

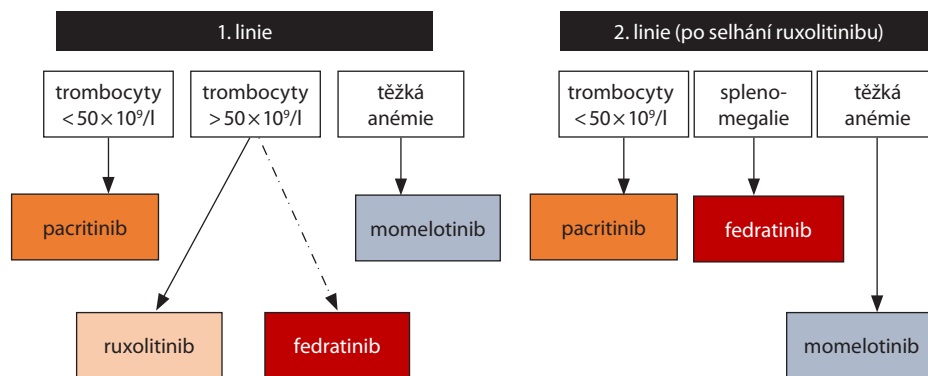
sledku zjištění limitace terapie těmito preparáty – u části pacientů závažná hematologická toxicita, nedostatečná léčebná odpověď nebo postupná ztráta odpovědi, tak v následujících letech dále pokračoval vývoj nových JAK2 inhibitorů. V dnešní době již máme k dispozici několik perorálních JAK2 inhibitorů lišících se navzájem především spektrem nežádoucích účinků a svým efektem na anémii a trombocytopenii provázející základní onemocnění. Srovnání nežádoucích účinků JAK2 inhibitorů zobrazuje Tabulka 1. Při volbě mezi jednotlivými JAK2 inhibitory vzhledem k výše uvedenému tedy nutné přistupovat individuálně s přihlédnutím nejenom k parametrům samotného onemocnění, ale i faktorům na straně pacienta. Algoritmus možného využití JAK2 inhibitorů v klinické praxi ukazuje obrázek 2.

Závěr

Kromě konstitučních symptomů a hepatosplenomegalie kvalitu života pacientů

Obr. 2. Algoritmus možného využití JAK inhibitorů v klinické praxi

Zdroj: upraveno podle citace 33



s myelofibrózou výrazně zhoršuje také přítomnost anémie. Transfuzně dependentní anémie je jedna z nejhůře terapeuticky ovlivnitelných komplikací myelofibrózy a představuje negativní prognostický faktor celkového přežití. Všechny JAK2 inhibitory mají obdobný efekt na zmenšení splenomegalie a doprovodných symptomů, nicméně mohou také samotné přispívat k výraznému zhoršení anémie.

Použití JAK2 inhibitorů v terapii nemocných s MF a anémií je nicméně odůvodněné, jejich včasné zahájení, ideálně ještě před vznikem těžké anémie, maximalizuje přínos léčby. Individuální výběr preparátu, bedlivý monitoring a úpravy dávkování perorálních JAK inhibitorů vedou k dosažení klinického benefitu i ve skupině pacientů s MF a současně přítomnou anémií.

LITERATURA

1. Khoury JD, Solary E, Abela O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-1719.
2. Gujjarro-Hernandez A, Vizmanos JL. A broad overview of signaling in Ph-negative classic myeloproliferative neoplasms. *Cancers*. 2021;13(5):984.
3. Cervantes F. How I treat myelofibrosis. *Blood*. 2014;124(17):2635-2642.
4. Mesa R, Miller CB, Thyne M, et al. Myeloproliferative neoplasms (MPNs) have a significant impact on patients' overall health and productivity: the MPN Landmark survey. *BMC Cancer*. 2016;16:167.
5. Dunbar AJ, Rampal RK, Levine R. Leukemia secondary to myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2020;136:61-70.
6. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*. 2010;115:1703-1708.
7. Asher S, McLornan DP, Harrison CN. Current and future therapies for myelofibrosis. *Blood Rev*. 2020;42:100715.
8. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018;32:1057-1069.
9. Verstovsek S, Manshouri T, Pilling D, et al. Role of neoplastic monocyte-derived fibrocytes in primary myelofibrosis. *J Exp Med*. 2016;213(9):1723-1740.
10. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, et al. One thousand patients with primary myelofibrosis: the mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(1):25-33.
11. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the international working group for myelofibrosis research and treatment. *Blood*. 2009;113(13):2895-2901.
12. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. *J Clin*

- Oncol*. 2018;36(17):1769-1770.
13. Guglielmelli P, Rotunno G, Pacilli A, et al. Prognostic impact of bone marrow fibrosis in primary myelofibrosis. A study of the AGIMM group on 490 patients. *Am J Hematol*. 2016;91(9):918-922.
14. Pardanani A, Finke C, Abdelrahman RA, et al. Associations and prognostic interactions between circulating levels of hepcidin, ferritin and inflammatory cytokines in primary myelofibrosis. *Am J Hematol*. 2013;88(4):312-316.
15. Naymagon L, Mascarenhas J. Myelofibrosis-Related Anemia: Current and Emerging Therapeutic Strategies. *Hemisphere*. 2017;1(1):e1.
16. Gupta V, Harrison C, Hexner EO, et al. The impact of anemia on overall survival in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib in the COMFORT studies. *Haematologica*. 2016;101(12):e482-e484.
17. 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.
18. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. COMFORT-I Investigators. Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica*. 2015;100(4):479-488.
19. Verstovsek S, Kiladjian JJ, Vannucchi AM, et al. Does early intervention in myelofibrosis impact outcomes? A pooled analysis of the COMFORT I and II studies. *Blood*. 2021;138(suppl 1):1505.
20. Cervantes F, Ross DM, Radinoff A, et al. Efficacy and safety of a novel dosing strategy for ruxolitinib in the treatment of patients with myelofibrosis and anemia: the REALISE phase 2 study. *Leukemia*. 2021;35(12):3455-3465.
21. Gupta V, Griesshammer M, Martino B, et al. Analysis of predictors of response to ruxolitinib in patients with myelofibrosis in the phase 3b expanded-access JUMP study. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(4):918-926.
22. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366:787-798.

23. Kuykendall A, Shah S, Talati C, et al. Between a rock and a hard place: Evaluating salvage treatment and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation. *Ann Hematol*. 2018;97:435-441.
24. Palandri F, Breccia M, Bonifacio M, et al. Life after ruxolitinib: Reasons for discontinuation, impact of disease phase, and outcomes in 218 patients with myelofibrosis. *Cancer*. 2020;126:1243-1252.
25. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, et al. Safety and efficacy of fedratinib in patients with primary or secondary myelofibrosis: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2015;1(5):643-651.
26. Verstovsek S, Mesa R, Gupta V, et al. Momelotinib long-term safety and survival in myelofibrosis: integrated analysis of phase 3 randomized controlled trials. *Blood Adv*. 2023;7(14):3582-3591.
27. Mesa R, Harrison C, Oh ST, et al. Overall survival in the SIMPLIFY-1 and SIMPLIFY-2 phase 3 trials of momelotinib in patients with myelofibrosis. *Leukemia*. 2022;36(9):2261-2268.
28. Harrison CN, Vannucchi AM, Recher C, et al. Momelotinib versus Continued Ruxolitinib or Best Available Therapy in JAK Inhibitor-Experienced Patients with Myelofibrosis and Anemia: Subgroup Analysis of SIMPLIFY-2. *Adv Ther*. 2024;41(9):3722-3735.
29. Singer JW, Al-Fayoumi S, Ma H, et al. Comprehensive kinase profile of pacritinib, a nonmyelosuppressive Janus kinase 2 inhibitor. *J Exp Pharmacol*. 2016;8:11-19.
30. Jarocho DJ, Gadue P, Tong W, et al. Janus Kinase (Jak) 1 Inhibition Affects Both Megakaryopoiesis and Thrombopoiesis. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):2559.
31. Oh ST, Mesa RA, Harrison CN, Bose P, et al. Pacritinib is a potent ACVR1 inhibitor with significant anemia benefit in patients with myelofibrosis. *Blood Adv*. 2023;7(19):5835-5842.
32. Mascarenhas J. Pacritinib for the treatment of patients with myelofibrosis and thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol*. 2022;15(8):671-684.
33. Venugopal S, Mascarenhas J. Novel therapeutics in myeloproliferative neoplasms. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):162.