

Ruksolitynib w leczeniu pierwotnej mielofibrozy w fazie akceleracji i z małopłytkowością – opis przypadku

Ruxolitinib in therapy of primary myelofibrosis in accelerated phase with thrombocytopenia – case report

Article history:

Received: 14.04.2018

Accepted: 15.10.2018

Maria Cioch

Katedra i Klinika Hematoonkologii
i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu
Medycznego w Lublinie, Polska

Streszczenie

Pierwotna mielofibroza (*primary myelofibrosis* – PMF) jest Ph-negatywnym nowotworem mieloproliferacyjnym, charakteryzującym się włóknieniem szpiku, cytopeniami oraz objawami ogólnymi, które w istotny sposób wpływają na jakość i długość życia. Stosowanie ruksolitynibu, inhibitora kinaz JAK1 i JAK2 prowadzi do zmniejszenia wymiarów śledziony, a także nasilenia objawów ogólnych, co poprawia jakość życia. Tego typu terapia rekomendowana jest u chorych z objawową mielofibrozą z grupy ryzyka pośredniego 2 i wysokiego. Opublikowano dotąd niewiele doniesień dotyczących zastosowania ruksolitynibu w zaawansowanych fazach PMF: akceleracji i zaostrenia blastycznego. Ważnym klinicznie problemem jest także prowadzenie chorych ze współistniejącą małopłytkowością.

W pracy przedstawiono chorą na PMF, u której ruksolitynib z dobrym skutkiem stosowany jest od 4 lat w fazie akceleracji, przy współistniejącej małopłytkowości. Rozpoznanie PMF postawiono w 2008 r. W ciągu piątych 5 lat w leczeniu stosowano hydroksykarbamid, talidomid, prednizon i radioterapię śledziony. W roku 2013 rozpoznano akcelerację choroby, charakteryzującą się obecnością 10% blastów w szpiku, splenomegalią dużego stopnia, małopłytkowością oraz nasileniem objawów ogólnych. Leczenie ruksolitynibem rozpoczęto w grudniu 2013 r. Dawka leku, zależnie od liczby płytek krwi, wahała się od 5 mg raz dziennie do 20 mg 2 razy dziennie. Terapia ruksolitynibem jest kontynuowana do dzisiaj, tj. ponad 4 lata. Jej efektem jest redukcja wymiarów śledziony, ustąpienie objawów ogólnych, poprawa jakości życia oraz stabilizacja odsetka komórek blastycznych w szpiku. Prezentowany przypadek jest przykładem na skuteczność ruksolitynibu w fazie zaawansowanej PMF dzięki indywidualizacji dawkowania leku.

Abstract

Primary myelofibrosis (PMF) is a Ph-negative Myeloproliferative Neoplasm, characterized by marrow fibrosis, splenomegaly, cytopenias, and constitutional symptoms, that significantly impact the quality of life and survival. Ruxolitinib (a JAK1 and JAK2 inhibitor) reduces splenomegaly and symptom burden and improves the quality of life. Such therapy is recommended for the treatment of symptomatic intermediate-2 or high-risk myelofibrosis. There are few reports concerning ruxolitinib's efficacy in advanced phases of PMF: accelerated and blast phases. Also, management of patients with thrombocytopenia is a very important clinical problem.

I present a case of a female patient with an advanced phase of PMF and thrombocytopenia, successfully treated with ruxolitinib for over 4 years. She had been diagnosed with PMF in 2008. Her 5-year medical history included therapy using hydroxycarbamide, thalidomide, prednisone and spleen radiotherapy. In 2013 an accelerated phase (10% of blasts in bone marrow) with accompanying severe splenomegaly, thrombocytopenia and worsened constitutional symptoms was diagnosed. Ruxolitinib was started in December 2013. The dose was being modified depending on platelet count from 5 mg QD to 20 mg BID. The therapy has been continued to this day, for over 4 years. The effects of the therapy were: reduction of spleen volume, resolution of constitutional symptoms with improvement of the quality of life and stabilization of the percentage of bone marrow blasts. The presented case is an example of ruxolitinib's efficacy in the advanced phase of myelofibrosis, provided that individualized dosing is applied.

© 2018 Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine, Insitute of Hematology and Transfusion Medicine. All rights reserved.

Słowa kluczowe:

pierwotna mielofibroza, faza akceleracji, małopłytkowość, ruksolitynib

Keywords:

primary myelofibrosis, accelerated phase, thrombocytopenia, ruxolitinib

Wstęp

Pierwotna mielofibroza (*primary myelofibrosis* – PMF) należy, według klasyfikacji WHO do grupy nowotworów mieloproliferacyjnych bez obecności chromosomu Filadelfia i genu *BCR-ABL1* (*Ph-negative myeloproliferative neoplasms* – MPN Ph-) [1, 2]. Główne cechy kliniczne tej choroby to: postępujące włóknienie szpiku, rozwój ognisk metaplastji szpikowej w śledzionie i wątrobie, skutkujący hepatosplenomegalią i pogłębiającą się w miarę trwania choroby cytopenią. W PMF śledziona osiąga największe rozmiary ze wszystkich znanych nowotworów układu krwiotwórczego.

Splenomegalia jest przyczyną uczucia pełności i bólów w jamie brzusznej, wzdęć, nadciśnienia wrotnego i cytopenii. Groźnym jej powikłaniem jest zawał śledziony. Poważnym dylematem u chorych ze skrajnie nasiloną splenomegalią jest podjęcie decyzji o splenektomii, która wiąże się z ryzykiem takich powikłań, jak: krwawienia, zakrzepica, zakażenia, nasilenie mieloproliferacji z hiperleukocytozą i nadpłytkowością, a także hepatomegalia. Alternatywnym sposobem postępowania terapeutycznego w przypadku splenomegalii jest radioterapia śledziony, której efekt utrzymuje się jednak dość krótko, a przy tym często dochodzi do rozwoju poważnych cytopenii i powstania zrostów, co może uniemożliwić późniejszą splenektomię ze wskazań życiowych [3].

* Adres do korespondencji: Maria Cioch, Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, ul. Staszica 11, 20-081 Lublin, Polska. Tel.: +48 81 53 454 68, fax: +48 81 53 456 05, e-mail: mariacioch@wp.pl

W zaawansowanej fazie PMF pojawiają się objawy ogólne: osłabienie, poty, gorączka, chudnięcie, infekcje. Do obrazu klinicznego późnej fazy PMF należą także zmiany zakrzepowe i krwawienia. Najbardziej znane systemy prognostyczne u chorych na PMF to IPSS (*International Prognostic Score System*) i DIPSS (*Dynamic IPSS*), uwzględniające takie parametry, jak: wiek > 65 lat, występowanie objawów ogólnych, stężenie Hb < 10 g%, WBC > 25 G/l i blasty we krwi > 1% [4]. Bardziej rozbudowanym systemem jest DIPSS Plus, który bierze pod uwagę także PLT < 100 G/l, konieczność transfuzji oraz źle rokujące zmiany w kariotypie.

Istotnym postępowaniem w zrozumieniu patogenezы PMF było ustalenie funkcji kinazy JAK1 i w większym jeszcze stopniu JAK2, której mutacja JAK2V617F jest obecna u ok. połowy chorych. W przypadkach PMF bez tej mutacji mogą występować mutacje MPL515 L/K oraz genu CALR [5]. Udowodnienie znaczenia roli kinaz JAK przełożyło się na wprowadzenie do terapii PMF ich inhibitorów. Jako pierwszy w 2011 r. zarejestrowany został ruksolitynib. Podstawą do rejestracji były wyniki badań klinicznych COMFORT-I i COMFORT-II, w których porównywano leczenie ruksolitynibem do placebo i najlepszej dostępnej terapii. Główne mechanizmy działania tego leku polegają na hamowaniu wydzielania cytokin poprzez szlaki JAK1 i JAK2, a także bezpośrednie ograniczenie mieloproliferacji. Klinicznie przekłada się to przede wszystkim na zmniejszenie śledziony, co odsuwa na dalszy plan takie metody terapeutyczne, jak hydroksykarbamid, splenektomia czy radioterapia. Ruksolitynib dość szybko i skutecznie wpływa także na redukcję objawów ogólnych. Analiza wyników leczenia chorych uczestniczących w obu badaniach wykazała także istotny wpływ ruksolitynibu na całkowite przeżycie [6]. Najnowsze algorytmy leczenia PMF zalecają stosowanie ruksolitynibu przede wszystkim u chorych z grupy ryzyka pośredniego 2 i wysokiego, niekwalifikujących się do transplantacji szpiku (*bone marrow transplantation* – BMT) lub ewentualnie w celu przygotowania do BMT. Są jednak także doniesienia, które wskazują na istotną korzyść z leczenia ruksolitynibem u chorych z grupy ryzyka pośredniego 1, ale z powiększoną śledzioną i objawami ogólnymi. Prawdziwym wyzwaniem wydaje się być stosowanie ruksolitynibu w przypadku wieloletniej mielofibrozy u chorych po wielu liniach terapii, w fazie akceleracji i z tendencją do małopłytkowości. W pracy omówiono przypadek chorej na pierwotną mielofibrozę, u której ruksolitynib zastosowano w fazie akceleracji, po 5 latach od rozpoznania i po wielu nieskutecznych liniach terapii. Leczenie, należące do najdłuższych stosowanych w Polsce (blisko 5 lat) dało pozytywny efekt w postaci znacznego ograniczenia wielkości śledziony, ustąpienia objawów ogólnych oraz istotnej poprawy jakości życia.

Opis przypadku

U chorej, urodzonej w 1956 r., pierwsze symptomy nowotworu mieloproliferacyjnego w postaci nadpłytkowości (PLT od 450 do 650 G/l) pojawiły się w 1998 r. Pacjentka podlegała jedynie obserwacji w Poradni Hematologicznej Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku w Lublinie do maja 2008 r., kiedy to rozpoznano pierwotną mielofibrozę. Należy sądzić, że obserwowana wcześniej i niepodlegająca ewolucji skłonność do nadpłytkowości była wyrazem

prefibrotycznej fazy PMF. O tym, że od początku mieliśmy do czynienia z PMF, świadczy także późniejszy przebieg choroby. Morfologia krwi przedstawiała się następująco: Hb – 11,9 g%, RBC – 3,87 G/l, WBC – 7,2 G/l, erytoblasty – 2%, PLT – 294,0 G/l. Stężenie LDH wynosiło 893 IU/l. W badaniu USG jamy brzusznej stwierdzono powiększenie śledziony (najdłuższy wymiar 15 cm), przy braku powiększenia wątroby. Obraz histopatologiczny szpiku odpowiadał PMF z uwagi na występowanie atypowych megakariocytów oraz nasilone włóknienie (++) . Badanie cytogenetyczne szpiku wykazało obecność del[20][q11.2], a badanie molekularne krwi mutacji JAK2V617F. Wartość IPSS score wyniosła 1, w związku z tym chorą zakwalifikowano do grupy ryzyka pośredniego 1, co było najważniejszą przyczyną braku kwalifikacji do allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego. W związku z progresją choroby w lipcu 2010 r. rozpoczęto leczenie talidomidem, a w czerwcu 2011 r. do talidomidu dołączono hydroksykarbamid. W tym samym miesiącu wystąpiły u chorej powikłania neurologiczne, najprawdopodobniej w związku z leczeniem talidomidem w postaci naczyniowego niedokrwienego uszkodzenia lewej półkuli mózgu. Z powodu zaburzeń świadomości, dysfrazji motorycznej, średniego stopnia niedowładu prawostronnego kończyn górnej i dolnej pacjentka została przyjęta na Oddział Neurologiczny Szpitala Wojewódzkiego w Lublinie. Po 2 tygodniach hospitalizacji objawy neurologiczne ustąpiły i chora kontynuowała leczenie hydroksykarbamidem, bez talidomidu. Z powodu progresji choroby, manifestującej się dalszym powiększeniem śledziony, nasileniem niedokrwistości i małopłytkowości, przy zwiększeniu liczby krwinek białych (Hb – 9,0 g%, PLT – 111,0 G/l, WBC – 52,3 G/l), wzrostem stężenia LDH do 4091 IU/l oraz pojawieniem się objawów ogólnych (chudnięcie, stany podgorączkowe, nadmierne pocenie się, bóle kostne), do hydroksykarbamidu dołączono prednizon. W grudniu 2012 r. wystąpiły silne bóle w jamie brzusznej w rzucie śledziony. Chorą przyjęto do Kliniki Chirurgii SPSK1 w Lublinie. Badanie USG jamy brzusznej wykazało powiększenie wątroby (21,6 cm) oraz śledziony (33 x 9,2 x 18 cm), w której stwierdzono 3 ogniska zawałowe, wyznaczynienie do jednego z nich, pęknięcie torebki z pasmem płynu wokół pęknięcia pod torebką. Ze względu na duże ryzyko zgonu odstąpiono od zabiegu chirurgicznego i zastosowano leczenie zachowawcze. Po ustąpieniu ostrych objawów chorobowych przeprowadzono w trybie ratunkowym radioterapię śledziony. Naświetlania zakończono na dawce 12 Gy, z uwagi na głęboką cytopenię (Hb – 7,1 g%, WBC – 0,7 x 10⁹/l, PLT – 24,0 x 10⁹/l). W kolejnych miesiącach chora wymagała częstych transfuzji masy czerwonej krwi. Śledziona zmniejszyła się na stosunkowo krótko. W grudniu 2013 r. jej najdłuższy wymiar wynosił w USG 26 cm. Powiększeniu śledziony towarzyszyło pogorszenie stanu ogólnego: utrzymywała się gorączka, silne bóle kostne, pojawiła się kacheksja. W morfologii krwi występowała niedokrwistość i małopłytkowość (Hb – 8,7 g%, WBC – 8,2 G/l, PLT – 78,0 G/l), stężenie LDH wynosiło 2107 IU/l. W badaniu histopatologicznym szpiku stwierdzono progresję rozplemu włókien łącznotkankowych (+++) oraz zwiększenie odsetka blastów do 10%, co pozwoliło rozpoznać akcelerację choroby. Wydawało się, że aktywna choroba prowadzi do fatalnego końca, ale pojawiła się możliwość leczenia ruksolitynibem w ramach „charytatywnego programu” firmy Novartis. Pacjentka, jako jedna z pierwszych w Polsce, rozpoczęła w tym samym miesiącu przyjmowanie

ruksolitynibu, pierwotnie w dawce 2 x 15 mg. Efekt był szybki i spektakularny. W ciągu 4 tygodni leczenia ustąpiły bóle kostne, nadmierne poty i gorączka. Śledziona zmniejszyła się z 19 do 12 cm poniżej łuku żebrowego. Równocześnie pogłębiła się niedokrwistość (Hb – 7,8 g%) i małopłytkowość (PLT – 45 G/l). Pacjentce przetoczono masę czerwonych krwinek i zgodnie z wytycznymi z charakterystyki leku, z uwagi na PLT < 50 G/l przerwano leczenie ruksolitynibem. W ciągu 2 tyg. śledziona szybko wróciła do rozmiarów sprzed leczenia, powróciły też bóle kostne i stan podgorączkowy. Liczba płytek krwi zwiększyła się do 97 G/l, co pozwoliło na ponowne włączenie ruksolitynibu, tym razem w mniejszej dawce 2 x 10 mg. W kolejnych miesiącach, mimo tendencji do małopłytkowości starano się nie odstawiać leku, ale tak regulować jego dawkę (od 5 mg 1 x na dobę do 2 x 15 mg), aby utrzymać liczbę PLT powyżej 35 G/l. Dzięki takiej strategii w okresie do lipca 2017 r. utrzymano wielkość śledziona na poziomie 18-19 cm w USG, co odpowiada 12-13 cm poniżej łuku żebrowego, a więc zmniejszeniu o 50% długości jej wyjściowego powiększenia. W tym czasie chora wymagała transfuzji koncentratu krwinek czerwonych z częstotliwością średnio 1 x 3 miesiące. Ogólny stan pacjentki i komfort życia znacznie się poprawiły. Na stałe ustąpiły bóle kostne, gorączka i nadmierne poty, pacjentka przybrała na wadze. Samopoczucie było na tyle dobre, że chora zdecydowała się na powrót do pracy w celu uzyskania uprawnień do emerytury. W lipcu 2017 r. pacjentka rozpoczęła leczenie ruksolitynibem w ramach programu lekowego NFZ. Przed wdrożeniem programu przeprowadzono kontrolne badania, włącznie z biopsją szpiku, w której wykazano utrzymywanie się 10% blastów, co odpowiada utrzymywaniu się fazy akceleracji. Stabilizacja choroby, podtrzymywana przez stosowanie ruksolitynibu, ostatnio w dawce 2 x 20 mg, utrzymywała się do czasu prezentacji przypadku, tj. do sierpnia 2018 r. Z uwagi na brak dawcy rodzinnego, duże ryzyko związane z procedurą allogeniczną transplantacji szpiku, a przy tym dobre samopoczucie chorej oraz brak jej zgody na AlloBMT, ten rodzaj leczenia nie jest obecnie brany pod uwagę.

Omówienie

PMF uważana jest za najbardziej agresywną chorobę w grupie klasycznych MPN Ph-. Podobnie jak w przypadku przewlekłej białaczki szpikowej, także w PMF występują 3 fazy choroby: przewlekła, akceleracji i blastyczna, równoznaczna z ostrą białaczką [7]. Podstawowym kryterium różnicującym poszczególne fazy jest odsetek blastów w szpiku: w fazie przewlekłej < 10%, w fazie akceleracji 10-19% i w fazie blastycznej ≥ 20%. Rokowanie w zaawansowanych fazach PMF dramatycznie pogarsza się, a wybór terapii był do tej pory ograniczony. Transplantacja allogeniczna szpiku nie zawsze jest możliwa do wykonania z uwagi na zbyt duże ryzyko związane z tym zabiegiem, często zaawansowany wiek chorych oraz brak zgodnego dawcy [8, 9]. Ruksolitynib, jako nowa opcja lecznicza, przeznaczony jest przede wszystkim dla chorych ze znaczną splenomegalią, ale w fazie przewlekłej. Doświadczenie z zastosowaniem tego leku w fazie zaawansowanej nie jest duże. W badaniu klinicznym II fazy u chorych na ostrą białaczkę szpikową, wśród których było 18 pacjentów z białaczką na podłożu PMF

z zastosowaniem dużych dawek ruksolitynibu (2 x 50-200 mg/ dobę) uzyskano 3 CR/CRi u tych właśnie pacjentów [10]. Aktualnie toczą się badania kliniczne u chorych w fazie zaawansowanej z zastosowaniem ruksolitynibu w połączeniu z azacytydyną lub decytabiną [11].

Prezentowana chora rozpoczęła leczenie ruksolitynibem w fazie akceleracji, ze zwiększonym odsetkiem blastów do 10%, który w następstwie tej terapii utrzymał się na tym samym poziomie w ciągu 4 lat terapii. Uzyskano przy tym, poza istotnym zmniejszeniem wielkości śledziona znaczną poprawę komfortu życia, która pozwoliła chorej na powrót do pracy.

Stosowanie u chorej ruksolitynibu zwróciło uwagę na jeszcze jeden bardzo ważny aspekt tej terapii, mianowicie prowadzenie leczenia u chorych z tendencją do małopłytkowości. Liczba płytek krwi u przedstawianej pacjentki w chwili rozpoczęcia terapii ruksolitynibem wynosiła 78 G/l. Ruksolitynib zastosowano w dawce 2 x 15 mg. Następstwem terapii było zmniejszenie śledziona oraz ustąpienie objawów ogólnych, ale równocześnie liczba płytek zmniejszyła się do 45 G/l. Przy takiej wartości PLT zdecydowano się przerwać leczenie ruksolitynibem, co przy obecnym stanie wiedzy wydaje się błędem, ponieważ u chorej wystąpił „zespół zaostrzenia choroby” w postaci nawrotu objawów ogólnych i powiększenia śledziona [12]. Trzeba jednak powiedzieć, że w roku 2013 Klinika Hematoonkologii dysponowała preparatem tylko w dawce 15 mg, a przy tym opierano się głównie na wynikach badań COMFORT, do których rekrutowano chorych z liczbą płytek krwi > 100 G/l i wiedza na temat prowadzenia chorych z małopłytkowością nie była duża. Kolejne badania kliniczne (JUMP, EXPAND) pozwoliły na opracowanie zaleceń co do redukcji dawek ruksolitynibu w przypadku małopłytkowości o różnym nasileniu [13, 14, 15]. Obecnie wstępna dawka leku zależna jest od wyjściowej liczby płytek krwi (PLT > 200 G/l – 2 x 20 mg, PLT 100 G/l do 200 G/l – 2 x 15 mg, PLT 50 G/l do 100 G/l – 2 x 5 mg), a przy obniżeniu PLT poniżej 50 G/l w trakcie terapii należy dawkę leku wolno redukować i jeśli jest taka konieczność, stopniowo odstawiać. W ośrodkach amerykańskich odstawienie ruksolitynibu następuje przy niższych wartościach PLT. Talpaz i wsp. zalecają utrzymywanie leku w mniejszej dawce, jeśli PLT nie jest niższe niż 35 G/l [16], a charakterystyka leku zaakceptowana przez FDA uznaje 25 G/l za najmniejszą liczbę, przy której można stosować ruksolitynib [13].

Podsumowując, istotną korzyść z leczenia ruksolitynibem może odnieść także chory na mielofibrozę o wieloletnim przebiegu, z cechami akceleracji choroby, bardzo dużą śledzioną i tendencją do małopłytkowości, pod warunkiem umiejętnego dawkowania ruksolitynibu i niepodejmowania zbyt pochopnej decyzji o rezygnacji z terapii.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo/References

- [1] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;19:2391–405.
- [2] Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J* 2018;8:15. doi: 10.1038/s41408-018-0054-y.
- [3] Tefferi A. How I treat myelofibrosis. *Blood* 2011;117:3494–3504.
- [4] Cioch M, Jarosz P. Pierwotna mielofibroza – przegląd metod leczniczych. *A Haematol Pol* 2014;45:143–8.
- [5] Kim SY, Im K, Park SN, et al. CALR, JAK2, and MPL mutation profiles in patients with four different subtypes of myeloproliferative neoplasms: primary myelofibrosis, essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myeloproliferative neoplasm, unclassifiable. *Am J Clin Pathol* 2015;143:635–44.
- [6] Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. *J Hematol Oncol* 2017;10:156. doi: 10.1186/s13045-017-0527-7.
- [7] Mascarenhas J. Looking forward: novel therapeutic approaches in chronic and advanced phase of myelofibrosis. *Hematology* 2015:329–39.
- [8] Rondelli D, Goldberg JD, Isola L, et al. MPD-RC 101 prospective of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. *Blood* 2014;124:1183–91.
- [9] Lussana F, Rambaldi A, Finazzi MC, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia transformed to myelofibrosis or acute myeloid leukemia: a report from the MPN Subcommittee of the Chronic Malignancies Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2014;99:916–21.
- [10] Kennedy JA, Atenafu EG, Messner HA, et al. Treatment outcomes following leukemic transformation in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2013;121:2725–33.
- [11] Pemmaraju N, Kantarjian H, Kadia T, et al. A phase I/II study of the Janus kinase (JAK)1 and 2 inhibitor ruxolitinib in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15:171–6.
- [12] Jakafi® ruxolitinib [prescribing information]. Wilmington: Incyte Corporation; 2014; <http://www.jakafi.com/pdf/prescribing-information.pdf>. Accessed 23 May 2016.
- [13] Saeed I, McLornan D, Harrison CN. Managing side effects of JAK inhibitors for myelofibrosis in clinical practice. *Exp Rev Hematol* 2017;10:617–25.
- [14] Mesa RA, Komrokji RS, Verstovsek S. Ruxolitinib dose management as a key to long-term treatment success. *Int J Hematol* 2016;104:420–9.
- [15] Jakavi, charakterystyka produktu. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120823123254/anx_123254_pl.pdf
- [16] Talpaz M, Paquette R, Afrin L, et al. Interim analysis of safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis and low platelet counts. *J Hematol Oncol* 2013;6:81. doi: 10.1186/1756-8722-6-81.