



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Jacek Kwiatkowski

Wybrane aspekty kliniczne leczenia nadpłytkowości samoistnej

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych
w oparciu o cykl publikacji naukowych przygotowana w Katedrze i Klinice
Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Dyscyplina: medycyna

Specjalność: hematologia, farmakologia kliniczna

Promotor:

prof. dr hab. n. med., mgr fizyki Małgorzata KuliszkieWicz-Janus

Wrocław 2021

Pani Profesor Małgorzacie Kulisziewicz-Janus

*składam serdeczne podziękowania za opiekę naukową,
udzielone wsparcie oraz nieocenioną pomoc.*

*Panu Jackowi Sikorze i Pani Katarzynie Szczypce
dziękuję za życzliwe uwagi, pomoc w redagowaniu
i opracowaniu graficznym niniejszej dysertacji.*

*Panu Bartłomiejowi Szczudło oraz moim Rodzicom
dziękuję za wszelkie wsparcie.*

Spis treści

1. Wykaz publikacji będących podstawą rozprawy doktorskiej	4
2. Wykaz stosowanych skrótów	5
3. Wprowadzenie	6
4. Cele pracy	12
5. Wykonanie	13
6. Wnioski	26
7. Piśmiennictwo	27
8. Streszczenie w języku polskim	33
9. Streszczenie w języku angielskim	34
10. Nadpłytkowość samoistna	35
11. What factors determine the pregnancy outcome in patients with essential thrombocythemia	43
12. Treatment of Essential Thrombocythemia with Anagrelide Is Associated with an Increased Risk of Worsened Kidney Function	48
13. Zgoda Komisji Bioetycznej	55
14. Oświadczenia autora	57
15. Oświadczenia współautorów	60
16. Dorobek naukowy	70

1. WYKAZ PUBLIKACJI BĘDĄCYCH PODSTAWĄ ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Jacek Kwiatkowski

Cykl do rozprawy doktorskiej

Lp.	Tytuł, autorzy, źródło	IF	PK
1.	Nadpłytkowość samoistna(Essential thrombocythemia). [AUT.] MAŁGORZATA KULISZKIEWICZ-JANUS, [AUT. KORESP.] JACEK KWIATKOWSKI . Med.Dypl. 2019 Vol.28 nr 10 s.10-13, 15-18, ryc. tab. bibliogr. 16 poz. summ, Publikacja w czasopiśmie spoza listy MNiSW.	0,000	5,00
2.	What factors determine the pregnancy outcome in patients with essential thrombocythemia? KWIATKOWSKI J , KULISZKIEWICZ-JANUS M, POTOCZEK S, JAŻWIEC B, WRÓBEL T, MAŁECKI R.J Matern Fetal Neonatal Med. 2021 Apr 1:1-5. doi: 10.1080/14767058.2020.1863362. [Epub ahead of print]	1,737*	70,00
3.	Treatment of Essential Thrombocythemia with Anagrelide Is Associated with an Increased Risk of Worsened Kidney Function. Pharmacology. KWIATKOWSKI J , KULISZKIEWICZ-JANUS M, RYMER W, JAŻWIEC B, MAŁECKI R 2021 Mar 10:1-7. doi: 10.1159/000513377. [Epub ahead of print]	1,625*	40,00

*IF 2019

Impact factor: 3,362

Liczba punktów: 115,00

21.04.2021

Piotr Oronowicz

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Biblioteka Główna
DZIAŁ INFORMACJI NAUKOWEJ I BIBLIOGRAFII
ul. Marcinkowskiego 2-6, 50-368 Wrocław
tel. 71 784 19 25, fax. 71 784 19 31

2. WYKAZ UŻYWANYCH SKRÓTÓW

ANA – anagrelid

ASA (ang. *acetylsalicylic acid*) – kwas acetylosalicylowy

ATC (ang. *anatomical therapeutic chemical classification system*) – klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

AvWS (ang. *acquired von Willebrand syndrome*) – nabyty zespół von Willebranda

CR (ang. *complete remission*) – całkowita remisja

eGFR – (ang. *estimated glomerular filtration rate*) – oszacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej

ET (ang. *essential thrombocytosis*) – nadpłytkowość samoistna

FSGS (ang. *focal segmental glomerulosclerosis*) – ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych

HT (ang. *hypertension*) – nadciśnienie tętnicze

HU (ang. *hydroxyurea*) – hydroksykarbamid

INF – interferon

IQR – (ang. *interquartile range*) – rozstęp ćwiartkowy

IUGR (ang. *intrauterine growth restriction*) - wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu

JAK2 (ang. *Janus kinase 2*) – kinaza Janus 2

LMWH (ang. *low-molecular-weight heparin*) – heparyna drobnocząsteczkowa

mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin kinase*) – ssaczy cel dla rapamycyny

MF (ang. *myelofibrosis*) – osteomielifibroza

MPN (ang. *myeloproliferative neoplasm*) – nowotwór mieloproliferacyjny

NR – (ang. *no response*) – brak odpowiedzi na zastosowane leczenie

PB – pipobroman

PR – (ang. *partial remission*) – częściowa remisja

RAS/MPAK (ang. *rat sarcoma/mitogen-activated protein kinases*) – białko szczyrzego mięsaka/kinazy aktywowane mitogenami

STAT (ang. *signal transducer and activator of transcription*) – nośnik sygnału i aktywator transkrypcji

TGF- β 1 (ang. *transforming growth factor β 1*) – transformujący czynnik wzrostu beta 1

TPO – trombopoetyna

3. WPROWADZENIE

Nadpłytkowość samoistna (ET) to choroba zaliczana do przewlekłych nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN) bez mutacji BCR/ABL. Dokładna etiologia ET jest nieznana. Wiadomo, że mutacje w macierzystej komórce szpiku prowadzą do niekontrolowanych podziałów megakariocytów, co skutkuje podwyższeniem stężenia płytek krwi oraz zwiększa ryzyko powikłań zarówno zakrzepowych, jak i krwotocznych.

W Unii Europejskiej częstość występowania nowych przypadków ET szacuje się na 0,38–1,7/100 000 osób/rok, z przewagą płci żeńskiej, z czego 15–20% dotyczy kobiet w wieku rozrodczym [1, 2].

W diagnostyce należy przede wszystkim wykluczyć nadpłytkowość o charakterze odczynowym, czyli w przebiegu infekcji, przewlekłych chorób zapalnych, niedokrwistości z niedoboru żelaza, nowotworów litych (szczególnie płuca i jelita grubego) oraz po usunięciu śledziony [3].

Ciąża u pacjentki z rozpoznaniem nadpłytkowości samoistnej

Nowotwory hematologiczne pod względem częstości występowania w ciąży znajdują się na czwartym miejscu, za rakiem piersi, rakiem szyjki macicy oraz czerniakiem złośliwym [4,5]. Najczęstszymi rozrostami hematologicznymi rozpoznawanymi w ciąży są chłoniaki i ostre białaczki. Rzadziej występują nowotwory mieloproliferacyjne (MPN). Jest to poważny problem medyczny, zarówno dla położników, jak i hematologów. Badania epidemiologiczne wykazują bowiem wzrost zachorowalności na nowotwory hematologiczne podczas ciąży, a dodatkowo średni wiek urodzenia pierwszego dziecka przesuwają się w kierunku czwartej dekady życia [6–8].

Na przebieg ciąży u pacjentek z ET mogą wpływać zarówno sama choroba, jak i stosowane leczenie – już wcześniej bowiem sygnalizowano upośledzenie mechanizmu fizjologicznej fibrynolizy oraz zaburzenia w mikrokrążeniu (w postaci wolniejszego przepływu krwi oraz zwiększonego oporu w naczyniach włosowatych) [9, 10].

W chwili obecnej nie ma jednolitych standardów postępowania z ciężarnymi, u których rozpoznano ET. W poszczególnych krajach stosuje się własne zalecenia, np. w Wielkiej Brytanii i USA pacjentki przydzielane są do grup normalnego lub wysokiego ryzyka na podstawie liczby płytek krwi, wcześniejszych niepowodzeń położniczych oraz historii powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych [11].

Mutacje genetyczne występujące w nadpłytkowości samoistnej

Jednym z kryteriów pozwalających na rozpoznanie ET jest wykrycie somatycznych mutacji w DNA leukocytów z krwi obwodowej.

Najczęściej występującą w ET jest mutacja V617F genu *JAK2* (cytoplazmatycznej kinazy tyrozynowej), znajdującego się na krótkim ramieniu chromosomu 9 (p24). Białko JAK2 – zbudowane z siedmiu domen zgrupowanych we fragmenty: FREM, SH2, JH1 i JH2, w zależności od pełnionej funkcji – jest związane z receptorami wiążącymi m.in. erytropoetynę, trombopoetynę, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów, interleukiny oraz interferony [12].

W stanie fizjologicznie prawidłowym po przyłączeniu się ligandu do receptora dochodzi do zmian kształtu przestrzennego i aktywacji domeny kinazowej białka JAK2. Ta z kolei doprowadza do fosforylacji białka STAT3, które przemieszcza się do jądra i pobudza transkrypcję. Ponadto oddziałuje na inne szlaki transdukcji, m.in. mTOR i RAS/MPAK [13].

Mutacja *JAK2* polega na podstawieniu waliny przez fenyloalaninę w pozycji 617 (w egzonie 14). Powoduje, że domena JH2 (*JAK homology 2*) nie spełnia swojej roli, która polega na samozahamowaniu JAK2. Konsekwencją jest stale aktywna kinaza, co powoduje ciągłe pobudzenie transkrypcji genów antyapoptotycznych [14].

W przewlekłych nowotworach mieloproliferacyjnych może występować homozygotyczna lub heterozygotyczna postać mutacji V617F genu *JAK2*. Larsen i współ. wysunęli hipotezę o występowaniu związku między objawami klinicznymi MPN a wyrażonym w procentach obciążeniem patologicznym allelem. Odsetek nieprawidłowych alleli to pomnożony przez 100 stosunek liczby kopii JAK2 (mutacja V617F) do sumy liczby kopii alleli JAK2 (V617F) i JAK2 dzikiego [15]. U chorych na ET najczęściej występuje heterozygotyczna postać mutacji V617F genu *JAK2* czyli mniejsze niż 50% obciążenie tym allelem [16].

Warto zwrócić uwagę na fakt, że mutacja V617F jest czynnikiem prozakrzepowym, szczególnie związanym z zakrzepicą żył wątrobowych [17].

Druga mutacja, potwierdzająca rozpoznanie ET, występuje w genie *MPL* (ang. *myeloproliferative leukemia protein*), umieszczonym na krótkim ramieniu chromosomu 1 (p34) [18]. Gen ten koduje błonowy receptor dla trombopoetyny (TPO), który po związaniu TPO aktywuje towarzyszące mu kinazy JAK2 oraz Src, wywołujące fosforylację pobudzających transkrypcję białek, odpowiednio STAT3 i STAT5 [19].

Znane są trzy najczęstsze mutacje genu *MPL*, które występują u 5% pacjentów z rozpoznaniem ET. W pierwszej dochodzi do zamiany tryptofanu na leucynę, a w drugiej tryptofanu na lizynę. Obie dotyczą pozycji 515 (W515L i W515K) [20]. W trzeciej – charakterystycznej dla nadpłytkowości rodzinnej [21] – seryna w pozycji 505 zamieniona jest na asparaginę. Każda z tych trzech mutacji powoduje utratę funkcji samozahamowania receptora dla TPO oraz stałą aktywację genów antyapoptotycznych.

Rozpoznanie ET może być też potwierdzone obecnością mutacji w egzonie dziewiątym genu *CALR* (ang. *calreticulin*), zlokalizowanego na ramieniu krótkim chromosomu 19 (p13). Produktem tego genu jest białko zbudowane z dziewięciu egzonów podzielonych na trzy domeny: silnie ujemnie naładowaną C-końcową, bogatą w prolinę P i globularną N-końcową. Kalretikulina pełni wiele funkcji, ale przede wszystkim reguluje zależną od jonów wapnia komunikację wewnątrzkomórkową oraz kontroluje prawidłowe fałdowanie białek opiekuńczych (szaperonów) wewnątrz siateczki endoplazmatycznej [22].

W ponad 80% mutacja *CALR* występuje pod postacią delecji 52 par zasad albo insercji 5 par zasad w egzonie 9 [23]. Konsekwencją tego jest zmiana ramki odczytu i inna budowa C-końca cząsteczki kalretikuliny: zmienia się z ujemnie naładowanej w naładowaną dodatnio. Nie ustalono dotychczas patomechanizmu molekularnego odpowiedzialnego za występowanie ET u pacjentów z mutacjami genu *CALR* [24].

Charakterystyka leków stosowanych w terapii nadpłytkowości samoistnej

Ze względu na cel terapeutyczny leki stosowane w terapii nadpłytkowości samoistnej można podzielić na dwie grupy: (1) przeciw powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, (2) cytoredukcyjne. Do pierwszej wg ATC zaliczamy: kwas acetylosalicylowy, heparyny oraz rzadziej stosowane antykoagulanty (antagoniści witaminy K, bezpośrednie leki przeciwzakrzepowe). W skład drugiej wchodzi: hydroksykarbamid, anagrelid, interferon alfa, rzadziej pipobroman i busulfan.

Kwas acetylosalicylowy (ASA) to acetylowa pochodna kwasu salicylowego. Nieodwracalnie blokuje centrum katalityczne cyklooksygenaz i hamuje powstawanie z kwasu arachidonowego prostaglandyn, prostacyklin i tromboksanów. ASA był stosowany pierwotnie jako lek o działaniu przeciwbólowym, przeciwgorączkowym i przeciwzapalnym, a dzięki hamowaniu syntezy tromboksanu TXA₂ – jako lek przeciwpłytkowy w prewencji zgonów z powodu zawału serca i udaru mózgu [25]. Kwas acetylosalicylowy jest zalecany kobietom w ciąży z rozpoznaniem zespołem antyfosfolipidowym oraz w leczeniu wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrostu (IUGR) i stanu przedrzucawkowego [26]. W nadpłytkowości samoistnej jest lekiem o udowodnionej skuteczności, redukującym ryzyko powikłań zatorowych i może być stosowany bezpiecznie, o ile nie występują działania niepożądane, znaczna nadpłytkowość (PLT > 1500 × 10⁹/l) lub nabyty zespół von Willebranda (AvWS) [27]. Po podaniu doustnym wchłania się szybko w kwasowym środowisku żołądka. Biodostępność ASA wynosi 80–90%. Czas półtrwania małych dawek leku (75–150 mg) to 2–3 godziny. Jest metabolizowany w wątrobie i wydalany z moczem [28].

Heparyna drobnocząsteczkowa (LMWH) to glikozaminoglikan o masie cząsteczkowej mniejszej niż 8000 Da, złożony z krótszych niż heparyna niefrakcjonowana łańcuchów polisacharydów, otrzymywany przez jej depolimeryzację. LMWH podawana jest podskórnie lub dożylnie. Działa przeciwzakrzepowo, hamując aktywność czynnika krzepnięcia Xa i – w mniejszym stopniu – czynnika

IIa (trombina). W zależności od metody depolimeryzacji (rozkład oksydacyjny, deaminizacja lub zastosowanie heparyny), średniego ciężaru cząsteczki oraz współczynnika hamowania anty-Xa/anty-IIa, istnieją różne rodzaje LMWH [29]. Wskazaniemi do stosowania heparyny drobnocząsteczkowej u kobiet w ciąży są profilaktyka lub leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, a także zapobieganie niepowodzeniom położniczym u pacjentek z zespołem antyfosfolipidowym [30]. Dodatkowo wykazano, że zastosowanie LMWH w wybranych przypadkach ciąży podczas ET może mieć dodatkowe korzyści w postaci mniejszej ilości niepowodzeń położniczych [31]. Biodostępność po podaniu podskórnym jest różna dla enoksaparyny, dalteparyny i nadroparyny i wynosi odpowiednio 100%, 87% i 98%. Czas półtrwania, mierzony aktywnością anty-Xa wynosi 3–5 godzin. Wszystkie LMWH są wydalane przez nerki [32–34].

Hydroksykarbamid (HU) jest hydroksylową pochodną mocznika, działającą swoiście w fazie S cyklu komórkowego. Hamuje działanie reduktazy rybonukleotydowej a ponadto powoduje wzrost stężenia hemoglobiny płodowej we krwi. HU od lat 80. XX w. stosowany jest w leczeniu nowotworów mieloproliferacyjnych, anemii sierpowatokrwinkowej oraz łuszczycy. W badaniach na zwierzętach nie był rakotwórczy, ale wykazał właściwości teratogenne oraz genotoksyczne i z tego względu nie zaleca się stosowania preparatu u ciężarnych oraz kobiet w okresie rozrodczym. HU po podaniu doustnym wchłania się szybko i prawie w całości (biodostępność \approx 100%). Czas półtrwania wynosi 3–4 godziny. Jest częściowo metabolizowany w wątrobie i nerkach, a wydalany w 80% przez nerki [35].

Anagrelid (ANA) jest pochodną imidazochinoazoliny. Działa jako inhibitor fosfodiesterazy cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP) oraz selektywnie obniża liczbę płytek krwi. Jego specyficzny mechanizm farmakodynamiczny nie jest w pełni poznany. Z badań *in vitro* wynika, że hamuje dojrzewanie i proliferację ludzkich megakariocytów, bez ingerencji w szlak sygnałowy trombopoetyny [36, 37]. Dodatkowo zmniejsza agregację płytek krwi na drodze niezależnej od tromboksanu [38]. Jest stosowany u pacjentów z rozpoznaniem nadpłytkowości towarzyszącej przewlekłym nowotworem mieloproliferacyjnym w przypadku nietolerancji lub braku dostatecznej odpowiedzi na leczenie hydroksykarbamidem. Podobnie jak HU, nie jest zalecany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym oraz w czasie ciąży i laktacji. Wprawdzie w badaniach leku na modelu zwierzęcym nie wykazano działania mutagennego ani klastrogennego, jednak po podaniu ciężarnym szczurom i królikom dawek toksycznych dla obu gatunków stwierdzono częstsze występowanie obumarcia płodów i resorpcji zarodków [39]. Biodostępność anagrelidu po podaniu doustnym wynosi 70%. Czas półtrwania wynosi 1–2 godziny. Jest intensywnie metabolizowany i w 75% wydalany przez nerki [40].

Interferony (INF) to glikoproteiny wytwarzane i uwalniane przez komórki ssaków w obecności patogenów (drobnoustrojów, ale także komórek nowotworowych). Wyróżniamy trzy typy interferonów. Typ 1 podzielono na 6 klas: IFN- α , IFN- β , IFN- ϵ , IFN- κ , IFN- ω i IFN- ν , a na sam IFN- α przypada 13 różnych białek [41]. Oddziałują one na komórki przez szlaki JAK-STAT i kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K) [42, 43]. IFN- α posiada właściwości immunomodulujące oraz przeciwnowotworowe.

Blokuje syntezę białek, pobudza aktywność żerną makrofagów oraz limfocytów cytotoksycznych, hamuje angiogenezę [44]. W leczeniu stosuje się preparaty uzyskiwane za pomocą inżynierii genetycznej (rekombinacja), które różnią się od naturalnego brakiem bocznych łańcuchów cukrowych, co nie wpływa na jego aktywność biologiczną. Wykorzystywany jest w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B i C, białaczki włochatokomórkowej, skórniego chłoniaka T-komórkowego, raka nerki, czerniaka oraz przewlekłych nowotworów mieloproliferacyjnych. Nie ma działania mutagennego ani teratogennego. Cząsteczki INF- α nie przenikają przez łożysko, dlatego mogą być stosowane w ciąży w przypadku współistniejących nowotworów wymienionych wyżej [45]. Lek może być podawany dożylnie, domięśniowo lub w postaci wstrzyknięć podskórnych. Czas półtrwania zależy od sposobu aplikacji: 2–3 godziny po podaniu dożylnym lub domięśniowo, 6–7 godzin – podskórnym. Wydalanie przez nerki jest główną drogą eliminacji leku z ustroju [46].

Pipobroman (PB) to bromopochodna piperazyny. Działa podobnie do leków alkilujących oraz konkurencyjnie z zasadami pirymidynowymi, niezależnie od fazy komórkowej [47, 48]. PB stosowany był w latach 60. XX w. u pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej białaczki granulocytowej oraz nowotworów pochodzenia nabłonkowego, a w latach 80. XX w. w ostrej białaczce szpikowej i czerwienicy prawdziwej [49]. Okazało się też, że w stosunkowo niewielkiej dawce pozwala na znaczne zmniejszenie liczby płytek krwi i wielkości śledziony [50]. Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia wtórnej ostrej białaczki szpikowej PB nie zaleca się do leczenia pacjentów poniżej 70 roku życia. Jest stosowany doustnie, ale nie ma dokładnych badań farmakokinetyki tego leku.

Busulfan – substancja z grupy sulfonianów – to lek cytostatyczny o działaniu alkilującym. W środowisku wodnym powoduje uwalnianie grup metanosulfonianowych, które warunkują powstanie alkilujących jonów karbonionowych. Jest niespecyficzny fazowo. W latach 80. XX w. stosowany był w leczeniu szpiczaka plazmocytowego i przewlekłej białaczki szpikowej. Obecnie używany jest w przygotowaniu do auto- i alloprzeszczepu szpiku. Do najczęstszych działań niepożądanych należą mielotoksyczność, zwłóknienie płuc oraz bezpłodność. Na podstawie analiz retrospektywnych oraz przeprowadzonych badań na zwierzętach wykazano mutagenne, klastogenne, embriotoksyczne oraz teratogenne działanie busulfanu. Nie jest zalecany w leczeniu osób poniżej 70 roku życia, z wyjątkiem transplantacji szpiku. Biodostępność leku po podaniu doustnym wynosi średnio 80%. Jest metabolizowany w wątrobie, głównie przez sprzężanie z glutationem. Czas półtrwania wynosi 2–3 godziny. Jest wydalany przez nerki w 30% oraz śladowo z kałem. Reszta leku jest najprawdopodobniej nieodwracalnie związana z białkami [51].

Zaburzenia funkcjonowania nerek w nadpłytkowości samoistnej

Na zaburzenia czynności nerek – które wystąpiły bądź w przebiegu nadpłytkowości samoistnej, bądź jej leczenia – zwróciło uwagę niewielu badaczy. Jednymi z nich byli Christensen i wsp., którzy zanalizowali występowanie przewlekłej choroby nerek wśród pacjentów cierpiących na przewlekłe nowot-

wory mieloproliferacyjne bez obecności chromosomu Filadelfia [52]. Pojedyncze doniesienia dotyczą niewydolności nerek po zastosowaniu anagrelidu oraz wystąpieniu zespołu nerczycowego w przebiegu ogniskowego segmentowego stwardnienia kłębuszków nerkowych u chorych na MPN, w szczególności osteomielfibrozy [53–55].

Potencjalnymi przyczynami zaburzeń czynności nerek w przebiegu ET mogą być: wzrost oporu w mikrokrażeniu, uszkodzenie śródbłonna, zakrzepica w naczyniach nerkowych [9, 10]. Istotny wpływ na wystąpienie przewlekłej choroby nerek w przebiegu ET mogą mieć nie tylko uprzednio wymienione patomechanizmy, ale również choroby współwystępujące, takie jak cukrzyca i nadciśnienie tętnicze, oraz zastosowane leczenie.

4. CELE PRACY

Niniejszą rozprawę poświęcono dwom zagadnieniom, związanym z nadpłytkowością samoistną. Pierwsze dotyczyło leczenia tej choroby u młodych kobiet w czasie gdy zachodzą w ciążę, drugie – wpływu terapii hydroksykarbamidem lub anagrelidem na czynność nerek.

Z powodu powikłań zakrzepowo-zatorowych leczenie ciężarnych z rozpoznaniem nadpłytkowości samoistnej wymaga szczególnej uwagi ze względu na potencjalne konsekwencje podawania leków hamujących krzepnięcie oraz obniżających liczbę płytek krwi. Zgromadzony dostatecznie obszerny materiał – jak się wydaje – dawał szansę na statystycznie istotne doprecyzowanie dotychczasowej wiedzy. Z kolei problem czynności nerek w przebiegu leczenia cytoredukcyjnego nadpłytkowości samoistnej wydaje się w literaturze prawie niezauważony.

Cele cząstkowe pracy obejmowały:

1. Ocenę wpływu stosowanego leczenia cytoredukcyjnego oraz przeciwzakrzepowego na przebieg ciąży i porodu oraz na występowanie niepowodzeń położniczych u pacjentek z nadpłytkowością samoistną z uwzględnieniem stwierdzonej mutacji genetycznej.
2. Ocenę wpływu hydroksykarbamidu lub anagrelidu na czynność nerek u pacjentów z nadpłytkowością samoistną z uwzględnieniem wieku, nadciśnienia tętniczego, stwierdzonej mutacji genetycznej oraz odpowiedzi na zastosowane leczenie.

5. WYKONANIE

W pierwszej pracy z cyklu, pt. „Nadpłytkowość samoistna”, która została wybrana tematem numeru Medycyny po Dyplomie w październiku 2019 r., przedstawiono dane epidemiologiczne, objawy, zasady diagnostyki i leczenia oraz sytuacje szczególne występujące w przebiegu ET.

5.1 LECZENIE NADPŁYTKOWOŚCI SAMOISTNEJ PODCZAS CIĄŻY

Drugą pracę w cyklu publikacji poświęcono opisaniu historycznej grupy pacjentek w ciąży z rozpoznaną ET. Ten stan wymaga szczególnej uwagi oraz odrębnego postępowania, ze względu na potencjalne powikłania dotyczące zarówno matki jak i dziecka.

5.1.1 Materiał i metody

Analizie retrospektywnej poddano dokumentację 52 ciąży, które wystąpiły u 27 kobiet z rozpoznaniem ET. Mediana wieku w momencie ciąży wynosiła 31 lat, najstarsza kobieta miała 42 lata, a najmłodsza 18. Jedenaście było w ciąży tylko raz, dziesięć – dwa razy, cztery – trzy razy, jedna – cztery razy i jedna – pięć. U wszystkich nadpłytkowość samoistną rozpoznano przed zajściem w ciążę. Dwadzieścia ciąż zakończyło się niepowodzeniem; mediana wystąpienia poronienia przypadła na 8 tydzień ciąży, z zakresem od 5. do 20. tygodnia. Pozostałe trzydzieści dwie (61,5%) doprowadzono do urodzenia zdrowego dziecka.

Tabela 1. Charakterystyka grupy		
Liczba pacjentek	27	
Liczba ciąż	52	
Wiek w czasie diagnozy	26±5	
Wiek w czasie poczęcia	31±5	
Obecność mutacji V617F genu <i>JAK2</i>	14/27	51,9%
Obecność mutacji egzonu 9 genu <i>CALR</i>	7/27	25,9%
Obecność del(52) egzonu 9 genu <i>CALR</i>	2/27	7,4%
Obecność ins(5) egzonu 9 genu <i>CALR</i>	5/27	18,5%
Obecność mutacji genu <i>MPL</i>	0/27	0%
AvWS	9/27	33,3%
Liczba poronień w pierwszym trymestrze	17/52	32,7%
Liczba poronień w drugim trymestrze	3/52	5,8%
Wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu (IUGR)	3/52	5,8%
Zakrzepica żył głębokich	1/52	1,9%
Krwotok poporodowy	1/52	1,9%

Wykrywanie mutacji V617F genu *JAK2*, ins (52) i del (5) egzonu 9 genu *CALR* lub W515L i W515K genu *MPL* wykonano w Pracowni Biologii Molekularnej SPSK nr 1. Badania morfologiczne krwi prowadzono w Centralnym Laboratorium Analitycznym SPSK nr 1.

Pacjentki oceniano wg międzynarodowych kryteriów ryzyka, towarzyszącego rozpoznanej nadpłytkowości samoistnej: IPSET i IPSET-thrombosis. Pierwszy z wymienionych to wskaźnik przeżycia, biorący pod uwagę wiek pacjenta, przebytą zakrzepicę oraz liczbę leukocytów w momencie rozpoznania choroby [56]. Z kolei IPSET-thrombosis pozwala oszacować prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań zakrzepowych, wyliczone na podstawie wieku, przebytej zakrzepicy, obecności mutacji V617F genu *JAK2* oraz czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, takich jak nadciśnienie tętnicze, nikotynizm czy cukrzyca [57].

Według IPSET 16 kobiet znalazło się w grupie niskiego ryzyka, a 11 – pośredniego. Według IPSET-thrombosis u 10 kobiet prawdopodobieństwo wystąpienie zakrzepicy było niskie, u 7 – pośrednie, u 10 kolejnych – wysokie.

Podczas 52 ciąż w 9 nie zastosowano żadnego leczenia. Wyłącznie jeden lek stosowano podczas 19 ciąż (ASA w 11, LMWH w 3, INF- α w 5). Połączenia ASA i LMWH stosowano w 2 ciążach, ASA i INF- α podczas 9, LMWH i INF- α podczas 3. Wszystkie trzy leki stosowano w 10 ciążach.

Tabela 2. Leczenie ET zastosowane podczas ciąży		
Liczba ciąż leczonych ASA	32/52	61,5%
Liczba ciąż leczonych LMWH	18/52	34,6%
Liczba ciąż leczonych INF- α	27/52	51,9%
Liczba ciąż, podczas których INF- α stosowano przed poczęciem oraz w pierwszym trymestrze	12/52	23,1%
Liczba ciąż, podczas których HU stosowano przed poczęciem oraz w pierwszym trymestrze	4/52	7,7%
Liczba ciąż, podczas których ANA stosowano przed poczęciem oraz w pierwszym trymestrze	3/52	5,8%
Liczba ciąż podczas których PB stosowano przed poczęciem oraz w pierwszym trymestrze	1/52	1,9%

Do analizy statystycznej oceny zastosowanego leczenia użyto testu Fishera dla małych grup niezależnych, a dla określenia wpływu parametrów morfologii krwi obwodowej na ciążę – testu *t*-Studenta dla dwóch małych grup o równych liczebnościach.

5.1.2 Wyniki

Podczas 14 ciąż spośród 52 (26,9%) nie stosowano żadnego leku hamującego krzepnięcie. W 10 (71,4%) doszło do niepowodzenia położniczego. W 38 ciążach, podczas których stosowano terapię przeciwzakrzepową odnotowano tylko 10 poronień (26,3%). Istotność statystyczną tej różnicy potwierdza test Fishera; $p = 0,0045$, iloraz szans OR = 0,143 (95% CI: 0,036–0,559).

ASA, jako jedyny lek, stosowano podczas 20 ciąż, w których wystąpiło 7 niepowodzeń położniczych (35%). Podczas 14 ciąż, w których w ogóle nie stosowano leków hamujących krzepnięcie, niepowodzenie wystąpiło w 10 przypadkach (71,4%). Jest to różnica istotna statystycznie; $p = 0,037$, iloraz szans OR = 0,215 (95% CI: 0,049–0,946).

Jedynie podczas 6 ciąż zastosowano samo LMWH. Jedna (16,7%) zakończyła się poronieniem. Podczas 14 ciąż, które w ogóle nie stosowały leków hamujących krzepnięcie, niepowodzenie wystąpiło w 10 przypadkach (71,4%). Jest to różnica istotna statystycznie; $p = 0,049$, iloraz szans OR = 0,08 (95% CI: 0,007–0,918).

Jednoczesne podawane ASA i LMWH zastosowano w 12 ciążach. W 2 (16,7%) wystąpiło poronienie, podczas gdy w grupie niezażywającej leków przeciwzakrzepowych 10 ciąż z 14 (71,4%) zakończyło się niepowodzeniem. Jest to różnica istotna statystycznie; $p = 0,008$, iloraz szans OR = 0,08 (95% CI: 0,012–0,54).

Odsetek niepowodzeń położniczych u pacjentek stosujących tylko ASA wynosił 35%, a tylko LMWH – 16,7%. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie ($p = 0,628$).

Z leków obniżających liczbę płytek krwi w czasie ciąży stosowano jedynie INF- α . W 12 przypadkach (23,1%) lek zaczęto podawać przed poczęciem. Trzy (25%) z późniejszych ciąż zakończyły się poronieniami. Podczas 15 z 52 (28,8%) ciąż rozpoczęto leczenie już po ich stwierdzeniu. W tej grupie doszło do 5 (33,3%) poronień. Łącznie w 27 z 52 (51,9%) ciąż, podczas których stosowano INF- α odnotowano 8 (29,6%) poronień. W 25 (48,1%) ciążach nieleczonych INF- α wystąpiło 12 (48%) poronień. Różnica między obiema grupami była nieistotna statystycznie ($p = 0,255$).

Poronienia stwierdzano znacznie częściej podczas ciąż u kobiet z mutacją V617F genu *JAK2* (14/29 – 48,2%) niż z mutacją *CALR* (3/12 – 25%) lub bez żadnej mutacji (3/11 – 27,2%). Test chi-kwadrat (χ^2) nie wykazał różnicy statystycznie istotnej ($p = 0,296$). Analiza zastosowanego leczenia, po uwzględnieniu obecności mutacji, nie wykazała statystycznie istotnej różnicy w częstości wystąpienia niepowodzenia położniczego. Na przykład u pacjentek z obecnością mutacji V617F genu *JAK2*, u których nie stosowano ASA poronienie wystąpiło u 7 na 10 (70%) ciąż, a w grupie przyjmującej ASA 7 na 19 (36,8%) ($p > 0,05$).

Niepowodzeniem położniczym zakończyło się 8 z 19 (42,1%) ciąż u 9 pacjentek ze współistniejącym AvWS, oraz w 12 spośród 33 (36,3%) ciąż bez AvWS. Różnica ta jest nieistotna statystycznie ($p = 0,77$).

Ocena ryzyka wg skali IPSET nie wykazała żadnego związku z wystąpieniem poronienia. Natomiast u kobiet zakwalifikowanych do grupy wysokiego ryzyka wg skali IPSET-thrombosis

niepowodzenie położnicze występowało istotnie częściej; $p = 0,02$, iloraz szans OR = 0,261 (95% CI: 0,08– 0,85).

Tabela 3. Występowanie poronień w zależności od zastosowanego leczenia, obecności mutacji, nabytego zespołu von Willebranda oraz zakwalifikowania do grup ryzyka wg skal IPSET, IPSET-thrombosis i PT-1		
	OR (95% CI)	<i>p</i>
Tylko ASA <i>vs.</i> bez leczenia	0,215 (0,049–0,946)	0,037
Samo LMWH <i>vs.</i> bez leczenia	0,08 (0,007–0,918)	0,049
ASA+LMWH <i>vs.</i> bez leczenia	0,08 (0,012–0,54)	0,008
INF- α <i>vs.</i> bez cytoredukcji	0,456 (0,146–1,425)	ns
Mutacja V617F genu <i>JAK2</i> (+) <i>vs.</i> (-)	2,8 (0,63–12,5)	ns
Mutacja egzonu 9 genu <i>CALR</i> (+) <i>vs.</i> (-)	1,125 (0,175–7,24)	ns
Obecność AvWS <i>vs.</i> brak AvWS	1,27 (0,4–4,04)	ns
IPSET (LR <i>vs.</i> IR)	1,29 (0,42–3,94)	ns
IPSET-thrombosis (LR <i>vs.</i> IR <i>vs.</i> HR)	0,261 (0,08 to 0,85)	0,02

(+) lub (-) oznaczają odpowiednio obecność lub brak mutacji genu.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w parametrach morfotycznych krwi pacjentek z prawidłowo i nieprawidłowo zakończoną ciążą (tabela 4). Wartości *p* wyliczono testem *t*-Studenta.

Tabela 4. Poziomy istotności statystycznej <i>p</i> oraz średnie wartości (\pm odchylenie standardowe) parametrów morfotycznych krwi w momencie porodu lub poronienia			
Parametr	Pacjentki bez niepowodzenia położniczego	Pacjentki z niepowodzeniem położniczym	<i>p</i>
WBC [$10^9/l$]	8,73 \pm 3,29	8,97 \pm 2,87	ns
HGB [g/dl]	12,73 \pm 1,01	12,95 \pm 1,30	ns
HCT [%]	38,08 \pm 2,80	38,03 \pm 4,45	ns
PLT [$10^9/l$]	708,08 \pm 277,75	782,53 \pm 401,64	ns*

Parametr	Pacjentki bez niepowodzenia położniczego	Pacjentki z niepowodzeniem położniczym	<i>p</i>
PTC [%]	0,75 ± 0,22	0,79 ± 0,32	ns
MPV [fl]	10,08 ± 0,79	10,29 ± 1,32	ns
PDW [fl]	11,68 ± 1,52	12,29 ± 1,32	ns
P-LCR [%]	25,00 ± 5,80	27,54 ± 4,92	ns

* Po transformacji logarytmicznej danych.

5.1.3 Dyskusja

Według metaanalizy S. Paydaś na temat 461 ciąży przy współistniejącym ET odsetek żywych urodzeń mieści się w przedziale 50–70% [4]. Wyniki własnych obserwacji są bardzo zbliżone: odsetek żywych urodzeń wynosił 61,5%, a zakończonych poronieniami – 38,5%. Ponadto podobny był też procentowy udział odnotowanych wewnątrzmacicznych zahamowań wzrostu płodu (5,8% vs. 3–5% w literaturze) oraz powikłań krwotocznych i zakrzepowych u położnic (3,8% vs. 5,2% w literaturze).

Pewne ograniczenie w stosowaniu leków przeciwplatek związane było z występowaniem AvWS. W dostępnej literaturze jedynie w pracy Bangertera i wsp. odnotowano obecność tej choroby u 2 z 9 ciężarnych pacjentek. U obu wystąpiły powikłania krwotoczne w czasie porodu [58]. Dlatego warto podkreślić niezbędność analizy wpływu AvWS na występowanie powikłań i niepowodzeń położniczych. W grupie będącej przedmiotem badań własnych chorobę tę stwierdzono u 9 z 27 pacjentek, ale nie odnotowano u nich istotnych krwawień.

Skuteczność stosowania niskich dawek kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce zatorów tętnicznych w przebiegu ET jest bardzo dobrze udokumentowana [59]. Podawanie ASA w czasie ciąży, jeśli nie istnieją przeciwwskazania, jest bezpieczne i zalecane [39, 60]. Według doniesień Alvarez-Larrána i wsp. jest szczególnie istotne u osób z mutacją V617F genu *JAK2*, gdyż odnoszą większą korzyść niż te z mutacją *CALR* [61]. Podobny trend zaobserwowano we własnych badaniach. Był nieistotny statystycznie, prawdopodobnie z powodu niskiej liczebności próby. Cięższe pacjentki z ET zażywających ASA znacznie rzadziej kończyły się niepowodzeniem niż pacjentki, którym nie podawano leku (35% vs. 71,4%).

Heparyny drobnocząsteczkowe są dopuszczone do stosowania w czasie ciąży. W leczeniu i zapobieganiu żylnych chorobom zakrzepowo-zatorowej skuteczność LMWH przewyższa ASA [62]. Zaleca się profilaktyczne podawanie tych heparyn ciężarnym z rozpoznaną ET, zaliczonym na podstawie wywiadu do grupy wysokiego ryzyka poronienia (przebyte powikłania zakrzepowe, stany przedrzucawkowe, a także niedające się uzasadnić komplikacje położnicze) [63]. Połączenie profilaktycznych dawek ASA i LMWH zalecane jest zwłaszcza pacjentkom w ciąży, które przeżyły zawał serca lub

udar niedokrwienny mózgu [1]. Wydaje się również odpowiednie dla pacjentek z rozpoznaną trombofilią. Wyniki własnych badań wskazują, że zastosowanie samej LMWH oraz w połączeniu z ASA skutkowało statystycznie znamienne mniejszym ryzykiem wystąpienia niepowodzenia położniczego.

Wprawdzie w piśmiennictwie zamieszczono doniesienia o podawaniu w przebiegu ciąży rozmaitych leków cytotoredukcyjnych, to tylko INF- α – jako jedyny – został dopuszczony do leczenia ciężarnych z ET, przewlekłą białaczką szpikową, białaczką włochatokomórkową i szpiczakiem plazmocytowym [64–66]. Pierwsze publikacje opisujące zastosowanie INF- α u ciężarnych ze stwierdzoną ET pochodzą z 1991 roku [67]. Z czasem okazało się, że podawanie INF- α przed poczęciem oraz podczas ciąży nie miało związku ze zwiększonym ryzykiem niepowodzenia położniczego [68]. Badania własne 27 pacjentek (52 ciąży) są zgodne z powyższą sentencją. Wykonana przez Melillo i wsp. analiza włoskiego rejestru 122 ciąży z obecnością ET wskazuje nawet, że wprowadzenie do leczenia INF- α skutkowało większą liczbą żywych urodzeń niż w grupie, która leku nie otrzymywała (19/20, 95% vs. 73/102, 71,6%, $p = 0,025$) [69].

Choć w badaniach na zwierzętach wykazano, że hydroksykarbamid hamuje syntezę DNA i powoduje obumieranie zarodków [70–72], znane są liczne opisy przypadków niezamierzonego stosowania tego leku u ciężarnych z ET, CML oraz anemią sierpowatokrwinkową. Nie odnotowują zwiększonej częstości występowania niepowodzeń położniczych, IUGR czy deformacji płodów [73–77]. Azim i wsp. wykonali kwerendę na temat 49 ciężarnych pacjentek narażonych na HU. Wynika z niej, że odsetek żywych urodzeń wynosiła 79,6%, a niepowodzeń położniczych – 10,2% [78]. Z własnych badań wynika, że lek podawano 4 pacjentkom podczas pierwszego trymestru. Trzy były nosicielkami mutacji V617F genu *JAK2*, a jedna – insercji 5 par zasad w egzonie 9 genu *CALR*. Wszystkie ciąży były bez powikłań i zakończyły się urodzeniem zdrowego dziecka w terminie porodu. Powyższe dane wskazują, że u człowieka hydroksykarbamid może nie być lekiem teratogennym, a rzadko obserwowane powikłania mogą być efektem samej choroby (nowotworu mieloproliferacyjnego lub anemii sierpowatokrwinkowej) [79, 80].

Dane o stosowaniu anagrelidu w czasie ciąży są dość skąpe. W dostępnej literaturze opisano tylko 7 przypadków. U jednej z pacjentek wystąpiło poronienie samoistne, pozostałe urodziły zdrowe dzieci [81–85]. We własnej grupie badanych w okresie poczęcia i we wczesnej ciąży lek otrzymywały trzy pacjentki (dwie z mutacją V617F genu *JAK2*). U 34-latki (ciąża druga, poród drugi), bez krwotoczno-zakrzepowych powikłań w wywiadzie, wystąpiło spontaniczne poronienie w 7. tygodniu ciąży. Pozostałym dwóm: 32-letniej (ciąża druga, poród drugi) i 37-letniej (ciąża pierwsza, poród pierwszy), natychmiast po stwierdzeniu ciąży odstawiono ANA i włączono INF- α . Obie urodziły bez powikłań zdrowe dziecko.

Dotychczas w literaturze opisano tylko jeden przypadek pacjentki, która przyjmowała pipobroman dwa miesiące przed poczęciem. Poroniła w 27. tygodniu ciąży, choć płód nie miał cech deformacji [86]. W grupie badanej 29-letnia pacjentka (ciąża pierwsza, poród pierwszy) z delecją 52 par zasad w egzonie 9 genu *CALR*

(w wywiadzie z zakrzepicą żył głębokich kończyn dolnych) do 4. tygodnia ciąży. zażywała PB, wprowadzony z powodu opornych na inne leczenie wysokich wartości płytek. Lek odstawiono natychmiast po stwierdzeniu ciąży. Samoistne poronienie wystąpiło w 12. tygodniu ciąży. Trudno określić, czy wystąpiło spontanicznie, czy też wywołane zostało stosowaniem leku alkilującego w etapie najbardziej intensywnego rozwoju zarodka. Podczas drugiej ciąży stosowano INF- α . Mimo ponownej zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych, poród zakończył się urodzeniem zdrowego dziecka.

Obserwacje 103 ciąż skłoniły F. Passamontiego i wsp. do konkluzji, że mutacja V617F genu *JAK2* jest niezależnym czynnikiem, zwiększającym ryzyko powikłań położniczych. Dotyczy to zarówno poronień, jak i IUGR [87]. Podobnie wnioski przedstawił Melillo i wsp. na podstawie analizy 122 ciąż [69]. Z kolei E. Rumi i wsp. wykazali, że u kobiet nosicielek mutacji *CALR* (bez rozróżnienia na ins5 i del52) rzadziej występują położnicze powikłania zakrzepowe a odsetek żywych urodzeń jest większy niż w populacjach z mutacją: *JAK2*, *MPL*, a także w populacji pozbawionej mutacji genów *JAK2*, *CALR* i *MPL* [88]. We własnych badaniach nie zaobserwowano związku pomiędzy obecnością mutacji a wystąpieniem niepowodzenia położniczego co może wynikać ze zbyt małej liczebności grupy.

W dostępnej literaturze nie znaleziono badań w których analizowano zależność pomiędzy zakwalifikowaniem pacjentek do grup ryzyka wg skali IPSET lub IPSET-thrombosis a wystąpieniem niepowodzenia położniczego. Gdy oszacowane ryzyko wystąpienia zakrzepicy było wysokie statystycznie częściej dochodziło do poronienia. Obserwacja ta jest uzasadniona zwłaszcza jeśli powikłania zakrzepowo-zatorowe wystąpiły jeszcze przed ciążą.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w parametrach morfotycznych krwi pacjentek z prawidłowo i nieprawidłowo zakończoną ciążą. Nie jest to nową obserwacją, ale wymaga analizy danych zebranych w dużo liczniejszej grupie badanych.

5.2 WPŁYW LECZENIA NADPŁYTKOWOŚCI SAMOISTNEJ NA CZYNNOŚĆ NEREK

Trzecią pracę z cyklu publikacji poświęcono zaobserwowanemu podczas badań, niekorzystnemu wpływowi leczenia anagrelidem na funkcję nerek.

5.2.1 Materiał i metody

Analizie retrospektywnej poddano historie chorób 310 osób (211 kobiet, 99 mężczyzn), cierpiących na nadpłytkowość samoistną ze stwierdzoną mutacją genetyczną, pozostających pod opieką Poradni Hematologicznej Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 we Wrocławiu. U każdej z tych osób ET rozpoznano na podstawie kryteriów WHO z 2008 r., a leczenie choroby rozpoczęto w latach 2011–2017. Z analizy wykluczono pacjentów z aktywną lub przewlekłą infekcją, z udokumentowaną chorobą nerek i cukrzycą. Wykrywanie mutacji V617F genu *JAK2* oraz ins (52) i del (5) egzonu 9 genu *CALR* wykonano w Pracowni Biologii Molekularnej SPSK nr 1. Stężenie kreatyniny w surowicy oznaczano w Centralnym Laboratorium Analitycznym SPSK nr 1, z zastosowaniem

standaryzowanej metody enzymatycznej przy użyciu aparatury Architect c4000 (Abbot™). Przybliżone przesączenie kłębuszkowe (eGFR) wyliczano za pomocą czteroparametrowego wzoru, zaproponowanego przez Modification in Diet in Renal Disease Study Group: $eGFR = 175 \times sSCR^{-1,154} \times A^{-0,203}$, gdzie sSCR oznacza stężenie kreatyniny w surowicy (wyrażone w mg/dl) standaryzowane wobec spektroskopii masowej izotopów, A – wiek w latach. W przypadku kobiet wartość należy pomnożyć dodatkowo przez 0,742 [89]. Badania wykonano przed rozpoczęciem leczenia i po 6 miesiącach jego stosowania.

Średnia wieku badanych wynosiła 63 lata (24 – 90, mediana 65). Mutację V617F genu JAK2 stwierdzono u 209, a egzonu 9 genu CALR u 101 pacjentów. Nadciśnienie tętnicze (HT) rozpoznano u 143 osób. W leczeniu 212 chorych stosowano HU, a 98 – ANA.

Terapię uznano za skuteczną, jeśli po sześciu miesiącach od jej rozpoczęcia uzyskano co najmniej częściową odpowiedź na leczenie, ocenioną wg kryteriów zaproponowanych przez Barosiego i wsp. [90].

Do opisu zmiennych ciągłych wykorzystano średnią i odchylenie standardowe lub medianę, rozstęp ćwiartkowy (IQR) i zakres w zależności od rozkładu. Normalność rozkładu sprawdzono testem Shapiro i Wilka. Do porównania dwóch grup zmiennych niezależnych wykorzystano test t-studenta lub test U Manna i Whitney’a w zależności od spełnienia kryterium normalności rozkładu oraz wariancji (do sprawdzenia równości wariancji wykorzystano test Levene’a). Do analizy zmiennych zależnych wykorzystano test t dla prób zależnych albo test Wilcozona, a do analizy zmiennych jakościowych – test chi-kwadrat (χ^2).

Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem programu Statistica v.13.3.

Tabela 5. Charakterystyka grupy				
Parametr	Razem n=310	Grupa leczona HU n=211	Grupa leczona ANA n=99	<i>p</i>
Wiek mediana (rozstęp ćwiartkowy; zakres)	65 (54–75; 24–90)	66 (57–76; 24–90)	64 (45–75; 26–88)	ns
Płeć: liczba (%) kobiety mężczyźni	211 (68,06) 99 (31,94)	140 (66,35) 71 (33,65)	71 (71,72) 28 (28,28)	ns
Mutacja V167F genu <i>JAK2</i> : liczba (%) obecna nieobecna	209 (67,42) 101 (32,58)	141 (66,82) 70 (33,18)	68 (68,69) 31 (31,31)	ns
Mutacja egzonu 9 genu <i>CALR</i> : liczba (%) obecna nieobecna	101 (32,58) 209 (67,42)	70 (33,18) 141 (66,82)	31 (31,31) 68 (68,69)	ns

Parametr	Razem n=310	Grupa leczona HU n=211	Grupa leczona ANA n=99	<i>p</i>
Nadciśnienie tętnicze: liczba (%) leczone nieleczone	143 (46,13) 167 (57,87)	105 (49,76) 106 (50,24)	38 (38,38) 61 (61,62)	ns
Odpowiedź na leczenie: liczba (%) CR+PR NR	264 (85,16) 46 (14,84)	180 (85,31) 31 (14,69)	84 (84,85) 15 (15,15)	ns
Poziom kreatyniny przed leczeniem [mg/dl] mediana (rozstęp ćwiartkowy; zakres)	0,88 (0,77–0,99; 0,53–1,36)	0,89 (0,78–1,00; 0,55–1,35)	0,86 (0,75–0,98; 0,53–1,36)	ns
Zawartość eGFR przed leczeniem [ml/min/1,73 m ²] mediana (rozstęp ćwiartkowy; zakres)	77 (65–91; 40–138)	77 (65–91; 40–136)	79 (64–92; 42–138)	ns

Tabela 6. Kryteria odpowiedzi na zastosowane leczenie w ET wg Barosiego i wsp. [90]

Odpowiedź na zastosowane leczenie	Kryteria
Całkowita (CR)	Liczba płytek krwi $<400 \times 10^9/l$
	Brak objawów związanych z chorobą
	Bez powiększenia śledziony w badaniach obrazowych
	Liczba leukocytów $<10 \times 10^9/l$
Częściowa (PR)	Liczba płytek krwi $<600 \times 10^9/l$
Brak (NR)	Niespełnione kryteria CR lub PR

5.2.2 Wyniki

U 219 z 310 pacjentów (70,65 %) przed rozpoczęciem leczenia stwierdzono obniżone eGFR (<90 ml/min/1,73 m²). Zaobserwowano zmianę stężenia kreatyniny po 6 miesiącach leczenia.

Stężenie kreatyniny przed leczeniem w grupie leczonej z powodu nadciśnienia było istotnie wyższe w porównaniu do pacjentów bez współistniejącego nadciśnienia, $p < 0,001$. Grupy te różniły się istotnie wiekiem: mediana wieku osób bez nadciśnienia wynosiła 58 lat (IQR 43,0-71,0; zakres 24,0-90,0), a z nadciśnieniem 70,0 lat (62,0-76,0; 34,0-88,0).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy stężeniami kreatyniny w zależności od rodzaju mutacji, zarówno przed leczeniem ($p=0,9854$) jak i po 6 miesiącach terapii ($p=0,8594$).

U 182 osób (58,71%) stwierdzono zwiększenie stężenia kreatyniny po 6 miesiącach leczenia. Pacjenci, u których doszło do zwiększenia stężenia kreatyniny byli starsi: mediana 67 lat (IQR 57-76; zakres 25-89) vs. 62 lata (IQR 48,5-71,5; zakres 24-90), $p=0,0055$. W analizie jednoczynnikowej nie stwierdzono wpływu płci i rodzaju mutacji oraz obniżonego eGFR przed rozpoczęciem leczenia, natomiast stwierdzono wpływ zastosowanego leczenia oraz współistnienie nadciśnienia tętniczego (tabela 7).

Spośród 91 pacjentów, u których przed leczeniem nie stwierdzano cech uszkodzenia nerek (eGFR >90 ml/min/1,73 m²) u 26 pacjentów (28,57%) zaobserwowano pogorszenie funkcji nerek (mediana eGFR w 6 miesiącu wynosiła 80,43 ml/min/1,73 m² [IQR 74,24-86,54; zakres 67,26-89,47] vs 107,02 ml/min/1,73 m² [IQR 97,63-117,84; zakres 90,23-151,73]; $p<0,001$). Częściej występowało ono u osób z mutacją CALR (OR 2,82 [1,10-7,22; $p=0,0273$]) mimo, iż wyjściowa wartość eGFR nie różniła się istotnie od osób z mutacją JAK 2 (mediana dla CALR: 100,95 ml/min/1,73 m² [IQR 92,09-112,54; zakres 90,55-138,43]; mediana dla JAK 2: 99,85 ml/min/1,73 m² [IQR 93,03-112,66; zakres 90,16-136,36]; $p=0,9902$). Mediana wieku pacjentów z mutacją CALR wynosiła 50 lat (IQR 34-59; zakres 25-82), a z mutacją V617F JAK2 49,5 lat (IQR 35-64; zakres 24-80); $p=0,6251$.

Podobnie u osób leczonych anagrelidem (OR 3,04 [1,81=7,82; $p=0,0183$]) mediana eGFR przed leczeniem dla anagrelidu: 103,40 ml/min/1,73 m² (IQR 92,86-117,45; zakres 90,16-138,43), dla HU: 99,48 ml/min/1,73 m² (IQR 92,44-111,96; zakres 90,23-136,36); $p=0,2215$. Mediana wieku pacjentów leczonych anagrelidem wynosiła 42 lat (IQR 32,5-51,5; zakres 26,0-80,0), a leczonych HU 55 lat (IQR 34-65; zakres 24-82); $p=0,0745$. Dwie osoby leczone anagrelidem wymagały rozpoczęcia dializoterapii, a niewydolność nerek nie wycofała się po odstawieniu leku.

Tabela 7. Czynniki wpływające na zwiększenie stężenia kreatyniny w trakcie terapii z powodu nadpłytkowości samoistnej z potwierdzoną mutacją genetyczną.				
Parametr	Analiza jednowariantowa		Analiza wielowariantowa	
	OR (95% CI)	<i>p</i>	pOR (95% CI)	<i>p</i>
Płeć:				
Kobiety	1,0			
Mężczyźni	1,06 (0,65-1,72)	0,8281		
mutacja				
V617F JAK 2	1,0			
egzon 9 CALR	1,42 (0,87-2,32)	0,1612	1,95 (1,10-3,45)	0,0218
lek				
HU	1,0			
ANA	7,92 (4,17-15,08)	0,0000	13,01 (6,27-27,01)	0,0000
odpowiedź na leczenie				
ORR (CR+PR)	1,0			
NR	1,0 (0,53-1,89)	0,9983		

Parametr	Analiza jednowariantowa		Analiza wielowariantowa	
	OR (95% CI)	<i>p</i>	pOR (95% CI)	<i>p</i>
leczenie nadciśnienia nie tak	1,0 1,92 (1,21-3,05)	0,0056	2,20 (1,26-3,85)	0,0055
wyjściowo eGFR >90 ml/min/1,73 m ² <90 ml/min/1,73 m ²	1,0 1,1 (0,67-1,80)	0,7180		

5.2.3 Dyskusja

Jest to pierwsza, obszerna analiza wpływu na czynność nerek hydroksykarbamidu i anagrelidu stosowanych w leczeniu nadpłytkowości samoistnej, uwzględniająca wiek pacjenta, współistnienie nadciśnienia tętniczego, stwierdzoną mutację V617F genu *JAK2* i egzonu 9 genu *CALR* oraz odpowiedź kliniczną na leczenie.

Funkcję nerek oceniano na podstawie zmiany stężenia kreatyniny w surowicy oraz wielkości eGFR. Tylko nieliczni autorzy odnotowali zwiększone ryzyko zaburzeń czynności nerek u chorych na przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne bez mutacji BCR/ABL [52-55, 91, 92].

Nieprawidłowe działanie nerek – wyrażone stopniowym wzrostem stężenia kreatyniny oraz zmniejszaniem eGFR – w przebiegu ET może być wywołane przez wiele czynników. Jednym z nich jest wiek. Za fizjologiczne uważa się obniżenie eGFR o wartość 0,0–1,0 ml/min/1,73m² na rok [93]. We własnej grupie badanej u 39% osób zaobserwowano większy ubytek eGFR – ponad 1 ml/min/1,73m² w ciągu pół roku (tyle wynosił okres obserwacji).

Inną analizowaną przyczyną uszkodzenia nerek było współwystępowanie cukrzycy i nadciśnienia tętniczego (HT), w których przebiegu rozwija się angiopatia. Choć przewlekła choroba nerek i cukrzyca często współistnieją, to w analizowanej grupie chorych na ET było niewiele takich przypadków, zatem nie uwzględniono ich w analizie.

Nadciśnienie tętnicze prowadzi do przebudowy mięśniówki naczyń, stwardnienia ścian nefronów, przewlekłego stanu zapalnego wokół kanalików nerkowych i włóknienia. Wszystkie wymienione są powodem nieprawidłowej czynności nerek [94]. W analizowanej grupie pacjentów odsetek ET współistniejącego z HT był większy niż w populacji polskiej (46,1% vs. 32%) [95].

Tamura i wsp. zwrócili uwagę na potencjalny patomechanizm HT u pacjentów z nadpłytkowością samoistną: sztywnienie ścian tętniczek nerkowych oraz wzrost oporu w mikrokrążeniu, powodujące nadciśnienie tętnicze z podwyższoną aktywnością reninową osocza [96]. Jeśli to prawda, w celu ochrony nerek pacjentów ze współistniejącymi ET i HT wskazane byłoby połączenia dihydropirydynowej pochodnej antagonisty kanału wapniowego (zmniejsza napięcie mięśni gładkich naczyń obwodowych) i leku blokującego układ renina-angiotensyna-aldosteron.

Na zaburzenia mikrokrążenia u pacjentów z nadpłytkowością samoistną zwrócili uwagę Małecki i wsp. Posługując się termografią, fotopletyzmografią, pletyzmografią impedancyjną oraz analizą ob-

wodowej fali tętna zaobserwowali zwolniony przepływ oraz zwiększony opór w naczyniach włosowatych [10]. Ponadto u pacjentów z ET udowodnili powstawanie skrzepu fibrynowego opornego na lizę [9].

Kolejnym zagadnieniem, które analizowano w niniejszej pracy to wpływ mutacji: V617F genu *JAK2* oraz egzonu 9 genu *CALR* na czynność nerek. W badanej grupie nie stwierdzono żadnego związku między tymi czynnikami. Ze względu na małą liczebność pacjentów z mutacjami W515L i W515K genu *MPL* nie uwzględniono ich w analizie. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono badań dotyczących tego zagadnienia.

Najistotniejszym analizowanym problemem był wpływ zastosowania hydroksykarbamidu lub anagrelidu na zmiany czynnościowe nerek. W badanej grupie nie stwierdzono zwiększonego ryzyka pogorszenia funkcjonowania nerek po wprowadzeniu do leczenia HU. Takie same wyniki uzyskali Christensen i wsp., oznaczając eGFR w grupie 143 chorych na MPN [52]. Ponadto Silvia i wsp. odnotowali istotnie statystycznie niższe stężenie kreatyniny w surowicy u 14 z 28 pacjentów leczonych HU z powodu anemii sierpowatokrwinkowej. Za potencjalny mechanizm ochrony nerek w tym przypadku uznano wzrost stężenia hemoglobiny płodowej, która może poprawiać utlenowanie nefronów [97]. Lahiri i wsp. zwrócili uwagę na jeszcze inny proces, osłaniający nerki pacjentów z MPN. Udowodnili, że HU jest wewnątrzkomórkowym dostarczycielem tlenu azotu – konsekwencją jest zmniejszenie oporu w mikrokrążeniu w wyniku redukcji agregacji płytek krwi [98].

W przeciwieństwie do hydroksykarbamidu, anagrelid zaburzał czynność nerek. Efekt ten był niezależny od zastosowanej dawki (0,5–2,5 mg/dobę). Birgegård i wsp. opisali 15 przypadków niewydolności nerek wśród 60 pacjentów z rozpoznaniem ET i czerwienicy prawdziwej, których zaczęto leczyć anagrelidem. U 11 choroba nerek występowała jeszcze przed rozpoczęciem terapii i uległa progresji, a u 4 osób nefropatia wystąpiła dopiero po zastosowaniu ANA [94]. Rodwell i wsp. opisali – potwierdzony w badaniu histopatologicznym – przypadek uszkodzenia kanalików nerkowych po podaniu ANA [94]. Podkreślić należy, że do wymienionych wyżej incydentów nefropatii, podobnie jak we własnej badanej grupie, doszło po zastosowaniu stosunkowo niskich dawek ANA, czyli 1–2 mg/dobę (maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 5 mg).

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych przez Shimodę i wsp. oraz Palmblada i wsp. obserwowane po anagrelidzie uszkodzenie nerek można by łączyć ze stężeniem trombopoetyny (TPO). Po 6 miesiącach leczenia ANA pacjentów z ET i czerwienicą prawdziwą Palmblad i wsp. odnotowali istotnie podwyższone stężenia TPO w surowicy. Wzrost ten nie zależał ani od dawki, ani od koncentracji ANA, ani od uzyskania odpowiedzi na leczenie [99]. Natomiast z badań Shimody i wsp. wynika, że długotrwałe podwyższone stężenie TPO w surowicy szczurów prowadziło do wzrostu stężenia TGF- β 1 oraz rozwoju zarówno zwłóknienia szpiku, jak i wtórnego uszkodzenia kłębuszków nerkowych związanego z rozrostem mezangium [100]. Ta hipoteza wymaga dalszych badań.

Wiele wskazuje, że u pacjentów z zaburzeniami funkcjonowania nerek lub/i stwierdzonym nadciśnieniem tętniczym anagrelid powinno się stosować ze szczególną ostrożnością.

Dane wyjściowe oraz uzyskane po sześciomiesięcznej terapii HU lub ANA (jej skuteczność oceniano wg [90]) nie wskazują na statystycznie istotne różnice w zastosowaniu obu leków (85,4% vs. 84,7%). W grupie badanej nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności między czynnością nerek a obecnością klinicznej odpowiedzi na zastosowane leczenie. Wskazuje to, że omawiane powikłanie jest zależne od rodzaju leczenia cytoredukcyjnego, a nie od liczby płytek krwi.

6. WNIOSKI

Przeprowadzone obserwacje i analiza badań upoważniają do sformułowania poniższych wniosków, dotyczących zarówno leczenia kobiet w ciąży, jak i czynności nerek podczas terapii cytoredukcyjnej.

U ciężarnych z nadpłytkowością samoistną leczenie INF- α nie miało istotnego wpływu na wystąpienie niepowodzenia położniczego. Natomiast włączenie niskiej dawki kwasu acetylosalicylowego, profilaktycznej dawki heparyny drobnocząsteczkowej lub połączenia obu tych leków istotnie przyczyniły się do zmniejszenia szansy wystąpienia poronienia. Mutacje w egzonie 9 genu *CALR*, V617F genu *JAK2* lub ich brak nie miały związku z niedonoszeniem ciąży.

Ponad to u pacjentek zakwalifikowanych do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia zakrzepicy wg IPSET-trombosis statystycznie częściej dochodziło do poronienia.

Funkcjonowanie nerek u pacjentów cierpiących na nadpłytkowość samoistną zależało od wieku, współwystępowania nadciśnienia tętniczego, a przede wszystkim od zastosowanego leczenia cytoredukcyjnego. Anagrelid – niezależnie od dawki – zwiększał stężenie kreatyniny w surowicy oraz obniżał wielkość eGFR. Takiego działania nie obserwowano po zastosowaniu hydroksykarbamidu. Dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub stwierdzonym nadciśnieniem tętniczym anagrelid powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością.

Nie stwierdzono związku między stężeniem kreatyniny i wielkością eGFR a odpowiedzią na zastosowane leczenie oraz obecnością mutacji V617F genu *JAK2* oraz egzonu 9 genu *CALR*.

7. PIŚMIENICTWO

1. Lavi N., Brenner B., Avivi I., *Management of pregnant women with myeloproliferative neoplasms*, „Thromb Res”, 2013, Jan;131, Suppl 1, s. 11–13.
2. Moulard O., Mehta J., Fryzek J. [et al.], *Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union*, „Eur J Haematol”, 2014, Apr;92(4), s. 289–297.
3. Lin R.J., Afshar-Kharghan V., Schafer A.I., *Paraneoplastic thrombocytosis: the secrets of tumor self-promotion*, „Blood”, 2014, Jul 10;124(2), s. 184–187.
4. Paydaş S., *Management of hemopoietic neoplasias during pregnancy*, „Crit Rev Oncol Hematol”, 2016, Aug;104: s. 52–64.
5. Pavlidis N.A., *Coexistence of pregnancy and malignancy*, „Oncologist”, 2002;7(4), s. 279–87.
6. El-Messidi A., Patenaude V., Abenhaim H.A., *Incidence and outcomes of women with non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy: a population-based study on 7.9 million births*, „J Obstet Gynaecol Res”, 2015, Apr;41(4), s. 582–589.
7. Mahmoud H.K., Samra M.A., Fathy G.M., *Hematologic malignancies during pregnancy: A review*, „J Adv Res”, 2016 Jul;7(4), s. 589–596.
8. Voulgaris E., Pentheroudakis G., Pavlidis N., *Cancer and pregnancy: a comprehensive review*, „Surg Oncol”, 2011, Dec;20(4), s. e175–185.
9. Małecki R., Gacka M., Kuliszkievicz-Janus M. [et al.], *Altered plasma fibrin clot properties in essential thrombocythemia*, „Platelets”, 2016;27(2), s. 110–116.
10. Małecki R., Gacka M., Fiodorenko-Dumas Ż. [et al.], *Peripheral circulatory disorders in essential thrombocythemia*, „Microvasc Res”, 2018, Mar;116: s. 15–19.
11. Griesshammer M., Struve S., Harrison C.N., *Essential thrombocythemia/polycythemia vera and pregnancy: the need for an observational study in Europe*, „Semin Thromb Hemost”, 2006, Jun;32 (4 Pt 2), s. 422–9.
12. McLornan D., Percy M., McMullin M.F., *JAK2 V617F: A Single Mutation in the Myeloproliferative Group of Disorders*, „Ulster Med J”, 2006, May;75(2), s. 112–119.
13. Ward A.C., Touw I., Yoshimura A., *The Jak-Stat pathway in normal and perturbed hematopoiesis*, „Blood”, 2000, Jan 1;95(1), s. 19–29.
14. Shan Y., Gnanasambandan K., Ungureanu D. [et al.], *Molecular basis for pseudokinase-dependent autoinhibition of JAK2 tyrosine kinase*, „Nat Struct Mol Biol”, 2014, Jul;21(7), s. 579–584.
15. Larsen T.S., Christensen J.H., Hasselbalch H.C. [et al.], *The JAK2 V617F mutation involves B- and T-lymphocyte lineages in a subgroup of patients with Philadelphia-chromosome negative chronic myeloproliferative disorders*, „Br J Haematol”, 2007, Mar;136(5), s. 745–751.
16. Vannucchi A.M., Pieri L., Guglielmelli P. *JAK2 Allele Burden in the Myeloproliferative Neoplasms: Effects on Phenotype, Prognosis and Change with Treatment*, „Ther Adv Hematol”, 2011, Feb;2(1), s. 21–32.

17. Primignani M., Barosi G., Bergamaschi G. [et al.], *Role of the JAK2 mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders in splanchnic vein thrombosis*, „Hepatology”, 2006, Dec;44(6), s. 1528–1534.
18. Mignotte V., Vigon I., Boucher de Crèvecœur E. [et al.], *Structure and transcription of the human c-mpl gene (MPL)*, „Genomics”, 1994, Mar 1;20(1), s. 5–12.
19. Drayer A.L., Boer A.K., Los E.L. [et al.], *Stem cell factor synergistically enhances thrombopoietin-induced STAT5 signaling in megakaryocyte progenitors through JAK2 and Src kinase*, „Stem Cells”, 2005, Feb;23(2), s. 240–251.
- 20). Akpınar T.S., Hançer V.S., Nalçacı M. [et al.], *MPL W515L/K Mutations in Chronic Myeloproliferative Neoplasms*, „Turk J Haematol”, 2013, Mar;30(1), s. 8–12.
21. Teofili L., Giona F., Martini M. [et al.], *Markers of myeloproliferative diseases in childhood polycythemia vera and essential thrombocythemia*, „J Clin Oncol”, 2007, Mar 20;25(9), s. 1048–1053.
22. Michalak M., Corbett E.F., Mesaeli N. [et al.], *Calreticulin: one protein, one gene, many functions*, „Biochem J”, 1999, Dec 1;344 Pt 2: s. 281–92.
23. Tefferi A., Wassie E.A., Guglielmelli P. [et al.], *Type 1 versus Type 2 calreticulin mutations in essential thrombocythemia: a collaborative study of 1027 patients*, „Am J Hematol”, 2014, Aug;89(8), s. E121–124.
24. Luo W., Yu Z., *Calreticulin (CALR) mutation in myeloproliferative neoplasms (MPNs)*, „Stem Cell Investig”, 2015, Aug 31;2: s. 16.
25. Antithrombotic Trialists' Collaboration, *Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients*, „BMJ”, 2002, Jan 12;324(7329), s. 71–86.
26. Atallah A., Lecarpentier E., Goffinet F. [et al.], *Aspirin for Prevention of Preeclampsia*, „Drugs”, 2017, Nov;77(17), s. 1819–1831.
27. Barbui T., Finazzi M.C., Finazzi G. *Front-line therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia*, „Blood Rev”, 2012, Sep;26(5), s. 205–211.
28. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Acesan – <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> [dostęp 2018-08-22].
29. Weitz D.S., Weitz J.I., *Update on heparin: what do we need to know?*, „J Thromb Thrombolysis”, 2010, Feb;29(2), s. 199–207.
30. Robertson L. I., Wu O., Langhorne P. [et al.], *Thrombophilia in pregnancy: a systematic review*, „Br J Haematol”, 2006, Jan;132(2), s. 171–196.
31. Griesshammer M., Grunewald M., Michiels J.J., *Acquired thrombophilia in pregnancy: Essential thrombocythemia.*, „Semin Thromb Hemost”, 2003, Apr;29(2), s. 205–212.
32. Charakterystyka produktu leczniczego: Clexane – <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> [dostęp 2018-08-22].

33. Charakterystyka produktu leczniczego: Fragmin – <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> [dostęp 2018-08-22].
34. Charakterystyka produktu leczniczego: Fraxiparine – <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> [dostęp 2018-08-22].
35. Charakterystyka produktu leczniczego: Hydroxycarbamid Teva – <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> [dostęp 2018-08-22].
36. Ahluwalia M., Donovan H., Singh N. [et al.], *Anagrelide represses GATA-1 and FOG-1 expression without interfering with thrombopoietin receptor signal transduction*, „J Thromb Haemost”, 2010, Oct;8(10), s. 2252–2261.
37. Solberg L.A. Jr, Tefferi A., Oles K.J. [et al.], *The effects of anagrelide on human megakaryocytopoiesis.*, „Br J Haematol”, 1997, Oct;99(1), s. 174–180.
38. Gaver R.C., Deeb G., Pittman K.A., [et al.], *Disposition of anagrelide, an inhibitor of platelet aggregation*, „Clin Pharmacol Ther”, 1981, Mar;29(3), s. 381–6.
39. Vantroyen B., Vanstraelen D., *Management of essential thrombocythemia during pregnancy with aspirin, interferon alpha-2a and no treatment. A comparative analysis of the literature*, „Acta Haematol”, 2002, 107(3), s. 158–169.
40. Charakterystyka produktu leczniczego: Thromboreductin – <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> [dostęp 2018-08-22].
41. Micallef A., Grech N., Farrugia F. [et al.], *The role of interferons in early pregnancy*, „Gynecol Endocrinol”, 2014, Jan;30(1), s. 1–6.
42. Pestka S., Krause C.D., Walter M.R., *Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors*, „Immunol Rev”, 2004, Dec;202, s. 8–32.
43. Platanias L.C., *Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling*, „Nat Rev Immunol”, 2005, May;5(5), s. 375–386.
44. Zhang X., Sun S., Hwang I. [et al.], *Potent and selective stimulation of memory-phenotype CD8+ T cells in vivo by IL-15*, „Immunity”, 1998, May;8(5), s. 591–9.
45. Pons J.C., Lebon P., Frydman R. [et al.], *Pharmacokinetics of interferon-alpha in pregnant women and fetoplacental passage*, „Fetal Diagn Ther”, 1995, Jan–Feb;10(1), s. 7–10.
46. Charakterystyka produktu leczniczego: IntronA – <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> [dostęp 2018-08-22].
47. Monto R.W., Tenpas A., Battle J.D. [et al.], *A-8130 in polycythemia*, „JAMA”, 1964, Nov 30;190: s. 833–836.
48. Boivin F., *Indication, procedure and results for the treatment of polycythaemia vera by bleeding, pipobroman and hydroxyurea*, „Nouv Rev Fr Hematol”, 1993;35(5), s. 491–498.
49. Passamonti F., Lazzarino M., *Treatment of polycythemia vera and essential thrombocythemia: the role of pipobroman*, „Leuk Lymphoma”, 2003, Sep;44(9), s. 1483–1488.

50. Passamonti F, Malabarba L, Orlandi E. [et al.], *Pipobroman is safe and effective treatment for patients with essential thrombocythemia at high risk of thrombosis*, „Br J Haematol”, 2002, Mar;116(4), s. 855–861.
51. Charakterystyka produktu leczniczego: Myleran – <http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/> [dostęp 2018-08-22].
52. Christensen A.S., Møller J.B., Hasselbalch H.C., *Chronic kidney disease in patients with the Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms*, „Leuk Res”, 2014, Apr;38(4), s. 490–495.
53. Au W.Y., Chan K.W., Lui S.L. [et al.], *Focal segmental glomerulosclerosis and mesangial sclerosis associated with myeloproliferative disorders.*, „Am J Kidney Dis”, 1999, Nov;34(5), s. 889–893.
54. Haraguchi K., Shimura H., Ogata R. [et al.], *Focal segmental glomerulosclerosis associated with essential thrombocythemia*, „Clin Exp Nephrol”, 2006, Mar;10(1), s. 74–77.
55. Said S.M., Leung N., Sethi S. [et al.], *Myeloproliferative neoplasms cause glomerulopathy*, „Kidney Int”, 2011, Oct;80(7), s. 753–759.
56. Passamonti F., Thiele J., Girodon F. [et al.], *A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment*, „Blood”, 2012, Aug 9;120(6), s. 1197–1201.
57. Barbui T., Finazzi G., Carobbio A. [et al.], *Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis)*, „Blood”, 2012, Dec 20;120(26), s. 5128–33.
58. Bangerter M., Güthner C., Beneke H. [et al.], *Pregnancy in essential thrombocythaemia: treatment and outcome of 17 pregnancies*, „Eur J Haematol”, 2000, Sep;65(3), s. 165–169.
59. Barbui T., Barosi G., Grossi A. [et al.], *Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia. A statement from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation*, „Haematologica”, 2004, Feb;89(2), s. 215–232.
60. Knight M., Duley L., Henderson-Smart D.J. [et al.], *Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia*, „Cochrane Database Syst Rev”, 2007 Jul 18;(2), CD000492.
61. Alvarez-Larrán A., Pereira A., Guglielmelli P. [et al.], *Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with a CALR mutation*, „Haematologica”, 2016 Aug;101(8), s. 926–931.
62. Gris J.C., Mercier E., Quéré I. [et al.], *Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder*, „Blood”, 2004, May 15;103(10), s. 3695–3699.
63. 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, Feb 20;29(6), s. 761–770.
64. Law A.D., Dong Hwan Kim D., Lipton J.H., *Pregnancy: part of life in chronic myelogenous leukemia*, „Leuk Lymphoma”, 2017, Feb;58(2), s. 280–287.

65. Baer M.R., Ozer H., Foon K.A., *Interferon-alpha therapy during pregnancy in chronic myelogenous leukaemia and hairy cell leukaemia*, „Br J Haematol”, 1992, Jun;81(2), s. 167–169.
66. Rizack T., Mega A., Legare R. [et al.], *Management of hematological malignancies during pregnancy*, „Am J Hematol”, 2009, Dec;84(12), s. 830–841.
67. Baer M.R., *Normal full-term pregnancy in a patient with chronic myelogenous leukemia treated with alpha-interferon*, „Am J Hematol”, 1991, May;37(1), s. 66.
68. Shpilberg O., Shimon I., Sofer O. [et al.], *Transient normal platelet counts and decreased requirement for interferon during pregnancy in essential thrombocythaemia*, „Br J Haematol”, 1996 Feb;92(2), s. 491–493.
69. Melillo L., Tieghi A., Candoni A. [et al.], *Outcome of 122 pregnancies in essential thrombocythemia patients: A report from the Italian registry*, „Am J Hematol”, 2009, Oct;84(10), s. 636–640.
70. Spencer F., Chi L., Zhu M.X., *Hydroxyurea inhibition of cellular and developmental activities in the decidualized and pregnant uteri of rats*, „J Appl Toxicol”, 2000, Sep–Oct;20(5), s. 407–412.
71. Chaube S., Murphy M.L., *The effects of hydroxyurea and related compounds on the rat foetus*, „Cancer Res”, 1966, Jul;26(7), s. 1448–1457.
72. Millicovsky G., DeSesso J.M., Kleinman L.I. [et al.], *Effects of hydroxyurea on hemodynamics of pregnant rabbits: a maternally mediated mechanism of embryotoxicity*, „Am J Obstet Gynecol”, 1981, Aug 1;140(7), s. 747–752.
73. Cinkotai K.I., Wood P., Donnai P. [et al.], *Pregnancy after treatment with hydroxyurea in a patient with primary thrombocythaemia and a history of recurrent abortion*, „J Clin Pathol”, 1994 Aug;47(8), s. 769–770.
74. Yadav U., Solanki S.L., Yadav R., *Chronic myeloid leukemia with pregnancy: Successful management of pregnancy and delivery with hydroxyurea and imatinib continued till delivery*, „J Cancer Res Ther”, 2013, Jul–Sep;9(3), s. 484–486.
75. Italia K.Y., Jijina F.F., Chandrakala S. [et al.], *Exposure to hydroxyurea during pregnancy in sickle-beta thalassemia: a report of 2 cases*, „J Clin Pharmacol”, 2010, Feb;50(2), s. 231–234.
76. Ballas S.K., McCarthy W.F., Guo N. [et al.], *Exposure to hydroxyurea and pregnancy outcomes in patients with sickle cell anemia*, „J Natl Med Assoc”, 2009, Oct;101(10), s. 1046–1051.
77. Thauvin-Robinet C., Maingueneau C., Robert E. [et al.], *Exposure to hydroxyurea during pregnancy: a case series*, „Leukemia”, 2001, Aug;15(8), s. 1309–1311.
78. Azim H.A. Jr, Pavlidis N., Peccatori F.A., *Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II: Hematological tumors.*, „Cancer Treat Rev”, 2010, Apr;36(2), s. 110–121.
79. Fadilah S.A., Ahmad-Zailani H., Soon-Keng C. [et al.], *Successful treatment of chronic myeloid leukemia during pregnancy with hydroxyurea*, „Leukemia”, 2002, Jun;16(6), s. 1202–1203.
80. Oskuie A.E., Valizadeh N., *Successful outcome of pregnancy in a case of essential thrombocytosis treated with hydroxyurea*, „Indian J Cancer”, 2011, Apr–Jun;48(2), s. 268–269.

81. Chen C., Kritz A., *Report of inadvertent use of anagrelide during th 1st trimester of pregnancy in a patient with essential thrombocytosis*, „Blood”, 1994, Nov;84(10) Suppl:A630–A630.
82. Wright C.A., Tefferi A., *A single institutional experience with 43 pregnancies in essential thrombocythemia*, „Eur J Haematol”, 2001, Mar;66(3), s. 152–159.
83. Doubek M., Brychtova Y., Doubek R. [et al.], *Anagrelide therapy in pregnancy: report of a case of essential thrombocythemia*, „Ann Hematol”, 2004 Nov;83(11), s. 726–727.
84. Alkindi S., Dennison D., Pathare A., *Successful outcome with anagrelide in pregnancy*, „Ann Hematol”, 2005, Oct;84(11), s. 758–759.
85. Sobas M.A., Pérez Encinas M.M., Rabuñal Martínez M.J. [et al.], *Anagrelide treatment in early pregnancy in a patient with JAK2V617F-positive essential thrombocythemia: case report and literature review*, „Acta Haematol”, 2009;122(4), s. 221–222.
86. Ferrari A., Mazzucconi M.G., Martinelli E. [et al.], *Pregnancy in a young woman affected by essential thrombocythemia: a case report*, „Haematologica”, 1989, Jan–Feb;74(1), s. 115–116.
87. Passamonti F., Randi M.L., Rumi E. [et al.], *Increased risk of pregnancy complications in patients with essential thrombocythemia carrying the JAK2 (617V>F) mutation*, „Blood”, 2007, Jul 15;110(2), s. 485–489.
88. Rumi E., Bertozzi I., Casetti I.C. [et al.], *Impact of mutational status on pregnancy outcome in patients with essential thrombocythemia*, „Haematologica”, 2015, Nov;100(11), s. e443–445.
89. Levey A.S., Coresh J., Greene T. [et al.], *Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate*, „Ann Intern Med”, 2006, Aug 15;145(4), s. 247–254.
90. Barosi G., Birgegard G., Finazzi G. [et al.], *Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference*, „Blood”, 2009, May 14;113(20), s. 4829–4833.
91. Birgegård G., Björkholm M., Kutti J. [et al.], *Adverse effects and benefits of two years of anagrelide treatment for thrombocythemia in chronic myeloproliferative disorders*, „Haematologica”, 2004, May;89(5), s. 520–527.
92. Rodwell G.E., Troxell M.L., Lafayette R.A., *Renal tubular injury associated with anagrelide use*, „Nephrol Dial Transplant”, 2005, May;20(5), s. 988–990.
93. National Kidney Foundation. *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification*, „Am J Kidney Dis”, 2002, Feb;39(2 Suppl 1), s. 1–266.
94. Wang X.C., Liu C.H., Chen Y.J. [et al.], *Clinical and pathological analysis of the kidney in patients with hypertensive nephropathy*, „Exp Ther Med”, 2013, Nov;6(5), s. 1243–1246.
95. Suligowska K., Gajewska M., Stokwiszewski J. [et al.], *Insufficient knowledge of adults in Poland on criteria of arterial hypertension and its complications — results of the NATPOL 2011 Survey*, „Arterial Hypertension”, 2014;18(1), s. 9–18.

96. Tamura K., Haruhara K., Azushima K. [et al.], *Possible interesting link between Janus kinase 2 mutation and renovascular hypertension*, „J Clin Hypertens”, 2018, Apr;20(4), s. 805–806.
97. Silva Junior G.B., Vieira A.P., Couto Bem A.X. [et al.], *Proteinuria in adults with sickle-cell disease: the role of hydroxycarbamide (hydroxyurea) as a protective agent.*, „Int J Clin Pharm”, 2014, Aug;36(4), s. 766–770.
98. Lahiri P., Chaudhuri U., Chattopadhyay A. [et al.], *Platelet aggregation profile as a marker of hydroxyurea bioavailability through nitric oxide generation in chronic myelogenous leukemia*, „Leuk Lymphoma”, 2006, Apr;47(4), s. 741–746.
99. Palmblad J., Björkholm M., Kutti J. [et al.], *TPO, but not soluble-IL-6 receptor, levels increase after anagrelide treatment of thrombocythemia in chronic myeloproliferative disorders.*, „Int J Med Sci”, 2008, Apr 13;5(2), s. 87–91.
100. Shimoda H.K., Yamamoto M., Shide K. [et al.], *Chronic thrombopoietin overexpression induces mesangioproliferative glomerulopathy in mice*, „Am J Hematol”, 2007, Sep;82(9), s. 802–806.

8. STRESZCZENIE

W rozprawie zwrócono uwagę na dwa aspekty kliniczne związane z leczeniem nadpłytkowości samoistnej (ET). Pierwszy dotyczył terapii tej choroby u kobiet w okresie prokreacji, drugi – wpływu stosowania hydroksykarbamidu lub anagrelidu na czynność nerek.

Nadpłytkowość samoistna wymaga szczególnej uwagi w okresie ciąży ze względu na powikłania zakrzepowo-zatorowe, którym można zapobiegać stosując leki hamujące krzepnięcie oraz leki obniżające liczbę płytek krwi. Podstawą do analizy wpływu zastosowanego leczenia przeciwzakrzepowego oraz cytoredukcyjnego na przebieg ciąży były obserwacje zebrane u 27 pacjentek, które łącznie zaszły w ciążę 52 razy. Wzięto też pod uwagę potencjalne uzależnienie niepowodzenia położniczego od obecności mutacji, parametrów morfologii krwi oraz wystąpienia nabytego zespołu von Willebranda (AvWS). Oceniono też przydatność stosowania kryteriów IPSET i IPSET-thrombosis do oceny ryzyka niepowodzenia położniczego. Statystycznie największe szanse na donoszenie ciąży daje hamowanie krzepnięcia małą dawką kwasu acetylosalicylowego w połączeniu z heparyną drobnocząsteczkową. W ocenie ryzyka poronienia statystycznie istotny okazał się wskaźnik IPSET-thrombosis.

Niewielu badaczy zwróciło uwagę na pogorszenie czynności nerek wskutek wystąpienia ET bądź jej leczenia. A potencjalnych przyczyn nefropatii jest wiele, w tym zaburzenia przepływu krwi, zakrzepica naczyń nerkowych czy stosowane leki, by wymienić tylko niektóre z wziętych pod uwagę. Analizie retrospektywnej wpływu stosowania hydroksykarbamidu lub anagrelidu na czynność nerek poddano 310 osób ze stwierdzoną mutacją genetyczną, cierpiących na nadpłytkowość samoistną, zdiagnozowaną zgodnie z kryteriami WHO (z 2008 r.); terapię rozpoczynano w latach 2011-2017. Pod uwagę wzięto wiek, współwystępowanie nadciśnienia tętniczego, mutację genetyczną oraz obecności odpowiedzi na zastosowane leczenie. Dwa pierwsze parametry z wymienionych istotnie oddziaływały na czynność

nerek w badanej grupie, ale największy wpływ miało zastosowane leczenie cytoredukcyjne. U osób z ET i współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek lub nadciśnieniem tętniczym anagrelid powinien być stosowany z należytą ostrożnością.

9. ABSTRACT

The dissertation focuses on two issues that are related to essential thrombocythemia (ET). The first one concerns with the treatment of this disease in women at procreation period, the second one—with the impact of hydroxycarbamide or anagrelide treatment on renal function.

Essential thrombocythemia in the course of pregnancy requires a special attention due to thromboembolic complications, which has to be ward off with anticoagulants and anti-platelet drugs. The scrutiny of anticoagulant and cytoreductive therapy based on data gathered from 27 females with ET diagnosed, who became pregnant 52 times altogether. In addition, it was checked whether there is a relationship between the detected genetic mutation, complete blood counts (CBC), the presence of acquired von Willebrand disease (AvWD) and obstetric failure. The usefulness of IPSET, IPSET-thrombosis, and PT-1 criteria for the risk of obstetric failure estimation was evaluated as well. Statistically, the best chance for full-term pregnancy gives the administration of low doses of acetylsalicylic acid (ASA) in combination with low-molecular-weight heparin (LMWH). It has been found that there is a statistical significance between the incidence of miscarriage and the IPSET-thrombosis' rate.

Only a few researchers have noted the impairment of kidney function that occurred either in the course of essential thrombocythemia or in the course of its treatment. As there are lots and lots of potential causes of ET-related nephropathy, lets name-check only a few we took under the consideration: blood flow disorders, renal thrombosis, and the drugs used. The case records of 310 patients treated with hydroxycarbamide or anagrelide were retrospectively analyzed. All have genetic mutation and ET diagnosed in compliance with WHO 2008 criteria. All of them have had therapy started between the year 2011 and 2017. The analysis took into account: age, coexistence of hypertension, genetic mutation, and the presence of response to the treatment applied. The first two listed have significantly influenced the renal performance, but the most consequential has been the cytoreductive treatment. To the patients with ET and coexistent impaired renal function or diagnosed hypertension the anagrelide should be administered with due caution.

TEMAT NUMERU

Nadpłytkowość samoistna

- Nadpłytkowość samoistną zalicza się do przewlekłych nowotworów mieloproliferacyjnych o najdłuższym i najłagodniejszym przebiegu bez mutacji BCR/ABL oraz obecności chromosomu Philadelphia [t(9;22)]
- Najczęstsze objawy kliniczne to: epizody zakrzepowo-zatorowe oraz zaburzenia krążenia w małych naczyniach
- Choroba wymaga głównie leczenia przeciwpłytkowego z zastosowaniem kwasu acetylosalicylowego w małej dawce. Terapia cytoredukcyjna lub antykoagulacyjna jest konieczna tylko w szczególnych przypadkach



**prof. dr hab. n. med.
Małgorzata
Kuliszkiewicz-Janus¹**



lek. Jacek Kwiatkowski²

¹Wojewódzki Zespół Specjalistycznej Opieki Zdrowotnej, Poradnia Hematologiczna we Wrocławiu

²Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

kontakt@medical-tribune.pl

www.podyplomie.pl/medycynapodyplomie • październik 2019

TEMAT NUMERU

Nadpłytkowość samoistna (ET – essential thrombocythemia) to choroba zaliczana do przewlekłych nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN – myeloproliferative neoplasms) bez mutacji *BCR/ABL* oraz obecności chromosomu Philadelphia [t(9;22)] (tab. 1). Charakteryzuje się klonalnym rozrostem wielopotencjalnej komórki macierzystej szpiku, zwiększoną liczbą klonalnych megakariocytów w szpiku oraz płytek w krwi obwodowej.

Czerwienica prawdziwa (PV – polycythemia vera), pierwotne włóknienie szpiku (PMF – primary myelofibrosis) i nadpłytkowość samoistna są powiązane ze sobą klinicznie i genetycznie (ryc. 1). Cechami wspólnymi, które mogą wystąpić we wszystkich trzech chorobach, są: mutacja *JAK2 V617F*, powiększenie śledziony i objawy kliniczne. Cechy najbardziej swoiste wymienionych chorób to:

- dla ET – izolowana nadpłytkowość
- dla PV – erytrocytoza
- dla PMF – włóknienie kolagenowe szpiku.

Tabela 1. Przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne według klasyfikacji WHO z 2016 r.¹

Przewlekła białaczka szpikowa <i>BCR/ABL1</i> (+)
Przewlekła białaczka neutrofilowa
Czerwienica prawdziwa
Pierwotne włóknienie szpiku: <ul style="list-style-type: none"> • stadium przedwłóknieniowe/wczesne • stadium wyraźnego włóknienia
Nadpłytkowość samoistna
Przewlekła białaczka eozynofilowa, nieokreślona inaczej
Niesklasyfikowany nowotwór mieloproliferacyjny

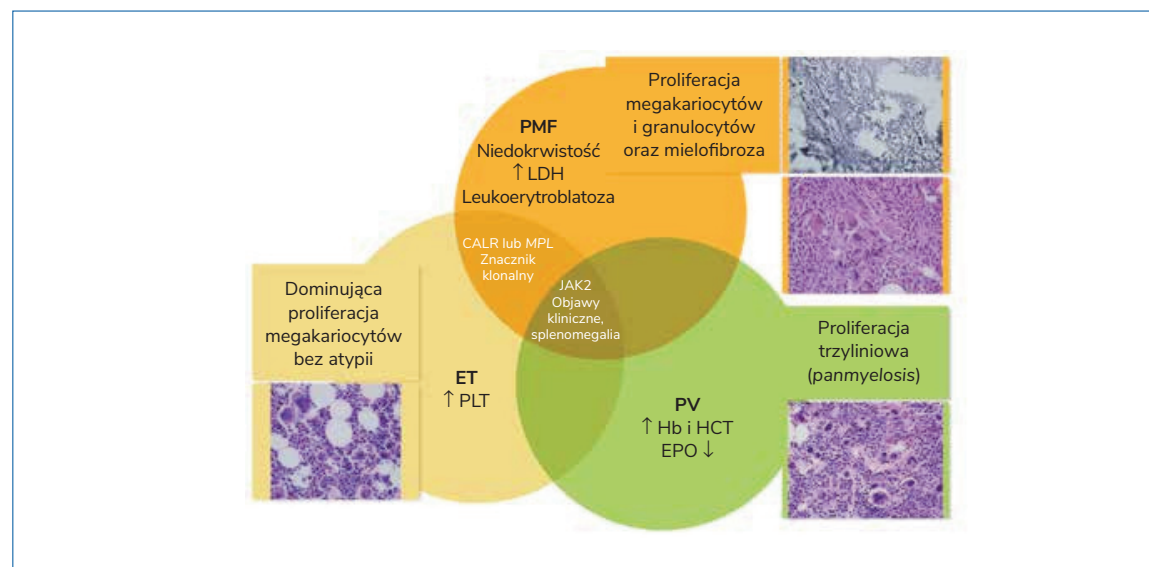
Rocznie notuje się około 15 mln zachorowań na ET. Chorują głównie osoby między 50 a 60 r.ż. U 20% choroba pojawia się przed 40 r.ż. – w tej grupie dominują kobiety^{2,3}.

Objawy

Nawet u 50% pacjentów nie obserwuje się żadnych objawów choroby. W badaniu przedmiotowym u 20-50% stwierdza się niewielkiego stopnia splenomegalię. Powiększenie wątroby i węzłów chłonnych występuje wyjątkowo rzadko. Najczęstszymi objawami klinicznymi ET są epizody zakrzepowo-zatorowe oraz zaburzenia krążenia w małych naczyniach. Te ostatnie dają się obrazować za pomocą termografii⁴ (ryc. 2).

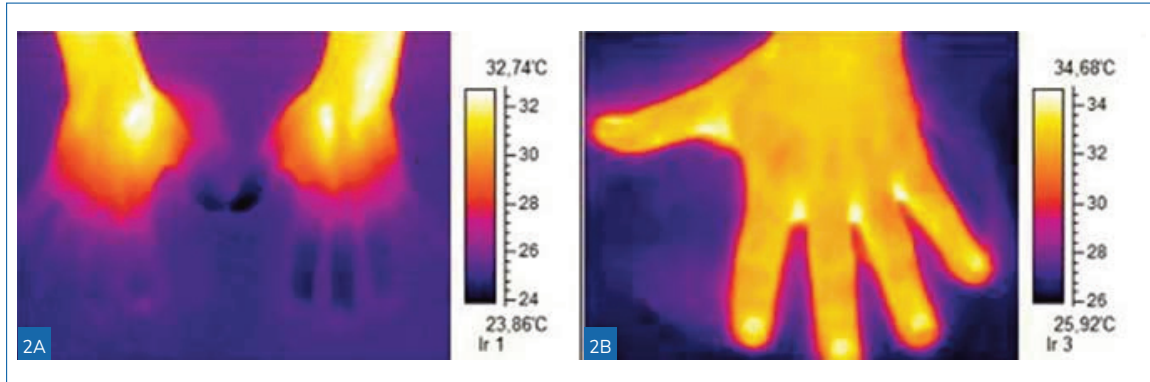
Zakrzepica występuje u 20-50% pacjentów, obejmuje częściej naczynia tętnicze niż żyłne. Zaburzenia w mikrokrążeniu powodują niedokrwienie. Najpowszechniej spotykanym następstwem jest tzw. erytromelalgia, czyli czerwienica bolesna kończyn, zwłaszcza palców stóp, rzadziej rąk. Objawia się bólem, zaczerwieniem, a w konsekwencji martwicą. Następstwem niedokrwienia mogą też być zawał serca, zaburzenia w obrębie unaczynienia mózgu, krezki lub łożyska. W przebiegu zakrzepicy żyłnej często dochodzi do wystąpienia zespołu Budda-Chiariego. Lżejsze dolegliwości to bóle i zawroty głowy, zaburzenia widzenia lub parestezje⁵.

Krwotoki występują w 11-37% przypadków. Najczęściej są to krwawienia z nosa, przewodu pokarmowego lub krwotoki pooperacyjne. Na takie powikłania narażeni są pacjenci z liczbą płytek $>1500 \times 10^9/l$, z nabytym zespołem von Willebranda lub leczeni kwasem acetylosalicylowym w małych dawkach. Zdarza się współistnienie zakrzepicy i krwawienia u tego samego pacjenta⁶.



Rycina 1. Wspólne cechy kliniczne i molekularne nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN) według Hansa Michaela Kvasnickiego. EPO – erytropoetyna; ET – nadpłytkowość samoistna; Hb – hemoglobina; HCT – hematokryt; LDH – dehydrogenaza mleczanowa; PLT – liczba płytek krwi; PMF – pierwotne włóknienie szpiku; PV – czerwienica prawdziwa

TEMAT NUMERU



Rycina 2. Termografia. A. Badanie przeprowadzone u pacjenta z nadpłytkowością samoistną, u którego występują zaburzenia krążenia w małych naczyniach; widoczne jest obniżenie temperatury palców, poczynając od stawów międzypaliczkowych bliższych. B. Badanie przeprowadzone u pacjenta bez tych zaburzeń

Diagnostyka

Aby rozpoznać nadpłytkowość samoistną, ocenić stan pacjenta i monitorować chorobę, należy wykonać badania przedstawione w tabeli 2.

Nadpłytkowości samoistnej mogą towarzyszyć mutacje:

1. Genu kinazy Janus 2 (*JAK2*) w obrębie egzonu 14 (odpowiada za podmianę waliny na feniloalaninę w pozycji 617)
2. Genu kalretikuliny (*CALR*)

Tabela 2. Badania wymagane do rozpoznania i oceny stanu klinicznego pacjenta z nadpłytkowością samoistną

Badania	Wyniki
Morfologia krwi obwodowej	Podwyższona liczba płytek krwi $>450 \times 10^9/l$ Płytki olbrzymie obecne w rozmazie ręcznym Granulocytoza, bazofilia i eozynofilia
Trepanobiopsja	Zwiększenie liczby dużych megakariocytów o nadmiernie podzielonym jądrze (kształt rogów jelenia) Włóknienie retikulino minimalne lub nieobecne Włóknienie kolagenowe nieobecne
Badania molekularne (w nawiasach częstość występowania)	Wykluczenie obecności <i>BCR-ABL1</i> Mutacja genu <i>JAK2 V617F</i> (40-50%) Mutacja genu <i>CALR</i> (30%) Mutacja genu <i>MPL W515L/K</i> (3-5%)
Badania biochemiczne	Podwyższone: • aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) • stężenie kwasu moczowego • stężenie potasu (pseudohiperkaliemia)
Mielogram	Proliferacja układu płytkowego, liczne megakariocyty
Cytogenetyka	Ocena występowania mutacji somatycznych, których liczba wzrasta wraz z wydłużaniem się czasu choroby

- delecja 52 par zasad (typ 1, występuje najczęściej)
 - inne delecje określane jako podobne do typu 1
 - insercja 5 par zasad (typ 2)
 - inne insercje określane jako podobne do typu 2
3. Receptora dla trombopoetyny (*MPL*) (odpowiedzialna za podmianę tryptofanu najczęściej na lizynę lub leucynę w pozycji 515).

Choć wywołują nieprawidłowe podziały komórek (mieloproliferację), nie są przyczyną choroby.

Spotyka się też mutacje genów: *TET2*, *ASXL1*, *CBL*, *IDH1/2*, *IKZF1*, odpowiedzialne za epigenetyczne zaburzenia mechanizmów transkrypcji. Mimo stwierdzonych nieprawidłowości genetyczna przyczyna ET nie jest znana⁷.

Aby uznać nadpłytkowość za samoistną, muszą być spełnione wszystkie 4 kryteria większe lub 3 pierwsze i dowolne kryterium mniejsze według klasyfikacji World Health Organization (WHO) z 2016 r. (tab. 3).

W różnicowaniu przyczyn nadpłytkowości należy wziąć pod uwagę jej charakter przyczynowy lub związany z nowotworami mieloproliferacyjnymi (tab. 4), a także nadpłytkowość występującą rodzinnie.

Tabela 3. Kryteria nadpłytkowości samoistnej¹

Kryteria większe
1. Liczba płytek krwi $>450 \times 10^9/l$
2. Proliferacja linii płytkotwórczej ze zwiększoną liczbą dużych, dojrzałych megakariocytów. Nie zwiększa się istotnie odsetek neutrofilii i nie występuje odmłodzenie linii granulocytarnej i erytropoetycznej. Dopuszczalny niewielki stopień włóknienia retikulinoowego (<2 stopnia)
3. Wykluczenie innych nowotworów szpiku
4. Obecność mutacji <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> lub <i>MPL</i>
Kryteria mniejsze
Obecność innego, klonalnego markera wzrostu lub brak dowodów wtórnej nadpłytkowości

TEMAT NUMERU

Szczególną uwagę w różnicowaniu ET należy zwrócić na wyodrębnioną w klasyfikacji WHO z 2016 r. przedwłóknieniową fazę PMF. Ma to istotne znaczenie kliniczne ze względu na podobne objawy, a różny czas przeżycia. Te dwie postacie można odróżnić tylko na podstawie trepanobiopsji (tab. 5).

Czas przeżycia pacjentów z ET nie różni się od przewidywanego w danej populacji, natomiast dla fazy przedwłóknieniowej PMF

jest znacznie krótszy. Rokowania co do przeżycia i przebiegu choroby określa się na podstawie International Prognostic Score for ET (IPSET) (tab. 6) i IPSET-thrombosis (tab. 7).

W przebiegu ET czasem obserwuje się progresję do ostrej białaczki szpikowej (u mniej niż 2% pacjentów) lub mielofibrozy (u 6% pacjentów). Do objawów sugerujących jedną lub drugą transformację należą zwłaszcza:

Tabela 4. Przyczyny nadpłytkowości⁸

Odczynowe	Hematologiczne
Utrata krwi lub przewlekły niedobór żelaza Zakażenia Przewlekłe choroby zapalne: <ul style="list-style-type: none"> choroby tkanki łącznej przewlekła zapalna choroba jelit Rozsiane nowotwory (niehematologiczne) Leki (winkrystyna, epinefryna) Hiposplenizm Nabyty lub wrodzony brak śledziony Niedokrwistość hemolityczna Regeneracja po chemioterapii	Nowotwory mieloproliferacyjne <ul style="list-style-type: none"> nadpłytkowość samoistna czerwieńca prawdziwa pierwotna mielofibroza przewlekła białaczka szpikowa Zespoły mielodysplastyczne <ul style="list-style-type: none"> z izolowaną delecją ramienia długiego chromosomu 5 niedokrwistość oporna na leczenie z pierścieniowatymi syderoblastami i nadpłytkowością Ostra białaczka szpikowa z mutacją chromosomu 3

Tabela 5. Różnicowanie nadpłytkowości samoistnej i przedwłóknieniowej fazy PMF

Cechy charakterystyczne i objawy kliniczne	Nadpłytkowość samoistna	Przedwłóknieniowa faza PMF
Komórkowość szpiku	Zwykle prawidłowa ze zwiększoną liczbą megakariocytów	Zwiększona ze zwiększoną liczbą megakariocytów i układu białokrwińkowego
Megakariocyty w szpiku	Luźno skupione lub rozproszone duże formy z wielopłatowym jądrem	Gęsto skupione, przylegające do beleczek kostnych; atypowa budowa
Objawy kliniczne	Łagodny przebieg	Progresja do zwłóknienia szpiku, zwiększona skłonność do epizodów zakrzepowych

PMF – pierwotne włóknienie szpiku

Tabela 6. Skala International Prognostic Score for ET (IPSET) określająca szacowany czas przeżycia chorych na nadpłytkowość samoistną⁹

Kryterium i liczba punktów			Ryzyko		Mediana czasu przeżycia w latach
Wiek ≥ 60 lat	WBC $\geq 11 \times 10^9/l$	Zakrzepica w wywiadzie	Suma punktów	Stopień ryzyka	
2	1	1	0	Niski	–
			1-2	Pośredni	24,5
			3-4	Wysoki	13,8

WBC – liczba leukocytów

Tabela 7. Skala International Prognostic Score for ET for thrombosis (IPSET-thrombosis) określająca ryzyko powikłań zakrzepowych u chorych na nadpłytkowość samoistną¹⁰

Kryterium i liczba punktów				Ryzyko	
Wiek >60 lat	Występowanie nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i/lub nikotynizmu	Zakrzepica w wywiadzie	Obecność mutacji JAK2 V617F	Suma punktów	Stopień ryzyka
1	1	2	2	0-1	Niski
				2	Pośredni
				3-6	Wysoki

TEMAT NUMERU

- narastanie niedokrwistości lub nagłe obniżenie stężenia hemoglobiny (Hb) o ≥ 2 g/dl od wyjściowej wartości, po wykluczeniu krwawienia i/lub niedoborów żelaza, witaminy B₁₂ i kwasu foliowego
- pojawienie się mieloblastów lub erytroblastów w rozmazie ręcznym krwi obwodowej
- stopniowy wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH – lactate dehydrogenase)
- powiększenie się śledziony, a w przypadku jej wcześniejszego zwiększenia dodatkowe w toku choroby powiększenie wymiarów o 25%
- wystąpienie przynajmniej jednego z trzech objawów: ponad 10% redukcji masy ciała w ciągu ostatnich 3 miesięcy (bez stosowania diety), potów nocnych, niewyjaśnionych stanów podgorączkowych i gorączki ($>37,5^{\circ}\text{C}$).

Opis przypadków

U większości pacjentów przebieg kliniczny ET jest stabilny przez wiele lat. Wymaga jedynie stałego nadzoru. Należy jednak zwrócić uwagę na przypadki szczególne. W tabeli 8 zaprezentowano wyniki badań diagnostycznych oraz przebieg choroby dwóch osób z nadpłytkowością samoistną.

W pierwszym przypadku – przy znacznie podwyższonej liczbie płytek krwi, ale współistniejącym nabytym zespołem von Willebranda – młody pacjent nie wymaga leczenia. W drugim przypadku – mimo niewielkiego wzrostu liczby płytek – ze względu na przebyte choroby, podwyższoną aktywność LDH, obecność mutacji JAK2 V617F oraz wiek pacjentka wymaga leczenia zarówno cytoredukcyjnego, jak i przeciwplatekowego.

Leczenie

W leczeniu ET zaleca się stosowanie leków zarówno zapobiegających powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, jak i leków cytoredukcyjnych. Do pierwszej grupy zaliczamy: kwas acetylosalicylowy, heparyny oraz rzadziej stosowane antykoagulanty (antagoniści witaminy K, bezpośrednie leki przeciwzakrzepowe). W skład drugiej wchodzi: hydroksykarbamid, anagrelid, interferon α (INF- α).

Wskazania do leczenia zależą od wieku pacjenta, powikłań zakrzepowo-zatorowych, występowania mutacji JAK2 V617F oraz czynników nasilających ryzyko sercowo-naczyniowe (ryc. 3).

Hydroksykarbamid

U pacjentów >60 r.ż. stosuje się przede wszystkim hydroksykarbamid. W licznych badaniach udowodniono jego skuteczność w obniżaniu liczby płytek, leukocytozy oraz zmniejszaniu ilości powikłań zakrzepowych bez zwiększenia ryzyka transformacji do ostrej białaczki. Dawkowanie zależy od indywidualnej tolerancji i mieści się w zakresie 0,5-2 g/24 h. Najczęstszymi powikłaniami są: leukopenia, niedokrwistość, zmiany skórne, owrzodzenie podudzi, biegunki i bóle brzucha¹².

Anagrelid

U chorych z objawami oporności na hydroksykarbamid lub jego nietolerancji stosuje się anagrelid. Lek hamuje

dojrzwianie i proliferację ludzkich megakariocytów bez ingerencji w szlak sygnałowy trombopoetyny. Dodatkowo zmniejsza agregację płytek krwi na drodze niezależnej od tromboksanu. Dawkowanie wynosi 0,5-2,5 mg/24 h. Działania niepożądane to: tachykardia, uczucie kołatania serca oraz niewydolność nerek. W połączeniu z kwasem acetylosalicylowym znacznie zwiększa ryzyko powikłań krwotocznych.

Anagrelid i hydroksykarbamid nie są zalecane u kobiet w wieku rozrodczym, podczas ciąży i w okresie laktacji¹³.

Interferon α

Interferon α jest lekiem zarezerwowanym do leczenia kobiet w wieku rozrodczym lub będących w ciąży, ponieważ jego cząsteczki nie przenikają przez łożysko. Dawkowanie należy dostosowywać indywidualnie do tolerancji oraz odpowiedzi na leczenie (przeciętnie 3 mln j. co trzeci dzień). Główne działania niepożądane to: zespół grypopodobny, wyniszczenie, nasilenie autoimmunologicznej choroby tarczycy oraz depresja¹⁴.

Trombocytofereza

Trombocytofereza stosowana jest w razie konieczności szybkiego zmniejszenia liczby płytek. Może być wykonywana podczas ciąży. Ze względu na szybki powrót do wyjściowych wartości jest zabiegiem zarezerwowanym dla pacjentów, w przypadku których stwierdza się zagrożenie życia.

Busulfan i pipobroman

Ze względu na dużą toksyczność hematologiczną i zwiększenie ryzyka transformacji do ostrej białaczki szpikowej busulfan lub pipobroman są stosowane tylko w wyjątkowych okolicznościach. Podanie ich można rozważyć jedynie w przypadku osób starszych, niereagujących na standardową terapię, z epizodami zakrzepowo-zatorowymi mimo stosowania leczenia antyagregacyjnego i/lub przeciwzakrzepowego.

Sytuacje szczególne

Ciąża

Na przebieg ciąży u pacjentek dotkniętych ET mogą wpływać zarówno sama choroba, jak i stosowane leczenie. Częściej niż w populacji ogólnej dochodzi do poronienia w I trymestrze ciąży. Według Semry Paydaş odsetek żywych urodzeń mieści się w przedziale 50-70%¹⁵. Pacjentka powinna być poinformowana o szkodliwości leczenia cytoredukcyjnego, a w przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać taką terapię.

Podstawę leczenia stanowi kwas acetylosalicylowy (w dawce 81-100 mg) i/lub heparyna drobnocząsteczkowa (w dawce profilaktycznej) przez całą ciążę i do 4 tygodni po porodzie. Przynajmniej trzy poronienia w I trymestrze lub chociaż jedno martwe urodzenie stanowią wskazania do leczenia cytoredukcyjnego INF- α w czasie kolejnej ciąży.

Nabyty zespół von Willebranda (AvWS)

Główne mechanizmy prowadzące do wystąpienia AvWS to:

- zmniejszona synteza czynnika von Willebranda
- adsorpcja czynnika von Willebranda na powierzchni komórek nowotworowych lub aktywowanych płytek krwi

TEMAT NUMERU

- obecność nieswoistych przeciwciał przyspieszających eliminację czynnika von Willebranda
- wystąpienie swoistych przeciwciał przeciw czynnikowi von Willebranda lub VIII.

W badaniach laboratoryjnych obserwujemy wówczas prawidłowy wynik podstawowych badań układu krzepnięcia: czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (czasu kaolinowo-kefalinowego; APTT – activated partial thromboplastin time), czasu protrombinowego (PT – prothrombin time)

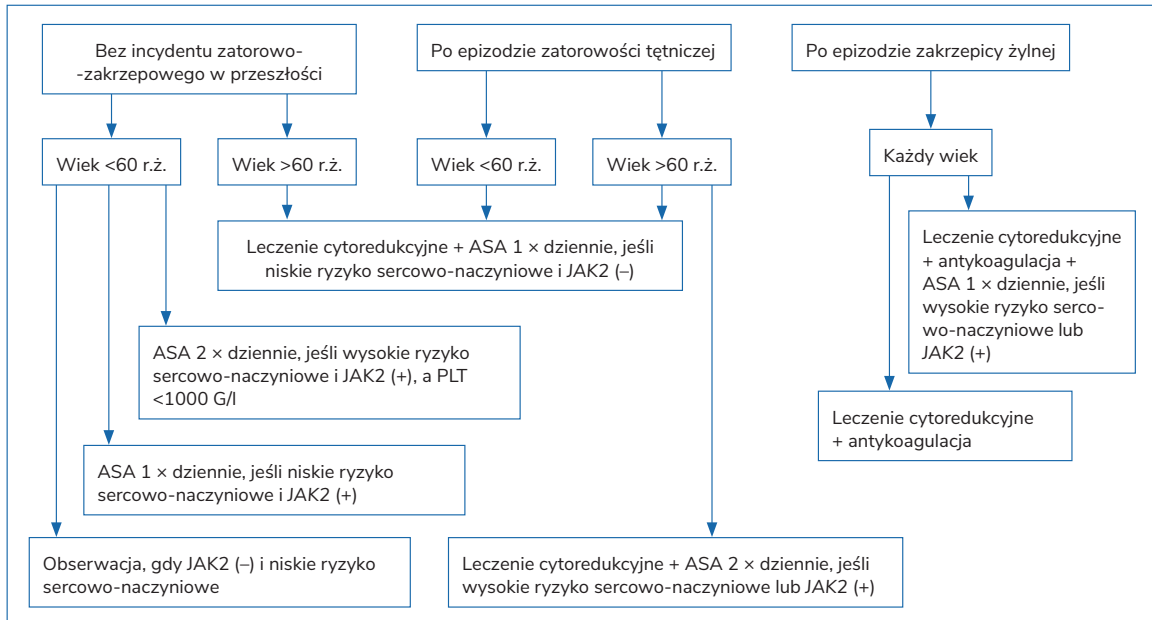
i czasu trombinowego (TT – thrombin time). Do wykrycia AvWS potrzebne jest wykazanie obniżonej aktywności czynnika von Willebranda jako kofaktora ryostocetyny (vWF:RCo). W przypadku podejrzenia AvWS wskazaniami do badań są liczba płytek krwi (PLT) $>1500 \times 10^9/l$ (według naszych obserwacji $>1100 \times 10^9/l$) lub nieuzasadnione krwawienia. Przy stwierdzeniu aktywności vWF:RCo poniżej 30% nie należy stosować leków antyagregacyjnych. Leczenie polega na cytotredukcji. Aktywność czynnika von Willebranda normalizuje się wraz z redukcją liczby płytek¹⁶.

Tabela 8. Wybrane przypadki pacjentów z nadpłytkowością samoistną

Badania i postępowanie		Mężczyzna lat 21 Bez choroby współistniejącej	Kobieta lat 71 Choroby współistniejące: stan po przemijającym niedokrwieniu mózgu w 2012 r. (wówczas PLT $453 \times 109/l$), miażdżycza tętnicy biodrowej i podkolanowej lewej, choroba niedokrwienne serca
Parametr	Norma*		
WBC	4-10	$7,88 \times 10^9/l$	$8,86 \times 10^9/l$
IG		0,4%	0,5%
NEUT	40-75	62%	70,1%
LYMPH	25-45	8,8%	16,1%
MONO	2-12	6,2%	8,6%
EO	1-6	2,5%	4,3%
BASO	0-1	0,5%	0,9%
RBC	4,5-5,9	$5,10 \times 10^{12}/l$	$5,16 \times 10^{12}/l$
HGB	M: 14-18 K: 12-16	15,5 g/dl	15,3 g/dl
HCT	M: 37-53 K: 35-46	46,1%	44,6 %
MCV	81-98	92,2 fl	86,6 fl
PLT	130-400	$1257 \times 10^9/l$	$487 \times 109/l$
Aktywność fosfatazy zasadowej granulocytów	30-130	22 j.	4 j.
Aktywność czynnika von Willebranda (vWF:RCo)	60-240	25,9%	86%
Aktywność LDH	125-220	200 j./l	341 j./l
Stężenie potasu	3,8-5,1	5,6 mmol/l	4,5 mmol/l
Stężenie kwasu moczowego	M: 3,5-7,2 K: 3,2-6,5	6,5 mg/dl	7,9 mg/dl
Trepanobiopsja		Beleczki kostne niepogrubione, bez cech włóknienia (MF=0), komórkowość szpiku 50% (norma), erytropoeza normoblastyczna, granulopoeza o prawidłowym zróżnicowaniu. Megakariocyty do 24 w polu widzenia, dominują formy duże z hipersegmentacją jąder. Obraz odpowiada nadpłytkowości samoistnej	Beleczki kostne niepogrubione, bez cech włóknienia (MF=0), komórkowość szpiku 30-40%, erytropoeza normoblastyczna, granulopoeza o prawidłowym zróżnicowaniu, megakariocyty do 11 w polu widzenia z hipersegmentowanym jądrem, pojedyncze formy z cechami atypii. Obraz odpowiada nadpłytkowości samoistnej
Badanie molekularne		Nie stwierdzono mutacji <i>BCR/ABL</i> , <i>JAK2 V167F</i> , <i>CALR</i> egzon 9, <i>MPL W151L/K</i>	Stwierdzono mutację <i>JAK2 V617F</i>
Badanie cytogenetyczne szpiku		46,XY	46,XX
Śledzona w USG		8×10 cm	$9,5 \times 11$ cm
Postępowanie		Obserwacja, bez leczenia	Hydroksymocznik 500 mg (1 tabl. co 12 h), kwas acetylosalicylowy 100 mg (1 tabl. na noc)

* M – dla mężczyzn, K – dla kobiet

TEMAT NUMERU



Rycina 3. Postępowanie terapeutyczne w nadpłytkowości samoistnej (według 11 pozycji piśmiennictwa)
ASA – kwas acetylosalicylowy

Czynniki nasilające ryzyko chorób układu krążenia

Ze względu na skłonność do zakrzepicy tętniczej w przebiegu nadpłytkowości samoistnej należy dążyć do ich wyeliminowania. Najważniejsze jest zaprzestanie palenia tytoniu. Konieczne jest również utrzymanie prawidłowych: masy ciała, ciśnienia tętniczego i glikemii oraz niskiego stężenia cholesterolu LDL. Wskazana jest odpowiednia aktywność fizyczna. Przeciwwskazane jest stosowanie hormonalnych leków antykoncepcyjnych oraz hormonalnej terapii zastępczej.

Podsumowanie

Nadpłytkowość samoistna jest wśród nowotworów mieloproliferacyjnych chorobą o najdłuższym i najłagodniejszym przebiegu. Wymaga przeważnie leczenia przeciwplateletowego z zastosowaniem kwasu acetylosalicylowego w małej dawce. Terapia cytoredukcyjna lub antykoagulacyjna jest konieczna tylko w niektórych okolicznościach. Choroba może przebiegać

przez długie lata bezobjawowo, a groźne zaburzenia zatorowo-zakrzepowe są jej najczęstszymi powikłaniami.

Przy rozpoznaniu szczególną uwagę należy zwrócić na odróżnienie ET od przedwłóknieniowej fazy PMF. Drugim momentem istotnym w przebiegu choroby jest początek progresji w ostrą białaczkę szpikową lub włóknienie szpiku. Może to nastąpić dość nagle i diametralnie zmienia podejście terapeutyczne.

Szczególne postępowanie jest konieczne, gdy ET występuje u pacjentek w ciąży, u pacjentów z nabytym zespołem von Willebranda oraz u osób obarczonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Małgorzata Kuliszkiwicz-Janus
Wojewódzki Zespół Specjalistycznej Opieki Zdrowotnej
Poradnia Hematologiczna
ul. Dobrzyńska 21/23, 50-403 Wrocław

© 2019 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

ABSTRACT

Essential thrombocythemia

Essential thrombocythemia (ET) is classified as chronic myeloproliferative neoplasm (MPN) showing a long and benign course with negative BCR/ABL mutation status and no evidence of the Philadelphia chromosome [t(9; 22)]. The most common clinical manifestations are thromboembolic episodes and microcirculation disorders. The treatment is mostly based on antiplatelet therapy with a low dose of acetylsalicylic acid (ASA). Cytoreductive or anticoagulant therapy is only necessary in specific cases.

The preliminary assessment should focus on differentiating ET from the pre-fibrotic phase of PMF. Another important point in the course of the disease is the progression to acute myelogenous leukemia or myelofibrosis, which can happen quite suddenly, causing the need for radical changes in the treatment strategy.

A special approach is required in the case of ET associated with acquired von Willebrand syndrome, significant cardiovascular risk factors or during pregnancy.

Piśmiennictwo

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-405
2. 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):289-97
3. Lavi N, Brenner B, Avivi I. Management of pregnant women with myeloproliferative neoplasms. *Thromb Res* 2013;131(Suppl 1):11-13
4. Malecki R, Gacka M, Fiodorenko-Dumas Z, et al. Peripheral circulatory disorders in essential thrombocythemia. *Microvasc Res* 2018;116:15-19

TEMAT NUMERU

5. Pearson T C. The risk of thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Semin Oncol* 2002;29(3 Suppl 10):16-21
6. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2005;128(3):275-90
7. Elala YC, Lasho TL, Gangat N, et al. Calreticulin variant stratified driver mutational status and prognosis in essential thrombocythemia. *Am J Hematol* 2016;91(5):503-6
8. Lin RJ, Afshar-Kharghan V, Schafer AI. Paraneoplastic thrombocytosis: the secrets of tumor self-promotion. *Blood* 2014;124:184-7
9. Passamonti F, Thiele J, Girodon F, et al. A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2012;120(6):1197-201
10. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood* 2012;120(26):5128-33
11. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2013;88(6):507-16
12. Podoltsev NA, Zhu M, Zeidan AM, et al. Impact of Hydroxyurea on Survival and Risk of Thrombosis Among Older Patients With Essential Thrombocythemia. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(3):211-9
13. Espasandin YR, Glembotsky AC, Grodzielski M, et al. Anagrelide platelet-lowering effect is due to inhibition of both megakaryocyte maturation and proplatelet formation: insight into potential mechanisms. *J Thromb Haemost* 2015;13(4):631-42
14. Shpilberg O, Shimon I, Sofer O, et al. Transient normal platelet counts and decreased requirement for interferon during pregnancy in essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 1996;92(2):491-3
15. Paydaş S. Management of hematopoietic neoplasias during pregnancy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;104:52-64
16. Rottenstreich A, Kleinstern G, Krichevsky S, et al. Factors related to the development of acquired von Willebrand syndrome in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Eur J Intern Med* 2017;41:49-54

11. WHAT FACTORS DETERMINE THE PREGNANCY OUTCOME IN PATIENTS WITH ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA

THE JOURNAL OF MATERNAL-FETAL & NEONATAL MEDICINE
<https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1863362>



ORIGINAL ARTICLE



What factors determine the pregnancy outcome in patients with essential thrombocythemia?

Jacek Kwiatkowski^a , Małgorzata Kuliszkiewicz-Janus^b, Stanisław Potoczek^a, Bożena Jaźwiec^a, Tomasz Wróbel^a and Rafał Małecki^c

^aDepartment and Clinic of Haematology, Blood Neoplasms, and Bone Marrow Transplantation, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland; ^bRegional Haematology Outpatient Clinic, Wrocław, Poland; ^cDepartment and Clinic of Angiology, Hypertension, and Diabetology, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

ABSTRACT

Objectives: Treatment of essential thrombocythemia (ET) is particularly challenging in pregnancy due to the increased risk of thromboembolic complications. Therefore, the use of antithrombotic regimens are recommended in pregnant women with ET.

Methods: The study included 52 pregnancies in 27 patients diagnosed with ET, who were treated in Department of Haematology. The influence of anticoagulant, antiplatelet and cytoreductive therapy on the course and outcome of pregnancy was analysed. This study also examined if there was any correlation between molecular and clinical features such as mutational profile, blood count, presence of acquired von Willebrand syndrome (AvWS), the International Prognostic Score for Essential Thrombocythemia (IPSET) risk group and the IPSET-thrombosis risk group and pregnancy outcome.

Results: Study participants who received antithrombotic therapy were significantly more likely to give birth to a healthy child. The best outcomes were observed in patients who received low dose acetylsalicylic acid (ASA) together with low-molecular-weight heparin (LMWH). There was a statistically significant correlation between classification to the high-risk group according to the IPSET-thrombosis score and incidence of miscarriage. Cytoreductive treatment with interferon- α 2, as well as the presence of AvWS did not increase the likelihood of pregnancy loss. Blood counts and presence of specific gene mutations profile were also not found to be significant determinants of pregnancy outcome.

Conclusion: To our best knowledge, this is the first clinical study investigating the correlation between risk group (according to IPSET and IPSET-thrombosis) and pregnancy outcome in women with ET.

ARTICLE HISTORY

Received 28 May 2020
Accepted 9 December 2020

KEYWORDS

Acquired von Willebrand syndrome; essential thrombocythemia; interferon; International Prognostic Score for essential thrombocythemia; pregnancy

Introduction



Hematologic neoplasms are the fourth most common malignancies diagnosed during pregnancy, following breast cancer, cervical cancer, and malignant melanoma [1,2]. The most frequently diagnosed haematological cancers diagnosed during pregnancy are lymphomas, acute leukaemias and myeloproliferative neoplasms (MPN). Occurrence of haematological cancers during pregnancy may be attributed to the relatively reduced immunosurveillance during pregnancy. Epidemiological studies suggest that the incidence of haematological neoplasms diagnosed during pregnancy is increasing, which presents a challenge both for obstetricians and hematologists. In addition, pregnancy is occurring at an increasing age, with many

women giving birth to their first child in the fourth decade of life [3–5].

Essential thrombocythemia (ET) is the most common MPN diagnosed during pregnancy. In the European Union the incidence of new ET cases in the general population is estimated at 0.38–1.7 per 100,000 people, with a female predominance. Women of childbearing age account for 15–20% of those newly diagnosed.

Patients and methods

All data was obtained retrospectively from patient records held at the Hematology Outpatient Clinic in University Hospital No 1 in Wrocław. Records of 412 patients with ET who were under medical care

CONTACT Jacek Kwiatkowski  j.k.kwiatkowski@wp.pl  Department and Clinic of Haematology, Blood Neoplasms, and Bone Marrow Transplantation, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

© 2021 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

between June 2000 and November 2017 were collected, of which 281 (68.2%) were women. Informed consent was obtained from all patients participating in the study. All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. This study was approved by the local bioethical committee (decision number KB-100/2019).

Statistical analyses included 52 pregnancies in 27 patients diagnosed with ET prior to pregnancy. Diagnosis of ET was according to the 2008 WHO diagnostic guidelines. Participants were a median age of 31 at the time of pregnancy (range 18–42). The median time from ET diagnosis to pregnancy was 4 years. There were 11 women who were pregnant only once, 10 women who were pregnant twice, 4 women pregnant three times, 1 woman four times and 1 woman five times.

Detection of gene mutations (*JAK2 V617F* mutation, mutations in exon 9 the *CALR* gene and *W515L/K/A* of the *MPL* gene) was performed using standard methods described elsewhere [6–8].

All patients were stratified to risk groups at diagnosis using the international scales for survival rate (IPSET) [9] and thrombotic risk (IPSET-thrombosis) [10–12].

Data are presented as mean \pm standard deviation, median (interquartile range) or number (percentage). The significance of intergroup differences was examined with Fisher's exact test for small independent groups and Student's *t*-test for two small groups of equal numbers with normal distribution. The results were considered significant if $p < .05$.

Of the 52 pregnancies, 20 resulted in miscarriage. The median gestation of spontaneous miscarriage was the 8th week (range 5th–20th). The remaining 32 pregnancies (61.5%) resulted in the birth of a healthy child.

At the time of ET diagnosis, mean leukocyte count was $9.1 \times 10^9/L$ (range 4.44–13.46) and mean thrombocyte count was $1164 \times 10^9/L$ (range 549–2167). At the time of delivery or miscarriage, mean leukocyte count was $9.2 \times 10^9/L$ (range 3.52–16.6) and mean thrombocyte count was $732 \times 10^9/L$ (range 279–1716). Genetic analysis for the *JAK2 V617F* mutation was performed in 27 patients, with a mutation found in 14 patients. Of the 13 *JAK2 V617F*-negative patients, *CALR* mutation was found in 7 patients. *MPL* mutation was not found in any of the 6 *JAK2 V617F/CALR*-negative patients.

Acquired von Willebrand Syndrome was diagnosed in 9 out of 27 patients (19 pregnancies), based on reduced activity of the von Willebrand factor ristocetin cofactor assay (vWF:RCo), confirmed at the beginning of each pregnancy.

According to IPSET, 16 women were low risk and 11 were intermediate risk. IPSET-thrombosis indicated that 10 women were at low risk, 7 were at intermediate risk, and 10 were at high risk of thrombosis.

Nine of the 52 pregnancies did not receive any haematological treatment. In 19 pregnancies monotherapy was used with either ASA (75–100 mg per day) in 11 pregnancies, LMWH (enoxaparin 40 mg or nadroparin 3800 I.U. per day) in 3 pregnancies or conventional interferon- $\alpha 2$ (INF) in adjusted doses in 5 pregnancies. Dual therapy with ASA and LMWH was used in 2 pregnancies, ASA and INF in 9 pregnancies and LMWH and INF in 3 pregnancies. Combination of ASA, LMWH and INF was used in 10 pregnancies. Patients were either already taking antithrombotic therapy before pregnancy or were commenced shortly after pregnancy was detected.

Data analyses focused on six key issues: (1) is there a relationship between pregnancy loss (miscarriages and stillbirths) and anticoagulant therapy? (2) is pregnancy loss influenced by administration of cytoreductive therapy? (3) does the presence of gene mutations affect the course of pregnancy? (4) is the presence of AvWS related to the risk of miscarriage? (5) does IPSET and IPSET-thrombosis assessments correlate with the occurrence of pregnancy loss? (6) are blood count parameters related to the occurrence of pregnancy loss?

Results

1. In 14 pregnancies (26.9% of all analysed patients) where no anticoagulant or antiplatelet therapy was administered, miscarriage occurred in 10 (71.4%) cases. However, in those receiving antiplatelet and/or anticoagulant therapy, spontaneous abortion occurred in 10 out of the 38 pregnancies (26.3%), giving an odds ratio (OR) of miscarriage in patients receiving at least one of these drugs of 0.143 (95% CI: 0.036–0.559) compared to untreated woman ($p = .0045$). ASA as a single antithrombotic agent was administered over the course of 20 pregnancies, with 7 (35%) ending with miscarriage. Compared to those not receiving ASA, there was an OR of miscarriage of 0.215 (95% CI: 0.049–0.946, $p = .049$). On the other

hand, LMWH as a single anticoagulant agent was utilized during 6 pregnancies, of which one (16.7%) ended with miscarriage (OR = 0.08, 95% CI: 0.012–0.54, $p = .008$). The efficacy of monotherapy with ASA or LMWH in the prevention of miscarriage was similar ($p = .628$), however, the group taking ASA monotherapy was much larger. ASA and LMWH were administered simultaneously in 12 pregnancies, of which miscarriage occurred in 2 (16.7%).

2. INF was the only cytoreductive drug administered both during pregnancy and before conception. INF had been started prior to pregnancy in 12 cases (23.1%), of which 3 (25%) ended with miscarriage. In 15 (28.8%) pregnancies INF treatment was started after the recognition of pregnancy. In this group there were 5 miscarriages (33.3%). In total, INF was given over the course of 27 (51.9%) out of the 52 pregnancies and of these, 8 (29.6%) spontaneous abortions occurred. In the remaining 25 (48.1%) pregnancies not treated with INF, 12 (48%) ended with miscarriages. There were no statistically significant differences between these groups, which indicates that INF treatment had no negative impact on pregnancy.
3. Miscarriage occurred more frequently in women with the *JAK2 V617F* mutation (14 out of 29 cases, 48.2%) than in women with the *CALR* mutation (3 out of 12 cases, 25%) or without any mutations (3 out of 11 cases, 27.2%), however differences were not statistically significant ($p = .296$). Analysis of the treatment used, taking into account the presence of mutation, did not show any statistically significant findings regarding the frequency of obstetric failure.
4. Obstetric failure occurred during 8 out of 19 (42.1%) pregnancies with the presence of AvWS, and in 12 out of 33 (36.3%) pregnancies without AvWS. This difference was not statistically significant ($p = .77$).
5. The prognostic risk group assigned by the IPSET score did not show any correlation with the occurrence of miscarriage. In contrast, the risk group assigned by the IPSET-thrombosis was significantly associated with the incidence of obstetric failure. In pregnant patients assigned to the low or intermediate-risk groups, miscarriage occurred less frequently than at those assigned to the high-risk group: (OR = 0.261, 95% CI: 0.08–0.85, $p = .02$).

Detailed data on the effects of analyzed drugs and risk factors on pregnancy are presented in Table 1.

Table 1. The occurrence of miscarriages depending on drug therapy administered, presence of gene mutations, acquired von Willebrand syndrome and assignment of risk groups according to the IPSET and IPSET-thrombosis.

	OR (95% CI)	p-Value
Solely ASA vs. no treatment	0.215 (0.049–0.946)	.037
Solely LMWH vs. no treatment	0.08 (0.007–0.918)	.049
ASA + LMWH vs. no treatment	0.08 (0.012–0.54)	.008
INF- α vs. no cytoreduction	0.456 (0.146–1.425)	.255
JAK2 V617F (+) vs. (–)	2.8 (0.63–12.5)	.3
CALR (+) vs. (–)	1.125 (0.175–7.24)	.9
AvWS (+) vs. (–)	1.27 (0.4–4.04)	.78
IPSET (LR vs. IR)	1.29 (0.42–3.94)	.78
IPSET-thrombosis (LR vs. IR vs. HR)	0.261 (0.08 – 0.85)	.02

LR: low risk; IR: intermediate risk; HR: high risk.

Table 2. Number of live births and miscarriages (mean \pm standard deviation) and statistical significance of blood count parameters at the time of delivery or miscarriage.

Parameter	Live birth	Miscarriage	p-Value
WBC	8.73 \pm 3.29	8.97 \pm 2.87	.81
HGB	12.73 \pm 1.01	12.95 \pm 1.30	.54
HCT	38.08 \pm 2.80	38.03 \pm 4.45	.97
PLT	708.08 \pm 277.75	782.53 \pm 401.64	.67*
PTC	0.75 \pm 0.22	0.79 \pm 0.32	.59
MPV	10.08 \pm 0.79	10.29 \pm 1.32	.38
PDW	11.68 \pm 1.52	12.29 \pm 1.32	.2
P-LCR	25.00 \pm 5.80	27.54 \pm 4.92	.16

WBC: white blood cell count; HGB: hemoglobin; HCT: hematocrit; PLT: platelet count; PTC: plateletcrit; MPV: mean platelet volume; PDW: platelet size distribution width; P-LCR: platelet large cell ratio.

p-Values were calculated using Student's *t*-test.

*Log transformed data.

6. There was no statistically significant relationship between blood count parameters and pregnancy outcome (Table 2).

Discussion

A meta-analysis by Paydaş of 461 pregnancies in patients with ET, the frequency of live, uncomplicated births was 50–70%. This correlates with the data gathered during this study, where the overall live birth rate was 61.5%. In this study there were 3 cases (5.8%) of intrauterine foetal growth retardation (IGUR), which is similar to the 3–5% quoted in the literature. There were also similar rates of maternal haemorrhagic and thrombotic complications, with 2 cases of deep vein thrombosis (3.8%), which is similar to the 5.2% quoted in the literature [1].

The effectiveness of low dose ASA in the prevention of thrombotic events in patients with ET is well established [13]. The administration of ASA during pregnancy, provided there are no contraindications, is safe and recommended [14]. According to Alvarez-Larrán et al., ASA treatment is particularly important for people with the *JAK2 V617F* mutation who have been found to benefit from therapy to a greater

extent than those with the *CALR* mutation [15]. A similar trend, was observed among patients in this study, however due to the small sample size was not statistically significant. ASA administered during pregnancy has been found to substantially lower the rate of spontaneous abortions compared with non-treatment (35 versus 71.4%).

The effectiveness of anticoagulants approved for use in pregnancy exceeds that of ASA in the treatment and prevention of venous thromboembolism [16]. LMWH prophylaxis is recommended to all pregnant women with ET and a high risk of miscarriage (e.g. history of thrombotic complications, pre-eclampsia, or unexplained obstetric complications) [17]. The combination of a prophylactic dose of ASA and LMWH is recommended in pregnant patients who have suffered major thrombotic events such as myocardial infarction or ischemic stroke [18]. This dual therapy also may be beneficial for patients diagnosed with thrombophilia. In our study, the group of patients administered LMWH alone or in combination with ASA had a statistically significant lower risk of miscarriage.

INF is the only cytoreductive drug used in pregnant women diagnosed with ET, chronic myelogenous leukemia, hairy cell leukemia, and multiple myeloma [19–22]. Numerous experiments with INF treatment before conception and over the course of pregnancy have showed no increased risk of obstetric failure [23]. This is consistent with our observations. Only mild side effects were observed (e.g. fever after INF injection). Melillo et al. analyzed an Italian register of 122 pregnant women with ET and found that administration of INF favoured a greater number of live births (19/20, 95% versus 73/102, 71.6%, $p = .025$) [24].

There is certain restrictions regarding the use of antiplatelet drugs due to the occurrence of acquired von Willebrand syndrome. In available literature, Bangerter *et al.*, noted the presence of AvWS in 2 out of 9 pregnant patients, both of which had hemorrhagic complications during delivery [25]. In our study, AvWS was present in 9 out of 27 patients, however contrary to Bangerter *et al.*, we did not observe any incidents of significant bleeding. Therefore further study is recommended into the impact of AvWS on the occurrence of obstetric complications and failures.

In a study of 103 pregnancies summarized by Passamonti *et al.*, the *JAK2 V617F* mutation is an independent risk factor for obstetric complications including miscarriages and IUGR [26]. Similar conclusions were presented by Melillo *et al.*, in an analysis of 122 pregnancies [24]. Moreover, Rumi *et al.*, showed that the presence of *CALR* mutation (without distinction between type 1 and type 2) was associated with a

higher incidence of live births compared to the *JAK2* mutations, *MPL* mutations, and triple negative mutations. The occurrence of obstetric complications, in particular thrombotic complications, was also lower [27]. The number of obstetric failures found in the study by Rumi *et al.*, compared to the present study are comparable; *JAK2 V617F* mutations: 34.3% versus 48.2%, *CALR* mutations: 36.6% versus 25%, and triple negative mutations: 20% versus 27.2%.

In the available current literature no studies have specifically examined the relationship between the classification of patients according to IPSET and IPSET-thrombosis prognostic scores and the occurrence of obstetric complications including miscarriage. This may be due to the fact that the IPSET-thrombosis takes into account age, diabetes, history of thrombosis which are already known risk factors for miscarriage [28–30]. In our study, complete blood count, including platelet characteristics (mean platelet volume, platelet distribution width, plateletcrit, and platelet large cell ratio), did not significantly affect pregnancy complications or outcome. The lack of significance of an increased platelet count on obstetric outcome has been described before, but requires research involving larger patient populations. In our study, all live births resulted in healthy children, who have been followed up for between 2 months and 17 years. This study is limited in its retrospective nature, lack of standardization of the decisions regarding treatments during pregnancy and its small sample size. There is also a propensity bias which cannot be compensated for.

In conclusion, we have demonstrated that administration of a combination of antiplatelet and/or anticoagulants is significantly associated with better pregnancy outcomes. In addition, the classification of a patient as high risk according to the IPSET-thrombosis scale is associated with an increased risk of miscarriage.

Author contributions

All authors contributed to the study conception and design. MK-J, SP, BJ and TW prepared material, JK collected data and RM performed analysis. The first draft of the manuscript was written by JK and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors have read and approved the final version of manuscript.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the author(s). Jacek Kwiatkowski is a PhD candidate at Wrocław Medical University. This work is submitted in partial fulfillment of the requirement for a PhD.

ORCID

Jacek Kwiatkowski  <http://orcid.org/0000-0002-8979-4251>

References

- [1] Paydas S. Management of hemopoietic neoplasias during pregnancy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;104:52–64.
- [2] Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist*. 2002;7(4):279–287.
- [3] El-Messidi A, Patenaude V, Abenhaim HA. Incidence and outcomes of women with non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy: a population-based study on 7.9 million births. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(4):582–589.
- [4] Mahmoud HK, Samra MA, Fathy GM. Hematologic malignancies during pregnancy: a review. *J Adv Res*. 2016;7(4):589–596.
- [5] Voulgaris E, Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: a comprehensive review. *Surg Oncol*. 2011;20(4):e175–e185.
- [6] Chen Q, Lu P, Jones AV, et al. Amplification refractory mutation system, a highly sensitive and simple polymerase chain reaction assay, for the detection of JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. *J Mol Diagn*. 2007;9(2):272–276.
- [7] Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2013;369(25):2379–2390.
- [8] Ghaderi M, Strömberg O, Porwit A. Rapid real-time PCR assay for detection of MPL W515L mutation in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Int J Lab Hematol*. 2010;32(1 Pt 2):122–126.
- [9] Passamonti F, Thiele J, Girodon F, et al. A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on myelofibrosis research and treatment. *Blood*. 2012;9120(6):1197–1201.
- [10] Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood*. 2012;120(26):5128–5133.
- [11] Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2005;353(1):33–45.
- [12] Harrison CN. Essential thrombocythaemia: challenges and evidence-based management. *Br J Haematol*. 2005;130(2):153–165.
- [13] Barbui T, Barosi G, Grossi A, et al. Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia. A statement from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2004;89(2):215–232.
- [14] Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, et al. Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD000492.
- [15] Alvarez-Larrán A, Pereira A, Guglielmelli P, et al. Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with a CALR mutation. *Haematologica*. 2016;101(8):926–931.
- [16] Gris J-C, Mercier E, Quéré I, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood*. 2004;103(10):3695–3699.
- [17] Barbui T, Barosi G, Birgegard G, European LeukemiaNet, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):761–770.
- [18] Lavi N, Brenner B, Avivi I. Management of pregnant women with myeloproliferative neoplasms. *Thromb Res*. 2013;131(Suppl 1):S11–S3.
- [19] Law AD, Dong Hwan Kim D, Lipton JH. Pregnancy: part of life in chronic myelogenous leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(2):280–287.
- [20] Baer MR, Ozer H, Foon KA. Interferon-alpha therapy during pregnancy in chronic myelogenous leukaemia and hairy cell leukaemia. *Br J Haematol*. 1992;81(2):167–169.
- [21] Rizack T, Mega A, Legare R, et al. Management of hematological malignancies during pregnancy. *Am J Hematol*. 2009;84(12):830–841.
- [22] Baer MR. Normal full-term pregnancy in a patient with chronic myelogenous leukemia treated with alpha-interferon. *Am J Hematol*. 1991;37(1):66.
- [23] Shpilberg O, Shimon I, Sofer O, et al. Transient normal platelet counts and decreased requirement for interferon during pregnancy in essential thrombocythemia. *Br J Haematol*. 1996;92(2):491–493.
- [24] Melillo L, Tieghi A, Candoni A, et al. Outcome of 122 pregnancies in essential thrombocythemia patients: a report from the Italian registry. *Am J Hematol*. 2009;84(10):636–640.
- [25] Bangerter M, Güthner C, Beneke H, et al. Pregnancy in essential thrombocythaemia: treatment and outcome of 17 pregnancies. *Eur J Haematol*. 2000;65(3):165–169.
- [26] Passamonti F, Randi ML, Rumi E, et al. Increased risk of pregnancy complications in patients with essential thrombocythemia carrying the JAK2 (617V > F) mutation. *Blood*. 2007;110(2):485–489.
- [27] Rumi E, Bertozzi I, Casetti IC, Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative Investigators, et al. Impact of mutational status on pregnancy outcome in patients with essential thrombocythemia. *Haematologica*. 2015;100(11):e443–e445.
- [28] Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, et al. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ*. 2019;364:l869.
- [29] Lin YH, Chen KJ, Peng YS, et al. Type 1 diabetes impairs female fertility even before it is diagnosed. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;143:151–158.
- [30] McNamee K, Dawood F, Farquharson RG. Thrombophilia and early pregnancy loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012;26(1):91–102.

12. TREATMENT OF ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA WITH ANAGRELIDE IS ASSOCIATED WITH AN INCREASED RISK OF WORSENE D KIDNEY FUNCTION

Pharmacology

Research Article

Pharmacology
DOI: 10.1159/000513377

Received: June 3, 2020
Accepted: November 23, 2020
Published online: March 10, 2021

Treatment of Essential Thrombocytopenia with Anagrelide Is Associated with an Increased Risk of Worsened Kidney Function

Jacek Kwiatkowski^a Małgorzata Kuliszewicz-Janus^b Weronika Rymer^c
Bożena Jaźwiec^a Rafał Małecki^d

^aDepartment and Clinic of Haematology, Blood Neoplasms, and Bone Marrow Transplantation, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland; ^bRegional Haematology Outpatient Clinic, Wrocław, Poland; ^cDepartment of Infectious Diseases, Liver Diseases and Acquired Immune Deficiencies, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland; ^dDepartment and Clinic of Angiology, Hypertension, and Diabetology, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

Keywords

Essential thrombocytopenia · Hydroxycarbamide · Anagrelide · Renal function · Patient safety

Abstract

Background and Purpose: When choosing a cytoreduction method for patients suffering from essential thrombocytopenia (ET), it is important to know the safety profile of the medicine used. Few articles have been published about the effects of hydroxycarbamide (hydroxyurea, HU) and anagrelide (ANA) on renal function in ET patients. This study is the largest analysis of nephrotoxicity of cytoreductive drugs used in ET therapy so far, which additionally includes risk factors for the progression of kidney disease and coexisting genetic mutation. **Experimental Approach:** The retrospective study included 310 patients diagnosed with ET. Demographic data, comorbidities, Cr, and estimated glomerular filtration rate (eGFR) were all taken into account prior to diagnosis and after 6 months of HU and ANA treatment. **Key Results:** A statistically significant difference was found between Cr and eGFR levels at baseline and after 6 months of treatment ($p <$

0.001). The applied treatment (HU and ANA) had the greatest impact on kidney function. ANA significantly increased the risk of worsening renal function in contrary to hydroxycarbamide after 6 months of treatment (eGFR change: median +1 mL/min/1.73 m² [interquartile range (IQR) (–4)–(+7)] in the HU group vs. median –13 mL/min/1.73 m² [IQR (–18)–(–6)] in the ANA group, odds ratio [OR] 7.92 95% confidence interval [95% CI] [4.17–15.08], $p < 0.001$). Lowering of eGFR <60 mL/min/1.73 m² occurred in 31 patients (31.0%) from the ANA group and 10 people (4.8%) treated with HU ($p = 0.000$). In 1 patient from the ANA group, >50% decrease in eGFR was observed. The chance for an increase in Cr levels was higher in people with pre-existing arterial hypertension (OR 1.92 CI = 95% [1.21–3.05], $p = 0.006$). Sex, type of mutation found (JAK2 V617F or CALR), and previous renal impairment did not affect renal function after 6 months of treatment. In addition, there was no difference in the efficacy of ET treatment between HU and ANA ($p = 0.998$). **Conclusions and Implications:** The observations indicate that ANA should be used in patients with ET with great caution and taking into account the risk of worsened kidney function.

© 2021 S. Karger AG, Basel

karger@karger.com
www.karger.com/pha

© 2021 S. Karger AG, Basel

Karger

Jacek Kwiatkowski
Department and Clinic of Hematology
Blood Neoplasms and Bone Marrow Transplantation, Wrocław Medical University
Wybrzeże Pasteura 4, PL-50-367 Wrocław (Poland)
j.k.kwiatkowski@wp.pl

Introduction

Essential thrombocythemia (ET) is a BCR-negative neoplasm whose frequency of occurrence is estimated at 0.38–1.7 new cases/100,000 persons/year [1]. Patients diagnosed with ET are at a higher risk of death due to thrombotic and embolic events, blast transformation, and fibrotic progression [2]. The significance of renal functional impairment has not been determined in ET prognostication, although a small number of studies reported an increased risk of progression to renal failure [3]. One of the major issues that still remain to be solved is the actual effect of treatment of ET-diagnosed patients on their renal functions, which might be important not only for prognostication of the disease but also – and most importantly – for choosing the most appropriate therapy.

The most commonly used medications in patients with ET are hydroxyurea (HU), anagrelide (ANA), and α -interferon. ANA was introduced in the 90s; however, there is increasing evidence about possible side effects of the drug. In the prospective, open-label, multicenter study by Birgegård et al. [4], including 60 patients with myeloproliferative neoplasms, as many as 50% of people stopped the treatment within 2 years because of side effects (palpitations, headache, nausea, diarrhea or flatulence, edema, and fatigue); moreover, there was 1 patient with histologically confirmed severe nephritis. According to the manufacturer's information, among 15 patients with renal abnormalities, 11 of them had renal disease already diagnosed and progressed, whereas in case of 4 patients, nephropathy occurred de novo [5].

Hence, underlying mutation (particularly *V617F* mutation in the *JAK2* gene) partially determines the incidence of arterial, venous, and microcirculatory complications of ET [6], and it is possible that it also may influence the susceptibility to renal complications of the disease. The putative explanation is that hematopoietic cells with mutations, such as *JAK2 V617F*, *CALR* exon 9, or *MPL W515K/L*, exhibit increased growth potential and production of various cytokines, promoting renal dysfunction associated with aging [7].

Any chronic kidney dysfunction is associated with increased risk of death and cardiovascular disease. In the study including >1 million people, the adjusted hazard ratio for death was 1.2 with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of 45–59 mL/min/1.73 m², 1.8 with an eGFR of 30–44 mL/min/1.73 m², 3.2 with an eGFR of 15–29 mL/min/1.73 m², and 5.9 with an eGFR of <15 mL/min/1.73 m² [8]. Similar relationships had been found with respect to Cr level [9]. Since in patients with myelo-

proliferative neoplasms the risk of vascular disease is 1.3- to 3.7-fold higher than that in the general population [10], administration of drugs affecting kidney function may be particularly harmful. The present study is aimed at evaluating the effects of the most frequently used methods of cytoreductive ET treatment (i.e., HU and ANA) on renal function, taking into account the risk factors of renal disease progression and coexisting genetic mutations.

Research Material and Methods

Data obtained from medical records of patients diagnosed with essential thrombocytosis with an identified genetic mutation, treated at the Hematological Unit of the Clinic of Haematology, Blood Cancer and Bone Marrow Transplantation in Wrocław, were subjected to a retrospective analysis. Patients who had been receiving treatment at the clinic for at least 6 months and had their Cr levels measured prior to the start of treatment and after 6 months of taking the medicine were qualified for the research. Each of those patients was diagnosed with ET on the basis of the WHO criteria of 2008, and their treatment began in the period 2011–2017 [11]. The analysis excluded patients with an active or chronic infection, diabetes, and a documented renal disease of known etiology. The analysis took into account the following data: age and sex, coexistence of hypertension, type of identified mutation, serum Cr levels and eGFR values prior to and 6 months into treatment with cytoreductive drugs, and response to the applied treatment (data available on request from the authors). Patients taking medications potentially lowering renal function (e.g., furosemide) were excluded from the analysis.

The Cr level was measured using an enzymatic method. The eGFR was calculated using a 4-parameter formula proposed by the Modification in Diet in Renal Disease Study Group [12]. For the purposes of the analysis, eGFR values were categorized according to chronic renal disease criteria as per KDIGO 2012 [13]. The treated patients received hydroxycarbamide (HU, Hydroxycarbamid Teva[®], Teva Pharmaceuticals) or ANA (Thromboreductin[®], AOP Orphan Pharmaceuticals AG). HU was administered to 212 people (68.06%) and ANA to 99 people (31.94%). HU was given at a starting dose of 15 mg/kg daily with dose adjustment to maintain a platelet count below $600 \times 10^9/L$ and to avoid leukopenia. ANA was administered with a starting dose of 0.5 mg daily with dose titration every 2–4 weeks to 3 mg daily depending on the effect of treatment, its tolerance, and side effects. The therapy was considered effective if at least partial response to treatment – or com-

plete response – was achieved after 6 months, according to the criteria proposed by Barosi et al. [14] (Table 1).

The *V617F* mutation in the *JAK2* gene was detected with the amplification refractory mutation system-PCR method, and *ins(52)* and *del(5)* analyses of exon 9 of the *CALR* gene were performed using the high-resolution melt analysis method at the molecular biology laboratory of the clinic. Serum Cr levels were assayed at the same hospital laboratory, using the standardized enzymatic method and Architect c4000 (Abbot™) equipment.

Each patient was assayed for Cr levels twice: prior to the start of treatment and after 6 months of treatment. A group of patients whose control test results showed an increase in Cr levels was then identified.

Continuous variables were described using a median with interquartile range (IQR). Distribution normality was checked with the Shapiro-Wilk test. As some of the variables were not normally distributed, nonparametric tests were used: the Mann-Whitney U test was applied to compare 2 groups of independent variables and the Wilcoxon test to compare dependent variables. Qualitative variable analysis was performed with the use of the χ^2 test. Applying the Bonferroni correction, significant *p* values were established as *p* < 0.006.

Logistic regression was used to study the relationship between the Cr level change and predictor variables. The initial number of variables was determined by the number of cases in the less numerous modeling group (one for about 10 cases) – maximum 12. Enter and stepwise logistic regression was used to develop the multivariate models (models with best goodness of fit are presented). Variables significant at the *p* < 0.05 level in univariate analysis were included in the final model, but age, treatment, and mutation were considered, regardless of the significance criterion. The Wald test was used for *p* value calculation. Performance of the resulting models was evaluated using the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test. Its predictive value was tested with the use of the ROC curve. The statistical analysis was conducted using Statistica v. 13.3 software. This study has been approved by the local bioethical committee with exemption from the requirement of written consent, provided that the patient data are completely anonymized (decision number KB-100/2019).

Results

Finally, 310 patients were qualified for the research. Worsening of kidney function (eGFR <90 mL/min/1.73 m²) was diagnosed in 219 patients (70.65%) prior to

Table 1. Criteria of response to the applied ET treatment according to Barosi et al. [14]

Response to the applied treatment	Criteria
CR	Platelet count <400×10 ⁹ /L No symptoms associated with the disease No splenomegaly in imaging examinations Leukocyte count <10×10 ⁹ /L
PR	No symptoms associated with the disease Platelet count <600×10 ⁹ /L
NR	Any response that does not satisfy PR

ET, essential thrombocythemia; CR, complete response; PR, partial response; NR, no response.

the start of treatment. Characteristics of individual groups (patients treated with HU vs. patients treated with ANA) are presented in Table 2.

When taking into account all treated patients, a statistically significant difference was revealed between the Cr levels measured prior to and 6 months into treatment (*p* = 0.000). In case of treated patients suffering from hypertension, Cr levels prior to the start of treatment were significantly higher than those in patients without coexisting hypertension (*p* = 0.000). Those 2 groups of patients were also of different age (median age was 58.0 [43.0–71.0] vs. 70.0 [62.0–76.0] years). This was taken into account in multivariate analysis. In addition, no statistically significant difference was observed between Cr levels depending on the type of mutation, both prior to the treatment (*p* = 0.985) and 6 months into treatment (*p* = 0.859). Detailed data concerning Cr levels depending on the applied treatment, type of mutations, and presence of hypertension are presented in Table 3.

An increase in the Cr level after 6 months of treatment was observed in 182 patients (58.71%); lowering of the eGFR <60 mL/min/1.73 m² occurred in 31 patients (31.0%) from the ANA group and 10 patients (4.8%) treated with HU (*p* = 0.000). In 1 patient from the ANA group, >50% decrease in the eGFR was observed. Patients with increased Cr levels were older; the median value was 67 (IQR 57–76) years versus 62 (IQR 48.5–71.5) years (*p* = 0.006). In univariate analysis, no impact of sex, type of mutation, and renal dysfunction prior to the treatment was observed, but the choice of the treatment method proved an important factor. In addition, the coexistence of arterial hypertension was proved to affect renal function. In case of patients suffering from

Table 2. Characteristics of the analyzed groups

Parameter	All patients, <i>n</i> = 310	HU-treated group, <i>n</i> = 211	ANA-treated group, <i>n</i> = 99	<i>p</i> value
Age median	65 (54–75)	66 (57–76)	64 (45–75)	0.1227
Sex, <i>n</i> (%)				
Female	211 (68.06)	140 (66.35)	71 (71.72)	0.3447
Male	99 (31.94)	71 (33.65)	28 (28.28)	
Type of mutation				
JAK2	209 (67.42)	141 (66.82)	68 (68.69)	0.7443
CALR	101 (32.58)	70 (33.18)	31 (31.31)	
Arterial hypertension, <i>n</i> (%)				
Treated	143 (46.13)	105 (49.76)	38 (38.38)	0.0610
Untreated	167 (57.87)	106 (50.24)	61 (61.62)	
Response to treatment, <i>n</i> (%)				
NR	46 (14.84)	31 (14.69)	15 (15.15)	0.9155
ORR (PR + CR)	264 (85.16)	180 (85.31)	84 (84.85)	
Cr level prior to treatment (mg/dL), median (IQR)	0.88 (0.77–0.99)	0.89 (0.78–1.00)	0.86 (0.75–0.98)	0.3685
eGFR prior to treatment (mL/min/1.73 sq m), median (IQR)	77 (65–91)	77 (65–91)	79 (64–92)	0.7505
Chronic renal disease categories according to KDIGO 2012 – prior to treatment				
G1	91 (29.35)	51 (27.96)	32 (32.32)	0.7333
G2	179 (57.74)	124 (58.77)	55 (55.56)	
G3	40 (12.90)	28 (13.27)	12 (12.12)	
G4 + G5	0	0	0	

Age median and parameter mean values are presented, along with IQR or percentage of people meeting a specific condition in parentheses. In addition, the *p* value for significance of differences between groups is specified. CR, complete response; PR, partial response; NR, no response; HU, hydroxyurea; ANA, anagrelide; eGFR, estimated glomerular filtration rate; IQR, interquartile range.

Table 3. Cr levels prior to treatment and 6 months into treatment in all patients and depending on the applied treatment, the type of mutation, and the presence of hypertension

Parameter	Cr level prior to treatment	Cr level after 6 months of treatment	<i>p</i> value
Total	0.88 (0.77–0.99)	0.90 (0.77–1.04)	0.0000
Treatment			
HU – total	0.89 (0.78–1.00)	0.86 (0.75–0.98)	0.011
0.5 g/day, <i>n</i> = 28	0.87 (0.78–0.99)	0.86 (0.77–0.98)	0.234
1.0 g/day, <i>n</i> = 157	0.89 (0.78–1.01)	0.87 (0.77–0.99)	0.065
1.5 g/day, <i>n</i> = 22	0.82 (0.77–0.91)	0.79 (0.71–0.93)	0.108
2.0 g/day, <i>n</i> = 4	0.82 (0.69–0.84)	0.74 (0.61–0.88)	0.715
ANA – total	0.86 (0.75–0.98)	1.00 (0.86–1.21)	0.000
0.5 mg/day, <i>n</i> = 3	0.90 (0.84–1.06)	0.92 (0.87–1.19)	0.000
1.0 mg/day, <i>n</i> = 31	0.89 (0.74–0.96)	0.63 (0.91–1.22)	0.000
1.5 mg/day, <i>n</i> = 40	0.84 (0.74–0.98)	1.01 (0.85–1.17)	0.000
2.0 mg/day, <i>n</i> = 24	0.86 (0.77–1.05)	1.00 (0.79–1.37)	0.000
2.5 mg/day, <i>n</i> = 1	0.90	1.09	
Mutation			
JAK2	0.88 (0.77–0.99)	0.90 (0.75–1.04)	0.018
CALR	0.86 (0.77–0.98)	0.89 (0.81–1.02)	0.001
Hypertension			
No hypertension	0.82 (0.74–0.95)	0.85 (0.73–0.98)	0.091
Hypertension present	0.91 (0.83–1.02)	0.96 (0.85–1.08)	0.000

Parameter median value is presented, along with IQR in parentheses. In addition, the *p* value for significance of differences between groups is specified. HU, hydroxyurea; ANA, anagrelide; IQR, interquartile range.

Table 4. Factors having influence on the increase in Cr levels in the analyzed groups in uni- and multivariate analyses

Parameter	Univariate analysis		Multivariate analysis*	
	OR (95% CI)	<i>p</i> value	adjusted OR (95% CI)**	<i>p</i> value
Sex				
Female	1.0	0.828		
Male	1.06 (0.65–1.72)			
Mutation				
JAK2	1.0	0.161		
CALR	1.42 (0.87–2.32)		1.95 (1.10–3.45)	0.022
Drug				
HU	1.0	0.000		
ANA	7.92 (4.17–15.08)		13.01 (6.27–27.01)	0.000
Response to treatment				
Yes	1.0	0.998		
No	1.0 (0.53–1.89)			
Hypertension treatment				
No	1.0	0.006		
Yes	1.92 (1.21–3.05)		2.20 (1.26–3.85)	0.006
Characteristics of renal damage prior to treatment (eGFR <90)				
No	1.0	0.718		
Yes	1.1 (0.67–1.80)			

OR values are presented, along with 95% CI in parentheses, and *p* value for a specific relationship. HU, hydroxyurea; ANA, anagrelide; OR, odds ratio; eGFR, estimated glomerular filtration rate; 95% CI, 95% confidence interval. * Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test $\chi^2 = 8.94$, *p* = 0.3475; ROC AUC = 0.774. ** Adjusted to age, treatment, mutation, and treatment of hypertension.

hypertension, the risk of elevated Cr levels increased almost 2-fold. It should be noted that the renal functional impairment identified prior to the treatment (eGFR <90 mL/min/1.73 m²) did not have any influence on a further increase in Cr levels during chemotherapy. In the group of patients diagnosed with renal functional impairment, the eGFR value prior to the treatment was 75.65 (IQR 64.63–91.19) and did not differ in comparison with the group without that complication – 80.47 mL/min/1.73 m² (IQR 65.05–91.61) (*p* = 0.607). The results of uni- and multivariate analyses are presented in Table 4.

In the group of 96 patients in case of whom no characteristics of renal worsening (G1 stage) were observed prior to the start of treatment, 26 patients (28.57%) showed renal function deterioration to the G2 stage (eGFR median value prior to the treatment and 6 months into treatment was 107.02 [97.63–117.84] vs. 80.43 [74.24–86.54] mL/min/1.73 m², *p* = 0.000). The serum Cr increase was more often revealed in patients with CALR mutation than patients with JAK2 mutation (odds ratio [OR] 2.82 [1.10–7.22; *p* = 0.027]), even

though the eGFR value prior to the start of treatment was not significantly different in comparison with patients with JAK2 mutation (CALR median value 100.95 [92.09–112.54] vs. JAK2 median value 99.85 [93.03–112.66]; *p* = 0.992).

In case of patients treated with ANA, the risk of the serum Cr increase was 3 times higher (OR 3.04 [1.81–7.82; *p* = 0.0183]), despite similar renal function and age prior to the treatment, than patients administered with HU (eGFR: 103.40 mL/min/1.73 m² [IQR 92.86–117.45] vs. 99.48 mL/min/1.73 m² [IQR 92.44–111.96], *p* = 0.2215; age: 42.0 years [IQR 32.5–51.5] vs. 55.0 years [IQR 34.0–65.0], *p* = 0.0745 – for ANA and HU, respectively). ANA significantly increased the risk of worsening kidney function as opposed to hydroxycarbamide after 6 months of treatment (eGFR change: median +1 mL/min/1.73 m² [IQR (–4)–(+7)] in the HU group vs. median –13 mL/min/1.73 m² [IQR (–18)–(–6)] in the ANA group, OR 7.92 95% confidence interval [4.17–15.08], *p* < 0.001). Following ANA treatment, 2 patients required dialytic therapy as renal failure did not abate after the drug withdrawal.

Discussion

Chronic renal disease can constitute a serious myeloproliferative neoplasm complication. A study by Christensen et al. [3] revealed progressing renal function deterioration in patients suffering from those diseases during a 9-year observation period. According to the current guidelines, HU remains the drug of choice in treatment of essential thrombocytosis, while ANA treatment is applied less often, in case of the lack of response to other medications. Administration of ANA can result in adverse events, such as thrombotic and hemorrhagic complications and anemia, as well as cardio- and neurotoxic effects.

Birgegård et al. [4] described 15 cases of renal failure in 60 patients with ET and polycythemia vera, who were administered ANA. The percentage of patients with serum Cr increase in this study is similar to our findings. Rodwell et al. [15] described a case of renal tubular damage following administration of ANA. In both studies, ANA doses were low (1–2 mg/day). There were also reported individual cases of renal failure following administration of ANA, as well as onsets of nephrotic syndrome in focal segmental glomerulosclerosis in patients diagnosed with MPN, in particular osteomyelofibrosis [16–18]. However, as far as the authors know, no extensive study concerning the effect of ANA on renal function in comparison with the standard HU treatment has been published so far.

On the basis of the presented retrospective study, it has been shown that ANA administration is associated with decreased in the median value of the eGFR by 13 mL/min/1.73 m² after 6 months of treatment, as opposed to HU treatment, where the eGFR median value did not change. In one in 3 patients with normal renal function, the eGFR decreases following the introduction of ANA, thus meeting the quantitative criterion of chronic renal disease diagnosis. The risk is additionally increased by such factors as age and recognized hypertension. In multivariate analysis, CALR gene mutation increased renal function deterioration as compared to V617F mutation in the JAK2 gene; however, no such relationship was observed in univariate analysis. The cause of the adverse influence of ANA on renal function of patients suffering from ET remains unknown. Nevertheless, at least 2 hypotheses can be put forward.

The first one puts emphasis on the role of thrombopoietin (TPO). After 6 months of applying ANA treatment, Palmblad et al. [19] observed significantly increased serum TPO levels that did not depend on dose of medication, its blood level, or the hematological response. On the other hand, Shimody et al. found out that a prolonged increase in the serum TPO level in rats results in an in-

creased TGF- β 1 concentration and, thus, myelofibrosis and secondary glomerular damage associated with mesangium growth [20].

A second and probably coexisting cause of renal function deterioration can be connected with impairment of microvascular regulation. Małecki et al. [21] discovered that patients with ET are characterized with a decreased flow rate and an increased microvascular resistance. That mechanism, in combination with the presence of more lysis-resistant fibrin clots in patients diagnosed with ET, can contribute to the onset of numerous disease complications, such as Raynaud syndrome, paresthesias, and even migraines or worsened kidney function [22]. Arterial hypertension additionally aggravates the abovementioned pathomechanisms. Tamura et al. [23] revealed thickening of renal arterial walls and an increase in microcirculation resistance in patients with essential thrombocytosis, leading to the development of arterial hypertension with an increased plasma renin activity. It seems that in such a case, HU can be of protective significance, as Lahiri et al. [24] showed that HU is an intracellular source of nitrogen oxide. Its administration results in a decreased platelet aggregation and, consequently, a decreased microvascular resistance [24]. It should be noted that this research did not show any significant differences in the frequency of partial and complete responses in groups treated with HU and ANA (85.4 vs. 84.7%), which suggests that both drugs are of similar effectiveness.

Our research is however limited to a certain extent. In order to evaluate the effect of the disease as such on renal function, it would be necessary to include an additional group of patients who did not receive any cytoreductive treatment, but such research is difficult to conduct due to the fact that these are usually younger people with less numerous thrombotic risk factors, so their comparison with the population presented in this study might prove problematic. Nevertheless, an indirect comparison with the study by Christensen et al. [3] suggests a highly increased renal function loss in the population of patients treated with ANA (0.86 mg/dL average baseline Cr dose and 1.0 mg/dL after 6 months of treatment). Undoubtedly, prospective studies are needed to ultimately confirm our hypothesis.

To sum up, administration of ANA is associated with a higher risk of worsening kidney function than the standard HU treatment, and the risk is additionally increased by such factors as the patient's age, arterial hypertension, and – probably – the presence of CALR gene mutation. This information should be taken into consideration by physicians in a choice of cytoreductive drug in ET, especially in the context of coexisting diseases (i.e., hypertension).

Acknowledgement

Jacek Kwiatkowski is a PhD candidate at Wrocław Medical University. This work is submitted in partial fulfillment of the requirement for the PhD.

Statement of Ethics

This study has been approved by the local bioethical committee with exemption from the requirement of written consent, provided that the patient data are completely anonymized (decision number KB-100/2019), and the research was conducted ethically in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki.

References

- 1 Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol*. 2014 Apr;92(4):289–97.
- 2 Cerquozzi S, Tefferi A. Blast transformation and fibrotic progression in polycythemia vera and essential thrombocythemia: a literature review of incidence and risk factors. *Blood Cancer J*. 2015 Nov;5:e366..5
- 3 Christensen AS, Møller JB, Hasselbalch HC. Chronic kidney disease in patients with the Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Leuk Res*. 2014 Apr;38(4):490–5.
- 4 Birgegård G, Björkholm M, Kutti J, Lärfsars G, Löfvenberg E, Markevårn B, et al. Adverse effects and benefits of two years of anagrelide treatment for thrombocythemia in chronic myeloproliferative disorders. *Haematologica*. 2004 May;89(5):520–7.
- 5 Medication package insert. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020333s0171bl.pdf.
- 6 Lussana F, Caberlon S, Pagani C, Kamphuisen PW, Büller HR, Cattaneo M. Association of V617F Jak2 mutation with the risk of thrombosis among patients with essential thrombocythaemia or idiopathic myelofibrosis: a systematic review. *Thromb Res*. 2009 Sep;124(4):409–17.
- 7 Fukuda Y, Araki M, Yamamoto K, Morishita S, Inano T, Misawa K, et al. Evidence for prevention of renal dysfunction associated with primary myelofibrosis by cytoreductive therapy. *Haematologica*. 2019 Nov;104(11):e506–9.
- 8 Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004 Sep;351(13):1296–305.
- 9 Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ. Serum creatinine concentration and risk of cardiovascular disease. A possible marker for increased risk of stroke. *Stroke*. 1997 Mar;28(3):557–63.
- 10 Frederiksen H, Szépligeti S, Bak M, Ghanima W, Hasselbalch HC, Christiansen CF. Vascular diseases in patients with chronic myeloproliferative neoplasms: impact of comorbidity. *Clin Epidemiol*. 2019 Oct;11:955–67.
- 11 Thiele J, Kvasnicka HM. The 2008 WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis. *Curr Hematol Malig Rep*. 2009 Jan;4(1):33–40.
- 12 Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006 Aug 15;145(4):247–54.
- 13 Stevens PEI, Levin A. Kidney disease: improving global outcomes chronic kidney disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013 Jun 4;158(11):825–30.
- 14 Barosi G, Birgegård G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch HC, et al. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. *Blood*. 2009 May 14;113(20):4829–33.
- 15 Rodwell GE, Troxell ML, Lafayette RA. Renal tubular injury associated with anagrelide use. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 May;20(5):988–90.
- 16 Au WY, Chan KW, Lui SL, Lam CC, Kwong YL. Focal segmental glomerulosclerosis and mesangial sclerosis associated with myeloproliferative disorders. *Am J Kidney Dis*. 1999 Nov;34(5):889–93.
- 17 Haraguchi K, Shimura H, Ogata R, Inoue H, Saito T, Kondo T, et al. Focal segmental glomerulosclerosis associated with essential thrombocythemia. *Clin Exp Nephrol*. 2006 Mar;10(1):74–7.
- 18 Said SM, Leung N, Sethi S, Cornell LD, Fidler ME, Grande JP, et al. Myeloproliferative neoplasms cause glomerulopathy. *Kidney Int*. 2011 Oct;80(7):753–9.
- 19 Palmblad J, Björkholm M, Kutti Lärfsars JG, Lärfsars G, Löfvenberg E, Markevårn B, et al. TPO, but not soluble-IL-6 receptor, levels increase after anagrelide treatment of thrombocythemia in chronic myeloproliferative disorders. *Int J Med Sci*. 2008 Apr 13;5(2):87–91.
- 20 Shimoda HK, Yamamoto M, ShideKamezaki KK, Kamezaki K, Matsuda T, Ogawa K, et al. Chronic thrombopoietin overexpression induces mesangioproliferative glomerulopathy in mice. *Am J Hematol*. 2007 Sep;82(9):802–6.
- 21 Malecki R, Gacka M, Fiodorenko-Dumas Z, Dumas I, Kwiatkowski J, Adamiec R, et al. Peripheral circulatory disorders in essential thrombocythemia. *Microvasc Res*. 2018 Mar;116(116):15–9.
- 22 Malecki R, Gacka M, Kuliszkievicz-Janus M, Jakobsche-Policht U, Kwiatkowski J, Adamiec R, et al. Altered plasma fibrin clot properties in essential thrombocythemia. *Platelets*. 2016;27(2):110–6.
- 23 Tamura K, Haruhara K, Azushima K, Iwamoto T, Wakui H. Possible interesting link between Janus kinase 2 mutation and renovascular hypertension. *J Clin Hypertens*. 2018 Apr;20(4):805–6.
- 24 Lahiri P, Chaudhuri U, Chattopadhyay A, Dasgupta AK. Platelet aggregation profile as a marker of hydroxyurea bioavailability through nitric oxide generation in chronic myelogenous leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2006 Apr;47(4):741–6.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding Sources

There was not any funding source in the preparation of data or the manuscript.

Author Contributions

J.K. designed research; J.K., M.K.-J., and B.J. collected data; J.K. and R.M. analyzed and interpreted data; W.R. performed statistical analysis; J.K. wrote the manuscript; and all authors edited and revised the manuscript.

13. ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ

KOMISJA BIOETYCZNA
przy
Uniwersytecie Medycznym
we Wrocławiu
ul. Pasteura 1; 50-367 WROCLAW

OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ Nr KB – 100/2019

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu, powołana zarządzeniem Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nr 133/XV R/2017 z dnia 21 grudnia 2017 r. oraz działająca w trybie przewidzianym rozporządzeniem Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. (Dz.U. nr 47, poz. 480) na podstawie ustawy o zawodzie lekarza z dnia 5 grudnia 1996 r. (Dz.U. nr 28 z 1997 r. poz. 152 z późniejszymi zmianami) w składzie:

dr hab. Jacek Daroszewski, prof. nadzw. (endokrynologia, diabetologia)
prof. dr hab. Krzysztof Grabowski (chirurgia)
dr Henryk Kaczkowski (chirurgia szczękowa, chirurgia stomatologiczna)
mgr Irena Knabel-Krzyszowska (farmacja)
prof. dr hab. Jerzy Liebhart (choroby wewnętrzne, alergologia)
ks. dr hab. Piotr Mrzygłód, prof. nadzw. (duchowny)
mgr Luiza Müller (prawo)
dr hab. Sławomir Sidorowicz (psychiatria)
dr hab. Leszek Szenborn, prof. nadzw (pediatria, choroby zakaźne)
Danuta Tarkowska (pielęgniarstwo)
prof. dr hab. Anna Wiela-Hojeńska (farmakologia kliniczna)
dr hab. Andrzej Wojnar, prof. nadzw. (histopatologia, dermatologia) przedstawiciel
Dolnośląskiej Izby Lekarskiej)
dr hab. Jacek Zieliński (filozofia)

pod przewodnictwem
prof. dr hab. Jana Kornafela (ginekologia i położnictwo, onkologia)

Przestrzegając w działalności zasad Good Clinical Practice oraz zasad Deklaracji Helsińskiej,
po zapoznaniu się z projektem badawczym pt.

„Wybrane aspekty kliniczne leczenia nadpłytkowości samoistnej”

zgłoszonym przez **lek. Jacka Kwiatkowskiego** zatrudnionego w Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu oraz złożonymi wraz z wnioskiem dokumentami, w tajnym głosowaniu postanowiła wyrazić zgodę na przeprowadzenie badania w Katedrze i Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu pod nadzorem prof. dr hab. Małgorzaty Kuliszkiewicz-Janus **pod warunkiem zachowania anonimowości uzyskanych danych.**

Pouczenie: W ciągu 14 dni od otrzymania decyzji wnioskodawcy przysługuje prawo odwołania do Komisji Odwoławczej za pośrednictwem Komisji Bioetycznej UM we Wrocławiu

Opinia powyższa dotyczy: projektu badawczego będącego podstawą rozprawy doktorskiej

Wrocław, dnia 20 lutego 2019 r.

BW

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KOMISJA BIOETYCZNA
przewodniczący
prof. dr hab. Jan Kornafel

14. OŚWIADCZENIA AUTORA

Wrocław, 19.04.2021

Jacek Kwiatkowski
Katedra i Klinika Hematologii,
Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Małgorzaty Kuliszkiewicz-Janus i Jacka Kwiatkowskiego, pt. „Nadpłytkowość samoistna” (Essential thrombocythemia), wydanej w czasopiśmie Medycyna po Dyplomie (2019 Vol.28 nr 10 s.10-13, 15-18) mój udział polegał na redagowaniu i poprawianiu manuskryptu pracy.

Podpis

Jacek Kwiatkowski

Wrocław, 19.04.2021

Jacek Kwiatkowski
Katedra i Klinika Hematologii,
Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Jacka Kwiatkowskiego, Małgorzaty Kuliszkiewicz-Janus, Stanisława Potoczka, Bożeny Jaźwiec, Tomasza Wróbla i Rafała Małeckiego, pt. „What factors determine the pregnancy outcome in patients with essential thrombocythemia?”, wydanej w czasopiśmie Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine (2021 Apr 1;1-5., PMID: 33792458, DOI: 10.1080/14767058.2020.1863362) mój udział polegał na zbieraniu danych do analizy, piśmiennictwa oraz napisaniu i redagowaniu manuskryptu pracy.

Podpis

Jacek Kwiatkowski

Wrocław, 19.04.2021

Jacek Kwiatkowski
Katedra i Klinika Hematologii,
Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Jacka Kwiatkowskiego, Małgorzaty Kuliszkiwicz-Janus, Weroniki Rymer, Bożeny Jaźwiec i Rafała Małeckiego, pt. „Treatment of Essential Thrombocythemia with Anagrelide Is Associated with an Increased Risk of Worsened Kidney Function”, wydanej w czasopiśmie *Pharmacology* (2021 Mar 10;1-7., PMID: 33691325, DOI: 10.1159/000513377) mój udział polegał na zbieraniu danych do analizy, interpretacji oraz napisaniu i redagowaniu manuskryptu pracy.

Podpis

Jacek Kwiatkowski

15. OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW

Wrocław, 19.04.2021

Małgorzata Kuliszkiewicz-Janus
Wojewódzki Zespół Specjalistycznej
Opieki Zdrowotnej
Centrum Medyczne DOBRZYŃSKA

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Małgorzaty Kuliszkiewicz-Janus i Jacka Kwiatkowskiego, pt. „Nadpłytkowość samoistna” (Essential thrombocythemia), wydanej w czasopiśmie Medycyna po Dyplomie (2019 Vol.28 nr 10 s.10-13, 15-18) mój udział polegał na redagowaniu i poprawianiu manuskryptu pracy.

Podpis


prof. dr hab. n. med. Małgorzata Kuliszkiewicz-Janus
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista hematolog
PWZ 4897057

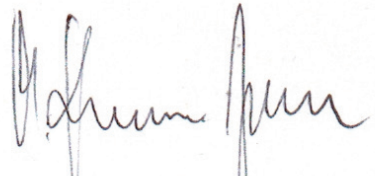
Wrocław, 19.04.2021

Małgorzata Kuliszkiewicz-Janus
Wojewódzki Zespół Specjalistycznej
Opieki Zdrowotnej
Centrum Medyczne DOBRZYŃSKA

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Jacka Kwiatkowskiego, Małgorzaty Kuliszkiewicz-Janus, Stanisława Potoczka, Bożeny Jaźwiec, Tomasza Wróbla i Rafała Małeckiego, pt. „What factors determine the pregnancy outcome in patients with essential thrombocythemia?”, wydanej w czasopiśmie Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine (2021 Apr 1;1-5., PMID: 33792458, DOI: 10.1080/14767058.2020.1863362) mój udział polegał na zbieraniu danych do analizy oraz redagowaniu i poprawianiu manuskryptu pracy.

Podpis



prof. dr hab. n. med. Małgorzata Kuliszkiewicz-Janus
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista hematolog
PWZ 4897057

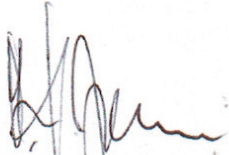
Wrocław, 19.04.2021

Małgorzata Kuliszkiewicz-Janus
Wojewódzki Zespół Specjalistycznej
Opieki Zdrowotnej
Centrum Medyczne DOBRZYŃSKA

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Jacka Kwiatkowskiego, Małgorzaty Kuliszkiewicz-Janus, Weroniki Rymer, Bożeny Jaźwiec i Rafała Małeckiego, pt. „Treatment of Essential Thrombocythemia with Anagrelide Is Associated with an Increased Risk of Worsened Kidney Function”, wydanej w czasopiśmie Pharmacology (2021 Mar 10;1-7., PMID: 33691325, DOI: 10.1159/000513377) mój udział polegał na zbieraniu danych do analizy oraz redagowaniu i poprawianiu manuskryptu pracy.

Podpis



prof. dr hab. n. med. Małgorzata Kuliszkiewicz-Janus
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista hematolog
PWZ 4897057

Wrocław, 19.04.2021

Rafał Małecki
Katedra i Klinika Angiologii,
Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Jacka Kwiatkowskiego, Małgorzaty Kuliszkiewicz-Janus, Stanisława Potoczka, Bożeny Jaźwiec, Tomasza Wróbla i Rafała Małeckiego, pt. „What factors determine the pregnancy outcome in patients with essential thrombocythemia?”, wydanej w czasopiśmie Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine (2021 Apr 1;1-5., PMID: 33792458, DOI: 10.1080/14767058.2020.1863362) mój udział polegał na wykonaniu analizy statystycznej zebranych danych, oraz redagowaniu i poprawianiu manuskryptu pracy.

Podpis

Rafał Małecki

Wrocław, 19.04.2021

Rafał Małecki
Katedra i Klinika Angiologii,
Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Jacka Kwiatkowskiego, Małgorzaty Kuliszkiwicz-Janus, Weroniki Rymer, Bożeny Jaźwiec i Rafała Małeckiego, pt. „Treatment of Essential Thrombocythemia with Anagrelide Is Associated with an Increased Risk of Worsened Kidney Function”, wydanej w czasopiśmie *Pharmacology* (2021 Mar 10;1-7., PMID: 33691325, DOI: 10.1159/000513377) mój udział polegał na interpretacji wyników przeprowadzonych badań, oraz redagowaniu i poprawianiu manuskryptu pracy.

Podpis

Rafał Małecki

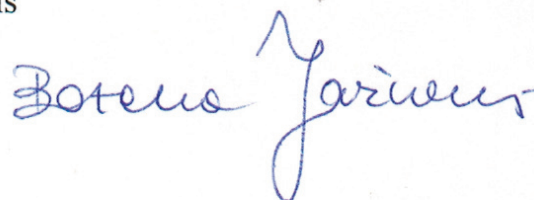
Wrocław, 19.04.2021

Bożena Jaźwiec
Katedra i Klinika Hematologii,
Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Jacka Kwiatkowskiego, Małgorzaty Kuliszkiewicz-Janus, Stanisława Potoczka, Bożeny Jaźwiec, Tomasza Wróbla i Rafała Małeckiego, pt. „What factors determine the pregnancy outcome in patients with essential thrombocythemia?”, wydanej w czasopiśmie Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine (2021 Apr 1;1-5., PMID: 33792458, DOI: 10.1080/14767058.2020.1863362) mój udział polegał na zbieraniu danych do analizy oraz redagowaniu i poprawianiu manuskryptu pracy.

Podpis



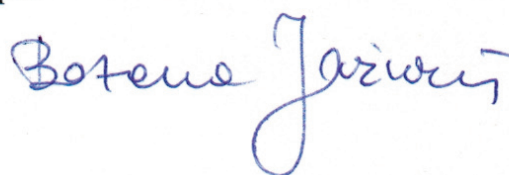
Wrocław, 19.04.2021

Bożena Jaźwiec
Katedra i Klinika Hematologii,
Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Jacka Kwiatkowskiego, Małgorzaty Kuliszkiewicz-Janus, Weroniki Rymer, Bożeny Jaźwiec i Rafała Małeckiego, pt. „Treatment of Essential Thrombocythemia with Anagrelide Is Associated with an Increased Risk of Worsened Kidney Function”, wydanej w czasopiśmie Pharmacology (2021 Mar 10;1-7., PMID: 33691325, DOI: 10.1159/000513377) mój udział polegał na zbieraniu danych do analizy oraz redagowaniu i poprawianiu manuskryptu pracy.

Podpis



Wrocław, 19.04.2021

Stanisław Potoczek
Katedra i Klinika Hematologii,
Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Jacka Kwiatkowskiego, Małgorzaty Kuliszkiewicz-Janus, Stanisława Potoczka, Bożeny Jaźwiec, Tomasza Wróbla i Rafała Małeckiego, pt. „What factors determine the pregnancy outcome in patients with essential thrombocythemia?”, wydanej w czasopiśmie Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine (2021 Apr 1;1-5., PMID: 33792458, DOI: 10.1080/14767058.2020.1863362) mój udział polegał na zbieraniu danych do analizy oraz redagowaniu i poprawianiu manuskryptu pracy.

Podpis

Dr n. med. STANISŁAW POTOCZEK
specjalista chorób wewnętrznych
HEMATOLOG
50-367 Wrocław, ul. Pasteura 4
tel. 71 724 23-85 9621562

Wrocław, 19.04.2021

Tomasz Wróbel
Katedra i Klinika Hematologii,
Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Jacka Kwiatkowskiego, Małgorzaty Kuliszkiewicz-Janus, Stanisława Potoczka, Bożeny Jaźwiec, Tomasza Wróbla i Rafała Małeckiego, pt. „What factors determine the pregnancy outcome in patients with essential thrombocythemia?”, wydanej w czasopiśmie Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine (2021 Apr 1;1-5., PMID: 33792458, DOI: 10.1080/14767058.2020.1863362) mój udział polegał na zbieraniu danych do analizy oraz redagowaniu i poprawianiu manuskryptu pracy.

Podpis

LEKARZ KIERUJĄCY - KIEROWNIK KLINIKI
KLINIKA HEMATOLOGII, NOWOTWORÓW
KRWI I TRANSPLANTACJI SZPIKU
Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego
im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu


Prof. dr hab. n. med. Tomasz Wróbel

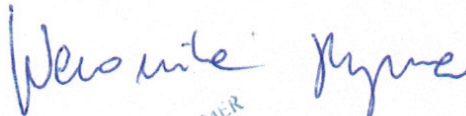
Wrocław, 19.04.2021

Weronika Rymer
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych,
Chorób Wątroby i Nabytych
Niedoborów Odpornościowych
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Jacka Kwiatkowskiego, Małgorzaty Kuliszkiewicz-Janus, Weroniki Rymer, Bożeny Jaźwiec i Rafała Małeckiego, pt. Treatment of Essential Thrombocythemia with Anagrelide Is Associated with an Increased Risk of Worsened Kidney Function, wydanej w czasopiśmie Pharmacology (2021 Mar 10;1-7., PMID: 33691325, DOI: 10.1159/000513377) mój udział polegał na wykonaniu analizy statystycznej wyników przeprowadzonych badań, oraz redagowaniu i poprawianiu manuskryptu pracy.

Podpis


dr n. med. Weronika RYMER
specjalista chorób zakaźnych
i immunologii klinicznej
1458253

16. DOROBEK NAUKOWY

JACEK KWIATKOWSKI

1.1 Publikacje w czasopiśmie naukowym posiadającym Impact Factor

Lp	Opis bibliograficzny	IF	PK
1.	Altered plasma fibrin clot properties in essential thrombocythemia. [AUT.] RAFAŁ MAŁECKI, MAŁGORZATA GACKA, MAŁGORZATA KULISZKIEWICZ-JANUS, URSZULA JAKOBSCHÉ-POLICHT, JACEK KWIATKOWSKI , RAJMUND ADAMIEC, ANETTA UNDAS <i>Platelets</i> 2016 Vol.27 no.2 s.110-116, ryc. tab. bibliogr. 39 poz. summ. DOI: 10.3109/09537104.2015.1042967	2,465	25,00
2.	Burden of aquagenic pruritus in polycythaemia vera. [AUT.] EDYTA LELONEK, ŁUKASZ MATUSIAK, TOMASZ WRÓBEL, JACEK KWIATKOWSKI , JACEK C. SZEPIETOWSKI. <i>Acta Derm.-Venereol.</i> 2018 Vol.98 no.2 s.185-190, ryc. tab. bibliogr. 38 poz. summ. DOI: 10.2340/00015555-2812	3,531	40,00
3.	Peripheral circulatory disorders in essential thrombocythemia. [AUT.] RAFAŁ MAŁECKI, MAŁGORZATA GACKA, ŻANNA FIODORENKO-DUMAS, ILIAS DUMAS, JACEK KWIATKOWSKI , RAJMUND ADAMIEC, MAŁGORZATA KULISZKIEWICZ-JANUS. <i>Microvasc.Res.</i> 2018 Vol.116 s.15-19, ryc. tab. bibliogr. summ. DOI: 10.1016/j.mvr.2017.05.002	2,604	30,00
4.	The pathogenesis and available prevention options in patients with diabetic thrombophilia. [AUT.] JACEK KWIATKOWSKI , JOWITA HALUPCZOK-ŻYŁA, MAREK BOLANOWSKI, MAŁGORZATA KULISZKIEWICZ-JANUS. <i>Adv.Clin.Exp.Med.</i> 2018 Vol.27 no.10 s.1447-1452, bibliogr. 54 poz. summ. DOI: 10.17219/acem/71054	1,227	15,00
5.	Hodgkin lymphoma transformation of chronic lymphocytic leukemia - a real life data from the Polish Lymphoma Research Group. [AUT.] JOANNA DROZD-SOKOŁOWSKA, [AUT. KORESP.] JAN MACIEJ ZAUCHA, [AUT.] TOMASZ ŻÓŁTAK, KRZYSZTOF JAMŁOZIAK, OLGA GRZYBOWSKA-IZYDORCZYK, MAGDALENA WITKOWSKA, ANNA WASZCZUK-GAJDA, MACIEJ KAŻMIERCZAK, ANDRZEJ SZCZEPANIAK, EDYTA SUBOCZ, WANDA KNOPIŃSKA-POSŁUSZNY, JADWIGA HOŁOJDA, ANNA KOPIŃSKA, IWONA HUS, JUSTYNA RYBKA, DARIUSZ WOŁOWIEC, JACEK KWIATKOWSKI , KAZIMIERZ HAŁABURDA, FIOTR SMOLEWSKI, SEBASTIAN GIEBEL, WIESŁAW WIKTOR-JĘDRZEJCZAK. <i>Hematol.Oncol.</i> 2019 Vol.37 no.4 s.383-391, ryc. tab. bibliogr. 45 poz. summ. DOI: 10.1002/hon.2624	2,832	70,00
6.	Nosocomial outbreak of SARS-CoV-2 infection in a haematological unit - High mortality rate in infected patients with haematologic malignancies. [AUT. KORESP.] MONIKA M. BIERNAT, [AUT.] ALEKSANDER ZIŃCZUK, PAWEŁ BIERNAT, ALEKSANDRA BOGUĆKA-FEDORCZUK, JACEK KWIATKOWSKI , ELŻBIETA KALICIŃSKA, DCMINIK MARCINIAK, KRZYSZTOF SIMON, TOMASZ WRÓBEL. <i>J.Clin.Virol.</i> 2020 Vol.130 art.104574 [10 s.], ryc. tab. bibliogr. 22 poz. summ. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104574	2,777*	100,00
7.	Early administration of convalescent plasma improves survival in patients with hematological malignancies and COVID-19. [AUT. KORESP.] MONIKA MARIA BIERNAT, [AUT.] ANNA KOLASIŃSKA, JACEK KWIATKOWSKI , DONATA URBANIAK-KUJDA, PAWEŁ BIERNAT, JUSTYNA JANOCZA-LITWIN, MAŁGORZATA SZYMCZYK-NUŻKA, DAWID BURSĄ, ELŻBIETA KALICIŃSKA, KRZYSZTOF SIMON, GRZEGORZ MAZUR, TOMASZ WRÓBEL. <i>Viruses-Basel</i> 2021 Vol.13 no.3 art.436 [8 s.], ryc. tab. bibliogr. 16 poz. summ. DOI: 10.3390/v13030436	3,816*	100,00

Lp	Opis bibliograficzny	IF	PK
8	What factors determine the pregnancy outcome in patients with essential thrombocythemia? KWIATKOWSKI J, KULISZKIEWICZ-JANUS M, POTOCZEK S, JAŻWIEC B, WRÓBEL T, MAŁECKI R. <i>J Matern Fetal Neonatal Med.</i> 2021 Apr 1:1-5. doi: 10.1080/14767058.2020.1853362. [Epub ahead of print]	1,737*	70,0
9	Treatment of Essential Thrombocythemia with Anagrelide Is Associated with an Increased Risk of Worsened Kidney Function. <i>Pharmacology.</i> KWIATKOWSKI J, KULISZKIEWICZ-JANUS M, RYMER W, JAŻWIEC B, MAŁECKI R 2021 Mar 10:1-7. doi: 10.1159/000513377. [Epub ahead of print]	1,625*	40,0

*IF 2019

1.2 Publikacja w czasopiśmie naukowym nieposiadającym IF

Lp	Opis bibliograficzny	PK
1.	Application of the apparent diffusion coefficient in magnetic resonance imaging in an assessment of the early response to treatment in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma - pilot study. [AUT.] MATEUSZ PATYK, JACEK KWIATKOWSKI, ALEKSANDER PAWLUŚ, DANIEL HOŁOWNIA, KINGA SZYMAŃSKA, RAFAŁ MAZUR, JURAND SILICKI, ROMAN BADOWSKI, DĄBRÓWKA SOKOŁOWSKA-DĄBEK, MAŁGORZATA KULISZKIEWICZ-JANUS, URSZULA ZALESKA-DOROBISZ. <i>Pol.J.Radiol.</i> 2018 Vol.83 s.e210-e214, ryc. tab. bibliogr. 17 poz. summ. DOI: 10.5114/pjr.2018.76007	15,00
2.	Nadplytkowość samoistna (Essential thrombocythemia). [AUT.] MAŁGORZATA KULISZKIEWICZ-JANUS, [AUT. KORESP.] JACEK KWIATKOWSKI. <i>Med.Dypl.</i> 2019 Vol.28 nr 10 s.10-13, 15-18, ryc. tab. bibliogr. 16 poz. summ, Publikacja w czasopiśmie spoza listy MNiSW.	5,00
3.	Standardy w diagnostyce i leczeniu trombofilii (Standards in the diagnosis and management of thrombophilia). [AUT.] MAŁGORZATA KULISZKIEWICZ-JANUS, JACEK KWIATKOWSKI. <i>Med.Dypl.</i> 2019 Vol.28 nr 3 s.10-17, tab. bibliogr. 29 poz. summ, Publikacja w czasopiśmie spoza listy MNiSW.	5,00

1.3 Prace kontrybutorskie – uczestnictwo w grupie badawczej -

2. Monografie naukowe i skrypty -

2.1 Autorstwo monografii naukowej -

2.2 Autorstwo rozdziału w monografii naukowej -

2.2.1 Autorstwo rozdziału w monografii pokonferencyjnej -

2.3 Redakcja naukowa monografii naukowej -

3.1 Inne -

4.1 Streszczenia zjazdowe

Lp	Opis bibliograficzny
1.	Komputerowe wspomaganie analizy rozmazu krwi. [AUT.] ARLETA STASZUK, BENITA KOSTRZEWA, JACEK KWIATKOWSKI, RYSZARD TADEUSIEWICZ, EWA KARUGA-KUŹNIEWSKA, MAŁGORZATA KULISZKIEWICZ-JANUS, ZBIGNIEW RYBAK. W: Konferencja BioMedTech Silesia 2015 - Sesja Doktor. [Zabrze, 24 kwietnia 2015 r.]. Referaty - streszczenia [online], poz. 13, [Dostęp 10.05.2016]. Dostępny w: http://biomedtech.eu/?page_id=227 .

2

Lp	Opis bibliograficzny
2.	Problematyka kandydoz u pacjentów z nowotworami krwi. [AUT.] MONIKA OLEKSY, AGNIESZKA MATERA-WITKIEWICZ, JACEK KWIATKOWSKI , IGA PORĘBSKA, GRAŻYNA GOŚCINIĄK. W: Ogólnopolska Konferencja Naukowa "Transplantologia - wspólne marzenia i sukces". Wrocław, 29 maja 2015, s.7 poz.P5, bibliogr. 3 poz.
3.	Mastocytoza układowa powiązana z obecnością innego nowotworu hematologicznego (SM-AHNMD - systemic mastocytosis with associated clonal hematological non-mast cell lineage disease) - opis przypadku. [AUT.] JACEK KWIATKOWSKI , MAGDALENA LASZKOWSKA, KRZYSZTOF ZDUNIAK, KAZIMIERZ KULICZKOWSKI, MAŁGORZATA KULISZKIEWICZ-JANUS. W: II Międzynarodowa Konferencja Szkoleniowa "Hematologia kliniczna i doświadczalna". Kazimierz Dolny, 20-22.05.2016 r, s.88-89 poz.P16.
4.	Clinical characteristics of aquagenic pruritus in polycythemia vera. [AUT.] EDYTA LELONEK, ŁUKASZ MATUSIAK, TOMASZ WRÓBEL, JACEK KWIATKOWSKI , JACEK C. SZEPIETOWSKI. <i>Acta Derm.-Venereol.</i> 2017 Vol.97 no.8 s.1023 poz.OP49, 9th World Congress on Itch. Wrocław, Poland, October 15-17, 2017. Abstracts.
5.	Świąd wodny (Aquagenic pruritus) w czerwienicy prawdziwej - charakterystyka kliniczna i laboratoryjna. [AUT.] EDYTA LELONEK, ŁUKASZ MATUSIAK, JACEK KWIATKOWSKI , TOMASZ WRÓBEL, JACEK SZEPIETOWSKI. <i>Forum Dermatol.</i> 2017 T.3 nr 3 s.107, Zjazd Sekcji Forum Młodych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Łódź, 26-28 października 2017 r.
6.	The burden of aquagenic pruritus in polycythemia vera. [AUT.] EDYTA LELONEK, ŁUKASZ MATUSIAK, TOMASZ WRÓBEL, JACEK KWIATKOWSKI , JACEK C. SZEPIETOWSKI. <i>Acta Derm.-Venereol.</i> 2017 Vol.97 no.8 s.1054 poz.PP64, 9th World Congress on Itch. Wrocław, Poland, October 15-17, 2017. Abstracts.

Sumaryczny impact factor: 22,614

	Punktacja MNiSW
do roku 2018	125,0
od roku 2019	390,0
Razem:	515,0

21.04.2021
Prof. Omana

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Biblioteka Główna
DZIAŁ INFORMACJI NAUKOWEJ I BIBLIOGRAFII
ul. Marcinkowskiego 2-6, 50-368 Wrocław
tel. 71 784 19 25, fax. 71 784 19 31