

Long-term outcome and prospective validation of NIH response criteria in 39 patients receiving imatinib for steroid-refractory chronic GvHD

Olivieri A, Cimminiello M, Corradini P et al., *Blood* 2013, 122, 4111 – 4118

Úvod :

Léčba steroid-rezistentní chronické reakce štěpu proti hostiteli (SR-cGvHD) představuje stále významný problém. Kritéria SR-cGvHD dle NIH (*The National Institutes of Health*) jsou definována jako progresse bez reakce na prednison v dávce 1 mg/kg za den po ≥ 2 týdny či nepřítomnost zlepšení při dávce prednisonu 0,5 mg/kg/den za 4-8 týdnů či nemožnost snížit prednison pod 0.5 mg/kg/den.

Vzhledem k mechanismu účinku imatinibu, jakožto duálního inhibitoru drah TGF-beta (*transforming growth factor beta*) a PDGF-R (*platelet-derived growth factor receptor*) – tedy cytokinů ovlivňující fibrogenezi a zánět, se zvažuje možnost jeho zavedení do léčby chronické GvHD. V literatuře prozatím existuje jen několik menších klinických studií na toto téma s nejednoznačnými výsledky. Proto byla vytvořena prospektivní studie s použitím imatinibu, kdy efekt terapie byl hodnocen dle Courielových kritérií a NIH kritérií.

Metody :

Jednalo se o prospektivní multicentrickou studii fáze 2 zabývající se bezpečností a účinností imatinibu u pacientů s chronickou steroid-rezistentní GvHD. Primární cíle byly následující: celková léčebná odpověď po 6 měsících terapie (hodnocení dle kritérií Couriela a NIH), dále akutní i chronická toxicita dle WHO hodnocení. Sekundární cíle byly následující: vyhodnocení celkového přežití (OS) a bezpříznakového období (EFS), délka trvání odpovědi na léčbu imatinibem, charakter orgánového postižení při léčbě a hodnocení stimulační anti-PDGF-R protilátek a vyhodnocení jejich případné korelace s efektem imatinibu.

Do studie bylo zahrnuto 39 pacientů, medián věku 48 let, s chronickou steroid-rezistentní GvHD, z nich většina měla vícečetné orgánové postižení.

Imatinib byl podáván po 15 dní v dávce 100mg/den, poté byla dávka postupně zvyšována na 400mg/den. Konkomitantní terapie kortikoidy či cyklosporinem byla povolena.

Klinický efekt byl hodnocen dle výše zmíněných kritérií každé 3 měsíce.

Výsledky :

Z 39 pacientů u 7 došlo k selhání terapie, tedy efekt za 6 měsíců nebyl hodnocen. Tři pacienti zemřeli – 2 z důvodu progresse cGvHD, 1 kvůli invazivní plicní aspergilóze.

Odpověď na imatinib po 6 měsících užívání byla hodnocena centrálně – kdy dle Couriela bylo 14 pacientů vyhodnoceno jako parciální remise (PR), 12 jako minimální odpověď nebo stabilní onemocnění (MR či SD) – z těchto u 4 ale došlo k významné redukci dávky kortikoidů, tedy ORR = celkový stupeň odpovědi dosáhl 46,1% (18/39).

Dle NIH kritérií bylo 20 ze 39 pacientů hodnoceno jako PR (51,3%) a 7 jako SD. Nejlépe reagovala GvHD forma střevní a plicní.

Při posledním follow up žilo 28 ze 39 sledovaných pacientů, 5 zemřelo na progresi GvHD, 3 na infekci, 1 pacient z důvodu relapsu základního onemocnění. Celkové přežití po 36 měsících bylo 72%, EFS bylo 46%. U pacientů, kdy bylo dosaženo PR po 6 měsících, přetrvávalo zlepšení i po 36 měsících u 83,1% oproti 69% u pacientů s MR.

Co se toxicity týče, nejčastěji se projevovала v prvních měsících léčby, jednalo se zejména o únavu, slabost, méně často o hematologickou toxicitu – anémii, trombocytopenii. U 12

pacientů byly pozorovány projevy závažné infekce, nejčastěji pneumonie (7 případů) – tyto údaje však nejsou vyšší než u pacientů s chronickou GvHD obecně.

Závěr:

Prognóza pacientů se steroid rezistentní GvHD je obecně závažná, přežití 5 let dosahuje 50% pacientů, přičemž medián přežití je 30 měsíců. Tato klinická studie ukazuje, že dosažení alespoň parciální odpovědi do 6 měsíců výrazně koreluje s celkovým přežitím a rovněž poukazuje na nutnost užívání jednotných kritérií při hodnocení léčebných odpovědí.

Imatinib představuje potenciální terapeutickou možnost pro pacienty s chronickou steroid-rezistentní GvHD. Jeho výhodou je možnost ambulantního užívání a nízká toxicita. V této klinické studii byl imatinib dobře tolerován u 85% pacientů a v polovině případů bylo dosaženo alespoň částečné klinické odpovědi. Jeho skutečný význam a efekt v této indikaci však bude nutné zhodnotit pomocí větších kontrolovaných randomizovaných studií.

Zpracovala: MUDr. Markéta Hadrabová, IHOK, FN Brno