



Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej

Beata Magdalena Sienkiewicz-Oleszkiewicz

**Kliniczne znaczenie badań farmakogenetycznych w optymalizacji
profilaktyki przeciwgrzybiczej worykonazolem i posakonazolem
u chorych onko-hematologicznie po allogenicznym przeszczepieniu
krwiotwórczych komórek macierzystych**

Clinical significance of pharmacogenetics in the optimization of voriconazole and posaconazole antifungal prophylaxis in hemato-oncology patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Rozprawa doktorska w dziedzinie nauki farmaceutyczne

Promotor rozprawy

Prof. dr hab. Anna Wiela-Hojeńska
Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Streszczenie

Prowadzenie profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów poddawanych allogenicznemu przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) może być przyczyną wielu zróżnicowanych niepożądanych objawów w organizmie, którego czynność zakłóca w znacznym stopniu proces nowotworowy. W dążeniu do zwiększenia jej bezpieczeństwa i skuteczności powinna być przestrzegana zasada indywidualizacji stosowania leków, która umożliwi wcześniejsze przewidywanie ich toksyczności oraz ustalenie odpowiedniego, dobranego do potrzeb konkretnego pacjenta, schematu ich dawkowania.

Celem pracy była ocena znaczenia genotypu *CYP2C19* w zwiększaniu bezpieczeństwa profilaktyki przeciwgrzybiczej worykonazolem (VCZ) u dorosłych z chorobami onko-hematologicznymi poddanych allo-HSCT oraz identyfikacja czynników ryzyka występowania jego niepożądanych działań. Ponadto zbadanie związku między genetycznie uwarunkowaną osobniczą różnicą częstości występowania mutacji C3435T w genie *ABCB1* a skutecznością i bezpieczeństwem profilaktyki przeciwgrzybiczej posakonazolem (PCZ) u dzieci z chorobami onko-hematologicznymi poddanych allo-HSCT oraz identyfikacja czynników ryzyka występowania jego niepożądanych działań.

Badaniami objęto łącznie 100 pacjentów leczonych z powodu chorób onko-hematologicznych poddanych allo-HSCT, w tym 30 dorosłych oraz 70 dzieci.

Polimorfizm genu *CYP2C19* określano za pomocą metod PCR-RFLP (*Polymerase Chain Reaction Amplification - Restriction Fragment Length Polymorphism*) opracowanych przez Goldstein i Blaisdell oraz Sim i wsp. Badanie polimorfizmu C3435T w eksonie 26 genu *ABCB1* zostało oparte na zmodyfikowanej metodzie PCR-RFLP opracowanej przez Siegmunda i wsp. W celu identyfikacji i analizy obiektywnych niepożądanych działań VCZ i PCZ opracowano protokoły obserwacyjne, które pozwoliły na zebranie najważniejszych informacji dotyczących parametrów biochemicznych pacjentów, ich choroby podstawowej oraz jej leczenia, wcześniejszego lub występującego zakażenia grzybiczego, jego farmakoterapii, niepożądanych zdarzeń i działań worykonazolu i posakonazolu, a także potencjalnych interakcji. Od opiekunów prawnych dzieci pozyskano, na podstawie wywiadu ankietowego przeprowadzonego za pomocą samodzielnie opracowanej i zwalidowanej ankiety, dodatkowo dane dotyczące subiektywnie odczuwanych przez nie niepożądanych działań PCZ.

Uzyskane wyniki badań pozwoliły na stwierdzenie, iż ustalenie genotypu *CYP2C19* przed rozpoczęciem profilaktyki przeciwgrzybiczej worykonazolem może stanowić przydatne narzędzie służące optymalizacji jego stosowania u pacjentów poddawanych allogenicznemu przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych. Obserwowane większe narażenie dorosłych pacjentów poddawanych allo-HSCT, posiadających minimum jedną kopię allelu utraty funkcji enzymatycznej (*CYP2C19*2*), na wystąpienie niepożądanych działań worykonazolu wskazuje, że zwłaszcza u tych osób konieczna jest dokładna ocena bezpieczeństwa profilaktyki przeciwgrzybiczej. Brak istotnej zależności pomiędzy polimorfizmem genu *ABCB1* a skutecznością, częstością występowania i nasileniem niepożądanych działań posakonazolu u dzieci po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych pozwala przypuszczać, że genetyczne monitorowanie profilaktyki w tym wypadku może okazać się bezcelowe. Obserwacje te należy potwierdzić jednak u większej populacji pacjentów. Ze względu na istotne ryzyko interakcji i związanych z nimi działań niepożądanych dotyczących czynności wątroby i układu krążenia, każda decyzja łącznego stosowania inhibitorów pompy protonowej, zwłaszcza omeprazolu i pantoprazolu, podczas profilaktyki posakonazolem wymaga dokładnej analizy bezpieczeństwa oraz oceny korzyści i ryzyka u dzieci poddawanych allogenicznemu przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych. Należy także zwracać uwagę na wartość wskaźnika masy ciała, gdyż jego zwiększenie wpływa na częstsze występowanie niepożądanych działań posakonazolu.

Spis publikacji stanowiących rozprawę doktorską

Prace pogładowe

- **Beata Sienkiewicz**, Łukasz Łapiński, Anna Wiela-Hojeńska: Comparison of clinical pharmacology of voriconazole and posaconazole. *Contemp.Oncol.* 2016 Vol.20 no.5; s.365-373.
Pkt. MNiSW/KBN: 14.000
- **Beata Sienkiewicz-Oleszkiewicz**, Anna Wiela-Hojeńska.: CYP2C19 polymorphism in relation to the pharmacotherapy optimization of commonly used drugs. *Pharmazie* 2018 Vol.73 no.11; s.619-624.
IF: 1.016, Pkt. MNiSW/KBN: 15.000

Prace oryginalne

- **Beata Sienkiewicz**, Donata Urbaniak-Kujda, Jarosław Dybko, Tomasz Wróbel, Anna Wiela-Hojeńska: Influence of CYP2C19*2/*17 genotype on adverse drug reactions of voriconazole in patients after allo-HSCT: a four-case report. *J.Cancer Res.Clin.Oncol.* 2017 Vol.143 no.6; s.1103-1106.
IF: 3.282, Pkt. MNiSW/KBN: 25.000
- **Beata Sienkiewicz**, Donata Urbaniak-Kujda, Jarosław Dybko, Andrzej Dryś, Magdalena Hurkacz, Tomasz Wróbel, Anna Wiela-Hojeńska: Influence of CYP2C19 genotypes on the occurrence of adverse drug reactions of voriconazole among hematological patients after allo-HSCT. *Pathol.Oncol.Res.* 2018 Vol.24 no.3; s.541-545.
IF: 1.935, Pkt. MNiSW/KBN: 20.000
- **Beata Sienkiewicz-Oleszkiewicz**, Kamila Urbańczyk, Mateusz Stachowiak, Anna Rodziewicz, Aleksander Zięba, Krzysztof Kałwak, Anna Wiela-Hojeńska: Factors influencing the safety and efficiency of antifungal prophylaxis with posaconazole in children with hematological diseases: from genetics to polypharmacotherapy. *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* <https://doi.org/10.1007/s12288-019-01134-5>.
IF: 0.474 Pkt. MNiSW/KBN: 15.000

Łącznie: IF: 6.707, Pkt MNiSW/KBN: 89

Finansowanie

- Zadanie badawcze realizowane w ramach działalności statutowej Katedry i Zakładu Farmakologii Klinicznej „Kliniczne znaczenie genetycznie uwarunkowanego polimorfizmu utleniania worykonazolu w terapii zakażeń grzybiczych u pacjentów leczonych onkologicznie” **ST-774**,
lata: 2013-2016
Kierownik tematu: dr Magdalena Hurkacz
- Promotorski projekt badawczy dla młodych naukowców „Optymalizacja terapii inwazyjnych zakażeń grzybiczych prowadzonych posakonazolem u dzieci z chorobami nowotworowymi układu krwiotwórczego” **STM.D120.16.035**,
lata: 2016-2018
Kierownik projektu: prof. dr hab. Anna Wiela-Hojeńska
Wykonawca: mgr Beata Sienkiewicz-Oleszkiewicz