A BUSZULFÁN TERÁPIÁS GYÓGYSZERSZINT MONITOROZÁSÁNAK BEVEZETÉSE ÉS HATÁSAI A GYERMEKONKO-HEMATOLÓGIAI OSZTÁLYUNKON

Papp Júlia, Kovács Zsuzsanna

Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Intézeti Gyógyszertár

Bevezetés:

A buszulfán egy bifunkcionális alkilezőszer, amely a vérképző őssejt transzplantációt (HPCT) megelőző myeloablatív kondícionáló kezelés részeként kerül alkalmazásra más kemoterápiás gyógyszerekkel kombinálva. A buszulfán szűk terápiás tartománnyal rendelkezik, számos vizsgálat támasztja alá, hogy aluldozírozása növeli a graft kilökődésének és a relapszusok kockázatának esélyét, míg a magasabb expozíció hozzájárul a buszulfán toxicitásához. A buszulfán metabolizmusában szerepet játszó enzimek egyénenként nagy diverzitást mutatnak, amelyek szintén hozzájárulnak a betegek gyógyszer szintjeinek változatosságához.
Intézményünkben 2021-ben került bevezetésre a buszulfán gyógyszerszintjének mérésével korrigált kondícionáló kezelések.

Célkitűzés:

Kutatásunk célja a farmakokinetikai számításokkal korrigált dozírozásban részesült betegek toxicitási adatainak vizsgálata és összehasonlítása a testtömeg-kilogramm alapján dozírozott betegek csoportjával.

Módszerek:

A vizsgálatba azon 18 év alatti betegeket vontuk be, akik 2019 január és 2022 június közötti időszakban buszulfán terápiában részesültek. Az adatokat intézményünk medikai rendszerében rögzített betegdokumentációk és a CATO-ban elrendelt terápiák szolgáltatták, az adatok áttekintését különböző szempontrendszerek alapján végeztük (mucositis súlyossága, vírus reaktivációja, allogén transzplantáció esetén GVHD előfordulása a 100. napon).

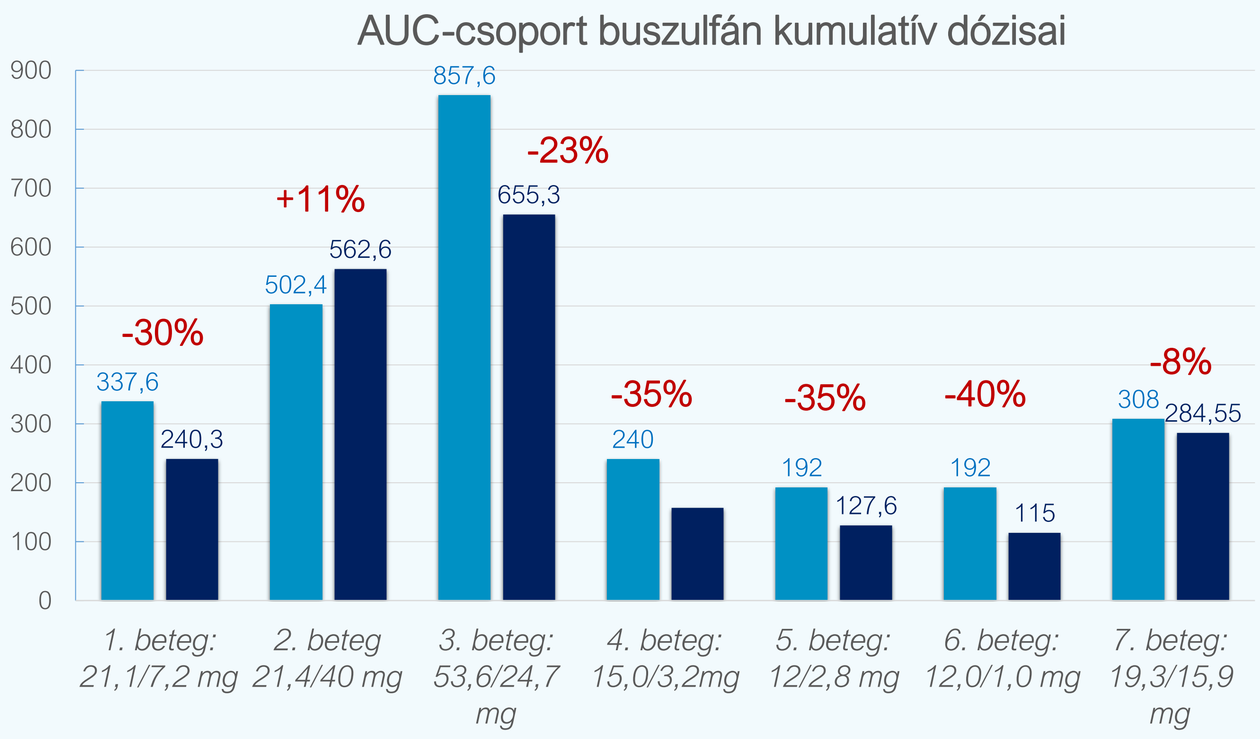
Eredmények I.- Betegbevonás

A vizsgálatunkba **15 beteget** vontunk be, **8 beteg** testtömeg-kilogramm alapú dózírozásban (standard-csoport) és **7 beteg** a kezdeti testtömeg-kilogramm alapú AUC-mérést követő, módosított buszulfán dózisban részesültek.

	Standard-csoport (2019-2020)	TDM alapú dozírozás (2021-2022)
Allogén transzplantáció	4	3
Autológ transzplantáció	4	4
Összesen	8	7

Eredmények II.- Dóziskorrekció

Az AUC-csoportban, a testtömeg-kilogramm alapján alkalmazott tesztdózisuk beadása után a 10. dózis már a farmakokinetikai mérésekkel korrigált adagot jelenti ezen csoportnál.



Az AUC-csoportban **6 beteg** esetén végeztek dózisredukciót amely következtében a kumulatív dózisok átlagosan **28,5%-kal** lettek kevesebbek, mintha testtömeg-kilogramm alapján történt volna a dózis-meghatározása.

Eredmények III.- Transzplantációs szövődmények

A vizsgálatba bevont 15 beteg esetén a dekontamináló kezelés részeként flukonazol, amoxicillin/klavulánsav és ciprofloxacin hatóanyagok kerültek alkalmazásra. Az allogén őssejt-transzplantációban részesülő betegek pedig GVHD profilaxisaként ciklosporint vagy ciklosporin/methotrexát gyógyszerkombinációt alkalmaztak.

A transzplantációt követő kórházban töltött napok száma a standard csoport esetén átlagosan 51 nap volt (±22) míg az AUC-csoportban az átlag csupán 31 nap (±6).

VOD-megjelenése nem került leírásra egyik csoportnál sem. A standard dózisú csoport esetén 1 esetben írtak le akut GVHD grade II-t, míg krónikus GVHD megjelenését +100. nap után 2 betegnél figyeltek meg (pulmonális érintettség).
Az AUC-csoportban akut GVHD-ról nem számoltak be, krónikus GVHD (pulmonális érintettség) 1 esetben fordult elő.

A transzplantációt követő időszakban a mucositis megjelenése a 2 csoportban az alábbiak szerint alakult:

	Standard-csoport	TDM alapú dozírozás
Grade I. orális mucositis	3	3
Grade II. orális mucositis	1	1
Grade III. orális mucositis	4	3

Grade I. és grade II. orális mucositis esetében a betegek kiegészítő parenterális táplálásra szorultak és minor analgetikumok alkalmazása vált szükségessége. Grade III. orális mucositis kialakulásakor minden beteg teljes parenterális táplálásra szorult, kábító fájdalomcsillapítók alkalmazása vált szükségessé.

Transzplantációs szövődmények közül kiemelendő, hogy a standard-csoportban bizonyított vírusreaktivációk miatt 2 betegnél alkalmaztak antivirális kezelést (ganciklovir/foscarnet, cidofovir) és szintén 2 beteg esetén BK-vírus okozta cystitis megjelenéséről számoltak be. Vírusreaktiváció miatti antivirális kezelést nem kellett alkalmazni az AUC-csoportba szereplő betegek esetén.

Következtetés:

Összességében elmondható, hogy a nemzetközi vizsgálatokkal összhangban az eredményeink is alátámasztják, hogy a buszulfán gyógyszerszint-monitorozásának bevezetésével jelentősen csökkent a feleslegesen adott buszulfán-mennyisége. Bár a vizsgálat kevés beteg bevonásával készült, de az adatok értékelése után elmondható, hogy az AUC-csoportba tartozó betegek esetén a transzplantációt követő kórházi napok száma alacsonyabb, a transzplantációs szövődmények kevésbé súlyosak, az ehhez kapcsolódó egészségügyi kiadások csökkentek.
Jövőbeli terveink között szerepel a vizsgálat kiterjesztése további betegek bevonásával, túlélési adatok számításával.

Irodalomjegyzék:
Kállay K, Csomor J, Ádám E, Bödör C, Kassa C, Simon R, Kovács G, Péter G, Ottóffy G, Bartyik K, Kiss C, Masát P, Réti M, Tóth B, Kriván G. (2018) [Change in paradigm in the treatment of pediatric acquired bone marrow failure syndromes in Hungary]. Orv Hetil, 159: 1710-1719.
Long-Boyle JR, Savic R, Yan S, Bartelink I, Musick L, French D, Law J, Horn B, Cowan MJ, Dvorak CC. (2015) Population pharmacokinetics of busulfan in pediatric and young adult patients undergoing hematopoietic cell transplant: a model-based dosing algorithm for personalized therapy and implementation into routine clinical use. Ther Drug Monit, 37: 236-245