

Treatment of steroid-refractory acute and chronic graft-versus-host disease with ruxolitinib: a single-center study

Ivan S. Moiseev, Elena V. Morozova, Maria V. Barabanshikova, Tatyana A. Rudakova, Olesya U. Klimova, Nikolai Yu. Tsvetkov, Olga V. Pirogova, Evgeniya S. Borzenkova, Olesya V. Paina, Polina V. Kojokar, Kirill A. Ekushev, Tatyana A. Bikova, Elena I. Darskaya, Sergey N. Bondarenko, Ludmila S. Zubarovskaya, Boris V. Afanasyev
R. M. Gorbacheva Memorial Institute of Oncology, Hematology and Transplantation, Chair of Hematology, Transfusiology and Transplantology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Contact: Dr. Ivan S. Moiseev
E-mail: moisiv@mail.ru

Introduction

Acute and chronic steroid-refractory graft-versus-host disease (srGVHD) are life-threatening complications of allogeneic stem cell transplantation. Although several treatment modalities exist for srGVHD, but there is no standard of care. One of the promising treatments is the blockade of JAK-STAT pathway. A pilot study was conducted in children and adults who developed steroid-refractory or steroid-dependent GVHD.

Patients and methods

Thirty patients (age 1-62 years, 40% children and 60% adults) were included in the study. EBMT/ELN criteria were used for steroid refractory disease (T. Ruutu et al., 2014). 11 had acute srGVHD and 19 had moderate or severe chronic srGVHD. 57% were transplanted to treat acute leukemias, 26% – other malignant diseases and 17% – non-malignant diseases. 7% were grafted from related donor, 66% from unrelated and 27% from haploidentical. Male/female ratio was 63%/37%. Ruxolitinib was administered at the starting dose of 10 mg bid in adults and 0.3 mg/kg/day in children. Dose modifications were performed in patients with grade 4 hematologic toxicities. Ruxolitinib was continued until complete response or absence of response in 28 days for acute GVHD and six months for chronic GVHD.

Results

Median follow-up for alive patients was 8 months (range 1.5-18). In acute GVHD complete response (CR) was observed in 9/11 patients, one patient died in partial response (PR), and one did not respond. In chronic GVHD all but one patient, in whom a CR was achieved, continue ruxolitinib. 14/19 had partial response, 4 had stable disease. Three patients

relapsed while on therapy. Non-relapse mortality occurred in 3/30 patients. Overall survival was higher in chronic than in acute srGVHD patients (89% vs 64%, $p=0.014$). The therapy in chronic GVHD patients was relatively well tolerated, while in acute GVHD patients a substantial number of infectious complications were observed. Two severe adverse events were documented in chronic GVHD group (sepsis and myasthenia gravis), and eight in acute GVHD (5/11 patients had sepsis, one BK-virus encephalitis, one viral gastritis with recurrent bleeding and one mixed-pathogen pneumonia requiring mechanical ventilation).

Conclusion

Despite the small group size and relatively short follow-up, ruxolitinib seems a potent agent in srGVHD. Further studies are required to demonstrate whether high incidence of response will translate into survival benefit.

Keywords

Hematopoietic stem cell transplantation, graft-versus-host disease, steroid-resistant, ruxolitinib.

Лечение стероид-рефрактерной острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» с использованием руксолитиба: результаты одноцентрового исследования

Иван С. Моисеев, Елена В. Морозова, Мария В. Барабанщикова, Татьяна А. Рудакова, Олеся У. Климова, Ольга В. Пирогова, Николай Ю. Цветков, Евгения С. Борзенкова, Олеся В. Паина, Полина В. Кожокар, Кирилл А. Екушев, Татьяна А. Быкова, Елена И. Дарская, Сергей Н. Бондаренко, Людмила С. Зубаровская, Борис В. Афанасьев

НИИ Детской Онкологии, Гематологии и Трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Кафедра гематологии, трансфузиологии и трансплантологии, Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Острая и хроническая стероид-рефрактерная реакция «трансплантат против хозяина» (срРТПХ) являются жизнеугрожающими осложнениями аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Несмотря на наличие в литературе большого спектра доступных методов лечения этих осложнений, до сих пор отсутствует общепризнанный подход, и результаты лечения зачастую оказываются неудовлетворительными.

Пациенты и методы

В исследование были включены 30 пациентов (возраст 1-62 года, 40% детей и 60% взрослых). Для включения пациентов в исследование использовали критерии стероид-рефрактерности EBMT/ELN (T. Ruutu et al., 2014). У 11 пациентов имела место острая РТПХ, у 19 – хроническая. Основным диагнозом у 57% были острые лейкозы, у 26% – другие злокачественные заболевания, у 17% – незлокачественные заболевания. 7% была выполнена трансплантация от родственного донора, 66% – от неродственного, 27% – от гаплоидентичного. Соотношение мужчин и женщин было 63%/37%. Руксолитиниб назначался по 10 мг 2 раза в сутки взрослым, и по 0.3 мг/кг/сутки детям. Коррекция дозы препарата выполнялась в случае развития гематологической токсичности 4 степени. Прием руксолитиниба продолжался до полного ответа или отсутствия эффекта в течение 28 дней при острой и 6 месяцев при хронической РТПХ.

Результаты

Медиана наблюдения у живых пациентов составила 8 месяцев (диапазон 1.5-18). При острой срРТПХ полный ответ наблюдался у 9/11 пациентов, 1 пациент умер с частичным ответом, и у 1 отмечалась только стабилизация клинических проявлений РТПХ. При хронической РТПХ все пациенты, кроме одного, у которого наблю-

дался частичный ответ, продолжают прием руксолитиниба. У 14/19 отмечался частичный ответ, у 4/19 – стабилизация заболевания. Рецидив основного заболевания был зафиксирован у 3 пациентов. Летальность, не связанная с рецидивом, была отмечена у 3 пациентов. Общая выживаемость у пациентов с хронической срРТПХ была лучше у пациентов с острой РТПХ (89% vs 64%, $p=0.014$). Переносимость терапии у пациентов с хронической РТПХ была в целом удовлетворительной, а при острой РТПХ отмечалось значительное число эпизодов оппортунистических инфекций. Зафиксированы два случая жизнеугрожающих побочных эффектов в группе хронической РТПХ (сепсис и миастения гравис), и 8 – в группе острой РТПХ (сепсис у 5/11 пациентов, 1 случай ВК-вирусного энцефалита, 1 случай вирусного геморрагического гастрита с рецидивирующим кровотечением и 1 случай пневмонии смешанной этиологии, потребовавшей искусственной вентиляции легких).

Заключение

Несмотря на небольшой размер группы и небольшой период наблюдения, складывается представление, что руксолитиниб является крайне активным препаратом в отношении срРТПХ. Однако требуется дальнейшие исследования, чтобы определить, влияет ли высокая частота ответов на долгосрочную выживаемость.

Ключевые слова

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, реакция «трансплантат против хозяина», резистентность к стероидам, руксолитиниб.