

Palifermin for the reduction of acute GVHD: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial

MH Jagasia, R Abonour, GD Long et al., Bone Marrow Transplantation, 2012, 47: 1350-1355

Úvod

Allogenní transplantace kmenových buněk (allo-SCT) je léčbou volby u mnoha hematologických malignit. U 35%-50% allogenně transplantovaných pacientů se vyvine akutní graft versus host disease (aGVHD). V porovnání s příbuzenskou transplantací HLA identickým dárce je incidence aGVHD vyšší u nepříbuzenských transplantací a v případě neshody dárce s příjemcem.

Orální mukositida s ulceracemi grade 2-4 (WHO) se vyskytuje přibližně u 75% pacientů po myeloablativním režimu. Profylaxe metotrexátem (MTX) a kalcineurinovým inhibitorem (cyklosporin, tacrolimus) je efektivní v redukci GVHD, ale v mnoha případech zhoršuje mukositidu.

Zdá se, že keratinocyte growth factor (palifermin) moduluje endogenní odpověď na epiteliální poškození. Ve studiích prováděných na zvířatech palifermin snižoval výskyt GVHD a inhiboval rejekci po allo-SCT. Ověřená dávka paliferminu redukující vážnou orální mukositidu je 60ug/kg denně formou i.v. bolusu 3 po sobě následující dny před a 3 po myeloablativním režimu a SCT, nebo dávka 180ug/kg v jednotlivé dávce den před zahájením a 60ug/kg 3 po sobě následující dny po ukončení myeloablativního režimu. Protože D 1, 3, 6 a 11 po allo-SCT je podáván MTX a interakce mezi paliferminem a MTX není známa, pro tuto studii byl použit režim se 3 dávkami 60ug/kg denně před a 180ug/kg po ukončení myeloablativního režimu.

Materiál a metody

Do studie byli zařazeni pacienti s hematologickými malignitami (vč. MDS), kteří byli plánováni k allo-SCT po jednom z 6 myeloablativních režimů (Cy+TBI±etoposide, TBI+etoposid, melphalan+TBI, BuCy, Bu+melphalan, fludarabin+melfalan) s příbuzenským, či HLA-identickým nepříbuzenským (6/6 HLA-A, -B, -DRB1) dárce.

Výsledky

Celkem bylo randomizováno 151 pacientů v poměru 1:1 do skupin s placebem (n=75) či paliferminem (n=76). Přípravný režim zahrnoval TBI téměř u poloviny pacientů (48% placebo, 51% palifermin).

Incidence aGVHD grade 3-4 byla podobná ve skupině s placebem i paliferminem (17% vs. 16%). Akutní GVHD grade 2-4 byla nižší ve skupině s placebem oproti paliferminu (40% vs. 58%). Incidence užívání transdermálních opioidů (64% vs. 48%) a nutnost plné parenterální výživy (49% vs. 43%) byla v obou skupinách (placebo vs. palifermin) podobná.

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly kožní (rash, erytém, pruritus).

Shrnutí

Tato výzkumná studie o akutní GVHD u pacientů po myeloablativním režimu a allo-SCT neposkytla důkaz o léčebném efektu těchto dávek paliferminu.