

©Borgis

Krzysztof Czyżewski¹, Jowita Frączkiewicz², Dominika Zielecka³, Anna Szmydki-Baran⁴, Patrycja Zalas-Więcek⁵, Eugenia Gospodarek-Komkowska⁵, Ewa Gorczyńska², Krzysztof Kałwak², Michał Matysiak⁴, Mariusz Wysocki¹, *Jan Styczyński¹

Pozakonazol w profilaktyce inwazyjnych grzybic u dzieci i młodzieży: roczne doświadczenia refundacyjne

Posaconazole in prophylaxis of invasive fungal disease in children and adolescents: one-year follow-up of refund program

¹Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika – Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Mariusz Wysocki

²Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Alicja Chybicka

³Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Rafał Matkowski

⁴Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Michał Matysiak

⁵Katedra i Zakład Mikrobiologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika – Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Eugenia Gospodarek-Komkowska

Słowa kluczowe

inwazyjna choroba grzybicza, pozakonazol, profilaktyka, refundacja, Narodowy Fundusz Zdrowia

Keywords

invasive fungal disease, posaconazole, prophylaxis, refund, National Health Fund

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Jan Styczyński
Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii
Uniwersytet Mikołaja Kopernika
– Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
ul. Curie-Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz
tel. +48 (52) 585-48-60
jstyczynski@cm.umk.pl

Streszczenie

Wstęp. Pacjenci leczeni z powodu ostrej białaczki szpikowej (AML) oraz poddawani transplantacji komórek krwiotwórczych (HSCT) stanowią grupę wysokiego ryzyka występowania inwazyjnej choroby grzybiczej (IFD). Według danych z lat 2012-2013 częstość potwierdzone + prawdopodobne IFD u pacjentów z AML wynosiła 12,2%, a po allo-HSCT 15,5%.

Cel pracy. Ocena wyników profilaktyki przeciwgrzybiczej pozakonazolem w 3 ośrodkach hematologii dziecięcej i 2 dziecięcych ośrodkach przeszczepiania komórek krwiotwórczych w okresie pierwszego roku dostępności pozakonazolu w ramach programu refundacji NFZ.

Materiał i metody. Retrospektywnej analizie poddano dane wszystkich pacjentów, którzy rozpoczęli profilaktykę pozakonazolem w okresie 1.05.2014-30.04.2015, tj. 73 pacjentów po allo-HSCT oraz 20 z AML.

Wyniki. U pacjentów po HSCT rozpoznano 7 (9,5%) zakażeń przełamujących, w tym 3 potwierdzone (2 x *Geotrichum capitum*, 1 x *Aspergillus fumigatus*), 4 prawdopodobne. Wśród pacjentów z AML stwierdzono 4 (20%) zakażenia przełamujące, w tym 1 (5%) potwierdzone (*Aspergillus flavus*), 3 (15%) prawdopodobne. Działania niepożądane związane z pozakonazolem obserwowano u 3 (4,1%) pacjentów po transplantacji: wymioty, nudności, biegunka. U pacjentów z AML nie obserwowano działań niepożądanych pozakonazolu. IFD było przyczyną zgonu jednego pacjenta z AML i jednego pacjenta po HSCT.

Wnioski. Pozakonazol w profilaktyce u pacjentów po HSCT zmniejszył częstość IFD, w porównaniu z grupą historyczną z 15,5 do 9,5% (OR = 0,6; p = 0,2). Dane z pierwszego roku stosowania pozakonazolu dostępnego w refundacji aptecznej (pacjenci po HSCT) są zachęcające, z uwagi na wysoki profil bezpieczeństwa leku, w tym u pacjentów < 12. r.ż. Jedynie u 2 pacjentów, u których zastosowano pozakonazol w profilaktyce, IFD była przyczyną zgonu. Dane pacjentów z AML z uwagi na małą grupę pacjentów są trudne do interpretacji.

S u m m a r y

Introduction. Patients treated for acute myeloid leukemia (AML) or undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) are at high risk for invasive fungal disease (IFD). According to historic data from 2012-2013 the incidence of proven + probable IFD in patients with AML was 12.2, and 15.5% after allo-HSCT.

Aim. Analysis of results of antifungal prophylaxis program with posaconazole in children in 3 hematooncology and 2 HSCT centers during a one-year period of prophylaxis refund program by National Health Fund.

Material and methods. Retrospective analysis of all consecutive 73 allo-HSCT and 20 AML children on prophylaxis with posaconazole between 1.05.2014-30.04.2015.

Results. In children after allo-HSCT, 7 (9.5%) breakthrough infections including 3 proven (2 x *Geotrichum capitum*, 1 x *Aspergillus fumigatus*), and 4 probable IFD were diagnosed, while among AML patients, 4 (20%) breakthrough infections, including 1 (5%) proven (*Aspergillus flavus*), and 3 (15%) probable IFD. Adverse events related to posaconazole administration were reported in 3 (4.1%) HSCT patients: vomiting, nausea, diarrhoea. No adverse events were reported in AML patients. IFD was the cause of death in one AML and one allo-HSCT patient, respectively.

Conclusions. In comparison to historic group, posaconazole used in prophylaxis in allo-HSCT patients reduced incidence of IFD from 15.5 to 9.5% (OR = 0.6; p = 0.2). Data from the first year of the refund program are optimistic, showing good efficacy and good tolerability of the drug, also in children under 12 years. Only in 2 patients on posaconazole prophylaxis, IFD contributed to the death. Data on AML patients are preliminary due to low recruitment.

WSTĘP

Pacjenci leczeni z powodu ostrej białaczki szpikowej (AML) oraz poddawani transplantacji komórek krwiotwórczych (HSCT) stanowią grupę wysokiego ryzyka występowania inwazyjnej choroby grzybiczej (ang. *invasive fungal disease* – IFD). Według danych obejmujących epidemiologię IFD w dziecięcych ośrodkach hematologii (ang. *pediatric hematology and oncology* – PHO) oraz przeszczepiania komórek krwiotwórczych (ang. *hematopoietic stem cell transplantation* – HSCT) z projektu iPhot-13 obejmującego lata 2012-2013 częstość kumulacyjna IFD u pacjentów z AML wynosiła 43,2% (w tym IFD potwierdzone + prawdopodobne 12,2%), a po allo-HSCT 30,6%, (w tym IFD potwierdzone + prawdopodobne 15,5%) (1).

Ministerstwo Zdrowia wprowadziło program profilaktyki IFD dla dzieci refundowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) z zastosowaniem pozakonazolu w trakcie chemioterapii AML, ostrej białaczki limfoblastycznej wysokiego ryzyka i we wznowie ostrej białaczki limfoblastycznej, zespołów mielodysplastycznych, w chorobie przeszczep-przeciwko-gospodarzowi po HSCT, przewlekłej chorobie ziarniniakowej (1.05.2014) oraz we wtórnej profilaktyce po HSCT (1.09.2014) (2, 3). W późniejszym okresie wprowadzono również refundację worykonazolu, stosowanego zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

CEL PRACY

Celem pracy była ocena wyników profilaktyki przeciwgrzybiczej pozakonazolem w 3 ośrodkach onkologii dziecięcej i 2 dziecięcych ośrodkach przeszczepiania komórek krwiotwórczych w okresie pierwszego roku dostępności pozakonazolu w ramach refundacji NFZ.

MATERIAŁ I METODY

Retrospektywnej analizie poddano dane wszystkich pacjentów, którzy rozpoczęli profilaktykę pozakonazolem w okresie od 1 maja 2014 do 30 kwietnia 2015 roku. Do badania włączono 73 pacjentów po allo-HSCT,

w tym 14 po MSD-HSCT (ang. *matched sibling donor*, zgodny dawca rodzinny), 52 po MUD-HSCT (ang. *matched unrelated donor*, zgodny dawca niespokrewniony), 7 po Haplo-HSCT (ang. *haploidentical*, dawca haploidentyczny) oraz 20 dzieci leczonych z powodu AML. IFD diagnozowano i raportowano w ośrodkach, a dane weryfikowano i analizowano centralnie. Rozpoznanie IFD oparto o kryteria EORTC/MSG jako: potwierdzone (ang. *proven*), prawdopodobne (ang. *probable*) lub możliwe (ang. *possible*) (4). Pozakonazol podawano doustnie, stosując dawkowanie według schematu Welzen i wsp. (5).

Analiza statystyczna

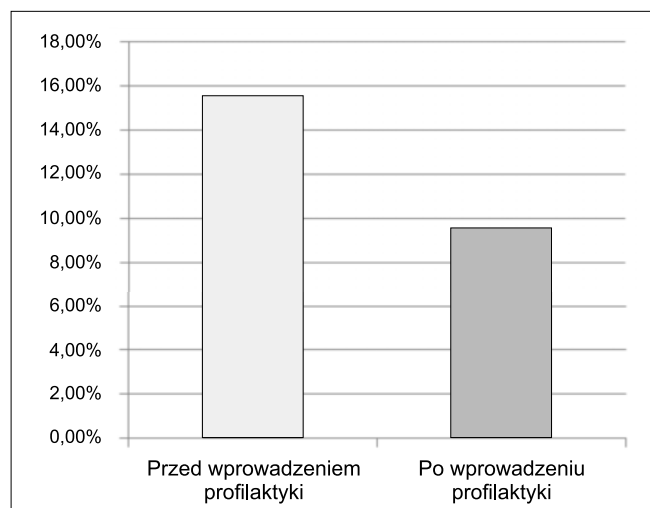
Częstość zakażeń porównano z grupą historyczną (1) testem χ^2 , wyznaczając iloraz szans (ang. *odds ratio* – OR) z 95% przedziałem ufności (95%CI, ang. *confidence interval*).

WYNIKI

Wiek pacjentów z AML, u których stosowano pozakonazol w profilaktyce IFD, wynosił od 4 miesięcy do 17,7 roku (w tym 10 dzieci w wieku poniżej 12. r.ż.), natomiast pacjentów po HSCT – 5 miesięcy do 20 lat (w tym 46 dzieci w wieku poniżej 12. r.ż.). U pacjentów z AML mediana czasu stosowania pozakonazolu wyniosła 131 dni (od 13 do 405 dni; łącznie 2368 osobodni), natomiast u pacjentów po HSCT 105 dni (od 5 do 585 dni; łącznie 11 005 dni). U 5 (25%) pacjentów z AML i 23 (31,5%) pacjentów po HSCT pozakonazol zastosowano jako profilaktykę wtórną.

U pacjentów po HSCT rozpoznano 7 (9,5%) zakażeń przełamujących, tj. jedno zakażenie przełamujące na 1572 osobodni profilaktyki. Postawiono 3 (4,1%) rozpoznania pewne (dwukrotnie *Geotrichum capitum*, jednokrotnie *Aspergillus fumigatus*) oraz 4 (5,4%) prawdopodobne. Wśród pacjentów z AML stwierdzono 4 (20%) zakażenia przełamujące, tj. jedno zakażenie przełamujące na 587 osobodni, w tym jedno (5%) rozpoznanie pewne (*Aspergillus flavus*) i 3 (15%) prawdopodobne.

W porównaniu z grupą historyczną, pozakonazol stosowany w profilaktyce u pacjentów po HSCT zmniejszył częstość postaci potwierdzonych lub prawdopodobnych IFD z 15,5 do 9,5% (OR = 0,6; p = 0,2) (ryc. 1). W przypadku AML, pomimo rozpoznania tylko jednego przypadku potwierdzonej IFD, takiej zależności nie można stwierdzić, co wynika z ograniczonej liczby pacjentów analizowanych w bieżącym badaniu.



Ryc. 1. Częstość występowania potwierdzonych i prawdopodobnych postaci IFD u pacjentów po HSCT po wprowadzeniu profilaktyki pozakonazolem w stosunku z grupą historyczną, nieobjętą profilaktyką (p = 0,2)

Działania niepożądane związane z pozakonazolem obserwowano zaledwie u 3 (4,1%) pacjentów po HSCT. Były to wymioty (u jednego pacjenta), nudności, złe samopoczucie (u jednego pacjenta) oraz biegunka (również u jednego pacjenta). U pacjentów z AML nie obserwowano działań niepożądanych pozakonazolu. IFD była przyczyną zgonu 1 (5%) pacjenta z AML i 1 (1,4%) pacjenta po HSCT.

DYSKUSJA

Inwazyjne zakażenia grzybicze są jednym z najważniejszych powikłań infekcyjnych u pacjentów poddawanych chemioterapii lub przeszczepieniu komórek krwiotwórczych i poza nawrotami choroby nowotworowej stanowią jedną z głównych przyczyn wpływających na śmiertelność w tych grupach pacjentów, zwłaszcza podczas przedłużających się okresów neutropenii. Najczęściej IFD występuje u pacjentów leczonych z powodu AML oraz poddawanych HSCT, co podkreślają zarówno międzynarodowe grupy badawcze (6), jak i badania polskie (1). Wprowadzenie profilaktyki IFD u tych pacjentów z zastosowaniem przeciwgrzybiczych leków z grupy azoli pozwoliło na znaczną redukcję incydentów IFD. W roku 2007 do profilaktyki przeciwgrzybiczej wprowadzono pozakonazol (7, 8), który charakteryzuje się bardzo szerokim spektrum aktywności przeciwgrzybiczej oraz bardzo dobrą tolerancją przez pacjentów i niewielkim odsetkiem działań niepożądanych. Zalety tego leku spowodowały zaliczenie go

do podstawowych leków w profilaktyce IFD przez grupy robocze ECIL opracowujące rekomendacje postępowania (6, 9). Stosowanie leków przeciwgrzybiczych w profilaktyce IFD u pacjentów z AML i po HSCT stało się międzynarodowym standardem postępowania.

Pomimo ograniczeń finansowych, Minister Zdrowia podjął decyzję o wprowadzeniu w 2014 roku programu refundacji profilaktyki IFD przy pomocy pozakonazolu u dzieci z AML, po HSCT, z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą chorobą ziarniniakową oraz oporną lub nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną (2, 3).

Przeprowadzona analiza podsumowuje efekty stosowania tego programu w trzech ośrodkach hematologii dziecięcej oraz w dwóch pediatrycznych ośrodkach HSCT. Analizą objęto stosunkowo dużą grupę pacjentów po HSCT, natomiast liczba pacjentów z AML niepoddawanych transplantacji była niewielka, co wynika z względnej rzadkości tej postaci białaczki u dzieci. Zgodnie z oczekiwaniami, częstość występowania IFD na poziomie rozpoznania potwierdzonym lub prawdopodobnym u pacjentów po HSCT obniżyła się w stosunku do grupy porównawczej, którą stanowili pacjenci poddawani przeszczepieniu w latach 2012-2013 (1). Względny spadek częstości zakażeń u pacjentów po HSCT wyniósł prawie 39% w stosunku do pacjentów leczonych w okresie dwóch lat poprzedzających wprowadzenie programu standardowej profilaktyki zakażeń IFD.

Należy mieć na uwadze dane, że prawdopodobnie nie ma możliwości, aby profilaktyka przeciwgrzybicza była skuteczna w 100% u pacjentów z ostrymi białaczkami lub poddawanych HSCT. Wynika to z faktu bardzo złożonych czynników ryzyka rozwoju IFD, zależnych od: pacjenta, rodzaju choroby, rodzaju terapii, czynników wpływających na stan immunosupresji, inwazyjności stosowanej terapii podstawowej powodującej uszkodzenie ciągłości błon śluzowych i skóry (10-13). Dodatkowo, w ostatnich latach coraz bardziej podkreśla się znaczenie ekspresji genów predysponujących do rozwoju IFD, stwierdzanej u części pacjentów (11). W niedawno opublikowanych wynikach analizy skuteczności postępowania profilaktycznego z zastosowaniem profilaktyki pozakonazolem u pacjentów z AML w Niemczech wykazano, że pomimo profilaktyki IFD i tak u 28% pacjentów konieczne było stosowanie dodatkowej terapii przeciwgrzybiczej (14). Nie miało to jednak wpływu na ostateczne wyniki terapii przeciwgrzybiczej w stosunku do porównywanych innych sposobów profilaktyki IFD. Podobne wyniki skuteczności profilaktyki pozakonazolem uzyskano w innych analizach, w których wystąpiła konieczność zastosowania empirycznej terapii przeciwgrzybiczej u 32-33% pacjentów (15, 16).

Ze względu na retrospektywny charakter tej analizy, wyniki należy traktować ostrożnie zarówno w kwestii dobrej skuteczności profilaktyki, jak i dobrej tolerancji stosowanego leku. Niemniej jednak analiza ta pokazuje, że wprowadzenie programu profilaktyki zakażeń

grzybiczych u dzieci z AML i po HSCT stało się bardzo ważnym elementem postępu w zakresie leczenia wspomagającego w hematologii i transplantologii. Konieczne jest kontynuowanie tego programu, a także jednoczesna intensyfikacja wszelkich działań profilaktycznych w zakresie ochrony pacjentów w immunosupresji przed drobnoustrojami (tzw. *antimicrobial stewardship*), a zwłaszcza profilaktyki środowiskowej.

WNIOSKI

Dane z pierwszego roku stosowania pozakonazolu dostępnego w refundacji aptecznej u pacjentów po HSCT są zachęcające, zwłaszcza z uwagi na wysoki profil bezpieczeństwa leku, również u pacjentów w wieku poniżej 12 lat. Jedyne u 2 pacjentów, u których zastosowano pozakonazol w profilaktyce, IFD była przyczyną zgonu. Dane pacjentów z AML z uwagi na małą grupę pacjentów są trudne do interpretacji.

PIŚMIENNICTWO

1. Styczynski J, Czyżewski K, Wysocki M et al.: Increased risk of infections and infection-related mortality in children undergoing haematopoietic stem cell transplantation compared to conventional anticancer therapy: A multicentre nationwide study. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 179.e171-179.e110.
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz. Urz. Min. Zdrow.* 14.53.
3. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz. Urz. Min. Zdrow.* 14.64.
4. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP 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. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813-1821.
5. Welzen ME, Bruggemann RJ, Van Den Berg JM et al.: A twice daily posaconazole dosing algorithm for children with chronic granulomatous disease. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 794-797.
6. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S et al.: Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol* 2014; 15: e327-340.
7. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ et al.: Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356: 348-359.
8. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH et al.: Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 335-347.
9. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R et al.: European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: Summary of the ECIL-3 2009 update. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 709-718.
10. Kontoyannis DP, Bodey GP: Invasive aspergillosis in 2002: An update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 161-172.
11. Bochud PY, Chien JW, Marr KA et al.: Toll-like receptor 4 polymorphisms and aspergillosis in stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2008; 359: 1766-1777.
12. Arendrup MC: Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16: 445-452.
13. Mikulska M, Raiola AM, Bruno B et al.: Risk factors for invasive aspergillosis and related mortality in recipients of allogeneic sct from alternative donors: An analysis of 306 patients. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44: 361-370.
14. Hahn-Ast C, Felder L, Mayer K et al.: Outcome of empirical or targeted antifungal therapy after antifungal prophylaxis in febrile neutropenia. *Ann Hematol* 2016; 95: 1001-1009.
15. Girmenia C, Frustaci AM, Gentile G et al.: Posaconazole prophylaxis during front-line chemotherapy of acute myeloid leukemia: A single-center, real-life experience. *Haematologica* 2012; 97: 560-567.
16. Egerer G, Geist MJ: Posaconazole prophylaxis in patients with acute myelogenous leukaemia-results from an observational study. *Mycoses* 2011; 54 (suppl. 1): 7-11.

otrzymano/received: 06.07.2016
zaakceptowano/accepted: 27.07.2016