

Associatie tussen blootstelling aan busulfan en behandelresultaten bij kinderen die beenmergtransplantatie ondergaan

I.H. Bartelink ^{a*}, R.G.M. Bredius ^b, S.V. Belitser ^c, C.A.J. Knibbe ^{de}, A.C.G. Egberts ^{ac}, J. Zwaveling ^f en J.J. Boelens ^g

^a Afdeling Apotheek, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

^b Afdeling Hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum.

^c Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Universiteit Utrecht.

^d Leiden/Amsterdam Center for Drug Research, Afdeling Farmacologie, Universiteit Leiden.

^e Afdeling Apotheek, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein.

^f Afdeling Apotheek, Leids Universitair Medisch Centrum.

^g Afdeling Hematologie/Immunologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

* Correspondentie: i.bartelink@umcutrecht.nl.

Kernpunten

- Busulfan heeft een grote interindividuele variatie in farmacokinetiek en farmacodynamiek en een smal therapeutisch venster bij kinderen die een beenmergtransplantatie ondergaan.
- Een totale AUC <74 mg·l⁻¹·h van busulfan is geassocieerd met een grote incidentie aan recidieven en afstoting van het transplantaat; een totale AUC >82 mg·l⁻¹·h met verhoogde mortaliteit en morbiditeit.
- Met name de combinatie van busulfan (met een hoge AUC), cyclofosfamide en melfalan leidt veelvuldig tot toxiciteit.
- Om bij kinderen optimaal een transplantatie te kunnen uitvoeren blijft TDM noodzakelijk.

Busulfan wordt gebruikt in conditioneringsregimes (voorbereidende chemotherapie) bij kinderen die een beenmergtransplantatie ondergaan. Tot voor kort was busulfan alleen in orale vorm beschikbaar. Studies met oraal busulfan tonen aan dat de farmacokinetiek een grote intra- en interindividuele variabiliteit vertoont, en dat busulfan een smal therapeutisch venster heeft. Te hoge blootstelling geeft een grotere kans op toxiciteit – zoals *veno-occlusive disease* [1], terwijl te lage blootstelling geassocieerd is met afstoting van het transplantaat en recidief [2]. Om deze variabiliteit te verminderen en daarmee transplantatiegerelateerde morbiditeit en mortaliteit te verlagen, is een intraveneuze formulering van busulfan ontwikkeld. Hoewel is aangetoond dat busulfan intraveneus betere behandelingsresultaten oplevert [3], zijn de optimale dosering en de optimale blootstelling ervan bij kinderen nog niet duidelijk. Het doel van deze studie was in een grote groep kinderen van alle leeftijden een optimale blootstelling aan busulfan te bepalen in relatie tot effectiviteit en toxiciteit, en andere covariaten vast te stellen die de uitkomsten beïnvloeden.

Abstract

Association between busulfan exposure and treatment outcomes in children receiving stem cell transplantation

Objective

The optimal dose, target AUC and dosing schedule of intravenous busulfan in children undergoing heterologous stem cell transplantation is unclear. We retrospectively analyzed the association between busulfan exposure expressed as AUC and clinical outcomes in two Dutch paediatric stem cell transplantation centres.

Design and methods

All children, transplanted between 2001-2006, receiving intravenous busulfan as part of a myeloablative regimen, were included. The association between busulfan AUC and the endpoints overall survival and event-free survival (EFS), as well as association with toxicity [acute-graft-versus-host disease grade 2-4 (aGvHD), veno-occlusive disease and mucositis grade 3-4], were tested using univariable and multivariable Cox regression analysis.

Results

102 patients were included, 46 with malignant and 56 with non-malignant indications (AUC range 30-110 mg·l⁻¹·h). EFS and overall survival after median of 2 years follow-up time were 68% and 72%, respectively. EFS was optimal when the exposure of busulfan (AUC) was 78 mg·l⁻¹·h (CI95 74-82 mg·l⁻¹·h). EFS was negatively influenced by graft-failure/relapse below the lower limit of busulfan exposure and by toxicity above the upper limit. aGvHD grade 2-4 occurred more frequently with higher busulfan exposure. Addition of melphalan was an independent risk factor: melphalan use combined with a high busulfan exposure (AUC >74 mg·l⁻¹·h) was associated with high incidences of aGvHD (58%), veno-occlusive disease (66%) and mucositis grade 3-4 (26%).

Conclusions

Dose targeting of busulfan to a narrow therapeutic range increases EFS in children. Adding melphalan to optimal busulfan exposure is associated with severe toxicity.

PW Wetenschappelijk Platform. 2009;3(3):49-52

Methoden

In deze retrospectieve analyse zijn alle kinderen geïncludeerd die tussen augustus 2000 en maart 2007 een transplantatie ondergingen in de twee Nederlandse units voor beenmergtransplantatie van het Leids Universitair Medisch Centrum en het Universitair Medisch Centrum Utrecht, indien zij intraveneus busulfan kregen toegediend

als onderdeel van een myeloablatief conditioneringsregime. De patiënten zijn geïnccludeerd in het beenmerg- en onderzoeksprotocol na tekenen van informed consent.

De conditionering was gebaseerd op vigerende (inter)nationale protocollen. Busulfan is toegediend gedurende vier dagen. Bayesiaanse farmacokinetische parameters zijn bepaald met MW/Pharm in een ééncompartimentmodel met lineaire farmacokinetiek [4]. Het doseerregime is gedurende de studieperiode drie keer aangepast. De eerste groep patiënten ($n = 38$) ontving het voor volwassenen geregistreerde doseringsregime, in een viermaaldaags schema (<4 jaar: 1 mg/kg , ≥ 4 jaar: $0,8 \text{ mg/kg}$ viermaal daags). Als de doel-area under the curve (AUC) per dag van $19,7 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{h}$ niet bereikt werd, vond dosisaanpassing plaats tot de maximale dosis voor volwassenen. In het tweede doseerregime ($n = 16$) werd de doel-AUC afgeleid uit de eerste patiëntengroep ($15,6 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{h}$), maar werd de dagdosering in één gift toegediend (eenmaal daags 80 mg/m^2). Gebaseerd op de resultaten van voorgaande patiënten werd in de derde groep ($n = 48$) een hogere doel-AUC gebruikt ($17,5 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{h}$ eenmaal daags, ≥ 1 jaar: 120 mg/m^2 , <1 jaar: 80 mg/m^2). Als primaire eindpunten golden de totale overleving en de event-free survival (EFS, gedefinieerd als 'levend met transplantaat en zonder recidief') en de secundaire eindpunten waren acute graft-versus-host-disease graad 2-4, veno-occlusive disease en mucositis graad 3-4. De associatie tussen patiëntkarakteristieken, behandelingskarakteristieken en deze eindpunten is getest met uni- en multivariate Cox-regressieanalyse, gestratificeerd voor centrum van inclusie. De optimale AUC is bepaald voor de uitkomstparameter EFS; de patiënten zijn hierbij verdeeld in vijf gelijke groepen, ook is de AUC als continuüm onderzocht. De blootstelling aan busulfan is uitgedrukt als de totale AUC gedurende vier dagen behandeling.

Resultaten

Patiëntkenmerken

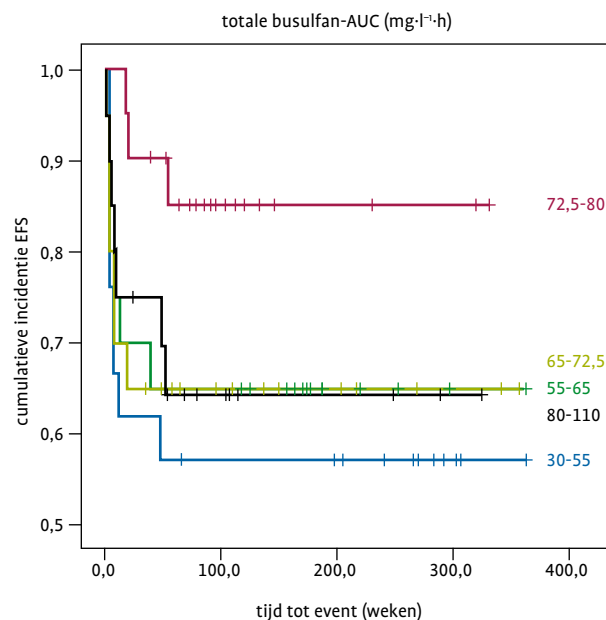
102 patiënten zijn geïnccludeerd, 46 patiënten met maligne en 56 met niet-maligne indicaties. De mediane leeftijd bij transplantatie was 3,1 jaar (spreiding 0,2-21 jaar). De conditionering bestond uit busulfan en cyclofosfamide ($n = 47$), eventueel met melfalan ($n = 43$), fludarabine ($n = 6$) of etoposide ($n = 5$). Bij alle patiënten is de AUC op de eerste dag gemeten en zo nodig is de dosering aangepast op de tweede dag. Grote interindividuele variatie in de farmacokinetiek is waargenomen. Dit leidde tot verschillende dosisaanpassingen.

Primaire eindpunten

De EFS en de totale overleving waren 68% respectievelijk 72%, bij een mediane follow-up van twee jaar. In uni- en multivariate analyse beïnvloedde de blootstelling aan busulfan de eindpunten EFS en totale overleving. In figuur 1 is de relatie tussen de totale AUC en de EFS weergegeven voor de patiënten, verdeeld in vijf groepen. Uit

Figuur 1

Kaplan-Meiercurve van blootstelling aan busulfan versus event-free survival



EFS = event-free survival, AUC = area under the curve.

De patiënten zijn verdeeld over vijf groepen op basis van de busulfan-AUC: $\text{mg}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{h}$.

Cox-regressieanalyse van de AUC als continue variabele volgt een optimale AUC van $78 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{h}$ [95%-betrouwbaarheidsinterval (BI95) 74-82, $p < 0,05$]. De resultaten staan weergegeven in figuur 2. De EFS en de totale overleving bij een spreiding van 74-82 $\text{mg}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{h}$ waren beide 87%. Een AUC $>74 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{h}$ was geassocieerd met een gereduceerde kans op recidieven/afstoting van het transplantaat [16 patiënten (24%) versus 1 patiënt (3%), hazardratio (HR) 0,10, $p = 0,029$], terwijl AUC $>82 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{h}$ was geassocieerd met toegenomen mortaliteit (HR 0,32, $p = 0,16$).

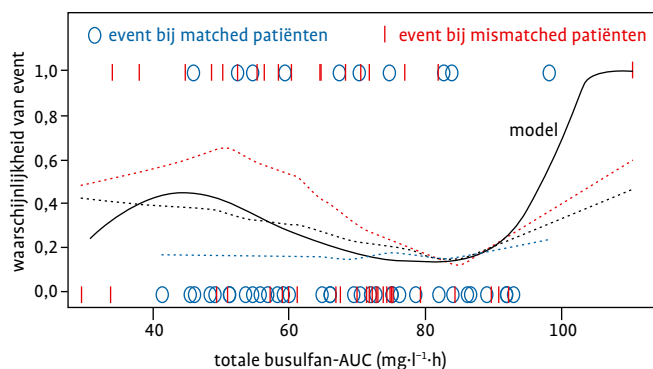
In multivariate analyse waren ook HLA-dispariteit (overeenkomst tussen donor en ontvanger, hier uitgedrukt als *matched* of *mismatched*) en leeftijd voorspellers voor de EFS en de totale overleving. Kinderen met een *mismatched* donor en oudere kinderen hadden een significant lagere EFS ($p < 0,001$, HR 3,8 respectievelijk 1,12). Op grond van HLA-dispariteit zijn twee additionele modellen ontwikkeld. De EFS in *mismatched* donoren ($n = 45$) was 53% en de optimale AUC was $80 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{h}$ (BI95 75-85, $p < 0,01$). *Matched* donoren ($n = 57$) hadden een EFS van 78%, met een optimum van $71 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{h}$ (BI95 65-77, $p < 0,05$), voor jonge kinderen (<10 jaar). De leeftijd beïnvloedde beide modellen in gelijke mate. Het doseerregime (eenmaal versus viermaal daags) beïnvloedde de eindpunten niet.

Secundaire eindpunten

Acute graft-versus-host-disease graad 2-4 trad op bij 16%, veno-occlusive disease bij 20% en mucositis graad 3-4 bij 12% van de patiënten.

Figuur 2

Cox-regressiemodel van de blootstelling aan busulfan in relatie met event-free survival



De events van alle patiënten tot twintig weken follow-up (de minimum follow-up) zijn weergegeven, uitgesplitst voor *matched* en *mismatched* patiënten (1 = event, 0 = geen event). De loess-curven (een weergave van het gemiddelde van de gegevens) is weergegeven voor alle gegevens (.....), *matched* (.....) en *mismatched* (.....) donoren. De functionele vorm van het effect van de AUC-covariaat op de EFS (van de volledige follow-up) is een derde-ordepolynoom: $\beta_1 \cdot \text{AUC} + \beta_2 \cdot \text{AUC}^2 + \beta_3 \cdot \text{AUC}^3$. AUC: area under the curve

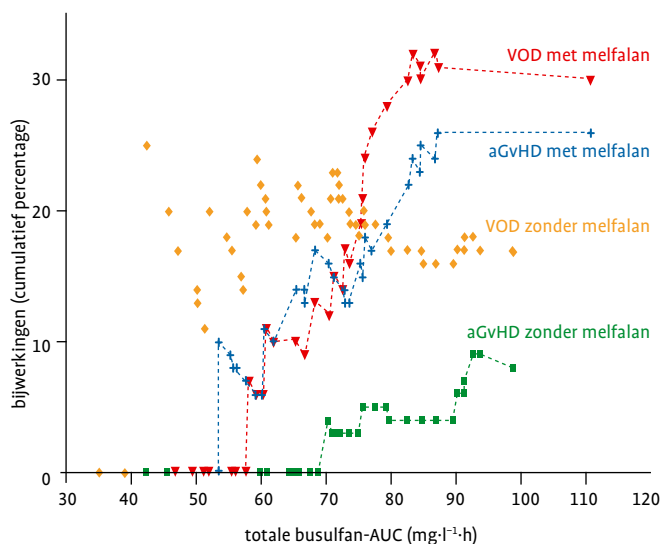
De ontwikkeling van *acute graft-versus-host-disease* was geassocieerd met blootstelling aan busulfan (HR 1,56, $p = 0,019$) en de toevoeging van melfalan aan het conditioneringsregime (HR 3,04, $p = 0,042$). De toevoeging van melfalan was tevens geassocieerd met verhoogde incidentie van *veno-occlusive disease* (HR 2,23, $p = 0,069$) en ernstige mucositis (HR 9,02, $p = 0,005$), zoals weergegeven in figuur 3. Er was geen verband tussen het doseerregime (eenmaal versus viermaal daags) en de incidentie van bijwerkingen.

Beschouwing

Deze studie toont aan dat busulfan intraveneus een zeer smal therapeutisch venster heeft bij kinderen die een beenmergtransplantatie ondergaan. Een AUC van 74-82 $\text{mg} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{h}$ blijkt optimaal; een lagere AUC ($<74 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{h}$) was geassocieerd met een grote incidentie aan recidieven en afstoting van het transplantaat en een AUC $>82 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{h}$ met verhoogde mortaliteit en morbiditeit. Toxiciteit is vaker waargenomen bij hoge blootstelling aan busulfan, terwijl *acute graft-versus-host-disease*, *veno-occlusive disease* en ernstige mucositis met name geassocieerd waren met de combinatie van hoge blootstelling aan busulfan in combinatie met melfalan. Deze resultaten zijn verkregen in een retrospectieve studie waarbij ziekte, conditionering en donorherkomst sterk varieerden. Een prospectieve gerandomiseerde studie zou optimaal zijn, maar is in de praktijk niet uitvoerbaar. Het gevonden therapeutische venster komt echter overeen met literatuurgegevens bij volwassenen

Figuur 3

Verband tussen blootstelling aan busulfan en secundaire eindpunten



De patiënten zijn onderscheiden naar conditioneringsregime: busulfan intraveneus, cyclofosfamide, melfalan of anders. aGvHD: *acute graft-versus-host-disease*, VOD: *veno-occlusive disease*, AUC: area under the curve.

(60-100 $\text{mg} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{h}$) [5], hoewel het venster in onze populatie veel smaller is. Boven het door ons gevonden therapeutische venster zijn de uitkomsten negatief beïnvloed door toxiciteit, met name gerelateerd aan patiënten die geconditioneerd werden met busulfan, cyclofosfamide en melfalan. Deze hoge incidentie aan toxiciteit is vergelijkbaar met de incidentie in andere studies die deze combinatie gebruikten [6, 7]. Vanwege de hoge EFS bij een hoge blootstelling aan busulfan kan het combinatieconditioneringsregime met melfalan in de toekomst mogelijk worden gesubstitueerd door de combinaties busulfan + cyclofosfamide of busulfan + fludarabine. Met dit laatste regime zijn bij volwassenen enkele goede resultaten bekend [8].

Het Cox-regressiemodel betreffende de associatie tussen blootstelling aan busulfan en de EFS toont aan dat HLA-dispariteit een belangrijke covariaat is. De optimale blootstelling in *mismatched* donoren was, hoewel niet significant, hoger dan bij *matched* donoren. Vanwege de hoge EFS was het model van *matched* donoren minder accuraat. De inclusie van meer patiënten zal verder uitwijzen of het mogelijk is bij *matched* patiënten een lagere blootstelling te gebruiken.

Hoewel de veronderstelling was dat door wijziging van het doseerregime van viermaal naar eenmaal daags de toxiciteit zou verminderen (reductie van de tijd van blootstelling aan busulfan maakt herstel van glutathion-S-reductase en transferase mogelijk), beïnvloedde deze doseringsverandering de uitkomst niet. Een

recente studie bij volwassenen geeft vergelijkbare resultaten [9]. Eenmaal daags doseren geeft een vergelijkbare uitkomst maar is praktischer voor zowel de patiënten als de apotheek en de verpleging en heeft op basis van deze resultaten onze voorkeur. In deze studie is een grote interindividuele variatie in farmacokinetiek gevonden. In combinatie met het smalle therapeutische venster geeft dit aan dat TDM noodzakelijk blijft. Deze noodzaak is onlangs benadrukt in een studie bij volwassenen, waarbij een dosering op *lean body mass* resulteerde in een totaal-AUC tussen 36 en 128 mg·l⁻¹·h bij de verschillende patiënten, resulterend in verschillen in toxiciteit [10]. Analyse van de variabiliteit in farmacokinetiek en farmacodynamiek met behulp van een farmacokinetiek-farmacodynamiekmodel in combinatie met verdere karakterisering van covariaten die bijdragen aan deze variabiliteit is noodzakelijk voor een betere voorspelling van de AUC en van het effectiviteits- en veiligheidsprofiel bij deze patiënten. De conclusie van dit onderzoek is dat de uitkomst van beenmergtransplantatie kan worden verbeterd door het gebruik van een eenmaaldaagse dosis busulfan intraveneus van 80-120 mg/m², in combinatie met stringente TDM om een doel-AUC van 74-82 mg·l⁻¹·h te bereiken. Omdat melfalan in combinatie met een optimale dosering busulfan is geassocieerd met ernstige toxiciteit, zou bij een hoge doel-AUC van busulfan, melfalan als tweede alkyleerder herovertogen moet worden.

Dit artikel is gebaseerd op de registratielezing van I.H. Bartelink.

LITERATUUR

- 1 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;17:225-30.
- 2 McCune JS, Gibbs JP, Slaterry JT. Plasma concentration monitoring of busulfan: does it improve clinical outcome? *Clin Pharmacokinet* 2000;39:155-65.
- 3 Bartelink IH, Bredius RG, Ververs TT, et al. Once-daily intravenous busulfan with therapeutic drug monitoring compared to conventional oral busulfan improves survival and engraftment in children undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:88-98.
- 4 Cremers S, Schoemaker R, Bredius R, et al. Pharmacokinetics of intravenous busulfan in children prior to stem cell transplantation. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:386-9.
- 5 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;8:477-85.
- 6 Bouligand J, Boland I, Valteau-Couanet D, et al. In children and adolescents, the pharmacodynamics of high-dose busulfan is dependent on the second alkylating agent used in the combined regimen (melphalan or thiopeta). *Bone Marrow Transplant* 2003;32:979-86.
- 7 Carreras E, Rosinol L, Terol MJ, et al. Veno-occlusive disease of the liver after high-dose cytoreductive therapy with busulfan and melphalan for autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:1448-54.
- 8 Andersson BS, de Lima M, Thall PF, et al. Once daily i.v. busulfan and fludarabine (i.v. busulfan-Flu) compares favorably with i.v. busulfan and cyclophosphamide (i.v. BuCy2) as pretransplant conditioning therapy in AML/MDS. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:672-84.
- 9 Ryu SG, Lee JH, Choi SJ, et al. Randomized comparison of four-times-daily versus once-daily intravenous busulfan in conditioning therapy for hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:1095-105.
- 10 Geddes M, Kangaroo 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;14:220-8.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Aard en risico's van medicatiefouten in ziekenhuizen

Anne Leendertse

Na het Nivel-rapport van 2007 is het duidelijk dat ook in Nederlandse ziekenhuizen opgenomen patiënten te maken kunnen krijgen met onbedoelde schade door geneesmiddelen. Om deze schade te voorkomen, is van belang meer te weten over de aard van de gemaakte medicatiefouten en over de risico's die daarmee gepaard gaan. Van Doormaal e.a. onderzochten daarom in twee Nederlandse ziekenhuizen welke fouten er zijn gemaakt in medicatieopdrachten en wat de gevolgen hiervan waren voor de patiënt. In het onderzoek zijn bijna 600 ziekenhuisopnames op vijf afdelingen interne geneeskunde onderzocht. Tijdens deze opnames zijn ruim 7000 medicatieopdrachten geschreven, waarvan maar liefst 60% een of meer medicatiefouten bevatte. Gelukkig leidde slechts 2% van de fouten tot schade bij de patiënt, maar dit betrof wel 15% van de opnames. Veel van de geobserveerde fouten waren administratieve fouten of overschrijffouten die de patiënt vaak niet

bereikten, of de patiënt geen of weinig schade berokkendden. Therapeutische fouten zoals interacties, contra-indicaties, onderbehandeling, dubbelmedicatie en het ontbreken van monitoring, bleken gevaarlijker: 56 van 340 fouten leidden tot schade. Om schade door geneesmiddelen te voorkomen is het belangrijk vooral de aandacht te richten op deze groep therapeutische medicatiefouten. Wij wachten met spanning af of een elektronisch voorschrijfsysteem met beslissingsondersteunende schermen deze fouten en deze schade kan voorkomen. Dit laatste wordt onderzocht in de Poems-study van dezelfde auteurs.

van Doormaal JE, van den Bemt PM, Mol PG, et al. Medication errors: the impact of prescribing and transcribing errors on preventable harm in hospitalised patients. *Qual Saf Health Care* 2009;18(1):22-7.