

Etanercept plus methylprednisolone as initial therapy for acute graft-versus-host disease

John E. Levine, Sophie Paczesny, Shin Mineishi et al., *Blood* 111, 2008, 2470-2475

Úvod:

Vysokodávkovaná kortikoterapie jako standardní léčba reakce štěpu proti hostiteli (GVHD) dosahuje kompletní remise přibližně u 35 % pacientů. Experimentální studie ukázaly, že tumor nekrotizující faktor alfa (TNF α) je jedním z nejdůležitějších mediátorů GVHD. Etanercept je solubilní dimerický receptor pro TNF α , který váže cirkulující TNF α , čímž jej inaktivuje. Autoři této studie zkoumali přínos kombinace etanerceptu a kortikoidů v primární léčbě GVHD na zvýšení procenta kompletních remisí (CR).

Metodika:

Z celkového počtu 738 pacientů, kteří podstoupili alogenní transplantaci v letech 2000-2006, bylo do této studie zařazeno 160, u kterých se objevila GVHD vyžadující léčbu. 61 z nich bylo léčeno kombinací etanerceptu a kortikoidů, zbylých 99 pouze kortikoidy. Podmínkou zařazení byla nově vzniklá, biopsií potvrzená akutní GVHD stupně 2-4, absolutní počet neutrofilů vyšší než $0,5 \times 10^9/l$ a nepřítomnost infekce. Dalších 191 pacientů bez GVHD pak sloužilo jako kontrolní skupina. Dávka kortikoidů byla 2 mg methylprednisolonu/kg/den prvních 7 dní, snižovaná po dosažení CR. Etanercept byl podáván subkutánně dvakrát týdně po dobu 8 týdnů v jednotlivé dávce 0,4 mg/kg (maximálně 25 mg). Podávání etanerceptu bylo přerušeno při výskytu infekce a ukončeno při nereagující GVHD nebo po vynechání více než 2 dávek. Cílem studie bylo dosažení CR po 4 týdnech léčby (žádné známky GVHD, tedy grade 0).

Výsledky:

Nejdůležitější výsledky studie jsou uvedeny v následující tabulce:

	etanercept + kortikoidy	pouze kortikoidy	
dosažení CR do 4 týdnů	69 %	33 %	p < 0,001
příbuzný dárce	79 %	39 %	p = 0,001
nepříbuzný dárce	53 %	26 %	p < 0,001
trvání CR po 12 týdnech	77 %	50 %	p < 0,001
přežití po 100 / 180 dnech	82 / 69 %	66 / 55 %	p = 0,04 / 0,08
příbuzný dárce	75 / 62 %	72 / 56 %	p = 0,51
nepříbuzný dárce	89 / 78 %	58 / 50 %	p = 0,05
recidiva GVHD	10 %	12 %	
chronická GVHD	57 %	56 %	
relaps zákl. onemocnění	16 %	21 %	p = 0,44

Příznivým prognostickým faktorem pro CR bylo pouze použití etanerceptu a příbuzný dárce. Přidání etanerceptu zvýšilo pravděpodobnost dosažení CR u kožní, jaterní i střevní GVHD. Během léčby etanerceptem nebyl pozorován zvýšený výskyt bakteriálních (včetně TBC), mykotických ani virových infekcí oproti samostatné kortikoterapii.

Závěr:

Kombinovaná léčba etanerceptem a kortikoidy v první linii léčby přináší u pacientů s GVHD statisticky významně vyšší frekvenci kompletních remisí, a zlepšuje tak výsledky léčby a celkové přežití, aniž by docházelo ke zvýšenému výskytu infekčních komplikací.