

JAK2 inhibitory v léčbě primární myelofibrózy. Dodatek k doporučením pro diagnostiku a léčbu Ph negativních myeloproliferativních onemocnění České pracovní skupiny pro Ph negativní myeloproliferativní onemocnění České hematologické společnosti ČLS JEP (CZEMP)

Libor Červinek¹, Michael Doubek¹, Miroslav Penka², Jiří Schwarz³ (Česká pracovní skupina pro Ph negativní myeloproliferativní onemocnění)

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

² Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

³ Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, ředitel prof. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D., MBA

Souhrn

Primární myelofibrózu (PMF) řadíme mezi Ph negativní (Ph-) myeloproliferativní onemocnění. Jedinou kurativní léčbou je transplantace hematopoetických krevetvorných buněk (HSCT). Konzervativní postupy zahrnují podpůrnou léčbu, především aplikaci transfuzí erytrocytů a krevních destiček, a medikamentózní léčbu. V léčbě PMF jsou používány hydroxyurea, kortikosteroidy, interferon α , anagrelid, eventuálně inhibitory angiogeneze (thalidomid, lenalidomid, pomalidomid), v závislosti na klinickém stadiu a symptomech onemocnění. Také provedení splenektomie či radioterapie zvětšené sleziny má paliativní účinky. Inhibitory kinázy JAK2 představují novou skupinu léků s velmi dynamickým vývojem. Ruxolitinib, perorální selektivní inhibitor kinázy JAK1 a JAK2, prokázal v klinických studiích COMFORT-I a COMFORT-II vysokou účinnost u pacientů s PMF na zmírnění celkových symptomů onemocnění a regresi splenomegalie. Dlouhodobé sledování pacientů, kteří byli ruxolitinibem léčeni, ukazuje i prodloužení jejich celkového přežití. Lék je dobře tolerován, nejčastějšími nežádoucími účinky léčby ruxolitinibem jsou progresse trombocytopenie a tranzitorní prohloubení anémie. Tento přehledný článek se zabývá místem JAK2 inhibitorů v komplexní léčbě PMF a je vydáván jako doplněk k Souhrnu diagnostiky a léčby BCR/ABL negativních myeloproliferací skupiny CZEMP České hematologické společnosti.

Klíčová slova: JAK2 inhibitory – ruxolitinib – Ph negativní myeloproliferativní onemocnění – myeloproliferativní onemocnění – primární myelofibróza – doporučení k léčbě

The place of JAK2 inhibitors in the treatment of myelofibrosis. An amendment to the recommendations for diagnosis and treatment of Ph negative myeloproliferations of the Czech group for Ph- myeloproliferative disorders (CZEMP)

Summary

Primary myelofibrosis (PMF) belongs to Ph- myeloproliferative diseases. The only curative treatment is hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Conservative treatment options comprise supportive care, especially administration of red blood cell and platelet transfusions, and medication. Hydroxyurea, interferon α , anagrelide, corticosteroids, androgens, or inhibitors of angiogenesis (thalidomide, lenalidomide, pomalidomide) may be used for treatment of PMF, depending on the clinical stage and disease symptoms present. Also splenectomy or radiotherapy of enlarged spleen have palliative potential. JAK2 kinase inhibitors represent a novel class of drugs with a very dynamic development. Ruxolitinib, an oral selective inhibitor of JAK1 and JAK2 kinases, has shown high efficacy in patients with high-risk PMF (or with myelofibrosis following polycythemia vera or essential thrombocythemia).

to ameliorate disease symptoms and to reduce splenomegaly in randomized trials COMFORT-I and COMFORT-II. Long-term monitoring of the enrolled patients demonstrated prolongation of overall survival. The drug is well-tolerated, the most common side effects of treatment with ruxolitinib being deepening of thrombocytopenia and temporary worsening of anemia. The current review deals with the place of JAK2 inhibitors (and the only drug already approved for clinical use - ruxolitinib) in the management of PMF, as an addendum to the Summary of recommendations for the diagnosis and therapy of BCR/ABL-negative myeloproliferations of the Czech Hematological Society's CZEMP.

Key words: JAK2 inhibitors – ruxolitinib – Ph-negative myeloproliferative diseases – myeloproliferative diseases/myeloproliferative neoplasia – primary myelofibrosis – treatment recommendations

Úvod

Primární myelofibróza (PMF) je nozologickou jednotkou, kterou přesně definuje klasifikace Světové zdravotnické organizace (WHO) z roku 2008 [1]. Tato poměrně složitá diagnostická kritéria pro PMF byla upravena a zjednodušena kritérii CZEMP z roku 2011 (a po schválení Českou hematologickou společností České lékařské společnosti J. E. Purkyně v roce 2011 byla v roce 2012 publikována zkrácená verze diagnostických kritérií pro PMF). Tato kritéria se opírají především o histopatologický průkaz onemocnění [2,3].

V léčbě PMF převládají konzervativní postupy, jedinou kurativní léčbou je transplantace hematopoetických krvetvorných buněk (hematopoietic stem cell transplantation – HSCT). Teprve v nedávné době se objevily zprávy o vysoké účinnosti léčby JAK2 inhibitory [4], z nichž ruxolitinib se velmi rychle dostal do rutinního klinického užití. Jelikož pracovní skupina CZEMP ve svých doporučeních, zveřejněných v roce 2011 [2,3], pouze možnost léčby Ph negativních (Ph-) myeloproliferativních onemocnění (MPO) inhibitory JAK2 pouze zmínila, ale blíže se jimi nezabývala, rozhodla se aktuálně vydat dodatek k těmto doporučením po jeho schválení členy CZEMP.

Primární myelofibróza

PMF je charakterizována postupným rozvojem nejdříve retikulární, později kolagenní fibrózy a myelosklerózy kostní dřeni (podmíněnou neklonální fibroprodukcí následkem sekrece cytokinů v mikroprostředí kostní dřeni) při primárním, chronickém, klonálním Ph negativním (BCR/ABL-) MPO. Již ve zcela asymptomatickém stadiu a při normálních hodnotách krevního obrazu dochází u PMF ke klonální myelopoéze, tj. proliferaci pluripotentních buněk myeloidní řady, které jsou prekurzory granulocytů, erytrocytů a megakaryocytů. Iničiální prefibrotické stadium onemocnění je spojeno s hyperplazií především megakaryocytární a granulocytární řady (odtud historický pojem „chronická megakaryocytární granulocytární myelóza/chronic megakaryocytic-granulocytic myelosis“ – CMGM) [5]. Pozdní stadia jsou spojena s postupným nahrazením krvetvorné tkáně dřeni vazivem a rozvojem periferní (pan-)cytopenie [3]. Paralelním procesem je rozvoj myeloidní metaplasie, tj. mimodřeňové krvetvorby (především ve slezině

a v játrech) s vyplavováním méně zralých leukocytů neutrofilní řady a prekurzorů červených krvinek (erytroblastů = normoblastů) do periferní krve [2]. Z hlediska rozvoje myelofibrózy v kostní dřeni rozpoznáváme dle histopatologického nálezu fázi prefibrotickou, časně fibrotickou, stadium manifestní fibrózy a fázi pokročilé fibro-osteosklerózy (fáze označované MF-0 až MF-3) dle Evropských konsenzuálních kritérií Thieleho et al [6]. Historické definice PMF (např. skupiny PVSG), anebo u nás často používaná kritéria Barosiho et al [7] rozpoznávaly až pozdní stadia PMF.

Incidence

Incidence PMF při diagnostice podle starších kritérií se odhadovala na 0,5–1,5 případů na 100 000 obyvatel ročně. Při definici PMF podle nových kritérií WHO (zahnující i většinu případů dříve považovaných za esenciální trombocytemii) lze odhadnout, že incidence nemoci bude zhruba 3krát vyšší, tzn. asi 3 případy na 100 000 obyvatel ročně. Medián věku nemocných při stanovení diagnózy PMF je 65 let. Jen 11 % z nich je mladších 46 let [8].

Kromě PMF existuje ještě myelofibróza sekundární, postpolycytemická (post-PV) a posttrombocytemická (post-ET) [9], ačkoli druhá z nich je vždy diskutabilní ve smyslu, zda nešlo o nepoznanou PMF od samého počátku onemocnění [10].

Patogeneze

Patogeneze PMF není zcela objasněna. Zde uvedeme pouze fakt, že v raném stadiu klinicky nebo laboratorně rozpoznatelné myeloproliferace má zhruba 50 % pacientů prokazatelnou mutaci genu V617F tyrozinové kinázy JAK2 (většinou jde o heterozygotní mutaci, homozygotie se pozoruje až v pokročilých případech), která nejspíše nastává sice časně, ale patrně již sekundárně v terénu klonální myelopoézy. Zhruba 5 % nemocných má namísto mutace JAK2^{V617F} mutovaný gen MPL kódující receptor trombopoietinu. Nejčastěji se jedná o mutace W515K nebo W515L (vzácně se vyskytují paralelně s mutací JAK2^{V617F}). Některou z prognosticky nepříznivých mutací genu ASXL1 může nést tak do 10 % případů PMF. U 50 % případů PMF lze prokázat i cytogenetickou aberaci (např. delece 20q, 13q, trizomie 8 a 9), žádná však není patognomonická pro PMF [2].

Symptomatologie

Iniciální, prodromální stadia PMF jsou obvykle asymptomatická. Pacient se dostane k lékaři na základě patologického krevního obrazu (většinou s nálezem trombocytémie). V řádu desítek procent se onemocnění projeví až komplikací trombocytémie, tj. arteriální nebo venózní trombózou, vzácněji krvácením. Pacienti mohou mít i neurologické, psychiatrické a kožní (erytromelalgické) problémy dané poruchou mikrocirkulace. Krvácení může být následkem trombopatie a sekundární von Willebrandovy choroby s poruchou multimerické struktury faktoru VIII. Léčba kyselinou acetylsalicylovou redukuje riziko arteriální trombózy, ale facilituje riziko krvácení, které však obvykle bývá jen slizničního charakteru a je klinicky relativně méně závažné. Ani u pokročilejších forem onemocnění nemusejí být přítomny žádné symptomy, náhodně však může být zachycena např. splenomegalie. V nejpokročilejších stádiích onemocnění může být splenomegalie již symptomatická, prudký algický syndrom v levém hypochondriu bývá známkou slezinového infarktu. V pokročilém stadiu onemocnění může být přítomen symptom z nedostatku krvinek kterékoli řady. Nejčastěji se manifestují anemické příznaky (námaňová dušnost, únava atd). Projevem leukopenie mohou být febrilie a sklon k infekcím, při trombocytopenii pak různé typy krvácení (sliznice, zažívací trakt). Masivní hematemeza může být již projevem portální hypertenze při splenomegalii z myeloidní metaplasie. V terminálním stadiu přistupují celkové příznaky – (sub)febrilie nejasného původu, zvýšené pocení, kachexie (projev katabolizmu a zároveň omezeného příjmu potravy při žaludek utlačující masivní splenomegalii), projevy portální hypertenze (jícnové varixy, ascites), otoky až anasarka, kostní bolesti periostálního typu při přestavbě kostních trámčů. Onemocnění může přejít do stadia blastické transformace s extrémně špatnou prognózou [2].

Prognóza primární myelofibrózy

Prognóza nemoci závisí na několika parametrech. Mezi negativní prognostické faktory PMF podle IPSS (International Prognostic Scoring System/Mezinárodní prognostický systém) patří věk > 65 let, celkové symptomy, hladina hemoglobinu < 100 g/l, leukocyty > 25 × 10⁹/l a přítomnost blastických elementů v periferní krvi > 1 %. Přítomnost 1 parametru hodnotíme 1 bodem. Pacienti nízkého rizika (0 bodů) a středního rizika (1 bod) mají medián přežití 10, resp. 8 let. Naproti tomu u vysoce rizikových pacientů (3 a více bodů) je předpokládán medián přežití pouze 2,3 roku [11].

Kromě uvedeného IPSS skóre existují i jeho další modifikace: skóre DIPSS má shodné parametry jako IPSS, ale je možno ho stanovit kdykoliv během léčby, a skóre DIPSS plus, v němž je navíc zohledněna transfuzní dependence, počet trombocytů a karyotyp [12,13].

Standardní léčba PMF

Léčebná strategie u časných, proliferativních stadií PMF je v podstatě identická s postupy popsány pro

Ph negativní MPO s trombocytemií [2,3]. Naopak pokročilá fáze myelofibrózy, vyznačující se cypopeniemi v různých řadách (obvykle nejprve anémií) a rostoucí mírou myeloidní metaplasie (hepatosplenomegalii a výskytem nezralých buněk neutrofilní řady a erytroblastů v periferní krvi), vyžadují speciální postupy. Není přitom důležité, zda se jedná o pokročilou fázi PMF, anebo o post-PV, eventuálně post-ET myelofibrózu. Jediným dostupným kurativním opatřením je provedení HSCT – tu musíme zvažovat u všech pacientů mladších 65 let. Cílem je nedopustit, aby onemocnění přešlo do s-AML, která je fatální komplikací, neboť u většiny nemocných se nedaří indukční terapií navodit kompletní remisi, která je předpokladem k provedení HSCT v další fázi. Vzhledem k věku je však HSCT proveditelná jen u menšiny pacientů. Podrobná kritéria indikace jsou uvedena v doporučeních CZEMP [2,3].

S výjimkou HSCT je nutno považovat další postupy léčby pokročilé PMF za paliativní opatření. Jejich cílem je především zmírnit symptomy onemocnění a zachovat přijatelnou kvalitu života. U pacientů s PMF se v léčbě používala řada léků, z nichž však žádný nemá kurativní potenciál. Vzhledem k věku a celkovému stavu některých nemocných je mnoho pacientů léčeno pouze podpůrnou léčbou, která zahrnuje především aplikaci transfuzí erytrocytů a krevních destiček. V léčbě PMF jsou stále používány různé medikace, např. hydroxyurea, kortikosteroidy, interferon α, anagrelid, eventuálně inhibitory angiogeneze (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), které však v této indikaci nejsou v České republice dostupné, anebo provedení splenektomie či radioterapie zvětšené sleziny. Žádná z těchto léčebných modalit neprodlužuje přežívání nemocných s PMF [11]. Detailněji jsou tyto terapeutické možnosti rozvedeny v doporučeních CZEMP z let 2011 a 2012 [2,3].

Inhibitory JAK2

Objev konstitutivní aktivace Janusovy kinázy 2 (mutace JAK2^{V617F}), popsané u Ph negativní MPO, vedl k vývoji selektivních inhibitorů kináz JAK a jejich aplikaci v léčbě PMF (včetně post-PV a post-ET myelofibrózy). Jelikož specifita inhibice vůči různým tyrozinovým kinázám není absolutní, lze očekávat jejich efekt i u jiných hematologických onemocnění, např. u AML (kinázy inhibující expresi FLT3), u nonhodgkinských lymfomů i u jiných onemocnění, např. revmatologických, u psoriázy apod [14–16]. Vývoj na tomto poli je extrémně rychlý a ještě nebyl v doporučeních CZEMP podrobněji popsán. Mnohé z těchto látek jsou nyní zkoumány v klinických studiích a pouze budoucnost ukáže přesné místo těchto preparátů v léčbě pacientů s Ph negativním MPO. Tento článek si klade za cíl navrhnout doporučení pro indikaci inhibitorů JAK2 na základě nynějších poznatků. Přehled nejznámějších inhibitorů JAK2 relevantních pro hematologii uvádí tab.

Nejdále pokročily klinické studie s ruxolitinibem u PMF (včetně post-PV a post-ET myelofibrózy). Byly již publikovány výsledky americké a evropské studie

Tab. Přehled JAK inhibitorů [14,16]

látka	označení studijní látky (přípravku)	cíl	indikace ve studiích	toxická
ruxolitinib	Incyte INC8018424 (EU: Novartis: JAKavi®) (USA: JAKafi®)	JAK2 (JAK1, TYK2)	PMF, post-PV a post-ET MF, PV, NHL, psoriáza	anémie trombocytopenie
lestaurtinib	14/351 dní	35 dní	Stafylococcus epidermidis	91/25 dní?
	Cayman Chemical CEP-701	JAK2 (JAK3, FLT3, TRKA, VEGFR)	AML, PMF	průměr anémie trombocytopenie zvýšení lipázy
pakritinib	CTI: SB1518	JAK2 (JAK3, FLT3)	PMF, post-PV a post-ET MF, AML	průměr nauzea
---	Gilead: CYT387	JAK + mnoho dalších TK	PMF	zvýšení amyláz a lipáz bolest hlavy trombocytopenie
fedratinib	Sanofi: SAR302503	JAK2	PMF	anémie průměr zvýšení amyláz a lipáz Wernického encefalopatie
---	Targagene: TG101348	JAK2 (FLT3, RET)	PMF	zvýšení amyláz a lipáz anémie trombocytopenie

fáze 3 (označované COMFORT-I a COMFORT-II), délka sledování je u nich již dostatečně dlouhá na to, aby bylo možné prokázat výhodu v přežití pacientů na léčbě tímto JAK1/JAK2 inhibitorem [17–21]. Pro Ph negativní MPO budou v nedaleké budoucnosti relevantní i výsledky klinických pokusů s ruxolitinibem u pacientů s PV (v běhu jsou studie 3. fáze). Vzhledem k tomu, že v současnosti je k rutinnímu užítí v praxi ve světě i v Evropě registrován pouze ruxolitinib, budeme se dále věnovat především této látce.

Nelze však opominout, že v současné době jsou vyvíjeny desítky dalších potenciálně přínosných inhibitorů JAK2 a dalších tyrozinových kináz. Nejdále pokročily klinické studie s pakritinibem a s látkou SAR302503, u které probíhá studie 3. fáze u pacientů s myelofibrózou (studie PERSIST-1, resp. JAKARTA), mnoho pacientů bylo nabráno i do studie s inhibitorem CYT387 [21]. Velká řada inhibitorů JAK2 má za sebou studie 2. fáze. Ačkoli mají inhibitory JAK2 podobné spektrum nežádoucích účinků (různé typy cytopenií, průjemy), jejich profil se může lišit (tab). Podávání ruxolitinibu může například vést k přechodné anémii a také k trombocytopenii, a proto se dávkování ruxolitinibu řídí počtem trombocytů, zatímco u pakritinibu to prozatím není nutné. Jelikož inhibice kináz může zasahovat i imuno-kompetentní buňky, nelze vyloučit, že podávání inhibitorů JAK2 může mít za následek i imunodeficienci a náchylnost např. k reaktivaci herpesvirové infekce. Nutno zdůraznit, že indikace inhibitorů JAK2 není závislá na přítomnosti mutace JAK2 u daného pacienta.

Ruxolitinib

Ruxolitinib je perorální selektivní inhibitor kináz JAK1 a JAK2. Lék je v současnosti schválen americkými

i evropskými regulačními autoritami (FDA, resp. EMA) k léčbě PMF, a to k odstranění či zmírnění symptomů spojených s PMF (profúzních potů, únavy, kachektizace apod.) a symptomatické splenomegalie. Na základě výsledků studie fáze 1 a 2 [4] byly u pacientů s PMF provedeny s ruxolitinibem 2 zásadní klinické studie fáze 3. Právě výsledky těchto studií měly za následek schválení ruxolitinibu pro léčbu PMF. Jednalo se o studie označené akronymy COMFORT-I a COMFORT-II. Do těchto studií byli zařazeni nejen pacienti s PMF, ale i s myelofibrózou po ET a po PV [17,18]. V Česku byl o ruxolitinibu publikován přehledný článek [22].

Studie COMFORT-I – ruxolitinib vs placebo

Ve studii publikované Verstovsekem et al [17] byl ruxolitinib srovnáván s placebem. Jednalo se o dvojité zaslepenou randomizovanou placebo kontrolovanou klinickou studii. Do studie bylo zařazeno 309 pacientů. Pacienti byli randomizováni 1 : 1 pro léčbu ruxolitinibem (n = 155) nebo placebem (n = 154). Pacienti ve větvi s ruxolitinibem byli léčeni zahajovací dávkou ruxolitinibu 15 mg nebo 20 mg 2krát denně podle vstupní hodnoty trombocytů (100–200 × 10⁹/l nebo nad 200 × 10⁹/l). Dávka ruxolitinibu byla upravována, pokud byla zjištěna toxicita terapie či nebyl prokázán léčebný efekt ve vztahu k redukci velikosti sleziny, která byla primárním cílem studie.

Ruxolitinib, na rozdíl od placeba, vedl u pacientů k výraznému zmenšení objemu sleziny (nejméně o 35 % ve 24. týdnu ve srovnání se vstupní hodnotou). K uvedenému zmenšení sleziny došlo u 41,9 % léčených ve větvi s ruxolitinibem (n = 65) ve srovnání s 0,7 % léčených placebem (n = 1; p < 0,001). Toto zmenšení sleziny

bylo u většiny nemocných trvalé při pokračování terapie ruxolitinibem. U 97 % ($n = 150$) pacientů léčených ruxolitinibem došlo alespoň k nějaké redukci splenického volumu. Naopak ve skupině s placebem bylo až u 67 % pacientů pozorováno zvětšení sleziny. Signifikantně více pacientů ve větvi na ruxolitinibu (45,9 %) mělo rovněž ve 24. týdnu méně celkových symptomů nemoci, než tomu bylo u pacientů ve větvi s placebem (5,3 %). Ve studii nebyly zaznamenány rozdíly v počtech ukončení terapie mezi ruxolitinibem a placebem. Ve skupině s ruxolitinibem byly nejčastějšími nežádoucími účinky únava, anémie, trombocytopenie, bolesti břicha, průjmy a bolesti kloubů [17]. Dlouhodobá analýza celkového přežití pacientů zařazených do studie COMFORT-I při sledování více než 2 roky prokázala signifikantně lepší celkové přežití [19].

Studie COMFORT-II – ruxolitinib vs nejlepší dostupná terapie

Výsledky studie COMFORT-II byly publikovány Harrisonov et al [18]. Tato studie byla designována jako otevřená randomizovaná studie fáze 3. Celkem 219 pacientů bylo rozděleno do větve s ruxolitinibem nebo do větve s nejlepší dostupnou léčbou. Pacienti, kteří vyhovovali vstupním parametrům studie, byli rozděleni podle prognostického skóre a poté zařazeni v poměru 2 : 1 do větve s ruxolitinibem ($n = 146$) nebo s nejlepší dostupnou terapií ($n = 73$).

Primárním cílem studie COMFORT-II bylo zjistit rozdíl v dosažení redukce splenického objemu o více než 35 % ve 48. týdnu terapie v obou větvích. Redukci objemu sleziny (měřeného CT či MRI) > 35 % odpovídá přibližně 50% zmenšení velikosti sleziny při palpaci pod žeberním obloukem. Kromě sledování velikosti sleziny probíhalo ve studii i sledování kvality života nemocných.

Pacienti ve větvi s ruxolitinibem byli léčeni zahajovací dávkou ruxolitinibu 15 mg nebo 20 mg ve 2 denních dávkách v závislosti na vstupním počtu trombocytů ($100\text{--}200 \times 10^9/\text{l}$ nebo $> 200 \times 10^9/\text{l}$). 33 % pacientů ve větvi s nejlepší dostupnou terapií bylo zcela bez léčby, většina ostatních byla léčena hydroxyureou. 28 % pacientů léčených ruxolitinibem mělo alespoň 35% zmenšení sleziny ve 48. týdnu terapie ve srovnání s 0 % pacientů léčených nejlepší podpůrnou terapií ($p < 0,001$). Stejná analýza ve 24. týdnu ukázala poměr 32 % vs 0 % ($p < 0,001$). Úbytek celkových symptomů u pacientů léčených ruxolitinibem byl rovněž významně vyšší ve srovnání s jinou terapií. Ruxolitinib měl ale ve srovnání s nejlepší dostupnou terapií vyšší počet nežádoucích účinků, z nichž nejčastějším a nejlubším byla anémie a trombocytopenie [18]. Analýza celkového přežití byla jedním ze sekundárních cílů ve studii COMFORT-II. Vzhledem k designu studie a velkému počtu pacientů, kteří přešli z ramene nejlepší dostupné terapie do větve s ruxolitinibem, byla statisticky významná data týkající se lepšího přežití pacientů ve větvi s ruxolitinibem získána až u souboru s mediánem sledování 151 týdnů [20].

Shrnutí indikací a doporučení léčby ruxolitinibem a dalšími inhibitory JAK

Na základě výsledků výše uvedených studií jsou ruxolitinib a další inhibitory JAK2 indikovány v léčbě dospělých pacientů s PMF, s post-PV a s post-ET myelofibrózou, kteří mají výraznou splenomegalii nebo celkové příznaky přidružené k PMF (profuzní poty, kachektizace, horečky, výraznou únavu). Indikace není závislá na přítomnosti mutace JAK2 u daného pacienta.

Účinek ruxolitinibu i dalších inhibitorů JAK2 na splenomegalii i celkové příznaky PMF je výrazný a bývá pozorován u většiny pacientů. Jak bylo výše uvedeno, po 2 letech léčby je možno zjistit i výhody v celkovém přežití [19–21]. Přesto je třeba si uvědomit, že inhibice tyrozinových kináz JAK2 inhibitory u Ph negativních MPO je děj velmi komplexní, dosud zdaleka ne úplně poznáný, a je výrazně slabší, než např. inhibice exprese BCR/ABL1 tyrozin-kinázovými inhibitory u chronické myeloidní leukemie. Molekulární remise u případů s mutací JAK2^{V617F} se nedosahuje, i když často dochází ke snížení alelické nálože mutované alely [16]. Existují však již první sdělení ukazující na regresi fibrózy [23].

Ve světě i v České republice je pro léčbu PMF (včetně post-PV a post-ET myelofibrózy) zatím registrován pouze ruxolitinib. Do budoucna lze předpokládat stejné, anebo podobné indikace i pro ostatní inhibitory JAK2. Ruxolitinib (preparát Jakavi® obchodovaný firmou Novartis) byl schválen Evropskou lékovou agenturou (EMA) pro léčbu pacientů s PMF v rámci EU (v USA schválila FDA stejný preparát pod názvem Jakafi® od firmy InCyte). V České republice je registrován Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL). V současnosti (od listopadu roku 2013) je však nutno žádat o schválení úhrady léku revizního lékaře příslušného plátce zdravotní péče.

Doporučená počáteční dávka je 15 mg 2krát denně u pacientů s počtem trombocytů $100\text{--}200 \times 10^9/\text{l}$ a 2krát 20 mg denně u pacientů s trombocyty nad $200 \times 10^9/\text{l}$. U pacientů s trombocyty $50\text{--}100 \times 10^9/\text{l}$ by se měla léčba zahájit dávkou 5 mg 2krát denně. Dávku nutno v průběhu léčby titrovat dle hodnot krevního obrazu (KO) a klinické odezvy. Při hodnotách trombocytů $< 50 \times 10^9/\text{l}$ a stejně tak při neutropenii $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ je vhodné podávání léku přerušit (byť tyto cytopenie nejsou výslovně uvedeny jako kontraindikace v SPC přípravku Jakavi®). Dávku je možno zvýšit až na 2krát 25 mg 2krát denně. Lék je též kontraindikován v těhotenství nebo při laktaci. Redukce dávky je nutná u pacientů s poškozením funkcí ledvin a jater. Redukovat dávku o asi 50 % je třeba při podávání ruxolitinibu spolu se silnými inhibitory CYP3A4 nebo s duálními inhibitory enzymů CYP2C9 a CYP3A4 (např. flukonazol). Léčba má pokračovat, dokud přínos z léčby převažuje nad rizikem léčby. Pokud však nedojde během 6 měsíců od zahájení léčby ke zmenšení velikosti sleziny nebo zmírnění příznaků, má být léčba ukončena. Ukončení terapie může být však spojeno s výrazným zhoršením celkových příznaků, se splenomegalii a se stavem podobným až šoku

– je tedy třeba opatrnosti a může být vhodné lék vysazovat postupně [24].

Literatura

1. Tefferi A, Thiele J, Orazi A et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007; 110(4): 1092–1097.
2. Schwarz J, Penka M, Campr V et al. Diagnostika a léčba BCR/ABL-negativních myeloproliferativních onemocnění – principy a východiska doporučení CZEMP. *Vnitř Lék* 2011; 57(2): 189–213.
3. Penka M, Schwarz J, Campr V et al. Shrnutí doporučení České pracovní skupiny pro Ph-negativní myeloproliferativní onemocnění (CZEMP) České hematologické společnosti ČLS JEP pro diagnózu a terapii BCR/ABL-negativních myeloproliferací. *Vnitř Lék* 2012; 58(2): 163–168.
4. Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med* 2010; 363(12): 1117–1127.
5. Georgii A, Buhr T, Buesche G et al. Classification and staging of Ph-negative myeloproliferative disorders by histopathology from bone marrow biopsies. *Leuk Lymphoma* 1996; 22 (Suppl 1): S15–S29.
6. Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica* 2005; 90(8): 1128–1132.
7. Barosi G. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: diagnostic definition and prognostic classification for clinical studies and treatment guidelines. *J Clin Oncol* 1999; 17(9): 2954–2970.
8. Vannucchi AM. Management of myelofibrosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011. 2011: 222–230. Dostupné z DOI:<<http://doi:10.1182/asheducation-2011.1.222>>.
9. Barosi G, Mesa RA, Thiele J et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia* 2008; 22(2): 437–438.
10. Harrison C, Mesa R, Ross D et al. Practical management of patients with myelofibrosis receiving ruxolitinib. *Expert Rev Hematol* 2013; 6(5): 511–523.
11. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009; 113(13): 2895–2901.
12. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 2010; 115(9): 1703–1708.
13. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol* 2011; 29(4): 392–397.
14. Pardanani A, Vannucchi AM, Passamonti F et al. JAK inhibitor therapy for myelofibrosis: critical assessment of value and limitations. *Leukemia* 2011; 25(2): 218–225.
15. Kyttaris VC. Kinase inhibitors: a new class of antirheumatic drugs. *Drug Des Devel Ther* 2012; 6: 245–250. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.2147/DDDT.S25426>>.
16. Keohane C, Mesa R, Harrison C. The Role of JAK1/2 inhibitors in the treatment of chronic myeloproliferative neoplasms. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013; 33: 301–305. Dostupné z DOI: <http://doi:10.1200/EdBook_AM.2013.33.301>.
17. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366(9): 799–807.
18. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366(9): 787–798.
19. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib treatment in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica* 2013; 98(12):1865–1867.
20. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood* 2013; 122(25):4047–4053.
21. Cervantes F, Mesa R, Harrison C. JAK inhibitors: beyond spleen and symptoms? *Haematologica* 2013; 98(2): 160–162.
22. Červinek L, Doubek M. Ruxolitinib v léčbě primární myelofibrózy. *Farmakoterapie* 2013; 9(2): 120–123.
23. Wilkins BS, Radia D, Woodley C et al. Resolution of bone marrow fibrosis in a patient receiving JAK1/JAK2 inhibitor treatment with ruxolitinib. *Haematologica* 2013; 98(12):1872–1876.
24. Tefferi A, Pardanani A. Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis. *Mayo Clin Proc* 2011; 86(12): 1188–1191.

MUDr. Libor Červinek

✉ cervinek@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN, Brno
www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce dne 25. listopadu 2013