Sebastian Grosicki

Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na ET w wieku prokreacyjnym.

Zakład Profilaktyki Chorób Nowotworowych SUM w Katowicach

Oddział Hematologiczny ZSM w Chorzowie

Kraków 04.06.2018

Department of Cancer Prevention®

Postępowanie terapeutyczne w ET

- Ogólne zalecenia:
- Młodsi chorzy (prokreacja) !
- Ciąża i okres okołoporodowy

European LeukemiaNet-definition of clinic-hematological response in essential thrombocythemia

(Barbui T, Finazzi MC, Finazzi G: Blood Reviews 2012; 26: 205-211)

Stopień odpowiedzi	Definicja
Całkowita	1. Liczba płytek ≤ 400 × 10^9/l 2. brak objawów związanych z chorobą 3. prawidłowa śledziona (obrazowanie) 4. WBC ≤ 10 × 10^9/L
Częściowa	PLT ≤ 600 × 10^9/L lub o 50% mniejsze od wyjściowych
Brak	Gdy nie spełnione kryteria częściowej remisji

2): zaburzenia w mikrokrążeniu, świąd, ból głowy

Model prognostyczny dla chorych na ET

Model prognostyczny	Grupy ryzyka i znaczenie prognostyczne
Konwencjonalna ocena predyspozycji do powikłań naczyniowych (rekomendacje European LeukemiaNet)	
Co najmniej 1 z poniższych czynników ryzyka:	
• Wiek ≥60 lat	Niskie ryzyko: wiek <60 i brak zakrzepicy i dużych krwawień w wywiadzie i liczba PLT <1500 × 10^9/L, co oznaczna brak 3 dużych czynników ryzyka
• Wcześniejsza zakrzepica lub duże krwawienie	Wysokie ryzyko: wiek ≥60 i/lub zakrzepica lub duże krwawienia w wywiadzie i/lub liczba PLT ≥1500 × 10^9/L, co oznacza przynajmniej 1 z 3 duzych czynników ryzyka
• Liczba PLT ≥1500 × 10^9/L	Niskie ryzyko: tylko obserwacja lub niskie dawki aspiryny Wysokie ryzyko: leczenie cytoredukcyjne plus niskie dawki aspiryny

Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. ; European LeukemiaNet. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 2011;29(6):761-770.

Model prognostyczny dla chorych na ET

IPSET-zakrzepica (Międzynarodowa skala prognostyczna dla ET: ocena ryzyka zakrzepicy)	
Czynniki ryzyka (waga):	Niskie ryzyko: 0-1 punkt (prawdopodobieństwo powikłań zakrzepowych: 1.03% chorych/rok)
• wiek ≥60 lat (1 punkt)	Pośrednie ryzyko: 2 punkty(2.35% chorych/rok)
• Wcześniejsza zakrzepica (2 punkty)	Wysokie ryzyko: ≥3 punkty (3.56% chorych/rok)
• Czynniki ryzyka sercowonaczyniowego* (1 punkt)	Potencjalne wskazania lecznicze: (1) obserwacja może być wystarczajaca u chorych bez czynników ryzyka; (2) niskie dawki aspiryny powinny być stosowane u wszystkich chorych z mutacją *JAK2* (V617F) i lub sercowonaczyniowymi czynnikami ryzyka; (3) starsi chorzy (≥60) bez dodatkowych czynników ryzyka mogą nie potrzebować leczenia cytoredukującego; (4) przeciwnie, leczenie cytoredukujace może być rozważane u młodszych chorych (<60 y) z *(+)* ET i współtowarzyszącymi czynnikami ryzyka sercowonaczyniowego, i nawet przy braku zakrzepicy w wywiadzie
• *Mutacja JAK2*(V617F) (2 punkty)	

Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. Blood Cancer J. 2015;5:e369

Model prognostyczny dla chorych na ET

IPSET (Międzynarodowa skala prognostyczna dla ET: prognozowanie przeżycia)	
Czynniki ryzyka (waga):	Niskie ryzyko: 0 (mediana przeżycia nie osiągnięta)
• Wiek ≥60 lat (2 punkty)	Pośrednie ryzyko: 1-2 punkty (mediana przeżycia, 24.5 lat)
• Poprzedzająca zakrzepica (1 punkt)	Wysokie ryzyko: 3-4 punkty (mediana przeżycia, 13.8 lat)
• Liczba leukocytów >11 × 10^9/L (1 punkt)	

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):1197-1201

Kategorie ryzyka dla ET oraz leczenie w zależności od ryzyka

(Tefferi and Barbui AJH 2015)

Ryzyko	Leczenie	ciąża
NISKIE bez ekstremalnej nadpłytkowości (wiek <60 i bez zakrzepicy w wywiadzie)	LD ASA lub tylko obserwacja przy braku JAK2V617F i CV czynników ryzyka	LD ASA
NISKIE z ekstremalną nadpłytkowoscią (PLT > 1000 G/l)	LD ASA gdy aktywność kofaktora rystocytyny >30% lub tylko obserwacja przy braku JAK2V617F i CV czynników ryzyka	LD ASA gdy aktywność kofaktora rystocytyny >30%

Kategorie ryzyka dla ET oraz leczenie w zależności od ryzyka

(Tefferi and Barbui AJH 2015)

Ryzyko	Leczenie	ciąża
WYSOKIE (wiek >60 i/lub zakrzepica w wywiadzie)	LD ASA + HU	LD ASA + INF alfa
WYSOKIE przy oporności lub nietolerancji HU	LD ASA + INF alfa (gdy wiek <65) lub Busulfan (gdy wiek >65 lat)	LD ASA + INF alfa

Kaifie *et al. Journal of Hematology & Oncology* (2016) 9:18
DOI 10.1186/s13045-016-0242-9

Journal of Hematology & Oncology

RESEARCH

Open Access

Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry

A. Kaifie[1†], M. Kirschner[1†], D. Wolf[2], C. Maintz[3], M. Hänel[4], N. Gattermann[5], E. Gökkurt[6], U. Platzbecker[7], W. Hollburg[8], J. R. Göthert[9], S. Parmentier[10], F. Lang[11], R. Hansen[12], S. Isfort[1], K. Schmitt[1], E. Jost[1], H. Serve[11], G. Ehninger[7], W. E. Berdel[13], T. H. Brümmendorf[1], S. Koschmieder[1*] and for the Study Alliance Leukemia (SAL)

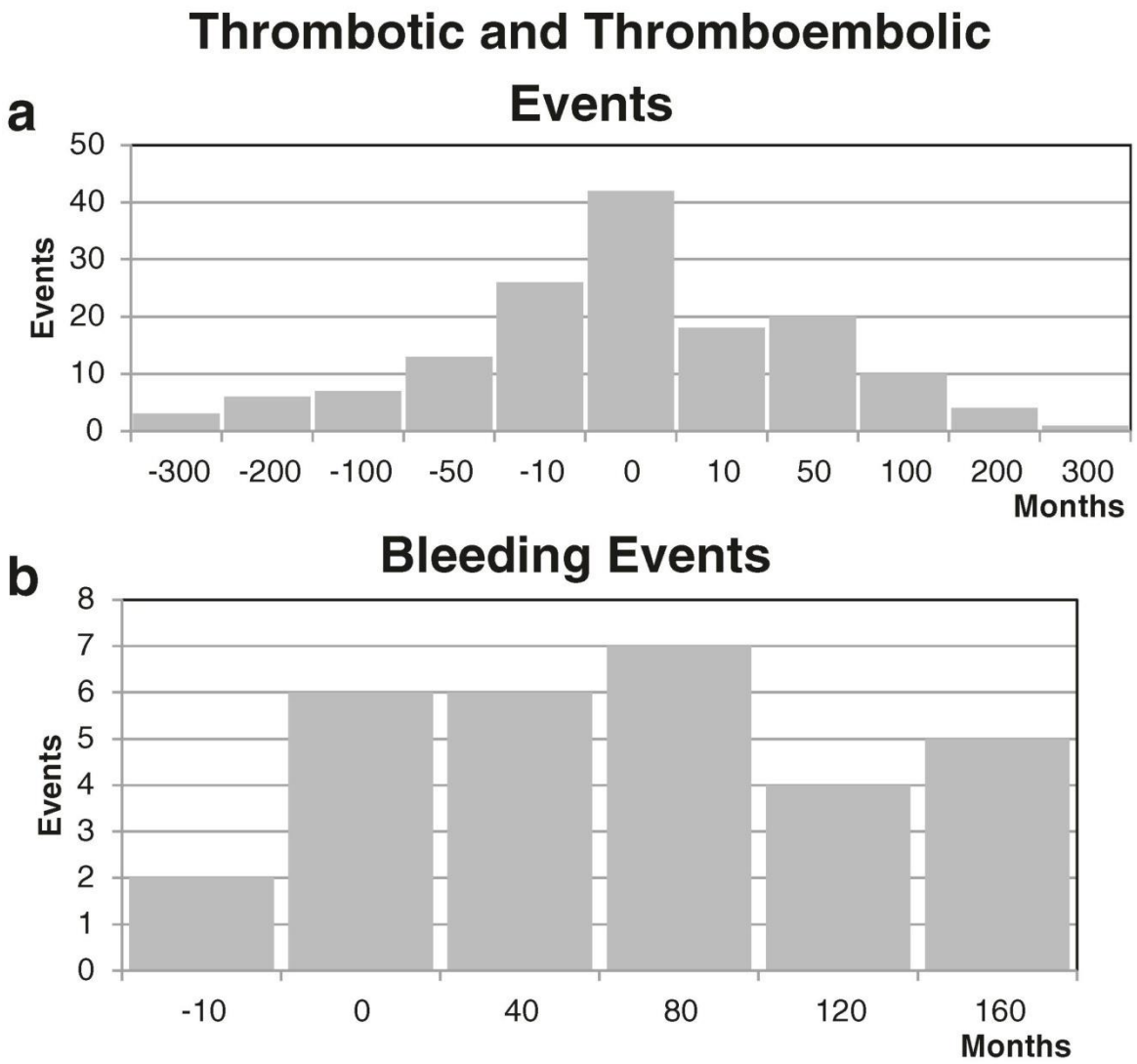

Fig. 2 Number of thrombotic/thromboembolic (**a**) and major bleeding events (**b**) in MPN over time in months. The *0* (zero) marks the date of diagnosis. In **a** (thrombotic and thromboembolic events), there are several events before and after diagnosis which presents almost like a normal distribution. While in **b** (bleedings events), there were only two cases of major bleedings described before date of diagnosis—all other major bleedings occurred after that date

Incydenty zakrzepowo-zatorowe: przed, przy i po rozpoznaniu (rozkład prawie normalny); duże krwawienia: po rozpoznaniu

Table 3 Antiplatelet and anticoagulant therapy and anti-MPN therapy

	All patients	PV	ET	PMF	Post-PV-MF	Post-ET-MF	MPN-U	*p* value[#]
Antiplatelet drugs								
ASS[a]; *n* (%)	248 (57.4) *n* = 432	92 (67.2) *n* = 137	83 (61.5) *n* = 135	45 (42.9) *n* = 105	11 (61.1) *n* = 18	10 (52.6) *n* = 19	7 (38.9) *n* = 18	*0.0026*
P2Y12 antagonist[a]; *n* (%)	27 (6.4) *n* = 425	9 (6.7) *n* = 134	13 (9.7) *n* = 134	4 (3.9) *n* = 104	0 (0) *n* = 17	0 (0) *n* = 18	1 (5.6) *n* = 18	0.4064
Anticoagulants								
VKA; *n* (%)	43 (9.8) *n* = 437	14 (10.1) *n* = 138	13 (9.5) *n* = 137	6 (5.6) *n* = 107	4 (21.1) *n* = 19	3 (16.7) *n* = 18	3 (16.7) *n* = 18	0.1511
Rivaroxaban; *n* (%)	8 (1.8) *n* = 437	3 (2.2) *n* = 138	1 (0.7) *n* = 137	4 (3.7) *n* = 107	0 (0) *n* = 19	0 (0) *n* = 18	0 (0) *n* = 18	0.6151
Heparin; *n* (%)	16 (3.8) *n* = 417	4 (3.1) *n* = 131	4 (3.1) *n* = 131	5 (4.9) *n* = 103	2 (11.1) *n* = 18	1 (5.9) *n* = 17	0 (0) *n* = 17	0.4345
Anti-MPN therapy[b]								
Watch wait; *n* (%)	226[c] (51.7) *n* = 437	79 (57.7) *n* = 137	72 (52.9) *n* = 136	49 (46.2) *n* = 106	7 (33.3) *n* = 21	6 (31.6) *n* = 19	13 (72.2) *n* = 18	*0.0321*
Hydroxyurea; *n* (%)	215 (49.2) *n* = 437	82 (59.9) *n* = 137	67 (49.3) *n* = 136	38 (35.9) *n* = 106	10 (47.6) *n* = 21	9 (47.4) *n* = 19	9 (50) *n* = 18	*0.0151*
Anagrelide; *n* (%)	66 (15.1) *n* = 437	15 (11.0) *n* = 137	32 (23.5) *n* = 136	11 (10.4) *n* = 106	3 (14.3) *n* = 21	4 (21.1) *n* = 19	1 (5.6) *n* = 18	*0.0255*
Ruxolitinib; *n* (%)	87 (19.9) *n* = 437	15 (11.0) *n* = 137	5 (3.7) *n* = 136	43 (40.6) *n* = 106	11 (52.4) *n* = 21	12 (63.2) *n* = 19	1 (5.6) *n* = 18	*<0.0001*
IMIDe; *n* (%)	21 (4.8) *n* = 437	2 (1.5) *n* = 137	0 (0) *n* = 136	15 (14.2) *n* = 106	2 (9.5) *n* = 21	1 (5.3) *n* = 19	1 (5.6) *n* = 18	*<0.0001*
IFNα; *n* (%)	40 (9.2) *n* = 437	12 (8.8) *n* = 137	15 (11.0) *n* = 136	9 (8.5) *n* = 106	2 (9.5) *n* = 21	1 (5.3) *n* = 19	1 (5.6) *n* = 18	0.9681
SCT; *n* (%)	20 (4.6) *n* = 439	3 (2.2) *n* = 139	0 (0) *n* = 134	12 (11.1) *n* = 108	2 (9.5) *n* = 21	2 (10.5) *n* = 19	1 (5.6) *n* = 18	*<0.0001*

VKA vitamin K antagonist, *WatchWait* watchful waiting, *SCT* stem cell transplantation
[#]In Fisher's exact test
[a]Double platelet inhibition in *n* = 20 patients (4.72 %)
[b]Life-time therapy
[c]*n* = 114 patients (26 %) solely had watchful waiting strategy

Leczenie podstawowe, przeciwpłytkowe i przeciwkrzepliwe u chorych z ET i innymi MPN

Table 4 Odds ratios for thromboembolism

	Odds ratio (OR)	95 % CI
Diagnosis		
PV	1.4309	0.9398–2.1786
ET	*0.5614*	*0.3554–0.8867*
PMF	0.8665	0.5445–1.3792
Post-PV-MF	*3.4319*	*1.3892–8.4783*
Post-ET-MF	1.4650	0.5762–3.7248
MPN-U	0.7530	0.2632–2.1540
Jak2V617F-positive	1.4785	0.8732–2.5034
High leukocytes (>25/nl)	1.1500	0.6593–2.0059
High platelets (>1000/nl)	0.7163	0.3738–1.3727
Splenomegaly (detected by palpation)	*1.7623*	*1.1480–2.7052*

Uwarunkowania incydentów zakrzepowo-zatorowych u chorych z MPN

Table 5 Odds ratios for major bleeding events

	Odds ratio (OR)	95 % CI
Diagnosis		
PV	1.2480	0.6123–2.5439
ET	*0.3440*	*0.1307–0.9053*
PMF	1.1892	0.5539–2.5531
Post-PV-MF	2.8235	0.8964–8.8935
Post-ET-MF	0.6079	0.0788–4.6904
MPN-U	2.5130	0.6872–9.1897
Thrombotic/thromboembolic event in medical history	*2.7083*	*1.3578–5.4021*
Splenomegaly (detected by palpation)	*2.2222*	*1.0095–4.8919*
Low platelets (<100/nl)	1.3120	0.5504–3.1275
High platelets (>1000/nl)	1.1874	0.4401–3.2035
ASS	1.1216	0.5539–2.2712
P2Y12 antagonist	2.8292	0.9979–8.0213
Double platelet inhibition	3.0500	0.9589–9.7016
Oral vitamin K antagonist	1.9739	0.7695–5.0634
Rivaroxaban	1.6092	0.1923–13.4665
Heparin	*5.6426*	*1.8360–17.3421*

Significant results are in italics

Uwarunkowania dużego krwawienia w ET i innych MPN

Leczenie cytoredukcyjne

Hydroksymocznik

- Antymetabolit hamuje syntezę DNA (działa na wczesnym etapie różnicowania się megakariocytów)
- HU zmniejsza powikłania zakrzepowe u chorych z ET. Dawka początkowa 15-20 mg/kg/d do czasu uzyskania odpowiedzi European LeukemiaNet (ELN) criteria. Dawka podtrzymująca – utrzumująca odpowiedź, ale bez obniżenia WBC poniżej 2.5 G/l
- HU jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym

Kontrola: morfologia co 2 tygodnie w pierwszym miesiącu leczenia, potem co miesiąc, u chorych stabilnych i odpowiadających na leczenie co 3 miesiące

Toksyczność HU: supresja szpiku, niedokrwistość makrocytowa, gorączka, pneumonitis, skórne i śluzówkowe owrzodzenia, objawy z przewodu pokarmowego

Czy HU zwiększa częstość transformacji ET w AML?

- **HU jako lek pojedynczy - częstość transformacji w AML około 3.5% przy średnim czasie obserwacji 8.2 lat**
- **HU + pipobroman ryzyko wzrasta do 14%** ***(Sterkers Y et al. Blood 1998; 91: 616-622)***

Anagrelid

- Cząsteczka imidazo (2-1-b) quinazoliny-2-1
- Wpływa na dojrzewanie płytek krwi i redukuje ich aktywność
- Czas półtrwania w krążeniu 76 godzin. Około 75% dawki wydala się z moczem w ciągu 6 dni

Anagrelid w ET

- Przed podjęciem leczenia: ocena czynności serca (EKG, w razie potrzeby echokardiogram), nerek, wątroby

- Dawka początkowa: 0,5 mg, zwiększać o 0.5 mg/d co 5-7 dni do uzyskania pożądanej liczby płytek krwi; Nie przekraczać 5 mg/d

- Średni czas odpowiedzi ~ 14 dni, dawka 1-3 mg

- Uwaga! Powiadomić chorego o konieczności regularnego przyjmowania leku – efekt „odbicia” liczby płytek przy przerywaniu leczenia

Anagrelid: monitorowanie leczenia i objawy niepożądane

- **Kontrole:** morfologia krwi, EKG, czynność wątroby i nerek
- **Objawy niepożądane:** retencja płynów, obrzęki, ból głowy, szumy uszne, palpitacje, niewydolność serca, zaburzenia jelitowe (ograniczenie wchłaniania doustnych leków antykoncepcyjnych), niewydolność nerek, zwiększenie aktywności transaminaz
- Lek może nasilać działanie leków inotropowych
- Sok grejpfrutowy może opóźniać eliminację Anagrelidu

The PT-1 randomized trial
(Harrison CN et al N Engl J Med 2005; 353: 33-45)

- **809 chorych z ET diagnozowanych wg PVSG criteria. Chorzy poddani leczeniu cytoredukcyjnymu**
- **Anagrelide + ASA vs HU + ASA (head to head)**
- **Wyniki: w ramieniu z anagrelidem zwiększenie zakrzepicy tętniczej i transformacji w mielofibrozę, ale zmniejszenie zakrzepicy żylnej w porównaniu do HU oraz więcej krwawień. Transformacja do AML porównywalna (4 anagrelide *vs* 6 HU).**
- **Na PT-1 trial –oddziaływał *JAK2* (nie był badany), nie wykonywano trepanobiopsji**
- **PT-1 study odpowiednio do klasyfikacji PVSG , ale wątpliwe czy zgodnie z klasyfikacją WHO**

Anahydret trial
(Gisslinger H et al. Blood 2012

- Randomizowane pojedynczo ślepe międzynarodowe badanie fazy III
- Cel: ocenić czy wykazać, że potencjał leczniczy anagrelidu nie jest słabszy od HU
- anagrelide vs HU u 259 uprzednio nieleczonych chorych wysokiego ryzyka (diagnoza wg kryteriów WHO 2008)
- Potwierdzenie, że anagrelid nie jest słabszym lekiem od HU – po 6 miesiącach, a następnie do 12 i 36 miesiącach
- Wyniki: Nie było istotnych różnic między anagrelidem i HU odnośnie do dużych incydentów zakrzepowych tętniczych (7 vs 8) i żylnych (2 vs 6), ciężkie krwawienie (5 vs 2)

Interferon-α (IFN-α)

- Osłabia proliferację komórek progenitorowych, bezpośrednio hamuje proliferację prekursorów fibroblastów szpiku, wpływa na cytokiny stymulujące włóknienie szpiku
- U około 90% chorych z ET skutecznie zmniejsza liczbę płytek < 600 G/l w ciągu 6 mieś. stosowania w średniej dawce 3 milion IU/d
  [analysis of several cohort studies *Lengfelder E et al Leuk Lymphoma 1996; 22 (suppl.1): 135-142*]
- IFN- α nie przekracza łożyska i nie działa teratogennie na płód
- Objawy niepożądane: gorączka i objawy grypopodobne, osłabienie, mialgia, utrata włosów, redukcja wagi, depresja, zaburzenia równowagi

Busulfan

- W dawce 2-4 mg/d dobra kontrola
- ELN rekomenduje ten lek u starszych (> 75 lat), u których choroby współistniejące uniemożliwiają zastosowanie innego leczenia (Barbui T et al: J Clin Oncol 2011; 29: 761-770).
- Efekt leukemogenny przy małej dawce prawdopodobnie mały, ale gdy busulfan i HU są stosowane sekwencyjnie wzrasta ryzyko wtórnego nowotworu, w tym białaczki (Finazzi G et al Br J Haematol 2000; 110: 577-583, Finazzi G et al Blood 2005; 105: 2664-2670)

Kiedy i jak leczymy młodego chorego z ET

PLT <1500 G/l

Chory z ET <40 roku życia → Tylko niskie dawki (LD) aspiryny

aktywność kofaktora rystocytyny >30%

Chory z ET <40 roku życia + PLT >1500 G/l

Chory z ET <40 roku życia + duże ryzyko sercowo naczyniowe

Chory z ET <40 roku życia + powikłania zakrzepowo-zatorowe

→ LD Aspiryna + leczenie cytoredukujące

Leczenie cytoredukcyjne preferowane u młodych chorych z nadpłytkowością:

1.Interferon alfa:

-zalety: nie stwarza ryzyka działania leukemogennego, czy teratogennego i jest skuteczny w kontroli liczby płytek krwi

-wady: nie wykazano jego działania protekcyjnego dla zakrzepicy !

często jest źle tolerowany !

2. Anagrelid:

-zalety: nie ma danych na temat jego działania leukogennego, czy teratogennego i jest skuteczny w kontroli liczby płytek krwi

-Wady: działanie wazodilatacyjne i inotropowododatnie !

może przechodzić przez łożysko !

Nie rekomenduje się hydroksymocznika i innych leków cytoredukujących u młodszych chorych z ET, szczególnie u kobiet w ciąży, z powodu potencjalnego ryzyka ich działania mutagennego.

3**. Inhibitory JAK2 – miejsce nie jest określone**

Verstovsek Set al.*N Engl J Med 2010*

Ciąża u chorych z ET

- **Żywe urodzenia około 60% - wskutek poronień w I trymestrze (31–36%), zwiększone ryzyko zaburzeń rozwoju płodu i śmierci wewnątrzmacicznej niedorozwoju**
- **Poważne komplikacje u ~ 8% pacjentek**
- **Mutacja *JAK2* zwiększa ryzyko powikłań w ciąży *(Passamonti F, Randi ML, Rumi E et al. Blood 2007; 110: 485-489)***

Chore z ET w okresie prokreacji

Ciąża i prokreacja:

1.25-50% ryzyko poronienia, ale również zwiększone ryzyko innych zaburzeń w czasie ciąży.

Beressi AH et al. *Arch Intern Med 1995*
Wright CA, et al. *Eur J Haematol 2001*
Passamonti F et al *Blood 2007*

2. Częstość w/w nie zależy od liczby PLT przed poczęciem, ale wydaje się być częstsza w przypadkach chorych *JAK2* V617F (+)

Melillo L, et al. *Am J Hematol 2009*
Passamonti F et al *Blood 2007*

3. Aspiryna jest zalecana u wszystkich kobiet w ciąży, działa antyagregacyjnie i nie wykazano w dużej mataanalizie jej negatywnego wpływu na ciężarną i płód

Askie LM, et al. *Lancet 2007;369(9575):1791-1798*

Chore z ET w okresie prokreacji

Ciąża i prokreacja:

4. Zaleca się leczenie cytoredukcyjne u ciężarnych z powikłaniami zakrzepowymi i/lub powikłaniami poprzedniej ciąży.

5. Decyzja o włączeniu leczenia cytoredukującego w ciąży może być podejmowana indywidualnie i niezależnie.
PLT > 1500 G/l nie jest wymagane.

Chorzy z ET w okresie prokreacji

Ciąża i prokreacja:

6. W ciąży zaleca się cytoredukcję interferonem alfa. Nie zaleca się HU czy anagrelidu.

Yazdani Brojeni P et al. Reprod Toxicol. 2012
Finazzi G. et al. Leukemia. 2012

7. Udowodniono uszkadzające działanie HU na spermatogenezę i uszkadzające działanie na spermatogonia.

Liebelt EL et al. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2007*

Czynniki ryzyka powikłań w ciąży u chorych na MPNs

- Istotne zwiększenie liczby płytek krwi (> 1500 G/l)
- Zakrzepica żylna lub tętnicza u matki (w ciąży lub bez)
- Krwawienie związane z ET (w ciąży lub bez)
- Rozwój stałych przewężeń tętnicy macicznej (dopochwowe badanie Dopplera)
- Powikłania w poprzedniej ciąży zależne od ET
  – niejasne poronienia w I trymestrze (co najmniej 3)
  – zmniejszony wzrost wewnątrzmaciczny
  – śmierć wewnątrzmaciczna lub martwy płód (bez oczywistego innego powodu), zaburzenie czynności łożyska, osłabione wzrastanie płodu
- Ciężki stan przedrzucawkowy wymuszający przedterminowe zakończenie ciąży (< 34 tyg)
- Odklejenie łożyska
- Znaczące krwawienie przed- lub po porodzie (wymagające uzupełnienia KKCz)

Bezpieczny przebieg ciąży i porodu u chorej na ET

Ciąża – wszystkie kobiety	Mała dawka ASA Upusty w razie potrzeby
Ocena ryzyka zakrzepicy u matki	Pończochy o stopniowanym ucisku (*graduated elastic compression stockings*, GECS) lub HDCz gdy potrzeba
Monitorowanie płodu	ocena w tętnicy macicznej w 22–24 tyg ciąży, jeśli obustronne zaburzenia przepływu → duże ryzyko
Poród	Unikać odwodnienia Potencjalne ryzyko krwawienia
Połóg	Kontynuacja – ASA – jeśli potrzeba HDCz do 6 tyg po porodzie

Ciąża i poród
u chorych na MPNs wysokiego ryzyka

Matka podczas ciąży	**IFN α – można; HDCz – gdy poprzednie ciąże powikłane lub zakrzepica**
Monitorowanie płodu	**Regularna ocena wzrastania płodu**
Poród	**Zgodnie z miejscowymi standardami**
Laktacja	**Można: HDCz, także warfaryna (dziecko powinno otrzymać wit. K) Raczej nie IFN α – przechodzi do mleka i u dziecka może drażnić przewód pokarmowy (*Kumar AR, Hale TW, Mock RE: J Hum Lact 2000; 16: 226-8*)**

Dziękuję