

Poliglobulia (nadkrwistość) – problem interdyscyplinarny

Znaczenie sprawnego procesu diagnostycznego
dla rokowania

Jerzy Chudek

Katedra Chorób Wewnętrznych i Chemioterapii Onkologicznej
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Poliglobulia

- Stan chorobowy przebiegający ze zwiększoną masą erytrocytów w organizmie (pomijając rzekomą poliglobulię)
- Charakteryzuje się:
 - podwyższonym hematokrytem (>49% M >48% K)
i/lub
 - podwyższonym st. hemoglobiny (>16,5 g/dl M > 16,0 g/dl K)

Przyczyny poliglobulii

Wtórne do hipoksji

Z nadmiernym wydzielaniem EPO

- Choroby płuc przebiegające z hipoksją
 - POCHP (spirometria)
 - Palacze tytoniu
- Bezdech senny (otyłość)
- Wrodzone, nieskorygowane wady serca
- Hemoglobinopatie
- Przebywanie na dużych wysokościach

Bez hipoksji (ogólnoustrojowej)

Bez nadmiernego wydzielania EPO

- Czerwienica prawdziwa
- Z. Cushinga
- Jatrogenne (androgeny, ESA)

Z nadmiernym wydzielaniem EPO

- Wielotorbielowatość nerek
- Zwężenie t. nerkowej
- Nowotwory (zespół paraneoplastyczny)

Wykorzystajmy dostępność pulsoksymetrów

Ryzyko związane z poliglobulią

- **Powikłania zakrzepowe tętnicze**
 - Zwiększona siła ścinająca
 - Szybszy rozwój miażdżycy
 - Większe ryzyko powstawanie zakrzepów na blaszkach miażdżycowych
- **Powikłania zakrzepowe żyłne**
 - Zwiększona lepkość krwi (efekt agregacji krwinek)

Ryzyko sercowo-naczyniowe związane z poliglobulią w populacji (badanie FRAMINGHAM)

	35 - 64 lat		≥ 65 lat	
	Ht ≥ 49% (M)	Ht ≥ 46% (K)	H ≥ 49% (M)	Ht ≥ 46% (K)
Choroby serca i naczyń	1,29*	1,60**	-	-
Udar	-	-	1,58*	1,60*
Choroba wieńcowa	-	1,52*	-	-
Zgon	-	1,61*	-	-

*p<0,05; **p<0,01

Badanie wykazało wzrost częstości epizodów sercowo-naczyniowych przy niskich i wysokich wartościach Ht (krzywa J)

Dla wysokich wartości - wyższe u kobiet z Ht > 46% niż u mężczyzn z Ht > 49%

Ryzyko udaru związane z poliglobulią w populacji kobiet > 45 r.ż. (badanie REGARDS)

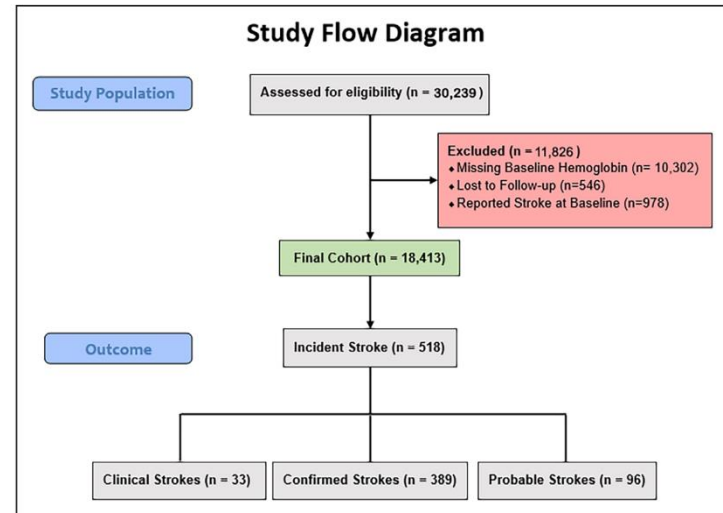
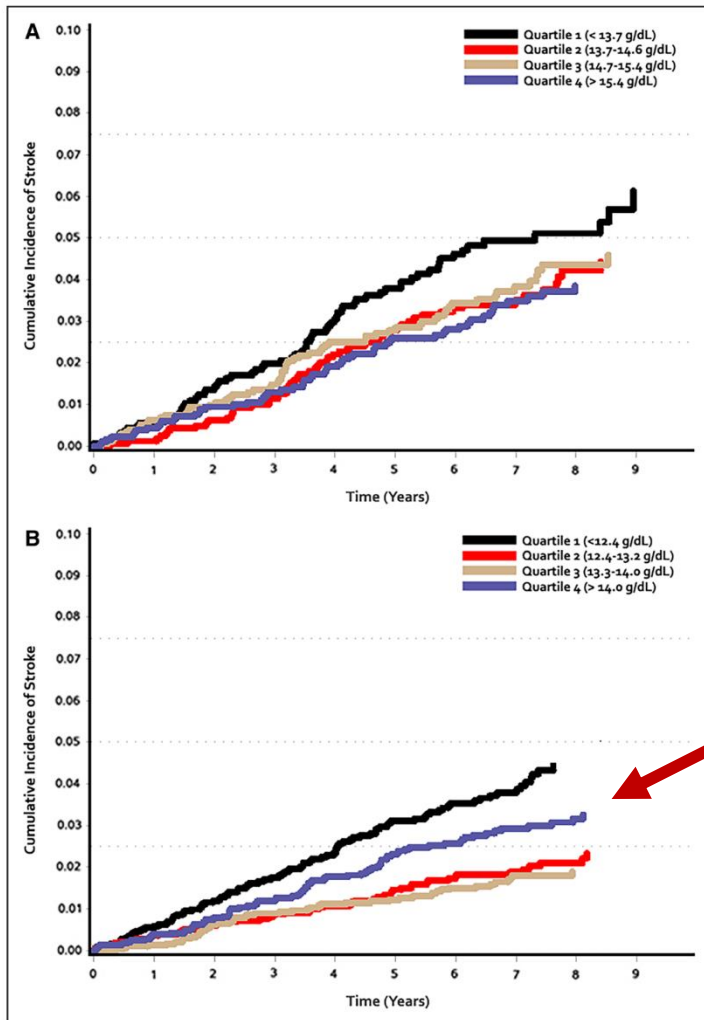


Table 3. Hazard Ratios (95% Confidence Interval) of Incident Stroke by Sex and Hemoglobin Categories

	Q1 (Men: < 13.7 g/dL; Women: <12.4 g/dL)	Q2 (Men: 13.7 to 14.6 g/dL; Women: 12.4 to 13.2 g/dL)	Q3 (Men: 14.7 to 15.4 g/dL; Women: 13.3 to 14.0 g/dL)	Q4 (Men: >15.4 g/dL; Women: >14.0 g/dL)
Model 1*				
Women	1.78 (1.29–2.45)	Ref	1.25 (0.88–1.79)	2.09 (1.39–3.13)
Men	2.01 (1.23–3.28)	1.87 (1.22–2.86)	2.19 (1.55–3.09)	2.21 (1.62–3.02)
Model 2†				
Women	1.69 (1.20–2.39)	Ref	1.28 (0.88–1.87)	1.87 (1.21–2.89)
Men	1.37 (0.79–2.37)	1.73 (1.08–2.77)	2.05 (1.38–3.04)	2.12 (1.47–3.06)

*Adjusted for age, race, and age×race interaction, region of residence.

†Adjusted for variables in model 1 plus estimated glomerular filtration rate, urine albumin:creatinine ratio, history of diabetes mellitus, atrial fibrillation, coronary heart disease, left ventricular hypertrophy and chronic pulmonary disease, current smoking, income, education, systolic blood pressure, body mass index, waist circumference, dyslipidemia, aspirin use, and log-transformed C-reactive protein.

Ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej związane z poliglobulią w populacji (badanie ARIC)

TABLE 3 Hazard ratios (95% CIs) of total, provoked, and unprovoked VTE by groups of Visit 1 hematocrit, ARIC, 1987-1989 through 2015

	Hematocrit (percentiles based on sex-race specific cut points)				
	<5th	5th to <25th	25th to <75th	75th to <95th	Ht>44% (k) Ht>49% (m) 95th-100th
N at risk	668	2740	6899	2874	710
Incident total VTE, n	40	146	373	180	61
Person-years at risk	13 828	61 787	155 542	62 141	13 856
Crude VTE incidence rate (per 1000 person-years)	2.9	2.4	2.4	2.9	4.4
Model 1 hazard ratio (95% CI)	1.33 (0.96-1.84)	1.02 (0.84-1.23)	1 (Reference)	1.24 (1.04-1.48)	1.95 (1.49-2.56)
Model 2 hazard ratio (95% CI)	1.27 (0.91-1.76)	1.06 (0.87-1.28)	1 (Reference)	1.17 (0.98-1.40)	1.72 (1.30-2.27)

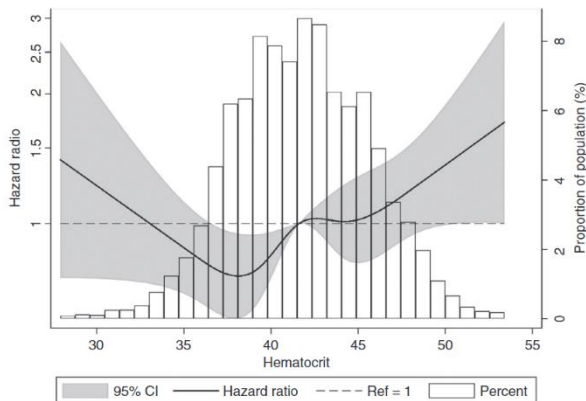
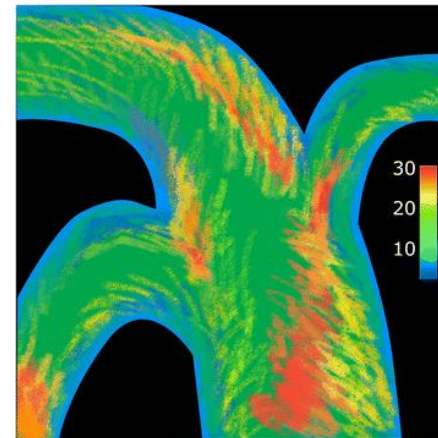
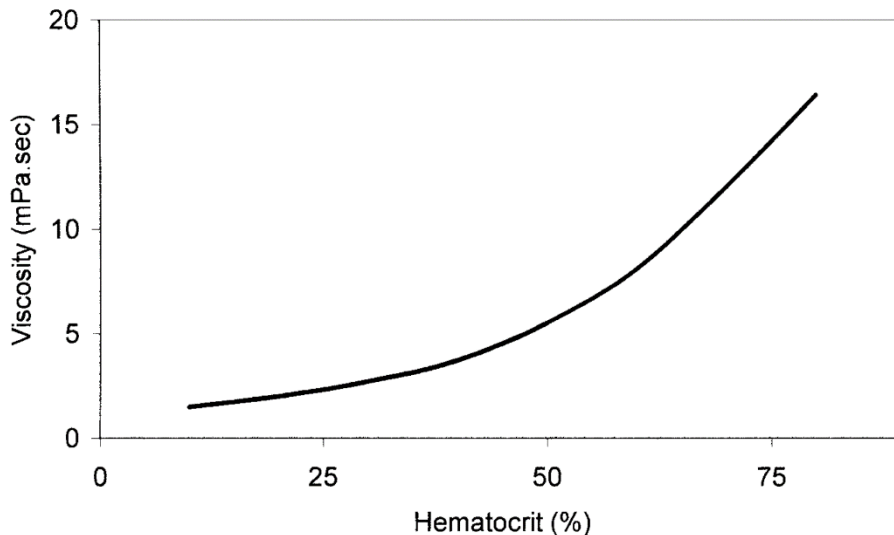


FIGURE 1 Spline model plotting multivariable-adjusted hazard ratio of venous thromboembolism by continuous hematocrit concentration, ARIC, 1987-89 through 2015. Knots placed at 35.6 (6th percentile), 39.3 (27th percentile), 41.6 (50th percentile), 44.1 (72th percentile), and 48.1 (94th percentile), ARIC, Atherosclerosis Risk in Communities; CI, confidence interval

Badanie wykazało zwiększoną częstość epizodów zakrzepowo-zatorowy przy wysokich wartościach Ht

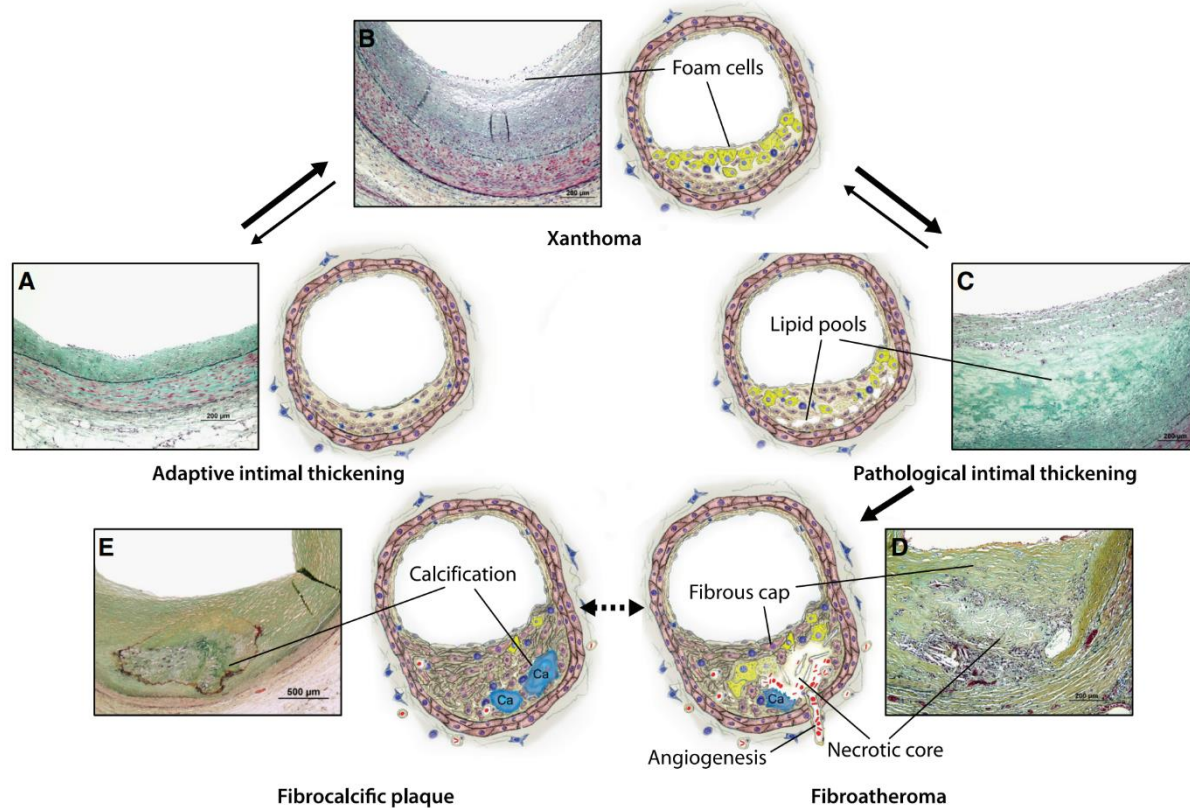
Dlaczego poliglobulia jest stanem predysponującym do rozwoju miażdżycy?

- Zwiększona lepkość krwi związane ze wzrostem hematokrytu (nasilona agregacja krwinek) zwiększa siły ścierające (shearing stress) działające na śródbłonek powodując jego uszkodzenie



Baskurt OK, Meiselman HJ. Blood rheology and hemodynamics. Semin Thromb Hemost. 2003;29(5):435-50.
Saxon E. Over the rainbow. BMC Biol. 2015;13:62.

Dlaczego poliglobulia jest stanem predysponującym do rozwoju miażdżycy? (konsekwencje uszkodzenia nabłonka)



Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res.* 2014;114(12):1852-66.

Dlaczego poliglobulia zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe?

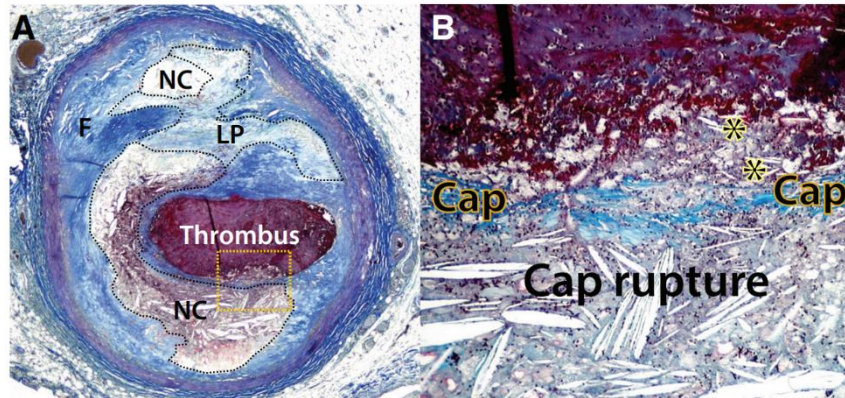


Figure 2. A, Thrombosis caused by plaque rupture. The culprit plaque shown in **A** is a fibroatheroma consisting of fibrous tissue (F), areas dominated by extracellular lipid pools (LP), and fully developed necrotic cores (NC). **B**, Large magnification of the orange inset in **A**. The thin and inflamed fibrous cap covering the large necrotic core has ruptured and core material, including cholesterol crystals (*), has been propelled into the lumen where it can be found at the base of the thrombus. Elastin-trichrome stain (collagen blue).

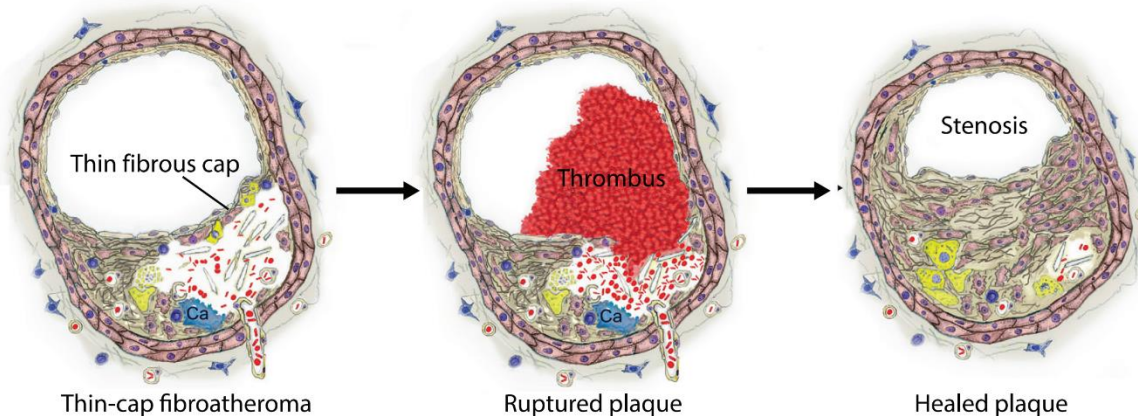


Figure 3. Plaque rupture and healing. Rupture of a thin-cap fibroatheroma with nonfatal thrombus and subsequent healing with fibrous tissue formation and constrictive remodeling.

Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res.* 2014;114(12):1852-66.

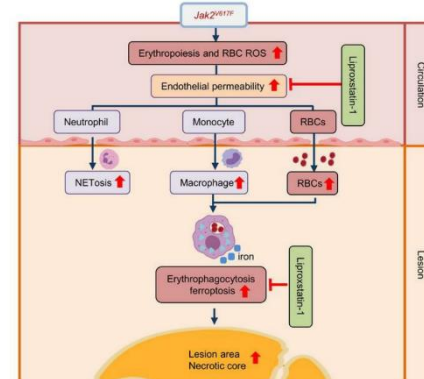
Czy ryzyko związane z poliglobulią zależy od przyczyny poliglobulii?

- Istnieją przesłanki wskazujące na wyższe ryzyko zakrzepicy u chorych z czerwienicą prawdziwą
 - jeśli l. płytek > 450 tyś/ μ l
 - jeśli leukocytoza > 12 tyś/uł
- Istnieją przesłanki wskazujące na szybszy rozwój miażdżycy

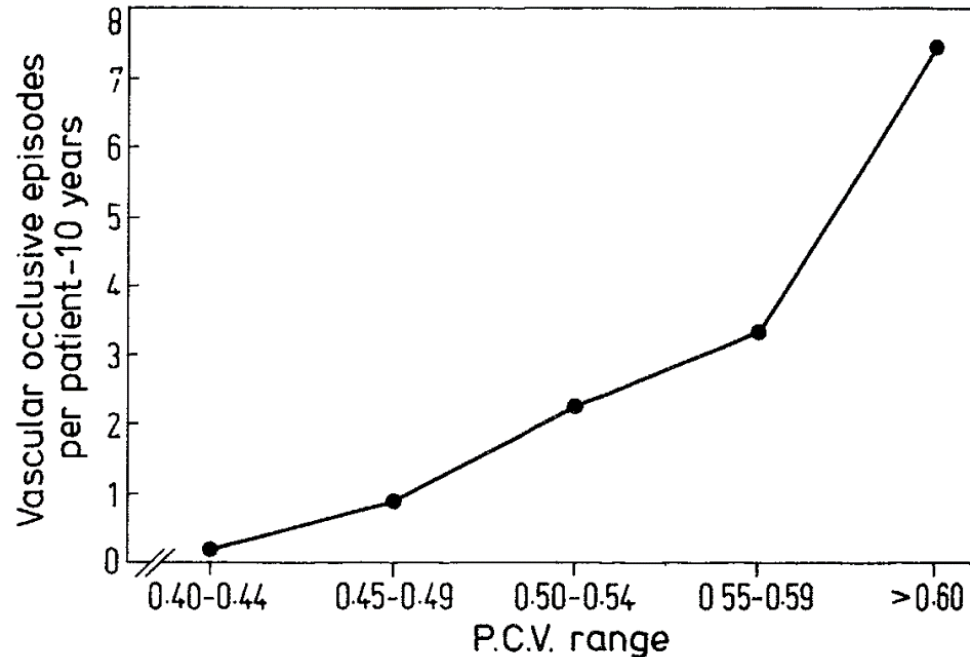
Erythroid lineage *Jak2^{V617F}* expression promotes atherosclerosis through erythrophagocytosis and macrophage ferroptosis

Wenli Liu, ... , Alan R. Tall, Nan Wang

J Clin Invest. 2022;132(13):e155724. <https://doi.org/10.1172/JCI1155724>



Ryzyko epizodów zakrzepowych w czerwienicy prawdziwej



Relation of P.C.V. range to number of vascular occlusive episodes per 10 patient-years in patients with primary proliferative polycythaemia.

Badanie to stanowi podstawę zalecenia utrzymania Ht < 45% w trakcie terapii

Kryteria diagnostyczne czerwienicy prawdziwej (2016)

TABLE 2 2016 revised world health organization (WHO) diagnostic criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia

Polycythemia vera (Diagnosis requires all three major criteria or the first two major and the minor criteria)	Essential thrombocythemia (Diagnosis requires all four major criteria or the first three major and the minor criteria)
<p>Major criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hemoglobin >16.5 g/dL in men or > 16 g/dL in women; <u>or</u> hematocrit >49% in men or > 48% in women <u>or</u> increased red blood cell mass 2. Bone marrow tri-lineage proliferation with pleomorphic mature megakaryocytes^a 3. Presence of <i>JAK2</i> mutation 	<p>Major criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Platelets $\geq 450 \times 10^9/L$ 2. Bone marrow megakaryocyte proliferation and loose clusters 3. Not meeting WHO criteria for other myeloid neoplasms 4. <i>JAK2/CALR/MPL</i> mutated
<p>Minor criterion</p> <p>Subnormal serum erythropoietin level</p>	<p>Minor criterion</p> <p>Other clonal marker present or no evidence of reactive thrombocytosis</p>

^aBone marrow biopsy might not be needed in the presence of hemoglobin >18.5 g/dL (hematocrit 55.5%) in men or > 16.5 g/dL (hematocrit 49.5%) in women.

Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391-2405.

Jak wysunąć podejrzenie czerwienicy prawdziwej?

- Wysokie stężenie Hb (> 16,5 g/dl dla M; > 16 g/dl dla K)
(kryteria diagnostyczne zostały obniżone przez WHO w 2016)
 - Wiek > 40 lat
 - BMI < 30,0
 - Niepalący (bez POCHP)
 - L. płytek > 450 K/ul
 - L. erytrocytów > 6,8 mln/ul dla M / > 5,9 mln/ul dla K
 - Niskie stężenie EPO
 - Małe MCV
- Przy wysokim prawdopodobieństwie oznaczyć mutację JAK2 V617F
- Badanie szpiku w wielu przypadkach przy potwierdzeniu występowania mutacji JAK2 nie jest konieczne

Proponowany schemat postępowania w poliglobulii

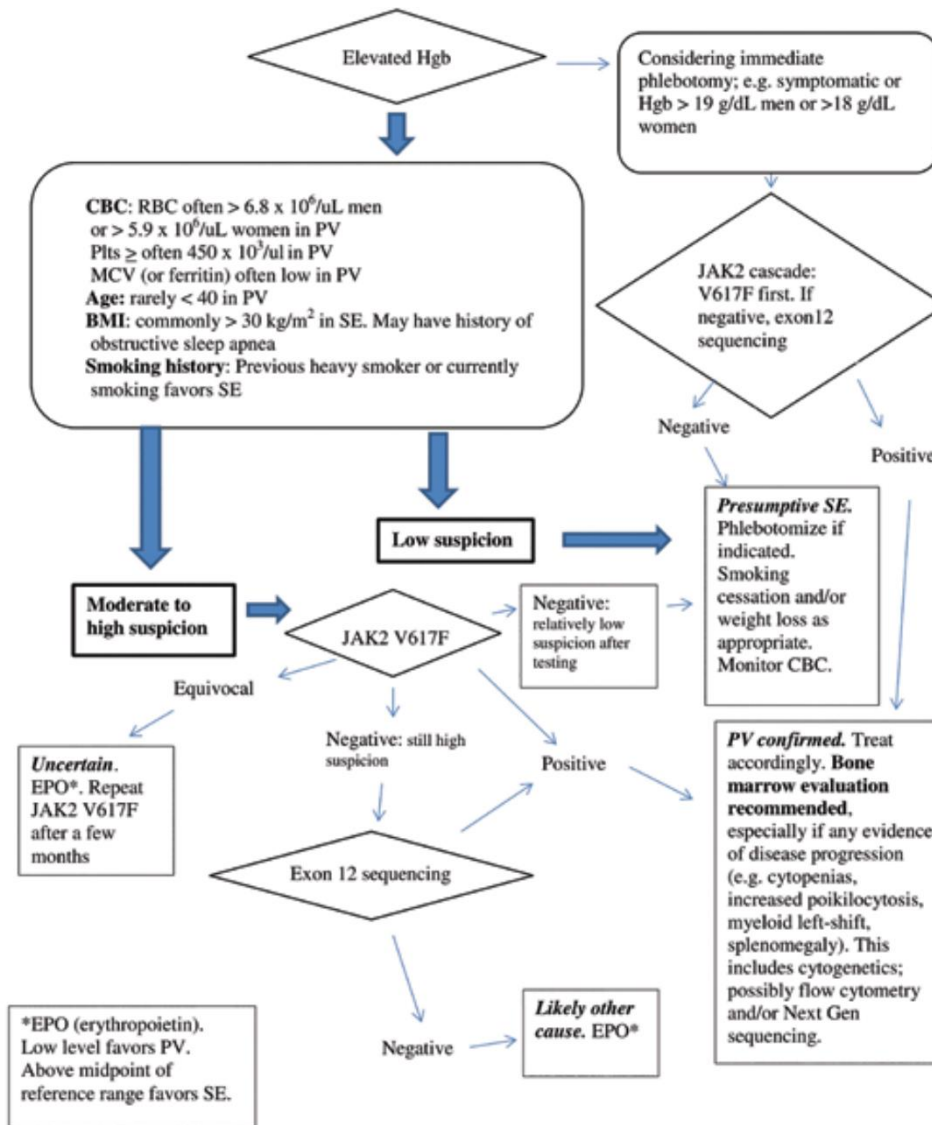


Figure 5. Suggested algorithm for working up possible polycythemia vera vs. secondary erythrocytosis.

Zmniejszenie ryzyka powikłań zakrzepowych u chorych z poliglobulią

- Cytoredukcja (obniżenie lepkości krwi)
 - Krwiopusty (niezależnie od przyczyny)
 - Hydroksykarbamid / Interferon (Ropeginterferon α -2b) / Ruksolitynib (czerwienica prawdziwa)
- Leki p/płytkowe (profilaktyka pierwotna przy wysokim ryzyku? a wtórna przy niskim ryzyku epizodów zakrzepowych)
 - Kwas acetylosalicylowy
- Leki p/krzepliwe (przy współwystępowaniu innych wskazań)

Leczenie hydroksykarbamidem skuteczniej od powtarzanych krwiopustów skuteczniej obniża ryzyko sercowo-naczyniowe w czerwienicy prawdziwej

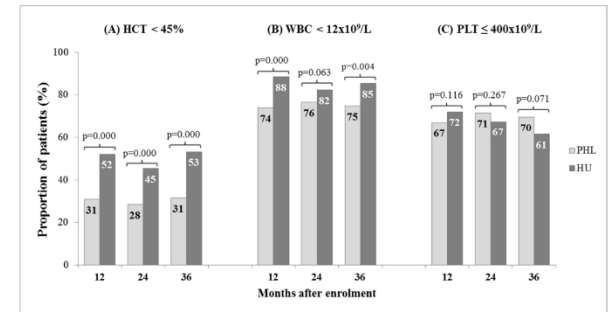
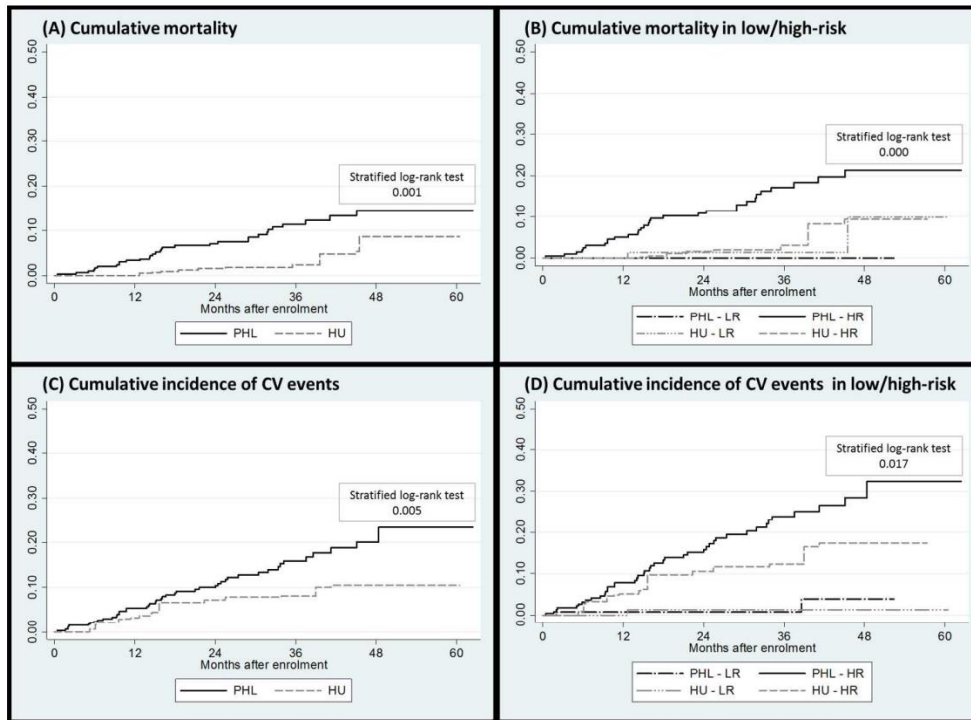


Figure 1. Proportion of patients who reached target values of hematocrit (HCT), leukocyte (WBC) and platelets (PLT) counts in the two matched-groups during follow-up
 Legend: PHL: Phlebotomies; HU: Hydroxyurea; HCT: Hematocrit; WBC: Leukocyte.
 (A) Proportion of patients who reached target hematocrit < 45%. (B) Proportion of patients who reached leukocyte counts < 12x10⁹/L. (C) Proportion of patients who reached platelet target ≤ 400x10⁹/L.

Figure 2. Cumulative incidence curves of total mortality and cardiovascular (CV) events among patients treated with PHL/HU at low/high-risk of thrombosis

Legend: PHL: Phlebotomies; HU: Hydroxyurea; LR: Low-risk patients; HR: High-risk patients.

(A) Cumulative incidence of total mortality. (B) Cumulative incidence of total mortality among patients at low/high-risk of thrombosis. (C) Cumulative incidence of cardiovascular events. (D) Cumulative incidence of cardiovascular events among patients at low/high-risk of thrombosis.

Intensywne leczenie w czerwienicy prawdziwej skuteczniej obniża ryzyko sercowo-naczyniowe

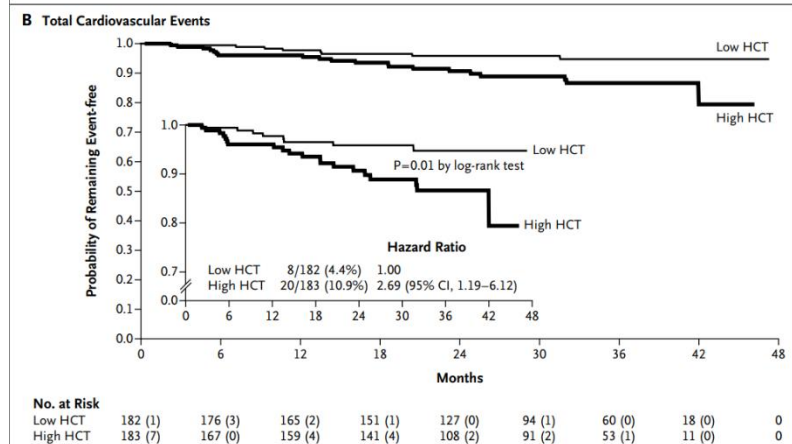
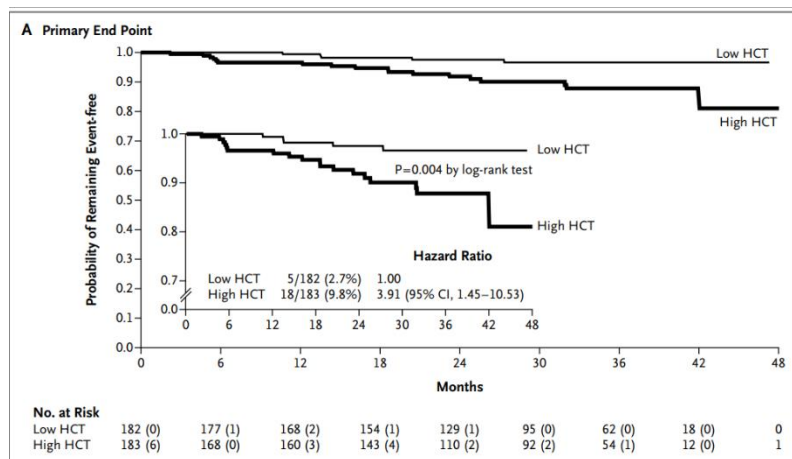


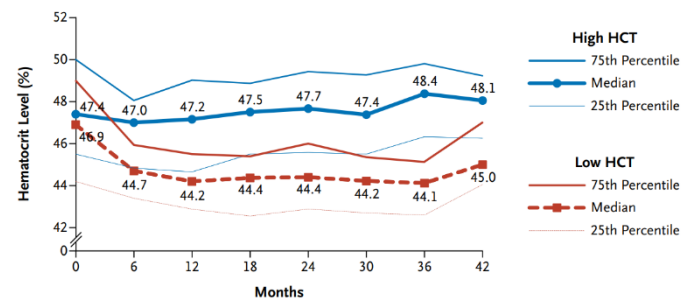
Figure 2. Kaplan-Meier Curves for the Primary End Point and Total Cardiovascular Events.

Shown are the time to the primary end point (death from cardiovascular causes or thrombotic events) (Panel A) and total cardiovascular events, defined as the primary end point plus superficial-vein thrombosis, a secondary end point (Panel B), among patients with a high or low hematocrit (HCT) target. The inset graphs show a more detailed version of the overall graphs down to a probability of 0.7. The hazard ratios were calculated with the use of a Cox proportional-hazards model.

A Hematocrit

50%

45%



No. of Patients

Low HCT	182	179	171	157	135	103	64	26
High HCT	183	178	166	145	127	97	63	22

Characteristic	Low Hematocrit (N=182)	High Hematocrit (N=183)	All Patients (N=365)
Cytoreductive treatment			
Use of phlebotomy			
Patients — no. (%)	127 (69.8)	121 (66.1)	248 (68.0)
Procedures in past 6 mo — no.			
Median	2.0	2.0	2.0
Interquartile range	1.0-3.0	1.0-2.5	1.0-2.5
Use of hydroxyurea			
Patients — no. (%)	98 (53.8)	94 (51.4)	192 (52.6)
Dose — mg/day			
Median	732	750	750
Interquartile range	500-1000	500-1000	500-1000
Use of other drugs — no. of patients (%)			
Pipobroman	9 (4.9)	8 (4.4)	17 (4.7)
Interferon	6 (3.3)	1 (0.5)	7 (1.9)
Busulfan	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Mutational status — no. (%)[†]			
JAK2 V617F	177 (97.3)	178 (97.3)	355 (97.3)
JAK2 exon 12	3 (1.6)	3 (1.6)	6 (1.6)
Treatments for cardiovascular risk factors — no. (%)			
Hypocholesterolemic medication	23 (12.6)	24 (13.1)	47 (12.9)
Antidiabetic medication	9 (4.9)	8 (4.4)	17 (4.7)
Antihypertensive medication	93 (51.1)	83 (45.4)	176 (48.2)
Antithrombotic treatment — no. (%)			
Antiplatelet agent	151 (83.0)	157 (85.8)	308 (84.4)
Aspirin	139 (76.4)	140 (76.5)	279 (76.4)
Anti-vitamin K agent	25 (13.7)	24 (13.1)	49 (13.4)

Leczenie hydroksykarbamidem w czerwienicy prawdziwej bardziej obniża ryzyko zakrzepicy tętniczej niż żylniej względem krwiopustów

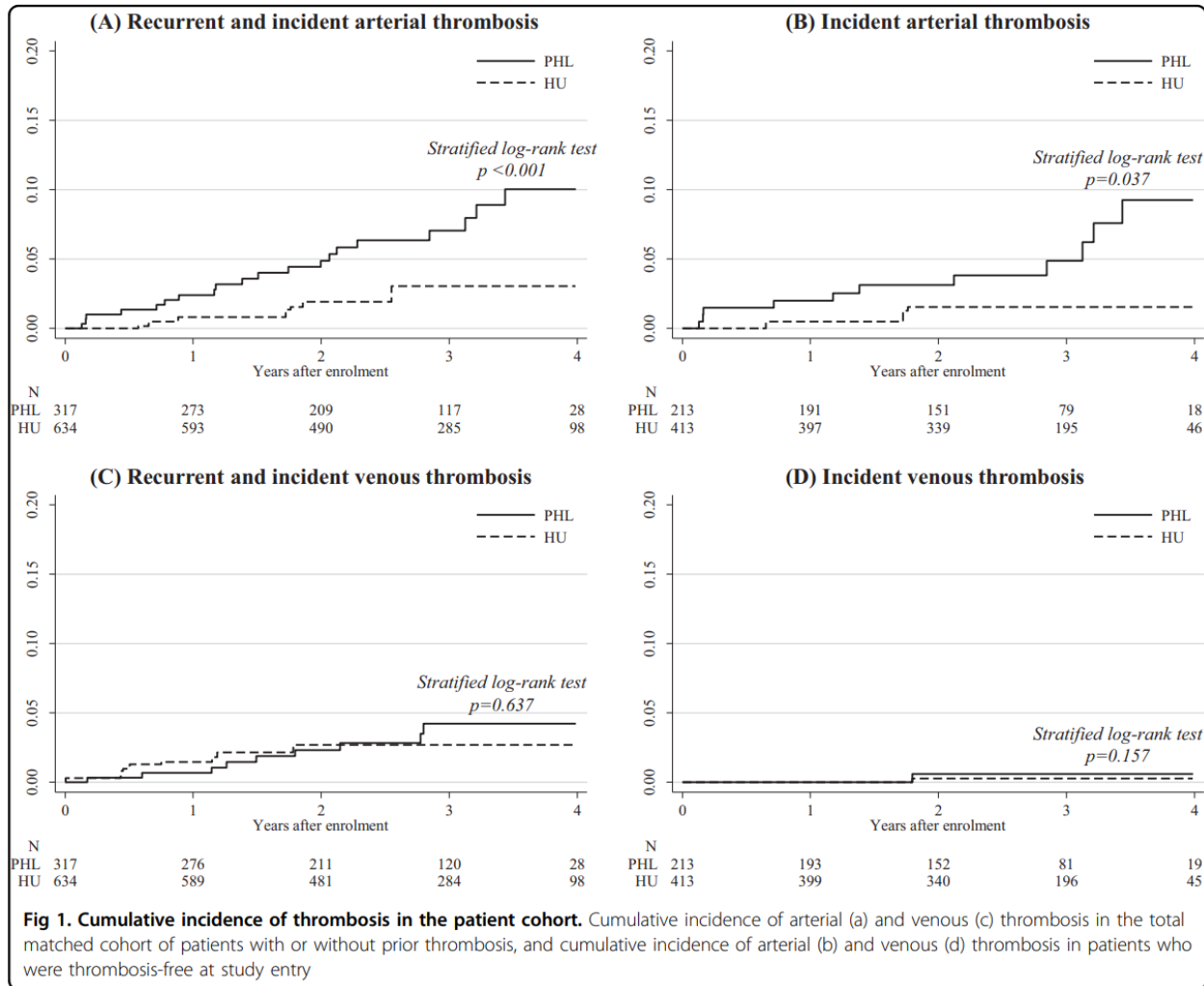


Fig 1. Cumulative incidence of thrombosis in the patient cohort. Cumulative incidence of arterial (a) and venous (c) thrombosis in the total matched cohort of patients with or without prior thrombosis, and cumulative incidence of arterial (b) and venous (d) thrombosis in patients who were thrombosis-free at study entry

Podobna skuteczność w obniżaniu ryzyka zakrzepicy ropeginterferonu alfa-2b i hydroksykarbamidu u chorych z czerwienicą prawdziwą

Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study

Heinz Gisslinger, Christoph Klade, Pencho Georgiev, Dorota Krochmalczyk, Liana Gercheva-Kyuchukova, Miklos Egyed, Viktor Rossiev, Petr Dulicek, Arpad Illés, Halyna Pylypenko, Lylia Sivcheva, Jiri Mayer, Vera Yablokova, Kurt Krejcy, Barbara Grohmann-Izay, Hans C Hasselbalch, Robert Kralovics, Jean-Jacques Kiladjian, for the PROUD-PV Study Group*

	Ropeginterferon alfa-2b (N=127)	Control (N=127)
Endocrine disorders		
Any adverse event	8 (6%)	2 (2%)
Related to treatment	6 (5%)	0
Psychiatric disorders		
Any adverse event	5 (4%)	6 (5%)
Related to treatment	2 (2%)	1 (1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Any adverse event	2 (2%)	0
Related to treatment	2 (2%)	0
Major cardiovascular and major thromboembolic adverse events		
Any major cardiovascular adverse event	13 (10%); 16 events	8 (6%); 25 events
Major thromboembolic adverse event	4 (3%); 6 events	4 (3%); 4 events
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)		
Any neoplasm	9 (7%); 11 events	10 (8%); 12 events
Leukaemic transformation (acute leukaemia)	0; 0 events	2 (2%); 2 events
Skin cancers related to treatment (basal cell carcinoma and melanoma)	0; 0 events	3 (2%); 3 events

Table 3: Adverse events of special interest in PROUD-PV and CONTINUATION-PV

Podobna skuteczność w obniżaniu ryzyka zakrzepicy ruksolitynibu i hydroksykarbamidu u chorych z czerwienicą prawdziwą (RESPONSE)

Long-term efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in polycythaemia vera (RESPONSE): 5-year follow up of a phase 3 study

Jean-Jacques Kiladjian, Pierre Zachee, Masayuki Hino, Fabrizio Pane, Tamas Masszi, Claire N Harrison, Ruben Mesa, Carole B Miller, Francesco Passamonti, Simon Durrant, Martin Griesshammer, Keita Kirito, Carlos Besses, Beatriz Moiraghi, Elisa Rumi, Vittorio Rosti, Igor Wolfgang Blau, Nathalie Francillard, Tuochuan Dong, Monika Wroclawska, Alessandro M Vannucchi, Srdan Verstovsek

The exposure-adjusted rates (per 100 patient-years) of thromboembolic events were lower in patients given ruxolitinib (1.2) and the crossover population (2.7) than patients given best available therapy (8.2).

	Ruxolitinib rate (n=110)*			Best available therapy rate (n=111)†			Crossover rate (n=98)‡		
	All grades	Grade 1 or 2	Grade 3 or 4	All grades	Grade 1 or 2	Grade 3 or 4	All grades	Grade 1 or 2	Grade 3 or 4
All thromboembolic events	5 (1.2)	2 (0.5)	3 (0.7)	6 (8.2)	4 (5.5)	2 (2.7)	9 (2.7)	4 (1.2)	5 (1.5)
Cerebral infarction	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Ischaemic stroke	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Transient ischaemic attack	0	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.6)
Portal vein thrombosis	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Pulmonary embolism	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	0
Retinal vascular thrombosis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
Myocardial infarction	0	0	0	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
Acute myocardial infarction	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	0
Deep vein thrombosis	0	0	0	2 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
Thrombophlebitis	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0
Thrombosis	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0
Bone infarction	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0
Coronary artery occlusion	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0
Disseminated intravascular coagulation	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Splenic infarction	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0

Data are n (rate). Adjusted rates were calculated as the number of patients with events per 100 patient-year of exposure. Events occurring at a rate of 0.2 per 100 patient-years of exposure in any group. MedDRA version 19-1 was used to code the events. *Exposure=428.4 patient-years. †Exposure=73.6 patient-years. ‡Exposure=329.9 patient-years.

Table 3: Exposure-adjusted rates (per 100 patient-year) of thromboembolic events

Kiladjian JJ, et al. Long-term efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in polycythaemia vera (RESPONSE): 5-year follow up of a phase 3 study. Lancet Haematol. 2020;7(3):e226-e237.

Podobna skuteczność w obniżaniu ryzyka zakrzepicy ruksolitynibu i hydroksykarbamidu u chorych z czerwienicą prawdziwą (RESPONSE-2)

Exposure-adjusted rates of any-grade thromboembolic events were 1.5% per 100 person-years (five of 74 patients) in the ruxolitinib group and 3.7% per 100 person-years (two of 75 patients) in the best available therapy group.

Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): 5-year follow up of a randomised, phase 3b study. *Lancet Haematol.* 2022;9(7):e480-e492.

Terapia cytoredukcyjna w czerwienicy prawdziwej (rekomendacje eksperów)

- Młodszy (<60 lat) bez epizodów zatorowych
 - zła tolerancja flebotomii
 - objawowa progresja splenomegalii
 - utrzymująca się leukocytoza $>15 \times 10^9$
 - narastanie leukocytozy (podwojenie wartości względem wyjściowej $<10 \times 10^9$; lub o $> 50\%$ względem wartości wyjściowej $>10 \times 10^9$)
 - bardzo wysoka trombocytoza ($>1500 \times 10^9$)
 - zła kontrola hematokrytu wymagająca krwioupuścić
 - **wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe**
 - objawowość

(rekomendowane preparaty interferonu alfa)

Terapia przeciwplatekowa / przeciwkrzepliwa u pacjentów z czerwienicą prawdziwą

Wiele pytań, mało dowodów

Terapia przeciwplatekowa / przeciwkrzepliwa u pacjentów z czerwienicą prawdziwą

Czy powinniśmy stosować inne zasady wobec tej grupy chorych ?

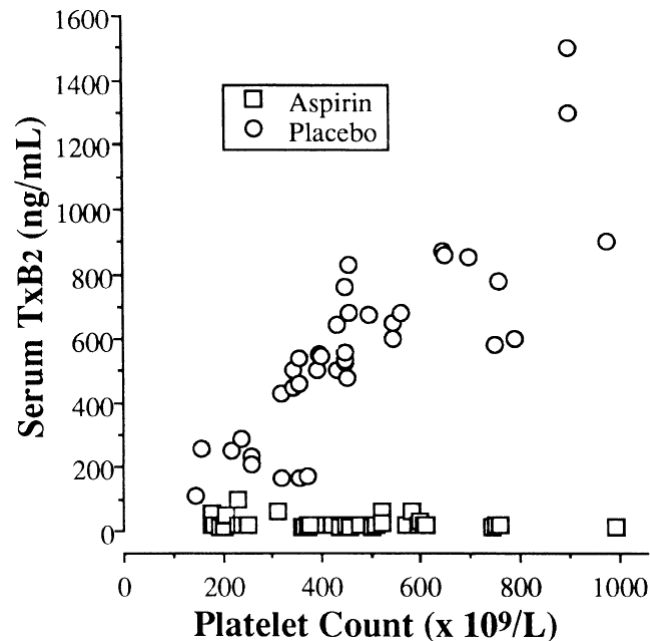
Terapia przeciwplatekowa / przeciwkrzepliwa u pacjentów z czerwienicą prawdziwą

Czy powinniśmy stosować inne zasady wobec tej grupy chorych ?

Raczej nie

Aspiryna u pacjentów z czerwienicą prawdziwą

- Skuteczna w małych dawkach (30-75 mg)



Hamowanie wytwarzania tromboksanu B2 w trakcie krzepnięcia krwi

- Obarczona typowo ryzykiem krwawienia

Analiza badań u chorych z czerwienicą prawdziwą (profilaktyka wtórna w chorobie zakrzepowo-zatorowej)

Antithrombotic treatment	Recurrent events		Relative risk (95% CI); I ²
	n/N	%	
Antiplatelet therapy only	36/118	30.5	
Antiplatelet + cytoreduction	84/452	18.6	0.27 (0.07-1.04); 80.9%
Oral anticoagulation (any)	42/120	35.0	
Oral anticoagulation (any) + cytoreduction	60/376	16.0	0.42 (0.19-0.92); 62.7%
Oral anticoagulation + antiplatelet therapy	4/16	25.0	
Oral anticoagulation + antiplatelet + cytoreduction	9/37	24.3	0.60 (0.18-2.01); 36.3%
No antithrombotic treatment or cytoreduction	12/33	36.4	
Cytoreduction only	31/101	30.7	0.50 (0.37-0.67); 0.0%
Recurrent thrombosis per type of oral anticoagulant			
VKA only	39/106	36.8	
VKA + cytoreduction	55/313	17.6	0.51 (0.23-1.14); 62.2%
DOAC only	3/14	21.4	
DOAC + cytoreduction	5/63	7.9	0.21 (0.08-0.60); 16.9%
VKA + antiplatelet therapy	4/11	36.4	
VKA + antiplatelet + cytoreduction	9/37	24.3	0.43 (0.16-1.15); 0%
DOAC + antiplatelet therapy	0/5	0%	—

Podsumowanie:

- Poliglobulia stanowi wskazanie do przeprowadzenia diagnostyki różnicowej i wdrożenia adekwatnego leczenia.
- Wysokie wartości hematokrytu/stężenia hemoglobiny wymagają monitorowania, aby wcześniej rozpoznać poliglobulię. W przypadku współwystępowania objawowej i bezobjawowej miażdżycy należy wdrożyć stosowanie statyny i rozważyć stosowanie leku p/płytkowego.
- Czerwienicę prawdziwą lepiej rozpoznać (i podjąć leczenie) przed wystąpieniem powikłań zakrzepowych.
- Leczenie cytoredukcyjne i p/płytkowe oraz p/krzepliwe w poliglobulii zmniejsza ryzyko powikłań zakrzepowych i zakrzepowozatorowych.
- W leczeniu należy dążyć do obniżenia Ht < 45%.
- W leczeniu czerwienicy prawdziwej gorszą opcją są krwiouputy.