

Zespół odstawienia ruxolitynibu u chorej leczonej z powodu mielofibrozy

Ruxolitinib withdrawal syndrome in a patient with myelofibrosis

Ilona Seferyńska, Krzysztof Warzocha

Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Streszczenie

Ruksolitynib — inhibitor kinazy JAK1/JAK2 — okazał się skutecznym lekiem u chorych na pierwotną i wtórną mielofibrozę. U około połowy pacjentów uzyskuje się ustąpienie objawów ogólnych choroby i zmniejszenie powiększonej śledziony, a także wydłużenie czasu przeżycia. U części pacjentów pojawiają się jednak objawy niepożądane stanowiące wskazanie do odstawienia leczenia. Nagłe odstawienie leku u niektórych chorych powoduje zespół odstawienia ruxolitynibu, charakteryzujący się gwałtownym nawrotem objawów obecnych przed rozpoczęciem leczenia i szybkim powiększeniem się śledziony. Rzadko występują ciężkie zaburzenia hemodynamiczne wymagające leczenia chorego na oddziale intensywnej terapii. W artykule zaprezentowano opis przypadku pacjentki, u której odstawienie ruxolitynibu spowodowało wystąpienie zespołu odstawienia.

Słowa kluczowe: zespół odstawienia ruxolitynibu, mielofibroza

Hematologia 2019; 10, supl. A: A15–A18

Abstract

As an inhibitor of JAK1/JAK2 kinase, ruxolitinib is an effective drug for the treatment of patients with primary and secondary myelofibrosis. Around half such patients demonstrate recovery from the disease's general symptoms and have their enlarged spleens reduced, together with having an extended survival time. Nevertheless, some patients suffer side effects which thus indicate that the drug is discontinued. In some cases a sudden discontinuation leads to ruxolitinib withdrawal syndrome presenting as a rapid relapse back to the disease symptoms before treatment, as well as rapid splenomegaly. Also rarely occurring, are severe haemodynamic disturbances requiring intensive care. We hereby present a case report of a patient in whom ruxolitinib was discontinued resulting in withdrawal syndrome appearance.

Key words: ruxolitinib withdrawal syndrome, myelofibrosis

Hematologia 2019; 10, supl. A: A15–A18

Wprowadzenie

Po odkryciu szlaku aktywującego mutację V617F genu *JAK2* w komórkach większości chorych na nowotwory mieloproliferacyjne podjęto

badania nad opracowaniem inhibitorów kinazy JAK2. Skutecznym inhibitorem kinaz JAK1/JAK2 okazał się ruxolitynib [1–3]. Jego efekt działania w mielofibrozie (MF, *myelofibrosis*) oceniono w badaniach klinicznych, w tym w badaniach III fazy

Adres do korespondencji: Ilona Seferyńska, Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel. 22 34 96 334, faks 22 34 96 335, e-mail: iseferynska@wp.pl

COMFORT I (ruksolitynib *v.* placebo) i COMFORT II (ruksolitynib *v.* najlepsze dostępne leczenie) [4–7]. Ruksolitynib u znaczącej części chorych (ok. 50%) po 6 miesiącach ograniczył natężenie objawów ogólnych, do których zalicza się uczucie zmęczenia, zmniejszenie masy ciała, poty nocne, świąd skóry i bóle kostne [4]. U około 30% chorych po 6 miesiącach spowodował też zmniejszenie objętości śledziony i tym samym objawów związanych ze splenomegalią [5]. Wykazano również wydłużenie czasu przeżycia chorych leczonych ruksolitynibem w obu badaniach [7, 8]. W badaniu JUMP (*An open-label, multicenter, single-arm, expanded-access study in patients with myelofibrosis*) zmniejszenie śledziony uzyskano u około 60% chorych po 6 i 12 miesiącach leczenia [9]. Leczenie ruksolitynibem wiąże się jednak z ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych, które mogą stanowić wskazanie do odstawienia leku [3, 9–13]. Do powikłań hematologicznych terapii należą niedokrwistość (3.–4. stopień u 30–40% chorych w badaniach COMFORT), małopłytkowość (3.–4. stopień u 34–44% w badaniach COMFORT) i neutropenia. Najczęstsze powikłania niehematologiczne to zakażenia (15%), bóle brzucha i biegunki (3%), nudności, uczucie zmęczenia, rzadziej obrzęki, łysienie oraz zwiększenie masy ciała [3, 4, 8, 10, 11]. Okazało się, że u niektórych chorych w ciągu kilku dni po wstrzymaniu podawania leku obserwuje się zespół odstawienia ruksolitynibu, charakteryzujący się gwałtownym nawrotem objawów obecnych przed rozpoczęciem leczenia i szybkim powiększeniem się śledziony [10, 11]. Rzadko występują ciężkie zaburzenia hemodynamiczne wymagające leczenia chorego na oddziale intensywnej terapii [14–16].

Poniżej zaprezentowano opis przypadku pacjentki, u której odstawienie ruksolitynibu spowodowało wystąpienie zespołu odstawienia.

Opis przypadku

U 48-letniej kobiety w 2002 roku ustalono rozpoznanie czerwienicy prawdziwej (PV, *polycythemia vera*). Przez kilka miesięcy przed diagnozą odczuwała nasilone bóle głowy, jednak dopiero po kilkuminutowym przemijającym epizodzie zaburzeń mowy zgłosiła się do lekarza. W wykonanej wówczas morfologii krwi stwierdzono stężenie hemoglobiny (Hb) wynoszące 18,5 g/dl, przy prawidłowej leukocytozie i liczbie płytek krwi (brak pełnej dokumentacji z tamtego okresu). W trepanobiopsji stwierdzono obraz odpowiadający rozpoznaniu PV, w badaniu ultrasonograficznym (USG) długość śledziony wynosiła 140 mm. W badaniu rezonansu

magnetycznego mózgu zmian nie wykazano. Na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań dodatkowych rozpoznano PV. W leczeniu chorej zastosowano upusty krwi, a następnie włączono leczenie hydroksykarbamidem, uzyskując poprawę samopoczucia chorej i normalizację parametrów morfologii krwi. W 2009 roku wykonano badania molekularne krwi, które ujawniły obecność mutacji *JAK2V617F* i brak mutacji *BCR-ABL1*. Przez kolejne lata kontynuowano leczenie hydroksykarbamidem.

W 2013 roku samopoczucie chorej pogorszyło się. Pojawiły się objawy ogólne pod postacią nadmiernego pocenia się, świądu skóry, zmniejszenia masy ciała, uczucia zmęczenia i dyskomfortu w nadbrzuszu. Stwierdzono splenomegalię — śledzioną sięgała dolnym brzegiem 6 cm poniżej łuku żebrowego. W morfologii krwi stężenie Hb i liczba płytek krwi wahały się w granicach prawidłowych, leukocytoza zwiększyła się do 15 G/l, w rozmazie krwi stwierdzano pojedyncze blasty, w badaniu USG długość śledziony wynosiła 185 mm. Wykonano wówczas kolejną trepanobiopsję, która wykazała cechy transformacji PV w MF, ze wzmożonym rysunkiem włókien retikuliny podścieliska (w barwieniu Gomori stopień włóknienia MF 1, ogniskowo 2). Kariotyp chorej był prawidłowy. Nadal leczono ją hydroksykarbamidem, ponieważ inne opcje terapeutyczne były wówczas niedostępne.

W czerwcu 2015 roku pojawiła się możliwość leczenia chorej inhibitorem JAK2. Chorą zakwalifikowano do leczenia ruksolitynibem od 26 czerwca 2016 roku przez 6 miesięcy. Leczenie to przyniosło zdecydowaną poprawę stanu pacjentki. Ustąpiły poty nocne, świąd skóry, dyskomfort w jamie brzusznej, uczucie zmęczenia i chudnięcie. Stwierdzono zmniejszenie śledziony — z wyjściowo sięgającej 6 cm poniżej łuku, do niemacalnej pod koniec leczenia. Znormalizowała się liczba krwinek białych. Objawem niepożądanym leczenia była niedokrwistość 1. lub okresowo 2. stopnia według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), ale bez objawów klinicznych i potrzeby przetaczania krwi.

Po 6 miesiącach leczenie ruksolitynibem zakończono z powodu braku dalszego finansowania leku i włączono leczenie alternatywne. W ciągu 14 dni po odstawieniu leku stan chorej ulegał szybkiemu i gwałtownemu pogorszeniu. Powróciły świąd skóry, nocne poty, uczucie dyskomfortu, a także bóle w nadbrzuszu, z towarzyszącym uczuciem niepokoju i dużego zmęczenia. Stwierdzono szybkie i znaczne powiększanie się śledziony do 9 cm poniżej łuku żebrowego. W badaniach do-

datkowych obserwowano wzrost leukocytozy do 29 G/l i obniżenie stężenia Hb. Włączono leczenie cytoredukcyjne hydroksykarbamidem, uzyskując niewielką poprawę hematologiczną. Po 5 tygodniach przerwy 21 stycznia 2017 roku ponownie włączono leczenie ruksolitynibem. Obserwowano szybką poprawę samopoczucia chorej, ustąpienie objawów ogólnych, a badaniu USG stopniową redukcję wielkości śledziony do wymiarów prawidłowych. Morfologia krwi uległa normalizacji, nie obserwowano obniżenia stężenia Hb we krwi. Leczenie ruksolitynibem jest kontynuowane. Chora jest w dobrym stanie, bez objawów ogólnych zależnych od MF.

Dyskusja

Leczenie ruksolitynibem chorych na MF przynosi poprawę u około połowy pacjentów [12]. Poprawa ta wyraża się ustąpieniem objawów ogólnych choroby i zmniejszeniem wymiarów powiększonej śledziony, a ponadto wykazano wydłużenie czasu przeżycia chorych. W części pacjentów pojawiają się jednak objawy niepożądane, stanowiące wskazanie do odstawienia leku. U niektórych chorych stwierdza się brak skuteczności leczenia lub wręcz progresję MF, co również stanowi wskazanie do zaprzestania leczenia. W pracy przedstawionej przez Tefferi i Pardanani [14] z *Mayo Clinic* leczenie odstawiono u 51% chorych po pierwszym roku, u 72% po drugim i u 89% po trzecim roku. Przyczyną odstawienia leku były: brak lub utrata odpowiedzi (34%), toksyczność leczenia (34%), decyzja chorego lub lekarza — najczęściej w związku z brakiem skuteczności leku (13%) [14]. Nagłe zaprzestanie leczenia ruksolitynibem może spowodować istotne pogorszenie samopoczucia spowodowane gwałtownym nawrotem dolegliwości sprzed leczenia i szybkim powiększeniem się wymiarów śledziony. W nielicznych wypadkach zespół odstawienia ruksolitynibu przebiegał dramatycznie. Opisano przypadek wystąpienia masywnej splenomegalii z bólami brzucha, ostrą niewydolnością nerek i zaburzeniami metabolicznymi, jak w zespole lizy guza [16]. Tefferi i Pardanani opisali kilka przypadków zespołu odstawienia ruksolitynibu z ciężkimi zaburzeniami hemodynamicznymi, w tym ze wstrząsem, niewydolnością oddechową, obrzękiem płuc, płynem w opłucnej i osierdziu czy uogólnionymi zaburzeniami krzepnięcia [14]. Zespół objawów po nagłym zaprzestaniu leczenia nazwano zespołem odstawienia ruksolitynibu

i jest on związany między innymi z nagłym wzrostem wydzielania cytokin prozapalnych [14]. Z powodu niebezpieczeństwa wystąpienia tego zespołu zaleca się stopniowe odstawianie ruksolitynibu, w tym również u chorych przed przeszczepieniem szpiku. W przypadku wystąpienia zespołu odstawienia zaleca się leczenia objawowe, ponowne włączenie ruksolitynibu i podawanie go w stopniowo zmniejszanych dawkach. Opisano jednak przypadki wystąpienia zespołu odstawienia także u chorych, u których lek odstawiono stopniowo.

W przedstawionym przypadku po odstawieniu ruksolitynibu u chorej wystąpił zespół odstawienia w postaci nagłego powrotu wszystkich objawów ogólnych sprzed leczenia i szybkiego narastania splenomegalii i leukocytozy. Ponowne podanie ruksolitynibu spowodowało całkowite ustąpienie objawów i normalizację wielkości śledziony.

Podsumowanie

Nagłe odstawienie ruksolitynibu z powodu nieskuteczności leczenia lub wystąpienia objawów niepożądanych może spowodować wystąpienie zespołu odstawienia. Kilka dni po zaprzestaniu leczenia następują gwałtowny nawrót objawów obecnych przed rozpoczęciem leczenia i szybkie powiększenie się śledziony. Rzadko występują ciężkie zaburzenia hemodynamiczne wymagające leczenia chorego na oddziale intensywnej terapii. Z powodu niebezpieczeństwa wystąpienia zespołu odstawienia w każdym przypadku zaleca się stopniowe odstawianie leku.

Piśmiennictwo

1. Tefferi A. How I treat myelofibrosis. *Blood*. 2011; 117(13): 3494–3504, doi: 10.1182/blood-2010-11-315614, indexed in Pubmed: 21200024.
2. Ferreira BV, Harrison C. How many JAK inhibitors in myelofibrosis? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2014; 27(2): 187–195, doi: 10.1016/j.beha.2014.07.010, indexed in Pubmed: 25189729.
3. Kantarjian HM, Silver RT, Komrokji RS, et al. Ruxolitinib for myelofibrosis — an update of its clinical effects. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013; 13(6): 638–645, doi: 10.1016/j.clml.2013.09.006, indexed in Pubmed: 24238036.
4. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib JR, et al. Results of COMFORT-I, a randomized double-blind phase III trial of JAK 1/2 inhibitor INCB18424 (424) versus placebo (PB) for patients with myelofibrosis (MF). *J Clin Oncol*. 2011; 29(15 Suppl): 6500, doi: 10.1200/jco.2011.29.15_suppl.6500.
5. Harrison CN, Kiladjian J, Al-Ali HK, et al. Results of a randomized study of the JAK inhibitor ruxolitinib (INC424) versus best available therapy (BAT) in primary myelofibrosis (PMF), post-

- polycythemia vera-myelofibrosis (PPV-MF) or post-essential thrombocythemia-myelofibrosis (PET-MF). *J Clin Oncol*. 2011; 29(18 Suppl): LBA6501, doi: 10.1200/jco.2011.29.18_suppl.lba6501.
6. Harrison C, Niederwieser D, Vannuchi A, et al. Results from a 3.5 year update of COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib (RUX) with best available therapy (BAT) for the treatment of myelofibrosis. Abstract presented at: 19th Congress of the European Hematology Association. Milan, Italy, June 12-15, 2014.
 7. Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjian JJ, et al. COMFORT Investigators. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematologica*. 2015; 100(9): 1139–1145, doi: 10.3324/haematol.2014.119545, indexed in Pubmed: 26069290.
 8. 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.
 9. Tavares R, Palumbo G, Le Co, et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in an 1869-patient cohort of JUMP: an open-label, multi-center, single-arm, expanded-access study in patients with myelofibrosis. *Blood*. 2015; 126: abstract.
 10. Bryan JC, Verstovsek S. Overcoming treatment challenges in myelofibrosis and polycythemia vera: the role of ruxolitinib. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016; 77(6): 1125–1142, doi: 10.1007/s00280-016-3012-z, indexed in Pubmed: 27017614.
 11. Ellis MH, Lavi N, Mishchenko E, et al. Ruxolitinib treatment for myelofibrosis: efficacy and tolerability in routine practice. *Leuk Res*. 2015 [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.leukres.2015.08.003, indexed in Pubmed: 26364797.
 12. Breccia M, Andriani A, Montanaro M, et al. Ruxolitinib in clinical practice for primary and secondary myelofibrosis: an analysis of safety and efficacy of Gruppo Laziale of Ph-negative MPN. *Ann Hematol*. 2017; 96(3): 387–391, doi: 10.1007/s00277-016-2884-7, indexed in Pubmed: 27889820.
 13. Saeed I, McLornan D, Harrison CN. Managing side effects of JAK inhibitors for myelofibrosis in clinical practice. *Expert Rev Hematol*. 2017; 10(7): 617–625, doi: 10.1080/17474086.2017.1337507, indexed in Pubmed: 28571503.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.