

Sdružená analýza studií COMFORT I a II prokázala, že dřívejší zahájení podávání ruxolitinibu u pacientů s MF středního -2 a vyššího rizika vedlo k lepším celkovým výsledkům a také nižší četnosti výskytu anémie (19). Benefit ve smyslu prodloužení celkové doby přežití ve skupině léčené ruxolitinibem oproti kontrolní skupině nebyl ovlivněn nutností erytrocytárních transfuzí a nezávisel na vstupní hodnotě hemoglobinu (16). Analýza fáze 3 další studie JUMP ukázala, že čím nižší IPSS skóre bylo v době zahájení terapie ruxolitinibu, tím byly dosaženy lepší výsledky stran regrese splenomegalie a konstitučních symptomů (21). Výsledky dosavadních studií tedy přesvědčivě dokládají neopodstatněnost doposud v klinické praxi hodně rozšířené observace pacientů až do zhoršení konstitučních symptomů a anémie a jsou naopak jasným argumentem pro časně zahájení terapie ruxolitinibem, která v konečném důsledku nevede pouze k úlevě od symptomů, ale také k prodloužení života nemocných, a to i v důsledku absence negativních vlivů transfuzně dependentní anémie.

Klinická data ukazují, že přibližně u 50 % sledovaných byla terapie ruxolitinibem ukončena po 3 letech u 50 %, obdobné výsledky (43 %) ukazují i real world data z České republiky z databáze MIND, přičemž hlavním důvodem ukončení byla anémie (23, 24). Prognóza nemocných, u kterých musela být terapie ruxolitinibem ukončena, je vysoce nepříznivá, medián přežití se pohybuje v rozmezí 6 až 14 měsíců (25).

Benefit ruxolitinibu ve smyslu prodloužení celkové doby přežití, a to i bez ohledu na potřebu erytrocytárních transfuzí a hodnoty hemoglobinu, je v tomto smyslu důležitým argumentem pro snahu o zachování léčby ruxolitinibem v případě dobré efektivity a to-

lerance, v některých případech i za cenu podávání kompenzační terapie.

Fedratinib

Obdobně jako u ruxolitinibu byl ve studii JAKARTA s použitím fedratinibu u MF pokles výchozí hodnoty hemoglobinu zaznamenán ve 12.–16. týdnů léčby, přičemž u části pacientů došlo k následné úpravě hladiny hemoglobinu (22). Tyto studie tak jasně dokládají, že anémie v důsledku nasazení JAK inhibitorů, ruxolitinibu nebo fedratinibu, může být pouze dočasná a není důvodem k ukončení terapie těmito preparáty.

Momelotinib

Momelotinib je první inhibitor Janusových kináz s inhibiční aktivitou i proti receptoru aktivinu A typu 1 (ACVR 1), sehrávajícím klíčovou roli v hematopoéze a metabolismu železa, vede k down regulaci transkripce hepcidinu, čímž zvyšuje dostupnost železa pro erytropoézu. Od roku 2025 je nově dostupný i v České republice. Na rozdíl od ostatních preparátů ze skupiny perorálních JAK inhibitorů se tak jedná o jediný, který vede kromě zmenšení splenomegalie a konstitučních symptomů také ke zmírnění anémie. Jeho efektivita a bezpečnost byla prokázána v randomizovaných studiích u pacientů doposud neléčených JAK inhibitory i ve skupině nemocných po předchozí terapii ruxolitinibem (26). Dosažení transfuzní nezávislosti při terapii momelotinibem také prokazatelně vedlo k prodloužení celkového přežití (27).

Ostatní JAK inhibitory mají obdobný efekt na zmenšení splenomegalie a doprovodných symptomů, nicméně mohou také samotné přispívat k výraznému zhoršení anémie. V post hoc analýze studie fáze 3 SIMPLIFY 2, u nemocných s MF s těžkou, transfuzně dependentní anémií byl prokázán klinický be-

nefit změny redukované dávky ruxolitinibu na momelotinib, ačkoliv studie neprokázala u pacientů dříve léčených ruxolitinibem benefit momelotinibu oproti kontrolní skupině ve zmenšení velikosti sleziny (28). Dlouhodobá data nemocných léčených momelotinibem v reálné praxi zatím nejsou k dispozici.

Momelotinib představuje dlouho očekávaný léčivý přípravek, který je schopen kromě úlevy od průvodních příznaků také jako doposud jediný snížit potřebu transfuzní terapie u pacientů s těžkou transfuzně dependentní anémií se všemi jejími nežádoucími dopady.

Pacritinib

Pacritinib je inhibitor JAK2/IRAK1 (*interleukin 1 receptor-associated kinase 1*), který byl v roce 2022 v USA schválen v terapii pacientů s MF se středním 2 nebo vysokým rizikem při hodnotě trombocytů $< 50 \times 10^9/l$, nicméně v Evropě doposud schválen nebyl. Pacritinib je kinázový inhibitor s vysokou specificitou proti JAK2 na rozdíl od momelotinibu a ruxolitinibu, které jsou naopak silnými inhibitory JAK1, čímž vedou k narušení megakaryopoézy (29, 30). Jako jediný ze skupiny JAK inhibitorů, právě pacritinib prokázal efektivitu ve smyslu zmenšení splenomegalie a zmírnění konstitučních symptomů bez ohledu na tíži trombocytopenie, která je jedním z častých limitujících faktorů terapie ruxolitinibem i fedratinibem. Ve studii fáze 3 PERSIST 2 byl také prokázán jeho inhibiční efekt na ACVR 1, díky čemuž přispívá také ke zlepšení anémie u pacientů s MF (31).

Objevení JAK2 inhibitorů a jejich zavedení do klinické praxe znamenalo průlom v terapii nemocných s MF, nicméně všechna očekávání, která byla vkládána do této první cílené terapie, se nepotvrdila a ani tato nadějná léčba nakonec nevedla k vyléčení nemocných. V dů-

Tab. 1. Srovnání nežádoucích účinků JAK inhibitorů (Zdroj: upraveno podle citace 26, 32)

Preparát, dávka	Studie	Nejčastější hematologické nežádoucí účinky (≥ 15 % pacientů, všechny stupně závažnosti)	Nejčastější nehematologické nežádoucí účinky (≥ 15 % pacientů, všechny stupně závažnosti)
Pacritinib, 200 mg 2x denně	PERSIST-2 (n = 106)	trombocytopenie 34 %, anémie 24 %	průjem 48 %, nauzea 32 %, periferní otoky 20 %, zvracení 19 %
Ruxolitinib, 5–20 mg 2x denně (dávkování dle hodnoty trombocytů)	COMFORT-I (n = 155)	anémie 96 %, trombocytopenie 70 %, neutropenie 19 %	únava 25 %, průjem 23 %, krvácivé projevy 23 %, periferní otoky 19 %
Fedratinib, 400 mg 1x denně	JAKARTA (n = 96)	anémie 99 %, trombocytopenie 63 %, lymfopenie 57 %, leukopenie 47 %, neutropenie 28 %	průjem 66 %, nauzea 64 %, zvracení 42 %, únava 16 %
Momelotinib, 200 mg 1x denně	MOMENTUM (n = 195)	anémie 23 %, trombocytopenie 25 %	průjem 26 %, nauzea 19 %, únava 17 %, kašel 17 %, krvácivé projevy 29 %
	SIMPLIFY 1 (n = 432)		
	SIMPLIFY 2 (n = 156)		