

Streszczenie w języku polskim

Wstęp: Zakażenia są jednym z najczęstszych powikłań występujących u pacjentów leczonych ze wskazań hematoonkologicznych, w tym u chorych poddanych procedurze transplantacji komórek hematopoetycznych. Infekcje o etiologii grzybiczej stanowią wyzwanie pod względem diagnostycznym i terapeutycznym, dlatego prowadzenie skutecznej i bezpiecznej profilaktyki przeciwgrzybiczej jest szczególnie ważne. Jednym z leków rekomendowanych w profilaktyce inwazyjnej grzybicy u pacjentów w immunosupresji jest pozakonazol, lek z grupy azoli II generacji. Z uwagi na liczne interakcje pozakonazolu i dużą zmienność międzyosobniczą w zakresie biodostępności Europejska Grupa ds. Przeszczepiania Krwi i Szpiku (EBMT – ang. *European Group for Blood and Marrow Transplantation*) rekomenduje dawkowanie leku w oparciu o monitorowanie stężenia terapeutycznego (TDM – ang. *therapeutic drug monitoring*) w osoczu.

Cel pracy: Celem przeprowadzonego projektu badawczego była ocena skuteczności i bezpieczeństwa profilaktyki przeciwgrzybiczej pozakonazolem w oparciu o analizę stężeń leku w osoczu u pediatrycznych pacjentów hematoonkologicznych. Analizowano wpływ stężeń spoza zakresu referencyjnego na występowanie niepowodzenia terapii i działań niepożądanych związanych z leczeniem. Parametry farmakokinetyczne zestawiono z danymi klinicznymi, oceniając wpływ czynników dodatkowych na stężenie leku w osoczu. Nadrzędnym celem projektu było wdrożenie terapeutycznego monitorowania stężenia pozakonazolu do codziennej praktyki w celu optymalizacji terapii i indywidualizacji postępowania u poszczególnych pacjentów.

Materialy i metody: Do projektu włączono 171 pacjentów Kliniki Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu. Pacjenci przyjmowali pozakonazol w ramach profilaktyki przeciwgrzybiczej. Uwzględniono dzieci przyjmujące pozakonazol zarówno w postaci zawiesiny doustnej, jak i w formie roztworu do infuzji dożyłnej. Projekt podzielono na dwie fazy. W pierwszej części badano profile farmakokinetyczne pozakonazolu, oznaczając stężenie leku w osoczu w określonych punktach czasowych od przyjęcia preparatu. W kolejnej fazie badania prowadzono oznaczenia stężenia leku w osoczu w jednym punkcie czasowym, a następnie podejmowano próbę modyfikacji dawki pozakonazolu, dążąc do optymalizacji stężenia leku w osoczu. Starano się ocenić wpływ stężeń spoza zakresu referencyjnego na wystąpienie niepowodzenia terapii lub działań niepożądanych związanych

z leczeniem. Następnie dokonano analizy wpływu czynników dodatkowych na farmakokinetykę leku i jego stężenie w osoczu, a przez to na efekt kliniczny.

Wyniki: Dzięki realizacji projektu wprowadzono monitorowanie terapii pozakonazolem w oparciu o TDM u pacjentów Kliniki Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu, zapewniając pacjentom leczenie zgodne ze standardem europejskim, które jest jeszcze trudno dostępne w Polsce.

Podsumowanie wyników:

- 1) Stężenie pozakonazolu jest stabilne w stanie stacjonarnym. Praktycznie umożliwia to pobranie krwi w celu prowadzenia terapii w oparciu o TDM w dowolnym momencie między kolejnymi dawkami leku.
- 2) Dominującym problemem u chorych okazały się niewystarczające stężenia pozakonazolu w osoczu. Stężenia zbyt wysokie obserwowano sporadycznie i nie odnotowano toksyczności związanej ze zbyt wysoką ekspozycją na pozakonazol.
- 3) Mimo że prawie połowa badanych pacjentów osiągała subterapeutyczne stężenia pozakonazolu w osoczu, w toku badania nie wykazano istotnej częstości niepowodzenia stosowanej profilaktyki.
- 4) Zgodnie z oczekiwaniami pacjenci otrzymujący pozakonazol dożylnie uzyskali wyższe parametry farmakokinetyczne.
- 5) Interwencja, polegająca na modyfikacji dawkowania o 30% w zależności od wyniku stężenia pozakonazolu w osoczu, doprowadziła do normalizacji ekspozycji na lek u 50% chorych, jednak grupa pacjentów, u których udało się podjąć próbę optymalizacji dawkowania była ostatecznie bardzo ograniczona.
- 6) Nie wykazano istotnej statystycznie korelacji między wiekiem, płcią, czy dawką pozakonazolu [mg/kg] i stężeniem pozakonazolu w osoczu.
- 7) Rozpoznanie nie wpływa na stężenie pozakonazolu w osoczu.
- 8) U pacjentów leczonych z udziałem HSCT odnotowywano niższe stężenia pozakonazolu, wykazując związek istotny statystycznie. Powikłania okołoprzeszczepowe istotnie wpływają na farmakokinetykę pozakonazolu i osiągnięcie terapeutycznego stężenia leku w osoczu.
- 9) Podaż TPN wiąże się z występowaniem niższych stężeń pozakonazolu.
- 10) Występowanie biegunki jest związane z uzyskiwaniem niższych stężeń pozakonazolu w osoczu.

11) Hipoalbuminemia predysponuje do występowania zarówno zbyt niskich, jak i zbyt wysokich stężeń pozakonazolu.

12) Podaż niektórych substancji leczniczych łącznie z pozakonazolem ma istotny wpływ na stężenie pozakonazolu w osoczu.

- Przyjmowanie inhibitorów pompy protonowej jest związane z osiąganiem niższych stężeń osoczowych pozakonazolu. Szansa na wystąpienie nieterapeutycznego stężenia pozakonazolu wynosi 76%.
- Podaż metyloprednizolonu jest związana z występowaniem niższych stężeń pozakonazolu w osoczu. Wszyscy badani otrzymujący metyloprednizolon jednocześnie z pozakonazolem uzyskali niezabezpieczające stężenie pozakonazolu w osoczu.
- Pacjenci otrzymujący hydrokortyzon uzyskiwali wyższe stężenia pozakonazolu.
- Pacjenci stosujący ondansetron i lewetiracetam uzyskiwali niższe wartości parametrów farmakokinetycznych pozakonazolu.
- Równoczesna podaż pozakonazolu i ryfampicyny jest związana z występowaniem niskich stężeń pozakonazolu – związek istotny statystycznie – w badaniu jedynie 3 pacjentów – wszyscy uzyskali skrajnie niskie stężenia pozakonazolu.

13) Polipragmazja nie zwiększa prawdopodobieństwa występowania stężenia pozakonazolu spoza zakresu terapeutycznego.

Wnioski: Na podstawie przeprowadzonej analizy należy stwierdzić, że monitorowanie stężenia terapeutycznego pozakonazolu powinno być niezbędnym elementem terapii u pediatrycznych pacjentów hematologicznych, ponieważ wobec zmieniającej się dynamicznie sytuacji medycznej pacjenta nie można wprost przewidzieć ostatecznej ekspozycji chorego na lek, a tym samym być pewnym efektu klinicznego stosowanej terapii.

TDM pozwala wyselekcjonować pacjentów, u których zastosowane leczenie może nie być optymalne. Umożliwia podjęcie działań mających na celu poprawę skuteczności i bezpieczeństwa prowadzonej terapii poprzez zmianę dawkowania leku lub podjęcie decyzji o włączeniu innej substancji leczniczej.

Kwestie dotyczące farmakokinetyki pozakonazolu u dzieci, optymalnego sposobu dawkowania i docelowego stężenia leku w osoczu u chorych pediatrycznych wymagają dalszych badań. Konieczne są analizy z udziałem większej liczby pacjentów oraz dłuższy okres obserwacji w czasie terapii prowadzonej w oparciu o TDM.

Streszczenie w języku angielskim

Introduction: Infections are among the most frequent complications in hemato-oncological patients, including those undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Fungal infections pose a significant diagnostic and therapeutic challenge; thus, effective and safe antifungal prophylaxis is crucial. Posaconazole, a second-generation triazole, is recommended for prophylaxis of invasive fungal disease (IFD) in immunocompromised patients. Due to the variability in posaconazole's bioavailability and its numerous drug interactions, the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) recommends therapeutic regimens based on therapeutic drug monitoring (TDM).

Purpose of the study: The primary aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of posaconazole antifungal prophylaxis by assessing plasma drug concentration in pediatric hemato-oncological patients. We analysed the impact of plasma concentrations outside the therapeutic range on prophylaxis failure and toxicities. Pharmacokinetic parameters were correlated with clinical data to assess the influence of potentially modifying factors on posaconazole plasma concentration. The ultimate goal was to implement TDM of posaconazole plasma concentration in routine practice to optimise and customise therapy for individual patients.

Materials and methods: One hundred seventy-one patients treated in the Department of Pediatric Bone Marrow Transplantation, Oncology, and Hematology at Wrocław Medical University participated in this study. All patients received posaconazole as a prophylactic regimen, including both oral suspension and intravenous solutions. The study was divided into two phases. In the first phase, full pharmacokinetic profiles were assessed by measuring posaconazole plasma concentration at specific time points. In the second phase, the trough posaconazole plasma concentration was assessed and dose modifications were attempted in patients with suboptimal values to improve exposure. We also evaluated the impact of non-therapeutic posaconazole plasma concentration on prophylaxis failure and treatment-related adverse effects, as well as the influence of modifying factors on posaconazole pharmacokinetics and clinical outcomes.

Results: The introduction of TDM of posaconazole in patients at the Department of Pediatric Bone Marrow Transplantation, Oncology, and Hematology at Wrocław Medical University aligned treatment with European standards, which are not yet widely available in Poland.

Summary of the results:

1. Posaconazole plasma concentration is stable in the steady state, allowing blood samples for TDM to be taken at any time between doses.
2. The predominant issue was insufficient posaconazole plasma concentration with rare occurrence of high concentrations and no toxicities observed.
3. Despite nearly half of the patients having subtherapeutic plasma concentrations, no significant increase in prophylaxis failure was noted.
4. Patients receiving intravenous posaconazole had higher pharmacokinetic parameters as anticipated.
5. A dose modification intervention of 30% normalised concentrations in 50% of patients, although the sample size for this intervention was limited.
6. No statistically significant correlation between age, gender or posaconazole dosage (mg/kg) and plasma concentration was found.
7. The diagnosis did not affect posaconazole plasma concentration.
8. Lower plasma concentrations were recorded in patients treated with HSCT, peri-transplant complications significantly impacted posaconazole pharmacokinetics.
9. Total parenteral nutrition (TPN) was associated with lower plasma concentrations.
10. Diarrhoea was linked to lower plasma concentrations.
11. Hypoalbuminemia could be related to both higher and lower plasma concentrations.
12. Concomitant administration of certain drugs significantly impacted posaconazole plasma concentration:
 - Proton pump inhibitors were associated with lower concentrations, with a 76% chance of subtherapeutic levels.
 - Methylprednisolone was associated with lower concentrations, with all patients achieving subtherapeutic levels.
 - Hydrocortisone was associated with higher concentrations.
 - Ondansetron and levetiracetam were associated with lower pharmacokinetic parameters.
 - Rifampicin was associated with low concentrations, though only three patients were included, all with extremely low levels.
13. Polypharmacy did not increase the probability of non-therapeutic plasma concentration.

Conclusions: Therapeutic drug monitoring of posaconazole is essential in pediatric hemato-oncological patients due to their dynamic medical conditions, which make predicting final drug exposure and clinical effects challenging. TDM allows identification of patients who

may not be receiving optimal treatment and offers an opportunity to improve therapy effectiveness and safety by adjusting the dosage or switching medications. Further research is needed to determine the optimal dosing regimen and target plasma concentration in pediatric patients, involving larger patient groups and longer observation periods during TDM-based therapy.