

# Ruksolitynib w leczeniu steroidozależnej przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi

Ruxolitinib in the treatment of steroid-dependent chronic graft-versus-host disease

Agnieszka Szeremet

Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

## Adres do korespondencji:

Agnieszka Szeremet  
Klinika Hematologii,  
Nowotworów Krwi i Transplantacji  
Szpiku  
Uniwersytet Medyczny  
im. Piastów Śląskich  
we Wrocławiu  
ul. Wybrzeże Pasteura 45  
50-367 Wrocław  
e-mail: agnieszka.szeremet@  
umw.edu.pl

Hematologia — Edukacja  
2023, tom 3, supl. A, A11–A14  
Copyright © 2023 Via Medica  
ISSN 2720–2240  
e-ISSN 2720–4944

## STRESZCZENIE

Mężczyznę w wieku 52 lat, u którego rozpoznano ostrą białaczkę szpikową z inwersją chromosomu 16 i trisomią chromosomu 9 pośredniego ryzyka cytogenetycznego według klasyfikacji 2022 *European LeukemiaNet*, poddano allogenicznemu przeszczepowi komórek macierzystych od dawcy niespokrewnionego w pełni zgodnego w układzie ludzkich antygenów leukocytarnych. W +30. dobie zaobserwowano pierwsze objawy ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGvHD) w 2. stopniu według kryteriów MAGIC. Włączono steroidoterapię w pełnych dawkach, kontynuowano podawanie cyklosporyny. Wobec rozpoznania steroidooporności i nasilenia objawów GvHD prowadzono także leczenie mykofenolanem mofetylu i fotoferezę pozoustrojową (ECP). Mimo intensyfikacji leczenia immunosupresyjnego u pacjenta wystąpiła przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGvHD) w stopniu umiarkowanym według kryteriów *National Institute of Health*. Dołączenie do leczenia ruksolitynibu umożliwiło odstawienie pozostałych leków immunosupresyjnych, w tym zaprzestanie ECP, oraz zmniejszenie dawki steroidów. Terapia ruksolitynibem była dobrze tolerowana. Nie obserwowano wystąpienia istotnych klinicznie powikłań hematologicznych ani niehematologicznych. Po kilkunastu miesiącach leczenia zmiany skórne oraz w zakresie błon śluzowych jamy ustnej całkowicie ustąpiły.

**Słowa kluczowe:** ruksolitynib, inhibitor kinazy JAK1-JAK2, przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi

## ABSTRACT

A 52-year-old man diagnosed with acute myeloid leukaemia with chromosome 16 inversion and chromosome 9 trisomy, intermediate cytogenetic risk at initial diagnosis according to 2022 European LeukemiaNet, underwent allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from a fully human leukocyte antigen-matched unrelated donor. On day +30, the first symptoms of acute graft-versus-host disease (aGvHD) of grade two according to MAGIC criteria were observed. Full-dose steroid therapy was initiated, and cyclosporine was continued. Given the diagnosis of steroid-refractory and the severity of GvHD symptoms, treatment with mycophenolate mofetil and extracorporeal photopheresis (ECP) was also carried out. Despite the intensification of immunosuppressive treatment, the patient developed chronic graft-versus-host disease of moderate grade according to the National Institute of Health criteria. The addition of ruxolitinib to therapy allowed the patient to discontinue the remaining immunosuppressive drugs, including ECP and reduction of steroid dose. Ruxolitinib therapy was well tolerated. No clinically significant haematologic or non-haematologic complications were observed. After several months of treatment, skin and oral mucosal lesions had completely resolved.

**Key words:** ruxolitinib, JAK1-JAK2 kinase inhibitor, chronic graft-versus-host disease

## WPROWADZENIE

Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGvHD, *chronic graft-versus-host-disease*) jest główną przyczyną chorobowości po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogenic hematopoietic stem cells transplantation*). Częstość występowania cGvHD u dorosłych szacuje się na 30–70%, przy czym u około 25% pacjentów jest główną przyczyną śmiertelności niezwiązanej z nawrotem choroby podstawowej. Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi znacząco pogarsza jakość życia po allo-HCT. Znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia GvHD są: niespokrewniony dawca, niezgodność w układzie ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigen*), krew obwodowa jako źródło krwiotwórczych komórek macierzystych, dawczyni kobieta dla biorcy płci męskiej, naświetlanie całego ciała podczas kondycjonowania [1]. Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi występuje jako łagodna, umiarkowana lub ciężka zgodnie z kryteriami konsensusu *National Institutes of Health* (NIH) zaktualizowanego w 2014 roku [2].

Leczeniem pierwszego wyboru jest stosowanie systemowo steroidów. Niestety, u połowy chorych obserwuje się oporność na leki z tej grupy lub steroidozależność. W leczeniu drugiej linii nie ma ustalonego standardu postępowania. Zgodnie z wytycznymi można zastosować leki immunosupresyjne — między innymi: inhibitory kalcyneuryny, mykofenolan mofetylu (MMF), sirolimus — fotoferezę pozoustrajową (ECP, *extracorporeal photopheresis*) lub zaproponować pacjentowi udział w badaniu klinicznym. Terapia drugiej i kolejnych linii wynika przede wszystkim z doświadczenia danego ośrodka. W grudniu 2021 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zarejestrowała między innymi ruksolitynib, ibrutynib oraz belumosudil do leczenia GvHD. Obecnie dwa ostatnie leki nie mają jeszcze rejestracji Europejskiej Agencji Medycznej (EMA, *European Medicines Agency*).

U chorych z przewlekłą GvHD atrakcyjną opcją terapeutyczną jest zastosowanie ruksolitynibu — inhibitora kinaz JAK1 i JAK2. Skuteczność ruksolitynibu wykazano w prospektywnym badaniu klinicznym REACH3 [3]. W Polsce na tę chwilę ruksolitynib nie ma refundacji w tej grupie chorych z GvHD. Poniżej przedstawiono opis przypadku chorego skutecznie leczonego ruksolitynibem.

## OPIS PRZYPADKU

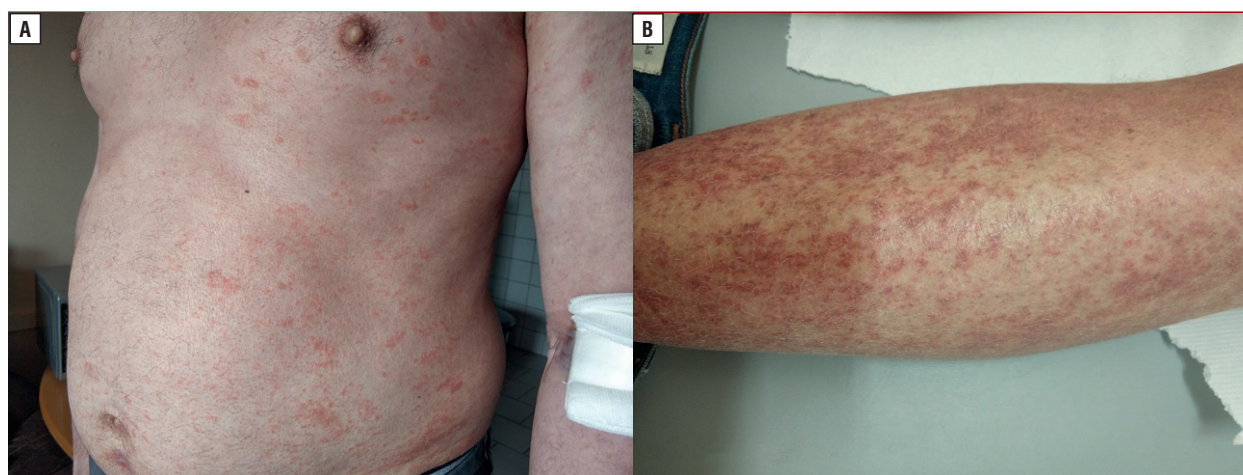
Mężczyzna w wieku 52 lat z ostrą białaczką szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*) z inwersją chromosomu 16 oraz trisomią chromosomu 9, pośredniego ryzyka cytogenetycznego według *European LeukemiaNet* (ELN) rozpoznaną we wrześniu 2020 roku, został zakwalifikowany do procedury allo-HSCT. W leczeniu AML otrzymał indukcyjną DA3+7 (daunorubicyna, cytarabina) oraz dwie konsolidacje cytarabiną, uzyskując całkowitą remisję choroby z dodatnią chorobą resztkową. Na dawkę wybrano młodego mężczyznę w pełni zgodnego w układzie HLA,

z dodatnim statusem serologicznym w klasie IgG CMV, z jednoimiennymi grupami krwi. Po przygotowaniu mieloablacyjnym według schematu FluBu4 (łącznie dawka fludarabiny 150 mg/m<sup>2</sup> oraz busulfanu 12,8 mg/kg m.c.), 6 kwietnia 2021 roku podano krwiotwórcze komórki macierzyste pobrane metodą leukoaferezy (w ilości 3,5 × 10<sup>6</sup> komórek CD34+/kg m.c. oraz 3,1 × 10<sup>8</sup> komórek CD3+/kg m.c.). W leczeniu immunosupresyjnym stosowano tymoglobulinę (5 mg/kg m.c.), metotreksat i cyklosporynę w standardowych dawkach. Rekonstrukcja megakariopoezy wystąpiła w +15. dobie, a granulopoezy w +16. dobie. Okres potransplantacyjny przebiegł bez istotnych powikłań, poza zapaleniem błon śluzowych przewodu pokarmowego w stopniu 2 według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*). Pacjenta wypisano do domu w +21. dobie. Po tygodniu zgłosił się na wizytę kontrolną, stwierdzono wówczas ostrą GvHD w stopniu 2. według kryteriów MAGIC [4]. Do leczenia włączono steroidy systemowo w pełnej dawce oraz miejscowo, stężenie cyklosporyny utrzymywano w przedziale 250–300 ng/ml. Po krótkiej częściowej poprawie klinicznej nastąpiło ponowne nasilenie zmian skórnych, stwierdzono steroidooporność, do terapii włączono MMF, stopniowo redukując steroidy. Wówczas nastąpiły także reaktywacje cytomegalowirusa (CMV, *cytomegalovirus*) oraz wirusa BK (BKV, *BK virus*). U chorego wystąpiła cukrzyca postteroidowa, dobrze kontrolowana za pomocą metforminy. Niedostateczna odpowiedź obserwowana w trakcie kolejnej wizyty skłoniła do rozpoczęcia zabiegów ECP z częstością co 2 tygodnie przez 2 kolejne dni. Znaczne ograniczenie zmian skórnych obserwowano już po 3. cyklu ECP. Równoczesowa próba zmniejszenia dawki steroidów poniżej 20 mg prednizonu/dobę skutkowałą kolejnym nasileniem się zmian skórnych oraz wystąpieniem owrzodzeń w zakresie błon śluzowych jamy ustnej, dlatego utrzymano stosowanie prednizonu w dawce 20 mg/dobę, ponownie włączono MMF oraz kontynuowano leczenie cyklosporyną doustnie oraz miejscowo (płukanie jamy ustnej). Następnie rozpoznano umiarkowaną cGvHD; zmiany skórne przybrały charakter liszaja płaskiego (ryc. 1). W październiku 2021 roku pacjent rozpoczął terapię ruksolitynibem w ramach wczesnego dostępu do leku firmy Novartis. Po włączeniu inhibitora JAK1-JAK2 obserwowano znaczną poprawę w zakresie zmian skórnych (ryc. 2), co umożliwiło odstawienie cyklosporyny, zaprzestanie zabiegów ECP oraz stopniowe zmniejszenie dawki prednizonu. Szczegółowy schemat leczenia immunosupresyjnego GvHD zawiera rycina 3.

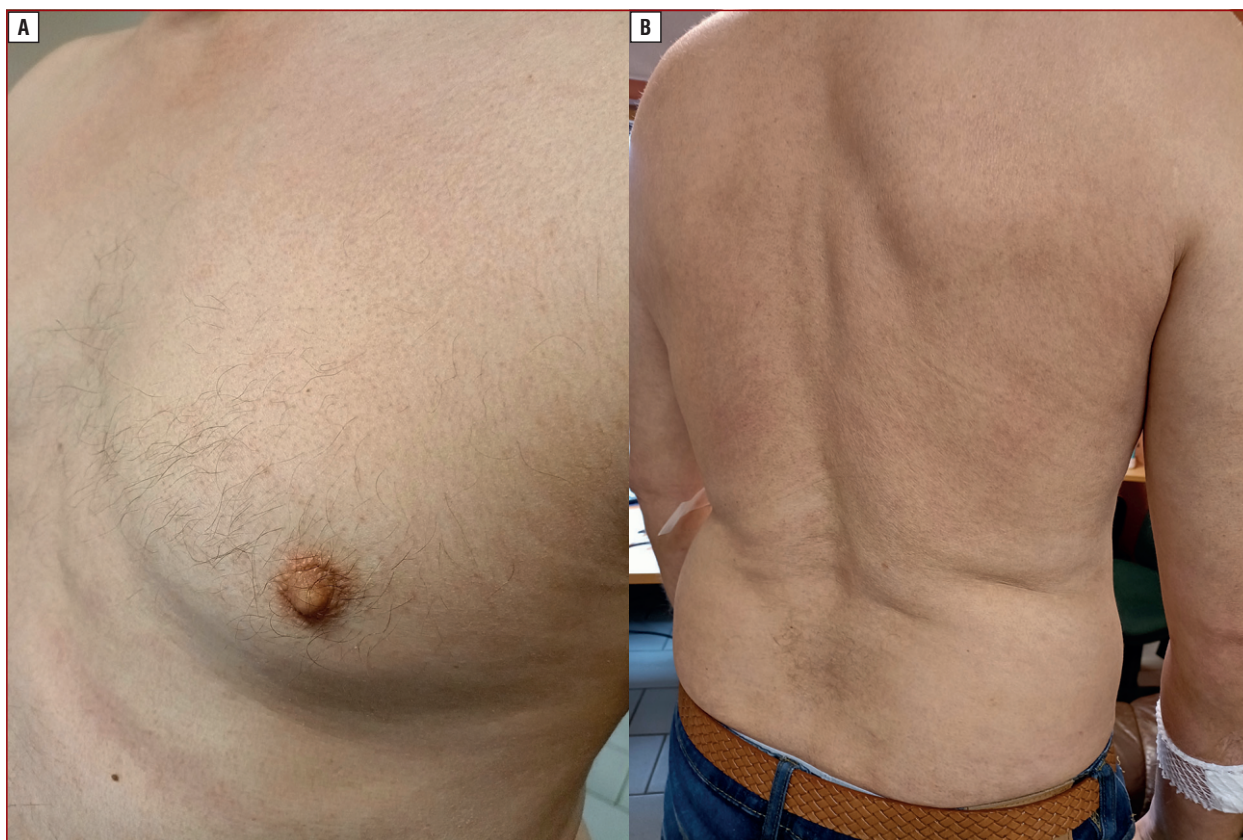
Terapia ruksolitynibem jest dobrze tolerowana; nie obserwowano żadnych istotnych działań niepożądanych. Obecnie utrzymuje się całkowita remisja cGvHD. W kolejnych biopsjach aspiracyjnych utrzymuje się całkowita remisja AML z niewykrywalną chorobą resztkową.

## DYSKUSJA

W przedstawionym opisie przypadku klinicznego ostra postać GvHD (aGvHD) poprzedzała wystąpienie cGvHD.



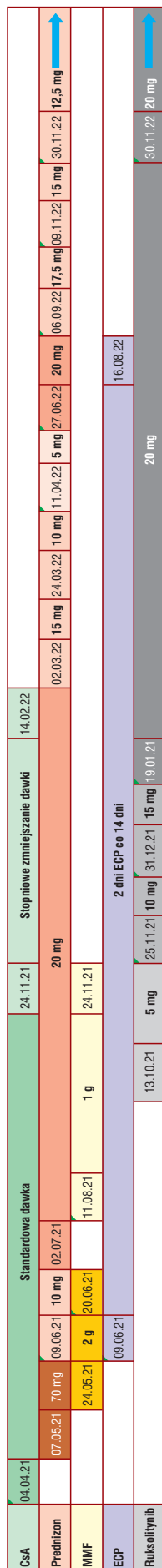
**Rycina 1A, B.** Zmiany skórne na początku leczenia przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi



**Rycina 2A, B.** Obraz skóry podczas terapii ruksolitynibem

To bardzo typowy obraz kliniczny, występujący u około 70% pacjentów [2]. Pozyskanie krwiotwórczych komórek macierzystych z krwi obwodowej jest jednym z czynników ryzyka wystąpienia GvHD [2]. Minimalną liczbę macierzystych komórek krwiotwórczych potrzebną do zapewnienia rekonstrukcji hematopoezy szacuje się na 2 mln komórek/kg m.c. biorcy [1]. W codziennej praktyce wrocławskiego ośrodka transplantacyjnego za minimalną liczbę przyjęto 3 mln komórek/kg m.c. biorcy. Podczas aferezy komórek

macierzystych biorcy uzyskano jednocześnie bardzo wysoką liczbę limfocytów T ( $3,1 \times 10^8$  komórek CD3/kg m.c. biorcy). Z jednej strony z doniesień zjazdowych wynika, że powyższa liczba limfocytów T stanowi duże ryzyko wystąpienia GvHD. Z drugiej strony potęguje korzystne zjawisko, jakim jest przeszczep przeciwko białaczce (GvL, *graft-versus-leukemia*), zwiększając szansę na długotrwałą remisję choroby podstawowej [2]. W opisywanym przypadku klinicznym od czasu wykonania procedury allo-HSCT



**Rycina 3.** Przebieg leczenia immunosupresyjnego; CsA — cyklosporyna A; MMF — mykofenolan mofetylu; ECP (extracorporeal photopheresis) — fotofereza pozostrojowa

utrzymuje się całkowita remisja choroby z ujemną chorobą resztkową oznaczaną immunofenotypowo i molekularnie. Steroidy są podstawowym lekiem w terapii GvHD. Steroidoporność występuje u około połowy chorych; zależy od wyjściowego nasilenia GvHD [1]. Ze względu na wdrożenie dużych, standardowych dawek prednizonu oraz oceniając ryzyko niewydolności kory nadnerczy po odstawieniu steroidów, po stwierdzeniu steroidoporności, leczenie prednizonem ograniczono do 10 mg/dobę. W terapii drugiego rzutu zastosowano MMF. Fotofereza pozostrojowa wydaje się atrakcyjną opcją terapeutyczną — odsetek odpowiedzi na leczenie wynosi 62% [5]. Ruksolitynib włączono do leczenia jako ostatni ze względu na brak możliwości refundacyjnej. Wykazał się największą skutecznością spośród zastosowanych terapii, co koreluje z wynikami badania klinicznego REACH3 [3]. Z opublikowanych wyników badania REACH1 wiadomo, że w przypadku opisywanego chorego ruksolitynib byłby bardzo atrakcyjną opcją leczenia aGvHD [6]. Mimo stwierdzonej steroidoporności w aGvHD równocześnie wystąpiło zjawisko steroidozależności podczas terapii cGvHD. Próba zmniejszenia dawki prednizonu z 20 do 10 mg skutkowałą nasileniem zmian w zakresie skóry i błon śluzowych jamy ustnej.

W opisywanym przypadku ruksolitynib skutecznie zniwelował objawy cGvHD, uzyskano całkowitą remisję choroby, co umożliwiło odstawienie pozostałych leków immunosupresyjnych. Terapia ruksolitynibem była dobrze tolerowana, nie obserwowano żadnych działań niepożądanych.

### Informacje dodatkowe

**Konflikt interesów:** Autorka otrzymywała honoraria za wykłady od firm: Amgen, Novartis, Angelini Pharma.

**Finansowanie:** Brak.

### PIŚMIENNICTWO

- Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. ed. EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. 7th edition. Springer, Cham 2019.
- Lee SJ. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. Blood. 2017; 129(1): 30–37, doi: 10.1182/blood-2016-07-686642, indexed in Pubmed: 27821503.
- 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.
- Harris AC, Young R, Devine S, et al. International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. Biol Blood Marrow Transplant. 2016; 22(1): 4–10, doi: 10.1016/j.bbmt.2015.09.001, indexed in Pubmed: 26386318.
- Gandelman JS, Song DJ, Chen H, et al. A prospective trial of extracorporeal photopheresis for chronic graft-versus-host disease reveals significant disease response and noassociation with frequency of regulatory T cells. Biol Blood Marrow Transplant. 2018; 24(12): 2373–2380, doi: 10.1016/j.bbmt.2018.06.035, indexed in Pubmed: 29981848.
- Jagasia M, Perales MA, Schroeder MA, et al. Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD (REACH1): a multicenter, open-label phase 2 trial. Blood. 2020; 135(20): 1739–1749, doi: 10.1182/blood.2020004823, indexed in Pubmed: 32160294.