

# Evaluatie van een geïndividualiseerd doseerschema voor busulfan bij kinderen die een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie ondergaan

E.M.L. van Reijj<sup>ab\*</sup>, E.M. van Maarseveen<sup>a</sup>,  
A.C.G. Egberts<sup>ac</sup>, J.J. Boelens<sup>bd</sup> en C.M.A. Rademaker<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Afdeling Klinische Farmacie, UMC Utrecht.

<sup>b</sup> U-DANCE, Tumormmunologie, Laboratorium Translationele Immunologie, UMC Utrecht.

<sup>c</sup> Afdeling Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie, Departement Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht.

<sup>d</sup> Afdeling Hematologie en stamceltransplantatie, Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMC Utrecht.

\* Correspondentie: e.m.l.vanreijj@umcutrecht.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van E.M.L. van Reijj.

Citeer als: van Reijj EML, van Maarseveen EM, Egberts ACG, Boelens JJ, Rademaker CMA. Evaluatie van een geïndividualiseerd doseerschema voor busulfan bij kinderen die een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie ondergaan. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2016;1:a1615.

## Kernpunten

- Kinderen die een stamceltransplantatie ondergaan, hebben een grote interindividuele variatie in farmacokinetiek van intraveneus busulfan.
- Na introductie van een nieuw doseerschema voor busulfan, gebaseerd op een farmacokinetisch model, wordt gemiddeld de gewenste blootstelling bereikt binnen de populatie.
- *Therapeutic drug monitoring* blijft noodzakelijk om bij iedere patiënt de optimale blootstelling te garanderen en daarmee de uitkomst van een stamceltransplantatie te optimaliseren.

## Inleiding

Een allogene stamceltransplantatie (SCT) is een potentieel curatieve behandeling voor verschillende maligne en niet-maligne ziekten [1]. De toepassing ervan wordt echter beperkt door de risico's die aan de behandeling verbonden zijn. Een van de kritische factoren bij het verhogen van de veiligheid van een SCT-procedure is vermindering van de toxiciteit van het conditioneringsregime [1].

Busulfan is een alkylerend cytostaticum dat wordt

## ABSTRACT

*Evaluation of an individualized dosing regimen of busulfan in children undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation*

### OBJECTIVE

To assess target attainment of busulfan exposure using a new model-based dosing regimen and therapeutic drug monitoring (TDM). Busulfan is an alkylating drug used in conditioning regimens for allogeneic haematopoietic cell transplantation (allo-HCT). Its narrow therapeutic range in combination with large interindividual variability in exposure, even after intravenous administration, necessitates dose individualization.

### DESIGN

Prospective cohort study.

### METHODS

All children who underwent allo-HCT in 2011 or 2012 receiving busulfan-based conditioning were included. Intravenous busulfan was administered once daily on four consecutive days and drug levels were measured on days 1 and 4. For each patient a 'hypothetical' exposure (cAUC) without TDM was determined by extrapolating the AUC of day 1. The 'true' cAUC was then estimated based on pharmacokinetic data obtained on days 1-4 including TDM-based dose adjustment. Means and ranges were compared between cAUCs determined with and without TDM-based dose corrections. Also target attainment rates (cAUC 80-100 mg-h/L) were compared between 'hypothetical' and 'true' exposure.

### RESULTS

50 patients were included. Without TDM mean cAUC was 85.3 mg-h/L versus 96.2 mg-h/L with TDM. The range in individual cAUCs was significantly larger without TDM than with TDM ( $P = 0.001$ ). Without TDM 34% of patients reached target cAUC and with TDM this significantly increased to 70% of patients ( $P = 0.001$ ).

### CONCLUSION

The weight-based dosing regimen overall led to a mean busulfan exposure within the target range, yet the interindividual variation was substantial. Therefore, TDM of intravenous busulfan remains recommended and is of utmost importance to reach optimal target exposure in order to optimize HCT outcomes.

toegepast in de meeste conditioneringsregimes bij kinderen, tegenwoordig vaak samen met fludarabine [2]. Het is een toxisch middel met een smal therapeutisch venster. De optimale blootstelling in combinatie met fludarabine ligt naar verwachting tussen 80 en 100 mg·h/L [3, 4]. Bij hogere blootstelling neemt het risico op toxiciteit toe en bij lagere blootstelling neemt de kans op transplantaatfalen of terugkeer van maligne ziekte toe.

De variatie in blootstelling aan busulfan is met name bij kinderen erg groot [5]. Om de interindividuele variabiliteit te verlagen hebben Bartelink en collega's een geïndividualiseerd doseerschema ontwikkeld dat is gebaseerd op een farmacokinetisch (PK) model, waarbij wordt gedoseerd op lichaamsgewicht [6]. Sinds 2011 wordt dit schema gebruikt voor het doseren van busulfan op de pediatrie SCT-afdeling en de verwachting is dat hiermee een beter voorspelbare blootstelling wordt bereikt en daarmee een veiligere en effectievere conditionering.

Het doel van deze studie is het evalueren van het behalen van de nagestreefde blootstelling aan busulfan bij gebruik van het geïndividualiseerd doseerschema zonder en met *therapeutic drug monitoring* (TDM).

## Methoden

Dit prospectieve onderzoek is uitgevoerd op de SCT-afdeling van het Wilhelmina Kinderziekenhuis, onderdeel van het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Alle kinderen die tussen januari 2011 en 31 december 2012 een allogene hematopoëtische SCT hebben ondergaan en daarbij een conditionering kregen met busulfan in combinatie met TDM, zijn geïncludeerd in deze studie. Het onderzoek is uitgevoerd als onderdeel van een studie die is goedgekeurd door de Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC) van het UMC Utrecht. Patiënten zijn geïncludeerd na tekenen van *informed consent* door de patiënt en/of de ouders.

Busulfan werd eenmaal daags toegediend in een drie uur durend infuus op vier opeenvolgende dagen. Op de eerste en de laatste dag werden bloedspiegels gemeten ( $t = 5$  min, 1, 2, 3, 8 en 12 uur) met een gevalideerde vloeistofchromatografische methode met tweevoudige massaspectrometrie (LC-MS/MS). De farmacokinetische parameters (klaring, verdelingsvolume) en *area under the concentration-time curve* (AUC) werden geschat met behulp van een farmacokinetisch model en bayesiaanse farmacokinetische software (MWPharm 3.60).

Om vast te stellen wat de hypothetische blootstelling zou zijn zonder TDM, is de cumulatieve blootstelling (cAUC) aan busulfan bepaald door extrapolatie van de AUC die is gebaseerd op de farmacokinetische gegevens van dag 1 ( $cAUC_{noTDM} = 4 \times AUC_{d1}$ ). In werkelijkheid werd wel TDM uitgevoerd en werd zo nodig de dosering aangepast. De behaalde blootstelling was in dat geval gebaseerd op de gemiddelde farmacokinetische gegevens van dag 1 t/m 4, oftewel  $cAUC_{TDM}$ .

De gemiddelde behaalde blootstelling (cAUC) en de

spreiding daarin werden vergeleken bij gebruik van de doseerschema's zonder en met TDM. Tevens werd de toegevoegde waarde van TDM bepaald door vergelijking van de percentages patiënten binnen de streef-cAUC van 80-100 mg·h/L in het geval wel of geen TDM zou worden uitgevoerd. Daarnaast werden patiënten gestratificeerd naar dosisaanpassing om te bepalen of wijziging van de dosering invloed had op het behalen van de nagestreefde blootstelling.

De gegevens zijn getoetst op normale verdeling. Het verschil in spreiding in cAUC tussen de groepen werd geanalyseerd met de Levene-toets. Het verschil in percentage patiënten binnen het doelvenster werd bepaald met de McNemar-toets. Het verschil in farmacokinetische parameters werd bepaald met een gepaarde t-toets. Een P-waarde van  $< 0,05$  werd als statistisch significant beschouwd.

## Resultaten

50 patiënten met allogene SCT werden geïncludeerd, met een gemiddelde leeftijd van 9 jaar (tabel 1).

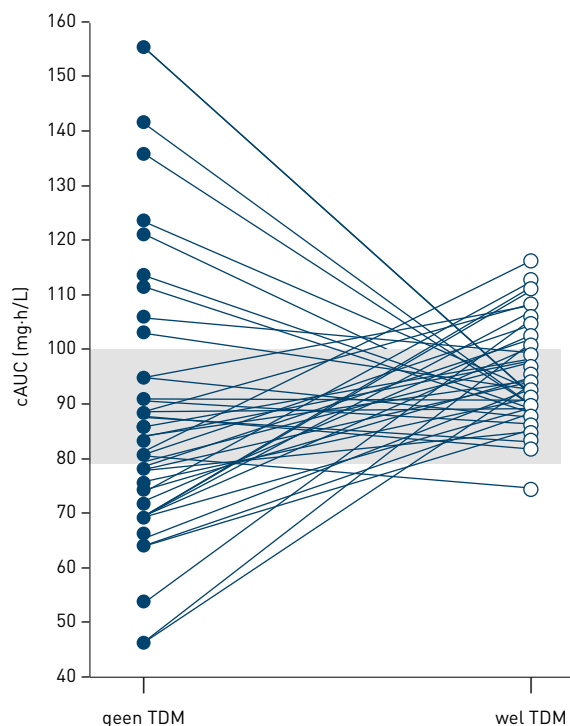
De gemiddelde cAUC was 85,3 mg·h/L zonder TDM versus 96,2 mg·h/L met TDM. De spreiding in de individuele cAUC's was zonder TDM 45-156 mg·h/L en met TDM 74-117 mg·h/L (figuur 1). Door TDM verminderde deze spreiding significant ( $P = 0,001$ ). Indien geen TDM zou plaatsvinden, zouden 17 patiënten (34%) uitkomen binnen de streefwaarden van 80-100 mg·h/L en met TDM 35 patiënten (70%). Dit verschil was statistisch significant ( $P = 0,001$ ).

De gemiddelde klaring was 6,4 L/uur op dag 1 en deze nam af naar 5,7 L/uur op dag 4. Per patiënt was dit een significante afname van gemiddeld 8,3% ( $P = 0,001$ ). Het verdelingsvolume was gemiddeld 22,9 L op dag 1 en 22,6 L op dag 4; dit betrof geen significante afname ( $P = 0,75$ ).

Bij patiënten met doseringswijzigingen op basis van TDM is gekeken naar het bereiken van de nagestreefde blootstelling. Hieruit bleek dat patiënten met een dosisverlaging ( $n = 10$ ) een goede blootstelling bereikten, met 100% van deze patiënten binnen de doel-cAUC van 80-100 mg·h/L. In geval geen dosiswijziging ( $n = 10$ ) of een dosisverhoging ( $n = 30$ ) geïndiceerd was op basis van TDM, kwamen respectievelijk 70% en 60% van de patiënten uit binnen het doelvenster van 80-100 mg·h/L.

**Tabel 1** Patiëntkarakteristieken (N = 50)

Leeftijd, gemiddelde (spreiding)	9 jaar (3 maanden-18 jaar)
• 0-2 jaar, aantal	7 (14%)
• 2-10 jaar, aantal	20 (40%)
• 10-18 jaar, aantal	23 (46%)
Gewicht, gemiddelde (spreiding)	34 kg (5-96 kg)
Geslacht, aantal mannen	30 (60%)
Indicatie maligniteit, aantal	20 (40%)

**Figuur 1 Busulfanblootstelling**

De lijnen verbinden per individu de cAUC's zonder en met TDM.

Het grijze gebied is het therapeutisch streefgebied van 80-100 mg·h/L.

## Beschouwing

Deze prospectieve studie laat zien dat bij gebruik van het geïndividualiseerde doseerschema voor busulfan bij kinderen van 3 maanden tot 18 jaar, gemiddeld de gewenste blootstelling wordt bereikt zonder TDM, maar dat de interindividuele spreiding groot is. Hierdoor ligt in individuele gevallen de blootstelling ver buiten het cAUC-doelvenster van 80-100 mg·h/L. Door TDM wordt extreme onder- en overexpositie voorkomen, waardoor de kans op toxiciteit dan wel transplantaatfalen of terugkeer van maligne ziekte wordt gereduceerd. Hiermee worden de veiligheid en de effectiviteit van de SCT-procedure verhoogd.

Bij 30% van de patiënten wordt echter ook met TDM de streef-cAUC van 80-100 mg·h/L niet bereikt. Dit betreft met name patiënten bij wie op basis van TDM de dosering is verhoogd. Een afgenomen klaring en daardoor hogere cAUC kan worden aangewezen als belangrijkste oorzaak. In de klinische praktijk hebben deze bevindingen geleid tot voorzichtiger doseringsverhoging, rekening houdend met daling van de klaring, en vaker meten van bloedspiegels op dag 2 (voorheen bij dosisaanpassing > 50%, nu bij > 25%).

Een sterk punt van onze studie is de prospectieve gegevensverzameling. Door bloedmonsters te nemen op zowel dag 1 als dag 4, kon de effectiviteit van de TDM-advisering geëvalueerd worden.

Een beperking van dit onderzoek is dat in de gekozen opzet twee aannames zijn gedaan. Ten eerste is de berekende  $cAUC_{noTDM}$  een schatting van de werkelijke cAUC, waarbij geen rekening is gehouden met de intra-individuele variabiliteit. Daarnaast is de  $cAUC_{TDM}$  bepaald met een gemiddelde klaring van dag 1 t/m 4, zodat ook deze een schatting vormt van de werkelijke cAUC.

Het was ethisch gezien niet mogelijk een controlegroep te onderzoeken waarbij geen TDM werd uitgevoerd. Tevens vonden we het, om de patiëntbelasting in de studie te beperken, ongewenst om alle dagen een AUC-curve te meten. Het verschil tussen de percentages patiënten binnen de streefwaarden zonder en met TDM is echter dermate groot dat de invloed van deze aannames beperkt zal zijn en geen significant effect op de resultaten zal hebben.

Onze bevindingen komen goed overeen met de resultaten van studies van Malär e.a. uit 2011 [7] en van Bufary e.a. uit 2014 [8]. Na een eerste dosering op basis van lichaamsgewicht dan wel lichaamsoppervlakte kwam 26% respectievelijk 33% van de patiënten uit op de streef-AUC (72-96 mg·h/L dan wel 60-90 mg·h/L). Beide studies concluderen dan ook dat TDM essentieel is bij intraveneuze busulfantherapie bij kinderen die een SCT ondergaan.

Vassal e.a. concluderen daarentegen dat TDM niet nodig is bij gebruik van een doseerschema op basis van lichaamsgewicht [9]. In hun studie bereikte 91% van de kinderen na de eerste dosis de nagestreefde blootstelling. Zij gingen echter uit van een ruime streef-AUC van 60-100 mg·h/L. Bartelink e.a. toonden aan dat binnen dit bereik een nauwer therapeutisch venster nagestreefd dient te worden [10]. Recentelijk is dit bevestigd in een grote internationale analyse waarin 685 kinderen zijn geëvalueerd. Hieruit blijkt dat de optimale blootstelling voor intraveneus busulfan voor de conditionering bij maligniteiten ligt tussen 83 en 95 mg·h/L en voor niet-maligne ziekte tussen 99 en 111 mg·h/L [11]. Op basis hiervan zou voor de cAUC een smaller doelvenster moeten worden gehanteerd, waardoor de toegevoegde waarde van TDM verder toeneemt.

Concluderend is het geïndividualiseerde doseerschema een goed uitgangspunt voor bepaling van de startdosering van busulfan voor de conditionering en is TDM noodzakelijk om een optimale blootstelling aan busulfan te bereiken bij kinderen die een allogene hematopoëtische SCT ondergaan.

## Literatuur

- 1 Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2006 apr 27;354(17):1813-26.
- 2 Ciurea SO, Andersson BS. Busulfan in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 mei;15(5):523-36.
- 3 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.

- 4 Russell JA, Kangaroo SB, Williamson T, et al. Establishing a target exposure for once-daily intravenous busulfan given with fludarabine and thymoglobulin before allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 sep;19(9):1381-6.
- 5 Nath CE, Earl JW, Pati N, Stephen K, Shaw PJ. Variability in the pharmacokinetics of intravenous busulphan given as a single daily dose to paediatric blood or marrow transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 jul;66(1):50-9.
- 6 Bartelink IH, Boelens JJ, Bredius RG, et al. Body weight-dependent pharmacokinetics of busulfan in paediatric haematopoietic stem cell transplantation patients: towards individualized dosing. *Clin Pharmacokinet.* 2012 mei 1;51(5):331-45.
- 7 Malär R, Sjö F, Rentsch K, Hassan M, Güngör T. Therapeutic drug monitoring is essential for intravenous busulfan therapy in pediatric hematopoietic stem cell recipients. *Pediatr Transplant.* 2011 sep;15(6):580-8.
- 8 Buffery PJ, Allen KM, Chin PK, Moore GA, Barclay ML, Begg EJ. Thirteen years' experience of pharmacokinetic monitoring and dosing of busulfan: can the strategy be improved? *Ther Drug Monit.* 2014 feb;36(1):86-92.
- 9 Vassal G, Michel G, Espérou H, et al. Prospective validation of a novel IV busulfan fixed dosing for paediatric patients to improve therapeutic AUC targeting without drug monitoring. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008 jan;61(1):113-23.
- 10 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.
- 11 Lalmohamed A, Bartelink I, van Reij L, et al. Studying the optimal intravenous busulfan exposure in pediatric allogeneic hematopoietic cell transplantation (alloHCT) to improve clinical outcomes: a multi-center study [abstract]. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 feb;21(2 Suppl):S102-3.