

Philadelphia-negatív krónikus Myeloproliferatív Neoplasia Magyarországi Regiszter

Essentialis thrombocythaemiás betegek adatainak elemzése

Dombi Péter dr.¹ ■ Illés Árpád dr.² ■ Demeter Judit dr.³
Homor Lajos⁴ ■ Simon Zsófia dr.² ■ Udvardy Miklós dr.²
Karádi Éva dr.⁵ ■ Kellner Ádám dr.⁵ ■ Egyed Miklós dr.⁵

¹Szent Borbála Kórház, Tatabánya

²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Hematológiai Tanszék, Debrecen

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

⁴Pázmány Péter Katolikus Egyetem, Bölcsész- és Társadalomtudományi Kar, Piliscsaba (Esztergom)

⁵Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Hematológiai Osztály, Kaposvár

Bevezetés: Myeloproliferatív neoplasia regisztert alkalmaztunk a magyarországi betegek adatainak gyűjtésére. **Célkitűzés:** A regisztrált essentialis thrombocythaemiás betegek adatait kívántuk bemutatni. **Módszer:** A WHO 2008-as diagnosztikus kritériumaira épülő online regisztert, a thrombosisz rizikó-becslésre a Landolfi-stratifikációt alkalmaztuk. **Eredmények:** 15 magyar hematológiai centrum 2015. júniusig regisztrált 350 essentialis thrombocythaemiás betegnek adatait elemezzük. Az átlag követési idő hat év. Az epidemiológiai paraméterek, a diagnózist megelőző és azt követő thromboemboliás események hasonló eredményt mutattak az irodalomból már ismertekkel. 139, anagreliddel és 141, hidroxürea + aszpirin kezelt beteg adatait hasonlítottuk össze. A major artériás és vénás események tekintetében nem találtunk eltérést a két csoport között, de ötödször annyi minor eseményt észleltünk az anagrelidkezelteknél ($p < 0,001$). A diagnózist követő események csak a kezeléssel és a diagnózist megelőző thromboticus eseményekkel mutattak összefüggést. **Következtetések:** Az anagrelid mellett szignifikánsan kevesebb minor thromboticus eseményt észleltünk a diagnózist követően, a hidroxürea + aszpirin kezeléshez képest, bár a thrombosisz rizikó magas maradt, különösen a már thromboticus eseményt elszenvedettekben. *Orv. Hetil., 2017, 158(3), 111–116.*

Kulcsszavak: regiszter, myeloproliferatív neoplasia, essentialis thrombocythaemia, Landolfi-stratifikáció

An audit of the Hungarian Philadelphia negative chronic myeloproliferative neoplasia registry

Evaluation of the essential thrombocythaemic patients

Introduction: In order to establish and use a national registry, several Hungarian hematology centers collected data of myeloproliferative neoplasia patients. **Aim:** The recent publication is an analysis of the data of registered essential thrombocythaemic patients. **Method:** an online electronic registry has been established, using 2008 World Health Organization's diagnostic criteria and thrombotic risk was evaluated according to Landolfi stratification. **Results:** Data of 350 essential thrombocythaemic patients from 15 Hungarian hematology centers entered up to the date of June 30, 2015 were used for analysis. Patients were followed up to (median) 6 years. The epidemiologic data (age, gender) and thrombotic events prior and after the diagnosis, were similar to the literature. The thrombotic events of anagrelide treated patient ($n = 139$) and the hydroxyurea + aspirin treated patients ($n = 141$) have been compared. The major arterial and venous events were similar between the groups, but there were fivefold less minor arterial and venous events in the anagrelide group ($p < 0.001$). Thrombotic incidence after diagnosis were influenced only by medication and thrombotic events before the diagnosis. **Conclusions:** Anagrelide significantly decreased the number

of patients experiencing minor arterial and minor venous thrombosis, vs hydroxyurea + aspirin. Despite of the treatment the risk of thrombotic events after diagnosis remained high, and was significantly increased in patients with thrombosis before diagnosis.

Keywords: registry, myeloproliferative neoplasia, essential thrombocythaemia, Landolfi stratification

Dombi, P., Illés, Á., Demeter, J., Homor, L., Simon, Zs., Udvardy, M., Karádi, É., Kellner, Á., Egyed, M. [Philadelphia negative chronic myeloproliferative neoplasia registry. Evaluation of the essential thrombocythaemic patients]. *Orv. Hetil.*, 2017, 158(3), 111–116.

(Beérkezett: 2016. október 11.; elfogadva: 2016. november 24.)

Rövidítések

Amaj = major artériás thrombosis; Amin = minor artériás esemény; AML = akut myeloid leukaemia; ASA = aszpirin; CALR = calreticulin; ET = essentialis thrombocythaemia; ETT-TUKEB = Egészségügyi Tudományos Tanács, Tudományos Kutatásaitikai Bizottság; HU = hidroxürea; HUMYPRON GROUP = (Hungarian MPN Working Group) Philadelphia-negatív krónikus myeloproliferatív neoplasia magyarországi munkacsoport; JAK2V617F = Janus-kináz enzim mutációja; MPL1 = megakaryocita thrombopoetin receptor; MPN = myeloproliferatív neoplasia; PMF = primer myelofibrosis; PV = polycythaemia vera; TE = thromboembolia; TIA = tranzien ischaemiás attack; Vmaj = major vénás thrombosis; Vmin = minor vénás események

A myeloproliferatív neoplasiák (MPN), polycythaemia vera (PV), essentialis thrombocythaemia (ET) és primer myelofibrosis (PMF), őssejteredetű klonális betegségek [1–3].

A betegek jelentős része JAK2-, V617F-, kisebb részük CALR-, MPL1-mutációt hordoz [4]. ET-ben a betegek túlélését és a leukaemiás transzformációt, úgy tűnik, hogy nem befolyásolja a JAK-, V617F-allélszint, de a mutáció jelenléte artériás thrombosisra való fokozott hajlammal járhat [5–7]. A betegség lefolyása során szinte állandó fokozott thrombosishajlam észlelhető. 891 ET-beteg 30 hónapos megfigyelését végző nemzetközi tanulmány a betegek 12%-ában (109 beteg) igazolt thrombosiszt. 79 esetben major artériás, 37 esetben major vénás thrombosiszt. Az artériás thrombosisra hajlamosító tényezőnek a 60 évet meghaladó életkor, megelőző thrombosis, 11 G/l-t meghaladó fehérvérsejtszám, a JAK2-, V617F-mutáció és a cardiovascularis rizikófaktorok jelenléte bizonyult. A férfi nem vénás thrombosisra hajlamosított [6]. Essentialis thrombocythaemiában a betegek túlélése általában lényegesen nem különbözik a nem ET-korcsoporttól [5]. Mivel a fő probléma a thrombosis-vérzés hajlam, ezért a betegség kezelésében elsődleges ezek megelőzése [7]. A Philadelphia-negatív krónikus myeloproliferatív neoplasia magyarországi regiszterét (HUMYPRON GROUP) azért hoztuk létre, hogy tanulmányozzuk a betegség magyarországi helyze-

tét, a diagnosztikus és terápiás szokásokat, thromboemboliás eseményeket és a betegség lefolyását [8]. Az ET kezelésére alkalmazott hidroxürea és anagrelid hatását vizsgáló nagy nemzetközi tanulmányok eredményei gyakran egymásnak ellentmondanak [9, 10]. Jelen közleményünkben az ET-betegek adatainak bemutatása mellett a két kezelés eredményeinek retrospektív elemzését is végezzük.

Betegek és módszer

Betegadatok gyűjtése

Az ET-betegek adatait elektronikusan gyűjtöttük egy könnyen kiértékelhető kérdőív alapján, amelyet információs szakemberrel közösen fejlesztettünk ki. A felmérés ETT-TUKEB engedéllyel történt. A kérdőív a WHO 2008-as diagnosztikus kritériumain alapult. Az epidemiológiai adatok mellett nagy figyelmet szenteltünk a thromboemboliás eseményeknek és azok rizikóbecslésének, valamint a kezelésnek. A thrombosis rizikóbecslésére a *Landolfi* által publikált rendszert [12] vezettük be (*1. és 2. táblázat*).

Mivel a Landolfi-rendszer a rizikó csoportnak megfelelő terápiás ajánlást is tartalmaz, ezért lehetőségünk volt összevetni, hogy a betegek rizikó csoportjuknak megfelelő kezelést kaptak-e.

Thromboticus események definíciója [10]

- Major artériás thrombosis: stroke, myocardialis infarctus, perifériás artériás érbetegség és egyéb artériás thrombosis.
- Minor artériás esemény: tranzien ischaemiás attack (TIA), angina pectoris, generalizált konfúzió, erythromelalgia, egyéb perifériás artériás mikrocirkulációs és thromboticus zavarok.
- Major vénás thrombosis: mélyvéna-thrombosis és tüdőembólia, splanchnicus vénás thrombosis és egyéb major vénás thrombosisok.
- Minor vénás események: superficialis thrombophlebitisek.

1. táblázat | A Landolfi-féle TE-rizikó-stratifikáció [12]

Thrombosisrizikó-becslés ET-ben Landolfi alapján	
Rizikófaktor	Pontszám
Életkor (év) <40	0
40–55	1,0
56–65	2,5
>65	3,5
Hypertonia	0,5
Dyslipidaemia	0,5
Thrombocytaszám (>1000 × 10 ⁹ /L)	1,0
Leukocytaszám (>12 × 10 ⁹ /L)	1,0
Dohányzás	1,5
Diabetes mellitus 2-es típus	1,5
Megelőző thrombosis	3,5

2. táblázat | Terápiás ajánlás [12]

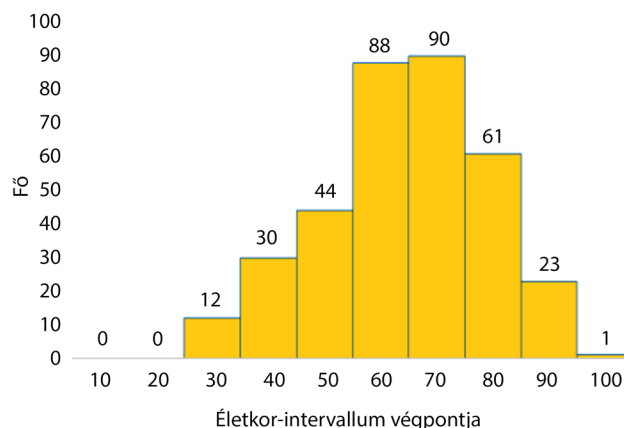
Pontérték	Rizikóbesorolás	Terápiás ajánlás ET-ben
<1	Alacsony	ASA megfontolható
1–3	Közepes	ASA Citoreduktív kezelés mérlegelése
3,1–5,5	Magas	Citoreduktív kezelés
>5,5	Extrém magas	Citoreduktív kezelés + még agresszívebb kezelés mérlegelése

Statisztikai analízis

A két eltérő terápiás csoport összehasonlítására t-tesztet és parametriás változó analízist (ANOVA: post hoc test Höchberg GT2-es módszerével) alkalmaztunk. A dichotonus változók összehasonlítására Fischer-féle egzakt tesztet, illetve χ^2 -próbát használtunk. Összehasonlítottunk egyes tényezőknél – mint: a *kezelés* (anagrelid versus hidroxürea + aspirin), a *megfigyelés hossza*, a *Landolfi-féle rizikóösszesítés*, a *diagnóziskori életkor* (60 év alatt, 60 év felett), a *nem* (férfi vagy nő), a *JAK-státusz* (pozitív, negatív), a *diagnózis előtti TE-esemény* (igen vagy nem) – a diagnózist követő TE-eseményekre való hatását.

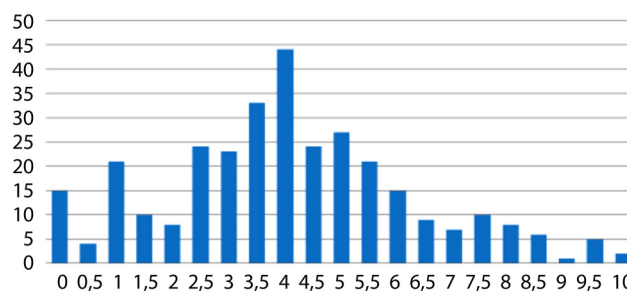
Eredmények

A 15 kisebb-nagyobb hematológiai centrum szolgáltatott adatokat az egy év során, összesen 350 ET-betegről. A betegek átlagéletkora a diagnózis idején 59,7 év (minimum: 25, maximum: 92, szórás: 14,4). Férfi: 112 fő, átlagéletkoruk a diagnózis idején: 59 év (minimum: 25, maximum 89, szórás: 14). Nő: 238 fő, átlagéletkoruk a diagnózis idején: 60 év (minimum: 25, maximum: 92, szórás: 15). Életkormegoszlásukat a diagnózis évében az 1. ábra mutatja.



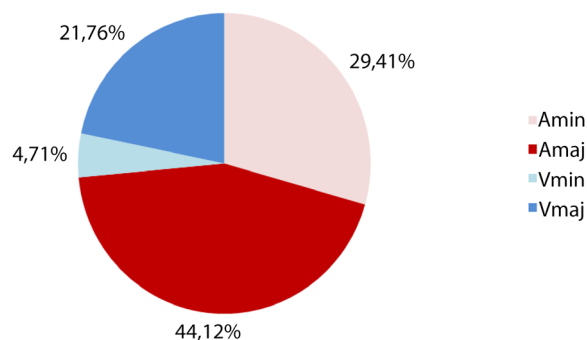
1. ábra | Az ET-betegek életkor szerinti megoszlása (n = 350)

A Landolfi szerinti rizikómegoszlásukat a 2. ábrán mutatjuk be.



2. ábra | Az ET-betegek Landolfi-rizikóbecslés szerinti megoszlása (n = 350)

A diagnózist megelőző időszakban 63 TE-esemény fordult elő a 350 ET-betegnél (18%). Megoszlásukat mutatjuk be a 3. ábrán.



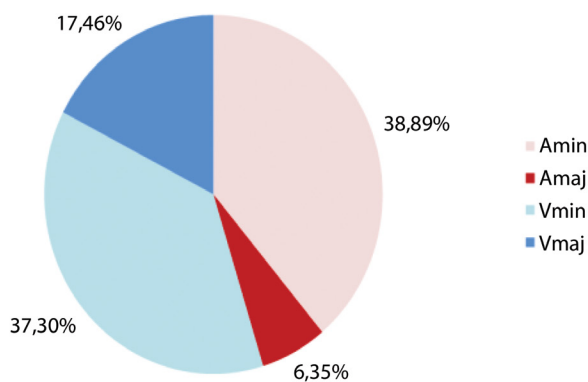
3. ábra | Az ET-betegek thromboticus eseményeinek megoszlása a diagnózis előtt (n = 63)

Amin: 18 eset, a TE-események 29%-a
Amaj: 28 eset, a TE-események 44%-a
Vmin: 3 eset, a TE-események 5%-a
Vmaj: 14 eset, a TE-események 22%-a

Időbeli megoszlásukat mutatjuk be a 4. ábrán.



4. ábra | Az ET-betegek diagnózis előtti thromboticus eseményei az ET-diagnózist megelőző évek szerint



5. ábra | Az ET-betegek diagnózis utáni thromboticus eseményeinek megoszlása (n = 126)

Amin: 49 eset, a TE-események 39%-a
Amaj: 8 eset, a TE-események 6%-a
Vmin: 47 eset, a TE-események 37%-a
Vmaj: 22 eset, a TE-események 18%-a

A diagnózist követő szakaszban az adatbevétel (átlagban hat év) 126 TE-eseményt regisztráltak a 350 TE-betegben (5. ábra). A TE-események száma nőtt, de a súlyosságuk jelentősen csökkent. A legveszélyesebb Amaj-események aránya szignifikánsan csökkent ($p = 0,001477$).

A diagnózist megelőzően Amaj TE-eseményt elszenvedett 28 ET-betegből mindössze kettő beteg relabált, a további hat esemény korábban vascularisan érintetlen betegeken lépett fel.

A Vmaj TE-események gyakorisága alapvetően nem változott. A férfi/nő arány 15/7 volt.

139 ET-beteg kezelése anagreliddel történt, míg 141 beteg hidroxürea + aszpirin kezelést kapott (3. táblázat).

3. táblázat | Az anagrelid/HU + ASA kezelt betegek jellemzői

	Anagrelid n = 139	HU + ASA n = 141	Összesen n = 280	P
Nem				
Férfi, n (%)	41 (29,5)	48 (34,0)	89 (31,8)	0,443
Nő, n (%)	98 (70,5)	93 (66,0)	191 (68,2)	
Életkor a diagnóziskor, év, átlag				
(minimum–maximum)	(25,1–91,1)	(28,6–89,3)	(25,1–91,1)	0,004
Átlagéletkor ± eltérés	58,1 ± 14,4	62,6 ± 11,1	60,4 ± 13,0	
Életkor a diagnóziskor, korszoport				
<60 év, n (%)	71 (51,1)	57 (40,4)	128 (45,7)	0,093
≥60 év, n (%)	68 (48,9)	84 (59,6)	152 (54,3)	
JAK2-pozitív, n (%)	79 (57,2) ¹	94 (66,7)	173 (62,0)	0,111 ¹
Utánkövetés hossza években, medián				
(minimum–maximum)	(0–25)	(0–25)	(0–25)	0,035
Átlag ± eltérés	8,0 ± 5,5	6,6 ± 5,3	7,3 ± 5,5	
Landolfi-rizikófaktor, pontszám, medián				
(minimum–maximum)	(2,0–10,5)	(1,5–10,0)	(1,5–10,5)	0,790
Átlag ± eltérés	5,1 (1,7)	5,1 (1,8)	5,1 (1,7)	
TE-esemény a diagnózis előtt, n (%)				
TE-esemény a diagnózis után, n (%)	24 (17,3)	31 (22,0)	55 (19,6)	0,368
TE-esemény a diagnózis után, n (%)				
Összesen	21 (15,1)	70 (49,6)	91 (32,5)	< 0,001 ¹
Artériás minor esemény	6 (4,3)	31 (22,1) ²	37 (13,3)	< 0,001 ¹
Artériás major esemény	2 (1,4)	3 (2,1)	5 (1,8)	0,999 ¹
Vénás minor esemény	5 (3,6)	30 (21,3)	35 (12,5)	< 0,001 ¹
Vénás major esemény	12 (8,6)	8 (5,7)	20 (7,1)	0,363 ¹
Vérzéses esemény, n (%)	4 (2,9)	2 (1,4)	6 (2,1)	0,446 ²

ET = essentialis thrombocythaemia;

HU + ASA = hidroxürea + aszpirin;

TE = thromboemboliás esemény.

¹Betegszám képezi az összehasonlítás alapját.

²Hiányzó adat egy beteg esetében.

A betegek jellemzői

Mindkét csoportban a férfi:nő arány közel 1:2 volt, a JAK-, V617F-pozitívak aránya a HU + ASA csoportban nem szignifikánsan magasabb volt. A követés ideje szignifikánsan hosszabb volt az anagrelidcsoportban. Az életkorban, nemben és a Landolfi-rizikó összesítésében nem volt szignifikáns különbség. A diagnózist évekként megelőzően mindkét csoportban hasonló arányban és megoszlásban fordultak elő thromboticus események. A diagnózist követően az anagrelidcsoportban hét éves követés során 15,1%-ban fordult elő thromboticus esemény, míg a HU + ASA csoport öt éves utánkötése során 49,6%-ban (4. táblázat).

A különbség erősen szignifikáns, $p < 0,001$. A major artériás és vénás események hasonló számban fordultak elő, de a minor artériás és vénás események közel ötször gyakrabban fordultak elő a HU + ASA kezelt betegekben. Természetesen a különbség erősen szignifikáns. A vérzéses események kis számban fordultak elő és nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. A két csoport között életkorban és követési időben szignifikáns különbség volt, de a regressziós analízis azt bizonyította, hogy ezek nem befolyásolták a thromboticus eseményeket. A multivariáns analízis szerint a terápia, a Landolfi-rizikó-összesítés, a diagnózist megelőző thromboticus esemény befolyásolták a későbbi thromboticus eseményeket.

Megbeszélés

A magyarországi ET-betegek adatai – életkor, nem – lényegesen nem térnek el a nemzetközi adatoktól. Az irodalmi adatokhoz képest magasabb JAK2-V617F mutáció magyarázatát rejtett PV-betegek okozhatták. A *Tefferi-féle* rizikóbecslés [7], amely a beteg 60 életév meghaladó életkora és megelőző TE-eseményen alapul, ma a leginkább elterjedt. Mivel ez a rendszer nem alkalmas a fiatalabb és TE-eseményen még át nem esett ET-betegek thrombosisrizikójának becslésére, ezért egyre inkább kiegészítik általános érrendszeri rizikófaktorokkal. A Landolfi-rendszer [12] (1. táblázat) tulajdonképpen ezt a két csoportot egyesíti, ezért választottuk regiszterünk alapjául. Adataink szerint értéke szignifikánsan korrelált a diagnózist követő thromboticus eseményekkel. A beteg életkora progresszívan szerepel, de mellette a dohányzás, 2-es típusú diabetes mellitus, hypercholesterinaemia/hyperlipidaemia, valamint vérképadatok (thrombocyt- és fehérvérsejtszám) is részét képezik. Segítségével 60 év alatti és megelőző TE-eseményektől mentes ET-betegek thrombosisrizikója is becsülhető. Használata egyszerű, a betegek kontrollvizsgálatra való várakozás során egy általunk szerkesztett kérdőív segítségével percek alatt megoldhatják.

A rizikó összesítése után terápiai ajánlást is ad. Közleményünkben a kezelés sokszor nem ennek megfelelően zajlott, a 15 adatszolgáltató centrum meglehetősen szabadon kezelte betegeit.

4. táblázat | A ET diagnózist követő TE-események

	Anagrelid		HU + ASA		p ¹
	n = 139		n = 141		
Nem	Férfi	Nő	Férfi	Nő	
	n = 41	n = 98	n = 48	n = 93	
TE-esemény a diagnózist követően, n (%)					
Összesen	5 (12,2) ²	16 (16,3) ²	24 (50,0) ³	46 (49,5) ³	<0,001
Artériás minor esemény	2 (4,9)	4 (4,1) ²	13 (27,1) ³	18 (19,6)	<0,001
Artériás major esemény	1 (2,4)	1 (1,0)	1 (2,1)	2 (2,2)	0,94
Vénás minor esemény	1 (2,4)	4 (4,1) ²	7 (14,6)	23 (24,7) ³	<0,001
Vénás major esemény	1 (2,4)	11 (11,2)	5 (10,4)	3 (3,2)	0,075
Vérzéses esemény, n (%)	1 (2,4)	3 (3,1)	1 (2,1)	1 (1,1)	0,94
Korcsoport	<60 év	≥60 év	<60 év	≥60 év	
	n = 71	n = 68	n = 57	n = 84	
TE-esemény a diagnózist követően, n (%)					
Összesen	10 (14,1)	11 (16,2) ²	28 (49,1) ³	42 (5,0)	<0,001
Artériás minor esemény	5 (7,0) ²	1 (1,5) ²	11 (19,6) ⁴	20 (23,8)	<0,001
Artériás major esemény	0 (0)	2 (2,9)	2 (3,5)	1 (1,2)	0,40
Vénás minor esemény	2 (2,8) ²	3 (4,4)	11 (19,3)	19 (22,6) ³	<0,001
Vénás major esemény	5 (7,0)	7 (10,3)	5 (8,8)	3 (3,6)	0,42
Vérzéses esemény, n (%)	2 (2,8) ²	2 (2,9)	1 (1,8)	1 (1,2)	0,90

ET = essentialis thrombocythaemia;

TE = Thromboemboliás esemény.

¹ χ^2 -próbateljesítéssel végzett analízis.

² Alacsonyabb, mint az irodalmi adatok szerint elvárható ($p < 0,05$) [9, 10].

³ Magasabb, mint az irodalmi adatok szerint elvárható ($p < 0,05$) [9, 10].

A 141 HU + ASA és a 139 anagrelidkezelt beteg TE-eseményeinek az eddigi közleményekkel [9, 10] való összehasonlítása érdekes, azoktól jelentősen eltérő eredményt mutat [11].

A randomizált 809 ET-betegen 39 hónap utánkötéssel végzett tanulmány a HU + ASA kezelést találta jobbnak az artériás TE-események és vérzéses szövődmények tekintetében, az anagrelid csak a vénás thromboemboliák tekintetében volt előnyösebb [9].

Egy másik, 259 magas thrombosisrizikójú ET-betegen végzett prospektív randomizált tanulmány nem talált különbséget a két kezelés TE-rizikót csökkentő hatása között. A betegek követése azonban az utóbbi tanulmányban is csak 36 hónap volt [10].

Bár közleményünk retrospektív elemzés, de az átlag 72 hónapos utánkövetés szignifikánsan hosszabb, mint az idézett közleményeké, és a teljes TE-eseményeket tekintve az anagrelid hatását szignifikánsan jobbnak mutatja. A vénás TE-események tekintetében az idézett tanulmányokhoz hasonló eredményt találtunk. Az artériás, főként a minor artériás események tekintetében azonban regiszterünk analízise teljesen fordított adatokat mutat. Amíg *Harrison és mtsai* az anagrelidkezeltek 9,1%-ában vs. a HU + ASA kezeltek 4,2%-ában észlelt artériás komplikációkat, addig saját anagrelidkezelte betegeink között 5,7%-ban, a HU + ASA kezeltek között 24,1%-ban fordultak elő minor artériás események. Az idézett tanulmányban a HU + ASA kezelés az artériás eseményeket – elsősorban a TIA-kat – jól megelőzte. A mi esetünkben az anagrelid szignifikánsan jobb eredményt mutatott, mint a Harrison-tanulmány [9].

Kérdőívünk, sajnos, nem tett különbséget az egyes minor artériás események között, így a TIA-k arányáról, illetve annak változásáról nem tudunk beszámolni.

Természetesen a randomizált prospektív tanulmány 809 betegén nyert tapasztalatok évekig meghatározónak tűntek [9], de már a *Gisslinger*-tanulmány [10] is felvetette, hogy más eredmény is születhet. Mindkét tanulmány rövid követési idővel készült egy olyan körképben, amelynek lefolyása évtizedekre nyúlik. A mi retrospektív elemzésünk követési ideje a duplája a két tanulmány idejének, ezért eredményeink értékesek. Sajnos hatéves utánkövetésű prospektív tanulmányt tervezni nehéz, és roppant költséges. Három évvel modellálni egy betegséget, amelynek lefolyása évtizedekig tart, szintén megkérdőjelezhető. Három év múlva tervezzük a betegek vizsgálati eredményeinek újabb kiértékelését, és a kilencéves követés még meggyőzőbb bizonyítékkal szolgálhat.

Anyagi támogatás: A közlemény elkészítése anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: D. P., E. M.: A hipotézisek kidolgozása. D. P., I. Á., D. J., H. L., S. Zs., U. M., K. É., K. Á., E. M.: A vizsgálat lefolytatása. H. L.: Statisztikai elemzések. E. M., D. P.: A kézirat megszövegezése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki *Horváth Mónikának, Halász Juditnak, Dr. Jakucs Jánosnak, Dr. Szerafin Lászlónak, Dr. Kiss Miklósnak, Dr. Raposa Tibornak, Dr. Hamvas Józsefnek, Dr. Gasztonyi Zoltánnak, Dr. Bodnár Máriának, Dr. Dömötör Máriának, Dr. Altay Elvirának és Dr. Palacski Arankának* az adatbevitelért és *Györiné Korom Viktóriának* a segítő együttműködéséért.

Irodalom

- [1] *Vardiman, J. W., Thiele, J., Arber, D. A., et al.*: The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*, 2009, 114(5), 937–951.
- [2] *Tefferi, A., Vardiman, J. W.*: Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*, 2008, 22(1), 14–22.
- [3] *Maszi, T.*: Novel approaches in the diagnosis and treatment of chronic myeloproliferative illnesses. [Újdonságok a krónikus myeloproliferatív betegségek diagnózisában és kezelésében.] *Magy. Belorv. Arch.*, 2014, 67(5), 354–357. [Hungarian]
- [4] *Tefferi, A.*: Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia*, 2010, 24(6), 1128–1138.
- [5] *Vannucchi, A. M., Antonioli, E., Guglielmelli, P., et al.*: Clinical correlates of JAK2V617F presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: a critical reappraisal. *Leukemia*, 2008, 22(7), 1299–1307.
- [6] *Carobbio, A., Thiele, J., Passamonti, F., et al.*: Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood*, 2011, 117(22), 5857–5859.
- [7] *Tefferi, A., Barbui, T.*: Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am. J. Hematol.*, 2015, 90(2), 162–173.
- [8] *Dombi, P., Illés, Á., Demeter, J., et al.*: Development of the Philadelphia negative chronic myeloproliferative neoplasia registry in Hungary. [Philadelphia-negatív krónikus myeloproliferatív neoplasia regiszter magyarországi létrehozása.] *Orv. Hetil.*, 2016, 157(3), 98–103. [Hungarian]
- [9] *Harrison, C. N., Campbell, P. J., Buck, G., et al.*: Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353(1), 33–45.
- [10] *Gisslinger, H., Gotic, M., Holowiecki, J., et al.*: Anagrelide compared to hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood*, 2013, 121(10), 1720–1728.
- [11] *Dombi, P., Illés, Á., Demeter, J., et al.*: Anagrelide reduces thrombotic risk in essential thrombocythaemia vs. hydroxyurea plus aspirin. *Eur. J. Haematol.*, 2016 Aug 25. DOI: 10.1111/ejh.12806. [Epub ahead of print]
- [12] *Landolfi, R., Di Gennaro, L.*: Prevention of thrombosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Haematologica*, 2008, 93(3), 331–335.

(Dombi Péter dr.,
Tatabánya, Dózsa Gy. út 77., 2800
e-mail: dombi.p@freemail.hu)