In Fröhlichkeit
den Menschen dienen

Allgemein öffentliches Krankenhaus
Elisabethinen Linz

Gerinnungsstörungen bei akuter Leukämie

Ansgar Weltermann
Ordensklinikum Linz, Standort Elisabethinen Linz
Hämatologie und Stammzelltransplantation, Medizinische Onkologie und Hämostaseologie

Elisabethinen

Disclosure

- keine

Elisabethinen

Klassische Gerinnungsstörungen bei Akuter Leukämie

<u>Themen in den nächsten 30 min</u>

Blutung

- DIC (AML ohne APL; APL)
- Thrombozyten-refraktäre Patienten

Thrombose

- Venöse Thromboembolie

Elisabethinen

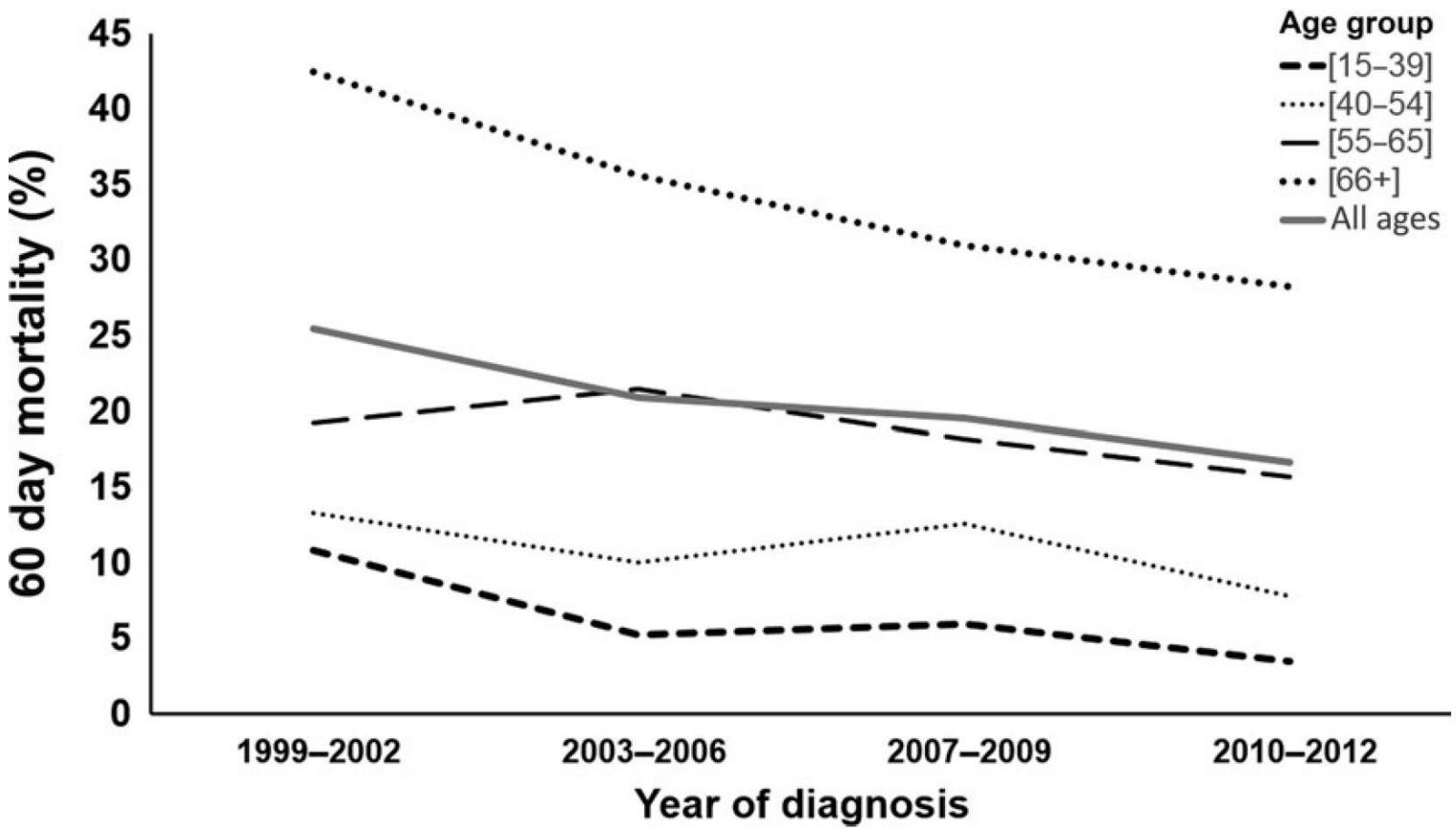
Frühmortalität und Komplikationen bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie

- Retrospektive Registerstudie in Kalifornien (1999-2012)
- Ziel: Analyse von Komplikationen, soziodemographischen und klinischen Parametern auf die Frühmortalität (≤60 Tage von Erstdiagnose)
- Patienten mit AML (n = 6359), APL ausgeschlossen
- Sekundäre Endpunkte: schwere Blutungen, Sepsis, venöse Thromboembolie,…

Gwendolyn Ho, British J Hematol 2017

Elisabethinen

Frühmortalität und Komplikationen bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie



Gwendolyn Ho, British J Hematol 2017

Elisabethinen

Frühmortalität und Komplikationen bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie

Complication	$N = 6359$ (%)	Multivariate Analysis OR for early death
Sepsis	34·6	
Bleeding	11·9	1.54 (1.26-1.88)
Thrombosis	1·7	0.85 (0.5-1.45)
Renal failure	17·9	
Liver failure	1·4	
Respiratory failure	12·0	
Cardiac arrest	1·7	

Gwendolyn H, British J Hematol 2017

Elisabethinen

Hypofibrinogenämie bei akuter myeloischer Leukämie (ohne M3)

Table 1 Prevalence of hypofibrinogenemia (HF) according to FAB subtype

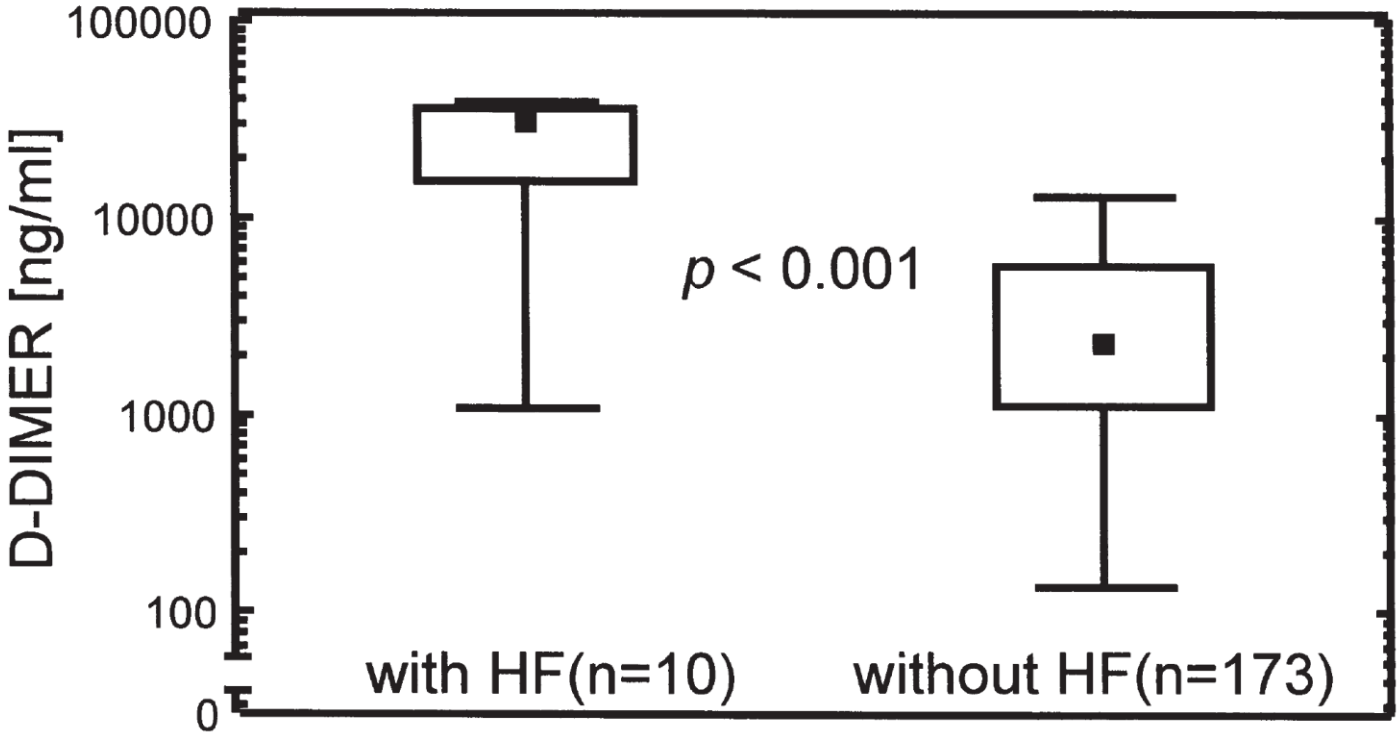
FAB	*Patients with HF (n)*	*Patients without HF (n)*	*Patients with HF (%)*
M0	1	12	7.7
M1	1	96	1.0
M2	4	95	4.0
M4	3	76	3.8
M5	8	58	12.1
M6	1	18	5.3
M7	0	9	0
various	1[a]	4	—
Total	19	360	5.0

[a]Patient with mast cell leukemia.

Weltermann A, Leukemia 1998

Elisabethinen

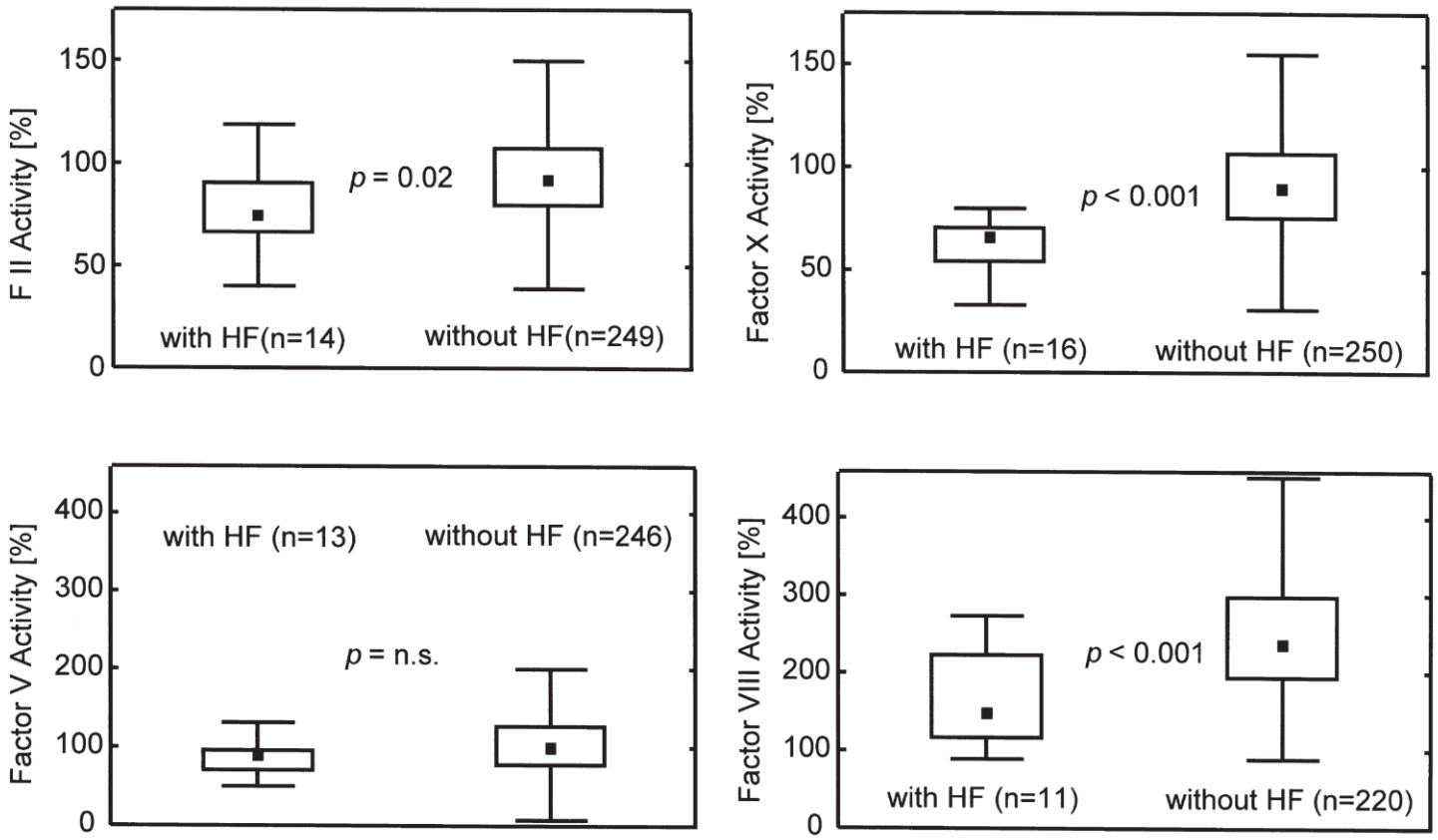
D-dimer bei AML (ohne M3) mit und ohne Hypofibrinogenämie



Weltermann A, Leukemia 1998

Elisabethinen

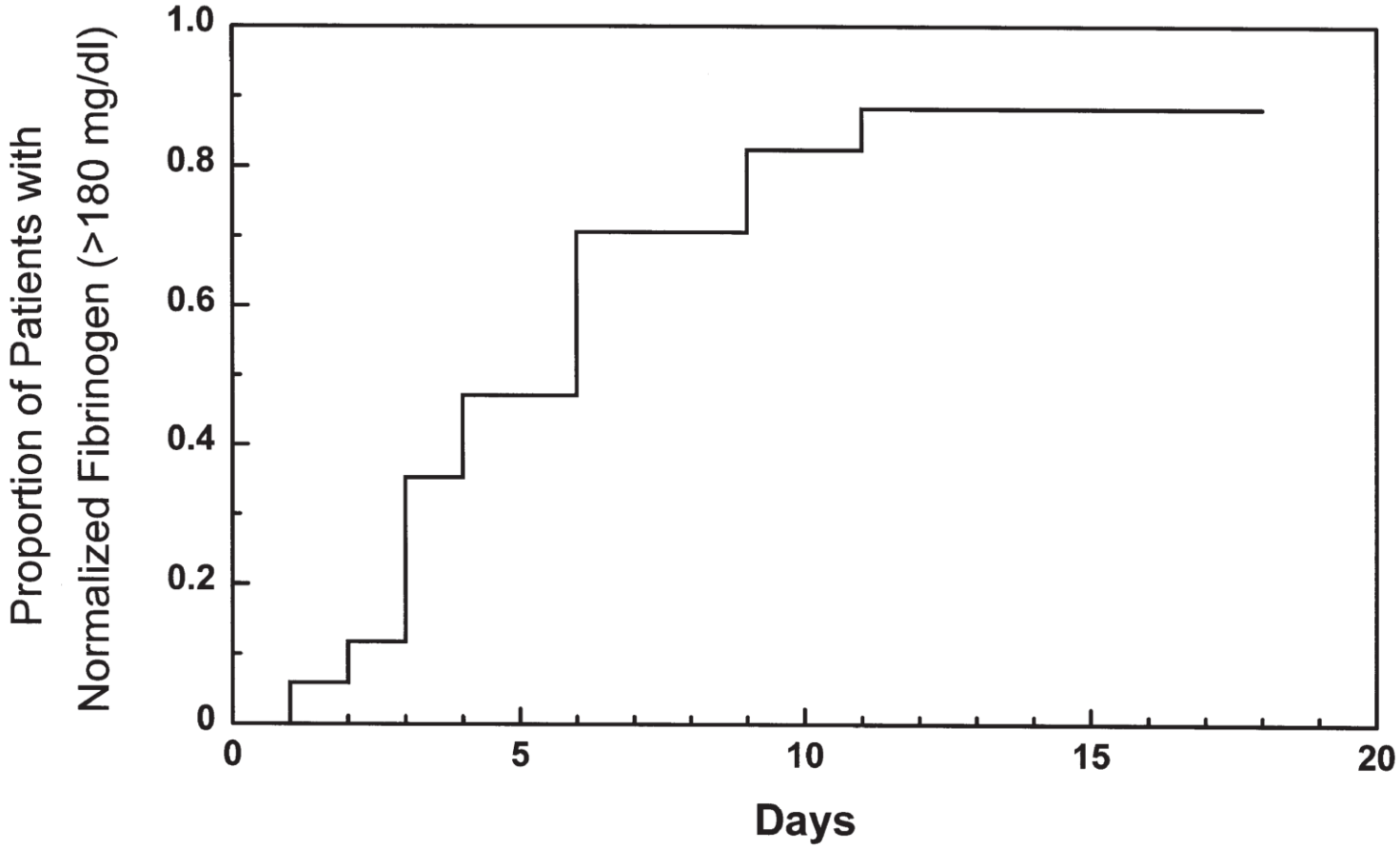
Einzelfaktorenanalyse bei AML (ohne M3) mit und ohne Hypofibrinogenämie



Weltermann A, Leukemia 1998

Elisabethinen

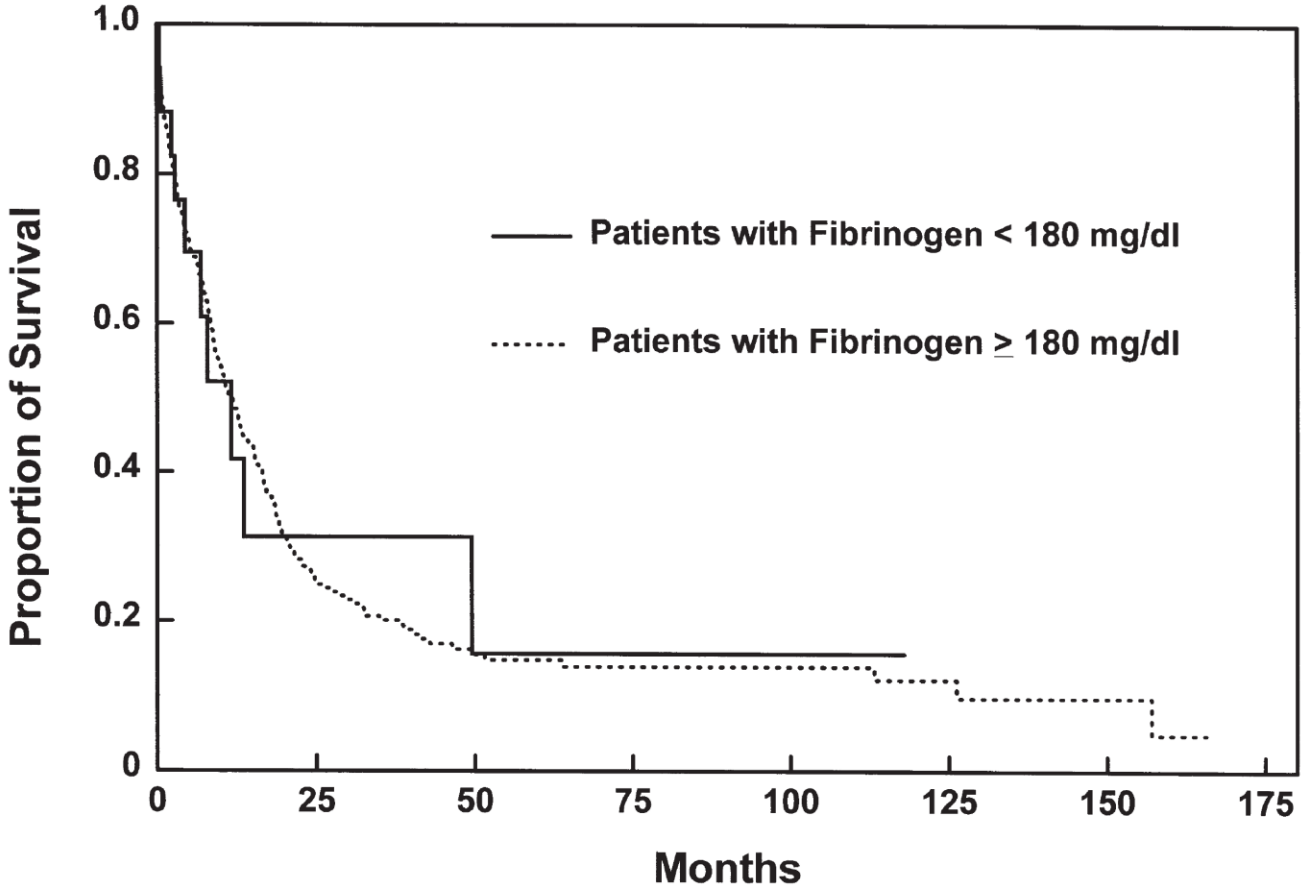
Tage bis zur Normalisierung des Fibrinogens bei AML (ohne M3) nach Start der Induktion



Weltermann A, Leukemia 1998

Elisabethinen

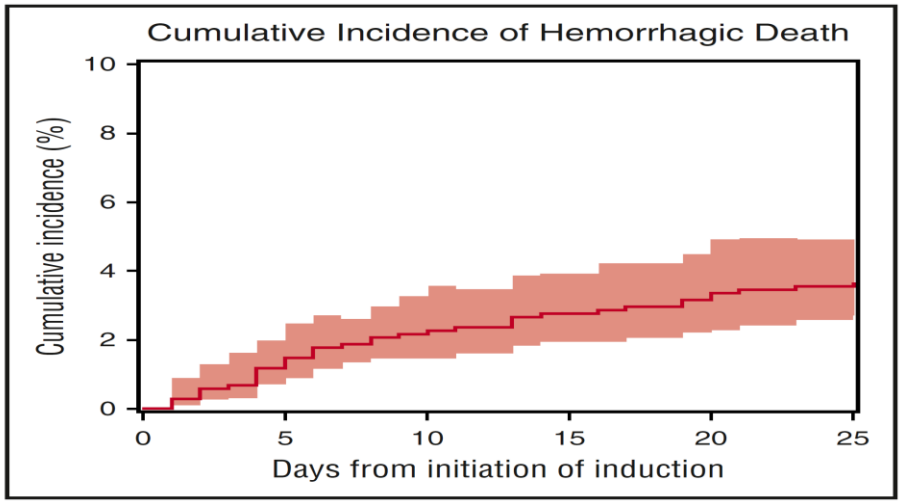
Überleben von Patienten mit AML (ohne M3) mit und ohne Hypofibrinogenämie



Weltermann A, Leukemia 1998

Elisabethinen

…. ganz anders die Blutungsneigung bei akuter APL



Anhaltende Blutungsneigung bei 90% der Patienten

Trotz ATRA hohe Frühmortalität 10%, oft intrazerebrale Blutung

… obwohl die Gerinnungsparameter nicht "schlechter" sind als bei Nicht-M3-AML-Patienten mit Hypofibronogenämie:

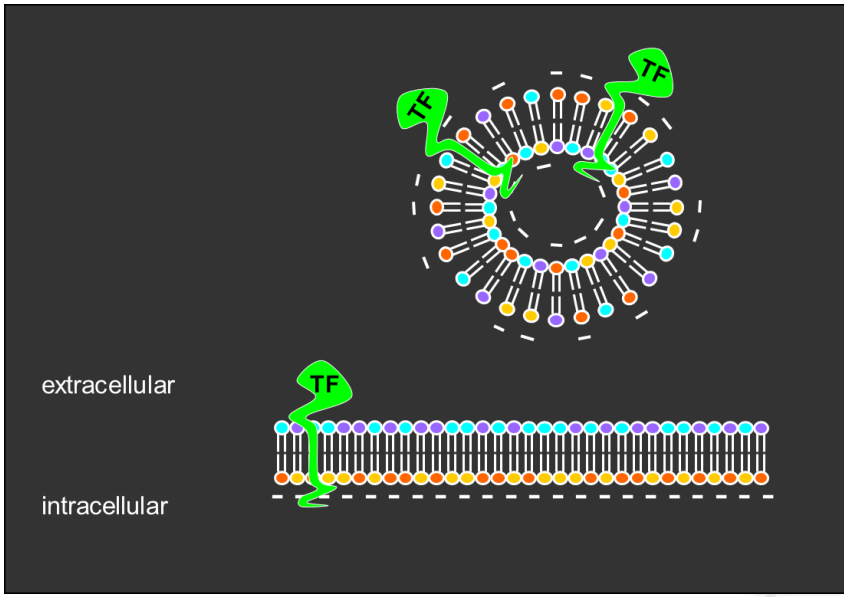
- Thrombozytopenie median 29 G/L (range 4–135 G/L)
- PTZ median 63% (range 38–124%)
- Unauffällige aPTT 26 s (21.5–36 s)
- Fibrinogen median 258 mg/dl (range 57– 880 mg/dl)

Mitrovic M, Med Oncol 2013; Mantha S, Blood 2017

Elisabethinen

Neues zur Pathogenese der Gerinnungsstörung bei akuter Promyelozytenleukämie

- **Microparticles**
- **Plasminogen activator (tPA und uPA)**
- **Annexin II** auf APL-Zellen bindet Plasminogen und Gewebeplasminogenaktivator (tPSA) → Plasmin erhöht → Fibrinolyse
- Zytokine und proteolytische Enzyme



Mantha S, Exp Hematol Oncol 2016

Elisabet

Prädiktive Faktoren für Blutung bei akuter Promyelozytenleukämie

Contemporary studies of clinical predictors for bleeding events in patients with acute promyelocytic leukemia

Author, year	Number of patients	Significant predictors of bleeding risk
Mantha *et al.*, 2014 [42▪]	619	WBC count, peripheral blast count, platelet count[a,b]
Mitrovic *et al.*, 2013 [4]	56	ISTH DIC score[b,c]
Chang *et al.*, 2012 [43]	116	WBC, PT, activated PTT[a,d]
Kim *et al.*, 2011 [15]	90	Platelet count[b,c]
De la Serna *et al.*, 2008 [2]	732	Creatinine, peripheral blast count, coagulopathy[b,c]
Yanada *et al.*, 2007 [44]	279	Fibrinogen, WBC count, performance status[c,d]
Dally *et al.*, 2005 [14]	34	WBC count[c,d]
Higuchi *et al.*, 1997 [45]	19	Fibrinogen[a,b]

DIC, disseminated intravascular coagulation; PT, prothrombin time; PTT, partial thromboplastin time; WBC, white blood cell.
[a]Univariate analysis.
[b]Modeled outcome was hemorrhagic death.
[c]Multivariate analysis.
[d]Modeled outcome was severe bleeding.

Mantha S, Exp Hematol Oncol 2016

Hohe Leukozytenzahl als prädiktiver Faktor für ED bei akuter Promyelozytenleukämie

Table 2. Univariate Cox proportional hazards models for the risk of bleeding death in the first 30 days

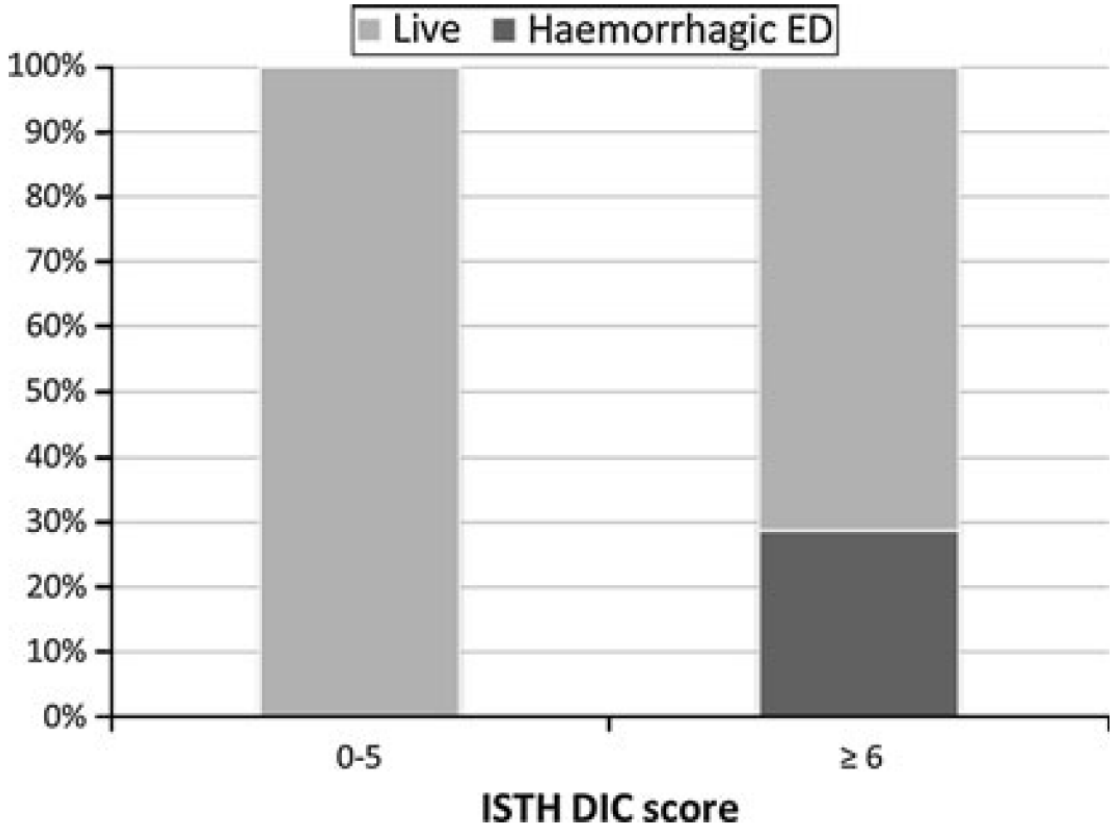
	No. included (no. of HD)	HR (95% CI)	*P* value
Age, y*	1009 (37)	1.07 (0.89-1.30)	.463
PT, s*	837 (33)	1.07 (1.00-1.14)	.054
PTT, s*	882 (37)	0.95 (0.79-1.15)	.627
Fibrinogen, mg/dL	861 (35)	1.00 (1.00-1.00)	.689
WBC count (grouped)			
High risk (≥20)	129 (16)	5.49 (2.86-10.52)	**<.001**
Low risk (<20)	870 (21)	REF	

N = 995 Patienten mit APL

Mantha S, Blood 2017

Elisabethinen

Haben die Gerinnungswerte gar keine Bedeutung?
ISTH-DIC Score bei akuter Promyelozytenleukämie



Mitrovic M, Med Oncol 2013; 30:478

Elisabethinen

DIC-Diagnosescore der ISTH

Parameter	Ausprägung	Punkte
Thrombozyten (G/l)	> 100	0
	50 - 100	1
	< 50	2
Fibrinbildungsmarker (z.B. D-Dimere)	normal	0
	erhöht	1
	stark erhöht	2
Verlängerung Prothrombinzeit (s)	< 3	0
	3-6	1
	> 6	2
Fibrinogen (g/l)	> 1	0
	< 1	1
Akute DIC		**≥ 5**

Wiederholte Messungen notwendig, da die DIC ein sehr dynamischer Prozess ist!

Elisabethinen

Gerinnungstherapie bei DIC auf dem Boden einer Akuten Leukämie

Situation	Therapeutika	Anmerkung
DIC ohne Multiorganversagen **Keine Blutungszeichen** PTZ / PTT normal/leicht patholog. Fibrinogen > 100 G/L Thrombozyten > 20 (50) G/L	~~Heparin~~ ~~▪ Prophylaxe (40 mg Lovenox)~~ ~~▪ therapeutisch (UFH bei Thrombose, akraler Ischämie, Hautekrosen)~~	**Keine** Substitution von Gerinnungsfaktoren oder Thrombozyten
Primäre <u>Hyperfibrinolyse</u> **Akute Blutung oder hohes Blutungsrisiko** PTZ / PTT normal/leicht patholog. Schwere Hypofibrinogenämie Thrombopenie	Fibrinogenkonzentrat Thrombozytenkonzentrat Tranexamsäure (1 g alle 8 h)	Zielwerte Fibrinogen > 100 (150) mg/dl Thrombozyten > 50 G/L
Schwere DIC **Akute Blutung oder hohes Blutungsrisiko** Hochpatholog. PTZ , PTT Schwere Hypofibrinogenämie Thrombopenie	Fibrinogenkonzentrat Thrombozytenkonzentrat FFP (oder Faktorenkonzentrat) rFVIIa	Zielwerte Thrombozyten > 50 G/L Fibrinogen > 150 mg/dl Einzelfaktoren > 30%

adaptiert nach Br J Haematol 2009, 154: 24-33

Elisabethinen

Refraktärität gegen Thrombozytentransfusionen

- Definition: fehlender Anstieg der Thrombozytenwerte 1-3 Stunden nach Transfusion trotz wiederholter Transfusionen ABO-kompatibler, frischer (< als 3 Tage) Thrombozytenkonzentrate.
- Die Ursache einer Refraktärität ist nicht immer klar. Nichtimmunologische Ursachen (z.B. peripherer Verbrauch bei diffus blutenden oder septischen Patienten) sind häufiger als immunologische Ursachen (HLA- und HPA-Antikörper).

Onkopedia 2017

Elisabethinen

Refraktärität gegen Thrombozytentransfusionen in AML-Patienten (ohne M3)

Unizentrische Kohorte von 897 erwachsenen Patienten mit AML, die eine Induktionstherapie erhielten (2001-2014)

41 Patients (4,8%) refraktär auf Thrombozyten

Mediane Zeit vom Start der Induktion bis

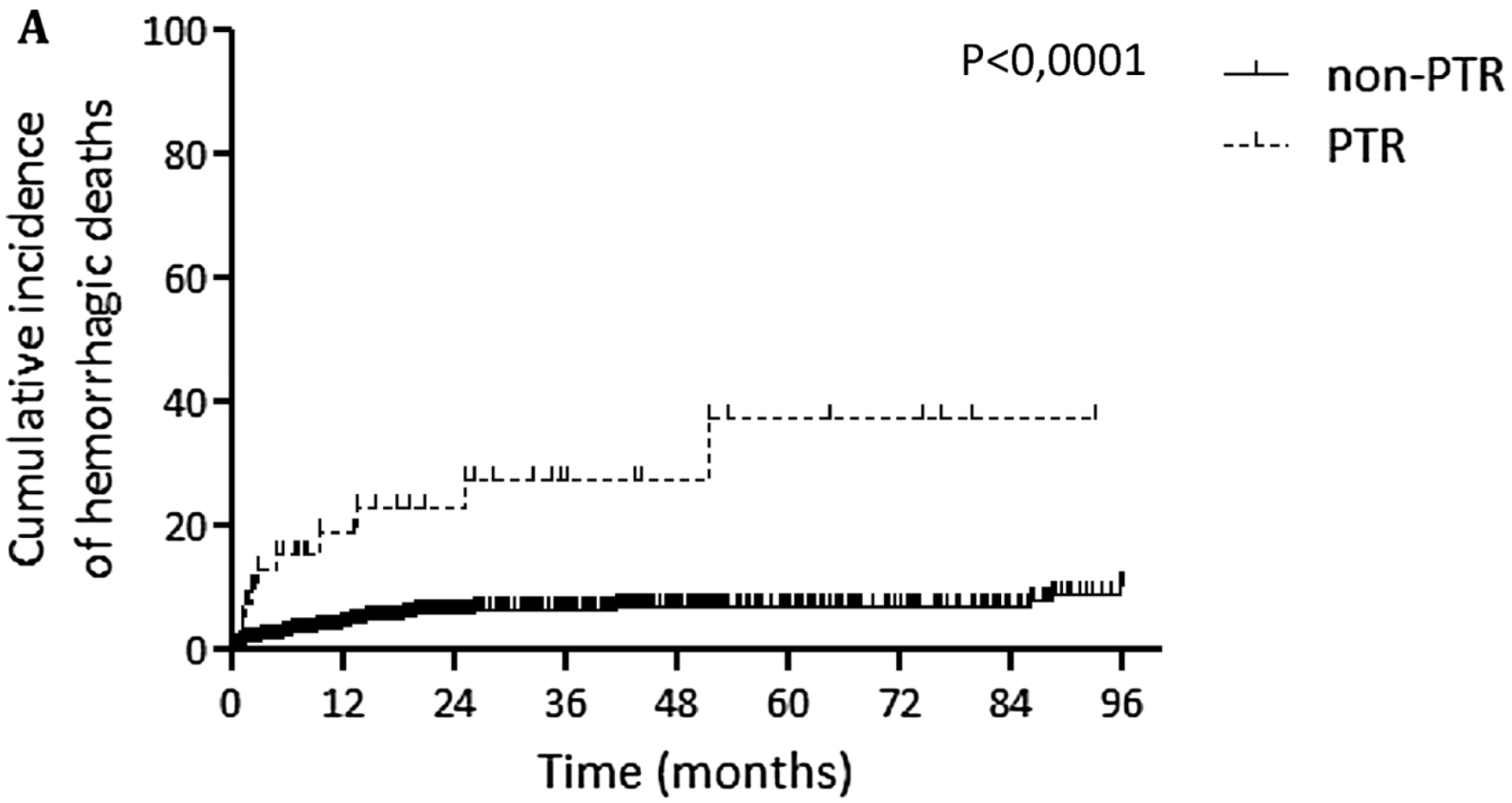
- Thrombozytenzahl <20 G/L: 2 Tage (IQR 6-8 Tage)
- PTR Diagnose: 9 Tage (IQR, 5-15 Tage)

Patienten mit PTR waren überwiegend Frauen (78.1% vs. 42.4% Frauen ohne PTR, p< 0,0001).

Comont T, Leukemia Res 2017

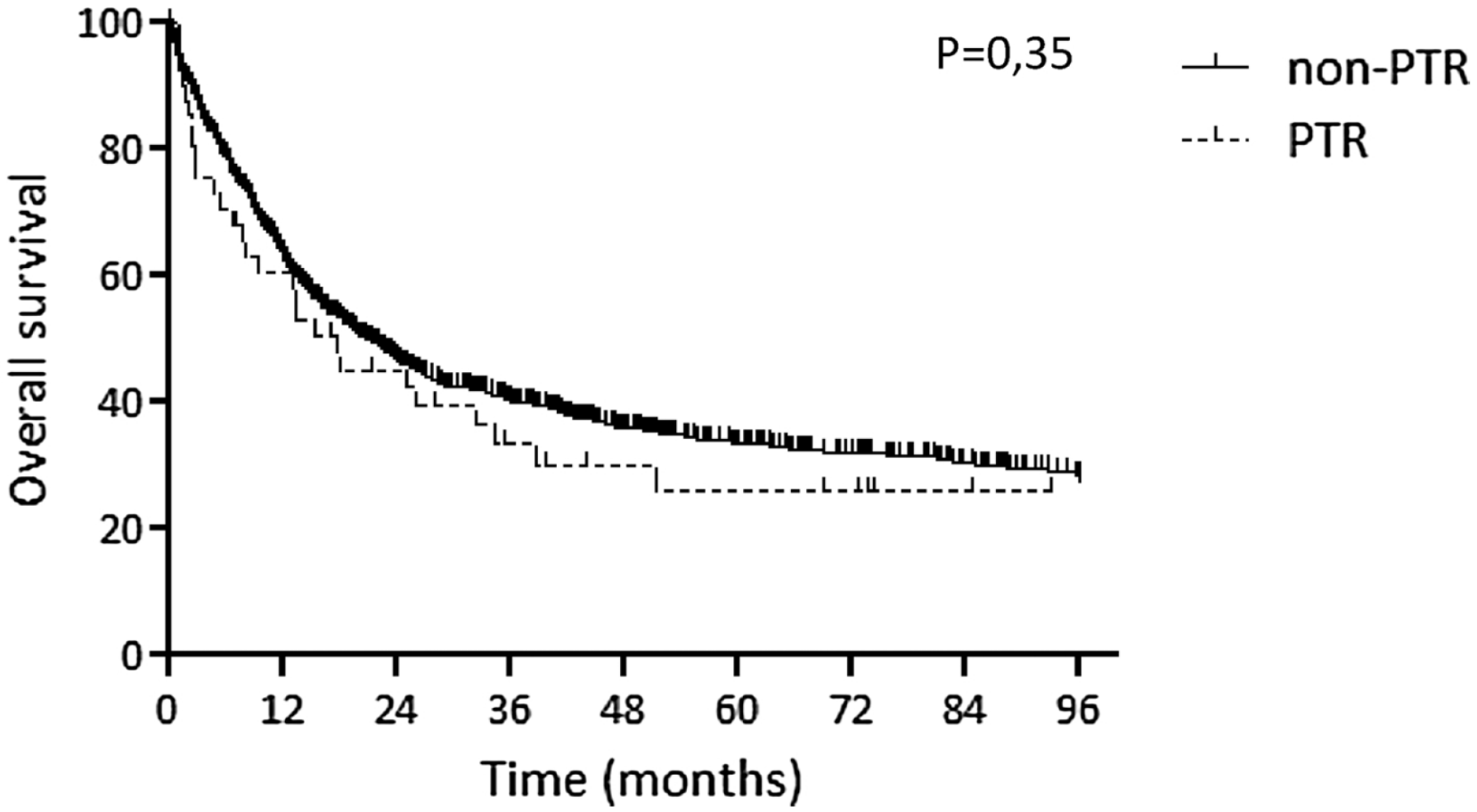
Elisabethinen

Refraktärität gegen Thrombozytentransfusionen in AML-Patienten (ohne M3)



Comont T, Leukemia Res 2017

Refraktärität gegen Thrombozytentransfusionen in AML-Patienten (ohne M3)



Comont T, Leukemia Res 2017

Elisabethinen

Management bei Refraktärität gegen Thrombozytentransfusionen in AML-Patienten

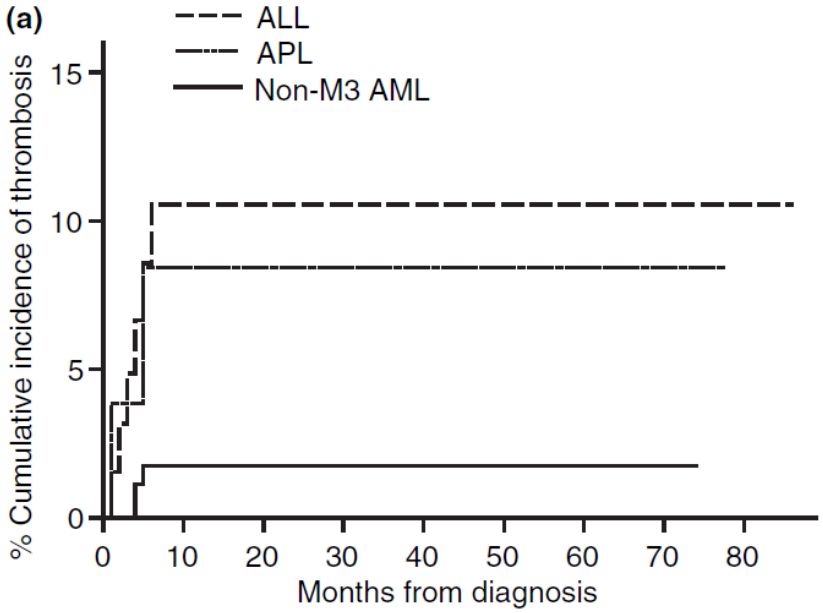
- HLA-gematchte Transfusionen induzierten einen signifikanten Anstieg der Thrombozyten in 37% der Patienten.
- TPO-Agonisten wurden 10 Patienten gegeben ohne Effekt auf die Dauer der Thrombozytopenie, die Rate schwerer Blutungen oder early death.

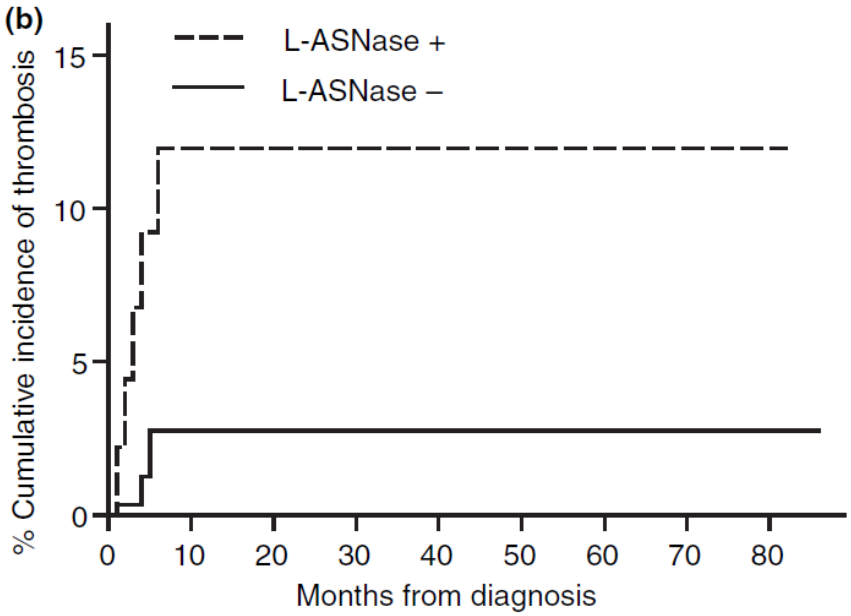
Comont T, Leukemia Res 2017

Elisabethinen

Thrombose in Patienten mit akuter Leukämie bei Diagnosestellung und im Therapieverlauf

Kumulative Thromboseinzidenz im Krankheitsverlauf (nach Diagnosestellung)





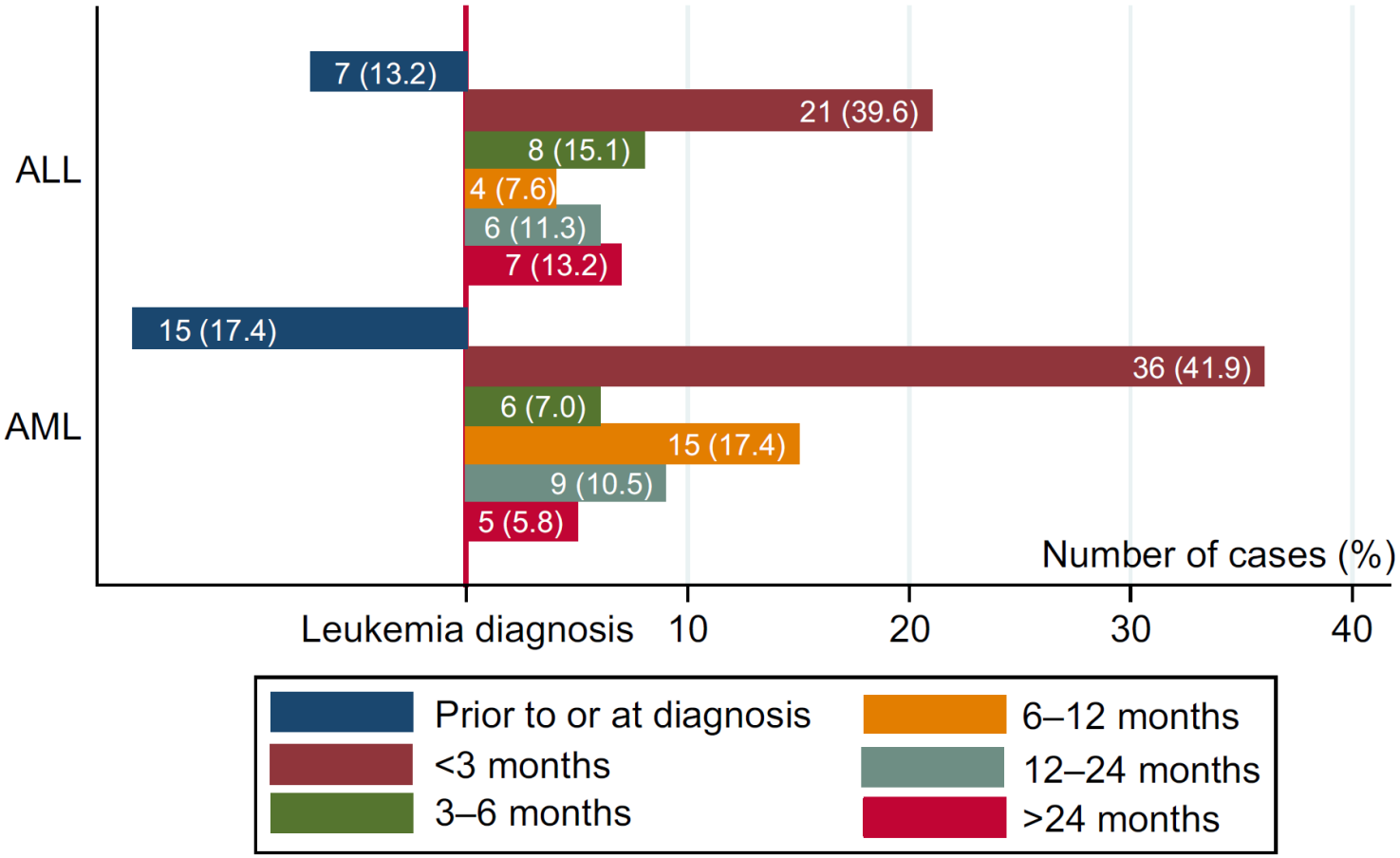
Thrombose bei Diagnosestellung	
APL	9.6%
Non M3 AML	3.2%
ALL	1.4%

80% venös, 20% arteriell

De Stefano et al, JTH 2005

Elisabethinen

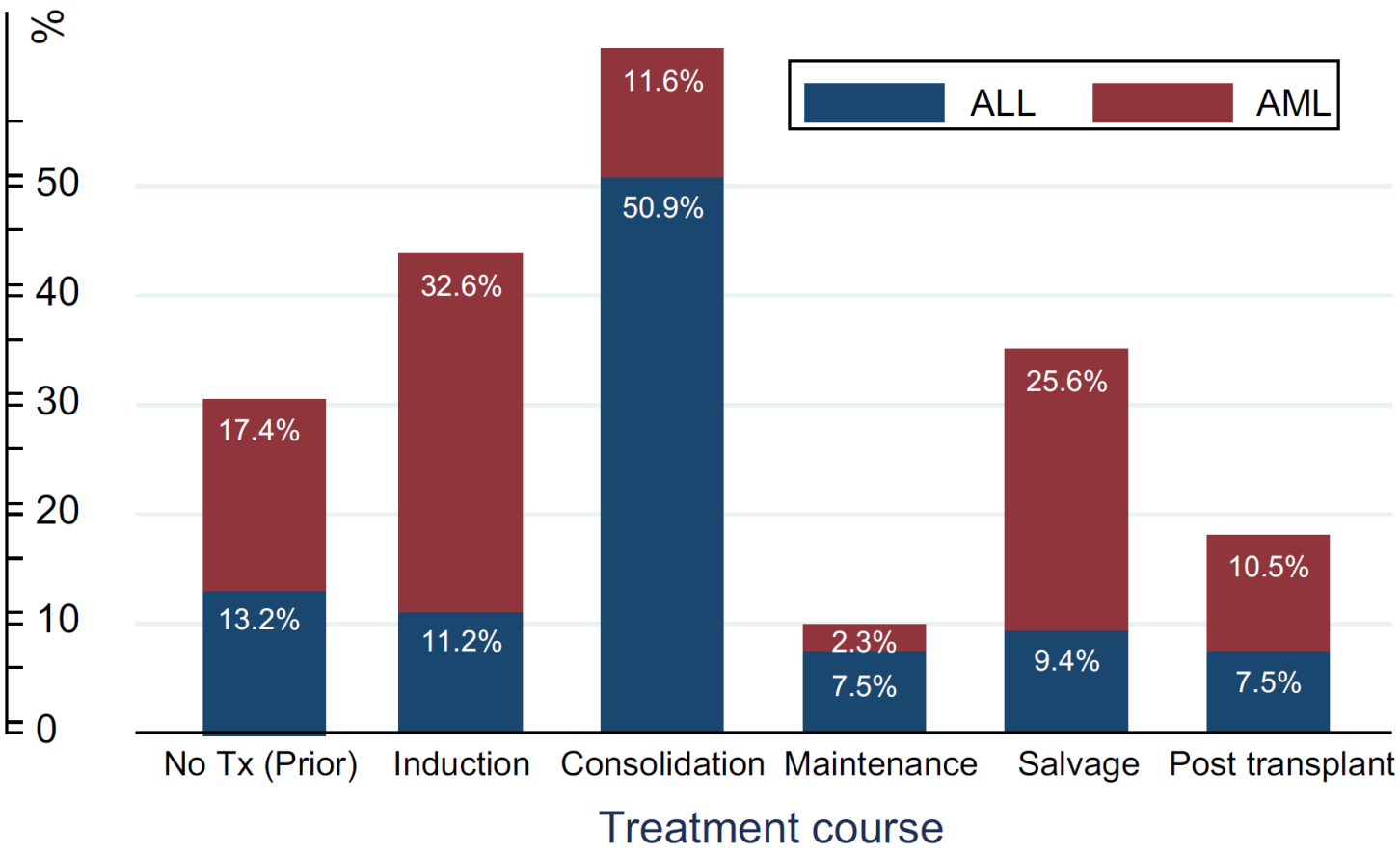
Thrombose in Patienten mit akuter Leukämie bei Diagnosestellung und im Therapieverlauf



Khanh V, Cancer Medicine 2015

Elisabethinen

Zeitpunkt der VTE in Patienten mit akuter Leukämie (n=1295)



Khanh V, Cancer Medicine 2015

Elisabethinen

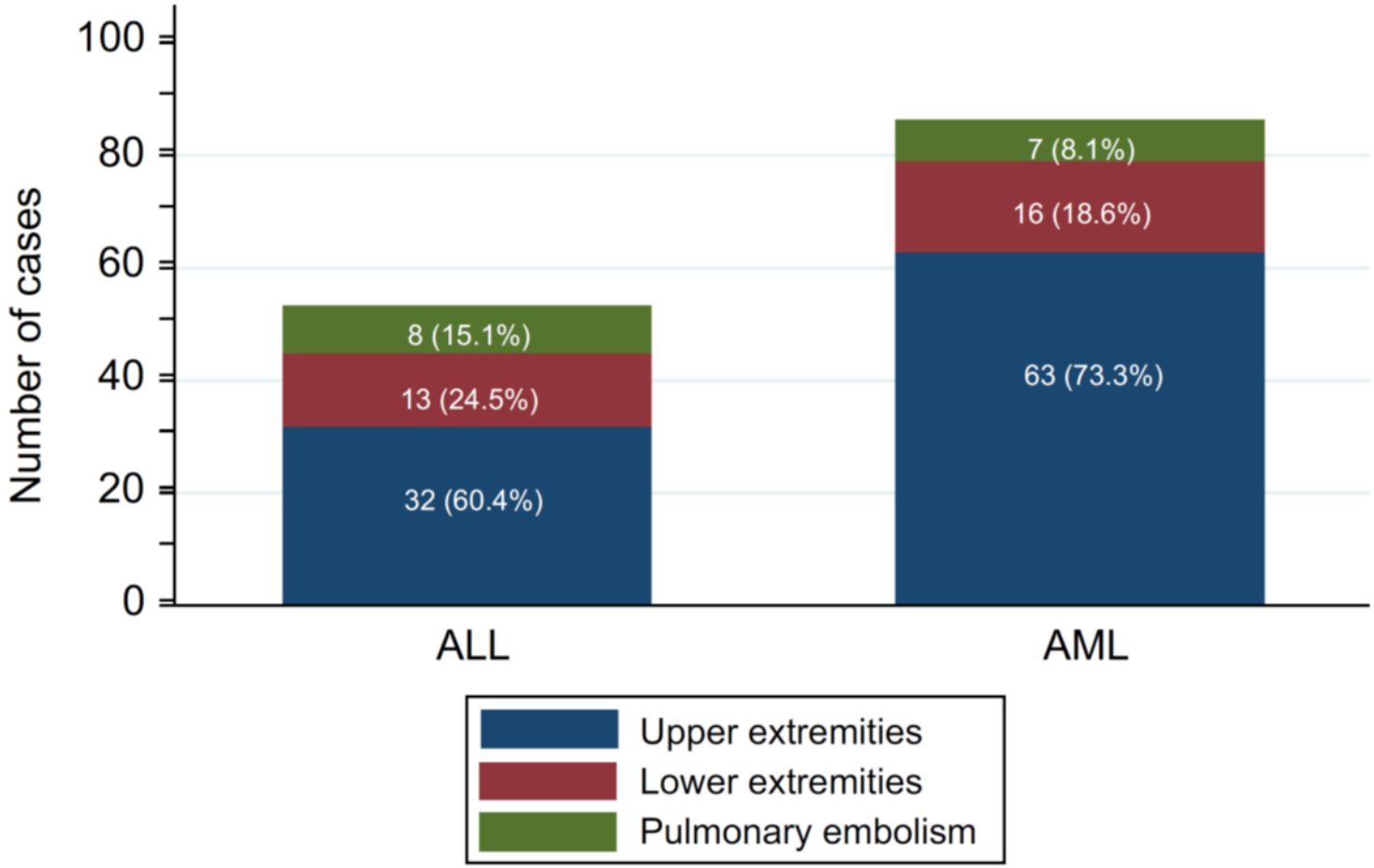
Überleben von Patienten mit AML (n=5394) mit und ohne venöse Thromboembolie (VTE)

Variable	Hazard ratio	95% hazard ratio CI	*P*
Women, vs men	1.0	0.9-1.1	.8
Catheter, vs no	**0.5**	**0.4-0.5**	**< .001**
Elixhauser 1, vs 0	**1.4**	**1.2-1.5**	**< .001**
Elixhauser 2	**1.5**	**1.4-1.7**	**< .001**
Elixhauser 3 or more	**1.7**	**1.5-1.8**	**< .001**
VTE, vs no	1.0	0.8-1.2	.99
Age 25-59 y, vs younger than 25 y	**1.9**	**1.5-2.3**	**< .001**
Age 60 y or older	**4.0**	**3.3-4.9**	**< .001**
Black, vs white	1.0	0.9-1.2	.8
Hispanic	1.0	0.9-1.1	.6
Asian	**0.8**	**0.7-0.9**	**.001**
AML NOS, vs M3	**1.6**	**1.3-1.9**	**< .001**
AML M1/2	**1.4**	**1.1-1.7**	**.006**
AML M4/5	**1.5**	**1.2-1.8**	**.001**

Grace HK et al, Blood 2009

Elisabethinen

Lokalisation der VTE in Patienten mit akuter Leukämie (n=1295)



DVT in the upper extremities:
axillary, subclavian, and/or jugular veins

Khanh V, Cancer Medicine 2015

Elisabethinen

DIC als Risikofaktor für VTE bei akuter myeloischer Leukämie (ohne M3)

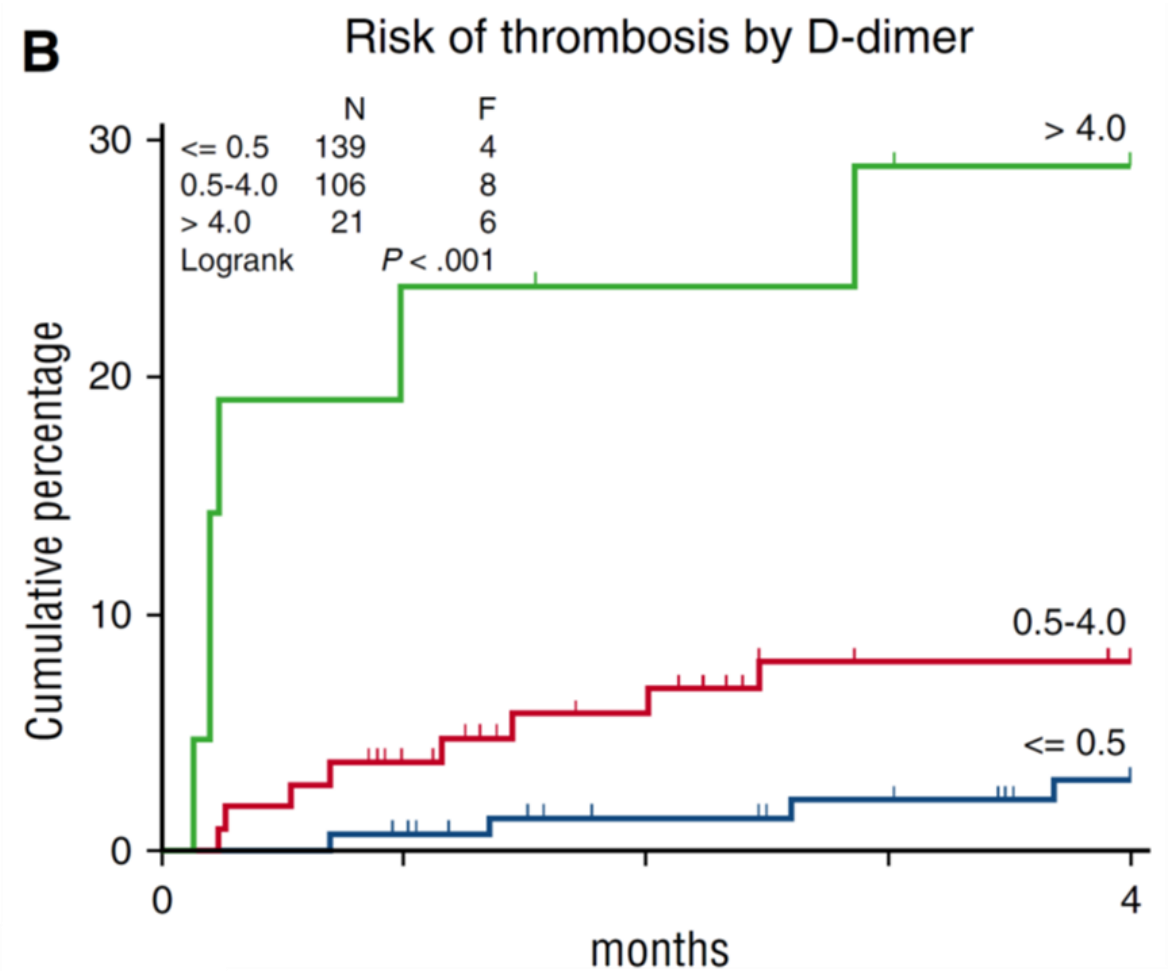
Risk factor	VTE	AT	No event	HR (95% CI) VTE	HR (95% CI) AT
Total	9	9	252		
PT				$P = .076$	$P = .21$
<16.3 s, n	6	7	232		
≤19.3 s, n	2	1	17	4.38 (0.88-21.69)	1.88 (0.23-15.26)
>19.3 s, n	1	1	3	12.22 (1.46-102.10)	11.28 (1.37-92.70)
D-dimer				$P = .002$	$P = .24$
≤0.5 mg/L, n	1	3	134		
0.5-4.0 mg/L, n	4	4	98	5.58 (0.62-49.97)	1.86 (0.42-8.33)
>4.0 mg/L, n	4	2	15	32.05 (3.58-286.83)	5.35 (0.89-32.03)
Platelet count 10^9/L				$P = .72$	$P = .031$
<50, n	5	5	108		
51-100, n	2	0	81	0.54 (0.10-2.78)	0.00 (0.00-)
>100, n	2	4	63	0.66 (0.13-3.38)	1.32 (0.35-4.92)
Fibrinogen score				$P = .079$	$P = .031$
>1	8	9	250		
<1	1	0	2	12.38 (1.54-99.18)	0.00 (0.00)
DIC score				$P = .025$	$P = .16$
<5, n	6	7	234		
≥5, n	3	2	18	6.21 (1.55-24.85)	3.57 (0.74-17.19)

Libourel EJ, Blood 2016

Elisabethinen

D-Dimer bei Diagnosestellung

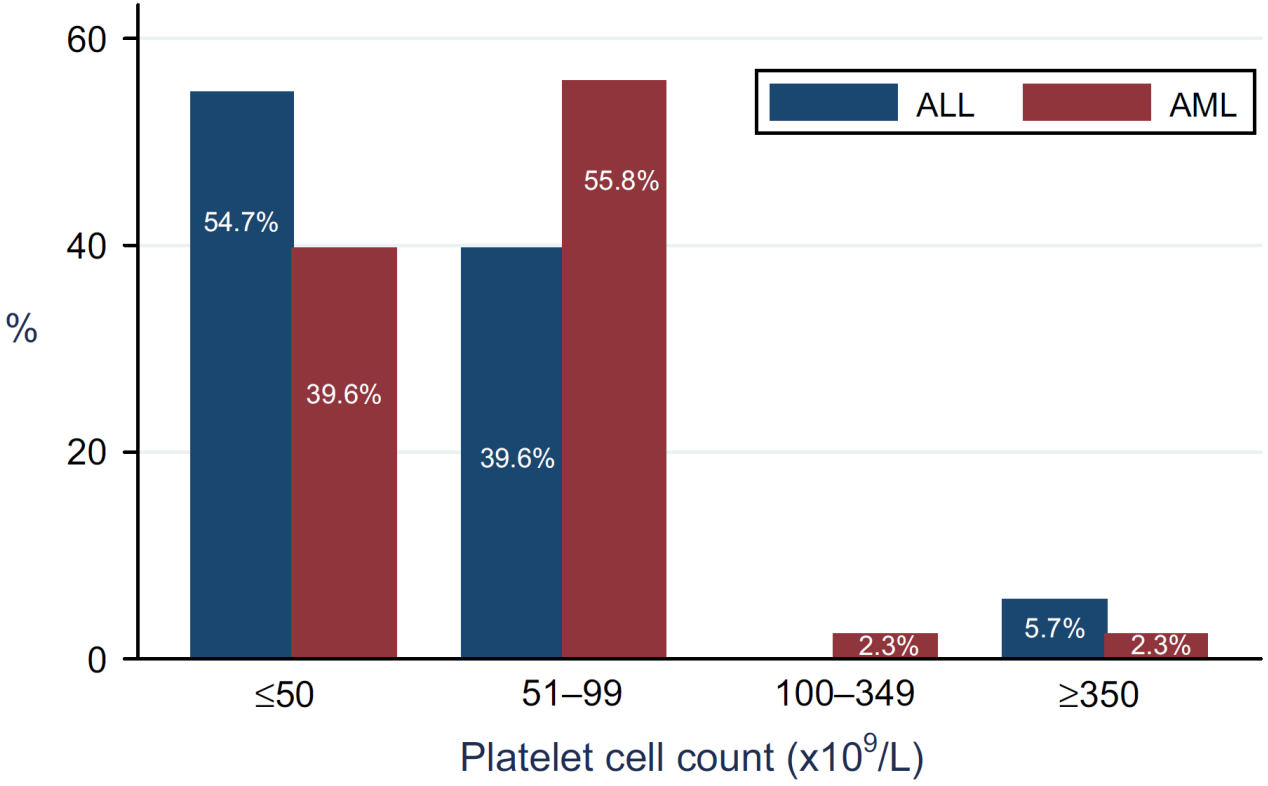
Risikofaktor für Thrombose/-embolie bei AML ohne M3



Libourel EJ, Blood 2016

Elisabethinen

Thrombozytenzahl zum Zeitpunkt der VTE in Patienten mit akuter Leukämie (n=1295)



Khanh V, Cancer Medicine 2015

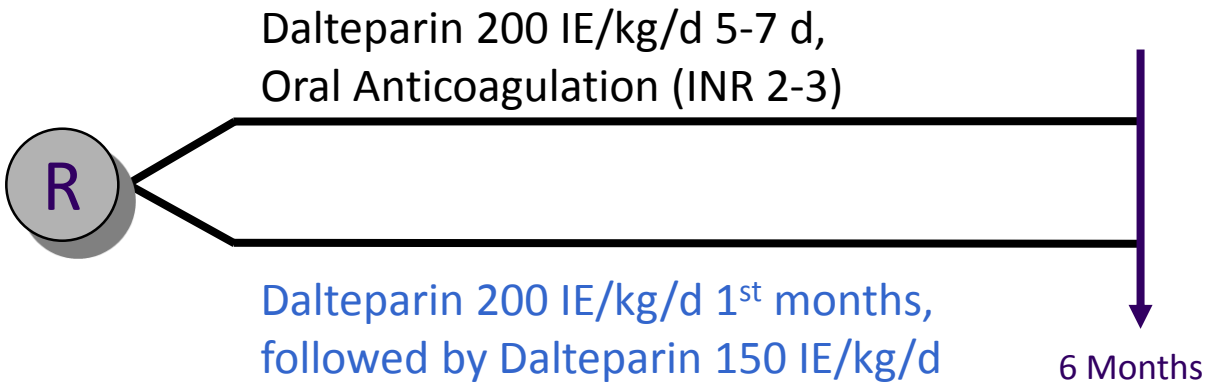
Elisabethinen

Retrospektive Analyse des Managements der akuten VTE in Patienten mit akuter Leukämie

FAB classification	Chemotherapy	Age	VTE	PLT ($\times 10^9$/L)	Treatment (LMWH)	Dose
T	Y	39	SUP	172	YES	Therapeutic
L1	Y	58	INF	417	YES	Therapeutic
L2	Y	19	INF	338	YES	Therapeutic
M3	Y	38	RO	7	NO	
L1	Y	40	INF	47	YES	Therapeutic
M5	Y	53	INF	223	YES	Sub-therapeutic
M2	Y	59	INF	111	YES	Therapeutic
M3	Y	27	SUP	100	YES	Sub-therapeutic
L2	Y	41	INF	40	YES	Sub-therapeutic
M4	Y	43	INF	50	YES	Therapeutic
M0	Y	65	SUP	270	YES	Therapeutic
Sec	Y	63	SUP	588	YES	Sub-therapeutic
NA	Y	43	PE	106	YES	Therapeutic
M0	Y	53	SUP	147	YES	Therapeutic
M3	Y	35	INF	208	YES	Sub-therapeutic
PRE-B	Y	63	INF	224	YES	Therapeutic
M3	Y	84	PE	338	YES	Therapeutic
N/D	Y	82	INF	4	NO	
pre-B (EGIL)	Y	74	INF	41	YES	Sub-therapeutic
Blast crisis of CML	Y	74	SUP + RO	369	YES	Sub-therapeutic
Blast crisis of CML	Y	78	INF	618	YES	Sub-therapeutic
B		42	CST	56	YES	Therapeutic

Napolitano M, Leukemia & Lymphoma 2016

Sekundäre Thromboprophylaxe bei soliden Tumoren



Aim of the Study - CLOT

Superiority of LMW-secondary thromboprophylaxis with dalteparin compared to conventional therapy (Vitamin K Antagonist)

End points: symptomatic recurrent VTE, Major Bleeding

772 Patients

Lee, New Engl J Med 2005

Elisabethinen

Sekundäre Thromboprophylaxe

Operation, Trauma orale Kontrazeption, Schwangerschaft, Reisethrombose	⇨	**3 Monate**
Spontan distal	⇨	**3 Monate**
Spontane prox./PE	⇨	**Mindestens 3 Monate** **Verlängerte Antikoagulation in Patienten mit prox. TVT oder PE und niedrigem Blutungsrisiko**
Tumorpatient	⇨	**3-6 Monate LMWH, gefolgt von LMWH, VKA oder NOAC bis Erreichen einer CR**

American College of Chest Physicians 2016

Elisabethinen

Managements der akuten VTE in Patienten mit akuter Leukämie – Persönliches Vorgehen

- PESI-Score + Biomarker (TnT, pro-BNP) zur Risikoabschätzung bei Pulmonalembolie
- Passagerer Cava-Filter bei (zu erwartender) Thrombopenie < 30 G/L für mehr als 7 Tage und TVT bzw. PE, keine Antikoagulation
- Thrombozyten < 30 G/L G/L für weniger als 7 Tage: Thrombozytenkonzentrate (Ziel PLT > 50 G/L) und therapeutische Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin
- Thrombozyten 30-50 G/L im ersten Monat halbe therapeutische Dosierung eines niedermolekularen Heparins (+/- Cava-Filter)
- Thrombozyten >50 G/L im ersten Monat therapeutische Dosierung eines niedermolekularen Heparins
- Anti-Xa-Kontrolle 1x/Woche, initial Aufteilung des Heparins auf 2 Tagesdosen
- Ab 2. Monat 75% der therapeutischen Dosis

Elisabethinen

Conclusio

AML (ohne APL)

- Hypofibrinogenämie ist kein negativ prognost. Faktor für das Überleben.
- Eine schwere Blutung ist ein Risikofaktor für eine erhöhte Frühmortalität.

APL

- Pathogenese weiterhin unklar, vermutlich multifaktoriell
- Klassische Gerinnngsparameter korrelieren nicht mit Blutungsrisiko
- WBC >20 G/L ist der Risikofaktor für ED
- ISTH-DIC Score (>6) zur Verlaufskontrolle (dynamischer Prozess)

Refraktärität gegen Thrombozytentransfusionen

- 5% der Patienten, im Median 9 Tage nach Start der Induktion
- 37% sprechen auf HLA-kompatible Produkte an

Venöse Thrombose

- Hohes D-Dimer bei Erstdiagnose ist ein Risikofaktor für Thrombose
- Ca. 60% sind ZVK-assoziierte Thrombosen
- Thrombose ist kein negativ prognostischer Faktor für das Überleben
- Behandlung der akuten VTE (passagerer Cava-Filter, LMWH)

Elisabethinen