

Philadelphia-negatív krónikus myeloproliferatív neoplasia regiszter magyarországi létrehozása

Dombi Péter dr.¹ ■ Illés Árpád dr.² ■ Demeter Judit dr.³ ■ Homor Lajos⁴
Simon Zsófia dr.² ■ Udvardy Miklós dr.² ■ 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, Kaposvár

Bevezetés: A betegségregiszterek kialakítása és működése az epidemiológiai adatok gyűjtésén túl a korszerű betegellátás és a hosszú távra is tervező egészségpolitikai döntések meghozatalát segíti. **Célkitűzés:** A szerzők a magyarországi Philadelphia-negatív myeloproliferatív neoplasziában szenvedő betegek és a betegség hazai jellemzőinek összegyűjtését tűzték ki célul. **Módszer:** A Tudományos és Kutatás-Értékelési Bizottság 2013. április 8-án kelt engedélyének birtokában online elektronikus adatgyűjtés indult a magyarországi hematológiai ellátóhelyeken. Az epidemiológiai adatok rögzítésén túl felmérték a betegségek jellemzőit a diagnózis idején (vérkép- és csontvelőeltérések), valamint a kísérő cardiovascularis kockázati tényezőket, amely alapján kockázatstratifikáció is történt. Vizsgálták továbbá a hazai kezelési szokásokat. **Eredmények:** 2015. június 30-ig 901 beteg adatát rögzítették 15 hazai centrumból, tisztítás után 858 beteg (426 polycythaemia verás, 350 essentialis thrombocythaemiás és 82 myelofibrosisos) adata volt értékelhető. **Következtetések:** Megállapítható, hogy jól működő, könnyen kezelhető országos, online regiszter került kialakításra, amely lehetővé teszi a hazai betegség- és kezelési jellemzők felmérését, azonban további centrumok csatlakozása még pontosabb elemzést tenne lehetővé. *Orv. Hetil., 2016, 157(3), 98–103.*

Kulcsszavak: regiszter, myeloproliferatív betegség, cardiovascularis rizikó, Landolfi-stratifikáció

Development of the Philadelphia negative chronic myeloproliferative neoplasia registry in Hungary

Introduction: The establishment and operation of disease registry can be used to collect data on epidemiology cases. In addition, the registry can help to work out medical and health economical and political decisions for longer term. **Aim:** The aim of the authors was to collect and analyse data of patients with Philadelphia negative neoplasia in Hungary and draw conclusions about the basic types and features of the relevant disease. **Method:** An online electronic data collection system has been established, based on the permission of the Regional and Institutional Committee of Science and Research Ethics obtained in April 8, 2013. Data collection has been initiated by hematology centres in Hungary. In addition to collection of the epidemiology data, blood and bone marrow analysis data have been collected. Also, based on cardiovascular medical factors, risk stratification has been carried out. Finally, the authors have investigated the method and practice for patient treatment in Hungary. **Results:** Data of 901 patients from 15 Hungarian haematology centres have been recorded up to the date of June 30, 2015. After clarification of the data, 426 polycythaemia vera, 350 essential thrombocythaemia and 82 myelofibrosis cases were used for analysis. **Conclusions:** An online registry has been established which helps to clarify and analyse the basic features of certain medical cases and their treatment in Hungary. Including additional medical centres could help to improve the accuracy of medical analysis.

Keywords: registry, myeloproliferative neoplasia, cardiovascular risk, Landolfi stratification

Dombi, P., Illés, Á., Demeter, J., Homor, L., Simon, Zs., Udvardy, M., Egyed, M. [Development of the Philadelphia negative chronic myeloproliferative neoplasia registry in Hungary]. *Orv. Hetil., 2016, 157(3), 98–103.*

(Beérkezett: 2015. október 22.; elfogadva: 2015. november 19.)

Rövidítések

AML = akut myeloid leukaemia; CRP = C-reaktív protein; EPO = eritropoetin; ET = essentialis thrombocythaemia; IPSS = international prognostic scoring system; JAK = Janus-kináz; MCH = mean cell hemoglobin; MF = myelofibrosis; MHTT = Magyar Hematológiai és Transzfuziológiai Társaság; MPN = myeloproliferatív neoplasia; MTA = Magyar Tudományos Akadémia; PV = polycythaemia vera; TUKEB = Tudományos és Kutatásetikai Bizottság; VAEB = Magyar Tudományos Akadémia Veszprémi Területi Bizottsága; WHO = World Health Organization

A myeloproliferatív neoplasiák (MPN) a csontvelő – viszonylag ritka – klonális megbetegedései. A Ph-negatív (BCR-ABL fúziós gén negatív) klasszikus MPN körébe három kórkép, a polycythaemia vera (PV), az essentialis thrombocythaemia (ET) és a primer myelofibrosis (PMF) tartozik. Mindhárom kórkép kialakulására jellemző, hogy a JAK-STAT jelátviteli útvonal folyamatos aktivációja jön létre, amely kóros myeloproliferációhoz vezet. A diagnózis a WHO 2008 klasszifikáció alapján történik [1], amelynek a jellegzetes vérkép- és csontvelő-eltérések mellett fontos alapját képezi a JAK2V617F-mutáció, vagy más klonális marker (MPLW515 vagy legújabbban calreticulin- [2] mutáció) kimutatása. Ritka kórképekről van szó, az irodalomban változó az incidenciájuk, az Európai Unióban a PV incidenciája 0,4–2,8/100 000 fő/év, az ET-jé 0,38–1,7/100 000 fő/év, míg az MF-é 0,1–1/100 000 fő/év között van [3, 4]. A betegségek patobiológiai hasonlóságai ellenére a klinikai jellemzők eltérőek lehetnek. A PV-re leginkább a kóros erythroid proliferáció, következményes polyglobulia jellemző, de gyakran a fehérvérsejt- és vérlemezkyszám emelkedése is megfigyelhető. ET-ben dominál a megakaryocita-proliferáció és a thrombocytaszám-emelkedés, ebben a két betegségben gyakoriak a thrombemboliás/cardiovascularis szövődmények és ritkábban másodlagos (post-PV, post-ET) myelofibrosis, illetve akut myeloid leukaemia (AML) is kialakulhat. Az MF esetében a változó mértékű csontvelői fibrosis következtében extramedullaris vérképzés, jelentős hepatosplenomegalia, illetve anaemia, thrombopenia alakulhat ki leukoerythroblastos vérkép mellett, és jelentős az AML-be való transzformáció rizikója. A thromboticus események kockázata itt is fokozott. Az MPN-betegek életkilátását elsősorban a thrombemboliás szövődmények és az akut leukaemiába történő transzformáció befolyásolja. Összességében az ET-betegek élettartama megközelíti az egészséges populációban várható, ettől kedvezőtlenebb PV-ben, és leginkább MF-ben csökken az élettartam [5]. Mindemellett kiemelkedő fontosságú, hogy az általános/kísérő tünetek (leginkább a fatigue, a fogyás, hasi és csontfájdalmak, bőrvizketés, hőemelkedés stb.) a betegek életminőségét jelentősen rontja. A patobiológiai ismeretek gyarapodása – a diagnosztikus pontosság javításán túl – újabb gyógyszerek fejlesztését is lehetővé tette/teszi, amelyek ugyan jelenlegi ismereteink szerint gyógyulást nem hoznak, de

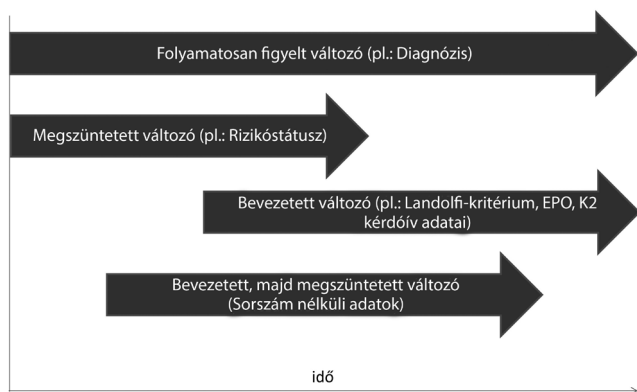
a betegek életminőségét és valamelyest életkilátásait is javítják, betegségmódosító hatással bírnak.

A betegségregiszterek létrehozása és azok működtetése, folyamatos frissítése a korszerű egészségügyi ellátás fontos pillére lehet. Az epidemiológiai adatok ismerete fontos a társadalombiztosítás/az egészségügyi finanszírozó felé, hiszen egy krónikus betegség hosszas kezelése, a várható szövődmények ellátása és a korszerű diagnosztika/terápia fenntartható finanszírozása pontos ismereteket tesz szükségessé a megfelelő tervezéshez, az erőforrások biztosításához, adott esetben átcsoportosításához. A ritka kórképek esetében a nemzeti és nemzetközi betegregiszterek adatai a kutatás-, gyógyszerfejlesztésekhez is szükségesek. Természetesen mindezek mellett a gyakorló orvos számára is fontos információval bírnak, hiszen egy adott betegség mutathat geográfiai, szocioökonómiai, etnikai eltéréseket, a kórkép ellátása bírhat nemzeti sajátosságokkal (diagnosztikai lehetőségek, elérhető/finanszírozott gyógyszerek, beavatkozások) és valójában az ellátóhely lehetőségeihez igazodva országon belüli különbségek is felfedhetők. A regiszterek tanúságai iránymutatóak lehetnek a szakmai szervezetek és a finanszírozó felé is.

Mindezt figyelembe véve a Magyar Hematológiai és Transzfuziológiai Társaság 2012-ben létrehozott krónikus, Philadelphia- (Ph-) negatív myeloproliferatív neoplasiák (MPN) munkacsoportjának elsődleges célkitűzése volt egy online betegségregiszter kialakítása, amely a 2013. április 8-i TUKEB-engedély birtokában kezdte meg működését. A regiszter kialakításának már voltak előzményei, az MTA Veszprémi Területi Bizottságának (VAEB) Hematológiai és Transzfuziológiai munkacsoportja 326 MPN-beteg klinikai adatait gyűjtötte össze és mutatta be [6]. Ezt a papíralapú regisztert alapul véve és továbbfejlesztve alakítottuk ki az országos adatgyűjtésre alkalmas online adatbázist. Jelen munkánkban a regiszter működésével kapcsolatosan az elmúlt több mint két évben szerzett tapasztalatainkat szeretnénk bemutatni.

Módszer

A regiszter kialakítása során az online adatbevitelhez az adatbázis modelljéhez illeszkedő beviteli űrlap került kialakításra. A kitöltött űrlap adatai a számítási felhőben található adattáblában kerültek tárolásra. Az adattábla tartalmához való hozzáférés csak megfelelő jogosultsági szinten lehetséges. Az egyes mezők adatainak alapstatisztikai (átlag, gyakoriságok) az egyes beviteli helyek számára szimultán közvetlenül megtekinthetők. A tanulmányozott jelenség modelljének megfelelő változók közötti kapcsolatok (függetlenség, korreláció stb.) a rendelkezésre álló statisztikai modulok segítségével vizsgálhatók. A regiszter kialakítása során végzett folyamatos tesztelés arra is rávilágított, hogy a háttérben lévő adatmodell karbantartására (*l. ábra*) is folyamatosan gondot kell fordítani, olyan módon, hogy az adatbázis integritása és konzisztenciája ne sérüljön.



1. ábra | A Philadelphia-negatív myeloproliferatív neoplasiák online regiszterének adatmodell-karbantartása

A hagyományos rizikófaktorok mellett a kérdőív a prothromboticus fenotípus komplex feltárása érdekében az ismert thrombembóliás rizikók feltárására is fókuszált. ET-ben és PV-ben jól ismert az alacsony, intermedier és magas rizikóstatusz becslése, amely alapjául szolgálhat a betegség kezelésének, illetve a kórlefolyás becslésének. A *Harrison* által összegzett stratifikáció [7] azonban nem részletezi a komplex cardiovascularis rizikóstatuszra vonatkozó adatokat. Ebből kiindulva, a regiszter kialakítása során a Landolfi-kritériumok bevezetését tartottuk fontosnak (1. táblázat) [8]. A Landolfi-kritériumok a thromboticus anamnézis mellett a fehérvérsejt-, trombocytaszámra, a magas vérnyomásra, a magas lipidszintekre, a dohányzásra és a diabetesre vonatkozó adatokra is figyelmet fordít. A rizikóstatusz alapján PV-ben, ET-ben a terápia egyértelműen meghatározható (2. táblázat) [8]. A kitűzött célok elérését szolgáló regiszter kialakítása kapcsán figyelembe vettük a magyarországi munkacsoportok által tett ajánlásokat is [9, 10].

Az adatmodell karbantartása során szembesülnünk kellett azzal, hogy a transzformációra (MF, AML), illetve különös tekintettel az MF-re, a regiszter lehetőségei korlátozottak. Ennek a felismerésnek a birtokában került sor egy kiegészítő (úgynevezett K2-es) kérdőív bevezetésére. A kérdőív MF-ben a pontos diagnosztikus kritériumokat, a primer és a szekunder kórformák, a célzott terápia módosító hatásait, a kórlefolyást, az életminőségre vonatkozó kérdéseket részletezi. További fontos paraméterek vizsgálatára is fókuszál, így IPSS, mutációs statusz, transzfúziós igény, transzformáció, illetve transzplantáció kérdéskörére.

A regiszterben lehetőség van utánkövetésre is, amely lehetővé teszi, hogy a kórlefolyásban bekövetkező változásokat (thromboticus esemény, transzformáció, halál) rögzítsük. Az adatbázisban vizsgált jellemzőket a 3. táblázatban foglaltuk össze.

Az adatbázis adatainak statisztikai elemzésére az SPSS programcsomagot használtuk, elsősorban azért, mert segítségével a tárolt adatok statisztikai jellemzői (gyakoriság, átlag, terjedelem stb.) egyszerűen elemezhetőek voltak. A beépített χ^2 -próba alapján vizsgálható volt az

1. táblázat | Thromboticus kockázati tényezők polycythaemia verában és essentialis thrombocythaemiában a Landolfi-kritériumok szerint [8]

Rizikófaktorok	Pontérték
Életkor: <40	0
Életkor: 40–55	1
Életkor: 56–65	2,5
Életkor: >65	3,5
Hypertonia	0,5
Dyslipidaemia	0,5
Thrombocytaszám: >1000 G/l	1
Fehérvérsejtszám: >12 G/l	1
Dohányzás	1,5
Diabetes mellitus	1,5
Anamnesztikus thrombosis	3,5

2. táblázat | Terápiás algoritmus a Landolfi-kockázatbecslés alapján polycythaemia verában (PV) és essentialis thrombocythaemiában (ET)

Pontérték	Rizikóbesorolás	Javasolt kezelés	
		PV	ET
<1	Alacsony	Phlebotomia ASA megfontolható	ASA megfontolható
1–3	Közepes	Phlebotomia+ASA	ASA Citoreduktív kezelés (HU/ IFN) mérlegelése
3,1–5,5	Nagy	ASA+HU	ASA+HU
5,5	Nagyon nagy	ASA+HU, még agresszívebb kezelés mérlegelése	ASA+HU, még agresszívebb kezelés mérlegelése

ASA = aszpirin; HU = hidroxürea; IFN = interferon [8].

adatbázis egyes paramétereinek kapcsolata/függetlensége is.

Az igazolt kórképek lefolyását befolyásoló terápiás kezelésre adott válasz multiparametrikus (több tényezőt egyidejűleg figyelembe vevő) elemzése képezte a függetlenségvizsgálatok alapjait. A gyakorlatban ez azt jelentette, hogy több tényező hatását egyszerre lehetett vizsgálni a terápia eredményességének megítélés céljából.

Eredmények

Az adatbázisba 2015. június 30-ig bevitt összes rekord (901 rekord – páciensadat) adatainak elsődleges ellenőrzése, tisztítása során összesen 858 beteg (426 PV, 350 ET, 82 MF) adatait találtuk további feldolgozásra alkalmasnak. A rögzített rekordok/betegek elvesztését elsősorban az magyarázta, hogy a kiszűrt adathiányok, beviteli hibák nem voltak korrigálhatóak. A rekord abban az esetben maradhatott csak továbbra is része a statisztikai

3. táblázat | A Philadelphia-negatív myeloproliferatív neoplasiák online regiszterének moduljai

A hematológiai ellátóhely és a beteg azonosítására szolgáló adatok.

A betegség típusa (PV, ET, MF), annak klinikai és laboratóriumi jellemzői a diagnózis idején.

Anamnesztikus adatok, fókuszálva a kísérő cardiovascularis rizikótényezőkre, a diagnózist megelőző thromboticus eseményekre. Célzott családi anamnézis (thrombembolia, hematológiai malignitás).

Rizikóbesorolás a Landolfi-kritériumok szerint [8].

A thrombemboliás (artériás és vénás) történések felmérése a körlefolysis során. Az esemény idején észlelt vérképparaméterek és alkalmazott kezelés. Thrombophiliaszűrés eredménye, ha volt.

Vérzéses epizód előfordulása.

Betegségprogresszió (szekunder MF, AML).

Szokatlan körlefolysis, társulás, ritka szövődmény, speciális probléma (narratív rész).

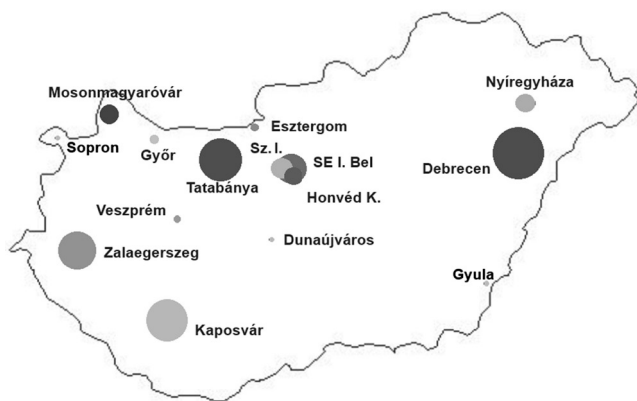
Beteg követésére szolgáló adatlap.

Myelofibrosisspecifikus kiegészítő adatlap (mutációs státusz, primer/szekunder MF, IPSS, kezelés, transzfúziós igény, allogén transzplantáció).

elemzés alapján, ha a hiányzó adat nem játszott szerepet valamely fontos paraméter alapstatisztikájának kiszámításában. A komplementer adatokon (például férfi/nő) alapuló elemzések tovább csökkentették a felhasználható rekordok számát. Mindez a folyamat szoros összefüggésben van az 1. ábrán vázolt adatmodell-karbantartással is.

Adatközlést 15 hematológiai ellátóhelyről kaptunk, a bevitt adatok (betegszám) mennyiségét is tükröző országos „regiszteraktivitást” a 2. ábra mutatja be.

Részletesebb elemzés nélkül a betegek általános jellemzőit a 4. táblázatban foglaltuk össze, bővebb adatközlés és azok elemzése külön publikáció formájában kerül ismertetésre. Az átlagéletkor/nemi megoszlás megfelel az irodalmi adatoknak. A JAK2V617F-mutáció gyakorisága PV-ben a várhatótól elmarad, míg ET, MF



2. ábra | A Philadelphia-negatív myeloproliferatív neoplasiák online regiszterének adatgyűjtésében részt vevő centrumok topográfiai megjelenítése. A körök mérete arányos a bevitt rekordok számával

4. táblázat | A Philadelphia-negatív myeloproliferatív neoplasia regiszterben rögzített betegek adatai

Jellemzők	Összes beteg	PV-betegek	ET-betegek	MF-betegek
Betegek száma	858	426	350	82
Átlagéletkor (határértékek, év)	60,2 18/92	60,5 18/87	59,8 25/92	60,4 26/90
Férfi/nő	393/465	244/182	112/238	35/47
Átlagos követési idő (év), minimum/ maximum	6,5 <1/26	7 <1/25	6 <1/24	6 <1/26
JAK2 ⁺ -betegek száma (arány, %)	611 71%	341 80%	225 64%	45 55%

PV = polycythaemia vera; ET = essentialis thrombocythaemia; MF = myelofibrosis; JAK2⁺ = JAK2V617F-mutációt hordozó beteg.

tekintetében megfelel az irodalmi adatoknak [11]. Mindezt azzal magyarázzuk, hogy a JAK2V617F-mutáció 2005-ös leírása [12], illetve a vizsgálat rutinszerű hazai bevezetése előtt diagnosztizált betegeknél nem minden esetben történt meg a diagnózist megerősítő vizsgálat elvégzése. A JAK2V617F-negatív PV-betegeknél szükséges a diagnózis felülvizsgálata [11, 13].

Megbeszélés

Az egészségügyi regiszterek olyan adatbázisok, amelyek pontosan meghatározott kritériumok alapján egészségügyi és demográfiai adatokat gyűjtenek tudományos, népegészségügyi és/vagy finanszírozási célból. Ennek az általunk kialakított regiszter is megfelel, elsődleges célunk a tudományos adatgyűjtés, illetve a hazai ellátási gyakorlat valós feltérképezése volt. Ugyanakkor eddig csupán a hazai ellátóhelyek körülbelül egyharmada csatlakozott a regiszterhez, amely a kívánatostól még elmarad. Az összehangolt adatgyűjtés valójában nemzetközi szinten is nagy variabilitást mutat, megfogalmazható, hogy a fejlettebb országokban a regiszterek működésének nagyobb hagyománya van. Az Egyesült Államokban a pontos adatgyűjtésnek mind szakmai, mind finanszírozási szempontból kiemelt fontossága van, az egészségügyi adatok elektronikus úton, a világhálón keresztül történő gyűjtése, követése és kezelése is egyre nagyobb mértékben terjed. Az Európai Unió országaiban működnek nemzeti (például a Riks-Stroke regiszter Svédországban) és közös európai (például egyes ritka betegségekre vonatkozó) regiszterek is. Jelenleg 50-féle közös európai regiszter van a Disease Registries in Europe nyilvántartása szerint [14]. Németországban 86, Magyarországon 3, Csehországban 4 regisztert vezetnek, Finnországban, Svédországban a daganatos betegségek regisztere hatékonyan működik, kötelező [3]. Magyarországon eddig a szakmai regiszterek térnyerése volt jel-

lemző [15]. Az adatgyűjtés történhet egy-egy kutatási témához kapcsolódva, lokálisan (például: egy adott intézetben vagy egy megyében gyűjtenek szakmaspecifikus adatokat), de országosan is. Országos adatgyűjtések esetén az adatok kezelése valamelyik egyetemi vagy országos intézethez kötődhet (például: Infarktus Regiszter vagy Nemzeti Rákregiszter), de civil szervezeteknél, illetve a Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézetnél is előfordul adatgyűjtés, ahogy a szakmai kollégiumok tagozatai is gyűjthetnek adatokat regiszterekbe (Csípőprotézis Regiszter). Az MHTT Hodgkin-lymphoma Albizottsága 2000 és 2002 között hazánkban kezelt betegek adatait gyűjtötte össze, amelyet 2004-ben publikáltak [16].

A MPN-munkacsoport által létrehozott regiszter online módszerrel felhasználóbarát rendszerként jött létre. Tapasztalható volt a regiszter iránti nagy érdeklődés, ezt tükrözi az is, hogy közel 1000 beteg adatát rögzítettük eddig. Eredményeinket szakmai rendezvényeinken (MHTT XXIV. és XXV. Kongresszusa 2013, 2015) ismertettük, amely az adatszolgáltató centrumok számára folyamatos bővülését eredményezte, ez is bebizonyítja az MHTT-elnökség döntésének helyességét a munkacsoport megalapításáról. Folyamatos rendszerfejlesztés, adatbázis-bővülés eredményeként részben demográfiai adatokról, részben a magyarországi kezelési szokásokról kaptunk reális képet, egyszerű példaként említve, hogy a JAK2V617F-mutációra negatív PV-betegek aránya a regiszterben a várhatónál nagyobb, így felhívhatjuk arra a figyelmet, hogy egyrészt feltételezett PV esetében szükségszerű a mutációanalízis (WHO 2008 klasszifikáció – diagnosztikus kritériumok egyike), másrészt a JAK2V617F-mutációt nem hordozó, de korábban PV-nek véleményezett esetekben a diagnózis újraértékelése szükséges.

Természetesen az adatok mélyebb elemzése szükséges, jelenleg ezt végezzük. Ezeket a tapasztalatokat, valamint a nemzetközi és hazai tanulmányok, publikációk adatait felhasználva további programfejlesztésre törekszünk.

Következtetések

A betegségregiszterek kialakítása és működtetése a korszerű betegellátás és egészségpolitika alapját képezik. Az általunk kialakított online felület könnyen kezelhető, felhasználóbarát, ugyanakkor sokrétű információval szolgál epidemiológiai és tudományos szempontból egyaránt. Híven tükrözi a valós hazai ellátási gyakorlatot is, amely segít kijelölni a legsürgetőbb fejlődési/fejlesztési pontokat. Az online felület az adatfeldolgozás szempontjából is könnyen kezelhető, amely a tudományos feldolgozást nagyban segíti. Ugyanakkor folyamatos fejlesztésre figyelni kell, ahogyan az eddig is történt. Az adatszolgáltatást végző kollégák/centrumok száma örvendetesen bővült, de még több centrumot várunk. Az együttműködésünk a retrospektív elemzéseken túl alapja lehet szá-

mos prospektív vizsgálatnak is, és lehetőséget nyújthat ahhoz, hogy csatlakozzunk nemzetközi munkacsoportokhoz.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: D. P., I. Á., D. J., U. M., S. Zs., E. M.: A regiszter tartalmi struktúrájának kialakítása, annak frissítése. H. L.: Az elektronikus felület kialakítása. H. L., D. P., E. M.: Statisztikai számítások. D. P., I. Á., S. Zs., E. M., D. J.: A kézirat elkészítése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki az adatbeviteli centrumoknak, valamint azok vezetőinek: *Dr. Kiss Miklós* (Budapest), *Dr. Raposa Tibor* (Budapest), *Dr. Palaczkó Aranka* (Dunaújváros), *Dr. Hamvas József* (Esztergom), *Dr. Gasztonyi Zoltán* (Győr), *Dr. Jakucs János* (Gyula), *Dr. Bodnár Mária* (Mosonmagyaróvár), *Dr. Szerafin László* (Nyíregyháza), *Dr. Iványi János* (Szombathely), *Dr. Altay Elvira* (Veszprém).

Irodalom

- [1] *Swerdlow, S. H., Campo, E., Harris, N. L., et al.*: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Fourth Edition. IARC Press, Lyon, France, 2008.
- [2] *Klampfl, T., Gisslinger, H., Harutyunyan, A. S., et al.*: Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 369(25), 2379–2390.
- [3] *Moulard, O., Mehta, J., Fryczek, J., et al.*: Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur. J. Hematol.*, 2014, 92(4), 289–297.
- [4] *Titmarsh, G. J., Duncombe, A. S., McMullin, M. F., et al.*: How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta analysis. *Am. J. Hematol.*, 2014, 89(6), 581–587.
- [5] *Tefferi, A., Guglielmelli, P., Larson, D. R., et al.*: Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis. *Blood*, 2014, 124(16), 2507–2513.
- [6] *Dombi, P.*: Myeloproliferative neoplasias – Analysis of VAEB regional data. [Myeloproliferatív neoplasiák – VAEB régiós adatfeldolgozás.] *Magy. Belorv. Arch.*, 2012, 65(6), 355. [Hungarian]
- [7] *Harrison, C. N., Robinson, S. E.*: Myeloproliferative disorders in pregnancy. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 2011, 25(2), 261–275.
- [8] *Landolfi, R., Genmaro, L.*: Prevention of thrombosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Haematologica*, 2008, 93(3), 331–335.
- [9] *Masszi, T.*: Novel approaches in the diagnosis and treatment of chronic myeloproliferative illnesses. [Újdonságok a krónikus myeloproliferatív betegségek diagnosztikájában és kezelésében.] *Magy. Belorv. Arch.*, 2014, 67(5), 354–357. [Hungarian]
- [10] *Demeter, J., Nagy, Zs.*: Principles of advanced diagnosis and treatment of chronic myeloproliferative neoplasias. [A krónikus myeloproliferatív neopláziák korszerű diagnosztikája és kezelésének irányelvei.] *Magy. Orvos*, 2013, 21(5), 30–34. [Hungarian]
- [11] *Krähling, T., Balassa, K., Meggyesi, N., et al.*: Complex molecular genetic diagnostic algorithm in the diagnosis of myeloproliferative neoplasms. [Komplex molekuláris genetikai vizsgálati algo-

- ritmus myeloproliferatív neoplasiák diagnosztikájában.] Orv. Hetil., 2014, 155(52), 2074–2081. [Hungarian]
- [12] Kralovics, R., Passamonti, F., Buser, A. S., et al.: A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. N. Engl. J. Med., 2005, 352(17), 1779–1790.
- [13] Demeter, J., Fodor, A., Balassa, K., et al.: Familial myeloproliferative disorders from the eye of the physician. [A familiáris myeloproliferatív betegségek a belgyógyász szemével.] Magy. Belorv. Arch., 2009, 62(3), 163–169. [Hungarian]
- [14] Rare disease registries in Europe. <http://www.orpha.net/orphacom/docs/GB/Registries.pdf>
- [15] Fővényi, J.: Hungarian National Diabetes Program. [Magyar Nemzeti Diabétesz Program.] Diab. Hung., 1995, 3, 145–168. [Hungarian]
- [16] Illés, Á., Keresztes, K., Miltényi, Zs., et al.: Epidemiology and treatment data of the Hodgkin's disease in Hungary – a report from the Hodgkin's disease working group. [A Hodgkin-kór hazai epidemiológiai és kezelési adatai – A Hodgkin-kór Munkacsoport beszámolója.] Hematol. Transzfuziol., 2004, 37(3), 155–165. [Hungarian]

(Simon Zsófia dr.,
Debrecen, Nagyerdei krt. 98., 4032
e-mail: zsocogo@gmail.com)

FELHÍVÁS folyóirat-referátumok beküldésére

A Semmelweis Egyetem Továbbképző Központjának döntése értelmében
2016. január 1-jétől folyamatosan orvos-továbbképzési pontokat kaphatnak a nemzetközi,
impaktfaktoros folyóiratokban megjelent közlemények rövid összefoglalásának, referátumának beküldői.

Az Orvosi Hetilap hasábjain megjelenő és közlésre elfogadott referátum után 1 pont, **félévente maximum 12 továbbképzési pont gyűjthető**, amelyet félévente összesítve továbbítunk a továbbképzési központok felé.

Távoktatással szerzett pontokból évente legfeljebb 20 pont számítható be.

Aki továbbképzési pontot kíván gyűjteni, a referátum beküldésekor adja meg pecsétszámát.

Várjuk lelkes, továbbképzési pontokat gyűjteni kívánó referálóink jelentkezését!

A referátum fejlécében az alábbi adatokat kérjük megadni:

A cikk címe magyarul, zárójelben az angol cím

A szerző(k) neve (vezetéknév, a keresztnévet jelölő betű(k) – 3 szerzőig, háromnál több szerző esetén et al.),
a levelező szerző neve, munkahelye és e-mail címe)

A folyóirat neve – a szokásos nemzetközi rövidítés szerint (PubMed), **évszám, kötetszám, füzetszám, a cikk kezdő és utolsó oldalszáma**

A referátumot elektronikus úton (Editorial Manager vagy e-mail: edit.budai@akademiai.hu) kérjük elküldeni.