

Terapia ruksolitynibem twardzinowej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi

Ruxolitinib therapy in sclerodermatous graft-versus-host disease

Alicja Sadowska-Klasa

Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji:

Alicja Sadowska-Klasa
Klinika Hematologii
i Transplantologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Smoluchowskiego 17
80-214 Gdańsk
e-mail: a.sadowska@gumed.edu.pl

Hematologia — Edukacja
2023, tom 3, supl. A, A7–A10
Copyright © 2023 Via Medica
ISSN 2720–2240
e-ISSN 2720–4944

STRESZCZENIE

Leczenie twardzinowej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (Scl-GvHD) stanowi wielkie wyzwanie kliniczne, a dotychczasowe terapie nie zapewniają wysokiego odsetka dobrych odpowiedzi. Ciężka GvHD prowadzi do znacznego kalectwa i obniżenia jakości życia, a długotrwała immunosupresja zwiększa ryzyko powikłań, głównie infekcyjnych, co przekłada się na większą śmiertelność w tej grupie chorych. W pracy zaprezentowano opis przypadku pacjenta z Scl-GvHD skutecznie leczonego ruksolitynibem.

Słowa kluczowe: twardzinowa cGvHD, ruksolitynib, leczenie

ABSTRACT

Sclerodermatous graft-versus-host disease (Scl-GvHD) is a challenging complication following allogeneic hematopoietic cell transplantation, with only a limited number of therapies capable of achieving a sufficient response. Severe GvHD leads to significant disability and decreases the quality of life, additionally, due to prolonged immunosuppression, it increases the risk of infectious complications which implies higher mortality in this group. The report presents a case of a patient with Scl-GvHD treated with ruxolitinib.

Key words: sclerodermatous cGvHD, ruxolitinib, treatment

WPROWADZENIE

Przewlekła postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGvHD, *chronic graft versus host disease*) jest jednym z głównych czynników wpływających na obniżenie jakości życia po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (allo-HCT, *allogeneic hematopoietic cell transplantation*), jak również determinującym zwiększoną śmiertelność w tej grupie chorych. Zgodnie z obecnymi zaleceniami glikokortykosteroidy (GKS) nadal stanowią pierwszą linię leczenia u chorych z nowo rozpoznaną cGvHD [1]. W przypadku braku odpowiedzi na zastosowaną terapię inhibitorami kalcyneuryny i GKS wybór dalszego leczenia zależy od manifestacji klinicznej, preferencji lekarza oraz dostępności do nowych terapii.

Szczególnym wyzwaniem są pacjenci z rozpoznaniem twardzinowej postaci (Scl-cGvHD, *sclerodermatous chronic graft-versus-host disease*), która w swej zaawansowanej

postaci prowadzi do znacznego kalectwa, ograniczenia samodzielności w codziennym funkcjonowaniu, przewlekłego bólu wskutek tworzenia się przewlekłych nieogajających się ran. Chorzy ci wymagają długotrwałej wielolekowej immunosupresji, co przekłada się na zwiększenie częstości powikłań infekcyjnych, a w perspektywie późnych powikłań — także rozwoju wtórnych nowotworów [2, 3].

W ostatnich latach wprowadzono nowe leki skuteczne w leczeniu cGvHD, tj. ruksolitynib, ibrutynib czy belumosudil [4]. Obecnie w Polsce ruksolitynib jest zarejestrowany do leczenia zarówno ostrej jak i przewlekłej postaci GvHD u pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na terapię steroidami bądź innymi rodzajami leczenia układowego.

Poniżej przedstawiono opis przypadku klinicznego pacjenta z ciężką manifestacją Scl-cGvHD, u którego zastosowano terapię ruksolitynibem.

OPIS PRZYPADKU

U 57-letniego pacjenta 5 lat temu zdiagnozowano chłoniaka z komórek płaszczka (MCL, *mantle cell lymphoma*). Ze względu na wyjściowe zajęcie szpiku oraz pierwotnie oporną chorobę, mimo stosowania kolejnych linii leczenia, został on zakwalifikowany do ratunkowej transplantacji komórek krwiotwórczych od w pełni zgodnego dawcy rodzinnego. Transplantację przeprowadzono w aktywnej chorobie po zastosowaniu chemioterapii kondycjonującej z wykorzystaniem thiotepy, karmustyny i fludarabiny (thiotepa 4 × 340 mg, BCNU [karmustyna] 525 mg dożylnie, fludarabina 5 × 53 mg). Z powodu nieosiągnięcia remisji i obecności przetrwałej choroby zasadniczej po transplantacji odstawiono leczenie immunosupresyjne wcześniej niż 100 dni po allo-HCT oraz rozpoczęto leczenie chłoniaka ibrutynibem i prednizonem. W trakcie terapii ibrutynibem, 4 miesiące po allo-HCT, obserwowano stopniowe pojawienie się cech łagodnej postaci cGVHD z zajęciem śluzówek oraz skóry. Podawanie leku kontynuowano przez 6 miesięcy po zakończeniu immunosupresji, jednak terapii tej towarzyszyła znaczna toksyczność hematologiczna. Niestety, 2 miesiące po odstawieniu ibrutynibu obserwowano progresję cGVHD — nasilenie zmian skórnych, ograniczenie ruchomości stawów, bóle mięśniowe, pojawienie się cech zespołu suchego oka, a w badaniach laboratoryjnych nasilenie małopłytkowości i wzrost eozynofilii. W kontrolnym badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej sprzężonej z tomografią komputerową (PET-CT, *positron emission tomography-computed tomography*) oraz badaniu szpiku pierwszy raz od transplantacji potwierdzono remisję choroby zasadniczej.

Ze względu na progresję cGVHD włączono prednizon w dawce 1 mg/kg m.c., obserwując jednak dalszą progresję w kierunku twardziny, obejmującej ponad 50% powierzchni ciała. Powrócono do inhibitorów kalcyneuryny oraz dołączono metotreksat (MTX, *methotrexate*) w dawce 15 mg/raz/tydz. Mimo eskalacji leczenia immunosupresyjnego nie obserwowano poprawy; pacjent podawał znaczne osłabienie i pogorszenie samopoczucia, ograniczenie sprawności ruchowej i obniżenie nastroju. Cyklosporynę A (CsA) zmieniono na sirolimus, rozpoczęto zabiegi fotoferezy pozaustrojowej, uzyskując w kolejnych kilku miesiącach niewielką poprawę stanu ogólnego, a następnie stabilizację ciężkiej postaci cGVHD 1,5 roku po transplantacji (skóra *score* 3, oko *score* 1, stawy/mięśnie *score* 2, śluzówki *score* 1, obecny zespół złego wchłaniania, niedożywienie, małopłytkowość, objawy ogólne). Z powodu powikłań infekcyjnych okresowo przerywano podawanie MTX, przy każdej próbie zmniejszenia dawki GKS obserwowano zaostrzenie cGVHD, zmniejszenie liczby płytek krwi (PLT, *platelets*), znaczne pogorszenie samopoczucia, dodatkowo po redukcji dawki prednizonu pojawiły się niewielkie owrzodzenia na kończynach dolnych.

Wskutek długotrwałej steroidoterapii doszło do licznych złamań kompresyjnych kręgosłupa z ograniczeniem ruchomości klatki piersiowej i pacjent wymagał przewle-

klej terapii przeciwbólowej opioidami. W trakcie leczenia stwierdzono u niego infekcję koronawirusem zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) w styczniu 2021 roku. Zważywszy na okres pandemii, chory nie stawiał się na zaplanowane wizyty kontrolne i kontaktował się wyłącznie telefonicznie. Po przebyciu infekcji SARS-CoV-2 nastąpiło gwałtowne zaostrzenie cGVHD, progresja zmian twardzinowych oraz pojawiły się nowe bardzo głębokie ogniska owrzodzeń na kończynach dolnych (ryc. 1). Mimo obecności starych, mocno zwłókniałych zmian zdecydowano o włączeniu terapii ruksolitynibem, którą rozpoczęto w maju 2021 roku w dawce 2 razy 5 mg (dawka zmniejszona w związku z profilaktyką przeciwgrzybiczą posakonazolem). Po 2 miesiącach terapii pacjent zgłaszał poprawę samopoczucia, większą energię i apetyt — obserwowano zwiększenie masy ciała, a w badaniach laboratoryjnych wzrost liczby PLT. Rozpoczęto redukcję dawki GKS, następnie zmniejszono dawki sirolimusu. W trakcie leczenia ruksolitynibem nie obserwowano istotnych powikłań infekcyjnych ani reaktywacji wirusów. Obecnie, tj. 1,5 roku od włączenia ruksolitynibu, prednizon jest odstawiony, dawka sirolimusu zmniejszona o 50%, a dawka MTX zredukowana do 10 mg/tydz. Pacjent pozostaje w dobrym stanie ogólnym, w remisji choroby zasadniczej, ze znaczną poprawą samopoczucia; nastąpiła regresja zmian twardzinowych (cGVHD skóra < 30% powierzchni ciała, oko *score* 0, stawy *score* 1, śluzówki *score* 0, poziom płytek w normie, poprawa masy ciała), a owrzodzenia się goją (ryc. 2). Obecnie pacjent nie wymaga leczenia przeciwbólowego oraz intensywnie się rehabilituje. W najbliższym czasie jest planowane dalsze ograniczenie leczenia immunosupresyjnego (*patrz także* ryc. 3).

DYSKUSJA

Manifestacja twardzinopodobna jest jedną z najcięższych postaci cGVHD, obejmującą poza skórą również tkankę podskórną, powięzie i stawy. Często towarzyszą jej zmiany włókniste płuc, prowadzące do niewydolności oddechowej, czy też zmiany w obrębie przewodu pokarmowego, przyczyniające się do zespołu złego wchłaniania i wyniszczenia. W zaawansowanej formie choroba ta prowadzi do ciężkiego kalectwa i znacznego obniżenia jakości życia. Leczenie Scl-cGVHD pozostaje wielkim wyzwaniem mimo dostępu do nowych terapii; postać ta jest często oporna na leczenie, uniemożliwiając odstawienie GKS [4–6].

Upośledzenie perfuzji krwi w zwłókniałej tkance przyczynia się do tworzenia przewlekłych owrzodzeń, które z kolei zwiększają ryzyko powikłań infekcyjnych. Proces gojenia jest wielomiesięczny i wymaga wielospecjalistycznej opieki — nie tylko hematologicznej czy dermatologicznej, a czasem również chirurgicznej. U opisywanego pacjenta doszło do pojawienia się głębokich owrzodzeń mimo stosowania 3-lekowej immunosupresji oraz zabiegów fotoferezy pozaustrojowej. Pomimo utrwalonych zmian włóknistych



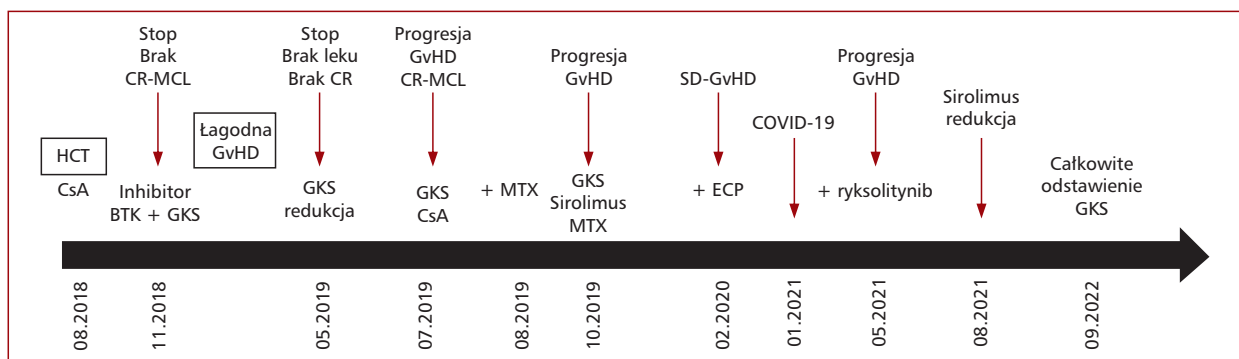
Rycina 1A, B. Owrzodzenia na kończynach dolnych przed włączeniem ruksolitynibu



Rycina 2. Gojące się owrzodzenia na kończynach dolnych pacjenta rok (A) i półtora roku (B) po włączeniu ruksolitynibu

zdecydowano o dołączeniu ruksolitynibu, uzyskując pełne wygojenie się ran w ciągu 1,5 roku od zastosowania nowej terapii, a równocześnie uzyskano możliwość ograniczenia immunosupresji i całkowitego odstawienia GKS.

Ruksolitynib cechuje się udowodnioną skutecznością w leczeniu steroidozależnej, nawrotowej postaci cGvHD [7]. W badaniach przedklinicznych wykazano istotną rolę szlaków JAK1-JAK2 w generowaniu stanu zapalnego



Rycina 3. Oś czasu przedstawiająca kolejne etapy leczenia przewlekłej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) u opisywanego pacjenta; HCT (*allogeneic hematopoietic cell transplantation*); CsA — cyklosporyna A; CR (*complete remission*) — całkowita remisja; MCL (*mantle cell lymphoma*) — chłoniak z komórek płaszczki; BTK (*Bruton tyrosine kinase*) — kinaza tyrozynowa Brutona; GKS — glikokortykosteroidy; MTX (*methotrexate*) — metotretksat; SD-GvHD (*steroid-dependent GvHD*) — steroidozależna GvHD; ECP (*extracorporeal photopheresis*) — fotofereza pozaustrojowa; COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) — choroba koronawirusowa 2019

i uszkodzeniu tkanek towarzyszącemu GvHD. Hamując produkcję cytokin zapalnych, ruxsolitynib działa również antyfibrotycznie, zmniejszając tworzenie tkanki włóknistej, a u części pacjentów, jak w prezentowanym przypadku, może doprowadzić do regresji utrwalonych, wydawałoby się, zmian.

Informacje dodatkowe

Konflikt interesów: Autorka deklaruje brak konfliktu interesów.

Finansowanie: Brak.

PIŚMIENICTWO

1. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol.* 2020; 7(2): e157–e167, doi: 10.1016/S2352-3026(19)30256-X, indexed in PubMed: 32004485.
2. Hamilton BK, Storer BE, Wood WA, et al. Disability related to chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020; 26(4): 772–777, doi: 10.1016/j.bbmt.2019.10.019, indexed in PubMed: 31669175.
3. Csanadi M, Agh T, Tordai A, et al. A systematic literature review of incidence, mortality, and relapse of patients diagnosed with chronic graft versus host disease. *Expert Rev Hematol.* 2019; 12(5): 311–323, doi: 10.1080/17474086.2019.1605288, indexed in PubMed: 30955381.
4. Martini DJ, Chen YB, DeFilipp Z. Recent FDA approvals in the treatment of graft-versus-host disease. *Oncologist.* 2022; 27(8): 685–693, doi: 10.1093/oncolo/oyac076, indexed in PubMed: 35443042.
5. van der Wagen L, Te Boome L, Schiffler M, et al. Prospective evaluation of sequential treatment of sclerotic chronic graft versus host disease with rituximab and nilotinib. *Bone Marrow Transplant.* 2018; 53(10): 1255–1262, doi: 10.1038/s41409-018-0158-9, indexed in PubMed: 29549292.
6. Choi JY, Kim H, Baek HJo, et al. Open-label, multicenter phase II study of combination therapy of imatinib mesylate and mycophenolate mofetil in pediatric patients with steroid-refractory sclerotic/fibrotic type chronic graft-versus-host disease. *Transplant Cell Ther.* 2021; 27(11): 925.e1–925.e7, doi: 10.1016/j.jtct.2021.07.019, indexed in PubMed: 34314892.
7. Zeiser R, Polverelli N, Ram R, et al. REACH3 Investigators. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2021; 385(3): 228–238, doi: 10.1056/NEJMoa2033122, indexed in PubMed: 34260836.