

# Problematika těhotných žen s BCR/ABL negativními myeloproliferativními neoplazmiemi

Kissová J<sup>1</sup>, Penka M<sup>1</sup>, Ovesná P<sup>2</sup>, Buliková A<sup>1</sup>, Gerychová R<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Oddělení klinické hematologie Fakultní nemocnice Brno; <sup>2</sup>Institut biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity Brno;

<sup>3</sup>Gynekologicko-porodnická klinika Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

*Transfuzie Hematol. dnes, 19, 2013, No. 4, p. 197–208*

## SOUHRN

Klinický průběh BCR/ABL negativních myeloproliferativních neoplazií je často komplikován trombotickými a v menší míře i krvácivými komplikacemi. I přesto, že tato onemocnění jsou všeobecně považována za choroby staršího věku, až 20 % pacientů s esenciální trombocytemií je mladších 40 let. Zvyšování věku rodiček a současně i zlepšení diagnostiky hematologických chorob vedou k narůstající incidenci gravidit u těchto onemocnění. Výskyt těhotenských komplikací je ve srovnání s ostatními graviditami vyšší, reprodukční ztráty u těchto žen jsou 2–3krát častější. Nejčastější komplikací gravidit těchto žen je spontánní abort v 1. trimestru gravidity (25–40 %), pozdní ztráty plodu (8–21 %). Intrauterinní retardace růstu plodu, porod mrtvého plodu a abrupce placenty jsou méně časté. Tyto komplikace vznikají bez ohledu na počet trombocytů, častěji se objevují u pacientek s komplikacemi v předchozích graviditách a s pozitivitou mutace JAK2 V617F. Omezený počet publikovaných dat činí obtížným získat jasný pohled na všeobecné riziko těchto příhod. Terapeutické možnosti představují od podávání kyseliny acetylsalicylové, nízkomolekulárního heparinu až k cytoredukční léčbě cíleně podle zhodnocení rizikových faktorů pacientky. V práci byla hodnocena retrospektivní data skupiny 7 žen s celkovým počtem 14 gravidit při diagnóze BCR/ABL negativního myeloproliferativního onemocnění. Ve shodě s literárními údaji byla zjištěna vyšší incidence těhotenských komplikací, zvláště u pacientek s pozitivitou mutace JAK2 V617F. Nízký počet gravidit v jednotlivých centrech neumožňuje jednoznačné vyjádření nejen k rizikovým faktorům těhotenských komplikací, ale i k terapeutickým doporučením. Limitace publikovaných dat s touto problematikou je výzvou ke spolupráci center nejen na úrovni celostátní, ale i mezinárodní.

## KLÍČOVÁ SLOVA

myeloproliferativní neoplazie, gravidita, trombocytemie, polycytemie, myelofibróza

## SUMMARY

**Kissová J, Penka M, Ovesná P, Buliková A, Gerychová R**

### The issue of pregnant women with BCR/ABL negative myeloproliferative neoplasms

The clinical course of BCR/ABL negative myeloproliferative neoplasms is often complicated by thrombotic and to a lesser extent bleeding complications. Although these diseases are generally considered to be diseases of older age, about 20% of patients with essential thrombocythemia are under 40 years. Increasing age of pregnant women and improvement of diagnostics has led to an increased incidence of pregnancy in the course of these diseases. The incidence of pregnancy associated complications is higher compared to other pregnancies, and reproductive losses in these women are 2–3 times more frequent. The most common complications of such pregnancies are spontaneous abortion in the first trimester (25–40%) and late foetal loss (8–21%). Intrauterine foetal growth retardation, stillbirth and placental abruption are less common. These complications arise regardless of the number of platelets and occur more frequently in patients with complications during previous pregnancies and with the presence of JAK2 V617F mutation. The limited number of published data makes it difficult to get a clear view of the overall risk of these events. Therapeutic options range from the administration of aspirin, low molecular weight heparin to targeted cytoreductive depending on the given patient's risk factors.

In this work, we evaluated retrospective data from a group of 7 women with a total number of 14 pregnancies and the diagnosis of BCR/ABL negative myeloproliferative disorders. In concurrence with published data, a higher incidence of pregnancy complications was found, especially in patients with positive JAK2 V617F mutation. The low number of pregnan-

cies in single centres does not allow for any clear conclusions regarding both the risk factors for pregnancy complications and therapeutic recommendations. The limited data published on this issue is a call for cooperation not only at national, but also international level.

### KEY WORDS

myeloproliferative neoplasm, pregnancy, thrombocythemia, polycythemia, myelofibrosis

## ÚVOD

BCR/ABL negativní myeloproliferativní neoplazie (MPN) jsou klonální onemocnění kmenové buňky, charakterizovaná proliferací jedné nebo více myeloidních linií, doprovázená zvýšeným výskytem trombotických i krvácivých komplikací. Tato skupina chorob definovaná WHO klasifikací zahrnuje tři nejčastější skupiny onemocnění – esenciální trombocytemii (ET), pravou polycytemii (PV) a primární myelofibrózu (PMF). Maximum incidence těchto onemocnění je mezi 50–70 roky věku. Nicméně, zejména v případě ET, je druhý vrchol u žen v reprodukčním věku a 15 % pacientů s PV je v době diagnózy mladší než 40 let (1, 2). Tato onemocnění se tedy vyskytují i u žen v reprodukčním věku, mohou být diagnostikovány v graviditě či během vyšetření pro sterilitu či infertilitu.

Průběh těhotenství je spojen s vyšším rizikem trombotických komplikací, přibližně 6krát vyšším než u žen mimo graviditu (3, 4). Tato tendence je umocněna u žen s BCR/ABL negativními MPN. Gravidity pacientek s MPN jsou spojeny s relativně vysokou incidencí komplikací – spontánních abortů, abrupce placenty, preeklampsie a intrauterinní růstové retardace plodu (1, 5). Mezi myeloproliferativními neoplaziami je nejčastější diagnózou mladých žen ET, méně časté jsou gravidity u PV a PMF. Těhotenské ztráty u žen s MPN jsou přibližně 2–3krát častější ve srovnání s všeobecnou populací. Při stanovení léčebné strategie těhotných žen s MPN vyvstávají tři hlavní problémy: teratogenicita látek užívaných v léčbě MPN, riziko těhotenských ztrát, trombohemoragické a jiné maternální komplikace. Léčebnými možnostmi těchto žen je podávání kyseliny

Tab. 1 Esenciální trombocytemie a gravidita – souhrn literárních dat (5, 11).

Autor	Počet pacientů	Počet gravidit	Živě narozené děti	Ztráty plodu celkově	Abort v 1. trimestru gravidity (< 12/40)	Pozdní těhotenské ztráty (> 12/40)	Placentární abrupce	Předčasný porod (< 37/40)	Porod v termínu
Belluci, 1986	3	11	4	7	6	1	1	2	2
Beard, 1991	6	9	8	1	1	0	0	1	7
Leone, 1991	8	10	7	3	0	3	0	0	7
Beressi, 1995	18	34	17	17	12	1	1	2	15
Pagliari, 1996 (12)	9	15	9	6	4	2	0	4	5
Randi, 1999	13	16	13	3	3	0	0	3	10
Cincotta, 2000	12	30	17	13	5	8	5	5	12
Bangerter, 2000 (13)	9	17	11	6	6	0	0	3	8
Niittyvuopio, 2004 (14)	16	40	26	15	13	2	0	2	23
Gangat, 2009 (15)	36	63	38	25	22	7	1	1	37
Melillo, 2009 (16)	92	122	92	30	23	7	2	12	80
Passamonti, 2010 (17)	78	113	44	34	-	-	-	-	-
Palandri, 2010 (18)	13	24	15	9	-	-	1	0	-
Celkově	313	504	301/504 (60 %)	169/504 (34 %)	95/367 (26 %)	31/367 (8 %)	10/391 (3 %)	35/391 (9 %)	206/367 (56 %)

BCR/ABL NEGATIVNÍ MYELOPROLIFERACE U TĚHOTNÝCH

**Tab. 2** Esenciální trombocytémie a gravidita – maternální komplikace v literatuře (5, 11).

Autor	Počet gravidit	TEN	Krvácení
Belluci, 1986	11	-	-
Beard, 1991	9	1 flebitis	1 poporodní krvácení
Leone, 1991	10	-	-
Beressi, 1995	34	-	-
Pagliari, 1996 (12)	15	2 VTE, 2 TIA	1
Randi, 1999	16	3 VTE	-
Cincotta, 2000	30	1 EP	-
Bangerter, 2000 (13)	17	1 TIA	3 vaginální krvácení
Niittyvuopio, 2004 (14)	40	-	1 vaginální krvácení
Gangat, 2009 (15)	63	-	2
Melillo, 2009 (16)	122	5 VTE	1 poporodní krvácení
Passamonti, 2010 (17)	113	-	-
Palandri, 2010 (18)	24	-	-
Celkově	504	15/209 (7%)	9/266 (3%)

TEN – trombembolická nemoc, VTE – venózní trombembolismus, TIA – tranzitorní ischemická ataka, EP – embolie plicní

acetylsalicylové (ASA), u pacientek s vysokým rizikem by mělo být zvažováno použití nízkomolekulárního heparinu (LMWH) a/nebo interferonu (IFN) alfa.

**Přehled literárních dat BCR/ABL negativních MPN v graviditě**

V literatuře je publikováno kolem 500 případů gravidit s ET (tab. 1, 2) a méně než 50 gravidit u PV (tab. 3), minimální počet gravidit je zaznamenán u PMF (tab. 4). Publikovaná data jsou převážně retrospektivní a různorodá s ohledem na léčbu a výsledky gravidit. Navíc, v případě kazuistik či nízkých počtů gravidit, je tendence popsat pacientky spíše komplikované. Incidence spontánních abortů u fyziologických gravidit je 5 % během 1. trimestru gravidity a 10–12 % do 24. týdne. Intrauterinní úmrtí plodu po 24. týdnu je zjišťováno asi u 1 % gravidit (5, 6, 7, 8). Porody v termínu u fyziologických gravidit tedy činí cca 80 % a potraty mezi 10–15 %. Projevy žilního trombembolismu v graviditě jsou uváděny u 1–2/1000 gravidit (9,10).

V přehledu publikovaných dat týkajících se gravidit u ET (viz tab. 1) je počet živě narozených dětí 60 %, u PV 58 %, procento těhotenských ztrát je u ET 34 %, u PV 42 %. Porody v termínu jsou v případě gravidit u MPN podstatně méně časté než u ostatních gravidit, u ET 56 %, u PV 45 %. Nejčastější komplikací těchto onemocnění je abort v 1. trimestru gravidity, u ET činí 26 %, u PV

**Tab. 3** Pravá polycytemie a gravidita – souhrn literárních dat (5, 11).

Autor	Počet pacientů	Počet gravidit	Živě narozené děti	Ztráty plodu celkově	Abort v 1. trimestru gravidity (< 12/40)	Pozdní těhotenské ztráty (> 12/40)	Placentární abrupce	Předčasný porod (< 37/40)	Porod v termínu
Hochman, 1961	1	4	2	2	0	2	0	2	0
Ruch, 1964	1	2	1	1	0	1	0	0	1
Centrone, 1967	1	3	1	2	2	0	0	0	1
Harris, 1967	2	2	2	0	0	0	0	0	2
Ferguson, 1984	1	2	2	0	0	0	0	0	2
Crowley, 1987	1	1	0	1	1	0	0	0	0
Subtil, 2001	1	3	1	2	0	2	0	1	0
Ruggeri, 2001	1	2	1	1	1	0	0	0	1
Pata, 2004	1	1	1	0	0	0	0	0	1
Robinson, 2005	8	18	11	7	4	3	0	1 (34/40) 1 (36/40) 1 (26/40)	9
Celkově	18	38	22/38 (58%)	16/38 (42%)	8/38 (21%)	8/38 (21%)	0	6/38 (16%)	17/38 (45%)

**Tab. 4** Primární myelofibróza a gravidita – souhrn literárních dat (5, 11).

Autor	Počet pacientek	Počet gravidit	Živě narozené děti	Ztráty plodu celkově	Abort v 1. trimestru gravidity (< 12/40)	Pozdní těhotenské ztráty (> 12/40)	Placentární abrupce	Předčasný porod (< 37/40)	Porod v termínu
Taylor, 2001	1	1	1	0	0	0	0	1	0
Gotic, 2001	1	3	1	2	0	2	0	1	0
Tulpule, 2008	2	4	2	2	1	1	0	0	2
Celkově	4	8	4	4	1	3	0	2	2

21 %. Pozdní těhotenské ztráty jsou publikovány u ET v 8 %, u PV 21 %, porod mrtvého plodu je uváděn u ET v 5 %, u PV 3 %, předčasný porod v 9 % u ET a 16 % u PV. V případě ET je rovněž uváděno riziko placentární abrupce (3 %). Data týkající se gravidit u PMF jsou velmi omezená (viz tab. 4), publikované případy naznačují až 50% riziko fetálních ztrát (11). Incidence maternálních komplikací u ET byla 7 % pro trombotické komplikace a 3 % pro krvácivé komplikace. V případě PV je publikováno vyšší procento maternálních komplikací ve srovnání s ET (11).

### Patofyziologie těhotenských ztrát u MPN, rizikové faktory

Trombembolie je společně s krvácením nejčastější příčinou mateřské úmrtnosti. Trombotická okluze placentární cirkulace může být i pozdní manifestací placentární dysfunkce. U gravidních pacientek s MPN může protrombotický stav ovlivnit přestavbu děložních spirálních arterií, která je zásadní pro adekvátní přísun krve do placenty. Jestliže je remodelace mateřských spirálních arterií poškozená tvorbou mikrotrombů, dochází k abnormálnímu přísunu krve a výsledná placentární hypoperfuze může vést k abnormální interakci matky s plodem, ke zvýšení rizika preeklampsie a retardaci růstu plodu u MPN pacientek. Nicméně, tento mechanismus není vysvětlením pro opakované časně těhotenské ztráty. Patogeneze opakovaných těhotenských ztrát v 1. trimestru gravidity u těchto onemocnění tedy není jasná (11).

K patogenezi trombózy u MPN přispívají pravděpodobně četné faktory, včetně stupně trombocytózy, leukocytózy, zvýšení hematokritu, aktivace krevních destiček a leukocytů, formace destičko-leukocytových agregátů, cirkulující protrombotické a endoteliální faktory a jejich interakce (19, 20, 21). V případě těhotných žen s MPN jsou zvažovanými rizikovými faktory feto/maternálních komplikací anamnéza trombózy, krvácení a extrémní trombocytóza (1, 5). Nicméně, prediktory výsledků gravidity dosud nejsou jednoznačně

určeny. Věk, parita, trombofilní stav, počet krevních destiček, leukocytů a hladina hemoglobinu nebyly jako prediktory výsledku gravidity u ET potvrzeny (15, 16, 22). V současnosti není jasné, zda přítomnost mutace JAK2 V617F zvyšuje riziko těhotenských komplikací u MPN. V r. 2007 Passamonti publikoval analýzu 103 gravidit u žen s ET. Podle této analýzy mají JAK2 V617F pozitivní ženy vyšší riziko komplikací gravidity než ženy s negativitou této mutace, tyto výsledky ukazují na možný vztah mezi JAK2 V617F a těhotenskými ztrátami (22). Data studie Mayo Clinic naznačují identický počet těhotenských ztrát mezi JAK2 V617F pozitivními a negativními ženami (15), nicméně italský registr uvádí, že mutace JAK2 V617F je spojena s horšími výsledky gravidit (fetální ztráty JAK2 V617F pozitivních 9/25, 36 %, negativních 2/24, 8,3 %,  $p = 0,037$ ) (16).

Existují rovněž recentní data týkající se preventivního vyšetřování mutace JAK2 V617F u žen s těhotenskými ztrátami bez diagnózy MPN. Mutace JAK2 V617F byla detekována častěji u žen s těhotenskými ztrátami (1,06 %) než u kontrolních subjektů (23). Tento výsledek vedl k hypotéze, že JAK2 V617F může být dalším rizikovým faktorem i u žen s anamnézou recidivujících abortů. 389 žen s anamnézou rekurentních abortů bylo testováno na přítomnost JAK2 V617F, mutace nebyla detekována v žádném případě (23).

**Tab. 5** Rizikové faktory v graviditě BCR/ABL negativních MPN dle doporučení ELN (24) a BCSH (25).

Vysoké riziko v graviditě u BCR/ABL negativních MPN
Předchozí žilní nebo tepenná trombóza
Předchozí krvácení související s MPN
Předchozí komplikace gravidity, které mohou souviset s MPN <ul style="list-style-type: none"> <li>• nevyjasněné recidivující ztráty v 1. trimestru gravidity (<math>\geq 3</math>)</li> <li>• intrauterinní retardace růstu</li> <li>• intrauterinní úmrtí či porod mrtvého plodu</li> <li>• těžká preeklampsie</li> <li>• placentární abrupce</li> <li>• signifikantní krvácení v peripartálním období</li> </ul>
Přetrvávající zvýšení počtu krevních destiček nad $1500 \times 10^9/l$

Rizikové faktory, které určují vysoké riziko v graviditě pacientek s BCR/ABL negativními MPN, stanovené na základě konsensu 21 expertů v rámci ELN (European LeukemiaNet) jsou uvedeny v tabulce 5 (24). Stejně rizikové faktory jsou součástí doporučení BCSH (British Committee for Standards in Haematology) (25).

### Péče o gravidní s BCR/ABL negativní MPN

Nezbytnou součástí terapeutické rozvahy při stanovení diagnózy MPN u žen v reprodukčním věku je péče o graviditu. V případě plánování gravidity je nutné informovat pacientky o potenciálních rizicích pro ženu a plod. Standardním postupem u pacientů s MPN mimo graviditu je poskytnout léčbu na základě zhodnocení trombotického či hemoragického potenciálu. Cílem léčby MPN v graviditě je zabránit fetální i maternální morbiditě a mortalitě. Léčebnými možnostmi těhotných žen s MPN jsou aspirin, heparin, cytoredukční látky, venepunkce, ale důkazy pro jednoznačná terapeutická doporučení jsou limitované.

Zvýšením plazmatického objemu v těhotenství dochází k redukci počtu trombocytů i hematokritu. Efekt snížení krevních destiček o 10–20 % je dobře známý u normálních gravidit (26, 27, 28). Redukce počtu krevních destiček u těhotných žen s ET je větší než redukce vídaná u normálních gravidit (29), u některých těhotných žen s ET počet trombocytů vykazuje progresivní pokles během gravidity až k normálním hodnotám (1). Přirozené snížení hematokritu může vést k omezené nutnosti venepunkce, která je volbou v případě rezistentních případů. Cílová hodnota hematokritu u těhotných žen by měla být udržována pod 0,45 (30, 31).

### Cytoredukční léčba

Spontánní pokles hematokritu a trombocytů v době gravidity redukuje nutnost cytoredukční léčby a dostupná data neukazují vztah mezi počtem trombocytů a nepříznivým výsledkem gravidity (15, 16, 22). Jestliže je cytoredukce indikována, interferon alfa představuje nejbezpečnější možnost pro pacientky v graviditě. Z důvodu potenciálně teratogenního efektu by neměly být použity v graviditě cytoredukční látky jako hydroxyurea a busulfan. Zvláště během organogeneze v 1. trimestru gravidity mohou tyto léky indukovat kongenitální malformace nebo aborty. Užívání anagrelidu v graviditě rovněž není doporučováno, i když byly publikovány zprávy o několika graviditách: popsány byly jak normální gravidity, tak i spontánní aborty v 1. trimestru gravidity (32, 33, 34). Molekula anagrelidu je poměrně

malá, prochází placentární bariérou a léčba v graviditě představuje potenciální možnost vzniku trombocytopenie u plodu (1). Pokud žena užívá anagrelid či hydroxyureu v době před plánováním gravidity, tyto léky by měly být vysazeny v době 3–6 měsíců před koncepcí. Pacientky s jasnou indikací k cytoredukční léčbě by měly být převedeny na interferon alfa. Navzdory malému počtu zaznamenaných gravidit ET léčených IFN alfa se zdá, že redukuje nejen komplikace během gravidity, ale má také potenciál zlepšit počet úspěšně zakončených těhotenství (16, 33, 35). IFN alfa je velká molekula, u které se nepředpokládá přestup placentární bariérou. Je pravděpodobně vylučován do mléka, a tedy se kojení během aplikace INF alfa nedoporučuje (36). K dispozici je rovněž několik zpráv o trombotyferéze u těhotných žen s ET (37, 38). Efekt je většinou přechodný a není spojován s redukcí komplikací v graviditě. Trombotyferéza by měla být zvažována ve vysoce rizikových situacích s excesivním zvýšením počtu destiček a po nedostatečné odpovědi na redukcí počtu destiček IFN alfa (5). V případě intolerance IFN u pacientek s vyšším rizikem, je podle některých autorů možno zvážit podávání LMWH během 1. trimestru a od 2. trimestru nasadit hydroxyureu (39).

### Aspirin

Důkazy bezpečnosti podávání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové (ASA) během gravidity byly publikovány opakovaně (40, 41). Podávání ASA je doporučováno v nepřítomnosti jasných kontraindikací, jakými jsou astma, peptická ulcerace a krvácivá diatéza. V případě počtu trombocytů nad  $1000 \times 10^9/l$  narůstá riziko krvácivých komplikací, před zvažováním nasazení ASA je nutno vyloučit sekundární formu von Willebrandovy

**Tab. 6** Léčebná strategie BCR/ABL negativních MPN v graviditě podle doporučení ELN (24).

Terapie v graviditě s nízkým rizikem
Cílová hodnota hematokritu u PV pod 0,45 „Low-dose“ ASA Profylaktická dávka LMWH po porodu až do 6 týdnů po porodu
Terapie v graviditě s vysokým rizikem
Body 1 až 3, plus V případě předchozí velké trombózy nebo těžších komplikací gravidity: LMWH po celou dobu gravidity V případě počtu trombocytů nad $1500 \times 10^9/l$ : zvážit interferon alfa V případě většího krvácení: vynechat ASA a zvážit interferon alfa k redukci trombocytózy

ELN – European LeukemiaNet, ASA – kyselina acetylsalicylová, LMWH – nízkomolekulární heparin

**Tab. 7** Charakteristika souboru pacientek s diagnózou BCR/ABL negativního MPN.

	Npac	Průměr	Medián	Min	Max
Věk v době dg. MPN	7	28,7	31	16	34
Leu v době dg. MPN ( $\times 10^9/l$ )	7	9,3	8,8	7	14
Hb v době dg. MPN (g/l)	7	142,6	142	128	160
Htk v době dg. MPN	7	0,423	0,41	0,37	0,55
Trombo v době dg. MPN ( $\times 10^9/l$ )	7	862,4	759	552	1222
Trombo před graviditou – nejnižší hodnota ( $\times 10^9/l$ )	7	487,1	489	352	745
Trombo před graviditou – nejvyšší hodnota ( $\times 10^9/l$ )	7	932,9	980	684	1222
Htk před graviditou – nejnižší hodnota	7	0,383	0,38	0,33	0,45
Htk před graviditou – nejvyšší hodnota	7	0,449	0,44	0,40	0,57
JAK2 V617F kvantitativní nálož (%)	7	15,9	10,0	0	43

dg. – diagnóza, Leu – počet leukocytů, Hb – hemoglobin, Htk – hematokrit, Trombo – počet trombocytů

choroby. Výsledky studií zkoumajících účinnost ASA jsou rozdílné. Ve většině prací byl zaznamenán pozitivní efekt ASA na výsledek gravidity (5, 14, 17), zvláště v případech ET s recidivujícími spontánními aborty (33). Italský registr neprokázal jednoznačně pozitivní efekt ASA na výsledek těhotenství (16).

### Nízkomolekulární heparin

Podávání nízkomolekulárního heparinu (LMWH) je v graviditě bezpečné, heparinem indukovaná trombocytopenie v graviditě byla popsána zřídka a riziko osteopenie je extrémně nízké. Neexistují prospektivní data, která by prokázala jednoznačně pozitivní efekt podávání heparinu v graviditě. U všech žen s MPN je doporučováno podávat LMWH po dobu 6 týdnů po porodu v nepřítomnosti projevů signifikantní krvácivé příhody (1). Publikované studie uvádějí též úspěšné použití LMWH ve vztahu k výsledku gravidity (12, 13). Nicméně, v těchto studiích byl heparin podáván buď týden před porodem, nebo během 2. trimestru gravidity, zatímco při hodnocení aspirinu byl ve studiích podáván po celou dobu gravidity.

Doporučení pro nejvhodnější léčbu těhotných žen v graviditě s MPN založená na důkazech dosud nejsou dána, neboť dosud byly publikovány jen retrospektivní studie. V posledních letech byla publikována doporučení European LeukemiaNet (ELN) pro léčebnou strategii gravidit u BCR/ABL negativních MPN vytvořená na základě konsensu 21 expertů (tab. 6) (24). V doporu-

čení České pracovní skupiny pro BCR/ABL negativní MPN (CZEMP) z roku 2011 jsou rozpracovány principy diagnostiky a léčby včetně gravidit, komplexní problematika těhotných žen s MPN v těchto doporučeniích podrobně analyzována není (21).

### ČÍL PRÁCE

V naší práci byla zpracována retrospektivní data týkající se všech gravidit u žen s diagnózou BCR/ABL negativního myeloproliferativního onemocnění sledovaných na Oddělení klinické hematologie FN Brno v době od roku 2005 do roku 2013. Cílem práce je srovnání

literárních dat s výsledky gravidit pacientek na našem pracovišti a upozornit na nutnost spolupráce jednotlivých center v této oblasti.

### MATERIÁL A METODIKA

Hodnocený soubor zahrnuje data 7 pacientek s minimálně jednou graviditou při diagnóze BCR/ABL negativního MPN. Celkově bylo zhodnoceno 14 gravidit, nebyly zahrnuty ukončené gravidity ze zdravotních či osobních důvodů. Diagnóza BCR/ABL negativního MPN byla stanovena na základě diagnostických kritérií WHO klasifikace v rozmezí let 2000–2008. U všech pacientek byla odebrána kompletní gynekologická anamnéza týkající se období před diagnózou MPN i po ní. Byla zaznamenána přítomnost kardiovaskulárních rizik (kouření, hyperlipidemie, hypertenze, diabetes mellitus, BMI > 25). Hodnocena byla u všech pacientek rovněž přítomnost vrozeného či získaného trombofilního stavu (mutace FV Leiden, mutace PT G20210A, deficit proteinu C a S, přítomnost antifosfolipidových protilátek, antitrombin, hladina homocysteinu, test ProC-global). Výsledky gravidit byly kategorizovány jako živě narozené děti a reprodukční ztráty, poslední uvedené zahrnují spontánní aborty v 1. trimestru gravidity, spontánní aborty do 24. týdne gravidity a intrauterinní úmrtí plodu po 24. týdnu gravidity. Kromě těchto událostí byly zaznamenány abruptce placenty a předčasné porody. Mezi maternální komplikace byly zahrnuty preeklampsie, gestační hypertenze, trombóza a krvácení. Vzhledem k nízkému počtu gravidit nebyly provedeny podrobnější statistické analýzy.

## BCR/ABL NEGATIVNÍ MYELOPROLIFERACE U TĚHOTNÝCH

Tab. 8 Výsledky gravidit před stanovením diagnózy MPN.

Události před dg. MPN	Npac	% pac
Reprodukční ztráty	2	28,6
SA v 1. trimestru	2	28,6
SA do 24. t. g.	0	0,0
Intrauterinní úmrtí plodu po 24. t. g.	1	14,3
Abrupce placenty	0	0,0
Předčasný porod (24.–37. t. g. nebo porodní hmotnost pod 2500 g)	1	14,3
Porod v termínu	1	14,3
Celkem	2	28,6

dg. – diagnóza, SA – spontánní abort, t. g. – týden gravidity

## VÝSLEDKY

Diagnózy BCR/ABL negativních MPN byly následující – šest pacientek mělo diagnózu esenciální trombocytémie (85,7%), jedna pacientka pravou polycytemii (14,3%). Průměrný věk v době stanovení diagnózy MPN byl 29 let. U pěti pacientek byla zjištěna pozitivita mutace JAK2 V617F (71,4 %). Další charakteristiky základního onemocnění uvedeny v tabulce 7.

Při hodnocení výskytu trombofilních stavů nebyla u žádné z pacientek zjištěna hereditární trombofilie, rovněž nebyla potvrzena přítomnost antifosfolipidových protilátek. Z kardiovaskulárních rizik hodnocených mimo graviditu nebyla u žádné pacientky zaznamenána hyperlipidemie, diabetes mellitus ani hypertenze, jedna pacientka byla kuřačka a u dvou pacientek byl v období před graviditou BMI nad 25. Z hodnoceného souboru jen

dvě pacientky prodělaly gravidity před diagnózou MPN (celkem 6 gravidit), u zbývajících 5 pacientek nebyla potvrzena žádná gravidita před diagnózou MPN. Výsledky gravidit před stanovením diagnózy MPN ukazuje tabulka 8.

Celkově bylo hodnoceno 14 gravidit při diagnóze BCR/ABL negativního MPN. Dvě pacientky ze 7 sledovaných měly po diagnóze MPN zaznamenánu jednu graviditu, tři byly gravidní dvakrát a dvě pacientky byly gravidní třikrát. Průměrný věk v době gravidity činil 31 let; u 4 gravidit byl věk pacientky v době otěhotnění nad 35 let. Průběh 14 zaznamenaných gravidit ve vztahu k pozitivitě či negativitě mutace JAK2 V617F uvádí tabulka 9.

Důvodem dvou případů předčasného porodu (JAK2 V617F pozitivita) byla indukce porodu pro preeklampsii. Příčinou případu spontánního abortu do 24. týdne gravidity byla abrupce placenty.

Vývoj parametrů krevního obrazu v průběhu gravidity a jejich vztah k výsledkům gravidity uvádí tabulka 10. Vztah některých rizikových faktorů pro vznik tromboembolické nemoci a přechodných gravidit k výsledkům gravidit v době MPN uvádí tabulka 11. Všechny tři spontánní aborty v době diagnózy MPN byly zaznamenány u pacientek s předchozí negativní gynekologickou anamnézou.

Maternální komplikace jsou uvedeny v tabulce 12, zvláště jsou uvedeny komplikace v případě pozitivity a negativity mutace JAK2 V617F. Ve skupině JAK2 V617F pozitivních pacientek byly zaznamenány krvácivé komplikace, preeklampsie a gestační hypertenze, ve skupině JAK2 V617F negativních žen bylo jedinou komplikací krvácení v průběhu tří gravidit u pacientky se sekundární formou von Willebrandovy choroby.

Tab. 9 Průběh zaznamenaných gravidit v době diagnózy MPN.

	JAK2 V617F poz.		JAK2 V617F neg.		Celkem	
	Ngrav	%grav	Ngrav	%grav	Ngrav	%grav
Reprodukční ztráty	2	22,2	1	20,0	3	21,4
<i>anembryomola</i>	0	0,0	1	0	1	7,1
SA v 1. trimestru	1	11,1	0	0	1	7,1
SA do 24 t. g.	1	11,1	0	0	1	7,1
Intrauterinní úmrtí po 24. t. g.	0	0,0	0	0	0	0
Předčasný porod (24.–37. t. g. nebo porodní hmotnost pod 2500 g)	2	22,2	1	20,0*	3	21,4
Porod v termínu	5	55,6	3	60,0	8	57,1
Celkem	9	100,0	5	100,0	14	100,0

SA – spontánní abort, t. g. – týden gravidity, \*předčasný SC porod – prevence ruptury dělohy po dvou operativních porodech

**Tab. 10** Vztah věku a laboratorních parametrů v průběhu gravidity k výsledkům gravidit v průběhu diagnózy MPN.

		Spontánní abort (n = 3)	Předčasný porod (n = 3)	Porod v termínu (n = 8)	Celkem (n = 14)
Věk při ukončení gravidity		n = 3	n = 3	n = 8	n = 14
	Průměr/Medián	31,3/30	32,1/34	30,9/33	31,3/33
	Min-Max	28-35	25-36	21-39	21-39
Krevní obraz v 1. trimestru		n = 3	n = 3	n = 7	n = 13
Leu (x 10 <sup>9</sup> /l)	Průměr/Medián	10,13/10,2	12,0/11,1	13,4/12,8	12,3/11,1
	Min-Max	9,1-11,1	10,2-14,7	10,4-17,7	9,1-17,7
Hb (g/l)	Průměr/Medián	138,0/137	134,0/134	136,1/131	136,1/134
	Min-Max	129-148	129-139	124-157	124-157
Htk	Průměr/Medián	0,397/0,41	0,393/0,39	0,40/0,39	0,40/0,39
	Min-Max	0,37-0,41	0,38-0,41	0,36-0,51	0,36-0,51
Trombo (x 10 <sup>9</sup> /l)	Průměr/Medián	955,7/990	847,7/772	567,6/555	721,8/689
	Min-Max	655-1222	706-1065	423-708	423-1222
Krevní obraz v 2. trimestru		n = 1	n = 3	n = 8	n = 12
Leu (x 10 <sup>9</sup> /l)	Průměr/Medián	12,0	11,2/10,6	10,1/8,3	10,5/10,2
	Min-Max		9,8-13,2	7,1-19,4	7,1-19,4
Hb (g/l)	Průměr/Medián	126,0	122,3/123	121,1/116	121,8/120
	Min-Max		116-128	103-145	103-145
Htk	Průměr/Medián	0,35	0,35/0,34	0,35/0,33	0,35/0,34
	Min-Max		0,34-0,36	0,29-0,43	0,29-0,43
Trombo (x 10 <sup>9</sup> /l)	Průměr/Medián	701,0	720,7/770	442,8/449	533,8/564
	Min-Max		604-788	242-585	242-788
Krevní obraz ve 3. trimestru		n = 0	n = 3	n = 8	n = 11
Leu (x 10 <sup>9</sup> /l)	Průměr/Medián		11,8/11,1	12,5/11,9	12,3/11,5
	Min-Max		11,0-13,3	7,8-21,9	7,8-21,9
Hb (g/l)	Průměr/Medián		120,0/120	122,3/122	121,6/120
	Min-Max		119-121	102-149	102-149
Htk	Průměr/Medián		0,34/0,34	0,35/0,34	0,35/0,34
	Min-Max		0,33-0,36	0,29-0,41	0,29-0,41
Trombo (x 10 <sup>9</sup> /l)	Průměr/Medián		640,0/600	385,4/377	454,8/434
	Min-Max		582-738	204-529	204-738
Krevní obraz v době porodu		n = 0	n = 2	n = 4	n = 6
Leu (x 10 <sup>9</sup> /l)	Průměr/Medián		12,4/12,4	15,8/16,0	14,7/15,5
	Min-Max		9,6-15,3	12,4-18,6	9,6-18,6
Hb (g/l)	Průměr/Medián		112,5/113	122,8/124	119,3/123
	Min-Max		103-122	102-141	102-141
Htk	Průměr/Medián		0,32/0,32	0,35/0,35	0,34/0,33
	Min-Max		0,29-0,35	0,30-0,41	0,29-0,41
Trombo (x 10 <sup>9</sup> /l)	Průměr/Medián		438,0/438	376,3/436	396,8/436
	Min-Max		398-478	167-466	167-478

Leu - počet leukocytů, Hb - hemoglobin, Htk - hematokrit, Trombo - počet trombocytů

Cytoredukční léčba v období před hodnocenými graviditami byla zaznamenána u 4 pacientek, v léčbě těchto pacientek byl podáván anagrelid, INF alfa i hydroxyurea. V průběhu tří těhotenství (21,4 %) bylo pokračováno v cytoredukční léčbě INF alfa po celou dobu těhotenství. Kyselina acetylsalicylová byla podávána po celou dobu gravidity u 8 gravidit (57,1 %), u 5 gravidit (35,7 %) nebyla ASA podávána pro sekundární formu von Willebrandovy choroby. Nízkomolekulární heparin byl podáván ve 13 případech těhotenství (92,8 %), pouze v případě anembryomoly aplikován nebyl. V 10 graviditách (71,4 %) byl LMWH podáván ke konci gravidity a v době šestinedělí, ve dvou těhotenstvích po celou dobu gravidity (14,3 %), v jedné graviditě (7,1 %) byl LMWH podáván pouze přechodně po prodělaném spontánním abortu.

Srovnání výsledků našeho souboru s publikovanými výsledky uvádí tabulka 13.

## DISKUSE

V souboru gravidit pacientek s BCR/ABL negativními MPN byl v souladu s literárními údaji zaznamenán vyšší výskyt komplikací gravidity. Reprodukční ztráty v našem souboru činily 21,4 %, porody v termínu 57,1 %, předčasné porody 21,3 %, což i přes nízký počet hodnocených gravidit jsou výsledky srovnatelné s literárními údaji (viz tab. 13). V naší práci jsme ve skupině pacientek s pozitivitou mutace JAK2 V617F zaznamenali vyšší výskyt komplikací gravidity ve srovnání se skupinou pacientek s negativitou této mutace. Rozdíly nebyly statisticky srovnávány pro nízký počet hodnocených gravidit. V případě maternálních komplikací byly ve

## BCR/ABL NEGATIVNÍ MYELOPROLIFERACE U TĚHOTNÝCH

**Tab. 11** Vztah diagnózy, pozitivních rizikových faktorů pro vznik TEN a předchozích gravidit k výsledkům gravidity v době diagnózy MPN.

Diagnóza	Spontánní abort (n = 3)		Předčasný porod (n = 3)		Porod v termínu (n = 8)		Celkem (n = 14)	
	N <sub>grav</sub>	% <sub>grav</sub>	N <sub>grav</sub>	% <sub>grav</sub>	N <sub>grav</sub>	% <sub>grav</sub>	N <sub>grav</sub>	% <sub>grav</sub>
Diagnóza								
Esenciální trombocytémie	3	25,0	3	25,0	6	50,0	12	100,0
Pravá polycytémie	0	0,0	0	0,0	2	100,0	2	100,0
Pozitivita JAK2 V617F	2	22,2	2	22,2	5	55,6	9	100,0
Pozitivita ProC global*	1	20,0	2	40,0	2	40,0	5	100,0
Cytoredukční léčba*	0	0,0	1	14,3	6	85,7	7	100,0
Kouření*	0	0,0	0	0,0	1	100,0	1	100,0
BMI > 25*	1	25,0	0	0,0	3	75,0	4	100,0
Rodinná anamnéza TEN	0	0,0	1	25,0	3	75,0	4	100,0
Události před dg. MPN								
Spontánní abort v 1. trimestru	0	0,0	0	0,0	2	100,0	2	100,0
Intrauterinní úmrtí po 24. t. g.	0	0,0	0	0,0	1	100,0	1	100,0
Předčasný porod (24.-37. t. g. nebo porodní hmotnost pod 2500 g)	0	0,0	0	0,0	1	100,0	1	100,0
Porod v termínu	0	0,0	0	0,0	1	100,0	1	100,0
Negativní gynekologická anamnéza	3	25,0	3	25,0	6	50,0	12	100,0

\*mimo graviditu, t. g. - týden gravidity, TEN - trombembolická nemoc

**Tab. 12** Maternální komplikace v hodnoceném souboru.

	JAK2 V617F pozitivní (n = 9)		JAK2 V617F negativní (n = 5)		Celkem (n = 14)	
	N <sub>grav</sub>	% <sub>grav</sub>	N <sub>grav</sub>	% <sub>grav</sub>	N <sub>grav</sub>	% <sub>grav</sub>
Trombóza v graviditě	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Krvácení v graviditě	1	11,1	3	60,0	4	28,6
Preeklampsie	2	22,2	0	0,0	2	14,3
Gestační hypertenze	3	33,3	0	0,0	3	21,4
Komplikace v šestinedělí	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Bez komplikací	3	33,3	2	40,0	5	35,7
Celkem	9	100,0	5	100,0	14	100,0

skupině pacientek JAK2 V617F negativních registrovány pouze krvácivé komplikace, jednalo se o gravidity u pacientky se sekundární von Willebrandovou chorobou. Ve skupině JAK2 V617F pozitivních pacientek byl zjištěn vyšší výskyt preeklampsie (22,2 %) a gestační hypertenze (33,3 %). Tyto výsledky jsou ve shodě s literárními daty,

kteřá uvádějí vyšší riziko preeklampsie u pacientek s MPN (5, 11). Některá publikovaná data rovněž potvrzují pozitivitu JAK2 V617F jako významný rizikový faktor pro těhotenské komplikace u žen s BCR/ABL negativními MPN (16, 22). U žádné z hodnocených pacientek nebyla zjištěna trombofilní mutace či výskyt antifosfolipidových protilátek, tudíž podíl trombofilních stavů na výsledek gravidity v našem souboru nelze hodnotit. Rovněž vliv kardiovaskulárních rizik nelze posoudit pro nízký počet pozitivních rizikových faktorů (viz tab. 11). Pozitivní anamnéza těhotenských komplikací před stanovením diagnózy MPN v našem souboru neměla vliv na průběh gravidit v průběhu MPN, opět zde hraje roli nízký počet hodnocených gravidit a dále i fakt, že tyto pacientky byly brány jako rizikové a byla jim v graviditě poskytnuta komplexní léčba (viz tab. 11). Počet krevních destiček, leukocytů a hladina hemoglobinu v literatuře nebyly potvrzeny jako prediktory výsledku gravidity u ET (15, 16, 22). Průměrný počet trombocytů v 1. trimestru gravidity byl v našem souboru u pacientek s reprodukčními ztrátami vyšší než ve skupině pacientek s porodem v termínu (955,7 x 10<sup>9</sup>/l versus 567,6 x 10<sup>9</sup>/l), obdobné výsledky přináší medián počtu trombocytů (990 x 10<sup>9</sup>/l versus 555 x 10<sup>9</sup>/l). Tyto výsledky naznačují možný vliv vyššího počtu trombocy-

Tab. 13 Srovnání výsledků našeho souboru s výsledky literárních dat.

	Npac	Ngrav	Živě narozené děti	Ztráty plodu celkově	Abort v 1. trimestru gravidit (< 12/40)	Pozdní těhotenské ztráty (> 12/40)	Placentární abrupce	Předčasný porod (< 37/40)	Porod v termínu	TEN	Krvácení
Normální gravidity (5, 6, 7, 8)				15–18 %	5 %	10–12 %			80 %	0,1–0,2 %	
Zahraniční literatura – ET, PV (5, 11)	331	542	323/542 (60 %)	185/542 (34 %)	103/405 (25 %)	39/405 (9,6 %)	10/391 (3 %)	41/429 (9,6 %)	223/405 (55 %)	15/209 (7 %)	9/266 (3 %)
Gravidity OKH	7	14	11/14 (78,6 %)	3/14 (21,4 %)	2/14 (14,3 %)	1/14 (7,1 %)	1/14 (7,1 %)	3/14 (21,4 %)	8/14 (57,1 %)	0	4/14 (28,6 %)

TEN – tromboembolická nemoc, OKH – oddělení klinické hematologie

tů na komplikace gravidity na rozdíl od publikovaných dat. Během 2. trimestru bylo zaznamenáno spontánní snížení počtu trombocytů, při hodnocení pacientek bez cytoredukční léčby v graviditě (11 pacientek) bylo zjištěno, že při srovnání hodnot trombocytů mezi 1. a 3. trimestrem došlo u těchto pacientek ke spontánnímu snížení počtu trombocytů průměrně o 28,8 %, a pokud byly srovnány tyto hodnoty s počty trombocytů v době porodu, jednalo se o průměrné snížení o 40,5 %. Tento pokles je větší než lze vidat u normálních gravidit, kde je popisováno snížení o 10–20 % (5, 26, 28) a kde je tento spontánní pokles vztahován ke zvýšení plazmatického objemu.

V našem souboru pacientek s MPN v graviditě byla v léčbě podávána kyselina acetylsalicylová, nízkomolekulární heparin a interferon alfa. Efekt léčby na výsledek gravidity nelze vzhledem k malému souboru gravidit hodnotit. V literatuře je popisován významný efekt interferonu alfa na výsledek gravidity, podle publikace Melillové et al. je po léčbě IFN alfa popisováno až 95 % živě narozených dětí (16). V našem souboru nebyly u tří pacientek léčených v graviditě IFN alfa zaznamenány žádné reprodukční ztráty. Komplexní mechanismus účinku interferonu alfa v graviditě nemá dosud jednoznačné vysvětlení: kromě možného přínosu cytoredukčního efektu by podávání IFN mohlo hrát roli v maternálně-fetální interakci, která podléhá vlivu interferonů trofoblastu, přirozeně produkovaným placentou (42).

## ZÁVĚR

BCR/ABL negativní MPN jsou významnou příčinou maternálních a fetálních komplikací gravidity. Péče o ženy s diagnózou MPN v reprodukčním věku vyžaduje multidisciplinární přístup – úzkou spolupráci hematologa s odbornými zkušenostmi v léčbě MPN a porodníka erudovaného v problematice rizikových gravidit.

Výsledky gravidit v našem souboru naznačují ve shodě s literárními údaji vyšší incidenci reprodukčních ztrát i mateřských komplikací u pacientek s diagnózou BCR/ABL negativních MPN. Strategie léčby v těhotenství u těchto chorob představuje specifický přístup podle stratifikace rizikových faktorů. V současné době je vyšší riziko těhotenských komplikací definováno rizikovými faktory, mezi které patří prodělaná žilní nebo tepenná tromboza, předchozí krvácení související se základním onemocněním, předchozí komplikace gravidity a přetrvávající zvýšení počtu krevních destiček nad  $1500 \times 10^9/l$ . Vyšší výskyt komplikací v graviditě je rovněž spojován s pozitivitou mutace JAK2 V617F.

Jednoznačná doporučení k léčbě u MPN gravidit nejsou dosud určena z důvodu limitace publikovaných dat. Při rozhodování o léčebné strategii lze využít publikovaná doporučení European LeukemiaNet i České pracovní skupiny pro myeloproliferativní choroby (CZEMP).

Limitace dat umožňující stanovit jednoznačná terapeutická doporučení je výzvou ke spolupráci odborníků v problematice gravidit BCR/ABL negativních MPN. Cílem je zajistit na základě prospektivních dat co nejoptimálnější léčbu této skupiny onemocnění v graviditě.

## Podíl autorů na přípravě rukopisu

J. K. – léčba pacientů, příprava rukopisu a schválení finální verze  
M. P. – léčba pacientů, úprava rukopisu a schválení finální verze  
P. O. – statistické zpracování dat, úprava rukopisu a schválení finální verze  
A. B. – úprava rukopisu a schválení finální verze  
R. G. – léčba pacientů, schválení finální verze

## Poděkování

Podpořeno grantem MZ ČR - RVO (FNBr, 65269705). Práce byla částečně podpořena grantem Masarykovy university Brno, Česká republika, MUNI/A/0723/2012.

## LITERATURA

1. Harrison C. Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases. *Br J Haematol* 2005; 129: 293-306.
2. Lavi N, Brenner B, Avivi I. Management of pregnant women with myeloproliferative neoplasms. *Thromb Res* 2013; 131(Suppl 1):S11-3.
3. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Throm Hemost* 2003; 29: 125-30.
4. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res* 2004; 114: 409-14.
5. Griesshammer M, Struve S, Harrison CM. Essential thrombocythemia/polycythemia vera and pregnancy: the need for an observational study in Europe. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 422-9.
6. Prine LW, MacNaughton H. Office management of early pregnancy loss. *Am Fam Physician* 2011; 84: 75-82.
7. Everett C. Incidence and outcome of bleeding before the 20th week of pregnancy: prospective study from general practice. *BMJ* 1997; 315: 32-4.
8. Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertil Steril* 2003; 79: 577-84.
9. Middeldorp S. How I treat pregnancy-related venous thromboembolism. *Blood* 2011; 118: 5394-400.
10. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: updates in diagnosis and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 203-7.
11. Harrison CN, Robinson SE. Myeloproliferative disorders in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011; 25: 261-75.
12. Bangerter M, Gūthner C, Beneke H, Hildebrand A, Grünewald M, Griesshammer M. Pregnancy in essential thrombocythaemia: treatment and outcome of 17 pregnancies. *Eur J Hematol* 2000; 65: 165-9.
13. Pagliaro P, Arrigoni L, Muggiasca ML, Poggio M, Russo U, Rossi E. Primary thrombocythemia and pregnancy: treatment and outcome in fifteen cases. *Am J Hematol* 1996; 53: 6-10.
14. Niittyvuopio R, Juvonen E, Kaaja R, et al. Pregnancy in essential thrombocythaemia: experience with 40 pregnancies. *Eur J Haematol* 2004; 73: 431-6.
15. Gangat N, Wolanskyj AP, Schwager S, Tefferi A. Predictors of pregnancy outcome in essential thrombocythemia: a single institution study of 63 pregnancies. *Eur J Haematol* 2009; 82: 350-3.
16. Melillo L, Tieghi A, Candoni A, et al. Outcome of 122 pregnancies in essential thrombocythemia patients: A report from Italian registry. *Am J Hematol* 2009; 84: 636-640.
17. Passamonti F, Rumi E, Randi ML, Morra E, Cazzola M. Aspirin in pregnant patients with essential thrombocythemia: a retrospective analysis of 129 pregnancies. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 411-3.
18. Palandri F, Polverelli N, Ottaviani E, Castagnetti F, Baccarani M, Vianelli N. Long-term follow-up of essential thrombocythemia in young adults: treatment strategies, major thrombotic complications and pregnancy outcomes. A study of 76 patients. *Haematologica* 2010; 95: 1038-40.
19. Falanga A, Marchetti M. Thrombotic disease in the myeloproliferative neoplasms. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 571-81.
20. Penka M, Schwarz J, Pavlík T, et al. Jak léčíme nemocné s esenciální trombocytémií a dalšími myeloproliferacemi provázenými trombocytémií a co může být prediktivní známkou rizika trombózy u těchto nemocných- zpráva z registru pacientů léčených Thromboreductinem. *Vnitř Lék* 2008; 54:775-82.
21. Schwarz J, Penka M, Campr V, et al. Diagnostika a léčba BCR/ABL-negativních myeloproliferativních onemocnění – principy a východiska doporučení CZEMP. *Vnitř Lék* 2011; 57:189-213.
22. Passamonti F, Randi ML, Rumi E, et al. Increased risk of pregnancy complications in patients with essential thrombocythemia carrying the JAK2 (V617F) mutation. *Blood* 2007; 110: 485-489.
23. Dahabreh IJ, Jones AV, Voulgarelis M, et al. No evidence for increased prevalence of JAK2 V617F in women with a history of recurrent miscarriage. *Br J Haematol* 2009; 144: 802-3.
24. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *European LeukemiaNet. J Clin Oncol* 2011; 29: 761-70.
25. Harrison CN, Bareford D, Butt N, et al. British Committee for Standards in Haematology. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. *Br J Haematol* 2010; 149: 352-75.
26. Sejeny SA, Eastham RD, Baker SR. Platelet counts during normal pregnancy. *J Clin Pathol* 1975; 28: 812-3.
27. Gernsheimer TB. Thrombocytopenia in pregnancy: is this immune thrombocytopenia or...? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 198-202.
28. Cairns JW, Mahon A, Waters DA, Chanarin I. Platelet levels in pregnancy. *J Clin Pathol* 1977; 30: 392.
29. Chow EY, Haley LP, Vickars LM. Essential thrombocythemia in pregnancy: platelet count and pregnancy outcome. *Am J Hematol* 1992; 41: 249-51.
30. Spivak JL. The optimal management of polycythaemia vera. *Br J Haematol* 2002; 116: 243-54.
31. McMullin MF, Bareford D, Craig J, et al. The optimal management of polycythaemia vera. *Br J Haematol* 2003; 120: 543-4.
32. Sobas MA, Pérez Encinas MM, Rabuñal Martínez MJ, Quintero García C, Bello López JL. Anagrelide treatment in early pregnancy in a patient with JAK2V617F-positive essential thrombocythemia: case report and literature review. *Acta Haematol* 2009; 122: 221-2.
33. Wright CA, Tefferi A. A single institutional experience with 43 pregnancies in essential thrombocythemia. *Eur J Haematol* 2001; 66: 152-9.
34. Doubek M, Brychtova Y, Doubek R, Janku P, Mayer J. Anagrelide therapy in pregnancy: report of a case of essential thrombocythemia. *Ann Hematol* 2004; 83: 726-7.
35. Hasselbalch HC. A new era for IFN- $\alpha$  in the treatment of Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Expert Rev Hematol* 2011; 4: 637-55.
36. Kumar AR, Hale TW, Mock RE. Transfer of interferon alfa into human breast milk. *J Hum Lact* 2000; 16: 226-8.

Kissová J et al.

37. Koh LP, Devendra K, Tien SL. Four pregnancies in two patients with essential thrombocythaemia—a case report. *Ann Acad Med Singapore* 2002; 31: 353-6.
38. Beard J, Hillmen P, Anderson CC, Lewis SM, Pearson TC. Primary thrombocythaemia in pregnancy. *Br J Haematol* 1991; 77: 371-4.
39. Tefferi A, Passamonti F. Essential thrombocythemia and pregnancy: Observations from recent studies and management recommendations. *Am J Hematol* 2009; 84: 629-30.
40. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. A randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994; 343: 619-29.
41. Nørgård B, Fonager K, Pedersen L, Jacobsen BA, Sørensen HT. Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy: a Danish cohort study. *Gut* 2003; 52: 243-7.
42. Demmers KJ, Derecka K, Flint A. Trophoblast interferon and pregnancy. *Reproduction* 2001; 121: 41-9.

Doručeno do redakce: 23. 7. 2013

Přijato po recenzích: 1. 10. 2013

**MUDr. Jarmila Kissová**  
 Oddělení klinické hematologie  
 FN a LF MU Brno  
 Jihlavská 20  
 625 00 Brno  
 e-mail: jkissova@fnbrno.cz

## VÝBĚR Z TISKU A ZPRÁVY O KNIHÁCH

## Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Efficacy and safety of recombinant *E. coli*-asparaginase in infants (less than one year of age) with acute lymphoblastic leukemia

Inge van der Sluis, Anja Möricke, Gabriele Escherich, et al.

Department of Pediatric Oncology and Hematology, Erasmus MC-Sophia Children's Hospital, Rotterdam, The Netherlands; Department of Pediatrics, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Germany; University Medical Center Eppendorf, Clinic of Pediatric Hematology/Oncology, Hamburg, Germany; et al.

*Haematologica* 1 November 2013, Vol. 98, No. 11, pp. 1697-1701

Předmětem této práce je první prospektivní studie nově vyvinutého preparátu rekombinantní asparaginázy (rASNase) u kojenců pod 1 rok věku s de novo akutní lymfoblastickou leukémií. Studie byla zaměřena na vyhodnocení farmakokinetiky, farmakodynamiky, účinnosti a bezpečnosti tohoto nového preparátu. Byla provedena u 12 pacientů v době mezi červencem 2009 a květnem 2010. Participovala 3 centra v Holandsku a 6 center v Německu. Studie měla ukázat, že dávkovací režim rASNase použitý v běžném protokolu INTERFANT-06 je u kojenců bezpečný, poskytuje dostatečnou aktivitu asparaginázy během indukční léčby a vede ke kompletní depleci asparaginu v séru v požadovaném časovém období. Všechny zařazené děti dostaly v indukční fázi léčby blíže uvedenou kombinaci chemoterapie a preparát rASNase 10 000 U/m<sup>2</sup>/ den v in-

travenózní infuzi ve dnech 15, 18, 22, 25, 29 a 33, plus intratekální injekce s metotrexátem/prednizolonem a cytarabinem/prednizolonem. Dávky chemoterapie a preparátu rASNase byly individuálně upraveny podle specifického věku pacienta při začátku léčebné fáze. Práce podrobně uvádí výsledky léčby a provedeného cíleného laboratorního sledování. Autoři uzavírají studii s tím, že dávkovací režim použitý u kojenců je bezpečný a poskytuje úplnou depleci asparaginu v požadovaném časovém období téměř u všech pacientů. Měřené hladiny ASNase opravňují vyšší dávky použité u kojenců než u starších dětí a ukazují, že 3denní intervaly jsou preferovány před 4denními.

**Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.**

Inzerce A141003j88 ▼