

Екстракорпорална фотофереза во третман на gvhd по алогена трансплантација на матични хематопоетски клетки

Лазар Ј. Чадиевски¹, Александра Пивкова Велјановска¹, Сања Трајкова¹, Лидија Чевреска¹, Борче Георгиевски¹, Милче Цветаноски¹, Невенка Ридова¹, Симона Стојановска¹, Божидар Кочоски¹, Ирина Пановска Ставридис¹

1. Оддел за трансплантација на хематопоетски матични клетки, ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Скопје

Апстракт

Екстракорпоралната фотофереза (ЕКФ) претставува третман базиран на леукоцитна сепарација. Според последните препораки ЕКФ е индицирана како второ линиска терапија за хронична форма на болест на граф-тот против домаќинот (Graft versus Host disease GvHD) кај пациентите кај кои е реализирана алогена трансплантација на хематопоетски матични клетки (ТХМК).

Вовед

Според податоците прикажани во проспективни, мултицентрични клинички студии, ЕКФ е одобрена од Американската агенција за храна и лекови (FDA) како терапевтски модалитет за пациентите со Т – клеточен лимфом, поточно со Non Hodgkin lymphoma – Cutaneous T cell lymphoma како прва клеточна имунолошка терапија. Во последните декади ЕКФ се дефинира како еден од терапевтските модалитети индициран за третман на акутна и хронична форма на болест на граф-тот против домаќинот (Graft versus Host disease GvHD) кај пациентите кај кои е реализирана алогена трансплантација на хематопоетски матични клетки (ТХМК), кај пациентите со трансплантација на солидни органи и ткива, а дополнително и кај пациентите со системска склероза системски лупус еритематозус и Кронева болест.¹

ЕКФ има предност во однос на останатата имуносупресивна терапија при третман на акутниот и хроничниот GvHD. Се состои во одличниот безбедносен профил на процедурата, малата, речиси отсутна токсичност за

пациентот, отсуство на ризик од потенцијални реактивации на вируси, особено CMV, EBV коишто може да бидат сериозен проблем кај пациентите со алогена ТХМК, како и отсуството на интерреакции со други лекови, па така ЕКФ може да се користи во комбинација со други имуносупресивни лекови, со цел за потенцирање на терапевтскиот ефект.²

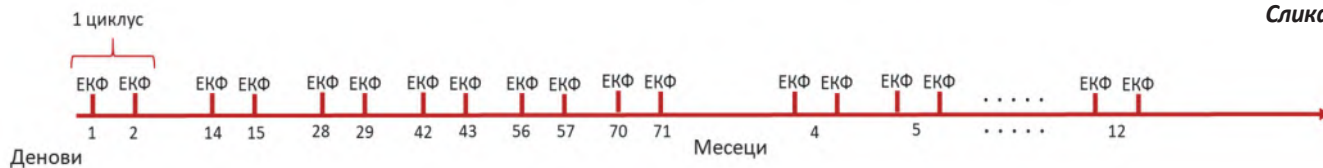
Значајно е дека кај хроничниот GvHD, за кој досега нема етаблиран стандарден имуносупресивен терапевтски пристап, сè поголема станува улогата на ЕКФ при што се нотираат високи стапки на терапевтски одговор, кои изнесуваат и до 80%, особено кај пациентите со кожни манифестации на болеста.^{3,4}

ЕКФ претставува аферезна процедура која се базира на колекција на леукоцити од пациентот. По завршување на сепарацијата на леукоцитите, во нив се додава соодветна доза на 8-methoxypsoralen (8-MOP) кој претставува фотосензитивна супстанца. Потоа, се прави експозиција на продуктот на UV-A која има за цел фотоактивација на 8-MOP и на крај фотоактивираниот продукт се инфундира кај пациентот.⁵ Целта на 8-MOP, откако ќе биде активан од страна на UV-A, е да предизвика клеточна смрт-апоптоза. Апоптотичните клетки фагоцитирани од страна на антиген-презентиращките клетки водат до модулација во имуниот одговор кај пациентот. Имуномодулацијата се состои во зголемување на концентрацијата на антиинфламаторните цитокини, намалување на концентрацијата на инфламаторните цитокини, индукција на регулаторните Т лимфоцити (Treg) и инхибиција на ефекторните Т лимфоцити.

На ЈЗУ Универзитетската клиника за хематологија е воведена ЕКФ во 2021 година. Процедурата се изведува со примена на последната, најсовремена верзија на Therakos Cellex апаратот за екстракорпорална фотофереза. Досега вкупно се направени 80 процедури на ЕКФ.

Третирани се вкупно осум пациенти. Средната возраст на пациентите изнесувше 47.3 години.

Кај половина од пациентите, како венски пристап беше користена периферна вена, на подлактицата со



пласирање на интравенска канила. Главен проблем при изведување на ЕКФ, кај оваа група пациенти, беше обезбедувањето на стабилен венски проток. Кај останатата половина од пациентите мораше да биде пласиран централен венски катетер при што ЕКФ се спроведе без проблеми во однос на процесирањето на крвта, колекција и враќање на крвта кај пациентот.

При третман на пациентите со хроничен GvHD се придржувавме до најновите, ревидирани, препораки на ASFA (American Society For Apheresis), каде индикацијата за ЕКФ во третман на пациентите со акутен и хроничен GvHD е со категорија II (процедурата е прифатена како второлиниска терапија) и ниво на доказ IB (силна препорака базирана на рандомизирани проспективни клинички студии).

Протоколот кој го применувавме кај пациентите беше со 2 процедури на ЕКФ спроведени во 2 последователни дена што се сметаа како еден циклус, иницијално на секои 2 недели во текот на 3 месеца, потоа еднаш месечно до една година или до постигнување на најдобар терапевтски одговор. Протоколот за ЕКФ е прикажана слика 1.

Кај сите пациенти без процесирани максимални 1500 ml крв. Во одредени случаи, при потешкотии со венскиот пристап, волуменот беше и намален, но секогаш вкупно процесираната крв беше со волумен над 1000 ml за да се обезбедил адекватен buffy – coat.

Стапката на вкупен терапевтски одговор кај пациентите изнесуваше 70%, со напомена дека сите пациенти кои беа третирани беа со хепатална и кутана форма на GvHD. Сите процедури беа спроведени без детекција на сериозни несакани ефекти.

Во следниот текст ќе биде прикажан случај на пациент кај кој беше спроведен целиот протокол на ЕКФ со постигнат комплетен одговор.

Пациентот е С.Д. маж, на 34 години. Дијагностициран на Клиниката за хематологија во ноември 2017 г. како апластична анемија, поточно SAA. Согласно препораките за третман на пациентите со тешка форма на апластична анемија, веднаш беше започната процедура за алогена трансплантација на ХМК. Кај пациентот, во март 2018 г. беше реализирана алогена трансплантација на ХМК од несроден дарител. Во постреплантациониот

период, спроведена стандардна имunosупресивна терапија со циклоспорин А и краток курс на метотрексат.

Пациентот е со редовни контроли на Клиниката за хематологија.

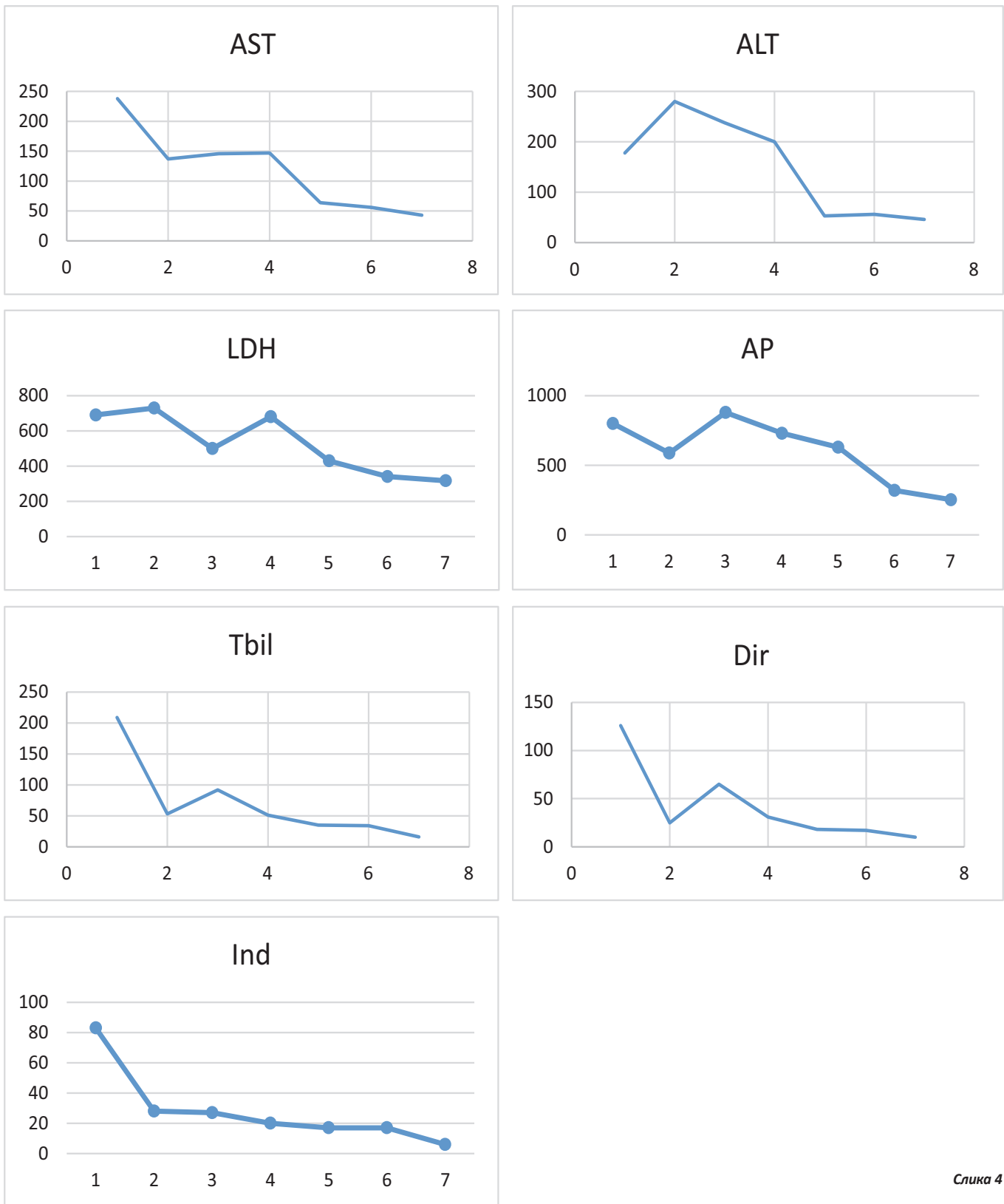
Во мај 2019 г., 14 месеци по трансплантацијата, се јавува на Клиниката со симптоми за стомачни болки и пожолтување на кожата и склерите. Од направените анализи

- Крвна слика Hgb 119 g/L WBC $11.2 \times 10^9/L$ PLT $247 \times 10^9/L$
- Биохемиски анализи - AST 238 u/L ALT 178 u/L AP 800 u/L GGT 1996 u/L LDH 691 u/L;
- T.Bil 209 $\mu\text{mol/L}$ Direct 126 $\mu\text{mol/L}$ Indirect 83 $\mu\text{mol/L}$;
- Анализите за HBV и HCV инфекција беа негативни;
- Реализирана биопсија на хепар – со патохистолошки наод во прилог на хронична форма на GvHD;
- Дополнително, кај пациентот се појавуваат склеродермични кожни промени најмногу на долни екстремитети и трупот, со афекција на <25% BSA. Во консултација со дерматолог, конзистентни за кожна форма на хроничен GvHD.

Започнато лекување на состојбата, иницијално со примена на комбинација од метилпреднизолон и циклоспорин А (како прва линија на терапија). Сепак, контролните анализи со парцијален одговор на терапијата. Кај пациентот перзистира иктерусот.

- Биохемиски анализи - AST 137 u/L ALT 280 u/L AP 588 u/L;
- T.Bil 53 $\mu\text{mol/L}$ Direct 25 $\mu\text{mol/L}$ Indirect 28 $\mu\text{mol/L}$.

Контролните анализи укажуваа на краткотрајност на терапевтскиот одговор и повторна елевација на вредностите во биохемиските анализи, што беше причина да се започне со второлиниска терапија со моноклонално анти CD20 антитело, Rituximab, во доза од 375 mg/m^2 ,



Слика 4

ординирање еднаш неделно во тек на 4 недели. Сепак, по завршување на терапијата, анализите се во прилог на парцијален одговор.

- Биохемиски анализи - AST 146 u/L ALT 238 u/L AP 880 u/L GGT 1200 u/L LDH 390 u/L;
- T.Bil 92 $\mu\text{mol/L}$ Direct 87 $\mu\text{mol/L}$ Indirect 5 $\mu\text{mol/L}$.

Несоодветниот одговор и перзистирање на активен хроничен хепатит во состав на cGvHD беше причина да се започне со трета линија на терапија, со мусорphenolat morphetil во доза од 1 gr/m². Сепак, контролните анализи укажуваа дека отсутствува адекватен тераписки одговор.

- Биохемиски анализи - AST 147 u/L ALT 200 u/L AP 338 u/L GGT 1000 u/L LDH 681 u/L;
- T.Bil 51 $\mu\text{mol/L}$ Direct 31 $\mu\text{mol/L}$ Indirect 20 $\mu\text{mol/L}$.

Кај пациентот беше поставена индикација да се започне со ЕКФ, како четврта линија на терапија. Започната процедурата во март 2021 г. и беше спроведен протоколот во тек на 12 месеца. ЕКФ беше ординирана како монотерапија. Без сериозни несакани ефекти. Како венски пристап беше користена периферна вена. Анализите беа со значителна редукција во вредностите.

- Уредна крвна слика;
- Биохемиски анализи - AST 51 u/L ALT 55 u/L AP 280 u/L GGT 250 u/L;
- T.Bil 22 $\mu\text{mol/L}$ Direct 12 $\mu\text{mol/L}$ Indirect 10 $\mu\text{mol/L}$.

Промените на кожата беа со значителна регресија. Комплетна резолуција на иктерусот. Пациентот е сè уште во комплетна ремисија, со редовни контроли на Клиниката за хематологија и без индикација за дополнителна имunosупресивна терапија.

Следењето на вредностите од биохемиските анализи и нивната тенденција на пад во тек на лекувањето се прикажани на слика 4.

Заклучок

ЕКФ се применува како тераписки пристап во лекувањето на пациентите со акутен и хроничен GvHD. Благодарение на потврдената тераписка ефикасност и безбедносен профил на процедурата, многу центри ја препорачуваат примената на ЕКФ. Поради отсутството на

интерреакции со други лекови, како и можноста за намалување или прекинување на дополнителната имunosупресивна медикаментозна терапија, ЕКФ сè почесто се применува како второлиниска терапија кај акутните и хронични форми на GvHD рефрактерни на кортикостероиди и придонесува до намалување на морталитетот асоциран со трансплантацијата на ХМК. Идеално, кај пациентите со хроничен GvHD, терапијата со ЕКФ треба да се започне што порано, бидејќи тогаш терапискиот бенефит е најголем. Тоа што недостасува и сме во очекување се проспективни студии кои би ја дефинирање улогата на ЕКФ како прволиниска терапија за GvHD и дополнително, можноста ЕКФ да се користи како профилакса од GvHD кај пациентите со алогена трансплантација на ХМК.

Референци:

1. Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, et al. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. JEADV. 2014;28(Suppl 1):1–37.
2. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, et al. First-and secondline systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18:1150–63
3. Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, et al. Consensus conference on clinical practice in chronic GVHD: second-line treatment of chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17:1–17
4. Malik MI, Litzow M, Hogan W, et al. Extracorporeal photopheresis for chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. Blood Res. 2014;49:100–6
5. Schoonemann F. Extracorporeal photopheresis technical aspects. Transfus Apher Sci. 2003;28:51–61.



ЛЕКАРСКА КОМОРА
на Република
Северна Македонија

lkm.org.mk