

posuzuje individuálně na základě rizika vzniku trombotických příhod u daného pacienta, její nasazení je jednoznačně doporučeno u vysokého rizika, které je definováno věkem nad 60 let nebo trombózou v anamnéze pacienta (9). Na rozdíl od samotných venepunkcí vede cytoredukční terapie k úpravě hodnot krevního obrazu včetně normalizace hladiny leukocytů a taktéž má superiorní efekt v udržení stabilní hodnoty hematokritu a potenciál snížit symptomatickou zátěž onemocnění (10).

Dlouhodobě je základem cytoredukční terapie u všech Ph-MPN hydroxyurea (HU), která sice rychle a efektivně snižuje hladinu hematokritu a tím také riziko trombotických komplikací, nicméně nevede u všech pacientů i ke zmírnění průvodních symptomů onemocnění (11). Dalším problémem je intolerance nebo rezistence k HU, která se vyskytuje zhruba u 25 % pacientů s PV, přičemž rezistence k HU představuje nepříznivý prognostický faktor celkového přežívání pacientů a fibrotické a leukemické transformace (12). Léčba je také spojena s poměrně častými nežádoucími účinky, především kožní a slizniční toxicitou a nelze opomenout potenciální leukemogenní efekt, kvůli kterému je nutná opatrnost při dlouhodobém užívání u mladší skupiny pacientů (13, 14).

Vzhledem k absenci leukemogenního a teratogenního potenciálu je u mladší skupiny pacientů s výhledem dlouhodobé terapie doporučován do 1. linie terapie interferon alfa, aktuálně jsou již na trhu dostupné jeho pegylované formy spojené s výrazně lepší dlouhodobou tolerancí této terapie (9, 15).

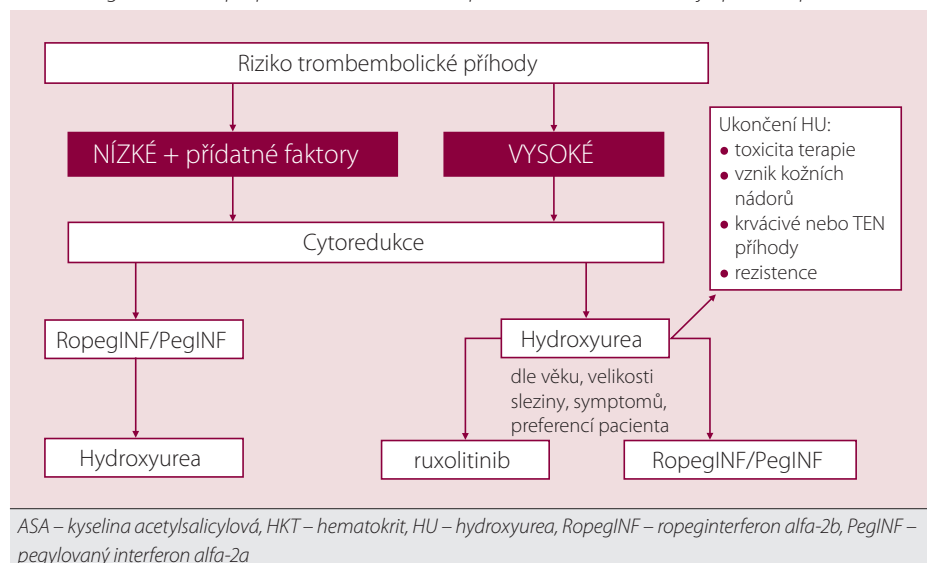
Pro skupinu nemocných, u kterých je terapie první linie spojena se závažnou intolerancí, nebo nedostatečnou odpovědí, jsou možnosti terapie doposud výrazně limitované. Ruxolitinib, jako první a dosud jediný léčivý přípravek, byl schválen pro pacienty s PV, kteří jsou k HU rezistentní nebo mají k HU intoleranci (16).

Algoritmus terapie pacientů s PV dle nejnovějších doporučení ELN z roku 2021 přehledně zobrazuje obrázek 1.

Ruxolitinib

Ruxolitinib, selektivní perorální inhibitor Janus kináz *JAK1/JAK2*, byl registrován v Evropské unii v roce 2012, a za poslední

Obr. 1. Algoritmus terapie pacientů s PV dle ELN doporučení z roku 2021 (zdroj: upraveno podle citace 15)



desetiletí se stal základem terapie pacientů s primární i sekundární MF s hepatosplenomegalií a konstitučními symptomy celosvětově. V roce 2015 byl následně také schválen v Evropě k terapii pacientů s PV, kteří mají rezistenci nebo intoleranci k HU. Ke schválení došlo na základě výsledků studie fáze 3 *RESPONSE* a *RESPONSE-2*, kde prokázal dobrou toleranci a lepší účinnost než nejlepší dostupná léčba nejen z hlediska úpravy hladiny hematokritu (60 % v rameni s ruxolitinibem versus 18,8 % v rameni s nejlepší dostupnou terapií), ale i zmírnění průvodních symptomů u pacientů s rezistencí nebo intolerancí na HU, a to ve skupině pacientů se symptomatickou splenomegalií i bez ní (17). Výsledky této studie tedy přesvědčivě odůvodňují zařazení ruxolitinibu do druhé linie terapie při nedostatečném efektu hydroxyurey. Doporučená iniciační dávka v terapii pravé polycytemie je 10 mg ruxolitinibu 2× denně. V současné době v České republice je ruxolitinib hrazen pouze v terapii splenomegalie a konstitučních symptomů u pacientů s primární nebo sekundární myelofibrózou, v indikaci pravé polycytemie zatím tento léčivý přípravek úhradu nemá.

Randomizovaná studie fáze 2 *MAJIC-PV* hodnotila dlouhodobý efekt terapie ruxolitinibem u skupiny pacientů s PV s rezistencí nebo intolerancí na HU oproti skupině léčené nejlepší dostupnou terapií (HU, interferon alfa, interferon alfa + HU). Pacienti byli sledováni po dobu 60 měsíců. Během této doby byl prokázán superiorní efekt ruxolitinibu v dosažení

a udržení dlouhodobé hematologické remise (43 % při terapii ruxolitinibem versus 23 % při nejlepší dostupné terapii) a také při snížení symptomatické zátěže pacientů a tím výrazného zlepšení kvality života. Novým důležitým zjištěním této studie bylo, že terapie ruxolitinibem významně zlepšila dobu přežití bez trombembolických příhod, které jsou jedním z hlavních důvodů zvýšené morbidita a také mortality pacientů s PV. Podíl dosažení molekulární odpovědi ve smyslu snížení alelické nálože mutace *JAK2^{V617F}* byl signifikantně vyšší ve skupině léčené ruxolitinibem a byl spojen s lepšími výsledky celkového přežití. Ve skupině léčené ruxolitinibem došlo ke snížení alelické nálože mutace *JAK2^{V617F}* o více než 50 % proti výchozí hodnotě až u 56 % pacientů, naproti tomu ve skupině léčené nejlepší dostupnou terapií byla redukce alelické nálože zaznamenána pouze u 25 % léčených. Medián času do dosažení molekulární odpovědi byl 36 měsíců v rameni s ruxolitinibem, v kontrolní skupině medián dosažen nebyl. Byla tak poprvé prokázána důležitá korelace molekulární odpovědi a pro pacienty důležitého benefitu ve smyslu snížení četnosti trombembolických příhod a prodloužení celkového přežití. Analýza přidatných genetických mutací prokázala negativní prognostický faktor mutace *ASXL1*, jejíž přítomnost byla spojena s horším přežitím bez nežádoucích příhod a taktéž nižší pravděpodobností dosažení molekulární odpovědi. Spektrum nežádoucích účinků ruxolitinibu odpovídalo již známým poznatkům při jeho použití u myelofibrózy, nejčastěji byly