

Bezpieczeństwo stosowania ruksolitynibu w przypadku wielu schorzeń współistniejących

Safety of treatment with ruxolitinib in patient with comorbidities

Ewa Bodzenta, Sebastian Grosicki

Oddział Hematologii Klinicznej i Profilaktyki Chorób Nowotworowych, Zespół Szpitali Miejskich w Chorzowie

Adres do korespondencji:

Ewa Bodzenta
Oddział Hematologii Klinicznej
i Profilaktyki Chorób
Nowotworowych
Zespół Szpitali Miejskich
w Chorzowie
ul. Strzelców Bytomskich 11
41-500 Chorzów
e-mail: ewa.bodzenta@gmail.com

Hematologia — Edukacja
2023, tom 3, supl. C, C8–C10
Copyright © 2023 Via Medica
ISSN 2720–2240
e-ISSN 2720–4944

STRESZCZENIE

Bezpieczeństwo stosowania ruksolitynibu u chorych obciążonych wieloma schorzeniami współistniejącymi jest wciąż zagadnieniem otwartym. W opisanym przypadku zastosowano ruksolitynib u pacjentki obciążonej wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, sarkoidozą, nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwinną serca. Terapia tym lekiem nie nasiliła przebiegu obserwowanych przewlekłych schorzeń ani nie spowodowała konieczności zmiany leczenia chorób towarzyszących. Leczenie ruksolitynibem doprowadziło do zmniejszenia wielkości śledziony, wywołało poprawę stanu klinicznego chorej i ustąpienie dolegliwości bólowych lewego podżebrza.

Słowa kluczowe: włóknienie szpiku, ruksolitynib, działania niepożądane, zapalenie jelita, sarkoidoza

ABSTRACT

The safety of treatment with ruxolitinib in patients with serious comorbidities is still a challenge for patients and physicians. In the described case the therapy of ruxolitinib was provided in a patient with colitis ulcerosa, sarcoidosis, arterial hypertension and stable coronary heart disease. Therapy of ruxolitinib neither didn't accelerate observed a comorbidities nor didn't influence on therapy of them. Ruxolitinib caused reduction of splenomegaly, clinical improvement and relieved abdominal pain.

Key words: myelofibrosis, ruxolitinib, adverse events, colitis, sarcoidosis

WPROWADZENIE

Mielofibroza (MF, *myelofibrosis*) jest nowotworem mieloproliferacyjnym o charakterze pierwotnym lub wtórnym rozwijającym się w przebiegu nadpłytkowości samoistnej (ET, *essential thrombocythaemia*) lub czerwieńicy prawdziwej (PV, *polycythaemia vera*). Przed 2011 rokiem postępowanie w MF było ograniczone do leczenia paliatywnego lub w wybranych przypadkach do allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) [1]. Począwszy od 2012 roku, w leczeniu MF zaczęto stosować inhibitor kinaz JAK-STAT — ruksolitynib. Ruksolitynib jest selektywnym inhibitorem kinaz Janusowych (JAK), JAK1 i JAK2. Kinazy te są mediatorami przesyłania sygnału dla wielu cytokin i czynników wzrostu odgrywających ważną rolę w procesie hematopoezy i funkcjonowaniu układu immunologicznego.

Mielofibroza i PV należą do nowotworów mieloproliferacyjnych, o których wiadomo, że wiążą się z zaburzonym przesyłaniem sygnałów przez JAK1 i JAK2. Uważa się, że przyczyną tych zaburzeń jest wysokie stężenie krążących cytokin, które aktywują szlak JAK-STAT, występowanie mutacji, takich jak *JAK2V617F*, polegających na nabyciu funkcji oraz stłumienie negatywnych mechanizmów regulacyjnych. U pacjentów z MF dochodzi do dysregulacji przesyłania sygnałów z udziałem kinaz JAK, niezależnie od obecności mutacji *JAK2V617F*. Aktywację mutacji w JAK2 (*V617F* lub eksonie 12) stwierdza się u ponad 95% pacjentów z PV. Ruksolitynib hamuje ścieżkę sygnałową JAK-STAT oraz proliferację komórek w komórkowych modelach złośliwych nowotworów krwi zależnych od cytokin.

Szlaki sygnałowe JAK-STAT odgrywają także istotną rolę w regulacji rozwoju, proliferacji i aktywacji kilku typów komórek układu immunologicznego ważnych dla patoge-

nezy choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, *graft-versus-host disease*).

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego preparat ruksolitynibu — Jakavi® jest wskazany w leczeniu powiększenia śledziony związanej z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku poprzedzonym PV lub włóknieniem szpiku poprzedzonym ET. Ruksolitynib zarejestrowano również w leczeniu dorosłych pacjentów z PV, u których występuje oporność na leczenie hydroksymocznikiem lub nietolerancja tego leku, a także w leczeniu steroidoopornej postaci GvHD.

Bezpieczeństwo stosowania preparatu Jakavi® u pacjentów z MF oceniano na podstawie danych z długotrwałej obserwacji pochodzących z dwóch badań III fazy (COMFORT-I i COMFORT-II) [2–4]. Z kolei bezpieczeństwo stosowania preparatu Jakavi® u pacjentów z PV oceniano na podstawie danych z długotrwałej obserwacji pochodzących z dwóch badań III fazy (RESPONSE, RESPONSE 2). Obserwacja ta dotyczyła populacji 240 pacjentów, a mediana czasu obserwacji wynosiła 41,7 miesiąca [5]. U pacjentów z ostrą GvHD bezpieczeństwo stosowania preparatu Jakavi® oceniono w badaniu III fazy REACH2. Obserwacja dotyczyła 231 pacjentów, zaś mediana czasu obserwacji wynosiła 8,9 tygodnia [6]. U chorych na przewlekłą GvHD natomiast bezpieczeństwo stosowania preparatu Jakavi® oceniono w badaniu III fazy REACH3. Ta obserwacja dotyczyła populacji 266 pacjentów, a mediana czasu obserwacji wynosiła 41,1 tygodnia [7].

Działania niepożądane ruksolitynibu obejmują mielosupresję — najczęściej zgłaszanymi objawami niepożądanymi były: niedokrwistość (83,8%), małopłytkowość (80,5%) i neutropenia (20,8%). Objawy te były związane w wielkością dawki leku. Również w odniesieniu do cytopenii stopień toksyczności ruksolitynibu zależał od dawki leku, a czasowe przerwanie stosowania go powodowało ustępowanie neutropenii i trombocytopenii [2].

W badaniach rejestracyjnych u chorych na MF zakażenia układu moczowego 3. lub 4. stopnia zgłaszano u 1,0% pacjentów, półpasiec u 4,3%, a gruźlicę u 1,0%. W badaniach klinicznych III fazy posocznice raportowano u 3,0% pacjentów. Przedłużona obserwacja pacjentów leczonych ruksolitynibem nie wskazuje na występowanie tendencji do zwiększenia częstości występowania posocznicy z upływem czasu.

Ze względu na bezpieczeństwo stosowania leku podczas leczenia ruksolitynibem należy pamiętać o konieczności modyfikacji jego dawki leku w zależności od:

- liczby płytek krwi (PLT, *platelets*);
- stosowania innych leków, w szczególności jednoczesnego przyjmowania silnych inhibitorów CYP3A4 lub podwójnych inhibitorów CYP2C9/3A;
- stopnia zaburzeń czynności nerek — dawkę ruksolitynibu należy zmniejszyć do 50% dawki należnej u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami tego rodzaju, natomiast u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi

zaburzeniami czynności nerek szczególnie dostosowanie dawki nie jest konieczne.

U pacjentów z PV zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg 2 razy/dobę.

Ruksolitynib jest eliminowany poprzez metabolizm katalizowany przez CYP3A4 i CYP2C9. Z tego względu substancje lecznicze hamujące aktywność tych enzymów mogą powodować zwiększone narażenie na opisywany lek. Podając ruksolitynib z silnymi inhibitorami CYP3A4, jednostkową dawkę leku należy zmniejszyć o około 50% i podawać 2 razy/dobę. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani (np. 2 ×/tydz.) pod kątem ewentualnych cytopenii, a dawkę leku należy stopniowo zwiększać z uwzględnieniem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. Należy rozważyć zmniejszenie dawki o 50% podczas stosowania substancji leczniczych będących podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 (np. flukonazolu). Trzeba ponadto unikać jednoczesnego stosowania ruksolitynibu z flukonazolem w dawkach większych niż 200 mg/dobę. Nie zaleca się natomiast dostosowywania dawki, gdy ruksolitynib jest podawany jednocześnie z łagodnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. erytromycyną). Pacjenci powinni być jednak ściśle monitorowani pod kątem ewentualnych cytopenii podczas rozpoczynania leczenia umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 [8].

OPIS PRZYPADKU

Chora w wieku 61 lat była leczona od 2010 roku z powodu PV *JAK2V617F*-pozytywnej, przebiegającej z nadpłytkowością. Początkowo stosowano hydroksymocznik w dawkach dostosowanych do liczby PLT i stężenia hemoglobiny (Hb) — od 1,0 g/dobę do 2,0 g/dobę.

W momencie rozpoznania nowotworu mieloproliferacyjnego pacjentka była obciążana nadciśnieniem tętniczym. W 2017 roku u chorej zdiagnozowano sarkoidozę, postać płucną; leczący pulmonolog włączył steroidoterpię — glikokortykosteroid w dawce w przeliczeniu na prednizon 30 mg/dobę. Z tego powodu zdecydowano o odstawieniu hydroksymocznika i włączeniu do leczenia anagrelidu. Dawka 2 mg/dobę była wystarczająca do utrzymania liczby PLT około 450 G/l i stężenia Hb około 14,5 g/dl.

W 2018 roku pojawiły się objawy krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, bóle brzucha i nawracające biegunki. W wykonanym badaniu tomografii komputerowej jamy brzusznej zobrazowano śledzionę o wymiarach 21 × 13 × 14 cm. W badaniu endoskopowym przewodu pokarmowego w grudniu 2018 roku rozpoznano *colitis ulcerosa*. Włączono dodatkowo mesalazynę w dawce 4,0 g/dobę i azatioprynę w dawce 100 mg/dobę, utrzymać glikokortykoid w przeliczeniu na prednizon, w dawce 30 mg/dobę, a także kontynuowano leczenie hematologiczne anagrelidem w dawce 2 mg/dobę.

W kwietniu 2019 roku w wynikach zaobserwowano obniżenie stężenia Hb do 9,2 g/dl, w tym czasie zmodyfikowano leczenie gastrologiczne — zmieniono preparat zawierający mesalazynę i stosowano go w dawce 3,0 g/

/dobę oraz zmniejszono dawkę glikokortykosteroidu do 20 mg/dobę.

We wrześniu 2019 roku, wobec utrzymującej się niedokrwistości 2. stopnia, stężenia Hb wynoszącego 8,9 g/dl i normalizacji liczby PLT, odstawiono anagrelid. Pacjentka nadal przyjmowała mesalazynę w dawce 2 razy 1,0 g/dobę, glikokortykosteroid w przeliczeniu na prednizon w dawce 20 mg/dobę i azatioprynę w dawce 2 razy 50 mg/dobę.

W maju 2020 roku włączono doustną suplementację preparatami żelaza, chora nadal nie stosowała anagrelidu; liczba PLT utrzymywała się w normie. Natomiast w lipcu 2020 roku, ze względu na wzrost liczby PLT do 799 G/l, ponownie włączono anagrelid, stopniowo do uzyskania dawki 2 razy 1 mg/dobę.

Od kwietnia 2021 roku obserwowano narastanie rozmiarów śledziony w badaniu palpacyjnym, zmniejszenie masy ciała przekraczające 10% wagi wyjściowej i narastające osłabienie.

W lutym 2022 roku chorą skierowano na oddział hematologii w celu wykonania badań w kierunku transformacji do włóknienia szpiku. W wyniku trepanobiopsji stwierdzono włóknienie retikulinowe II stopnia, a we wnioskach odnotowano, że obraz odpowiada pocytemii z włóknieniem szpiku (*post-PV MF*). Już w kwietniu 2022 roku pacjentka zgłosiła pogorszenie samopoczucia, osłabienie i bóle brzucha, głównie w lewym podżebrzu. W badaniu ultrasonograficznym stwierdzono znaczne powiększenie śledziony: 20,7 × 10,2 cm. 23 czerwca 2022 roku chorą włączono do programu lekowego *post-PV MF* i rozpoczęto leczenie ruksolitynibem w dawce 2 razy 5 mg/dobę oraz glikokortykosteroidem w dawce w przeliczeniu na metyloprednizolon, 2 mg/dobę. Od lipca 2022 zwiększono dawkę ruksolitynibu do 2 × 10 mg/dobę, utrzymując bez zmian dawkowanie glikokortykosteroidem. W trakcie kolejnych wizyt obserwowano stopniowe zmniejszanie się śledziony — z 10 cm poniżej łuku w czerwcu 2022 roku do 1 cm poniżej lewego łuku żebrowego w listopadzie 2022 roku. Chora zgłasza poprawę samopoczucia, ustąpienie dolegliwości bólowych i zwiększenie masy ciała. Kontynuuje leczenie ruksolitynibem w dawce 2 razy 10 mg/dobę, glikokortykosteroidem w dawce w przeliczeniu na metyloprednizolon 2 mg/dobę, a dodatkowo przyjmuje allopurinol w dawce 1 raz 100 mg/dobę i mesalazynę w dawce 2 razy 1,0 g/dobę.

PODSUMOWANIE

Rozpoczęcie leczenia ruksolitynibem u opisanej pacjentki spowodowało zmniejszenie śledziony i objawów ogólnych oraz ustąpienie dolegliwości bólowych lewego podżebrza. Chora w trakcie przyjmowania tego leku kontynuowała leczenie gastrologiczne i pulmonologiczne. Nie obserwowano istotnych zdarzeń niepożądanych. Wymagała suplementacji żelaza z powodu utraty tego pierwiastka z przewodu pokarmowego w mechanizmie utrzymywania się przewlekłej utraty krwi w przebiegu zapalenia jelita.

Zastosowany w leczeniu ruksolitynibu podawano w stopniowo zwiększanych dawkach, co służyło zapewnieniu maksymalnego bezpieczeństwa chorej. Zważywszy na dobrą tolerancję leczenia, zdecydowano o zwiększeniu dawki leku do 20 mg/dobę w dawkach podzielonych. Ta dawka ruksolitynibu nie skutkowała zwiększeniem niehematologicznej toksyczności, a jednocześnie skutecznie doprowadziła do zmniejszenia rozmiarów powiększonej śledziony i ustąpienia dolegliwości bólowych.

Biorąc pod uwagę szacunkową ocenę korzyści wobec toksyczności i uwzględniając przedstawione wyżej dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania ruksolitynibu, zastosowanie leku u chorej obciążonej wieloma przewlekłymi schorzeniami towarzyszącymi jest możliwe.

Podawanie ruksolitynibu w dawce dostosowanej do indywidualnej sytuacji klinicznej pacjenta jest bezpieczne i skuteczne. Wymaga każdorazowo dokładnego oszacowania korzyści i ryzyka wprowadzanego leczenia, starannego monitorowania pacjenta, dostosowywania dawki ruksolitynibu do konieczności stosowania innych leków i manifestowanej toksyczności leczenia.

Informacje dodatkowe

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Finansowanie: Brak.

PIŚMIENNICTWO

- Harrison CN, McLornan DP. Current treatment algorithm for the management of patients with myelofibrosis, JAK inhibitors, and beyond. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017; 2017(1): 489–497, doi: [10.1182/asheducation-2017.1.489](https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.489), indexed in Pubmed: [29222297](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29222297/).
- Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica*. 2013; 98(12): 1865–1871, doi: [10.3324/haematol.2013.092155](https://doi.org/10.3324/haematol.2013.092155), indexed in Pubmed: [24038026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24038026/).
- Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian 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](https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-485888), indexed in Pubmed: [24174625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24174625/).
- Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian 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](https://doi.org/10.1038/leu.2016.148), indexed in Pubmed: [27211272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27211272/).
- Griesshammer M, Saydam G, Palandri F, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythemia vera without splenomegaly: 80-week follow-up from the RESPONSE-2 trial. *Ann Hematol*. 2018; 97(9): 1591–1600, doi: [10.1007/s00277-018-3365-y](https://doi.org/10.1007/s00277-018-3365-y), indexed in Pubmed: [29804268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29804268/).
- Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, et al. REACH2 Trial Group. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2020; 382(19): 1800–1810, doi: [10.1056/NEJMoa1917635](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917635), indexed in Pubmed: [32320566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320566/).
- Zeiser R, Polverelli N, Ram R, et al. REACH3 Investigators. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2021; 385(3): 228–238, doi: [10.1056/NEJMoa2033122](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033122), indexed in Pubmed: [34260836](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34260836/).
- Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jakavi-epar-product-information_pl. (December 7, 2022).