



20 FEB 2017

Busulfanblootstelling geassocieerd met event-vrije overleving na allogene stamceltransplantatie bij kinderen: een retrospectieve multicentrumstudie

Rubriek: Korte bijdrage

Identificatie: 2017;2:a1642

Auteur(s): A. Lalmohamed ^{ab*}, I.H. Bartelink ^c, E.M.L. van Reij ^a, A.C.G. Egberts ^{ab} en J.J. Boelens ^{de}

Auteursinformatie

^a Afdeling Apotheek, Divisie Laboratoria & Apotheek, UMC Utrecht.

^b Disciplinegroep Farmaco-epidemiologie & Klinische Farmacologie, Universiteit Utrecht.

^c Department of Medicine, University of California San Francisco, Verenigde Staten.

^d U-DANCE, Tumorimmunologie, UMC Utrecht.

^e Afdeling Hematologie en Stamceltransplantatie, Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMC Utrecht.

* Correspondentie: a.lalmohamed@umcutrecht.nl [mailto:a.lalmohamed@umcutrecht.nl].

Kernpunten

Er bestaat geen consensus over de optimale blootstelling aan busulfan voor kinderen die een allogene stamceltransplantatie ondergaan, mede door een gebrek aan grote studies.

In deze omvangrijke multicentrumstudie naar busulfanblootstelling bij kinderen, blijkt de cumulatieve area under the curve (AUC) van busulfan de event-vrije overleving te voorspellen.

Deze resultaten ondersteunen therapeutische drug monitoring (TDM) van busulfan, waarbij een totale busulfanblootstelling (geschat met een gevalideerd farmacokinetisch model) van 90 mg·h/L (78-101 mg·h/L) wordt nagestreefd.

Abstract

Busulfan exposure associated with event-free survival in children after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: a retrospective multicenter cohort study

OBJECTIVE

To determine the relationship between busulfan cumulative area under the curve (AUC) and event-free survival (EFS) in children undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (alloHCT).

DESIGN

Retrospective, multicenter cohort study.

METHODS

Children who underwent alloHCT in 15 different centres worldwide were included in this study (2000-2013). Participants had to be on intravenous busulfan and pharmacokinetic samples had to be available. Exposure of interest was the cumulative AUC of busulfan, and primary outcome was EFS (time to graft failure, relapse or all-cause mortality). Cox regression models were used to derive relative risks (RR), and the optimal busulfan AUC level was estimated using propensity adjusted Weibull models.

RESULTS

A total of 674 subjects (41% malignant, 59% non-malignant) with a median age of 4.5 years (interquartile range 1.4-10.7 years) were included in the analysis. We observed a significant U-shaped relationship between busulfan cumulative AUC and EFS ($P = 0.011$). The optimal target was estimated at 90 mg·h/L (78-101 mg·h/L), and was independent of any of the investigated patient characteristics. An AUC below the target increased the risk of graft failure and relapse (relative risk 1.75, $P = 0.004$), while transplant-related mortality was more pronounced when the AUC was too high (relative risk 2.99, $P < 0.001$).

CONCLUSION

This is the largest study on the relationship between busulfan and clinical outcomes in children undergoing alloHCT. Our results strongly advocate the use of therapeutic drug monitoring of busulfan, using 90 mg·h/L (78-101 mg·h/L) as a target.

Inleiding

Allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (alloHCT) is de standaardbehandeling voor een divers aantal hematologische maligniteiten en goedaardige immunologische aandoeningen bij kinderen [1]. Busulfan, een alkylend oncolyticum, is daarbij een hoeksteen van de behandeling voorafgaand aan de alloHCT, met als doel de maligne cellen te vernietigen [2]. Een belangrijk nadeel van busulfan is de grote interindividueel variabele farmacokinetiek (FK), zelfs bij het gebruik van de intraveneuze toedieningsvorm [3-7]. Dit is belangrijk omdat eerder onderzoek heeft laten zien dat bij hogere busulfanblootstellingen het risico verhoogd is op toxiciteit, waaronder mucositis, *graft-versus-host disease* (GvHD), veno-occlusieve ziekte (VOD) en transplantatie-gerelateerde mortaliteit (TRM) [8-10]. Aan de andere kant worden te lage blootstellingen geassocieerd met transplantaatfalen (*graft failure*; GF) en ziekerelaps [11-13]. Veel alloHCT-centra meten daarom busulfanspiegels, maar er is geen consensus over het therapeutisch venster [3,12,13].

De huidige streefwaarde van busulfan (een cumulatieve *area under the curve* [AUC] van 58-86 mg·h/L) heeft enkele beperkingen. Ten eerste is deze streefwaarde voornamelijk gebaseerd op relatief kleine en oude studies bij volwassenen die werden behandeld met busulfan in de orale toedieningsvorm [11,14,15]. Recentere gegevens suggereren juist dat het optimum van busulfan veel hoger ligt (een cumulatieve AUC van rond de 100 mg·h/L) [8,13,16]. Ten tweede is het niet duidelijk wat de invloed is van patiëntkarakteristieken op de farmacodynamische effecten van busulfan. Zo wordt – ongeacht de leeftijd, onderliggende indicatie, voorbehandeling en stamcelbron – hetzelfde therapeutisch venster gehanteerd.

Het doel van deze studie was om de relatie tussen de cumulatieve busulfan-AUC en klinische uitkomsten (GF, ziekte-relaps en toxiciteit) te bestuderen bij kinderen die een alloHCT ondergaan en de invloed van patiëntkarakteristieken op de optimale busulfanblootstelling te onderzoeken.

Methoden

Dit betrof een retrospectief multicentrumonderzoek, waarbij kinderen werden geïncludeerd die een alloHCT hebben ondergaan in de kalenderjaren 2000-2015. Deze patiënten kregen intraveneus busulfan in het conditioneringsregime. Deelnemende centra ($n = 15$) waren gesitueerd in Nederland, de Verenigde Staten, Zwitserland, het Verenigd Koninkrijk, Canada, Italië, Duitsland en Australië.

De blootstelling in deze studie betrof de cumulatieve AUC van busulfan in mg·h/L. Alle centra beschikten ten tijde van de busulfanbepalingen over een gevalideerde analysemethode (HPLC of LC-MS). De individuele cumulatieve busulfan-AUC's werden geschat met een gevalideerd farmacokinetisch model [5,6], gebruikmakend van *nonlinear mixed-effects modeling* (NONMEM VII, Globomaxx LLC, Hanover, MD, USA).

De primaire uitkomst was event-vrije overleving (EFS). EFS was gedefinieerd als overleving vanaf de alloHCT tot het laatste contact zonder optreden van GF, relaps van maligniteit of sterfte ongeacht oorzaak.

De volgende potentiële *confounders* en *effect modifiers* zijn meegenomen: leeftijd op de dag van alloHCT, geslacht, cytomegalovirus-status van de donor en de ontvanger, onderliggende aandoening, bron van beenmergcellen, overeenkomst in humaan leukocytenantigeen (HLA), aantal alkyleerders (busulfan, cyclofosfamide, melfalan) in het conditioneringsregime, gebruik van serotherapie en GvHD-profylaxe (in vivo immunosuppressie of ex vivo T-celdepletie). Alle variabelen werden als categorisch beschouwd, met uitzondering van leeftijd.

De gegevensset werd gesplitst in een ontwikkel- en een validatieset. De ontwikkelset bevatte twee derde van de gegevens (willekeurige selectie) en werd gebruikt om de modellen te bouwen. Het resterende deel van de gegevens diende om de verkregen modellen en relatieve risico's (RR's) te valideren.

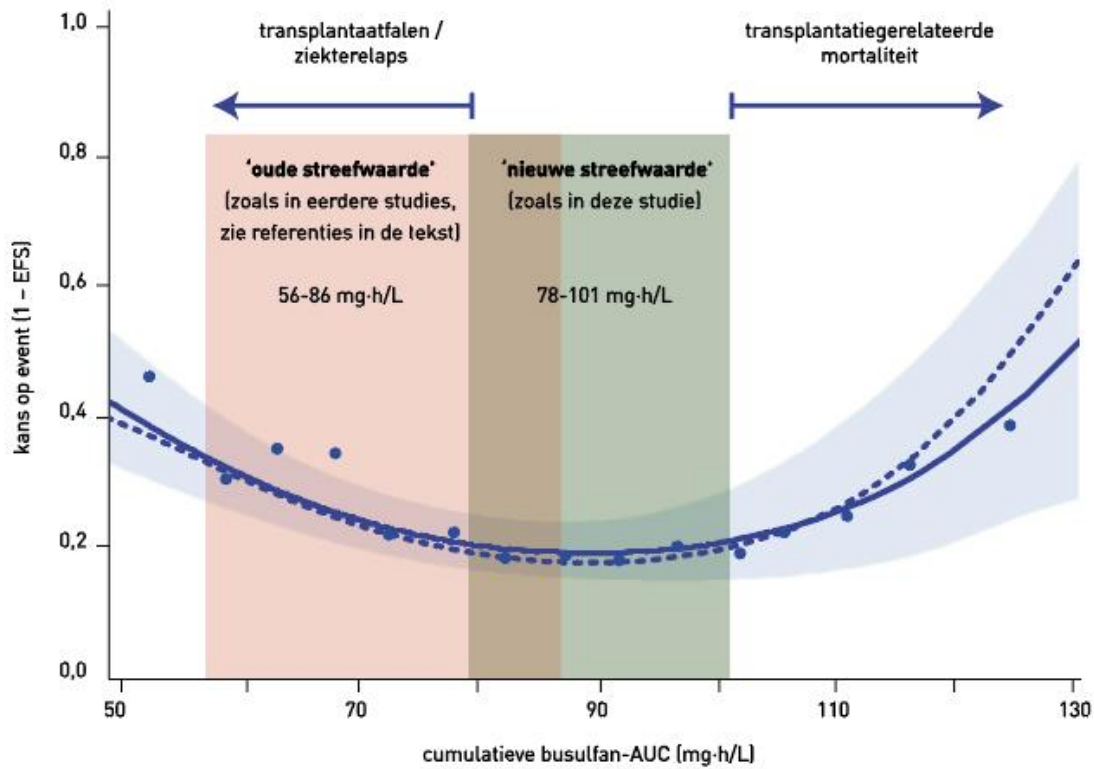
Het optimum van de cumulatieve busulfan-AUC werd bepaald met parametrische *Weibull survival*-modellen (LIFEREG procedure, SAS 9.1, Cary, USA). De cumulatieve busulfan-AUC werd in de analyse continu gemodelleerd (polynomiaal, tot vierdegraads). Op basis van het *Akaike information criterion* werd vervolgens het meest geschikte model geselecteerd. Uitgaande van dit model werd berekend wat het optimum was van de busulfan-AUC (laagste kans op een event \pm 10%). De modellen werden gecorrigeerd voor potentiële *confounders* met *propensity score adjustments* en gestratificeerd voor diverse patiëntkarakteristieken.

Resultaten

In totaal zijn 674 kinderen (41% maligne, 59% benigne) geïnccludeerd met een mediane leeftijd van 4,5 jaar (interkwartielafstand 1,4-10,7 jaar) die een alloHCT hadden ondergaan en waarvan gegevens over dosering, concentratie-tijd-curves en uitkomsten beschikbaar waren. Het meest gebruikte conditioneringsschema betrof busulfan + cyclofosfamide (52%), gevolgd door busulfan + fludarabine (37%) en busulfan + cyclofosfamide + melfalan (10%). Bij 40% van de patiënten werd busulfan eenmaal daags gedoseerd en bij 48% was dat viermaal daags.

Ons model liet een significante U-vormige relatie zien tussen de cumulatieve AUC van busulfan en EFS (figuur 1, $P = 0,011$). Het gemodelleerde optimum bleek 90 mg·h/L te zijn (78-101 mg·h/L), wat goed overeenkwam met de validatie-dataset (87 mg·h/L) en een goede *goodness of fit* vertoonde. Dit optimum werd consistent gevonden over de diverse alloHCT-centra. De nieuw gedefinieerde AUC-streefwaarde was geassocieerd met een significant hogere EFS dan de historische streefwaarde (figuur 2, tweejaars EFS van 77,0 versus 66,1%, $P = 0,024$). Een te lage AUC (< 78 mg·h/L) verhoogde de kans op GF en relaps (RR 1,75, $P = 0,004$), terwijl een te hoge AUC (> 101 mg·h/L) de kans op TRM liet stijgen (RR 2,99, $P < 0,001$).

Figuur 1 De associatie tussen cumulatieve busulfan-AUC en event-vrije overleving bij kinderen met allogene hematopoëtische stamceltransplantatie

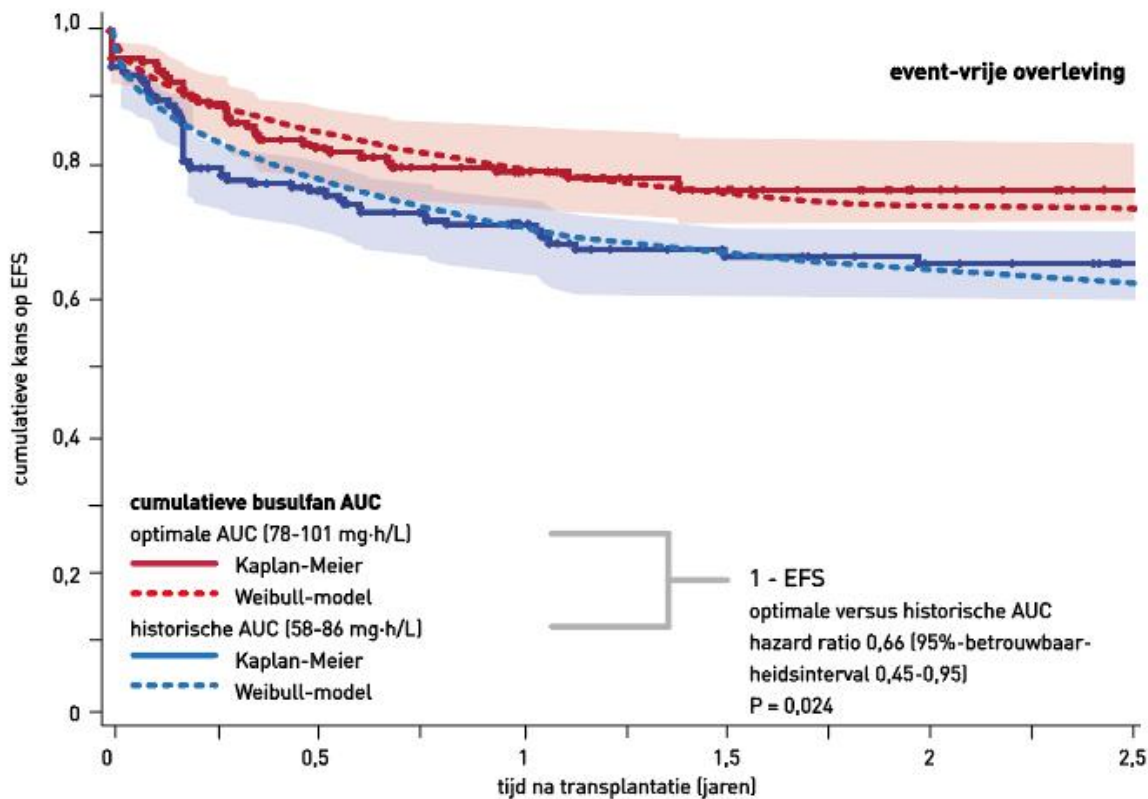


AUC: area under the curve; EFS: event-vrije overleving

Doorgetrokken lijn: *propensity-adjusted* Weibull-model (met 95%-betrouwbaarheidsinterval); gestippelde lijn: externe validatiedataset; stippen: niet-gemodelleerde data

[/assets/2018-07/Figuur%201%20a1642.jpg]

Figuur 2 Event-vrije overleving na allogene hematopoëtische stamceltransplantatie bij kinderen, gestratificeerd naar cumulatieve busulfan-AUC-categorie



AUC: area under the curve; EFS: event-vrije overleving

Doorgetrokken lijnen: Kaplan-Meier (met 95%-betrouwbaarheidsintervallen); gestippelde lijnen: Weibull-model.

[/assets/2018-07/Figuur%202%20a1642.jpg]

De onderzochte patiëntkarakteristieken hadden geen significante invloed op de optimale AUC van busulfan. Patiënten met een maligniteit hadden bijvoorbeeld geen significant ander optimum (82-103 mg·h/L) dan patiënten zonder een maligniteit (75-101 mg·h/L, $P = 0,868$). Dat gold ook voor HLA-overeenkomst ($P = 0,891$), donor-relatie ($P = 0,930$), aantal alkylerende cytostatica ($P = 0,892$), leeftijd ($P = 0,801$), stamcelbron ($P = 0,791$), jaar van transplantatie ($P = 0,326$), busulfan doseerfrequentie ($P = 0,811$) en serotherapie ($P = 0,882$).

Beschouwing

Dit is de grootste studie die de relatie tussen de cumulatieve AUC van busulfan en klinische uitkomsten heeft onderzocht bij kinderen die een alloHCT ondergaan. Onze resultaten laten zien dat een AUC van 90 mg·h/L (78-101 mg·h/L) geassocieerd is met een significant hogere EFS (tweejaars EFS van 77,0% bij het nieuwe therapeutisch venster versus 66,1% bij de historische streefwaarde). Bij een lagere AUC stijgt de kans op GF en relaps, terwijl de kans op TRM toeneemt bij een hogere AUC. De nieuw gedefinieerde streefwaarde lijkt onafhankelijk te zijn van diverse patiëntkarakteristieken.

Onze resultaten komen goed overeen met andere studies naar de AUC van busulfan en klinische uitkomsten. Zo lieten diverse studies zien dat een hoge AUC van busulfan geassocieerd is met het optreden van TRM [8-10]. Daarnaast demonstreerden andere studies dat de kans op GF en relaps weer juist toeneemt bij een lagere AUC van busulfan [11-13]. Over de daadwerkelijke optimale busulfan AUC-streefwaarde bestaat echter grote tegenstrijdigheid [3,12,13]. Dit komt mede door de verschillende methoden die in de literatuur zijn gebruikt om de AUC's te schatten. Mede hierdoor – en een gebrek aan grotere studies – was de bewijslast voor *therapeutic drug monitoring* (TDM) van busulfan tot nu toe beperkt en hebben veel centra hebben dit nog niet geïmplementeerd. Onze studie geeft als eerste antwoord op deze vraagstelling, gebruikmakend van een wereldwijd cohort waarbij eveneens gecorrigeerd kon worden voor een groot scala aan *confounders*.

Een belangrijke beperking van deze studie betreft de retrospectieve aard van dit onderzoek. De gegevens zijn echter prospectief verzameld en de mate van uitkomstenrapportage was niet afhankelijk van de busulfanblootstelling. Daarnaast is dit onderzoek niet gerandomiseerd en was de populatie zeer heterogeen. Het zou daarom kunnen dat de resultaten verstoord zijn door de ernst van de onderliggende aandoening of de algemene ziektelast van de patiënt. Voor patiënten met veel comorbiditeit kan bijvoorbeeld bewust gekozen zijn voor een lagere streefwaarde om toxiciteit te voorkomen. Doordat we echter gedetailleerde informatie hadden over diverse potentiële *confounders*, hebben we voor een groot deel van deze factoren kunnen corrigeren.

Concluderend hebben we in dit grote multicentrumonderzoek een optimale busulfan AUC-streefwaarde kunnen identificeren (90 mg·h/L; spreiding 78-101 mg·h/L) bij kinderen die een alloHCT ondergaan. Deze bleek niet af te hangen van de onderliggende aandoening en andere patiëntgebonden karakteristieken. Deze resultaten ondersteunen het uitvoeren van TDM van busulfan en wijzen naar een hogere streefwaarde dan die in veel centra historisch gezien wordt nagestreefd. Prospectief onderzoek zal de meerwaarde van deze nieuwe strategie verder moeten exploreren.

Verantwoording

Gebaseerd op het registratieonderzoek van A. Lalmohamed.

Dit onderzoek is een bewerkte vertaling van: Bartelink IH, Lalmohamed A, van Reij EML, et al. Association of busulfan exposure with survival and toxicity after haematopoietic cell transplantation in children and young adults: a multicentre, retrospective cohort analysis. *Lancet Haematol.* 2016;3(11):e526-e536.

Geen belangenverstremgeling gemeld.

Literatuur

1. Ciurea O, Andersson BS. Busulfan in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009 May;15(5):523-36.
2. Aschan J. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: conditioning. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2007 Jun;20(2):295-310.
3. Nguyen L, Fuller D, Lennon S, Leger F, Puozzo C. I.V. busulfan in pediatrics: a novel dosing to improve safety/efficacy for hematopoietic progenitor cell transplantation recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2004 May;33(10):979-87.
4. Savic RM, Cowan MJ, Dvorak CC, et al. Effect of weight and maturation on busulfan clearance in infants and small children undergoing hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 Nov;19(11):1608-14.
5. Bartelink IH, van Kesteren C, Boelens JJ, et al. Predictive performance of a busulfan pharmacokinetic model in children and young adults. *Ther Drug Monit.* 2012 Oct;34(5):574-83.
6. Long-Boyle JR, Savic R, Yan S, et al. Population pharmacokinetics of busulfan in pediatric and young adult patients undergoing hematopoietic cell transplant: a model-based dosing algorithm for personalized therapy and implementation into routine clinical use. *Ther Drug Monit.* 2015 Apr;37(2):236-45.
7. Madden T, de Lima M, Thapar N, et al. Pharmacokinetics of once-daily IV busulfan as part of pretransplantation preparative regimens: a comparison with an every 6-hour dosing schedule. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007 Jan;13(1):56-64.
8. Geddes M, Kangarloo SB, Naveed F, et al. High busulfan exposure is associated with worse outcomes in a daily i.v. busulfan and fludarabine allogeneic transplant regimen. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Feb;14(2):220-8.
9. Dix SP, Wingard JR, Mullins RE, et al. Association of busulfan area under the curve with veno-occlusive disease following BMT. *Bone Marrow Transplant.* 1996 Feb;17(2):225-30.

10. Ljungman P, Hassan M, Bekassy AN, Ringden O, Oberg G. High busulfan concentrations are associated with increased transplant-related mortality in allogeneic bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant.* 1997 Dec;20(11):909-13.
11. Slattery JT, Clift RA, Buckner CD, et al. Marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: the influence of plasma busulfan levels on the outcome of transplantation. *Blood.* 1997 Apr 15;89(8):3055-60.
12. McCune JS, Gooley T, Gibbs JP, et al. Busulfan concentration and graft rejection in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2002 Aug;30(3):167-73.
13. Bartelink IH, Bredius RG, Belitser SV, et al. Association between busulfan exposure and outcome in children receiving intravenous busulfan before hematologic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009 Feb;15(2):231-41.
14. Bolinger AM, Zangwill AB, Slattery JT, et al. Target dose adjustment of busulfan in pediatric patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001 Dec;28(11):1013-8.
15. Slattery JT, Risler LJ. Therapeutic monitoring of busulfan in hematopoietic stem cell transplantation. *Ther Drug Monit.* 1998 Oct;20(5):543-9.
16. Andersson BS, Thall PF, Madden T, et al. Busulfan systemic exposure relative to regimen-related toxicity and acute graft-versus-host disease: defining a therapeutic window for i.v. BuCy2 in chronic myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002;8(9):477-85.

Referentie

Citeer als: Lalmohamed A, Bartelink IH, van Reij EML, Egberts ACG, Boelens JJ. Busulfanblootstelling geassocieerd met event-vrije overleving na allogene stamceltransplantatie bij kinderen: een retrospectieve multicentrumstudie. *Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek.* 2017;2:a1642.

DOI

<https://www.knmp.nl/resolveuid/baf4f30b1aff4534acc3b9cdb97aec64>

Open access

Dit werk valt onder een

[Creative Commons Naamsvermelding-NietCommercieel 4.0 Internationaal-licentie](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)



[<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>]