

Cyclophosphamide followed by intravenous targeted busulfan for allogeneic hematopoietic cell transplantation: pharmacokinetics and clinical outcomes

Rezvani AR, McCune JS, Storer EB et al., Biol Blood Marrow Transplant 2013, 19, 1033-1039

Úvod:

Busulfan (BU) následovaný cyklofosfamidem (CY) je široce užívaný vysokodávkovaný přípravný režim u alogenní transplantace krvetvorných buněk. Toxicita související s tímto režimem může být částečně redukována individuálním cíleným dávkováním busulfanu s cílem dosažení optimální ustálené koncentrace. Režim BU/CY však nese vysoké riziko rozvoje hepatální sinusoidálního obstrukčního syndromu (SOS) především u pacientů alogenně transplantovaných pro myelofibrózu. Za tento syndrom jsou zodpovědné toxické metabolity cyklofosfamidu. V předkládané práci byla testována hypotéza, zda reverzní sekvence podání obou léků, tedy namísto BU/CY podání CY/BU, může redukovat SOS a také mortalitu bez souvislosti s relapsem (NRM) ke dni +100. Předpokládá se, že BU depletuje hepatální glutathion, který je důležitý pro detoxikaci a eliminaci metabolitů CY, proto podání BU jako prvního léku potencuje toxicitu CY. Obrácená aplikace by měla vést ke snížení toxicity tohoto přípravného režimu.

Pacienti a metodika:

Do této prospektivní klinické studie bylo zařazeno 51 pacientů s následujícími diagnózami: myelofibróza (20 případů), akutní myeloidní leukémie (AML; 20 případů), myelodysplastický syndrom (MDS; 11 případů). Jako přípravný režim byl použit CY v dávce 60 mg/kg/den intravenózně po 2 dny a následně intravenózní BU po 4 dny se vstupní dávkou 4 mg/kg, další dávky BU byly adjustovány s cílem dosažení cílové ustálené koncentrace v rozmezí 800-900 ng/ml. Byla sledována farmakokinetika BU, CY a jeho metabolitu hydroxycyklofosfamidu. Kontrolní skupinu tvořilo 271 nemocných, kteří byli léčeni standardním režimem BU/CY, v tomto souboru byl podáván BU perorálně v dny -7 až -4 v dávce 1 mg/kg každých 6 hodin u většiny pacientů (251, dávky BU byly rovněž adjustovány s cílem dosažení stabilní koncentrace) a CY byl podáván intravenózně v dávce 60 mg/kg/den v dny -3 a -2.

Výsledky:

Pacienti ve skupině CY/BU měli významně delší expozici cyklofosfamidu ($p < 0.0001$) a významně kratší expozici jeho toxickému metabolitu 4-hydroxycyklofosfamidu ve srovnání se skupinou BU/CY ($p < 0.0001$). U pacientů s myelofibrózou byl režim CY/BU spojen se signifikantně nižší incidencí SOS (0 % versus 30 % ve skupině BU/CY, $p = 0.006$). Incidence SOS ve skupinách AML a MDS byla nízká. Mortalita ke dni +100 byla signifikantně nižší ve skupině CY/BU oproti skupině BU/CY (2 % versus 13 %, $p 0.01\%$).

Závěr:

Přípravný režim CY/BU významně ovlivňuje farmakokinetiku cyklofosfamidu a jeho metabolitů a je spojen se statisticky významně nižší incidencí SOS a mortality bez souvislosti s relapsem ke dni +100 (NRM). Lze předpokládat, že režim CY/BU je lepší než režim BU/CY jako přípravný předtransplantační režim pro pacienty s myelofibrózou.