

rovnání s pacienty s esenciální trombocytemií a pravou polycytemií nejvíce ohrožení rizikem leukemické transformace, medián celkového přežití pacientů s MF ve středním-2 a vysokém riziku dle dynamického prognostického skórovacího systému DIPSS (*Dynamic International Prognostic Scoring System*) představuje 1,5–4 roky (5, 6).

Terapie pacientů s MF zůstává nadále i přes neustálý vývoj nových léčebných přípravků i v dnešní době velkým problémem. Mortalita v důsledku komplikací MF (trombotické události, krvácení, infekce, anémie) setrvává i v současnosti vysoká (7). Jedinou kurativní možností je provedení alogenní transplantace krvetvorby, nicméně vzhledem k tomu, že se jedná o onemocnění dominantně starších pacientů často trpících i dalšími chronickými nemocemi, je její použití velmi limitované. Zlatým standardem terapie této rozsáhlé skupiny nemocných s primární i sekundární MF jsou již v dnešní době perorální JAK2 inhibitory, které vedou nejen k rychlému zmenšení hepatosplenomegalie a úlevy od doprovodných symptomů, ale také prokazatelně k prodloužení celkové doby přežití (8).

## Anémie a myelofibróza

Abnormální proliferace megakaryocytů je zodpovědná za zvýšenou sekreci cytokinů a růstových faktorů vedoucích k fibróze kostní dřeně, čímž přispívá k tvorbě suboptimálního prostředí pro erythropoézu a v konečném důsledku tak k tvorbě výrazně méně efektivní extramedulární hematopoézy (9).

Anémie je často prvním a hlavním příznakem MF, hodnota hemoglobinu pod 100 g/l je vstupně v době diagnózy přítomná u přibližně 38 % nemocných s MF, až 24 % vyžaduje v době diagnózy i transfuzní terapii a tento podíl se dále zvyšuje s postupnou progresí onemocnění (10). Anémie představuje nezávislý negativní prognostický faktor celkového přežití, což dokládá i její přítomnost ve všech prognostických skórovacích systémech pro MF (11, 12). Etiologie anémie je multifaktoriální, podílí se na ní především fibróza hematopoetické tkáně, dále také inefektivní hematopoéza v důsledku extramedulární hematopoézy, sekvestrace erytrocytů ve zvětšené slezině a porucha regulace hepcidinu v důsledku prozánětlivého prostředí (13, 14).

Neméně významná je však také anémie jako jeden z nejčastějších nežádoucích účinků samotné terapie MF, konkrétně JAK2 inhibitorů, které v důsledku inhibice JAK2 ovlivňují i regulaci erythropoetinu (15).

I přes výborný efekt JAK2 inhibitorů na regresi splenomegalie a úlevy od obtěžujících průvodních symptomů zůstává stále nevyjasněným problémem management často se objevujících cytopenií v průběhu léčby těmito preparáty. V rámci podpůrné terapie anémie se uplatňují kromě transfuzní terapie kortikosteroidy, danazol, imunomodulační látky nebo erythropoetin, nicméně většina pouze s limitovaným a přechodným efektem. Především vysoká frekvence erytrocytárních transfuzí může dále zhoršit kvalitu života nemocných, celkovou prognózu onemocnění a nelze opomenout ani vysokou časovou a finanční náročnost (15).

I když symptomy a klinická manifestace anémií jsou obdobné u všech typů bez ohledu na jejich příčinu, pouze anémie vznikající v důsledku progresse samotné myelofibrózy představuje negativní prognostický faktor celkového přežití (16).

## JAK2 inhibitory a anémie

Anémie vznikající v důsledku postupné progresse MF není prioritním parametrem při volbě terapeutického postupu u nemocných s MF. Správná léčebná strategie pacientů s MF je individuální, bere v potaz věk, celkový stav a komorbidity pacienta. Volba terapie se dále řídí určením kategorie rizika dle prognostických systémů, které se vypočítávají na základě kombinace symptomů, krevního obrazu a výsledku cytogenetického a molekulárně-biologického vyšetření

(12, 17). Co se týče volby JAK2 inhibitorů, v dnešní době již máme v běžné klinické praxi k dispozici několik preparátů, které mají sice obdobný efekt na splenomegalii a doprovodné symptomy, ale liší se svým efektem na anémii a trombocytopenii.

## Ruxolitinib

Ruxolitinib, první JAK2 inhibitor, dnes již představuje zlatý standard terapie pacientů s MF pro jeho rychlý efekt ve smyslu regrese hepatosplenomegalie i konstitučních symptomů a výbornou toleranci (18). I přes jeho dnes již velmi dobře známé výhody ve smyslu zlepšení kvality života nemocných a neméně důležitého prodloužení celkového přežití zůstává jedním z jeho největších problémů vyšší frekvence výskytu anémie a trombocytopenie rozvíjející se během užívání, která může často vést k redukci až přerušení terapie, a tím ke snížení efektivity samotné léčby. Většina hematologických nežádoucích účinků vyšší závažnosti je pozorována v prvních 8 týdnech terapie a obvykle je zvládnutelná redukcí dávky nebo současným podáváním erytrocytárních transfuzí (19). Ruxolitinib není kontraindikován u pacientů s anémií, bez ohledu na její tíži, nicméně jeho dávkování se odvíjí od hladiny trombocytů.

Studie fáze 2 REALISE přinesla nový pohled na dávkování ruxolitinibu u pacientů s anémií, který spočívá v nižší iniciální dávce a následné postupné titraci odvíjející se od hladiny trombocytů a efektivity (Obr. 1). V této studii byl prokázán efekt ruxolitinibu na splenomegalii a průvodní symptomy i u pacientů s anémií, přičemž hodnota hemoglobinu zůstala stabilní se snižující se nebo stabilní četností potřeby erytrocytárních transfuzí (20).

**Obr. 1.** Schéma postupné titrace dávkování ruxolitinibu ve studii REALISE

Zdroj: upraveno podle citace 20

