

GEBELİK ve HEMATOLOJİ PH Negatif MPN

Dr Bahriye Payzın
İKÇÜTF Atatürk EAH

6. HEMATOLOJİK ONKOLOJİ
KONGRESİ

19-21 Eylül 2019 Merit Crystal Cove Hotel / K.K.T.C.

Giriş

- Normal bir gebede tromboz riski, gebe olmayana göre 6 kat fazlayken MPN tanılı gebede tromboz riski daha da artar
- MPN gebeliğinde VTE değil aynı zamanda plasental dolaşımda oklüzyona neden olan diğer gebelik komplikasyonlarının sıklığı ile fetal komplikasyon riski de artar
- Birçok çalışma grubu tarafından MPN'li gebede artan sıklıkta hemorajik ve tromboembolik komplikasyonların önleyici tedavi stratejileri önerilmiştir

*Harrison C. Br J Haematol 129: 293-306,2005.
*Griesshammer M.Blood Rev 22: 235-245, 2008.
*Passamonti F. Blood 110: 485-489, 2007.
*Randi ML. Am J Hematol 89: 306-309, 2014.

Maternal hematolojik parametrelerin gebelik haftalarına göre referans değerleri (2.5- 97.5 persantilleri) (Abbassi-Ghanavati ve ark., 2009)

	Gebe Değil	Birinci Trimestir	İkinci Trimestir	Üçüncü Trimestir
Hemoglobin (g/dL)	12–15.8	11.6–13.9	9.7–14.8	9.5–15.0
Hematokrit (%)	35.4–44.4	31.0–41.0	30.0–39.0	28.0–40.0
Mean corpuscular hemoglobin (pg/hücre)	27–32	30–32	30–33	29–32
Mean corpuscular volume (μm^3)	79–93	81–96	82–97	81–99
Eritrosit sayısı ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	4.00–5.20	3.42–4.55	2.81–4.49	2.71–4.43
Red cell distribution width (%)	<14.5	12.5–14.1	13.4–13.6	12.7–15.3
Eritropoetin (U/L)	4–27	12–25	8–67	14–222
Ferritin (ng/mL)	10–150	6–130	2–230	0–116
Transferrin (mg/dL)	200–400	254–344	220–441	288–530
Transferrin, saturasyonu (%)	22–46		10–44	5–37
Demir, serum (g/dL)	41–141	72–143	44–178	30–193
Demir bağlama kapasitesi ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	251–406	278–403		359–609
Folat, serum (ng/mL)	5.4–18.0	2.6–15.0	0.8–24.0	1.4–20.7
Trombosit ($\times 10^9/\text{L}$)	165–415	174–391	155–409	146–429
Ortalama trombosit hacmi (μm^3)	6.4–11.0	7.7–10.3	7.8–10.2	8.2–10.4
Beyaz küre sayısı ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	3.5–9.1	5.7–13.6	5.6–14.8	5.9–16.9

- **GEBELİK VE HEMOSTAZ**

- Bazı koag. faktörleri artar (V, VII, VIII, IX, X, XI, vWF ve fibrinojen)
- Bazı doğal antikoagülanlarda ve fibrinolitik aktivitede azalma
- Gebeliğin 12. haftasından sonra trombosit sayısında azalma 24. haftasındaki trombosit sayısı daha da düşer
- Hiperkoagülabilitate kadını doğum sırasında ölümcül kanamadan korurken, aynı zamanda tromboembolizme de zemin hazırlar
- Hiperkoagülabilitate özellikle **term** ve **post-partum** dönemlerinde belirgindir

GEBELİK KOMPLİKASYONLARI

- Yaş < 35 antenatal DVT **0,62**, postpartum DVT **0,30**/1000 gebelik
- Yaş >35 yaş antenatal risk **1,22**, postpartum risk **0,72**/1000 gebelik
- Sezaryen doğumda TE > **2** spontan vajinal doğum
- Spontan düşük oranı 12 haftaya dek **% 5**, 24 haftaya dek **% 10 -12**
- Ölü doğumlar (24 haftadan sonra intrauterin ölüm dahil) **% 1**
- Erken doğum oranı **% 6** (24 ve 37. hafta arasında doğum / doğum ağırlığı <2.5 kg)
- Tahmini termde normal doğum (FTND) oranı **%80**, düşük **%10-15**

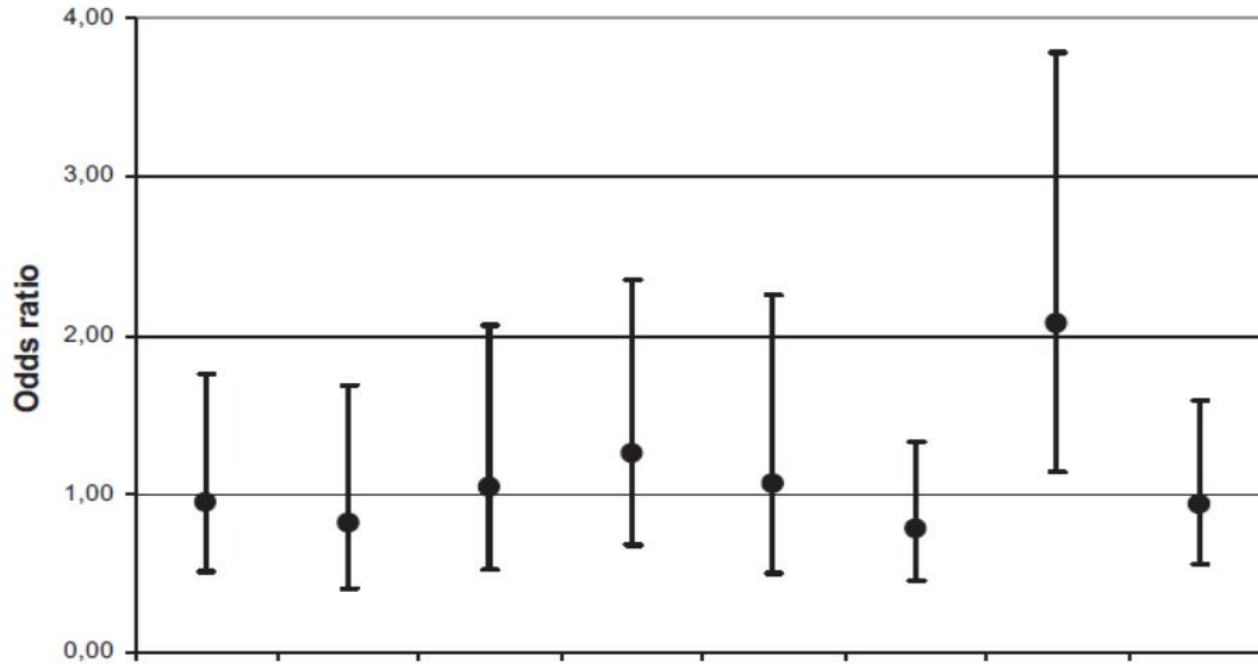
ORIGINAL ARTICLE



Management and outcomes of 27 pregnancies in women with myeloproliferative neoplasms

Joëlle Lapoirie^{a*} , Anne Contis^{a*}, Alexandre Guy^{b,c}, François Lifermann^d, Jean-François Viallard^{c,e}, Loïc Sentilhes^f, Chloé James^{b,c,†} and Pierre Duffau^{a,g,†}

- Yüksek riskli gebeliklerin % 72'sine LMWH ve / veya interferon tedavisi
- Trombosit ve eritrosit sayıları aynı kalan ya da giderek artan gebelikler fetal ölüm ve utero-plasental disfonksiyonla sonuçlandı



- **Fetal kayıp riski genel popülasyonun 3-4 katı**
- Canlı doğum %64
- Maternal komplikasyon %9
- Fetal komplikasyon %36
- Sorunsuz gebelik %51
- İlk trimestirde küretaj %33
- **Jak-V617F varlığı gebelik komplikasyonları için bağımsız risk faktörü**

ORIGINAL ARTICLE

Predictors of pregnancy outcome in essential thrombocythemia: a single institution study of 63 pregnancies

Naseema Gangat, Alexandra P. Wolanskyj, Susan Schwager, Ayalew Tefferi

Division of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

Table 2 Predictors of first pregnancy outcome in 36 women with essential thrombocythemia

Parameter	<i>P</i> -values
Age at time of conception	0.27
Presence of a cardiovascular risk factor ¹	0.76
Platelet count at conception	0.49
Leukocyte count at conception	0.67
Hemoglobin level at conception	0.31
Presence of <i>JAK2</i> V617F mutation	>0.9
Aspirin use during the first trimester	0.002

¹Includes tobacco use, hypertension, diabetes, and hyperlipidemia.

Bold value indicates the significant value.

- *JAK2* V617F (+) veya (-) olması aynı oranda fetal kayıp nedeni
- Fetal kayıp ASA+ %21, ASA - %75
- Gebelikte mutasyon olsun olmasın antitrombotik tedavi önerilir

The management and outcome of 18 pregnancies in women with polycythemia vera

- P Vera tanılı Gebe n=18, Fetus n=19
- **A Grubu** n=7, standart antenatal bakım, P vera ile ilgili spesifik takip yok
- **B grubu** n=11, Hct takibi, flebotomi, 3 gebe IF +ASA+post-partum LMWH
- Canlı Doğum: A grubunda bir, B grubunda 10
-

SONUÇ:

- Hematokrite titizlik göstermeden PV'de gebelik, kötü fetal sonuç ile ilişkilidir
- Hematokrit, aspirin ve LMWH kontrolü ile yapılan agresif girişimle anlamlı olarak daha iyi sonuçlar alınmaktadır ($p = 0,0017$)

Received: 30 May 2018

Revised: 14 June 2018

Accepted: 15 June 2018

DOI: 10.1002/ajh.25210

Pregnancy outcome and management of 25 pregnancies in women with polycythemia vera

- Değerlendirilen 24 gebelik
- 10'u (% 41,7) term ve 5'i (% 20,8) preterm doğumla sona erdi
- 9'u (% 37,5) fetal kayıp (ilk trimestir 5)
- 4'ünde (% 16.7) maternal komplikasyonları, 1'inde (% 5) IUG

- Tanıdaki yaş, hematolojik parametreler, farklı mutasyon durumu, JAK2V617F allel yükü, gebe kalınan yaş ve abortus için en az bir risk faktörü varlığı ile Gebelik sonucu arasında ilişki bulunmadı
- Ekson 12 mutasyonu olan her iki hastada komplikasyonsuz gebelik

TABLE 1 Main demographic, clinical and laboratory findings of study patients

No. of patients	15
Median age at diagnosis, years (range)	33.2 (9.1-39.1)
Median follow-up, years (range)	17 (2.9-33)
Median WBC at diagnosis, $\times 10^9/L$ (range)	10 (5.9-21)
Median Hb at diagnosis, g/L (range)	164 (153-200)
Median Ht at diagnosis, % (range)	49.6 (46-50)
Median plts count at diagnosis, $\times 10^9/L$ (range)	656 (484-985)
Median age at conception, years (range)	34.1 (24.1-39.3)
Patients with at least 1 abortion risk factor ^a , n (%)	6 (40)
Patients with at least 1 miscarriage, n (%)	7 (46.7)

^a Age, smoking, diabetes, hypertension, and thyropathy.

JAK2V617F mutasyonunun varlığı fetal kayıp için bir risk faktörüdür

Pregnancy outcomes in myeloproliferative neoplasms: UK prospective cohort study

Bu geniş Birleşik Krallık prospektif çalışmasının bulguları, MPN'li kadınların, literatürden beklenenden daha iyi sonuçlanan başarılı gebeliklere sahip olduğunu göstermektedir

- **Retrospektif çalışmalar:**
- **ET tanılı 461 gebelik sonucu**
- Canlı doğum oranı % 50-70
- İlk trimester kaybı % 25–40 (Genel %10-15)
- Geç gebelik kaybı:% 10 (Genel %0,5)
- Fetal büyüme geriliği (FGR) % 5
- **ET tanılı ile 273 gebelik sonucu**
- Maternal tromboz %11
- Maternal hemorajik olayı % 10 (genel popülasyondan yüksek)

OUTCOMES OF 121 PREGNANCIES IN PATIENTS WITH POLYCYTHEMIA VERA (PV)

Author(s): Martin Griesshammer, Annalisa Andreoli, Stefanie Schauer, Mirjana Gotic, Tiziano Barbui, Konstanze Döhner, Jean-Jacques Kiladjian

EHA Library. Griesshammer M. Jun 10, 2016; 135143; S110

SONUÇ

Gebeliğin başarı oranı, PV tanısı konulan hastalar ve mevcut kılavuzlara göre uygun tedavi yapılan hastalarda anlamlı olarak daha iyiydi (sırasıyla% 49'a karşılık% 77). Neredeyse% 80'lik bu yüksek başarı oranı, bu yüksek riskli PV popülasyonunda cesaretlendiricidir. Bununla birlikte, ASA ve DMAH kullanılmasına rağmen, majör trombotik olaylar hala görülmeye devam etmekte ve kanama hızı artmaktadır.

Maternal komplikasyonlar:

Tromboemboli oranı iki grup arasında benzer ve ölüm yok
Kanama oranı grup 2'de anlamlı olarak yüksek [p = 0,036]

Management of Philadelphia negative chronic myeloproliferative disorders in pregnancy

Table 3 Essential thrombocythemia and pregnancy — Maternal complications in 291 pregnancies reported in the literature (Reports on >10 Pregnancies or >5 patients)

Reference	Pregnancies	Major Thrombosis	Major Bleeding	Remarks
Belluci et al. 1986	11	—	—	—
Beard et al. 1991	9	1	1	1 leg ulcer, 1 hemorrhage following spontaneous abortion
Leone et al. 1991	10	3	—	1 ileofemoral and 2 mesenteric thromboses
Beressi et al. 1995	34	—	—	—
Pagliaro et al. 1996	15	1	1	1 Budd Chiari, 1 severe bleeding after abortion
Randi et al. 1999	16	1	—	1 sagittal sinus thrombosis 3 days after delivery
Bangerter et al. 2000	17	1	3	1 transient visual loss, 2 vaginal bleedings, 1 bleeding after caesarian section
Wright et al. 2001	43	—	—	—
Niittyvuopio et al. 2004	40	—	1	2 pre-eclampsia, 1 eclampsia, 2 microcirculatory disturbances, 1 hemorrhage during caesarian section
Passamonti et al. 2007	96	1	0	5 pre-eclampsia, 4 arterial hypertension
Total	291	8 (3%)	6 (2%)	

Management of Philadelphia negative chronic myeloproliferative disorders in pregnancy

ET- GEBE

Martin Griesshammer ^{a,*}, Sabine Struve ^a, Tiziano Barbui ^b

Yüksek Risk: Aşağıdakilerden herhangi biri

- Daha önce var olan mikrodolaşım bozukluğu
- ≥ 2 trombofilik faktör (Örneğin FV Liden ve LAC

Çok Yüksek Risk: Aşağıdakilerden herhangi biri

- Güncel tromboz ya da son 6 ayda TE olay
- Önceki maternal major tromboembolik olay ya da major hemorajik komplikasyon

haftadan önce gebeliğin sonlanması gibi)

- Trombosit sayısı $>1000 \times 10^9/l$
- Yaş >35

Management of Philadelphia negative chronic myeloproliferative disorders in pregnancy

PV- GEBE

Martin Griesshammer ^{a,*}, Sabine Struve ^a, Tiziano Barbui ^b

Yüksek Risk: Aşağıdakilerden herhangi biri

- **Çok Yüksek Risk:** Aşağıdakilerden herhangi biri
- Güncel tromboz ya da son 6 ayda TE olay
- Önceki maternal major tromboembolik olay ya da major hemorajik komplikasyon

preeklampsı nedeni ile 37. haftadan önce gebeliğin sonlanması gibi)

- Trombosit sayısı $>1000 \times 10^9/l$
- Yaş>35

Doğumda Anestezi

- ET ve P Vera'da epidural veya spinal anestezi genelde kontrendike değil
- Bunun için doğumdan 1-2 hafta önce ASA stoplanır ve DMAH başlanır
- Son DMAH dozu tahmini doğumdan 12 saat önce olmalı
- Dehidratasyondan kaçınma ve VTE engelleyici çorap önerilir
- DMAH'in profilaksi dozundan en az 12 saat, tedavi dozundan en az 24 saat geçmeden bölgesel anestezi yapılmaz
- Epidural kateterin çekilmesi son DMAH'den 10-12 saat sonra
- Kateter çekildikten sonra DMAH için en az 4 saat geçmeli
- Elektif sezaryenla doğumda, doğumdan önceki gün (ideali sezaryenden 12 saat önce) profilaktik bir DMAH dozu yapılır. Sezaryen günü sabah dozu atlanır
- DMAH profilaksisi operasyon günü akşamı verilir

- **Puerperyum**
- Venöz tromboz için en büyük risk zamanıdır
- Hem düşük doz ASA hem DMAH profilaksisi en az **altı hafta** sürdürülmeli
- Postpartum dönem ET'de trombositoya bağlı mikrovasküler bozukluk ve VTE komplikasyon
- Doğum sonrası dönemde de rebound trombositoz olabilir
- PV'da hedef hematokrit uygun normal aralığın ortasında tutulmalıdır

HU

- Teratojenik etkisi hayvan deneyimlerinde gösterilmiştir
- Potansiyel etkileri nedeniyle, gebelikte HU ve BU verilmez
- Özellikle gebeliğin ilk üç ayında organogenez sırasında bu ilaçlar konjenital malformasyona neden olabilir veya medikal küretaj
- Daha geç dönemde IUGR veya fonksiyonel gelişime bozukluğu
- HU kullanıldığı bildirilen yaklaşık 60 gebelik vardır
- HU sadece bir gebelikte fetal anormallik nedeni olarak kabul edilmiş
- HU kullanan kadının gebelik planı varsa 3-6 aylık bir temizleme süresi önerilir

Anagrelid

- Plasentayı geçerek fetal zarara ve ağır trombositopeniye neden olabilir. Bu nedenle gebelikte önerilmez

GEBE Ph- MPN 'de TEDAVİ AJANLARI

IF-a

- **Büyük bir moleküldür ve plasenta bariyerini aşamaz**
- Hayvan çalışmalarında in vitro mutajen / teratojen değildir
- ET'li 30'dan fazla IF alan gebenin çoğunda gebelik başarılı
- Yüksek riskli hastada gebelik sonucunu iyileştirme potansiyeli taşır

Yüksek Riskli ET tanılı Gebede IF Endikasyonu

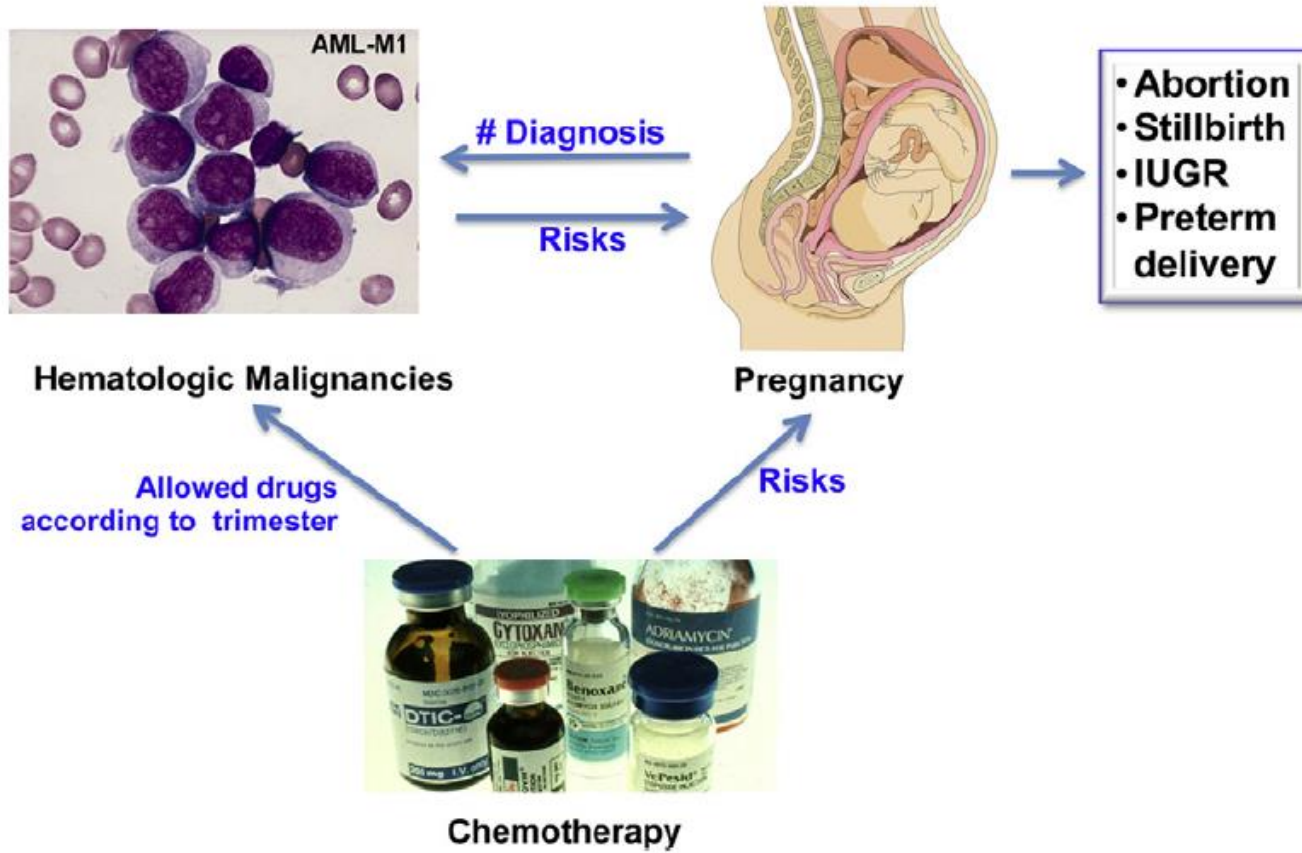
- ASA ve DMAH kullanmaya rağmen komplikasyon gelişmesi
- Gebelik sırasında trombosit sayısı $> 1000 \cdot 10^9/l$ olursa

Yüksek Riskli P Vera tanılı Gebelikte IF Endikasyonu

- ASA ve DMAH kullanmaya rağmen komplikasyon gelişmesi
- Filebotomiye rağmen Hct $> \%45$ kalması
- Gebelik sırasında trombosit sayısı $> 1000 \cdot 10^9/l$ olursa

Gebelikte Ph- Klasik MPN'de Tedavi Stratejisi

Gebelik riski	Tedavi
Düşük risk	PV'da Hct < %45 veya gebelik ortası aralık (hangisi düşükse) Düşük doz ASA Doğum sonrası 6 hafta LMWH profilaksisi
Yüksek risk	Yukardakilere ek olarak 1. Eğer önceden majör tromboz veya ağır gebelik komplikasyonu varsa gebelik boyunca LMWH 2. Trombosit > 1500 x 10 ⁹ / L ise İF-alfa 3. Eğer önceden majör kanama varsa: aspirinden kaçının ve trombositozu azaltmak için IF-alfa



SABRINIZ İÇİN TEŞEKKÜRLER