

Hoge treosulfanblootstelling is geassocieerd met vroege toxiciteit bij stamceltransplantatie bij kinderen

M.Y.E.C. van der Stoep ^{a*}, M.H. ten Brink ^b,
D.J.A.R. Moes ^a, H.J. Guchelaar ^a, J. Zwaveling ^a en
A.C. Lankester ^c

^a Afdeling Klinische Farmacie en Toxicologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

^b Afdeling Klinische Farmacie, Zaans Medisch Centrum, Zaandam.

^c Afdeling Kinderstamceltransplantatie, Willem-Alexander Kinderziekenhuis, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

* Correspondentie: M.Y.E.C.van_der_Stoep-Yap@lumc.nl.

Dit onderzoek is mede mogelijk gemaakt door een beurs van Kinderen Kankervrij (KiKa nr. 213). A.C. Lankester heeft een onvoorwaardelijke financiering ontvangen van Medac GmbH. De overige auteurs melden geen belangenverstrengeling.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van M.Y.E.C. van der Stoep.

Dit artikel is een bewerkte vertaling van: Van der Stoep MYEC, Bertaina A, Ten Brink MH, Bredius RG, Smiers FJ, Wanders DCM, Moes DJAR, Locatelli F, Guchelaar HJ, Zwaveling J, Lankester AC. High interpatient variability of treosulfan exposure is associated with early toxicity in paediatric HSCT: a prospective multicentre study. *Br J Haematol.* 2017 Dec;179(5):772-780.

Citeer als: Van der Stoep MYEC, ten Brink MH, Moes DJAR, Guchelaar HJ, Zwaveling J, Lankester AC. Hoge treosulfanblootstelling is geassocieerd met vroege toxiciteit bij stamceltransplantatie bij kinderen. *Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek.* 2018;3:a1675.

Kernpunten

- Treosulfan wordt bij een aantal indicaties ingezet als onderdeel van het conditioneringsregime bij kinderen die een allogene stamceltransplantatie ondergaan.
- Er zijn weinig gegevens over farmacokinetiek van treosulfan bekend, vooral bij kinderen. De relatie tussen blootstelling, toxiciteit en effectiviteit is nog niet bekend.
- Deze studie laat zien dat hoge treosulfanblootstelling geassocieerd is met toxiciteit zoals mucositis en huidtoxiciteit.

Inleiding

Allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) is een curatieve behandeling voor een divers

ABSTRACT

High treosulfan exposure is associated with early toxicity in paediatric hematopoietic stem cell transplantation

BACKGROUND

Treosulfan-based conditioning is increasingly employed in paediatric hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Data on treosulfan pharmacokinetics in children are scarce, and the relationship between treosulfan exposure, toxicity and clinical outcome is unclear.

OBJECTIVE

To study treosulfan pharmacokinetics in relation to regimen-related toxicity and early clinical outcome in paediatric patients.

DESIGN

This research was conducted in a multicentre prospective observational study.

METHODS

Patients undergoing a transplantation in the paediatric transplant units in Leiden and Rome between June 2011 and July 2016 and receiving a treosulfan-based conditioning regimen for malignant and non-malignant indications, were included. Two blood samples were collected on day 1 to determine the area under the concentration-time curve (AUC) of treosulfan, calculated with a two-compartment pharmacokinetic model. The relationship between AUC and early toxicity was characterised using logistic regression.

RESULTS

A total of 77 patients were included. Mean treosulfan exposure on day 1 was 1744 ± 795 mg*hr/L (for children < 1 year of age receiving 10 g/m²) and 1561 ± 511 mg*hr/L (for children ≥ 1 year of age receiving 14 g/m²), with an inter-individual variability of 56% and 33%, respectively. High treosulfan exposure (> 1650 mg*hr/L) was associated with an increased risk of mucosal (odds ratio [OR] 4.40; 95% confidence interval [95% CI] 1.19-16.28, $P = 0.026$) and skin toxicity (OR 4.51; 95% CI 1.07-18.93, $P = 0.040$). No correlation was found between treosulfan exposure and the early clinical outcome parameters engraftment and acute graft-versus-host disease.

CONCLUSION

Our study provides the first evidence in a large cohort of paediatric patients for high variability in treosulfan pharmacokinetics and an association between treosulfan exposure and early toxicity. Ongoing studies will reveal whether treosulfan exposure is related to long-term disease-specific outcome and late treatment-related toxicity.

aantal maligne en niet-maligne verworven of genetische aandoeningen. Myelo-ablatieve regimes gebaseerd op bestraling of busulfan zijn effectief bij het tot stand brengen van *engraftment* (het aanslaan van het transplantaat) en het verwijderen van maligne cellen, maar geven significante vroege en late toxiciteit [1-3]. Een van de grote uitdagingen is het reduceren van toxiciteit, veroorzaakt door de conditionering, met behoud van effectiviteit. Treosulfan is een alkylender cytostaticum dat steeds vaker deel uitmaakt van conditioneringsregimes bij HSCT, omdat het toxiciteitsprofiel gunstiger zou zijn in vergelijking met busulfan en bestraling. Studies hebben laten zien dat treosulfan zowel effectief als veilig is bij HSCT bij kinderen met maligne en niet-maligne ziekten [4-11]. Treosulfan heeft overeenkomsten met busulfan, waarvan de farmacokinetiek zeer variabel is in kinderen. Een hogere blootstelling aan busulfan geeft een verhoogd risico op toxiciteit en lage blootstelling is geassocieerd met transplantaatfalen of terugkeer van ziekte. Om deze reden wordt *therapeutic drug monitoring* (TDM) toegepast om optimale blootstelling te bereiken in de individuele patiënt [12,13]. De relatie tussen treosulfanblootstelling, toxiciteit en effectiviteit is niet bekend en tot op heden is er maar een klein aantal studies gepubliceerd over het farmacokinetische profiel van treosulfan [14-17].

Het doel van deze studie is om de farmacokinetiek van treosulfan te beschrijven in kinderen die een HSCT ondergaan en de relatie tussen blootstelling aan treosulfan, vroege toxiciteit en klinische uitkomsten te onderzoeken.

Methoden

De studie betrof een prospectief observationeel multicentrumonderzoek dat plaatsvond tussen 2011 en 2016 in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) in Leiden en het Bambino Gesù kinderziekenhuis in Rome. Kinderen werden geïncludeerd wanneer zij een conditionering kregen met treosulfan en fludarabine of treosulfan, fludarabine en thiotepa voorafgaand aan HSCT. De Commissie Medische Ethiek van het LUMC heeft de studie goedgekeurd. *Informed consent* is verkregen van alle patiënten en/of ouders.

Treosulfan werd eenmaal daags toegediend in een drie uur durend infuus gedurende drie opeenvolgende dagen. De totale dosering was 42 g/m² (14 g/m² per dag). Kinderen jonger dan 1 jaar oud kregen een dosering van 30 g/m² (10 g/m² per dag), volgens de aanbevelingen van Inborn Errors Working Party van de European Society for Blood and Marrow Transplantation [18].

Bloedspiegels werden gemeten met een gevalideerde vloeistofchromatografische methode met UV-detectie (HPLC-UV) op de eerste dag [17]. Bij 33 patiënten is een rijke curve afgenomen ($t = 1,5; 3,5; 4; 5; 7$ en 9 uur) en bij de overige patiënten op $t = 4$ en 7 uur, gebaseerd op een eerder gepubliceerde *limited* sampling-strategie [17]. In de eerste 19 patiënten werd ook op de laatste dag gemeten met als doel om de intravariabiliteit te bepalen. De indivi-

duële farmacokinetische parameters (klaring, verdelingsvolume en *area under the concentration-time curve* (AUC)) werden geschat met behulp van een gevalideerd farmacokinetisch model, waarbij gebruik gemaakt werd van *non-linear mixed modeling* (NONMEM v7 level 3; Icon Development Solutions, Ellicott City, Maryland, USA) [19].

Het primaire eindpunt was vroege toxiciteit: mucositis, huid-, lever- en/of neurologische toxiciteit. Deze werd gescoord tot 28 dagen na HSCT volgens de CTCAE v4.03 en Bearman et al. [20,21].

De relatie tussen blootstelling aan treosulfan en het ontstaan van toxiciteit (graad 2 of hoger) binnen 28 dagen is geëvalueerd met een multivariabele logistische regressie. Dit gebeurde voor mucositis, huid-, lever- en neurologische toxiciteit. Cumulatieve toxiciteit werd gescoord als de som van deze verschillende toxiciteiten met een maximumscore van 4 en getest als twee groepen ($\geq$ twee toxiciteiten, ja/nee). De patiënten zijn in drie groepen verdeeld op basis van hun dagelijkse blootstelling en verdeeld in tertielen: laag (< 1350 mg*uur/L), midden (1350-1650 mg*uur/L) en hoog (> 1650 mg*uur/L). Voor elk van de groepen is het risico op toxiciteit vastgesteld. De relatie tussen treosulfanblootstelling en *engraftment* en acute *graft-versus-host* ziekte (GvHD) is getest met een *competing risks*-analyse, waarbij transplantaatfalen, dood zonder *engraftment* en een tweede transplantatie gezien werd als een *competing risk* voor *engraftment*. Dood voor dag +100 werd beschouwd als een *competing risk* voor acute GvHD. Statistische analyses werden uitgevoerd met SPSS (versie 23.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA) en RStudio (versie 1.0.143, Rstudio, Inc., Boston, MA, USA). Een P-waarde van $< 0,05$ werd als statistisch significant beschouwd.

Resultaten

Er zijn in totaal 77 kinderen geïncludeerd met een mediane leeftijd van 4,6 jaar (interkwartielafstand 1,6-11,4 jaar). Twaalf patiënten waren jonger dan een jaar. De meeste patiënten ondergingen een transplantatie voor een niet-maligne ziekte (84% ten opzichte van 16%). Vijfenzestig patiënten (84%) kregen een totale dosis van 42 g/m² en twaalf patiënten (16%) kregen een totale dosis van 30 g/m². De meerderheid van de patiënten kreeg treosulfan in een regime gecombineerd met fludarabine en thiotepa (68%), de overige patiënten kregen treosulfan alleen in combinatie met fludarabine (32%).

De gemiddelde blootstelling op dag 1 was 1561 mg*uur/L en 1744 mg*uur/L in patiënten die respectievelijk 14 g/m² en 10 g/m² per dag kregen. Er was grote variabiliteit tussen patiënten te zien (variatiecoëfficiënt: 33% en 56% voor 14 g/m² en 10 g/m²). De variabiliteit in blootstelling op dag 1 was hoger in jongere kinderen (figuur 1). De gemiddelde klaring was significant lager in kinderen die 10 g/m² per dag kregen vergeleken met 14 g/m² per dag (2,17 versus 8,08 ml/min/kg, $P < 0,001$). Ook was het centrale verdelingsvolume lager (0,14 versus 0,74 L/kg, $P < 0,001$).

Zesendertig patiënten (47%) ontwikkelden mucositis, waarvan 25 patiënten (33%) in graad 2 of graad 3 (figuur 2). De kans op het ontwikkelen van graad 2 mucositis of hoger was significant hoger wanneer de AUC boven 1650 mg*uur/L kwam vergeleken met een AUC onder 1350 mg*uur/L (*odds ratio* [OR] 4,40 met 95%-betrouwbaarheidsinterval [95%-BI] 1,19-16,28 en $P = 0,026$; gecorrigeerd voor leeftijd en conditioneringsregime was de OR 7,03 met 95%-BI 1,60-30,86 en $P = 0,010$). Huidtoxiciteit werd gerapporteerd in 18 patiënten (23%). De kans op het ontwikkelen van graad 2 mucositis of hoger was ook hier significant hoger bij een AUC hoger dan 1650 mg*uur/L (OR 4,51 met 95%-BI 1,07-18,93 en $P = 0,040$; gecorrigeerde OR 9,96 met 95%-BI 1,85-53,46 en $P = 0,007$). Er werd geen relatie gevonden tussen AUC en lever- of neurologische toxiciteit. Van alle patiënten ontwikkelden 47% geen toxiciteit, 21% één soort toxiciteit, 23% twee en 9% drie toxiciteiten. Het risico op het ontwikkelen van twee of meer toxiciteiten is hoger wanneer de AUC hoger dan 1650 mg*uur/L was vergeleken met een AUC onder de 1350 mg*uur/L (OR 4,52 met 95%-BI 1,32-15,53 en $P = 0,016$; gecorrigeerde OR 8,25 met 95%-BI 1,88-36,13 en $P = 0,005$).

Er is geen relatie gevonden tussen treosulfanblootstelling en *engraftment* of acute GvHD.

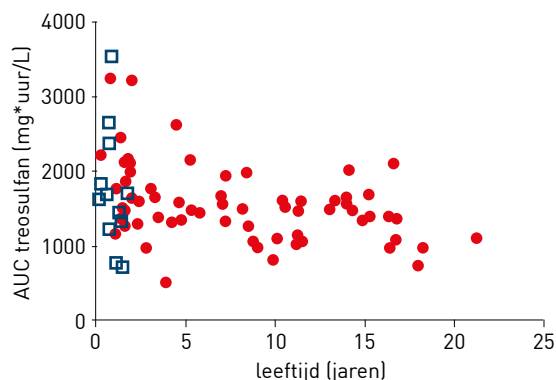
Beschouwing

Dit is het grootste pediatrische cohort, waarin de relatie tussen treosulfanblootstelling en vroege toxiciteit en klinische uitkomsten is onderzocht in patiënten die een HSCT hebben ondergaan. Onze resultaten geven aan dat er grote interindividuele variabiliteit is in treosulfanblootstelling en dat de klaring in hele jonge kinderen lager is. Verder bleek dat een hoge blootstelling aan treosulfan geassocieerd is met een verhoogde kans op mucositis en huidtoxiciteit. Daarnaast blijkt ook het risico op het ontwikkelen van meerdere toxiciteiten tegelijkertijd verhoogd bij een hogere blootstelling.

De gevonden gemiddelde AUC op dag 1 van 1561 mg*uur/L komt overeen met de waarden zoals deze gevonden zijn in andere studies met kleine groepen patiënten [14,16]. Wij vonden een hogere AUC bij kinderen onder de één jaar. Een mogelijke verklaring hiervoor kan de ontwikkeling van de renale functie bij kinderen zijn: de glomerulaire filtratiesnelheid stijgt snel in de eerste twee weken na de geboorte, maar bereikt pas volwassen waarden na 8-12 maanden [22]. Omdat treosulfan ongeveer 25% onveranderd in de urine wordt uitgescheiden kan dit de lagere klaring in deze jonge kinderen verklaren [23].

Een belangrijke beperking van de studie was de zeer heterogene populatie. Ons cohort bestond uit kinderen met een groot aantal verschillende aandoeningen. De resultaten zouden mogelijk verstoord kunnen zijn door de ernst van de onderliggende aandoening. In vervolgstudies zullen we patiënten includeren met meer homogene ziektegroepen.

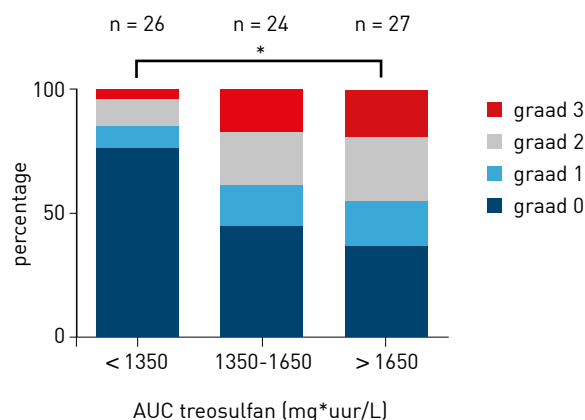
Figuur 1 De relatie tussen treosulfanblootstelling en leeftijd



De doseringsregimes zijn weergegeven met verschillende symbolen: 14 g/m² per dag (●), 10 g/m² per dag (□).

AUC: area under the concentration-time curve.

Figuur 2 Incidentie van mucositis in de verschillende treosulfanblootstellingsgroepen



* Significant verschillende resultaten ($P < 0,05$).

Ook zullen langetermijnnutkomsten, zoals progressievrije overleving en late toxiciteit in relatie tot de blootstelling aan treosulfan bestudeerd worden.

Concluderend hebben we aangetoond dat er grote interindividuele variabiliteit is in treosulfanblootstelling en dat een hoge AUC geassocieerd is met een verhoogd risico op mucosale en huidtoxiciteit. Toekomstig onderzoek moet uitwijzen of treosulfanblootstelling ook geassocieerd is met langetermijnnutkomsten en of TDM kan bijdragen aan het optimaliseren van de individuele uitkomsten. ■

Literatuur

1. Dahllof G, Wondimu B, Barr-Agholme M, Garming-Legert K, Remberger M, Ringden O. Xerostomia in children and adolescents after stem cell transplantation conditioned with total body irradiation or busulfan. *Oral Oncol.* 2011;47(9):915-9.
2. Jones RJ, Lee KS, Beschorner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, et al. Venoocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation.* 1987;44(6):778-83.
3. Ringden O, Remberger M, Ruutu T, Nikoskelainen J, Volin L, Vindelov L, et al. Increased risk of chronic graft-versus-host disease, obstructive bronchiolitis, and alopecia with busulfan versus total body irradiation: long-term results of a randomized trial in allogeneic marrow recipients with leukemia. *Nordic Bone Marrow Transplantation Group. Blood.* 1999;93(7):2196-201.
4. Beier R, Schulz A, Honig M, Eyrich M, Schlegel PG, Holter W, et al. Long-term follow-up of children conditioned with Treosulfan: German and Austrian experience. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(4):491-501.
5. Bernardo ME, Piras E, Vacca A, Giorgiani G, Zecca M, Bertaina A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major: results of a reduced-toxicity conditioning regimen based on the use of treosulfan. *Blood.* 2012;120(2):473-6.
6. Boztug H, Zecca M, Sykora KW, Veys P, Lankester A, Slatter M, et al. Treosulfan-based conditioning regimens for allogeneic HSCT in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Ann Hematol.* 2015;94(2):297-306.
7. Lehmborg K, Albert MH, Beier R, Beutel K, Gruhn B, Kroger N, et al. Treosulfan-based conditioning regimen for children and adolescents with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica.* 2014;99(1):180-4.
8. Mathews V, George B, Viswabandya A, Abraham A, Ahmed R, Ganapule A, et al. Improved clinical outcomes of high risk beta thalassemia major patients undergoing a HLA matched related allogeneic stem cell transplant with a treosulfan based conditioning regimen and peripheral blood stem cell grafts. *PLoS One.* 2013;8(4):e61637.
9. Slatter MA, Boztug H, Potschger U, Sykora KW, Lankester A, Yaniv I, et al. Treosulfan-based conditioning regimens for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with non-malignant diseases. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(12):1536-41.
10. Strocchio L, Zecca M, Comoli P, Mina T, Giorgiani G, Giraldi E, et al. Treosulfan-based conditioning regimen for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2015;169(5):726-36.
11. Wachowiak J, Sykora KW, Cornish J, Chybicka A, Kowalczyk JR, Gorczynska E, et al. Treosulfan-based preparative regimens for allo-HSCT in childhood hematological malignancies: a retrospective study on behalf of the EBMT pediatric diseases working party. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(12):1510-8.
12. Bartelink IH, Lalmohamed A, van Reij EM, Dvorak CC, Savic RM, Zwaveling J, et al. Association of busulfan exposure with survival and toxicity after haemopoietic cell transplantation in children and young adults: a multicentre, retrospective cohort analysis. *Lancet Haematol.* 2016;3(11):e526-e36.
13. Zwaveling J, Bredius RG, Cremers SC, Ball LM, Lankester AC, Teepe-Twiss IM, et al. Intravenous busulfan in children prior to stem cell transplantation: study of pharmacokinetics in association with early clinical outcome and toxicity. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35(1):17-23.
14. Glowka F, Kasprzyk A, Romanski M, Wrobel T, Wachowiak J, Szepecht D, et al. Pharmacokinetics of treosulfan and its active monoepoxide in pediatric patients after intravenous infusion of high-dose treosulfan prior to HSCT. *Eur J Pharm Sci.* 2015;68:87-93.
15. Glowka FK, Karazniewicz-Lada M, Grund G, Wrobel T, Wachowiak J. Pharmacokinetics of high-dose i.v. treosulfan in children undergoing treosulfan-based preparative regimen for allogeneic haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42 Suppl 2:S67-70.
16. Koyyalamudi SR, Kuzhiumparambil U, Nath CE, Byrne JA, Fraser CJ, O'Brien TA, et al. Development and Validation of a High Pressure Liquid Chromatography-UV Method for the Determination of Treosulfan and Its Epoxy Metabolites in Human Plasma and Its Application in Pharmacokinetic Studies. *J Chromatogr Sci.* 2016;54(3):326-33.
17. Ten Brink MH, Ackaert O, Zwaveling J, Bredius RG, Smiers FJ, den Hartigh J, et al. Pharmacokinetics of treosulfan in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Ther Drug Monit.* 2014;36(4):465-72.
18. EBMT/ESID guidelines for haematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiencies. 2017.
19. van der Stoep MYEC, Zwaveling J, Guchelaar HJ, Lankester AC, Moes DJAR. Population pharmacokinetics of treosulfan in paediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Submitted. 2017.
20. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.0 [internet]. U.S. department of health and human services, National Institutes of Health and National Cancer Institute. Beschikbaar op: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf [herziene versie 4.0: juni 2010].
21. Bearman SI, Appelbaum FR, Buckner CD, Petersen FB, Fisher LD, Clift RA, et al. Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 1988;6(10):1562-8.
22. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med.* 2003;349(12):1157-67.
23. Hilger RA, Harstrick A, Eberhardt W, Oberhoff C, Skorzec M, Baumgart J, et al. Clinical pharmacokinetics of intravenous treosulfan in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1998;42(2):99-104.