

骨髓纖維化治療用藥 Ruxolitinib (Jakavi®)

簡芳姿 柯榮川

一. 前言

原發性的骨髓纖維化 (Primary myelofibrosis, PMF) 是一種慢性骨髓增殖性腫瘤 (myeloproliferative neoplasms, MPNs)。發生率大約十萬分之一，常發生在50-80歲的中老年人。發病原因不明，有研究指出部分可能與二氧化鈦，甲苯接觸及電離輻射有關。主要是髓系巨核細胞-紅血球母細胞不正常分化，引發非典型巨核細胞生長因子及細胞激素的異常釋放，使得骨髓基質的纖維母細胞增殖，纖維結締組織沉積，形成骨髓纖維化。因此導致貧血，肝脾腫大及代謝過度的體質症狀，如腹脹、腹部不適、活動力不佳、疲勞、注意力不集中、夜汗、搔癢、骨痛、發熱、體重減輕等，隨著病情惡化也會增加門脈高壓、靜脈曲張出血、腹水等，嚴重後遺症的風險。

根據2016 WHO 定義，PMF必須符合三個主要及一個次要的診斷標準。主要標準包括骨髓中存在巨核細胞的增生、變異及2-3級纖維化、排除其他疾病所致、存在JAK2、CALR 或 MPL 或其他相關標記 (ASXL1、EZH2、TET2、IDH1 / IDH2、SRSF2、SR3B1) 的突變。次要標準則包含因PMF造成的貧血、白血球增多、可觸及的脾腫大、乳酸脫氫酶(LDH)高於正常值及成白紅血球增多(Leukoerythroblastosis

)。診斷方式通常透過血液及生理檢查、骨髓穿刺、切片、造影、基因檢測。

PMF的異質性高，存活期差異大。根據動態國際預後評分系統 (Dynamic International Prognostic Scoring System, DIPSS) Plus score，以患者的年齡，白細胞計數，血紅蛋白，血小板計數，周邊紅白母細胞百分比，輸血需求，染色體核型和體質症狀，並納入相關基因突變信息來評分，將疾病風險分為高、中、低、非常低四個等級，並估算存活期中位數，範圍可介於2.3到10.4年。因此在治療策略上，是以患者病況進展及總體存活率來決定。

目前骨髓移植是唯一可以治癒疾病的方式，但受限於年齡、手術併發症風險及符合人類白細胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 捐贈來源，骨髓移植主要用在中、高風險和急性個案，而低風險骨髓纖維化患者，則以緩解貧血、脾腫大及相關症狀為主。一般傳統治療，對於低風險纖維化合併脾臟腫大病人會給予口服化學治療藥物 Hydroxyurea。對於疲勞、虛弱的貧血患者，可進行輸血或給予紅血球生長激素 (Erythropoietin, EPO)。而有輸血依賴性貧血及門靜脈高壓等症狀的病患，則

可合併脾臟切除或放射治療。頻繁輸血者除了可進行脾臟切除術外，也可給予雄性素（如 Androgens、Danazol）或抑制血管新生（如 Thalidomide、Lenalidomide、Pomalidomide）合併類固醇的輔助療法。

另外，研究發現Janus kinase 2 (JAK2) 的功能性突變與循環炎性細胞因子的異常

表達在JAK-STAT pathway的反應與骨髓纖維化發病機制有關，因此提供了臨床治療的標靶。JAK抑制劑，ruxolitinib (Jakavi®)是FDA核准的第一個骨髓纖維化的口服標靶藥物，2014年TFDA也核准在台上市，為中重度骨髓纖維化的治療藥物。

二. 病理與藥理機轉

JAK-STAT pathway在人體造血、免疫調節及胚胎發育等生理過程中扮演重要的角色。而JAKs在J-S路徑中是許多造血細胞激素與生長因子的媒介其趨化STATs (signal transducer of activation) 到細胞激酶的受體，使其磷酸化形成二聚體後進入細胞核內，促進相關基因轉錄。

然而J-S路徑的失調造成骨髓纖維化主要是JAK2V617F突變基因與大量細胞激素誘導亢進有關。

Ruxolitinib是一種選擇性JAK1與JAK2

的抑制劑。其抑制JAK使訊息無法傳遞，抑制JAK2V617F突變的表達使Ba/F3細胞無法增生，同時減少發炎性細胞激素（如TNF- α 與IL-6）進而降低JAK-STAT pathway激活反應。Ruxolitinib對於同樣存在JAK2(Janus kinase 2)突變，造成J-S路徑失調導致疾病後期骨髓纖維化的真性紅血球增生症(Polycythemia Vera, PV)、原發性血小板增多症(Essential Thrombocythemia, ET)，也具有相當療效。

三. 臨床效果

根據兩項第3期臨床研究COMFORT-I與COMFORT-II，收納對象為PMF，PV，ET的骨髓纖維化患者，具有中度風險及高風險病人(包含年齡大於65歲，有體質的症狀，貧血，異常的白血球及血球母細胞分佈)，分別進行雙盲、隨機，24週的安慰劑對照性研究與開放、隨機、48週，

ruxolitinib與最佳現有療法(BAT) 的對照研究，其中47%接受Hydroxyurea，16%接受glucocorticoids的治療。結果顯示兩項研究中，ruxolitinib 組別，脾臟體積較原來減少35%以上的受試者比例分別為28%與42%，而對照組達成療效指標的比例只有0%與1%。顯示明顯的治療效果。

症狀改善的部分是根據COMFORT-I研究中的次要療效指標，主要是讓病患使用電子日誌來填寫MF的症狀，以第24週的總評分和基礎值比較，結果改善超過50%以上的受試者比例明顯高於安慰劑組(分別為45.9%與5.3%， p 值 <0.0001)。而在整體生活品質的研究中也有明顯的改善。

在生存效益方面，COMFORT-I試驗中，經過34.3及61.7個月的觀察ruxolitinib組與安慰劑組相比，死亡風險減少了

31.3%(HR 0.687；95% CI 0.459-1.029； $p = 0.0668$)。及30.7% (HR 0.69；95% CI 0.50-0.96； $p = 0.025$)。COMFORT-II試驗中，經過34.7與55.9個月的觀察，ruxolitinib與最佳可用療法相比，死亡風險減少了52%(HR 0.48；95% CI 0.28-0.85； $p = 0.009$)及33% (HR 0.67；95% CI 0.44-1.02； $p = 0.062$)。雖然研究終期沒有顯著差異，但仍然較具優勢。

四. 適應症

治療 International Working Group (IWG) Consensus Criteria 中度風險-2或高風險之骨髓纖維化，包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化或血小板

增多症後骨髓纖維化。適用於接受hydroxyurea治療後有抗藥性或無耐受性的真性紅血球增多症患者。

五. 劑量用法

起始劑量是依據血小板數量給予，當血小板數量 $> 200,000/\text{mm}^3$ 使用20mg BID，介於 $100,000-200,000/\text{mm}^3$ 之間投與15mg BID，而小於 $100,000/\text{mm}^3$ 則建議給予5mg

BID。在真性紅血球增多症患者建議10mg BID。治療期間再根據病患的安全及臨床狀況，以每兩週調整5mg為原則。最大劑量是25mg，每日兩次。

六. 特殊族群

輕、中度腎功能不全病患不需調整劑量。但嚴重腎功能不全者($\text{Clcr} < 30\text{mg}/\text{min}$)須降低正常劑量的50% BID開始投予。血液透析病患，建議起始劑量在透析後給予，血小板數量於 $100,000-200,000/\text{mm}^3$ 之間者15mg QD，而 $>200,000/\text{mm}^3$ 者則給予10mg Q12H，維持劑量為10mg Q12H。肝功能不佳者，以建議劑量降低50%，

BID給予。在治療前六週內，每隔1-2週需要進行全血細胞計數(CBC)監測。在肝功能及全血細胞數穩定後也要留意全血數量，避免血球低下風險。老人不須特別調整劑量。小於18歲的病患無法確立療效及安全性。孕婦不建議使用。治療期間及服用最後一劑ruxolitinib的兩週內不建議哺乳。

七. 交互作用

Ruxolitinib 主要透過CYP3A4 酵素代謝(>50%)，少部分透過CYP2C9。故與CYP3A4強力抑制劑(如: ketoconazole)併用時，或投予中效CYP2C9和CYP3A4雙重

抑制劑併用時(如: fluconazole)，需減少50%的劑量。與葡萄汁併用會造成ruxolitinib血中濃度增加應避免。

八. 藥物動力學

Ruxolitinib吸收快，吸收率可達95%。在進入人體後約1-2小時可達到最高血中濃度。分布體積約為72-75L，蛋白質結合率97%。經由肝臟代謝，主要透過CYP3A4。

代謝物有20-50%具有活性反應。半衰期平均約3小時，肝臟受損病患約為4-5小時，而藥物ruxolitinib與代謝物的整體半衰期約5·8小時，主要經由尿液排除(78%)。

九. 副作用及注意事項

貧血(72-96%)，血小板減少(27-70%)，嗜中性白血球減少(3-19%)，瘀傷(23%)等，血液相關的副作用外，肝指數上升(17-25%)，血脂上升(15-35%)，頭暈頭痛(15-18%)，疲勞(15%)，腹瀉(15%)及泌尿道感染(<9%)也很常見。

建議在ruxolitinib穩定治療期間，每2-4週監測CBC及留意血脂相關參數。嚴重疾病或免疫低下的病人，需評估感染風險及可能徵狀。有B肝病史者，應該接受常規治療並定期監測病毒量。

十. 結論

雖然ruxolitinib可以明顯減小脾腫大，改善臨床症狀，但無法改善疾病的根本。而唯一可治癒MF的方式，仍然是異基因造血幹細胞移植(allo-HCT)。由於MF

發病機制與整個J-S通路活化有關，因此與其他標靶藥物的組合，端粒酶抑制劑，抗纖維化藥物和hsp90抑制的應用，將是MF目前努力的方向。

十一. 參考文獻

1. Management of primary myelofibrosis / UpTo Date
2. Pathogenetic mechanisms in primary myelofibrosis / UpTo Date
3. Prognosis of primary myelofibrosis / UpTo Date
4. Clinical manifestations and diagnosis of primary myelofibrosis / UpTo Date
5. Management of myelofibrosis: JAK inhibition and beyond./Expert Rev Hematol. 2017 May;10(5):459-477.
6. Ruxolitinib仿單
7. Lexicomp