



Wpł
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI
zastępca przewodniczącego
M. Podgórska-Okoń
prof. dr hab. Marzenna Podgórska-Okoń
01-10-2024

KATEDRA I KLINIKA PEDIATRII, HEMATOLOGII I ONKOLOGII

GDĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Kierownik Katedry i Kliniki: dr hab. Ninela Irga-Jaworska

ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
tel. 583492880; Fax. 583492950

Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu



RPW/17448/2024 P
Data: 2024-09-30

hemonkp@gumed.edu.pl

Gdańsk, 19.09.2024

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Karoliny Liszki
pt. Ocena bezpieczeństwa i skuteczności profilaktyki przeciwgrzybiczej pozakonazolem
w oparciu o badania farmakokinetyki leku u dzieci poddanych intensywnej chemioterapii
i/lub przeszczepieniu komórek hematopoetycznych
pod kierunkiem prof. dr hab. med. Krzysztofa Kałwaka**

Na przestrzeni ostatnich lat dokonał się ogromny postęp w leczeniu schorzeń nowotworowych u dzieci. Ceną za ten postęp jest rosnąca częstość powikłań coraz bardziej agresywnej terapii. Wśród tych powikłań zakażenia stanowią istotny problem, szczególnie w dobie wielolekooporności drobnoustrojów.

Dzieci poddawane intensywnej chemioterapii i/lub transplantacji komórek krwiotwórczych są szczególnie narażone na zakażenia o etiologii grzybiczej. Na podstawie badań epidemiologicznych wiadomo, że ryzyko rozwoju inwazyjnej grzybicy jest najwyższe u pacjentów z ostrymi białaczkami oraz u chorych po allogenicznym przeszczepieniu komórek hematopoetycznych, szczególnie u dzieci, u których wystąpiła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi. Inwazyjne zakażenia grzybicze stanowią zagrożenie nie tylko z uwagi na często zagrażający życiu przebieg, ale także wywierają negatywny wpływ na terminowość realizacji protokołów terapeutycznych, wymagają stosowania toksycznych leków itp.

Ponad 2400 lata temu Hipokrates powiedział, że „Lepiej zapobiegać, niż leczyć” i maksy



ta do dzisiaj nie straciła na aktualności. Rola szeroko pojętej profilaktyki przeciwniektymicznej u chorych z chorobami nowotworowymi jest w dzisiejszych czasach aktywnie dyskutowana; stale pojawiają się zaktualizowane rekomendacje wydawane przez międzynarodowe gremia eksperckie.

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 przeciwniektymicznej 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.

Pomimo szerokiego wykorzystania pozakonazolu w populacji pediatrycznej, jak dotychczas nie określono definitywnie bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania leku w postaci zawiesiny doustnej u dzieci. Co istotne, w Charakterystyce Produktu Leczniczego nadal brakuje zaleceń dotyczących dawkowania leku u dzieci.

Leczenie oparte o monitorowanie stężenia terapeutycznego leku w osoczu (TDM – ang. therapeutic drug monitoring) jest formą terapii personalizowanej. Umożliwia monitorowanie efektów leczenia oraz ograniczenie działań niepożądanych poprzez ocenę ekspozycji chorego na lek. Niestety, nadal jeszcze terapia monitorowana jest zbyt rzadko wykorzystywana w codziennej praktyce klinicznej na oddziałach onkohematologicznych dla dzieci.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa lek. med. Karoliny Liszki podejmuje ważny temat bezpieczeństwa i skuteczności profilaktyki przeciwniektymicznej pozakonazolem u dzieci leczonych intensywną terapią oraz poddawanych przeszczepieniu komórek hematopoetycznych. Temat podjęty przez Doktorantkę uważam za niezwykle trafny i aktualny.

Monografia ma oryginalny układ publikacji; autorka wyróżniła cztery główne części: Część teoretyczną, Część doświadczalną, Dyskusję i Wnioski. Dodatkowo w opracowaniu znajduje się



wykaz skrótów, wykaz tabel (94 pozycje), wykaz rycin (7 pozycji), wykaz wykresów (22 pozycje), streszczenia w języku polskim i angielskim oraz 135 pozycji cytowanego piśmiennictwa.

Na badanie Doktorantka uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu – zgoda nr KB – 604/2020 z dnia 28.09.2020 roku. Realizacja projektu była możliwa dzięki finasowaniu 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.

W bardzo obszernej części teoretycznej, Doktorantka przedstawia tematykę zakażeń u pacjentów onkologicznych, szczegółowo omawiając epidemiologię, czynniki etiologiczne oraz strategie profilaktyki i terapii zakażeń, koncentrując się wokół zagadnień infekcji grzybiczych. W części tej zawarte są także informacje dotyczące pozakonazolu. Autorka z dużą swobodą opisuje charakterystykę farmakokinetyczną i farmakodynamiczną leku z uwzględnieniem działań niepożądanych i toksyczności. Część teoretyczna rozprawy kończy się zwięzłym podsumowaniem, a także analizą dostępnego piśmiennictwa na temat profilaktyki przeciwgrzybiczej pozakonazolem.

Za szczególnie ciekawy uważam natomiast podrozdział 1.5.3, w którym autorka omawia liczne interakcje lekowe azoli, w tym pozakonazolu, o których niejednokrotnie zapominamy w codziennej praktyce klinicznej.

Część doświadczalna rozpoczyna się przedstawieniem *celów pracy* oraz *hipotez badawczych*.

Nadrzędnym celem badania 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.

Doktorantka formułuje także liczne cele szczegółowe, m.in. wyznaczenie profili farmakokinetycznych pozakonazolu u pacjentów przyjmujących lek w postaci zawiesiny doustnej lub roztworu do infuzji dożylniej, ocenę osiągania przez chorych stężeń terapeutycznych oraz częstości występowania stężeń leku spoza zakresu referencyjnego, ocenę wpływu określonych czynników na stężenie osocze pozakonazolu, analizę wybranych parametrów



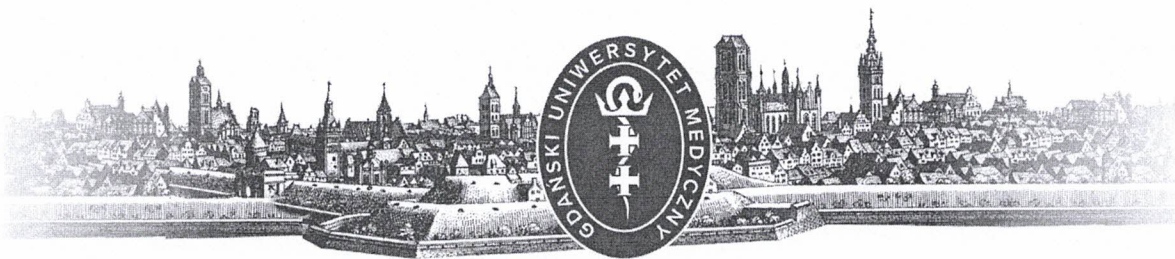
farmakokinetycznych oraz ocenę wpływu stężeń spoza zakresu referencyjnego na wystąpienie działań niepożądanych. Dodatkowo Doktorantka zaplanowała ocenę stężenia pozakonazolu w osoczu w jednym punkcie czasowym, podjęcie próby modyfikacji dawki pozakonazolu w przypadku uzyskania stężeń spoza zakresu terapeutycznego oraz ocenę wpływu podjętej interwencji na uzyskane stężenie leku w osoczu. Autorka przeanalizowała także potencjalne interakcje lekowe z udziałem pozakonazolu oraz wpływ polipragmazji na wyniki prowadzonej profilaktyki przeciwgrzybiczej.

Doktorantka formułuje dwa ambitne cele końcowe: wprowadzenie oznaczania stężenia pozakonazolu w osoczu do codziennej praktyki w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu oraz sprecyzowanie zaleceń dotyczących prowadzenia profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych w zależności od stężenia osoczowego pozakonazolu i sytuacji klinicznej pacjenta.

Zasadniczą część dysertacji stanowi *część doświadczalna rozprawy*. Do badania włączono 171 pacjentów leczonych w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w latach 2020 – 2023. Doktorantka szczegółowo omawia poszczególne etapy badań, przejrzystość umieszczając wyniki zarówno na wykresach, jak i w tabelach. Bardzo swobodnie posługuje się także zaawansowanymi metodami statystycznymi. Na zakończenie części doświadczalnej Doktorantka zamieszcza podsumowanie wyników badań, co w kontekście niezwykle rozbudowanych wyników stanowi znaczne ułatwienie dla recenzentki.

Spośród wielu wyników, za najistotniejsze i najciekawsze zarówno pod względem badawczym, jak i klinicznym uważam następujące:

- 1) Stężenie leku można oznaczać pobierając krew w dowolnym momencie między podawanymi dawkami leku.
- 2) Dominującym problemem wśród pacjentów pediatrycznych są niewystarczające stężenia pozakonazolu w osoczu, stężenia zbyt wysokie zdarzają się rzadko.
- 3) Mimo że prawie połowa badanych pacjentów osiągała subterapeutyczne stężenia pozakonazolu w osoczu, w toku badania nie wykazano istotnej częstości niepowodzenia stosowanej profilaktyki.



- 4) U pacjentów leczonych z udziałem HSCT odnotowywano niższe stężenia pozakonazolu. Powikłania okołoprzeszczepowe istotnie wpływają na farmakokinetykę pozakonazolu.
- 5) Wykazano, że podaż TPN wiąże się z występowaniem niższych stężeń pozakonazolu w osoczu.
- 6) Podaż niektórych substancji leczniczych równocześnie z pozakonazolem ma istotny wpływ na stężenie pozakonazolu w osoczu (inhibitory pompy protonowej, glikokortykosteroidy, lewetiracetam, rifampicyna),
- 7) Modyfikacja dawkowania pozakonazolu zapewniła optymalizację stężenia leku w osoczu u 50% chorych, u których podjęto próbę modyfikacji dawkowania.

Dyskusja przeprowadzona jest bardzo dojrzała. Opierając się na wynikach badań własnych oraz swobodnie posługując się danymi z piśmiennictwa Doktorantka przeprowadziła wnikliwą, krytyczną analizę uzyskanych wyników, próbując znaleźć wyjaśnienie postawionych hipotez badawczych. Dyskusja kończy się propozycją zaleceń dotyczących profilaktyki inwazyjnych zakażeń grzybiczych. W chwili obecnej nie ulega wątpliwości, że prowadzenie terapii pozakonazolem w formie zawiesiny doustnej w oparciu o TDM powinno być standardem postępowania w profilaktyce inwazyjnej grzybicy w populacji pediatrycznych pacjentów hematoonkologicznych.

Rozprawa kończy się trzema, niezwykle trafnymi i przemyślanymi *wnioskami*, które wskazują jak istotne, a zarazem trudne jest monitorowanie profilaktyki przeciwgrzybiczej. W zawartych konkluzjach, Doktorantka podkreśla dużą zmienność biodostępności oraz udział pozakonazolu w licznych interakcjach lekowych, ale także wskazuje, że TDM pozwala wyselekcjonować pacjentów, u których zastosowane leczenie pozakonazolem może nie być optymalne. TDM umożliwia podjęcie działań mających na celu poprawę skuteczności bezpieczeństwa prowadzonej terapii poprzez zmianę dawkowania leku lub podjęcie decyzji o włączeniu innej substancji leczniczej.

Z obowiązku Recenzentki przedstawiam poniżej moje uwagi do całości dysertacji:

Podana we *Wstępie* informacja dotycząca izawukonazolu jest nieaktualna; lek ten został dopuszczony przez FDA w grudniu 2023 dla populacji pediatrycznej.

Na stronie 33 monografii brakuje mi informacji, która wersja ECIL jest cytowana?



W akapicie dotyczącym terapii celowanej mam wątpliwości dotyczące czasu trwania leczenia aspergilozy (w wielu przypadkach 12 tygodni to zdecydowanie zbyt krótki czas terapii), a także braku wzmianki dotyczącej czasu trwania leczenia mukormykozy. W mojej ocenie, bezpieczniej byłoby umieścić stwierdzenie, iż czas trwania leczenia musi być ustalany indywidualnie z uwzględnieniem zaawansowania zakażenia oraz reakcji na zastosowane leczenie.

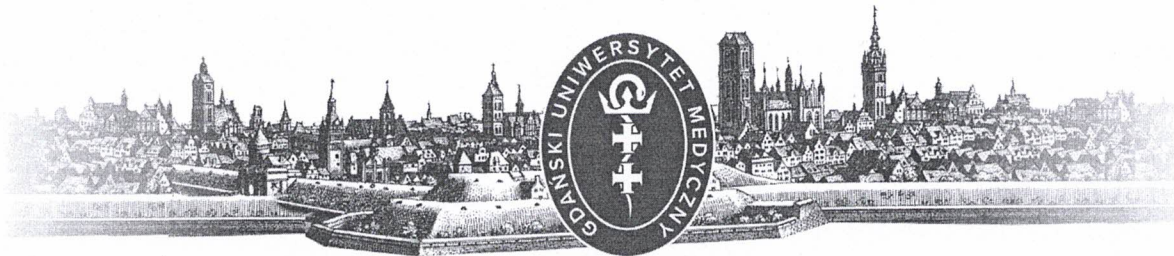
Moje wątpliwości budzą dane podane na stronie 38, a dotyczące śmiertelności w inwazyjnej aspergilozie (cyt. pozycja 25); według mojej wiedzy śmiertelność ta aktualnie jest znacząco niższa niż 56%.

Rozdział *Materiały i metody* wydaje mi się nieco zbyt pobieżny, zwłaszcza w porównaniu z bardzo szczegółową częścią teoretyczną; w mojej opinii część danych z rozdziału Wyniki można dla przejrzystości pracy przenieść do rozdziału dotyczącego metod badawczych (np. metody statystyczne, szczegółowy opis obliczeń itp.)

Mam poważne wątpliwości dotyczące zasadności posługiwania się wynikami oznaczenia antygenów grzybiczych podczas analizy materiału klinicznego. Autorka wprawdzie słusznie zauważa, że antygeny *Candida* nie są przydatne w procesie diagnostycznym, natomiast nie wspomina, że oznaczanie galaktomannanu podczas terapii lekami przeciwpleśniowymi również nie jest rekomendowane.

Doktorantka zasadnie podkreśla w swojej rozprawie, że istotne znaczenie dla uzyskanych wyników oznaczeń stężeń leku mogą mieć nieprawidłowości związane z przestrzeganiem zaleceń lekarskich (compliance). Czy rodzice otrzymywali pisemną informację dotyczącą właściwego sposobu podawania zawiesiny?

Interesująca z mojego punktu widzenia byłaby także próba odpowiedzi na pytanie, skąd tak duża rozbieżność w częstości rozpoznania IFI u pacjentów z grupy badanej w porównaniu z doniesieniami innych autorów?



Podsumowanie

Przedstawiona mi do oceny praca, jest pierwszym, w mojej ocenie tak kompleksowym i szczegółowym opracowaniem dotyczącym profilaktyki przeciwgrzybiczej pozakonazolem w populacji pediatrycznej. Stanowi swoiste kompendium wiedzy dla onkohematologów, co jest szczególnie istotne wobec narastającego problemu zakażeń grzybiczych u dzieci w immunosupresji.

Wstęp do pracy świadczy o dużej wiedzy Doktorantki zarówno w obszarze zakażeń o etiologii grzybiczej, jak i farmakokinetyki leków przeciwgrzybiczych. Wyniki uzyskanych badań są dobrze udokumentowane, a metody statystyczne opracowania danych – adekwatne do zadanego pytania badawczego. Przeprowadzona dyskusja jest dowodem na dużą dojrzałość naukową Doktorantki. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, iż Doktorantka potrafi krytycznie ocenić ograniczenia swojej pracy, analizuje wątpliwości szukając odpowiedzi na pytania naukowe w aktualnej literaturze. Ta umiejętność dobrze rokuje na przyszłość młodego naukowca.

Moja ogólna ocena pracy na stopień doktora nauk medycznych lek. Karoliny Liszki jest wysoce pozytywna. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668)”.
Karoliny Liszki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z tego względu mam zaszczyt przedstawić wniosek do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Karoliny Liszki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Równocześnie wnioskuję o wyróżnienie pracy pt. Ocena bezpieczeństwa i skuteczności profilaktyki przeciwgrzybiczej pozakonazolem w oparciu o badania farmakokinetyki leku u dzieci poddanych intensywnej chemioterapii i/lub przeszczepieniu komórek hematopoetycznych

Trafny wybór tematu rozprawy, a także wykazane przez Doktorantkę w czasie realizacji pracy doktorskiej profesjonalne wykorzystanie uzyskanych wyników badań dla rozwiązywania postawionych sobie zadań badawczych a także swoboda prowadzenia dyskusji i uzasadniają wniosek o wyróżnienie w/w pracy.

Katedra i Klinika Pediatrii,
Hematologii i Onkologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
dr hab. n. med. Nina Kruga-Jaworska

Kierownik