

Nové EBMT odporúčania pre profylaxiu a liečbu GvHD

MUDr. Firas Farkaš, PhD.^{1,2}

¹Klinika hematológie a transfúziológie LF UK a UNB, Bratislava

²Univerzita Komenského, Lekárska fakulta, Bratislava

Choroba štepu proti hostiteľovi (GvHD, ang. graft-versus-host disease) predstavuje jednu z najzávažnejších komplikácií po alogénnej transplantácii krvotvorných buniek (TKB). Tento syndróm vzniká v dôsledku imunologickej reakcie darcovských T-lymfocytov voči hostiteľovi a je hlavnou príčinou morbidít a mortality po transplantácii. Európska spoločnosť pre transplantáciu krvi a kostnej drene (EBMT) pravidelne aktualizuje svoje odporúčania pre profylaxiu a liečbu GvHD na základe najnovších vedeckých poznatkov a klinických štúdií. Tento odborný článok poskytuje komplexnú analýzu aktuálnych odporúčaní EBMT z roku 2024 v oblasti profylaxie a liečby GvHD. Detailne sa venuje stratégiám prevencie a terapeutickým možnostiam, pričom sa zameriava na kľúčové farmakologické prístupy vrátane kalcineurínových inhibítorov, potransplantačného cyklofosfamidu (PTCy), anti-T-lymfocytového globulínu (ATG) a nových biologických liekov. Osobitná pozornosť je venovaná implementácii moderných terapeutických stratégií, konceptu personalizovanej medicíny a najnovším cieľovým terapiám, ako sú ruxolitinib, belumosudil a ibrutinib. Prezentovaná syntéza dostupných klinických údajov a dôkazov môže významne prispieť k optimalizácii liečby GvHD, zlepšeniu klinických výsledkov a zvýšeniu kvality života pacientov po alogénnej transplantácii krvotvorných buniek.

Kľúčové slová: EBMT odporúčania, choroba štepu proti hostiteľovi, profylaxia, liečba

New EBMT's recommendations for GvHD prophylaxis and treatment

Graft-versus-host disease (GvHD) is one of the most severe complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). This syndrome arises due to an immunological reaction of donor T-lymphocytes against the host and is the leading cause of morbidity and mortality after transplantation. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) regularly updates its recommendations for the prophylaxis and treatment of GvHD based on the latest scientific findings and clinical studies. This article provides a comprehensive analysis of the EBMT's 2024 recommendations for GvHD prophylaxis and treatment. It focuses on prevention strategies and therapeutic options, with a particular emphasis on key pharmacological approaches, including calcineurin inhibitors, post-transplant cyclophosphamide (PTCy), anti-T-lymphocyte globulin (ATG), and new biological agents. Special attention is given to the implementation of modern therapeutic strategies, the concept of personalized medicine, and the novel targeted therapies such as ruxolitinib, belumosudil, and ibrutinib. The presented clinical data and evidence may significantly contribute to the optimization of GvHD treatment, improvement of clinical outcomes, and enhancement of the quality of life for patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Key words: EBMT's recommendations, graft-versus-host disease, prophylaxis, treatment

Onkológia (Bratisl.), 2025;20(2):105-110

Úvod

Európska spoločnosť pre transplantáciu krvi a kostnej drene (EBMT) naposledy aktualizovala svoje odporúčania pre klinickú prax v rokoch 2018 a 2019, pričom ich oficiálne zverejnenie prebehlo začiatkom roka 2020. Odvtedy sa objavili nové terapeutické možnosti liečby GvHD. EMA (Európska agentúra pre lieky) a FDA (Úrad pre kontrolu potravín a liečiv) schválili ruxolitinib na liečbu akútnej a chronickej steroid-refraktérnej GvHD (SR-aGVHD, SR-cGVHD) a FDA zároveň schválila aj belumosudil na liečbu SR-cGVHD v tretej línii. Zároveň sa menia prístupy k prevencii GvHD, pričom cyklofosfamid podávaný po alogénnej transplantácii krvotvorných buniek (PTCy) sa čoraz častejšie využíva v transplantačných centrách. V reakcii na tieto zmeny sa EBMT rozhodla ak-

tualizovať odporúčania týkajúce sa manažmentu GvHD v roku 2022, pričom ich oficiálne zverejnenie prebehlo začiatkom roka 2024. Pri vypracovávaní týchto odporúčaní bol zvolaný odborný panel pozostávajúci z 22 expertov z rôznych transplantačných centier v 15 krajinách (Rakúsko, Belgicko, Chorvátsko, Fínsko, Francúzsko, Nemecko, Izrael, Taliansko, Poľsko, Saudská Arábia, Španielsko, Švédsko, Švajčiarsko, Holandsko a Turecko). Tento panel odborníkov formuloval klinické odporúčania prostredníctvom procesu GRADE (klasifikácia odporúčaní, hodnotenie dôkazov a vývoj odporúčaní), ktorý sa stal štandardnou metodológiou na tvorbu smerníc klinickej praxe (1).

Choroba štepu proti hostiteľovi patrí medzi najčastejšie a najobávanejšie imunologické komplikácie alogén-

nych transplantácií krvotvorných buniek. Je spôsobená aktiváciou darcových T-lymfocytov histoinkompatibilnými antigénmi príjemcu a je hlavnou príčinou morbidít a mortality v súvislosti s transplantáciou (2-4). Klasická akútna GvHD sa obvykle manifestuje do dňa +100 po alogénnej TKB a typicky postihuje tri orgány: kožu (81 %), pečeň (50 %) a gastrointestinálny trakt (54 %). K rozvoju tejto imunologickej komplikácie dochádza približne u 30 – 50 % pacientov po alogénnej TKB (2, 4). Napriek významnému pokroku v transplantológii zostáva akútna GvHD hlavnou príčinou skorej mortality, s odhadovanou NRM (non-relapse mortality) okolo 15 % do 100 dní po transplantácii (2, 4). Chronická GvHD je komplexný multisystémový zápalový syndróm s následnou fibrózou cieľových orgánov. Jej etiopatogenéza je

komplexnejšia a menej objasnená ako pri akútnej GvHD. Spravidla je sprostredkovaná darcovskými imunokompetentnými bunkami (T- a B-lymfocyty) a charakterizovaná dysreguláciou imunitného systému s klinickými prejavmi autoimunitných ochorení a ťažkého imunodeficitu. Chronická GvHD predstavuje hlavnú príčinu dlhodobej morbiditu a následnej mortality približne u 25 % pacientov po alogénnej TKB. Výskyt chronickej GvHD sa pohybuje od 30 % do 70 %, v závislosti od režimov profylaxie GvHD, typu darcu a zdroja kmeňových buniek (2, 5).

Profylaxia GvHD

Akútna GvHD (najmä závažné formy 3. – 4. stupňa) je spojená s vysokou mortalitou, pričom liečba rozvinutej GvHD je náročná, pretože len približne v 40 – 50 % sa dosiahne kompletná odpoveď na primárnu terapiu kortikosteroidmi (2, 4). Chronická GvHD a jej liečba sú spojené s vysokým rizikom výskytu vážnych komplikácií, ktoré majú významný negatívny vplyv na dlhodobú kvalitu života a výkonnostný stav pacienta. K zníženiu výskytu a závažnosti GvHD prispieva účinnejšia prevencia. Princípom profylaxie GvHD bola pôvodne inhibícia funkcie darcovských T-lymfocytov podávaním imunosupresívnych látok v peri- a potransplantačnom období. V súčasnosti lepšie pochopenie patofyziológie GvHD umožnilo vývoj nových potenciálne účinnejších preventívnych stratégií. Keďže mechanizmy vzniku akútnej a chronickej GvHD sú odlišné, niektoré spôsoby profylaxie GvHD môžu ovplyvniť viac vývoj akútnej než chronickej GvHD alebo naopak. Profylaxia GvHD musí byť vyvážená so zreteľom na riziko relapsu základného ochorenia. Pri oslabení GvT (graft-versus-tumor) efektu, ktorý označuje imunologickú reakciu darcovských T-lymfocytov proti zvyškovým nádorovým bunkám príjemcu, je však vyššie riziko relapsu onkologického ochorenia (2-5).

Štandardná profylaxia GvHD zahŕňa dvojkombináciu liečiv – inhibitory kalcineurínu (cyklosporín A alebo takrolimus) s antimetabolitom (metotrexát alebo mykofenolát mofetil) (2, 3). EBMT odporúča, aby pacienti podstupujúci alogénnu transplantáciu od HLA-

kompatibilného príbuzného (MRD) alebo nepríbuzného darcu (MUD) dostávali profylaxiu GvHD kombináciou kalcineurínového inhibítora (CNI) a antimetabolitu (NCCN klasifikácia 1) (1). Viaceré randomizované a retrospektívne štúdie uviedli, že cyklosporín A a takrolimus (TAC) sú približne rovnako účinné v profylaxii GvHD pri ich kombinácii s metotrexátom (1, 6, 7). Výber medzi CsA a TAC závisí od skúseností centra, pričom CsA je štandardný CNI vo väčšine európskych centier. Metotrexát je odporúčaný antimetabolit pri myeloablatívnych prípravných režimoch (NCCN klasifikácia 1), zatiaľ čo mykofenolát mofetil sa odporúča pri nemyeloablatívnych alebo redukovaných prípravných režimoch (NCCN klasifikácia 2A). Mykofenolát mofetil môže byť použitý namiesto metotrexátu u pacientov podstupujúcich myeloablatívne prípravné režimy v prípade kontraindikácií metotrexátu alebo u pacientov vyžadujúcich rýchle prihojenie štepu (napríklad pacienti s aspergilózou) (NCCN klasifikácia 2A) (1, 8).

Ďalšou významnou stratégiou GvHD profylaxie je použitie králičieho anti-T-lymfocytového alebo antitymocytového globulínu (rATG) počas prípravného režimu. Jeho efekt spočíva v potlačení darcových aj príjemcových T-lymfocytov, čo vedie k zníženiu výskytu akútnej i chronickej GvHD po TKB. Hlavným mechanizmom účinku je deplécia T-buniek v krvi a v periférnych lymfatických tkanivách cez komplement-dependentnú lýzu, opsonizáciu závislú od Fc receptorov sprostredkovaných systémom monocytov a fagocytov a od inhibície aktivácie T- a B-lymfocytov (2, 3). Jeho priaznivý efekt v prevencii závažnej akútnej a najmä chronickej GvHD po nepríbuzenských alogénnych transplantáciách dokázali viaceré retrospektívne a randomizované klinické štúdie (1, 3, 9 -11). Nové EBMT odporúčania kladú dôraz na pridanie ATG do štandardnej profylaxie GvHD u pacientov podstupujúcich nepríbuzenskú TKB od HLA zhodných darcov (NCCN klasifikácia 1), ako aj u pacientov podstupujúcich príbuzenskú transplantáciu periférnych kmeňových buniek, u ktorých hrozí vysoké riziko výskytu GvHD (NCCN klasifikácia 2B) (1).

V posledných rokoch sa potransplantačný cyklofosfamid (PTCy) čoraz viac uplatňuje ako profylaxia GvHD. Pôvodne sa využíval pri haploidentických transplantáciách, avšak jeho účinnosť bola preukázaná aj pri transplantáciách od HLA-identických darcov (1 – 3). Vysokokvalitné a konzistentné dôkazy z randomizovaných štúdií, ako aj metaanalýzy dostupných údajov potvrdili účinnosť PTCy pri znižovaní výskytu závažnej akútnej a chronickej GvHD (1, 11 – 14). Na základe týchto výsledkov EBMT začlenila PTCy do štandardnej profylaxie GvHD pri alogénnej transplantácii krvotvorných buniek od HLA-zhodného nepríbuzného darcu (NCCN klasifikácia 1), ako aj od čiastočne zhodného nepríbuzného darcu (MMUD) (NCCN klasifikácia 2A), pričom neustanovila preferenciu medzi PTCy a rATG. Zníženie výskytu akútnej a chronickej GvHD pri MRD bolo doložené iba dôkazmi strednej kvality. Podobné výsledky medzi PTCy a ATG naznačujú len nepriame porovnávacie analýzy. Preto EBMT zatiaľ neodporúča PTCy ako primárnu prevenciu GvHD pri MRD (1).

Abatacept bol schválený v USA na prevenciu GvHD. Abatacept je fúzny proteín, ktorý blokuje aktiváciu imunitných buniek prostredníctvom CTLA4. Štúdia ABA2 skúmala jeho účinnosť u pacientov podstupujúcich alogénnu transplantáciu. Pri nepríbuzenských darcoch s úplnou zhodou (MUD) nepreukázal významný prínos, ale pri čiastočne zhodných nepríbuzenských darcoch (MMUD) výrazne znížil závažnú akútnu GvHD (2,3 % vs. 30,2 %) (15). Hoci real-world dáta naznačujú možný benefit abataceptu oproti ATG alebo PTCy, európsky panel zatiaľ nepovažuje dôkazy za dostatočné na formálne odporúčanie (1).

Liečba akútnej GvHD

Klinické prejavy a laboratórne ukazovatele pri akútnej GvHD sú nešpecifické, a preto je často veľmi náročné odlíšiť akútnu GvHD od iných komplikácií po TKB, ako sú infekcie, venookluzívna choroba pečene, toxicita prípravného režimu alebo liekov. V bežnej klinickej praxi je akútna GvHD diagnostikovaná vo väčšine prípadov klinicky po rôznych laboratórnych, zobrazovacích a/alebo endoskopických vyšetreniach na vylúčenie možných diferenciál-

nych diagnóz. Histologické vyšetrenia môžu byť nápomocné pri potvrdení diagnózy, avšak chýba ich citlivosť a špecifickosť (2, 4). EBMT zdôrazňuje, že liečba akútnej GvHD by mala byť iniciovaná na základe klinických príznakov. Biopsia je síce odporúčaná, avšak terapia by nemala byť odložená pre čakanie na histologické výsledky (NCCN klasifikácia 2C). Systémová terapia sa podáva pri akútnej GvHD II. stupňa a vyššie (NCCN klasifikácia 1). Štúdie preukázali, že systémová liečba akútnej GvHD 1. stupňa nevedie k zníženiu rizika závažnejších foriem, ale, naopak, zvyšuje riziko infekcií (16). Štandardná liečba prvej línie akútnej GvHD ≥ 2 . stupňa zostáva nezmenená. Naďalej sa používa systémová kortikoterapia, obvykle metylprednizolón v dávke 2 mg/kg denne alebo ekvivalentná dávka prednizónu (2 – 2,5 mg/kg denne) (NCCN klasifikácia 1) (1). Metaanalýza dát ukázala, že pridanie ďalších imunomodulačných liekov (napríklad mykofenolát mofetil, ATG, infliximab alebo anti-IL2) v prvej línii vedie k poklesu prežitia o 14 % (17). Vyššie dávky metylprednizolónu (10 mg/kg denne) nezlepšili výsledky v porovnaní so štandardnou dávkou (1). Viaceré retrospektívne analýzy a randomizované štúdie preukázali účinnosť nižšej úvodnej dávky steroidov (1 mg/kg denne metylprednizolónu alebo prednizónu) (NCCN klasifikácia 1) pri akútnej GvHD druhého stupňa s izolovaným postihnutím kože alebo gastrointestinálneho traktu (1, 18). Lokálna kortikoterapia môže byť účinná pri miernych, lokalizovaných formách akútnej GvHD kože. V prípade závažnejších foriem môžu byť lokálne kortikosteroidy aplikované ako doplnková liečba k systémovej terapii (NCCN klasifikácia 2C). Neabsorbovateľné perorálne steroidy, ako budezonid (9 mg/deň) alebo beklometazón (1,3–2 mg štyrikrát denne), môžu byť pridané k systémovým kortikosteroidom (NCCN klasifikácia 1) pri liečbe akútnej GvHD postihujúcej tráviaci trakt. Dve malé randomizované štúdie preukázali signifikantne lepšiu odpoveď a nižšiu úmrtnosť pri použití beklometazónu v porovnaní s placebom (1, 19).

Doteraz nebola stanovená jednotná schéma na znižovanie kortikosteroidov po ústupe akútnej GvHD. EBMT odporúča, aby sa počas prvých 7 dní dávka nemenila. V prípade úplnej odpovede by sa mala postupne redukovať o 10 % pôvodnej

Tabuľka 1. Definície steroid-refraktérnej alebo steroid-dependentnej akútnej a chronickej GvHD (podľa EBMT – NIH – CIBMTR kritérií) (podľa 22)

	Akútna GvHD	Chronická GvHD
Steroid-refraktérna GvHD	– progresia príznakov GvHD do 3 – 5 dní od začiatku terapie prednizónom (alebo ekvivalentom KS) v dávke ≥ 2 mg/kg/deň – bez zlepšenia príznakov GvHD do 5 – 7 dní od začiatku terapie – nekompletná odpoveď po viac ako 28 dňoch liečby vrátane steroidov	– progresia GvHD počas liečby prednizónom v dávke ≥ 1 mg/kg/deň počas 1 – 2 týždňov – pretrvávajúca GvHD bez zlepšenia napriek liečbe prednizónom $> 0,5$ mg/kg/deň alebo 1 mg/kg/každý druhý deň (alebo ekvivalentom KS) trvajúcej ≥ 1 – 2 mesiace
Steroid-dependentná GvHD	– neschopnosť znížiť dávku prednizónu (alebo ekvivalentom KS) pod 2 mg/kg/deň – opätovný výskyt akútnej GvHD počas znižovania	– neschopnosť znížiť prednizón pod 0,25 mg/kg/deň aspoň v dvoch neúspešných pokusoch oddelených aspoň 8 týždňami
Intolerancia steroidov	Vznik neprijateľnej toxicity v dôsledku použitia kortikosteroidov	

GvHD – choroba štepu proti hostiteľovi, KS – kortikosteroid, EBMT – Európska spoločnosť pre transplantáciu krvi a kostnej drene, NIH – Národný zdravotnícky inštitút, CIBMTR – Centrum pre medzinárodný výskum transplantácií krvi a drene

dávky v priebehu približne štyroch týždňov (1). Na hodnotenie liečebnej odpovede EBMT odporúča používanie kritérií MAGIC (Medzinárodné konzorcium Mount Sinai pre akútnu GvHD), ktoré boli publikované v roku 2016 a sú široko akceptované v klinickej praxi (20). Liečebná odpoveď sa spravidla klasifikuje ako úplná, čiastočná alebo nedostatočná, pričom nedostatočná odpoveď zahŕňa žiadnu zmenu, zmiešanú odpoveď a progresiu ochorenia. V súčasnej klinickej praxi sa vynakladá veľké úsilie na včasnú identifikáciu pacientov, ktorí neodpovedajú na kortikosteroidy (steroid-refraktérna akútna GvHD – SR-aGvHD). Cieľom je včasná intervencia a zmena na liečbu druhej línie, zlepšenie výsledkov liečby a eliminácia toxicity spojenej s nadbytočným užívaním kortikosteroidov. Prognóza pacientov s SR-aGvHD je pomerne horšia – s vysokou mortalitou (60 – 80 %) sprevádzanou bakteriálnymi, vírusovými či plesňovými infekciami (21). V roku 2017 tri veľké pracovné skupiny EBMT, Národný zdravotnícky inštitút (NIH) a Centrum pre medzinárodný výskum transplantácií krvi (CIBMTR) vypracovali model na identifikáciu pacientov, ktorí sú refraktérni na kortikosteroidy alebo od nich závislí a vyžadujú liečbu druhej línie (22). Všeobecne akceptované kritériá definície SR-aGvHD sú uvedené v tabuľke 1.

Odporúčania pre liečbu SR-aGvHD

Odporúčania pre liečbu SR-aGvHD boli aktualizované na základe nových dôkazov, najmä výsledkov randomizovanej

štúdie REACH 2, ktorá viedla k schváleniu ruxolitinu zo strany EMA a FDA. V tejto štúdii dosiahla skupina liečená ruxolitibom 55 % celkovú odpoveď na akútnu GvHD, v porovnaní s 39 % v kontrolnej skupine liečenej najlepšou dostupnou terapiou (23). Metaanalýzy potvrdili podobné výsledky (24). Hoci ruxolitib neovplyvnil mieru mortality nesúvisiacej s relapsom, preukázal benefit u pacientov s rôznymi orgánovými postihnutiami (koža, pečeň, gastrointestinálny trakt) a rôznou závažnosťou aGvHD. Na základe týchto zistení sa ruxolitib odporúča ako štandardná primárna liečba SR-aGvHD (NCCN klasifikácia 1). U pacientov so závažnou cytopéniou alebo nekontrolovanými infekciami je však potrebná opatrnosť vzhľadom na jeho známu hematotoxicitu. Okrem toho môže byť absorpcia ruxolitinu znížená u pacientov s ťažkou GvHD-indukovanou hnačkou (1).

Liečba SR-aGvHD po zlyhaní ruxolitinu

Otvorenou klinickou otázkou zostáva optimálna terapia pre pacientov, u ktorých ruxolitib neúčinkuje alebo je kontraindikovaný. Vzhľadom na nízku kvalitu dôkazov sa odporúča účasť v klinických štúdiách. Bežne používané alternatívy po druhej línii zahŕňajú alemtuzumab, alfa1-antitrypsín, basiliximab, bunkové terapie (mezenchymálne bunky alebo regulačné T bunky), daclizumab, extrakorporálnu fotoferézu (ECP), transplantáciu fekálnej mikrobioty, mykofenolát mofetil, metotrexát, pentostatin, rATG, sirolimus a vedolizumab. Liečba by

mala vychádzať z interných usmernení jednotlivých centier (1).

Liečba chronickej GvHD

Chronická GvHD je komplexné imunologické ochorenie s variabilnou manifestáciou a proťahovaným priebehom, ktoré si vyžaduje dlhodobú imunosupresívnu terapiu (niekoľko mesiacov až rokov), pričom s ňou sú spojené komplikácie. Cieľom liečby je zmierniť symptomatológiu, zlepšiť kvalitu života, zastaviť progresiu chronickej GvHD do štádia ireverzibilného poškodenia orgánov a v konečnom dôsledku znížiť mortalitu. Princípom liečby je narušiť imunologické reakcie, navodiť imunologickú toleranciu prostredníctvom inhibície T- a B-bunkovej aktivity a posilniť T-regulačnú aktivitu. Liečebný manažment si vyžaduje individuálny prístup podľa stupňa závažnosti chronickej GvHD a komorbidít. Pacienti sú pravidelne sledovaní v špecializovaných centrách, ktoré sú schopné dodržiavať multidisciplinárny prístup, poskytovať komplexnú podpornú liečbu a adekvátnu antiinfekčnú profylaxiu (2, 5).

Rozhodnutie o začatí liečby závisí od typu symptómov, ich závažnosti (stredne ťažká a ťažká forma podľa NIH) a dynamiky progresie ochorenia, pričom sa zohľadňujú aj ďalšie relevantné faktory, ako sú riziko ochorenia, chimérizmus a výsledky monitorovania minimálnej reziduálnej choroby (NCCN klasifikácia 2C) (1, 25). Toto odporúčanie vychádza zo štandardnej klinickej praxe a expertného konsenzu. Prvou líniou liečby novodiagnostikovanej chronickej GvHD zostávajú kortikosteroidy (NCCN klasifikácia 2A). Randomizované klinické štúdie hodnotili pridanie ďalších liečiv (ako azatioprin, cyklosporín A, talidomid, mykofenolát mofetil alebo hydroxychlorochín) k prednizónu, avšak nepreukázali klinicky významný prínos (1, 26). V prípadoch ťažkej formy chronickej GvHD môže byť užitočným postupom primárne pridanie ďalšieho imunosupresíva na redukcii potreby kortikosteroidov (NCCN klasifikácia 2C), pričom toto odporúčanie je založené na expertnom stanovisku (1). Prednizón zostáva preferovaným kortikosteroidom prvej voľby v dávke 1 mg/kg perorálne (NCCN klasifikácia 2C). Ak je pacient už

na liečbe kortikosteroidmi, môže sa dávka zvýšiť (ak je nižšia ako 1 mg/kg), prípadne sa zvažuje alternatívna stratégia, ako napríklad podávanie inhibítorov kalcineurínu alebo extrakorporálna fotoferéza (NCCN klasifikácia 2C). Ak pacient pri nástupe chronickej GvHD už dostáva plnú dávku kortikosteroidov a cyklosporínu A, neexistuje štandardný liečebný postup. Možnosťou je pokračovanie v tejto terapii s optimálnou podpornou starostlivosťou, avšak často sa pristupuje k zmene imunosupresívnej liečby. Ak je to možné, takíto pacienti by mali byť zaradení do klinických štúdií (NCCN klasifikácia 2C) (1).

V prípade bronchiolitídy obliterans (BOS) ako iniciálnej liečby sa odporúča režim FAM (flutikazón, azitromycín a montelukast) v kombinácii so systémovými kortikosteroidmi (NCCN klasifikácia 2A). Nerandomizované štúdie naznačujú povzbudzujúce výsledky pri použití režimu FAM v dávkovaní: inhalovaný flutikazón 440 µg dvakrát denne, azitromycín 250 mg trikrát týždenne a montelukast 10 mg denne. Avšak predĺžené podávanie azitromycínu po vyriešení BOS sa neodporúča pre možné zvýšené riziko relapsu. Keď sa azitromycín používal ako profylaxia u pacientov podstupujúcich alogénnu transplantáciu krvotvorných buniek, zaznamenalo sa zvýšené riziko relapsu ochorenia (1, 27).

Na predbežné zhodnotenie účinnosti liečby prvej línie chronickej GvHD je potrebné minimálne jedno mesačné obdobie (NCCN klasifikácia 2C). Toto odporúčanie vychádza z expertného konsenzu (1). Zlyhanie kortikosteroidovej liečby v prvej línii sa vyskytuje asi u 50 % pacientov (2, 5). Podrobná definícia steroidnej refraktérnej a steroidnej dependentnej chronickej GvHD je uvedená v tabuľke 1.

Odporúčania pre liečbu SR-cGvHD

Pre steroid-rezistentnú chronickú GvHD sú v súčasnosti dostupné tri nové možnosti: ruxolitinib (schválený FDA a EMA), belumosudil a ibrutinib (oba schválené FDA) (1). V randomizovanej štúdií tretej fázy REACH3 dosiahla odpoveď na liečbu ruxolitinibom 49,7 % v porovnaní s 25,6 % v kontrolnej skupine, pričom prežitie bez zlyhania bolo 74,9 %

u pacientov liečených ruxolitinibom oproti 44,5 % v kontrolnej skupine (28). Tieto údaje sú v súlade s reálnymi klinickými skúsenosťami a retrospektívnymi analýzami. Na základe týchto zistení EBMT odporúča ruxolitinib ako štandardnú primárnu liečbu SR-cGVHD bez ohľadu na závažnosť ochorenia či postihnuté orgány. Napriek preukázaným výhodám však ruxolitinib nemusí byť vhodnou voľbou pre pacientov so závažnou cytopéniou a nekontrolovanými infekciami, keďže medzi jeho nežiaduce účinky patrí hematotoxicita a zvýšené riziko predčasného ukončenia liečby (16,4 % vs. 7,0 %). Hlavnou príčinou ukončenia liečby v skupine s ruxolitinibom bola pneumónia. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky stupňa 3 alebo vyššieho patrili trombocytopenia (15,2 %), anémia (12,7 %), neutropénia (8,5 %) a pneumónia (8,5 %) (1, 28).

Možnosti liečby SR-cGvHD po zlyhaní ruxolitinibu

Po zlyhaní ruxolitinibu sa ako ďalšie terapeutické možnosti zvažujú belumosudil a ibrutinib. Dostupné dôkazy však neumožňujú uprednostniť jednu z týchto terapií. Belumosudil sa vyznačuje nízkym profilom toxicity, avšak jeho účinnosť je podporená len nízkokvalitnými dôkazmi. Výsledky dvoch klinických štúdií fázy II preukázali odpoveď na liečbu v rozmedzí 62 % až 77 % u pacientov so SR-cGvHD, pričom prežitie bez zlyhania bolo 54 %. To naznačuje jeho potenciál (NCCN klasifikácia 2C) najmä u pacientov s vyšším rizikom infekcií alebo cytopénií. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky belumosudilu patrili pneumónia (8 %), hypertenzia (6 %), hyperglykémia (5 %) a zvýšené pečeňové enzýmy (5 %). Menej často sa vyskytli anémia (3 %), neutropénia (2 %) a trombocytopenia (2 %) (1, 29). Podobne, ibrutinib predstavuje ďalšiu možnosť liečby tejto skupiny pacientov (NCCN klasifikácia 2B). Dve prospektívne a niekoľko retrospektívnych štúdií preukázali odpoveď na liečbu v rozmedzí 67 % až 74 %. Prežitie bez zlyhania sa pohybovalo medzi 51 % až 67 %, avšak výskyt závažných nežiaducich účinkov bol vysoký (71 %), čo viedlo k ukončeniu liečby v 15,8 % až 33 % prípadov. Medzi najčastejšie dôvody prerušenia liečby

patrili infekcie (pľúcne, kožné, enterokolitída), krvácanie (hematómy, epistaxa, gastrointestinálne krvácanie), svalové kŕče a kardiálne komplikácie, ako je fibrilácia predsiení. Ibrutinib je potrebné podávať opatrne pacientom so sklonom k bakteriálnym alebo mykotickým infekciám, potrebou antikoagulácie, hnačkou alebo so srdcovými ochoreniami, ktoré zvyšujú riziko fibrilácie predsiení (1, 30).

Keďže neexistujú priame porovnávacie údaje medzi dostupnými terapiami druhej línie SR-cGvHD, odporúča sa zaradenie pacientov do klinických štúdií. Ak to nie je možné, medzi bežne používané možnosti patria belumosudil, kalcineurínové inhibitory, ECP, ibrutinib, MMF, inhibitory mTOR, rituximab, pentostatin, inhibitory proteazómu a inhibitory tyrozínkinázy. Dôležité je aj zvážiť, že absorpcia perorálnych liekov (napr. ruxolitinib, belumosudil alebo ibrutinib) môže byť znížená u pacientov so závažnou malabsorpciou alebo hnačkou (1).

Vízia EBMT do budúcnosti

EBMT identifikuje niekoľko kľúčových výskumných oblastí, ktoré by mali byť prioritou v budúcej liečbe choroby štepú proti hostiteľovi. Medzi hlavné smerovania patrí skúmanie kombinovaných terapeutických prístupov, najmä v rámci počiatočnej liečby alebo pri zlyhaní terapie akútnej a chronickej GvHD. Príkladom je využitie extrakorporálnej fotoferézy (ECP) v kombinácii s inými liečebnými metódami. Ďalšou významnou oblasťou výskumu je aplikácia biomarkerov na prispôbenie liečby podľa individuálneho rizika pacienta. Dôležitou otázkou zostáva aj hodnotenie steroidných a alternatívnych režimov, ako je ruxolitinib, ako potenciálnej prvej línie liečby akútnej a chronickej GvHD. Okrem toho je nevyhnutné realizovať ďalšie dobre navrhnuté randomizované klinické štúdie na posúdenie účinnosti nových terapeutických látok pri liečbe steroid-refraktérnej GvHD. Napokon, dôležitým smerom je aj integrácia nefarmakologických prístupov, napríklad fyzioterapie, do klinických štúdií s cieľom preskúmať ich potenciálne prínosy v liečbe GvHD. Európska spoločnosť pre transplantáciu krvi a kostnej drene podporuje využívanie aktuálnych odporúčaní ako základ

Tabuľka 2. Aktualizované odporúčania EMBT pre profylaxiu a manažment potransplantačnej GvHD (podľa 1)

	Nové EBMT odporúčania	NCCN klasifikácia
Profylaxia GvHD pri alogénnej TKB	U príjemcov alogénnej TKB od zhodného príbuzného darcu (MRD) by potransplantačný cyklofosfamid (PTCy) nemal byť preferovaný pred králičím anti-T-lymfocytovým globulínom (rATG) na prevenciu GvHD	2A
	U príjemcov alogénnej TKB od zhodného nepríbuzného darcu (MUD) by mal byť na prevenciu GvHD podaný rATG alebo PTCy, bez stanovenej preferencie.	1
	U príjemcov alogénnej TKB od čiastočne zhodného nepríbuzného darcu (MMUD) by mal byť na prevenciu GvHD podaný rATG alebo PTCy, bez stanovenej preferencie.	2A
Liečba akútnej GvHD	U dospelých so steroid-refraktérnou akútnou GvHD je ruxolitinib prvou voľbou	1
Liečba chronickej GvHD	U dospelých so steroid-refraktérnou chronickou GvHD je ruxolitinib prvou voľbou	1
	U dospelých so steroid-refraktérnou chronickou GvHD je belumosudil potenciálnou terapeutickou možnosťou.	2C
	U dospelých so steroid-refraktérnou chronickou chorobou GvHD je ibrutinib potenciálnou terapeutickou možnosťou.	2B

GvHD – choroba štepú proti hostiteľovi, TKB – transplantácia krvotvorných buniek, EBMT – Európska spoločnosť pre transplantáciu krvi a kostnej drene, NCCN – Národná komplexná sieť pre rakovinu

pre každodenný manažment GvHD u pacientov podstupujúcich alogénnu transplantáciu krvotvorných buniek. Tieto odporúčania vychádzajú z európskej praxe, avšak nemusia plne zodpovedať preferenciám a usmerneniam uplatňovaným na celosvetovej úrovni (1).

Kľúčové aktualizácie odporúčaní zahŕňajú (podrobne v tabuľke 2):

1. Primárne zavedenie ruxolitinibu ako štandardnej terapeutickkej možnosti pre steroid-rezistentnú akútnu GvHD a steroid-rezistentnú chronickú GvHD.
2. Použitie králičieho anti-T-lymfocytového globulínu (rATG) alebo potransplantačného cyklofosfamidu ako štandardnej profylaxie GvHD pri transplantáciách periférnych krvotvorných kmeňových buniek od nepríbuzných darcov.
3. Zaradenie belumosudilu medzi dostupné možnosti liečby steroid-rezistentnej chronickej GvHD.

Záver

Aktualizované odporúčania EBMT predstavujú významný pokrok v prevencii a manažmente GvHD, pričom kladú dôraz na ciele a personalizované terapeutické prístupy. Nové usmernenia zahŕňajú širšie využitie potransplantačného cyklofosfamidu pri HLA-identických darcoch, precíznejšie indikácie anti-T-lymfocytového globulínu na základe individuálnych rizikových faktorov pacienta a rozšírenie indikácií pre biologické terapie, ako

sú ruxolitinib, belumosudil a ibrutinib. Implementácia týchto odporúčaní môže prispieť k zníženiu incidencie závažných foriem GvHD, zlepšeniu dlhodobého prežívania pacientov a zvýšeniu kvality ich života po transplantácii krvotvorných buniek. Budúci výskum by sa mal zamerať na ďalšiu optimalizáciu personalizovanej medicíny a identifikáciu nových biomarkerov, ktoré by umožnili presnejšiu predikciu odpovede na liečbu GvHD a efektívnejšie terapeutické zásahy.

Autor nedeklaruje potenciálny konflikt záujmov.

Literatúra

1. Penack O, Marchetti M, Aljurf M, et al. Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol*. 2024 Feb;11(2):e147-e159.
2. Farkaš F. Transplantácia krvotvorných kmeňových buniek. 1. vyd. Martin: Vydavateľstvo Osveta, 2024. 211 s. ISBN 978-80-8063-524-4.
3. Boelens JJ, Bonifazi F, Gjerde KL, et al. In: Sureda A, et al. GVHD prophylaxis. The EBMT handbook. hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies, 2024. 219-227. ISBN 978-3-031-44080-9 (eBook).
4. Holler E, Greinix H, and Zeiser R. In: Sureda A, et al. Acute graft-versus-host disease. The EBMT handbook. hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies, 2024. 385-393. ISBN 978-3-031-44080-9 (eBook).
5. Wolff D, Peric Z, and Lawitschka A. In: Sureda A, et al. Chronic graft-versus-host disease. The EBMT handbook. hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies, 2024. 395-410. ISBN 978-3-031-44080-9 (eBook).
6. Hiraoka A, Ohashi Y, Okamoto S, et al. Phase III study comparing tacrolimus (FK506) with cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28(2):181-85.
7. Kanda Y, Kobayashi T, Mori T, et al. A randomized controlled trial of cyclosporine and tacrolimus with strict control of blood

- concentrations after unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(1):103-09.
8. Ram R, Yeshurun M, Vidal L, et al. Mycophenolate mofetil vs. methotrexate for the prevention of graft-versus-host-disease—systematic review and meta-analysis. *Leuk Res.* 2014;38(3):352-60.
9. Finke J, Schmoor C, Bethge WA, et al. Long-term outcomes after standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-human-T-lymphocyte immunoglobulin in haemopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: final results of a randomised controlled trial. *Lancet Haematol.* 2017;4(6):e293-301.
10. Bonifazi F, Solano C, Wolschke C, et al. Acute GVHD prophylaxis plus ATLG after myeloablative allogeneic haemopoietic peripheral blood stem-cell transplantation from HLA-identical siblings in patients with acute myeloid leukaemia in remission: final results of quality of life and long-term outcome analysis of a phase 3 randomised study. *Lancet Haematol.* 2019;6(2):e89-99.
11. Morozova E, Moiseev I, Vlasova Y, et al. Randomized study between thymoglobulin and posttransplant cyclophosphamide in patients with chronic myeloid neoplasms undergoing unrelated allogeneic stem cell transplantation. *Cell Ther Transplant.* 2020;9: 53-59.
12. Tang L, Liu Z, Li T, et al. Post-transplant cyclophosphamide versus anti-thymocyte globulin in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2023;13:1071268.
13. Mushtaq MU, Shahzad M, Tariq E, et al. Outcomes with mismatched unrelated donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2022;12:1005042.
14. Bolaños-Meade J, Hamadani M, Wu J, et al. Post-transplantation cyclophosphamide-based graft-versus-host disease prophylaxis. *N Engl J Med.* 2023;388(25):2338-48.
15. Watkins B, Qayed M, McCracken C, et al. Phase II trial of costimulation blockade with abatacept for prevention of acute GVHD. *J Clin Oncol.* 2021;39(17):1865-77.
16. Bacigalupo A, Milone G, Cupri A, et al. Steroid treatment of acute graft-versus-host disease grade I: a randomized trial. *Haematologica.* 2017;102(12):2125-33.
17. Rashidi A, DiPersio JF, Sandmaier BM, et al. Steroids versus steroids plus additional agent in frontline treatment of acute graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(6):1133-37.
18. Mielcarek M, Furlong T, Storer BE, et al. Effectiveness and safety of lower dose prednisone for initial treatment of acute graft-versus-host disease: a randomized controlled trial. *Haematologica.* 2015;100(6):842-48.
19. Hockenbery DM, Cruickshank S, Rodell TC, et al. A randomized, placebo-controlled trial of oral beclomethasone dipropionate as a prednisone-sparing therapy for gastrointestinal graft-versus-host disease. *Blood.* 2007;109(10):4557-63.
20. 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.
21. Garcia-Cadenas I, Rivera I, Martino R et al. Patterns of infection and infection-related mortality in patients with steroid-refractory acute graft versus host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(1):107-113.
22. Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, et al. EBMT-NIH-CIBMTR task force position statement on standardized terminology and guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(11):1401-15.
23. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1800-10.
24. Fan S, Huo WX, Yang Y, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib in steroid-refractory graft-versus-host disease: a meta-analysis. *Front Immunol.* 2022;13:954268.
25. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(3):389-401.e1.
26. Arora M, Wagner JE, Davies SM, et al. Randomized clinical trial of thalidomide, cyclosporine, and prednisone versus cyclosporine and prednisone as initial therapy for chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2001;7(5):265-73.
27. Williams KM, Cheng GS, Pusic I, et al. Fluticasone, azithromycin, and montelukast treatment for new-onset bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(4):710-16.
28. Zeiser R, Polverelli N, Ram R, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2021;385(3):228-38.
29. Cutler C, Lee SJ, Arai S, et al. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar Study. *Blood.* 2021;138(22):2278-89.
30. Miklos D, Cutler CS, Arora M, et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. *Blood.* 2017;130(21):2243-50.

MUDr. Firas Farkaš, PhD.

Klinika hematológie a transfúziológie

LF UK a UNB, Bratislava

Antolská 11, 851 07 Bratislava

fir.farkas@gmail.com