

Ruksolitynib w terapii chorych na mielofibrozę — pytania i odpowiedzi

Ruxolitinib in the treatment of patients with myelofibrosis — questions and answers

Krzysztof Warzocha¹, Wojciech Homenda², Andrzej Pluta³, Tomasz Sacha³, Maria Cioch⁴,
 Marek Dudziński⁵, Dorota Krochmalczyk⁶, Joanna Góra-Tybor¹, Ilona Seferyńska¹,
 Monika Joks⁷, Marta Sobas⁸

¹Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

²Katedra Fizjoterapii i Ratownictwa Medycznego, Akademia Pomorska w Słupsku

³Katedra Hematologii, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum* w Krakowie

⁴Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁵Klinika Hematologii, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1 im. F. Chopina, Rzeszów

⁶Oddział Kliniczny Hematologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

⁷Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań

⁸Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Wprowadzenie

Mielofibroza (MF, *myelofibrosis*) jest chorobą klonalną, która powstaje wskutek somatycznej mutacji wielopotencjalnej komórki pnia prowadzącej do proliferacji atypowych megakariocytów i uszkodzenia mikrośrodowiska szpiku kostnego. Kluczowa w patogenezie choroby jest deregulacja szlaku sygnałowego JAK–STAT (*Janus kinase — signal transducers and activators of transcription*). U większości chorych występuje mutacja genu kinazy tyrozynowej *JAK2* V617F w eksonie 14. U około 10% chorych z niezmutowanym genem *JAK2* obecna jest mutacja genu *MPL* W515L/K w receptorze dla trombopoetyny, a u około 80% chorych bez wspomnianej wyżej aberracji stwierdza się mutację w genie kalretikuliny (*CALR*). Wszystkie trzy mutacje powodują konstytutywną aktywację szlaku JAK–STAT, w wyniku czego dochodzi do zwiększonego wydzielania cytokin prozapalnych, w tym interleukin 8, 10, 15, czynnika martwicy nowotworów alfa (*TNF α* , *tumor necrosis factor*

alpha) oraz czynników wzrostu (czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego [VEGF, *vascular endothelial growth factor*], zasadowego czynnika wzrostu fibroblastów (bFGF, *basic fibroblast growth factor*), płytkopochodnego czynnika wzrostu [PDGF, *platelet-derived growth factor*], transformującego czynnika wzrostu beta [TGF β , *transforming growth factor beta*]). W wyniku ich działania dochodzi do nasilenia włóknienia, uruchomienia pozaszpikowej hematopoezy, stymulacji angiogenezy i zwiększenia katabolizmu ustrojowego. U około 10% chorych nie stwierdza się żadnej z tych trzech mutacji i ta grupa charakteryzuje się najgorszym rokowaniem. Ponadto często poza obecnością wymienionych wyżej mutacji typu *driver* występują mutacje genów zaangażowanych w mechanizmy epigenetyczne (*ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *DNMT3A*, *IDH1/2*, *SRFS2*, *SRF3B1*, *TP53*). Stwierdzono, że obecność przynajmniej jednej mutacji spośród genów *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, *IDH1/2* stanowi tak zwane wysokie ryzyko molekularne (HMR, *high-molecular risk*), które wiąże się z krótszym przeżyciem całkowitym (OS,

Adres do korespondencji: Krzysztof Warzocha, Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, e-mail: warzocha@ihit.waw.pl

overall survival) i wyższym ryzykiem transformacji blastycznej u chorych na MF.

Powyższe obserwacje kliniczno-molekularne uwzględniono w najnowszych skalach prognostycznych, które wspierają podejmowanie optymalnych decyzji terapeutycznych u chorych na MF. W 2009 roku grupa IWG-MRT (*International Working Group — Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment*) opracowała skalę IPSS (*International Prognostic Scoring System*), w której wyodrębniono 5 niezależnych czynników ryzyka progresji obecnych w chwili rozpoznania MF, w tym wiek powyżej 65 lat, obecność objawów ogólnych, stężenie hemoglobiny (Hb) poniżej 10 g/dl, hiperleukocytozę przekraczającą 25 G/l i obecność co najmniej 1% blastów w rozmazie krwi obwodowej. Rozwinięciem skali IPSS jest skala DIPSS (*Dynamic IPSS*), uwzględniająca nabywanie wymienionych wyżej czynników ryzyka w przebiegu choroby i znajdująca zastosowanie w dowolnym momencie jej trwania. W skali prognostycznej DIPSS Plus dołączono trzy kolejne niezależne czynniki prognostyczne, tj. zależność od przetoczeń, niekorzystny kariotyp (trisomia 8, monosomia 7/7q-, i(17q), inv(3), monosomia 5/5q-, 12p-, rearanzacja 11q23) i małopłytkowość (liczba płytek krwi [PLT, *platelets*] < 100 G/l).

Do niedawna nie było leku, który by skutecznie hamował rozwój choroby i minimalizował jej objawy. Ruksolitynib — inhibitor kinazy JAK1/JAK2 — jest pierwszym i dotychczas jedynym zarejestrowanym lekiem u chorych na MF, który zmienił tę niekorzystną sytuację. Lek został dopuszczony przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w 2011 roku do stosowania u chorych z grup pośredniego i wysokiego ryzyka według IPSS. W 2012 roku Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) zarejestrowała ruksolitynib do leczenia chorych na MF z towarzyszącą splenomegalią i/lub objawami ogólnymi. Podstawą uzyskania tej rejestracji były wyniki dwóch randomizowanych badań III fazy, tj. COMFORT-I i COMFORT-II. W badaniach tych wykazano skuteczność ruksolitynibu w redukcji objętości śledziony i objawów konstytutywnych, zarówno u chorych z mutacją V617F, jak i bez niej. Łączna analiza OS po 3 latach obserwacji wykazała w obu badaniach COMFORT ponad 30-procentowe obniżenie ryzyka zgonu w grupie otrzymującej ruksolitynib w porównaniu z najlepszą dostępną terapią lub stosowaniem placebo. Wyniki opisanych wyżej badań i późniejsze analizy statystyczne stały się podstawą dopuszczenia stosowania ruksolitynibu w Polsce, począwszy od 1 stycznia 2017 roku.

Lek jest dostępny w ramach programu lekowego — obejmującego pierwotną i wtórną MF — u chorych obciążonych ryzykiem IPSS pośrednim-2 i wysokim, z towarzyszącą splenomegalią (≥ 5 cm pod łukiem żebrowym w badaniu palpacyjnym i w badaniu USG) i objawami ogólnymi.

Co istotne, ruksolitynib może być stosowany w trakcie przygotowania chorych na MF do przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). Obniżenie stężenia cytokin prozapalnych i nasilenia objawów ogólnych, zmniejszenie śledziony i poprawa stanu ogólnego przed transplantacją mogą się przyczynić do ograniczenia śmiertelności zależnej od transplantacji i poprawy wyników leczenia uzyskiwanych za pomocą tej procedury. Zgodnie z zaleceniami ELN (*European LeukemiaNet*) i EBMT (*European Society for Blood and Marrow Transplantation*) leczenie ruksolitynibem należy rozpocząć przynajmniej 2 miesiące przed planowaną transplantacją, dawkę leku stopniowo zmniejszać 5–7 dni przed kondycjonowaniem i odstawić w dniu poprzedzającym kondycjonowanie. Co istotne, wyniki analiz retrospektywnych wskazują, że obecność mutacji typu HMR istotnie skraca czas trwania odpowiedzi na leczenie ruksolitynibem. Z tego względu w grupie chorych z obecnością mutacji kwalifikujących się do transplantacji nie należy odraczać jej przeprowadzenia, a leczenie ruksolitynibem powinno być jedynie terapią przygotowującą do procedury przeszczepowej.

Ruksolitynib nie jest pozbawiony działań niepożądanych, w tym hematologicznych i narządowych. Znajomość profilu toksyczności i sposób zarządzania nimi jest podstawą skutecznej i bezpiecznej terapii. Poniższy artykuł jest poświęcony klinicznemu aspektowi stosowania ruksolitynibu u chorych na MF o różnej charakterystyce kliniczno-laboratoryjnej. Opinie ekspertów zostały wsparte danymi z piśmiennictwa i powinny stanowić wartościową pomoc dla hematologów w ich codziennej praktyce klinicznej.

Stosowanie ruksolitynibu u pacjentów z uszkodzoną wątrobą

Średni wiek chorych na MF wynosi około 65,9 roku, zaś z czerwieńcą prawdziwą (PV, *polycythemia vera*) — 60,8 roku [1]. Należy mieć więc na uwadze, że są to pacjenci obciążeni wieloma schorzeniami, wśród których znaczącą rolę odgrywa uszkodzenie wątroby stwierdzane w badaniu przedmiotowym, badaniach biochemicz-

nych lub obrazowych. Wobec wydłużenia życia współczesnych społeczeństw znacząco wzrasta liczba chorych z hepatopatią o podłożu toksycznym (alkohol, leki), jak również w przebiegu chorób metabolicznych (cukrzyca, hiperlipidemie). Znacząca część hepatopatii ma podłoże zakaźne i wynika z przebytej infekcji wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*) lub wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*). Istotną przyczyną rozwoju hepatopatii u chorych na nowotwory mieloproliferacyjne jest krwiotworzenie pozaszpikowe, które rozwija się między innymi w wątrobie. W wyniku tego procesu u około połowy chorych wątroba ulega powiększeniu. Do najczęstszych niehematologicznych odchyłeń stwierdzanych w badaniach rejestracyjnych ruksolitynibu należał wzrost aktywności aminotransferaz. Powikłanie to jest obserwowane u 20–30% chorych. Jednocześnie u chorych z uszkodzoną wątrobą okres eliminacji ruksolitynibu jest wydłużony [2].

Zważywszy na to, przed rozpoczęciem terapii konieczne jest określenie u leczonych chorych statusu wydolności wątroby. W tym celu należy oznaczyć stężenia aminotransferaz oraz bilirubiny. Warunkiem zakwalifikowania chorego do leczenia ruksolitynibem jest stwierdzenie wydolności wątroby ze stężeniem bilirubiny nieprzekraczającym 2-krotności górnej granicy normy (ULN, *upper limit of normal*) i aktywności aminotransferaz alaninowej i asparaginianowej w surowicy nie większej niż 2,5-krotność ULN. Gdy wartości aminotransferaz lub bilirubiny są podwyższone, ale nie przekraczają wymienionych krotności normy, to należy przeprowadzić szczegółową diagnostykę. Postępowanie takie jest tym bardziej konieczne, gdyż istnieje ryzyko dalszego wzrostu aktywności aminotransferaz, które jest następstwem toksycznego działania ruksolitynibu na wątrobę. U chorych, u których wyniki badań wątrobowych są nieprawidłowe, powinno się wykonać badania wirusologiczne w kierunku przebytej infekcji HBV i HCV (HBsAg, anty-HBc, anty-HCV). W przypadku uzyskania wyników pozytywnych konieczne są badania ilościowe HBV-DNA lub HCV-RNA oraz ewentualna konsultacja lekarza chorób zakaźnych. Wśród przyczyn uszkodzenia wątroby należy wziąć również pod uwagę nadużywanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Zadaniem chorego jest w takiej sytuacji odstawienie tych leków. Aby przyspieszyć regenerację wątroby, można wówczas zastosować fosfolipidy (Esseliv forte, Essentiale forte, Essentiale Vital) lub preparaty sylimaryny (Syilimarol Vita). U chorych z pierwotnym włóknieniem szpiku, którzy są wielokrotnymi biorcami koncentratu krwinek czerwo-

nych (kkcz), jako przyczynę uszkodzenia wątroby należy rozważyć również wtórną hemochromatozę. W takich przypadkach trzeba skontrolować u pacjenta stężenie ferrytyny.

U chorych z uszkodzoną wątrobą, objawiającą się nieprawidłowymi wynikami badania aminotransferaz ($\geq 2,5$ -krotność ULN) lub bilirubiny (≥ 2 -krotność ULN) dawkę początkową ruksolitynibu należy zmniejszyć o 50%. W obliczeniu dawki rozpoczynającej leczenie należy oczywiście uwzględnić przede wszystkim liczbę płytek krwi (PLT, *platelets*). Na przykład u chorego, u którego aktywność aminotransferazy alaninowej przekracza 1,5-krotnie ULN, a liczba PLT wynosi 250 G/l, leczenie rozpoczyna się od dawki 10 mg ruksolitynibu podawanego 2 razy/dobę. W kolejnych tygodniach konieczna jest kontrola morfologii z rozmazem krwi obwodowej oraz aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny. Badania te należy wykonywać co 1–2 tygodnie przez pierwsze 6 tygodni leczenia. W przypadku braku normalizacji aktywności aminotransferaz lub obniżenia liczby PLT dawkę ruksolitynibu ponownie trzeba zmniejszyć.

Stosowanie ruksolitynibu łącznie z innymi lekami — interakcje lekowe

Inhibitory cytochromu P450 (CYP)

W badaniach *in vivo* metabolizmu ruksolitynibu dowiedziono, że CYP3A4 jest głównym izoenzymem odpowiedzialnym za metabolizm leku. Pacjenci eksponowani na ten lek mogą jednocześnie przyjmować inne leki, które ulegają metabolizmowi na tym samym szlaku enzymatycznym. Jeśli ruksolitynib jest podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 (np. flukonazolem), to zaleca się zmniejszenie jego dawki o 50% i podawanie leku 2 razy/dobę. Podczas leczenia zaleca się częstą kontrolę parametrów hematologicznych oraz przedmiotowych i podmiotowych pod kątem wystąpienia działań niepożądanych. Do silnych inhibitorów CYP3A4 należą: boceprewir, klarytromycyna, indinawir, itrakonazol, ketokonazol, lopinawir, rytonawir, mibefradyl, nefazodon, nelfinawir, posakonazol, sakwinawir, telaprewir, telitromycyna, worikonazol.

Nie zaleca się natomiast zmiany dawki ruksolitynibu, gdy lek ten jest podawany jednocześnie z łagodnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4. Należą do nich ciprofloksacyna, erytromycyna, amprenawir, atazanawir, diltiazem i cymetydyna. Pacjenci powinni być jednak ściśle monitorowani pod kątem ewentualnych cytopenii

podczas rozpoczynania leczenia umiarkowanym inhibitorem CYP3A4. Jednoczesne stosowanie leków cytoredukcyjnych lub hemopoetycznych czynników wzrostu i ruksolitynibu nie było badane, zatem bezpieczeństwo i skuteczność ich jednoczesnego stosowania nie są znane. Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) zwiększają stężenie ruksolitynibu w osoczu, ponieważ hamują aktywność izoenzymu CYP3A4. Należą do nich: fluoksetyna, fluwoksamina, sertalina oraz paroksetyna. U takich chorych bezpieczniejsze jest stosowanie leków przeciwdepresyjnych o innym mechanizmie działania.

Induktory CYP3A4

W przypadku konieczności przewlekłego stosowania induktorów CYP3A4 (np. awasimibu, karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, ryfabutyne, ryfampicyny) pacjenci powinni być bacznie obserwowani. Zmiana aktywności CYP3A4 miała niewielki wpływ na farmakodynamikę leku i jest nieistotna z klinicznego punktu widzenia. Dawkę ruksolitynibu można stopniowo zwiększać, rozważając analizę bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczność działania leku.

Infekcje

W badaniach retrospektywnych u chorych na MF leczonych ruksolitynibem infekcje stwierdza się u 1/5 leczonych, spośród których około 90% stanowią infekcje bakteryjne. Czynnikiem usposabiającymi do infekcji są: wiek pacjentów powyżej 65 lat oraz jednoczesne leczenie kortykosteroidami.

Na uwagę zasługują infekcje atypowymi szczepami mykobakterii, pneumocystozą oraz reaktywacje zapalenia wątroby typu B. Przed rozpoczęciem leczenia wskazane jest przeprowadzenie badań przesiewowych w kierunku zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) oraz wirusem zapalenia wątroby. Wszystkim chorym na MF leczonym ruksolitynibem w niektórych badaniach klinicznych proponowano okresowe szczepienia przeciwko grypie oraz szczepienie przeciwko pneumokokom, gdyż stosowanie leku może się wiązać z obniżoną odpornością, ponieważ ruksolitynib zaburza funkcję limfocytów T, komórek dendrytycznych oraz komórek naturalnej cytotoksyczności (NK, *natural killers*). Dlatego pacjenci w trakcie leczenia ruksolitynibem nie powinni przyjmować żywych szczepionek. Na uwagę zasługują infekcje grzybicze, zważywszy na to, że większość leków przeciwgrzybiczych jest inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4,

dlatego ich stosowanie w takiej sytuacji obniża aktywność terapeutyczną ruksolitynibu. Choć nie stwierdzono farmakologicznych interakcji między ruksolitynibem a steroidami, to łączne stosowanie tych leków nie jest zalecane ze względu na hamujący wpływ obu leków na odporność komórkową. Opisywano oportunistyczne infekcje u chorych leczonych ruksolitynibem i steroidami (mykobakterie, pneumocystoza). Choć nie stwierdzono interakcji między ruksolitynibem a talidomidem, to należy wspomnieć, że oba leki wykazują działanie mielosupresyjne, dlatego takich chorych należy uważnie monitorować.

Terapia ruksolitynibem w niedokrwistości. Kiedy zmniejszać dawkę? Kiedy przerwać leczenie?

Niedokrwistość występuje u 35–54% chorych na MF w chwili diagnozy i jest uważana za niekorzystny czynnik rokowniczy [3]. W miarę trwania choroby pojawia się u większego odsetka chorych i po roku lub więcej występuje u 47–64% pacjentów [3–6]. Sposób działania ruksolitynibu, a także mechanizmy patofizjologiczne MF sprawiają, że niedokrwistość z obniżeniem stężenia Hb poniżej 10 g/dl należy do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych raportowanych podczas leczenia MF tym lekiem. Zarówno w badaniu COMFORT-I, jak i COMFORT-II u pacjentów otrzymujących ruksolitynib obserwowano spadek stężenia Hb w pierwszych 12 tygodniach terapii z nadirem między 8. a 12. tygodniem. W obu badaniach po 24. tygodniu leczenia dochodziło do wzrostu stężenia Hb ponad 10 g/dl i jego stabilizacji na nowym poziomie, co było niezależne od przetoczeń lub zmniejszenia dawek leku [6–9]. Dodatkowo długotrwała obserwacja chorych w badaniu COMFORT-I wskazuje, że częstość pojawiania się nowych epizodów niedokrwistości w stopniu 3. lub 4. według CTCAE (*Common Terminology Criteria For Adverse Events*) maleje w miarę trwania leczenia [10] i nie różni się od obserwowanej w grupie chorych otrzymujących placebo [11]. Powyższe obserwacje potwierdza praktyka kliniczna. Niedokrwistość pojawia się u 70–75% chorych leczonych ruksolitynibem, zwykle w pierwszych 3 miesiącach terapii [12]. U większości pacjentów w trakcie dalszego leczenia dochodzi do wzrostu stężenia Hb i jego stabilizacji. Analizy przeprowadzone w toku badań COMFORT wskazują, że niedokrwistość pojawiająca się w trakcie leczenia ruksolitynibem nie ma negatywnego znaczenia rokowniczego i nie wpływa na OS. Dla większości ekspertów opiekujących się

chorymi na MF obniżenie stężenia Hb występujące w pierwszych tygodniach leczenia ruksolitynibem nie stanowi wskazania do zmniejszenia dawki ani do jego odstawienia, które skutkuje powrotem objawów klinicznych istniejących w chwili wdrożenia terapii, zwykle w pierwszych 10 dniach [12]. U chorych bez niedokrwistości w chwili rozpoczęcia leczenia (ze stężeniem Hb np. 12 g/dl), u których doszło do spadku stężenia Hb do na przykład 8,5 g/dl, odnoszących korzyść z tej terapii zaleca się jej kontynuację i ewentualne zmniejszenie dawki. Wszyscy badacze podkreślają jednak, że samo nasilenie niedokrwistości rzadko bywa przyczyną redukcji dawek leku. U chorych z niedokrwistością i stężeniem Hb poniżej 10 g/dl w chwili wdrażania terapii ruksolitynibem proponuje się rozpoczęcie leczenia dawką 2 razy 10 mg/dobę, a u chorych zależnych od przetoczeń — dawką 2 razy 5 mg/dobę, z następowym jej zwiększeniem. Pierwsze 3 miesiące leczenia są zwykle kluczowe dla dostosowania dawkowania u poszczególnych chorych [12].

Istnieje jednak grupa pacjentów, u których nie dochodzi do stabilizacji niedokrwistości po 3 miesiącach leczenia ruksolitynibem. Większość ekspertów zgadza się co do tego, że nie ma potrzeby redukcji dawki ruksolitynibu z powodu niedokrwistości lub konieczności przetoczeń kkc, o ile nie dochodzi do znacznego spadku stężenia Hb, na przykład z 11 g/dl do 6 g/dl [12]. Obniżenie stężenia Hb, na przykład z 11 g/dl do 9 g/dl, zwykle nie budzi niepokoju o tyle, o ile u pacjenta nie pojawia się bardziej niż poprzednio nasilone zmęczenie. W przypadku obniżenia, na przykład z 10 g/dl do mniej niż 8 g/dl, i współistnienia większej męczliwości przed podjęciem decyzji o redukcji dawki należy rozważyć korzyści płynące ze zmniejszenia nasilenia innych objawów MF w trakcie leczenia stosowaną dotychczas dawką i nasileniem męczliwości związanym z jej utrzymaniem. Decyzja o redukcji dawki może zależeć od wieku chorego. U pacjentów młodszych leczenie może być bardziej intensywne niż u pacjentów w wieku 70 lat i więcej, u których wymagana jest większa ostrożność. U pacjentów, u których mimo przetoczeń krwi utrzymuje się obniżone stężenie Hb oraz którzy wciąż odczuwają znaczną męczliwość i preferują zmniejszenie dawki w przypadku prawidłowej liczby PLT i stosowanej dawki początkowej 2 razy 20 mg/dobę, zaleca się zmniejszenie do 2 razy 15 mg/dobę lub 2 razy 10 mg/dobę. Jak długo pacjent odpowiada na leczenie, tak długo zaleca się kontynuowanie takiego dawkowania (np. 2 × 10 mg/d.) i obserwację [12]. W przypadku wzrostu stężenia Hb wskazane jest

rozważenie ponownego zwiększenia dawki. Jeśli takiej odpowiedzi nie ma, to można rozważyć stosowanie preparatów stymulujących erytropoezę (ESA, *erythropoiesis-stimulating agents*). U chorych, u których w trakcie długotrwałego leczenia (np. 6–8 miesięcy) dochodzi do nagłego i głębokiego spadku stężenia Hb (do Hb < 6 g/dl) lub zapotrzebowania na przetoczenia kkc co 2 tygodnie, jeśli dodatkowo pojawiają się ponownie objawy konstytucjonalne, a redukcja wielkości śledziony nie jest znacząca, należy rozważyć korzyści z dalszego stosowania ruksolitynibu. Decyzja dotycząca zmniejszenia dawkowania lub odstawienia leku powinna być podjęta indywidualnie po dyskusji z pacjentem. Niektórzy chorzy preferują kontynuację leczenia, gdyż odczuwają znaczną poprawę jakości życia i odnoszą korzyść z terapii w postaci ograniczenia objawów choroby, inni nie decydują się na jej utrzymanie, ponieważ nie chcą się poddawać powtarzanym w krótkich odstępach czasu przetoczeniom [12].

Stosowanie erytropoetyny u chorych na mielofibrozę leczonych ruksolitynibem

Preparaty stymulujące erytropoezę wykorzystują ten sam mechanizm działania, co erytropoetyna endogenna, której stężenie zwykle znacznie się zwiększa u chorych leczonych ruksolitynibem, co wynika z blokowania ścieżki zależnej od *JAK2* i hamowania proliferacji oraz ostatecznego różnicowania komórek prekursorowych erytropoezy. Można zatem domniemywać, że skuteczność podawania ESA w tej sytuacji będzie ograniczona. Okazuje się jednak, że dla zwiększenia średniej liczby krążących erytrocytów istotniejszy jest średni czas półtrwania erytropoetyny w osoczu niż jej stężenie. Większość stosowanych obecnie preparatów ESA cechuje znacznie przedłużony okres półtrwania w stosunku do erytropoetyny endogennej, z czego może wynikać ich kliniczna skuteczność. Preparaty erytropoetyny (ESA) stosowano u 13 spośród 146 pacjentów (9%) leczonych ruksolitynibem w badaniu COMFORT-II. Darbepoetynę alfa podawano 3 chorym w dawkach 40–300 µg, 150–300 µg i 500 µg; epoetynę alfa stosowano u 9 pacjentów w dawkach 10–40 tys. j.; inny preparat erytropoetyny podawano jednemu choremu w dawkach 10–20 tys. j. Średnie dawki ruksolitynibu przyjęte przez pacjentów w grupie otrzymującej ESA oraz jej nieprzyjmującej były porównywalne. Podobne były także odsetki chorych, u których zmniejszono dawkę ruksolitynibu. Z powodu małej liczebności powyższej grupy nie było możliwości dokonania statystycznej analizy porównawczej z grupą nieprzyjmującą ESA. W porównaniu z najniższym

stężeniem Hb przed wdrożeniem ESA, najmniejsze stężenie Hb w pierwszych 3 miesiącach stosowania ESA zwiększyło się u 3 chorych, nie uległo zmianie u 7 oraz obniżyło się u 2 pacjentów. W badaniu stężenia Hb w 3. miesiącu po rozpoczęciu podawania ESA wzrost wartości Hb odnotowano u 6 chorych (średni wzrost 7 g/dl), a u 2 — spadek (brak danych dotyczących pozostałych 5 chorych). Średnie zapotrzebowanie na przetoczenie kkcw w tym samym czasie zmniejszyło się u 2, nie zmieniło u jednego oraz zwiększyło się u 3 pacjentów. Siedmiu chorych, którzy byli niezależni od przetoczeń przed podaniem ESA, pozostali niezależni po 3 miesiącach leczenia. Sześć tygodni przed podaniem ESA niedokrwistość w stopniu 3. lub 4. według CTCAE odnotowano u 10 spośród powyższych 13 chorych (77%). Po 6 tygodniach podawania ESA u 7 z 13 (54%) chorych stopień ciężkości niedokrwistości obniżył się do stopnia 2. według CTCAE. Spośród ciężkich działań niepożądanych odnotowanych u 8 pacjentów stosujących ESA z tym leczeniem powiązano jeden epizod zatorowości płucnej [3]. Wyniki innych prób klinicznych wskazują, że podawanie ESA ma ograniczoną skuteczność u chorych na MF zależnych od przetoczeń, ze znaczną splenomegalią, stężeniem erytropoetyny endogennej ponad 125 j/l lub homozygotyczną mutacją genu *JAK2* [9]. Żaden z chorych z prawidłowym stężeniem erytropoetyny endogennej nie odpowiedział na leczenie erytropoetyną w innym badaniu [11]. Z kolei w badaniu prowadzonym w *Mayo Clinic* nie obserwowano różnic pod względem odpowiedzi na ESA w zależności od początkowego stężenia erytropoetyny i oceniono ją jako niską (u 23% chorych) [11]. Wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa i związku transformacji białaczkowej ze stosowaniem ESA stały się powodem ich nierekomendowania u chorych na MF zależnych od przetoczeń kkcw lub ze stężeniem Hb ponad 10 g/dl przed wdrożeniem terapii [9, 11, 13]. Za korzyści, jakie odnieśli niektórzy pacjenci z badania COMFORT-II otrzymujący ESA, może być odpowiedzialny mechanizm związany z przedłużonym okresem półtrwania ESA w stosunku do erytropoetyny endogennej, ale także w porównaniu z relatywnie krótkim okresem półtrwania ruksolitynibu. Uzyskane w tym badaniu wyniki wskazują, że podanie ESA w badanej populacji chorych było bezpieczne, nie wpływało negatywnie na skuteczność ruksolitynibu i może być w przyszłości wykorzystywane w celu uzyskania kontroli nad niedokrwistością wywołaną podawaniem tego leku.

Terapia ruksolitynibem u pacjentów zależnych od przetoczeń kkcw oraz z małą liczbą PLT

Niedokrwistość i małopłytkowość należą do obrazu klinicznego zaawansowanej, fibrotycznej fazy mielofibrozy. Główne mechanizmy rozwoju tych objawów to wypieranie ze szpiku prekursorów układów czerwokrwinkowego i płytkotwórczego przez namnażające się włókna łącznotkankowe oraz nadmierna degradacja erytrocytów i PLT w powiększonej śledzionie. Liczba PLT poniżej 100 G/l, stężenie Hg poniżej 10 G/l oraz zależność od przetoczeń są czynnikami złego rokowania i zostały uwzględnione w systemach prognostycznych IPSS, DIPSS i DIPSS Plus [14]. Ocenia się, że w chwili rozpoznania MF niedokrwistość (stężenie Hb < 10 g/dl) występuje u 35–50%, a małopłytkowość (PLT < 100 G/l) u 25% chorych [15]. U pacjentów, u których rozpoczyna się leczenie ruksolitynibem, dochodzi do pogłębienia niedokrwistości i małopłytkowości wskutek hamowania, związanej z kinazą JAK2, erytropoezy i trombopoezy. Udowodniono, że zarówno niedokrwistość, jak i małopłytkowość zależą od dawki ruksolitynibu. Pacjenci z tendencją do małopłytkowości i niedokrwistości powinni być szczególnie pilnie monitorowani, tak aby uniknąć głębokiego spadku, który może być przyczyną poważnych powikłań, zwłaszcza krwotocznych. Właściwą reakcją na obniżenie liczby erytrocytów i PLT jest zmniejszenie dawki, natomiast czasowe przerwanie terapii powinno być traktowane jako ostateczność, ze względu na możliwość wystąpienia „zespołu odstawienia”. W przypadku bardzo niskich wartości konieczne jest przetoczenie kkcw i/lub koncentratu krwinek płytkowych (kcp).

Pierwszych informacji na temat częstości występowania małopłytkowości i niedokrwistości u chorych leczonych ruksolitynibem dostarczyły badania COMFORT-I i COMFORT-II. Na podstawie ich wyników sformułowano także zalecenia dotyczące redukcji dawki leku i ewentualnie jego odstawienia. W badaniach tych wykazano, że największe zagrożenie małopłytkowością występuje w czasie od 8 do 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia. W celu uniknięcia głębokiej trombocytopenii i konieczności odstawienia ruksolitynibu wstępną dawkę leku uzależnia się od wyjściowej liczby PLT (PLT > 200 G/l — 2 × 20 mg, PLT 100 G/l do 200 G/l — 2 × 15 mg, PLT 50 G/l do 100 G/l — 2 × 5 mg), a w przypadku obniżenia liczby PLT poniżej 50 G/l w trakcie terapii dawkę leku należy powoli zmniejszyć.

szać i, jeśli jest taka konieczność, stopniowo odstawiać lek [16–19]. Kolejne badania kliniczne (JUMP, EXPAND), w których uczestniczyli pacjenci z niższymi niż w badaniach COMFORT wartościami PLT, pozwoliły na opracowanie zaleceń dotyczących redukcji dawek ruksolitynibu w przypadku małopłytkowości o większym nasileniu. W ośrodkach amerykańskich odstawienie ruksolitynibu następuje przy wartości PLT poniżej 25 G/l, co jest zgodne z charakterystyką leku zaakceptowaną przez FDA. Zmniejszając dawkę leku, trzeba pamiętać, że może to niekorzystnie wpłynąć na skuteczność terapii, należy zatem jak najszybciej wrócić do największej bezpiecznej dawki, gdy tylko ustąpią objawy toksyczne lub zmniejszy się ich nasilenie [16].

W badaniach COMFORT dowiedziono, że u 61% chorych leczonych ruksolitynibem, u których przed włączeniem do badania stężenie Hb było prawidłowe, dochodzi do rozwoju niedokrwistości, a u 69% — do pogłębienia wcześniejszej anemii. Najniższe wartości parametrów układu czerwonych krwinek występują zwykle między 8. a 12. tygodniem leczenia i powracają do wartości wyjściowych przed 24. tygodniem od rozpoczęcia terapii. W przypadku niedokrwistości, nawet przy bardzo niskim stężeniu Hb, nie rekomenduje się odstawienia ruksolitynibu, lecz transfuzję kkcż i ewentualnie zmniejszenie dawki leku, choć w badaniach COMFORT tego nie zalecano. Analiza wyników tych badań jednoznacznie wykazała, że jakkolwiek niedokrwistość, wynikająca z aktywności choroby, przed rozpoczęciem leczenia jest negatywnym czynnikiem rokowniczym, to niedokrwistość związana z działaniem ruksolitynibu nie ma niekorzystnego znaczenia prognostycznego [15].

Utrzymanie optymalnej dawki ruksolitynibu, tj. dostosowanej do liczby PLT i stężenia Hb, wymaga częstego badania morfologii krwi, zwłaszcza w okresie, w którym spodziewamy się nadiru, tj. 8–12 tygodni po rozpoczęciu leczenia. Uważa się, że w tym czasie badanie krwi powinno być przeprowadzane co 2 tygodnie, a nawet częściej u chorych ze szczególnie niskimi wartościami PLT i zależnych od transfuzji kkcż. Odpowiednio częste wykonywanie badań oraz umiejętne dostosowywanie dawki może mieć decydujące znaczenie dla powodzenia terapii ruksolitynibem [15].

Skala IPSS a skala DIPSS — praktyka a wymagania programu lekowego Jak często i jaką skalę stosować?

W 2009 roku grupa IWG-MRT, na podstawie oceny 1054 pacjentów z nowo rozpoznaną MF,

opracowała skalę IPSS. W analizie wyodrębiono 5 niezależnych czynników ryzyka progresji: wiek powyżej 65 lat, obecność objawów ogólnych, stężenie Hb poniżej 10 g/dl, hiperleukocytozę przekraczającą 25 G/l i obecność co najmniej 1% blastów w leukogramie. Każdemu z czynników przypisano 1 punkt; suma punktów klasyfikuje pacjenta do grupy niskiego (0 pkt.), pośredniego-1 (1 pkt.), pośredniego-2 (2 pkt.) lub wysokiego ryzyka (≥ 3 pkt.) z medianą OS odpowiednio: 135, 95, 48 i 27 miesięcy [20].

Rozwinięciem skali IPSS, opracowanej dla pacjentów poddawanych ocenie wyłącznie w chwili rozpoznania, jest skala DIPSS uwzględniająca nabywanie czynników ryzyka w przebiegu choroby i znajdująca zastosowanie w dowolnym momencie jej trwania. W skali DIPSS uwzględniono te same parametry, co w skali IPSS, przy czym niedokrwistości przypisano 2 punkty. Suma punktów klasyfikuje pacjentów do grupy niskiego (0 pkt.), pośredniego-1 (1–2 pkt.), pośredniego-2 (3–4 pkt.) lub wysokiego (5–6 pkt.) ryzyka, z medianą przeżycia odpowiednio: nie osiągnięto, 168, 48 i 18 miesięcy [21]. Skala DIPSS pozwala także określić ryzyko transformacji w ostrą białaczkę szpikową; wynosi ono odpowiednio 0,3, 0,7, 2,6 i 8,6 na 100 pacjentolat [22].

W jeszcze nowszej skali DIPSS Plus do tychczas uwzględnianych w skali DIPSS dołączono 3 kolejne niezależne czynniki prognostyczne: transfuzjozależność, niekorzystny kariotyp (trisomia 8, monosomia 7/7q-, i(17q), inv(3), monosomia 5/5q-, 12p-, rearanzacja 11q23) oraz małopłytkowość (liczba PLT < 100 G/l) [23].

W programie lekowym koniecznym, ale niewystarczającym warunkiem rozpoczęcia leczenia ruksolitynibem jest pośrednie-2 lub wysokie ryzyko w skali IPSS (co wynika z badań rejestracyjnych). Jeśli chory pozostawał już wcześniej w obserwacji, cechując się niższym ryzykiem, to wtedy stosuje się skalę IPSS niezgodnie z jej założeniami (powinna być zastosowana jednorazowo, przy rozpoznaniu choroby). Do monitorowania należy stosować skale dynamiczne (DIPSS lub DIPSS Plus). Niestety zapisy programu w przypadku kontroli ośrodka przez płatnika są zwykle interpretowane literalnie (a nie merytorycznie), wobec czego zastosowanie innej niż IPSS skali przy kwalifikacji może skutkować karą finansową dla ośrodka. Skale prognostyczne należy aktualizować podczas każdej wizyty pacjenta w poradni, ponieważ konsekwencją progresji choroby może być włączenie lub zmiana leczenia. W trakcie terapii ruksolitynibem program lekowy nie wymaga dalszego monitorowania chorego w skali IPSS.

Na marginesie warto nadmienić, że u chorych na MF, potencjalnie kwalifikujących się do allo-HSCT, poza dokonaniem oceny z użyciem wymienionych wyżej skal prognostycznych należy także oznaczyć kariotyp i wybrane molekularne czynniki ryzyka (*CALR*, *JAK2*, *MPL*, *ASXL1*). Pacjenci z niekorzystnym kariotypem i/lub tak zwani potrójnie negatywni, tj. bez mutacji *JAK2*, *CALR* i *MPL*, z obecnością mutacji *ASXL1* powinni być rozważani jako kandydaci do allo-HSCT już przy ryzyku pośrednim-1 według skali DIPSS.

Czy i jaką profilaktykę przeciwnieinfekcyjną należy stosować w trakcie leczenia?

Leczenie ruksolitynibem wywiera działanie immunosupresyjne, które może zwiększać ryzyko powikłań zakaźnych. Przyczyna tego zjawiska jest złożona. Wynika z obniżenia liczby leukocytów, w tym granulocytów, oraz z upośledzenia funkcji limfocytów T, komórek dendrytycznych i komórek NK [24].

Na podstawie badań klinicznych COMFORT-I neutropenię w stopniu 3. i 4. według CTEAE odnotowano u 7,1% chorych leczonych ruksolitynibem oraz u 2% przyjmujących placebo [10]. W badaniu COMFORT-II po 5-letniej analizie neutropenię lub leukopenię w stopniu 3. i 4. stwierdzono u 8,9 oraz 6,3% chorych (tab. 1) [25].

W przeprowadzonym przez Lussana i wsp. [26] przeglądzie 5 randomizowanych badań klinicznych III fazy, 6 badań IV fazy i 28 opisów przypadków leczenie ruksolitynibem wiązało się ze statystycznie istotnie zwiększonym ryzykiem zakażenia półpaścem. W badaniach COMFORT-I i COMFORT-II u chorych na MF odnotowano zakażenia układu moczowego w stopniu 3. i 4. (1% chorych), półpaśca (4% chorych), gruźlicę (1% chorych) oraz posocznicę (3% badanych). W zbiorczej analizie badań klinicznych do najczęstszych infekcji należały półpaśca (8%), zapalenia oskrzeli (6%) i zakażenia układu moczowego (6%). Z kolei w opublikowanych opisach przypadków najczęstszymi infekcjami były gruźlica (n = 10), reaktywacja HBV

(n = 5) i zakażenie *Pneumocystis jirovecii* (n = 2). Zaobserwowano także przypadki obustronnego zapalenia siatkówki wywołane przez *Toxoplasma gondii* oraz leukoencefalopatię o potwierdzonej etiologii wirusowej [26].

Dostępne dane wskazują, że ryzyko zakażenia u chorych leczonych ruksolitynibem może mieć znaczenie kliniczne, jednak nie ustalono wytycznych strategii profilaktycznej. Niewielu autorów pokusiło się o wskazówki praktyczne możliwe do zastosowania w codziennej praktyce klinicznej. Heine i wsp. [27] zaproponowali przeprowadzenie badań laboratoryjnych przed rozpoczęciem leczenia ruksolitynibem i w trakcie terapii tym lekiem (tab. 2).

Profilaktyka infekcji bakteryjnych nie jest zalecana, z wyjątkiem chorych ze skłonnościami do infekcji dróg moczowych oraz bronchopneumonii, u których stężenie granulocytów jest niższe od 1 G/l. Wówczas zaleca się ciprofloksacynę w dawce 2 razy 500 mg/dobę do czasu poprawy parametrów układu białokrwinkowego. U chorych z dodatnim wynikiem testu *Quantiferon* w kierunku *Mycobacterium tuberculosis* zalecany jest izoniazyd w dawce 300 mg/dobę. Nie zaleca się natomiast profilaktyki *Pneumocystis jirovecii*.

Nie odnotowano istotnego wzrostu częstości infekcji grzybiczych u chorych leczonych ruksolitynibem, dlatego profilaktyka przeciwgrzybicza nie jest zalecana. Na uwagę zasługuje fakt, że wiele leków przeciwgrzybiczych jest inhibitorami enzymów CYP i w czasie ich stosowania konieczna jest modyfikacja dawki ruksolitynibu.

Należy pamiętać, że jeżeli ruksolitynib jest podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4, na przykład flukonazolem, to zaleca się zmniejszenie dawki ruksolitynibu o 50%. Powinno się unikać stosowania flukonazolu w dawce przekraczającej 200 mg/dobę. W sytuacji jednoczesnego stosowania ruksolitynibu i inhibitorów enzymów CYP wskazana jest częsta kontrola morfologii krwi obwodowej — nawet 1–2 razy w tygodniu.

Tabela 1. Neutropenia u chorych w badaniu COMFORT (źródło [25])

Table 1. Neutropenia in patients in COMFORT study (source [25])

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Ruksolitynib (n = 155)	Placebo (n = 151)	Ruksolitynib (n = 146)	BAT (n = 73)
Neutropenia	19	4	NR	NR
Neutropenia ≥ 3. stopnia	7	2	NR	NR

BAT (best available therapy) — najlepsza dostępna terapia; NR (not reported) — nieraportowane

Tabela 2. Wytyczne dotyczące profilaktyki przeciwwirusowej w trakcie terapii ruksolitynibem

Table 2. Guidelines for antiviral prophylaxis during ruxolitinib therapy

Patogen	Zalecane badania przed rozpoczęciem leczenia	Profilaktyka	Uwagi
CMV	IgG+, IgM–	Profilaktyka nie jest rekomendowana	Do rozważenia CMV-PCR
EBV	IgG+, IgM–	Profilaktyka nie jest rekomendowana	Do rozważenia EBV-PCR
VZV	IgG+, IgM–	Profilaktyka: acyklowir 2 × 400 mg/d.	
HSV	IgG+, IgM–	Profilaktyka: acyklowir 2 × 400 mg/d.	
HBV	HBsAg+	Profilaktyka: lamiwudyna 100 mg/d.	
HCV	HCV–, IgG+	Brak dostępnej profilaktyki	

CMV (*cytomegalovirus*) — wirus cytomegalii; PCR (polymerase chain reaction) — reakcja łańcuchowa polimerazy; EBV (*Epstein-Barr virus*) — wirus Epsteina-Barr; VZV (*Varicella-zoster virus*) — wirus półpaśca; HSV (*herpes simplex virus*) — wirus opryszczki pospolitej; HBV (*hepatitis B virus*) — wirus zapalenia wątroby typu B; HCV (*hepatitis C virus*) — wirus zapalenia wątroby typu C

Do silnych inhibitorów CYP4A zalicza się klarytromycynę oraz itrakonazol, ketokonazol, posakonazol i worikonazol. One również wymagają zmniejszenia dawki ruksolitynibu o 50%. Łagodne i umiarkowane inhibitory CYP3A4, takie jak ciprofloksacyna i erytromycyna, nie wymagają modyfikacji dawki ruksolitynibu, ale konieczne jest ściśle monitorowanie pod kątem cytopenii.

Odrębnym zagadnieniem są infekcje wirusowe, na które znamienne częściej chorują pacjenci leczeni ruksolitynibem. W tym przypadku uzasadniona wydaje się profilaktyka z użyciem acyklowiru [27] (tab. 2).

Czy profil molekularny chorego na mielofibrozę wpływa na skuteczność ruksolitynibu?

W obu badaniach COMFORT wykazano podobną skuteczność ruksolitynibu w redukcji objętości śledziony i objawów konstytutywnych zarówno u chorych na MF z mutacją V617F, jak i bez tej mutacji [7, 28]. W dodatkowej analizie potwierdzono skuteczność leku u pacjentów z obecnością mutacji *CALR* [29]. Aktywność ruksolitynibu w obu grupach chorych potwierdza, że głównym patogenetycznym mechanizmem w MF jest nadmierna aktywacja szlaku JAK–STAT, niezależnie od prowadzących do niej mutacji.

U chorych na MF często, poza obecnością mutacji typu *driver*, występują mutacje genów zaangażowanych w mechanizmy epigenetyczne. Należą do nich mutacje genów biorących udział w procesach potranslacyjnej modyfikacji histonów (*ASXL1*; częstość 10–35%, *EZH2*; częstość 7–10%), metylacji DNA (*TET2*, *DNMT3A*, *IDH1/2*), splicingu mRNA (*SRFS2*, *SRF3B1*) oraz procesach

naprawy DNA (*TP53*). Stwierdzono, że obecność przynajmniej jednej mutacji spośród *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, *IDH1/2*, czyli tak zwane wysokie HMR, wiąże się z krótszym OS i wyższym ryzykiem transformacji blastycznej [30]. Guglielmelli i wsp. [31] przeprowadzili analizę wpływu mutacji na skuteczność ruksolitynibu w grupie 166 chorych w badaniu COMFORT-II. Stwierdzili oni, że obecność mutacji nie wpływa na skuteczność leczenia (ograniczenie splenomegalii i objawów ogólnych), a także nie zwiększa częstości występowania hematologicznych objawów niepożądanych, tj. niedokrwistości i małopłytkowości. Korzystny wpływ ruksolitynibu na OS był niezależny od obecności źle rokujących mutacji. Po medianie obserwacji 151 tygodni przewidywane przeżycie pacjentów leczonych ruksolitynibem w 144. tygodniu wynosiło 0,79 w grupie HMR i 0,85 w grupie niskiego ryzyka molekularnego (LMR, *low-molecular risk*), w porównaniu z 0,58 i 0,71 w grupie poddanej najlepszej dostępnej terapii (BAT, *best available therapy*). Patel i wsp. [32] analizowali wpływ mutacji na stopień zmniejszenia śledziony i czas do zakończenia leczenia (TTD, *time to treatment discontinuation*) u 95 pacjentów leczonych ruksolitynibem w badaniach I/II fazy. Autorzy stwierdzili istotny, negatywny wpływ obecności co najmniej jednej mutacji należącej do grupy HMR na odpowiedź śledzionową. Ponadto pacjenci z grupy HMR cechowali się krótszymi czasami TTD i OS. Spiegel i wsp. [33] oceniali wpływ mutacji na podobne parametry w grupie 100 pacjentów z MF leczonych ruksolitynibem (77 pacjentów) lub momelotynibem (23 pacjentów). W przeciwieństwie do obserwacji Patel i wsp. [32] nie stwierdzili niekorzystnego wpływu obecności mutacji na stopień zmniejszenia śledziony. Wykazali natomiast

niekorzystny wpływ mutacji na czas do niepowodzenia leczenia (TTF, *time to treatment failure*) i OS.

Wyniki przedstawionych analiz wskazują, że obecność mutacji „z grupy HMR” istotnie skraca czas trwania odpowiedzi na leczenie ruksolitynibem. Z tego względu w grupie chorych z obecnością mutacji kwalifikujących się do allo-HSCT nie należy odraczać decyzji o transplantacji, a leczenie ruksolitynibem powinno być jedynie terapią przygotowującą do zabiegu.

Leczenie ruksolitynibem a ryzyko zakrzepicy tętniczo-żylniej

Przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne (MPN, *myeloproliferative neoplasms*) charakteryzuje zwiększona częstość występowania zakrzepicy tętniczej i żylniej. Stwierdzana jest u 10–30% chorych przed ustaleniem rozpoznania i u 10–20% chorych już po rozpoznaniu MPN [34]. Najczęściej zakrzepica występuje u chorych na PV, rzadziej na nadpłytkowość samoistną (ET, *essential thrombocythemia*) i MF [35]. Czynniki ryzyka rozwoju zakrzepicy są wiek powyżej 60 lat, już przebyta zakrzepica, obecność mutacji *JAK2* V617F i leukocytoza powyżej 15 G/l [36]. Do rozwoju zakrzepicy przyczyniają się występujące w MPN zaburzenia funkcji krwinek czerwonych, białych, płytek krwi oraz komórek śródbłonna, powodujące zwiększoną skłonność do adhezji komórek do ściany naczyniowej [36, 37]. W badaniach *in vivo* wykazano zwiększone wytwarzanie przez neutrocyty *JAK2*+ siatki włókien zewnątrzkomórkowych (NET, *neutrophil extracellular traps*), które uczestniczą w wiązaniu patogenów, w reakcjach immunologicznych i sprzyjają występowaniu zakrzepicy [38]. U chorych na PV dodatkowym czynnikiem sprzyjającym są zaburzenia reologiczne występujące przy podwyższonym hematokrycie.

Przeprowadzono metaanalizę wpływu ruksolitynibu na występowanie zakrzepicy u chorych leczonych z powodu MF i PV. Objęła ona badania COMFORT-I (chorzy na MF), COMFORT-II (chorzy na MF) i RESPONSE (chorzy na PV), łącznie 750 osób [39]. Analiza tych badań wykazała, że u chorych leczonych ruksolitynibem zmniejsza się ryzyko powikłań zakrzepowych zarówno tętniczych jak i żylnych w porównaniu z grupą chorych otrzymujących placebo lub BAT.

W badaniu grupy włoskiej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ruksolitynibem chorych na MPN (12 na MF, 5 na PV, 4 na ET) z dokonaną już zakrzepicą żylną układu wrotnego. Nie obserwowano nowych zmian w zakresie krążenia

wrotnego u leczonych chorych ani wpływu ruksolitynibu na stan żyłaków przełyku. Obserwowano jedno powikłanie krwotoczne [40].

Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ruksolitynibem u chorych na PV opornych lub nietolerujących hydroksykarbamidu były celem badań klinicznych RESPONSE (222 chorych) [41] i RESPONSE-2 (149 chorych) [42]. Wykazano większą skuteczność leczenia ruksolitynibem w porównaniu z BAT. Częstość powikłań zakrzepowych w obu badaniach była mniejsza w grupie leczonych ruksolitynibem w porównaniu z leczonymi najlepszą dostępną terapią.

W badaniu II fazy porównano skuteczność i tolerancję leczenia ruksolitynibem chorych na ET opornych lub nietolerujących hydroksykarbamidu w porównaniu z BAT [43]. Nie stwierdzono przewagi leczenia ruksolitynibem w zakresie odpowiedzi na leczenie. Po 2 latach leczenia nie stwierdzono też różnicy między częstością powikłań zakrzepowych i krwotocznych między obiema grupami. W innym badaniu podawano ruksolitynib w drugiej linii leczenia u 39 chorych na ET [44]. U 2 leczonych pacjentów wystąpiły powikłania zakrzepowe, natomiast u 4 obserwowano krwawienia o niedużym stopniu nasilenia.

Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że leczenie ruksolitynibem zmniejsza ryzyko wystąpienia zakrzepicy u chorych leczonych z powodu MF i PV, natomiast nie wpływa na występowanie powikłań zakrzepowych u chorych leczonych z powodu ET. Leczenie ruksolitynibem nie zwiększa ryzyka powikłań krwotocznych u chorych na MPN.

Jak postępować w przypadku odstawienia ruksolitynibu? Zasady zakończenia terapii

Zgodnie z zasadami programu lekowego obowiązują następujące wskazania do odstawienia ruksolitynibu: brak jakiegokolwiek zmniejszenia śledziony po 3 miesiącach leczenia lub brak jej zmniejszenia w badaniu USG o co najmniej 50% powiększonej długości po 6 miesiącach. Jako kolejne wymieniane jest pojawienie się nowych, ewentualnie nasilenie wyjściowych objawów ogólnych związanych z chorobą. Za następne uważa się nieakceptowalną toksyczność, nieustępującą mimo redukcji dawki leku i przerw w leczeniu według zasad określonych w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL). Jako ostatnią wymieniona jest utrata uzyskanej odpowiedzi na terapię po każdym 6 miesiącach leczenia lub transformacja w ostrą białaczkę.

Spśród działań niepożądanych leczenia ruksolitynibem najczęściej obserwuje się niedokrwistość

i małopłytkowość zależne od dawki — odpowiednio 40,4% i 44,5% w badaniu COMFORT-II, które jednak rzadko prowadzą do zaprzestania leczenia [45]. Wśród innych wymienia się leukopenię, biegunki, krwawienia, zakażenia, epizody zakrzepowozatorowe, wzrost ciśnienia tętniczego, hipertransaminazemię. Przy podejmowaniu decyzji o odstawieniu ruksolitynibu z powodu działań niepożądanych warto zwrócić uwagę na fakt, że największa ich częstotliwość przypada na pierwsze 6 miesięcy leczenia i spada w miarę kontynuacji leczenia [46].

Długotrwałe obserwacje wskazują na częstość zaprzestania terapii ruksolitynibem u 55% chorych po 3-letnim okresie obserwacji — badanie COMFORT-I–II [46]. Mediana czasu przeżycia po odstawieniu ruksolitynibu wynosi 14 miesięcy [47].

W piśmiennictwie opisano przypadki ciężkich działań niepożądanych, określanych jako „zespół odstawienia ruksolitynibu” (RDS, *ruksolitinib discontinuation syndrome*). W badaniach klinicznych korzystny wpływ ruksolitynibu był związany z istotnym zmniejszeniem stężenia cytokin prozapalnych w osoczu, takich jak IL-6 i IL-1RA, TNF α , białka hamującego makrofagi 1b (MIP-1b, *macrophage inhibitory protein 1b*) oraz białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) [48]. Sugeruje się, że wystąpienie RDS może być związane z nagłym wzrostem obniżonego uprzednio stężenia cytokin. Zespół odstawienia ruksolitynibu obejmuje różnorodne objawy kliniczne, począwszy od ostrego nawrotu objawów związanych z chorobą, w tym gwałtownego powiększania się śledziony i pogłębienia cytopenii, po cięższe powikłania, takie jak zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*), zespół rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*), zawał śledziony czy objawy przypominające zespół rozpadu guza (*tumor lysis-like syndrome*), objawy przypominające wstrząs septyczny (*tumor septic shock-like syndrome*).

Zespół odstawienia ruksolitynibu jest rzadko spotykanym powikłaniem, w dostępnym piśmiennictwie jak dotychczas opisano 10 przypadków. Tefferi i wsp. [49] donoszą o RDS w 5 z 47 pacjentów u których zaprzestano stosowania ruksolitynibu. Wśród nich u 3 pacjentów stwierdzono ARDS i 2 z nich wymagało wentylacji mechanicznej oraz zastosowania amin katecholowych z powodu *septic shock-like syndrome*, u innego rozpoznano DIC-like syndrome. W badaniu COMFORT-I u jednego pacjenta wystąpiła gorączka, ostra niewydolność oddechowa i krwawienie do śledziony z jej zawałem [7]. W innych doniesieniach opisywany jest *tumor*

lysis-like syndrome [50], ARDS [51] oraz nawracająca niewydolność oddechowa, każdorazowo ustępująca po ponownym wprowadzeniu ruksolitynibu [52]. Zespół odstawienia ruksolitynibu jest rozpoznawany po wykluczeniu innych przyczyn, ponieważ nie opisano żadnych charakterystycznych objawów klinicznych, laboratoryjnych czy histopatologicznych. Może wystąpić w szerokim spektrum czasowym — od mniej niż 24 h do nawet 3 tygodni po odstawieniu ruksolitynibu [48].

W dostępnych danych literaturowych w leczeniu rozwiniętego RDS poza leczeniem objawowym, antybiotykoterapią, mechaniczną wentylacją, stosowano steroidoterapię oraz ponownie wprowadzano ruksolitynib, który po uzyskaniu poprawy zastępowano innym spośród inhibitorów JAK2. Z uwagi na rzadkość występowania RDS brakuje jednoznacznych wytycznych dotyczących postępowania przy odstawianiu ruksolitynibu. Autorzy opisujący przypadki pacjentów, którzy rozwinęli RDS zalecają baczną obserwację chorego, powolne zmniejszanie dawki z ewentualnym równoczesnym podawaniem kortykosteroidów [48, 49].

Postępowanie w przypadku hiperleukocytozy podczas leczenia ruksolitynibem

U 10–25% chorych na MF obserwuje się podwyższoną liczbę leukocytów w morfologii krwi [53]. Leukocytoza przekraczająca 25 G/l jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym uwzględnianym w skalach IPSS, DIPSS i DIPSS Plus [20, 21, 23]. Terapia ruksolitynibem na ogół nie ma istotnego wpływu na liczbę leukocytów. W badaniu COMFORT-I średnia wyjściowa leukocytoza wynosiła 20–30 G/l, a podczas terapii ruksolitynibem obniżała się do 15–20 G/l [54]. Tylko u pojedynczych pacjentów obserwowano leukopenię III/IV stopnia według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*). Zdarza się, że u chorych leczonych ruksolitynibem stwierdza się narastanie leukocytozy, a nawet hiperleukocytozę (liczba leukocytów > 50–100 G/l). Zawsze należy wówczas ocenić rozmaz krwi obwodowej pod względem odsetka mieloblastów, aby wykluczyć transformację białaczkową MF.

Lekiem, który można zastosować w celu obniżenia leukocytozy, jest hydroksymocznik (HU, *hydroxyurea*) — cytostatyk powszechnie stosowany w terapii pacjentów z MF [55]. Dotychczas opublikowano jedynie pojedyncze doniesienia dotyczące łącznego zastosowania ruksolitynibu i HU u chorych na MF [56, 57]. Caocci i wsp. [56] opisują

przypadek pacjentki, u której podczas terapii ruksolitynibem obserwowano wzrost leukocytozy do 94 G/l i nawrót objawów ogólnych. Po włączeniu HU w dawce 500 mg/dobę liczba krwinek białych powróciła do normy i objawy choroby ustąpiły. U innego pacjenta łączna terapia ruksolitynibem i HU pozwoliła na normalizację leukocytozy, zmniejszenie śledziony i objawów ogólnych, a także ograniczenie zapotrzebowania na przetoczenia kkc [57]. Wydaje się zatem, że u pacjentów z MF leczonych ruksolitynibem, u których stwierdza się istotny wzrost leukocytozy, dołączenie do terapii HU jest bezpieczną opcją terapeutyczną.

Zaburzenia metaboliczne u pacjentów leczonych ruksolitynibem

Zaburzenia metaboliczne, takie jak spadek masy ciała, niskie stężenie cholesterolu czy albumin oraz kacheksja, są częstym problemem dotyczącym chorych na MF, zwłaszcza w zaawansowanej postaci choroby [58–60]. Zmiany te w znaczący sposób przyczyniają się do pogorszenia rokowania tych chorych [20, 23, 58–60]. Etiologia zaburzeń metabolicznych jest wieloczynnikowa [4, 22, 23, 61–66]. Z jednej strony masywna splenomegalia sprzyja występowaniu dolegliwości ze strony jamy brzusznej (ból brzucha, nudności i wymioty, szybkie uczucie sytości) oraz zmniejszenia apetytu [4, 66]. Z drugiej zaś strony zaburzenia drogi sygnałowej JAK–STAT wywołują nadmierną produkcję cytokin prozapalnych, takich jak IL-6 oraz TNF α . Cytokiny te wywołują przewlekły stan zapalny oraz stan hiperkataboliczny, co przyczynia się do zmniejszenia masy ciała, kacheksji oraz ograniczenia produkcji albumin w wątrobie [62–64].

Zgodnie z wynikami dwóch badań klinicznych COMFORT-I (ruksolitynib *v.* placebo) i COMFORT-II (ruksolitynib *v.* BAT) ruksolitynib, poprzez hamowanie kinaz JAK1 i JAK2, przyczynia się do redukcji wielkości śledziony (najprawdopodobniej poprzez redukcję hematopoezy pozaszpikowej), zmniejszenia nasilenia objawów ogólnych i poprawy jakości życia chorych na MF. Jest to możliwe między innymi dzięki obniżeniu stężeń cytokin prozapalnych TNF α i IL-6 oraz CRP [4, 65].

Stopniowy wzrost masy ciała u chorych leczonych ruksolitynibem raportowano w badaniach COMFORT-I, COMFORT-II oraz COMFORT-III [7, 64, 66]. Powyższe wyniki potwierdzono w analizie *post hoc* badania COMFORT-I [61], z dłuższym okresem obserwacji (96 tygodni). Wśród chorych leczonych ruksolitynibem 96,1% osiągało jakikol-

wiek wzrost masy ciała, średnio 3,9 kg (względem spadku 1,9 kg w grupie przyjmującej placebo; $p < 0,0001$) w 24. tygodniu terapii, ze stabilizacją masy ciała w 36. tygodniu i ponownym wzrostem średnio 5,7 kg w 96. tygodniu terapii. Analiza wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) dowiodła, że w 24. tygodniu terapii ruksolitynibem odnotowano wzrost o 1,4 kg/m² (względem 0,7 kg/m² zmniejszenia w grupie przyjmującej placebo; $p < 0,0001$) ze stabilizacją w 36. tygodniu terapii.

Należy wspomnieć, że w badaniu COMFORT-I oceniono także stężenia leptyny jako wyznacznika zawartości tkanki tłuszczowej u chorych na MF; w grupie leczonej ruksolitynibem zaobserwowano ponad 2-krotny wzrost średniego stężenia leptyny plazmatycznej w 4. tygodniu terapii i wzrost ten trwał po 24. tygodniu terapii. W tym samym czasie u chorych przyjmujących placebo zaobserwowano delikatne obniżenie wartości leptyny plazmatycznej [65].

W analizie *post hoc* badania COMFORT-I wykazano również wzrost wartości cholesterolu u 96,8% chorych leczonych ruksolitynibem; w 24. tygodniu terapii odnotowano 26,4% wyższość względem wartości wyjściowych (29,5 mg/dl) przy spadku 3,3% (4,98 mg/dl) w grupie przyjmującej placebo. Wzrost ten utrzymywał się w czasie — w 96. tygodniu terapii odnotowano wzrost o 35,8% (38 mg/dl). Należy podkreślić, że stężenie cholesterolu nie przekraczało, odpowiednio, 240 mg/dl (cholesterol całkowity) i 160 mg/dl (cholesterol frakcji LDL [*low-density lipoprotein*]), czyli nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem hipercholesterolemii [61].

W analizie *post hoc* badania COMFORT-I dowiedziano także, że u 94,8% chorych w trakcie terapii ruksolitynibem występował wzrost wartości albumin; w 24. tygodniu o 5,8% (2,3 g/l) względem spadku o 1,7% (0,8 g/l) w grupie przyjmującej placebo ($p < 0,0001$), ze stabilizacją w 10. tygodniu terapii i ponownym wzrostem o 7,6% (3,1 g/l) w 96. tygodniu terapii [61].

Należy podkreślić, że zarówno zwiększenie masy ciała, jak i wzrost stężeń cholesterolu oraz albumin okazały się niezależne od stopnia redukcji śledziony ($\geq 35\%$ *v.* 10–35% *v.* $< 10\%$) oraz zmniejszenia nasilenia objawów ogólnych ocenianych według skali MPN-TSS (*MyeloProliferative Neoplasm — Total Symptom Score*) — nie mniej niż 50% w porównaniu z poniżej 50% [61].

Podsumowując, terapia ruksolitynibem, poprzez hamowanie kinaz JAK1 i JAK2, powoduje obniżenie stężenia cytokin prozapalnych IL-6 i TNF α , co skutkuje zmniejszeniem nasilenia przewlekłego stanu zapalnego i objawów ogólnych,

ograniczeniem nasilenia stanu hiperkatabolicznego oraz redukcją wielkości śledziony. Wtórna, ale nie mniej ważną obserwacją jest fakt, że u chorych leczonych ruksolitynibem obserwowano stopniowe i utrzymujące się w czasie (obserwacja 96 tygodni) zwiększenie masy ciała i stężenia cholesterolu (nieprzekraczające wartości zwiększających ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego) oraz albumin. Między innymi dzięki tym zmianom możliwa jest poprawa rokowania chorych na MF leczonych ruksolitynibem. Wydaje się więc istotną obserwacją powyższych markerów w trakcie terapii ruksolitynibem.

Podsumowanie

Celem przedstawionych powyżej rozważań klinicznych było udzielenie odpowiedzi na podstawowe pytania i wątpliwości, jakie mogą się pojawić w odniesieniu do chorych na MF w trakcie leczenia ruksolitynibem. Problemy, które zostały omówione, dotyczą przede wszystkim zasad postępowania u chorych z określonym profilem kliniczno-laboratoryjnym oraz sposobów zarządzania działaniami niepożądanymi leku. Na podkreślenie zasługuje właściwe monitorowanie występowania objawów ogólnych choroby, które są najlepszym wykładnikiem aktywności MF, a zarazem mogą maskować powikłania wynikające z prowadzonego leczenia.

Głównymi objawami u chorych na MF są splenomegalia oraz stymulowane przez cytokiny objawy ogólne, w tym chudnięcie, poty nocne, zmęczenie, gorączka, uporczywy świąd skóry. Ze względu na fakt, że ich obecność jest podstawą zakwalifikowania chorego do programu lekowego z wykorzystaniem ruksolitynibu, a właściwe monitorowanie stanowi wykładnię skuteczności leczenia, koniecznym staje się zobiektywizowanie stopnia ich nasilenia. Do tego celu służy formularz MPN-TSS, w którym uwzględniono: zmęczenie, szybkie uczucie sytości po posiłku, dyskomfort w jamie brzusznej, zmniejszoną aktywność i koncentrację, poty nocne, świąd, ból kości, gorączkę, niezamierzoną utratę masy ciała.

Co istotne, w przypadku nagłego odstawienia ruksolitynibu może dojść do zespołu uwalniania cytokin o bardzo gwałtownym przebiegu, dlatego zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki leku. Po jego odstawieniu szybko dochodzi do ponownego pojawienia się objawów ogólnych i powiększenia śledziony. Dlatego z dużą rozważą należy podejmować decyzję o zaprzestaniu terapii ruksolitynibem oraz sposobie, w jaki ten proces należy realizować.

Chorzy na MF otrzymujący ruksolitynib powinni być ściśle monitorowani pod kątem występowania toksyczności hematologicznej i narządowej. Najczęstszymi hematologicznymi działaniami niepożądanymi są niedokrwistość i małopłytkowość. W badaniach COMFORT-I i COMFORT-II niedokrwistość wszystkich stopni według CTCAE występowała u niemal wszystkich leczonych chorych, natomiast w stopniach 3. i 4. — 4 od 45,2% (COMFORT-I) do 62% (COMFORT-II). Niedokrwistość najczęściej pojawia się w pierwszych 8 tygodniach leczenia, osiągając nadir między 8. a 12. tygodniem, a następnie u większości chorych stężenie Hb ulega stopniowej poprawie i stabilizuje się po około 6 miesiącach terapii. Ponad połowa chorych wymaga przetoczenia kkc, ale pojawienie się niedokrwistości w trakcie leczenia ruksolitynibem zazwyczaj nie wymaga modyfikacji dawki ani przerwania leczenia. Zawsze należy wykluczyć inne przyczyny niedokrwistości i różnicować jej pogłębienie z progresją choroby podstawowej.

W badaniach COMFORT-I i COMFORT-II małopłytkowość w jakimkolwiek stopniu według CTCAE wystąpiła u około 70% chorych, a w stopniu 3. i 4. dotyczyła 11% pacjentów. Mediana czasu do jej wystąpienia wyniosła około 8 tygodni. Małopłytkowość była odwracalna po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania leku, a mediana czasu do wzrostu liczby PLT do ponad 50 G/l wyniosła około 2 tygodni. Małopłytkowość wymaga modyfikacji dawkowania ruksolitynibu, by uniknąć przerw w leczeniu, co mogłoby pogorszyć jego skuteczność. U chorych z liczbą PLT poniżej 50 G/l terapia ruksolitynibem nie jest wskazana. Leczenie należy przerwać również w przypadku neutropenii poniżej 0,5 G/l.

Bez względu na liczbę PLT dość częstym powikłaniem leczenia ruksolitynibem są powikłania krwotoczne pod postacią podskórnych wylewów, dotyczące około 20% chorych. W badaniach COMFORT-I i COMFORT-II krwawienia z przewodu pokarmowego wszystkich stopni występowały z częstością 5%, a w stopniach 3. i 4. — z częstością 1,3%. Krwawienie śródczaszkowe stwierdzono u 1% chorych. Inne krwawienia (w tym krwawienia z nosa, po zabiegach i krwimocz) we wszystkich stopniach wystąpiły u 13% chorych, a u 2,3% chorych w stopniach 3. i 4.

Do niehematologicznych działań niepożądanych ruksolitynibu należą bóle i zawroty głowy (ok. 15% chorych), biegunka oraz łagodny do umiarkowanego wzrost aktywności AlAT i AspAT (ok. 20% chorych). Ponadto, poprzez działanie hamujące uwalnianie cytokin prozapalnych, ruksolitynib wykazuje istotne działanie immunosupresyjne, w tym upośledza aktywność komórek dendrytycznych, prowadząc do

dysfunkcji limfocytów T CD4+ i CD8+. Wskutek tego w trakcie leczenia choroby są narażeni na infekcje, również oportunistyczne. W badaniach COMFORT obserwowano zwiększoną częstość zakażeń układu moczowego i infekcji o etiologii *Herpes zoster*. Opisano również przypadki reaktywacji HBV i gruźlicy, a także zapalenie płuc o etiologii *Cryptococcus neoformans*, toksoplazmowe zapalenie siatkówki i postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię. W związku z powyższym należy pamiętać, aby przed rozpoczęciem leczenia ruksolitynibem wykonać badania przesiewowe w kierunku gruźlicy i wirusów hepatotropowych, a w przypadku dodatnich testów stosować odpowiednią profilaktykę.

Ruksolitynib jest wydalany przez nerki oraz w mniejszym stopniu przez przewód pokarmowy. U chorych z ciężką niewydolnością nerek początkową dawkę leku należy zmniejszyć, zaś u chorych dializowanych stosować pojedynczą dawkę dobową po zabiegu. W przypadku zaburzeń czynności wątroby początkową dawkę leku należy zmniejszyć o 50%.

Ruksolitynib wchodzi w interakcje z innymi lekami, dlatego należy pamiętać o konieczności modyfikowania dawkowania zależnie od terapii towarzyszącej. Wynika to między innymi z faktu, że ruksolitynib jest metabolizowany przez cytochrom CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP2C9. Flukonazol, silny inhibitor obu cytochromów, zwiększał stężenie ruksolitynibu w surowicy o 100–300%. Z tego powodu zaleca się zmniejszenie dawki ruksolitynibu o około 50%, przy zachowanej częstości dawek, w przypadku konieczności stosowania leków silnie blokujących CYP3A4, w tym leków przeciwgrzybiczych (flukonazol, ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol), przeciwwirusowych (boceprewir, rytonawir, nelfinawir) czy niektórych antybiotyków (klarytromycyna).

Chorzy przyjmujący jednocześnie ruksolitynib i leki będące induktorami cytochromu CYP3A4 (m.in. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfampicylina, ziele dziurawca) powinni być częściej monitorowani, a dawkę leku można stopniowo zwiększać z uwzględnieniem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. Nie ma konieczności dostosowywania dawki ruksolitynibu w skojarzeniu z łagodnymi i umiarkowanymi induktorami CYP3A4 (ciprofloksacyna, erytromycyna, diltiazem, cymetydyna, atanazawir, amprenawir).

Piśmiennictwo

1. Homenda W, Hellmann A. Epidemiologia przewlekłych zespołów nieloproliferacyjnych w województwie śląskim w latach 1994–1998. *Acta Haematol Pol.* 2003; 34(4): 419–431.

2. Chen X, Shi JG, Emm T, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of orally administered ruxolitinib (INCB018424 phosphate) in renal and hepatic impairment patients. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2014; 3(1): 34–42, doi: 10.1002/cpdd.77, indexed in Pubmed: 27128228.
3. Guglielmelli P, Vannucchi AM. Struggling with myelofibrosis-associated anemia. *Leuk Res.* 2013; 37(11): 1429–1431, doi: 10.1016/j.leukres.2013.08.008, indexed in Pubmed: 24011697.
4. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, et al. One thousand patients with primary myelofibrosis: the mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87(1): 25–33, doi: 10.1016/j.mayocp.2011.11.001, indexed in Pubmed: 22212965.
5. Harrison C, Mesa R, Ross D, et al. Practical management of patients with myelofibrosis receiving ruxolitinib. *Expert Rev Hematol.* 2013; 6(5): 511–523, doi: 10.1586/17474086.2013.827413, indexed in Pubmed: 24083419.
6. Levine RL, Gilliland DG. Myeloproliferative disorders. *Blood.* 2008; 112(6): 2190–2198, doi: 10.1182/blood-2008-03-077966, indexed in Pubmed: 18779404.
7. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. COMFORT-I Investigators. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012; 366(9): 799–807, doi: 10.1056/NEJMoa1110557, indexed in Pubmed: 22375971.
8. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, et al. COMFORT-II Investigators. 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, doi: 10.1182/blood-2013-02-485888, indexed in Pubmed: 24174625.
9. Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Hernández-Boluda JC, et al. Darbepoetin-alpha for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol.* 2006; 134(2): 184–186, doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06142.x, indexed in Pubmed: 16740139.
10. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. COMFORT-I Investigators. Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica.* 2015; 100(4): 479–488, doi: 10.3324/haematol.2014.115840, indexed in Pubmed: 25616577.
11. Huang J, Tefferi A. Erythropoiesis stimulating agents have limited therapeutic activity in transfusion-dependent patients with primary myelofibrosis regardless of serum erythropoietin level. *Eur J Haematol.* 2009; 83(2): 154–155, doi: 10.1111/j.1600-0609.2009.01266.x, indexed in Pubmed: 19366369.
12. Anemia can be a challenge but usually does not preclude successful treatment. <http://www.researchtopractice.com/Myelofibrosis14/Commentary4> (29.08.2018).
13. Tsiara SN, Chaidos A, Bourantas LK, et al. Recombinant human erythropoietin for the treatment of anaemia in patients with chronic idiopathic myelofibrosis. *Acta Haematol.* 2007; 117(3): 156–161, doi: 10.1159/000097463, indexed in Pubmed: 17159338.
14. Cioch M, Jarosz P. Pierwotna mielofibroza — przegląd metod leczniczych. *Acta Haematol Pol.* 2014; 45(2): 143–148, doi: 10.1016/j.achaem.2014.04.001.
15. Gupta V, Harrison C, Hexner EO, et al. The impact of anemia on overall survival in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib in the COMFORT studies. *Haematologica.* 2016; 101(12): e482–e484, doi: 10.3324/haematol.2016.151449, indexed in Pubmed: 27587385.
16. Saeed I, McLornan D, Harrison CN. Managing side effects of JAK inhibitors for myelofibrosis in clinical practice. *Expert Rev Hematol.*

- tol. 2017; 10(7): 617–625, doi: 10.1080/17474086.2017.1337507, indexed in Pubmed: 28571503.
17. Mesa RA, Komrokji RS, Verstovsek S. Ruxolitinib dose management as a key to long-term treatment success. *Int J Hematol.* 2016; 104(4): 420–429, doi: 10.1007/s12185-016-2084-1, indexed in Pubmed: 27567907.
 18. Ikeda K, Ueda K, Sano T, et al. The amelioration of myelofibrosis with thrombocytopenia by a JAK1/2 inhibitor, ruxolitinib, in a post-polycythemia vera myelofibrosis patient with a JAK2 exon 12 mutation. *Intern Med.* 2017; 56(13): 1705–1710, doi: 10.2169/internalmedicine.56.7871, indexed in Pubmed: 28674362.
 19. Al-Ali HK, Vannucchi AM. Managing patients with myelofibrosis and low platelet counts. *Ann Hematol.* 2017; 96(4): 537–548, doi: 10.1007/s00277-016-2697-8, indexed in Pubmed: 27209535.
 20. 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, doi: 10.1182/blood-2008-07-170449, indexed in Pubmed: 18988864.
 21. 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, doi: 10.1182/blood-2009-09-245837, indexed in Pubmed: 20008785.
 22. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) predicts progression to acute myeloid leukemia in primary myelofibrosis. *Blood.* 2010; 116(15): 2857–2858, doi: 10.1182/blood-2010-06-293415, indexed in Pubmed: 20947690.
 23. 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, doi: 10.1200/JCO.2010.32.2446, indexed in Pubmed: 21149668.
 24. Manduzio P. Ruxolitinib in myelofibrosis: to be or not to be an immune disruptor. *Ther Clin Risk Manag.* 2017; 13: 169–177, doi: 10.2147/TCRM.S121683, indexed in Pubmed: 28243106.
 25. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia.* 2016; 30(8): 1701–1707, doi: 10.1038/leu.2016.148, indexed in Pubmed: 27211272.
 26. Lussana F, Cattaneo M, Rambaldi A, et al. Ruxolitinib-associated infections: a systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2018; 93(3): 339–347, doi: 10.1002/ajh.24976, indexed in Pubmed: 29150886.
 27. Heine A, Brossart P, Wolf D. Ruxolitinib is a potent immunosuppressive compound: is it time for anti-infective prophylaxis? *Blood.* 2013; 122(23): 3843–3844, doi: 10.1182/blood-2013-10-531103, indexed in Pubmed: 24288410.
 28. Harrison C, Kiladjan 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, doi: 10.1056/NEJMoa1110556, indexed in Pubmed: 22375970.
 29. Guglielmelli P, Rotunno G, Bogani C, et al. COMFORT-II Investigators. Ruxolitinib is an effective treatment for CALR-positive patients with myelofibrosis. *Br J Haematol.* 2016; 173(6): 938–940, doi: 10.1111/bjh.13644, indexed in Pubmed: 26303809.
 30. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, et al. The number of prognostically detrimental mutations and prognosis in primary myelofibrosis: an international study of 797 patients. *Leukemia.* 2014; 28(9): 1804–1810, doi: 10.1038/leu.2014.76, indexed in Pubmed: 24549259.
 31. Guglielmelli P, Biamonte F, Rotunno G, et al. COMFORT-II Investigators, Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative (AGIMM) Investigators. Impact of mutational status on outcomes in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib in the COMFORT-II study. *Blood.* 2014; 123(14): 2157–2160, doi: 10.1182/blood-2013-11-536557, indexed in Pubmed: 24458439.
 32. Patel KP, Newberry KJ, Luthra R, et al. Correlation of mutation profile and response in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib. *Blood.* 2015; 126(6): 790–797, doi: 10.1182/blood-2015-03-633404, indexed in Pubmed: 26124496.
 33. Spiegel JY, McNamara C, Kennedy JA, et al. Impact of genomic alterations on outcomes in myelofibrosis patients undergoing JAK1/2 inhibitor therapy. *Blood Adv.* 2017; 1(20): 1729–1738, doi: 10.1182/bloodadvances.2017009530, indexed in Pubmed: 29296819.
 34. Sekhar M. Prevention and management of thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2017; 15(3): 178–181.
 35. Devendra KC, Falchi L, Verstovsek S. The underappreciated risk of thrombosis and bleeding in patients with myelofibrosis: a review. *Ann Hematol.* 2017; 96(10): 1595–1604, doi: 10.1007/s00277-017-3099-2, indexed in Pubmed: 28808761.
 36. Barbui T, Finazzi G, Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood.* 2013; 122(13): 2176–2184, doi: 10.1182/blood-2013-03-460154, indexed in Pubmed: 23823316.
 37. Falanga A, Marchetti M. Thrombotic disease in the myeloproliferative neoplasms. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012; 2012: 571–581, doi: 10.1182/asheducation-2012.1.571.
 38. Wolach O, Sellar RS, Martinod K, et al. Increased neutrophil extracellular trap formation promotes thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Sci Transl Med.* 2018; 10(436), doi: 10.1126/scitranslmed.aan8292, indexed in Pubmed: 29643232.
 39. Samuelson BT, Vesely SK, Chai-Adisaksoha C, et al. The impact of ruxolitinib on thrombosis in patients with polycythemia vera and myelofibrosis: a meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2016; 27(6): 648–652, doi: 10.1097/MBC.0000000000000446, indexed in Pubmed: 26569516.
 40. Pieri L, Paoli C, Arena U, et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in splanchnic vein thrombosis associated with myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol.* 2017; 92(2): 187–195, doi: 10.1002/ajh.24614, indexed in Pubmed: 27880982.
 41. Vannucchi AM, Kiladjan JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2015; 372(5): 426–435, doi: 10.1056/NEJMoa1409002, indexed in Pubmed: 25629741.
 42. Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet Oncol.* 2017; 18(1): 88–99, doi: 10.1016/S1470-2045(16)30558-7, indexed in Pubmed: 27916398.
 43. Harrison CN, Mead AJ, Panchal A, et al. Ruxolitinib vs best available therapy for ET intolerant or resistant to hydroxycarbamide. *Blood.* 2017; 130(17): 1889–1897, doi: 10.1182/blood-2017-05-785790, indexed in Pubmed: 29074595.
 44. Verstovsek S, Passamonti F, Rambaldi A, et al. Ruxolitinib for essential thrombocythemia refractory to or intolerant of hydroxyurea: long-term phase 2 study results. *Blood.* 2017; 130(15):

- 1768–1771, doi: 10.1182/blood-2017-02-765032, indexed in Pubmed: 28827411.
45. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2016; 91(12): 1262–1271, doi: 10.1002/ajh.24592, indexed in Pubmed: 27870387.
 46. Mesa RA, Passamonti F. Individualizing care for patients with myeloproliferative neoplasms: integrating genetics, evolving therapies, and patient-specific disease burden. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016; 35: e324–e335, doi: 10.1200/EDBK_159322, indexed in Pubmed: 27249739.
 47. Newberry KJ, Patel K, Masarova L, et al. Clonal evolution and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation. *Blood.* 2017; 130(9): 1125–1131, doi: 10.1182/blood-2017-05-783225, indexed in Pubmed: 28674026.
 48. Coltro G, Mannelli F, Guglielmelli P, et al. A life-threatening ruxolitinib discontinuation syndrome. *Am J Hematol.* 2017; 92(8): 833–838, doi: 10.1002/ajh.24775, indexed in Pubmed: 28457008.
 49. Tefferi A, Pardanani A. Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86(12): 1188–1191, doi: 10.4065/mcp.2011.0518, indexed in Pubmed: 22034658.
 50. Dai T, Friedman EW, Barta SK. Ruxolitinib withdrawal syndrome leading to tumor lysis. *J Clin Oncol.* 2013; 31(29): e430–e432, doi: 10.1200/JCO.2012.47.6473, indexed in Pubmed: 23752116.
 51. Beauverd Y, Samii K. Acute respiratory distress syndrome in a patient with primary myelofibrosis after ruxolitinib treatment discontinuation. *Int J Hematol.* 2014; 100(5): 498–501, doi: 10.1007/s12185-014-1628-5, indexed in Pubmed: 25034748.
 52. Herman DD, Kempe CB, Thomson CC, et al. Recurrent hypoxic respiratory failure. Beyond the usual suspects. *Ann Am Thorac Soc.* 2014; 11(7): 1145–1148, doi: 10.1513/AnnalsATS.201403-127CC, indexed in Pubmed: 25237993.
 53. Tefferi A, Wassie EA, Lasho TL, et al. CALR vs JAK2 vs MPL-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. *Leukemia.* 2014; 28(7): 1472–1477, doi: 10.1038/leu.2014.3, indexed in Pubmed: 24402162.
 54. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. COMFORT-I Investigators. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *J Hematol Oncol.* 2017; 10(1): 55, doi: 10.1186/s13045-017-0417-z, indexed in Pubmed: 28228106.
 55. Kuykendall AT, Talati C, Al Ali N, et al. The treatment landscape of myelofibrosis before and after ruxolitinib approval. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017; 17(12): e45–e53, doi: 10.1016/j.cml.2017.08.002, indexed in Pubmed: 28869184.
 56. Caocci G, Ghiani S, Mocchi C, et al. Combination therapy with ruxolitinib and hydroxyurea for the treatment of myeloid-predominant leukocytosis in a patient with myelofibrosis. *Acta Haematol.* 2018; 139(3): 164–165, doi: 10.1159/000487582, indexed in Pubmed: 29597187.
 57. Cerchione C, Peluso I, Nappi D, et al. Ruxolitinib rechallenge in combination with hydroxyurea is effective in reverting cachexia and reducing blood transfusion demand and splenomegaly symptoms in a patient with primary myelofibrosis. *Ann Hematol.* 2017; 96(4): 697–699, doi: 10.1007/s00277-017-2938-5, indexed in Pubmed: 28197723.
 58. Mesa RA, Schwager S, Huang J, et al. Weight loss, splenomegaly, and hypocholesterolemia in myeloproliferative neoplasms: patterns and relevance from the pre JAK2 inhibitor era [abstract]. *Blood.* 2009; 114(22): 3918.
 59. Mesa RA, Huang J, Schwager S, et al. Hypocholesterolemia is independently associated with decreased survival in patients with primary myelofibrosis: an analysis of lipid profiles in 558 myeloproliferative patients [abstract]. *Blood.* 2007; 110(11): 2548.
 60. Sulai N, Mengistu B, Gangat N, et al. Decreased levels of total or HDL cholesterol in primary myelofibrosis are associated with shortened survival: DIPSS-Plus independent prognostic value [abstract]. *Blood.* 2012; 120(21): 2851.
 61. Mesa RA, Verstovsek S, Gupta V, et al. Effects of ruxolitinib treatment on metabolic and nutritional parameters in patients with myelofibrosis from COMFORT-I. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015; 15(4): 214–221.e1, doi: 10.1016/j.cml.2014.12.008, indexed in Pubmed: 25682576.
 62. Argiles JM, Lopez-Soriano FJ, Busquets S. Counteracting inflammation: a promising therapy in cachexia. *Crit Rev Oncog.* 2012; 17(3): 253–262, doi: 10.1615/critrevoncog.v17.i3.30, indexed in Pubmed: 22831156.
 63. Fearon KCH, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell Metab.* 2012; 16(2): 153–166, doi: 10.1016/j.cmet.2012.06.011, indexed in Pubmed: 22795476.
 64. Tefferi A, Vaidya R, Caramazza D, et al. Circulating interleukin (IL)-8, IL-2R, IL-12, and IL-15 levels are independently prognostic in primary myelofibrosis: a comprehensive cytokine profiling study. *J Clin Oncol.* 2011; 29(10): 1356–1363, doi: 10.1200/JCO.2010.32.9490, indexed in Pubmed: 21300928.
 65. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. COMFORT-I Investigators, COMFORT Investigators, COMFORT-I investigators. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2010; 363(12): 1117–1127, doi: 10.1056/NEJMoa1002028, indexed in Pubmed: 20843246.
 66. Tefferi A. JAK inhibitors for myeloproliferative neoplasms: clarifying facts from myths. *Blood.* 2012; 119(12): 2721–2730, doi: 10.1182/blood-2011-11-395228, indexed in Pubmed: 22279053.