

# Çoklu İlaça Dirençli Akut Graft Versus Host Hastalığında Ruksolitinib

## Ruxolitinib in Multidrug Refractory Acute Graft Versus Host Disease

Özlen BEKTAŞ<sup>1</sup>, Osman AKIDAN<sup>1</sup>, Merve KESTANE<sup>1</sup>, Nergiz ERKUT<sup>1</sup>,  
Bircan SÖNMEZ<sup>2</sup>, Mehmet SÖNMEZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon, Türkiye

<sup>2</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Graft versus host hastalığı (GvHH), allojenik kök hücre naklinin (AKHN) en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Ruksolitinib bir oral Janus Kinase (JAK) 1/2 inhibitörüdür ve tedavi dirençli GvHH tedavisinde etkilidir. Bu çalışmada çoklu ilaç dirençli GvHH'de ruksolitinib tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Hastalar ve Yöntem:** 2018-2020 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda, GvHH olup ruksolitinib tedavisi başlanmış olan 18 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Ruksolitinib tedavisine ilk yanıtın ortanca zamanı 15.5 gün (14-20.5) ve toplam yanıt süresi 69 gün (30.25-284.75) (IQR) idi. Yanıt oranı 28. günde %61.1 idi. Genel sağkalım 75 gün (35.75-306.5) idi ve bunlardan ruksolitinib yanıtı olanlarda genel sağkalım 102.5 gün (62-474.5) iken, ruksolitinib yanıtı olmayanlarda 33 gün (23.75-75) (IQR) idi. Ruksolitinib tedavisine yanıt veren 12 hastanın 4'ü (%33.3), tedaviye yanıtı olmayan hastalar (n= 6, %100) kaybedildi (p= 0.013). Çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY) elde edilenlerde genel sağkalım, ÇİKY elde edilmeyenlere göre anlamlı oranda daha yüksek bulundu (p= 0.001). Yedi hastada (%38.9) bakteremi gelişti ve bu hastaların altısı ruksolitinib tedavisine yanıtıydı.

**Sonuç:** Ruksolitinib, çoklu ilaç dirençli aGvHH'de güvenli ve etkilidir. Tedaviye yanıt alınan hastalarda bakteremi ve sepsise bağlı ölümler daha az sıklıkta meydana gelmektedir ve bu sayede sağkalım uzamaktadır. GvHH'de tedavi yanıtının derinliği, uzun dönemli sağkalımda çok önemli bir belirleyicidir.

**Anahtar Kelimeler:** Ruksolitinib; Akut graft versus host hastalığı; İlaç direnci

### ABSTRACT

**Objective:** Graft versus host disease (GvHD) is the most important cause of morbidity and mortality in allogeneic stem cell transplantation (Allo-SCT). Ruxolitinib is an oral Janus Kinase (JAK) 1/2 inhibitor and is effective in treatment resistant GvHD.

**Patients and Methods:** Eighteen patients with GVHD on ruxolitinib treatment during 2018-2020 in Karadeniz Technical University Hematology department were evaluated retrospectively.

**Results:** Median time to first response of ruxolitinib was 0.5 months (0.5-0.7) and overall response time was 2.3 months (0.8-7.8) (IQR). The response rate on 28<sup>th</sup> day was 61.1%. Overall survival was 2.5 months (1.2-10.1) in which 3.4 months (2-16.5) in the group of ruxolitinib responders and 1.1 months (0.8-2.5) (IQR) in the group of ruxolitinib non responders. In ruxolitinib responders, 8 patients (66.7%) were alive and, 4 patients (33.3%) were dead while in nonresponders 6 patients (100%) were dead (p= 0.013). The overall survival was significantly higher in those with VGPR compared with those who did not (p= 0.001). Bacteremia developed in 7 patients (%38.9), and 6 of these were unresponsive to ruxolitinib treatment.

**Makale atfı:** Bektaş Ö, Akıdan O, Kestane M, Erkut N, Sönmez B, Sönmez M. Çoklu ilaca dirençli akut graft versus host hastalığında ruksolitinib. LLM Dergi 2022;6(1):1-8.

### Yazışma Adresi

#### Özlen BEKTAŞ

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Hematoloji Bilim Dalı  
Trabzon-Türkiye

**Geliş:** 14.11.2021 - **Kabul:** 17.03.2022

**E-posta:** ozlenbektas@hotmail.com

**Conclusion:** Ruxolitinib is safe and effective in multidrug resistant aGVH. Deaths due to bacteremia and sepsis occur less frequently in patients who respond to treatment, thus prolonging survival. The depth of treatment response in GvHH is a very important determination of long term survival.

**Key Words:** Ruxolitinib; Acute graft versus host disease; Drug refractoriness

## GİRİŞ

Allojenik kök hücre nakli (AKHN) hematolojik malignensilerde küratif tedavi potansiyeli olan önemli bir tedavi seçeneğidir. Graft versus host hastalığı (GvHH) en önemli morbidite ve mortalite nedenidir (1) ve immünsupresif profilaksiye rağmen %20-80 oranında gelişir (2,3). GvHH'de standart birinci basamak tedavi kortikosteroidler ve kalsinorin inhibitörleridir. Steroid dirençli GvHH tedavisi zordur ve mortalite oranı yüksektir (4). Uzun süreli sağkalım yaklaşık %5-30'dur (3). Steroid dirençli GvHH'de optimal ikinci basamak tedavi tanımlanmamıştır. Ruksolitinib yakın zamanda akut ve kronik steroid dirençli GvHH'de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır (5).

Ruksolitinib bir oral Janus Kinase (JAK) 1/2 inhibitörüdür. JAK'lar hücre içi tirozin kinazlardır ve immün hücrelerin gelişmesinde ve fonksiyonunda kritik rolleri vardır (1). Steroid dirençli GvHH'de JAK 1/2 sinyal inhibisyonunun, farelerde efektör T hücre proliferasyonunu azalttığı ve pro-inflamatuar sitokin üretimini baskıladığı gösterilmiştir (6). Zeiser ve arkadaşları ruksolitinibin steroid dirençli GvHH'de insanlarda da etkili olduğunu gösterdiler (3) ve ruksolitinibin GvHH tedavisinde önemli etkisi olduğunu ve en sık yan etkinin de trombositopeni olduğunu bildirdiler (7). Bunun ardından REACH-1 çalışması ile steroid dirençli akut ve kronik GvHH tedavisinde ruksolitinib FDA tarafından onaylandı (5).

Bu çalışmada 18 steroid dirençli akut GvHH'de ruksolitinib etkinlik sonuçlarımızı değerlendirdik.

## HASTALAR ve YÖNTEM

### Hastalar

Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu tarafından onaylandıktan sonra (24237859-480/17.7.2020), 2018-2020 yılları arasında AKHN uygulanıp akut GvHH (aGVH) gelişen hastalar geriye dönük olarak incelendi. Bu dönemde 45 AKHN uygulanmıştı. Bu hastalar arasından  $\geq 2$  immünsupresif tedaviye yanıtız ve aGVH için ruksolitinib almakta olan 18 tanesi çalışmaya dahil edildi. Hastalara azaltılmış yoğunluklu (RIC) hazırlık rejimi olarak fludarabin ve busulfan, miyeloablatif hazırlık rejimi (MA) olarak siklofosamid ve busulfan uygulanmıştı.

### aGVHD Tanı ve Tedavisi

Akut GVHD, önceden tanımlanmış kriterlere göre klasik aGVHD, geç aGVHD (yeni başlayan veya tekrarlayan), persistan GvHH olarak sınıflandırıldı (8). Akut GvHH dere-

celendirilmesi modifiye Glucksberg ve Uluslararası Kan ve Kemik İliği Transplantasyon Araştırmaları IBMTR kriterlerine göre yapıldı (8,9). Steroid tedavisinin yedinci gününde ilave edilen ikinci sıra immünsupresif tedaviye yanıtızlık veya progresyon veya üçüncü ajanın ilavesinden iki hafta sonra yanıtızlık, tedavi yanıtızlığı olarak kabul edildi.

### Ruksolitinib Tedavisi: Doz, Etki ve Yan Etki

Ruksolitinib başlangıç dozu 10 mg günde iki kere idi. Herhangi bir derece  $\geq 2$  toksisite gözlenmesi halinde doz 5 mg günde iki olacak şekilde azaltıldı. Tüm hastalar enfeksiyon profilaksisi olarak trimetoprim sulfametaksazole, flukonazol ve asiklovir almaktaydı.

Ruksolitinib tedavi yanıtı, daha önce tanımlanan şekilde, çok iyi kısmı yanıt (ÇİKY), kısmı yanıt (KY) ve tedavi yetersizliği (TY) olarak sınıflandırıldı (10). İlk yanıt zamanı, toplam yanıt oranı (TYO), 28. günde TYO, ruksolitinibe yanıt zamanı (YZ) ve genel sağkalım (GS) değerlendirildi. GS, ruksolitinib tedavi başlangıcından ölüme veya son kontrol zamanına kadar geçen süre; YZ ilk yanıt tarihinden aGVH gelişmesi/progresyonu veya son kontrol zamanına kadar geçen süre olarak belirlendi.

Ruksolitinib tedavisi altında gelişecek yan etkiler, yan etkilerin yaygın terminoloji kriterleri [*common terminology criteria for adverse events* (CTCAE)] versiyon 5.0 (11) baz alınarak hesaplandı ve derece  $\geq 2$  olanlar değerlendirmeye dahil edildi.

### İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS Windows 22.0 software ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için mean  $\pm$  standard sapma veya medyan (minimum-maksimum) ve kategorik değişkenler için vaka sayısı (%) olarak gösterildi. Gruplar arasındaki anlamlılık ki-kare testiyle analiz edildi. ÇİKY, KY ve TY gruplarında GS Kaplan-Meier sağkalım analizi ile değerlendirildi. P değeri  $<0.05$  istatistiksel anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

On iki (%66.7) hasta erkek, altı hasta (%33.3) kadındı. Ortanca yaş 53 (19-65) idi. Tüm hastalarda Derece IV aGVH mevcuttu. Hastaların klinikopatolojik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Ortalama takip süresi 257 gün (143.5-548.25) (IQR) idi. Ruksolitinib tedavisine ilk yanıtın görüldüğü ortanca süre 15.5 gün (0.5-0.8) ve toplam YZ ortanca 69 gün (30.25-284.75) idi. Yirmi sekizinci gündeki yanıt oranı 11/18

**Tablo 1. Hastaların klinikopatolojik özellikleri**

<b>Değişkenler</b>	<b>n (%) veya Ortanca (Q1-Q3)</b>
Ortanca yaş: yıl (IQR)	53 (19-65)
Cinsiyet	
Erkek	12 (66.7)
Kadın	6 (33.3)
Tanı	
AML	8 (44.4)
MDS	3 (16.7)
MF	2 (11.1)
ALL	1 (5.6)
APL	1 (5.6)
KMML	1 (5.6)
PNH	1 (5.6)
AA	1 (5.6)
Donör durumu	
Akraba	6 (33.3)
Akraba dışı	12 (66.7)
HLA uyumsuzluğu	
Tam uyumlu	7 (38.9)
HLA-A	2 (11.1)
HLA-DPB1	4 (22.2)
HLA-A + HLA-DPB1	1 (5.6)
HLA-B + HLA-DPB1	3 (16.7)
Haploidentik	1 (5.6)
Hazırlama rejimi	
Azaltılmış yoğunluklu	12 (66.7)
Miyeloablative	6 (33.3)
aGVHD tipi	
Klasik	11 (61.1)
Geç başlangıçlı	1 (5.6)
Tekrarlayan	5 (27.8)
Persistan	1 (5.6)
aGVHD tutulumu	
Cilt	13 (72.2)
Karaciğer	12 (66.7)
Gastrointestinal	11 (61.1)
Göz	3 (16.7)
Ruksolitinib öncesindeki diğer tedaviler	
Kortikosteroid	18 (100)
Siklosporin	17 (94.4)
Mikofenolat mofetil	15 (83.3)
Takrolimus	4 (22.2)

MDS: Miyelodisplastik sendrom, PNH: Paroksizmal nokturnal hemoglobinuri, AML: Akut myeloid lösemi, APL: Akut promiyelositik lösemi, MF: Miyelofibrosis, KMML: Kronik miyelomonositik lösemi, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, AA: Aplastik anemi.

**Tablo 2. Hastaların ruksolitinib yanıtları**

Değişkenler	n (%) veya Ortanca (Q1-Q3)
Ruksolitinib yanıt tipi	
ÇİKS	10 (55.6)
KY	2 (11.1)
TY	6 (33.3)
Ruksolitinibe ortalanca yanıt zamanı: gün (IQR)	15.5 (14-20.5)
Ruksolitinib-son durum	
Devam ediyor	7 (38.9)
Sonlandırıldı	3 (16.7)
Mortaliteye kadar devam	8 (44.4)
Mortalite	
Evet	10 (55.6)
Hayır	8 (44.4)
Mortalite nedeni	
GvHH	6 (33.3)
Enfeksiyon	4 (22.2)
Toplam yanıt zamanı: gün (IQR)	69 (30.25-284.75)

(%61.1) ve TYO 12/18 (%66.7) idi. Ruksolitinib tedavisine yanıtli hastalarda ilk tespit edilen bulgu iştahsızlık, halsizlik, yorgunluk gibi konstitüsyonel semptomlarda azalma idi. Hasta özelliklerine göre ruksolitinib yanıtları Tablo 2'de sunulmuştur.

Genel sağkalım 75.5 gün (35.75-306.5) iken, ruksolitinib yanıtli hastalarda bu süre 102.5 gün (62-474.5), ruksolitinib yanıtızsızlarda 33 gün (23.75-75) [interquartil range (IQR)] idi. On hastada mortalite gerçekleşti. Ruksolitinib ile ÇİKİY ve KY elde edilen hastalar içinde sekiz tanesi (%66.7) hayattayken dört tanesi (%33.3) kaybedildi ( $p=0.013$ ) (Tablo 3). ÇİKİY elde edilenlerle kıyaslandığında ÇİKİY'den daha az yanıt gösterenlerde GS anlamlı oranda daha düşük izlendi ( $p=0.001$ ) (Şekil 1).

Ruksolitinibe bağlı gelişen yan etkiler Tablo 4'te sunulmuştur. Ruksolitinib tedavisi üç hastada sonlandırıldı. Bu hastaların hepsinde ÇİKS elde edilmişti. İlk hastada tedavi sonlandırılma nedeni tedavinin 37. gününde gelişen trombositopeni idi ve bu hasta tedavi kesildikten 22 gün sonra enfeksiyondan kaybedildi. İkinci hastada yine trombositopeni nedeniyle tedavi kesildi ve bu hasta da tedavi kesilmesinin üçüncü ayında enfeksiyondan kaybedildi. Üçüncü hastada tedavi kesilme nedeni GvHH'nin düzelmesiydi.

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Derece III-IV aGvHH'de prognoz özellikle daha kötüdür. Ortalama sağkalım, 2000'li yıllardan önce, 1-4 yıl için %11 iken, bu dönemden sonra 1-3 yıl için %17 civarında bildirilmiştir (12). Ancak tedaviye yanıtızsız hastalarda sağkalım çok düşüktür (13). Martin ve arkadaşları, steroid ve alem-

tuzumab yanıtızsız hastalarda ortalama sağkalımın 20 gün ve mortalite oranının %100 olduğunu göstermişlerdir (14).

Glukokortikoidler, GvHH'de ilk sıra tedavide hastaların yaklaşık yarısında etkilidir. Siklosporin A, mikofenolat mofetil, metotreksat, takrolimus, mezenkimal kök hücre gibi ikinci sıra tedaviler bir miktar etkilidir ancak yine de tedavi etkinlikleri yetersizdir. Ek olarak steroidle kombine edilen diğer immünsupresif ajanlar hem graft versus lösemiye azaltır, hem de sekonder enfeksiyonların artışına yol açarlar (15). Bu nedenle ruksolitinibin GvHH'de etkinliğinin gösterilmesi çok önemli olmuştur. Zeiser ve arkadaşları ruksolitinib altında TYO'yu tüm GvHH dereceleri için %62 ve Derece IV'de %53 tespit etmişlerdir (7). Jagasia ve arkadaşlarının çalışmasında TYO, herhangi bir zamanda %73.2, 28. günde %54.9 ve Derece IV GvHH'de %42.9 bulunmuştur (1). Ardından gelen geriye dönük çalışmalarda, steroid ve diğer immünsupresif ajanlara dirençli aGvHH'de TYO %38-82 aralığında bildirilmiştir (5). Bizim çalışmamızda TYO herhangi bir zamanda %66.7 ve 28. günde %61.1 idi ve bu sonuçlar diğer çalışma sonuçları ile tutarlıydı. Bu sonuçlarla, ruksolitinibin çoklu ilaç dirençli GvHH'de etkili olduğunu gözlemledik.

REACH1 çalışmasında, Derece IV GvHH'de relaps dışı mortalite, ÇİKİY ve tam yanıtli olanlarda %9.1, KY olanlarda %55.6 idi (1). Çalışmamızda ruksolitinib yanıtızsız hastaların tamamında mortalite gerçekleşti. KY olan hastalar, her ne kadar TY olanlardan daha uzun sağkalıma sahip olsa da bu gruptaki mortalite oranı da %100 idi. ÇİKİY elde edilen 6 (%75) hasta halen hayatta ve takip altındadır. GS, ÇİKİY olmayan hastalarda, ÇİKİY elde edilenlere göre anlamlı oran-

Tablo 3. Yanıt tipine göre hastaların dağılımı

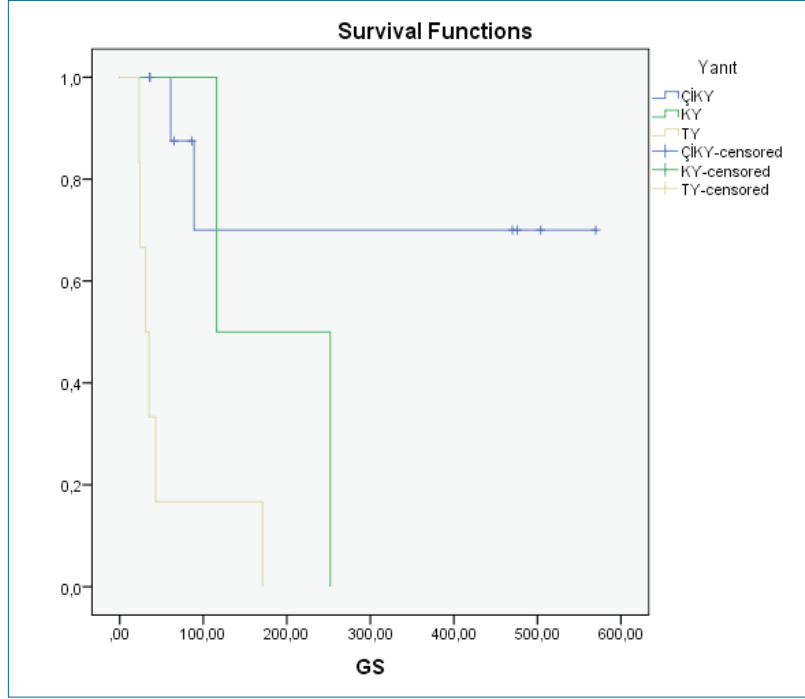
Değişkenler	Yanıt tipi: n (%) veya Ortanca (Q1-Q3)		P
	ÇİKY-KY (n= 12)	TY (n= 6)	
Yaş: yıl (IQR)	54 (43-59.5)	45 (34.5-61.3)	0.616
Cinsiyet			
Erkek	9 (50)	3 (50)	0.546
Kadın	3 (25)	3 (50)	
Donör durumu			
Akraba	3 (25)	3 (50)	0.294
Akraba dışı	9 (75)	3 (50)	
HLA uyumsuzluğu			
Evet	8 (66.7)	3 (50)	0.694
Hayır	4 (33.3)	3 (50)	
Hazırlama rejimi			
Azaltılmış yoğunluklu	8 (66.7)	4 (66.7)	0.694
Miyeloablative	4 (33.3)	2 (33.3)	
aGVHD tipi			
Klasik	6 (50)	5 (83.3)	0.546
Geç başlangıçlı	1 (8.3)	0	
Tekrarlayan	4 (33.3)	1 (16.7)	
Persistan	1 (8.3)	0	
GVHD organ tutulumu			
Cilt			
Evet	10 (83.3)	3 (50)	0.176
Hayır	2 (16.7)	3 (50)	
Göz			
Evet	3 (25)	0	0.270
Hayır	9 (75)	6 (100)	
GIS			
Evet	7 (58.3)	4 (66.7)	0.572
Hayır	5 (41.7)	2 (33.3)	
Karaciğer			
Evet	8 (66.7)	4 (66.7)	0.706
Hayır	4 (33.3)	2 (33.3)	
Mortalite			
Evet	4 (33.3)	6 (100)	<b>0.001</b>
Hayır	8 (66.7)	0	

TY: Tedavi yetersizliği, KY: Kısmi yanıt, ÇİKY: Çok iyi kısmi yanıt, GIS: Gastrointestinal sistem.

da daha düşüktü. Bu nedenle ruksolitinibin aGVHD'de sağ kalımı düzeltebileceğini, ancak uzun dönemli sağkalımda derin yanıtların daha önemli olduğunu düşündük.

Ruksolitinib immünespresif bir ajandır. JAK sinyal yolağı blokajı ile B hücre artışı ve aktivasyonu ile T hücre proliferasyonunu inhibe ederek enfeksiyöz komplikasyonlarda artışa yol açar (16). CMV reaktivasyonu özellikle sık görülür

ve GvHD nedeniyle ruksolitinib kullanan hastalarda %21-52 arasında raporlanmıştır (7,16-19). Çalışmamızda CMV %27.8 gözlemlendi ve ruksolitinib yanıtı ile CMV reaktivasyonu arasında bir ilişki yoktu. En sık yan etki trombositopeni ve anemiydi. Trombositopeni toplamda %50 gözlemlendi ve %38.9'u Derece III idi. Anemi toplamda %55.6 gözlemlendi ve %16.7'si Derece III idi. Ruksolitinib ile sitokin aracılı JAK/



Şekil 1. Tüm yanıt tiplerinde GS için Kaplan-Meier eğrisi.

Tablo 4. Yanıt tipine göre ruksolitinib yan etkileri

Değişkenler	Yanıt tipi		P
	ÇİKY-KY (n= 12)	TY (n= 6)	
Bakteremi			
Derece-II	0	1	<b>0.001</b>
Derece-III	1	5	
CMV			
Derece-III	3	2	0.561
HSV			
Derece-II	1	1	0.866
Derece-III	1	2	
Trombositopeni			
Derece-II	1	1	0.133
Derece-III	3	4	
Anemi			
Derece-II	4	2	0.522
Derece-III	1	2	
Doz azaltılması			
Evet	3	2	0.561
Hayır	9	4	

STAT yolak aracılı hematopoezin bozulması ruksolitinibe bağlı bu sık gelişen sitopenileri izah edebilir (19). Çalışmamızda yedi hastada (%38,9) bakteremi ve altı hastada (%33,3) sepsis gözlemlendi. Yedi bakteremik hastanın altısı

ruksolitinib yanıtıydı. İki ÇİKY olan hasta sepsisten kaybedildi. Bu hastalarda ruksolitinib tedavisi enfeksiyondan önce, trombositopeni gelişmesi nedeniyle kesilmişti. GvHH tedavisi sırasında ruksolitinibe bağlı bakteremi gelişme

oranı %22-42 arasındadır (1,16). AKHN'de bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık çok faktöre bağlıdır. AKHN'nin yol açtığı immünsupresyon, immünsupresif tedaviler, kemoradyoterapiye bağlı mukozal bariyer hasarı ve GvHH'nin kendisinin oluşturduğu kombine etkiyle bu grup hastada bakteriyel enfeksiyonlar daha sık izlenir (20). Hasta grubumuzda baktereminin, rüksolitinibe yanıt vermeyen hastalarda, diğer bir deyişle aGvHH aktif devam edenlerde daha sık olduğunu gözlemledik. Bu açıdan değerlendirildiğinde, GvHH ne kadar kontrol edilirse bakteremi o kadar önlenabilir diye düşünülebilir. Bu noktada, özellikle çoklu ilaç dirençli hastalarda rüksolitinib ile yanıt alınabilmesi sayesinde, rüksolitinibin özellikle bu grup hastada aGvHH'de bakteremi ilişkili ölüm riskini azalabileceği iddia edilebilir. Ancak bu etki, ilacın primer etkisinden ziyade, hastalığı kontrol etmedeki gücüyle izah edilebilir. Diğer taraftan rüksolitinibin enfeksiyon yatkınlığı oluşturduğu da asla gözardı edilmemelidir. Bu nedenle özellikle aGvHH kontrol altına alındıktan sonra tedavinin gecikmeden sonlandırılması düşünülmelidir.

Bu çalışmanın güçlü yanı, hastaların tamamının çoklu ilaç dirençli Derece IV aGvHH olmasıdır. Temel kısıtlılığı ise geriye dönük olması ve bazı hastaların takip süresinin kısa olmasıdır. Bu nedenle tüm ÇIKY hastalarının uzun dönemli GS analizi yapılamamıştır.

Sonuç olarak, Derece IV çoklu ilaç dirençli aGvHH'de rüksolitinib etkili ve güvenlidir. Tedaviye yanıt alınan hastalarda bakteremi ve sepsise bağlı ölümler daha az sıklıkta meydana gelmektedir. Bu grup hastalarda rüksolitinib, hastalık kontrolü vasıtasıyla sağkalımı arttırabilir. Derin yanıt, uzun dönemli sağkalımda çok önemli bir belirleyicidir.

## ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih: 17.07.2020, Karar no: 24237859-480).

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

## YAZAR KATKISI

Literatür taranması: ÖB, MS, BS; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: ÖB, MS, NE, OA, MK; Verilerin toplanması: ÖB, OA, MK; Makalenin yazımı: ÖB, BS, NE; Onaylama: Tüm yazarlar.

## KAYNAKLAR

1. Jagasia M, Perales MA, Schroeder MA, Ali H, Shah NN, Chen YB, et al. Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD (REACH1): a multicenter, open-label phase 2 trial. *Blood*. 2020;135(20):1739-49. <https://doi.org/10.1182/blood.2020004823>
2. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, Ballen K, Curtin PT, Cutler C, et al. First-and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(8):1150-63. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.04.005>
3. Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, Verbeek M, Maas-Bauer K, Metzelder SK, et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia* 2015;29(10):2062-8. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.212>
4. Neumann T, Schneidewind L, Weigel M, Plis A, Vaizian R, Schmidt CA, et al. Ruxolitinib for therapy of graft-versus-host disease. *Biomed Res Int* 2019;2019:8163780. <https://doi.org/10.1155/2019/8163780>
5. Przepiorka D, Luo L, Subramaniam S, Qiu J, Gudi R, Cunningham LC, et al. FDA Approval Summary: ruxolitinib for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Oncologist* 2020;25(2):e328-e334. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0627>
6. Spoerl S, Mathew NR, Bscheider M, Schmitt-Graeff A, Chen S, Mueller T, et al. Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease. *Blood* 2014;123(24):3832-42. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-12-543736>
7. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2020;382(19):1800-10. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917635>
8. Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, Wolff D, Levine JE, Schultz KR, et al. EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant* 2018;53(11):1401-15. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0204-7>
9. Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, Gale RP, Passweg JR, Henslee-Downey PJ, et al. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol* 1997;97(4):855-64. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1997.1112925.x>
10. Martin PJ, Bachier CR, Klingemann HG, McCarthy PL, Szabolcs P, Uberti JP, et al. Endpoints for clinical trials testing treatment of acute graft-versus-host disease: a joint statement. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(7):777-84. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.03.012>
11. SERVICES, U. S. D. O. H. A. H.: Common terminology criteria for adverse events v5.0 (CTCAE). 2017.
12. Jamani K, Russell JA, Daly A, Stewart D, Savoie L, Duggan P, et al. Prognosis of grade 3-4 acute GVHD continues to be dismal. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(10):1359-61. <https://doi.org/10.1038/bmt.2013.59>
13. Chao N. Finally, a successful randomized trial for GVHD. *N Engl J Med* 2020;382(19):1853-4. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2003331>

14. Martínez C, Solano C, Ferrá C, Sampol A, Valcárcel D, Pérez-Simón JA, et al. Alemtuzumab as treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease: results of a phase II study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(5):639-42. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.01.014>
15. Hui L, Qi L, Guoyu H, Xuliang S, Meiao T. Ruxolitinib for treatment of steroid-refractory graft-versus-host disease in adults: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Hematol* 2020;13(5):565-75. <https://doi.org/10.1080/17474086.2020.1738214>
16. Abedin S, McKenna E, Chhabra S, Pasquini M, Shah NN, Jerkins J, et al. Efficacy, toxicity, and infectious complications in ruxolitinib-treated patients with corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(8):1689-94. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.04.003>
17. Dang SH, Liu Q, Xie R, Shen N, Zhou S, Shi W, et al. Ruxolitinib add-on in corticosteroid-refractory graft-vs-host disease after allogeneic stem cell transplantation: Results from a retrospective study on 38 Chinese patients. *World J Clin Cases* 2020;26;8(6):1065-73. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i6.1065>
18. von Bubnoff N, Ihorst G, Grishina O, Röthling N, Bertz H, Duyster J, et al. Ruxolitinib in GvHD (RIG) study: a multicenter, randomized phase 2 trial to determine the response rate of Ruxolitinib and best available treatment (BAT) versus BAT in steroid-refractory acute graft-versus-host disease (aGvHD) (NCT02396628). *BMC Cancer* 2018;18(1):1132. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5045-7>
19. Escamilla Gómez V, García-Gutiérrez V, López Corral L, García Cadenas I, Pérez Martínez A, Márquez Malaver FJ, et al. Ruxolitinib in refractory acute and chronic graft-versus-host disease: a multicenter survey study. *Bone Marrow Transplant* 2020;55(3):641-8. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0731-x>
20. Kolb HJ, Weber D, Simoes BP, Holler E. Infection and GVHD. *Cellular Therapy and Transplantation (CTT)*. 2018, 7. <https://doi.org/10.18620/ctt-1866-8836-2018-7-1-8-17>