



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Treosulfan pharmacokinetics and dynamics in pediatric allogeneic stem cell transplantation

Stoep, M.Y.E.C. van der

Citation

Stoep, M. Y. E. C. van der. (2022, November 30). *Treosulfan pharmacokinetics and dynamics in pediatric allogeneic stem cell transplantation*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3491484>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3491484>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Inleiding

Op dit moment is een stamceltransplantatie met bloedvormende stamcellen van een gezonde donor, een zogeheten allogene stamceltransplantatie, de enige curatieve behandeling voor bepaalde maligne en niet-maligne ziekten bij kinderen. Voordat de stamcellen kunnen worden toegediend, wordt meestal eerst chemotherapie gegeven (conditionering) om de lichaamseigen stamcellen en immuun cellen van de patiënt te vernietigen en zo de innesteling van de toegediende stamcellen in het beenmerg mogelijk te maken. Daarnaast wordt vaak ook een extra immuun onderdrukkend middel gegeven (serotherapie), om te zorgen dat het eigen immuunsysteem van de patiënt de donorcellen niet aan zal vallen wat tot afstoting zou kunnen leiden. Daarnaast wordt serotherapie gebruikt om de schadelijke reactie van het donor immuunsysteem tegen het lichaam van de patiënt, graft-vs-host ziekte (GvHD) te voorkomen. Na de stamceltransplantatie migreren de toegediende stamcellen naar het beenmerg van de patiënt om van daaruit te prolifereren en te differentiëren, wat zal resulteren in een gezond hematopoëtisch systeem.

Aanvankelijk waren de conditioningsschema's veelal erg intensief, om zoveel mogelijk maligne cellen en aangedane stamcellen te elimineren. Het nadeel hiervan was dat er dientengevolge regelmatig ernstige bijwerkingen en orgaanschade optraden vlak na het geven van de conditionering, maar ook op de lange termijn, zoals het verminderen of verdwijnen van de vruchtbaarheid. Ook bestond er een aanzienlijke kans om ten gevolge van de ernstige bijwerkingen aan de behandeling te overlijden. Deze conditioningsschema's bestonden veelal uit een combinatie van bijvoorbeeld een hoge dosis radiotherapie en chemotherapie (bij maligniteiten), dan wel een combinatie alkyliserende chemotherapeutica (een middel dat de celdeling remt, waardoor de cellen sterven), zoals busulfan en cyclofosfamide. Er wordt veel onderzoek gedaan naar het veiliger en effectiever maken van deze conditioningsschema's. Van busulfan weten we nu bijvoorbeeld dat een gepersonaliseerde dosering met behulp van het meten en monitoren van bloedspiegels, therapeutic drug monitoring (TDM), het risico op acute

toxiciteit, afstoting van het transplantaat en terugkeer van de ziekte kan verminderen en daarmee de kans op een goede uitkomst vergroot.

In de afgelopen jaren is het middel treosulfan in toenemende mate gebruikt bij allogene stamceltransplantatie bij kinderen (en volwassenen). Dit alkylerende middel heeft aan populariteit gewonnen omdat het de eigenschap heeft om de stamcellen van de donor te elimineren, immuun onderdrukkend is, maar ook over een relatief mild toxiciteitsprofiel beschikt. Treosulfan lijkt qua chemische structuur veel op busulfan, maar wordt in het lichaam op een andere manier omgezet. Hoewel er talloze studies zijn die de farmacokinetiek (wat het lichaam doet met het geneesmiddel) van busulfan bestuderen, zijn er slechts een paar studies uitgevoerd die de farmacokinetiek van treosulfan in kinderen onderzoeken. Bovendien waren er bij het begin van dit onderzoeksproject geen studies uitgevoerd die de relatie tussen blootstelling aan treosulfan en klinische uitkomsten, zoals toxiciteit, rejectie en (ziektevrije) overleving onderzoeken. Omdat treosulfan nog maar relatief kort gebruikt wordt bij allogene stamceltransplantaties op de kinderleeftijd is de kennis van acute en late bijwerkingen in deze setting met het huidige aanbevolen dosisbereik (30-42 g/m²) beperkt.

Doel van dit proefschrift

Dit proefschrift heeft als doel vragen te beantwoorden met betrekking tot de farmacokinetiek en farmacodynamiek (wat de gevolgen zijn van het geneesmiddel op de patiënt en zijn/haar ziekte) van treosulfan bij allogene stamceltransplantaties bij kinderen.

Specifiek zijn deze drie doelen opgesteld:

1. Het onderzoeken van het farmacokinetisch (PK) gedrag van treosulfan in kinderen en de ontwikkeling van een populatie PK model. Populatie PK modellen beschrijven de concentraties van het geneesmiddel in een bepaalde populatie en verklaren verschillen tussen individuele concentraties.
2. Het onderzoeken van de relatie tussen de blootstelling van treosulfan in het lichaam, vroege toxiciteit en klinische uitkomsten.
3. Kennis opdoen over de acute en lange termijn effecten van treosulfan.

In **hoofdstuk 2** hebben we een populatie PK model van treosulfan in kinderen ontwikkeld en is onderzocht welke patiënt- en transplantatie karakteristieken voorspellend zijn voor de farmacokinetiek. De klaring uit het lichaam van treosulfan werd significant beïnvloed door lichaamsgewicht en leeftijd, maar andere factoren zoals onderliggende ziekte of nierfunctie deden dat niet. Ook hebben we een strategie ontwikkeld waarbij we bij kinderen met bloedafnames op slechts 3 tijdstippen nauwkeurig de blootstelling kunnen berekenen.

In **hoofdstuk 3** is de relatie tussen blootstelling aan treosulfan en acute toxiciteit beschreven in een cohort van 77 patiënten uit twee verschillende centra. We zagen een hoge variabiliteit tussen patiënten in blootstelling aan treosulfan terwijl zij een uniforme dosis hadden gekregen. Het risico op matige tot ernstige mucositis en huidtoxiciteit was hoger bij patiënten met een hoge blootstelling aan treosulfan, vergeleken met patiënten met een lage blootstelling. Deze studie levert het eerste bewijs dat er een relatie tussen blootstelling en toxiciteit op de korte termijn bestaat. In **hoofdstuk 4** hebben we ons gericht op het onderzoeken van de relatie tussen blootstelling aan treosulfan en de lange termijn klinische uitkomsten in een cohort van 110 patiënten, getransplanteerd voor een niet-maligne aandoening. Er werden geen associaties gevonden met uitkomsten zoals afstoting van het transplantaat en overleving na 2 jaar. Er werden ook geen relaties gevonden met andere uitkomstmaten, zoals de mate waarin de donorcellen zich hebben genesteld in het beenmerg van de patiënt (donor chimerisme) en GvHD. Net als in hoofdstuk 3, vonden we een relatie met matige tot ernstige huidtoxiciteit, maar de relatie met matige tot ernstige mucositis was minder sterk. Samen wijzen deze resultaten op een matige relatie tussen blootstelling en vroeg optredende toxiciteit, maar een relatie met 'event-free survival' en algehele overleving kon niet worden gevonden. Hieruit concluderen we dat de toegevoegde waarde van TDM zou kunnen liggen in de preventie van huidtoxiciteit, hoewel de implementatie van richtlijnen voor preventieve huidverzorging tijdens de behandeling mogelijk ook de incidentie van cutane complicaties zou kunnen verminderen. Op dit moment vinden we dat de huidige resultaten de toepassing van TDM in de routine patiëntenzorg niet ondersteunen, maar dat het nuttig kan zijn in specifieke gevallen en subgroepen. Voor de definitie van deze subgroepen is verder onderzoek noodzakelijk.

Hoewel treosulfan een relatief oud geneesmiddel is, oorspronkelijk geregistreerd voor de palliatieve behandeling van ovariumcarcinoom in het midden van de jaren '90, werd het pas onlangs geregistreerd als onderdeel van de conditionering voorafgaand aan allogene stamceltransplantatie bij volwassen en pediatrische patiënten. Treosulfan wordt in 3 opeenvolgende doses toegediend met een totale dosis tot 42 g/m², een ander doseringsschema dan bij ovariumcarcinoom. In het pediatrische stamceltransplantatie programma van het Willem Alexander Kinderziekenhuis in Leiden ervoeren sommige patiënten spier- en gewrichtspijn na conditionering met treosulfan, bijwerkingen die niet worden genoemd in de oorspronkelijke wetenschappelijke bijsluiter.

In **hoofdstuk 5** onderzochten we de incidentie, duur, locatie en ernst van spierpijn na toediening van treosulfan met behulp van een natural language processing (NLP) en text mining tool om elektronische patiëntendossiers te doorzoeken en vergeleken de resultaten met een cohort van patiënten die met busulfan zijn behandeld. In een cohort van 114 patiënten die met treosulfan waren geconditioneerd, trad spierpijn op bij 30% van de patiënten. Van deze groep had 44% sterke opiaten en adjuvante geneesmiddelen zoals pregabaline, gabapentine of ketamine nodig om de bijwerking te behandelen. Patiënten die voor sikkelcelziekte of bèta-thalassemie werden getransplanteerd, hadden een hogere incidentie van spierpijn dan patiënten die voor andere onderliggende ziekten werden getransplanteerd. Het is niet bekend waarom deze specifieke ziektegroepen een hoger risico op deze bijwerking hebben. Dit kan in toekomstig onderzoek worden onderzocht. Deze studie heeft belangrijke nieuwe kennis opgeleverd over bijwerkingen van treosulfan en laat de grote mogelijkheden zien van NLP en text mining tools in toepassingen voor de gezondheidszorg.

Nu meer pediatrische patiënten na stamceltransplantatie overleven en volwassen worden, zullen de late effecten van de transplantatieprocedure steeds belangrijker worden. Endocriene complicaties, zoals gonadale dysfunctie (dysfunctie van de geslachtsorganen), kunnen een grote impact hebben op de kwaliteit van leven. Het is niet bekend of de mate van blootstelling aan geneesmiddelen tijdens de transplantatieprocedure invloed heeft op de prevalentie van gonadale dysfunctie. In

hoofdstuk 6 evalueerden wij de blootstelling aan busulfan en treosulfan in relatie tot gonadale dysfunctie bij pediatrische patiënten die getransplanteerd waren voor een niet-maligne aandoening in een retrospectieve studie. In het busulfan cohort trad gonadale dysfunctie op bij 63% van de patiënten waarbij relatief lage blootstelling aan busulfan (zogenaamde “reduced intensity” conditionering) niet geassocieerd was met een verminderd risico op gonadale dysfunctie. In de treosulfan groep kwam gonadale dysfunctie veel minder vaak voor (28%) en vonden we evenmin een verband met blootstelling.

In **hoofdstuk 7** geven we een overzicht van het beschikbare bewijs voor de relatie tussen farmacokinetische parameters en klinische uitkomsten of toxiciteit van de meest gebruikte geneesmiddelen in de conditionering en serotherapie in pediatrische allogene stamceltransplantaties en bespreken we per middel op basis van de beschikbare literatuur of TDM van toegevoegde waarde is om klinische uitkomsten te optimaliseren.

In **hoofdstuk 8** worden alle studieresultaten besproken met perspectieven voor toekomstig onderzoek. Dit proefschrift heeft belangrijke nieuwe inzichten in de farmacokinetiek en dynamiek van treosulfan heeft opgeleverd, maar toekomstig onderzoek is nodig om de mogelijke toegevoegde waarde van treosulfan TDM in specifieke ziektecategorieën of patiëntengroepen verder te onderzoeken. Ook kan de integratie van PK-gegevens van andere conditionerings- en serotherapie middelen de klinische uitkomsten en immuun reconstitutie mogelijk verder optimaliseren. Ook moet onderzoek worden verricht naar de late complicaties van treosulfan, zoals endocriene, tandheelkundige, neurocognitieve, haar-, oog- en longproblemen, aangezien dit aspect steeds belangrijker wordt naarmate meer (zeer jonge) patiënten een stamceltransplantatie ondergaan met treosulfan in het conditioneringsschema.