



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

**Ocena bezpieczeństwa i skuteczności profilaktyki
przeciwgrzybiczej pozakonazolem w oparciu o badania
farmakokinetyki leku u dzieci poddanych intensywnej
chemioterapii i/lub przeszczepieniu komórek
hematopoetycznych**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

lek. Karolina Liszka

Promotor: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Kałwak

Wrocław 2024

Spis treści

Spis treści	1
Autor.....	4
Podziękowania	5
Wykaz skrótów.....	6
Wykaz tabel.....	8
Wykaz rycin	13
Wykaz wykresów	14
Wprowadzenie.....	16
Streszczenie w języku polskim	19
Streszczenie w języku angielskim.....	22
1 Część teoretyczna	25
1.1 Wstęp	25
1.2 Zakażenia u pacjentów onkologicznych.....	26
1.3 Zakażenia o etiologii grzybiczej w populacji pediatrycznej leczonej z powodu chorób nowotworowych	27
1.4 Leczenie zakażeń grzybiczych – postępowanie profilaktyczne i terapeutyczne	33
1.4.1 Profilaktyka pierwotna i wtórna	33
1.4.2 Leczenie	36
1.5 Pozakonazol – charakterystyka farmakodynamiczna i farmakokinetyczna	39
1.5.1 Spektrum aktywności mikrobiologicznej pozakonazolu.....	39
1.5.2 Farmakokinetyka i farmakodynamika pozakonazolu	41
1.5.3 Interakcje lekowe pozakonazolu	54
1.6 Wskazania kliniczne dotyczące leczenia z udziałem pozakonazolu i docelowych stężeń osoczowych	59

1.7	Działania niepożądane i toksyczności związane ze stosowaniem pozakonazolu.....	61
1.8	Wskazania rejestracyjne i refundacyjne dla pozakonazolu	63
1.9	Dane literaturowe dotyczące dawkowania pozakonazolu	66
1.10	Podsumowanie teoretycznej części rozprawy	68
2	Część doświadczalna	70
2.1	Wstęp	70
2.2	Cele pracy i hipotezy badawcze	71
2.3	Materiały i metody.....	74
2.4	Wyniki	77
2.4.1	Część I - profile farmakokinetyczne pozakonazolu	77
2.4.2	Część II - terapeutyczne monitorowanie stężenia leku w osoczu	101
2.4.3	Analiza potencjalnych interakcji lekowych z udziałem pozakonazolu.....	139
2.4.4	Model regresji logistycznej przewidywania ryzyka wystąpienia nieterapeutycznego stężenia pozakonazolu w osoczu	162
2.4.5	Podsumowanie wyników badania	165
3	Dyskusja	168
3.1	Monitorowanie stężenia terapeutycznego w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa profilaktyki przeciwgrzybiczej; optymalna interwencja terapeutyczna w przypadku suboptymalnych stężeń pozakonazolu.....	168
3.2	Ocena wpływu zmiennych związanych z chorym i czynników zewnętrznych na stężenie osoczowe pozakonazolu (wiek, płeć, rozpoznanie, HSCT, TPN, stężenie albumin, stany chorobowe przewodu pokarmowego, interakcje lekowe).....	179
3.3	Propozycja zaleceń dotyczących profilaktyki IFI	188
3.4	Ograniczenia badania	192
4	Wnioski	195
	Bibliografia.....	196
	Dorobek naukowy doktoranta	210

Zgoda Komisji Bioetycznej.....	213
Grant.....	216

Autor

Autor:

lek. Karolina Liszka

liszka.karolina.magdalena@gmail.com

Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

ul. Borowska 213

50-556 Wrocław

Promotor:

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Kałwak

Podziękowania

... mężowi i dzieciom, którzy zadbali o to, żebym nigdy nie miała „za dużo czasu”...

... Mamie, która starała się, żebym miała go chociaż trochę...

... Tacie, który na pewno byłby dumny...

Szczególne podziękowania składam mojemu Promotorowi,

Profesorowi Krzysztofowi Kałwakowi,

za inspirację do pracy i motywację do działania,

za wiarę w moje możliwości i pokazanie, że nie ma rzeczy niemożliwych.

Dziękuję za wsparcie na każdym etapie pracy naukowej i zawodowej.

Wykaz skrótów

ALL	ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i>)
AML	ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukemia</i>)
AUC/AUC _{if}	pole powierzchni pod krzywą (ang. <i>area under the curve</i>) zależności stężenia leku od czasu – od momentu podania leku do czasu ostatniej mierzalnej próbki
BAL	popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe (ang. <i>bronchoalveolar lavage</i>)
CAR-T	limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym (ang. <i>chimeric antigen receptor T cells</i>)
CL/F	klirens pozorny (ang. <i>apparent clearance</i>)
C _{avg}	stężenie średnie (ang. <i>average concentration</i>)
C _{max}	stężenie maksymalne leku w surowicy (ang. <i>maximum concentration</i>)
C _{peak}	stężenie maksymalne leku w surowicy, tożsame z C _{max} (ang. <i>peak concentration</i>)
C _{trough}	stężenie minimalne (ang. <i>trough concentration</i>)
CSA	cyklosporyna A
CYP450	cytochrom P450
DDI	interakcje międzylekowe (ang. <i>drug–drug interactions</i>)
DKMS	Międzynarodowe Centrum Dawców Szpiku Kostnego
IFD	inwazyjna choroba grzybicza (ang. <i>invasive fungal disease</i>)
IFI	inwazyjne zakażenia grzybicze (ang. <i>invasive fungal infections</i>)
EBMT	Europejska Grupa ds. Przeszczepiania Krwi i Szpiku (ang. <i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i>)
ECIL	Europejska Grupa ds. Infekcji w Białaczkach (ang. <i>European Conference on Infections in Leukemia</i>)
ECOFF	epidemiologiczna wartość graniczna (w dokumentach EUCAST) (ang. <i>epidemiological cut Off</i>)
EORTC	Europejska Organizacja Badań nad Rakiem (ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>).
EUCAST	Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (ang. <i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>)

G-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte colony stimulating factor</i>)
GKS	glikokortykosteroidy
GvHD	choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>graft-versus-host disease</i>)
HPLC-FLD	wysokosprawna chromatografia cieczowa z detekcją fluorescencyjną (ang. <i>high-performance liquid chromatography with fluorescence detection</i>)
HSCT	przeszczepienie komórek hematopoetycznych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>)
ICANS	zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>)
L-AmB	liposomalna postać amfoterycyny B
LOD	próg wykrywalności (ang. <i>level of detection</i>)
MDS	zespół mielodysplastyczny (ang. <i>myelodysplastic syndrome</i>)
m.c.	masa ciała
MIC	najmniejsze stężenie hamujące (ang. <i>minimum inhibitory concentration</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
P-gp	glikoproteina P
PK/PD	farmakokinetyczno–farmakodynamiczny (ang. <i>pharmacokinetic and pharmacodynamic</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
T_{max}	czas od podania do momentu osiągnięcia stężenia maksymalnego leku
TDM	monitorowanie stężenia terapeutycznego leku (ang. <i>therapeutic drug monitoring</i>)
TPN	całkowite żywienie pozajelitowe (ang. <i>total parenteral nutrition</i>)

Wykaz tabel

Tabela 1 Czynniki etiologiczne IFI.....	28
Tabela 2 Kryteria rozpoznawania prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego (IFI) wg The European Organisation for Research and Treatment of Cancer, na podstawie publikacji A. Czyż.....	32
Tabela 3 Spektrum działania najważniejszych leków przeciwgrzybiczych.....	35
Tabela 4 Porównanie spektrum działania i wskazania do stosowania azoli	35
Tabela 5 Właściwości farmakokinetyczne pozakonazolu z uwzględnieniem różnych postaci farmaceutycznych leku.....	45
Tabela 6 Współczynniki określające stosunek stężenia pozakonazolu w tkance lub płynie ustrojowym do stężenia pozakonazolu w osoczu.....	50
Tabela 7 Interakcje pozakonazolu z innymi lekami.....	56
Tabela 8 Liczba zgłoszonych działań niepożądanych, w tym DDI, dotycząca leków przeciwgrzybiczych w latach 2017 – 2022 na podstawie raportu EduraVigilance®	58
Tabela 9 Dawkowanie pozakonazolu wg Welzen.....	66
Tabela 10 Porównanie schematów dawkowania pozakonazolu wg Welzen i Arietta	67
Tabela 11 Substancje lecznicze stosowane w równocześnie z pozakonazolem w badanej grupie chorych, które sprawdzono pod względem korelacji statystycznej ze stężeniem pozakonazolu.....	76
Tabela 12 Liczba chorych włączonych do I części badania w poszczególnych grupach wiekowych	77
Tabela 13 Profile farmakokinetyczne pacjentów przyjmujących pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej, którzy osiągnęli docelowe wartości stężenia leku w osoczu	80
Tabela 14 Profile farmakokinetyczne pacjentów przyjmujących pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej ze stężeniem leku w osoczu poniżej zakresu referencyjnego	81
Tabela 15 Profile farmakokinetyczne pacjentów leczonych pozakonazolem w postaci zawiesiny doustnej, którzy uzyskali zbyt wysokie stężenie pozakonazolu w osoczu	82
Tabela 16 Profile farmakokinetyczne pacjentów przyjmujących pozakonazol w postaci roztworu do infuzji	83
Tabela 17 Wpływ drogi podania leku na parametry farmakokinetyczne pozakonazolu	85
Tabela 18 Zmienne o istotnej statystycznie korelacji z C _{max}	87
Tabela 19 Zmienne o istotnej statystycznie korelacji z AUC _{0-tf}	87

Tabela 20 Zmienne o istotnej statystycznie korelacji z C_{avg}	87
Tabela 21 Zmienne, które nie mają istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne pozakonazolu C_{max} , C_{avg} , AUC_{tf}	88
Tabela 22 Zmienne o istotnej statystycznie korelacji z T_{max}	89
Tabela 23 Korelacja zmiennych ilościowych względem ilościowych – macierz korelacji Spearmana	89
Tabela 24 Ocena zmiennych jakościowych względem jakościowych.....	90
Tabela 25 Podsumowanie parametrów farmakokinetycznych względem wieku badanych	91
Tabela 26 Podział pacjentów przyjmujących lek doustnie według wieku z uwzględnieniem uzyskanego stężenia pozakonazolu w osoczu.....	92
Tabela 27 Rozkład stężeń pozakonazolu w zależności od płci	92
Tabela 28 Rozkład stężeń pozakonazolu w zależności od rozpoznania	93
Tabela 29 Wpływ rozpoznania na T_{max} pozakonazolu.....	94
Tabela 30 Rozkład stężeń pozakonazolu w zależności od HSCT lub nie w trakcie leczenia..	95
Tabela 31 Rozkład stężeń pozakonazolu w zależności od stężenia albumin w surowicy	96
Tabela 32 Parametry farmakokinetyczne u chorych bez hipoalbuminemii i u pacjentów z hipoalbuminemią	97
Tabela 33 Rozkład stężeń pozakonazolu u pacjentów z patologią przewodu pokarmowego..	98
Tabela 34 Aktywność enzymów wątrobowych u pacjentów ze zbyt wysokim stężeniem pozakonazolu w osoczu.....	100
Tabela 35 Pacjenci, u których przeprowadzono udaną modyfikację terapii	104
Tabela 36 Pacjenci, u których pomimo eskalacji dawkowania, stężenie pozakonazolu w osoczu pozostawało stale niskie	105
Tabela 37 Pacjenci, u których obserwowano różne stężenia pozakonazolu, pomimo utrzymywania tych samych dawek leków	107
Tabela 38 Podsumowanie drugiej części badania w liczbach.....	107
Tabela 39 Odsetek stężeń pozakonazolu z poszczególnych zakresów w pomiarach 1 – 5....	109
Tabela 40 Zestawienie efektu interwencji u pacjentów wymagających zmiany dawkowania pozakonazolu z uwagi na uzyskanie stężenia leku spoza zakresu referencyjnego	111
Tabela 41 Pacjenci, u których zmodyfikowano dawkowanie	111
Tabela 42 Odsetek stężeń pozakonazolu z poszczególnych zakresów w pomiarach 1 – 3 u chorych, u których eskalowano dawkę leku lub zmieniono drogę podaży na dożylną.....	112
Tabela 43 Które czynniki wpływają na wystąpienie nieterapeutycznego stężenia pozakonazolu – test χ^2	115

Tabela 44 Zmienne jakościowe bez korelacji z wystąpieniem nieprawidłowego stężenia pozakonazolu w teście chi2.....	115
Tabela 45 Test Manna-Whitney'a oceniający wpływ zmiennych ilościowych na wystąpienie nieprawidłowego stężenie pozakonazolu	116
Tabela 46 Ocena korelacji statystycznej w teście chi2 między wystąpieniem prawidłowego/zbyt wysokiego /zbyt niskiego stężenia pozakonazolu a wybranymi zmiennymi jakościowymi	116
Tabela 47 Zmienne jakościowe bez korelacji z wystąpieniem stężenia pozakonazolu w teście chi2	116
Tabela 48 Test Manna-Whitney'a oceniający wpływ zmiennych ilościowych na wystąpienie stężenie pozakonazolu prawidłowego/zbyt niskiego/zbyt wysokiego	117
Tabela 49 Ocena zależności zmiennych ilościowych wobec zmiennych jakościowych – macierz korelacji Spearmana	117
Tabela 50 Ocena zmiennych jakościowych wobec zmiennych jakościowych	118
Tabela 51 Test Manna-Whitney'a	119
Tabela 52 Zmienne bez wpływu na stężenie osoczowe pozakonazolu z uwzględnieniem podziału na stężenie prawidłowe, zbyt niskie i zbyt wysokie.....	120
Tabela 53 Podział pacjentów według wieku z uwzględnieniem uzyskanego stężenia pozakonazolu w osoczu.....	121
Tabela 54 Rozkład stężeń pozakonazolu w zależności od płci	121
Tabela 55 Współczynniki korelacji wieku, wagi i dawki pozakonazolu [mg/kg] ze stężeniem pozakonazolu w osoczu – bez związku o istotności statystycznej.....	122
Tabela 56 Rozkład stężeń pozakonazolu w zależności od rozpoznania	124
Tabela 57 Współczynniki korelacji rozpoznania i stężenia pozakonazolu	124
Tabela 58 Współczynniki korelacji HSCT i stężenia pozakonazolu	125
Tabela 59 Rozkład stężeń pozakonazolu w zależności od HSCT lub nie w trakcie leczenia	126
Tabela 60 Stężenia pozakonazolu u pacjenta PN6.....	127
Tabela 61 Stężenia pozakonazolu u pacjentów leczonych komórkami CAR-T	127
Tabela 62 Stężenia pozakonazolu u pacjentów ze znaczną hipoalbuminemią (< 3 g/dL).....	129
Tabela 63 Zestawienie chorych z prawidłowym, zbyt niskim i zbyt wysokim stężeniem pozakonazolu w zależności od stężenia albumin w osoczu	130
Tabela 64 Test Kruskala-Wallisa	131
Tabela 65 Rozkład stężeń pozakonazolu u pacjentów z patologią przewodu pokarmowego	133

Tabela 66 Stężenie pozakonazolu u pacjentów z patologią w obrębie przewodu pokarmowego	134
Tabela 67 Wyniki pacjentów, u których dodatnie antygeny grzybicze wystąpiły w korelacji czasowej z oznaczeniem stężenia pozakonazolu.....	138
Tabela 68 Liczba pacjentów przyjmujących dany lek równocześnie z pozakonazolem	140
Tabela 69 Istotne statystycznie korelacje interakcji pozakonazolu z innymi lekami (z II części badania) – test chi2 – względem podziału stężeń pozakonazolu na stężenie prawidłowe i nieprawidłowe	142
Tabela 70 Istotne statystycznie korelacje interakcji pozakonazolu z innymi lekami (z II części badania) – test chi2 – względem podziału stężeń pozakonazolu na stężenia prawidłowe/zbyt niskie i zbyt wysokie	142
Tabela 71 Wpływ leków stosowanych równocześnie z pozakonazolem na jego stężenie w osoczu - test chi2	143
Tabela 72 Leki, których podaż równocześnie z pozakonazolem nie wpływa na jego stężenie w osoczu (wartości $p > 0,05$ w teście Manna-Whitney'a z poprawką na ciągłość)	144
Tabela 73 Wpływ substancji leczniczych stosowanych równocześnie z pozakonazolem na jego parametry farmakokinetyczne, oceniony w teście Manna-Whitney'a z poprawką na ciągłość	145
Tabela 74 Stężenie pozakonazolu u chorych przyjmujących równocześnie IPP - część I badania	146
Tabela 75 Stężenia cyklosporyny w zestawieniu ze stężeniami pozakonazolu u pacjentów przyjmujących oba leki	146
Tabela 76 Rozkład stężeń wśród pacjentów przyjmujących cyklosporynę w II części badania	147
Tabela 77 Relacja stężeń pozakonazolu do stężenia cyklosporyny przy koadministracji	147
Tabela 78 Współczynniki korelacji stężenia cyklosporyny i kategorii danych związanych ze skutecznością terapeutyczną pozakonazolu	148
Tabela 79 Stężenie pozakonazolu u chorych przyjmujących IPP - część I badania	149
Tabela 80 Stężenie pozakonazolu u pacjentów przyjmujących IPP – część II badania	149
Tabela 81 Przykład pacjenta, u którego stężenie pozakonazolu znormalizowało się po odstawieniu IPP.....	150
Tabela 82 Rozkład stężeń pozakonazolu u pacjentów otrzymujących glikokortykosteroidy doustnie lub dożylnie	152
Tabela 83 Rozkład stężeń pozakonazolu u pacjentów otrzymujących glikokortykosteroidy	152

Tabela 84 Stężenia pozakonazolu u chorych otrzymujących równocześnie glikokortykosteroidy	153
Tabela 85 Dane dotyczące pacjentów przyjmujących ryfampicynę równocześnie z pozakonazolem	156
Tabela 86 Stężenia pozakonazolu u pacjenta PN26 po dwóch modyfikacjach dawkowania	156
Tabela 87 Rozkład stężeń pozakonazolu u pacjentów przyjmujących lewetiracetam	158
Tabela 88 Zmiana stężenia pozakonazolu wraz z redukcją lewetiracetamu	159
Tabela 89 Podsumowanie wpływu podaży lewetiracetamu na parametry farmakokinetyczne pozakonazolu	159
Tabela 90 Wpływ ilości leków o potencjale interakcji stosowanych równocześnie z pozakonazolem na T_{max} pozakonazolu	160
Tabela 91 Liczba pacjentów z nieprawidłowym stężeniem pozakonazolu w zależności od liczby przyjmowanych leków o potencjale interakcji (I część badania)	160
Tabela 92 Liczba pacjentów z nieprawidłowym stężeniem pozakonazolu w zależności od liczby przyjmowanych leków o potencjale interakcji (II część badania)	161
Tabela 93 Wyniki uzyskane do budowy modelu regresji logistycznej przewidywania ryzyka wystąpienia nieprawidłowego stężenia pozakonazolu	162
Tabela 94 Iloraz szans wystąpienia nieterapeutycznego stężenia pozakonazolu przy podaży równocześnie z inhibitorem pompy protonowej (IPP) i/ lub hydrokortyzonem (HCT)	163

Wykaz rycin

Rycina 1 Podział azolowych leków przeciwgrzybiczych	39
Rycina 2 Aktywność przeciwdrobnoustrojowa pozakonazolu	41
Rycina 3 Model farmakokinetyczno-farmakodynamiczny PK/PD.....	42
Rycina 4 Stosunek pola powierzchni pod krzywą zależności zmian stężenia leku w osoczu w ciągu 24 godzin (AUC – <i>area under the curve</i>) do minimalnego stężenia hamującego (MIC - <i>minimum inhibitory concentration</i>) tj. AUC ₂₄ /MIC	43
Rycina 5 Etapy procesów farmakokinetycznych leku	45
Rycina 6 Udział leków w interakcjach lekowych jako sprawca i/lub ofiara.....	54
Rycina 7 Podsumowanie właściwości farmakokinetycznych pozakonazolu.....	139

Wykaz wykresów

Wykres 1 Ekspozycja na pozakonazol w zależności od ilości dawek podzielonych i przyjęcia leku z posiłkiem lub bez.....	48
Wykres 2 Rozpoznanie pacjentów, u których oceniano profil farmakokinetyczny pozakonazolu.....	78
Wykres 3 Stężenie pozakonazolu w osoczu u 45 pacjentów przyjmujących lek w postaci zawiesiny doustnej	79
Wykres 4 Pacjenci z rozpoznaniem nieonkologicznymi, u których oznaczano stężenie pozakonazolu.....	102
Wykres 5 Rozpoznanie onkologiczne u pacjentów, u których oznaczano stężenie pozakonazolu.....	102
Wykres 6 Rozkład stężeń pozakonazolu u 120 pacjentów z II części badania.....	103
Wykres 7 Odsetek stężeń pozakonazolu z poszczególnych zakresów w pomiarach 1 – 5....	109
Wykres 8 Odsetek stężeń pozakonazolu z poszczególnych zakresów w kolejnych pomiarach u chorych, u których eskalowano dawkę leku lub zmieniono drogę podaży na dożylną.....	112
Wykres 9 Zależność między dawką a stężeniem pozakonazolu	113
Wykres 10 Rozrzut stężeń pozakonazolu w poszczególnych grupach wiekowych pacjentów	123
Wykres 11 Zależność między stosowaniem całkowitego żywienia pozajelitowego a stężeniem pozakonazolu.....	128
Wykres 12 Stężenie pozakonazolu u pacjentów z hipalbuminemią	130
Wykres 13 Zależność stężenia pozakonazolu od stężenia albumin	131
Wykres 14 Rozkład stężeń pozakonazolu w zależności od stężenia albumin	132
Wykres 15 Rozkład stężeń pozakonazolu w zależności od stężenia albumin w poszczególnych grupach wiekowych.....	132
Wykres 16 Zależność stężenia pozakonazolu od występowania u chorego biegunki	135
Wykres 17 Zestawienie stężeń pozakonazolu u pacjentów przyjmujących lub nie IPP – inhibitory pompy protonowej.....	151
Wykres 18 Zakres stężeń pozakonazolu u chorych przyjmujących lub nie hydrokortyzon ..	154
Wykres 19 Zakres stężeń pozakonazolu u chorych przyjmujących lub nie metyloprednizolon	155
Wykres 20 Zakres stężeń pozakonazolu u chorych przyjmujących lub nie ryfampicynę.....	157

Wykres 21 Ilość zgłoszonych interakcji pozakonazolu i lewetiracetamu	158
Wykres 22 Krzywe przedstawiające dobroć dopasowania modelu	164

Wprowadzenie

Rozwój medycyny opiera się na działaniach nakierowanych na osiągnięcie jak najwyższej skuteczności terapii. Równie ważnym celem powinno być postępowanie, mające na celu ograniczenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem.

Odpowiedź na zastosowaną terapię różni się u poszczególnych chorych pomimo zastosowania tych samych działań medycznych. Losy substancji leczniczej po przyjęciu do organizmu są zależne od szeregu układów biologicznych. Sprawność ich działania, która warunkuje efekt kliniczny, jest w dużej mierze uwarunkowana polimorfizmem genów odpowiedzialnych za procesy metaboliczne. Oceną przebiegu procesów związanych z losem leków i ich metabolitów w organizmie zajmuje się farmakokinetyka. Farmakodynamika z kolei opisuje działania substancji leczniczej na organizm. Łączna analiza parametrów z obu dziedzin pozwala na dokonanie charakterystyki substancji leczniczej i wyznaczenie zasad prowadzenia terapii.

Leczenie oparte o monitorowanie stężenia terapeutycznego leku w osoczu (TDM – ang. *therapeutic drug monitoring*) jest formą personalizacji terapii. Umożliwia monitorowanie efektów leczenia oraz ograniczenie działań niepożądanych poprzez ocenę ekspozycji chorego na lek.

Możliwość leczenia coraz większej liczby jednostek chorobowych oraz idący za tym wzrost przeżywalności pacjentów jest niewątpliwym sukcesem medycyny. Lista wskazań do procedur medycznych, również tych obarczonych wysokim ryzykiem powikłań, stale wzrasta. Wraz z podejmowaniem obciążającej terapii u coraz szerszej grupy chorych pojawia się narastająca potrzeba zadbania o możliwość redukcji działań niepożądanych.

„Można wyleczyć chorobę, ale zabić pacjenta”

Francis Bacon

Zakażenia są jednym z najczęstszych powikłań dotyczących pacjentów z pierwotnym lub wtórnym niedoborem odporności. Trudności diagnostyczne i terapeutyczne sprawiają, że inwazyjne zakażenia grzybicze (IFI – ang. *invasive fungal infections*) wciąż są powikłaniem obciążonym wysoką śmiertelnością, która jednak znacząco zmniejszyła się dzięki wdrożeniu leczenia profilaktycznego i skutecznego leczenia celowanego.

Pozakonazol, z uwagi na szerokie spektrum działania oraz korzystniejszy w porównaniu z innymi lekami profil potencjalnych działań niepożądanych i właściwości farmakokinetycznych, wydaje się być odpowiednim wyborem w profilaktyce przeciwgrzybiczej u pacjentów w immunosupresji spowodowanej chorobą nowotworową i jej leczeniem. W celu prowadzenia optymalnej terapii Europejska Grupa ds. Przeszczepiania Krwi i Szpiku (EBMT ang. *European Group for Blood and Marrow Transplantation*) rekomenduje dawkowanie pozakonazolu w oparciu o monitorowanie stężenia terapeutycznego leku w osoczu z racji dużej zmienności osobniczej w zakresie jego biodostępności i licznych interakcji lekowych.

Jak dotąd nie określono definitywnie bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej u dzieci. W Charakterystyce Produktu Leczniczego brakuje zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów pediatrycznych. W dotychczasowych badaniach opierano się na tym, że profil farmakokinetyczny leku u dzieci może być zbliżony do tego obserwowanego u osób dorosłych. Wniosków, płynących z badań prowadzonych na dorosłych, nie można jednak wprost przełożyć na populację dziecięcą. Poza wymienionymi wcześniej zaletami pozakonazolu, również z uwagi na zapisy refundacyjne Narodowego Funduszu Zdrowia – refundacja dla dzieci poniżej 18 roku życia – pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej jest lekiem powszechnie stosowanym w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pediatrycznych pacjentów hematologicznych (w tym u dzieci poddawanych procedurze przeszczepienia komórek hematopoetycznych) w Polsce.

Od 2023 roku na świecie są zarejestrowane dla dzieci i młodzieży dwie nowe postaci doustne pozakonazolu: proszek wraz z rozpuszczalnikiem do sporządzania zawiesiny doustnej oraz tabletki dojelitowe, jednak obie formy leku są na razie niedostępne w Polsce. W Charakterystyce Produktu Leczniczego pozakonazolu w postaci roztworu do infuzji pojawiły się zalecenia dotyczące dawkowania leku u dzieci powyżej 2 roku życia, jednak dla postaci zawiesiny doustnej wytycznych nadal brakuje.

Nadrzędnym celem prowadzonych badań, będących podstawą rozprawy, była ocena bezpieczeństwa i skuteczności terapii przeciwgrzybiczej pozakonazolem w oparciu o analizę stężeń leku w osoczu pacjentów leczonych ze wskazań hematologicznych. Badano wpływ zmiennych modyfikujących ekspozycję na lek i ich wpływ na efekt kliniczny prowadzonej terapii. Oceniono wpływ stężeń spoza zakresu referencyjnego na wystąpienie efektów nieskuteczności leczenia lub wystąpienie działań niepożądanych.

W pierwszym etapie projektu analizowano profile farmakokinetyczne pacjentów. W drugiej części badania rozpoczęto prowadzenie leczenia w oparciu o monitorowanie stężenia

terapeutycznego leku w osoczu. Starano się ocenić efekt zmiany dawkowania pozakonazolu w oparciu o TDM i ustalić optymalny schemat postępowania u chorych wymagających modyfikacji stosowanej profilaktyki przeciwgrzybiczej. Parametry farmakokinetyczne w zestawieniu z danymi klinicznymi były podstawą wyciągnięcia wniosków, na podstawie których przedstawiono sugestie dotyczące optymalizacji terapii przeciwgrzybiczej w zależności od sytuacji klinicznej chorego.

Dane dotyczące profilaktyki i leczenia inwazyjnych zakażeń grzybiczych u dzieci, mimo znacznego postępu wiedzy w ostatnich latach, nadal są mocno ograniczone. Brakuje informacji dotyczących farmakokinetyki nowych leków przeciwgrzybiczych u dzieci, zaleceń dotyczących ich dawkowania, informacji odnośnie docelowych stężeń w osoczu oraz badań nad toksycznością stosowanych substancji. Z uwagi na złożoność problemu konieczne są dalsze, najlepiej wielośrodkowe badania kliniczne. Mam nadzieję, że wyniki tej pracy również przyczynią się do poprawy skuteczności profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych u dzieci i do ograniczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem. Wdrożenie monitorowania stężenia terapeutycznego leku w osoczu i odpowiednia modyfikacja leczenia przeciwgrzybiczego w zależności od sytuacji klinicznej pacjenta pozwoli na lepsze dostosowanie terapii do indywidualnego chorego, zapewniając optymalną ochronę przed zakażeniem.

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.

Materiały 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 dożylniej. 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.

1 Część teoretyczna

1.1 Wstęp

Nowotwory wieku dziecięcego są klasyfikowane jako choroby rzadkie. Nie można ich jednak traktować marginalnie, biorąc pod uwagę fakt, że zajmują drugie miejsce wśród przyczyn zgonów u dzieci. W polskiej populacji pediatrycznej notuje się około 1100 nowych zachorowań na nowotwory rocznie, a według danych dostępnych na stronie DKMS (Międzynarodowe Centrum Dawców Szpiku Kostnego) 1 na 600 dzieci będzie musiało zmierzyć się z chorobą nowotworową. Prawie połowę nowotworów wieku dziecięcego stanowią choroby rozrostowe układu krwiotwórczego. Najczęściej rozpoznawana jest ostra białaczka limfoblastyczna (ang. *acute lymphoblastic leukemia, ALL*), stanowiąc 26,6% rozpoznań, następnie nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (19,4%), chłoniaki (13,1%) i neuroblastoma (8%) [1], [2].

Podobnie jak epidemiologia chorób nowotworowych i profil rozpoznań onkologicznych są odmienne u dzieci i u dorosłych, tak również biologia nowotworów w grupie pacjentów pediatrycznych kształtuje się zupełnie inaczej. Z jednej strony, dynamika rozwoju choroby jest większa, a zastosowane leczenie musi być bardziej intensywne. Z drugiej strony, wyleczalność nowotworów dziecięcych jest zdecydowanie wyższa niż u chorych dorosłych, a 5-letni wskaźnik przeżycia sięga prawie 80% w krajach wysokorozwiniętych, podczas gdy u pacjentów dorosłych nie przekracza 50% [1], [3].

Lepsze zrozumienie biologii nowotworu i poznanie profilu molekularnego komórki nowotworowej pozwalają na opracowanie coraz skuteczniejszych metod terapii. Obecnie w Polsce żyje około 14 tys. dzieci wyleczonych z choroby nowotworowej [1]. Znaczny postęp w zakresie leczenia chorób nowotworowych w ostatnich latach, poprawa wyleczalności i wydłużenie czasu przeżycia pacjentów wiążą się z koniecznością podjęcia nowych wyzwań związanych z zapobieganiem powikłaniom terapii. Jednym z głównych czynników wpływających na śmiertelność związaną z leczeniem onkologicznym są powikłania infekcyjne, dlatego profilaktyka przeciwdrobnoustrojowa stanowi podstawowy filar leczenia wspomagającego.

1.2 Zakażenia u pacjentów onkologicznych

Immunosupresja spowodowana zarówno chorobą nowotworową, jak i toksycznym wpływem terapii, predysponuje do rozwoju zakażeń o różnej etiologii, w tym do infekcji oportunistycznych. Dla oceny ryzyka rozwoju zakażenia znaczenie ma rodzaj rozpoznanego nowotworu, obecność lub nie nacieków szpiku kostnego, wybór metody i intensywność leczenia, a przede wszystkim czas trwania i nasilenie neutropenii. Istotnym czynnikiem jest również selekcja lekoopornych szczepów drobnoustrojów związana z długim czasem trwania terapii i hospitalizacji. Grupą pacjentów szczególnie narażoną na powikłania infekcyjne są chorzy po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych. W pracy profesora Styczyńskiego i wsp. opublikowanej w *Bone Marrow Transplantation* w 2019 roku infekcje wymieniono jako drugą, po wznowie, przyczynę zgonów u pacjentów po transplantacji. W grupie biorców przeszczepów allogenicznych zakażenia wskazano jako przyczynę 23,8% zgonów. Odsetek ten był niższy u biorców przeszczepów autologicznych, wynosząc 14,8% [4]. Ryzyko infekcji, w tym zakażeń oportunistycznych, jest najwyższe u pacjentów, u których rozwinęła się choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi z uwagi na konieczność przedłużonego stosowania leków immunosupresyjnych [5].

Odsetek zgonów z powodu powikłań infekcyjnych wśród pediatrycznych pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych wynosi 8%. Pośród nich najczęstsze są zakażenia o etiologii grzybiczej – 53%, następnie wirusowej – 24% i bakteryjnej – 20%. Infestacje pasożytnicze występują najrzadziej – 3%. Zgony z powodu infekcji u dzieci poddawanych transplantacji autologicznej zdarzają się rzadko [6].

1.3 Zakażenia o etiologii grzybiczej w populacji pediatrycznej leczonej z powodu chorób nowotworowych

Dotychczas poznano ponad 250 tysięcy gatunków grzybów, spośród których tylko około 200 wywołuje zakażenia u ludzi. Nieliczne gatunki są bezwzględnie chorobotwórcze, a większość zakażeń ma charakter infekcji oportunistycznych i rozwija się u osób o upośledzonej immunokompetencji. Postęp w zakresie leczenia chorób onkologicznych, zastosowanie nowych, coraz bardziej intensywnych metod leczenia skutkuje poprawą przeżywalności i wydłużeniem czasu przeżycia chorych. Ta długotrwała i intensywna terapia często jest związana z przedłużonymi okresami immunosupresji, co przyczynia się do wzrostu częstości występowania zakażeń o etiologii grzybiczej [7]. Nie bez znaczenia jest również rozwój w zakresie diagnostyki zakażeń mykologicznych. Z uwagi na powszechne zastosowanie leków przeciwgrzybiczych o szerokim spektrum na oddziałach onkohematologicznych, zarówno w postępowaniu profilaktycznym jak i w terapii empirycznej, wzrasta częstość występowania szczepów lekoopornych oraz zakażeń szczepami dotychczas uważanymi za niechorobotwórcze lub mało inwazyjne [6], [8], [9].

Grzybice można podzielić według stopnia penetracji tkanek na infekcje powierzchowne z zajęciem skóry i jej przydatków lub błon śluzowych oraz zakażenia głębokie, inaczej układowe (IFI ang. *invasive fungal infection*; IFD ang. *invasive fungal disease*). Grzybica układowa może dotyczyć jednego lub większej liczby narządów oraz przebiegać jako zakażenie uogólnione z fungemią.

Dzieci leczone z powodu chorób nowotworowych są szczególnie narażone na zakażenia o etiologii grzybiczej. Ryzyko rozwoju inwazyjnej grzybicy jest najwyższe wśród pacjentów z ostrą białaczką oraz u chorych po allogenicznym przeszczepieniu komórek hematopoetycznych, a zwłaszcza dzieci, u których wystąpiła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi [9]. Częstość występowania IFD u pacjentów z ALL wynosi od 8 do 9,7% i znacząco wzrasta u chorych z nawrotową lub oporną postacią choroby, wynosząc 23,5% [10]. W ośrodkach onkologii i hematologii dziecięcej w Polsce inwazyjne zakażenia grzybicze występują u 7,6% pacjentów. Odsetek ten jest zdecydowanie wyższy wśród dzieci po transplantacji komórek hematopoetycznych i wynosi 27,3%. Biorąc pod uwagę wysoką śmiertelność w układowych zakażeniach grzybiczych, sięgającą nawet 30 – 70%, IFI stanowią istotny problem z punktu widzenia klinicznego [8], [9], [11], [12]. Zagrożenie wynikające z rozwoju zakażenia grzybiczego u pacjenta onkologicznego to nie tylko ryzyko związane bezpośrednio z infekcją, ale także trudności w prowadzeniu leczenia choroby zasadniczej –

opóźnienie terapii przeciwnowotworowej, przerwy w leczeniu, konieczność redukcji dawek cytostatyków oraz wydłużenie hospitalizacji.

Wśród czynników ryzyka IFI u dzieci leczonych z powodu chorób nowotworowych szczególnie podkreślana jest przedłużająca się, głęboka neutropenia, poniżej 500 komórek/ μ L, która utrzymuje się przez ponad 7 – 10 dni oraz obniżona liczba limfocytów CD4+. Kolejnym czynnikiem ryzyka jest terapia z udziałem glikokortykosteroidów w dawce równej lub przekraczającej 0,3 mg/kg/dzień ekwiwalentu prednizonu. Istotne są również takie okoliczności kliniczne jak: uszkodzenie błon śluzowych, obecność chorób towarzyszących np. stanów zapalnych, cukrzycy, zaburzeń funkcji wątroby, nerek czy układu oddechowego. Obecność centralnego cewnika naczyniowego wymieniana jest jako kolejny czynnik ryzyka, szczególnie związany z rozwojem inwazyjnej kandydozy [9].

Najczęstszym czynnikiem etiologicznym IFI u chorych z upośledzoną odpornością są grzyby pleśniowe, przede wszystkim z rodzaju *Aspergillus*. We wcześniejszych statystykach dominowały grzyby z rodzaju *Candida*, przede wszystkim z gatunku *Candida albicans*. W ostatnich latach obserwuje się wzrost częstości zakażeń patogenami, które w przeszłości uważano za niechorobotwórcze – *Zygomycota*, *Fusarium*, *Scedosporium* i *Acremonium*. Wśród zakażeń grzybami drożdżopodobnymi wzrasta częstość występowania szczepów tak zwanych non-albicans *Candida* (NAC): *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis* [9], [13]. Dzięki rutynowo stosowanej profilaktyce opartej na podaży trimetoprimu/sulfametoksazolu względnie rzadko obserwuje się zakażenia wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*. W tabeli poniżej zebrano najczęstsze patogeny, będące przyczyną IFI/IFD [5], [9].

Czynniki etiologiczne IFI		
grzyby drożdżopodobne	grzyby pleśniowe	grzyby dimorficzne
<i>Candida</i> <i>Cryptococcus</i> <i>Trichosporon</i> <i>Blastoschizomyces</i> <i>Malassezia</i>	<i>Aspergillus</i> <i>Fusarium</i> <i>Scedosporium</i> <i>Mucorales</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Rhizopus</i> • <i>Mucor</i> • <i>Rhizomucor</i> • <i>Absidia</i> 	<i>Coccidioides</i> <i>Histoplasma</i> <i>Paracoccidioides</i> <i>Blastomyces</i>

Tabela 1 Czynniki etiologiczne IFI [5], [9]

Zakażenia grzybami drożdżopodobnymi mają najczęściej charakter endogenny, a drogą inwazji jest błona śluzowa przewodu pokarmowego lub układu oddechowego. Zakażenia powodowane przez *Candida* prezentują szeroki wachlarz manifestacji klinicznej od niegroźnych zakażeń skórno-śluzówkowych do zagrażającej życiu choroby układowej z fungemią, która może przebiegać jako zapalenie płuc, opon mózgowo-rdzeniowych, zajęcie gałki ocznej, wsierdzia, wątroby czy nerek. Infekcje o etiologii *Aspergillus* mają z reguły charakter egzogenny, a do zakażenia dochodzi najczęściej drogą wziewną. Najczęstszą postacią kliniczną zakażenia jest inwazyjna aspergiloza płucna i choroba uogólniona, rzadziej występuje zapalenie zatok lub zajęcie mózgu [5], [9].

Z uwagi na niecharakterystyczne objawy kliniczne i często skąpoobjawowy przebieg u pacjentów w immunosupresji rozpoznanie inwazyjnej choroby grzybiczej nie jest łatwe. Zdarza się, że jedynym objawem grzybicy układowej jest gorączka, jednak około 10% IFI przebiega bez wzrostu temperatury ciała [9].

Podstawą rozpoznania zakażenia grzybiczego jest stwierdzenie tkanek grzyba w materiale pobranym drogą biopsji lub w posiewie płynu biologicznego. W praktyce klinicznej jednak, najczęściej konieczne jest rozpoczęcie leczenia przed definitywnym potwierdzeniem diagnozy. Decyzje terapeutyczne podejmuje się na podstawie identyfikacji czynników usposabiających do zakażenia grzybiczego i objawów klinicznych występujących u chorego. Ocenę prawdopodobieństwa występowania IFI u pacjenta z upośledzoną odpornością opiera się na klasyfikacji EORTC (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) opublikowanej w 2008 roku, a następnie kilkakrotnie aktualizowanej. Inwazyjne zakażenie grzybicze uznaje się za:

- **potwierdzone (*proven*)** w przypadku dodatnich wyników klasycznych badań mikrobiologicznych (badanie cytologiczne, preparaty bezpośrednie, hodowla) z materiału pobranego z miejsc zwykle jałowych (z wyłączeniem popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL ang. *bronchoalveolar lavage*), moczu i aspiratu pobranego z zatok obocznych nosa) lub z krwi, niezależnie od spełnienia kryteriów klinicznych i obecności czynników usposabiających zależnych od chorego; w przypadku kryptokokozy dodatkowo testy serologiczne z płynu mózgowo-rdzeniowego lub krwi; dodatkowo badania molekularne – amplifikacja metodą PCR wraz z sekwencjonowaniem DNA w przypadku uwidocznienia drożdży lub pleśni w tkance utrwalonej w formalinie;
- **prawdopodobne (*probable*)**, jeżeli u chorego z czynnikami usposabiającymi do wystąpienia inwazyjnej grzybicy stwierdza się dodatkowo wyniki klasycznych badań mikrobiologicznych z okolic ciała mających kontakt ze środowiskiem zewnętrznym

(plwocina, popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe, aspirat z zatok obocznych nosa) lub dodatni wynik testów pośrednich (badań serologicznych) przy spełnieniu kryteriów klinicznych (objawy podmiotowe/przedmiotowe i radiologiczne);

- **możliwe (*possible*)**, jeżeli u chorego zidentyfikowano czynniki usposabiające do IFI i są spełnione kryteria kliniczne, ale wyniki badań mykologicznych pozostają ujemne [14], [15].

Kryteria EORTC, które służą rozpoznaniu prawdopodobnego lub możliwego IFI o etiologii drożdżakowej lub pleśniowej u chorych z upośledzoną odpornością, przedstawiono w tabeli poniżej:

Czynniki usposabiające do wystąpienia IFI związane z chorym:

- 1) Ciężka neutropenia ($< 500/\mu\text{L}$ przez >10 dni) czasowo związana z pojawieniem się objawów IFI
- 2) Nowotwór układu krwiotwórczego
- 3) Stan po przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych lub stan po transplantacji narządu
- 4) Przedłużona terapia glikokortykosteroidami
(średnia dawka równoważna $\geq 0,3$ mg/kg m.c. prednizonu/dobę stosowana przez ≥ 3 tyg.)
- 5) Leczenie immunosupresyjne upośledzające czynność limfocytów T i B w okresie ostatnich 3 miesięcy (cyklosporyna, inhibitory TNF α , analogi puryn, przeciwciała monoklonalne, takie jak alemtuzumab, inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona – ibrutinib)
- 6) Wrodzone ciężkie zaburzenia odporności (np. przewlekła choroba ziarniniakowa, ciężki złożony niedobór odporności)
- 7) Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi III lub IV stopnia z zajęciem jelit, płuc lub wątroby, oporna na leczenie pierwszej linii z wykorzystaniem glikokortykosteroidów

Kryteria kliniczne zakażenia (pozostające w związku czasowym z obecnym epizodem infekcji oraz zgodne z wynikami badań mykologicznych):

- 1) Inwazyjna grzybica dolnych dróg oddechowych
obecność 1 z poniższych nieprawidłowych obrazów w tomografii komputerowej:
 - dobrze ograniczone zagęszczenie z objawem „halo” lub bez niego

- objaw powietrznego rąbka w kształcie półksiężyca

- jama

2) Zapalenie tchawicy i oskrzeli — owrzodzenia, guzki, błony rzekome, blaszki lub strupy w badaniu bronchoskopowym

3) Zapalenie zatok przynosowych lub błony śluzowej jamy nosowej

objawy zapalenia zatok w badaniach obrazowych

oraz obecność ≥ 1 z poniższych objawów:

- ostry, zlokalizowany ból (w tym promieniujący w kierunku oka)

- owrzodzenie błony śluzowej nosa pokryte czarnymi strupami

- rozszerzanie się zakażenia przez bariery kostne (w tym w kierunku oczodołów)

4) Zakażenie ośrodkowego układu nerwowego

obecność jednego z poniższych objawów:

- zmiany ogniskowe w badaniach obrazowych

- pogrubienie opon mózgowych w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej

5) Rozsiana kandydoza

obecność ≥ 1 z poniższych zaburzeń u chorych z epizodem kandydemii w czasie ostatnich 2 tygodni:

- małe ropnie o obrazie „wolego oka” (tj. hiperechogeniczne centrum otoczone przez hipoechogeniczną otoczkę) w wątrobie, śledzionie, mózgu lub zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych

- postępujący wysięk siatkówkowy lub zmętnienia w ciele szklistym w badaniu oftalmoskopowym

Kryteria mykologiczne:

Metody bezpośrednie (badanie cytologiczne, preparaty bezpośrednie, hodowla) — wykrycie w ślinie, popłuczynach pęcherzykowo-oskrzelikowych, wymazie szczoteczkowym oskrzeli lub aspiracie z zatok jednego z poniższych:

- fragmentów grzyba charakterystycznych dla pleśni w badaniu mikroskopowym

- grzybów pleśniowych w hodowli materiału biologicznego (tj. *Aspergillus*, *Fusarium*, *Zygomycota*, *Scedosporium*)

- dodatni test PCR (dwa dodatnie kolejno wykonane testy z krwi lub BAL lub jeden dodatni test PCR z krwi i jeden dodatni test PCR z BAL)

Metody pośrednie:

- aspergiloza — wykrycie galaktomannanu w surowicy/osoczu, płucznym płynie oskrzelikowym lub płynie mózgowo-rdzeniowym ($\geq 1,0$ lub $\geq 0,7$ w surowicy/osoczu i $\geq 0,8$ w BAL)
- inwazyjne zakażenie grzybicze inne niż kryptokokoza lub mukormykoza — wykrycie β -D-glukanu w surowicy (≥ 80 ng/L), po wykluczeniu innych czynników etiologicznych

Tabela 2 Kryteria rozpoznawania prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego (IFI) wg The European Organisation for Research and Treatment of Cancer, na podstawie publikacji A. Czyż [14], [15], [16]

Klasyczne posiewy i hodowla materiału biologicznego w przypadku zakażeń grzybiczych cechują się niską czułością i długim czasem do uzyskania wyników. Szacuje się, że pozytywny wynik badania mikrobiologicznego uzyskuje się tylko u 25 – 50% pacjentów z potwierdzoną grzybicą [9]. Niewątpliwą zaletą powyższych metod jest natomiast możliwość oceny lekowrażliwości. Wykorzystanie monitorowania biomarkerów serologicznych i molekularnych zakażenia grzybiczego stwarza możliwość szybszego ustalenia rozpoznania i wdrożenia leczenia u chorych, u których ryzyko rozwoju inwazyjnej choroby grzybiczej jest wysokie. Metody serologiczne opierają się na wykrywaniu w surowicy swoistych przeciwciał lub rozpuszczalnych antygenów grzybiczych metodą immunoenzymatyczną lub odczynem aglutynacji lateksowej. Wśród badanych cząsteczek wymienia się: **galaktomannan** (składnik ściany komórkowej grzybów z rodzaju *Aspergillus*), **β -(1-3)-D-glukan** (składnik ściany drożdżaków, głównie *Candida*, grzybów pleśniowych z rodzaju *Aspergillus* i *Fusarium* oraz wielu innych, z wyjątkiem *Zygomycota* i *Cryptococcus*) oraz **antygen *Cryptococcus*** – składnik otoczki polisacharydowej tego rodzaju grzyba. Metody molekularne opierają się na wykrywaniu kwasów nukleinowych grzybów metodą reakcji łańcuchowej polimerazy. Cechują się wysoką czułością (75 – 80%) i swoistością (75 – 90%) w wykrywaniu inwazyjnej aspergilozy, jednak z uwagi na brak standaryzacji i walidacji testów nie są one obecnie zalecane w codziennej praktyce. Istnieje również ryzyko uzyskania wyników zarówno fałszywie dodatnich z uwagi na powszechną obecność grzybów w środowisku, a także kolonizację skóry i błon śluzowych oraz fałszywie ujemnych wynikających z zastosowania profilaktycznego leków przeciwgrzybiczych. Z tego powodu wyniki badań serologicznych i molekularnych nabierają znaczenia diagnostycznego jedynie w zestawieniu z obrazem klinicznym pacjenta i w korelacji z wynikami innych badań dodatkowych [9].

1.4 Leczenie zakażeń grzybiczych

– postępowanie profilaktyczne i terapeutyczne

1.4.1 Profilaktyka pierwotna i wtórna

Profilaktyczne leczenie przeciwgrzybicze polega na podawaniu leków przeciwgrzybiczych pacjentom z czynnikami ryzyka rozwoju inwazyjnego zakażenia grzybiczego. Profilaktyka pierwotna dotyczy chorych, u których wcześniej nie rozpoznawano zakażenia grzybiczego. Jest zalecana u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem wystąpienia IFI, określanym zwykle jako przekraczające 10% [5]. Do tej grupy zalicza się przede wszystkim chorych z ostrą białaczką mieloblastyczną, zespołem mielodysplastycznym, ostrą białaczką limfoblastyczną wysokiego ryzyka lub ze wznową ostrej białaczki, biorców przeszczepów do czasu rekonstytucji immunologicznej, pacjentów leczonych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi oraz chorych poddanych terapii CAR-T [17], [18]. Zastosowanie profilaktyki pierwotnej u tych chorych prowadzi do zmniejszenia częstości występowania IFI i zmniejsza śmiertelność związaną z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi. Profilaktyka pierwotna u chorych po allogenicznym przeszczepieniu komórek hematopoetycznych powinna być stosowana przez pierwsze 75 – 100 dni po transplantacji i/lub do czasu zakończenia leczenia immunosupresyjnego u chorych z GvHD. U chorych na AML/MDS podaż profilaktyczną leków przeciwgrzybiczych należy ograniczyć tylko do okresów ciężkiej neutropenii. Niekorzystnym następstwem leczenia profilaktycznego jest możliwość selekcji opornych szczepów grzybów.

Profilaktyka wtórna to postępowanie mające na celu zapobieganie nawrotowi wcześniej rozpoznanego IFI lub wystąpieniu kolejnego epizodu IFI u chorego. Wybór leku stosowanego w profilaktyce wtórnej powinien być podyktowany rodzajem zidentyfikowanego patogenu oraz odpowiedzią na dotychczas zastosowane leczenie.

Azolowe leki przeciwgrzybicze są główną grupą substancji zalecanych do stosowania profilaktycznego. Udział leków przeciwgrzybiczych w profilaktyce IFI u dzieci leczonych z powodu chorób hematologicznych według rekomendacji ECIL przedstawia się następująco:

- **flukonazol**, wykazuje aktywność jedynie przeciwko drożdżakom, dlatego nie stanowi optymalnej formy zabezpieczenia profilaktycznego, zwłaszcza u pacjentów po transplantacji komórek krwiotwórczych, gdzie dominują zakażenia grzybami pleśniowymi

- **itrakonazol** jest aktywny zarówno wobec drożdży, jak i pleśni, zalecane TDM
- **worykonazol** również aktywny wobec drożdżaków i pleśni, jednak profil farmakokinetyczny i wachlarz potencjalnych działań niepożądanych sprawiają, że nie jest lekiem pierwszego wyboru, zalecane TDM
- **izawukonazol** – nie jest zarejestrowany u pacjentów pediatrycznych
- **pozakonazol** – wykazuje aktywność wobec drożdży i pleśni (roztwór do infuzji jest zarejestrowany u dorosłych i dzieci od 2 lat o masie ciała powyżej 40 kg [19])
- **liposomalna postać amfoterycyny B** nie jest rekomendowana w profilaktyce jako lek pierwszego wyboru, ale może stanowić alternatywę dla pacjentów nietolerujących azoli lub gdy istnieją przeciwwskazania do ich stosowania
- **mykafungina** – aktywna zarówno wobec drożdżaków oraz grzybów pleśniowych, zalecana w profilaktyce kandydozy u pacjentów w granulocytopenii
- **kaspofunginy** – brak wskazań rejestracyjnych do zastosowania profilaktycznego u dzieci [17], [18].

Wybór najwłaściwszego leku przeciwgrzybiczego do stosowania w ramach postępowania profilaktycznego u pediatrycznych pacjentów leczonych ze wskazań hematoonkologicznych jest trudnym zadaniem. Należy uwzględnić spektrum aktywności mikrobiologicznej leku, profil jego działań niepożądanych i przeanalizować ryzyko potencjalnych interakcji międzylekowych. Niektóre z wymienionych powyżej substancji leczniczych nie są zarejestrowane dla dzieci (w tym pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej), jednak powszechnie stosowane „*off-label*” z uwagi na korzystne spektrum działania i profil bezpieczeństwa.

W tabelach poniżej (Tabela 3 i 4) przedstawiono spektrum działania najważniejszych leków przeciwgrzybiczych na podstawie publikacji Katarzyny Dzierżanowskiej-Fangrat i wsp. [20].

PATOGEN	LEK PRZECIWGRZYBICZY					
	AmB	FLU	ITR	WOR	POZ	ECH
<i>C. albicans</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++
<i>C. tropicalis</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++
<i>C. parapsilosis</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++
<i>C. glabrata</i>	++	+/-	+/-	+	+	+++
<i>C. krusei</i>	+++	-	+/-	+++	+++	+++
<i>A. fumigatus</i>	+++	-	+++	+++	+++	++*
<i>A. flavus</i>	+++	-	+++	+++	+++	++*
<i>A. terreus</i>	-	-	+++	+++	+++	++*
<i>Fusarium sp.</i>	+/-	-	-	+	+	-
<i>Mucor</i>	++	-	-	-	+	-

Tabela 3 Spektrum działania najważniejszych leków przeciwgrzybiczych [20]

Skróty: AmB – amfoterycyna B, FLU – flukonazol, ITR – itrakonazol, WOR – worykonazol, POZ – pozakonazol, ECH – echinokandyny, * - działanie grzybostatyczne wobec *Aspergillus sp.*

Spektrum działania azolowych leków przeciwgrzybiczych			
FLUKONAZOL	ITRAKONAZOL	WORYKONAZOL	POZAKONAZOL
<i>Candida</i> (wyj. <i>C.krusei</i>) <i>Cryptococcus</i>	<i>Candida</i> <i>Cryptococcus</i> <i>Aspergillus</i>	<i>Candida</i> <i>Cryptococcus</i> <i>Aspergillus</i> <i>Scedosporium</i> <i>Fusarium</i> <i>Sporothrix schenckii</i>	<i>Candida</i> <i>Cryptococcus</i> <i>Aspergillus</i> <i>Scedosporium</i> <i>Fusarium</i> <i>Sporothrix schenckii</i> <i>Mucormycetes</i>
<i>Dermatofity</i>	<i>Dermatofity</i> <i>Histoplasma</i> <i>Blastomyces</i> <i>Coccidioides</i>	<i>Dermatofity</i> <i>Histoplasma</i> <i>Blastomyces</i> <i>Coccidioides</i>	<i>Dermatofity</i> <i>Histoplasma</i> <i>Blastomyces</i> <i>Coccidioides</i>

Tabela 4 Porównanie spektrum działania i wskazania do stosowania azoli [20]

1.4.2 Leczenie

Leczenie inwazyjnych zakażeń grzybiczych może być oparte o kilka różnych strategii. Empiryczne leczenie przeciwgrzybicze jest zalecanym postępowaniem w grupie pacjentów wysokiego ryzyka, z granulocytopenią, u których utrzymuje się gorączka niewiadomego pochodzenia przez ponad 72 – 96 godzin, pomimo zastosowania szerokospektralnej antybiotykoterapii. Wczesne wdrożenie terapii zmniejsza częstość rozwoju grzybic narządowych i związaną z nimi śmiertelność. Z drugiej strony, przetrwała lub nawrotowa gorączka neutropeniczna to słaby czynnik predykcyjny IFI, a zatem część chorych będzie narażona na niepotrzebne leczenie i toksyczności z nim związane. Szacuje się, że w przypadku terapii empirycznej w grupie leczonych jest około 15% pacjentów z IFI [9], [21].

Leczenie wyprzedzające oznacza rozpoczęcie leczenia przeciwgrzybiczego u chorych z neutropenią na podstawie kompleksowej oceny czynników ryzyka, objawów klinicznych i radiologicznych IFI oraz analizy wyników seryjnie wykonywanych oznaczeń biomarkerów IFI. Celem tej strategii jest ograniczenie grupy chorych z gorączką neutropeniczną, u których stosuje się leki przeciwgrzybicze. Leczenie wyprzedzające nie stało się jednak dotychczas standardem postępowania klinicznego ze względu na brak jednoznacznych kryteriów definiujących wskazania do jego rozpoczęcia, jak również brak wystarczającej liczby danych pochodzących z randomizowanych badań klinicznych [9], [21]. Szacuje się, że w przypadku stosowania terapii wyprzedzającej w grupie leczonych jest około 50% pacjentów z IFI [21].

Leczenie celowane oznacza terapię potwierdzonego zakażenia grzybiczego. Wybór leku i jego dawkowanie należy dostosować do rodzaju zidentyfikowanego patogenu. Leczenie zakażeń grzybiczych jest długotrwałe, a czas trwania terapii zależy od odpowiedzi klinicznej. Terapia powinna być kontynuowana do czasu ustąpienia neutropenii i wycofania się zmian grzybiczych. Leczenie kandydozy OUN nie powinno trwać krócej niż 4 tygodnie. W przypadku inwazyjnej aspergilozy leczenie trwa od minimum 6 do nawet 12 tygodni.

Wytyczne ECIL-8 rekomendują w postępowaniu leczniczym zastosowanie polienów, echinokandyn i triazoli. Liposomalna postać amfoterycyny B (L-AmB) i kaspofungina są zalecane w postępowaniu empirycznym i wyprzedzającym. W leczeniu inwazyjnej kandydozy wskazane są: kaspofungina, mykafungina, anidulafungina, worykonazol. Flukonazol może być brany pod uwagę tylko u pacjentów stabilnych hemodynamicznie i bez granulocytopenii. Leczenie inwazyjnej aspergilozy powinno być prowadzone w oparciu o worykonazol, L-AmB lub izawukonazol. Do leczenia mukormykozy należy wykorzystać L-AmB i izawukonazol,

choć dla tego ostatniego brakuje danych potwierdzających skuteczność w populacji dziecięcej [10], [17], [18]. W terapii IFI istotną rolę odgrywa również leczenie wspomagające. W przypadku granulocytopenii należy rozważyć zastosowanie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF), a u chorych leczonych z powodu GvHD — zmniejszenie dawek leków immunosupresyjnych, w szczególności glikokortykosteroidów. U chorych z kandydemią konieczne jest usunięcie centralnego cewnika naczyniowego. W przypadku izolowanej narządowej aspergilozy należy rozważyć chirurgiczne usunięcie zmiany. Postępowanie zabiegowe jest kluczowe w leczeniu inwazyjnych mukormykoz. Leczenie fuzariozy również opiera się na chirurgicznym usunięciu zainfekowanych tkanek oraz wkłucia głębokiego [5], [18].

Infekcje o etiologii grzybiczej nadal pozostają wyzwaniem diagnostycznym i terapeutycznym. Inwazyjne zakażenia grzybicze należą do głównych przyczyn chorobowości i śmiertelności wśród pacjentów o obniżonej odporności [4], [7], stanowiąc istotny czynnik przyczyniający się do niepowodzenia terapii u pacjentów z białaczką [13]. Na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat obserwuje się nie tylko zmianę epidemiologii zakażeń grzybiczych, ale również ewolucję profilu najczęstszych czynników etiologicznych IFI. Po wprowadzeniu profilaktyki w udzialem flukonazolu odnotowano zmniejszenie częstości występowania kandydozy, zwiększyła się natomiast częstość zakażeń powodowanych przez pleśnie. Wzrasta również częstość infekcji grzybami, wykazującymi oporność na amfoterycynę B [22].

W ciągu ostatnich dekad możliwości leczenia inwazyjnych zakażeń grzybiczych istotnie zwiększyły się dzięki wprowadzeniu nowych leków – echinokandyn oraz azoli kolejnych generacji o szerszym spektrum aktywności mikrobiologicznej [7], [23]. Równocześnie jednak obserwuje się wzrost częstości występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych, która u biorców przeszczepów komórek hematopoetycznych w ostatnich dziesięcioleciach zwiększyła się kilkukrotnie. Wzrost częstości występowania IFI należy wiązać z poprawą możliwości diagnostycznych, ale również ze zwiększaniem się liczby pacjentów o upośledzonej immunokompetencji oraz wydłużeniem czasu przeżycia tych chorych wskutek coraz skuteczniejszego leczenia onkologicznego [7], [9], [22].

Pozakonazol jest pierwszym lekiem przeciwgrzybiczym zastosowanym w profilaktyce inwazyjnej grzybicy u pacjentów onkologicznych, poddanych intensywnej

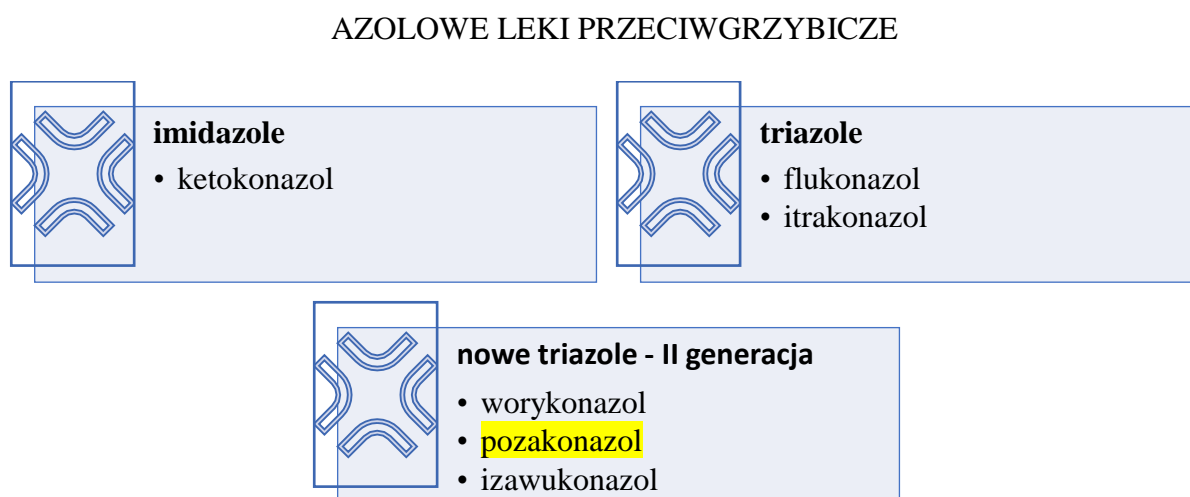
chemioterapii, który wykazał skuteczność w poprawie całkowitego przeżycia (OS ang. *overall survival*) [7]. Według danych z badania przeprowadzonego w trzech ośrodkach hematologii dziecięcej i dwóch dziecięcych ośrodkach przeszczepiania komórek krwiotwórczych w Polsce w latach 2014 – 2015 zastosowanie pozakonazolu w profilaktyce u pacjentów po HSCT zmniejszyło częstość występowania IFD z 15,5 do 9,5% (w porównaniu z grupą historyczną; OR = 0,6; p = 0,2) [24]. Adekwatna profilaktyka przeciwdrobnoustrojowa i leczenie celowane znacząco przyczyniły się do wzrostu przeżycia u chorych leczonych onkologicznie, jednak IFI wciąż są obciążone wysoką śmiertelnością – 56% w przypadku aspergilozy i 10 – 25% dla kandydozy [25].

Mimo szerokiej aktywności mikrobiologicznej i względnego bezpieczeństwa terapii zastosowanie leków przeciwgrzybiczych nowej generacji wiąże się z trudnościami klinicznymi. Wyzwaniem pozostaje osiągnięcie i utrzymanie stężenia terapeutycznego azoli z uwagi na dużą zmienność ich biodostępności i znaczną liczbę interakcji lekowych z ich udziałem (DDI ang. *drug–drug interactions*) [7], [25].

1.5 Pozakonazol – charakterystyka farmakodynamiczna i farmakokinetyczna

Pozakonazol jest lekiem przeciwgrzybiczym przeznaczonym do stosowania ogólnego. Należy do grupy azoli II generacji. Działanie leków azolowych opiera się na hamowaniu 14- α -demetylasy lanosterolu (CYP51) – enzymu odpowiedzialnego za jeden z kluczowych etapów w biosyntezie ergosterolu, budującego błonę komórkową grzyba. Następstwem zahamowania aktywności enzymu jest gromadzenie w komórce prekursorów ergosterolu, skutkujące uszkodzeniem struktury i funkcji błony komórkowej grzyba. Azole wywierają działanie grzybostatyczne na drożdżaki, a nowe leki azolowe – azole II generacji cechuje również aktywność grzybobójcza wobec grzybów pleśniowych [19], [20], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35], [36], [37].

Na poniższym schemacie zaprezentowano podział azolowych leków przeciwgrzybiczych wraz z przedstawicielami poszczególnych grup:



Rycina 1 Podział azolowych leków przeciwgrzybiczych

1.5.1 Spektrum aktywności mikrobiologicznej pozakonazolu

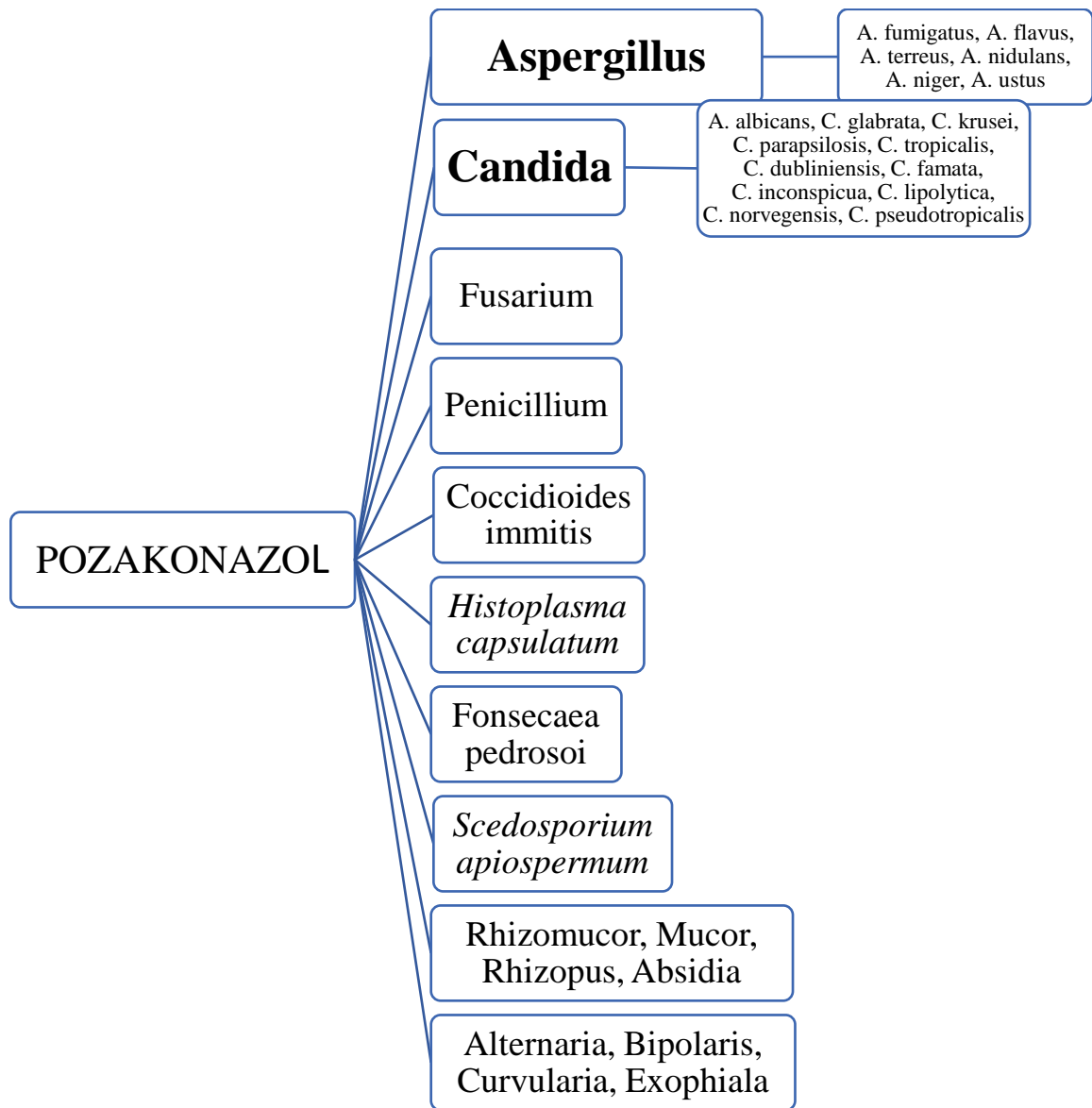
Pozakonazol cechuje się szerokim spektrum aktywności przeciwgrzybiczej. Opierając się na „Podręczniku terapii przeciwdrobnoustrojowej Sanforda” z 2023 roku, charakterystykach produktu leczniczego preparatów pozakonazolu oraz dostępnych publikacjach, określono że pozakonazol obejmuje swoim zakresem działania drożdżaki z rodzaju *Candida* (np. *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*) i *Cryptococcus* (*C. neoformans*), gatunki grzybów pleśniowych z rodzaju *Aspergillus* (np.

A. fumigatusm, *A. flavus*, *A. terreus*), a także inne grzyby chorobotwórcze: *Scedosporium apiospermum*, *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Histoplasma capsulatum*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Absidia*, *Rhizomucor*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Alternaria*, *Bipolaris*, *Curvularia*, *Exophiala*. Niemniej jednak, wobec części rzadziej występujących patogenów działanie pozakonazolu wykazano *in vitro* i nie potwierdzono go dotychczas w warunkach klinicznych. W obrębie gatunków *Candida spp.* mogą występować szczepy naturalnie niewrażliwe na pozakonazol [19], [20], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [36], [38], [39].

Jak dotąd sporadycznie odnotowano przypadki oporności patogenów na azolowe leki przeciwgrzybicze, zwłaszcza azole drugiej generacji, należy jednak spodziewać się narastania tego problemu w przyszłości. Warto zaznaczyć w tym miejscu rolę terapeutycznego monitorowania stężenia leków (TDM ang. *therapeutic drug monitoring*) w ograniczaniu lekooporności drobnoustrojów. Badania pokazują, że w przypadku większości szczepów, które wykazały oporność na azolowe leki przeciwgrzybicze, pozakonazol zachowywał najwyższą skuteczność *in vitro* [38].

Oznaczanie lekowrażliwości drobnoustrojów, w tym grzybów, opiera się o zalecenia Europejskiego Komitetu ds. Oznaczania Lekowrażliwości (EUCAST ang. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*). W Polsce od 2011 r. obowiązują corocznie aktualizowane rekomendacje EUCAST. Podstawowym parametrem umożliwiającym ocenę wrażliwości drobnoustroju na określony lek jest minimalne stężenie hamujące (MIC ang. *minimum inhibitory concentration*). Szczepy z MIC dla pozakonazolu w granicach 0,5 – 1 mg/L nadal mogą być skutecznie leczone przy użyciu pozakonazolu w wyższych stężeniach, przekraczających 3 mg/L, jednak takie wnioski wysunięto na podstawie wyliczeń laboratoryjnych, brakuje potwierdzających je dowodów klinicznych. Obawę budzi ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas leczenia dawkami umożliwiającymi osiągnięcie wysokich stężeń pozakonazolu, chociaż w dotychczasowych badaniach takiej korelacji nie wykazano [38], [40], [41].

Poniższy diagram obrazuje zakres aktywności przeciwgrzybiczej pozakonazolu.



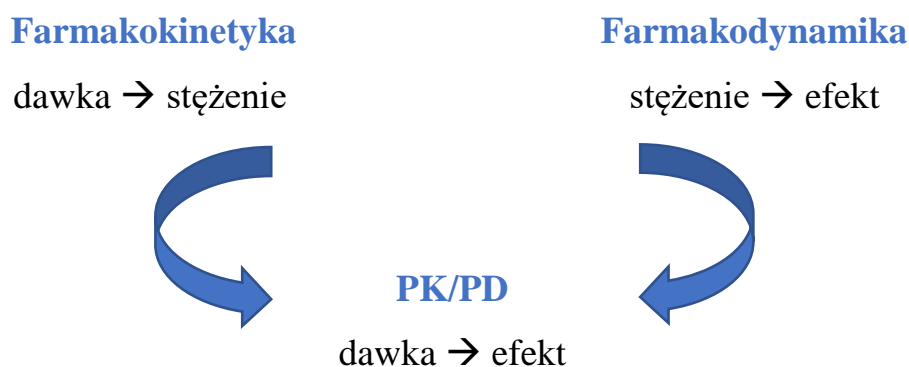
Rycina 2 Aktywność przeciwdrobnoustrojowa pozakonazolu

1.5.2 Farmakokinetyka i farmakodynamika pozakonazolu

1.5.2.1 Wstęp

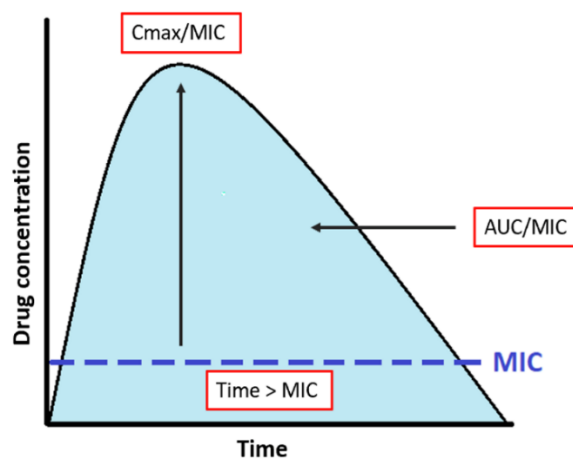
Farmakokinetyka i farmakodynamika to dwie dziedziny farmakologii, opisujące wzajemne relacje substancji leczniczej i organizmu z różnych perspektyw. Farmakokinetyka zajmuje się badaniem losów leku po przyjęciu do ustroju, opisuje zmiany stężenia substancji

leczniczej i jej metabolitów względem czasu. Podstawowe procesy farmakokinetyczne można opisać akronimem LADME: **U**walnianie (ang. *liberation*), **A**bsorpcja (ang. *absorption*), **D**ystrybucja (ang. *distribution*), **M**etabolizm (ang. *metabolism*), **E**liminacja (ang. *elimination*). Z kolei farmakodynamika bada zależność efektów biochemicznych i fizjologicznych od stężenia leku w osoczu oraz czas trwania odpowiedzi klinicznej. Dla oceny skuteczności farmakoterapii najistotniejsza jest zależność między dawką leku a efektem klinicznym – występowaniem działań terapeutycznych i niepożądanych. To kompleksowe podejście do oceny farmakoterapii określane jest jako modelowanie farmakokinetyczno–farmakodynamiczne (ang. *PK/PD modeling*). Łączna analiza parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych pozwala w pełni scharakteryzować substancję leczniczą oraz określić zakres skutecznego i bezpiecznego dawkowania. Poznanie farmakokinetyki i farmakodynamiki leku umożliwia indywidualizację terapii w oparciu o monitorowanie stężenia terapeutycznego w osoczu (TDM ang. *therapeutic drug monitoring*), co jest szczególnie istotne w przypadku substancji o wąskim indeksie terapeutycznym, do których należy pozakonazol. Monitorowanie stężenia terapeutycznego azoli ma na celu zmniejszenie odsetka niepowodzeń terapeutycznych poprzez ocenę ekspozycji na lek. Umożliwia również wgląd w realizację zasad dawkowania (ang. *compliance*), a także zapewnia zwiększenie bezpieczeństwa terapii poprzez ograniczenie występowania zbyt wysokich, potencjalnie toksycznych stężeń substancji leczniczej. Warunkiem koniecznym do osiągnięcia skuteczności klinicznej leczenia przeciwdrobnoustrojowego jest postępowanie mające na celu wypracowanie optymalnego schematu dawkowania substancji leczniczej, która będzie maksymalnie skutecznie zabijać lub unieszkodliwiać patogeny przy minimalnym generowaniu ich oporności i działań niepożądanych [42]. Poniższy schemat ilustruje istotę modelu farmakokinetyczno–farmakodynamicznego.



Rycina 3 Model farmakokinetyczno-farmakodynamiczny PK/PD

Skuteczność terapii przeciwdrobnoustrojowej, w tym również leczenia przeciwgrzybiczego, jest wypadkową dwóch parametrów: wrażliwości drobnoustroju (farmakodynamika) oraz stężenia leku w miejscu toczącego się zakażenia (farmakokinetyka), a tym samym właściwego dawkowania. Pozakonazol, podobnie jak inne triazole, należy do leków, których efekt terapeutyczny zależy od parametru farmakokinetyczno-farmakodynamicznego. Można go wyrazić stosunkiem pola powierzchni pod krzywą zależności zmian stężenia leku w osoczu w ciągu 24 godzin (AUC ang. *area under the curve*) do minimalnego stężenia hamującego (MIC ang. *minimum inhibitory concentration*) tj. AUC₂₄/MIC [38].



Rycina 4 Stosunek pola powierzchni pod krzywą zależności zmian stężenia leku w osoczu w ciągu 24 godzin (AUC – *area under the curve*) do minimalnego stężenia hamującego (MIC - *minimum inhibitory concentration*) tj. AUC₂₄/MIC [43]

Zależność między skutecznością przeciwgrzybiczą pozakonazolu a jego stężeniem osoczkowym w odniesieniu do wrażliwości patogenu (AUC/MIC) została zbadana i potwierdzona w wielu badaniach przedklinicznych na modelach tkankowych oraz z udziałem zwierząt [44], [45], [46]. Przemawiają za nią również wyniki badań klinicznych, które są bardzo istotne, z uwagi na fakt, że modelowania PK/PD przeprowadzonego w warunkach laboratoryjnych nie można wprost przełożyć na sytuację kliniczną. Klinicznie – leczenie przeciwgrzybicze jest procesem dynamicznym, a efekt terapeutyczny zależy nie tylko od ekspozycji na lek i zmieniającego się stężenia substancji leczniczej, ale również od odpowiedzi immunologicznej chorego [42], dlatego efekt prowadzonej terapii jest trudny do przewidzenia. Niemniej jednak badania

kliniczne wskazują na zależność między stężeniem osoczym pozakonazolu a skutecznością postępowania profilaktycznego i terapeutycznego, dlatego w celu prowadzenia optymalnej terapii zalecane jest monitorowanie stężenia terapeutycznego leku w osoczu [17], [47], [48], [49], [50], [51], [52].

Jak wspomniano wcześniej, pozakonazol należy do substancji o wąskim indeksie terapeutycznym. Cechuje się wysoką zmiennością wewnątrz- i międzypersonalną w zakresie biodostępności, co jeszcze wyraźniej zaznacza się u osób chorych w porównaniu z badaniami na zdrowych ochotnikach [47]. Zmienna biodostępność pozakonazolu jest związana z jego charakterystyką farmakokinetyczną, w szczególności wysokim stopniem wiązania z białkami (98 – 99%), dużą objętością dystrybucji (7 – 25l/kg) oraz długim okresem półtrwania (15 – 35h). Biodostępność pozakonazolu zmienia się także w zależności od podaży leku z pokarmem lub bez oraz pod wpływem sytuacji klinicznej w przewodzie pokarmowym (stany zapalne, zaburzenia perystaltyki itp.). Istotną rolę w prowadzeniu terapii z udziałem pozakonazolu odgrywają liczne interakcje lekowe (DDI ang. *drug – drug interactions*) z jego udziałem, których rezultaty mogą być dwukierunkowe – pozakonazol może wpływać na stężenia i efekt kliniczny innych substancji, a inne leki mogą mieć wpływ na ostateczną ekspozycję na pozakonazol. Niełatwe do przewidzenia i skomplikowane zależności wynikające z interakcji lekowych są kolejnym argumentem przemawiającym za prowadzeniem terapii w oparciu o monitorowanie stężenia terapeutycznego w osoczu, aby zapewnić pożądany efekt kliniczny i bezpieczeństwo terapii. Powyższe zalecenia dotyczą nie tylko pozakonazolu, ale także innych leków z grupy azoli – worykonazolu czy itraconazolu [18].

1.5.2.2 Postacie farmaceutyczne pozakonazolu i ich właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne substancji leczniczej zależą w dużej mierze od jej postaci farmaceutycznej. W Polsce są dostępne dwie postacie farmaceutyczne pozakonazolu: zawiesina doustna oraz postać do sporządzenia roztworu do infuzji. Tabletki dojelitowe, wolno uwalniające lek, które oferują stabilniejsze parametry farmakokinetyczne, są jak dotąd niedostępne w Polsce. W tabeli poniżej przedstawiono podstawowe parametry farmakokinetyczne pozakonazolu w zależności od postaci farmaceutycznej leku [19], [27], [38], [39], [53]. Uwagę zwraca zdecydowanie większa objętość dystrybucji przy podaży leku w postaci zawiesiny doustnej oraz dłuższy czas do osiągnięcia stanu równowagi. Stopień wiązania leku z białkami i eliminacja nie zależą od postaci farmaceutycznej substancji.

Parametr farmakokinetyczny	Postać farmaceutyczna pozakonazolu		
	zawiesina doustna	tabletki dojelitowe	roztwór do infuzji
czas niezbędny do osiągnięcia stanu równowagi [dni]	7-10	6	6
objętość dystrybucji (V_d), [L]	1774	394	261
czas niezbędny do osiągnięcia stężenia maksymalnego (T_{max}), [h]	3	4-5	1,5 (na koniec infuzji)
odsetek leku związanego z białkami [%]	98	98	98
czas biologicznego półtrwania ($T_{1/2}$)	35	29	27
wydalanie [%]	KAŁ: 77 MOCZ: 14	KAŁ: 77 MOCZ: 14	KAŁ: 77 MOCZ: 14

Tabela 5 Właściwości farmakokinetyczne pozakonazolu z uwzględnieniem różnych postaci farmaceutycznych leku [54]

1.5.2.3 Charakterystyka farmakokinetyczna etapów „LADME” pozakonazolu

Na każdym z etapów drogi, jaką przechodzi lek po przyjęciu do organizmu, występują zmienne zależne od indywidualnych cech chorego i jego sytuacji klinicznej. Oddziałują one na tempo zachodzących procesów i mogą istotnie modyfikować efekt działania leku, wpływając zarówno na jego skuteczność kliniczną, jak i występowanie działań niepożądanych.



Rycina 5 Etapy procesów farmakokinetycznych leku

Uwolnienie substancji czynnej z leku jest konieczne, by mogła ona zostać wchłonięta do organizmu. Szybkość uwalniania zależy od postaci farmaceutycznej leku oraz szybkości transportu substancji czynnej z miejsca podania do miejsca wchłaniania. Różnice występujące na tym etapie mogą być zamierzone np. w preparatach o opóźnionym uwalnianiu i wynikają m.in. z zastosowania odmiennych substancji pomocniczych. Ten etap będzie zdecydowanie różnił się w przypadku leku podanego drogą dożylną, a doustną. W przypadku pozakonazolu uwalnianie leku i stopień interferencji z czynnikami obecnymi w przewodzie pokarmowym jest inny w przypadku leku w postaci zawiesiny doustnej, a inny przy zastosowaniu tabletek dojelitowych.

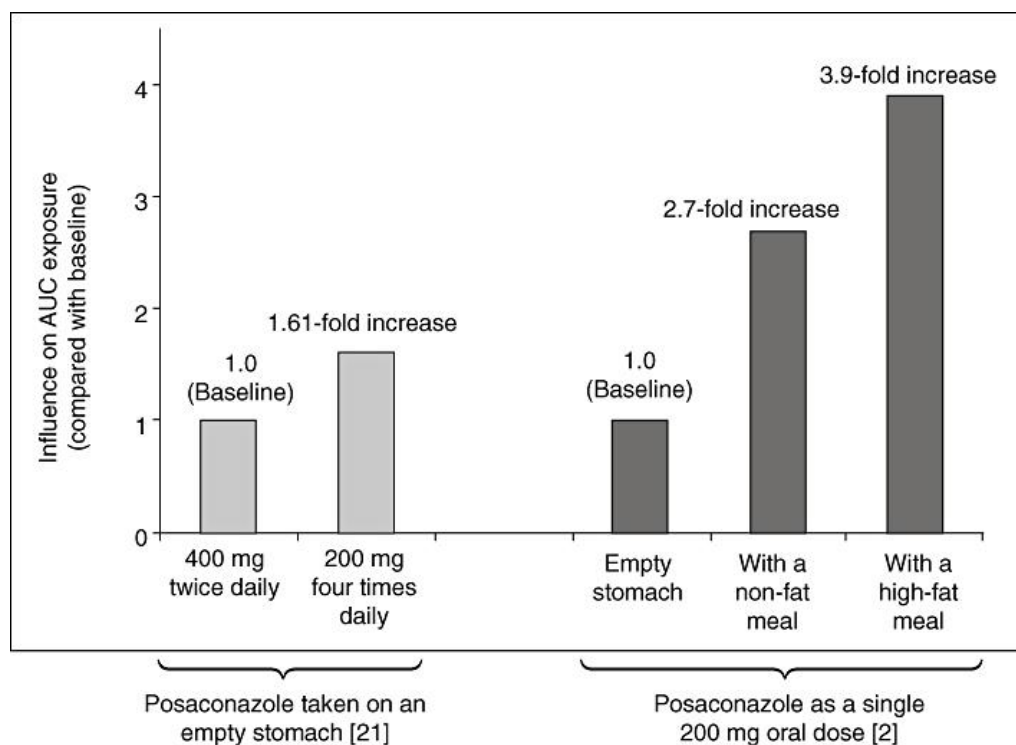
Wchłanianie substancji leczniczej zależy od jej budowy chemicznej i postaci farmaceutycznej, drogi podania oraz indywidualnych cech ustroju pacjenta. Wchłanianie leków podanych drogą doustną może występować w różnych odcinkach przewodu pokarmowego, jest ograniczone istnieniem barier, które wpływają na szybkość i stopień wchłaniania – odczyn pH w przewodzie pokarmowym, skład śluzu, aktywność enzymów trawiennych, zmienność pasażu jelitowego uwarunkowana składem spożywanych posiłków, obecnością stanów chorobowych lub podażą leków. Znaczenie ma wiek chorego, ukrwienie ściany jelit oraz powierzchnia wchłaniania. W przypadku podaży doustnej posiłki istotnie modyfikują profil wchłaniania leków, wpływając na stopień i szybkość wchłaniania, a przez to na skuteczność kliniczną substancji leczniczej. Nie wszystkie farmaceutyki powinny być przyjmowane na czczo. Część substancji wchłania się lepiej w środowisku kwaśnym, inne w zasadowym, część leków jest hydrofilowa, inne w celu optymalizacji wchłaniania wymagają podaży z pokarmem bogatym w tłuszcze. W przypadku pozakonazolu kwestia wpływu pokarmu na parametry farmakokinetyczne leku i ostatecznie jego biodostępność nie została dotąd jasno zdefiniowana, co więcej różni się w zależności od postaci farmaceutycznej. Dla określenia wchłaniania substancji podanych drogą doustną istotne znaczenie ma ocena dwóch parametrów: stałej szybkości wchłaniania (absorpcji) – k_a i biodostępności – F. Średnia biodostępność pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej wynosi około 50% u zdrowych ochotników [55]. AUC dla pozakonazolu w postaci zawiesiny jest 2,6 razy wyższa przy podaży z posiłkiem oraz 4-krotnie wyższa przy podaży z posiłkiem bogatotłuszczowym niż dla podaży na czczo [27]. Pozakonazol wchłania się wolno, w związku z tym tempo pasażu jelitowego ma istotny wpływ na jego wchłanianie. U pacjentów, którzy nie przyjmują pokarmów doustnie, zdecydowaną poprawę wchłaniania pozakonazolu uzyskiwano przy podaży leku z płynnym suplementem odżywczym. Suplement prowadził do wzrostu biodostępności o 129% [38], [56], [57]. Jednak nie wszystkie publikacje prezentują spójne wyniki. Według pracy Iersel i wsp. pomimo tego,

że przyjęcie leku z pokarmem jest związane ze wzrostem stałej szybkości absorpcji, nie ma to istotnego znaczenia klinicznego, gdyż nie zwiększa biodostępności pozakonazolu i nie wpływa na parametry w stanie stacjonarnym [38], [58]. Inne badania pokazują z kolei, że przyjęcie pozakonazolu z pokarmem lub suplementem odżywczym poprawia jego biodostępność poprzez zwiększenie rozpuszczalności lipofilnego leku oraz opóźnienie opróżniania żołądka, a tym samym prowadzi do osiągnięcia wyższych stężeń pozakonazolu w osoczu. Przeciwnie, wyższe pH żołądka, czy wzmożona perystaltyka przewodu pokarmowego obniżają biodostępność pozakonazolu, zmniejszając jego rozpuszczalność i skracając czas ekspozycji żołądkowej na lek. Zbadano również, że podaż pozakonazolu przez sondę nosowo-żołądkową wiąże się z obniżeniem ekspozycji na lek o około 20% w porównaniu z podażą doustną [59], [60], [61], [62]. Jednak w pracy Dolton i wsp. nie wykazano wpływu podaży przez sondę na biodostępność pozakonazolu [63]. W badaniu Döring i wsp. przeprowadzonym na niewielkiej grupie pacjentów pediatrycznych poniżej 12 roku życia po transplantacji komórek krwiotwórczych również wykazano, że średnie stężenie minimalne pozakonazolu było o 33,5–63,6% wyższe u pacjentów, otrzymujących zawiesinę doustną wraz z pokarmem o dużej zawartości tłuszczu (łyżeczką śmietanki do kawy) niż u chorych przyjmujących lek z posiłkiem bez śmietanki lub bez jedzenia [64].

Stosowanie leku z inhibitorami pompy protonowej obniża jego biodostępność o 45%. Podaż z metoklopramidem prowadzi do zmniejszenia biodostępności o 35%. Stany zapalne błon śluzowych, czy biegunka zmniejszają biodostępność pozakonazolu odpowiednio o 58 i 45% w badaniu przeprowadzonym na chorych dorosłych [63].

Pozakonazol w zawiesinie przedstawia zależny od dawki i nasycenia model absorpcji. Według źródeł literaturowych biodostępność pozakonazolu zdecydowanie wzrasta wraz z ilością dawek podzielonych. Podając 800 mg pozakonazolu w dwóch dawkach podzielonych, co 12 godzin uzyskiwano zwiększenie biodostępności o 98%, natomiast przy podaży w czterech dawkach w odstępach 6-godzinnych biodostępność zwiększała się o 220% w porównaniu z podaniem tej samej dawki w jednym podaniu [61], [65], [66]. Badania wykazały również wysycenie absorpcji pozakonazolu przy podaży dawek ponad 800 mg. U pacjentów z gorączką neutropeniczną lub u chorych z oporną inwazyjną grzybicą nie obserwowano dalszego wzrostu stężenia osoczowego pozakonazolu pomimo wzrostu dawkowania z 2 razy 400 mg do 2 razy 600 mg [67], [68], [69]. Na wykresie zapożyczonym z publikacji Lipp, która jest szeroką i wieloaspektową analizą właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych pozakonazolu zilustrowano wpływ ilości dawek podzielonych i przyjmowania leku z posiłkiem na ostateczną ekspozycję chorego na pozakonazol. Wykazano wyraźną poprawę w zakresie

ekspozycji pacjenta na pozakonazol przy wzroście ilości dawek podzielonych i podczas przyjmowania pozakonazolu z posiłkiem bogatotłuszczowym [70].



Wykres 1 Ekspozycja na pozakonazol w zależności od ilości dawek podzielonych i przyjęcia leku z posiłkiem lub bez [70]

Stężenie pozakonazolu jest zależne od stanu klinicznego pacjenta i dotykających go stanów chorobowych. W przypadku podaży leku w postaci zawiesiny doustnej u zdrowych ochotników obserwowano dwu – trzykrotnie wyższe stężenia leku w porównaniu ze stężeniami osiąganymi u pacjentów leczonych z powodu chorób hematologicznych [71]. Wśród pacjentów otrzymujących pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej obserwowano wyższe stężenia u chorych poddanych HSCT niż u pacjentów leczonych z powodu AML/MDS (1,47 vs 0,58 mg/L dla zawiesiny [72], [73]. Zależności tej nie wykazano przy podaży dożylniej (1,56 vs. 1,47 mg/L) [74].

Miarą szybkości procesów uwalniania i absorpcji jest czas niezbędny do osiągnięcia stężenia maksymalnego – jest on najkrótszy w przypadku preparatu podanego dożylnie, osiągany wraz z końcem infuzji [74], [75], [76], [77]. Średni T_{max} przy podaży pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej wynosi 5–6h, mediana 3h u zdrowych ochotników przy podaży z pokarmem, natomiast przy podaży na czczo wynosi 4h [78].

Informacje dotyczące czasu biologicznego półtrwania pozakonazolu różnią się w zależności od źródła: średni okres półtrwania dla pozakonazolu podanego w postaci zawiesiny doustnej wynosi 25,1 – 29,2 h u zdrowych ochotników [78], [79]. Okres półtrwania leku przy podaży w postaci roztworu do infuzji u zdrowych ochotników wykazuje zależność od dawki przy 50 mg wynosi 18,7 h, natomiast dla dawki 200 mg wynosi 23,6h. Przy podaży pojedynczej dawki 250–300 mg dożylnie $T_{1/2}$ jest podobny jak przy podaży doustnej (24,6 – 28,8 h) [77]. Według pracy Li Y i wsp. czas biologicznego półtrwania dla pozakonazolu kształtuje się nieco inaczej w przypadku zawiesiny doustnej (35 h) i podobnie dla roztworu do infuzji (27 h) [80]. Długi okres półtrwania pozakonazolu w stanie stacjonarnym przekłada się na płaski profil farmakokinetyczny i niewielkie różnice między osoczym stężeniem minimalnym (C_{trough}) i maksymalnym (C_{peak}) [7]. Umożliwia to właściwie pobranie krwi w celu oznaczenia stężenia pozakonazolu w osoczu w dowolnym punkcie czasowym w trakcie leczenia.

Dystrybucja jest pojęciem charakteryzującym rozmieszczenie leku w organizmie po wchłonięciu. Objętość dystrybucji to hipotetyczna objętość płynów ustrojowych, do której dociera lek. Na różnice w dystrybucji substancji wpływają cechy organizmu, takie jak stopień ukrwienia narządów, przepuszczalność błon komórkowych, czy różnice pH między tkanką a osoczem. Znaczenie ma zawartość wody w przestrzeni wewnątrzkomórkowej i pozakomórkowej, która zmienia się w zależności od wieku pacjenta. Z drugiej strony dystrybucja leku jest zależna od struktury chemicznej substancji, jej rozpuszczalności i innych cech fizykochemicznych, a także stopnia wiązania z białkami osocza, głównie albuminami.

Pozakonazol, jako substancja lipofilna, charakteryzuje się dużą objętością dystrybucji w zakresie od 5 do 25 litrów (L)/kg masy ciała w związku ze znaczącym rozmieszczeniem leku w przestrzeni pozanaczyniowej i penetracją do przestrzeni pozakomórkowej. W przypadku pozakonazolu objętość dystrybucji także zależy od jego postaci farmaceutycznej i jest najwyższa dla zawiesiny doustnej, najniższa w przypadku roztworu do podaży dożylniej.

Stan stacjonarny osiągnąć jest po 7 – 10 dniach od włączenia leku w przypadku zawiesiny doustnej, po około 6 dniach przy wyborze preparatu w postaci tabletek dojelitowych lub roztworu do infuzji. Maksymalne stężenie osocze pozakonazolu cechuje wysoka zmienność osobnicza, a jej przyczyny nie zostały jak dotąd jasno określone. Nie wykazano związku między płcią, masą i powierzchnią ciała a stężeniem osoczym pozakonazolu [7].

Stopień wiązania leku z białkami nie zależy od jego postaci farmaceutycznej. Pozakonazol silnie wiąże się z białkami osocza, głównie albuminami (w ponad 98%). Wiązanie

z białkami transportującymi może prowadzić do zwiększenia rozpuszczalności substancji, umożliwia transport do tkanek docelowych i zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Na stopień wiązania leku z białkami wpływa m.in. stężenie leku i białek osoczowych, ich wzajemne powinowactwo, a także pH osocza. Stany związane z hipoalbuminemią, takie jak choroby wątroby, nerek czy niedożywienie mogą wpływać na stężenie leku w osoczu. Jest to istotne zwłaszcza dla substancji o wąskim indeksie terapeutycznym i wysokim powinowactwie do białek osocza. Pozakonazol spełnia oba te kryteria. Wahania stężenia albumin mogą prowadzić do zaburzeń dystrybucji, a w konsekwencji do obniżenia skuteczności leczenia lub wystąpienia działań niepożądanych.

W poniższej tabeli przedstawiono współczynniki określające stosunek stężenia pozakonazolu w tkankach lub płynach ustrojowych do stężenia leku w osoczu [38]. Współczynniki te są bardzo zróżnicowane w dostępnej literaturze, nie mniej jednak wyraźnie widać, że pozakonazol kumuluje się w tkankach – płuc, nerek, wątroby czy serca.

Tkanka/ płyn ustrojowy	Stosunek stężenia pozakonazolu w tkance/ płynie ustrojowym do stężenia osoczowego
płyn mózgowo - rdzeniowy	0,0042-0,0087; 0,41-2,37
mózg	0,79-8,0
oko	0,21
płuca	
- komórki pęcherzyków	42,2-42,6
- płyn wysiękający śródbłonki naczyń płucnych	0,66-0,89; 1,00-1,23
- miąższ płuc	0,01-0,89; 2,28-20,0; 3,73
skóra	0,72-1,50
serce	0,29; 4,44-18
wątroba	0,69; 5,87-66,0; 16,7
śledziona	5,27
nerka	0,44; 3,97-32,0; 5,36-6,45
paznokcie paluchów	1,28-2,92

Tabela 6 Współczynniki określające stosunek stężenia pozakonazolu w tkance lub płynie ustrojowym do stężenia pozakonazolu w osoczu [38]

Objętość dystrybucji leku jest modyfikowana przez jego biodostępność, co obserwuje się przy doustnej podaży pozakonazolu i znaczących różnicach w parametrach farmakokinetycznych widocznych międzyosobniczo. W badaniach u zdrowych ochotników objętość dystrybucji pozakonazolu przy podaży doustnej była dwukrotnie wyższa w stosunku

do bezwzględnej objętości dystrybucji określonej dla podaży dożylniej [38], [77]. Chorzy wykazują wyższą objętość dystrybucji w porównaniu z osobami zdrowymi. Modele farmakokinetyczne stworzone dla pacjentów z gorączką neutropeniczną i oporną IFD wykazały zdecydowanie wyższe objętości dystrybucji (2447 L) w porównaniu z objętością dystrybucji u zdrowych ochotników (427 L po posiłku i 1450 L na czczo) [38], [78]. Kolejne badania, opierające się modelowaniu farmakokinetycznym, potwierdziły podobną prawidłowość u pacjentów hematologicznych przyjmujących zawiesinę doustną pozakonazolu. Większa objętość dystrybucji jest związana z ograniczeniem biodostępności przez towarzyszące schorzenia i inne czynniki kliniczne [38], [56], [81], [82], [83]. Pacjenci leczeni z powodu chorób hematoonkologicznych wykazują dużą zmienność międzyosobniczą w zakresie objętości dystrybucji pozakonazolu. Największe wartości bezwzględnej objętości dystrybucji wykazano u pacjentów oddziałów intensywnej terapii ($V_d/F = 5280$ L), co należy wiązać ze zmniejszeniem biodostępności z uwagi na ograniczone wchłanianie leku spowodowane podażą przez sondę nosowo-żołądkową i wzrost dystrybucji do tkanek obwodowych z uwagi na przesiąkanie kapilarne i obrzęki [84].

Gwarancją dobrej penetracji substancji przez barierę krew – mózg jest lipofilność, mała wielkość cząsteczki, forma niezdysonowana i brak związania z białkami osocza. Pozakonazol słabo penetruje do płynu mózgowo-rdzeniowego, a stosunek stężenia leku w płynie mózgowo-rdzeniowym do stężenia w osoczu wynosi poniżej 0,009. Jednak penetracja pozakonazolu do płynu mózgowo-rdzeniowego może wzrastać w stanach zapalnych ośrodkowego układu nerwowego. Literatura prezentuje dwa przypadki pacjentów – jednego z bakteryjnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i drugiego z grzybiczym zakażeniem mózgu, u których stężenie pozakonazolu w płynie mózgowo-rdzeniowym wyniosły odpowiednio 44 i 230% stężenia osoczkowego [85], [86], [87].

Metabolizm to procesy przetwarzania leku w organizmie, zachodzące głównie w wątrobie. Skutkiem reakcji metabolicznych może być zwiększenie rozpuszczalności leku w wodzie i przygotowanie do usunięcia z organizmu drogą nerkową, ale także aktywacja substancji – w przypadku preparatów podanych w postaci proleków. Większość leków jest metabolizowana dwuetapowo. W pierwszej fazie związek ulega przemianom do substancji bardziej polarnej dzięki reakcjom utleniania, redukcji, bądź hydrolizy, głównie przy udziale enzymów cytochromu P450. W drugiej fazie przy udziale transferaz następuje sprzęganie ze związkami endogennymi, acetylacja lub alkilacja, co prowadzi zazwyczaj do powstania związków nieaktywnych, gotowych do wydalania z organizmu. Głównym celem obu faz metabolizmu jest ułatwienie wydalania ksenobiotyków. Szybkość procesów metabolicznych

jest zależna od czynników osobniczych, takich jak wiek, płeć, ale również dotykające pacjenta procesy chorobowe.

Aktywność enzymów wątrobowych, wpływająca na stężenie leków metabolizowanych w reakcjach pierwszej fazy, u dzieci jest wyższa niż u osób dorosłych. Dostępne dane wskazują w większości na różnice w szybkości metabolizmu w zależności od płci. Procesy metaboliczne u mężczyzn zachodzą szybciej m.in. z uwagi na pobudzający wpływ testosteronu na czynność enzymów mikrosomalnych oraz inny profil wydzielania hormonu wzrostu [88], [89], [90], [91]. Dla sprawności i szybkości procesów metabolicznych istotne znaczenie mają indywidualne predyspozycje genetyczne, czyli podział na tzw. szybkie, ultraszybkie i wolne metabolizery. Polimorfizm genetyczny dotyczący enzymów metabolizujących może stanowić przyczynę odmiennych reakcji na leki. Z danych epidemiologicznych wynika, że zdecydowaną większość populacji stanowią tzw. szybki metabolizery, około 1–10% stanowią metabolizery ultraszybki, a wolni metabolizery – to około 1 – 20% populacji rasy białej [92], [93]. Schematy dawkowania oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków opierają się na ocenie u osób stanowiących większość populacji. W przypadku leków o wąskim indeksie terapeutycznym lub wysokiej toksyczności ocena profilu genetycznego pacjenta może być zasadna.

Pozakonazol cechuje się długim okresem półtrwania i nieznacznym stopniem metabolizmu przez izoenzymy cytochromu P450 [38], [80]. Metabolizm pozakonazolu polega głównie na transformacjach drugiej fazy, opierających się na glukuronizacji przez UDP – glukuronylotransferazę – UGT1A4 [94]. Dotyczy to jednak tylko 17% leku, gdyż pozostała część jest eliminowana w postaci niezmienionej [38]. Pozakonazol jest inhibitorem izoenzymów cytochromu P450 (CYP450). Hamuje również działanie błonowego transportera, jakim jest glikoproteina P (P-gP). Z powyższych zależności wynikają rozliczne interakcje międzylekowe z udziałem pozakonazolu, którym poświęcono osobny podrozdział pracy.

Wydalenie leków odbywa się głównie drogą nerkową, stąd dążenie organizmu do uzyskania hydrofilowych metabolitów. Pozostałe drogi eliminacji obejmują wydalanie z żółcią, kałem, śliną, potem lub przez płuca wraz z wydychanym powietrzem [92]. Proces wydalania przez nerki jest regulowany przez stopień ich ukrwienia, odczyn pH moczu, jego objętość, a także stopień związania leku z białkami. Parametrami opisującymi w sposób liczbowy eliminację leków z organizmu są stała szybkości eliminacji, biologiczny okres półtrwania oraz klirens.

Pozakonazol jest wydalany głównie z kałem (77%), w postaci niezmienionej (66%). Przez nerki usuwany jest niewielki odsetek leku (13%), dlatego u pacjentów z łagodnymi

lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie zaobserwowano wpływu na farmakokinetykę pozakonazolu. U chorych z ciężkimi zaburzeniami funkcji nerek wartość AUC pozakonazolu jest zróżnicowana, jednak z uwagi na eliminację leku w większości drogą wątrobową, modyfikacja dawkowania nie jest zalecana.

Ogólnoustrojowy klirens leku można określić jako hipotetyczną objętość dystrybucji, która zostaje oczyszczona z leku w jednostce czasu. Klirens jest zależny od biodostępności substancji i jej objętości dystrybucji, będzie zatem różny w zależności od postaci farmaceutycznej leku i jej drogi podania. W przypadku podaży pozakonazolu w postaci roztworu do infuzji zaobserwowano zmniejszenie klirensu leku wraz z podniesieniem pojedynczej dawki z 50 do 200 mg. Klirens pozostawał natomiast stabilny w zakresie dawek 200 – 300 mg, najpewniej z uwagi na wysycenie układów metabolizujących, co przekładało się na wyższy wzrost biodostępności leku niż wynikałoby to jedynie ze zwiększonego dawkowania [77].

W przypadku podaży leku w postaci zawiesiny doustnej klirens znacząco zmienia się w zależności od chorobowości pacjentów. Przykładowo u chorych z gorączką neutropeniczną lub oporną IFD wartości pozornego klirensu (CL/F – ang. *apparent clearance*) są zdecydowanie wyższe (143 – 283 L/h) niż u chorych z AML/MDS/HSCT bez tych powikłań (42,5 – 67 L/h). Znaczącą rolę odgrywają tu różnice w biodostępności leku. Klirens leku jest wyższy, gdy niższa jest jego biodostępność. W przypadku podaży zawiesiny pozakonazolu klirens leku wzrasta w przypadku wystąpienia biegunki, podaży łącznej z inhibitorami pompy protonowej, fenytoiną czy ryfampicyną [63], [81], [82].

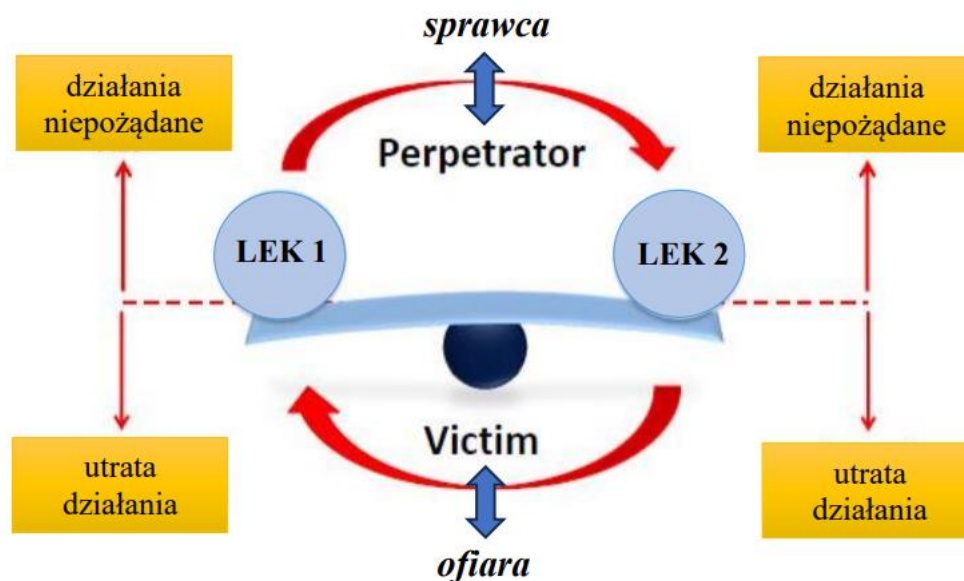
Pozakonazol nie jest usuwany z organizmu podczas hemodializy. Zaburzenia czynności wątroby powodują zwiększenie stężenia leku w surowicy, związane z wydłużeniem okresu półtrwania leku. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby zaobserwowano około 2-krotnie zwiększenie AUC w stanie równowagi.

Dane dotyczące parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych pozakonazolu w odniesieniu do pacjentów pediatrycznych są mocno ograniczone, ponieważ większość badań przeprowadzonych dotąd było na grupie osób dorosłych. W grupie pacjentów w wieku 8 – 17 lat średnie najniższe stężenie pozakonazolu w osoczu jest zbliżone do wartości obserwowanych u pacjentów dorosłych. W literaturze brakuje natomiast wyczerpujących danych farmakokinetycznych dotyczących zastosowania zawiesiny doustnej pozakonazolu u pacjentów poniżej 8 roku życia.

1.5.3 Interakcje lekowe pozakonazolu

Problem występowania interakcji lekowych wśród pediatrycznych pacjentów hematoonkologicznych nie może być traktowany marginalnie. W zależności od źródła częstość występowania DDI wśród tych chorych waha się od niespełna 45% do 74%, dochodząc nawet 83,5% w przypadku pacjentów leczonych ambulatoryjnie. Udział leków przeciwgrzybiczych w interakcjach lekowych u chorych onkologicznych jest szczególnie istotny [10], [18].

Leki zaangażowane w interakcje lekowe można podzielić na dwie grupy: ofiary (ang. *victims*) i sprawcy (ang. *perpetrators*). Ofiary to leki, których metabolizm jest modyfikowany przez wpływ innych substancji. Sprawcy wpływają na przebieg metabolizmu innych medykamentów, co starano się zilustrować na rycinie przygotowanej na wzorze zaczerpniętym z prezentacji internetowej doktora Caplaina [95]. DDI polegają na konkurencji w zakresie procesów absorpcji, dystrybucji, metabolizmu i wydalania. Skutkiem wzajemnych wpływów może być obniżenie efektywności substancji leczniczych albo nasilenie ich działania, w tym także efektów niepożądanych, poprzez wpływ na biodostępność leków i ich stężenie w osoczu.



Rycina 6 Udział leków w interakcjach lekowych jako sprawca i/lub ofiara [95]

Analizując właściwości farmakokinetyczne pozakonazolu, nie sposób pominąć licznych interakcji lekowych z jego udziałem. Pozakonazol ulega metabolizmowi przy udziale UDP – glukuronidazy i wydalaniu z udziałem glikoproteiny P. Promotory (np. ryfampicyna)

i inhibitory (np. werapamil, cyklosporyna A czy makrolidy) powyższych mogą wpływać na stężenie pozakonazolu w osoczu. Z drugiej strony, hamowanie cytochromu CYP3A4 przez pozakonazol skutkuje zwiększoną ekspozycją na równocześnie stosowane leki, będące jego substratami. Niestety, równoczesne stosowanie pozakonazolu i cyklosporyny A czy takrolimusu, które są substratami CYP3A4, jest częsta i niezastąpiona w onkologii dziecięcej. Należy zatem uwzględnić hamujący wpływ pozakonazolu na układ metabolizujący i odpowiednio zmodyfikować dawkowanie powyższych leków immunosupresyjnych. Niemniej jednak, mimo dostosowania dawkowania, rekomenduje się prowadzenie terapii w oparciu o TDM [35], [38]. Potencjał hamujący pozakonazolu w odniesieniu do cytochromu CYP3A4 zależy od jego stężenia, a zatem również od postaci farmaceutycznej leku [38], [96]. Bazy interakcji lekowych często zwracają uwagę na zastosowanie wraz z pozakonazolem leków o potencjale wydłużania odstępu QT. Podaż pozakonazolu z tą grupą substancji, do których należą powszechnie stosowane na oddziałach onkologicznych leki, takie jak trimetoprim/sulfametoksazol czy ondansetron, może zwiększać ryzyko wystąpienia arytmii komorowej typu *torsade de pointes*. Dużym problemem w praktyce klinicznej jest również prowadzenie profilaktyki przeciwgrzybiczej podczas chemioterapii z wykorzystaniem winkrystyny. Łączna podaż pozakonazolu i alkaloidów Vinca, które są substratami glikoproteiny P, prowadzi do wzrostu stężenia leków tej grupy, skutkując zwiększeniem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym toksyczności ze strony przewodu pokarmowego, neuropatii, zaburzeń elektrolitowych czy drgawek [35]. Z tego powodu, takiego połączenia lekowego należy unikać, co wiąże się z koniecznością czasowej zmiany pozakonazolu na inny lek. Szczególną ostrożność należy zachować również, prowadząc terapię pozakonazolem łącznie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi. Takie połączenie może skutkować nasileniem działań niepożądanych opioidów, niosąc za sobą ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu, nadmiernej senności i splątania [18]. Z uwagi na fakt, że pozakonazol jest substratem glikoproteiny P, podaż łączna z jej promotorami (np. ryfabutyna czy fenytoina) skutkuje istotnym obniżeniem ekspozycji na pozakonazol i odwrotnie, inhibitory glikoproteiny P np. cyklosporyna A mogą prowadzić do wzrostu stężenia pozakonazolu w osoczu. Ryfampicyna jako induktor UDP-glukuronidazy może przyczyniać się do zwiększonej eliminacji pozakonazolu przy równoczesnym stosowaniu obu leków [63].

Jak widać na powyższych przykładach zależności między lekami są bardzo złożone, interakcje są często dwukierunkowe, związane z szeregiem konsekwencji, które poprzez efekt farmakokinetyczny mogą mieć istotne skutki kliniczne. Z powyższych zależności wynikają rekomendacje dotyczące stosowania pozakonazolu w podaży łącznej z innymi lekami.

Podsumowanie zaleceń przedstawiono w tabeli, przygotowanej na podstawie publikacji Sandherr i wsp., wybierając leki rzeczywiście stosowane na oddziałach onkologii i hematologii dziecięcej [7], [10].

Interakcje pozakonazolu z innymi lekami	
LEK	Zalecane postępowanie
<i>leki, których stężenie zwiększa się pod wpływem pozakonazolu</i>	
cyklosporyna	redukcja dawki
midazolam	redukcja dawki
sirolimus	przeciwwskazane
takrolimus	redukcja dawki
<i>leki, których stężenie zwiększa się pod wpływem pozakonazolu/ obniżają stężenie pozakonazolu</i>	
fenytoina	unikać łączenia
<i>leki, których stężenie może być zwiększone przez pozakonazol</i>	
amiodaron	monitorowanie
benzodiazepiny	monitorowanie
blokery kanału wapniowego	monitorowanie
kortykosteroidy	monitorowanie
digoksyna	monitorowanie
inhibitory reduktazy HMG-CoA	monitorowanie
irynotekan	monitorowanie
poходne sulfonilomocznika	monitorowanie
alkaloidy Vinca	monitorowanie
<i>leki, które mogą obniżyć stężenie pozakonazolu</i>	
famotydyna	unikać łączenia
omeprazol	unikać łączenia
ranitydyna	unikać łączenia
ryfampicyna	monitorowanie

Tabela 7 Interakcje pozakonazolu z innymi lekami

[7]

W pracy Sienkiewicz-Oleszkiewicz i wsp., dotyczącej interakcji leków przeciwgrzybiczych z powszechnie stosowanymi lekami w grupie pediatrycznych pacjentów

z ostrą białaczką limfoblastyczną, podkreślono, że ocena substancji leczniczych pod kątem potencjalnych DDI jest trudnym zadaniem. Dane dotyczące interakcji różnią się pomiędzy dostępnymi bazami DDI zarówno w zakresie zaleceń odnoszących się do zastosowania danego połączenia lekowego, jak i samej definicji stopnia bezpieczeństwa koadministracji. Publikację przygotowano w oparciu o analizę danych w bazach Drugs.com® i Micromedex®. Warto zwrócić uwagę, że kilka leków (deksametazon, doksorubicyna, inotuzumab ozogamycyny, metronidazol, foskarnet, omeprazol, tramadol, buprenorfina i ondansetron) na podstawie wspomnianych źródeł zakwalifikowano do różnych kategorii – średniego, bądź wysokiego ryzyka przy podaży łącznej z pozakonazolem. Interakcje wysokiego ryzyka, inaczej bardzo istotne, dotyczą połączeń lekowych, których należy unikać, z uwagi na to, że ryzyko interakcji przewyższa korzyści z podaży. Interakcje średniego ryzyka tj. istotne, to takie połączenia lekowe, których należałoby unikać i stosować tylko w wyjątkowych okolicznościach. Podczas łącznej podaży glikokortykosteroidów z pozakonazolem należy liczyć się z wystąpieniem interakcji o średnim stopniu znaczenia klinicznego, podobnie jak przy podaży z chemioterapeutykami takimi jak: metotreksat, tioguanina, doksorubicyna i daunorubicyna, etopozyd, PEG-L-asparaginaza, bortezomib, imatynib. Połączenia o wysokim ryzyku interakcji, których należy unikać to prowadzenie terapii pozakonazolem równoległe z zastosowaniem alkaloidów Vinca czy ruksolitynibu. W publikacji Salamonowicz-Bodzioch i wsp. również równoczesne stosowanie pozakonazolu i opioidów zostało określone, jako niosące bardzo istotne ryzyko interakcji lekowych [10], [18].

Część powyższych interakcji jest powszechnie znana i pomimo tego, że nie zwrócono na nie uwagi w protokołach leczniczych, zasada unikania łącznego podawania alkaloidów Vinca i pozakonazolu jest konsekwentnie przestrzegana na oddziałach onkologicznych. Nie mniej jednak, inne ograniczenia, wynikające z potencjalnych interakcji są mniej oczywiste, a łączna podaż np. analgetyków opioidowych czy ondansetronu z pozakonazolem wydaje się być nieunikniona i jest powszechna w praktyce klinicznej. Co więcej, wprowadzanie do terapii nowych substancji leczniczych rodzi obawy, dotyczące łączenia nowych farmaceutyków z dotychczas stosowanymi lekami. W pracy Maschmeyer i wsp. opisano wyzwania, które mogą pojawić się przy łączeniu pozakonazolu z ibrutynibem, wenetoklaksem, a także wspomnianym wcześniej ruksolitynibem [97].

Niemniej jednak, na podstawie raportu EudraVigilance® z lat 2017-2022, pozakonazol cechuje się niższą liczbą zgłoszonych w czasie leczenia działań niepożądanych, w tym DDI, w porównaniu z innymi lekami przeciwgrzybiczymi jak flukonazol czy worykonazol [98].

Table 2. DDI's share in the total number of ADR notifications in the pediatric population from 2017 to 2022 based on EudraVigilance® reports.

Year	Amphotericin B Formulations/ADR Number for L-AmB		FCZ		VCZ		PCZ		ICZ		ISZ		MYC		CASP	
	N of DDI (Total Serious ADR Number)	%	N of DDI (Total Serious ADR Number)	%	N of DDI (Total Serious ADR Number)	%	N of DDI (Total Serious ADR Number)	%	N of DDI (Total Serious ADR Number)	%	N of DDI (Total Serious ADR Number)	%	N of DDI (Total Serious ADR Number)	%	N of DDI (Total Serious ADR Number)	%
2017	3/2 (126)	2.3/1.5	7 (67)	10.4	19 (144)	13.1	5 (31)	16.1	9 (29)	31.0	0 (5)	0.0	1 (29)	3.4	2 (23)	8.7
2018	3/0 (135)	2.2/0.0	7 (48)	14.6	13 (86)	15.1	4 (24)	16.7	2 (8)	25.0	0 (3)	0.0	0 (20)	0.0	1 (26)	3.8
2019	0/0 (117)	0.0/0.0	4 (46)	8.7	8 (109)	7.3	4 (19)	21.0	2 (13)	15.3	1 (9)	11.1	0 (22)	0.0	1 (26)	3.8
2020	1/1 (97)	1.0/1.0	2 (32)	6.2	7 (72)	9.7	3 (32)	9.3	1 (10)	10.0	0 (12)	0.0	0 (13)	0.0	2 (39)	5.1
2021	2/1 (121)	1.6/0.8	4 (63)	6.3	12 (97)	12.4	7 (34)	20.6	0 (20)	0.0	1 (11)	9.1	0 (21)	0.0	5 (35)	14.2
2022	2/0 (97)	2.1/0.0	7 (61)	11.5	8 (89)	9.0	4 (35)	11.4	2 (6)	33.3	0 (6)	0.0	0 (15)	0.0	3 (29)	10.3

L-AmB—liposomal amphotericin B, FCZ—fluconazole, VCZ—voriconazole, PCZ—posaconazole, ICZ—itraconazole, ISZ—izavuconazole, MYC—micafungin, CASP—caspofungin, DDI—drug-drug interaction, ADR—adverse drug reaction.

Tabela 8 Liczba zgłoszonych działań niepożądanych, w tym DDI, dotycząca leków przeciwgrzybiczych w latach 2017 – 2022 na podstawie raportu EudraVigilance®

[98]

1.6 Wskazania kliniczne dotyczące leczenia z udziałem pozakonazolu i docelowych stężeń osoczowych

Wyniki dostępnych badań klinicznych zdecydowanie przemawiają za wyborem pozakonazolu w ramach leczenia profilaktycznego inwazyjnej grzybicy u pacjentów w immunosupresji. Takie zalecenia opracowała również pediatryczna grupa robocza na Europejskiej Konferencji Dotyczącej Zakażeń w Białaczce (ECIL ang. *European Conference on Infections in Leukaemia*) w 2011 (ECIL-4), które następnie zostały zmodyfikowane w roku 2020 (ECIL-8) [17]. Ullmann i wsp. porównali skuteczność pozakonazolu i flukonazolu u pacjentów poddanych intensywnemu leczeniu immunosupresyjnym z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. O ile różnica w częstości występowania udowodnionej lub możliwej (ang. *proven* / ang. *probable*) grzybicy nie osiągnęła istotności statystycznej, odnotowano znaczącą redukcję przypadków inwazyjnej aspergilozy w grupie pacjentów otrzymujących pozakonazol. Co więcej, terapia pozakonazolem skutkowała mniejszym odsetkiem zgonów z powodu inwazyjnego zakażenia grzybiczego – 1%, w porównaniu z 4% śmiertelnością przy stosowaniu flukonazolu [73]. Kolejne badanie, w którym porównywano profilaktykę pozakonazolem z profilaktyką opartą o inne leki azolowe (flukonazol lub itrakonazol) wykazało, że pozakonazol zmniejsza częstość występowania IFI z 8% do 2%, zapewniając efektywną profilaktykę aspergilozy [72]. Według aktualnych zaleceń zastosowanie flukonazolu powinno ograniczyć się do terapii deeskalacyjnej w celu zapobieżenia selekcji szczepów opornych, a profilaktyka pierwotna IFI w grupie pacjentów wysokiego ryzyka musi swoim działaniem obejmować grzyby pleśniowe [18], [99].

W badaniach udowodniono także skuteczność pozakonazolu i jego przewagę nad innymi lekami przeciwgrzybiczymi w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych. W pracy van Burik i wsp. wykazano 60% skuteczność pozakonazolu, biorąc pod uwagę częściową lub pełną odpowiedź na leczenie u pacjentów z oporną postacią IFD, którzy nie odpowiedzieli na dotychczasową terapię lub u których rozwinęła się nietolerancja innych leków przeciwgrzybiczych [100]. W kolejnej pracy opisano 42% skuteczność pozakonazolu w leczeniu opornej, inwazyjnej aspergilozy, wykazując korelację między stężeniem osoczym pozakonazolu i efektem terapeutycznym. Odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 25% w grupie pacjentów z najniższymi stężeniami pozakonazolu, podczas gdy w grupie chorych z najwyższym stężeniem pozakonazolu odpowiedź kliniczną uzyskano u 75% pacjentów [101].

Warto również raz jeszcze podkreślić korzystne statystyki dotyczące niższej częstości występowania działań niepożądanych w przypadku pozakonazolu w porównaniu z innymi azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi.

Jak omówiono wcześniej, pozakonazol cechuje się dużą zmiennością osobniczą w zakresie biodostępności i innych parametrów farmakokinetycznych, bierze udział w licznych interakcjach lekowych, a przy tym ma wąski indeks terapeutyczny. Z tych powodów, w celu zapewnienia optymalnego efektu klinicznego, ECIL zaleca prowadzenie terapii profilaktycznej pozakonazolem u dzieci w oparciu o monitorowanie stężenia terapeutycznego leku w osoczu [17].

Długi okres półtrwania pozakonazolu przekłada się na płaski profil farmakokinetyczny w stanie stacjonarnym i niewielkie różnice między osoczym stężeniem minimalnym (C_{trough}) i maksymalnym (C_{peak}) [7]. Stężenie minimalne pozakonazolu dobrze koreluje ze stężeniem średnim oraz z AUC_{0-24} , stąd może być stosowane w prowadzeniu TDM w praktyce klinicznej [76], [102].

Optymalne stężenie pozakonazolu w osoczu nie zostało jednak, jak dotąd jasno określone, zwłaszcza w odniesieniu do pacjentów pediatrycznych [51], [103]. Według większości źródeł rekomendowane stężenie w profilaktyce pierwotnej powinno wynosić powyżej 0,5 – 0,7 mg/L, natomiast w profilaktyce wtórnej rekomendowane są stężenia powyżej 0,7 mg/L [20], [51], [104], [105], [106], [107]. Wykazano, że stężenia $> 1,25$ mg/L są związane z 75% odsetkiem odpowiedzi klinicznej u pacjentów z inwazyjną aspergilozą i innymi zakażeniami grzybiczymi [101], choć niektóre prace np. rekomendacje 2017 ESCMID-ECMM-ERS, dotyczące leczenia aspergilozy, wskazują na skuteczność już niższych stężeń na poziomie 1,0 mg/L [108]. Stąd, pożądane stężenia w przypadku postępowania leczniczego powinny wynosić $> 1,0$ mg/L, a w terapii ratującej życie $> 1,25$ mg/L.

Uważa się, że stężenia powyżej 3 mg/L mogą wiązać się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Dane dotyczące farmakokinetyki pozakonazolu wciąż są ograniczone, a informacje próbuje się przenosić z badań dotyczących innych azoli. Jeśli oprzemy ocenę ryzyka wystąpienia działań niepożądanych na danych pochodzących z badań dotyczących worykonazolu, stężenia powyżej 6 mg/L powinny być uznawane za toksyczne [20].

1.7 Działania niepożądane i toksyczności związane ze stosowaniem pozakonazolu

Jak dotąd nie ustalono ostatecznie zależności między stężeniem osoczym pozakonazolu a wystąpieniem działań niepożądanych związanych z leczeniem [51], [76].

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych podczas leczenia pozakonazolem należą dolegliwości żołądkowo – jelitowe, takie jak biegunki, nudności, wymioty oraz związana z nimi hipokaliemia, a także gorączka [76], [109], [110]. Powyższe powikłania nie sprawiają większych trudności klinicznych, obawy budzą natomiast działania niepożądane związane z hepatotoksycznością i kardiotoxycznością pozakonazolu.

Azolowe leki przeciwgrzybicze wpływają na wątrobę i jej funkcję. W czasie terapii najczęściej obserwuje się łagodny wzrost aktywności enzymów wątrobowych, który odnotowuje się u około 1 – 3% pacjentów w trakcie przyjmowania zawiesiny doustnej pozakonazolu. Nieprawidłowości dotyczące parametrów wątrobowych są z reguły przemijające i odwracalne [55], [72], [109], [111]. Poważne powikłania wątrobowe, takie jak niewydolność wątroby czy uszkodzenie komórki wątrobowej, zdarzają się bardzo rzadko (< 1%) [72], [109]. Interesujące, że częstość występowania nieprawidłowych wyników prób wątrobowych związana z leczeniem pozakonazolem w postaci tabletek o opóźnionym uwalnianiu czy roztworu do infuzji wynosiła <2%, a więc porównywalnie do grupy chorych otrzymujących zawiesinę doustną, jednak przy znacząco wyższych stężeniach osoczowych pozakonazolu [74], [76]. Według pracy Jung i wsp. przejście z leczenia pozakonazolem w postaci zawiesiny doustnej na podaż leku w postaci tabletek o opóźnionym uwalnianiu prowadzi do znacznego, ponad dwukrotnego wzrostu stężenia pozakonazolu, bez zwiększania jego hepatotoksyczności [112]. Opublikowane dotąd badania nie wykazały związku między stężeniem pozakonazolu a wystąpieniem hepatotoksyczności [40], [113], choć w pracy Tverdek i wsp. wykazano, analizując 343 pacjentów hematologicznych otrzymujących pozakonazol w postaci tabletek o opóźnionym uwalnianiu lub w postaci roztworu do infuzji, że stężenia powyżej 1,83 mg/L wiążą się wystąpieniem hepatotoksyczności 3 lub 4 stopnia przy użyciu metody modelu *drzew klasyfikacyjnych i regresyjnych* (ang. *Classification and Regression Trees – C&RT*). Zależności takiej nie wykazano jednak, używając metody regresji logistycznej [114]. Przy długotrwałej podaży u pacjentów leczonych z powodu odpornej IFD wykazano bezpieczeństwo pozakonazolu z rzadko występującą hepatotoksycznością [115]. Najnowsze doniesienia, przedstawione w pracy Jia i wsp., wydają się nieco alarmujące, gdyż prawie u 23% badanych pacjentów (24/105) rozpoznano cechy hepatotoksyczności podczas podaży pozakonazolu.

Z drugiej strony, jedynie u 3 pacjentów przerwano podaż pozakonazolu z tego powodu. Nie wykazano także zależności między stężeniem pozakonazolu a wystąpieniem hepatotoksyczności [116]. W celu prowadzenia bezpiecznej terapii zalecane jest jednak monitorowanie stężenia pozakonazolu w osoczu, ocena kliniczna pacjenta, kontrola parametrów wątrobowych, a w przypadku wykładników rozpoczynającej się hepatotoksyczności odpowiednia modyfikacja dawkowania, zmiana leku na inny lub przerwanie leczenia przeciwgrzybiczego [55].

Kardiotoksyczność jest kolejnym typowym działaniem niepożądanym leków azolowych. Wiadomo, że leczenie pozakonazolem jest związane z wydłużeniem odstępu QT, co może skutkować wystąpieniem zaburzeń rytmu np. częstoskurczu komorowego typ *torsade de pointes*. Wydłużenie odstępu QT obserwowano u 4% z 304 pacjentów z neutropenią, otrzymujących zawiesinę doustną pozakonazolu, a zaburzenia rytmu jedynie u mniej niż 1% chorych [72]. Podobnego efektu nie obserwowano u zdrowych ochotników. Co ciekawe, nie udowodniono podwyższonego ryzyka kardiotoksyczności u pacjentów hematologicznych, otrzymujących pozakonazol w postaci tabletek o opóźnionym uwalnianiu lub w postaci roztworu do infuzji, paradoksalnie ryzyko wydłużenia odstępu QT było u tych chorych niższe < 1% [76]. Ryzyko kardiotoksyczności może wzrastać w przypadku łącznej podaży pozakonazolu z lekami będącymi substratami CYP3A4 [114]. Nie zaleca się łączenia pozakonazolu z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT. W onkologii istotne znaczenie z uwagi na ryzyko wystąpienia powikłań kardiologicznych, związanych z wydłużeniem odstępu QT może mieć równoczesna podaż pozakonazolu z trimetoprimem/sulfametoksazolem, ciprofloksacyną czy ondansetronem, dlatego zaleca się unikanie takich połączeń lekowych [10], [117], [118], [119]. Pozakonazol nie jest również wskazany u chorych ze schorzeniami, które predysponują do występowania zaburzeń rytmu jak kardiomiopatie czy zespół wydłużonego QT. W trakcie terapii pozakonazolem zalecane jest utrzymywanie stabilnych stężeń elektrolitów w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu.

Nie opisano dotąd jednak zależności między stężeniem pozakonazolu a wystąpieniem kardiotoksyczności [41].

1.8 Wskazania rejestracyjne i refundacyjne dla pozakonazolu

W chwili rozpoczynania prezentowanych badań nad oceną terapii pozakonazolem w oparciu o oznaczenia stężeń osoczowych leku u dzieci, pozakonazol był zarejestrowany wyłącznie u osób dorosłych. Przez lata pozakonazol u dzieci stosowano „*off-label*”, poza wskazaniami rejestracyjnymi, bez ściśle określonych rekomendacji dotyczących dawkowania dla pacjentów pediatrycznych. Takie postępowanie było związane z jednej strony z brakiem rejestracji pozakonazolu u dzieci, a z drugiej ze wskazaniem go w rekomendacjach polskich i europejskich towarzystw naukowych jako optymalnego leku w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pediatrycznych pacjentów hematoonkologicznych z wysokim ryzykiem rozwoju IFI. Znalazło to również przełożenie w polskich zapisach refundacyjnych dla pacjentów poniżej 18 roku życia [17], [18], [120].

W ciągu ostatnich lat (2021 – 2023), w miarę postępu badań nad oceną właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamiki leku u dzieci, wraz z wprowadzeniem nowych postaci farmaceutycznych, pozakonazol uzyskał rejestrację również w grupie pacjentów poniżej 18 roku życia. Charakterystyka Produktu Leczniczego jednego z preparatów pozakonazolu (*Posaconazole Stada*) informuje o dostępności dwóch preparatów pozakonazolu zarejestrowanych u dzieci powyżej dwóch lat o masie ciała powyżej 40 kg – tj. tabletek dojelitowych i proszku wraz z rozpuszczalnikiem do sporządzenia zawiesiny, jednak oba preparaty są jak dotąd niedostępne w Polsce [30]. Co więcej, spełnienie obu warunków zastosowania pozakonazolu według wskazań rejestracyjnych (wiek i masa ciała pacjenta) byłoby możliwe dopiero u dzieci starszych.

W związku z niedostępnością na polskim rynku nowych postaci farmaceutycznych pozakonazolu, w warunkach klinicznych zastosowanie mają nadal preparaty zawiesiny doustnej pozakonazolu. Na rynku dostępnych jest kilka preparatów generycznych, które jednak są zarejestrowane jedynie u pacjentów dorosłych, a Charakterystyki Produktów Leczniczych nie podają zaleceń dotyczących dawkowania leku u dzieci.

Dostępny jest również roztwór pozakonazolu przeznaczony do podania drogą infuzji dożylną, który według Charakterystyki Produktu Leczniczego, jest przeznaczony do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 2 lat [53].

Podsumowując, dane rejestracyjne zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych preparatów pozakonazolu, lek jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń grzybiczych:

- inwazyjna aspergiloza oporna na amfoterycynę B lub itrakonazol
 - fuzarioza oporna na amfoterycynę B
 - chromoblastomikoza i grzybniaak odporne na itrakonazol
 - kokcydiodomikoza oporna na amfoterycynę B, itrakonazol lub flukonazol
 - kandydoza jamy ustnej i gardła – jako terapia pierwszego rzutu u pacjentów z ciężką postacią choroby lub u pacjentów o obniżonej odporności, u których przewiduje się słabą odpowiedź na leczenie miejscowe.
- } lub w przypadku nietolerancji tych leków

Pozakonazol jest również wskazany w zapobieganiu inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u następujących pacjentów:

- z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym, którzy otrzymują chemioterapię w celu indukcji remisji i mogą w związku z tym mieć długotrwałą neutropenię oraz duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych
- po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Z uwagi na zapisy refundacyjne Narodowego Funduszu Zdrowia – refundacja dla chorych poniżej 18 roku życia – pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej jest „off-label” powszechnie stosowany w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pediatrycznych pacjentów hematoonkologicznych, w tym u dzieci poddawanych procedurze przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

Podsumowanie zapisów refundacyjnych przedstawiono poniżej:

Wskazania refundacyjne pozakonazolu (zgodne z rejestracją produktu leczniczego oraz pozarejestrowane):

1. Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu szpiku (HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.
2. Zespół mielodysplastyczny (MDS) u dzieci poniżej 18 roku życia przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych.
3. Przewlekła choroba ziarniniakowa, charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych.

4. Wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza u pacjentów poniżej 18 roku życia:
- po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego
 - z ostrą białaczką limfoblastyczną do czasu zakończenia chemioterapii
 - z chłoniakiem złośliwym do czasu zakończenia chemioterapii
 - z nowotworem litym do czasu zakończenia chemioterapii [120].

1.9 Dane literaturowe dotyczące dawkowania pozakonazolu

Dawkowanie pozakonazolu podawanego doustnie u pacjentów dorosłych wygląda następująco: 200 mg (5 ml) 3 ×/d. W schemacie terapeutycznym dla opornych postaci IFI lub pacjentów nietolerujących wcześniejszych linii leczenia rekomendowane są dawki 400 mg dwa razy na dobę lub 200 mg 4 razy dziennie. W przypadku tabletek o opóźnionym uwalnianiu i roztworu do infuzji rekomendowane jest podanie dawki nasycającej 2 x 300 mg pierwszego dnia, następnie raz dziennie 300 mg [38].

W Charakterystyce Produktu Leczniczego pozakonazolu w postaci roztworu do infuzji, dawkowanie leku ze wskazań leczniczych i w profilaktyce u dzieci między 2 a 18 rokiem życia określono następującym schematem: w 1. dobie terapii dawka nasycająca tj. 2 x 6 mg/kg mc. (maks. 300 mg), od 2. doby terapii 6 mg/kg mc. (maks. 300 mg) w pojedynczej dawce dobowej.

Na oddziałach onkologii i hematologii dziecięcej w Polsce w postępowaniu profilaktycznym u dzieci z grupy wysokiego ryzyka rozwoju IFI powszechnie stosowana jest zawiesina doustna pozakonazolu. Najczęściej stosowanym schematem leczenia jest dawkowanie oparte o holenderski algorytm według Welzen i wsp., w którym dawka leku jest zależna od masy ciała pacjenta. Lek podaje się w dwóch dawkach podzielonych. Model dawkowania zaprezentowano w tabeli poniżej [107].

Dawkowanie pozakonazolu u dzieci wg Welzen		
masa ciała	dawka w mg	dawka w ml
10-14 kg	2 x 120 mg	2 x 3 ml
15-19 kg	2 x 160 mg	2 x 4 ml
20-24 kg	2 x 200 mg	2 x 5 ml
25-29 kg	2 x 220 mg	2 x 5,5 ml
30-34 kg	2 x 260 mg	2 x 6,5 ml
35-39 kg	2 x 280 mg	2 x 7 ml
≥40 kg	2 x 300 mg	2 x 7,5 ml

Tabela 9 Dawkowanie pozakonazolu wg Welzen

[107]

Innym sposobem dawkowania proponowanym u dzieci w wieku od 1 miesiąca życia do 12 roku życia jest podawanie leku w postaci zawiesiny doustnej w dawce 6 mg/kg trzy razy dziennie [18], [121]. Pierwszy schemat dawkowania zapewnia wyższą dawkę dobową u pacjentów z masą ciała poniżej 25 kg. U pacjentów z wyższą masą ciała wyższą dawkę pozwala osiągnąć drugi schemat. Porównanie obu schematów dawkowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Zestawienie dawkowania wg Welzen i Arietta (3x6mg/kg)		
masa ciała	dawka dobową wg Welzen	dawka dobową wg Arietta
10 kg	240 mg	180 mg
15 kg	320 mg	270 mg
20 kg	400 mg	360 mg
25 kg	420 mg	450 mg
30 kg	520 mg	540 mg
35 kg	560 mg	630 mg
40 kg	600 mg	720 mg

Tabela 10 Porównanie schematów dawkowania pozakonazolu wg Welzen i Arietta

1.10 Podsumowanie teoretycznej części rozprawy

Na stężenie leku w osoczu wpływa szereg uwarunkowań zależnych od organizmu chorego oraz wynikających z jego sytuacji klinicznej. Przebieg procesów metabolicznych jest również uwarunkowany polimorfizmem genów kodujących enzymy metabolizujące leki i białka receptorowe. Znaczenie ma wiek chorego i zależna od niego dojrzałość układów fizjologicznych. Przebieg procesów farmakokinetycznych i farmakodynamika leku zmieniają się w zależności od stanu klinicznego pacjenta, profilu jego chorobowości oraz pod wpływem innych substancji wykorzystywanych równolegle w procesie leczenia. Modelowanie farmakokinetyczno – farmakodynamiczne prowadzi do lepszego zrozumienia działania leków i jest podstawą w ustalaniu optymalnego dawkowania substancji leczniczej. Dotychczasowe prace dotyczące pozakonazolu były w większości prowadzone na populacji osób dorosłych, a ich wyników nie można wprost odnieść do pacjentów pediatrycznych. Ocenę parametrów farmakokinetycznych pozakonazolu u dzieci prowadzono dla podaży leku w postaci zawiesiny doustnej u pacjentów w wieku od 8 do 17 lat w ramach badań rejestracyjnych. Średnie najniższe stężenia obserwowane u dzieci (0,776 mg/L) były zbliżone do wartości odnotowanych u pacjentów dorosłych w wieku od 18 do 64 lat (0,817 mg/L). Badanie przeprowadzono jednak na nielicznej grupie chorych – 12 pacjentów [27]. Dane dotyczące leczenia pacjentów pediatrycznych pozakonazolem w postaci zawiesiny doustnej są nadal mocno ograniczone, badania dotyczące pacjentów pediatrycznych prezentowane w nielicznych publikacjach są w większości jednośrodkowe, przeprowadzone na stosunkowo małej grupie pacjentów [116]. Brakuje zwłaszcza informacji dotyczących dzieci najmłodszych, poniżej 8 roku życia. Jak dotąd nie zidentyfikowano jednak niepokojących sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania pozakonazolu w populacji pacjentów pediatrycznych.

Kolejną część pracy poświęcono ocenie bezpieczeństwa i skuteczności terapii pozakonazolem w profilaktyce inwazyjnej grzybicy u dzieci poddanych intensywnej chemioterapii i/lub przeszczepieniu komórek hematopoetycznych w oparciu o badania stężenia leku w osoczu. Projekt podzielono na dwie części. W pierwszej – oznaczano pełne profile farmakokinetyczne pozakonazolu. W drugiej – dążono do skutecznej modyfikacji dawkowania w oparciu o monitorowanie stężenia leku w osoczu u chorych, u których dotychczas stosowane leczenie okazało się nieoptymalne. Badania pozwoliły zidentyfikować najczęstsze problemy

związane z profilaktyczną terapią pozakonazolem. Analiza uzyskanych wyników może zapoczątkować dyskusję odnośnie zaleceń dotyczących modyfikacji profilaktyki IFI u dzieci, leczonych ze wskazań hematoonkologicznych, w oparciu o wyniki oznaczeń w ramach TDM oraz w zależności od aktualnej sytuacji klinicznej pacjenta.

2 Część doświadczalna

2.1 Wstęp

Projekt zrealizowano w latach 2020 – 2023 w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. Badanie uzyskało aprobatę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu – zgoda nr KB – 604/2020 z dnia 28.09.2020 roku.

Projekt podzielono na dwa etapy. W pierwszej fazie badania analizowano pełne profile farmakokinetyczne pozakonazolu, pobierając od pacjentów próbki krwi w kilku punktach czasowych od podania leku. W drugiej części pracy stężenie pozakonazolu oznaczano w jednym punkcie czasowym – tuż przed podaniem porannej dawki leku, oznaczając stężenie minimalne (C_{trough}), a następnie odpowiednio modyfikowano dawkę leku, dążąc do uzyskania optymalnego stężenia w oznaczeniu kontrolnym.

Oznaczenia wykonywała spółka celowa MonitLab™, która uzyskała finansowanie na opracowanie metody oznaczania pozakonazolu w osoczu z grantu Narodowego Centrum Badań i Rozwoju (NCBiR).

Realizacja projektu była możliwa dzięki finansowaniu z grantu Fundacji „Na Ratunek Dzieciom z Chorobą Nowotworową” na podstawie umowy z Uniwersytetem Medycznym we Wrocławiu nr B/01/11/2020 z dnia 02.11.2020 roku.

2.2 Cele pracy i hipotezy badawcze

Nadrzędnym celem projektu była poprawa skuteczności i bezpieczeństwa profilaktyki przeciwgrzybiczej pozakonazolem u pediatrycznych pacjentów leczonych ze wskazań hematoonkologicznych poprzez zastosowanie terapeutycznego monitorowania stężenia leku w osoczu w codziennej praktyce klinicznej.

SZCZEGÓŁOWE CELE BADANIA:

Część I

- 1) Wyznaczenie profili farmakokinetycznych pozakonazolu u pacjentów przyjmujących lek w postaci zawiesiny doustnej lub roztworu do infuzji dożylniej. Analiza wybranych parametrów farmakokinetycznych.
- 2) Ocena osiągania przez chorych stężeń terapeutycznych oraz częstości występowania stężeń leku spoza zakresu referencyjnego – zbyt wysokich, potencjalnie toksycznych oraz subterapeutycznych.
- 3) Ocena wpływu określonych czynników na stężenie osoczowe pozakonazolu
 - wiek i płeć
 - rozpoznanie, choroba onkologiczna czy nieonkologiczna
 - leczenie obejmujące przeszczepienie komórek hematopoetycznych lub nie
 - droga/sposób żywienia pacjenta (doustna vs parenteralna)
 - stężenie albumin w osoczu
 - stany chorobowe przewodu pokarmowego (zapalenie, biegunka, wymioty).
- 4) Ocena wpływu stężeń spoza zakresu referencyjnego na wystąpienie działań niepożądanych – niepowodzenie terapii – wystąpienie grzybicy lub powikłań toksycznych związanych z podażą pozakonazolu.

Część II

- 1) Ocena stężenia pozakonazolu w osoczu w jednym punkcie czasowym, jako monitorowanie stężenia terapeutycznego leku w osoczu. Analiza częstości występowania stężeń prawidłowych, zbyt niskich i zbyt wysokich.
- 2) Podjęcie próby modyfikacji dawki pozakonazolu w przypadku uzyskania stężeń spoza zakresu terapeutycznego.

3) Ocena wpływu podjętej interwencji na uzyskane stężenie leku w osoczu – ocena skuteczności modyfikacji i ilości koniecznych modyfikacji do osiągnięcia terapeutycznego stężenia pozakonazolu w osoczu.

Podobnie jak w części pierwszej:

- 4) Ocena wpływu określonych czynników na stężenie osoczowe pozakonazolu
- wiek i płeć
 - rozpoznanie, choroba onkologiczna czy nieonkologiczna
 - leczenie obejmujące przeszczepienie komórek hematopoetycznych lub nie
 - droga/sposób żywienia pacjenta (doustna vs parenteralna)
 - stężenie albumin w osoczu
 - stany chorobowe przewodu pokarmowego (zapalenie, biegunka, wymioty).
- 5) Ocena wpływu stężeń spoza zakresu referencyjnego na wystąpienie działań niepożądanych
- niepowodzenie terapii – wystąpienie grzybicy lub powikłań toksycznych związanych z podażą pozakonazolu.

Wspólna dla obu części analiza potencjalnych interakcji lekowych z udziałem pozakonazolu i wpływ polipragmazji na wyniki prowadzonej profilaktyki przeciwgrzybiczej.

Cele końcowe:

- 1) Wprowadzenie oznaczania stężenia pozakonazolu w osoczu do codziennej praktyki w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu – terapia w oparciu o monitorowanie stężenia terapeutycznego leku.
- 2) Propozycja zaleceń dotyczących prowadzenia profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych w zależności od stężenia osoczowego pozakonazolu i sytuacji klinicznej pacjenta.

W ramach projektu postawiono następujące hipotezy badawcze:

- 1) Stężenie pozakonazolu jest stabilne w stanie stacjonarnym, stąd stężenie leku pobrane w jednym punkcie czasowym (w badaniu tuż przed podaniem kolejnej dawki leku) dobrze odzwierciedla ekspozycję na lek w całym przedziale czasowym od dawki do dawki.
- 2) U pacjentów, u których odnotowano stężenie pozakonazolu niższe od zalecanego zakresu wartości referencyjnych wzrasta prawdopodobieństwo rozwoju inwazyjnego zakażenia grzybiczego.

- 3) U chorych, u których stężenia pozakonazolu są zbyt wysokie mogą wystąpić działania niepożądane i toksyczności związane z leczeniem.
- 4) Płeć może mieć wpływ na stężenia osoczowe pozakonazolu.
- 5) Stężenia pozakonazolu w osoczu zależą od wieku pacjenta – u młodszych dzieci częściej występują stężenia spoza zakresu referencyjnego.
- 6) Rodzaj rozpoznania, choroba onkologiczna lub nieonkologiczna, a także rodzaj zastosowanej terapii np. transplantacja komórek krwiotwórczych wpływają na osoczowe stężenie pozakonazolu – pacjenci onkologiczni mają wyższe ryzyko wystąpienia stężeń nieprawidłowych, podobnie jak chorzy poddani HSCT.
- 7) Osoczowe stężenia pozakonazolu są zależne od sposobu żywienia chorego (droga doustna vs żywienie pozajelitowe) – u pacjentów otrzymujących całkowite żywienie pozajelitowe częściej odnotowuje się stężenia pozakonazolu poniżej zakresu referencyjnego.
- 8) Choroby przewodu pokarmowego, takie jak: choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi z zajęciem jelit lub biegunka o innej etiologii, czy wymioty, a także stan zapalny przewodu pokarmowego (mucositis) są związane z występowaniem zbyt niskich stężeń pozakonazolu.
- 9) Hipoalbuminemia predysponuje do występowania niewystarczającego stężenia pozakonazolu w osoczu.
- 10) Podaż innych substancji leczniczych w trakcie terapii pozakonazolem ma istotny wpływ na stężenie pozakonazolu w osoczu.
 - Przyjmowanie inhibitorów pompy protonowej jest związane z osiągnięciem niższych stężeń osoczowych pozakonazolu.
 - Równoległe stosowanie cyklosporyny i pozakonazolu wiąże się z występowaniem nieprawidłowych stężeń pozakonazolu.
- 11) Polipragmazja zwiększa prawdopodobieństwo występowania stężenia pozakonazolu spoza zakresu terapeutycznego.
- 12) Modyfikacja dawkowania pozakonazolu, polegająca na zwiększeniu lub zmniejszeniu stosowanej dotychczas dawki o około 30% zapewni optymalizację stężenia leku w osoczu.

2.3 Materiały i metody

Do obu części badania łącznie włączono 171 pacjentów leczonych w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w latach 2020 – 2023. Przed rozpoczęciem badania proszono opiekunów oraz dzieci powyżej 16 roku życia o wyrażenie pisemnej, świadomej zgody na udział w projekcie. Dzieci włączone do badania były w wieku – od 1 do 18 roku życia. Badani przyjmowali pozakonazol w ramach profilaktyki inwazyjnej grzybicy wskazanej u pacjentów w immunosupresji z wysokim ryzykiem IFI. U większości chorych lek stosowano w postaci zawiesiny doustnej, natomiast 10 dzieci otrzymywało pozakonazol w postaci roztworu do infuzji. Zawiesinę doustną pozakonazolu dawkowano w oparciu o algorytm według Welzen [107]. Roztwór do infuzji podawano w pojedynczej dawce dobowej 150 mg lub 300 mg w zależności od masy ciała pacjenta. Próbkę krwi pobierano od badanych po minimum 7 dniach od rozpoczęcia terapii pozakonazolem lub po minimum 7 dniach następujących po modyfikacji dawkowania w ramach drugiej części badania, biorąc pod uwagę czas potrzebny na osiągnięcie przez lek stanu równowagi w osoczu. Objętość osocza niezbędna do oznaczenia stężenia leku wynosiła jednorazowo 50 μ l, a objętość próbki krwi pobieranej każdorazowo wynosiła około 0,5 ml. Krew pobierano z cewników centralnych, wyjątkowo z wkłucia obwodowego, jeśli pacjent nie miał implantowanego dostępu centralnego. Krew pobierano do probówek z EDTA (z ang. *ethylenediaminetetraacetic acid*, kwas wersenowy) zgodnie z planem badania. W pierwszej fazie projektu, w której wyznaczano pełne profile farmakokinetyczne leku, próbki krwi pobierano w czterech punktach czasowych: 0 (tuż przed podaniem dawki leku), a następnie 3h, 5h i 8h po podaniu. W drugiej fazie badania próbkę krwi pobierano jednorazowo tuż przed podaniem porannej dawki leku (podaż doustna, dawkowanie dwa razy na dobę) lub przed rozpoczęciem infuzji w przypadku podaży dożylniej, oznaczając stężenie minimalne leku (C_{trough} – ang. *trough concentration*). Krew po pobraniu od pacjenta była odwirowywana przez 10 minut, z prędkością 3000 obrotów/minutę, w temperaturze 20°C (wirówka wolnoobrotowa marki *eppendorf* – model Centrifuge 5702 R). Uzyskane po odwirowaniu osocze przy pomocy pipety automatycznej przenoszono do probówki typu *eppendorf*, kodowano inicjałami pacjenta i zamrażano w chłodziarce niskotemperaturowej do -70°C. Po odpowiednim zabezpieczeniu warunków transportu – styropianowe pudełko z wkładami chłodzącymi i przy stałym monitorowaniu temperatury – próbki przekazywano w celu analizy do laboratorium MonitLabTM w Poznaniu. Stężenia leku oznaczano za pomocą opracowanej i zwalidowanej metody wysokosprawnej chromatografii

cieczowej z detekcją fluorescencyjną (HPLC-FLD ang. *high-performance liquid chromatography with fluorescence detection*), opracowanej przez Spółkę Celową MonitLab™. Przygotowanie próbki do analizy oparto na jednoetapowej precypitacji białek osoczowych w celu eliminacji błędów związanych z oznaczeniem. Czas potrzebny na oznaczenie wynosił niecałe 7 minut.

W drugiej fazie badania, w przypadkach wymagających modyfikacji dawkowania pozakonazolu w związku z uzyskaniem stężenia leku spoza zakresu referencyjnego, dawkę leku zwiększano lub zmniejszano o około 30%. Za docelowe stężenie pozakonazolu w osoczu przyjęto zakres 0,7 – 3,0 mg/L. Wartości niższe niż 0,7 mg/L uznano za zbyt niskie, niezabezpieczające, natomiast wartości stężeń przekraczające 3,0 mg/L określono jako zbyt wysokie. Stężenia przekraczające 6,0 mg/L określono jako niosące ze sobą ryzyko wystąpienia toksyczności [20], [51], [104], [105], [106], [107], [122].

Analizę statystyczną przeprowadzono osobno dla obu części badania, opierając się o ocenę zależności między oznaczonym stężeniem pozakonazolu w osoczu a wybranymi zmiennymi charakteryzującymi badaną grupę chorych:

- wiek
- płeć
- rozpoznanie
- leczenie z udziałem HSCT lub immunoterapii komórkowej CAR-T
- droga żywienia pacjenta (doustnie czy parenteralnie)
- stężenie albumin w osoczu
- stany patologii w przewodzie pokarmowym (mucositis, biegunka, wymioty)
- leki podawane łącznie z pozakonazolem.

Następnie dokonano przeglądu potencjalnych interakcji lekowych DDI (ang. *drug-to-drug interactions*). Na podstawie analizy źródeł bibliograficznych [7], [10], [18], [123] wśród wszystkich leków stosowanych równocześnie z pozakonazolem w badanej grupie chorych, wybrano substancje lecznicze o potencjale interakcji z pozakonazolem i uwzględniono je w analizie statystycznej. W toku dalszej pracy szczegółowej ocenie poddano wybrane substancje lecznicze, co do których znane jest podłoże interakcji i/lub w przypadku których uzyskano sugestywne wyniki analizy statystycznej. Leki, które stosowano w równocześnie z pozakonazolem jedynie u niewielkiej liczby chorych w większości wyłączono z szerszego omówienia, z uwagi na ograniczone możliwości wyciągania wniosków na podstawie incydentalnych obserwacji. Z analizy wyłączono trimetoprim/sulfametoksazol, stosowany

w profilaktyce pneumocystodozy przez trzy dni w tygodniu (piątek, sobota, niedziela), wszystkie leki doraźne oraz cytostatyki (zbyt mała powtarzalność łącznej podaży określonego cytostatyka z pozakonazolem w grupie badanych).

Leki poddane wstępnej analizie	
w I części badania	w II części badania
inhibitory pompy protonowej	inhibitory pompy protonowej
cyklosporyna	cyklosporyna
lewetiracetam	lewetiracetam
ondansetron	ondansetron
glikokortykosteroidy doustne	deksametazon
glikokortykosteroidy dożylne	hydrokortyzon
amlodypina	prednizon
sertalina	metyloprednizolon
ciprofloksacyna	budezonid
fibraty	fludrokortyzon
risperidon	amlodypina
fluoksetyna	sertalina
nalbufina	ciprofloksacyna
imatynib	fibraty
foskarnet	fluoksetyna
	rifampicyna
	imatynib
	ruksolitynib
	digoksylna
	remdesiwir
	hydroksyzyna
	klarytromycyna, azytromycyna
	takrolimus
	klindamycyna
	karbamazepina
	foskarnet
	wenlafaksyna
	nalbufina

Tabela 11 Substancje lecznicze stosowane w równocześnie z pozakonazolem w badanej grupie chorych, które sprawdzono pod względem korelacji statystycznej ze stężeniem pozakonazolu

2.4 Wyniki

2.4.1 Część I - profile farmakokinetyczne pozakonazolu

Do pierwszej części badania, polegającej na wyznaczeniu pełnych profili farmakokinetycznych pozakonazolu, włączono 51 pacjentów w wieku od 1 do 18 roku życia. Mediana wieku wyniosła 7 lat. W młodszej grupie wiekowej (≤ 8 roku życia) znalazło się 30 pacjentów, w tym 4 chorych poniżej 2 roku życia. Dwudziestu jeden chorych było powyżej 8 roku życia.

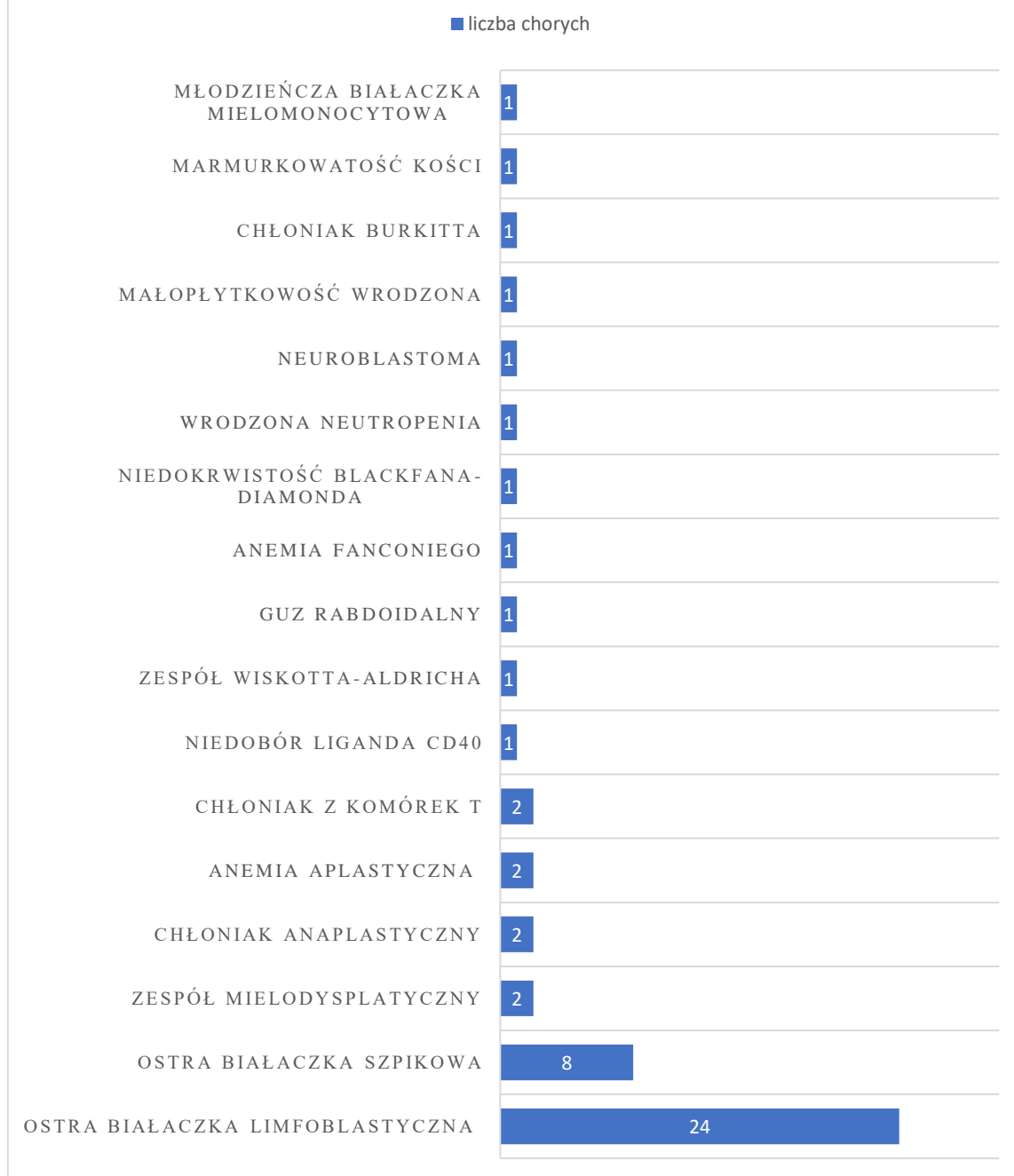
Liczba chorych włączonych do badania w poszczególnych grupach wiekowych	
≤ 8 roku życia	> 8 roku życia
30	21
≤ 2 roku życia	> 2 i < 8 roku życia
4	26

Tabela 12 Liczba chorych włączonych do I części badania w poszczególnych grupach wiekowych

W badaniu wzięło udział 19 dziewcząt oraz 32 chłopców. Chorzy otrzymywali pozakonazol w ramach profilaktyki inwazyjnego zakażenia grzybiczego. Dominującym rozpoznaniem wśród pacjentów była ostra białaczka limfoblastyczna (24 chorych). Pozostali pacjenci byli leczeni z powodu: ostrej białaczki szpikowej (8 chorych), zespołu mielodysplastycznego (2 dzieci), chłoniaka anaplastycznego (2 dzieci), niedokrwistości aplastycznej (2 pacjentów), chłoniaka z komórek T (2 chorych) oraz po jednym pacjencie z innymi rozpoznaniem, jak przedstawiono na wykresie poniżej. Jedenastu chorych pozostawało pod opieką z powodu schorzenia hematologicznego, nieonkologicznego. Dwadzieścioro siedmioro dzieci było w trakcie leczenia za pomocą procedury przeszczepowej. Za pacjentów „przeszczepowych” uznano chorych, którzy w trakcie badania byli w okresie kondycjonowania, w dobie przeszczepienia szpiku kostnego lub w okresie po transplantacji, do czasu zakończenia leczenia immunosupresyjnego. Troje dzieci było leczonych immunoterapią komórkową CAR-T (limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym ang. *chimeric antigen receptor T cells*) – dwoje w trakcie limfodeplecji i jeden pacjent po podaniu komórek.

Wśród badanych, 6 dzieci otrzymywało pozakonazol w postaci roztworu do infuzji dożylniej. Pozostali pacjenci byli leczeni pozakonazolem w postaci zawiesiny doustnej. Pięcioro z dzieci otrzymujących pozakonazol dożylnie było pacjentami „przeszczepowymi”.

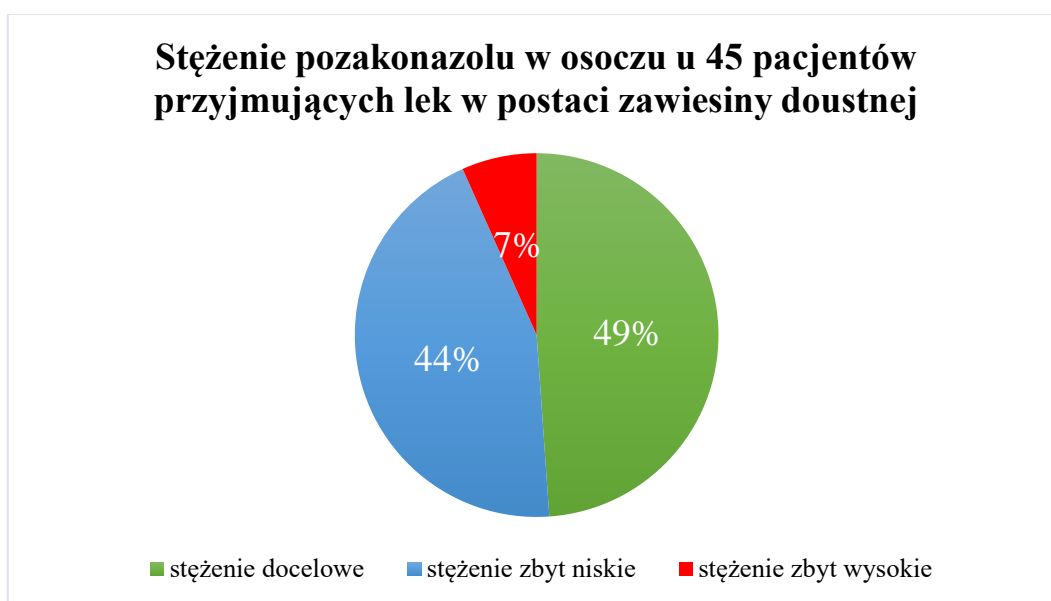
Rozpoznania pacjentów, u których wyznaczano profil farmakokinetyczny pozakonazolu



Wykres 2 Rozpoznania pacjentów, u których oceniano profil farmakokinetyczny pozakonazolu

2.4.1.1 Analiza stężeń leku w osoczu i ocena wyników oznaczeń w ramach profilu farmakokinetycznego

Pośród 45 dzieci przyjmujących pozakonazol doustnie 22 tj. 49% pacjentów uzyskało docelowe stężenie pozakonazolu w osoczu (w większości oznaczeń wykonanych w ramach profilu u danego pacjenta oznaczone stężenie pozakonazolu mieściło się w pożądanym zakresie, czyli 0,7 – 3,0 mg/L). U 20 chorych tj. 44% pacjentów stężenie pozakonazolu było niewystarczające (poniżej 0,7 mg/L). U 3 dzieci tj. 7% odnotowano zbyt wysokie stężenia pozakonazolu w osoczu (powyżej 3,0 mg/L). Wyniki zilustrowano na wykresie poniżej.



Wykres 3 Stężenie pozakonazolu w osoczu u 45 pacjentów przyjmujących lek w postaci zawiesiny doustnej

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki oznaczeń u pacjentów przyjmujących pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej, którzy osiągnęli docelowe stężenie leku w osoczu. U 3 chorych odnotowano pojedyncze wartości (w jednym punkcie czasowym) niemieszczące się w zakresie terapeutycznym. U 2 dzieci były to oznaczenia tuż poniżej zakresu terapeutycznego w punkcie C_0 , odzwierciedlającym minimalne stężenia leku w osoczu (C_{trough}). U jednego chorego (PN23) stężenie pozakonazolu oznaczone pięć godzin po podaniu porannej dawki leku (C_{5h}) nieznacznie przekroczyło górny próg zalecanych stężeń referencyjnych. W grupie pacjentów z optymalnym stężeniem pozakonazolu znalazły się dzieci w wieku od 1 do 16 roku życia. Mediana wieku wyniosła 7 lat. W grupie znalazło się 7 dziewcząt i 15 chłopców. Różnica między stężeniem najwyższym i najniższym w profilu w tej grupie

pacjentów wyniosła średnio 0,39 mg/L z medianą różnicy między wartością najwyższą a najniższą wynoszącą 0,37 mg/L. Wykazano, że stężenie pozakonazolu pozostaje na stabilnym poziomie w ciągu doby, a pacjenci w większości przypadków uzyskują zabezpieczające stężenie leku w całym przedziale czasowym pomiędzy kolejnymi podażami dawek leku. Wbrew oczekiwaniom, nie zawsze najniższe stężenie leku w profilu odnotowywano tuż przed podaniem porannej dawki leku, czyli w punkcie C₀. W przypadku pacjentów PN9, 37, 38 najniższe stężenie w profilu odnotowano w punkcie C_{3h}, a więc po trzech godzinach od podania porannej dawki pozakonazolu. U pacjentów PN4, 7, 28, 41, 42 oraz 50 najniższe stężenie w profilu odnotowano osiem godzin po przyjęciu pozakonazolu.

Wyniki pacjentów przyjmujących pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej, którzy osiągnęli docelowe wartości stężenia leku w osoczu, stężenie [mg/L]						
pacjent	pleć	wiek (w latach)	C₀	C_{3h}	C_{5h}	C_{8h}
PN3	M	2	0,74	1,02	1,05	1,21
PN4	K	4	0,87	1,18	0,92	0,63
PN7	M	10	2,46	2,77	2,71	2,39
PN9	M	16	1,42	1,02	1,56	1,23
PN10	M	5	0,96	1,06	1,02	0,77
PN13	M	11	0,69	0,86	0,84	0,76
PN23	K	8	2,33	2,52	3,25	2,45
PN25	M	16	1,17	1,42	1,38	1,22
PN27	M	1	0,91	0,98	1,18	1,31
PN28	M	11	1,24	1,13	1,28	1,07
PN29	M	10	0,83	1,09	1,11	1,00
PN30	K	11	0,55	1,22	1,08	0,88
PN33	M	2	1,43	1,47	1,45	1,88
PN34	M	8	0,92	1,01	1,13	1,07
PN37	M	5	1,72	1,68	1,89	1,85
PN38	K	3	1,34	1,06	1,37	1,31
PN41	M	7	1,97	1,68	1,60	1,53
PN42	K	5	1,43	1,23	1,09	0,97
PN45	M	14	0,92	1,00	1,14	1,06
PN48	K	6	1,11	1,64	1,58	1,43
PN50	M	4	2,22	2,19	2,10	2,03
PN52	K	7	0,84	1,19	1,12	0,94

Tabela 13 Profile farmakokinetyczne pacjentów przyjmujących pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej, którzy osiągnęli docelowe wartości stężenia leku w osoczu

W kolejnej tabeli zestawiono profile farmakokinetyczne pacjentów, u których stężenie pozakonazolu pozostawało w większości oznaczeń w profilu poniżej zakresu referencyjnego. W tej grupie umieszczono dzieci, u których prawidłowe stężenie pozakonazolu odnotowano jedynie incydentalnie tj. w pojedynczym lub w dwóch oznaczeniach w ciągu doby, uznając, że w ujęciu globalnym stężenie pozakonazolu pozostawało u tych chorych poniżej zakresu referencyjnego, a zatem prowadzone postępowanie profilaktyczne należy uznać za nieskuteczne.

Wyniki pacjentów przyjmujących pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej ze stężeniem leku w osoczu poniżej zakresu referencyjnego [mg/L]						
pacjent	pleć	wiek (w latach)	C₀	C_{3h}	C_{5h}	C_{8h}
PN2	K	7	0,67	0,72	0,66	0,56
PN6	K	3	0,44	0,63	0,56	0,50
PN8	M	16	0,26	0,32	0,30	0,33
PN12	M	16	0,37	0,45	0,39	0,27
PN16	M	4	0,70	0,62	0,63	0,55
PN18	M	1	0,44	0,55	0,59	0,72
PN19	K	1	0,18	0,32	0,23	0,18
PN22	M	12	0,20	0,21	0,15	0,10
PN24	K	7	0,18	0,24	n/o	0,21
PN32	M	6	0,77	0,68	0,61	0,43
PN35	M	15	0,29	0,36	0,35	0,26
PN36	K	14	0,16	0,13	0,10	0,09
PN39	M	3	0,19	0,28	n/o	0,26
PN40	K	2	0,19	0,36	0,27	0,16
PN43	M	18	0,16	0,17	0,20	0,18
PN44	K	2	0,72	0,64	0,66	0,47
PN46	K	10	0,59	0,31	0,81	0,80
PN47	M	8	0,47	0,45	0,58	0,44
PN49	M	4	0,65	0,53	0,60	0,53
PN51	M	4	<0,05	0,09	<0,05	<0,05

Tabela 14 Profile farmakokinetyczne pacjentów przyjmujących pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej ze stężeniem leku w osoczu poniżej zakresu referencyjnego

n/o – nie oznaczono/ brak próbki

Wśród pacjentów ze zbyt niskim stężeniem pozakonazolu znaleźli się pacjenci w wieku od 1 do 18 roku życia, mediana wieku wyniosła 6,5 roku. W grupie dzieci z niezabezpieczającym stężeniem leku znalazło się 8 dziewcząt i 12 chłopców. U pacjenta

(PN51) odnotowano w większości oznaczeń stężenia leku poniżej progu wykrywalności metody. W tej grupie chorych odnotowano mniejszą różnicę między stężeniem maksymalnym i minimalnym, ze średnią wynoszącą 0,16 mg/L, medianą 0,14 mg/L.

W badanej grupie chorych przyjmujących pozakonazol doustnie, jedynie 3 pacjentów uzyskało zbyt wysokie stężenia leku w osoczu. Do tej grupy zaliczono pacjenta oznaczonego jako PN15, z uwagi na fakt, że dwa spośród czterech oznaczeń przekroczyły wartości stężenia referencyjnego, w związku z czym pacjent znalazł się w grupie ryzyka wystąpienia potencjalnych działań niepożądanych. Zwraca uwagę młodszy wiek dzieci (1, 6 i 7 lat) w tej grupie badanych, a także fakt, że wszyscy pacjenci ze stężeniem pozakonazolu powyżej zakresu referencyjnego to dzieci leczone z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej, na różnych etapach terapii. W tej grupie pacjentów odnotowano istotnie wyższą różnicę między najniższym a najwyższym stężeniem leku w profilu (średnia 1,38 mg/L, mediana 0,9 mg/L). Najwyższa różnica między stężeniem minimalnym a maksymalnym w profilu, wynosząca 2,44 mg/L, została odnotowana u pacjenta PN17, u którego uzyskano również najwyższe stężenie pozakonazolu w osoczu, biorąc pod uwagę wszystkich badanych.

Wyniki pacjentów przyjmujących pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej, którzy osiągnęli stężenia leku w osoczu powyżej wartości referencyjnych [mg/L]						
pacjent	pleć	wiek (w latach)	C₀	C_{3h}	C_{5h}	C_{8h}
PN15	K	6	3,06	3,65	2,93	2,75
PN17	M	1	3,63	4,46	4,30	6,07
PN26	K	7	3,40	3,56	3,92	3,11

Tabela 15 Profile farmakokinetyczne pacjentów leczonych pozakonazolem w postaci zawiesiny doustnej, którzy uzyskali zbyt wysokie stężenie pozakonazolu w osoczu

W grupie dzieci otrzymujących pozakonazol w postaci roztworu do infuzji nie odnotowano problemu zbyt niskiego stężenia leku w osoczu. Wśród oznaczeń dominowały wartości mieszczące się w zakresie wartości referencyjnych. Zaobserwowano jednak wystąpienie stężeń zdecydowanie przekraczających górną granicę normy aż u 4 z 6 pacjentów, wśród których u 2 chorych stężenia zbyt wysokie dominowały we wszystkich oznaczeniach wykonanych w ramach profilu farmakokinetycznego. U jednego chorego odnotowano stężenie leku przekraczające 6,0 mg/L, wartość graniczną, która według literatury, jest uznawana za niosącą ryzyko wystąpienia toksyczności związanych z leczeniem [20]. W tabeli poniżej

zaprezentowano wyniki oznaczeń wykonane u pacjentów leczonych pozakonazolem w postaci roztworu do infuzji dożyłnej.

Wyniki pacjentów przyjmujących pozakonazol w postaci roztworu do infuzji [mg/L]						
pacjent	pleć	wiek (w latach)	C₀	C_{3h}	C_{5h}	C_{8h}
PN5	K	11	1,30	4,13	2,71	2,55
PN11	M	12	1,87	6,99	4,11	3,54
PN14	M	9	1,50	4,13	2,32	1,87
PN20	K	16	1,02	2,84	1,65	1,36
PN21	M	10	2,46	5,25	3,66	3,03
PN31	M	18	0,66	1,44	1,20	0,95

Tabela 16 Profile farmakokinetyczne pacjentów przyjmujących pozakonazol w postaci roztworu do infuzji

Średnia różnica między stężeniem minimalnym a maksymalnym pozakonazolu przy podaży dożyłnej wyniosła 2,66 mg/L. Większe różnice obserwowano u chorych, u których odnotowano wyższe stężenia pozakonazolu. Przy podaży leku w postaci roztworu do infuzji zwraca uwagę wystąpienie piku stężenia po zakończeniu wlewu (infuzja pozakonazolu to powolny wlew, trwający około 90 minut), stężenie oznaczone w punkcie C_{3h} są maksymalnymi stężeniami obserwowanymi u pacjentów w profilu dobowym. Stężenia w punkcie C₀, oznaczone z krwi pobranej tuż przed rozpoczęciem wlewu, zgodnie z oczekiwaniami przedstawiają wartości najniższe.

2.4.1.2 Szczegółowa analiza statystyczna z uwzględnieniem wybranych parametrów farmakokinetycznych

W toku analizy dla każdego z badanych pacjentów obliczono następujące parametry farmakokinetyczne:

- maksymalne stężenie leku w osoczu (C_{\max})
- czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego (T_{\max})
- całkowite pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu – od momentu podania leku do czasu ostatniej mierzalnej próbki (AUC_{tf})
- średnie stężenie leku w osoczu w analizowanym przedziale czasu (C_{avg})

Poniżej przedstawiono szczegółowy opis metodologii obliczeń wraz z wyjaśnieniem użytych symboli:

- **Maksymalne stężenie leku w osoczu (C_{\max})** to najwyższe stężenie leku zarejestrowane w osoczu pacjenta po podaniu preparatu. Odzwierciedla maksymalną ekspozycję organizmu na lek. Wartość C_{\max} została wyznaczona dla każdego pacjenta jako najwyższa wartość spośród zarejestrowanych stężeń leku w określonych punktach czasowych.
- **Całkowite pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (AUC_{tf})** jest miarą całkowitej ekspozycji organizmu na lek w określonym przedziale czasu. Jest obliczane od momentu podania leku do czasu ostatniej mierzalnej próbki. AUC_{tf} pozwala na ocenę całkowitej ilości leku, która została zaabsorbowana przez organizm w analizowanym okresie. Do obliczenia AUC_{tf} zastosowano metodę trapezową, sumując pola trapezów utworzonych pod krzywą stężenie-czas.
- **Średnie stężenie leku w osoczu (C_{avg})** w analizowanym przedziale czasowym jest obliczane jako stosunek AUC_{tf} do czasu trwania analizowanego okresu (tf). Parametr ten odzwierciedla średnią ekspozycję organizmu na lek w danym przedziale czasowym.
- **Czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego (T_{\max})** to czas, po którym zostaje osiągnięte maksymalne stężenie leku w osoczu. Parametr ten jest wskaźnikiem szybkości, z jaką lek jest absorbowany i dostarczany do krwiobiegu. Dla każdego pacjenta T_{\max} został wyznaczony jako punkt czasowy, w którym zmierzono wartość C_{\max} .

Zgodnie z oczekiwaniami, w toku analizy wykazano istotny wpływ drogi podania pozakonazolu (doustna lub dożylna) na stężenie leku w osoczu jak również na pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu. Co ciekawe, nie wykazano natomiast wpływu drogi podania leku na czas potrzebny do osiągnięcia stężenia maksymalnego w osoczu (wartość p równa 0,428). U chorych otrzymujących pozakonazol w postaci roztworu do infuzji obserwowano wyższe stężenia maksymalne i średnie, chociaż różnica między średnim stężeniem minimalnym obserwowanym w obu grupach chorych nie była duża. Niemniej jednak, pacjenci otrzymujący lek dożylnie wykazują zdecydowanie wyższe wartości pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu, zatem całkowita ekspozycja na lek, a także skuteczność terapii jest u tych chorych wyższa.

C_{max}		Liczba pacjentów	Średnia	Mediana	Min	Max	SD	Wartość p
Droga podania	doustnie	45	1,27	1,11	0,09	6,07	1,15	0,00213
	dożylnie	6	4,13	4,13	1,44	6,99	2,14	
C_{avg}		Liczba pacjentów	Średnia	Mediana	Min	Max	SD	Wartość p
Droga podania	doustnie	45	1,09	0,97	0,06	4,56	0,96	0,00598
	dożylnie	6	2,78	2,65	1,13	4,48	1,38	
AUC_{tf}		Liczba pacjentów	Średnia	Mediana	Min	Max	SD	Wartość p
Droga podania	doustnie	45	8,76	7,80	0,50	36,45	7,66	0,00598
	dożylnie	6	22,27	21,18	9,02	35,87	11,02	

Tabela 17 Wpływ drogi podania leku na parametry farmakokinetyczne pozakonazolu

Oceniając wpływ badanych zmiennych na stężenie maksymalne (C_{max}), czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego (T_{max}), całkowite pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (AUC_{tf}) i średnie stężenie leku w osoczu (C_{avg}) wykorzystano test Manna-Whitney'a z poprawką na ciągłość. Z uwagi na to, że w przypadku pozakonazolu zarówno stężenie maksymalne, jak i średnie dobrze korelują z polem powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu, dla wspomnianych parametrów uzyskano spójne wyniki dotyczące istotnego statystycznie wpływu czynników modyfikujących.

W toku analizy wykazano istotną korelację stężenia maksymalnego, średniego, jak również AUC_{tf} pozakonazolu z:

- drogą podania leku (doustna vs dożylna)
- stężeniem albumin w osoczu (obecność lub nie hipoalbuminemii)

- podażą łączną z ondansetronem i lewetiracetamem.

Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej, podając wartości minimalne i maksymalne, średnią, medianę, odchylenie standardowe (SD) oraz wartość p .

Jak przedstawiono już wcześniej, prezentując oznaczenia pozakonazolu w profilu dobowym, chorzy przyjmujący pozakonazol dożylnie uzyskiwali zdecydowanie wyższe wartości stężenia maksymalnego i stężenia średniego pozakonazolu – 4,13 mg/dl i 2,78 mg/dl w porównaniu z pacjentami leczonymi doustnie – 1,11 mg/dl i 1,09 mg/dl. U pacjentów otrzymujących lek w postaci roztworu do infuzji zdecydowanie wyższe było również pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu, a zatem ci pacjenci, zgodnie z oczekiwaniami, uzyskali zdecydowanie lepszą ekspozycję na lek.

Chorzy przyjmujący ondansetron lub lewetiracetam osiągnęli zdecydowanie niższe stężenie maksymalne i średnie pozakonazolu w osoczu niż pacjenci nie stosujący tych leków. Również AUC_{tf} było u tych chorych definitywnie niższe. Należy jednak zwrócić uwagę, że pomimo uzyskania wartości p świadczącej o istotnej statystycznie korelacji między stężeniem pozakonazolu w osoczu (C_{max} , C_{avg} i AUC_{tf}) i równoczesną podażą pozakonazolu z ondansetronem lub lewetiracetamem, trudno wyciągnąć na tej podstawie zadowalającej jakości wnioski z uwagi na małą grupę chorych otrzymujących te połączenia lekowe. Opisywany w literaturze mechanizm interakcji ondansetronu z pozakonazolem polega na ryzyku wydłużenia odstępu QT przy równoczesnym stosowaniu obu leków. Źródła nie opisują bezpośredniego wpływu ondansetronu na stężenie pozakonazolu. Różnica w uzyskanych wynikach stężeń pozakonazolu może być związana ze wskazaniami, z których przyjmowany jest ondansetron, a nie wprost z samą podażą leku.

Pacjenci z hipoalbuminemią uzyskali nieco niższe stężenie maksymalne i średnie pozakonazolu, jak również mniejsza była u nich wartość AUC_{tf} .

Stężenie maksymalne (C_{max})

		Liczba pacjentów	Średnia	Mediana	Min	Max	SD	Wartość p
Droga podania	doustnie	45	1,27	1,11	0,09	6,07	1,15	0,00213
	dożylnie	6	4,13	4,13	1,44	6,99	2,14	
Ondansetron	nie	46	1,73	1,20	0,16	6,99	1,58	0,01990
	tak	5	0,49	0,33	0,09	1,28	0,46	
Lewetiracetam	nie	48	1,68	1,20	0,20	6,99	1,57	0,03222
	tak	3	0,37	0,16	0,09	0,86	0,43	
Hipoalbuminemia	nie	34	1,66	1,30	0,20	5,25	1,21	0,03252
	tak	17	1,50	0,70	0,09	6,99	2,12	

Tabela 18 Zmienne o istotnej statystycznie korelacji z C_{max}

Całkowite pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (AUC_{0-t})

		Liczba chorych	Średnia	Mediana	Min	Max	SD	p-value
Droga podania	doustnie	45	8,76	7,80	0,50	36,45	7,66	0,00598
	dożylnie	6	22,27	21,18	9,02	35,87	11,02	
Ondansetron	nie	46	11,11	8,33	0,95	36,45	9,12	0,03002
	tak	5	3,49	2,44	0,50	9,49	3,48	
Lewetiracetam	nie	48	10,84	8,33	1,35	36,45	9,03	0,03222
	tak	3	2,63	0,95	0,50	6,43	3,30	
Hipoalbuminemia	nie	34	11,05	8,87	1,44	30,51	7,55	0,02867
	tak	17	8,99	4,60	0,50	36,45	11,51	

Tabela 19 Zmienne o istotnej statystycznie korelacji z AUC_{0-t}

Stężenie średnie (C_{avg})

		Liczba chorych	Średnia	Mediana	Min	Max	SD	p-value
Droga podania	doustnie	45	1,09	0,97	0,06	4,56	0,96	0,00598
	dożylnie	6	2,78	2,65	1,13	4,48	1,38	
Ondansetron	nie	46	1,39	1,04	0,12	4,56	1,14	0,03002
	tak	5	0,44	0,30	0,06	1,19	0,44	
Lewetiracetam	nie	48	1,36	1,04	0,17	4,56	1,13	0,03222
	tak	3	0,33	0,12	0,06	0,80	0,41	
Hipoalbuminemia	nie	34	1,38	1,11	0,18	3,81	0,94	0,02867
	tak	17	1,12	0,57	0,06	4,56	1,44	

Tabela 20 Zmienne o istotnej statystycznie korelacji z C_{avg}

W toku analizy nie wykazano istotnego wpływu na badane parametry farmakokinetyczne pozakonazolu pozostałych sprawdzanych zmiennych takich jak: wiek, płeć, rozpoznanie, leczenie z udziałem HSCT lub komórkami CAR-T, stosowanie żywienia pozajelitowego, występowanie powikłań ze strony przewodu pokarmowego (biegunka, wymioty, mucositis) czy pozostałe sprawdzane leki o potencjale interakcji stosowane równocześnie z pozakonazolem.

badana zmienna	wartość p w korelacji z:		
	C _{max} ,	C _{avg} ,	AUC _{0-t}
Wiek	0,637	0,772	0,772
Płeć	0,899	0,992	0,992
Rozpoznanie <i>onkologiczne/hematologiczne</i>	0,577	0,545	0,545
HSCT	0,461	0,630	0,630
CAR-T	0,270	0,307	0,307
TPN	0,512	0,701	0,701
Biegunka	0,645	0,674	0,674
Wymioty	1,000	1,000	1,000
Mucositis	0,306	0,475	0,475
LEKI			
CSA	0,536	0,636	0,636
IPP	0,745	0,689	0,689
GKS dożylnie	0,920	0,888	0,888
GKS doustne	1,000	0,901	0,901
liczba leków o potencjale interakcji	0,807	0,732	0,732

Tabela 21 Zmienne, które nie mają istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne pozakonazolu
C_{max}, C_{avg}, AUC_{0-t}

Czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego – T_{max}

Statystycznie istotny wpływ na T_{max} okazało się mieć rozpoznanie postawione u chorego, określenie rodzaju schorzenia pod kątem choroba onkologiczna vs nieonkologiczna, równoczesna podaż dożylna glikokortykosteroidów, a także liczba leków o potencjale interakcji przyjmowana równocześnie z pozakonazolem, co zilustrowano w tabeli poniżej.

Średni czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego pozakonazolu generalnie jest zdecydowanie dłuższy u chorych leczonych ze wskazań onkologicznych, jednak to u pacjentów z ALL wykazano najkrótszy czas potrzebny na osiągnięcie C_{max}. Wykazano istotną korelację między ilością przyjmowanych w koadministracji leków o potencjale interakcji

z pozakonazolem a T_{max} . Nie udowodniono jednak, by wzrost liczby leków wiązał się z wydłużeniem czasu potrzebnego na osiągnięcie stężenia maksymalnego leku w osoczu. Wykazano również, że chorzy przyjmujący glikokortykosteroidy dożylnie potrzebowali więcej czasu na osiągnięcie stężenia maksymalnego pozakonazolu w osoczu. Pomimo tego, że wykazano istotny statystycznie wpływ glikokortykosteroidów, oceniając znaczenie kliniczne uzyskanego wyniku należy wziąć pod uwagę niewielką liczbę chorych w tej grupie.

		Liczba pacjentów	Średnia	Mediana	Min	Max	SD	Wartość p
Rozpoznanie	ALL	24	2,67	3,00	0,00	8,00	2,39	0,00213
	AML	8	3,25	3,00	3,00	5,00	0,71	
	chłoniak	5	4,20	5,00	3,00	5,00	1,10	
	MDS	2	3,67	3,00	3,00	5,00	1,15	
	SAA	2	4,33	5,00	3,00	5,00	1,15	
	IDS	2	5,50	5,50	3,00	8,00	3,54	
	inne	8	6,17	6,50	3,00	8,00	2,14	
Nowotwór	nie	40	3,17	3,00	0,00	8,00	2,11	0,01990
	tak	11	5,30	5,00	3,00	8,00	2,06	
Ilość leków o potencjale interakcji	0	18	3,44	3,00	0,00	8,00	2,45	0,03222
	1	11	4,09	5,00	0,00	8,00	2,66	
	2	10	2,40	3,00	0,00	3,00	1,26	
	3	7	4,57	5,00	3,00	8,00	1,81	
	4	4	4,25	3,00	3,00	8,00	2,50	
	5	1	3,00	3,00	3,00	3,00	NA	
GKS iv	nie	48	3,44	3,00	0,00	8,00	2,20	0,03252
	tak	3	6,00	5,00	5,00	8,00	1,73	

Tabela 22 Zmienne o istotnej statystycznie korelacji z T_{max}

Do porównania zmiennych ilościowych względem ilościowych wykorzystano macierz korelacji Spearmana.

	Waga	Wiek	Stężenie albumin	C0	C3	C5	C8
Waga	NA	0,811032	0,126391	-0,13753	0,00019	0	0
Wiek		NA	0,164976	-0,13152	0,058094	-0,01452	0
Stężenie albumin			NA	0,036765	-0,08681	-0,00609	-0,10928
C0				NA	0,76994	0,923033	0,906468
C3					NA	0,929166	0,863361
C5						NA	0,951324
C8							1

Tabela 23 Korelacja zmiennych ilościowych względem ilościowych – macierz korelacji Spearmana

Na czerwono zaznaczono korelacje z $p < 0,05$.

Poza oczywistą korelacją między wagą a wiekiem dziecka, wykazano, że stężenie oznaczone w punkcie C₀ znamienne koreluje z oznaczeniami w pozostałych punktach czasowych. W związku z tym oznaczenie pozakonazolu we krwi pobranej w punkcie C₀ dobrze odzwierciedla ogólną ekspozycję pacjenta na pozakonazol.

Za pomocą testu chi² porównywano także zmienne jakościowe względem siebie, poszukując ewentualnych zmiennych zakłócających, nie stwierdzając zależności istotnych statystycznie, które miałyby znaczenie z punktu widzenia klinicznego.

	Wiek	Hipoalb2	Hipoalb3	Płeć	ICD	ICD2	Nowotwór	HSCT	CAR-T	TPN	Biegunka	Wymioty	Mucositis	Droga
Wiek	NA	0,16482	0,07627	0,15820	0,04390	0,13191	0,31488	0,10243	0,62260	0,07418	0,62260	0,61239	0,23723	0,00777
Hypoalb2	NA	NA	0,00000	0,15170	0,26488	0,21588	0,80306	0,23395	1,00000	0,11914	0,20679	0,47514	0,05049	1,00000
Hypoalb3			NA	0,12115	0,73942	0,88831	0,19474	0,58625	0,82834	0,02428	0,14367	0,53748	0,02939	0,50070
Płeć				NA	0,23503	0,22488	0,59665	0,53896	0,27744	0,78859	0,88486	0,43644	0,31272	0,83249
ICD					NA	0,00000	0,00000	0,02884	0,73250	0,09093	0,73250	0,01214	0,27794	0,14365
ICD2						NA	0,00000	0,05123	0,05123	0,44422	0,92931	0,92931	0,79437	0,78923
Nowotwór							NA	0,05588	0,37793	0,47927	0,37793	0,04086	0,13295	0,19780
HSCT								NA	0,05827	0,00183	0,09233	0,28407	0,51445	0,11233
CAR-T									NA	0,40854	0,65535	0,80066	0,24914	0,51445
TPN										NA	0,46256	0,64013	0,00002	0,00080
Biegunka											NA	0,80066	0,87788	0,23201
Wymioty												NA	0,51445	0,71229
Mucositis													NA	0,00005
Droga														NA

Tabela 24 Ocena zmiennych jakościowych względem jakościowych

Hipoalb2 – podział na hipoalbuminemię i stężenie albumin w normie, Hipoalb3 – podział na 3 kategorie stężenia albumin: stężenie w normie, hipoalbuminemia i znaczna hipoalbuminemia (< 3 g/l), ICD – rozpoznanie szczegółowo, ICD2 – rozpoznanie z podziałem na dwie kategorie – ostra białaczka lub inne, nowotwór – rozpoznanie onkologiczne lub nieonkologiczne, droga – droga podania pozakonazolu: doustna lub dożylna

2.4.1.3 Ocena wpływu wieku i płci na stężenie pozakonazolu w osoczu

W grupie dzieci najmłodszych, poniżej 2 roku życia, znalazło się 4 pacjentów. Wszyscy przyjmowali pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej. Dwoje dzieci z tej grupy uzyskało prawidłowe stężenie pozakonazolu, jeden pacjent stężenia poniżej zakresu referencyjnego, a jeden powyżej wartości zalecanych. W grupie dzieci od 2 do 8 roku życia znalazło się 26 pacjentów (wszyscy przyjmowali pozakonazol doustnie), 13 z nich uzyskało stężenie pozakonazolu w normie, 11 poniżej zakresu referencyjnego, a jedynie 2 pacjentów stężenia zbyt wysokie. W grupie dzieci najstarszych od 8 do 18 roku życia znalazło się 15 chorych przyjmujących pozakonazol doustnie i 6 pacjentów przyjmujących pozakonazol dożylnie. Wśród najstarszych dzieci przyjmujących pozakonazol doustnie prawidłowe stężenie leku odnotowano u 8 pacjentów. Stężenie poniżej zakresu referencyjnego u 7 chorych, natomiast stężeń zbyt wysokich nie odnotowano. Wśród 6 chorych otrzymujących pozakonazol dożylnie, u dwojga dzieci w profilu dobowym dominowały stężenia zbyt wysokie, pozostali uzyskali prawidłowe stężenie leku w osoczu.

Dokonując przeglądu poszczególnych parametrów farmakokinetycznych względem wieku badanych, nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

		Liczba chorych	Mediana	Min	Max	SD	Wartość p
C_{max}	< 2 r.ż.	4	1,02	0,32	6,07	2,67	0,63781
	2-8 r.ż.	26	1,16	0,09	3,92	1,01	
	> 8 r.ż.	21	1,22	0,16	6,99	1,86	
	razem	51	1,18	0,09	6,99	1,55	
T_{max}	< 2 r.ż.	4	8,00	3,00	8,00	2,50	0,35195
	2-8 r.ż.	26	3,00	0,00	8,00	2,34	
	> 8 r.ż.	21	3,00	0,00	8,00	1,56	
	razem	51	3,00	0,00	8,00	2,25	
AUC_{0-t}	< 2 r.ż.	4	6,66	1,92	36,45	15,93	0,77268
	2-8 r.ż.	26	7,95	0,50	28,47	7,17	
	> 8 r.ż.	21	8,32	0,95	35,87	9,85	
	razem	51	8,25	0,50	36,45	9,00	
C_{avg}	< 2 r.ż.	4	0,83	0,24	4,56	1,99	0,77268
	2-8 r.ż.	26	0,99	0,06	3,56	0,90	
	> 8 r.ż.	21	1,04	0,12	4,48	1,23	
	razem	51	1,03	0,06	4,56	1,12	

Tabela 25 Podsumowanie parametrów farmakokinetycznych względem wieku badanych

Pacjenci przyjmujący pozakonazol doustnie					
dzieci \leq 8 roku życia (30 chorych)			dzieci $>$ 8 roku życia (15 chorych)		
stężenie pozakonazolu			stężenie pozakonazolu		
zbyt niskie	w normie	powyżej normy	zbyt niskie	w normie	powyżej normy
13	14	3	7	8	0
43%	47%	10%	47%	53%	0%

Tabela 26 Podział pacjentów przyjmujących lek doustnie według wieku z uwzględnieniem uzyskanego stężenia pozakonazolu w osoczu

53% dziewcząt i 47% chłopców uzyskało nieprawidłowe stężenie pozakonazolu w osoczu. W toku analizy statystycznej nie wykazano istotnego wpływu płci na stężenie pozakonazolu w osoczu (wartość $p = 0,899$ dla wpływu na C_{max} , $0,172$ dla wpływu na T_{max} , $0,992$ dla wpływu na AUC_{0-t} i C_{avg}).

dziewczęta (19 chorych)			chłopcy (32 chorych)		
stężenie pozakonazolu			stężenie pozakonazolu		
zbyt niskie	w normie	powyżej normy	zbyt niskie	w normie	powyżej normy
8	9	2	12	17	3
42%	47%	11%	38%	53%	9%

Tabela 27 Rozkład stężeń pozakonazolu w zależności od płci

2.4.1.4 Ocena wpływu określonych czynników na stężenie osocze pozakonazolu

Analizując charakterystykę farmakokinetyczną pozakonazolu, wybrano kilka istotnych zmiennych, które mogą mieć istotny wpływ na stężenie leku w osoczu. Zgodnie z przyjętymi hipotezami badawczymi prześledzono wpływ poniższych czynników na stężenie osocze pozakonazolu:

- rozpoznanie:
 - rodzaj rozpoznania
 - podział na rozpoznania onkologiczne i nieonkologiczne
- leczenie obejmujące przeszczepienie komórek hematopoetycznych lub nie
- leczenie terapią komórkową CAR-T lub nie
- droga/sposób żywienia pacjenta (doustna lub parenteralna)
- stężenie albumin w osoczu
- stany chorobowe przewodu pokarmowego (GvHD, biegunka o innej etiologii, zapalenie, wymioty).

2.4.1.4.1 Rozpoznanie onkologiczne a schorzenie hematologiczne, które nie jest chorobą nowotworową

W badanej grupie chorych było 41 pacjentów z rozpoznaniem onkologicznym, wśród których dominowały dzieci leczone z powodu ALL (24 pacjentów) i AML (8 pacjentów). Dziesięciu pacjentów leczono ze wskazań nieonkologicznych. Zwraca uwagę fakt, że w grupie chorych nieonkologicznych nie odnotowano zbyt wysokich stężeń pozakonazolu. Odsetek stężeń zbyt niskich był podobny w obu grupach chorych, jednak należy mieć na uwadze, że grupa pacjentów leczonych ze wskazań nieonkologicznych była zdecydowanie mniej liczna.

rozpoznanie					
onkologiczne (41 chorych)			nieonkologiczne (10 chorych)		
stężenie pozakonazolu			stężenie pozakonazolu		
zbyt niskie	w normie	powyżej normy	zbyt niskie	w normie	powyżej normy
16	20	5	4	6	0
39%	49%	12%	40%	60%	0
chorzy leczeni HSCT: 19			chorzy leczeni HSCT: 8 pacjentów		

Tabela 28 Rozkład stężeń pozakonazolu w zależności od rozpoznania

W toku analizy oceniono wpływ rozpoznania chorego na stężenie pozakonazolu i inne parametry farmakokinetyczne. Korelację istotną statystycznie wykazano jedynie między rozpoznaniem a jednym z parametrów farmakokinetycznych – tj. czasem do osiągnięcia stężenia maksymalnego leku w osoczu (T_{max}). Wyliczono, że u chorych z ostrą białaczką, a zwłaszcza ALL, średni czas potrzebny na osiągnięcie maksymalnego stężenia leku w osoczu jest zdecydowanie krótszy niż u chorych z innymi rozpoznaniem. T_{max} u pacjenta z ALL jest prawie o połowę krótszy niż u chorych z niedoborem odporności. Jednak globalnie, to chorzy z chorobą nowotworową wykazują dłuższy czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego leku w osoczu w porównaniu do pacjentów z chorobą nieonkologiczną.

T_{max}		Liczba pacjentów	Średnia	Mediana	Min	Max	SD	p-value
Rozpoznanie	ALL	24	2,67	3,00	0,00	8,00	2,39	0,00213
	AML	8	3,25	3,00	3,00	5,00	0,71	
	chłoniak	5	4,20	5,00	3,00	5,00	1,10	
	MDS	2	3,67	3,00	3,00	5,00	1,15	
	SAA	2	4,33	5,00	3,00	5,00	1,15	
	IDS	2	5,50	5,50	3,00	8,00	3,54	
	inne	8	6,17	6,50	3,00	8,00	2,14	
Nowotwór	nie	40	3,17	3,00	0,00	8,00	2,11	0,01990
	tak	11	5,30	5,00	3,00	8,00	2,06	

Tabela 29 Wpływ rozpoznania na T_{max} pozakonazolu

Min – wartość minimalna, MAX – wartość maksymalna, SD – odchylenie standardowe, ALL – ostra białaczka limfoblastyczna, AML – ostra białaczka szpikowa, MDS – zespół mielodysplastyczny, SAA – ciężka anemia aplastyczna, IDS – niedobór odporności

2.4.1.4.2 Leczenie obejmujące lub nie przeszczepienie komórek hematopoetycznych

Wśród 51 pacjentów, u których wykonano oznaczenia w ramach profilu farmakokinetycznego pozakonazolu, 27 dzieci było w trakcie procedury przeszczepowej (tj. jak określono wcześniej: w trakcie kondycjonowania, w dobie przeszczepienia komórek krwiotwórczych lub w okresie po transplantacji do czasu zakończenia leczenia immunosupresyjnego). Pięciu pacjentów z tej grupy otrzymywało pozakonazol w postaci roztworu do infuzji – 3 dzieci uzyskało zbyt wysokie stężenie pozakonazolu, u 2 pacjentów wartości stężenia mieściły się w zakresie referencyjnym. Dziewięciu pacjentów z grupy dzieci poddanych HSCT (33%) uzyskało niewystarczające stężenie pozakonazolu w osoczu, podczas

gdy w grupie chorych leczonych bez transplantacji odsetek niezadowolających stężeń pozakonazolu wyniósł 46%.

HSCT w terapii					
TAK (27 chorych)			NIE (24 chorych)		
stężenie pozakonazolu			stężenie pozakonazolu		
zbyt niskie	w normie	powyżej normy	zbyt niskie	w normie	powyżej normy
9	16	2	11	10	3
33%	59%	7%	46%	42%	13%

Tabela 30 Rozkład stężeń pozakonazolu w zależności od HSCT lub nie w trakcie leczenia

Troje dzieci włączonych do badania było leczonych komórkami CAR-T – 2 pacjentów w trakcie chemioterapii limfodeplecyjnej, 1 pacjent już po podaży limfocytów z chimerycznym receptorem antygenowym. U 2 pacjentów z tej trójki stężenie pozakonazolu mieściło się w zakresie referencyjnym, u 1 chorego było niewystarczające.

W toku analizy nie wykazano istotnej statystycznie korelacji między leczeniem z udziałem HSCT lub terapią komórkową CAR-T a stężeniem pozakonazolu w osoczu.

2.4.1.4.3 Droga/sposób żywienia pacjenta – doustnie czy parenteralnie

Wśród badanych dzieci 9 otrzymywało całkowite żywienie pozajelitowe (TPN ang. *total parenteral nutrition*) w czasie oznaczania profilu farmakokinetycznego pozakonazolu. Czterech pacjentów z tej grupy otrzymywało pozakonazol w postaci roztworu do infuzji dożylniej, a 5 w postaci zawiesiny doustnej. U chorych otrzymujących pozakonazol dożylnie nie obserwowano niezabiegających stężeń pozakonazolu. U 3 uzyskano stężenie w normie, u jednego chorego stężenie było zbyt wysokie, przekraczające 3,0 mg/L. Czterech wśród 5 pacjentów przyjmujących pozakonazol doustnie uzyskało stężenie pozakonazolu < 0,7 mg/L, u 1 chorego stężenie było w normie. W toku analizy statystycznej nie wykazano jednak istotnej korelacji między drogą żywienia pacjenta a stężeniem pozakonazolu w osoczu, czy pozostałymi parametrami farmakokinetycznymi. Niemniej jednak grupa chorych otrzymujących całkowite żywienie pozajelitowe była zdecydowanie mniej liczna w stosunku do pacjentów żywionych drogą doustną.

2.4.1.4.4 Stężenie albumin w osoczu

Na potrzeby analizy, za prawidłowy zakres stężenia albumin przyjęto stężenia mieszczące się w zakresie 3,5 – 5,0 g/L. U chorych leczonych ze wskazań hematoonkologicznych hipoalbuminemia występuje często. Stężenie albumin jest regularnie kontrolowane i korygowane wlewem dożylnym w przypadku niedoboru oraz wskazań klinicznych. Z uwagi na dbałość o prawidłowe stężenie albumin u pacjentów, niewielu chorych prezentowało obniżone stężenie tego białka w surowicy w momencie wykonywania oznaczeń w ramach wyznaczania profilu farmakokinetycznego pozakonazolu. Pokuszono się jednak o próbę oceny korelacji między stężeniem albumin i stężeniem pozakonazolu w osoczu z uwagi na wysoki stopień wiązania leku z białkami i potencjalnie duży wpływ hipoalbuminemii na biodostępność pozakonazolu i jego stężenie osoczowe.

Wśród badanych 17 dzieci w czasie oceny profilu farmakokinetycznego pozakonazolu prezentowało obniżone stężenie albumin (tj. poniżej 3,5 g/L). Dwoje tych chorych było leczonych pozakonazolem w postaci roztworu do infuzji. Wśród pacjentów z hipoalbuminemią (65%) dzieci uzyskało stężenie pozakonazolu poniżej zakresu referencyjnego. U dwojga dzieci stężenie było zbyt wysokie – jeden z pacjentów otrzymywał pozakonazol dożylnie.

hipoalbuminemia (17 chorych)		
stężenie pozakonazolu		
zbyt niskie	w normie	powyżej normy
11	4	2
65%	24%	12%

Tabela 31 Rozkład stężeń pozakonazolu w zależności od stężenia albumin w surowicy

W toku analizy statystycznej wykazano istotny wpływ hipoalbuminemii na stężenie pozakonazolu w osoczu, nie wykazując jednak wpływu na T_{max} . Pacjenci z hipoalbuminemią uzyskiwali niższe stężenia pozakonazolu w osoczu – minimalne, maksymalne i średnie stężenie oraz wartość AUC_{if} były u tych chorych niższe, co przedstawiono w tabeli poniżej.

			Ilość pacjentów	Średnia	Mediana	Min	Max	SD	Wartość p
C _{max}	Hipoalb.	nie	34	1,66	1,30	0,20	5,25	1,21	0,03252
		tak	17	1,50	0,70	0,09	6,99	2,12	
C _{avg}	Hipoalb.	nie	34	1,38	1,11	0,18	3,81	0,94	0,02867
		tak	17	1,12	0,57	0,06	4,56	1,44	
AUC _{0-t}	Hipoalb.	nie	34	11,05	8,87	1,44	30,51	7,55	0,02867
		tak	17	8,99	4,60	0,50	36,45	11,51	

Tabela 32 Parametry farmakokinetyczne u chorych bez hipoalbuminemii i u pacjentów z hipoalbuminemią

Z drugiej strony zwraca uwagę fakt, że to właśnie u chorych z hipoalbuminemią odnotowano najwyższe wartości maksymalnego stężenia pozakonazolu w osoczu oraz zdecydowanie wyższe wartości pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu. Analiza uzyskanych wyników wskazuje, że hipoalbuminemia jest czynnikiem ryzyka uzyskania nieprawidłowego stężenia pozakonazolu w osoczu, a niedobór tego białka nośnikowego może skutkować zarówno niezabezpieczającym, jak i zbyt wysokim stężeniem pozakonazolu w osoczu.

2.4.1.4.5 Stany chorobowe przewodu pokarmowego (zapalenie/ biegunka/ wymioty)

Stan patologii w przewodzie pokarmowym w momencie wyznaczenia profilu farmakokinetycznego pozakonazolu rozpoznano u 18 badanych pacjentów. Troje dzieci prezentowało biegunkę, jedno wymioty. Żaden pacjent, wśród chorych poddanych HSCT nie prezentował w momencie badania objawów GvHD z zajęciem jelit, a występująca biegunka miała etiologię zapalną lub infekcyjną. Najczęściej występującym powikłaniem leczenia ze strony przewodu pokarmowego było zapalenie błon śluzowych przewodu pokarmowego (*mucositis*), które stwierdzono u 15 dzieci. Sześcioro pacjentów z nieprawidłowościami ze strony przewodu pokarmowego otrzymywało pozakonazol drogą infuzji dożylniej. Wśród chorych z zaburzeniami ze strony przewodu pokarmowego u 10 (56%) rozpoznano niewystarczające stężenie pozakonazolu. Stężenia zbyt niskie odnotowano jedynie u pacjentów przyjmujących pozakonazol doustnie. Wszyscy chorzy otrzymujący profilaktykę IFI dożylnie uzyskali stężenia pozakonazolu powyżej 0,7 mg/L (z wyjątkiem jednego oznaczenia u pacjenta PN31, który w punkcie C₀ uzyskał 0,66 mg/L).

patologia przewodu pokarmowego (18 chorych)		
stężenie pozakonazolu		
zbyt niskie	w normie	powyżej normy
10	6	2
56%	33%	11%

Tabela 33 Rozkład stężeń pozakonazolu u pacjentów z patologią przewodu pokarmowego

Wśród pacjentów z patologią ze strony przewodu pokarmowego przyjmujących pozakonazol doustnie częściej obserwowano niewystarczające stężenia leku w osoczu. Mimo spodziewanych zaburzeń wchłaniania w tej grupie chorych – 1/3 pacjentów uzyskała prawidłowe stężenie pozakonazolu. Stężenia zbyt wysokie odnotowano w przypadku dwóch chorych otrzymujących pozakonazol dożylnie.

W toku analizy statystycznej nie wykazano istotnej korelacji ze stężeniem pozakonazolu dla żadnej z patologii ze strony przewodu pokarmowego.

2.4.1.5 Ocena wpływu stężeń spoza zakresu referencyjnego na wystąpienie niepowodzenia terapii – inwazyjnego zakażenia grzybiczego lub powikłań związanych z podażą pozakonazolu i osiągnięciem zbyt wysokich stężeń leku w osoczu

U żadnego, z włączonych do pierwszej części badania pacjentów, nie rozpoznano potwierdzonego ani prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego w okresie badania. Przyjęto rozległy, dwumiesięczny okres obserwacji – miesiąc przed i miesiąc po dacie pobrania krwi w celu oznaczenia pozakonazolu w ramach wyznaczania profilu farmakokinetycznego. W okresie obserwacji u 2 dzieci odnotowano dodatnie wyniki badań w kierunku antygeny *Aspergillus* (w trzecim i w czwartym tygodniu po oznaczeniu stężenia pozakonazolu w osoczu) – u 1 z pacjentów stężenia pozakonazolu w profilu były poniżej zakresu referencyjnego, u drugiego chorego w normie. U jednego chorego wykryto *Saccharomyces cerevisiae* w kale, w związku z czym pomimo stężeń pozakonazolu mieszczących się w zakresie referencyjnym, włączono lek w dawkach leczniczych.

U żadnego chorego nie odnotowano toksyczności związanych bezpośrednio z podażą pozakonazolu. Wśród 8 dzieci, u których odnotowano przynajmniej jedno stężenie pozakonazolu powyżej zalecanego zakresu referencyjnego, tj. stężenie przekraczające 3,0 mg/L, u 5 pacjentów obserwowano podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych. U dwojga dzieci był to istotny wzrost, przekraczający 3-krotnie górną granicę normy, aktywności przynajmniej jednego enzymu (przyjęte normy dla aminotransferazy alaninowej – ALAT: 0 – 45 U/L, aminotransferazy asparaginianowej – ASPAT: 0 – 35 U/L). Maksymalne wartości ALAT 337 U/L i ASPAT 167 U/L odnotowano u pacjentki, u której zbyt wysokie stężenie pozakonazolu wystąpiło jedynie incydentalnie, w jednym punkcie czasowym – 5 godzin po podaniu porannej dawki leku. Stężenie bilirubiny całkowitej oznaczone, u tych chorych wyniosło maksymalnie 1,6 mg/dl. W badanej grupie chorych nie odnotowano działań niepożądanych, które można byłoby powiązać bezpośrednio z podażą pozakonazolu.

Wyniki oznaczenia aktywności transaminaz w zestawieniu z wynikami oznaczeń stężeń pozakonazolu w ramach profilu u chorych, u których odnotowano wartości powyżej zakresu referencyjnego przedstawiono w poniższej tabeli.

PN	Stężenie pozakonazolu C ₀ , C _{3h} , C _{5h} , C _{8h}				ALAT [U/L] norma 0-45 U/L	ASPAT [U/L] norma 0-35 U/L
	PN5	1,3	4,13	2,71	2,55	49
PN11	1,87	6,99	4,11	3,54	25	25
PN14	1,5	4,13	2,32	1,87	80	36
PN15	3,06	3,65	2,93	2,75	65	49
PN17	3,63	4,46	4,3	6,07	49	43
PN21	2,46	5,25	3,66	3,03	18	16
PN23	2,33	2,52	3,25	2,45	337	167
PN26	3,4	3,56	3,92	3,11	126	117

Tabela 34 Aktywność enzymów wątrobowych u pacjentów ze zbyt wysokim stężeniem pozakonazolu w osoczu

2.4.2 Część II - terapeutyczne monitorowanie stężenia leku w osoczu

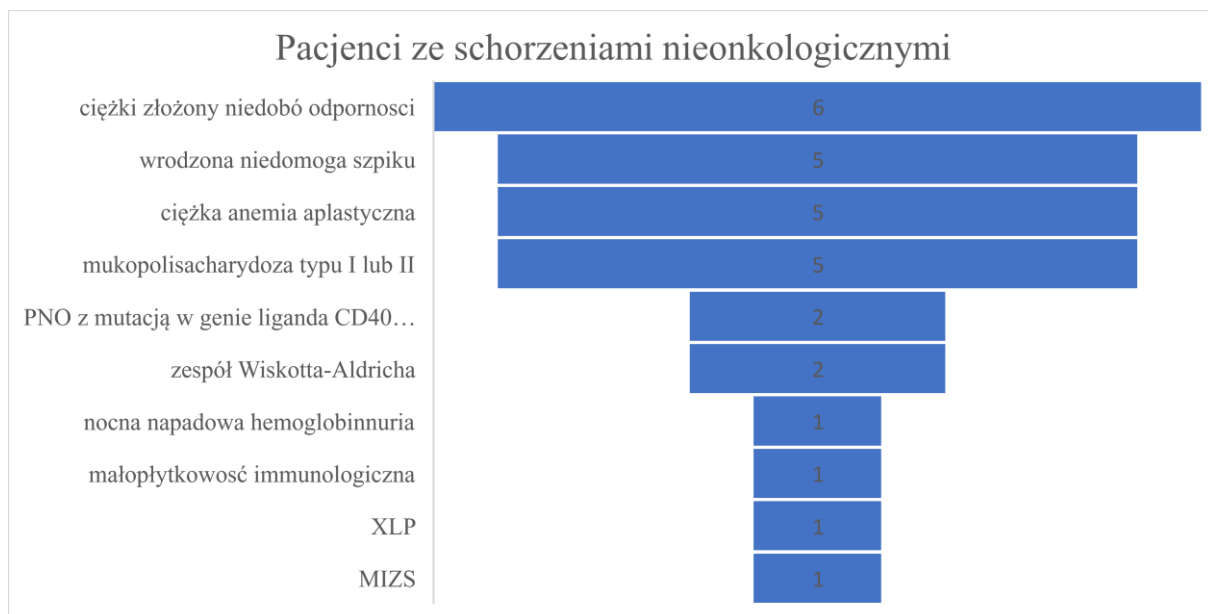
W drugiej części projektu oznaczano stężenie pozakonazolu w jednym punkcie czasowym – tuż przed podaniem porannej dawki leku w przypadku podaży doustnej lub przed rozpoczęciem infuzji w przypadku podaży dożylniej. Do tej części badania włączono 120 pacjentów w wieku od 1 do 18 roku życia. Mediana wieku wyniosła 7 lat. W grupie badanych było 48 dziewcząt i 72 chłopców. Pacjenci otrzymywali pozakonazol w ramach profilaktyki inwazyjnej grzybicy. Dwoje (2/120) z badanych dzieci przyjmowało pozakonazol w ramach profilaktyki wtórnej. Podczas pierwszego oznaczenia u większości dzieci (115 chorych) pozakonazol podawano w postaci zawiesiny doustnej, jedynie 5 pacjentów otrzymywało lek w postaci roztworu do infuzji. Po pierwszej modyfikacji dawkowania, podczas kolejnego oznaczenia stężenia leku w osoczu droga dożylna podaży pozakonazolu była stosowana u dwójki dzieci. Pozostali chorzy, u których oznaczano stężenie leku powtórnie, otrzymywali pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej.

Dwudziestu dziewięciu pacjentów było leczonych ze wskazań hematologicznych, nieonkologicznych. Wśród rozpoznań dominowały: ciężki złożony niedobór odporności (6 chorych), mukopolisacharydoza typu I lub II (5 pacjentów), ciężka anemia aplastyczna (5 chorych), 5 pacjentów z wrodzoną niedomogą szpiku, 2 chorych z zespołem Wiskotta-Aldricha, 2 pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności z mutacją w genie liganda CD40, po jednym pacjencie z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, nocną napadową hemoglobinurią, małopłytkowością immunologiczną i zespołem limfoproliferacyjnym sprzężonym z chromosomem X.

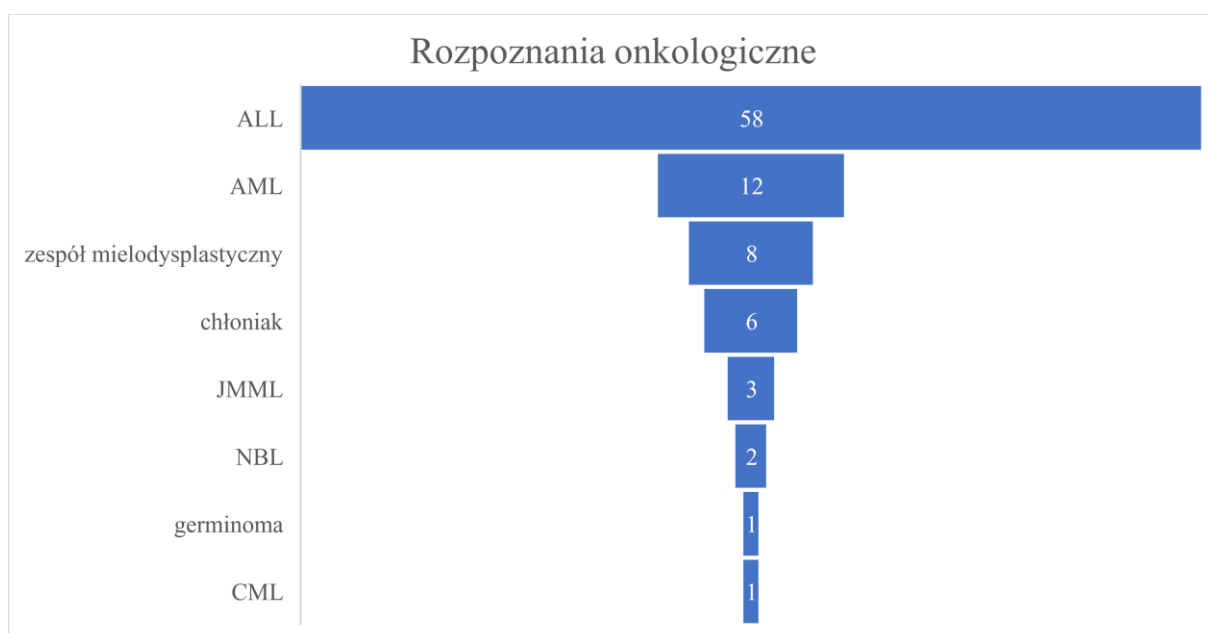
Pozostałych – 91 pacjentów leczono ze wskazań onkologicznych. Wśród rozpoznań o charakterze nowotworowym dominowała ostra białaczka limfoblastyczna, następnie ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny i chłoniaki (chłoniak limfoblastyczny – 3 pacjentów, wielkokomórkowy – 1 chory, chłoniak rozlany z dużych limfocytów B – 1 pacjent i chłoniak Burkitta – 1 chory). Młodzieńczą białaczkę mielomonocytową leczono u 3 dzieci. Pozostałe rozpoznania występowały u jednego lub dwóch pacjentów, co zilustrowano na wykresie poniżej.

Pięćdziesięcioro sześciu dzieci było w trakcie procedury przeszczepowej tj. w okresie kondycjonowania, w dobie przeszczepienia komórek krwiotwórczych lub w okresie po transplantacji, do czasu zakończenia leczenia immunosupresyjnego.

Jedenastu pacjentów było w trakcie terapii komórkami CAR-T (w trakcie limfodeplecji, w dobie podania komórek lub we wczesnym okresie po infuzji – do 28 dni po podaniu).

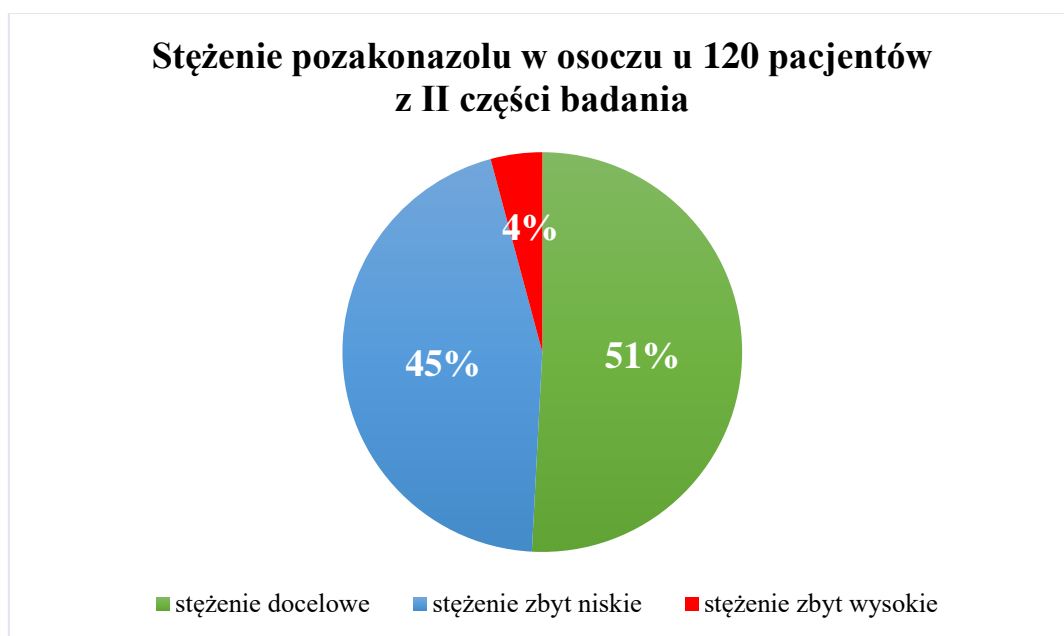


Wykres 4 Pacjenci z rozpoznaniem nieonkologicznymi, u których oznaczano stężenie pozakonazolu
 XLP – zespół limfoproliferacyjny sprzężony z chromosomem X, MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów



Wykres 5 Rozpoznania onkologiczne u pacjentów, u których oznaczano stężenie pozakonazolu
 ALL – ostra białaczka limfoblastyczna, AML – ostra białaczka szpikowa, JMML – młodzieńcza białaczka, CML – przewlekła białaczka szpikowa

Wyniki oznaczeń prezentowały się podobnie jak w przypadku wyznaczania pełnych profili farmakokinetycznych leku w I części badania. 51% (61/120) pacjentów osiągnęło prawidłowe stężenie pozakonazolu w osoczu (punkty odcięcia zakresu referencyjnego zdefiniowano jak w pierwszej części badania tj. 0,7 – 3,0 mg/L). Odsetek pacjentów, u których uzyskano niewystarczające stężenia pozakonazolu w osoczu, podobnie jak w pierwszej części badania, również okazał się istotny – stężenie poniżej zakresu referencyjnego odnotowano u 45% (54/120) ocenianych pacjentów. Jedynie u 4% (5/120) chorych otrzymano zbyt wysokie stężenia pozakonazolu w osoczu.



Wykres 6 Rozkład stężeń pozakonazolu u 120 pacjentów z II części badania

Wśród badanych dzieci 49% tj. 59 pacjentów wymagało modyfikacji dawki pozakonazolu z powodu uzyskania wyniku spoza zakresu referencyjnego. Aż u 33 chorych z 59 wymagających zmiany dawkowania niemożliwe było podjęcie modyfikacji dawkowania i/lub nie udało się wykonać u nich oznaczenia kontrolnego, ponieważ pozakonazol zmieniono na inny lek przeciwgrzybiczy np. mykafunginę z uwagi na mucositis i problem z podażą doustną lub na flukonazol w ramach deeskalacji terapii. Kilkoro pacjentów wypisano do domu lub innego ośrodka, w związku z czym nie mogli kontynuować udziału w badaniu. U 13 spośród 26 pacjentów, u których podjęto próbę modyfikacji, interwencja okazała się skuteczna, prowadząc do uzyskania stężenia pozakonazolu w osoczu w zakresie terapeutycznym 0,7 – 3,0 mg/L. Dawki zmniejszono lub zwiększono o około 30% dawki podawanej dotychczas.

W większości przypadków wystarczyła jednokrotna modyfikacja dawkowania, by osiągnąć zadowalający efekt tj. otrzymać stężenie pozakonazolu mieszczące się w zakresie referencyjnym w oznaczeniu kontrolnym. U 2 pacjentów pożądane stężenie osiągnięto dopiero po drugiej modyfikacji dawkowania. W przypadku pacjentów PN4 i PN6, pomimo zwiększania dawki pozakonazolu nie udało się osiągnąć docelowego stężenia leku w osoczu w pierwszej kontroli po eskalacji dawki. Wyższą dawkę utrzymano, w kolejnej kontroli odnotowując stężenie pozakonazolu mieszczące się w zakresie referencyjnym.

Grupę pacjentów wymagających modyfikacji dawkowania, z jednym wyjątkiem, stanowili chorzy ze zbyt niskim stężeniem pozakonazolu uzyskanym przy dawkowaniu leku w oparciu o masę ciała według algorytmu Welzen. Jedynie pacjent PN63 wymagał obniżenia dawki pozakonazolu w związku ze zbyt wysokim stężeniem leku w osoczu. Zwraca uwagę niewspółmierne do redukcji dawki obniżenie stężenia leku. Na przykładzie innych chorych również wykazano nieprzewidywalność i trudną „sterowalność” prowadzenia terapii – np. pacjent PN18 i PN38, u których pomimo zachowania dawki skutecznej po odpowiednio drugiej i pierwszej modyfikacji, w kolejnej kontroli uzyskano stężenie pozakonazolu poniżej normy.

Udana modyfikacja dawkowania										
pacjent PN	dawka [ml]	C₀ [mg/L]	dawka 1 [ml]	C_{mod1} [mg/L]	dawka 2 [ml]	C_{mod2} [mg/L]	dawka 3 [ml]	C_{mod3} [mg/L]	dawka 4[ml]	C_{mod4} [mg/L]
4	2x3	0,62	2x4	0,87	2x5	0,58	2x5	1,32		
*6	2x7	<0,05	2x9	0,15	2x9	1,41				
7	2x6,5	0,07	2x8,5	1,45						
8	2x4	0,21	2x5	0,29	2x6,5	1,48				
18	2x7	0,56	2x9	0,68	2x10	0,90	2x10	0,36	2x13	0,73
20	2x3	0,16	2x4	2,81						
23	2x7,5	0,38	2x9	0,85						
38	2x5	0,42	2x6,5	0,84	2x6,5	<LOD	2x8	0,21	2x9	1,40
57	2x5	0,66	2x6	0,71						
**63	2x3	3,68	2x2	0,60						
66	2x7,5	0,31	2x9	1,09						
85	2x5	0,18	2x7	1,03						
95	2x4	0,47	2x5	1,10						

Tabela 35 Pacjenci, u których przeprowadzono udaną modyfikację terapii
 (<LOD – poniżej progu wykrywalności) * optymalną dawkę uzyskano dopiero w drugim oznaczeniu,
 po wprowadzeniu wyższej dawki pozakonazolu
 ** uzyskano spadek stężenia, ale nie było ono optymalne

U 13 pacjentów stężenie pozakonazolu w osoczu pozostawało stale poniżej dolnej granicy zakresu referencyjnego, pomimo eskalacji dawkowania lub zmiany drogi podaży leku z doustnej na dożylną. U pacjenta PN49 pomimo podaży pozakonazolu w postaci roztworu do infuzji, nie zaobserwowano optymalizacji stężenia leku w osoczu. Pacjent PN105 miał nieoznaczalne stężenie pozakonazolu w osoczu, mimo podaży dożylnego leku.

Pacjenci, u których pomimo eskalacji dawkowania, stężenie pozakonazolu w osoczu pozostawało stale niskie										
pacjent PN	dawka [ml]	C₀ [mg/L]	dawka 1 [ml]	C_{mod1} [mg/L]	dawka 2 [ml]	C_{mod2} [mg/L]	dawka 3 [ml]	C_{mod3} [mg/L]	dawka 4 [ml]	C_{mod4} [mg/L]
19	2x10	0,45	2x13	<0,10	2x7,5	0,12	2x10	0,45	2x10	0,37
25	2x2	0,37	2x3	<0,01						
26	2x2	<0,10	2x3	0,17	2x4	<0,10				
42	2x4	0,55	2x5	0,56						
48	2x7	0,68	2x9	0,37	2x10	0,38	2x10	0,26		
49	2x7,5	0,17	1x300 mg	0,69	1x300mg	0,40				
51	2x2	0,51	2x2	0,26	2x2	0,26	2x3	0,21		
52	2x7	<LOD	2x7	<LOD	2x9	<LOD				
55	2x3	0,37	2x4	0,59	2x4	0,30	2x5	0,38		
83	2x5	0,28	2x7	0,49	2x9	<LOD				
91	2x7,5	0,41	2x10	0,10						
92	2x7	0,26	2x9	0,55						
*105	1x150mg	0,31	1x150mg	<LOD						

Tabela 36 Pacjenci, u których pomimo eskalacji dawkowania, stężenie pozakonazolu w osoczu pozostawało stale niskie

czzerwonym kolorem zaznaczono lek podawany dożylnie; (<LOD – poniżej progu wykrywalności)

* brak eskalacji dawki, ale stężenie pozakonazolu poniżej progu wykrywalności, mimo podaży dożylnego leku

Pacjenci PN18 i PN51 znaleźli się w dwóch kategoriach oceny wpływu modyfikacji dawkowania pozakonazolu na jego stężenie w osoczu. Pacjent PN18 wymagał dwukrotnej eskalacji dawkowania, aby uzyskać stężenie docelowe pozakonazolu, następnie pomimo utrzymania wysokiej dawki leku, w oznaczeniu kontrolnym uzyskał niezadowalające stężenie. Optymalizację stężenia uzyskano dopiero po ponownym zwiększeniu dawki leku do aż 2 x 13 ml tj. 2 x 520 mg. W przypadku pacjenta PN51 w początkowych oznaczeniach, przy tej samej dawce leku (brak należynej eskalacji dawkowania), obserwowano różne stężenia pozakonazolu w osoczu. Mimo że wszystkie wartości pozostawały poniżej przyjętego zakresu referencyjnego, zwraca uwagę różnica między stężeniem uzyskanym w pierwszym oznaczeniu a kolejnymi dwoma pomiarami. Co więcej, pomimo późniejszej eskalacji dawkowania nie uzyskano oczekiwanego wzrostu stężenia pozakonazolu w osoczu.

U 13 pacjentów obserwowano różne wartości stężenia pozakonazolu, pomimo utrzymywania tej samej dawki leku. W tej grupie znaleźli się pacjenci, u których modyfikacja dawkowania okazała się być początkowo nieskuteczna np. PN6, PN24 i kontrolowano ich ponownie, ale też np. chorzy z prawidłowym stężeniem pozakonazolu, u których stężenie kontrolowano ponownie z uwagi na zmianę sytuacji klinicznej i prośbę lekarza prowadzącego. Niektórych pacjentów umieszczono w kilku grupach (np. pacjent PN38) z uwagi na zmienną w czasie korelację stężenia i modyfikacji dawkowania. U pacjentki PN37, pomimo stałego schematu dawkowania, niższe – niewystarczające stężenie pozakonazolu odnotowano w momencie rozpoznania objawowego zakażenia *Clostridium difficile*. W oznaczeniach kontrolnych, pomimo eskalacji dawkowania, nie uzyskano satysfakcjonującego wzrostu stężenia leku w osoczu.

Ciekawą sytuację prezentuje pacjent PN12, u którego przy podobnym dawkowaniu leku, uzyskano całe spektrum stężeń pozakonazolu od wartości prawidłowych, przez zbyt wysokie, aż po niewystarczające. Pacjent był leczony z powodu chłoniaka limfoblastycznego według protokołu LBL 2018, a oznaczenia wykonywano w różnych fazach terapii – w czasie pierwszego oznaczenia pacjent był w trakcie profazy sterydowej (17 doba), kolejne dwa oznaczenia wykonano w trakcie leczenia wstawkami pozakonazolu między wlewami metotreksatu w protokole M. Przykład chorego PN12 dowodzi, że uzyskanie prawidłowego stężenia pozakonazolu przy dawkowaniu leku w oparciu o masę ciała, nie gwarantuje skutecznego zabezpieczenia przeciwgrzybiczego wobec stale zmieniającej się sytuacji klinicznej pacjenta. Wskazuje na konieczność kontroli stężenia leku w osoczu nie tylko na początku terapii, ale również w przypadku zmiany okoliczności klinicznych – etapu leczenia, leków podawanych w koadministracji, stanu ogólnego chorego lub wystąpienia powikłań. Monitorowanie stężenia terapeutycznego leku jest narzędziem, które umożliwia kontrolę skuteczności i bezpieczeństwa prowadzonej terapii wobec zmieniającej się wraz z sytuacją kliniczną ekspozycji chorego na lek.

Pacjenci, u których obserwowano różne stężenia pozakonazolu, pomimo utrzymywania tego samego dawkowania

pacjent PN	dawka [ml]	C ₀ [mg/L]	dawka 1 [ml]	C _{mod1} [mg/L]	dawka 2 [ml]	C _{mod2} [mg/L]	dawka 3 [ml]	C _{mod3} [mg/L]	dawka 4 [ml]	C _{mod4} [mg/L]
6	2x7	<0,05	2x9	0,15	2x9	1,41				
11	2x4	3,9	2x4	1,14						
12	2x5,5	1,46	2x5	5,33	2x5	0,35				
18	2x7	0,56	2x9	0,68	2x10	0,90	2x10	0,36	2x13	0,73
24	2x2	0,64	2x3	0,41	2x2	1,40				
28	2x7,5	1,43	2x7,5	0,49						
30	2x4	0,65	2x4	1,46						
37	2x7,5	0,72	2x7,5	0,96	2x7,5	0,18	2x10	0,64	2x10	0,61
38	2x5	0,42	2x6,5	0,84	2x6,5	<LOD	2x8	0,21	2x9	1,40
40	2x7,5	0,25	2x7,5	<0,01	1x300 mg	0,59	1x300 mg	0,87		
43	2x4	1,88	2x4	0,46						
51	2x2	0,51	2x2	0,26	2x2	0,26	2x3	0,21		
75	2x7,5	0,31	2x7,5	0,77						

Tabela 37 Pacjenci, u których obserwowano różne stężenia pozakonazolu, pomimo utrzymywania tych samych dawek leków

dawka w kolorze czerwonym oznacza podaż dożylną

PODSUMOWANIE II CZĘŚCI BADANIA W LICZBACH:

120 badanych pacjentów	
61 – stężenie w normie	59 – stężenie wymagające modyfikacji dawkowania
	<p>33 - bez zmiany dawkowania pozakonazolu:</p> <ul style="list-style-type: none"> – zmiana pozakonazolu na inny lek przeciwgrzybiczy – odstawienia profilaktyki IFI – wypis chorego do domu lub innego ośrodka <p>26 – modyfikacja dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 13 - skuteczna – 13 - nieskuteczna

Tabela 38 Podsumowanie drugiej części badania w liczbach

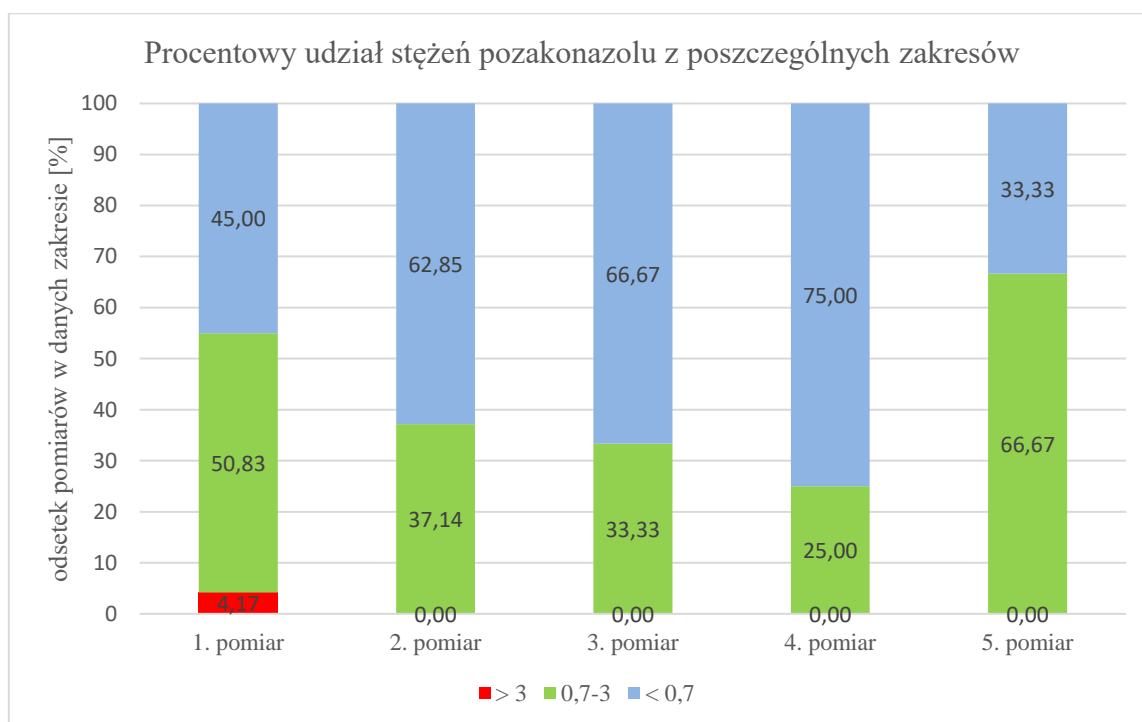
Do badania włączono 120 pacjentów. U 61 chorych uzyskano zadowalające stężenie pozakonazolu w osoczu, jednak aż 59 badanych wymagało modyfikacji dawkowania z powodu nieprawidłowego stężenia leku w osoczu. Dawkę pozakonazolu zmodyfikowano u 26 pacjentów. Modyfikacja okazała się skuteczna u 13 chorych – 50%. U 33 pacjentów modyfikacja dawkowania lub kolejna kontrola (po 7 dniach od zmiany dawkowania) nie były możliwe, najczęściej z uwagi na odstawienie pozakonazolu. Najczęstszą przyczyną dyskontynuacji terapii był etap leczenia i możliwe interakcje z cytostatykami (najczęściej winkrystyną) lub wypis pacjenta do domu i brak wskazań do dalszej szerokospektralnej profilaktyki przeciwgrzybiczej. U 8 pacjentów nie zmodyfikowano dawkowania z uwagi na inne przyczyny niż odstawienie leku – najczęściej był to wypis chorego do innego ośrodka. Wśród 13 pacjentów, u których modyfikacja dawkowania okazała się skuteczna, w przeważającej większości wystarczająca była jednokrotna zmiana dawkowania. Po pierwszej modyfikacji dawki pozakonazolu zadowalający efekt w postaci stężenia terapeutycznego pozakonazolu osiągnięto u 11 chorych. Dwoje dzieci wymagało dwukrotnej eskalacji dawki, aby uzyskać optymalizację stężenia leku w osoczu.

Wśród badanych wyodrębniono grupę 14 pacjentów, u których uzyskano różne wartości stężenia pozakonazolu w osoczu, pomimo stałego dawkowania leku. Znaleźli się w niej pacjenci z wcześniejszych grup np. PN6, 18 i 38, u których modyfikacja dawkowania na pewnym etapie została oceniona jako skuteczna; pacjent PN51, u którego nawet przy eskalacji dawkowania obserwowano niewystarczające (ale znacznie różniące się) stężenia leku w osoczu; a także pacjenci, u których oznaczone w pierwszym badaniu stężenie pozakonazolu było w normie, jednak kolejnej kontroli dokonano np. z uwagi na zmianę sytuacji klinicznej (PN12, 28, 37 i 43). Wyniki uzyskane w tej grupie chorych, która stanowi prawie 12% badanych, wskazują jak dużą zmiennością w zależności od innych, niż sama dawka, czynników charakteryzuje się ostateczna ekspozycja na pozakonazol.

W toku badania stężenie pozakonazolu w osoczu oznaczono u każdego ze 120 badanych chorych – pierwszy pomiar. Jak wspomiano wcześniej, 59 pacjentów uzyskało stężenie spoza zakresu referencyjnego. Drugiego pomiaru dokonano u 35 pacjentów – u wszystkich, u których zmodyfikowano dawkę pozakonazolu – w celu kontroli stężenia po modyfikacji oraz u 9 dzieci, u których nie doszło do modyfikacji dawkowania, jednak wystąpiły wskazania kliniczne do powtórnej kontroli stężenia leku w osoczu. Trzeciego pomiaru dokonano u 18 pacjentów, czwartego u 8 chorych, piątego u 3 pacjentów. Łącznie w analizie uwzględniono 184 oznaczeń. Odsetek stężeń pozakonazolu z poszczególnych zakresów w pomiarach 1 – 4 przedstawiono w tabeli i na wykresie poniżej.

Odsetek pacjentów w danym przedziale stężeń pozakonazolu w kolejnych pomiarach					
stężenie pozakonazolu [mg/L]	1. pomiar	2. pomiar	3. pomiar	4. pomiar	5. pomiar
> 3	4,17	0,00	0,00	0,00	0,00
0,7-3	50,83	37,14	33,33	25,00	66,67
< 0,7	45,00	62,85	66,67	75,00	33,33

Tabela 39 Odsetek stężeń pozakonazolu z poszczególnych zakresów w pomiarach 1 – 5



Wykres 7 Odsetek stężeń pozakonazolu z poszczególnych zakresów w pomiarach 1 – 5

Jak zilustrowano wyżej, stężenia przekraczające zakres wartości referencyjnych obserwowano jedynie w pierwszym pomiarze. Piątego pomiaru dokonano jedynie u 3 pacjentów. Analizując oznaczenia w pomiarach 1 – 4 zwraca uwagę wzrastający odsetek stężeń zbyt niskich, w kolejnych oznaczeniach.

Nr	Dawka poza	Stężenie wyjściowe [mg/L]	Dawka mod. 1	Stężenie po I mod. [mg/L]	Dawka mod. 2	Stężenie po II mod. [mg/L]	Dawka mod. 3	Stężenie po III mod. [mg/L]	Dawka mod. 4	Stężenie po mod. IV [mg/L]	Ocena interwencji
4	2x3 ml	0,62	2 x 4 ml	0,87	2x5 ml	0,58	2x5 ml	1,32			skuteczna
6	2x7 ml	<0,05	2 x 9 ml	0,15	2x9 ml	1,41					skuteczna
7	2x6,5 ml	0,07	2 x 8,5 ml	1,45							skuteczna
8	2x4 ml	0,21	2 x 5 ml	0,29	2 x 6,5 ml	1,48					skuteczna
11	2x4 ml	3,9	2x4 ml	1,14							bez zmiany dawki
17	2x3 ml	4,65	2x3 ml	0,69							bez zmiany dawki
18	2x7 ml	0,56	2x9 ml	0,68	2x10 ml	0,9	2x10 ml	0,36	2x13 ml	0,73	skuteczna
19	2x10ml	0,45	2x13ml	<0,1	2x7,5ml	0,12	2x10ml	0,45	2x10 ml	0,37	nieskuteczna
20	2x3 ml	0,16	2x4 ml	2,81							skuteczna
22	2x7 ml	3,59	2x7 ml	1,68	2x7 ml	0,76					bez zmiany dawki
23	2x7,5 ml	0,38	2x9ml	0,85							skuteczna
24	2x2 ml	0,64	2x3 ml	0,41	2x2 ml	1,4					bez zmiany dawki
25	2x2 ml	0,37	2x3 ml	<0,01							nieskuteczna
26	2x2 ml	<0,1	2x3 ml	0,17	2x4 ml	<0,1					nieskuteczna
27	2x3 ml	0,54									bez zmiany dawki
30	2x4 ml	0,65	2x4 ml	1,46							bez zmiany dawki
36	2x4ml	0,54									bez zmiany dawki
38	2x5 ml	0,42	2x6,5 ml	0,84	2x6,5 ml	<LOD	2x8 ml	0,21	2x9 ml	1,4	skuteczna
40	2x7,5 ml	0,25	300 mg iv	<0,01	300 mg iv	0,59	300 mg iv	0,87			nieskuteczna
42	2x4ml	0,55	2x5 ml	0,56							nieskuteczna
47	3x5 ml	0,64									bez zmiany dawki
48	2x7 ml	0,68	2x9 ml	0,37	2x10 ml	0,38	2x10 ml	0,26			nieskuteczna
49	2x7,5 ml	0,17	300 mg iv	0,69	300 mg iv	0,4					nieskuteczna
51	2x2 ml	0,51	2x2 ml	0,26	2x2 ml	0,26	2x3 ml	0,21			nieskuteczna
52	2x7 ml	<LOD	2x7 ml	<LOD	2x9ml	<LOD					nieskuteczna
53	2x3 ml	0,31									bez zmiany dawki
55	2 x 3 ml	0,37	2x4 ml	0,59	2x4 ml	0,3	2x5ml	0,38			nieskuteczna
57	2x5 ml	0,66	2x6ml	0,71							skuteczna
58	2x2 ml	0,12									bez zmiany dawki
59	2x4 ml	0,52									bez zmiany dawki
62	2x2 ml	0,37									bez zmiany dawki
63	2x3 ml	3,68	2x2 ml	0,6							skuteczna*
64	2x7,5 ml	0,27	2x7 ml	0,52							bez zmiany dawki
66	2x7,5ml	0,31	2x9ml	1,09	2x9 ml	0,71					skuteczna
67	2x3 ml	0,27									bez zmiany dawki
70	2x2 ml	<LOD									bez zmiany dawki
74	2x4,5 ml	0,31									bez zmiany dawki
75	2x7,5ml	0,31	2x7,5ml	0,77							bez zmiany dawki
76	2x7 ml	4,14									bez zmiany dawki
77	2x3ml	0,59									bez zmiany dawki
81	2x5,5 ml	0,1									bez zmiany dawki
83	2x5 ml	0,28	2x7 ml	0,49	2x9ml	<LOD					nieskuteczna
85	2x5 ml	0,18	2x7ml	1,03							skuteczna
87	300 mg iv	0,51									bez zmiany dawki
88	2x3,5 ml	0,24	2x3,5ml	0,55	2x4 ml	0,47					bez zmiany dawki
89	2x6ml	0,52									bez zmiany dawki
91	2x7,5 ml	0,41	2x10 ml	0,1							nieskuteczna
92	2x7 ml	0,26	2x9 ml	0,55							nieskuteczna
93	2x7,5 ml	0,24									bez zmiany dawki
95	2x4 ml	0,47	2x5ml	1,1							skuteczna
101	2x5 ml	0,27									bez zmiany dawki
102	2x4 ml	0,36									bez zmiany dawki
105	150 mg iv	0,31	150 mg iv	<LOD							bez zmiany dawki
106	2x7,5 ml	0,42									bez zmiany dawki
109	2x4 ml	0,64									bez zmiany dawki
110	2x5 ml	0,19									bez zmiany dawki
112	2x3 ml	<LOD									bez zmiany dawki
116	2x7,5 ml	0,2									bez zmiany dawki
120	2x7 ml	0,63									bez zmiany dawki

Tabela 40 Zestawienie efektu interwencji u pacjentów wymagających zmiany dawkowania pozakonazolu z uwagi na uzyskanie stężenia leku spoza zakresu referencyjnego

efekt interwencji określono jako:

- 1) Skuteczna modyfikacja
- 2) Nieskuteczna – gdy nie obserwowano normalizacji stężenia po eskalacji dawkowania
- 3) Bez zmiany dawki – u chorych, u których nie było możliwości zmiany dawkowania z uwagi na brak kontynuacji terapii pozakonazolem lub wypis pacjenta

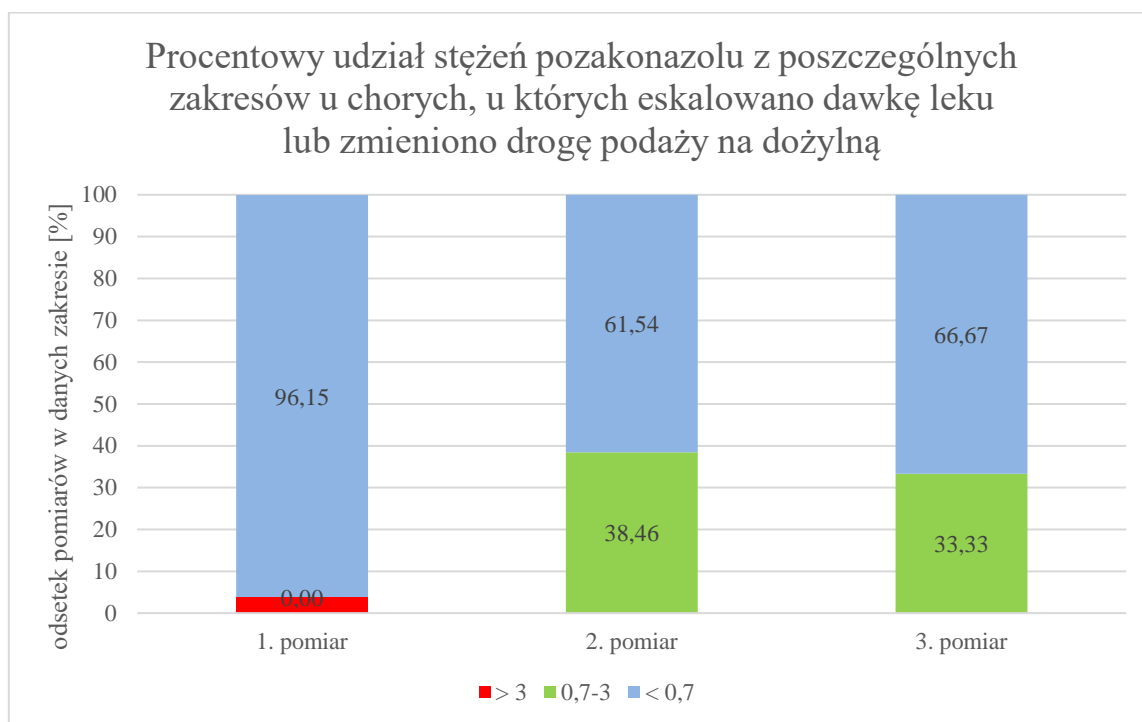
Poniżej przedstawiono tabele tylko dla pacjentów, u których zmodyfikowano dawkę pozakonazolu lub zmieniono drogę podażu leku z doustnej na dożylną. Pominięto oznaczenia, które zostały wykonane bez modyfikacji dawki pozakonazolu.

Nr	Dawka poza	Stężenie wyjściowe [mg/L]	Dawka mod. 1	Stężenie po I mod. [mg/L]	Dawka mod. 2	Stężenie po II mod. [mg/L]	Ocena interwencji
4	2x3 ml	0,62	2 x 4 ml	0,87			skuteczna
6	2x7 ml	<0,05	2 x 9 ml	1,41			skuteczna
7	2x6,5 ml	0,07	2 x 8,5 ml	1,45			skuteczna
8	2x4 ml	0,21	2 x 5 ml	0,29	2 x 6,5 ml	1,48	skuteczna
18	2x7 ml	0,56	2x9 ml	0,68	2x10 ml	0,9	skuteczna
19	2x10ml	0,45	2x13ml	<0,1			nieskuteczna
20	2x3 ml	0,16	2x4 ml	2,81			skuteczna
23	2x7,5 ml	0,38	2x9ml	0,85			skuteczna
25	2x2 ml	0,37	2x3 ml	<0,01			nieskuteczna
26	2x2 ml	<0,1	2x3 ml	0,17	2x4 ml	<0,1	nieskuteczna
38	2x5 ml	0,42	2x6,5 ml	0,84			skuteczna
40	2x7,5 ml	0,25	300 mg iv	<0,01			nieskuteczna
42	2x4ml	0,55	2x5 ml	0,56			nieskuteczna
48	2x7 ml	0,68	2x9 ml	0,37	2x10 ml	0,38	nieskuteczna
49	2x7,5 ml	0,17	300 mg iv	0,69			nieskuteczna
51	2x2 ml	0,51	2x3 ml	0,21			nieskuteczna
52	2x7 ml	<LOD	2x9 ml	<LOD			nieskuteczna
55	2 x 3 ml	0,37	2x4 ml	0,59	2x5 ml	0,38	nieskuteczna
57	2x5 ml	0,66	2x6ml	0,71			skuteczna
63	2x3 ml	3,68	2x2 ml	0,6			skuteczna*
66	2x7,5ml	0,31	2x9ml	1,09			skuteczna
83	2x5 ml	0,28	2x7 ml	0,49	2x9ml	<LOD	nieskuteczna
85	2x5 ml	0,18	2x7ml	1,03			skuteczna
91	2x7,5 ml	0,41	2x10 ml	0,1			nieskuteczna
92	2x7 ml	0,26	2x9 ml	0,55			nieskuteczna
95	2x4 ml	0,47	2x5ml	1,1			skuteczna

Tabela 41 Pacjenci, u których zmodyfikowano dawkowanie (uwzględniono wyłącznie oznaczenia pozakonazolu po modyfikacji dawkowania)

Odsetek pacjentów w danym przedziale stężeń pozakonazolu w kolejnych pomiarach u chorych, u których eskalowano dawkę leku lub zmieniono drogę podaży na dożylną			
stężenie pozakonazolu [mg/L]	1. pomiar	2. pomiar	3. pomiar
> 3	3,85	0,00	0,00
0,7-3	0,00	38,46	33,33
< 0,7	96,15	61,54	66,67

Tabela 42 Odsetek stężeń pozakonazolu z poszczególnych zakresów w pomiarach 1 – 3 u chorych, u których eskalowano dawkę leku lub zmieniono drogę podaży na dożylną

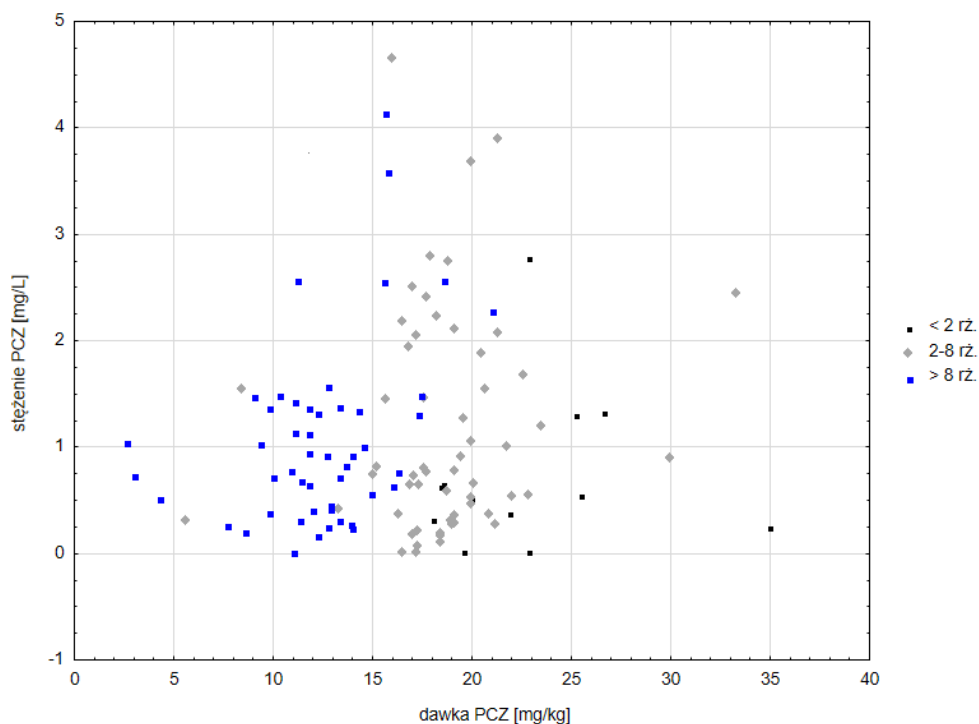


Wykres 8 Odsetek stężeń pozakonazolu z poszczególnych zakresów w kolejnych pomiarach u chorych, u których eskalowano dawkę leku lub zmieniono drogę podaży na dożylną

Wśród 59 chorych z nieprawidłowym stężeniem pozakonazolu u 26 pacjentów udało się podjąć modyfikację dawkowania w celu optymalizacji stężenia leku w osoczu. U wszystkich 26 pacjentów wykonano oznaczenie kontrolne po pierwszej modyfikacji. U 10 pacjentów (38,46%) uzyskano normalizację stężenia pozakonazolu po pierwszej modyfikacji dawkowania (dodatkowo u pacjenta PN63 uzyskano obniżenie stężenia leku w osoczu, jednak znalazło się ono poniżej wartości referencyjnych). Szesnastu pacjentów (61,54%) nadal prezentowało zbyt niskie stężenie pozakonazolu w osoczu. Wśród nich u 6 chorych podjęto kolejną próbę

modyfikacji dawkowania, uzyskując normalizację stężenia pozakonazolu u 2 pacjentów (33,33%).

Poniżej przedstawiono na wykresie zależność między dawką pozakonazolu [mg/kg] a stężeniem leku w osoczu. Analizując dane, nie stwierdzono zależności między stężeniem pozakonazolu a dawką leku [mg/kg]. W teście Kruskala-Wallisa, oceniającym zależność między dawką pozakonazolu [mg/kg] a stężeniem pozakonazolu w osoczu (zbyt niskie/prawidłowe/zbyt wysokie), uzyskano współczynnik korelacji wynoszący 0,636400. Podaż leku w wyższych dawkach nie gwarantuje występowania wyższych stężeń pozakonazolu w osoczu. Zarówno stężenia najwyższe, jak i najniższe obserwowano u chorych ze środkowego przedziału dawkowania.



Wykres 9 Zależność między dawką a stężeniem pozakonazolu

(PCZ – pozakonazol)

2.4.2.1 Analiza statystyczna danych II części badania

W toku analizy zbadano wpływ następujących czynników na stężenie pozakonazolu w osoczu:

- wiek, waga, płeć
- rozpoznanie, uwzględniając szczegółowo rodzaj rozpoznania oraz podział na choroby onkologiczne i nieonkologiczne
- HSCT, CAR-T
- TPN
- stężenie albumin w osoczu, uwzględniając dwie kategorie:
 - stężenie prawidłowe (3,5 – 5,0 g/L)/hipoalbuminemia (< 3,5 g/L) → *hipoalbuminemia2* – przy podziale stężenia albumin na dwa zakresy
 - stężenie prawidłowe (3,5 – 5,0 g/L) /hipoalbuminemia (< 3,5 g/L)/głęboka hipoalbuminemia (< 3 g/L) → *hipoalbuminemia3* – przy podziale stężenia albumin na trzy zakresy
- mucositis, biegunka, wymioty jako osobne zmienne
- ilość leków o potencjale interakcji stosowanych z pozakonazolem
- leki stosowane równocześnie z pozakonazolem: cyklosporyna, IPP, GKS (z rozróżnieniem na poszczególne leki: metyloprednizolon, prednizon, hydrokortyzon, budezonid), ondansetron, amlodypina, ciprofloksacyna, nalbufina, sertralina, fluoksetyna, foskarnet, ryfampicyna, lewetiracetam.

Oceniono:

1) Które czynniki wpływają na wystąpienie zdarzenia w postaci nieterapeutycznego stężenia pozakonazolu:

a. Ocena wobec zmiennych jakościowych za pomocą testu chi²:

		stężenie pozakonazolu						wartość p
		prawidłowe		nieprawidłowe		razem		
		liczba chorych	%	liczba chorych	%	liczba chorych	%	
metyloprednizolon	nie	61	100,00	49	83,05	110	91,67	0,00078
	tak	0	0,00	10	16,95	10	8,33	
IPP	nie	54	88,52	40	67,80	94	78,33	0,00586
	tak	7	11,48	19	32,20	26	21,67	
hydrokortyzon	nie	51	83,61	57	96,61	108	90,00	0,01761
	tak	10	16,39	2	3,39	12	10,00	
HSCT	nie	38	62,30	26	44,07	64	53,33	0,034330
	tak	23	37,70	33	55,93	56	46,67	
ryfampicyna	nie	61	100,00	56	94,92	117	97,50	0,03724
	tak	0	0,00	3	5,08	3	2,50	
foskarnet	nie	61	100,00	55	93,22	116	96,67	0,03860
	tak	0	0,00	4	6,78	4	3,33	
deksametazon	nie	58	95,08	59	100,00	117	97,50	0,04203
	tak	3	4,92	0	0,00	3	2,50	

Tabela 43 Które czynniki wpływają na wystąpienie nieterapeutycznego stężenia pozakonazolu – test chi²

Zmienna o potencjalnym wpływie na wystąpienie nieprawidłowego stężenia pozakonazolu	Wartość p
wiek	0,06753
płeć	0,43713
rozpoznanie	0,75833
choroba onkologiczna	0,45755
CAR-T	0,7081
TPN	0,20118
hipoalbuminemia ² ; hipalbuminemia ³	0,1277; 0,611
mucositis	0,64155
biegunka	0,22471
wymioty	0,98103

Tabela 44 Zmienne jakościowe bez korelacji z wystąpieniem nieprawidłowego stężenia pozakonazolu w teście chi²

- b. Ocena wobec zmiennych ilościowych za pomocą testu Manna-Whitney'a z poprawką na ciągłość. Brak zmiennych o istotnej korelacji. Badane zmienne bez związku przedstawiono w tabeli.

	stężenie pozakonazolu prawidłowe/nieprawidłowe
wiek	0,818135
waga	0,984760
stężenie albumin	0,119287
dawka pozakonazolu [mg/kg]	0,954296

Tabela 45 Test Manna-Whitney'a oceniający wpływ zmiennych ilościowych na wystąpienie nieprawidłowego stężenia pozakonazolu

- 2) Które czynniki wpływają na wystąpienie zdarzenia w postaci prawidłowego/zbyt niskiego/zbyt wysokiego stężenia pozakonazolu w osoczu:

- a. Ocena wobec zmiennych jakościowych za pomocą testu chi²:

		stężenie pozakonazolu						razem		p-value
		prawidłowe		zbyt niskie		zbyt wysokie				
		ilość	%	ilość	%	ilość	%	ilość	%	
metyloprednizolon	nie	61	100,00	44	81,48	5	100,00	110	91,67	0,00130
	tak	0	0,00	10	18,52	0	0,00	10	8,33	
IPP	nie	54	88,52	36	66,67	4	80,00	94	78,33	0,01830
	tak	7	11,48	18	33,33	1	20,00	26	21,67	
hydrokortyzon	nie	51	83,61	53	98,15	4	80,00	108	90,00	0,02670
	tak	10	16,39	1	1,85	1	20,00	12	10,00	
HSCT	nie	38	62,30	22	40,74	4	80,00	117	97,50	0,03370
	tak	23	37,70	32	59,26	1	20,00	3	2,50	

Tabela 46 Ocena korelacji statystycznej w teście chi² między wystąpieniem prawidłowego/zbyt wysokiego /zbyt niskiego stężenia pozakonazolu a wybranymi zmiennymi jakościowymi

Zmienna o potencjalnym wpływie na stężenie pozakonazolu – prawidłowego/zbyt niskiego/zbyt wysokiego	Wartość p
wiek	0,1037
płeć	0,49432
rozpoznanie	0,65474
choroba onkologiczna	0,7057
CAR-T	0,6663
hipoalbuminemia ² ; hipoalbuminemia ³	0,1449; 0,1255
TPN	0,2558
mucositis	0,6457
biegunka	0,3379
wymioty	0,9534

Tabela 47 Zmienne jakościowe bez korelacji z wystąpieniem stężenia pozakonazolu w teście chi²

- b. Ocena wobec zmiennych ilościowych za pomocą testu Kruskala-Wallisa. Brak zmiennych o istotnej korelacji. Badane zmienne bez związku przedstawiono w tabeli.

	stężenie pozakonazolu prawidłowe/ zbyt niskie/zbyt wysokie
wiek	0,156600
waga	0,227200
stężenie albumin	0,469000
dawka pozakonazolu [mg/kg]	0,636400

Tabela 48 Test Manna-Whitney'a oceniający wpływ zmiennych ilościowych na wystąpienie stężenie pozakonazolu prawidłowego/zbyt niskiego/zbyt wysokiego

- 3) W celu poszukiwania zmiennych zakłócających dokonano oceny zależności zmiennych ilościowych wobec zmiennych ilościowych – macierz korelacji Spearmana (czerwoną czcionką zaznaczono korelacje z $p < 0,05$), wykazując logiczną korelację między wiekiem i wagą pacjenta oraz bardzo słabą dodatnią korelację między wiekiem i wagą a zmierzonym stężeniem pozakonazolu.

	Wiek	Waga	Albuminy	Dawka pozakonazolu [mg/kg]	Stężenie pozakonazolu [mg/L]
Wiek	1,000000	0,948939	-0,120403	-0,782160	0,035668
Waga		1,000000	-0,081139	-0,847272	0,012651
Albuminy			1,000000	0,156585	-0,005101
Dawka pozakonazolu [mg/kg]				1,000000	0,047549
Stężenie pozakonazolu [mg/L]					1,000000

Tabela 49 Ocena zależności zmiennych ilościowych wobec zmiennych ilościowych – macierz korelacji Spearmana

- 4) W poszukiwaniu czynników zakłócających zanalizowano również zależności zmiennych jakościowych wobec zmiennych jakościowych. Istotną korelację z występowaniem nieprawidłowego stężenia pozakonazolu wykazano jedynie w przypadku pacjentów leczonych z udziałem HSCT. Gdy przyjrzymy się bliżej chorym poddanym transplantacji można zobaczyć, że stosowanie TPN, występowanie zapalenia śluzówek i innych patologii ze strony przewodu pokarmowego było w tej grupie chorych istotnie częstsze wobec czego wydaje się, że powikłania okołoprzeszczepowe istotnie wpływają na farmakokinetykę

pozakonazolu i osiągnięcie sukcesu terapeutycznego w postaci prawidłowego stężenia leku w osoczu – co omówiono w kolejnych podrozdziałach.

	Płeć	Wiek	ICD	ICD2	Nowotwór	H SCT	CAR-T	TPN	Mucositis	Biegunka	Wymioty	Hipoalb2	Hipoalb3	St. niepr.	Stężenie
Płeć	NA	0,71579	0,13738	0,13323	0,05962	0,48711	0,75166	0,57741	0,77076	0,49640	0,79026	0,90514	0,41263	0,43713	0,48745
Wiek		NA	0,00032	0,00029	0,00011	0,19087	0,38862	0,95750	0,24453	0,93456	0,87662	0,15697	0,45350	0,06753	0,10370
ICD			NA	0,00010	0,00000	0,00000	0,03732	0,88505	0,33870	0,15333	0,12671	0,73351	0,44230	0,85445	0,65474
ICD2				NA	0,00000	0,00000	0,02348	0,80696	0,24578	0,13118	0,07662	0,61156	0,46569	0,75833	0,68427
Nowotwór					NA	0,00001	0,04947	0,94333	0,93334	0,52915	0,38945	0,02763	0,01961	0,45755	0,70570
H SCT						NA	0,00113	0,00728	0,00290	0,00356	0,12735	0,50225	0,08000	0,03433	0,03370
CAR-T							NA	0,34258	0,17227	0,38642	0,65051	0,12429	0,40208	0,70810	0,66630
TPN								NA	0,00234	0,00283	0,19076	0,00023	0,00018	0,20118	0,25580
Mucositis									NA	0,28489	0,12398	0,43084	0,77720	0,64155	0,64570
Biegunka										NA	0,72262	0,09332	0,27713	0,22471	0,33790
Wymioty											NA	0,51332	0,81561	0,98103	0,95340
Hipoalb2												NA	0,00000	0,12770	0,14490
Hipoalb3													NA	0,61100	0,12550
St. niepr.														NA	0,00000
Stężenie															NA

Tabela 50 Ocena zmiennych jakościowych wobec zmiennych jakościowych

ICD – rozpoznanie, ICD2 – rozpoznanie: ostra białaczka/inne; Nowotwór – choroba onkologiczna/nieonkologiczna, Hipoalbuminemia – stężenie albumin w normie/hipoalbuminemia, Hipoalb3 – stężenie albumin w normie/ hipoalbuminemia/głęboka albuminemia; St. niepr. – stężenie pozakonazolu prawidłowe/nieprawidłowe, Stężenie – stężenie pozakonazolu prawidłowe/zbyt niskie/zbyt wysokie

5) W toku analizy statystycznej starano się wyłonić czynniki wpływające na stężenie pozakonazolu w osoczu. Po usunięciu odstających obserwacji, sprawdzono założenia testu T (normalność rozkładu testem Shapiro-Wilka oraz równości wariancji testem Levene'a). Dla prób spełniających wymienione założenia wykonano test T, natomiast dla pozostałych zmiennych wykonano test Manna-Whitney'a z poprawką na ciągłość z powodu małej liczebności grup. Przy zmiennych innych niż dwustanowe wykorzystano test Kruskala-Wallisa.

Wśród analizowanych przypadków przy grupowaniu na poszczególne zmienne jakościowe nominalne nie potwierdzono rozkładu normalnego wśród wartości zmierzonych stężeń pozakonazolu, wobec czego w przypadku zmiennych nominalnych dwustanowych celem sprawdzenia istotności statystycznej wykonano test Manna-Whitney'a z poprawką na ciągłość z powodu małej liczebności grup, zaś przy zmiennych innych niż dwustanowe test Kruskala-Wallisa.

		Liczba pacjentów	Średnia	Mediana	Min	Max	SD	Wartość p
hydrokortyzon	nie	108	0,97	0,72	0,01	4,65	0,90	0,00057
	tak	12	1,95	2,00	0,59	3,90	0,96	
metylprednizolon	nie	110	1,14	0,82	0,01	4,65	0,96	0,00083
	tak	10	0,33	0,29	0,01	0,68	0,21	
IPP	nie	94	1,17	0,92	0,01	4,65	0,95	0,00194
	tak	26	0,70	0,39	0,01	3,90	0,86	
ryfampicyna	nie	117	1,10	0,78	0,01	4,65	0,94	0,00499
	tak	3	0,05	0,01	0,01	0,12	0,06	
HSCT	nie	64	1,27	0,97	0,01	4,65	1,05	0,00840
	tak	56	0,84	0,61	0,01	3,59	0,75	
TPN	nie	108	1,13	0,78	0,01	4,65	0,96	0,01132
	tak	12	0,53	0,28	0,01	1,54	0,54	
biegunka	nie	113	1,10	0,78	0,01	4,65	0,96	0,03380
	tak	7	0,55	0,27	0,16	1,36	0,55	
stężenie albumin	>3,5	75	1,02	0,78	0,01	3,90	0,84	0,04939
	3-3,5	36	0,92	0,68	0,07	2,74	0,79	
	<3,0	7	2,60	2,59	0,52	4,65	1,76	

Tabela 51 Test Manna-Whitney'a

SD – odchylenie standardowe, IPP – inhibitor pompy protonowej, HSCT – transplantacja komórek hematopoetycznych, TPN – całkowite żywienie pozajelitowe

Na podstawie przeprowadzonych obliczeń i analiz wykazano:

1. Występowanie wyższych stężeń pozakonazolu u chorych przyjmujących hydrokortyzon.
2. Stosowanie metyloprednizolonu, IPP i ryfampicyny wiąże się z występowaniem niższych stężeń pozakonazolu.
3. W grupie pacjentów poddanych HSCT odnotowywano niższe stężenia pozakonazolu.
4. Stosowanie TPN wiąże się z uzyskiwaniem niższych stężeń pozakonazolu.
5. Występowanie biegunki jest związane z uzyskiwaniem niższych stężeń pozakonazolu.
6. Najniższe średnie stężenia pozakonazolu obserwowano u pacjentów z albuminemią w przedziale 3,0 – 3,5 g/l.
7. Wyższe stężenia pozakonazolu odnotowywano u pacjentów z albuminemią poniżej 3,0 g/l, jednak w tej grupie chorych znalazło się jedynie 7 pacjentów.

Powyższe wyniki i zależności szczegółowo omówiono w kolejnych podrozdziałach.

Nie stwierdzono natomiast różnic w zmierzonych stężeniach pozakonazolu w obrębie następujących zmiennych (wartości p wyliczone testem Manna-Whitney'a z poprawką na ciągłość z powodu małej liczebności grup, zaś przy zmiennych innych niż dwustanowe testem Kruskala-Wallisa):

Zmienna o potencjalnym wpływie na stężenie pozakonazolu w osoczu	Wartość p
wiek	0,114500
rozpoznanie	0,434400
choroba onkologiczna/nieonkologiczna	0,645646
CAR-T	0,079960
mucositis	0,610345
wymioty	0,869720

Tabela 52 Zmienne bez wpływu na stężenie osoczowe pozakonazolu z uwzględnieniem podziału na stężenie prawidłowe, zbyt niskie i zbyt wysokie

W toku pracy przeprowadzono również odrębną analizę w podgrupach pacjentów, biorąc pod uwagę podział chorych na pacjentów z rozpoznaniem onkologicznym lub nieonkologicznym i na chorych poddanych lub nie leczeniu z udziałem HSCT. Analiza nie wykazała jednak istotnych różnic w porównaniu z analizą wykonywaną na wszystkich przypadkach chorych łącznie.

2.4.2.2 Ocena wpływu wieku i płci pacjentów na stężenie pozakonazolu w osoczu

W grupie dzieci najmłodszych, poniżej 2 roku życia, znalazło się 13 pacjentów. Dominującym problemem w tej grupie wiekowej były stężenia pozakonazolu poniżej zakresu referencyjnego. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali niezabezpieczające stężenie pozakonazolu w osoczu, wśród najmłodszych chorych był najwyższy. W grupie chorych od 2 do 8 roku życia i w grupie pacjentów powyżej 8 roku życia różnice w liczbie chorych, którzy uzyskali stężenie zbyt niskie i prawidłowe nie były tak istotne, co zilustrowano w tabeli poniżej.

dzieci < 2 roku życia (13 chorych)			dzieci ≥2 roku życia do 8 roku życia (53 chorych)			dzieci ≥ 8 roku życia (54 chorych)		
stężenie pozakonazolu			stężenie pozakonazolu			stężenie pozakonazolu		
zbyt niskie	w normie	powyżej normy	zbyt niskie	w normie	powyżej normy	zbyt niskie	w normie	powyżej normy
10	3	0	23	27	3	21	31	2
77%	23%	0%	43%	51%	6%	39%	57%	4%

Tabela 53 Podział pacjentów według wieku z uwzględnieniem uzyskanego stężenia pozakonazolu w osoczu

dziewczęta (48 chorych)			chłopcy (72 chorych)		
stężenie pozakonazolu			stężenie pozakonazolu		
zbyt niskie	w normie	powyżej normy	zbyt niskie	w normie	powyżej normy
18	26	4	36	35	1
38%	54%	8%	50%	49%	1%

Tabela 54 Rozkład stężeń pozakonazolu w zależności od płci

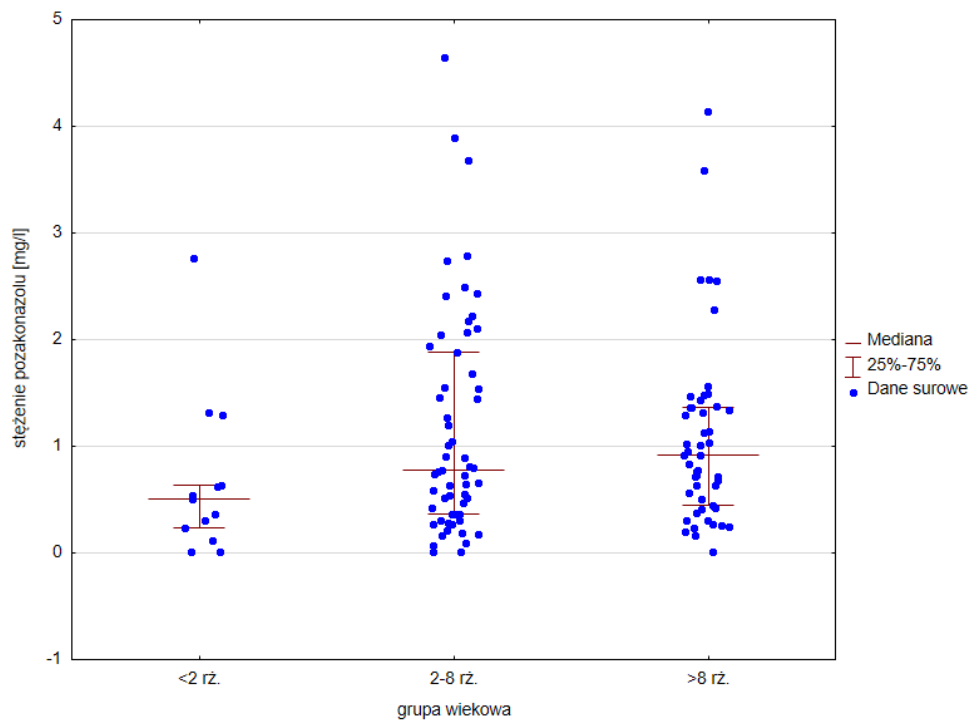
Rozkład stężeń prawidłowych i stężeń spoza zakresu referencyjnego w zależności od płci wskazuje, że wśród chłopców relatywnie częściej odnotowywano stężenia poniżej zakresu referencyjnego – 50% badanych płci męskiej, w porównaniu do 38% wśród dziewcząt. U pacjentek częściej odnotowywano stężenia przekraczające zakres wartości referencyjnych, jednakże w całej grupie badanych stężenia zbyt wysokie są problemem zdecydowanie rzadziej występującym.

W toku analizy statystycznej nie wykazano jednak istotnego związku między wiekiem lub płcią pacjenta a występowaniem nieterapeutycznego stężenia pozakonazolu w osoczu. Nie odnotowano również istotnej zależności między stężeniem pozakonazolu w osoczu a masą ciała pacjenta, czy dawką leku [mg/kg] stosowaną u chorego.

Zmienna o potencjalnym wpływie na wystąpienie nieprawidłowego stężenia pozakonazolu (test chi2)	Wartość p
wiek	0,06753
płeć	0,43713
Zmienna o potencjalnym wpływie na stężenie pozakonazolu – prawidłowe / zbyt niskie / zbyt wysokie (test chi2)	Wartość p
wiek	0,1037
płeć	0,49432
Zmienna o potencjalnym wpływie na wystąpienie nieprawidłowego stężenia pozakonazolu (test Manna-Whitney'a z poprawką na ciągłość)	Wartość p
wiek	0,818135
waga	0,984760
dawka pozakonazolu [mg/kg]	0,954296
Zmienna o potencjalnym wpływie na stężenie pozakonazolu – prawidłowe / zbyt niskie / zbyt wysokie (test Kruskala-Wallisa)	Wartość p
wiek	0,156600
waga	0,227200
dawka pozakonazolu [mg/kg]	0,636400

Tabela 55 Współczynniki korelacji wieku, wagi i dawki pozakonazolu [mg/kg] ze stężeniem pozakonazolu w osoczu – bez związku o istotności statystycznej

Na wykresie poniżej zilustrowano rozrzut stężeń pozakonazolu w poszczególnych grupach wiekowych. Zwraca uwagę fakt, że wśród chorych najmłodszych dominują niższe stężenia leku, nie odnotowano stężeń przekraczających 3,0 mg/L, które sporadycznie stwierdzano w starszych grupach wiekowych.



Wykres 10 Rozrzut stężeń pozakonazolu w poszczególnych grupach wiekowych pacjentów

2.4.2.3 Ocena wpływu określonych czynników na stężenie osocze pozakonazolu

2.4.2.3.1 Rozpoznanie onkologiczne vs nieonkologiczne

W badanej grupie pacjentów znalazło się 91 chorych leczonych ze wskazań onkologicznych. 43% pacjentów z tej grupy uzyskało stężenie pozakonazolu niższe niż zalecane, a 53% chorych uzyskało stężenie w normie. Wśród pacjentów nieonkologicznych (28 pacjentów) odsetek stężeń poniżej zakresu referencyjnego był nieco wyższy – 52% badanych. W obu grupach, niezależnie od rozpoznania – onkologiczne czy nieonkologiczne – stężenia zbyt wysokie odnotowano zdecydowanie rzadziej odpowiednio u 4 i 3% pacjentów. Podsumowanie danych zilustrowano w poniższej tabeli.

W toku analizy statystycznej nie odnotowano istotnego związku między rozpoznaniem a uzyskanym przez chorego stężeniem pozakonazolu w osoczu.

rozpoznanie					
onkologiczne (91 chorych)			nieonkologiczne (29 chorych)		
stężenie pozakonazolu			stężenie pozakonazolu		
zbyt niskie	w normie	powyżej normy	zbyt niskie	w normie	powyżej normy
39	48	4	15	13	1
43%	53%	4%	52%	45%	3%

Tabela 56 Rozkład stężeń pozakonazolu w zależności od rozpoznania

Zmienna o potencjalnym wpływie na wystąpienie nieprawidłowego stężenia pozakonazolu (test chi2)	Wartość p
rozpoznanie	0,75833
choroba onkologiczna/nieonkologiczna	0,45755
Zmienna o potencjalnym wpływie na stężenie pozakonazolu – prawidłowe / zbyt niskie / zbyt wysokie (test chi2)	Wartość p
rozpoznanie	0,65474
choroba onkologiczna/nieonkologiczna	0,70570
Zmienna o potencjalnym wpływie na stężenie pozakonazolu (test Manna-Whitney'a z poprawką na ciągłość/test Kruskala-Wallis)	Wartość p
rozpoznanie	0,434400
choroba onkologiczna/nieonkologiczna	0,645646

Tabela 57 Współczynniki korelacji rozpoznania i stężenia pozakonazolu

Wyróżniającą się podgrupą chorych wśród pacjentów z rozpoznaniem nieonkologicznym okazali się być pacjenci z pierwotnymi niedoborami odporności (IDS – ang. *immunodeficiency syndrome*). Wśród 6 chorych z rozpoznaniem SCID aż 5 pacjentów uzyskało stężenie pozakonazolu poniżej normy. Wszyscy chorzy byli pacjentami poniżej 2 roku życia, w trakcie procedury przeszczepowej, chory z prawidłowym stężeniem był w okresie przed rozpoczęciem kondycjonowania. U dwóch pacjentów z innym rodzajem pierwotnego niedoboru odporności – z mutacją w genie liganda CD40 również odnotowano stężenia pozakonazolu poniżej zakresu wartości referencyjnych.

2.4.2.3.2 Leczenie obejmujące lub nie przeszczepienie komórek hematopoetycznych

Wśród badanych 56 pacjentów było w trakcie procedury przeszczepowej tj. w okresie kondycjonowania, przeszczepienia szpiku kostnego lub w okresie po transplantacji do czasu zakończenia leczenia immunosupresyjnego. W badaniu wykazano, że niewystarczające stężenie pozakonazolu występuje częściej u pacjentów poddanych HSCT niż u chorych nie poddawanych procedurze transplantacyjnej 57 vs 34%. W toku analizy statystycznej wykazano istotny wpływ leczenia z wykorzystaniem transplantacji komórek hematopoetycznych na stężenie pozakonazolu w osoczu, a pacjenci przeszczepowi średnio uzyskiwali niższe stężenia pozakonazolu w osoczu niż chorzy leczeni bez udziału HSCT (0,84 mg/L vs 1,27 mg/L).

Zmienna o potencjalnym wpływie na wystąpienie nieprawidłowego stężenia pozakonazolu (test chi2)	Wartość p
HSCT	0,034330
Zmienna o potencjalnym wpływie na stężenie pozakonazolu – prawidłowe / zbyt niskie / zbyt wysokie (test chi2)	Wartość p
HSCT	0,03370
Zmienna o potencjalnym wpływie na stężenie pozakonazolu (test Manna-Whitney’a z poprawką na ciągłość/test Kruskala-Wallis)	
	0,00840

Tabela 58 Współczynniki korelacji HSCT i stężenia pozakonazolu

HSCT w terapii					
TAK (56 chorych)			NIE (64 chorych)		
stężenie pozakonazolu			stężenie pozakonazolu		
zbyt niskie	w normie	powyżej normy	zbyt niskie	w normie	powyżej normy
32	23	1	22	38	4
57%	41%	2%	34%	59%	6%

Tabela 59 Rozkład stężeń pozakonazolu w zależności od HSCT lub nie w trakcie leczenia

Jak przedstawiono wcześniej (Tabela 50), podejmując się analizy w poszukiwaniu zmiennych zakłócających i oceniając zależność zmiennych jakościowych wobec zmiennych jakościowych, wykazano, że chorzy przeszczepowi są grupą na tyle jednorodną, że możliwe było określenie tendencji do występowania nieprawidłowych stężeń pozakonazolu właśnie w tej grupie chorych. Stosowanie TPN, występowanie zapalenia śluzówek i innych patologii przewodu pokarmowego było istotnie częstsze w grupie pacjentów poddanych leczeniu z udziałem HSCT. Wobec czego wydaje się, że powikłania okołoprzeszczepowe istotnie wpływają na farmakokinetykę pozakonazolu i ostatecznie na uzyskane stężenie pozakonazolu w osoczu.

Wyodrębniono również grupę 11 pacjentów poddanych terapii komórkami CAR-T. U 6 z 11 chorych odnotowano stężenie pozakonazolu poniżej zakresu wartości referencyjnych, u 2 pacjentów były to stężenia skrajnie niskie (od 0,05 mg/L do wartości niższych niż próg wykrywalności). U wszystkich dzieci, z wyjątkiem jednego, stężenia ledwie przekraczały granicę odcięcia wartości referencyjnych. Najniższe stężenia obserwowano u najmłodszych pacjentów. W toku analizy zwrócono uwagę na możliwą korelację niskich stężeń pozakonazolu z podażą lewetiracetamu, który stosowano u 5 wśród 6 pacjentów z niewystarczającym stężeniem pozakonazolu. Co więcej u pacjenta PN6 zaobserwowano poprawę stężenia leku po redukcji dawek lewetiracetamu. Wcześniej, pomimo eskalacji dawkowania, nie uzyskano oczekiwanego wzrostu stężenia pozakonazolu w osoczu. Stężenie terapeutyczne pozakonazolu uzyskano po redukcji dawek lewetiracetamu, mimo zachowania dotychczasowej dawki leku przeciwwgrzybiczego.

odstawienie lewetiracetamu



pacjent PN	dawka [ml]	C0	dawka 1 [ml]	Cmod 1.	dawka 2 [ml]	Cmod 2.	dawka 3 [ml]	Cmod 3.	dawka 4 [ml]	Cmod 4.
6	2x7	<0,05	2x9	0,15	2x9	1,41				

Tabela 60 Stężenia pozakonazolu u pacjenta PN6

W toku analizy statystycznej nie wykazano jednak istotnej korelacji między leczeniem z udziałem immunoterapii komórkowej CAR-T a wystąpieniem nieterapeutycznego stężenia pozakonazolu w osoczu ($p = 0,72$ i $0,67$ w teście χ^2 odpowiednio dla kategorii stężenia pozakonazolu: prawidłowe/nieprawidłowe i prawidłowe/zbyt niskie/zbyt wysokie oraz $0,079960$ w teście Manna-Whitney'a z poprawką na ciągłość dla wpływu terapii CAR-T na stężenie pozakonazolu).

W tabeli poniżej podsumowano dane pacjentów leczonych terapią komórkową CAR-T, otrzymujących profilaktycznie pozakonazol.

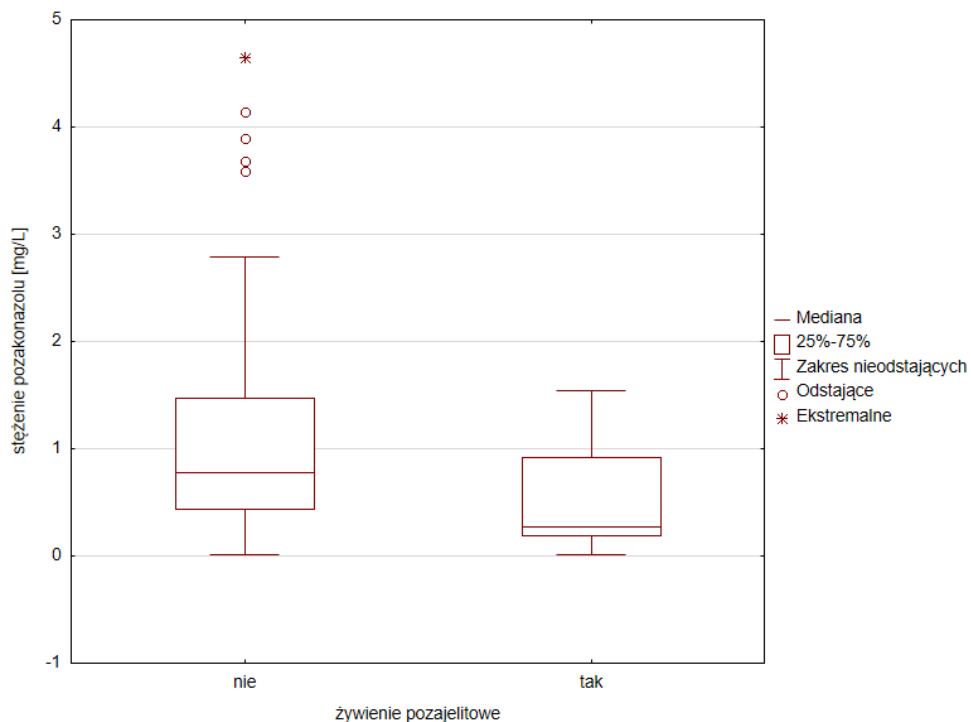
pacjent	wiek [w latach]	etap terapii CAR-T	stężenie pozakonazolu (mg/L)	droga podaży	lewetiracetam
PN6	7	doba + 7	0,62	doustna	+
PN86	11	doba + 1	1,57	doustna	+
PN87	13	doba - 3	0,51	doustna	-
PN90	16	doba 0	0,73	dożylna	-
PN103	7	doba - 7	0,77	doustna	+
PN104	12	doba + 5	1,3	doustna	+
PN109	4	doba 0	0,64	doustna	+
PN110	4	doba 0	0,19	doustna	+
PN112	2	doba + 17	< LOD	doustna	+
PN113	15	doba + 15	0,72	doustna	+
PN116	12	doba + 7	0,2	doustna	+

Tabela 61 Stężenia pozakonazolu u pacjentów leczonych komórkami CAR-T

2.4.2.3.3 Droga/sposób żywienia pacjenta – doustnie czy parenteralnie

Wśród badanych dzieci 12 otrzymywało całkowite żywienie pozajelitowe (TPN ang. *total parenteral nutrition*). Dwoje dzieci żywionych drogą parenteralną otrzymywało pozakonazol dożylnie. U 7 z 10 pacjentów na żywieniu pozajelitowym, przyjmujących w profilaktyce IFI zawiesinę doustną pozakonazolu, odnotowano niewystarczające stężenia pozakonazolu, u 3 pacjentów stężenie pozakonazolu było w normie. Stężeń przekraczających 3 mg/L w tej grupie chorych nie uzyskano.

W toku analizy potwierdzono istotny statystycznie wpływ całkowitego żywienia pozajelitowego na stężenie pozakonazolu w osoczu w teście Manna-Whitney'a z poprawką na ciągłość z powodu małej liczebności grupy, uzyskując wartość p równą 0,01132. Stosowanie TPN jest związane z uzyskiwaniem przez chorych niższych stężeń pozakonazolu.



Wykres 11 Zależność między stosowaniem całkowitego żywienia pozajelitowego a stężeniem pozakonazolu

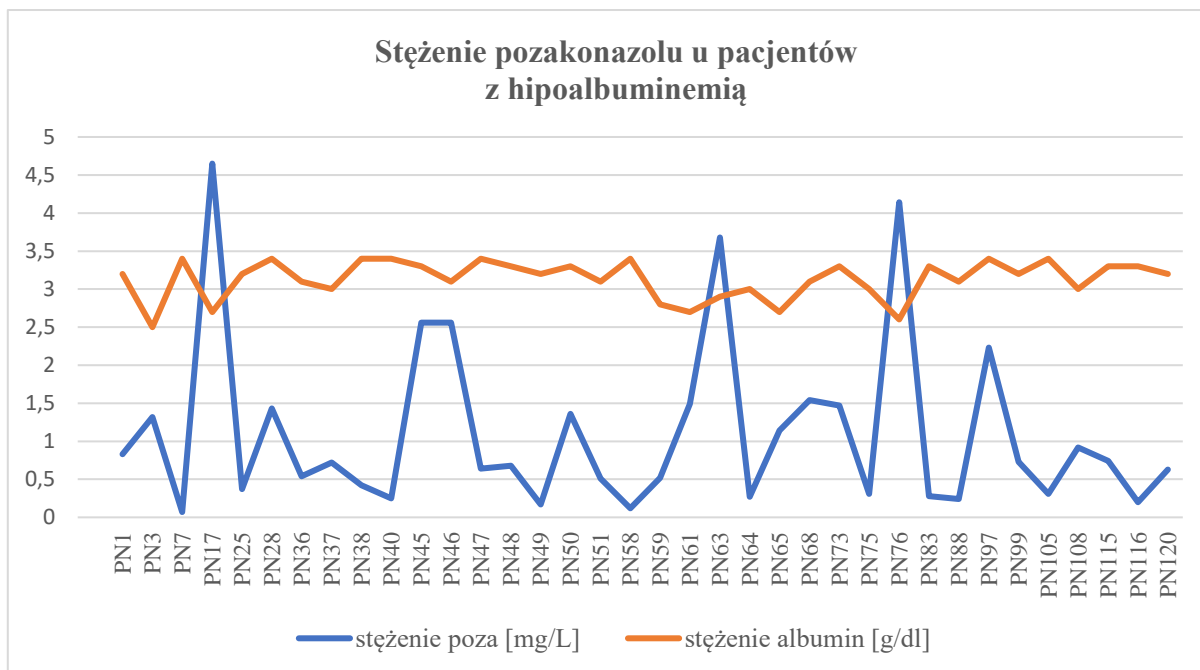
Zależności nie wykazano, analizując wpływ żywienia drogą parenteralną na wystąpienie prawidłowego lub nieprawidłowego stężenia pozakonazolu w osoczu. W analizie z wykorzystaniem testu chi² uzyskano wartość p równą 0,20118 dla kategorii stężenia pozakonazolu: prawidłowe/nieprawidłowe i 0,2558 dla podziału na stężenia prawidłowe/zbyt niskie/zbyt wysokie.

2.4.2.3.4 Stężenie albumin w osoczu

Za prawidłowy zakres stężenia albumin przyjęto wartości od 3,5 g/L do 5,0 g/L. Stężenie albumin poniżej 3,0 g/L określono jako znaczną hipoalbuminemię. Wśród 120 pacjentów włączonych do badania u 9 nie oznaczono stężenia albumin w momencie oznaczania stężenia pozakonazolu. U 36 pacjentów odnotowano w momencie oceny stężenia pozakonazolu stężenie albumin niższe niż 3,5 g/L, ale jedynie u 7 chorych stężenie albumin było niższe niż 3,0 g/L. W grupie pacjentów z hipoalbuminemią znalazło się 3 pacjentów ze znaczną hipoalbuminemią (< 3,0 g/L), u których stężenie pozakonazolu był zbyt wysokie. U 18 dzieci wśród chorych z hipoalbuminemią stężenie było poniżej zakresu referencyjnego, a 15 chorych uzyskało stężenie w normie. Dane zilustrowano w tabeli i na wykresie poniżej.

pacjent	stężenie poza [mg/L]	stężenie albumin [g/dL]
PN3	1,32	2,5
PN17	4,65	2,7
PN59	0,52	2,8
PN61	1,49	2,7
PN63	3,68	2,9
PN65	1,14	2,7
PN76	4,14	2,6

Tabela 62 Stężenia pozakonazolu u pacjentów ze znaczną hipoalbuminemią (< 3 g/dL)



Wykres 12 Stężenie pozakonazolu u pacjentów z hipoalbuminemią

Badając wpływ stężenia albumin na stężenie pozakonazolu, wykorzystano dwa modele kategoryzacji albuminemii:

- 1) dzieląc pacjentów na tych z prawidłowym stężeniem albumin (3,5 – 5,0 g/L) i tych z hipoalbuminemią (< 3,5 g/L): (kategorię oznaczono jako *hipoalbuminemia2*)
- 2) dzieląc chorych według stężenia albumin: 3,5 – 5,0 g/L; < 3,5 g/L; < 3,0 g/L (kategorię oznaczono jako *hipoalbuminemia3*).

Oceniając wpływ stężenia albumin – hipoalbuminemii³ (3,5 – 3 g/L; < 3,5 g/L i < 3 g/L) na stężenie pozakonazolu, uzyskano istotny stopień korelacji na poziomie równym 0,04939 w teście Kruskala-Wallisa. Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

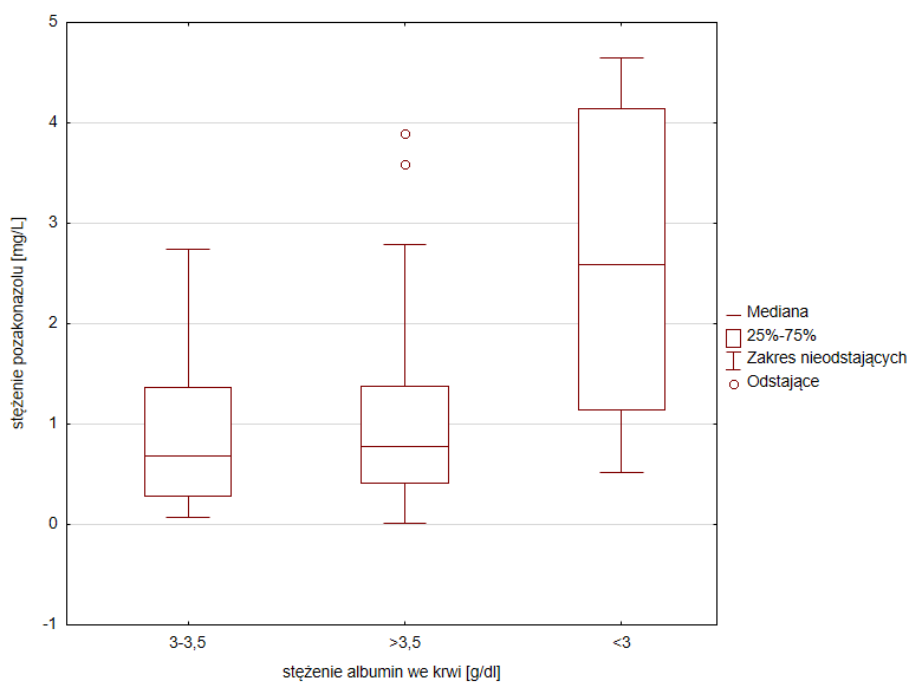
	Stężenie pozakonazolu w osoczu						razem
	w normie		poniżej normy		zbyt wysokie		
stężenie albumin [g/dl]	liczba chorych	%	liczba chorych	%	liczba chorych	%	liczba chorych
>3,5	41	54,67	32	42,67	2	2,67	75
3-3,5	12	41,38	17	58,62	0	0,00	29
<3,0	3	42,86	1	14,29	3	42,86	7

Tabela 63 Zestawienie chorych z prawidłowym, zbyt niskim i zbyt wysokim stężeniem pozakonazolu w zależności od stężenia albumin w osoczu

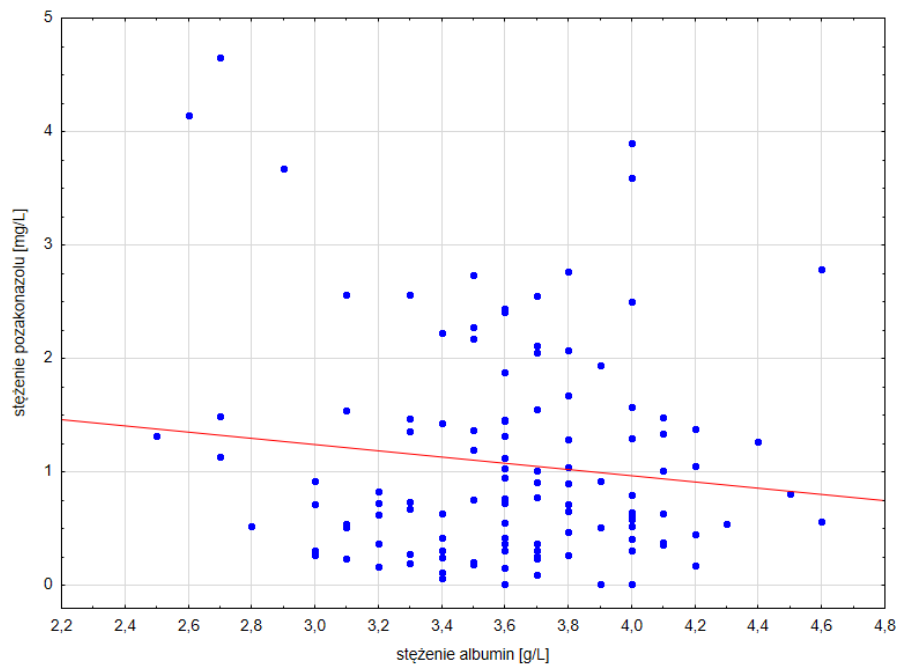
		Liczba pacjentów	Średnia	Mediana	Min	Max	SD	Wartość p
Stężenie albumin	>3,5	75	1,02	0,78	0,01	3,90	0,84	0,04939
	3-3,5	29	0,92	0,68	0,07	2,74	0,79	
	<3,0	7	2,60	2,59	0,52	4,65	1,76	

Tabela 64 Test Kruskala-Wallisa
SD – odchylenie standardowe

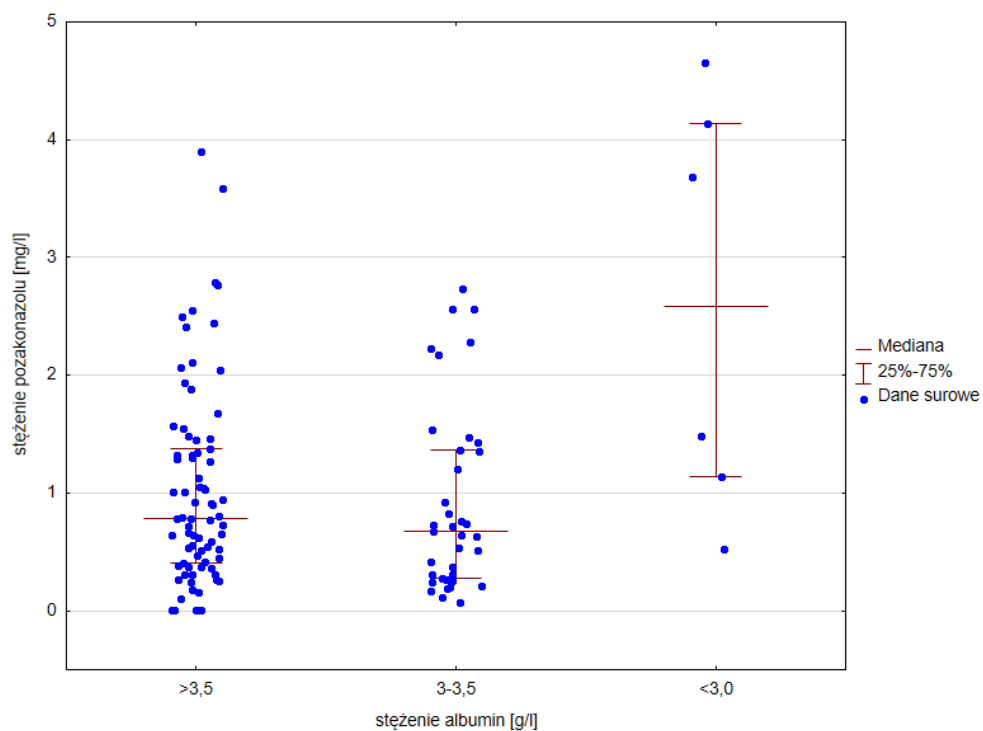
Najniższe stężenia pozakonazolu obserwowano u pacjentów z albuminemią z przedziału 3,0 – 3,5 g/l. Wysokie stężenia pozakonazolu odnotowano u pacjentów z hipoalbuminemią poniżej 3,0 g/l, chociaż w tej grupie pacjentów znalazło się jedynie 7 dzieci. Na wykresach poniżej zilustrowano rozkład stężeń pozakonazolu w zależności od stężenia albumin.



Wykres 13 Zależność stężenia pozakonazolu od stężenia albumin



Wykres 14 Rozkład stężeń pozakonazolu w zależności od stężenia albumin



Wykres 15 Rozkład stężeń pozakonazolu w zależności od stężenia albumin w poszczególnych grupach wiekowych

Wpływu hipoalbuminemii na stężenie pozakonazolu w osoczu nie wykazano natomiast w pozostałych testach statystycznych:

- bez wpływu stężenia albumin na stężenie pozakonazolu (prawidłowe vs nieprawidłowe) – wartość $p = 0,1277$ i $0,6110$ w teście χ^2 odpowiednio dla hipoalbuminemii² i hipoalbuminemii³
- bez wpływu stężenia albumin na stężenie pozakonazolu (prawidłowe/zbyt niskie/zbyt wysokie) – wartość p odpowiednio $0,1449$ i $0,1255$ dla hipoalbuminemii² i hipoalbuminemii³ w teście χ^2
- bez wpływu stężenia albumin na stężenie pozakonazolu (prawidłowe vs nieprawidłowe) – $0,119287$ w teście Manna-Whitney’a z poprawką na ciągłość
- bez wpływu stężenia albumin na stężenie pozakonazolu (prawidłowe/zbyt niskie/zbyt wysokie) – $0,762223$ w teście Kruskala-Wallis.

2.4.2.3.5 Stany chorobowe przewodu pokarmowego (zapalenie/ biegunka/ wymioty)

Stan patologii w przewodzie pokarmowym, polegający na uszkodzeniu jego błony śluzowej (*mucositis*), objawiający się jako biegunka lub wymioty w momencie oznaczania pierwszego stężenia pozakonazolu w ramach TDM, rozpoznano u 24 badanych pacjentów. Większość chorych tj. 21/24 stanowili pacjenci w trakcie procedury przeszczepowej. Dziewięcioro dzieci otrzymywało całkowite żywienie pozajelitowe. U 16 pacjentów rozpoznano zapalenie błon śluzowych przewodu pokarmowego (ang. *mucositis*), 7 miało biegunkę, u 2 występowały wymioty. Troje dzieci było leczonych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi z zajęciem jelit (PN49, PN67, PN88). Dwóch chorych z patologią ze strony przewodu pokarmowego otrzymywało pozakonazol w postaci roztworu do infuzji dożylniej (PN68 i PN105). U 12 chorych (50%) odnotowano niewystarczające stężenie pozakonazolu, u pozostałych dzieci stężenie było w normie. Stężenia zbyt wysokie nie wystąpiły w tej grupie pacjentów.

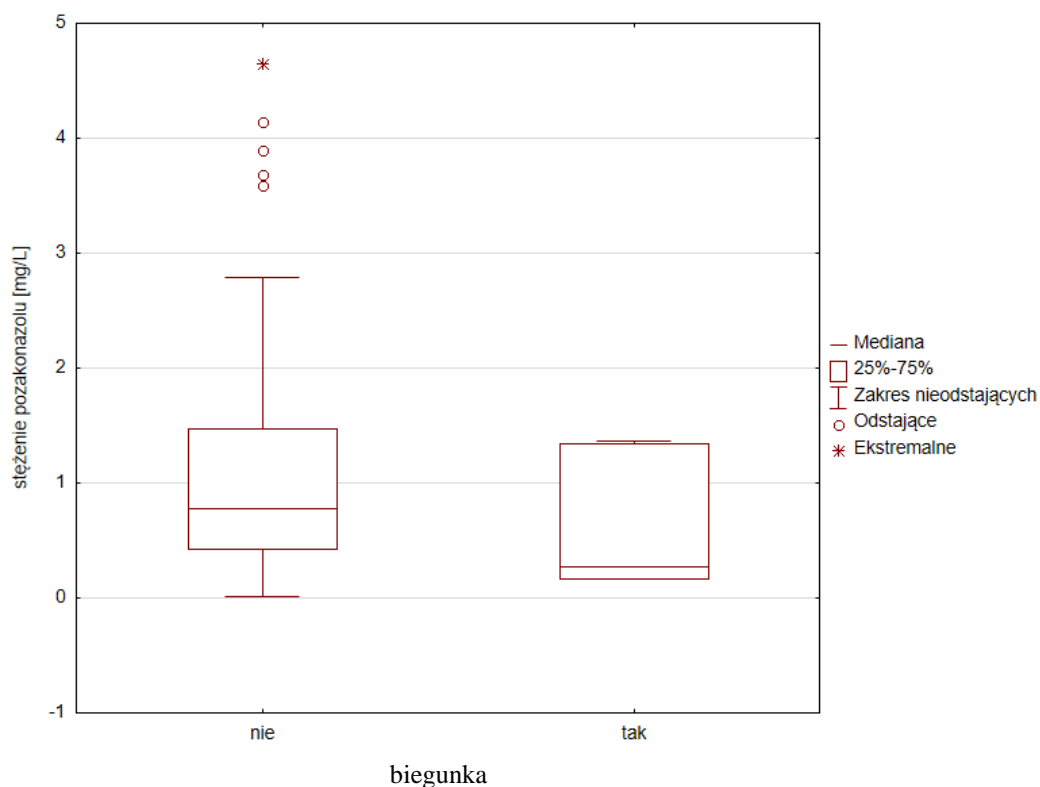
patologia przewodu pokarmowego (24 chorych)		
stężenie pozakonazolu		
zbyt niskie	w normie	powyżej normy
12	12	0
50%	50%	0%

Tabela 65 Rozkład stężeń pozakonazolu u pacjentów z patologią przewodu pokarmowego

PN	Wiek [lata]	Stężenie poza [mg/L]	HSCT	CAR-T	TPN	mucositis	biegunka	wymioty	GvHD z zajęciem jelit
3	12	1,32	0	0	0	1	0	0	0
7	8	0,07	1	0	1	1	0	0	0
8	4	0,21	1	0	1	1	0	0	0
9	5	1,68	1	0	0	1	0	0	0
15	2	0,91	1	0	1	1	0	0	0
20	4	0,16	1	0	0	0	1	0	0
49	14	0,17	1	0	1	0	1	0	1
50	16,5	1,36	1	0	0	0	1	0	0
59	4	0,52	1	0	0	1	0	0	0
67	2	0,27	1	0	0	0	1	0	1
68	8	1,54	1	0	1	0	0	1	0
73	18	1,47	1	0	1	1	0	0	0
75	13	0,31	1	0	1	1	0	0	0
88	1	0,24	1	0	1	0	1	0	1
94	9	1,34	1	0	0	0	1	0	0
95	3	0,47	1	0	0	1	0	0	0
96	16	1,13	1	0	0	1	0	0	0
97	5	2,23	1	0	0	1	0	0	0
100	5	2,11	0	0	0	1	0	0	0
105	6	0,31	1	0	1	0	1	0	0
106	15	0,42	1	0	0	1	0	1	0
111	4	1,55	1	0	0	1	0	0	0
114	3	2,41	0	0	0	1	0	0	0
120	9	0,63	1	0	0	1	0	0	0

Tabela 66 Stężenie pozakonazolu u pacjentów z patologią w obrębie przewodu pokarmowego
(1 – tak; 0 – nie), kolorem czerwonym zaznaczono pacjentów otrzymujących pozakonazol dożylnie (PN68 i PN105)

Wśród zmiennych dotyczących patologii w obrębie przewodu pokarmowego jedynie dla biegunki wykazano istotny statystycznie wpływ na stężenie pozakonazolu w osoczu w teście Manna-Whitney’a z poprawką na ciągłość z uwagi na małą liczebność grupy (0,03380). W tym samym teście bez związku ze stężeniem pozakonazolu pozostały mucositis (0,610345) i wymioty (0,869720).



Wykres 16 Zależność stężenia pozakonazolu od występowania u chorego biegunki

Istotnej korelacji nie wykazano natomiast w innych testach statystycznych ani dla biegunki, ani dla mucositis czy wymiotów. W teście chi² uzyskano wartość p równą 0,22471 dla biegunki, 0,64155 dla mucositis i 0,98103 dla wymiotów w ocenie wpływu na stężenie pozakonazolu (prawidłowe vs nieprawidłowe); 0,3379 dla biegunki, 0,6457 dla mucositis i 0,9534 dla wymiotów w ocenie wpływu na stężenie pozakonazolu, uwzględniając podział na stężenie prawidłowe/zbyt niskie/zbyt wysokie.

2.4.2.4 Ocena wpływu stężeń spoza zakresu referencyjnego na wystąpienie niepowodzenia terapii – inwazyjnego zakażenia grzybiczego lub powikłań związanych z podażą pozakonazolu i osiągnięciem zbyt wysokich dawek leku w osoczu

Dwoje (2/120) z badanych dzieci przyjmowało pozakonazol w ramach profilaktyki wtórnej inwazyjnego zakażenia grzybiczego (PN90 – stężenie w normie i PN105 – stężenie zbyt niskie, pomimo podaży dożylniej leku). U żadnego z włączonych do badania pacjentów nie potwierdzono inwazyjnego zakażenia grzybiczego (*proven*) w trakcie trwania obserwacji związanej z oznaczeniem leku w osoczu – przyjęto okres miesiąca przed i miesiąca po dacie pobrania krwi w celu oznaczenia stężenia pozakonazolu. U 3 pacjentów wysunięto podejrzenie inwazyjnego zakażenia grzybiczego. U każdego z tych dzieci stężenie pozakonazolu mieściło się w zakresie referencyjnym. U pierwszego pacjenta (PN119) rozpoznanie IFI określono jako „możliwe” (*possible*) z uwagi na spełnienie kryteriów klinicznych (zapalenie zatok przynosowych) i wystąpienie czynników usposabiających do IFI. Pozostali dwaj pacjenci nie spełniali kryteriów koniecznych dla rozpoznania prawdopodobnego lub możliwego (*probable or possible*) inwazyjnego zakażenia grzybiczego, budzili jednak niepokój z uwagi na utrzymujące się objawy kliniczne. U pierwszego chorego (PN3) obserwowano spadki ciśnienia tętniczego i drżenia całego ciała, pomimo braku gorączki. W badaniach laboratoryjnych nastąpił wzrost wykładników stanu zapalnego, stwierdzono dodatni antygen *Candida*. Poza innymi interwencjami medycznymi zdecydowano również o zmianie pozakonazolu na liposomalną amfoterycynę B. U drugiego pacjenta (PN78) występowała aplazja, długo utrzymujące się stany podgorączkowe, podwyższone wykładniki stanu zapalnego, antygeny grzybicze ujemne. Również włączono L-AmB zamiast pozakonazolu. U kolejnych 3 pacjentów eskalowano leczenie przeciwgrzybicze z powodu gorączki o nieznanym punkcie wyjścia, nieustępującej po 72h od włączenia szerokospektralnej antybiotykoterapii. U 2 pacjentów z tej trójki stężenie pozakonazolu było niewystarczające (PN 67 i PN88), natomiast u jednego chorego pozostawało w normie (PN65).

Wśród badanych chorych u 109 pacjentów w trakcie całego leczenia w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu oznaczono antygeny grzybicze. U pacjentów przeszczepowych w trakcie hospitalizacji oznaczenia wykonywane są co tydzień, natomiast po wypisie z oddziału w ramach kontroli w poradni poprzyszczepowej w różnych odstępach czasowych, w zależności od częstości wizyt kontrolnych oraz wskazań klinicznych. U pacjentów, niebędących biorcami komórek hematopoetycznych, oznaczenia antygenów grzybiczych wykonywane są według wskazań i decyzji lekarza prowadzącego. Chorzy, u których ani razu nie oznaczano antygenów grzybiczych w trakcie leczenia to pacjenci „nieprzeszczepowi”. Trzech pacjentów wykluczono z analizy, ponieważ ocena antygenów była bez korelacji czasowej z oznaczeniem pozakonazolu.

Spśród 106 analizowanych chorych u 71 pacjentów antygeny grzybicze we wszystkich dostępnych oznaczeniach były ujemne. U 35 pacjentów odnotowano w okresie leczenia dodatni jeden z antygenów grzybiczych, jednakże jedynie u 15 pacjentów z 35 można mówić o powiązaniu czasowym dodatniego wyniku badania w kierunku obecności antygenów grzybiczych z oznaczeniem stężenia pozakonazolu (przyjęto szeroki zakres czasu: miesiąc przed i miesiąc po kontroli stężenia osoczowego pozakonazolu). Najczęściej – w przypadku 8 pacjentów – stwierdzano obecność antygeny *Aspergillus*. U 6 chorych stwierdzono dodatni antygen *Candida*, a u 1 pacjenta dodatni antygen *Cryptococcus*. Dziewięciu wśród 15 pacjentów, u których stwierdzono dodatni antygen grzybiczy uzyskało niezabezpieczające stężenie pozakonazolu w osoczu. U 2 z tej grupy chorych wystąpiła konieczność eskalacji leczenia przeciwgrzybiczego (PN3 i PN88). U pozostałej 4 dzieci, u których podejrzewano IFI lub eskalowano leczenie przeciwgrzybicze z powodu FUO, antygeny grzybicze pozostawały ujemne. Wyniki grupy 15 pacjentów, u których dodatnie antygeny grzybicze wystąpiły w korelacji czasowej z oznaczeniem stężenia pozakonazolu przedstawiono w tabeli poniżej.

** Obecnie nie uważa się, by stwierdzenie dodatniego antygeny *Candida* miało wartość diagnostyczną. Jednak z uwagi na to, że w Klinice, w której prowadzono badania rutynowo oznacza się zestaw trzech antygenów (*Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*) w zestawieniu poniżej uwzględniono także wynik oznaczenia *Candida*.*

PN	Data pobrania	Stężenie POZA [mg/L]	antygeny grzybicze	podejrzenie IFI/FUO, zmiana pozakonazolu na inny lek	szczegóły powikłań
3	11.01.2022	1,32	Candida +	TAK	wzrost wykładników stanu zapalnego, bez gorączki, spadki BP, drżenia całego ciała, zmieniono pozakonazol na L-AmB
30	16.02.2022	0,65	Aspergillus +	NIE	
43	12.04.2022	1,88	Aspergillus +	NIE	
51	11.05.2022	0,51	Aspergillus +	NIE	
53	11.05.2022	0,31	Aspergillus +	NIE	
60	02.06.2022	1,01	Candida +	NIE	
62	02.06.2022	0,37	Aspergillus +	NIE	
81	13.06.2022	0,10	Candida +	NIE	
85	25.10.2022	0,18	Aspergillus +	NIE	
88	01.09.2022	0,24	Candida +	TAK	zmieniono pozakonazol na L-AmB
94	30.09.2022	1,34	Aspergillus +	NIE	
95	27.12.2022	0,47	Candida+	NIE	
96	27.12.2022	1,13	Cryptococcus +	NIE	
112	27.03.2023	<LOD	Aspergillus +	NIE	
113	27.03.2023	0,72	Candida+	NIE	

Tabela 67 Wyniki pacjentów, u których dodatnie antygeny grzybicze wystąpiły w korelacji czasowej z oznaczeniem stężenia pozakonazolu

POZA - pozakonazol

Wśród badanej grupy dzieci nie odnotowano działań niepożądanych, które można byłoby bezpośrednio powiązać z podażą pozakonazolu. Wśród 5 dzieci, u których odnotowano stężenie pozakonazolu powyżej zalecanego zakresu referencyjnego tj. stężenie przekraczające 3 mg/L, u 3 pacjentów obserwowano podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych. Maksymalne wartości ALAT 128 U/L (norma 0 – 45 U/L), ASPAT 96 U/L (norma 0 – 35 U/L) odnotowano u pacjentki leczonej z powodu ALL, która zakończyła pierwszą część terapii konsolidującej. Niemniej jednak, z uwagi na to, że u badanych chorych występowało wiele czynników, które mogą być przyczyną hipertransaminazemii, nie ma podstaw, by jednoznacznie stwierdzić, że wzrost aktywności enzymów wątrobowych był związany z podażą pozakonazolu.

2.4.3 Analiza potencjalnych interakcji lekowych z udziałem pozakonazolu

Na rycinie poniżej przedstawiono podsumowanie charakterystyki farmakokinetycznej pozakonazolu, w celu ułatwienia analizy interakcji lekowych z jego udziałem.

Pozakonazol

– podsumowanie właściwości farmakokinetycznych

- substrat i inhibitor izoenzymów cytochromu P450 (CYP450 3A4)
- inhibitor błonowego transportera - glikoproteiny P (P-gP)
- długi okres półtrwania
- nieznaczny stopień metabolizmu przez izoenzymy cytochromu P450, głównie transformacje drugiej fazy - glukuronizacja przez UDP – glukuronylotransferazę (17%)
- eliminacja w większości w postaci niezmienionej
- wydalanie drogą mechanizmów zależnych od glikoproteiny P

Rycina 7 Podsumowanie właściwości farmakokinetycznych pozakonazolu

Leki uczestniczące w DDI można podzielić na dwie grupy: pierwszą, w której pozakonazol występuje jako „sprawca” (ang. *perpetrator*), wpływając na metabolizm, stężenie i efekt kliniczny innych substancji leczniczych oraz drugą, gdzie pozakonazol występuje jako „ofiara” (ang. *victim*), a leki stosowane równolegle mogą modyfikować jego stężenie w osoczu. Dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii pozakonazolem w oparciu o TDM najistotniejsze są interakcje z lekami drugiej grupy. Substancje, wpływające na stężenie pozakonazolu, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych lub niepowodzenia prowadzonej profilaktyki przeciwgrzybiczej. Interakcje z lekami, które wykazują potencjał interakcji z pozakonazolem bez wpływu na jego stężenie, są również istotne i należy je uwzględnić w praktyce klinicznej. Podczas równoczesnego stosowania pozakonazolu z lekami tej grupy należy zwrócić uwagę na możliwość osłabienia ich efektu klinicznego lub nasilenie działań niepożądanych.

Przeglądu potencjalnych interakcji lekowych DDI (ang. *drug-to-drug interactions*) dokonano łącznie dla obu części badania.

Przystępując do tej części pracy, dla wszystkich chorych zestawiono substancje lecznicze stosowane równocześnie z pozakonazolem, pomijając podawany przez trzy dni w tygodniu trimetoprim/sulfametoksazol, leki stosowane doraźnie i cytostatyki, z uwagi na to, że nie są one stosowane stale, a w odpowiednich schematach leczenia. Z uwagi na znaczną heterogenność badanych chorych, grupy pacjentów stosujących określony lek przeciwnowotworowy w chwili badania były bardzo nieliczne.

Na podstawie analizy źródeł bibliograficznych [7], [10], [18], [123] wybrano substancje lecznicze o potencjale interakcji z pozakonazolem, które wykazują umiarkowane lub wysokie ryzyko interakcji. Przeanalizowano ich wpływ na stężenie pozakonazolu w osoczu, wykorzystując narzędzia oceniające korelację statystyczną. Szczegółowej ocenie poddano te substancje, które istotnie często stosowano równocześnie z pozakonazolem w badanej grupie pacjentów oraz leki, co do których uzyskano dane o istotnej wartości statystycznej. Pominięto jednak korelacje istotne statystycznie, które uzyskano dla mało licznych grup badanych, uznając że te wyniki nie mogą być podstawą wyciągania wiarygodnych wniosków.

Poniżej zestawiono leki o potencjale interakcji z pozakonazolem wraz z liczbą badanych otrzymujących daną substancję leczniczą (dla leków, które stosowano u minimum 3 osób w przynajmniej jednej z części badania). Podaż łączna pozostałych substancji o znanym potencjale interakcji z pozakonazolem wystąpiła tylko u jednego lub dwóch pacjentów, dlatego pominięto je w dalszej analizie.

LEK	liczba chorych przyjmujących dany lek równocześnie z pozakonazolem	
	I cz. badania (profile)	II cz. badania (TDM)
cyklosporyna	19	45
inhibitor pompy protonowej	13	28
glikokortykosteroidy	10	36
ondansetron	5	10
amlodypina	5	7
ciprofloksacyna	7	6
nalbufina	3	7
sertralina	2	10
fluoksetyna	4	4
foskarnet	1	4
ryfampicyna	0	3
*lewetiracetam	3	9

Tabela 68 Liczba pacjentów przyjmujących dany lek równocześnie z pozakonazolem

* lewetiracetam – brak danych dotyczących interakcji z pozakonazolem w bazach dotyczących DDI

Wśród leków o potencjale interakcji szczególną uwagę zwrócono na substancje, które poprzez DDI mogą wpływać na stężenie pozakonazolu i skuteczność prowadzonej profilaktyki przeciwwgrzybiczej.

Za najistotniejszą z klinicznego punktu widzenia uznano łączną podaż pozakonazolu z cyklosporyną A, inhibitorami pompy protonowej (IPP) oraz glikokortykosteroidami (GKS) z uwagi na często występujące stosowanie tych leków wśród chorych otrzymujących pozakonazol. Z racji interakcji w zakresie szlaków metabolicznych koadministracja pozakonazolu i cyklosporyny może prowadzić do zmian stężenia obu leków w osoczu. W przypadku stosowania inhibitorów pompy protonowej zmiana pH w przewodzie pokarmowym może skutkować zaburzeniami wchłaniania innych substancji leczniczych, także pozakonazolu. Skutkiem interakcji glikokortykosteroidów i pozakonazolu może być nasileniem działań niepożądanych GKS przez pozakonazol, który jest inhibitorem enzymów CYP450 3A4. Bazy interakcji lekowych np. *Drugs.com* określają ryzyko interakcji glikokortykosteroidów pozakonazolu i jako umiarkowane do istotnego – w zależności od stosowanego glikokortykosteroidu [123].

W przypadku opioidów podawanych w równocześnie z pozakonazolem sytuacja jest bardziej złożona. Należy spodziewać się nasilenia działań niepożądanych opioidów, ale zarówno stopień ryzyka interakcji, jak i jej mechanizm zależą od rodzaju opioidu oraz drogi jego podania. Dla tramadolu i metadonu podawanego w terapii z pozakonazolem opisano ryzyko związane z potencjalnym wydłużaniem odstępu QT. Pozakonazol, poprzez hamowanie glikoproteiny P, może zwiększać biodostępność morfiny podawanej doustnie, nasilając jej efekty uboczne. Wykazując natomiast hamujący wpływ na enzymy cytochromu P450 3A4, pozakonazol może prowadzić do wzrostu stężenia buprenorfiny i fentanylu, jednak zależność ta wydaje się nie dotyczyć leków podawanych drogą transdermalną. Jak dotąd, nie zidentyfikowano interakcji lekowych pozakonazolu i nalbufiny [123]. U wszystkich dzieci włączonych do badania zastosowanym w analgezji opioidem była nalbufina, zatem tej grupy chorych nie poddawano szczegółowej analizie.

Dla leków takich jak: ondansetron, sertralina, fluoksetyna, ciprofloksacyna, foskarnet – opisano ryzyko interakcji z pozakonazolem, polegające na wystąpieniu powikłań kardiologicznych, związanych z wydłużaniem odstępu QT. W przypadku stosowania w terapii równoległe amlodypiny i pozakonazolu istnieje ryzyko powikłań sercowo – naczyniowych, wynikających ze wzrostu stężenia amlodypiny i nasilenia efektu jej działania przez hamujący wpływ pozakonazolu na enzymy cytochromu CYP450 3A. W badanej grupie chorych nie odnotowano jednak zaburzeń rytmu ani innych istotnych powikłań kardiologicznych, które

można byłoby bezpośrednio łączyć z podażą powyższych leków w koadministracji z pozakonazolem.

W toku analizy zwrócono szczególną uwagę na dwa połączenia lekowe pozakonazolu – z ryfampicyną i z lewetiracetamem. Wzajemne interakcje pozakonazolu i ryfampicyny są znane, określone w bazach interakcji lekowych i Charakterystyce Produktu Leczniczego każdego z leków [123]. Z kolei, skutki łącznego stosowania pozakonazolu i lewetiracetamu nie zostały jak dotąd określone.

W tabelach poniżej przedstawiono dane, dotyczące istotnej statystycznie korelacji stężenia pozakonazolu i leków stosowanych w koadministracji uzyskane w analizie danych z II części badania.

		stężenie pozakonazolu				łącznie		wartość p
		w normie		nieprawidłowe				
		ilość	%	ilość	%	ilość	%	
metyloprednizolon	nie	61	100,00	49	83,05	110	91,67	0,00078
	tak	0	0,00	10	16,95	10	8,33	
inhibitory pompy protonowej	nie	54	88,52	40	67,80	94	78,33	0,00586
	tak	7	11,48	19	32,20	26	21,67	
hydrokortyzon	nie	51	83,61	57	96,61	108	90,00	0,01761
	tak	10	16,39	2	3,39	12	10,00	
ryfampicyna	nie	61	100,00	56	94,92	117	97,50	0,03724
	tak	0	0,00	3	5,08	3	2,50	

Tabela 69 Istotne statystycznie korelacje interakcji pozakonazolu z innymi lekami (z II części badania) – test chi² – względem podziału stężeń pozakonazolu na stężenie prawidłowe i nieprawidłowe

		stężenie pozakonazolu						łącznie		wartość p
		prawidłowe		zbyt niskie		zbyt wysokie				
		ilość	%	ilość	%	ilość	%	ilość	%	
metyloprednizolon	nie	61	100,00	44	81,48	5	90,00	110	91,67	0,00130
	tak	0	0,00	10	18,52	0	0,00	10	8,33	
inhibitory pompy protonowej	nie	54	88,52	36	66,67	4	80,00	94	78,33	0,01830
	tak	7	11,48	18	33,33	1	20,00	26	21,67	
hydrokortyzon	nie	51	83,61	53	98,15	4	80,00	108	90,00	0,02670
	tak	10	16,39	1	1,85	1	10,00	12	10,00	

Tabela 70 Istotne statystycznie korelacje interakcji pozakonazolu z innymi lekami (z II części badania) – test chi² – względem podziału stężeń pozakonazolu na stężenia prawidłowe/zbyt niskie i zbyt wysokie

Lek stosowany równocześnie z pozakonazolem	Wartość p dla wpływu na stężenie pozakonazolu	
	prawidłowe/ nieprawidłowe	prawidłowe/ zbyt niskie/ zbyt wysokie
ondansetron	0,95609	0,7740
lewetiracetam	0,69017	0,6982
metylprednizolon	0,00078	0,00130
prednizon	0,62062	0,1958
hydrokortyzon	0,01761	0,02670
cyklosporyna	0,14386	0,1775
inhibitor pompy protonowej	0,00586	0,01830
amlodypina	0,66356	0,7258
ciprofloksacyna	0,10231	0,2619
nalbufina	0,66356	0,72580
sertalina	0,95609	0,7740
fluoksetyna	0,97295	0,9074
foskarnet*	0,0386	0,0815
ryfampicyna*	0,03724	0,1549

Tabela 71 Wpływ leków stosowanych równocześnie z pozakonazolem na jego stężenie w osoczu - test chi²

*dane o ograniczonej wartości z powodu małej liczby chorych – foskarnet stosowano u 4 pacjentów, ryfampicynę stosowano u 3 chorych– wszyscy uzyskali nieprawidłowe stężenie pozakonazolu w osoczu; interakcje istotne statystycznie zaznaczono kolorem czerwonym

W ocenie wpływu czynników modyfikujących na stężenie pozakonazolu, według opisanej wcześniej metodologii z wykorzystaniem testu Manna-Whitney'a, wykazano istotny stopień korelacji statystycznej stężenia pozakonazolu z następującymi równocześnie stosowanymi substancjami:

- hydrokortyzon (wartość p = 0,00057)
- metyloprednizolon (wartość p = 0,00083)
- inhibitor pompy protonowej (wartość p = 0,00194)
- ryfampicyna (wartość p = 0,00499).

Dla pozostałych substancji leczniczych nie wykazano istotnego wpływu na stężenie pozakonazolu, co podsumowano w tabeli poniżej.

Lek stosowany równocześnie z pozakonazolem	Wartość p dla wpływu na stężenie pozakonazolu
ondansetron	0,503188
lewetiracetam	0,113107
prednizon	0,679068
cyklosporyna	0,064504
amlodypina	0,420077
ciprofloksacyna	0,596201
nalbufina	0,226498
sertalina	0,225986
fluoksetyna	0,781162
foskarnet	0,139742

Tabela 72 Leki, których podaż równocześnie z pozakonazolem nie wpływa na jego stężenie w osoczu (wartości $p > 0,05$ w teście Manna-Whitney'a z poprawką na ciągłość)

W pierwszej części badania, dotyczącej profili farmakokinetycznych pozakonazolu, uzyskano wyniki świadczące o istotnej statystycznie korelacji dla podaży ondansetronu i lewetiracetamu w koadministracji z pozakonazolem względem wpływu na C_{max} i AUC_{tf} oraz dla glikokortykosteroidów stosowanych dożylnie i T_{max} pozakonazolu w teście Manna-Whitney'a z poprawką na ciągłość. Dla pozostałych leków, w tym cyklosporyny, czy IPP nie wykazano korelacji istotnej statystycznie, pomimo oczekiwanego wpływu na ekspozycję organizmu na pozakonazol. Wyniki podsumowano w tabeli poniżej, zaznaczając kolorem czerwonym korelacje istotne statystycznie z $p < 0,05$.

Lek stosowany w równocześnie z pozakonazolem	Wartość p dla wpływu na parametry farmakokinetyczne pozakonazolu		
	C _{max}	T _{max}	AUC _{0-t}
ondansetron	0,01990	0,516113	0,03002
lewetiracetam	0,03222	0,214609	0,03222
glikokortykosteroidy dożylnie	0,920281	0,03252	0,888571
glikokortykosteroidy doustne	1	0,848050	0,901968
cyklosporyna	0,536993	0,263151	0,636448
inhibitor pompy protonowej	0,745785	0,537905	0,689267
amlodypina	0,260808	0,437719	0,303266
ciprofloksacyna	0,451605	0,179840	0,373679
nalbufina	0,458941	0,423340	0,435024
sertalina	0,865135	0,644800	0,903441
fluoksetyna	0,277433	0,207208	0,3353307
foskarnet	1	1	1

Tabela 73 Wpływ substancji leczniczych stosowanych równocześnie z pozakonazolem na jego parametry farmakokinetyczne, oceniony w teście Manna-Whitney'a z poprawką na ciągłość

interakcje istotne statystycznie zaznaczono kolorem czerwonym

2.4.3.1.1 Podaż łączna pozakonazolu i cyklosporyny

Cyklosporyna (CSA) może prowadzić do wzrostu stężenia pozakonazolu w osoczu, hamując jego wydalanie drogą mechanizmów zależnych od glikoproteiny P. Z drugiej strony, pozakonazol hamuje aktywność enzymów cytochromu P450 CYP3A4, którego cyklosporyna jest substratem, co może przekładać się na wzrost stężenia osoczowego cyklosporyny podczas terapii pozakonazolem.

W I części pracy wśród badanych było 20 pacjentów przyjmujących cyklosporynę podczas leczenia pozakonazolem. U 7 dzieci uzyskano stężenie pozakonazolu poniżej zakresu referencyjnego. Dwóch pacjentów osiągnęło stężenie pozakonazolu przekraczające 3,0 mg/L, obaj otrzymywali lek dożylnie. U pozostałych, 11 chorych, stężenie pozakonazolu było w normie.

pacjenci przyjmujący cyklosporynę (20 chorych)		
stężenie pozakonazolu		
zbyt niskie	w normie	powyżej normy
7	11	2
35%	55%	10%

Tabela 74 Stężenie pozakonazolu u chorych przyjmujących równocześnie IPP - część I badania

Stężenia cyklosporyny w zestawieniu z uzyskanym stężeniem pozakonazolu przedstawiono w tabeli poniżej. Stężenie określono jako: norma, niskie lub wysokie w zależności od dominujących wartości uzyskanych w profilu dobowym.

Pacjent	Stężenie pozakonazolu [mg/L]	RCSA [ng/ml]
PN3	norma	132,8
PN5	norma	138,6
PN8	niskie	73,7
PN9	norma	235,3
PN10	norma	88,7
PN11	wysokie	103,5
PN12	niskie	114,8
PN14	norma	137,4
PN16	niskie	160,7
PN19	niskie	125,6
PN21	wysokie	161,5
PN23	norma	NA
PN27	norma	96,1
PN28	norma	178,6
PN30	norma	209
PN34	norma	167
PN35	niskie	137,9
PN39	niskie	126,5
PN46	niskie	205,8
PN48	norma	202,3

Tabela 75 Stężenia cyklosporyny w zestawieniu ze stężeniami pozakonazolu u pacjentów przyjmujących oba leki

NA – nie oznaczono

W II części badania było 45 pacjentów przyjmujących cyklosporynę równocześnie z pozakonazolem. U 25 dzieci uzyskano stężenie pozakonazolu poniżej zakresu referencyjnego. Jeden z pacjentów uzyskał stężenie pozakonazolu przekraczające 3,0 mg/L (podaż doustna pozakonazolu). U pozostałych, 19 chorych stężenie pozakonazolu pozostawało w normie.

pacjenci przyjmujący cyklosporynę (45 chorych)		
stężenie pozakonazolu		
zbyt niskie	w normie	powyżej normy
25	19	1
56%	42%	2%

Tabela 76 Rozkład stężeń wśród pacjentów przyjmujących cyklosporynę w II części badania

Pacjent	Stężenie pozakonazolu [mg/L]	RCSA [ng/ml]
PN4	0,62	139
PN7	0,07	117
PN8	0,21	64
PN9	1,68	135
PN15	0,91	114
PN18	0,56	113
PN20	0,16	93
PN21	2,44	178
PN22	3,59	209,4
PN24	0,64	179,5
PN26	<LOD	112,2
PN29	1,2	189,2
PN37	0,72	NA
PN39	0,76	437
PN48	0,68	122
PN50	1,36	65
PN51	0,51	66
PN52	<LOD	NA
PN56	1,45	149
PN59	0,52	NA
PN60	1,01	105
PN62	0,37	143
PN67	0,27	NA
PN68	1,54	153

Pacjent	Stężenie pozakonazolu [mg/L]	RCSA [ng/ml]
PN70	<LOD	137
PN71	2,28	143
PN72	1,94	390
PN73	1,47	233
PN75	0,31	147
PN77	0,59	NA
PN80	0,95	173
PN83	0,28	147
PN85	0,18	129
PN88	0,24	287
PN89	0,52	205
PN91	0,41	144
PN92	0,26	130
PN95	0,47	167
PN96	1,13	334,5
PN97	2,23	200
PN99	0,73	104
PN101	0,27	NA
PN108	0,92	137,5
PN111	1,55	129
PN120	0,63	175

Tabela 77 Relacja stężeń pozakonazolu do stężenia cyklosporyny przy koadministracji
NA – nie oznaczono; <LOD – poniżej progu wykrywalności

Ocena stężenia cyklosporyny podczas terapii pozakonazolem nie jest łatwa. Terapia immunosupresyjna jest prowadzona przy regularnej kontroli stężeń CSA i odpowiednim modyfikowaniu dawkowania. Zalecane stężenia docelowe cyklosporyny różnią się w zależności od rozpoznania oraz sytuacji klinicznej pacjenta. Na potrzeby analizy za wartości zbyt niskie przyjęto stężenia poniżej 100 ng/ml, a za zbyt wysokie stężenia przekraczające 200 ng/ml. Korelację stężeń pozakonazolu i cyklosporyny przy ich równoczesnej podaży u pacjentów z drugiej części badania zilustrowano w tabeli powyżej.

Pomimo znanego potencjału interakcji między lekami, u pacjentów, u których odnotowano stężenie pozakonazolu powyżej zakresu referencyjnego nie obserwowano zbyt wysokich stężeń cyklosporyny. Podobnie u chorych, u których odnotowano zbyt wysokie stężenie cyklosporyny, nie otrzymano zbyt wysokich stężeń pozakonazolu w osoczu. Wyjątek stanowi pacjent PN22, u którego zbyt wysokie stężenie pozakonazolu towarzyszyło przekraczającemu normę stężeniu cyklosporyny.

W toku analizy danych w II części badania oceniono wpływ stężenia cyklosporyny na stężenie pozakonazolu za pomocą testu Manna-Whitney'a z poprawką na ciągłość lub testem Kruskala-Wallisa. Nie wykazano, by stężenie CSA miało wpływ na stężenie pozakonazolu w osoczu.

badana kategoria danych względem stężenia cyklosporyny	wartość p
stężenie pozakonazolu prawidłowe/nieprawidłowe	0,231190
stężenie pozakonazolu zbyt niskie/prawidłowe/zbyt wysokie	0,6864

Tabela 78 Współczynniki korelacji stężenia cyklosporyny i kategorii danych związanych ze skutecznością terapeutyczną pozakonazolu

Współczynnik korelacji między stężeniem cyklosporyny a stężeniem pozakonazolu wyniósł 0,262504, co oznacza słabą dodatnią korelację obu parametrów, jednak wobec wartości p wynoszącej 0,106429 stwierdzono brak istotności statystycznej wykazanej korelacji.

W innych testach zarówno w I, jak i II części badania (co przedstawiono w poprzednim podrozdziale) również nie wykazano istotnej statystycznie korelacji między stężeniem pozakonazolu i podażą cyklosporyny.

2.4.3.1.2 Podaż łączna pozakonazolu z inhibitorami pompy protonowej

Inhibitory pompy protonowej (IPP – ang. *proton pump inhibitor*) mogą przyczyniać się do obniżenia biodostępności pozakonazolu podawanego w postaci zawiesiny doustnej. Wzrost pH w świetle przewodu pokarmowego skutkuje zmniejszeniem rozpuszczalności leku i ograniczeniem jego wchłaniania, w efekcie czego ostateczna ekspozycja na lek jest niższa.

W pierwszej części badania IPP równocześnie z pozakonazolem stosowano u 13 pacjentów. Sześcioro chorych uzyskało niewystarczające stężenie pozakonazolu, w tym także 1 pacjent otrzymujący profilaktykę IFI w postaci roztworu do infuzji. U 1 chorego (również otrzymującego postać dożylną) stężenie pozakonazolu było zbyt wysokie. Pozostali pacjenci (6 osób) uzyskali stężenie pozakonazolu mieszczące się w zakresie referencyjnym.

pacjenci przyjmujący IPP (13 chorych)		
stężenie pozakonazolu		
zbyt niskie	w normie	powyżej normy
6	6	1
46%	46%	8%

Tabela 79 Stężenie pozakonazolu u chorych przyjmujących IPP - część I badania

W drugiej części pracy IPP wraz z pozakonazolem stosowano u 26 pacjentów. Osiemnastu chorych uzyskało niewystarczające stężenie pozakonazolu. U jednego chorego stężenie pozakonazolu było zbyt wysokie. Pozostali pacjenci (7 osób) uzyskali stężenie pozakonazolu mieszczące się w zakresie referencyjnym.

pacjenci przyjmujący IPP (26 chorych)		
stężenie pozakonazolu		
zbyt niskie	w normie	powyżej normy
18	7	1
69%	26%	9%

Tabela 80 Stężenie pozakonazolu u pacjentów przyjmujących IPP – część II badania

W II części badania, inaczej niż w części I, zaobserwowano istotną częstość występowania niezabezpieczającego stężenia pozakonazolu wśród chorych otrzymujących inhibitor pompy protonowej równocześnie z pozakonazolem. Co więcej, u jednej z pacjentek odnotowano normalizację stężenia pozakonazolu po odstawieniu omeperazolu, przy zachowaniu tej samej dawki leku przeciwwgrzybiczego.

odstawienie IPP
↓

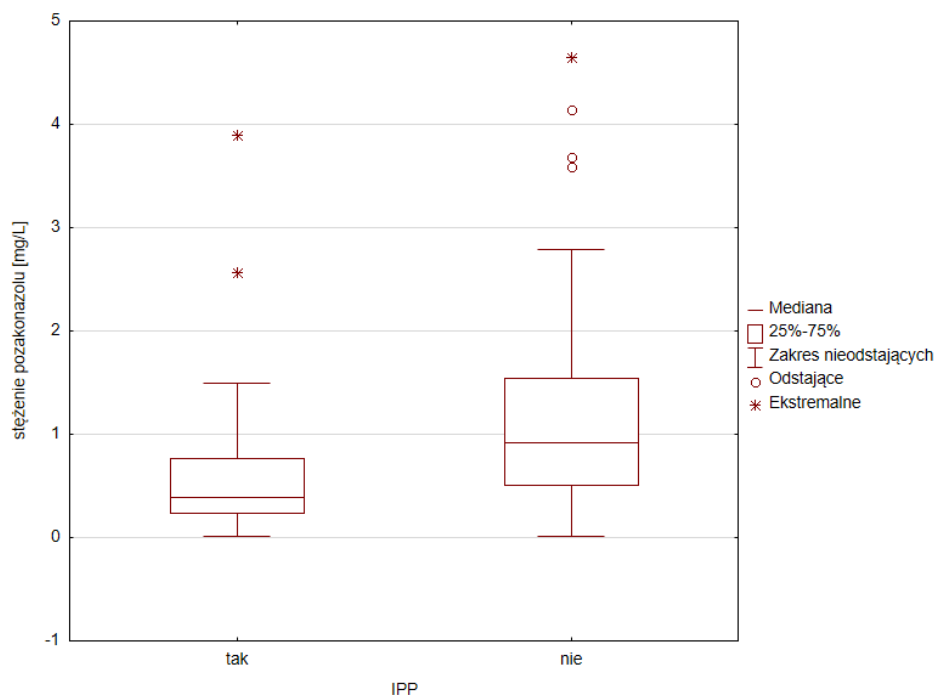
pacjent	dawka [ml]	C0	dawka1 [ml]	Cmod1.	dawka2 [ml]	Cmod2.	dawka3 [ml]	Cmod3.
PN4	2x3	0,62	2x4	0,87	2x5	0,58	2x5	1,32

Tabela 81 Przykład pacjenta, u którego stężenie pozakonazolu znormalizowało się po odstawieniu IPP

Dla danych z pierwszej części badania nie uzyskano istotnej korelacji między podażą IPP a parametrami farmakokinetycznymi pozakonazolu, być może z uwagi na mniej liczną grupę badanych. W II części odnotowano spodziewaną, istotną korelację między stężeniem pozakonazolu a podażą inhibitorów pompy protonowej:

- wartość $p = 0,00586$ dla podziału stężeń pozakonazolu na prawidłowe i nieprawidłowe (test chi2)
- wartość $p = 0,01830$ dla podziału stężeń pozakonazolu na prawidłowe/zbyt niskie/zbyt wysokie (test chi2)
- wartość $p = 0,00194$ w teście Manna-Whitney’a dla wpływu na stężenie pozakonazolu.

Wykazano występowanie istotnie niższych stężeń pozakonazolu u pacjentów otrzymujących równocześnie IPP, co zilustrowano na wykresie poniżej.



Wykres 17 Zestawienie stężeń pozakonazolu u pacjentów przyjmujących lub nie IPP – inhibitory pompy protonowej

2.4.3.1.3 Podaż łączna pozakonazolu i glikokortykosteroidów

W publikacji Sienkiewicz-Oleszkiewicz i wsp. opracowanej na podstawie baz interakcji lekowych np. *Drugs.com* ryzyko wystąpienia interakcji między glikokortykosteroidami a pozakonazolem określono jako co najmniej umiarkowane do istotnego [10], [18], [123]. Powikłania mają związek z hamującym wpływem pozakonazolu na izoenzymy cytochromu P450 3A4, które biorą udział w metabolizmie glikokortykosteroidów. Może to prowadzić do wzrostu stężeń osoczowych GKS i nasilenia ich działań niepożądanych. W pracy oceniono natomiast zależność odwrotną – wpływ podaży GKS na osoczowe stężenia pozakonazolu.

W I części badania glikokortykosteroidy otrzymywało 10 z 51 pacjentów, 7 dzieci było leczonych GKS doustnie, 3 dożylnie.

pacjenci przyjmujący GKS doustnie (7 chorych)		
stężenie pozakonazolu		
zbyt niskie	w normie	powyżej normy
3	3	1 (iv)
43%	43%	14%
pacjenci przyjmujący GKS dożylnie (3 chorych)		
stężenie pozakonazolu		
zbyt niskie	w normie	powyżej normy
1	2	0
33%	67%	0%

Tabela 82 Rozkład stężeń pozakonazolu u pacjentów otrzymujących glikokortykosteroidy doustnie lub dożylnie

Na 10 dzieci otrzymujących równocześnie pozakonazol i GKS u 4 pacjentów odnotowano zbyt niskie stężenie pozakonazolu. U 1 chorego, który otrzymywał profilaktykę IFI dożylnie, stężenie pozakonazolu było powyżej zakresu referencyjnego.

W toku analizy statystycznej danych z I części badania wykazano istotną korelację między podażą glikokortykosteroidów dożylnie a T_{max} , uzyskując wartość p w teście Manna-Whitney'a z poprawką na ciągłość równe 0,03252. Dla pozostałych parametrów farmakokinetycznych pozakonazolu nie wykazano istotnej korelacji z przyjmowaniem GKS.

W II części badania glikokortykosteroidy otrzymywało 32 pacjentów. U 3 chorych stosowano deksametazon, 12 pacjentów otrzymywało hydrokortyzon, 10 chorych było leczonych metyloprednizolonem, 5 pacjentów otrzymywało prednizon, u 5 chorych stosowano budezonid. Troje dzieci było leczonych z powodu jelitowej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi.

pacjenci przyjmujący GKS (32 chorych)		
stężenie pozakonazolu		
zbyt niskie	w normie	powyżej normy
14	16	2
44%	50%	6%

Tabela 83 Rozkład stężeń pozakonazolu u pacjentów otrzymujących glikokortykosteroidy

Stężenia pozakonazolu w zestawieniu ze stosowanymi lekami glikokortykosteroidowymi przedstawiono w tabeli poniżej.

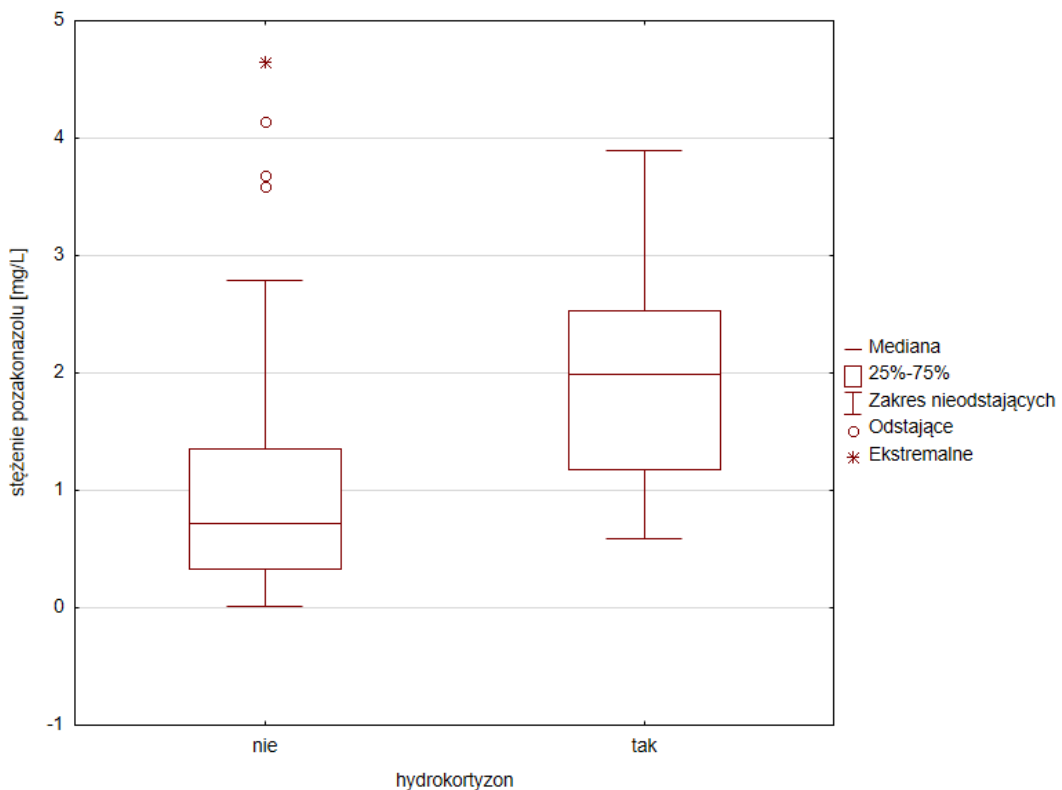
pacjent	stężenie pozakonazolu [mg/L]	glikokortykosteroid
PN4	0,62	metyloprednizolon
PN11	3,9	hydrokortyzon
PN12	1,46	prednizon
PN16	2,79	deksametazon
PN21	2,44	hydrokortyzon
PN22	3,59	prednizon
PN26	<0,1	metyloprednizolon
PN29	1,2	budezonid
PN31	0,81	prednizon
PN33	2,5	hydrokortyzon
PN36	0,54	prednizon
PN39	0,76	hydrokortyzon
PN43	1,88	hydrokortyzon
PN44	2,77	hydrokortyzon
PN46	2,56	hydrokortyzon
PN48	0,68	metyloprednizolon
PN49	0,17	metyloprednizolon, budezonid
PN61	1,49	hydrokortyzon
PN62	0,37	metyloprednizolon
PN64	0,27	prednizon
PN65	1,14	deksametazon
PN67	0,27	metyloprednizolon, budezonid
PN75	0,31	metyloprednizolon
PN77	0,59	hydrokortyzon
PN85	0,18	metyloprednizolon
PN88	0,24	metyloprednizolon, budezonid
PN95	0,47	metyloprednizolon
PN100	2,11	hydrokortyzon
PN104	1,3	hydrokortyzon
PN115	0,74	deksametazon
PN118	1,05	hydrokortyzon
PN120	0,63	budezonid

Tabela 84 Stężenia pozakonazolu u chorych otrzymujących równocześnie glikokortykosteroidy

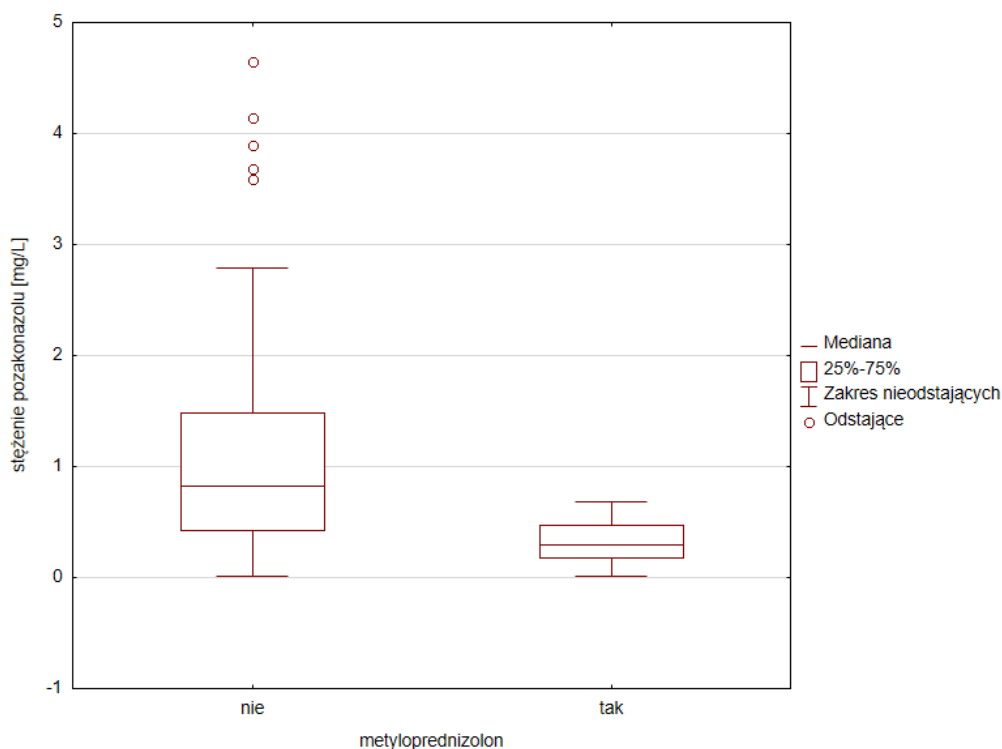
Zauważono, że wszyscy chorzy (10 pacjentów), którzy otrzymywali metyloprednizolon uzyskali niezabezpieczające stężenie pozakonazolu w osoczu. Pacjenci PN49, 67 i 88 to chorzy,

u których w tym czasie występowała biegunka, będąca objawem jelitowej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi.

W toku analizy statystycznej wykazano istotny stopień korelacji między stężeniem pozakonazolu a podażą metyloprednizolonu i hydrokortyzonu. W teście χ^2 , przy uwzględnieniu podziału stężeń pozakonazolu na wartości prawidłowe i nieprawidłowe, wartość p wyniosła 0,00078 dla metyloprednizolonu i 0,01761 dla hydrokortyzonu. Przy podziale stężeń pozakonazolu na prawidłowe/zbyt niskie/zbyt wysokie również uzyskano wartości p świadczące o istotnej korelacji statystycznej odpowiednio 0,00130 i 0,02670 dla wpływu metyloprednizolonu i hydrokortyzonu na stężenie pozakonazolu. Dla pozostałych glikokortykosteroidów nie wykazano istotnego wpływu na stężenie pozakonazolu. W teście Manna-Whitney'a z poprawką na ciągłość również wykazano istotny wpływ metyloprednizolonu i hydrokortyzonu na stężenie pozakonazolu – wartości p odpowiednio 0,00083 i 0,00057. Stwierdzono występowanie wyższych stężeń pozakonazolu u chorych przyjmujących hydrokortyzon. Natomiast stosowanie metyloprednizolonu było związane z występowaniem niższych stężeń pozakonazolu.



Wykres 18 Zakres stężeń pozakonazolu u chorych przyjmujących lub nie hydrokortyzon



Wykres 19 Zakres stężeń pozakonazolu u chorych przyjmujących lub nie metyloprednizolon

2.4.3.1.4 Podaż łączna pozakonazolu i ryfampicyny

Bazy interakcji lekowych określają ryzyko interakcji obu leków jako umiarkowane. Wiadomo, że podaż pozakonazolu z ryfampicyną wiąże się z ryzykiem obniżenia stężenia osoczkowego pozakonazolu poprzez zwiększenie jego klirensu przy udziale UDP – glukuronylotransferazy i glikoproteiny P. Z drugiej strony, pozakonazol jako inhibitor cytochromu P450 3A4 może prowadzić do wzrostu stężeń osoczkowych ryfampicyny [123]. Wśród badanych znalazło się jedynie 3 pacjentów otrzymujących powyższe połączenie lekowe. Wszyscy uzyskali niezabezpieczające stężenie pozakonazolu w osoczu. Były to stężenia skrajnie niskie – < LOD (poniżej progu wykrywalności, ang. *level of detection*), < 0,1 i 0,12 mg/L. Mimo małej grupy chorych uzyskane niskie wartości stężenia pozakonazolu i istotny wpływ koadministracji ryfampicyny z pozakonazolem na jego stężenie w osoczu, wykazany w toku analizy statystycznej, wskazują na konieczność zwrócenia uwagi na chorych stosujących takie połączenie lekowe. W tabelach poniżej przedstawiono dane dotyczące pacjentów przyjmujących ryfampicynę równocześnie z pozakonazolem. Wszyscy chorzy byli pacjentami w pierwszym roku życia, poddanymi procedurze HSCT z powodu ciężkiego złożonego niedoboru odporności. W trakcie oznaczenia stężenia pozakonazolu przyjmowali

pokarmy drogą doustną, nie prezentowali objawów związanych z patologią przewodu pokarmowego. Wszyscy chorzy otrzymywali 3 – 4 leki o potencjale interakcji z pozakonazolem. Pacjent PN26 był również leczony metyloprednizolonem z uwagi na niedokrwistość autoimmunohemolityczną.

PN	wiek [lata]	rozpoznanie	HSCT	TPN	mucositis	GvHD z zajęciem jelit/biegunka	albuminy [g/dl]	leki o potencjale interakcji z pozakonazolem stosowane w koadministracji
26	1	SCID	TAK	NIE	0	0	3,6	ryfampicyna cyklosporyna IPP metyloprednizolon
58	1	SCID	TAK	NIE	0	0	3,4	ryfampicyna ciprofloksacyna nalbufina
70	1	SCID	TAK	NIE	0	0	n/o	ryfampicyna cyklosporyna foskarnet

Tabela 85 Dane dotyczące pacjentów przyjmujących ryfampicynę równocześnie z pozakonazolem

U pacjenta PN26 podejmowano kilkakrotnie próby eskalacji dawki pozakonazolu, które okazały się bezskuteczne.

PN	dawka POZA	stężenie wyjściowe [mg/L]	dawka mod. 1	stężenie po I mod. [mg/L]	dawka mod. 2	stężenie po II mod. [mg/L]
26	2x2 ml 2x80 mg	<0,1	2x3 ml 2x120 mg	0,17	2x4 ml 2x160 mg	<0,1

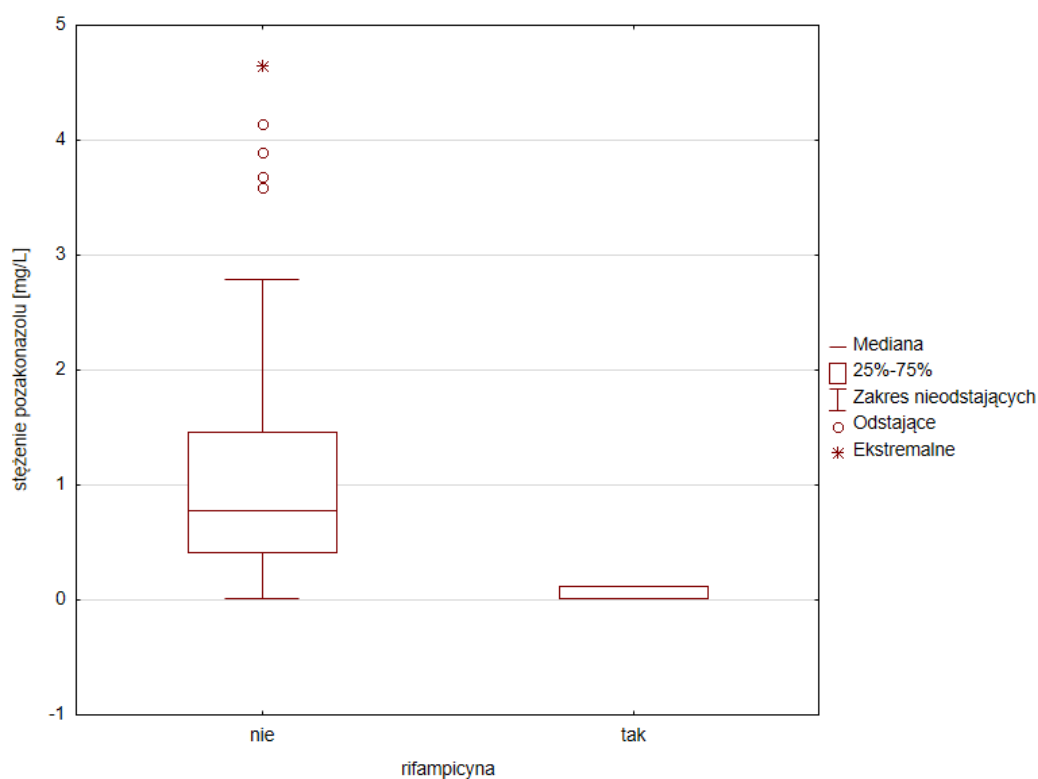
Tabela 86 Stężenia pozakonazolu u pacjenta PN26 po dwóch modyfikacjach dawkowania

mod. – modyfikacja, POZA - pozakonazol

W toku analizy statystycznej potwierdzono istotny stopień korelacji między stężeniem pozakonazolu a stosowaniem równocześnie ryfampicyny:

- 0,03724 w teście chi² przy podziale stężeń pozakonazolu na prawidłowe i nieprawidłowe
- 0,00499 w teście Manna-Whitney'a z poprawką na ciągłość, oceniającym wpływ zmiennych na stężenie pozakonazolu.

Łączna podaż ryfampicyny i pozakonazolu była związana z występowaniem zdecydowanie niższych stężeń pozakonazolu w osoczu.

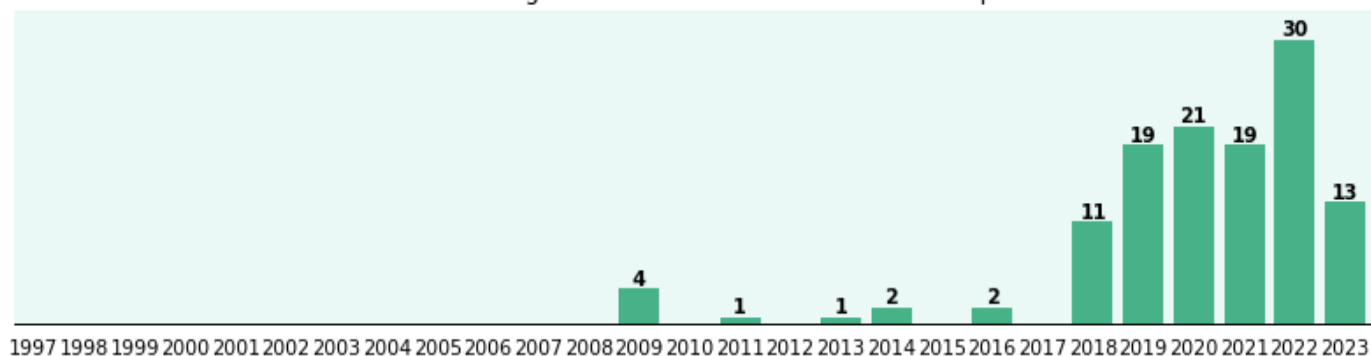


Wykres 20 Zakres stężeń pozakonazolu u chorych przyjmujących lub nie ryfampicynę

2.4.3.1.5 Podaż łączna pozakonazolu i lewetiracetamu

Pomimo tego, że dostępne źródła literaturowe i bazy DDI nie wskazują na istotne interakcje pozakonazolu i lewetiracetamu, na stronie internetowej www.ehealthme.com (IV faza badania klinicznego FDA pozakonazolu i lewetiracetamu; ostatni dostęp 18.02.2024) zgłoszonych jest łącznie 123 przypadków interakcji tych leków. Niemniej jednak, nie ustalono dotychczas ich mechanizmu [7], [10], [123], [124].

Trend of "taking Levetiracetam and Posaconazole" reports



Wykres 21 Ilość zgłoszonych interakcji pozakonazolu i lewetiracetamu

[124]

W ostatnich latach wzrosła liczba zgłoszonych interakcji dotyczących obu leków, co zilustrowano na powyższym wykresie.

W toku prowadzenia niniejszego badania zaobserwowano potencjalny wpływ podaży lewetiracetamu na osoczowe stężenie pozakonazolu, dlatego podaż łączną obu leków uwzględniono w analizie statystycznej, uzyskując istotne wyniki.

Pacjentów obu części projektu przeanalizowano łącznie. W pierwszej części badania, równoczesna podaż pozakonazolu i lewetiracetamu miała miejsce jedynie u 3 pacjentów. W drugiej części projektu takie połączenie lekowe zastosowano u 9 chorych.

pacjenci przyjmujący lewetiracetamu równocześnie z pozakonazolem (12 chorych)		
stężenie pozakonazolu		
zbyt niskie	w normie	powyżej normy
7	5	0
58%	42%	0

Tabela 87 Rozkład stężeń pozakonazolu u pacjentów przyjmujących lewetiracetam

Lewetiracetam stosowano łącznie z pozakonazolem u 12 pacjentów, u 7 chorych z tej grupy odnotowano niewystarczające stężenie pozakonazolu. U 5 z 7 pacjentów stężenia były bardzo niskie, na granicy oznaczalności od 0,2 mg/L do poniżej progu oznaczalności metody tj. < 0,05 mg/L. Co więcej, u jednego chorego w drugiej części badania zaobserwowano istotny wzrost stężenia pozakonazolu w osoczu z wartości niezabezpieczających do prawidłowych, przy utrzymaniu tego samego dawkowania leku, a przy redukcji dawek lewetiracetamu. Wcześniej

podjęta próba eskalacji dawki pozakonazolu nie przyniosła zadowalającego efektu. Opisaną sytuację kliniczną zilustrowano w tabeli poniżej.


PN	dawka 1	stężenie POZA [mg/L]	dawka 2	stężenie POZA [mg/L]	 redukcja dawki lewetiracetamu	stężenie POZA [mg/L]
PN6	2x7 ml 2x280 mg	<0,05	2x9 ml 2x360 mg	0,15		1,41

Tabela 88 Zmiana stężenia pozakonazolu wraz z redukcją lewetiracetamu
POZA - pozakonazol

W toku analizy statystycznej przeprowadzonej dla pacjentów I części badania, wykazano istotny wpływ podaży lewetiracetamu na C_{max} , AUC_{tf} i C_{avg} pozakonazolu, uzyskując wartości p w teście Manna-Whitney'a równe 0,03222. Pacjenci stosujący lewetiracetam uzyskiwali niższe wartości parametrów farmakokinetycznych, co przedstawiono w tabelach poniżej.

C_{max}		Liczba pacjentów	Średnia	Mediana	Min	Max	SD	Wartość p
lewetiracetam	nie	48	1,68	1,20	0,20	6,99	1,57	0,03222
	tak	3	0,37	0,16	0,09	0,86	0,43	

AUC_{tf}		Liczba pacjentów	Średnia	Mediana	Min	Max	SD	Wartość p
lewetiracetam	nie	48	10,84	8,33	1,35	36,45	9,03	0,03222
	tak	3	2,63	0,95	0,50	6,43	3,30	

C_{avg}		Liczba pacjentów	Średnia	Mediana	Min	Max	SD	Wartość p
lewetiracetam	nie	48	1,36	1,04	0,17	4,56	1,13	0,03222
	tak	3	0,33	0,12	0,06	0,80	0,41	

Tabela 89 Podsumowanie wpływu podaży lewetiracetamu na parametry farmakokinetyczne pozakonazolu

Istotności nie wykazano dla wpływu lewetiracetamu na T_{max} pozakonazolu. Jak również nie wykazano istotnego wpływu podaży lewetiracetamu na stężenie pozakonazolu w osoczu w toku analizy danych z drugiej części badania.

2.4.3.1.6 Polipragmazja i jej wpływ na stężenie osoczowe pozakonazolu

Ostatnim punktem analizy była próba oceny wpływu polipragmazji na stężenie pozakonazolu w osoczu. W celu analizy uwzględniono leki stosowane równocześnie z pozakonazolem, które według dostępnych danych bibliograficznych wykazują istotne ryzyko interakcji z pozakonazolem. W pierwszej części badania uwzględniono podaż następujących substancji leczniczych: cyklosporyna, inhibitory pompy protonowej, ondansetron, glikokortykosteroidy, opioidy, sertalina, ciprofloksacyna, amlodypina, fluoksetyna, foskarnet, rifampicyna, lewetiracetam, fibraty, risperidon, imatynib [7], [10], [123]. Zestawienie częstości występowania nieprawidłowych stężeń pozakonazolu w zależności od liczby przyjmowanych leków o potencjale interakcji przy koadministracji z pozakonazolem przedstawiono w tabeli poniżej. Domyślnie wydaje się, że wraz ze wzrostem stosowanych leków powinno wzrastać ryzyko występowania nieprawidłowych stężeń pozakonazolu, jednak takiej korelacji nie wykazano. Wartość *p* istotną statystycznie uzyskano jedynie oceniając wpływ ilości stosowanych leków o potencjale interakcji na T_{max} pozakonazolu, uzyskując wartość *p* równą 0,03222 w teście Manna-Whitney'a.

T_{max}		Liczba pacjentów	Średnia	Mediana	Min	Max	SD	Wartość <i>p</i>
Liczba leków o potencjale interakcji przyjmowanych równocześnie z pozakonazolem	0	18	3,44	3,00	0,00	8,00	2,45	0,03222
	1	11	4,09	5,00	0,00	8,00	2,66	
	2	10	2,40	3,00	0,00	3,00	1,26	
	3	7	4,57	5,00	3,00	8,00	1,81	
	4	4	4,25	3,00	3,00	8,00	2,50	
	5	1	3,00	3,00	3,00	3,00	NA	

Tabela 90 Wpływ ilości leków o potencjale interakcji stosowanych równocześnie z pozakonazolem na T_{max} pozakonazolu

Ilość leków o potencjale interakcji	0	1	2	3	4	5
Liczba pacjentów przyjmujących daną liczbę leków o potencjale interakcji z pozakonazolem	18	11	10	7	4	1
Liczba dzieci, która uzyskała nieprawidłowe stężenie pozakonazolu	9	5	6	3	1	1
Odsetek pacjentów ze stężeniem nieprawidłowym	50%	45%	60%	43%	25%	100%

Tabela 91 Liczba pacjentów z nieprawidłowym stężeniem pozakonazolu w zależności od liczby przyjmowanych leków o potencjale interakcji (I część badania)

W drugiej części badania w celu oceny wpływu polipragmazji na stężenie osoczowe pozakonazolu uwzględniono koadministrację pozakonazolu i leków, takich jak: cyklosporyna, inhibitory pompy protonowej, ondansetron, glikokortykosteroidy, amlodypina, sertalina, lewetiracetam, ciprofloksacyna, fibraty, fluoksetyna, rifampicyna, imatynib, ruksolitynib, digoksyna, remdesivir, hydroksyzyna, klarytromycyna, takrolimus, karbamazepina, klindamycyna, foskarnet, tioguanina, wenlafaksyna [7], [10], [123]. Zestawienie częstości występowania nieprawidłowych stężeń pozakonazolu w zależności od liczby przyjmowanych leków o potencjale interakcji przy łącznej podaży z pozakonazolem przedstawiono w tabeli poniżej. Podobnie, jak w części pierwszej, nie wykazano istotnej statystycznie zależności między liczbą leków o potencjale interakcji przyjmowanych równocześnie z pozakonazolem a jego stężeniem w osoczu.

Ilość leków o potencjale interakcji	0	1	2	3	4	5	6	7
Liczba pacjentów przyjmujących daną liczbę leków o potencjale interakcji z pozakonazolem	33	37	19	18	10	2	0	1
Liczba dzieci, która uzyskała nieprawidłowe stężenie pozakonazolu	15	15	9	11	6	2	0	1
Odsetek pacjentów ze stężeniem nieprawidłowym	45%	41%	47%	61%	60%	100%	0%	100%

Tabela 92 Liczba pacjentów z nieprawidłowym stężeniem pozakonazolu w zależności od liczby przyjmowanych leków o potencjale interakcji (II część badania)

2.4.4 Model regresji logistycznej przewidywania ryzyka wystąpienia nieterapeutycznego stężenia pozakonazolu w osoczu

Model regresji logistycznej

stężenie pozakonazolu nieprawidłowe (1) vs stężenie pozakonazolu prawidłowe (0)

W oparciu o uzyskane wyniki przesiewowych testów statystycznych podjęto próbę zbudowania modelu regresji logistycznej, który w oparciu o dane kliniczne przewidywałby szansę wystąpienia nieterapeutycznego stężenia pozakonazolu. Korzystając z Kreatora Regresji Logistycznej Zestawu Plus w programie *Statistica* na początku przeprowadzono analizę jednoczynnikową. Do kolejnego kroku analizy włączono tylko te zmienne, dla których wartość p (LR) była $\leq 0,200$. W kolejnym kroku oceniono liniowość predyktorów oraz wyeliminowano te, dla których wartość testu wyniosła $p < 0,05$. Do budowy modelu nie wykorzystywano interakcji między zmiennymi. W ramach walidacji modelu dokonano losowego przydziału przypadków do próby uczącej i testowej w oparciu o wprowadzoną dodatkową zmienną „walidacja” z oceną krzyżową: stosunek liczby przypadków w próbie uczącej do próby testowej wynosił 7:3. W kolejnym kroku dokonano budowy modelu metodą wszystkich efektów – drogą eliminacji poszczególnych zmiennych wykazujących $p < 0,05$ udało się uzyskać model, który przyjął postać modelu dwuczynnikowego zawierającego zmienne „*stosowanie IPP*” oraz „*stosowanie hydrokortyzonu*”. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

	Ocena	Standard	Walidacja	GU górną	GU dolną	Wartość p	Iloraz szans	Ufność OR - 95%	Ufność OR 95%
IPP	1,170	0,539	4,718	0,114	2,226	0,030	3,222	1,121	9,259
HCT	-1,823	0,848	4,626	-3,485	-0,162	0,031	0,161	0,031	0,851

Tabela 93 Wyniki uzyskane do budowy modelu regresji logistycznej przewidywania ryzyka wystąpienia nieprawidłowego stężenia pozakonazolu

Dla inhibitorów pompy protonowej uzyskano iloraz szans (OR): 3,22 (95% *confidence interval* [CI], 1,121 to 9,259), co oznacza, że stosowanie IPP powoduje wzrost szansy wystąpienia nieterapeutycznego stężenia pozakonazolu 3,22 razy.

W przypadku hydrokortyzonu uzyskano iloraz szans (OR) równy 0,161 (95% *confidence interval* [CI], 0,031 to 0,851). Zatem stosowanie hydrokortyzonu powoduje spadek szansy wystąpienia nieterapeutycznego stężenia pozakonazolu o $1-0,161=0,839=83,9\%$.

Zgodnie z definicją, wzór zbudowanej funkcji regresji logistycznej przyjmuje następującą postać:

$$P(x) = \frac{e^{1,17*[\text{stosowanie IPP}] - 1,823*[\text{stosowanie hydrokortyzonu}]}}{1 + e^{1,17*[\text{stosowanie IPP}] - 1,823*[\text{stosowanie hydrokortyzonu}]}}$$

gdzie $P(x)$ przyjmuje wartość od (0;1) i oznacza prawdopodobieństwo wystąpienia nieterapeutycznego stężenia pozakonazolu. Na jego podstawie można dla konkretnego pacjenta wyliczyć szansę wystąpienia nieterapeutycznego stężenia pozakonazolu według następującej zależności:

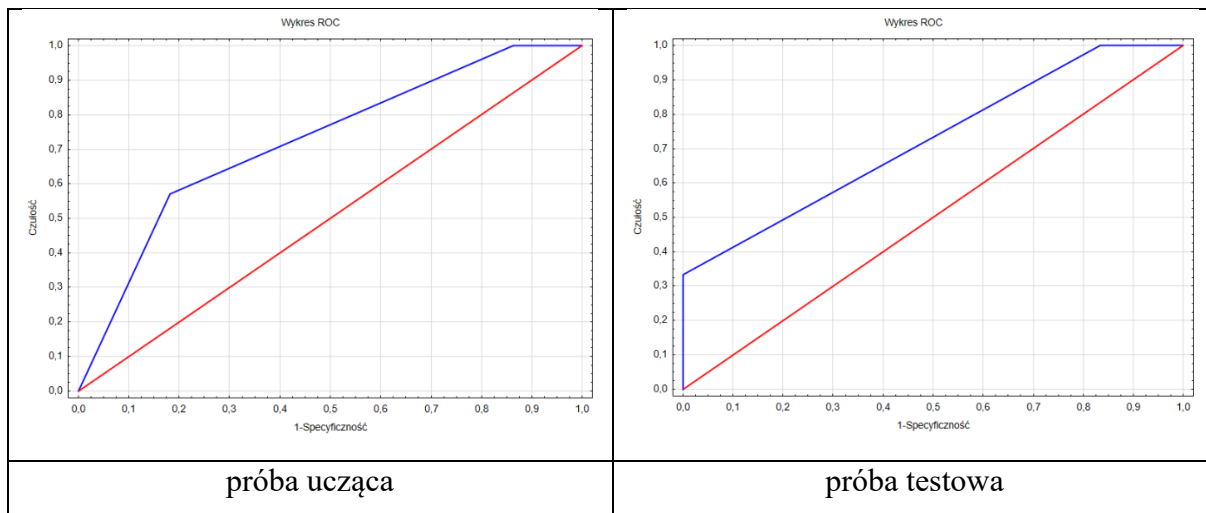
IPP	HCT	SZANSA (wyliczona wg wzoru)
0	0	50%
0	1	14%
1	0	76%
1	1	34%

Tabela 94 Iloraz szans wystąpienia nieterapeutycznego stężenia pozakonazolu przy podaży równocześnie z inhibitorem pompy protonowej (IPP) i/ lub hydrokortyzonem (HCT)

Dobroć dopasowania modelu:

- test Homera-Lemeshowa dla próby uczącej $p = 0,324698$, dla próby testowej $p = 0,139296$
- krzywa ROC: AUC dla próby uczącej 0,724, AUC dla próby testowej 0,702.

Zbudowany model charakteryzuje się niską, choć zadowalającą dobrocią dopasowania, co najprawdopodobniej związane jest z niską liczebnością próby.



Wykres 22 Krzywe przedstawiające dobroć dopasowania modelu

2.4.5 Podsumowanie wyników badania

- 1) Stężenie pozakonazolu jest stabilne w stanie stacjonarnym. Stężenie średnie dobrze koreluje ze stężeniem maksymalnym a także z polem powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu, które najlepiej odzwierciedla całkowitą ekspozycję chorego na lek. Stężenie leku w celu prowadzenia terapii w oparciu o TDM można oznaczać, pobierając krew w dowolnym momencie między podawanymi dawkami leku.
- 2) Dominującym problemem wśród pacjentów pediatrycznych okazały się niewystarczające stężenia pozakonazolu w osoczu. Szansa na wystąpienie nieterapeutycznego stężenia pozakonazolu wynosi 50% (wyliczone według wzoru zbudowanej funkcji regresji logistycznej).
- 3) Stężenia zbyt wysokie zdarzają się rzadko. W grupie badanych chorych nie odnotowano toksyczności związanych z podażą pozakonazolu. U niektórych chorych obserwowano przejściowy wzrost aktywności aminotransferaz – nieudowodniony związek z podażą pozakonazolu.
- 4) Mimo że prawie połowa badanych pacjentów osiągała subterapeutyczne stężenia pozakonazolu w osoczu, w toku badania nie wykazano istotnej częstości niepowodzenia stosowanej profilaktyki. Zdarzenie, które uznano za niepowodzenie terapii odnotowano jedynie u 6 pacjentów wśród 171 chorych (3 z podejrzeniem IFI, 3 wymagających modyfikacji postępowania przeciwgrzybiczego z powodu FUO), stężenie niezabiegające odnotowano jedynie u 2 z 3 pacjentów, którzy wymagali eskalacji leczenia przeciwgrzybiczego z powodu FUO.
- 5) Pacjenci otrzymujący pozakonazol dożylnie wykazali spodziewane wyższe parametry farmakokinetyczne pozakonazolu (C_{max} , C_{avg} , $AUC_{(0-t)}$). Droga podania leku nie miała wpływu na T_{max} .
- 6) Nie wykazano istotnej statystycznie korelacji między wiekiem czy płcią i stężeniem pozakonazolu w osoczu.
- 7) Nie wykazano związku między dawką pozakonazolu [mg/kg] a stężeniem pozakonazolu w osoczu.
- 8) Rodzaj rozpoznania czy podział na choroby onkologiczne lub nieonkologiczne nie wpływa na stężenie pozakonazolu w osoczu.
- 9) Rozpoznanie wpływa na T_{max} pozakonazolu, nie wykazując związku ze stężeniem leku w osoczu.

- 10) U pacjentów leczonych z udziałem HSCT odnotowywano niższe stężenia pozakonazolu, wykazując związek istotny statystycznie dla korelacji HSCT ze stężeniem pozakonazolu w osoczu. Powikłania okołoprzeszczepowe istotnie wpływają na farmakokinetykę pozakonazolu i osiągnięcie terapeutycznego stężenia leku w osoczu.
- 11) Wykazano, że podaż TPN wiąże się z występowaniem niższych stężeń pozakonazolu w osoczu.
- 12) Wśród patologii ze strony przewodu pokarmowego jedynie w przypadku biegunki uzyskano związek o istotności statystycznej ze stężeniem pozakonazolu, wykazując, że jej występowanie wiąże się z występowaniem niższych stężeń pozakonazolu w osoczu.
- 13) Najniższe stężenia pozakonazolu obserwowano u pacjentów z łagodną hipalbuminemią (3,0 – 3,5 g/l). Wysokie stężenia pozakonazol odnotowano u pacjentów z głęboką hipalbuminemią (< 3,0 g/l).
Hipoalbuminemia predysponuje do występowania skrajnych stężeń pozakonazolu, jednak klinicznie zdecydowanie bardziej istotny jest problem związany z ryzykiem występowania stężeń niezabezpieczających.
- 14) Podaż niektórych substancji leczniczych równocześnie z pozakonazolem ma istotny wpływ na stężenie pozakonazolu w osoczu.
- Przyjmowanie inhibitorów pompy protonowej jest związane z osiągnięciem niższych stężeń osoczowych pozakonazolu. Szansa na wystąpienie nieterapeutycznego stężenia pozakonazolu wynosi 76% (wyliczone według wzoru zbudowanej funkcji regresji logistycznej).
 - W przypadku glikokortykosteroidów zależność statystyczna dla wpływu koadministracji z pozakonazolem na stężenie pozakonazolu w osoczu wykazano w przypadku metyloprednizolonu i hydrokortyzonu. Stosowanie metyloprednizolonu wiąże się z występowaniem niższych stężeń pozakonazolu w osoczu. Wszyscy badani otrzymujący metyloprednizolon równocześnie z pozakonazolem uzyskali niezabezpieczające stężenie pozakonazolu w osoczu.
Pacjenci otrzymujący hydrokortyzon uzyskiwali wyższe stężenia pozakonazolu, a szansa na wystąpienie u nich stężenie nieterapeutycznego pozakonazolu wyniosła 14% (wyliczone według wzoru zbudowanej funkcji regresji logistycznej).
 - Istotną statystycznie korelację wykazano dla podaży łącznej pozakonazolu z ondansetronem i stężeniem pozakonazolu w osoczu (C_{max} , C_{avg} , AUC_{0-t}). Pacjenci stosujący ondansetron uzyskiwali niższe wartości parametrów farmakokinetycznych pozakonazolu.

- Związek istotny statystycznie wykazano dla równoczesnej podaży pozakonazolu i lewetiracetamu i stężenia pozakonazolu w osoczu (C_{max} , C_{avg} , AUC_{tf}). Pacjenci stosujący lewetiracetam uzyskiwali niższe wartości parametrów farmakokinetycznych pozakonazolu w osoczu.
- Jednoczesne podawanie pozakonazolu i ryfampicyny jest związane z występowaniem niskich stężeń pozakonazolu – związek istotny statystycznie, jednak wśród uczestników badania jedynie 3 pacjentów przyjmowało oba leki równocześnie, niemniej jednak uzyskane stężenia były skrajnie niskie.
- Nie wykazano istotnej statystycznie zależności dla koadministracji cyklosporyny z pozakonazolem i stężenia pozakonazolu w osoczu.

15) Polipragmazja nie zwiększa prawdopodobieństwo występowania stężenia pozakonazolu spoza zakresu terapeutycznego. Związek istotny statystycznie między ilością leków o potencjale interakcji przyjmowanych równocześnie z pozakonazolem wykazano jedynie dla T_{max} .

16) Modyfikacja dawkowania pozakonazolu, polegająca na zwiększeniu lub zmniejszeniu stosowanych dawek o około 30%, zapewniła optymalizację stężenia leku w osoczu u 50% chorych, u których podjęto próbę modyfikacji dawkowania.

17) Problemem jest sama możliwość podjęcia modyfikacji, a następnie kontroli po 7 dniach, potrzebnych na osiągnięcie przez lek stanu stacjonarnego w osoczu. U ponad połowy chorych nie udało się w ogóle podjąć modyfikacji dawkowania, co związane jest z dużą zmiennością sytuacji klinicznej badanych pacjentów.

3 Dyskusja

Pozakonazol jest lekiem dającym duże szanse sukcesu terapeutycznego w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u dzieci. Charakteryzuje się szerokim spektrum działania, bezpieczeństwem stosowania i dobrą tolerancją w grupie pacjentów pediatrycznych. Jest jednak lekiem o wąskim indeksie terapeutycznym, znacznej zmienności wewnątrz- i międzyosobniczej w zakresie biodostępności i złożonym profilu interakcji lekowych. W celu zagwarantowania skuteczności leczenia rekomendowane jest prowadzenie terapii w oparciu o monitorowanie stężenia terapeutycznego leku w osoczu. Przeprowadzone badania i późniejsza analiza ukazały jak dużym wyzwaniem pozostaje skuteczna profilaktyka IFI. Trudności są związane przede wszystkim z brakiem możliwości przewidywania ostatecznej ekspozycji chorego na pozakonazol oraz z dostosowaniem dawki leku wobec zmieniającej się sytuacji klinicznej.

3.1 Monitorowanie stężenia terapeutycznego w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa profilaktyki przeciwgrzybiczej; optymalna interwencja terapeutyczna w przypadku suboptymalnych stężeń pozakonazolu

Oceniając skuteczność i bezpieczeństwo substancji leczniczej, najpierw analizuje się jej parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne *ex vivo*. Wstępne oceny laboratoryjne zapoczątkowują badania kliniczne nad lekiem. W dostępnych publikacjach oraz charakterystyce produktu leczniczego pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej znajdują się analizy i opisy działania substancji w oparciu o badania przeprowadzone na osobach dorosłych i dzieciach starszych, powyżej 8 roku życia [27]. Brakuje wyczerpujących danych dotyczących zastosowania leku w populacji pacjentów pediatrycznych, a dane w publikacjach pochodzą z badań opartych o stosunkowo małe grupy pacjentów [116], [125], [126]. Dla lekarzy, zajmujących się onkologią dziecięcą, ocena leczenia pozakonazolem w postaci zawiesiny doustnej wśród pacjentów pediatrycznych jest niezwykle istotna, zwłaszcza w odniesieniu do najmłodszej grupy wiekowej. W ciągu trzech lat trwania projektu do obrotu wprowadzono nowe postacie farmaceutyczne pozakonazolu, zarejestrowane w grupie najmłodszych pacjentów [30], [53]. Jednak z uwagi na to, że są one nadal niedostępne w Polsce, zawiesina doustna pozostaje jedyną i powszechnie stosowaną postacią pozakonazolu

w profilaktyce IFI u dzieci (pozakonazol w postaci roztworu do infuzji profilaktycznie stosowany jest sporadycznie). W związku z brakiem wyczerpujących danych, dotyczących farmakokinetyki i farmakodynamiki pozakonazolu u chorych najmłodszych, nie dysponujemy ścisłymi wytycznymi co do dawkowania leku w postaci zawiesiny doustnej u dzieci. Brakuje również wytycznych dotyczących docelowych stężeń pozakonazolu w osoczu dla pacjentów pediatrycznych. Według zaleceń z publikacji autorstwa Welzen i wsp. lub Arietta i wsp. pozakonazol u dzieci dawkuje się w oparciu o masę ciała pacjenta [107], [127]. Przyjęte wartości stężeń docelowych pozakonazolu dla dzieci oparto na wynikach badań przeprowadzonych na chorych dorosłych. Należy jednak mieć na uwadze, że chociaż wrażliwość drobnoustrojów nie zależy od grupy wiekowej pacjentów, nie można wprost przyjąć, że określona ekspozycja na lek przyniesie ten sam rezultat w grupie chorych dorosłych i pediatrycznych. Dzieci charakteryzuje inna dojrzałość układu immunologicznego i białek metabolizujących (w tym UGT1A4 – metabolizującego pozakonazol, który ulega dojrzewaniu związanemu z wiekiem). Pomimo tego, że dzieci wykazują większą zmienność wewnątrzsobniczą w zakresie biodostępności pozakonazolu, a odsetek niewystarczających stężeń leku w osoczu w populacji dziecięcej jest wysoki w publikowanych wynikach badań, pozakonazol jest skuteczny w zapobieganiu inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u dzieci w immunosupresji [38]. Wykazano to również na podstawie tej pracy, gdzie przy blisko pięćdziesięciu procentowym odsetku niezabezpieczających stężeń pozakonazolu w badanych grupach chorych, podejrzenie rozwoju inwazyjnej grzybicy wysunięto jedynie w przypadku kilku pacjentów.

Badania nad skutecznością i bezpieczeństwem terapii pozakonazolem u dzieci rozpoczęto w związku z potrzebą kliniczną, wynikającą z braku jednoznacznych danych w źródłach literaturowych, włączając w nie także dzieci najmłodsze. Pierwsza część badania, polegająca na wyznaczeniu pełnych profili farmakokinetycznych pozakonazolu, miała na celu lepsze poznanie charakterystyki farmakokinetycznej leku u dzieci, ocenę zmian stężenia w ciągu doby oraz wpływu potencjalnych czynników modyfikujących ekspozycję na pozakonazol. Według źródeł literaturowych, długi okres półtrwania pozakonazolu w stanie stacjonarnym przekłada się na płaski profil farmakokinetyczny i niewielkie różnice między osoczym stężeniem minimalnym (C_{trough}/C_0) i maksymalnym (C_{max}). Zatem stężenie pozakonazolu w stanie równowagi powinno utrzymywać się na względnie stałym poziomie w ciągu doby. Jednak stężenie minimalne w stanie stacjonarnym, oznaczone w punkcie czasowym tuż przed przyjęciem kolejnej dawki leku, wydaje się być najmniej modyfikowane wpływem czynników związanych z absorpcją i dystrybucją leku [128]. Wartość stężenia minimalnego jest

parametrem wykorzystywanym przez większość badaczy, zajmujących się oceną TDM podczas terapii pozakonazolem [116], [125], chociaż w badaniu Arietta i wsp. oznaczano stężenie średnie i maksymalne [127].

W niniejszym badaniu wykazano, że aż u 23 na 51 pacjentów, najniższe stężenie pozakonazolu uzyskano w innym punkcie czasowym niż C_0 , najczęściej było to 8 godzin po przyjęciu leku – u 20 chorych. Trzech pacjentów uzyskało najniższe stężenie 3 godziny po przyjęciu leku. Średnia różnica między stężeniem najwyższym i najniższym w profilu wyniosła od 0,16 mg/L u chorych ze stężeniem zbyt niskim, przez 0,39 mg/L u pacjentów z prawidłowym stężeniem do 1,38 mg/L u chorych ze zbyt wysokim stężeniem pozakonazolu w osoczu. Pomimo tego, że różnica stężeń, zwłaszcza u chorych ze stężeniami prawidłowymi i zbyt wysokimi, może wydawać się istotna, to wszystkie oznaczenia u chorego najczęściej znajdowały się w tym samym przedziale tj. zbyt niskie < 0,7 mg/L, prawidłowe 0,7 – 3,0 mg/L, zbyt wysokie > 3,0 mg/L. Wyniki nie są zaskakujące, gdyż już w innych pracach wykazano dużą zmienność w biodostępności leku u dzieci zarówno w aspekcie wewnątrz – jak i międzyosobniczym [38]. Bardziej stabilnie i przewidywalnie przedstawia się farmakokinetyka leku przy podaży dożylniej, co również zaobserwowano, analizując wyniki badania. Przy podaży dożylniej pozakonazolu oznaczenia w punkcie C_{3h} są maksymalnymi stężeniami obserwowanymi u pacjentów w profilu dobowym. Stężenia w punkcie C_0 , oznaczone z krwi pobranej tuż przed rozpoczęciem wlewu, zgodnie z oczekiwaniami przedstawiają wartości najniższe. Przy podaży pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej parametry farmakokinetyczne są modyfikowane przez wpływ różnych czynników, co zaburza spodziewany przebieg krzywej stężenia leku w osoczu w zależności od czasu. Niemniej jednak, punkt czasowy C_0 – „przed podaniem kolejnej dawki leku” wydaje się być najlepszym wyborem do pobrania krwi w celu oznaczenia TDM, nie tylko z uwagi na dobrą korelację z pozostałymi parametrami farmakokinetycznymi, ale także z przyczyn organizacyjnych pracy na oddziale [38], [76]. Krew łatwiej jest pobrać przed podaniem kolejnej dawki leku – zwykle rano, przy podaży pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej, pobierając krew w celu wykonania również innych, rutynowych badań lub tuż przed rozpoczęciem infuzji dożylniej. Minimalizuje to ilość koniecznych wejść do pacjenta i pozwala na ograniczenie potencjalnie ryzykownych manipulacji z użyciem wkłucia centralnego.

Analizując uzyskane wyniki badania wykazano, że dominującym problemem profilaktycznego zastosowania pozakonazolu u dzieci jest występowanie zbyt niskich stężeń pozakonazolu, co stwarza niebezpieczeństwo nieskuteczności prowadzonego leczenia i rozwoju inwazyjnego zakażenia grzybiczego, pomimo prowadzenia profilaktyki IFI zgodnie z zaleceniami. Wyniki pracy przedstawiają się podobnie (odpowiednio 44% i 45% stężeń

niezabezpieczających w I i II części badania) do rezultatów uzyskanych w innych ośrodkach. W ostatnich latach pojawiło się kilka prac, dotyczących badań nad farmakokinetyką pozakonazolu u dzieci, koncentrujących się na zależności między sposobem dawkowania leku a osiąganymi stężeniami w osoczu i efektywnością kliniczną. Mathew i wsp. uzyskali 50% niezabezpieczających stężeń pozakonazolu wśród stosunkowo nielicznej grupy badanej – 32 pediatrycznych pacjentów onkologicznych. W pracy Arrieta i wsp. 43% chorych uzyskało zbyt niskie stężenie pozakonazolu, przy czym za punkt odcięcia przyjęto wartości $< 0,5$ mg/L. Nieco lepiej przedstawiają się wyniki pracy Vicenzi i wsp., gdzie wśród 97 pediatrycznych pacjentów hematoonkologicznych 37% uzyskało niezabezpieczające stężenie pozakonazolu. Wyjątkowo prezentują się wyniki przedstawione w pracy Jia i wsp., gdzie odsetek dzieci z prawidłowym stężeniem pozakonazolu ($\geq 0,7$ mg/L) był wysoki – uzyskano go aż u 74,4% z 78 pacjentów [116], [121], [125], [126], [129].

W wynikach prezentowanych w niniejszej pracy zwraca uwagę fakt, że u żadnego z pacjentów w obu częściach badania, którzy uzyskali niezabezpieczające stężenie leku w osoczu, nie doszło do rozwoju potwierdzonego inwazyjnego zakażenia grzybiczego. Mogłoby się wydawać, że znaczna grupa chorych otrzymuje terapię przeciwgrzybiczą „niepotrzebnie”. Nie powinno to jednak być zaskoczeniem, ponieważ już we wcześniejszych pracach podkreślano, że większość pacjentów jest „leczona na wyrost”, aby zapobiec rozwojowi IFI u niewielkiego odsetka chorych. W grupie pacjentów otrzymujących profilaktykę przeciwgrzybiczą jest około 5% pacjentów z IFI. Nie można jednak nie zgodzić się z profesorem Janem Styczyńskim i innymi autorytetami, którzy jednoznacznie podkreślają, że pomimo istotnego odsetka pacjentów leczonych „z nadmiarem”, należy stosować profilaktykę przeciwgrzybiczą oraz wdrażać terapię empiryczną lub wyprzedzającą u pacjentów, u których istnieje wysokie prawdopodobieństwo rozwinięcia się inwazyjnego zakażenia grzybiczego z uwagi na trudności w szybkiej i precyzyjnej diagnostyce zakażeń grzybiczych oraz wysoką śmiertelność związaną z IFI, które obarczone są wysokim ryzykiem zgonu nawet pomimo właściwego leczenia (aspergiloza – śmiertelność 56%, kandydoza 10 – 25%) [8], [12], [25]. Dbałość o efektywne zapobieganie zakażeniom grzybiczym powinna być również podyktowana stale zwiększającą się liczbą pacjentów wysokiego ryzyka IFI [7]. Tak, jak szeroko dyskutowana jest kwestia racjonalnej polityki antybiotykowej, w związku z narastającą opornością patogenów i ryzykiem związanym z wyczerpaniem rezerwy leków dostępnych do walki z bakteriami MDR (ang. *multidrug resistant*), tak również terapia przeciwgrzybicza powinna być prowadzona w sposób racjonalny. Rozpoczęcie profilaktycznego leczenia przeciwgrzybiczego należy ustalić w oparciu o rzeczywiste ryzyko

IFI u chorego. Optymalne dawki stosowanych leków przeciwgrzybiczych powinno dobierać się w oparciu o monitorowanie stężenia terapeutycznego leku w osoczu, mając na względzie fakt narastającej oporności także wśród patogenów grzybiczych oraz ograniczenia związane z brakiem kolejnych, nowszych opcji terapeutycznych do leczenia IFI.

Wśród badanej grupy pacjentów u żadnego z chorych (51 osób) włączonych do pierwszej części badania nie rozpoznano potwierdzonego ani prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego. W drugiej części badania u 3 dzieci (na 120 chorych) wysunięto podejrzenie IFI, a kolejnych 3 pacjentów wymagało eskalacji leczenia przeciwgrzybiczego z powodu gorączki o nieustalonej etiologii, utrzymującej się ponad 72h pomimo modyfikacji antybiotykoterapii. W porównaniu z doniesieniami innych autorów to niewielki odsetek chorych. Dane z badań w polskich pediatrycznych ośrodkach przeszczepowych, przeprowadzone na większej populacji, wskazują na wysoką częstość powikłań infekcyjnych u dzieci. Częstość inwazyjnych zakażeń grzybiczych osiąga ponad 27% wśród pediatrycznych biorców komórek krwiotwórczych [12]. W pracy Sezgin i wsp. przedstawiono dane, gdzie aż u 39,4% (121/307) chorych z ostrą białaczką lub wznową ostrej białaczki rozpoznano IFI – według kategorii prawdopodobieństwa: potwierdzone u 19 pacjentów, prawdopodobne u 15 i możliwe u 93 chorych [8]. Warte podkreślenia jest, że wśród chorych najczęściej stosowanym lekiem w profilaktyce IFI był flukonazol – około 43% chorych, pozakonazol (z uwagi na wskazania rejestracyjne, w Turcji stosowany u pacjentów powyżej 13 roku życia, u młodszych wymaga zgody Ministerstwa Zdrowia) stosowano tylko u 12,7% chorych. Jedna trzecia pacjentów otrzymywała itraconazol. W profilaktyce wtórnej najczęściej stosowano worykonazol [8].

Dostępne źródła bibliograficzne nie są jednoznaczne w kontekście dowodów na związek niższych stężeń pozakonazolu z ryzykiem rozwoju IFI, jednak wyniki większości prac przemawiają za istotną zależnością. W przytaczanej w części teoretycznej pracy, w której porównano profilaktykę IFI z udziałem pozakonazolu z profilaktyką opartą o flukonazol lub itraconazol wykazano, że pozakonazol zmniejsza częstość występowania IFI z 8% do 2%. Podkreślono jednak, że stężenie osoczowe pozakonazolu w grupie pacjentów, u których rozwinęło się inwazyjne zakażenie grzybicze nie było istotnie inne od obserwowanych w całej grupie badanej [72]. W pracy Dolton i wsp. 12 z 72 pacjentów, przyjmujących pozakonazol w profilaktyce, rozwinęło infekcję grzybiczą. Stężenie pozakonazolu było zdecydowanie niższe u tych chorych w porównaniu z pacjentami, u których nie doszło do zakażenia (0,289 versus 0,485 mg/L) [47]. W pracy Jia i wsp. również zaobserwowano istotną korelację między rozwojem IFI a stężeniem pozakonazolu w osoczu u pacjentów otrzymujących profilaktykę – 9 wśród 75 badanych pacjentów rozwinęło potwierdzone lub prawdopodobne inwazyjne

zakażenie grzybicze jako infekcję z przełamania. Stężenie pozakonazolu u tych chorych mieściło się w przedziale od 0,13 – 0,7 mg/L, z medianą 0,43 mg/L. Co więcej stężenia były istotnie niższe niż w grupie pacjentów bez IFI (0,12 – 2,10 mg/L z medianą 1,2 mg/L) [116]. Wszystkie infekcje grzybicze z przełamania wystąpiły w grupie chorych, którzy uzyskali stężenie pozakonazolu w osoczu < 0,5 mg/L. Autorzy pracy sugerują, że być może wartość 0,5 mg/L mogłaby być przyjęta jako stężenie docelowe w profilaktyce inwazyjnej grzybicy u pediatrycznych pacjentów w immunosupresji, a podobne głosy pobrzmiwają także w publikacjach innych autorów [38], [104], [116]. Jeśli posłużylibyśmy się punktem odcięcia 0,5 mg/L w niniejszej pracy, w obrębie grupy dzieci ze stężeniem pozakonazolu < 0,7 mg/L (20 na 45 pacjentów przyjmujących pozakonazol doustnie) – 7 miało stężenie pozakonazolu w większości oznaczeń z profilu w zakresie 0,5 – 0,7 mg/L. Tak więc odsetek stężeń niezabezpieczających zmniejszyłby się z 44% do 29%. W drugiej części badania 16 chorych wśród pacjentów, u których stężenie pozakonazolu wynosiło < 0,7 mg/L osiągnęło jednak wartości przekraczające 0,5 mg/L, zatem odsetek stężeń niezabezpieczających wyniósłby 32%).

Szereg publikacji, na czele z zaleceniami ECIL wskazuje na konieczność prowadzenia terapii w oparciu o TDM w celu zapewnienia skutecznej profilaktyki przeciwgrzybiczej u pediatrycznych pacjentów w immunosupresji. Autorzy pracy, dotyczącej optymalizacji dawkowania pozakonazolu w oparciu o TDM, która została opublikowana w „*Frontiers in Pharmacology*” w 2022 roku, podkreślają szczególnie rolę monitorowania stężenia terapeutycznego pozakonazolu w prowadzeniu profilaktyki u dzieci z uwagi na większą zmienność biodostępności i trudniejszą przewidywalność stężenia pozakonazolu u dzieci w porównaniu z populacją chorych dorosłych [99], [116]. „Za” przemawiają wprost parametry farmakokinetyczne pozakonazolu, na których opiera się ocena skuteczności działania leków przeciwko konkretnym szczepom drobnoustrojów, oparta o wyznaczenie minimalnego stężenia hamującego – MIC, a następnie zależności AUC (poła powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu) do MIC. Ryzyko rozwoju inwazyjnego zakażenia grzybiczego w realiach klinicznych jest jednak wypadkową wielu czynników klinicznych, a nie prostą zależnością wynikającą z wyliczeń laboratoryjnych. Poza lekami stosowanymi w profilaktyce, ochronę przed drobnoustrojami zapewniają również mechanizmy immunologiczne chorego, a także środki zapobiegawcze wdrożone w środowisku szpitalnym i stosowane przez personel, opiekunów oraz samego chorego – począwszy od odpowiedniego układu pomieszczeń, wentylacji, instalacji filtrów powietrza, przez odpowiedni ubiór wszystkich osób kontaktujących się z pacjentem, aż po ograniczenia dietetyczne i odpowiedni dobór

przedmiotów codziennego użytku, aby minimalizować ryzyko zakażenia. Z tych powodów ocena zależności między wystąpieniem IFI i skutecznością profilaktyki a stężeniem leku przeciwgrzybiczego w osoczu nie jest łatwa. Jeśli nie będzie narażenia na patogen, nie dojdzie do zakażenia. Zależność *dawka – stężenie – efekt* łatwiej oceniać w sytuacji leczenia potwierdzonego zakażenia grzybiczego niż profilaktyki. W badaniu przeprowadzonym na chorych dorosłych, które przytoczono w pierwszej części monografii, wykazano wyraźną korelację między stężeniem osoczym pozakonazolu i efektem terapeutycznym w leczeniu IFI. Wśród pacjentów z najniższymi stężeniami pozakonazolu odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 25%, podczas gdy w grupie chorych z najwyższym stężeniem pozakonazolu odpowiedź kliniczną uzyskano u 75% pacjentów [101]. W innym badaniu wykazano, że mediana wartości stężenia pozakonazolu u dzieci leczonych z powodu IFI była zdecydowanie wyższa w przypadku pacjentów, którzy uzyskali pozytywną odpowiedź kliniczną na terapię, w porównaniu z chorymi, u których doszło do progresji zakażenia (mediana 1,06 mg/L, zakres: 0,55 – 3,08 mg/L u 19/24 pacjentów versus mediana 0,53 mg/L, zakres 0,30 – 0,66 mg/L u 5/24 pacjentów) [116]. Na podstawie analizy dostępnych publikacji należy uznać, że stężenie pozakonazolu w osoczu istotnie wpływa na wyniki leczenia IFI i skuteczność prowadzonej profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych, co wykazano zwłaszcza w badaniach z udziałem pacjentów dorosłych. Prace dotyczące pacjentów pediatrycznych również wskazują na związek między niezabezpieczającym stężeniem pozakonazolu i niepowodzeniem terapii, jednak w przeciwieństwie do badań na chorych dorosłych, zostały przeprowadzone z udziałem zdecydowanie mniejszych grup badanych. Brak wykazanego związku między subterapeutycznym stężeniem pozakonazolu a częstszym występowaniem IFI w niniejszej pracy najpewniej również jest wynikiem niewielkiej liczebności grupy badanej i stosunkowo krótkim okresem obserwacji chorych.

Wyniki tej pracy, podobnie jak inne publikacje, wskazują jak dużym wyzwaniem pozostaje prowadzenie skutecznej profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych u dzieci. Prawie połowa chorych poddanych analizie uzyskała stężenie pozakonazolu w osoczu poniżej przyjętego zakresu referencyjnego. W drugiej części projektu okazało się, że podejmowane interwencje, polegające na zmianie dawkowania, u znacznego odsetka chorych nie doprowadziły do osiągnięcia spodziewanego efektu i normalizacji stężenia pozakonazolu w osoczu. Podczas stosowania substancji leczniczych obarczonych dużą zmiennością międzyosobniczą w zakresie biodostępności, podatnych na wpływy wielu zmiennych, a stosowanych u pacjentów w zróżnicowanej sytuacji klinicznej, odpowiednie dostosowanie dawkowania musi się opierać na indywidualnym doborze dawkowania w oparciu o TDM. Jest

to szczególnie istotne w pracy z pacjentem pediatrycznym, gdy ostateczna ekspozycja chorego na lek jest trudna do przewidzenia, a dobór dawki skutecznej bardzo trudny. W pracy Arrieta i wsp. oceniono kilka schematów dawkowania pozakonazolu u dzieci, w różnych grupach wiekowych. Żaden ze sposobów podawania leku tj. 12 mg/kg/dobę w dwóch dawkach podzielonych, 18 mg/kg/dobę w dwóch lub trzech dawkach podzielonych nie okazał się w pełni skuteczny (skuteczność określono jako – uzyskanie stężenia docelowego (0,5 do 2,5 mg/L) przez 90% badanych otrzymujących pozakonazol według określonego schematu. 43% pacjentów uzyskało stężenie pozakonazolu < 0,5 mg/L, a tylko 4% chorych uzyskało stężenie przekraczające 2,5 mg/L. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli stężenie docelowe był najwyższy w grupie pacjentów powyżej 7 i poniżej 18 roku życia, którzy otrzymywali pozakonazol w dawce 18 mg/kg/dobę w trzech dawkach podzielonych. Jednak pacjenci ze starszej grupy wiekowej 7 – 18 lat osiągnęli wyższe stężenie pozakonazolu w porównaniu z pacjentami z grupy od 2 do 7 roku życia, bez względu na przyjęty schemat dawkowania. Co więcej, nie ustalono, która z interwencji – wzrost dawki dobowej z 12 do 18 mg/kg, czy wzrost częstości dawkowania zapewniłaby wyższe stężenia leku w osoczu u dzieci młodszych [127].

Biorąc pod uwagę powyższe informacje źródłowe i analizy z badania, konieczność prowadzenia terapii pozakonazolem w oparciu o monitorowanie stężenia terapeutycznego leku w osoczu nie powinna budzić wątpliwości. Jak wykazano w toku badania, samo oznaczenie stężenia leku w osoczu nie gwarantuje jednak sukcesu terapeutycznego. Wyzwaniem pozostaje odpowiednia modyfikacja postępowania po uzyskaniu wyniku niemieszczącego się w zakresie terapeutycznym. W założeniach badania przyjęto, że interwencja terapeutyczna u chorych z nieprawidłowym stężeniem pozakonazolu w osoczu będzie polegała na modyfikacji dawkowania – odpowiednio zwiększeniu lub zmniejszeniu dawki stosowanej dotychczas o około 30% w zależności od uzyskanego wyniku oznaczenia stężenia pozakonazolu w osoczu. Zdecydowano się na taki rodzaj interwencji, biorąc pod uwagę możliwe przyczyny mogące prowadzić do zmniejszonej ekspozycji na lek u pediatrycznych pacjentów hematoonkologicznych (zmniejszenie wchłaniania leku z uwagi na rodzaj odżywiania, stany zapalne błony śluzowej przewodu pokarmowego, jelitową postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi). Eskalację dawkowania jako metodę optymalizacji terapii przyjęto również z uwagi na fakt, że u chorych pediatrycznych przy dawkowaniu pozakonazolu w oparciu o masę ciała pacjenta, nie przekraczano dawki 800 mg pozakonazolu na dobę, dla której opisywany jest efekt wysycenia absorpcji u chorych dorosłych [67], [68], [69]. A także dlatego, że jak wykazano wcześniej w pracy Arrieta i wsp., żaden ze schematów dawkowania

nie uzyskał przewagi nad innym w grupie najmłodszych pacjentów [127]. Co więcej spodziewano się lepszego *compliance* przy eskalacji dawki leku i pozostawieniu podaży dwa razy na dobę, w porównaniu z dodaniem dodatkowej dawki podzielonej. Przyjęty schemat badania kontynuowano, nie podejmując innych interwencji dotyczących modyfikacji dawkowania, aby zapewnić jednolitość danych i nie zaburzać późniejszej analizy. U chorych, którzy nie byli w stanie przyjmować pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej, stosowano pozakonazol w postaci roztworu do infuzji dożylniej lub zmieniano lek np. na mykafunginę w zależności od oceny klinicznej i wyboru lekarza prowadzącego.

Jak wskazano wcześniej, wśród badanych dzieci 49%, czyli 59/120 pacjentów wymagało modyfikacji dawki pozakonazolu z powodu uzyskania stężenia spoza zakresu referencyjnego. Aż u 33 chorych z 59 wymagających zmiany dawkowania nie podjęto próby modyfikacji i/lub nie udało się wykonać u nich oznaczenia kontrolnego z uwagi na zmianę pozakonazolu na inny lek przeciwgrzybiczy, wypis pacjenta do domu lub innego ośrodka i zakończenie udziału w badaniu. U 13 wśród 26 pacjentów, u których podjęto próbę modyfikacji, interwencja okazała się skuteczna. W większości przypadków wystarczyła jednokrotna modyfikacja dawkowania, by osiągnąć zabezpieczające stężenie pozakonazolu w oznaczeniu kontrolnym. U 2 pacjentów potrzeba było dwukrotnej eskalacji dawki, by osiągnąć stężenie pozakonazolu przekraczające 0,7 mg/L. U pacjenta PN4 uzyskanie prawidłowego stężenia pozakonazolu mogło być związane z odstawieniem inhibitora pompy protonowej – omeperazolu. W przypadku pacjenta PN6 optymalizację stężenia uzyskano po rozpoczęciu redukcji lewetiracetamu. U 13 pacjentów stężenie pozakonazolu w osoczu pozostawało stale poniżej dolnej granicy zakresu referencyjnego, pomimo eskalacji dawkowania lub zmiany drogi podaży leku z doustnej na dożylną. U pacjenta PN49 pomimo podaży pozakonazolu w postaci roztworu do infuzji nie zaobserwowano optymalizacji stężenia leku w osoczu. Pacjent PN105 miał nieoznaczalne stężenie pozakonazolu w osoczu mimo podaży dożylniej leku. Pacjent PN18 i PN38, u których pomimo zachowania dawki skutecznej po pierwszej modyfikacji, w kolejnej kontroli uzyskano stężenie pozakonazolu poniżej normy. U pacjentki PN37, pomimo stałego schematu dawkowania, niewystarczające stężenie pozakonazolu odnotowano w momencie rozpoznania objawowego zakażenia *Clostridium difficile*. W oznaczeniach kontrolnych, pomimo eskalacji dawkowania, nie uzyskano satysfakcjonującego wzrostu stężenia leku w osoczu. Na przykładzie wymienionych chorych widać nieprzewidywalność i trudną „sterowalność” prowadzenia profilaktyki IFI w oparciu o podaż pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej wobec zmieniającej się dynamicznie sytuacji klinicznej. Podobne obserwacje wynosili ze swoich badań również autorzy innych prac, podkreślając bardzo

znaczące zróżnicowanie zarówno wewnątrz- jak i zewnątrzosobnicze w badanych grupach pacjentów. W pracy Jia i wsp. wykazano, że zmienność stężenia u pacjentów, u których wykonano najwyższą ilość oznaczeń (5 lub więcej) wyniosła aż 28,75% [116]. Przypadki chorych, u których eskalacja dawkowania nie doprowadziła do optymalizacji stężenia leku w osoczu, dowodzą, że ekspozycja na pozakonazol jest w dużej mierze zależna od innych niż dawka czynników. Niepowodzenia interwencji należałoby upatrywać m.in. w udziale pozakonazolu w interakcjach lekowych (przypadki uzyskania stężenia subterapeutycznego przy podaży dożylniej) lub zaburzonej pracy przewodu pokarmowego (zaburzenia wchłaniania leku powodowane przez biegunkę, konieczność żywienia pozajelitowego). Nie można wykluczyć również nieprawidłowości związanych z przestrzeganiem zaleceń lekarskich (*compliance*), które mogły występować u chorych zarówno przed jak i po modyfikacji dawkowania.

Wyniki dostępnych badań klinicznych przeprowadzone na pacjentach dorosłych wskazują na wzrost częstości dawkowania pozakonazolu jako na interwencję, która może prowadzić do zwiększenia biodostępności leku [35], [65], [68], [70]. Podobną konkluzję wysunięto również dla grupy dzieci powyżej 7 roku życia w publikacji Arrieta i wsp. [127]. Pozakonazol w zawiesinie przedstawia zależny od dawki i nasycenia model absorpcji. Według źródeł literaturowych biodostępność pozakonazolu zdecydowanie wzrasta wraz z ilością dawek podzielonych. Podając 800 mg pozakonazolu w dwóch dawkach podzielonych, co 12 godzin uzyskiwano zwiększenie biodostępności o 98%, natomiast przy podaży w czterech dawkach w odstępach 6-godzinnych biodostępność zwiększała się o 220% w porównaniu z podaniem tej samej dawki w jednym podaniu na dobę [61], [65], [66]. Badania prowadzono jednak na chorych dorosłych. Biorąc pod uwagę grupę pacjentów pediatrycznych leczonych onkologicznie, z dużą niechęcią i/lub trudnością w przyjmowaniu leków doustnych, można obawiać się, czy interwencja polegająca na zwiększeniu ilości dawek podzielonych leku w tej grupie chorych okaże się równie skuteczna jak u dorosłych. W pracy Arrieta i wsp. w grupie dzieci młodszych przewagi wzrostu częstości dawkowania nad eskalacją dawki nie wykazano [127]. Jednak w publikacji Döring i wsp., do której włączono 60 pacjentów ≤ 12 roku życia, gdzie porównano dwa schematy dawkowania pozakonazolu: 5 mg/kg dwa razy dziennie i 4 mg/kg trzy razy dziennie, wyższe stężenia uzyskano stosując drugi schemat (mediana 0,383 mg/L vs 0,134 mg/L) [64]. W niniejszej pracy, wyjściowo, przy pierwszym oznaczeniu, troje pacjentów otrzymywało pozakonazol w trzech dawkach podzielonych, zgodnie ze zleceniem lekarza prowadzącego. U dwojga dzieci stężenie pozakonazolu było prawidłowe, u jednego niezabezpieczające.

Schemat dawkowania 3 x 6 mg/kg/dobę w oparciu o publikację Arietta i wsp. zapewnia nieco wyższe dawki leku u pacjentów z niższą masą ciała tj. poniżej 25 kg w porównaniu z podażą dwa razy na dobę według Welzen. Wydaje się, że ocena, który ze schematów jest skuteczniejszy i bezpieczniejszy, zwłaszcza w odniesieniu do najmłodszych pacjentów pediatrycznych wymaga dalszych badań z udziałem większej liczby chorych. Pojawiają się doniesienia, przemawiające za koniecznością podaży pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej początkowo w wyższych niż dotąd zalecane dawkach, przekraczających 20 mg/kg, w celu zapewnienia docelowego stężenia pozakonazolu w osoczu. W badaniu Mathew i wsp. wykazano, że mediana dawki początkowej pozakonazolu u chorych, którzy osiągnęli stężenie $\geq 0,7$ mg/L wyniosła 22,8 mg/kg/dobę, była natomiast znacznie niższa u pacjentów, którzy nie osiągnęli stężenia docelowego, wynosząc 15,8 mg/kg/dobę, nie wykazano jednak istotności statystycznej różnicy między dawkami. Warto podkreślić, że tylko niespełna połowę badanych (15/32) stanowili chorzy otrzymujący pozakonazol profilaktycznie, pozostali chorzy otrzymywali pozakonazol ze wskazań leczniczych. Co więcej, wykazano, że chorzy młodsi, poniżej 13 roku życia, którzy uzyskali docelowe stężenie pozakonazolu w osoczu, otrzymywali wyższe dawki leku niż pacjenci ze stężeniem spoza zakresu referencyjnego. Takiej zależności nie wykazano u chorych starszych [125]. Podobne wyniki uzyskano w pracy Bernardo i wsp., gdzie pacjenci z niewystarczającym stężeniem pozakonazolu otrzymywali niższe dawki leku [kg/mc] niż ci, którzy osiągnęli stężenie docelowe (odpowiednio 12,9 mg/kg i 20 mg/kg). Pozakonazol dawkowano, podając 18 – 24 mg/kg/dobę u pacjentów < 34 kg masy ciała i 800 mg/dobę u chorych ważących > 34 kg w ramach leczenia IFI [130]. Może to przemawiać za koniecznością ustalenia różnych schematów początkowego dawkowania pozakonazolu w poszczególnych grupach wiekowych, niemniej jednak następnie dawkowanie należy oprzeć o TDM. W niniejszej pracy w toku analizy statystycznej nie wykazano istotnego statystycznie związku dawki pozakonazolu [mg/kg] ze stężeniem leku w osoczu.

Wśród badanych pacjentów, również tych, którzy osiągnęli stężenie pozakonazolu przekraczające 3 mg/L, nie obserwowano działań niepożądanych związanych z profilaktyką IFI. Kwestia dotycząca działań niepożądanych i określenie dawki toksycznej pozakonazolu wymaga dalszych badań przeprowadzonych na szerszej grupie pacjentów, gdyż w innych publikacjach, np. Jia i wsp. u blisko 23% badanych stwierdzono cechy hepatotoksyczności związanej z leczeniem, a u 3 chorych przerwano podaż pozakonazolu z tego powodu. W innych pracach częstość hepatotoksyczności związanej z podażą pozakonazolu określana jest najczęściej jako niższa, co być może wynika z odrębności w przyjętych kryteriach diagnostycznych [55], [72], [109], [111]. Opublikowane dotąd badania

nie wykazały związku między stężeniem pozakonazolu a wystąpieniem hepatotoksyczności [40], [113], [116], [125].

3.2 Ocena wpływu zmiennych związanych z chorym i czynników zewnętrznych na stężenie osoczowe pozakonazolu (wiek, płeć, rozpoznanie, HSCT, TPN, stężenie albumin, stany chorobowe przewodu pokarmowego, interakcje lekowe).

W toku realizacji projektu analizowano potencjalny wpływ różnych czynników na stężenie osoczowe pozakonazolu. Trudność przewidywania ostatecznej ekspozycji na pozakonazol i problem w oszacowaniu konsekwencji wpływu czynników modyfikujących dotyczy wielu aspektów związanych z prowadzoną profilaktyką IFI. Pomimo tego, że niezabezpieczające stężenia pozakonazolu częściej występowały w grupie dzieci najmłodszych, odsetek stężeń poniżej zakresu referencyjnego w grupie dzieci starszych również był istotny. W pierwszej części badania 43% pacjentów poniżej 8 roku życia uzyskało zbyt niskie stężenie pozakonazolu w osoczu, natomiast w grupie dzieci starszych było to 47% chorych. W drugiej części badania problem nieoptymalnej profilaktyki przeciwgrzybiczej jeszcze wyraźniej zaznaczył się wśród najmłodszych pacjentów – aż 77% dzieci poniżej drugiego roku życia uzyskało stężenia pozakonazolu poniżej 0,7 mg/L. Trudno jednoznacznie określić, czy wysoki odsetek subterapeutycznych stężeń pozakonazolu u chorych najmłodszych jest związany tylko z samym wiekiem pacjentów. Warto wziąć pod uwagę fakt, że właśnie w grupie chorych najmłodszych znaleźli się wszyscy pacjenci poddawani procedurze HSCT z uwagi na niedobór odporności, otrzymujący profilaktycznie ryfampicynę. Wszyscy ci chorzy uzyskali skrajnie niskie stężenia pozakonazolu. Zapewne również wśród najmłodszych pacjentów najwyraźniej zaznacza się problem właściwego *compliance*. Z drugiej strony, to właśnie m.in. u jednego z najmłodszych pacjentów, włączonych do pierwszej części badania, odnotowano zbyt wysokie stężenie pozakonazolu, które w całej grupie badanej zdarzały się zdecydowanie rzadziej niż stężenia zbyt niskie. Aktywność wątrobowych enzymów metabolizujących u dzieci jest wyższa niż u osób dorosłych, jednak pozakonazol w większości ulega wydaleniu w postaci niezmienionej. W związku z tym, wydaje się, że duża zmienność biodostępności i ostatecznie niższa ekspozycja na lek wśród najmłodszych pacjentów wynika raczej z problemów z przyjmowaniem leku w postaci zawiesiny doustnej, zaburzeń

wchłaniania, dystrybucji, czy szybszego klirensu w porównaniu z pacjentami starszymi. Chociaż wyniki niektórych prac przedstawiają się podobnie, a w badaniach uzyskano niższe wyniki stężenia pozakonazolu wśród chorych najmłodszych [127], w niniejszej pracy, jak również w publikacji Jia i wsp. nie wykazano istotnej statystycznie zależności między osiągnięciem docelowego stężenia pozakonazolu a wiekiem pacjentów [116]. Co więcej, jak wspomniano wcześniej, w niniejszej pracy nie wykazano także istotnej korelacji między wagą pacjenta (która zależy od wieku dziecka) ani dawką pozakonazolu w [mg/kg] a jego stężeniem w osoczu.

Z powodu niestabilności farmakodynamicznej, znacznej zmienności wewnątrz i międzyosobniczej, która szczególnie zaznacza się wśród pacjentów pediatrycznych, dąży się do uzyskania nowych postaci farmaceutycznych pozakonazolu, które będą bardziej stabilne pod względem biodostępności i ostatecznej ekspozycji chorego na lek. Te kryteria spełniają tabletki dojelitowe pozakonazolu, które jednak wciąż są niedostępne w Polsce. Co więcej są zarejestrowane dla „dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat o masie ciała powyżej 40 kg oraz dla dorosłych” [19], [38], [78], [79], [131]. Brakuje badań i zaleceń dotyczących dawkowania w grupie dzieci najmłodszych, z masą ciała niższą niż 40 kg. W związku z tym, udostępnienie polskim pacjentom pediatrycznym tej postaci farmaceutycznej pozakonazolu również będzie związane z wyzwaniem dotyczącym doboru właściwego dawkowania i docelowych parametrów farmakokinetycznych wśród najmłodszych chorych, ważących poniżej 40 kg.

W dostępnych pracach, jak również w niniejszym badaniu nie wykazano wpływu płci na stężenie osoczowe pozakonazolu. Z uwagi na profil hormonalny to mężczyźni charakteryzują się szybszym tempem metabolizmu – pobudzający wpływ testosteronu na aktywność enzymów mikrosomalnych oraz inny profil wydzielania hormonu wzrostu [88], [89], [90], [91]. Jednak pozakonazol jest metabolizowany w niewielkim stopniu i być może dlatego w badaniach nie zaobserwowano istotnej różnicy w ekspozycji na pozakonazol ze względu na płeć. Co więcej ocena wpływu płci na stężenie leku wymagałaby wyodrębnienia grup pacjentów nie tylko pod względem płci, ale również wieku, z podziałem na okres przed- lub popokwitaniowy, czego w analizowanych badaniach, ani w niniejszej pracy nie uczyniono.

Jak wspomniano wcześniej, na ryzyko rozwoju IFI szczególnie narażeni są chorzy z ostrą białaczką szpikową i limfoblastyczną, zwłaszcza pacjenci leczeni z udziałem przeszczepienia komórek krwiotwórczych [10], [132]. W pracy próbowano ocenić, czy to ryzyko może być związane z częstszym występowaniem niezabezpieczających stężeń pozakonazolu u chorych leczonych ze wskazań onkologicznych oraz tych poddanych HSCT. W I części badania odsetek stężeń zbyt niskich był podobny w obu grupach chorych – onkologicznych

i nieonkologicznych. W II części badania odsetek stężeń subterapeutycznych był nieco wyższy w grupie pacjentów nieonkologicznych (52%) w porównaniu z 43% w grupie pacjentów onkologicznych. W toku analizy nie wykazano istotnego związku między rozpoznaniem a stężeniem pozakonazolu w osoczu. Wartość p istotną statystycznie uzyskano jedynie dla korelacji rozpoznania i T_{max} pozakonazolu, wykazując różnice w tempie procesów farmakokinetycznych wśród chorych z różnymi rozpoznaniem. Podsumowując, nie wykazano istotnych implikacji klinicznych związanych z wpływem rozpoznania na stężenie pozakonazolu w osoczu. Zastanawiające okazały się wyniki oznaczeń stężenia pozakonazolu u pacjentów leczonych z udziałem HSCT. Spodziewano się, że to właśnie biorcy komórek hematopoetycznych z uwagi na obciążającą terapię i polipragmazję wykażą większy odsetek wystąpienia niezadowalających stężeń pozakonazolu niż chorzy leczeni bez transplantacji. Tezę tę potwierdziły wyniki drugiej części badania, gdzie 57% chorych poddanych transplantacji uzyskało niezabezpieczające stężenie pozakonazolu. Niemniej jednak, w pierwszej części badania to biorcy komórek hematopoetycznych częściej uzyskiwali prawidłowe stężenie pozakonazolu w osoczu. Oceniając całościowo grupę chorych w II części badania, wykazano, że chorzy przeszczepowi są grupą na tyle jednorodną, że możliwe było określenie tendencji do występowania u nich nieprawidłowych stężeń pozakonazolu. Powikłania okołoprzeszczepowe istotnie wpływają na farmakokinetykę pozakonazolu i ostatecznie na stężenie leku w osoczu. Wedle danych przedstawionych w innych publikacjach wśród pacjentów otrzymujących pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej u chorych poddanych HSCT obserwowano wyższe stężenia leku w osoczu, niż u pacjentów leczonych z powodu AML/MDS bez transplantacji (1,47 vs 0,58 mg/L [72], [73]). Zależności tej nie wykazano przy podaży dożylniej (1,56 vs 1,47 mg/L) [74]. W niniejszej pracy uzyskano odmienne wyniki, gdyż to pacjenci przeszczepowi średnio uzyskiwali niższe stężenia pozakonazolu w osoczu niż chorzy leczeni bez udziału HSCT (0,84 mg/L vs 1,27 mg/L).

Z praktycznego punktu widzenia, wykorzystując doświadczenie zebrane podczas realizacji projektu i informacje z późniejszej analizy danych wynika jednak, że prowadzenie profilaktyki przeciwgrzybiczej pozakonazolem u chorych poddanych HSCT jest o tyle „łatwiejsze”, że przebiega bardziej stabilnie niż u innych pacjentów onkologicznych. Biorcy przeszczepów rzadziej wymagają odstawienia lub zmiany leku z powodu potencjalnych interakcji lekowych. U większości chorych podaż pozakonazolu może być kontynuowana do czasu ustąpienia wskazań do stosowania profilaktyki przeciwgrzybiczej. Inaczej jest u chorych poddawanych chemioterapii np. z powodu ALL, gdzie w kilku fazach leczenia zaleca się unikanie stosowania pozakonazolu (i innych leków azolowych) z uwagi na ryzyko

wystąpienia poważnych działań niepożądanych, wynikających z interakcji lekowych azoli np. z winkrystyną, bortezomibem czy ruksolitynibem [18]. Pomimo powikłań związanych z chemioterapią kondycjonującą i transplantacją, większość pacjentów przeszczepowych była w stanie kontynuować przyjmowanie leku drogą doustną. Podkreślenia wymaga jedynie fakt, że u pacjentów, nieprzyjmujących żadnych płynów i pokarmów doustnie, żywionych wyłącznie drogą pozajelitową, przy doustnej podaży pozakonazolu często uzyskiwano niezabezpieczające stężenia leku w osoczu. U pozostałych pacjentów przeszczepowych farmakokinetyka leku może być stabilniejsza, dzięki dłuższym, nieprzerwanym okresom stosowania pozakonazolu. Wśród pacjentów nieprzeszczepowych często stosowane są relatywnie krótkotrwałe okresy terapii pozakonazolem, przerywane „wstawką” innego leku przeciwgrzybiczego np. w związku z poprawą parametrów hematologicznych (wzrost liczby granulocytów) czy koniecznością odstawienia azoli z powodu potencjalnych interakcji lekowych. Biorąc pod uwagę, że potrzeba od 7 do 10 dni na ustalenie się stanu równowagi pozakonazolu w osoczu od momentu rozpoczęcia terapii, a więc także po każdej przerwie w leczeniu, czy zmianie dawkowania, przerywana profilaktyka pozakonazolem jest trudniejsza w prowadzeniu, a ekspozycja chorego na lek jest mniej stabilna i jeszcze trudniejsza do przewidzenia. Wiąże się również z trudnościami w samym prowadzeniu terapii w oparciu o TDM. Gdy pobierano próbki u pacjentów nieprzeszczepowych (po 7 dniach od włączenia leku, po ustaleniu stanu stacjonarnego), po uzyskaniu wyniku oznaczenia stężenia pozakonazolu w osoczu – lek często był już czasowo odstawiony. Uzyskany wynik mógł być wskazówką w ustalaniu dawkowania przy następnym włączeniu pozakonazolu, jednak z uwagi na zmieniającą się sytuację kliniczną pacjenta w każdym kolejnym etapie leczenia, należy spodziewać się, że ekspozycja na pozakonazol również z dużym prawdopodobieństwem ulegnie zmianie, co uwidoczniło, na przykładach chorych, u których odnotowano bardzo różniące się od siebie wartości stężeń leku w osoczu, pomimo stałego dawkowania.

Według dostępnych informacji wchłanianie pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej najlepiej zachodzi przy podaży leku wraz z bogatotłuszczowym pokarmem [27], [133]. W pracy nie badano składu jakościowego posiłków przyjmowanych przez chorych, podjęto jednak kwestię oceny wpływu drogi odżywiania na stężenie pozakonazolu. Postawiono hipotezę, że pacjenci żywieni drogą parenteralną mogą mieć upośledzoną zdolność wchłaniania leku, przez co ostateczna ekspozycja i stężenie osoczowe pozakonazolu będzie u tych chorych obniżone. Okazało się, że ekspozycja na pozakonazol w grupie pacjentów otrzymujących całkowite żywienie pozajelitowe, przyjmujących zawiesinę doustną pozakonazolu jest zdecydowanie obniżona (80% w I i 70% chorych w II części badania). Nasuwa się myśl,

że doustna podaż zawiesiny pozakonazolu w grupie pacjentów żywionych wyłącznie drogą pozajelitową nie jest optymalną formą prowadzenia profilaktyki IFI. Niemniej jednak w toku analizy nie wykazano istotnego statystycznie wpływu odżywiania drogą pozajelitową na stężenie pozakonazolu w osoczu. Niestety, grupa chorych otrzymujących TPN wśród dzieci włączonych do badania była relatywnie nieliczna. W celu zapewnienia skutecznej ochrony być może należałoby rozważyć podaż leku w postaci dożyłnej, w grupie chorych najwyższego ryzyka, w okresie zaprzestania przyjmowania przez nich pokarmów drogą doustną i odżywiania całkowicie pozajelitowo, jednak ta kwestia zdecydowanie wymaga dalszych badań, z udziałem większej liczby chorych.

Jak należało się spodziewać, z uwagi na wysoki stopień wiązania pozakonazolu z białkami, w badaniu wykazano istotną korelację między hipoalbuminemią a ryzykiem wystąpienia stężenia pozakonazolu spoza zakresu referencyjnego. Zależność ta jest na pewno złożona. Niedobór białka nośnikowego prowadzi do zmian w dystrybucji, wpływając na stężenie pozakonazolu w osoczu. Ponadto pacjenci z hipoalbuminemią są chorymi w cięższym stanie klinicznym, u których również inne procesy farmakokinetyczne leku mogą zachodzić mniej sprawnie. W pierwszej części badania hipoalbuminemia wystąpiła u 17 pacjentów, wśród których aż 13 pacjentów uzyskało nieprawidłowe stężenie pozakonazolu w osoczu (11 zbyt niskie i 2 zbyt wysokie). W drugiej części badania aż u 1/3 chorych (36/111) wystąpiła hipoalbuminemia. U 21 pacjentów uzyskano nieprawidłowe stężenie pozakonazolu – u 3 chorych zbyt wysokie. W toku analizy wykazano, że u chorych z łagodną hipoalbuminemią częściej występowały zbyt niskie stężenia pozakonazolu w osoczu. Badania dotyczące analizy farmakokinetycznej, wykazały istotny statystycznie związek hipoalbuminemii ze stężeniem pozakonazolu w osoczu (C_{max} , C_{avg} i AUC_{tr}). Z drugiej strony głęboka hipoalbuminemia była związana z wystąpieniem wysokich stężeń pozakonazolu, najpewniej z uwagi na zaburzenia dystrybucji leku (w tej grupie chorych znalazło się jedynie 7 pacjentów). W przypadku hipoalbuminemii trudno mówić o konieczności modyfikacji dawki pozakonazolu. Odwrotnie, w przypadku zidentyfikowania czynnika ryzyka, jakim jest hipoalbuminemia, należy dążyć do normalizacji stężenia tego białka nośnikowego w osoczu i utrzymywania go stale na prawidłowym poziomie, nawet wówczas, gdy mogłoby się wydawać, że infuzja roztworu albumin nie jest niezbędna – brak widocznych obręzków obwodowych, stężenie albumin około 3,0 g/dL. W badaniu udowodniono, że hipoalbuminemia istotnie wpływa na farmakokinetykę i ostateczną ekspozycję na pozakonazol. Kwestię tę podnoszą również autorzy najnowszych publikacji, dotyczących badań przeprowadzonych na chorych dorosłych, przyjmujących

pozakonazol w postaci tabletek dojelitowych, przedstawiając hipoalbuminemię jako czynnik ryzyka uzyskania subterapeutycznego stężenia pozakonazolu w osoczu [134], [135] .

Podobnie jak w innych pracach, w badaniu zauważono, że zaburzenia fizjologii przewodu pokarmowego mają istotny wpływ na stężenie pozakonazolu w osoczu. U 56% chorych z pierwszej części badania i 50% pacjentów z drugiej części badania ze stwierdzoną patologią przewodu pokarmowego, stężenie pozakonazolu znalazło się poniżej zakresu referencyjnego. Najczęściej występującym powikłaniem leczenia ze strony przewodu pokarmowego było zapalenie błon śluzowych (*mucositis*). Nasuwa się zatem konkluzja, że pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej nie jest optymalnym wyborem u chorych z zapaleniem błon śluzowych przewodu pokarmowego, wymiotujących albo z biegunką. Zaburzenia pasażu w przewodzie pokarmowym oraz uszkodzenie struktur odpowiedzialnych za wchłanianie leku skutkują znacznie obniżoną ekspozycją na pozakonazol. Niemniej jednak w toku analizy statystycznej istotny wpływ na stężenie pozakonazolu w osoczu wykazano jedynie dla biegunki. W przypadku innych patologii ze strony przewodu pokarmowego istotnej korelacji ze stężeniem pozakonazolu nie stwierdzono. Trzeba jednak mieć na uwadze ograniczenie wartości analizy statystycznej, przeprowadzonej na nielicznej i heterogennej grupie pacjentów. W przypadku nasilonych zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego opcją wartą rozważenia może być profilaktyczna podaż dożylna. Wśród chorych z zaburzeniami ze strony przewodu pokarmowego, którzy otrzymywali pozakonazol profilaktycznie w postaci dożylnej, tylko u jednego uzyskano stężenie niezabezpieczające. Wybór optymalnej profilaktyki przeciwgrzybiczej, zarówno w kwestii samego leku, jak i drogi podaży, u chorych z patologią przewodu pokarmowego wymaga dalszych badań z udziałem szerszej grupy chorych.

Jeszcze bardziej skomplikowana jest kwestia pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Do badania włączono jedynie 3 pacjentów z jelitową postacią GvHD i wszyscy ci chorzy uzyskali niezabezpieczające stężenie pozakonazolu w osoczu. Pierwszą nasuwającą się przyczyną niezabezpieczającego stężenia pozakonazolu w tej grupie pacjentów wydaje się być znaczne uszkodzenie struktur przewodu pokarmowego, biegunka i upośledzenie wchłaniania leku. W kontekście późniejszej analizy interakcji lekowych wyłania się jednak bardziej złożony problem. W toku analizy zwrócono uwagę, że u wszystkich chorych przyjmujących metyloprednizolon dożylnie, uzyskano niezabezpieczające stężenie pozakonazolu. Badani leczeni tym glikokortykosteroidem to, poza 3 pacjentami z jelitową postacią GvHD, pacjenci z postacią skórną choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których nie spodziewalibyśmy się nieskuteczności prowadzonej profilaktyki przeciwgrzybiczej. Kwestia optymalnego przeciwdziałania IFI u pacjentów z GvHD

szczególnie wymaga dalszych badań i pogłębionej analizy. We wcześniejszych pracach podkreślano skuteczność pozakonazolu w profilaktyce przeciwgrzybiczej u chorych po transplantacji, również tych z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi [101], [109], co znalazło przełożenie we wskazaniach rejestracyjnych i refundacyjnych pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej. Uzyskane w pracy wyniki wzbudzają wątpliwość, czy podaż metyloprednizolonu, leku pierwszego rzutu w GvHD może prowadzić do występowania zbyt niskich stężeń pozakonazolu w osoczu. Odpowiedź na powyższe pytanie wymaga dalszych badań. Kwestią bardzo istotną jest zbadanie, czy profilaktykaIFI z zastosowaniem pozakonazolu w postaci zawiesiny doustnej jest u tych pacjentów skuteczna. Jeśli nie, to jak należy ją modyfikować, by odpowiednio zabezpieczyć chorych. W pracy nie wykazano jednak istotności statystycznej wpływu metyloprednizolonu na stężenie pozakonazolu w osoczu, wykazując jedynie wpływ na T_{max} . Chorzy otrzymujący GKS dożylnie potrzebowali więcej czasu na osiągnięcie maksymalnego stężenia pozakonazolu w osoczu. Być może ten wydłużony czas potrzebny na osiągnięcie stężenia maksymalnego, wobec przyspieszonego pasażu jelitowego związanego z biegunką (dla której wpływ na stężenie leku w osoczu został wykazany) i ograniczone wchłanianie leku, w konsekwencji może skutkować niższą ekspozycją na pozakonazol w tej grupie chorych.

W ramach projektu zanalizowano bardziej szczegółowo kilka połączeń lekowych z pozakonazolem, starając się ocenić rolę wzajemnych interakcji badanych substancji leczniczych. Pomimo znanego potencjału interakcji między pozakonazolem i cyklosporyną w toku analizy nie wykazano wzajemnego wpływu tych substancji na stężenia osoczowe obu leków.

W przypadku podaży pozakonazolu z inhibitorami pompy protonowej, podobnie jak we wcześniejszych pracach, odnotowano istotny wpływ IPP na biodostępność pozakonazolu, uzyskując blisko 70% odsetek niepowodzenia stosowanej profilaktyki pozakonazolem u pacjentów otrzymujących IPP, włączonych do II części badania. Pojedynczy przykład pacjenta, u którego uzyskano normalizację stężenia pozakonazolu po odstawieniu omeperazolu, nie może być podstawą do wysuwania wniosków. Jednak uzyskane wyniki skłaniają do dalszych badań, nie tyle w zakresie wpływu IPP na stężenie pozakonazolu, bo wielokrotnie został on już udowodniony w innych pracach i wskazany w Charakterystyce Produktu Leczniczego, ale nad optymalnym sposobem postępowania u pacjentów wymagających łącznej podaży pozakonazolu i IPP [27]. Według przedstawionego w pracy modelu regresji logistycznej prawdopodobieństwo wystąpienia nieprawidłowego stężenia pozakonazolu przy podaży IPP wynosi aż 76%, a pacjenci przyjmujący IPP

równocześnie z pozakonazolem uzyskiwali niższe stężenia pozakonazolu w osoczu w porównaniu do chorych nie leczonych IPP (średnio 0,7 mg/L vs 1,17 mg/L).

Bazy interakcji lekowych określają ryzyko interakcji pozakonazolu i ryfampicyny jako umiarkowane, związane z osiągnięciem niższych niż spodziewane stężeń pozakonazolu i potencjalnie wyższych stężeń ryfampicyny [123]. W toku projektu stężeń ryfampicyny nie oznaczano. Jednak uwagę zwraca fakt, że wszyscy trzej pacjenci, otrzymujący to połączenie lekowe, uzyskali niezabezpieczające, skrajnie niskie ($< \text{LOD}$, $< 0,1$, $0,12 \text{ mg/L}$) stężenie pozakonazolu w osoczu. Pomimo małej grupy chorych uzyskane wartości stężenia pozakonazolu odzwierciedlają stopień istotności równoczesnej podaży obu leków i nakazują myśleć o tym połączeniu lekowym jako o istotnym klinicznie. Ponownie, jednostkowe przypadki chorych z niskim stężeniem pozakonazolu i przykład pacjenta, u którego pomimo eskalacji dawki pozakonazolu podczas równoczesnej podaży z ryfampicyną nie uzyskano nawet niewielkiego wzrostu stężenia pozakonazolu w osoczu, nie pozwalają wyciągać wniosków. Niemniej jednak, tę grupę pacjentów również należałoby poddać szczegółowej analizie. Podobnie jak w przypadku chorych z GvHD, u pacjentów z PNO, otrzymujących ryfampicynę, może dochodzić do sytuacji nieskuteczności stosowanej profilaktyki przeciwgrzybiczej.

Kwestią wartą uwagi jest zastosowanie lewetiracetamu u pacjentów otrzymujących zawiesinę doustną pozakonazolu w profilaktyce IFI. Przystępując do badania, nie spodziewano się problemu interakcji między tymi lekami, z uwagi na to, że dostępne źródła literaturowe i bazy DDI nie wskazują na zidentyfikowane interakcje obu leków. W toku realizacji projektu i późniejszej analizie, zwrócono jednak uwagę na częste występowanie niezadowolających stężeń pozakonazolu wśród pacjentów otrzymujących lewetiracetam i poszerzono poszukiwania informacji w dostępnych źródłach. Okazało się, że na stronie internetowej www.ehealthme.com (IV faza badania klinicznego FDA pozakonazolu i lewetiracetamu; ostatni dostęp 18.02.2024) zgłoszonych jest łącznie 123 przypadków interakcji tych leków [124]. Z uwagi na to, że terapia komórkowa CAR-T jest stosunkowo młodą formą leczenia, z pewnością dalsze badania dotyczące profilaktyki IFI w tej grupie pacjentów są szczególnie potrzebne. Wydaje się, że problem ten jest o tyle istotny, że liczba chorych zakwalifikowanych do terapii CAR-T z roku na rok wzrasta. W badaniu u 7 na 12 pacjentów, otrzymujących lewetiracetam równocześnie z pozakonazolem, odnotowano niezabezpieczające stężenie pozakonazolu. Odsetek 58% chorych, u których uzyskano subterapeutyczne stężenia pozakonazolu, skłania do pochylenia się nad problemem. W przypadku jednego z pacjentów podczas podaży pozakonazolu i lewetiracetamu zaobserwowano istotny wzrost stężenia

pozakonazolu w osoczu (z wartości niezabezpieczających do prawidłowych), przy utrzymaniu tego samego dawkowania pozakonazolu, po redukcji dawek lewetiracetamu. Kwestią nierozwiązaną pozostaje nie tylko wpływ lewetiracetamu na profilaktykę pozakonazolem, ale również same wskazania do profilaktyki IFI u pacjentów poddanych terapii CAR-T. Z jednej strony są to najczęściej chorzy ciężko przeleczeni wcześniej, z bagażem powikłań i często głęboką destrukcją układu immunologicznego wskutek choroby oraz leczenia. Z drugiej strony terapia limfodeplecyjna nie jest leczeniem tak głęboko mielosupresyjnym jak chemioterapia kondycjonująca. Autorzy dostępnych zaleceń również nie są zgodni w tej kwestii. Zalecenia dotyczące terapii CAR-T nie wskazują na konieczność prowadzenia profilaktyki IFI, natomiast autorzy publikacji „Profilaktyka i terapia w inwazyjnej chorobie grzybiczej u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną z uwzględnieniem interakcji lekowych: rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej” określają ryzyko rozwoju IFI u pacjentów poddanych terapii CAR-T jako wysokie [18].

W czasie analizy statystycznej wykazano istotną korelację dla podaży łącznej hydrokortyzonu z pozakonazolem i stężenia pozakonazolu w osoczu. Okazało się, że u pacjentów przyjmujących hydrokortyzon obserwowano wyższe stężenia pozakonazolu w osoczu niż u chorych nie otrzymujących tego leku. Szansa na wystąpienie nieprawidłowego stężenia pozakonazolu przy równoczesnym stosowaniu hydrokortyzonu wynosi 14%. Pomimo istotności statystycznej, nie wydaje się, by ten wynik wnosił istotne implikacje kliniczne. Stężenia zbyt wysokie w całej grupie badanych są problemem marginalnym. Średnia stężeń pozakonazolu w grupie chorych przyjmujących hydrokortyzon wyniosła 1,95 mg/dL, a w grupie pacjentów nie otrzymujących hydrokortyzonu 0,97 mg/dL. W całej grupie badanej 171 pacjentów nie odnotowano działań niepożądanych, które mogłyby wskazywać na toksyczny wpływ pozakonazolu, również przy uzyskaniu podwyższonych stężeń leku w osoczu. W związku z tym z punktu widzenia klinicznego czynniki, które mogą być powiązane z uzyskiwaniem niższych, nieterapeutycznych stężeń pozakonazolu w osoczu są na pewno bardziej istotne.

Na zakończenie pokuszono się o próbę oceny, czy polipragmazja z udziałem leków o potencjale interakcji z pozakonazolem wiąże się z ryzykiem występowania stężeń pozakonazolu spoza zakresu referencyjnego. Odsetek stężeń nieprawidłowych pozakonazolu generalnie był wyższy u chorych przyjmujących więcej leków o potencjale interakcji, jednak korelację istotną statystycznie wykazano jedynie dla wpływu liczby przyjmowanych leków o potencjale interakcji na T_{max} pozakonazolu. Leczenie wieloma substancjami leczniczymi równocześnie zawsze jest wyzwaniem dla klinicysty. W ferworze walki o wyleczenie chorego

analiza potencjalnych interakcji często może schodzić na dalszy plan. Wykorzystując TDM, w przypadku uzyskania nieterapeutycznego stężenia pozakonazolu warto pomyśleć również o potencjalnych interakcjach lekowych.

3.3 Propozycja zaleceń dotyczących profilaktyki IFI

Nie ulega wątpliwości, że prowadzenie terapii w oparciu o TDM powinno być standardem postępowania w profilaktyce inwazyjnej grzybicy opartej o pozakonazol w zawieszynie doustnej w populacji pediatrycznych pacjentów leczonych ze wskazań hematoonkologicznych. TDM umożliwia zidentyfikowanie sytuacji, w której prowadzona terapia mogłaby być nieskuteczna i indywidualizację postępowania w oparciu o modyfikację dawki lub zmianę strategii profilaktycznej. Ocena stężenia leku w osoczu umożliwia personalizację dawkowania leku zarówno na początku leczenia oraz w trakcie jego trwania np. w przypadku zmiany sytuacji klinicznej chorego albo wprowadzania lub odstawiania leków o potencjale interakcji. TDM pozwala również uniknąć działań niepożądanych i toksyczności, wynikających ze zbyt wysokiej ekspozycji na lek. Monitorowanie stężenia terapeutycznego leku w osoczu dostarcza informacji, dotyczącej realizacji zaleceń lekarskich (*compliance*), które w grupie pacjentów pediatrycznych wydają się być kwestią jeszcze bardziej istotną niż u chorych dorosłych. Monitorowanie stężenia terapeutycznego leków w osoczu jest narzędziem, które należy wykorzystać w codziennej praktyce, by zapewnić chorym większe bezpieczeństwo i skuteczność terapii w porównaniu z leczeniem empirycznym.

Niemniej jednak rutynowe oznaczanie stężenia pozakonazolu u pediatrycznych pacjentów hematoonkologicznych jest związane z licznymi trudnościami. Wobec niewielkiej liczby laboratoriów, dysponujących możliwością oznaczania stężenia pozakonazolu w Polsce, chęć oceny stężenia leku wiąże się z koniecznością wysyłki próbek do ośrodków zewnętrznych. Może to rodzić problemy logistyczne: wymagane jest odpowiednie zabezpieczenie i transport próbki, potrzebny jest czas na przewiezienie materiału. Co więcej istotny może być również koszt badania.

Wydaje się jednak, że kwestie logistyki są tylko niewielką trudnością wobec problemów związanych z wyborem optymalnego postępowania u chorych, u których uzyskano niezabezpieczające stężenie pozakonazolu w osoczu. Jak przedstawiono w pracy, optymalizacja dawkowania okazała się zadaniem niełatwym, a zwiększenie dawki pozakonazolu pozwoliło na osiągnięcie stężenia docelowego u 13 pacjentów, wśród 26

pacjentów, u których tę modyfikację udało się podjąć. Pytanie o dobór odpowiedniej interwencji terapeutycznej, którą należałoby podjąć u chorych z nieoptymalnym stężeniem pozakonazolu w osoczu pozostaje kwestią nierozwiązaną. Można rozważyć: eskalację dawkowania, wzrost liczby dawek podzielonych lub zmianę leku przeciwgrzybiczego. Wydaje się, że na powyższe pytanie nie ma uniwersalnej odpowiedzi. Opierając się na analizie bibliograficznej i ocenie uzyskanych wyników, mając na względzie specyfikę populacji pediatrycznej, wydaje się, że w pierwszej kolejności należałoby rekomendować zwiększenie dawki leku. Kolejny krok powinien być uzależniony od wyniku stężenia kontrolnego. Jeśli będzie ono porównywalne z pierwszym, bez tendencji wzrostowej, istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że dalsza eskalacja dawkowania nie doprowadzi do normalizacji stężenia leku w osoczu, ponieważ przyczyna zbyt niskiej, niż spodziewana, ekspozycji na lek, leży w innej kwestii niż dawka. Dalsza eskalacja lub zwiększenie ilości dawek podzielonych ma szansę powodzenia w przypadku uzyskania stężeń suboptymalnych lub wobec tendencji wzrostowej stężenia w kolejnych oznaczeniach kontrolnych w ramach TDM. U chorych, u których stężenie pozakonazolu jest skrajnie niskie, poniżej progu wykrywalności lub znacznie poniżej wartości referencyjnych, u pacjentów przyjmujących leki, co do których wykazano zdecydowany negatywny wpływ na biodostępność pozakonazolu, należałoby się raczej skłaniać w kierunku zmiany leku przeciwgrzybiczego.

Stworzenie profilu pacjenta obciążonego najwyższym ryzykiem wystąpienia niezabezpieczającego stężenia pozakonazolu nie jest proste. Rozpoznanie nie odgrywa roli decydującej. Wpływ na ostateczną ekspozycję na pozakonazol ma rodzaj stosowanego leczenia (HSCT), stan kliniczny przewodu pokarmowego chorego (biegunka) i leki stosowane równocześnie z pozakonazolem (np. IPP, ryfampicyna, lewetiracetam). W grupie największego ryzyka, mimo niewykazania wpływu wieku na stężenie pozakonazolu w osoczu, należałoby umieścić dzieci najmłodsze, poniżej drugiego roku życia (często pacjenci z niedoborem odporności, w trakcie procedury HSCT, problemy z *compliance*). W toku badania zwrócono szczególną uwagę na trzy grupy chorych – pacjentów z GvHD, leczonych metyloprednizolonem, chorych z niedoborami odporności, którzy przyjmują ryfampicynę i dzieci poddane terapii komórkami CAR-T, otrzymujące lewetiracetam. Stosowanie tych leków okazało się być związane z częstym występowaniem niezabezpieczającego stężenia pozakonazolu. O ile interakcje pozakonazolu i ryfampicyny są znane, poparte informacjami zawartymi w bazach interakcji lekowych, o tyle kwestia podaży pozakonazolu z lewetiracetamem jest nowym problemem, na który zwrócono uwagę w niniejszej pracy.

Mimo że fakt interakcji pozakonazolu i ryfampicyny jest znany, zastosowanie tego połączenia lekowego w szczególnej grupie pacjentów, jaką są chorzy z pierwotnym niedoborem odporności, wymagający zastosowania profilaktycznie leków przeciwgruźliczych, jest powszechne w krajach stosujących rutynowe szczepienia BCG. Z tego względu podkreślenie wpływu takiego połączenia lekowego na stężenie osoczowe pozakonazolu jest bardzo istotne. Stężenia pozakonazolu u chorych z PNO, przyjmujących ryfampicynę są skrajnie niskie, niekiedy nawet poniżej progu oznaczalności i nie wzrastają po próbie eskalacji dawkowania pozakonazolu. Wydaje się zatem, że w tej grupie chorych należałoby rozważyć inny rodzaj profilaktyki IFI, być może w oparciu o infuzje dożylnie pozakonazolu lub liposomalnej amfoterycyny B 1 – 2 razy w tygodniu. Ponadto, należy pamiętać, że biorcy komórek hematopoetycznych z PNO to najmłodszy pacjenci, często poniżej pierwszego lub drugiego roku życia, więc przyjmowanie leków doustnie może być dodatkowym problemem, który przyczynia się do potencjalnej nieskuteczności terapii.

Kolejną grupą pacjentów, na którą należałoby zwrócić uwagę, są dzieci poddawane terapii komórkami CAR-T, otrzymujące lewetiracetam w profilaktyce napadów towarzyszących ICANS (zespołowi neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego, *ang. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*). Tym chorym często oferuje się profilaktykę przeciwgrzybiczą pozakonazolem, a być może większą korzyść odnieśliby przy zastosowaniu innego leku przeciwgrzybiczego lub rezygnacji z profilaktyki, zwłaszcza w okresie bez neutropenii lub w przypadku tylko krótkotrwałego spadku liczby granulocytów.

Profilaktykę przeciwgrzybiczą dedykowaną pacjentom z wysokim ryzykiem IFI, powinno natomiast zagwarantować się chorym z bardzo ciężką postacią anemii aplastycznej, u których często występują okresy przedłużonej, głębokiej neutropenii, a którą pomija się we wskazaniach rejestracyjnych i refundacyjnych pozakonazolu.

Kwestią najbardziej złożoną wydaje się być profilaktyka IFI u pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi leczonych metyloprednizolonem. Pytaniem, na które należałoby szukać odpowiedzi w toku dalszych badań jest: czy niezabezpieczające stężenia pozakonazolu są związane z toczącym się procesem GvHD również u tych chorych, u których nie obserwujemy klinicznie zajęcia przewodu pokarmowego, czy może z podażą metyloprednizolonu jako formy leczenia.

Wobec braku możliwości zaproponowania pacjentowi leku alternatywnego, który będzie równie skuteczny i bezpieczny, warto rozważyć kontynuację leczenia pozakonazolem nawet w sytuacji, kiedy wydawałoby się, że nie jest to lek optymalny, prowadząc jednak terapię

w oparciu o TDM. Monitorowanie stężenia terapeutycznego leku w osoczu umożliwia utrzymanie pozakonazolu w terapii, zapewniając przewagę dotyczącą skuteczności nad leczeniem empirycznym w sytuacji potencjalnych interakcji lekowych czy u pacjentów, którzy są żywieni pozajelitowo. TDM pozwala na ocenę, czy terapia jest prowadzona w sposób zadowalający, mimo niesprzyjających okoliczności klinicznych np. u chorych z GvHD, u których z punktu widzenia spektrum aktywności mikrobiologicznej i uwarunkowań finansowych (refundacja dla pacjentów z GvHD) pozakonazol wydaje się być optymalnym wyborem w profilaktyce IFI. W praktyce jednak może się okazać, że wybierając ten „optymalny” lek, nie zapewniamy pacjentowi wystarczającej ochrony.

Dalsze badania, dotyczące optymalnej profilaktyki przeciwgrzybiczej i roli TDM są bardzo potrzebne. Prowadzone dotąd analizy opierają się często na ocenie retrospektywnej. Brakuje prospektywnych, randomizowanych badań klinicznych, których jednak nie można podjąć ze względów etycznych, dysponując wiedzą, którą już posiadamy. Danych odnośnie populacji dziecięcej brakuje szczególnie. Dostępne publikacje przedstawiające dane, dotyczące profilaktyki IFI u dzieci opierają się na relatywnie małych grupach badanych, liczących kilkudziesięciu pacjentów. Aby odpowiedzieć na pytania postawione w pracy i inne niewyjaśnione kwestie związane profilaktyką IFI z udziałem pozakonazolu, należałoby przeprowadzić duże, wielośrodkowe analizy. Być może jednak nie doczekamy się takich badań. Trudności związane z prowadzeniem terapii pozakonazolem w postaci zawiesiny doustnej spowodowały poszukiwanie innych postaci farmaceutycznych leku, które odznaczałyby się korzystniejszym – stabilniejszym i bardziej przewidywalnym profilem farmakokinetycznym. W badaniach na chorych dorosłych już udowodniono przewagę właściwości farmakokinetycznych i stabilności terapii przy wykorzystaniu pozakonazolu w postaci tabletek dojelitowych o opóźnionym uwalnianiu. Należy mieć nadzieję, że ta lub inna korzystniejsza i łatwiejsza w terapii postać farmaceutyczna pozakonazolu w niedalekiej przyszłości nie tylko zostanie zarejestrowana u dzieci, ale również będzie dostępna dla pacjentów w Polsce. Ewolucja zaleceń europejskich, dotyczących profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci leczonych ze wskazań hematoonkologicznych, zmierza właśnie w kierunku wykorzystania nowszych postaci pozakonazolu (tabletki o opóźnionym uwalnianiu czy inne stabilniejsze pod względem biodostępność preparaty). Niestety, aktualnie z uwagi na niedostępność nowszych postaci farmaceutycznych pozakonazolu w Polsce i konieczność z korzystania z zawiesiny doustnej, należy nadać szczególne znaczenie prowadzeniu terapii w oparciu o TDM. W artykule opublikowanym w Przeglądzie Pediatricznym (4/2023) autorzy rekomendują (za zaleceniami europejskimi) podaż pozakonazolu w postaci tabletek

o powolnym uwalnianiu u dzieci powyżej 13 roku życia. W populacji dzieci najmłodszych nadal zalecaną postacią pozostaje zawiesina doustna pozakonazolu, jednak w trzech dawkach podzielonych tj. 6 mg/kg trzy razy dziennie [18].

Aktualnie, będąc zmuszonym wykorzystywać w profilaktyce IFI u dzieci najmłodszych pozakonazol w postaci zawiesiny doustnej, powinniśmy starać się robić to tak, by w pełni wykorzystać jego potencjał bezpieczeństwa, skuteczności i aktywności mikrobiologicznej. Nawet biorąc pod uwagę relatywnie wysoki koszt oznaczenia stężenia leku w osoczu, wydaje się to być lepszym spożytkowaniem środków niż np. seryjne oznaczenia biomarkerów grzybiczych w osoczu czy zaawansowane metody diagnostyki obrazowej i mikrobiologicznej. Szala korzyści i kalkulacji kosztów w tym aspekcie wyraźnie przeważa na stronę działań profilaktycznych, w które powinno być włączone prowadzenie profilaktyki IFI w oparciu o TDM. Leczenie inwazyjnego zakażenia grzybiczego i koszty z nim związane są zadaniem zdecydowanie trudniejszym i droższym.

3.4 Ograniczenia badania

Prowadzenie projektu dotyczącego oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii pozakonazolem u dzieci leczonych z powodu chorób hematologicznych było trudnym wyzwaniem. Badanie w odróżnieniu od wielu innych retrospektywnych analiz prowadzono prospektywnie. Z jednej strony zapewniło to wysokie odzwierciedlenie realiów codziennej praktyki. Z drugiej strony przedstawione w pracy wyniki niosą za sobą pewne ograniczenia, których nie sposób było uniknąć.

Grupa badanych chorych była populacją wysoce heterogenną. Chorych dobierano w sposób losowy, włączając do badania pacjentów aktualnie hospitalizowanych w klinice, u których stosowano pozakonazol minimum przez siedem dni z rzędu, chcąc oznaczać lek w stanie stacjonarnym. Wynika stąd dysproporcja pacjentów z określonym rozpoznaniem, czy patologią, która jednak odzwierciedla występujące rzeczywiście zróżnicowanie populacji pacjentów pediatrycznych leczonych ze wskazań hematologicznych. Kolejnym problemem była znaczna zmienność sytuacji klinicznej u włączonych do badania pacjentów. U wielu chorych, wymagających modyfikacji terapii nie oznaczono powtórnie stężenia pozakonazolu w osoczu, ponieważ u pacjenta nie kontynuowano terapii pozakonazolem, bądź został wypisany do domu, a kolejne kontrole planowano w innym ośrodku.

Analizując uzyskane wyniki, starano się wyciągać wnioski dotyczące terapii w korelacji z sytuacją kliniczną pacjenta, co było bardzo trudne z uwagi na złożoną sytuację medyczną pacjentów i częste zmiany w leczeniu związane z tokiem terapii, stanem klinicznym chorego, a w związku z tym zmianami w stosowanych substancjach leczniczych. Zależności między terapią przeciwgrzybiczą a modyfikującymi je czynnikami w rzeczywistości nie są oparte na relacji zero – jedynkowej, stanowiąc fragment złożonej sytuacji klinicznej pacjenta. Jedną z największych trudności był brak możliwości odseparowania i kontroli poszczególnych zmiennych. Inaczej niż w badaniach rejestracyjnych, kiedy poszczególne aspekty terapii ocenia się zestawiając chorych, prezentujących określone parametry z grupą kontrolną zdrowych ochotników. Niniejsza praca badawcza miała charakter kliniczny z całą złożonością sytuacji. Z jednej strony, badanie odzwierciedla realia codziennej pracy szpitalnej, z drugiej nakazuje podchodzić z ostrożnością do wniosków płynących z analizy, ponieważ pozostaje doza niepewności co do bezpośredniego związku przyczynowo – skutkowego badanych parametrów.

Badanie jest jednośrodkowe. Pomimo tego, że ogólna liczba pacjentów włączona do badania jest wysoka (171 chorych), podgrupy dzieci, charakteryzujące się określonym parametrem – np. dzieci żywione drogą parenteralną, czy stosujące daną substancję leczniczą w połączeniu z pozakonazolem, nie były już tak liczne. Ma to szczególne znaczenie w przypadku nowych problemów, na które zwrócono uwagę w badaniu, mianowicie – pacjenci z PNO stosujący ryfampicynę i chorzy poddani terapii CAR-T otrzymujący lewetiracetam. Kwestie profilaktycznej podaży pozakonazolu w tych grupach pacjentów są bardzo istotne z perspektywy pracy klinicznej. Z uwagi na małą grupę badanych, z całą pewnością konieczne są dalsze badania i zgłębienie tematu profilaktyki przeciwgrzybiczej w tych grupach chorych.

Badany problem bezpieczeństwa i skuteczności profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pediatrycznych pacjentów hematoonkologicznych jest bardzo złożony i zapewne nie wyczerpano go w pełni. Ocena skuteczności stosowanej profilaktyki i ryzyka wystąpienia infekcji z przełamania była trudna pod względem statystycznym, gdyż jedynie u 3 pacjentów wysunięto podejrzenie IFI. U 3 pacjentów zmodyfikowano terapię z powodu FUO. Analizie poddano jedynie wybrane czynniki mogące mieć wpływ na stężenie pozakonazolu w osoczu. U badanych chorych nie jest znany polimorfizm genetyczny w zakresie enzymów metabolizujących, który może mieć znaczenie przy badaniach dotyczących farmakokinetyki leku.

Kwestie techniczne i organizacyjne badania także wiązały się z pewnymi ograniczeniami. Z uwagi na konieczność przesyłania próbek do laboratorium w Poznaniu, czas oczekiwania

od wysyłki materiału do otrzymania wyników oznaczenia wynosił zwykle 1 – 2 dni. W ramach II części badania nie przyjęto ścisłych reguł dotyczących ilości oznaczeń kontrolnych. Oznaczenia kontrolne wykonywano u wszystkich chorych po modyfikacji dawkowania, u których podaż pozakonazolu była kontynuowana oraz u pacjentów, u których wątpliwości budziła sytuacja kliniczna, dlatego liczba pobrań u poszczególnych pacjentów jest inna.

4 Wnioski

Na podstawie przeprowadzonego badania i późniejszych analiz postawiono następujące wnioski:

1. Duża zmienność biodostępności, udział pozakonazolu w licznych interakcjach lekowych, a także zmieniająca się dynamicznie sytuacja kliniczna pacjenta sprawiają, że prowadzenie skutecznej profilaktyki przeciwgrzybiczej z udziałem pozakonazolu jest niełatwym zadaniem, a ostateczny efekt kliniczny stosowanej terapii trudny do przewidzenia. Dlatego monitorowanie stężenia terapeutycznego pozakonazolu powinno być niezbędnym elementem terapii u pediatrycznych pacjentów hematoonkologicznych.
2. 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.
3. 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.

Bibliografia

- [1] J. Kowalczyk, “Podręcznik pediatrii; Hematologia i onkologia; Nowotwory wieku dziecięcego; Zagadnienia ogólne; Medycyna Praktyczna – podręcznik pediatrii online, dostęp 27.09.2023.”
- [2] “Zwrotnik Raka - portal onkologiczny - <https://www.zwrotnikraka.pl/wp-content/uploads/2023/07/Zycie-po-nowotworze-RAPORT>.”
- [3] “Zwrotnik Raka - portal onkologiczny - <https://www.zwrotnikraka.pl/dziedziczne-nowotwory-wieku-dzieciecego/> - dostęp 20.09.2023”.
- [4] J. Styczyński *et al.*, “Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors,” *Bone Marrow Transplant*, vol. 55, no. 1, pp. 126–136, Jan. 2020, doi: 10.1038/s41409-019-0624-z.
- [5] A. Czyż, “Infectious complications in hematology,” *Hematologia*, vol. 6, no. 2, pp. 136–154, 2015.
- [6] J. Styczyński *et al.*, “Inwazyjne zakażenia grzybicze u dzieci i młodzieży po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych,” *Postępy Nauk Medycznych*, vol. 28, no. 6, Jun. 2015, doi: 10.5604/08606196.1157749.
- [7] M. Sandherr and G. Maschmeyer, “Pharmacology and metabolism of voriconazole and posaconazole in the treatment of invasive aspergillosis-review of the literature,” *Eur J Med Res*, vol. 16, no. 4, 2011, doi: 10.1186/2047-783X-16-4-139.
- [8] M. Sezgin Evim *et al.*, “Invasive Fungal Infections in Children with Leukemia: The Clinical Features and Prognosis,” *Turkish Journal of Hematology*, Nov. 2021, doi: 10.4274/tjh.galenos.2021.2021.0203.
- [9] P. Biliński, I. Seferyńska, and K. Warzocha, “Diagnosis and treatment of fungal infections in oncohematology,” *Oncology in Clinical Practice*, vol. 4, pp. 15–24, 2008, [Online]. Available: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:78479073>
- [10] B. Sienkiewicz-Oleszkiewicz, M. Salamonowicz-Bodzioch, J. Słonka, and K. Kałwak, “Antifungal Drug-Drug Interactions with Commonly Used Pharmaceuticals in European Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia,” *J Clin Med*, vol. 12, no. 14, p. 4637, Jul. 2023, doi: 10.3390/jcm12144637.

- [11] M. Krawczyk-Rybak, “Zakażenia; Podręcznik pediatrii; Hematologia i onkologia; Nowotwory wieku dziecięcego; Zagadnienia ogólne; Wczesne powikłania leczenia nowotworów u dzieci; Medycyna Praktyczna – podręcznik pediatrii online, dostęp 26.02.2023.”
- [12] J. Styczyński, “Inwazyjne zakażenia grzybicze: strategie postępowania w onkologii i hematologii,” *Onkologia po Dyplomie*, no. 05, 2014.
- [13] L. Pagano *et al.*, “The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study.,” *Haematologica*, vol. 91, no. 8, pp. 1068–75, Aug. 2006.
- [14] J. P. Donnelly *et al.*, “Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium,” *Clinical Infectious Diseases*, vol. 71, no. 6, pp. 1367–1376, Sep. 2020, doi: 10.1093/cid/ciz1008.
- [15] B. De Pauw *et al.*, “Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group,” *Clinical Infectious Diseases*, vol. 46, no. 12, pp. 1813–1821, Jun. 2008, doi: 10.1086/588660.
- [16] A. Czyż, “Powikłania infekcyjne w hematologii,” *Hematologia*, vol. 6, no. 2, pp. 136–154, 2015, doi: 10.5603/Hem.2015.0027.
- [17] A. H. Groll *et al.*, “8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation,” *Lancet Oncol*, vol. 22, no. 6, Jun. 2021, doi: 10.1016/S1470-2045(20)30723-3.
- [18] M. Salamonowicz-Bodzioch *et al.*, “Profilaktyka i terapia w inwazyjnej chorobie grzybiczej u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną z uwzględnieniem interakcji lekowych: rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej,” *Przegląd Pediatryczny*, vol. 52, no. 4, pp. 36–49, 2023.
- [19] “Charakterystyka Produktu Leczniczego, Posaconazole Teva, 100 mg, tabletki dojelitowe.”

- [20] K. Dzierżanowska-Fangrat, L. Gil, B. Jakubas, S. Kyrzcz-Krzemień, and J. Styczyński, "Rekomendacje terapii inwazyjnej choroby grzybiczej u pacjentów z nowotworami hematologicznymi lub poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych," *Postępy Nauk Medycznych*, vol. XXVIII, no. 6, 2015.
- [21] J. Styczyński, "Leczenie zakażeń u dzieci ze schorzeniami onkohematologicznymi," *Postępy Nauk Medycznych*, vol. XXVII, no. 4, pp. 292–297, 2014.
- [22] K.A. Marr, R.A. Carter, F. Crippa, A. Wald, and L. Corey, "Epidemiology and Outcome of Mould Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 34, no. 7, Apr. 2002, doi: 10.1086/339202.
- [23] T. F. Patterson, "Advances and challenges in management of invasive mycoses," *The Lancet*, vol. 366, no. 9490, Sep. 2005, doi: 10.1016/S0140-6736(05)67381-3.
- [24] K. Czyżewski *et al.*, "Pozakonazol w profilaktyce inwazyjnych grzybic u dzieci i młodzieży: roczne doświadczenia refundacyjne," *Postępy Nauk Medycznych*, pp. 542–545, 2016.
- [25] A. Czyrski, M. Resztak, P. Świdorski, J. Brylak, and F. K. Główna, "The Overview on the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions of Triazoles," *Pharmaceutics*, vol. 13, no. 11, Nov. 2021, doi: 10.3390/pharmaceutics13111961.
- [26] "Posaconazole Sandoz. Charakterystyka Produktu Leczniczego."
- [27] "Noxafil. Charakterystyka produktu leczniczego. "
- [28] "Posaconazole Zentiva. Charakterystyka produktu leczniczego."
- [29] "Posaconazole Teva. Charakterystyka produktu leczniczego."
- [30] "Posaconazole Stada. Charakterystyka produktu leczniczego."
- [31] "Posaconazole Sandoz. Charakterystyka produktu leczniczego."
- [32] "Posaconazole Mylan. Charakterystyka produktu leczniczego."
- [33] "Posaconazole Glenmark. Charakterystyka produktu leczniczego."
- [34] "Charakterystyka produktu leczniczego Posaconazole AHCL 40 mg/ml zawiesina doustna".
- [35] V. Nagappan and S. Deresinski, "Posaconazole: A Broad-Spectrum Triazole Antifungal Agent," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 45, no. 12, Dec. 2007, doi: 10.1086/523576.

- [36] H. Hof, “A new, broad-spectrum azole antifungal: posaconazole ? mechanisms of action and resistance, spectrum of activity,” *Mycoses*, vol. 49, no. s1, Nov. 2006, doi: 10.1111/j.1439-0507.2006.01295.x.
- [37] G. M. Keating, “Posaconazole,” *Drugs*, vol. 65, no. 11, pp. 1553–1567, 2005, doi: 10.2165/00003495-200565110-00007.
- [38] L. Chen, E. H. J. Krekels, Paul. E. Verweij, J. B. Buil, C. A. J. Knibbe, and R. J. M. Brüggemann, “Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Posaconazole,” *Drugs*, vol. 80, no. 7, May 2020, doi: 10.1007/s40265-020-01306-y.
- [39] Piotr Kochan, *Przewodnik Terapii Przeciwdrobnoustrojowej Sanforda 2023*, 53rd ed. 2023.
- [40] J. R. Nickless, K. E. Bridger, S. B. Vora, and A. W. Brothers, “Evaluation of Intravenous Posaconazole Dosing and Pharmacokinetic Target Attainment in Pediatric Patients,” *J Pediatric Infect Dis Soc*, vol. 8, no. 4, pp. 365–367, Sep. 2019, doi: 10.1093/jpids/piy094.
- [41] N. N. Pettit *et al.*, “Multicentre study of posaconazole delayed-release tablet serum level and association with hepatotoxicity and QTc prolongation,” *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 72, no. 8, pp. 2355–2358, Aug. 2017, doi: 10.1093/jac/dkx122.
- [42] C. Rathi, R. E. Lee, and B. Meibohm, “Translational PK/PD of anti-infective therapeutics,” *Drug Discov Today Technol*, vol. 21–22, Sep. 2016, doi: 10.1016/j.ddtec.2016.08.004.
- [43] “<https://www.idstewardship.com/curve-enthusiasm-auc-guided-vancomycin-dosing-monitoring/>.”
- [44] R. Petraitiene *et al.*, “Antifungal Activity and Pharmacokinetics of Posaconazole (SCH 56592) in Treatment and Prevention of Experimental Invasive Pulmonary Aspergillosis: Correlation with Galactomannan Antigenemia,” *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 45, no. 3, Mar. 2001, doi: 10.1128/AAC.45.3.857-869.2001.
- [45] D. Andes *et al.*, “Pharmacodynamics of a New Triazole, Posaconazole, in a Murine Model of Disseminated Candidiasis,” *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 48, no. 1, Jan. 2004, doi: 10.1128/AAC.48.1.137-142.2004.
- [46] S. J. Howard *et al.*, “Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Posaconazole for Invasive Pulmonary Aspergillosis: Clinical Implications for Antifungal Therapy,” *J Infect Dis*, vol. 203, no. 9, May 2011, doi: 10.1093/infdis/jir023.

- [47] M. J. Dolton, J. E. Ray, D. Marriott, and A. J. McLachlan, "Posaconazole Exposure-Response Relationship: Evaluating the Utility of Therapeutic Drug Monitoring," *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 56, no. 6, Jun. 2012, doi: 10.1128/AAC.05900-11.
- [48] M. J. Dolton, J. E. Ray, S. C.-A. Chen, K. Ng, L. Pont, and A. J. McLachlan, "Multicenter Study of Posaconazole Therapeutic Drug Monitoring: Exposure-Response Relationship and Factors Affecting Concentration," *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 56, no. 11, Nov. 2012, doi: 10.1128/AAC.00802-12.
- [49] D. Lebeaux *et al.*, "Therapeutic Drug Monitoring of Posaconazole: a Monocentric Study with 54 Adults," *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 53, no. 12, Dec. 2009, doi: 10.1128/AAC.00939-09.
- [50] W. C. Neubauer *et al.*, "Therapeutic Drug Monitoring of Posaconazole in Hematology Patients: Experience with a New High-Performance Liquid Chromatography-Based Method," *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 54, no. 9, Sep. 2010, doi: 10.1128/AAC.00150-10.
- [51] S. H. Jang, P. M. Colangelo, and J. V. S. Gobburu, "Exposure-Response of Posaconazole Used for Prophylaxis Against Invasive Fungal Infections: Evaluating the Need to Adjust Doses Based on Drug Concentrations in Plasma," *Clin Pharmacol Ther*, vol. 88, no. 1, Jul. 2010, doi: 10.1038/clpt.2010.64.
- [52] C. Eiden *et al.*, "Therapeutic drug monitoring of posaconazole in hematology adults under posaconazole prophylaxis: influence of food intake," *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, vol. 31, no. 2, Feb. 2012, doi: 10.1007/s10096-011-1288-9.
- [53] "Charakterystyka Produktu Leczniczego, Posaconazole MSN, 300 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji."
- [54] E. Dobecka, "Ocena aktywności in vitro pozakonazolu w stosunku do klinicznych szczepów nie-albicans *Candida* spp. izolowanych z jamy ustnej od pacjentów dorosłych z grup ryzyka.," Praca doktorska wykonana w Katedrze i Zakładzie Mikrobiologii Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, 2022.
- [55] L. Chen, R.J.M. Brüggemann, CAJ. Knibbe, and E.H.J. Krekels, "Bioavailability and the variability of posaconazole exposure in healthy volunteers using a population pharmacokinetic analysis. Population Approach Group Europe.," 2019.

- [56] M. J. Dolton, R. J. M. Brüggemann, D. M. Burger, and A. J. McLachlan, "Understanding Variability in Posaconazole Exposure Using an Integrated Population Pharmacokinetic Analysis," *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 58, no. 11, Nov. 2014, doi: 10.1128/AAC.03777-14.
- [57] R. Courtney, E. Radwanski, J. Lim, and M. Laughlin, "Pharmacokinetics of Posaconazole Coadministered with Antacid in Fasting or Nonfasting Healthy Men," *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 48, no. 3, Mar. 2004, doi: 10.1128/AAC.48.3.804-808.2004.
- [58] M. L. P. S. van Iersel, S. Rossenu, R. de Greef, and H. Waskin, "A Population Pharmacokinetic Model for a Solid Oral Tablet Formulation of Posaconazole," *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 62, no. 7, Jul. 2018, doi: 10.1128/AAC.02465-17.
- [59] R. Courtney, D. Wexler, E. Radwanski, J. Lim, and M. Laughlin, "Effect of food on the relative bioavailability of two oral formulations of posaconazole in healthy adults," *Br J Clin Pharmacol*, vol. 57, no. 2, Oct. 2003, doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01977.x.
- [60] G. Krishna *et al.*, "Effect of Varying Amounts of a Liquid Nutritional Supplement on the Pharmacokinetics of Posaconazole in Healthy Volunteers," *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 53, no. 11, Nov. 2009, doi: 10.1128/AAC.00889-09.
- [61] G. Krishna, A. Moton, L. Ma, M. M. Medlock, and J. McLeod, "Pharmacokinetics and Absorption of Posaconazole Oral Suspension under Various Gastric Conditions in Healthy Volunteers," *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 53, no. 3, Mar. 2009, doi: 10.1128/AAC.01034-08.
- [62] E. S. Dodds Ashley *et al.*, "Pharmacokinetics of Posaconazole Administered Orally or by Nasogastric Tube in Healthy Volunteers," *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 53, no. 7, Jul. 2009, doi: 10.1128/AAC.01178-08.
- [63] M. J. Dolton, R. J. M. Brüggemann, D. M. Burger, and A. J. McLachlan, "Understanding Variability in Posaconazole Exposure Using an Integrated Population Pharmacokinetic Analysis," *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 58, no. 11, Nov. 2014, doi: 10.1128/AAC.03777-14.
- [64] M. Döring *et al.*, "Analysis of posaconazole as oral antifungal prophylaxis in pediatric patients under 12 years of age following allogeneic stem cell transplantation," *BMC Infect Dis*, vol. 12, no. 1, p. 263, Dec. 2012, doi: 10.1186/1471-2334-12-263.

- [65] W. B. Park *et al.*, “Effectiveness of increasing the frequency of posaconazole syrup administration to achieve optimal plasma concentrations in patients with haematological malignancy,” *Int J Antimicrob Agents*, vol. 48, no. 1, Jul. 2016, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.04.013.
- [66] F. Ezzet, D. Wexler, R. Courtney, G. Krishna, J. Lim, and M. Laughlin, “Oral Bioavailability of Posaconazole in Fasted Healthy Subjects,” *Clin Pharmacokinet*, vol. 44, no. 2, 2005, doi: 10.2165/00003088-200544020-00006.
- [67] “Schering-Plough Inc. Label: Noxafil® (Posaconazole) oral suspension. Labeling - 31029708. Kenilworth (NJ): Schering-Plough Inc.; 2006.”.
- [68] R. Courtney, S. Pai, M. Laughlin, J. Lim, and V. Batra, “Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Oral Posaconazole Administered in Single and Multiple Doses in Healthy Adults,” *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 47, no. 9, Sep. 2003, doi: 10.1128/AAC.47.9.2788-2795.2003.
- [69] A. J. Ullmann *et al.*, “Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Posaconazole in Patients with Persistent Febrile Neutropenia or Refractory Invasive Fungal Infection,” *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 50, no. 2, Feb. 2006, doi: 10.1128/AAC.50.2.658-666.2006.
- [70] H. Lipp, “Clinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of the antifungal extended-spectrum triazole posaconazole: an overview,” *Br J Clin Pharmacol*, vol. 70, no. 4, pp. 471–480, Oct. 2010, doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03680.x.
- [71] “European Medicines Agency. Posaconazole tablet assessment report. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2014.”.
- [72] O. A. Cornely *et al.*, “Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia,” *New England Journal of Medicine*, vol. 356, no. 4, Jan. 2007, doi: 10.1056/NEJMoa061094.
- [73] A. J. Ullmann *et al.*, “Posaconazole or Fluconazole for Prophylaxis in Severe Graft-versus-Host Disease,” *New England Journal of Medicine*, vol. 356, no. 4, Jan. 2007, doi: 10.1056/NEJMoa061098.
- [74] O. A. Cornely *et al.*, “Pharmacokinetics and safety results from the Phase 3 randomized, open-label, study of intravenous posaconazole in patients at risk of invasive fungal

- disease,” *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 72, no. 12, Dec. 2017, doi: 10.1093/jac/dkx263.
- [75] G. Krishna, L. Ma, M. Martinho, R. A. Preston, and E. O’Mara, “A new solid oral tablet formulation of posaconazole: a randomized clinical trial to investigate rising single- and multiple-dose pharmacokinetics and safety in healthy volunteers,” *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 67, no. 11, Nov. 2012, doi: 10.1093/jac/dks268.
- [76] O. A. Cornely *et al.*, “Phase 3 pharmacokinetics and safety study of a posaconazole tablet formulation in patients at risk for invasive fungal disease,” *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 71, no. 3, Mar. 2016, doi: 10.1093/jac/dkv380.
- [77] W. M. Kersemaekers *et al.*, “Pharmacokinetics and Safety Study of Posaconazole Intravenous Solution Administered Peripherally to Healthy Subjects,” *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 59, no. 2, Feb. 2015, doi: 10.1128/AAC.04223-14.
- [78] G. Krishna, L. Ma, M. Martinho, and E. O’Mara, “Single-Dose Phase I Study To Evaluate the Pharmacokinetics of Posaconazole in New Tablet and Capsule Formulations Relative to Oral Suspension,” *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 56, no. 8, Aug. 2012, doi: 10.1128/AAC.00222-12.
- [79] W. K. Kraft, P. S. Chang, M. L. P. S. van Iersel, H. Waskin, G. Krishna, and W. M. Kersemaekers, “Posaconazole Tablet Pharmacokinetics: Lack of Effect of Concomitant Medications Altering Gastric pH and Gastric Motility in Healthy Subjects,” *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 58, no. 7, Jul. 2014, doi: 10.1128/AAC.02448-13.
- [80] Y. Li, U. Theuretzbacher, C. J. Clancy, M. H. Nguyen, and H. Derendorf, “Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Profile of Posaconazole,” *Clin Pharmacokinet*, vol. 49, no. 6, Jun. 2010, doi: 10.2165/11319340-000000000-00000.
- [81] V. Kohl *et al.*, “Factors Influencing Pharmacokinetics of Prophylactic Posaconazole in Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation,” *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 54, no. 1, Jan. 2010, doi: 10.1128/AAC.01027-09.
- [82] J. J. Vehreschild *et al.*, “Factors influencing the pharmacokinetics of prophylactic posaconazole oral suspension in patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome,” *Eur J Clin Pharmacol*, vol. 68, no. 6, Jun. 2012, doi: 10.1007/s00228-012-1212-y.

- [83] M. A. AbuTarif, G. Krishna, and P. Statkevich, "Population pharmacokinetics of posaconazole in neutropenic patients receiving chemotherapy for acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome," *Curr Med Res Opin*, vol. 26, no. 2, Feb. 2010, doi: 10.1185/03007990903485056.
- [84] D. Störzinger *et al.*, "Plasma Concentrations of Posaconazole Administered via Nasogastric Tube in Patients in a Surgical Intensive Care Unit," *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 56, no. 8, Aug. 2012, doi: 10.1128/AAC.06167-11.
- [85] T. Felton, P. F. Troke, and W. W. Hope, "Tissue Penetration of Antifungal Agents," *Clin Microbiol Rev*, vol. 27, no. 1, Jan. 2014, doi: 10.1128/CMR.00046-13.
- [86] M. Reinwald, L. Uharek, D. Lampe, T. Grobosch, E. Thiel, and S. Schwartz, "Limited penetration of posaconazole into cerebrospinal fluid in an allogeneic stem cell recipient with invasive pulmonary aspergillosis," *Bone Marrow Transplant*, vol. 44, no. 4, Aug. 2009, doi: 10.1038/bmt.2009.17.
- [87] M.J.G.T. Ruping *et al.*, "Posaconazole concentrations in the central nervous system," *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 62, no. 6, Sep. 2008, doi: 10.1093/jac/dkn409.
- [88] A. Farkouh, T. Riedl, R. Gottardi, M. Czejka, and A. Kautzky-Willer, "Sex-Related Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Frequently Prescribed Drugs: A Review of the Literature.," *Adv Ther.* , 2019.
- [89] I. Beierle, B. Meibohm, and H. Derendorf, "Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. Literature.," *Adv. Ther.*, 2019.
- [90] W. Liu, K. Kulkarni, and M. Hu, "Gender-dependent differences in uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase have implications in metabolism and clearance of xenobiotics," *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, vol. 9, no. 12, Dec. 2013, doi: 10.1517/17425255.2013.829040.
- [91] M. Bebawy and M. Chetty, "Gender Differences in P-Glycoprotein Expression and Function: Effects on Drug Disposition and Outcome," *Curr Drug Metab*, vol. 10, no. 4, May 2009, doi: 10.2174/138920009788498996.
- [92] A. Serafin, "<https://www.aptekarzpolski.pl/wiedza/parametry-farmakokinetyczne-lekow/>, dostęp 08.04.2023."

- [93] T. Dodsworth, D. D. Kim, R. M. Procyshyn, C. J. Ross, W. G. Honer, and A. M. Barr, “A systematic review of the effects of CYP2D6 phenotypes on risperidone treatment in children and adolescents,” *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*, vol. 12, no. 1, p. 37, Dec. 2018, doi: 10.1186/s13034-018-0243-2.
- [94] A. Ghosal *et al.*, “Identification of human UDP-glucuronosyltransferase enzyme(s) responsible for the glucuronidation of posaconazole (Noxafil),” *Drug Metabolism and Disposition*, vol. 32, no. 2, pp. 267–271, Feb. 2004, doi: 10.1124/dmd.32.2.267.
- [95] H. Caplain, “Transporter-mediated Drug Interaction : Are They Clinically Relevant?” Association Française de Pharmacologie Translationnelle – Le Club Phase 1, 2018.
- [96] A. Petitcollin *et al.*, “Increased inhibition of cytochrome P450 3A4 with the tablet formulation of posaconazole,” *Drug Metab Pharmacokinet*, vol. 31, no. 5, Oct. 2016, doi: 10.1016/j.dmpk.2016.05.001.
- [97] G. Maschmeyer *et al.*, “Infections associated with immunotherapeutic and molecular targeted agents in hematology and oncology. A position paper by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL),” *Leukemia*, vol. 33, no. 4, pp. 844–862, Apr. 2019, doi: 10.1038/s41375-019-0388-x.
- [98] B. Sienkiewicz-Oleszkiewicz *et al.*, “Factors Influencing the Safety and Efficiency of Antifungal Prophylaxis with Posaconazole in Children with Hematological Diseases: From Genetics to Polypharmacotherapy,” *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, vol. 35, no. 4, pp. 699–706, Oct. 2019, doi: 10.1007/s12288-019-01134-5.
- [99] A. H. Groll *et al.*, “8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation,” *Lancet Oncol*, vol. 22, no. 6, Jun. 2021, doi: 10.1016/S1470-2045(20)30723-3.
- [100] J.-A. H. van Burik, R. S. Hare, H. F. Solomon, M. L. Corrado, and D. P. Kontoyiannis, “Posaconazole Is Effective as Salvage Therapy in Zygomycosis: A Retrospective Summary of 91 Cases,” *Clinical Infectious Diseases*, vol. 42, no. 7, Apr. 2006, doi: 10.1086/500212.
- [101] T. J. Walsh *et al.*, “Treatment of Invasive Aspergillosis with Posaconazole in Patients Who Are Refractory to or Intolerant of Conventional Therapy: An Externally Controlled Trial,” *Clinical Infectious Diseases*, vol. 44, no. 1, Jan. 2007, doi: 10.1086/508774.

- [102] S. Seyedmousavi, J. W. Mouton, W. J. G. Melchers, R. J. M. Brüggemann, and P. E. Verweij, “The role of azoles in the management of azole-resistant aspergillosis: From the bench to the bedside,” *Drug Resistance Updates*, vol. 17, no. 3, Jul. 2014, doi: 10.1016/j.drug.2014.06.001.
- [103] O. A. Cornely and A. J. Ullmann, “Lack of Evidence for Exposure–Response Relationship in the Use of Posaconazole as Prophylaxis Against Invasive Fungal Infections,” *Clin Pharmacol Ther*, vol. 89, no. 3, Mar. 2011, doi: 10.1038/clpt.2010.261.
- [104] L. Chen *et al.*, “Utility of posaconazole therapeutic drug monitoring and assessment of plasma concentration threshold for effective prophylaxis of invasive fungal infections: a meta-analysis with trial sequential analysis,” *BMC Infect Dis*, vol. 18, no. 1, Dec. 2018, doi: 10.1186/s12879-018-3055-3.
- [105] “U.S FDA. Medical review of posaconazole. Center for Drug Evaluation and Research; 2006.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/022003s000_noxafil_medr.pdf”.
- [106] J. A. Maertens *et al.*, “European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia,” *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Aug. 2018, doi: 10.1093/jac/dky286.
- [107] M. E. B. Welzen *et al.*, “A Twice Daily Posaconazole Dosing Algorithm for Children With Chronic Granulomatous Disease,” *Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 30, no. 9, Sep. 2011, doi: 10.1097/INF.0b013e3182195808.
- [108] A. J. Ullmann *et al.*, “Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline,” *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 24, May 2018, doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002.
- [109] A. J. Ullmann *et al.*, “Posaconazole or Fluconazole for Prophylaxis in Severe Graft-versus-Host Disease,” *New England Journal of Medicine*, vol. 356, no. 4, Jan. 2007, doi: 10.1056/NEJMoa061098.
- [110] “U.S FDA. Noxafil instruction. 2015.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205053s11bl.pdf”.

- [111] A. J. Perissinotti and B. L. Marini, "Managing liver dysfunction in haematology patients: Switch antifungals, or use the tincture of time?," *Mycoses*, vol. 62, no. 3, Mar. 2019, doi: 10.1111/myc.12871.
- [112] D. S. Jung, F. P. Tverdek, and D. P. Kontoyiannis, "Switching from Posaconazole Suspension to Tablets Increases Serum Drug Levels in Leukemia Patients without Clinically Relevant Hepatotoxicity," *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 58, no. 11, Nov. 2014, doi: 10.1128/AAC.04035-14.
- [113] N. N. Pettit *et al.*, "Multicentre study of posaconazole delayed-release tablet serum level and association with hepatotoxicity and QTc prolongation," *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 72, no. 8, Aug. 2017, doi: 10.1093/jac/dkx122.
- [114] F. P. Tverdek, S. T. Heo, S. L. Aitken, B. Granwehr, and D. P. Kontoyiannis, "Real-Life Assessment of the Safety and Effectiveness of the New Tablet and Intravenous Formulations of Posaconazole in the Prophylaxis of Invasive Fungal Infections via Analysis of 343 Courses," *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 61, no. 8, Aug. 2017, doi: 10.1128/AAC.00188-17.
- [115] I. I. Raad *et al.*, "Safety of Long-Term Oral Posaconazole Use in the Treatment of Refractory Invasive Fungal Infections," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 42, no. 12, Jun. 2006, doi: 10.1086/504328.
- [116] M. Jia *et al.*, "Dose Optimisation of Posaconazole and Therapeutic Drug Monitoring in Pediatric Patients," *Front Pharmacol*, vol. 13, Apr. 2022, doi: 10.3389/fphar.2022.833303.
- [117] M. A. Crouch, L. Limon, and A. T. Cassano, "Clinical Relevance and Management of Drug-Related QT Interval Prolongation," *Pharmacotherapy*, vol. 23, no. 7, Jul. 2003, doi: 10.1592/phco.23.7.881.32730.
- [118] J. A. Lopez, J. G. Harold, M. C. Rosenthal, D. S. Oseran, J. N. Schapira, and T. Peter, "QT prolongation and torsades de pointes after administration of trimethoprim-sulfamethoxazole," *Am J Cardiol*, vol. 59, no. 4, Feb. 1987, doi: 10.1016/0002-9149(87)90824-1.
- [119] P. B. Iannini, "Cardiotoxicity of macrolides, ketolides and fluoroquinolones that prolong the QTc interval," *Expert Opin Drug Saf*, vol. 1, no. 2, Jul. 2002, doi: 10.1517/14740338.1.2.121.

- [120] “Załącznik do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024, pozycje: 2888-2891,” pp. 334–336.
- [121] A. C. Arrieta *et al.*, “A non-randomized trial to assess the safety, tolerability, and pharmacokinetics of posaconazole oral suspension in immunocompromised children with neutropenia,” *PLoS One*, vol. 14, no. 3, Mar. 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0212837.
- [122] T. J. Walsh *et al.*, “Treatment of Invasive Aspergillosis with Posaconazole in Patients Who Are Refractory to or Intolerant of Conventional Therapy: An Externally Controlled Trial,” *Clinical Infectious Diseases*, vol. 44, no. 1, Jan. 2007, doi: 10.1086/508774.
- [123] “www.drugs.com.”
- [124] “www.ehealthme.com.”
- [125] S. Mathew *et al.*, “Retrospective Analysis of Posaconazole Suspension Dosing Strategies in a Pediatric Oncology Population: Single-Center Experience,” *J Pediatric Infect Dis Soc*, vol. 6, no. 3, pp. e149–e151, Sep. 2017, doi: 10.1093/jpids/pix058.
- [126] E. B. Vicenzi *et al.*, “Posaconazole oral dose and plasma levels in pediatric hematology-oncology patients,” *Eur J Haematol*, vol. 100, no. 3, pp. 315–322, Mar. 2018, doi: 10.1111/ejh.13017.
- [127] A. C. Arrieta *et al.*, “A non-randomized trial to assess the safety, tolerability, and pharmacokinetics of posaconazole oral suspension in immunocompromised children with neutropenia,” *PLoS One*, vol. 14, no. 3, p. e0212837, Mar. 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0212837.
- [128] J.-S. Kang and M.-H. Lee, “Overview of Therapeutic Drug Monitoring,” *Korean J Intern Med*, vol. 24, no. 1, p. 1, 2009, doi: 10.3904/kjim.2009.24.1.1.
- [129] H. R. Ashbee, R. A. Barnes, E. M. Johnson, M. D. Richardson, R. Gorton, and W. W. Hope, “Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology,” *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 69, no. 5, pp. 1162–1176, May 2014, doi: 10.1093/jac/dkt508.
- [130] V. A. Bernardo *et al.*, “Posaconazole Therapeutic Drug Monitoring in Pediatric Patients and Young Adults with Cancer,” *Annals of Pharmacotherapy*, vol. 47, no. 7–8, pp. 976–983, Jul. 2013, doi: 10.1345/aph.1R775.

- [131] W. M. Kersemaekers *et al.*, “Effect of a High-Fat Meal on the Pharmacokinetics of 300-Milligram Posaconazole in a Solid Oral Tablet Formulation,” *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 59, no. 6, Jun. 2015, doi: 10.1128/AAC.05000-14.
- [132] S. I. , W. K. Biliński P., “Diagnostyka i leczenie układowych zakażeń grzybiczych w onkohematologii,” *Onkol. Prakt. Klin.* , no. 4, pp. 15–24, 2008.
- [133] H. Lipp, “Clinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of the antifungal extended-spectrum triazole posaconazole: an overview,” *Br J Clin Pharmacol*, vol. 70, no. 4, pp. 471–480, Oct. 2010, doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03680.x.
- [134] J. Oh *et al.*, “Antifungal prophylaxis with posaconazole tablet and oral suspension in patients with haematologic malignancy: Therapeutic drug monitoring, efficacy and risk factors for the suboptimal level,” *Mycoses*, vol. 63, no. 1, pp. 89–94, Jan. 2020, doi: 10.1111/myc.13020.
- [135] G. Handley, J. Greene, A. P. Cannella, A. P. Velez, S. Shah, and Y. Pasikhova, “Real-world Experience of Posaconazole Therapeutic Drug Monitoring in Oncology Patients: Clinical Implications of Hypoalbuminemia as a Predictor of Subtherapeutic Posaconazole Levels,” *Open Forum Infect Dis*, vol. 11, no. 5, Apr. 2024, doi: 10.1093/ofid/ofae185.

1. Blinatumomab Prior to Cell Therapy-A Treatment Option Worth Consideration for High Disease Burden. Marschollek P[†], Liszka K[†], Mielcarek-Siedziuk M, Rybka B, Ryczan-Krawczyk R, Panasiuk A, Olejnik I, Frączkiewicz J, Dachowska-Kałwak I, Mizia-Malarz A, Szczepański T, Młynarski W, Styczyński J, Drabko K, Karolczyk G, Gorczyńska E, Maciej Zaucha J, Kałwak K. *Biomedicines*. 2022 Nov 13;10(11):2915. doi: 10.3390/biomedicines10112915. PMID: 36428483. [†]These authors contributed equally to this work.
IF 4,7 (2022)
2. The Impact of High CMV Viral Load and Refractory CMV Infection on Pediatric HSCT Recipients with Underlying Non-Malignant Disorder. Zofia Szmit; Jowita Frączkiewicz; Małgorzata Salamonowicz-Bodzioch; Anna Król; Marek Ussowicz; Monika Mielcarek-Siedziuk; Karolina Liszka; Paweł Marschollek; Ewa Gorczyńska; Krzysztof Kałwak. In: *Journal of Clinical Medicine*, Vol 11, Iss 5187, p 5187 (2022); MDPI AG, 2022. Language: English.
IF 3,9 (2022)
3. Successful Salvage Haploidentical Bone Marrow Transplantation in a Child With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, When the Previously Matched Unrelated Donor Tested Positive for SARS-CoV-2 on the Day of Stem Cells Collection. Liszka, Karolina; Marschollek, Pawel; Gul, Katarzyna; Musial, Jakub; Chaber, Radoslaw; Miskiewicz-Bujna, Justyna; Mlynarski, Wojciech; Kalwak, Krzysztof. In *Transplantation Proceedings*. October 2021 53(8): 2498-2501 Language: English. DOI:10.1016/j.transproceed.2021.04.017. K. Liszka and P. Marschollek contributed equally to this work.
IF 1,014 (2021)
4. Vedolizumab in highly resistant acute gastrointestinal graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: A single-center pediatric series. Rosa, Monika; Jarmoliński, Tomasz; Miśkiewicz-Migoń, Izabella; Liszka, Karolina; Miśkiewicz-Bujna, Justyna; Panasiuk, Anna; Frączkiewicz, Jowita; Ussowicz, Marek. *Advances in Clinical & Experimental Medicine*, Mar2022, Vol. 31 Issue 3, p345-350, 6p. Publisher: Wrocław Medical University.
IF 2,1 (2022)

5. Therapeutic drug monitoring of posaconazole for effective prophylaxis of invasive fungal infections in pediatric patients: a pilot study. Liszka, Karolina; Resztak, Matylda; Zalewska, Paulina; Kałwak, Krzysztof. *Acta Haematologica Polonica* , 2021, Vol. 52 Issue 6, p578-583, 6p. Publisher: VM Medica-VM Group (Via Medica).
6. A dream that came true: Poland's first successful CAR-T cell therapy in child with refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL). Marschollek, Paweł[#]; Liszka, Karolina[#]; Gorczyńska, Ewa; Mielcarek-Siedziuk, Monika; Rybka, Blanka; Taha, Joanna; Kałwak, Krzysztof. *Acta Haematologica Polonica* , 2021, Vol. 52 Issue 3, p211-213, 3p. Publisher: VM Medica-VM Group (Via Medica); # - both authors equally contributed to this work.
7. Praktyczne aspekty terapii CAR-T u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B w Polsce: rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej. Paweł Marschollek, Karolina Liszka, Monika Mielcarek-Siedziuk, Ewa Gorczyńska, Tomasz Szczepański, Wojciech Młynarski, Jan Styczyński, Katarzyna Derwich, Krzysztof Kałwak, *Przegląd Pediatryczny*, ISSN 0137-723X, 2022, tom 51, nr 1, pag. 2-11.
8. Defibrotide in preventing veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation in children with osteopetrosis. Justyna Miśkiewicz-Bujna, Izabella Miśkiewicz-Migoń, Monika Rosa, Karolina Liszka, Krzysztof Kałwak. *Acta Haematol.Pol.* 2021 Vol.52 no.2 s.140-141, tab., bibliogr. 10 poz. DOI: 10.5603/AHP.2021.0022.
9. CD19 CAR-T-cell therapy in post HSCT relapse of mixed phenotype acute leukemia (MPAL) with phenotypic lineage switch from myeloid to lymphoid clone. A. Oszer , B. Pawlik , P. Marschollek , N. Ćwilichowska , J. Kołodrubiec , J. Jakubowska , M. Zdunek , K. Liszka , J. Trelńska , S. Janczar , K. Kałwak , M.Poręba , W. Młynarski. Prezentacja streszczenia na sesji plakatowej. Konferencja EBMT, Paryż, 23 – 26.04.2023.
10. Excellent outcome of children with pB-ALL relapsing post HSCT, who had very low disease burden at the time of LDC before CAR-T cell infusion. Karolina Liszka*, Paweł Marschollek*, Iwona Dachowska - Kałwak, Monika Mielcarek-Siedziuk, Krzysztof Kałwak, * Równoważny wkład autorów w pracę (ang. Both authors equally contributed to the work). Prezentacja ustna streszczenia na konferencji szkoleniowej EBMT – 8th International Transplant and Cellular Therapy Course, Barcelona 8 – 10.09.2023.
11. Azoles – antifungal prophylaxis in children – an urgent need for TDM? Karolina Liszka. Prezentacja ustna. Konferencja Midsummer Meeting, Wrocław, 12 – 14.06.2023.

12. Excellent outcome of CAR-T cell therapy in children with pB-ALL relapsing post HSCT, who had very low MRD at lymphodepleting chemotherapy – Polish centres' experience. Karolina Liszka^{1*}, Paweł Marschollek^{1*}, Iwona Dachowska - Kałwak¹, Monika Mielcarek-Siedziuk¹, Jowita Frączkiewicz¹, Anna Panasiuk¹, Igor Olejnik¹, Natalia Haze¹, Monika Richert-Przygońska², Krzysztof Czyżewski², Robert Dębski², Jan Styczyński², Krzysztof Kalwak¹, *Równoważny wkład autorów w pracę (ang. Both Authors equally contributed to the work). Prezentacja streszczenia na sesji plakatowej na 50-tym zjeździe EBMT w Glasgow w dniach 14 – 17.04.2024.

Zgoda Komisji Bioetycznej

Badanie uzyskało aprobatę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu – zgoda nr KB – 604/2020 z dnia 28.09.2020 roku.

KOMISJA BIOETYCZNA
przy
Uniwersytecie Medycznym
we Wrocławiu
ul. Pasteura 1; 50-367 WROCLAW

OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ Nr KB 604/2020

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu, powołana zarządzeniem Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nr 133/XV R/2017 z dnia 21 grudnia 2017 r. oraz działająca w trybie przewidzianym rozporządzeniem Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. (Dz.U. nr 47, poz. 480) na podstawie ustawy o zawodzie lekarza z dnia 5 grudnia 1996 r. (Dz.U. nr 28 z 1997 r. poz. 152 z późniejszymi zmianami) w składzie:

prof. dr hab. Jacek Daroszewski (choroby wewnętrzne, endokrynologia, diabetologia)
prof. dr hab. Krzysztof Grabowski (chirurgia)
dr Henryk Kaczkowski (chirurgia szczękowa, chirurgia stomatologiczna)
mgr Irena Knabel-Krzyszowska (farmacja)
prof. dr hab. Jerzy Liebhart (choroby wewnętrzne, alergologia)
ks. dr hab. Piotr Mrzygłód, prof. nadzw. (duchowny)
mgr Luiza Müller (prawo)
dr hab. Sławomir Sidorowicz (psychiatria)
prof. dr hab. Leszek Szenborn, (pediatria, choroby zakaźne)
Danuta Tarkowska (pielęgniarstwo)
prof. dr hab. Anna Wiela-Hojeńska (farmakologia kliniczna)
dr hab. Andrzej Wojnar, prof. nadzw. (histopatologia, dermatologia) przedstawiciel
Dolnośląskiej Izby Lekarskiej)
dr hab. Jacek Zieliński (filozofia)

pod przewodnictwem
prof. dr hab. Jara Kornafela (ginekologia i położnictwo, onkologia)

Przestrzegając w działalności zasad Good Clinical Practice oraz zasad Deklaracji Helsińskiej, po zapoznaniu się z projektem badawczym pt.

„Ocena bezpieczeństwa i skuteczności profilaktyki przeciwgrzybiczej pozakonazolem w oparciu o badania farmakokinetyki leku u dzieci poddanych intensywnej chemioterapii i/lub przeszczepianiu komórek hematopoetycznych”

zgłoszonym przez lek. Karolinę Liszkę zatrudnioną w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu oraz złożonymi wraz z wnioskiem dokumentami, w tajnym głosowaniu postanowiła wyrazić zgodę na przeprowadzenie badania w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu pod nadzorem prof. dr hab. Krzysztofa Kahwaka- promotora i dr n. farm. Pauliny Zalewskiej – promotora pomocniczego **pod warunkiem zachowania anonimowości uzyskanych danych.**

Uwaga: Badanie to zostało objęte ubezpieczeniem odpowiedzialności cywilnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z tytułu prowadzonej działalności:

Pouczenie: W ciągu 14 dni od otrzymania decyzji wnioskodawcy przysługuje prawo odwołania do Komisji Odwoławczej za pośrednictwem Komisji Bioetycznej UM we Wrocławiu

Opinia powyższa dotyczy: projektu badawczego będącego podstawą rozprawy doktorskiej

Wrocław, dnia 28 września 2020 r.

pw

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KOMISJA BIOETYCZNA
przewodniczący
prof. dr hab. Jan Korzański

Grant

Badanie zostało przeprowadzone w ramach projektu naukowego pt.: „Ocena bezpieczeństwa i skuteczności profilaktyki przeciwgrzybiczej pozakonazolem w oparciu o badania farmakokinetyki leku u dzieci poddanych intensywnej chemioterapii i/lub przeszczepieniu komórek hematopoetycznych”, realizowanego w ramach środków finansowych Fundacji „Na Ratunek Dzieciom z Chorobą Nowotworową” na podstawie umowy nr B/01/11/2020 z dnia 02.11.2020 roku.

I etap projektu został zrealizowany przy współfinansowaniu z grantu Narodowego Centrum Badań i Rozwoju (NCBiR), który został przyznany spółce celowej MonitLab™ w celu opracowania efektywnej metody oznaczania stężenia pozakonazolu w osoczu.