijumpai dalam terapi pemeliharaan, satu studi dari UK menunjukkan kematian sebesar 20% akibat infeksi selama terapi pemeliharaan dan studi dari Skandinavia menunjukkan bahwa durasi panjang terapi pemeliharaan dan dosis tinggi 6-MP meningkatkan risiko keganasan sekunder.<sup>6</sup> Artikel ini berfokus pada *asparaginase* yang digunakan pada ALL anak.

*Asparaginase* merupakan salah satu obat yang penting (*key agent, cornerstone*) dalam terapi ALL.<sup>6,10</sup> Pada tahun 1953, aktivitas penghambatan tumor oleh *asparaginase* pertama kali dideskripsikan oleh Kidd yang mengamati bahwa mencit dengan limfoma mengalami regresi tumor secara cepat dan

Tabel 1. Terapi pada ALL anak.<sup>6-8,14</sup>

Phase	Length	Purpose	Drugs Used
Induction	4-6 weeks	Induce remission	Standard risk ■ Vincristine ■ Glucocorticoid (prednisone or dexamethasone) ■ L-asparaginase High risk ■ Standard risk + anthracycline
Consolidation/ CNS-directed therapy	4-8 weeks	Preventive therapy to eliminate subclinical disease in the CNS	Intrathecal therapy ■ Methotrexate ■ 6-mercaptopurine ■ L-asparaginase Systemic therapy ■ Methotrexate (high-dose or escalating dose) ■ 6-mercaptopurine ■ Dexamethasone ■ L-asparaginase ■ Cyclophosphamide or cytarabine
Reinduction (delayed intensification)	3-6 months	Further reduce leukemic cell burden and eradicate residual drug-resistant leukemic cells	Repeat of induction phase therapy Anti-metabolite therapy Methotrexate (high-dose or escalating dose) ■ Thiopurine ■ Cytarabine ■ 6-mercaptopurine ■ Cyclophosphamide
Maintenance/ continuation	2-3 years	Prevent reemergence of a drug-resistant clone	Anti-metabolite therapy ■ 6-mercaptopurine ■ Methotrexate Vincristine/corticosteroid pulses

Keterangan: CNS: Central nervous system.



komplit setelah diberi serum *guinea-pig*.<sup>11</sup> Ternyata hal ini berkaitan dengan aktivitas *asparaginase* sebagai anti-limfoma dari serum *guinea-pig*.<sup>11</sup> Pada tahun 1963, Mashburn dan Wriston menemukan bahwa enzim *asparaginase* yang berasal dari *E. coli* memiliki aktivitas anti-tumor serupa dengan serum *guinea-pig*, hal ini kemudian membuka kemungkinan produksi skala besar untuk penelitian.<sup>11,12</sup> Selama lebih dari 60 tahun, *asparaginase* diteliti lebih lanjut dalam berbagai protokol klinis untuk terapi ALL, *asparaginase* diberikan bersama obat anti-kanker lainnya, yang menghasilkan *survival rate* >90% di Amerika Serikat.<sup>13</sup>

Terdapat 3 tipe utama *asparaginase* yang sudah digunakan sampai saat ini, yaitu *asparaginase* berasal dari *Escherichia coli*, yang diisolasi dari *Erwinia chrysanthemi* (dikenal dengan *asparaginase Erwinia*), dan bentuk *pegylated* dari *asparaginase E. coli*.<sup>11,14</sup> Jenis yang berasal dari *E. coli* digunakan pada sebagian besar terapi lini pertama, sedangkan *asparaginase Erwinia* disimpan untuk pasien yang mengalami reaksi hipersensitivitas terhadap *asparaginase* dari *E. coli*.<sup>11</sup>

Sel-sel leukemia limfoblastik tidak dapat mensintesis *L-asparagine* dalam jumlah yang cukup karena kurangnya enzim *asparagine synthetase*, sehingga tergantung pada sumber ekstraseluler.<sup>13</sup> *Asparaginase* bekerja mengkatalisis konversi *L-asparagine* menjadi *aspartic acid* dan ammonia, sehingga menurunkan asparagin serum dan menyebabkan sel leukemik kekurangan sumber *L-asparagine* yang penting untuk sintesis DNA, RNA, dan protein, yang akhirnya menyebabkan kematian sel.<sup>14</sup>

#### **Asparaginase E. coli**

*Asparaginase E. coli* merupakan molekul *asparaginase* yang pertama kali dikembangkan untuk penggunaan klinis secara luas.<sup>1</sup> Dengan waktu paruh 1,24 hari, untuk mempertahankan penurunan asparagin selama periode waktu yang adekuat, diperlukan dosis multipel.<sup>11</sup> Obat ini dapat diberikan secara IM atau IV.<sup>15</sup>

Perbandingan protokol-protokol terapi dengan/atau tanpa *asparaginase E. coli* menunjukkan bahwa *outcome* klinis mengalami perbaikan pada protokol terapi yang memasukkan *asparaginase E. coli*.<sup>14</sup> Dalam studi *the Children's Cancer Group (CCG) 101/143*,

penambahan *asparaginase E. coli* selama terapi induksi meningkatkan persentase remisi komplit (93%) pada akhir terapi induksi dibandingkan pasien dalam studi CCG 903 (86%).<sup>14</sup> Studi lain dari *the Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) 77-01* menunjukkan bahwa pasien yang mendapat *asparaginase E. coli* selama terapi intensifikasi memiliki *disease free survival* (DFS) bermakna lebih baik dibandingkan terapi tanpa *asparaginase* ( $p=0,04$ ).<sup>14</sup> Studi *the Pediatric Oncology Group (POG) 8704* menunjukkan *4-year continuous complete remission* (CCR) yang lebih besar pada pasien yang mendapat *asparaginase E. coli* selama fase pemeliharaan.<sup>14</sup> Selain itu, pada studi *the Italian, Dutch, and Hungarian Pediatric Oncology Cooperative Groups*, pasien yang mendapat tambahan *asparaginase (asparaginase E. coli* dan sebagian besar *asparaginase Erwinia*) selama 20 minggu pada fase pemeliharaan memiliki DFS pada 10 tahun lebih baik dibandingkan pasien yang tidak mendapat *asparaginase* (88% vs 79%;  $p=0,03$ ).<sup>14</sup> Studi lain, DFCI 91-01 membandingkan penggunaan *asparaginase E. coli* dengan *pegasparaginase* selama terapi intensifikasi 30 minggu, hasilnya menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna dalam hal *event free survival* (EFS), tetapi pasien yang mentoleransi *asparaginase* setidaknya 26 minggu memiliki *five-year EFS* superior (90% vs 73%;  $p<0,01$ ).<sup>14,16</sup>

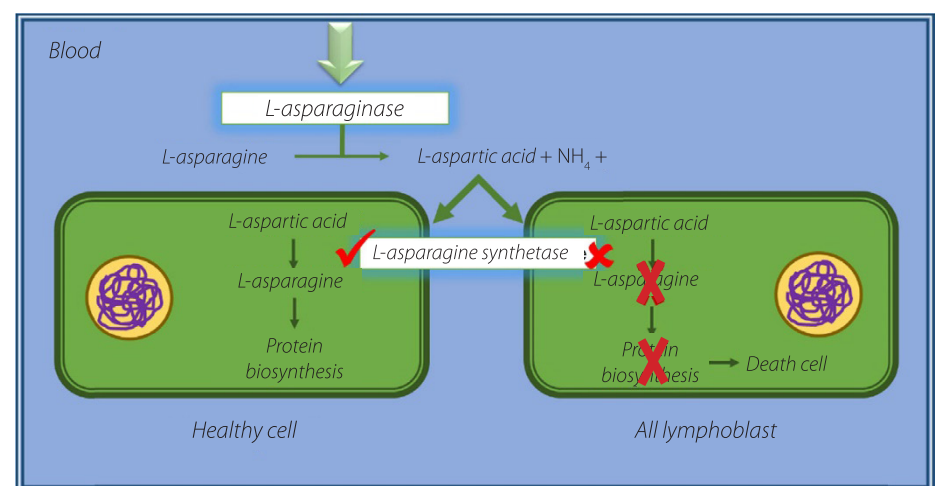
Karena *asparaginase* merupakan protein berukuran besar dan berasal dari bakteri, pajanan terhadap *asparaginase* berisiko menimbulkan respons imun.<sup>17,18</sup> Hipersensitivitas merupakan toksisitas yang dilaporkan pada sampai dengan 60%-75%

pasien yang diterapi dengan *asparaginase E. coli*.<sup>17,18</sup>

#### **Pegasparaginase**

*Pegasparaginase* merupakan konjugat *monomethoxypolyethylene glycol* (mPEG) dan *L-asparaginase* yang dihasilkan secara endogen oleh *E. coli*.<sup>16</sup> Molekul mPEG meningkatkan kelarutan dan stabilitas konjugat protein dalam plasma dan mencegah proteolisis enzim, sehingga meningkatkan waktu paruhnya.<sup>16</sup> Selain itu, *pegasparaginase* memiliki manfaat tambahan menurunkan risiko reaksi anafilaksis dan hipersensitivitas.<sup>16</sup> Obat ini dapat diberikan secara IM atau IV.<sup>19</sup> Waktu paruh rata-rata diperkirakan 5,5 hari untuk pemberian secara IM dan IV, 4-8 kali lebih panjang dibandingkan *asparaginase* yang berasal dari *E. coli* dan *Erwinia*.<sup>16</sup> Silverma, *et al*, mengonfirmasi bahwa aktivitas enzim dipertahankan selama minimum 2 minggu setelah dosis tunggal IV, hal ini mendukung pemberian tidak lebih sering dari interval 2 minggu.<sup>16</sup>

Studi CCG 1962 menunjukkan bahwa pasien yang mendapat *pegasparaginase* memiliki bersihan limfoblas lebih cepat dari aspirasi sumsum tulang sejak hari 7 dan 14 dibandingkan *asparaginase E. coli* ( $p \leq 0,05$ ).<sup>16</sup> M3 *bone marrow* (*blast*  $\geq 25\%$ ) lebih sering dijumpai pada pasien dengan *asparaginase E. coli* pada hari ke-7.<sup>16</sup> Peneliti mempostulasikan bahwa perbedaannya bisa jadi persisten mengingat aktivitas *asparaginase* yang lebih tinggi pada *pegasparaginase*.<sup>16</sup> Studi lain, DFCI 05-001 dilakukan pada pasien ALL usia 1-18 tahun yang telah mencapai remisi komplit



Gambar. Mekanisme kerja *asparaginase*.<sup>1,14</sup>



setelah terapi induksi, hasilnya menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna dalam hal toksisitas terkait *asparaginase* (28% pada kelompok *pegasparaginase* vs 26% pada kelompok *asparaginase E. coli*;  $p=0,60$ ).<sup>16</sup> Selain itu, pasien kelompok *pegasparaginase* lebih banyak yang menyelesaikan terapi selama 30 minggu (82% vs 74%;  $p=0,015$ ).<sup>16</sup> Median nadir aktivitas *asparaginase*  $\geq 0,1$  IU/mL lebih tinggi secara bermakna pada pasien yang mendapat *pegasparaginase* dibandingkan *asparaginase E. coli* (99% vs 71%;  $p<0,0001$ ).<sup>16</sup> Pada median *follow up* 6 tahun, *five-year event free survival* (EFS) adalah 90% untuk kelompok *pegasparaginase* dan 89% untuk kelompok *asparaginase E. coli* ( $p=0,58$ ).<sup>16</sup>

Suatu meta-analisis dari 15 studi yang melibatkan 1.194 pasien membandingkan efikasi dan keamanan *pegasparaginase* dengan *asparaginase E. coli* pada pasien anak dengan ALL, menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna dalam hal respons kompli, *overall response rate* (ORR), gejala saluran cerna, dan abnormalitas koagulasi antara *pegasparaginase* dan *asparaginase E. coli* ( $p>0,05$ ).<sup>20</sup> Kejadian hipersensitivitas (RR 0,63; 95% CI 0,40-1,01;  $p=0,05$ ) dan cedera hati (RR 0,45; 95% CI 0,27-0,75;  $p=0,002$ ) kurang dijumpai pada kelompok *pegasparaginase*, serta frekuensi dan durasi rawat inap menurun pada kelompok *pegasparaginase* ( $p<0,0001$ ).<sup>20</sup>

#### **Asparaginase Erwinia**

*Asparaginase Erwinia* merupakan *asparaginase* berasal dari *Erwinia chrysanthemi* yang memiliki reaksi silang antigenik minimal dengan *asparaginase E. coli*, sehingga memungkinkan untuk digunakan setelah mengalami reaksi hipersensitivitas terhadap *asparaginase E. coli*.<sup>17</sup> Obat ini diindikasikan sebagai komponen dari regimen kemoterapi untuk terapi pasien ALL yang mengalami hipersensitivitas terhadap *asparaginase* berasal dari *E. coli*, dan diberikan secara intravena.<sup>21</sup> *Asparaginase Erwinia* memiliki waktu paruh paling pendek (0,65 hari).<sup>22</sup>

Studi *The Children's Oncology Group AALL07P2* merupakan studi yang mendasari persetujuan indikasi *asparaginase Erwinia* oleh US FDA.<sup>22</sup> Dalam studi, pasien ALL anak yang alergi terhadap *pegasparaginase* dialihkan ke *asparaginase Erwinia* 25.000 IU/m<sup>2</sup>, 6 dosis, hari Senin, Rabu, Jumat.<sup>22</sup> Semua pasien pada siklus pertama mencapai kadar *asparaginase*

*trough*  $\geq 0,1$  IU/mL pada 48 jam atau 72 jam setelah dosis ke-3.<sup>22</sup> Sejumlah 80% pasien yang dievaluasi pada 48 jam dan 38% pasien pada 72 jam memiliki kadar aktivitas *asparaginase* serum  $>0,4$  IU/mL.<sup>22</sup>

Studi lain dilakukan oleh Vrooman, *et al.*<sup>23</sup> Pasien ALL anak yang alergi terhadap *asparaginase E. coli* diberi *asparaginase Erwinia* 25.000 IU/m<sup>2</sup>, 2 kali seminggu.<sup>23</sup> Sejumlah 89% pasien yang diterapi dengan *asparaginase Erwinia* setidaknya memiliki 1 aktivitas *asparaginase* serum terapeutik ( $\geq 0,1$  IU/mL).<sup>23</sup> Median nadir 0,247 IU/mL 3 hari setelah (83%) dan 0,077 IU/mL 4 hari setelah (42%) obat diberikan.<sup>23</sup> Pada median *follow up* 5,4 tahun, EFS sebanding pada kelompok yang dialihkan ke *asparaginase Erwinia* dan kelompok tanpa alergi *asparaginase E. coli* ( $86 \pm 5\%$  vs  $81 \pm 3\%$ ;  $p=0,55$ ).<sup>23</sup>

Terdapat studi klinik yang membandingkan efektivitas *asparaginase Erwinia* dengan *asparaginase E. coli*.<sup>22</sup> Hasil studi *the European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Children's Leukemia Group* (EORTC-CLG) 58881 adalah remisi kompli cenderung kurang dicapai pasien kelompok *asparaginase Erwinia* setelah terapi induksi (91% vs 94,5%;  $p=0,078$ ) dan memiliki *six-year* EFS inferior (59,8% vs 73,4%;  $p=0,0004$ ).<sup>22</sup> Toksisitas sebanding pada kedua kelompok, kecuali abnormalitas koagulasi lebih sering pada kelompok *asparaginase E. coli*.<sup>22</sup> Hasil studi DFCI 95-01 menyerupai studi EORTC-CLG 58881, pasien kelompok *asparaginase Erwinia* memiliki *five-year* EFS inferior (78% vs 89%;  $p=0,01$ ) dengan toksisitas yang bermakna secara klinis kurang dijumpai (10% vs 24%;  $p<0,01$ ).<sup>22</sup>

*Outcome asparaginase Erwinia* inferior pada 2 studi klinik, mungkin disebabkan dosisnya suboptimal (25.000 IU/m<sup>2</sup> setiap minggu) mengingat waktu paruhnya pendek dibandingkan *asparaginase* lain.<sup>10,22</sup> Dosis 25.000 IU/m<sup>2</sup> setiap 2-3 hari diperlukan untuk mempertahankan kadar *asparaginase*.<sup>22</sup>

*Asparaginase Erwinia* sebaiknya digunakan untuk terapi lini kedua atau ketiga pada ALL, tergantung kebijakan masing-masing pada pasien yang mengalami hipersensitivitas terhadap preparat *asparaginase* yang berasal dari *E. coli*.<sup>10</sup>

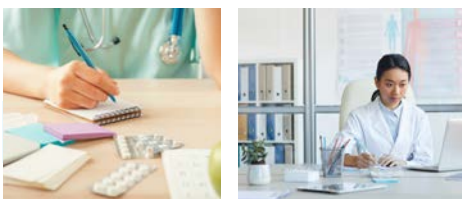
#### **Calaspargase Pegol**

*Calaspargase pegol* (*calaspargase*) merupakan formulasi *pegylated l-asparaginase* yang mengandung enzim *l-asparaginase E. coli* dan *polyethylene glycol* sebagai *pegasparaginase* tetapi dengan molekul penghubung berbeda. *Calaspargase* mengandung penghubung *succinimidyl carbamate* yang menggantikan *succinimidyl succinate* menghasilkan formulasi yang lebih stabil terhadap hidrolisis dengan waktu paruh lebih panjang.<sup>16,24</sup> Stabilitas ini terlihat dari masa simpan *calaspargase* yang lebih panjang, 36 bulan dibandingkan 8 bulan pada *pegasparaginase*.<sup>16,24</sup>

COG AALL07P4 yang meneliti farmakokinetik dan farmakodinamik *calaspargase pegol* menunjukkan bahwa aktivitas *asparaginase* serum pada *calaspargase* lebih panjang dibandingkan *pegasparaginase* pada terapi induksi dan konsolidasi.<sup>16</sup> Rerata waktu paruh aktivitas *asparaginase* serum 2,5 kali lebih panjang dengan *calaspargase* yang merepresentasikan penekanan *asparaginase* serum yang lebih lama dalam plasma.<sup>16</sup> Hiperglikemia pada terapi induksi dan hiperbilirubinemia pada terapi *delayed intensification* lebih sering dijumpai pada *calaspargase*.<sup>16</sup> Studi DFCI 11-001 membandingkan *pegasparaginase* setiap 2 minggu dengan *calaspargase* setiap 3 minggu. Hasilnya tidak terdapat perbedaan bermakna dalam hal *outcome* terapi ( $p=1,00$ ) dan toksisitas pada kedua kelompok terapi (alergi [ $p=1,00$ ], pankreatitis [ $p=1,00$ ], trombosis [ $p=0,22$ ], atau infeksi [ $p=0,86$ ]), tetapi data farmakokinetik menunjukkan aktivitas *asparaginase* serum yang memanjang pada *calaspargase* pada terapi induksi.<sup>16,24</sup>

#### **Asparaginase E. chrysanthemi Rekombinan**

*Asparaginase Erwinia* rekombinan memiliki sekuens asam amino identik dengan *asparaginase Erwinia*, tetapi berasal dari ekspresi *Pseudomonas fluorescens* yang tidak menghasilkan reaktivitas silang dengan *asparaginase E. coli*.<sup>25</sup> Secara *in vitro*, *asparaginase Erwinia* rekombinan memiliki aktivitas *in vitro* sebanding dengan *asparaginase Erwinia*.<sup>25</sup> Obat ini dikembangkan karena adanya kekurangan *asparaginase Erwinia* di seluruh dunia mengingat hanya *asparaginase* ini yang tersedia untuk pasien dengan hipersensitivitas atau mengalami



*silent inactivation* terhadap *asparaginase E. coli*.<sup>26</sup>

Studi fase I dilakukan pada partisipan sehat dan hasilnya adalah *asparaginase Erwinia* rekombinan mempertahankan aktivitas *asparaginase* serum sampai dengan 72 jam setelah diberikan dosis tertinggi dengan setiap rute pemberian (25 mg/m<sup>2</sup> IM dan 37,5 mg/m<sup>2</sup> IV).<sup>25,27</sup> Tidak dijumpai efek samping yang tidak diharapkan, efek samping serius, dan derajat  $\geq 3$ .<sup>27</sup> Dosis yang kemudian direkomendasikan untuk studi fase II/III adalah 25 mg/m<sup>2</sup> IM dan 37,5 mg/m<sup>2</sup> IV pada Senin/Rabu/Jumat.<sup>27</sup>

Studi fase II/III dilakukan pada pasien yang mengalami hipersensitivitas terhadap *asparaginase E. coli* kerja panjang atau *silent inactivation* dan masih memiliki 1 atau lebih siklus *asparaginase* yang tersisa dalam rencana terapinya.<sup>28</sup> Enam dosis *asparaginase Erwinia* rekombinan akan disubstitusi dengan masing-masing siklus *asparaginase* kerja panjang yang tersisa.<sup>28</sup> Terdapat 3 regimen yang digunakan: *cohort* 1a, 25 mg/m<sup>2</sup> Senin/Rabu/Jumat, *cohort* 1b, 37,5 mg/m<sup>2</sup> Senin/Rabu/Jumat, dan *cohort* 1c, 25/25/50 mg/m<sup>2</sup> Senin/Rabu/Jumat.<sup>28</sup> Rerata kadar aktivitas *asparaginase* serum

pada 72 jam di *cohort* 1a, 1b, 1c adalah 0,16 IU/mL, 0,33 IU/mL, dan 0,47 IU/mL, sedangkan pada 48 jam adalah 0,45 IU/mL, 0,88 IU/mL, dan 0,66 IU/mL.<sup>28</sup> Kadar aktivitas *asparaginase* serum tercapai karena semuanya  $\geq 0,1$  IU/mL dan dipertahankan secara adekuat.<sup>28</sup> Proporsi pasien yang mencapai aktivitas *asparaginase* serum  $\geq 0,1$  IU/mL pada 72 jam dan 48 jam di *cohort* 1a, 1b, 1c adalah 64% dan 97%, 91% dan 99%, 90% dan 96%.<sup>29</sup> Efek samping yang sering menyebabkan terapi dihentikan adalah pankreatitis (6%) pada *cohort* IM dan reaksi hipersensitivitas (15%) pada *cohort* IV.<sup>29</sup>

**Toksistas Asparaginase**

Toksistas yang dikaitkan dengan *asparaginase* adalah hipersensitivitas (klinis dan subklinis), pankreatitis, trombosis, ensefalopati, dan disfungsi hati.<sup>18</sup> Terapi *asparaginase* dapat diubah atau dihentikan pada beberapa pasien tergantung pada tingkat keparahan toksistasnya.<sup>18</sup>

**Hipersensitivitas**

*Asparaginase* yang digunakan dalam terapi ALL merupakan molekul besar yang berasal dari bakteri, oleh karena itu dapat menghasilkan respons imun pada pasien.<sup>18</sup> Reaksi imun terhadap *asparaginase* diklasifikasikan

menjadi hipersensitivitas klinis dan subklinis (dikenal juga dengan *silent inactivation*).<sup>18</sup>

Hipersensitivitas klinis merupakan salah satu alasan yang paling sering terapi *asparaginase* dihentikan.<sup>18</sup> Hipersensitivitas klinis terhadap *asparaginase E. coli* dilaporkan sampai dengan 60%-75%, secara umum 10%-30%, *pegasparaginase* dilaporkan 3%-24%, *asparaginase Erwinia* dilaporkan 3%-37%, *calaspargase* dilaporkan 17% (derajat  $\geq 2$ ), dan *asparaginase Erwinia* rekombinan dilaporkan 6% pada pemberian secara IM dan 16% secara IV.<sup>17,18,24,29-31</sup> Gejala hipersensitivitas termasuk reaksi pada tempat injeksi, urtikaria, demam, eritema lokal, dan pada beberapa kasus, anafilaksis.<sup>32</sup> Faktor-faktor yang memengaruhi terjadinya reaksi hipersensitivitas yaitu tipe *asparaginase* (paling sering pada *asparaginase E. coli*), paparan sebelumnya (risiko meningkat dengan pemberian berulang terutama selama fase konsolidasi dan reinduksi), genetik pasien, penggunaan *corticosteroid* (pemberian premedikasi dikaitkan dengan berkurangnya gejala klinis hipersensitivitas), rute pemberian (IV atau IM, lebih sering dengan pemberian IV), dan waktu pemberian (pemberian kontinu tanpa 'gap' atau 'break' dikaitkan dengan hipersensitivitas lebih rendah).<sup>1,18,31,32</sup> Teknik

Tabel 2. Beberapa toksistas *asparaginase* secara umum.<sup>1</sup>

Toksistas	Persentase	Faktor Risiko	Teknik Mitigasi	Rechallenge
	10%-15%	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Interval dosis yang memanjang</li> <li>■ Varian genetik CNOT3, NFAT2, dan HLA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pre-medikasi</li> <li>■ Beralih ke produk alternatif</li> <li>■ Desensitisasi</li> </ul>	Tidak: Dapat dipertimbangkan kembali jika terjadi reaksi hipersensitivitas tipe 1 saat dicurigai reaksi injeksi
Pankreatitis	5%-10%	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Usia lebih tua</li> <li>■ Varian genetik CPA2, ULK2, dan RGS6</li> </ul>	■ NA	Tidak direkomendasikan pada pankreatitis <i>grade</i> 3 yang parah atau <i>grade</i> 4 dalam bentuk apapun; dipertimbangkan untuk <i>grade</i> 1/2 atau <i>grade</i> 3 ringan
Trombosis	5%	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Usia lebih tua</li> <li>■ T-ALL</li> <li>■ Peningkatan terhadap paparan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pemberian tromboprolifaksis sedang dalam penelitian (NCT02369653 dan NTR4707)</li> </ul>	Ya: Dalam kondisi trombosis yang sudah tertangani
	Bervariasi: Peningkatan transaminase mencapai angka 60% Hiperbilirubinemia 5%-10%	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Obesitas</li> <li>■ Etnis hispanik</li> <li>■ Varian genetik SOD2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pemberian obat dihentikan saat terjadi toksistas</li> <li>■ <i>Dose capping</i> untuk pasien obesitas</li> <li>■ Pemberian <i>levocarnitine</i> dan vitamin B12 sedang dalam penelitian(NCT03564678)</li> </ul>	Ya



untuk mitigasi kejadian ini adalah memberikan premedikasi dengan *corticosteroid* dan anti-histamin, *switch* ke produk alternatif, dan melakukan desensitisasi.<sup>1,18,32</sup> Pasien dapat dipertimbangkan untuk *rechallenge* dalam *setting* hipersensitivitas derajat  $\leq 2$  jika dicurigai reaksi infus.<sup>1</sup>

Hipersensitivitas subklinis (*silent inactivation*) ditandai dengan terbentuknya antibodi anti-*asparaginase* dan menurunnya aktivitas *asparaginase* secara bermakna.<sup>18,31,32</sup> Walaupun sulit mengidentifikasi kejadian ini karena tidak terdapat gejala klinis, hipersensitivitas subklinis dilaporkan pada 8%-44% pasien yang mendapat *asparaginase E. coli*.<sup>18</sup> *Silent inactivation* dapat diidentifikasi melalui pengukuran aktivitas *asparaginase* serum dan didefinisikan sebagai aktivitas *asparaginase* serum  $< 0,1$  IU/mL dari 2 sampel independen pasien tanpa adanya gejala klinis reaksi hipersensitivitas.<sup>31</sup> Pada pasien yang mendapat *pegasparaginase* setiap 2 minggu, kadar aktivitas *asparaginase* serum  $< 0,1$  IU/mL pada hari ke-7 dan/atau di bawah batas bawah kuantifikasi (*lower limit quantification/LLQ*) pada hari ke-14 dikatakan mengalami *silent inactivation*.<sup>31</sup> Pasien yang mendapat *asparaginase E. coli* yang menunjukkan aktivitas *asparaginase* serum di bawah LLQ 72 jam setelah dosis diberikan (jadwal 2 pemberian per minggu) atau 7 hari setelah dosis diberikan (jadwal pemberian setiap minggu) dikatakan mengalami *silent inactivation*.<sup>31</sup> Pasien yang mendapat *asparaginase Erwinia* dengan kadar aktivitas *asparaginase* serum di bawah LLQ 48 jam setelah dosis diberikan dikatakan mengalami *silent inactivation*.<sup>31</sup> Oleh karena itu, dianjurkan agar semua pasien yang menjalani terapi *asparaginase* dipantau kadar obat terapeutiknya (*therapeutic drug monitoring/TDM*), setidaknya saat pertama memulai terapi dan kemudian setelah ada *gap* dalam terapi.<sup>31</sup> Pasien yang mengalami *silent inactivation* dianjurkan untuk *switch* terapi *asparaginase*, karena *silent inactivation* akan mencegah pasien untuk mendapat manfaat dari terapi *asparaginase*.<sup>31</sup>

### Pankreatitis

Pankreatitis dilaporkan sebesar 2%-18% pasien yang menjalani terapi *asparaginase* untuk ALL, dengan derajat 3-4 terjadi pada 5%-10% pasien.<sup>18</sup> Formulasi *asparaginase* tidak memengaruhi kejadian pankreatitis pasien.<sup>18</sup> Mekanisme terjadinya pankreatitis dikaitkan

dengan penghambatan *asparaginase* dalam sintesis protein dan efeknya terhadap kontrol kalsium dan ATP pada patologi seluler.<sup>1</sup> Diagnosis pankreatitis adalah berdasarkan kombinasi bukti klinis (nyeri perut, mual, muntah nyeri punggung belakang, demam), biokimia (amilase, lipase), dan radiologi (ultrasound, CT, MRI).<sup>1,18</sup> Terapi *asparaginase* dapat dilanjutkan jika terdapat peningkatan ringan kadar amilase atau lipase tanpa gejala klinis, namun terapi umumnya dihentikan jika pankreatitis berat.<sup>18</sup> *Rechallenge* dapat dilakukan pada pasien pankreatitis ringan jika dalam 48 jam tidak dijumpai gejala klinis, kadar amilase dan lipase di bawah 3 kali batas atas nilai normal, serta tidak terdapat tanda *pseudocystis* atau nekrosis pada pencitraan.<sup>18,32</sup> Hati-hati karena rekurensi pankreatitis telah dilaporkan pada sampai dengan 63% pasien setelah pajanan kembali dengan *asparaginase*.<sup>18</sup>

### Trombosis

Trombosis atau perdarahan (ringan atau berat) dapat dijumpai dalam terapi *asparaginase*.<sup>1</sup> Sebagian besar trombosis terkait *asparaginase* terjadi selama terapi induksi dan dikaitkan dengan berbagai faktor termasuk kateter vena sentral yang menetap, terapi *corticosteroid*, dan leukemia itu sendiri yang aktif.<sup>1,18</sup> Kejadian trombosis simtomatik sekitar 2%-7% dan telah dilaporkan dengan *asparaginase E. coli* dan *Erwinia*.<sup>18</sup> Dari hasil meta-analisis, kejadian trombosis keseluruhan adalah 5,2%; sebagian besar terjadi di sistem saraf pusat (53,8%).<sup>18</sup> Mekanisme terjadinya trombosis adalah gangguan sintesis protein akibat *asparaginase* terhadap protein yang terlibat dalam kaskade koagulasi dan fibrinolisis.<sup>1</sup> Terapi *asparaginase* harus dihentikan dahulu selama trombosis atau perdarahan yang bermakna secara klinis dan harus diterapi.<sup>1,18</sup> Terapi dapat dilanjutkan tergantung tingkat keparahan toksisitasnya, namun trombosis sinus serebral meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas dan menghalangi terapi *asparaginase* tambahan.<sup>1</sup> Tromboprolifaksis belum direkomendasikan pada ALL anak.<sup>1</sup>

### Ensefalopati

Ensefalopati telah dilaporkan pada pasien yang mendapat terapi *asparaginase* untuk ALL walaupun kaitan antara *asparaginase* dan neurotoksisitas belum diketahui pasti.<sup>18</sup> Ensefalopati posterior reversibel merupakan salah satu ensefalopati yang kadang-kadang

dijumpai pada pasien ALL.<sup>18</sup> Sebagian besar dilaporkan selama terapi induksi yang dapat juga terkait dengan hipertensi karena *glucocorticoid* dan membaik tanpa komplikasi serius pada kebanyakan kasus.<sup>18</sup> Peningkatan kadar amonia plasma karena pemecahan *asparagine* menjadi asam aspartat dan amonia kadang-kadang dikaitkan dengan ensefalopati pada pasien yang menjalani terapi *asparaginase*, namun hiperamonemia saja tidak menimbulkan gejala.<sup>18</sup> Risiko gejala hiperamonemia meningkat pada pasien penyakit hati.<sup>18</sup> Tidak terdapat terapi standar untuk hiperamonemia diinduksi *asparaginase*; terapi yang telah dilaporkan adalah penurunan asupan protein, *lactulose*, *benzoic acid*, serta *arginine* dan *sodium phenylbutirate*.<sup>18</sup> Namun, *evidence* terapi tersebut masih terbatas dan efikasinya belum jelas.<sup>18</sup>

### Hepatotoksitas

Toksitas hati dikaitkan dengan penggunaan *asparaginase* jarang fatal, namun *outcome* klinis dapat terpengaruh jika terapi ditunda.<sup>18</sup> *Asparaginase* lebih sering dikaitkan dengan abnormalitas fungsi hati dan *transaminase* hati serta peningkatan bilirubin dan *alkaline phosphatase*.<sup>18</sup> Mekanisme terjadinya disfungsi hati tidak diketahui, namun penurunan sintesis protein diduga berperan.<sup>18</sup> Peningkatan *transaminase* hati, *alkaline phosphatase* dan bilirubin telah dilaporkan pada 30%-60% pasien yang mendapat *asparaginase* sebagai bagian terapi ALL.<sup>18</sup> Fungsi hati abnormal derajat 3-4 termasuk peningkatan *transaminase* dan bilirubin ditemukan pada 8% pasien dengan *asparaginase E. coli* dan 5% pasien dengan *pegasparaginase*.<sup>18</sup> Sedangkan pada pasien yang mendapat *asparaginase Erwinia*, toksisitas hati derajat 3-4 dilaporkan sekitar 4%.<sup>18</sup> Telah terdapat korelasi hal berikut dengan peningkatan risiko hepatotoksitas termasuk obesitas, genotif (SOD2 rs4880 CC), dan etnis Hispanic.<sup>1</sup> Tidak terdapat panduan yang jelas untuk tata laksana hepatotoksitas karena *asparaginase* pada pasien anak dan rekomendasi terapi dapat bervariasi.<sup>18</sup> Dalam protokol DCOG ALL-11, sebelum memulai terapi pasien harus memenuhi syarat *aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase*  $< 10$  kali batas atas nilai normal dan tidak terdapat tanda *jaundice* dengan bilirubin  $< 3$  kali batas atas nilai normal.<sup>18</sup>

### Simpulan

ALL merupakan keganasan yang paling sering



didiagnosis pada anak. *Asparaginase* masih merupakan salah satu obat yang penting dalam terapi ALL pada anak yang diberikan bersama obat anti-kanker lainnya untuk memperbaiki *outcome* terapi pasien anak.

#### DAFTAR PUSTAKA:

1. Maese L, Rau RE. Current use of asparaginase in acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma. *Front Pediatr.* 2022;10:902117. DOI: 10.3389/fped.2022.902117
2. Inaba H, Pui CH. Advances in the diagnosis and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Med.* 2021;10:1926. DOI: 10.3390/jcm10091926.
3. Malczewska M, Kosmider K, Bednarz K, Ostapinska K, Lejman M, Zawitkowska J. Recent advances in treatment options for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancers* 2022;14:2021. DOI: 10.3390/cancers14082021.
4. Perdana AB, Saputra F, Aisyi M. Update on diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) in Indonesia. *Indon J Cancer* 2020;14(4):115-6. DOI: 10.33371/ijoc.v14i4.818
5. Garniasih D, Susanah S, Sribudiani Y, Hilmanto D. The incidence and mortality of childhood acute lymphoblastic leukemia in Indonesia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2022;17(6):e0269706. DOI: 10.1371/journal.pone.0269706.
6. Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Internat* 2018;60:4-12. DOI: 10.1111/ped.13457.
7. Ekpa QL, Akahara PC, Anderson AM, Adekoya OO, Ajayi OO, Alabi PO, et al. A review of acute lymphocytic leukemia (ALL) in the pediatric population: Evaluation current trends and changes in guidelines in the past decade. *Cureus* 2023;15(12):e49930. DOI: 10.7759/cureus.49930.
8. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2020;105(11):2524-39. DOI: 10.3324/haematol.2020.247031.
9. Hayashi H, Makimoto A, Yuza Y. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia: A historical perspective. *Cancers* 2024;16:273. DOI: 10.3390/cancers16040723.
10. Pieters R, Hunger SP, Boos J, Rizzari C, Silverman L, Baruchel A, et al. L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia. A focus on Erwinia asparaginase. *Cancer* 2011;117:238-49. DOI: 10.1002/cncr.25489.
11. Cecconello DK, de Magalhaes MR, Werlang ICR, de Martino Lee ML, Michalowski MB, Daudt LE. Asparaginase: An old drug with new questions. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020;42(3):275-82. DOI: 10.1016/j.htct.2019.07.010.
12. Hill JM, Roberts J, Loeb E, Khan A, MacLellan A, Hill RW. L-asparaginase therapy for leukemia and other malignant neoplasms. *N Engl J Med.* 1967;202(9):882-8. DOI: 10.1001/jama.1967.03130220070012.
13. Radadiya A, Zhu W, Coricello A, Alcaro S, Richards NGJ. Improving the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Biochemistry* 2020;59:3193-200. DOI: 10.1021/acs.biochem.0c00354.
14. Egler RA, Ahuja SP, Matloub Y. L-asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Pharmacol Pharmacother.* 2016;7:62-71. DOI: 10.4103/0976-500X.184769.
15. Asparaginase. Product Information. FDA [Internet]. 2013 [cited 2024 Jun 25]. Available from: [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
16. Bender C, Maese L, Carter-Febres M, Verma A. Clinical utility of pegaspargase in children, adolescents and young adult patients with acute lymphoblastic leukemia: A review. *Blood and Lymphatic Cancer: Targets and Therapy* 2021;11:25-40. DOI: 10.2147/BLCTT.S245210.
17. Rau RE, Dreyer ZA, Choi MR, Liang W, Skowronski R, Allamneni KP, et al. Outcome of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma with hypersensitivity to pegaspargase treated with PEGylated Erwinia asparaginase, pegcrisantaspase: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2018. DOI: 10.1002/pbc.26873.
18. Hijiya N, van der Sluis I. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & Lymphoma* 2016;57(4):748-57. DOI: 10.3109/10428194.2015.1101098.
19. Pegaspargase. Product Information. FDA [Internet]. 2024 [cited 2024 Jun 25]. Available from: [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
20. Dai ZJ, Huang YQ, Lu Y. Efficacy and safety of PEG-asparaginase versus E. coli L-asparaginase in Chinese children with acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis. *Transl Pediatr.* 2021;10(2):244-55. DOI: 10.21037/tp-20-178.
21. Asparaginase Erwinia chrysanthemi. Product Information. FDA [Internet]. 2011 [cited 2024 Jun 25]. Available from: [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
22. Salzer W, Seibel N, Smith M. Erwinia asparaginase in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opin Biol Ther.* 2012;12(10):1407-14. DOI: 10.1517/14712598.2012.718327.
23. Vrooman LM, Supko JG, Neuberg DS, Asselin BL, Athale UH, Clavell L, et al. Erwinia asparaginase after allergy to E. coli asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:199-205. DOI: 10.1002/pbc.22225.
24. Vrooman LM, Blonquist TM, Stevenson KE, Supko JG, Hunt SK, Cronholm SM, et al. Efficacy and toxicity of pegaspargase and calaspargase pegol in childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of DFCI 11-001. *J Clin Oncol.* 2021;39:3496-505. DOI: 10.1200/JCO.20.03692.



25. Maese L, Loh ML, Choi MR, Lin T, Aoki E, Zanette M, et al. Recombinant *Erwinia* asparaginase (JZP458) in acute lymphoblastic leukemia: Results from the phase 2/3 AALL1931 study. *Blood* 2023;141(7):704-12. DOI: 10.1182/blood.2022016923.
26. Maese L, Rizzari C, Coleman R, Power A, van der Sluis I, Rau RE. Can recombinant technology address asparaginase *Erwinia chrysanthemi* shortages? *Pediatr Blood Cancer* 2021;68:e29169. DOI: 10.1002/pbc.29169.
27. Lin T, Hernandez-Illas M, Rey A, Jenkins J, Chandula R, Silverman JA, et al. A randomized phase I study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of recombinant *Erwinia* asparaginase (JZP-458) in healthy volunteers. *Clin Transl Sci.* 2021;14(3):870-9. DOI: 10.1111/cts.12947.
28. Maese L, Loh MN, Choi MR, Lin T, Aoki E, Zanette M, Agarwal S, et al. Recombinant *Erwinia* asparaginase (JPZ458) in acute lymphoblastic leukemia: Results from the phase 2/3 AALL1931 study. *Blood* 2023;141(7):704-12. DOI: 10.1182/blood.2022016923.
29. Maese L, Loh MN, Choi MR, Lin T, Aoki E, Agarwal S, et al. Efficacy and safety of recombinant *Erwinia* asparaginase (JZP458) in acute lymphoblastic leukemia (ALL) or lymphoblastic lymphoma (LBL): Complete follow-up of the Children's Oncology Group (COG) AALL1931 study. *Blood* 2023;142(suppl 1):1498. DOI: 10.1182/blood-2023-172577.
30. Sandley M, Angus J. Asparaginase therapy in patients with acute lymphoblastic leukemia: Expert opinion on use and toxicity management. *Leukemia & Lymphoma* 2023;64(4):776-87. DOI: 10.1080/10428194.2023.2171267.
31. Burke MJ, Zalewska-Szewczyk B. Hypersensitivity reactions to asparaginase therapy in acute lymphoblastic leukemia: Immunology and clinical consequences. *Future Oncol.* 2022;18(10):1285-99. DOI: 10.2217/fon-2021-1288.
32. Huynh VT, Bergeron S. Asparaginase toxicities: Identification and management in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Clin J Oncol Nurs.* 2017;21(5):E248-59. DOI: 10.1188/17.CJON.E248-E259.