

Újdonságok, aktualitások a polycythaemia vera diagnosztikájában és kezelésében

Marton Imelda dr.^{1, 2} ■ Simon Zsófia dr.³ ■ Borbényi Zita dr.¹

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,

¹II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Haematológiai Osztály, ²Transzfuziológiai Tanszék, Szeged

³Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Hematológiai Tanszék, Debrecen

A polycythaemia vera a Philadelphia-negatív krónikus myeloid neoplasziák közé tartozó ritka neoplasia, amelyre az emelkedett vörösvérsejttömeg okozta hiperviskozitás a jellemző. A morbiditás és mortalitás fő oka az artériás és vénás thromboticus események előfordulása, de emellett a betegek életminőségét rontó vasomotoros tünetek (erythromelalgia, pruritus) és betegségasszociált tünetek (gyengeség, fáradékonyság, koncentrációzavar, korai teltségérzés, inaktivitás, éjszakai izzadás, viszketés, hasi diszkomfort, csontfájdalom, fogyás, láz) is jelen vannak. A polycythaemia vera összefoglalása azért időszerű, mert a myeloid betegségek 2016-os WHO-osztályozása változást hozott a diagnosztikus kritériumokban, valamint a betegség kezelésében egy új másodvonalbeli terápiás lehetőség jelent meg – a JAK1/JAK2 gátló ruxolitinib –, amely áttörést jelent a hidroxüurea rezisztens/intoleráns betegek kezelésében. Orv. Hetil., 2016, 157(44), 1743–1751.

Kulcsszavak: Philadelphia-negatív myeloproliferatív betegség, polycythaemia vera, WHO 2016, JAK1/JAK2 gátló ruxolitinib

Diagnosis and treatment of polycythaemia vera: state of the art

Polycythaemia vera (PV), a condition characterized by blood hyperviscosity due to the expansion of the erythrocyte mass is the most common entity among all Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. Arterial and venous thrombotic events are leading determinants of morbidity and mortality but impairment of quality of life due to vasomotor symptoms (erythromelalgia, pruritus) and disease-associated symptoms (tiredness, fatigue, pruritus, night sweats, vision problems, headache, concentration loss, abdominal discomfort, early satiety, fever, weight loss) are also present. The review of polycythaemia vera is actual as the updated WHO 2016 classification of myeloid neoplasms has changed the diagnostic criteria and a new second-line treatment option – JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib – has been approved for patients who had an inadequate response to or are intolerant of hydroxyurea, which represents a breakthrough in the treatment of this patient population.

Keywords: Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms, polycythaemia vera, WHO 2016 classification, JAK1/JAK2 inhibitor, ruxolitinib

Marton, I., Simon, Zs., Borbényi, Z. [Diagnosis and treatment of polycythaemia vera: state of the art]. Orv. Hetil., 2016, 157(44), 1743–1751.

(Beérkezett: 2016. július 29.; elfogadva: 2016. szeptember 19.)

Rövidítések

allo-HSCT = allogén haematopoieticus őssejt-transzplantáció;
CML = krónikus myeloid leukaemia; CVR = cardiovascularis
rizikófaktor; EPO = eritropoetin; HU = hidroxüurea; IFN =

interferon; JAK = Janus-kináz; JAK2 V617F mutáció = valin-fenilalanin cserét eredményező pontmutáció a JAK2 gén 617 pozíciójában; LMWH = low molecular weight heparin; MPN = myeloproliferatív neoplasziák; MUD = matched unrelated do-

nor; Ph+ = Philadelphia kromoszóma pozitív; PMF = primer myelofibrosis; PV = polycythaemia vera; STAT = signal transducer and activator of transcription; WHO = World Health Organization

A krónikus myeloproliferatív neoplasiák a haematopoeticus őssejt klonális daganatos megbetegedéseinek heterogén csoportja. Az úgynevezett „klasszikus” myeloproliferatív neoplasiák közé a krónikus myeloid leukaemia (CML), a polycythaemia vera (PV), az essentialis thrombocythaemia (ET) és myelofibrosis (MF) tartozik. A PV leginkább erythrocytosis-sal jellemezhető, de mindhárom normális morfológiájú sejtvonal – vörösvérsejt, fehérvérsejt, thrombocyta – túlermelődése miatt leukocytosis és thrombocytosis is jelen van. A betegségre jellemző az artériás vagy vénás thromboticus események előfordulása, splenomegalia, vasomotoros zavarok, valamint az életminőséget rontó betegségasszociált tünetek (gyengeség, fáradékonyság, koncentrációzavar, korai teltségérzés, inaktivitás, éjszakai izzadás, viszketés, hasi diszkomfort, csontfájdalom, fogyás, láz) jelenléte.

A Ph-negatív myeloproliferatív neoplasiák közül a leggyakoribb entitás a PV, amely vascularis szövődésmenyei miatt nagy jelentőséggel bír. A thromboticus események PV-ben a morbiditás és mortalitás fő meghatározói. Artériás események (például myocardialis infarctus, ischaemiás stroke, tranzienis ischaemiás attack) és vénás események (vénás thrombosis, pulmonalis embolia, sinusthrombosis, splanchnicus területi – v. portae, v. lienalis – thrombosis) előfordulhatnak, de az artériás események gyakoribbak.

A PV-betegeknél a teljes túlélés mediánja 14 év, a 60 év alatti betegeknél pedig 24 év, amely elmarad a korban, nemben illesztett egészséges átlagpopulációtól [1]. A betegség természetes lefolyása során előfordulhat myelofibrosisba/akut leukaemiába történő transzformáció, amelynek rizikója 10 éves betegségfennállás esetén 3%, illetve 10% [2]. Az akut leukaemiás transzformáció rátája 20 évnél 10% alatti [3].

Mivel a myeloid betegségek 2016-os WHO-osztályozása a korábbi diagnosztikus kritériumokat megváltoztatta (1. táblázat) [4] és a közelmúltban új terápiás lehetőség – a JAK1/2 inhibitor ruxolitinib – vált elérhetővé a betegség kezelésében, időszerű a polycythaemia vera klinikai jellemzőinek, diagnosztikai és kezelési lehetőségeinek összefoglalása.

Epidemiológia

Pontos epidemiológiai adatokkal nem rendelkezünk, a Ph-negatív myeloproliferatív neoplasiák éves incidenciáját világszerte 0,44–5,87/100 000 lakosra becsülik. A széles range magyarázata lehet egyrészt a földrajzi megoszlás különbségei (alacsonyabb ráta Japánban, Izraelben), másrészt a különböző időben végzett tanulmányokban eltérő diagnosztikus kritériumok alkalmazása.

1. táblázat | A PV diagnosztikus kritériumai a WHO 2016 klasszifikáció szerint [4]

Major kritériumok	Minor kritérium
1. Hemoglobin >16,5 g/dl (férfi) >16 g/dl (nő) vagy hematokrit 49% (férfi), 48% (nő) vagy megnövekedett vvt.-massza*	Alacsony szérumszint EPO-szint
2. Csontvelő-biopszia során hipercelluláris csontvelő, kifejezett, erythroid granulocyt-, megakaryocyt-proliferáció (panmyelosis)**	
3. <i>JAK2 V617F</i> mutáció (vagy <i>JAK2</i> exon 12 mutáció)	

* >25% az átlag felett.

** A 2. kritériumtól (csontvelő-biopszia) eltekinthetünk, amennyiben a hemoglobintarték tartósan >18,5 g/dl férfiakban (hematokrit 55,5%) vagy >16,5 g/dl nőkben (hematokrit 49,5%), és ha a 3. major kritérium, valamint a minor kritérium jelen van.

PV diagnózisához mindhárom major kritérium együttes jelenléte szükséges, vagy az 1+2. major kritérium és a minor kritérium jelenléte.

A PV európai becsült incidenciája 0,4–2,8/100 000/év. A medián életkor a diagnózis idején 61 (18–95) év, de bármely életkorban előfordulhat [5–7]. Az incidencia valamivel magasabb férfiakban, mint nőkben (2,8 versus 1,3 eset/100 000/év), és legmagasabb 70–79 év közötti férfiakban (24 eset/100 000/év) [8].

Pontos hazai epidemiológiai adatok még nem állnak rendelkezésre, bár a Magyar Hematológiai és Transzfúziológiai Társaság Philadelphia-negatív krónikus myeloproliferatív neoplasiák munkacsoportjának kezdeményezésére jelenleg is zajlik a myeloproliferatív betegségek, közte a polycythaemia verás betegek epidemiológiai adatainak összegyűjtése [9].

Etiológia, patogenezis

Pontos etiológiája nem ismert, patogenezisében a JAK/STAT jelátviteli rendszernek van kulcsszerepe, amely a vörösvértest képzése kapcsán az eritropoetinreceptor liganddal történő kapcsolódásakor aktiválódik [10]. A 2-es típusú Janus-kináz (JAK2) egy citoplazmatikus tirozinkináz, génje a 9-es kromoszóma hosszú karján (9 p) található. PV-ben a JAK2 gén mutációja (*JAK2 V617F* szomatikus aktiváló mutáció) receptor-ligand kötés nélküli folyamatos receptoraktivációt eredményez, amely fokozott erythropoesist indukál. A JAK2–STAT5 útvonal aktiválódása a myeloid sejtek proliferációjában és túlélésében döntő szerepet játszik. A PV-betegek döntő többsége (96%) a 14-es exon *JAK2 V617F* mutációjával rendelkezik, míg a fennmaradó néhány eset (~3%) a *JAK2* exon 12 mutációt hordozza [11].

A thromboticus események patomechanizmusa PV-ben rendkívül összetett, jelenleg még nem teljesen tisztázott. A feltételezett fő mechanizmusok: egyrészt a vörösvérsejtek, fehérvérsejtek és trombocyták prothromboticus fenotípusa, másrészt a myeloproliferatív klón sejtjei által szekretált citokinekre adott inflammatorikus válasz, valamint az emelkedett vörösvérsejttömeg miatti hiperviszkozitás, amely a nagy erekben (magas nyíróerő) a trombocyták aktiválódásához vezet, a kisebb erekben (alacsony nyíróerő) pedig vörösvérsejt-aggregátumok kialakulását eredményezi [12]. A neutrophil granulocyták számos útvonalon keresztül prothromboticus irányban befolyásolják a haemostasist. A belőlük felszabaduló proteolitikus enzimek és szabad gyökök az endothel- és a koagulációs faktorok károsodásához és trombocytaktiválódáshoz vezetnek, az aktivált trombocyták pedig P-szelektin és szövetifaktor-expressziója, illetve mikropartikulumok kibocsátása révén válnak prokoaguláns jellegűvé. A neutrophil granulocyták fokozott CD11b-expressziója pedig a granulocyták endothelhez, trombocytához és véralvadási fehérjékhez történő adhézióját erősíti. De nemcsak a granulocyták, trombocyták prothromboticusak ebben a betegségben, hanem a vörösvérsejtek is, hiszen biokémiai változások történnek a vörösvérsejtek membránjában, amely vörösvérsejt-aggregátumok képződéséhez, az pedig gyorsabb trombocytá-endothel és granulocytá-endothel interakcióhoz vezet.

Mindezek alapján a betegség tartósan fennálló szerzett thrombophiliás állapotot okoz.

PV-ben a morbiditás, mortalitás fő meghatározói a thromboticus események, ezért a kezelés célja elsősorban ezen események megelőzése, a thrombosisrizikó csökkentése.

Tünettan

A betegek egy része tünetmentes a diagnózis idején. Thromboticus/vérzéses események és betegségasszociált – citokin, hiperviszkozitás, splenomegalia okozta – tünetek a jellemzőek.

Gyakran előfordul (34–39%), hogy artériás vagy vénás thromboticus esemény kapcsán kerül felfedezésre a betegség, de vascularis esemény később is jelentkezhet a követési idő alatt (8–19%) [13]. A thromboticus események lehetnek artériás thromboticus események, mint például myocardialis infarctus, cerebrovascularis események (stroke, TIA) vagy vénás thrombosisok, mint mélyvénás thrombosis, pulmonalis embolia, splanchnicus területi véna thrombosisa, sinus venosus thrombosis. Budd–Chiari-szindróma (BCs) háttérben 30–50%-ban, v. portae thrombosis (PVT) háttérben pedig 15–30%-ban húzódik meg myeloproliferatív betegség. PV és MF előfordulása a BCs-háttérben gyakoribb, míg az ET előfordulási gyakoriságában nem találtak különbséget a

két splanchnicus területi thrombosis között [14]. A thromboticus eseményekhez képest ritkább (1,7–4%) a vérzés előfordulása, amely leginkább szerzett Willebrand-betegség jelenlétével magyarázható és az extrém magas trombocytaszámmal (>1000 G/l) járó esetek szövődménye lehet.

Betegséggel kapcsolatos tünetként akvagen pruritus (tusolást követően jelentkező bőrvizketés); erythromelalgia (égő fájdalom a láb és a kéz ujjában, amelyet a bőr kipirulása, cyanosis vagy az ujjak elfehéredése kísér); vérzés (gastrointestinalis vagy genitális), gyengeség, fáradékonyság, éjszakai izzadás, vizketés, fogyás, láz, látási zavarok, fejfájás, koncentrációzavar, hasi diszkomfort (korai teltségérzés) fordulhat elő.

Diagnosztikai eljárások

Az emelkedett hemoglobinszint háttérben elsődleges polycythaemia (PV), másodlagos polycythaemia vagy relatív erythrocytosis állhat. A másodlagos polycythaemia sokkal gyakoribb, mint az elsődleges, így első lépésben ezen okok kizárása szükséges. A kivizsgálás során elvégzett szérumeritropoetin- (EPO-) szint vizsgálata egyértelműen elkülöníti a szerzett szekunder polycythaemia formákat (2. táblázat) [3]. A relatív erythrocytosisok pedig az anamnézis alapján kiszűrhetők (3. táblázat) [16]. A szekunder okok kizárását követően a WHO 2016 diagnosztikus kritériumai alapján állítható fel a PV diagnózisa (1. táblázat) [4]. A korábbi, 2008-as diagnosztikus feltételekhez képest az alábbi változások történtek: a hemoglobin-küszöbérték csökkent (férfiaknál 18,5 g/dl helyett 16,5 g/dl lett, nők esetében pedig 16,5 g/dl helyett 16,0 g/dl); major diagnosztikus kritérium lett a csontvelővizsgálat során észlelt három sejtvonala kiterjedő proliferáció, panmyelosis; és az *in vitro* endogen erythroid kolóniaképzés kikerült a kritériumok közül.

Anamnézis

A rutinszerű belgyógyászati anamnézis kötelező, és különösen fontos a korábbi thromboticus események dokumentálása, a cardiovascularis rizikófaktorok feltárása (hypertonia, diabetes mellitus, hyperlipidaemia, dohányzás, obesitas), társbetegségek miatt szedett gyógyszerek (például egyéb okból indított antithromboticus vagy antikoaguláns terápia) ismerete, illetve a szekunder polyglobuliát okozó állapotokra utaló célzott kérdések megválaszolása.

A betegségasszociált tünetek (gyengeség, koncentrációzavar, korai teltségérzés, inaktivitás, éjszakai izzadás, bőrvizketés, hasi diszkomfort, csontfájdalom, fogyás, láz) súlyosságának felmérésére PV-ben is használható a Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF) kérdőív.

2. táblázat | Szekunder polycythaemia okai [3]

Szerzett (magas szérumszint)	1. Hypoxiaezérelt EPO-emelkedés: – szív-, tüdőbetegségek (jobb-bal sónttel járó szívbetegségek) – magaslaton élők – dohányzás/CO-mérgezés – alvási apnoe/hipoventiláció – arteria renalis stenosis	
	2. Oxigénfüggetlen EPO-emelkedés: – gyógyszerek (androgének, eritropoetindopping) – vesetranszplantáció utáni állapot – malignus tumorok (például EPO-termelő vese-, májdaganat) – egyéb tumorok	
Veleszületett (szérumszint normális vagy emelkedett)	1. nagy oxigénaffinitású haemoglobinopathia 2. 2,3-difoszfogliceráz-deficientia 3. VHL-mutáció (EPO emelkedett) 4. PHD2/HIF2- α mutációk (EPO normális vagy emelkedett)	

3. táblázat | Relatív erythrocytosisok okai [16]

Hányás
Hasmenés
Diuretikumok
Izzadás
Polyuria
Hypodipsia
Hypoalbuminaemia
Capillary leak szindróma
Égés
Peritonitis
Etanolabusus

Fizikális vizsgálat

A részletes belgyógyászati fizikális vizsgálat során feltűnő lehet a plethorás arc, conjunctivalis bevezés. Különös figyelmet érdemel a hepatosplenomegalia mértékének dokumentálása. Korábbi splanchnicus területi thrombosis esetén a portalis hypertonia jeleit keressük. A szekunder polyglobuliák kizárása céljából különösen lényeges a szív és tüdő vizsgálata.

Laboratóriumi vizsgálatok

Teljes vérkép, kvalitatív vérkép vizsgálata minden betegnél kötelező. Mivel minor diagnosztikus kritérium, szé-

rum-EPO-szint-meghatározás elvégzése szükséges. (Magas hemoglobinszint – 18,5 g/dl [férfi], illetve 16,5 g/dl [nő] – és *JAK2 V617F* mutáció jelenléte esetén az alacsony EPO-eredmény a csontvelővizsgálatot kiválthatja.)

PV-re jellemző leletek:

- emelkedett hemoglobin >16,5 g/dl (férfi), >16 g/dl (nő), vagy hematokrit 49% (férfi), illetve 48% (nő);
- emelkedett vörösvértestszám;
- leukocytosis (neutrophil);
- thrombocytosis;
- kvalitatív vérképben normális sejtmorfológia;
- emelkedett vérvizkozitás;
- alacsony szérumeritropoetin-szint (emelkedett EPO-szint található a szekunder polycythaemia formákban, mint például hypoxiás állapotokban és EPO-termelő daganatok esetén).

Molekuláris vizsgálat

Perifériás vérből vizsgáljuk a driver *JAK2 V617F* mutációt, amely a PV-betegek közel 100%-ában pozitív: 96%-ban *JAK2 V617F*, ~3%-ban *JAK2* exon 12 mutáció áll fenn (PCR vagy szekvenálás). Myeloproliferatív neoplasma gyanúja esetén a három jelenleg ismert driver mutáció vizsgálata az alábbi sorrendben szükséges: először a *JAK2 V617F* mutáció, negativitás esetén a *CALR*-mutáció, annak negativitása esetén az *MPL*-mutáció vizsgálata következik [15].

A molekuláris vizsgálat alapján a pontos WHO-besorolás még nem végezhető el, de a klonalitás egyértelműen igazolható és a reaktív okok kizárhatók. PV gyanúja esetén első vizsgálandó mutáció a *JAK2 V617F* (a betegek 96%-a pozitív). A negatív esetekben PV gyanújakor javasolt a *JAK2* exon 12 mutáció vizsgálata (a betegek 3%-a).

Képkalkotó diagnosztika

Hasi ultrahangvizsgálat elvégzése javasolt a máj és lép pontos nagyságának megállapítására, illetve a leggyakoribb EPO-termelő tumorok kizárására (vese, máj). Céltzott képkalkotó vizsgálat szükséges artériás, vénás thromboemboliás esemény gyanújakor.

Csontvelővizsgálat

A WHO új, 2016. évi diagnosztikus kritériumrendszerében major diagnosztikus kritérium lett a csontvelővizsgálat, így minden új PV-gyanús betegnél kötelező, kivéve azokat az eseteket, amikor a hemoglobintarték tartósan >18,5 g/dl férfiakban (hematokrit 55,5%) vagy >16,5 g/dl nőkben (hematokrit 49,5%), és ha a 3. major kritérium (*JAK2 V617F* mutáció), valamint a minor kritérium (alacsony szérumszint-EPO-szint) jelen van. A követés során csontvelővizsgálatra akkor lehet szükség, ha a be-

tegség megváltozik: például phlebotomiaigény tartósan csökken, a citoreduktív kezelés elhagyása ellenére is anaemia jelentkezik, leukoerythroblastos vérképpel. Ilyenkor a post-PV-myelofibrosis igazolása érdekében végzendő el a csontvelő-biopszia.

Differenciáldiagnosztika

Polycythaemia vera diagnosztikája során a nagyon gyakori szekunder polycythaemia (hemoglobinkoncentráció emelkedése) és a relatív erythrocytosis (plazmavolumen csökkenése miatti relatív hemoglobinemelkedés) való elkülönítés elengedhetetlen (2. táblázat és 3. táblázat) [3, 16]. Erythrocytosis/polyglobulia az az állapot, amikor a hemoglobinkoncentráció az adott beteg életkorának és nemének megfelelő normáltartomány felső határát meghaladja. Ennek a PV-n kívül is számos oka lehet, többnyire a plazma térfogatcsökkenésével járó állapotok.

Prognózis

PV-betegekben a teljes túlélés mediánja 14 év, amely elmarad a korban, nemből illesztett egészséges átlagpopulációtól [1]. Amennyiben a betegség 60 éves kor előtt kezdődik, a túlélés 24 év is lehet.

A betegség természetes lefolyása során előfordulhat myelofibrosisba vagy akut leukaemiába történő transzformáció, amelynek rizikója 10 éves betegségfennállás esetén 3%, illetve 10%, 20 évnél az akut leukaemiás transzformáció rátája 10% alatti [2, 3].

A túlélés szempontjából kedvezőtlen tényezőnek találják az életkort (>61 év), leukocytosist (>15 G/l), karyotípuseltérést, vénás thrombosit, e tényezők közül az

előrehaladott életkor, leukocytosis és a karyotípuseltérés a leukaemiás transzformáció szempontjából is kedvezőtlen [7]. Szinte ugyanezeket a tényezőket validálta egy másik tanulmány 327 betegen [17], amely szerint a túlélés kedvezőtlen faktora: 70 év, fvs. >13 G/l és thromboticus esemény a diagnózis idején. Ebben a tanulmányban a 10 éves túlélés azoknál, akik egy rizikófaktorral sem rendelkeznek, 84%; egy rizikófaktor esetén 59%; 2 vagy 3 rizikófaktor esetén pedig csak 26%-nak adódott. (A magas fehérvérsejtszám és a thrombosis, illetve a *JAK2 V617F* mutáció és a thrombosis összefüggéseit számos kutatócsoport vizsgálta, de az eredmények ellentmondóak.)

Kezelés

A beteg thromboticus és vérzéses rizikója alapján egyénre szabott, rizikóadaptált kezelés választandó. A jelenlegi elsődleges kezelési cél a thrombohaemorrhagiás események megelőzése a vérzéses rizikó emelése nélkül, másodsorban pedig a microvascularis tünetek, illetve betegségasszociált tünetek enyhítése. A kezelési döntések alapja ezért jelenleg a thromboticus rizikóbesorolás (és nem a túlélés vagy a leukaemia/fibroticus transzformáció rizikóbecslésén alapul), amely két tényezőt, az életkort és a korábbi thromboticus eseményt veszi figyelembe (1. ábra, 4. táblázat) [6].

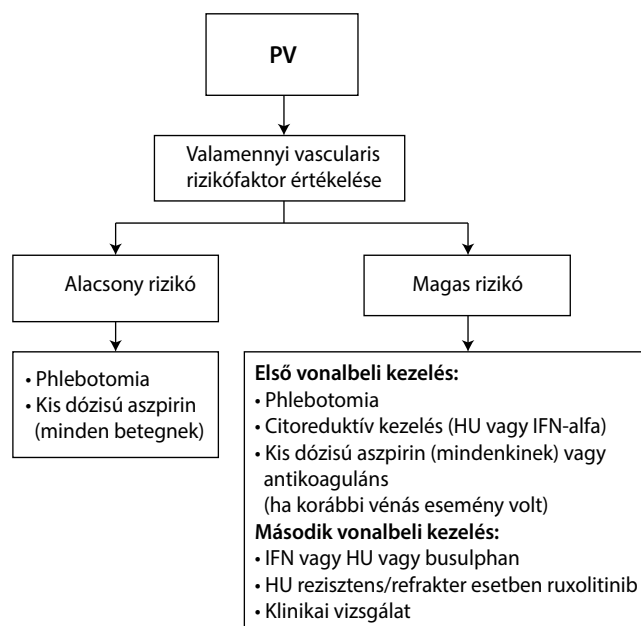
A PV első vonalbeli kezelésének alapelvei és az ezeket támogató evidenciák

- *Kis dózisu aszpirin* alkalmazása minden betegnél kötelező, amennyiben nem áll fenn kontraindikáció (ECLAP study) – IA evidenciaszint [17, 18].
- *Citoreduktív kezelés* a magas rizikójú csoportban hidroxüreával – IIA evidenciaszint [19] vagy IFN-nel (de IFN nem törzskönyveztetett PV-ben).
- *Phlebotomia*, amelynek célja a 45% alatti hematokritszint elérése, ha szükséges, akár a citoreduktív kezelés mellett is folytatandó (CYTO PV study) – IA eviden-

4. táblázat | Rizikóadaptált első vonalbeli kezelés PV-ben, az ESMO 2015 guideline alapján [6]

Alacsony rizikó	Magas rizikó
Életkor < 60 év és nincs thromboticus előzmény	Életkor > 60 év és/vagy thromboticus előzmény
<ul style="list-style-type: none"> • Phlebotomia és • CV-rizikófaktorok korrekciója és • Kis dózisu aszpirin 	<ul style="list-style-type: none"> • Citoreduktív kezelés (hidroxürea) és • CV-rizikófaktorok korrekciója és • Kis dózisu aszpirin¹ és • Phlebotomia, ha szükséges

¹Orális antikoaguláns az aszpirin helyett, amennyiben vénás thromboticus esemény történt.
CV = cardiovascularis.



1. ábra | A PV kezelési algoritmus az ESMO 2015 irányelv alapján [6]

cia [20–22]. Az ajánlott hematokritszint sokáig vita tárgya volt [23], de jelenleg már egyértelmű, hogy a hematokrit-célértéket 45% alatt kell tartani PV-ben, mivel a cardiovascularis halálozás vagy major thrombosis négyszer gyakoribb a 45–50% közötti hematokrittal rendelkező betegeknél, szemben azokkal, akiknek a hematokritja 45% alatti (4,4 esemény/100 beteg-év vs. 1,1 esemény/100 beteg-év) [3, 6, 21, 24].

- *Cardiovascularis rizikófaktorok* szoros kontrollja és célértékre kezelése valamennyi betegnél elengedhetetlen.

Külön figyelmet érdemelnek az extrém thrombocyto-sissal járó ($\text{thr} > 1000 \text{ G/l}$) alacsony rizikójú csoportba tartozó esetek, a fokozott vérzésveszélyt jelentő szerzett Willebrand-betegség lehetősége miatt. Ilyenkor a kis dózisú aspirin csak abban az esetben adható, ha a ristocetin kofaktor aktivitása meghaladja a 30%-ot [3].

A 2015. évi, *Tefferi* által írott kezelési ajánlás a PV/ET kezelését együtt mutatja be, és a cardiovascularis rizikófaktorokat nagyobb súllyal veszi figyelembe. A kis és nagy rizikójú csoport esetén egyaránt az artériás thrombosis szempontjából többszörös vascularis rizikófaktorral rendelkező betegek kapcsán megfontolásra ajánlja a napi kétszeri aspirin adását, természetesen az egyéni thromboticus/vérzéses rizikó mérlegelésével [3]. A napi kétszeri aspirin adására egyelőre nincs magas szintű evidencia, retrospektív tanulmányok és néhány klinikai vizsgálat alapján használat lehet, de ez a későbbiekben még megerősítésre vár.

Az alacsony rizikójú betegek (illetve minden PV-beteg) terápiája az alábbi három beavatkozáson alapul:

- kis dózisú aspirinkezelés,
- phlebotomia, a 45% alatti hematokrit-célérték elérése érdekében,
- cardiovascularis rizikófaktorok (hypertonia, hyperlipidaemia, dohányzás, diabetes mellitus, obesitas) szoros kontrollja és normalizálása.

A magas rizikójú betegeknél (60 év feletti életkor vagy korábbi thromboticus esemény megléte) a fentiekén túl citoreduktív kezelés bevezetése szükséges. Első vonalban citoreduktív kezelésként hidroxürea alkalmazandó.

Az alacsony rizikójú betegek közül azok is igényelnek citoreduktív kezelést, akiknél [19]:

- a phlebotomia nem tolerálható vagy gyakori phlebotomia szükséges,
- progresszív leukocytosis, vagy
- progresszív splenomegalia áll fenn,
- a betegséggel összefüggő tünetek súlyosbodnak vagy
- thrombocytaszám $> 1500 \text{ G/l}$.

A cardiovascularis rizikófaktorok felmérése, kezelhető rizikófaktorok normalizálása, a dohányzás abbahagyása valamennyi betegnél fontos. A cardiovascularis rizikófaktorok szempontjából megfelelően kezelt, de egyébként a PV-rizikóbesorolás alapján alacsony rizikójú betegnél csak önmagában a cardiovascularis rizikófaktorok miatt nem indokolt a citoreduktív kezelés [19].

Másodvonalbeli kezelés

Az első vonalbeli hidroxüreakelés ineffektivitása esetén másodvonalbeli kezelésként nagyon korlátozott lehetőségek álltak eddig rendelkezésre, hiszen bizonyos szerek (pipobroman, radioaktív foszfor) leukemogén hatása jól ismert, alkalmazásuk fokozott körülményeket igényelt [7, 25].

Az IFN-alfa nem leukemogén, így hidroxüarezisztencia esetén ennek alkalmazása jöhetett szóba, míg a potenciálisan leukemogén szerek adása csak a korlátozott életkilátásokkal rendelkező, nagyon idős betegeknél volt választható [19]. Hidroxüreaintolerancia esetén dóziscsökkentés, hidroxüarezisztencia esetén pedig váltás történt IFN-re vagy idősebb betegeknél busulphan adására.

Ha első vonalbeli kezelésként kapott a beteg IFN-t (például klinikai vizsgálatban), IFN intolerancia/rezisztencia esetén hidroxürea adása jön szóba. Jelenleg az IFN-alfa használata off label, parenteralis adagolási módja és a gyakori mellékhatások miatt a betegek adherenciája hosszú távon alacsony. Randomizált klinikai vizsgálatokban első vonalbeli kezelésként magas rizikójú PV-betegeknél jelenleg is vizsgálják a pegilált IFN-alfa-2a és Peg-IFN-alfa-2b hatásosságát hidroxüreával szemben. A vizsgálatok eredménye tisztázhatja majd a pegilált IFN jövőbeni szerepét és helyét PV-ben.

A hidroxüarezisztencia és -intolerancia előfordulása 11, illetve 13%-ra tehető, és a hidroxüarezisztens betegek csoportjában mind a halálozás, mind a transzformáció rátája magasabb (HR: 6,8, illetve HR: 5,8), emiatt a rezisztens betegek medián túlélése is rövid, csak 1,2 év [26].

A valós, mindennapi életből származó, 1309 amerikai PV-beteg körében végzett obszervációs vizsgálat adatai azt mutatták, hogy nem minden beteg kezelhető hidroxüreával tartósan a rezisztencia, illetve intolerancia megjelenése miatt, továbbá a tartósan kezelt betegek egy részénél sem érhető el az ELNet-válaszkritériumok szerinti optimális válasz (5. táblázat) [19] vagy valamely sejtvonal eltérése miatt, vagy a betegségasszociált tüne-

5. táblázat | Klinikohematológiai válaszkritériumok PV-ben az ELNet-ajánlás alapján [19]

Válasz fokozatai	Válasz definíciója
Komplett válasz	1. Hematokrit $< 45\%$ phlebotomia nélkül, és 2. Thrombocytaszám $< 400 \times \text{G/l}$, és 3. Fehérvérszám $< 10 \times \text{G/l}$, és 4. Normális lép nagyság képalkotó eljárással, és 5. Betegséggel összefüggő tünete nincs*
Parciális válasz	Akiknél a komplett válasz nem teljesül, de: 1. Hematokrit $< 45\%$ phlebotomia nélkül vagy 2. Válasz ≥ 3 kritérium szerint
Nincs válasz	Bármilyen válasz, ami kevesebb, mint a parciális válasz

*Microvascularis zavarok, pruritus, fejfájás.

tek (fáradékonyság, koncentrációzavar, korai teltségérzés, inaktivitás, éjszakai izzadás, viszketés, hasi diszkomfort, csontfájdalom, fogyás, láz) perzisztálása miatt [27]. A nem megfelelően kontrollált betegség kockázata (macro- és microvascularis szövödmények), illetve a betegség tünetek tartósan fennállnak, ami terápiaváltást tehet szükségessé.

A másodvonalbeli kezelésben ezért igazi áttörést jelenthet a JAK1/JAK2 gátló ruxolitinib megjelenése, amelynek hatásosságát a HU rezisztens/intoleráns PV-betegek esetében a RESPONSE I. vizsgálat bizonyította. A ruxolitinib egy potens JAK1/JAK2 gátló, amelyet korábban már myelofibrosisban törzskönyveztek. Orálisan, napi kétszer adagolandó kis molekula. Mivel a PV patomechanizmusában és a betegséggel összefüggő tünetek létrejöttében a konstitucionálisan aktív JAK/STAT útvonal, illetve az általa mediált magas inflammatorikus citokinszint fontos szerepet tölt be, randomizált klinikai tanulmányban vizsgálták a ruxolitinib hatásosságát PV-betegekben. A HU-rezisztens vagy -intoleráns betegek esetében (6. táblázat) [28] a JAK-gátló ruxolitinib a RESPONSE vizsgálatban jobbnak bizonyult a standard terápiához képest a phlebotomia nélküli célhematokrit <45% elérésében, a splenomegalia csökkentésében és a konstitucionális tünetek csökkentésében [29]. Az életminőséget negatívan befolyásoló tüneteket az MPN-SAF kérdőív segítségével a vizsgálatban számszerűsítették, az életminőséget rontó tünetek mérséklése, a ruxolitinib betegségmódosító hatása a PV-betegcsoportban igazolható volt. A ruxolitinib jól tolerálható, a klinikai vizsgálatban enyhe fokozatú hematológiai toxicitás (anaemia, leukopenia, thrombocytopenia) mellett általános mellékhatástüneteket (fejfájás, hasmenés, fáradékonyság, viszketés) regisztráltak. A vizsgálat eredményei alapján a ruxolitinibet PV-indikációban már törzskönyvezték, így a ruxolitinib lehet az új terápiás lehetőség a PV másodvonalbeli kezelésében.

6. táblázat | Hidroxiurea rezisztencia/intolerancia ELNet kritériumai PV-ben [28]

1. Háromhavi, legalább 2 g/nap HU-kezelést követően phlebotomia szükségessége a hematokrit <45% tartáshoz, *vagy*
2. Thrombocyt >400 G/l és fvs. >10 G/l 3 havi legalább 2 g/nap HU-dózist követően, *vagy*
3. A tapintott splenomegalia több mint 50%-os csökkenése elmarad *vagy* a splenomegalia okozta tünetek nem tűnnek el teljesen 3 havi legalább 2 g/nap HU-dózist követően, *vagy*
4. Abszolút neutrophilszám <1,0 G/l *vagy* thrombocyt <100 G/l *vagy* Hb <100 g/l a komplett vagy parciális hematológiai válasz eléréséhez szükséges legalacsonyabb HU-dózis mellett, *vagy*
5. Lábszárfekély vagy egyéb HU-val kapcsolat nem hematológiai toxicitás, mint például mucocutan laesiók, gastrointestinalis tünetek, pneumonitis vagy láz bármilyen dózisz HU esetén

Jelenleg még nem rendelkezünk adatokkal arra vonatkozóan, hogy a betegség természetes lefolyását, kimenetét befolyásolja-e a ruxolitinib (myelofibrosisba/akut leukaemiába történő transzformáció, túlélés), ehhez hosszabb követési időre lesz szükség.

Allo-HSCT

PV-ben nem jön szóba, kizárólag akkor, ha postpolycythemiás myelofibrosis vagy szekunder akut leukaemia alakul ki, és ha a beteg életkora, általános állapota, donor elérhetősége ezt lehetővé teszi.

Követés

A betegség kezdetén gyakoribb (egy-két hét, majd egy hónap) vérképkontroll és fizikális vizsgálat szükséges a stabil phlebotomiaráta és hidroxiureadózis eléréséig. Később a tünetmentes és jól kontrollált betegség esetén a 2–4 havonkénti kontroll elegendő, a phlebotomia szükségességének elbírálása érdekében. A magas kockázatú PV-betegek esetén változatlan hidroxiureadózis és ritka vagy hiányzó phlebotomiaigény esetén a 4–6 hónap is elegendő lehet.

Minden vizit alkalmával vérkép, kvalitatív vérkép és legalább évente teljes laborvizsgálat (lipidpanel, vércukor, vese-, májfunkció) szükséges, illetve a cardiovascularis rizikófaktorok szoros kontrollja és célértékre kezelése (ha szükséges, kardiológus, diabetológus, lipidológus bevonásával). A betegségasszociált tünetek változásának mérésére MPN-SAF kérdőívet használhatunk, a lépválaszt fizikális vizsgálattal, egyszerűbb képalkotókkal követhetjük. A kórlefolyás során elsősorban a thromboticus eseményeket és a gyógyszeres kezelés mellékhatásainak kialakulását (például cytopeniák, fekély stb.) és a betegség myelofibrosisba/akut leukaemiába történő transzformációját kell követnünk.

Speciális helyzetek

Sürgősség

Diagnózis kapcsán az extrém magas induló hemoglobin/hematokrit érték gyors csökkentésére a phlebotomia alkalmas.

Antithromboticus kezelés

Kis dózisú aspirin alkalmazása az alacsony és magas rizikójú betegeknél az evidenciák alapján egyértelműen ajánlott. A splanchnicus területi venathrombosis vagy egyéb mélyvénás thrombosis miatt kezelt beteg esetén élethosszan tartó orális antikoaguláns kezelés ajánlott a szakértők széles körű egyetértése alapján, bár erre vonatkozó klinikai tanulmányok nem készültek. Az új antikoagulánsok (NOAC-ok) használatát külön, ebben a be-

tegpapulációban (myeloproliferatív betegek körében) nem tanulmányozták, de a mélyvénás thrombosis indikáció alapján a NOAC-használat ebben a betegcsoportban is lehetséges.

Terhesség

Myeloproliferatív betegség és terhesség kapcsán korlátozott adatok állnak rendelkezésre. A sikeres terhességek aránya MPN-ben 70% körüli, de az adatok egycentrumos tanulmányból származnak. A kezelést még a fogamzás előtti időszakban szükséges optimalizálni. Amennyiben hidroxüreát szedő betegről van szó, a hidroxürea leállítása és a megfelelő kimosási időszak kivárása javasolt a tervezett fogamzás előtt. Ha a terhesség alatt citoreduktív kezelés válik szükségessé, IFN-alfa adható [6].

A várandós kezelése multidiszciplináris teammunkát igényel, a rizikóbecslés alapján meghatározandó, hogy standard vagy nagy rizikójú terhességről van szó (7. táblázat) [30]. Ha nem kontraindikált, kis dózisú aszpirint minden terhesnek kapnia kell. Standard rizikójú terhességnél a phlebotomia elegendő lehet a célhematokrit fenntartására. Ha nagy rizikójú a terhesség, citoreduktív kezelés (IFN-alfa) és LMWH megfontolandó. Ha korábban MPN-nel összefüggő vérzés fordult elő, az aszpirin kerülendő és a thrombocytosis csökkentésére IFN adható [6, 19].

Sebészeti beavatkozások

A műtét előtti teendő a beavatkozás nagyságától, az anaesthesia módjától függ. Célszerű a beavatkozás előtt a kívánt célértékeket elérni (főként thrombocytaszám) a

7. táblázat | Magas rizikójú terhesség kritériumai myeloproliferatív betegségekben [30]

Tartósan magas thrombocytaszám $>1500 \times G/l$ felett
Korábbi artériás vagy vénás thrombosis
Korábbi MPN-nel összefüggő vérzés
Korábbi terhességi komplikáció:
a) ≥ 1 megmagyarázhatatlan halálozás morfológiailag normális foetusnál ≥ 10 . terhességi hét
b) ≥ 1 koraszülés morfológiailag normális foetusnál <34 . terhességi hét, az alábbiak miatt:
– Súlyos praeclampsia vagy eclampsia
– Placentaelégtelenség
c) ≥ 3 egymást követő vetélés <10 . terhességi hét (anyai, apai faktorok kizárhatóak, úgymint anatómiai, hormonális vagy kromoszómaeltérések)
d) Egyéb intrauterin növekedési zavar
e) Transzfúziót igénylő antepartum vagy postpartum vérzés
Kóros arteria uterina áramlás Doppler 20. terhességi héten (átlagos pulzatilis index $>1,4$)

vérzéses szövődmények elkerülése érdekében. Fontos a gyógyszeres kezelés áttekintése a műtét előtt (thrombocytaaggregáció-gátló, korábbi vénás thrombosis miatti tartós antikoaguláns terápia stb.)

Általában indokolt a posztoperatív thromboprofilaxis. (Önmagában az MPN miatt nem szükséges kiterjesztett idejű thromboprofilaxis.)

Ferezis

Az erythrocytaferézis a hiperviszkozitás csökkentésére hazánkban nem finanszírozott eljárás. A hiperviszkozitás gyors csökkentésére a phlebotomia és isovolaemiás haemodilutio (a levett 200–300 ml vérvolumennel azonos mennyiségű folyadék beadása) teljesen megfelelő.

Thrombocytaferézis elfogadott indikációja a myeloproliferatív betegségekhez társuló thrombohaemorrhagiás komplikáció, a főként 1500 G/l feletti thrombocytaszám és thrombocytafunkció-zavar okozta vérzés kezelésekként. A profilaktikus thrombocytaferézis viszont csak 1500 G/l thrombocytaszám és kifejezett cardiovascularis rizikó esetén vagy műtét előtti sürgősségi kezelés-ként jöhet szóba (ASFA-ajánlás, 2C evidencia). Hatékonysága nem egyértelmű, hatása legfeljebb néhány napig tart [31].

Következtetések

A myeloid betegségek 2016-os WHO-osztályozása megváltoztatta a polycythaemia vera diagnosztikus kritériumait, a hemoglobin-küszöbérték lecsökkent, a csontvelővizsgálat major diagnosztikus feltétel lett, és kikerült az *in vitro* endogén kolóniaképzés a kritériumok közül.

A Philadelphia kromoszóma-negatív myeloproliferatív neoplasiák terápiás eszköztára folyamatosan fejlődik, a patofiziológiai jelenségek jobb megértése következtében. Ebben a folyamatban nagy jelentőségű lépés a JAK1/JAK2 gátló ruxolitinib megjelenése polycythaemia vera másodvonalbeli kezelésében, amely a hidroxürearezisztens vagy -intoleráns betegekben a splenomegalia mérséklése és a betegségasszociált tünetek csökkentése révén hatékonyabb kezelési lehetőséget biztosít, továbbá javítja a betegek életminőségét.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása és a kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: M. I., S. Zs.: Irodalmi áttekintés, a kézirat megírása. B. Zs.: Az irányelvek, ajánlások megfogalmazása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] 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.
- [2] Tefferi, A.: Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am. J. Hematol.*, 2012, 87(3), 284–293.
- [3] 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.
- [4] Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., et al.: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 2016, 127(20), 2391–2405.
- [5] Moulard, O., Mehta, J., Fryzek, J., et al.: Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur. J. Haematol.*, 2014, 92(4), 289–297.
- [6] Vannucchi, A. M., Barbui, T., Cervantes, F., et al.: Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 2015, 26(Suppl. 5), v85–v99.
- [7] Tefferi, A., Rumi, E., Finazzi, G., et al.: Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*, 2013, 27(9), 1874–1881.
- [8] Ania, B. J., Suman, V. J., Sobell, J. L., et al.: Trends in the incidence of polycythemia vera among Olmsted County, Minnesota residents, 1935–1989. *Am. J. Hematol.*, 1994, 47(2), 89–93.
- [9] 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]
- [10] 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.
- [11] Pardanani, A., Lasho, T. L., Finke, C., et al.: Prevalence and clinicopathologic correlates of *JAK2* exon 12 mutations in *JAK2V617F*-negative polycythemia vera. *Leukemia*, 2007, 21(9), 1960–1963.
- [12] Barbui, T., Finazzi, G., Falanga, A.: Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood*, 2013, 122(13), 2176–2184.
- [13] Tefferi, A., Elliott, M.: Thrombosis in myeloproliferative disorders: prevalence, prognostic factors, and the role of leukocytes and *JAK2V617F*. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2007, 33(4), 313–320.
- [14] Smalberg, J. H., Arends, L. R., Valla, D. C., et al.: Myeloproliferative neoplasms in Budd–Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood*, 2012, 120(25), 4921–4928.
- [15] Krähling, T., Balassa, K., Meggyesi, N., et al.: Complex molecular genetic diagnostic algorithm in the diagnosis of myeloproliferative neoplasms. [Komplex molekuláris genetikai vizsgálati algoritmus myeloproliferatív neoplasiák diagnosztikájában.] *Orv. Hetil.*, 2014, 155(52), 2074–2081. [Hungarian]
- [16] Guidelines of the (Hungarian) Ministry of National Resources on the advanced treatment of haematological diseases – diagnostics and advanced treatment of myeloproliferative disorders. [A Nemzeti Erőforrás Minisztérium szakmai irányelve a haematológiai betegségek korszerű kezeléséről – a myeloproliferatív betegségek diagnosztikája és korszerű kezelése.] *Egészségügyi Közlöny*, 2011. szeptember 16. 2011, LXI(18), 2778. <http://www.kozlonyok.hu/kozlonyok/index.php?m=0&p=kozltart&v=2011&szam=18&k=6> [Hungarian]
- [17] Bonicelli, G., Abdulkarim, K., Mounier, M., et al.: Leucocytosis and thrombosis at diagnosis are associated with poor survival in polycythemia vera: a population-based study of 327 patients. *Br. J. Haematol.*, 2013, 160(2), 251–254.
- [18] Landolfi, R., Marchioli, R., Kutti, J., et al.: Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350(2), 114–124.
- [19] Barbui, T., Barosi, G., Birgegard, G., et al.: Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J. Clin. Oncol.*, 2011, 29(6), 761–770.
- [20] Marchioli, R., Finazzi, G., Landolfi, R., et al.: Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23(10), 2224–2232.
- [21] Marchioli, R., Finazzi, G., Specchia, G., et al.: Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 368(1), 22–33.
- [22] Marchioli, R., Finazzi, G., Specchia, G., et al.: The CYTO-PV: A large-scale trial testing the intensity of CYTOreductive therapy to prevent cardiovascular events in patients with polycythemia vera. *Thrombosis*, 2011, 2011, Article ID 794240.
- [23] Crisa, E., Venturino, E., Passera, R., et al.: A retrospective study on 226 polycythemia vera patients: impact of median hematocrit value on clinical outcomes and survival improvement with anti-thrombotic prophylaxis and non-alkylating drugs. *Ann. Hematol.*, 2010, 89(7), 691–699.
- [24] Tefferi, A.: Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.*, 2013, 88(6), 507–516.
- [25] Kiladjian, J. J., Winton, E. F., Talpaz, M., et al.: Ruxolitinib for the treatment of patients with polycythemia vera. *Expert Rev. Hematol.*, 2015, 8(4), 391–401.
- [26] Alvarez-Larrán, A., Pereira, A., Cervantes, F., et al.: Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood*, 2012, 119(6), 1363–1369.
- [27] Parasuraman, S., Di Bonaventura, M., Reith, K., et al.: Patterns of hydroxyurea use and clinical outcomes among patients with polycythemia vera in real-world clinical practice: a chart review. *Exp. Hematol. Oncol.*, 2016, 5, 3.
- [28] Barosi, G., Birgegard, G., Finazzi, G., et al.: A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br. J. Haematol.*, 2010, 148(6), 961–963.
- [29] Vannucchi, A. M., Kiladjian, J. J., Griesshammer, M., et al.: Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 372(5), 426–435.
- [30] Harrison, C.: Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases. *Br. J. Haematol.*, 2005, 129(3), 293–306.
- [31] Reti, M.: Apheresis. In: Vezendi, K. (ed.): *Transfusion*. [Aferezis. In: Vezendi, K. (szerk.): *Transzfúzió*.] *Medicina Könyvkiadó*, Budapest, 2014. [Hungarian]

(Marton Imelda dr.,
Szeged, Semmelweis u. 8., 6725
e-mail: imeldamarton@gmail.com)