

Die gelben Hefte

GerinnungsForum

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

welchen Einfluss hat eine leukämische Erkrankung auf die Gerinnung? Im aktuellen Fall führt eine akute myeloische Leukämie nach Diagnose zu einer Reihe von Komplikationen – zwei davon bedingt durch Gerinnungsstörungen. An diesem Beispiel wird der Zusammenhang zwischen malignen Erkrankungen generell und Gerinnungsstörungen deutlich. Einerseits kann es zur Gerinnungsaktivierung kommen, andererseits aber auch zur Fibrinolyse.

Bei der akuten myeloischen Leukämie manifestiert sich die Gerinnungsstörung klinisch vorwiegend als Blutung – wobei auch hier thromboembolische Ereignisse möglich sind ... was denn nun? Das ist eine Frage des „Nettoeffekts“ im Einzelfall, der im Verlauf individuell rechtzeitig erfasst und adäquat therapiert werden muss. Bei der akuten myeloischen Leukämie führt vor allem die rasche Therapie der Grunderkrankung zum Erfolg. Dennoch kann eine gezielte Therapie der vorliegenden Gerinnungsstörung erforderlich sein.

Lesen Sie über die Ursachen, die Diagnostik und das Management von Gerinnungsstörungen bei dieser malignen Erkrankung.

Dr. med. Peter Kohler
Facharzt für Anästhesiologie



Inhalt

Der aktuelle Fall

Akute Leukämie und Gerinnungsstörung 1–3

Zum aktuellen Fall

Gerinnungsstörungen bei malignen Erkrankungen 3–6

Expertenforum

Gerinnungsstörungen bei akuter myeloischer Leukämie und ihr Management 6–8

Der aktuelle Fall

Akute Leukämie und Gerinnungsstörung

Ein 34-jähriger Ingenieur ohne wesentliche Erkrankungen in der Vorgeschichte stellte sich wegen vermehrter Müdigkeit, Fieber und Halschmerzen sowie Zahnfleischbluten beim Zähneputzen dem Hausarzt vor. Dieser bemerkte petechiale Blutungen an den Unterschenkeln, Einblutungen in die Mundschleimhaut und ein deutliches Hämatom nach der Blutabnahme.

Verdacht auf akute Leukämie

Das Blutbild zeigte folgende Ergebnisse:

- › Leukozyten 20.900 / μ l
- › Thrombozyten 6.000 / μ l
- › Hämoglobin 12,4 g/dl

Der Hausarzt äußerte den dringenden Verdacht auf eine akute Leukämie und wies den Patienten als Notfall stationär ein.

Aufnahmebefund

Bei der stationären Aufnahme am 16.12.05 fand sich ein Patient in reduziertem Allgemeinzustand. Kardiovaskulär und pulmonal fanden sich keine Auffälligkeiten. Das Abdomen war weich und ohne Abwehrspannung. Es bestanden Schmerzen im Bereich des linken

Unterschenkels, Hämatome nach Blutentnahmen an beiden Unterarmen sowie Petechien an den Unterschenkeln.

Die Befunde des Blutbilds bestätigten sich. Das Differenzialblutbild wies einen Blastenanteil von 92 % auf. Die Laktatdehydrogenase (LDH) als Aussage über die grundsätzliche Umsatzaktivität eines Tumors lag bei 335 U/l.

Promyelozytenleukämie mit Gerinnungsstörung bestätigt

Eine **Knochenmarkpunktion** wurde durchgeführt (Abb. 1). In der Aspiration fand sich ein hyperzelluläres Mark mit einer Verminderung der Erythropoese und Megakaryopoese sowie einer einförmigen Population von atypischen Promyelozyten (etwa 80 % der

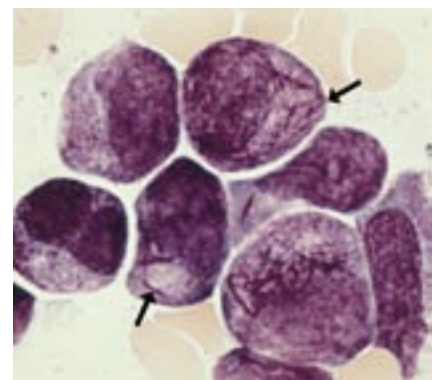


Abb. 1: Blasten im Knochenmark bei AML M3. Pfeil: Auerstäbchen.

kernhaltigen Zellen ausmachend). Unter ihnen fanden sich auch Zellen mit Bündeln von Auerstäbchen, so genannten Faggott-Zellen. Die Zellen reagierten in der Zytochemie kräftig für den Nachweis der Myeloperoxidase.

› Somit ergab sich morphologisch die Diagnose einer **akuten myeloischen Leukämie** vom Subtyp M3.

Bestätigt wurde diese Diagnose durch die weiteren Laborergebnisse. Die **FACS**-Untersuchung (**F**luorescence **A**ctivated **C**ell **S**orter) ergab einen Phänotyp der Blasten mit den myeloischen Markern CD117, CD33, CD13, CD15, CD65s, mit CD71 **und nicht** mit HLA-DR, CD34, CD61 oder lymphatischen Markern.

Die **FISH**-Untersuchung (**F**luoreszenz **I**n **S**itu **H**ybridisierung) dient der Darstellung typischer Chromosomenveränderungen bei bösartigen Erkrankungen. Sie ergab eine Kolokalisation von PML-RARA (chimeres Protein, PML = promyelotic leukemia, RARA = retinotic acid receptor a) in 75 % der Zellen.

Die **zytogenetische** Untersuchung zeigte den typischen Karyotyp 46 XY, t(15;17)(q22;q21). Auch die **Knochenstanze** war histologisch gut vereinbar mit einer **akuten myeloischen Leukämie**.

Die Gerinnungsdiagnostik bei Aufnahme am 16.12.05 zeigte folgende Befunde:

- › Quick 65 %
- › PTT 37 sek
- › Fibrinogen 240 mg/dl
- › AT III 108 %
- › D-Dimer > 40 µg/dl
- › Thrombozyten 6.000/µl

Die Therapie

Es wurde umgehend die Behandlung mit **ATRA (All-Trans-Retinol-säure)** eingeleitet, ab dem zweiten Tag gefolgt von einer intensiven Chemotherapie nach dem TAD (Thioguanin, Cytosin-Arabinosid, Daunorubicin)-Schema.

Die Entwicklung der Gerinnungswerte ist tabellarisch dargestellt (siehe unten). Die **Einblutungszeichen** in die Schleimhäute und das Zahnfleischbluten **ließen deutlich nach**. Wegen bleibenden niedrigen Thrombozytenzahlen unter Chemotherapie waren weiterhin intermittierend Petechien vorhanden. Etwa jeden zweiten Tag musste ein **Thrombozytenapheresekonzentrat** substituiert werden. Daher sind die Werte nicht in der Tabelle aufgeführt.

Komplikation: Appendizitis, ATRA-Syndrom

Am 30.12.05 kam es zu rechtsseitigen abdominalen Beschwerden, welche sich als eine **akute eitrige Appendizitis** herausstellten. Es erfolgte eine notfallmäßige laparoskopische Appendektomie in Panzytopenie mit einem zweitägigen postoperativen Wachstationsaufenthalt. Die Histologie ergab einen Appendix mit akuter ulzeröser und nekrotisierender eitriger Appendizitis, mit fibrinös eitriger Periapendizitis sowie mit Submukosa-Fibrose und narbiger Obliteration des Lumens im Spitzenbereich. Unter einer Antibiose mit Piperacillin und



Abb. 2: Röntgen-Thorax im Liegen: ausge dehnte Pleuraergüsse (besonders links), linksseitiges pneumonisches Infiltrat.

Tazobactam sowie Metronidazol stabilisierte sich der Patient. Nach initialer Besserung kam es dann im weiteren Verlauf erneut zu einer klinischen Verschlechterung. Insbesondere zeigte sich eine respiratorische Insuffizienz mit einer Sauerstoffsättigung von 89 % unter Raumluft.

Es fanden sich ausgeprägte **Pleuraergüsse** beidseits sowie ein **Perikarderguss** bis 18 mm, welcher jedoch nicht hämodynamisch wirksam war. Ebenfalls wurde der Verdacht auf ein Infiltrat links basal geäußert (Abb. 2). Die Befunde wurden als typisches ATRA-Syndrom interpretiert, d. h. als „capillary leak“, das sich vor allem in einer Polyserositis manifestiert.

Einschränkung der Nierenfunktion

Im weiteren Verlauf kam – wohl wegen der antibiotischen Therapie mit Vancomycin sowie antimykotischen Therapie mit Amphotericin B – ein toxischer **Nierenschaden** mit einem Kreatininanstieg bis auf 4 mg/dl hinzu. Eine DIC als Ursache war unwahrscheinlich, da sie zu

	16.12.	17.12.	18.12.	19.12.	20.12.	21.12.	23.12.
Quick (%)	65	58	52	65	65	75	85
PTT (sek)	37	40	43	38	44	36	35
Fibrinogen (mg/dl)	240	215	161	296	337	330	n.d.
AT III (%)	108	103	87	107	91	97	95
D-Dimer (µg/dl)	> 40	> 40	> 40	> 40	> 40	23,4	1,6

diesem Zeitpunkt nicht mehr manifest war. Es folgte ein viertägiger Aufenthalt auf der Wachstation. Durch kontinuierliche **veno-venöse Hämofiltration** erholte sich die Nierenfunktion. Die **Therapie mit ATRA** wurde wegen des Verdachts auf ein **ATRA-Syndrom** als Grund für die Polyserositis **nicht weitergeführt**. In den letzten Kontrolluntersuchungen (CT-Thorax, Echo) waren die Ergüsse noch weiterhin nachweisbar, ohne dass hieraus eine therapeutische Konsequenz gezogen werden musste. Bezüglich der **akuten myeloischen Leukämie** konnte am 9.1.06 in einer Knochenmarkuntersuchung **Blastenfreiheit** gezeigt werden. Jedoch war das FISH-Signal für PML-RARA weiterhin positiv. Wegen weiter bestehender Thrombozytopenie wurde der Patient nicht antikoaguliert.

Komplikation: tiefe Venenthrombose trotz Thrombozytopenie

Am 16.1.06 fiel eine Schwellung beider Beine auf. Die Sonographie zeigte eine frische, wenige Tage alte **Thrombose des kompletten rechten Beinvenensystems**. Auch auf der linken Seite zeigte sich eine Thrombose der V. poplitea und V. femoralis bis in Höhe des Leistenbandes. In einer Kontrolluntersuchung zwei Wochen später war im Kompressions-Ultraschall die V. femoralis superior rechts komplett verschlossen. Zudem fand sich eine Thrombose der linken V. femoralis communis. Ein Lungenperfusionsszintigramm zeigte keinen sicheren Hinweis auf eine Lungenembolie. Auch das Thorax-CT deutete nicht auf eine Lungenembolie. In Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl wurde eine vorsichtige **Antikoagulation mit niedermo-**

lekularem Heparin begonnen (prophylaktische Dosis, Pause bei Thrombozyten < 20.000/μl).

Doch damit nicht genug

Trotz dieser Komplikationen wurde es als notwendig erachtet, die Behandlung der Leukämie fortzusetzen, um eine komplette Remission zu erreichen. Daher wurde die Chemotherapie am 23.1.06 mit dem zweiten Induktionskurs HAM (Hochdosis Cytosin-Arabinosid, Mitoxantrone) fortgesetzt. Einen Tag nach Beendigung der Chemotherapie entwickelte der Patient wiederum eine **therapie-assoziierte Komplikation**: Es zeigte sich eine **cerebelläre Symptomatik** mit Gangataxie und einer Broca-Aphasie. Die Bildgebung zeigte keine cerebralen Veränderungen. Der Befund war vereinbar mit einer Hochdosis Cytosin-Arabinosid-bedingten Toxizität. Die Symptomatik war im weiteren Verlauf deutlich rückläufig.

Aber dann: erfolgreiche Behandlung der Leukämie

Trotz der vielen, im Laufe des zweimonatigen Aufenthalts ein-

getretenen Komplikationen war der Verlauf schlussendlich **sehr erfreulich**. Zum Zeitpunkt seiner Entlassung am 17.2.06 hatte sich der Allgemeinzustand des Patienten erheblich gebessert. Die neurologische Symptomatik war deutlich rückläufig, so dass der Patient wieder selbstständig umhergehen konnte und auch sprachlich nicht mehr wesentlich beeinträchtigt war. Die Niereninsuffizienz hatte sich weitgehend zurückgebildet. Eine ambulant durchgeführte Kontrollknochenmarkpunktion am 2.3.06 ergab keinen Hinweis auf residuelle Blasten, die FISH-Untersuchung für PML-RARA blieb jedoch in einigen Zellen noch positiv für die Translokation 15;17. Auch in der PCR wurden deutlich rückläufige Befunde erhoben. Die Konsolidierungstherapie der akuten myeloischen Leukämie wurde daher Mitte März 2006 begonnen.

Die detaillierten Erklärungen zu den Gerinnungsstörungen lesen Sie unter „Zum aktuellen Fall“.

Prof. Dr. med. H. Ostermann, München

Zum aktuellen Fall

Gerinnungsstörungen bei malignen Erkrankungen

Es ist seit über 100 Jahren bekannt: Patienten mit bösartigen Erkrankungen weisen oft Gerinnungsstörungen auf. Die Ursachen hierfür können unterschiedlich sein. Der vorgestellte Fall zeigt exemplarisch einige der Mechanismen, die bei Tumorkranken vorkommen und

sowohl zu Blutungen als auch zu thromboembolischen Erkrankungen führen können.

Nur Thrombozytopenie?

Bei der initialen Vorstellung des Patienten beim Hausarzt zeigten

sich einerseits die Zeichen der durch die Leukämie ausgelösten Panzytopenie:

- › Müdigkeit durch Anämie,
- › Infektion durch Granulozytopenie und
- › Blutungsneigung durch die Thrombozytopenie.

Allerdings fällt hier schon klinisch eine sehr ausgeprägte **Blutungsneigung** auf (Hämatome nach Blutentnahme, Schleimhauteinblutungen, Petechien). Zwar hat der Patient lediglich 6.000 Thrombozyten / μ l. Wir wissen jedoch von Patienten mit einer Immunthrombozytopenie, dass diese oft auch bei solchen niedrigen Thrombozytenzahlen **keine Blutungszeichen** aufweisen. Es ist daher wahrscheinlich, dass bei unserem Patienten noch **andere** Mechanismen eine Rolle spielen.

Plasmatische Gerinnungsstörung

Bei genauerer Analyse der Laborconstellation fällt auf, dass neben der Thrombozytopenie auch eine **plasmatische Gerinnungsstörung** vorliegt. Diese ist gekennzeichnet durch

- › eine geringgradige Verminderung des Quick,
- › eine ebenso geringgradige Verlängerung der PTT und
- › normale Spiegel an Inhibitoren der Gerinnung, hier Antithrombin.

Nicht auf den ersten Blick fällt auf:

- › Der Fibrinogenspiegel liegt zwar im Normbereich. Er muss allerdings für die Situation, in der sich der Patient befindet, als zu niedrig angesehen werden.

Es liegt daher nahe, dass Gerinnungsfaktoren verbraucht werden. Dies zeigt sich auch in der stark ausgeprägten Erhöhung der D-Dimer-Spiegel. Insgesamt gehen wir daher von einem **disseminierten intravasalen Verbrauch von Gerinnungsfaktoren** durch eine inadäquate **Gerinnungsaktivierung** aus. Diese ist allerdings oft begleitet von einer verstärkten **Fibrinolyse**, die zu dem hohen Anfall an D-Dimer und wahrscheinlich auch zu einer **Fibrinogenolyse** führt.

Die Ursachen

Wir gehen heute davon aus: Bei Patienten mit einer akuten Promyelozytenleukämie liegt eine komplexe Gerinnungsstörung vor, die durch eine **gleichzeitige Aktivierung des Gerinnungssystems und des Fibrinolysesystems** charakterisiert ist – oft begleitet von einer unspezifischen Proteolyse und bedingt durch die Freisetzung von **Elastase** (Abb. 3.)

Wir wissen heute: Die Blasten, welche die abnorme Zellpopulation der **akuten Promyelozytenleukämie (APL)** darstellen, sind direkt an der Entstehung der Koagulopathie beteiligt.

Gerinnungsaktivierung ...

Leukämiezellen **exprimieren** mindestens **zwei Tumor-assoziierte Prokoagulanzen** (Abb. 4):

- › den Gewebefaktor (Tissue-Factor, TF) und
- › das Cancer Procoagulant (CP).

Verschiedenartige Leukämiesubtypen exprimieren CP. Die akute Promyelozytenleukämie weist jedoch diejenigen Blasten auf, welche **die höchste Menge an CP** exprimieren. Durch die Expression der beiden prokoagulatorischen Faktoren an der Oberfläche der Leukämiezellen kommt es in der unmittelbaren Umgebung der Zellen zur **Gerinnungsaktivierung**. Da sich die Zellen in der Regel nicht nur im Knochenmark, sondern auch im peripheren Blut finden, ist die Folge eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC).

... aber auch Fibrinolyse

Neben diesen prokoagulatorischen Faktoren beinhalten die leukämischen Promyelozyten allerdings auch Aktivatoren der **Fibrinolyse**. So konnte sowohl der Gewebe-Plasminogen-Aktivator (t-PA) als auch der Urokinase-Plasminogen-Aktivator (u-PA) in leukämischen Zellen der Promyelozytenleukämie nachgewiesen werden. Eine darüber vermittelte profibrinolytische Aktivität kann zur erhöhten Blutungsneigung von Patienten mit Promyelozytenleukämie durchaus beitragen.

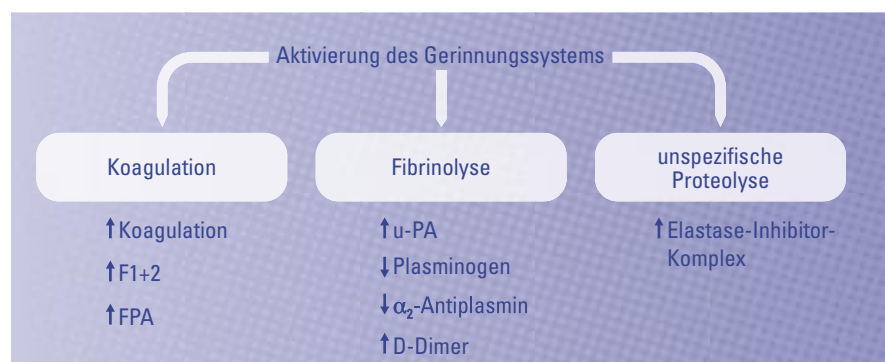


Abb. 3: Koagulopathie der akuten Promyelozytenleukämie (mod. nach [3])

der **All-Trans-Retinolsäure (ATRA)** verhindert werden. ATRA führt in den leukämischen Blasten zu einer terminalen Differenzierung der Leukämiezellen. Diese terminale Differenzierung der Zellen geht einher mit einem **Verlust der Gerinnungs- und Fibrinolyseaktivierung**.

Typischerweise kommt es nach Beginn der Therapie mit ATRA innerhalb von 4 bis 8 Tagen zu einer **Normalisierung der Gerinnungswerte**. Dies konnte auch bei unserem Patienten beobachtet werden. Die ATRA-Therapie wurde direkt nach der Diagnosesicherung begonnen. Fünf Tage nach Beginn der ATRA-Therapie kam es zu einem deutlichen Abfall der D-Dimer-Spiegel, begleitet von einem Anstieg des Quicks und des Fibrinogens. Diese Normalisierung der Gerinnung begünstigt andererseits das Auftreten von Thrombosen bei

überwiegend blutungsgefährdeten bettlägerigen Patienten – wie in unserem Fallbeispiel.

Offensichtlich haben wegen der Normalisierung der Gerinnung auch in unserem Fall die Blasten die Fähigkeit verloren, prokoagulatorische und profibrinolytische Substanzen zu exprimieren.

Durch diese positiven Effekte der ATRA-Therapie auf die Gerinnungssituation konnte eine deutliche Senkung der Frühsterblichkeit durch Blutungen erreicht werden. Dadurch weist die **akute Promyelozytenleukämie mittlerweile die beste Prognose** unter den akuten myeloischen Leukämien auf.

Fazit

Es gilt also, durch adäquate Therapie der Grunderkrankung die **Gerinnungsstörungen kausal**

zu behandeln. Dennoch kann es in akuten Blutungssituationen notwendig sein, zusätzlich eine gezielte Therapie nach Abklärung der Art der Gerinnungsstörung durchführen zu müssen. Außerdem ist gerade bei Normalisierung der Gerinnung und beim Auftreten von Komplikationen die Steigerung des Thromboserisikos zu beachten.

Prof. Dr. med. H. Ostermann, München

Weiterführende Literatur

1. Gale AJ, Gordon SG: Update on Tumor Cell Procoagulant Factors. *Acta Haematol*, 106: 25-32 (2001)
2. Barbui T, Finazzi G, Falanga A. The impact of all-trans-retinoic acid on the coagulopathy of acute promyelocytic leukemia. *Blood*, 91: 3093-102 (1998)
3. Falanga A, Barbui T. Coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia. *Acta Haematol*, 106: 43-51 (2001)
4. Falanga A, Rickles FR. Pathogenesis and management of the bleeding diathesis in acute promyelocytic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*, 16: 463-82 (2003)
5. Lengfelder E, Saussele S, Weisser A, Buchner T, Hehlmann R. Treatment concepts of acute promyelocytic leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol*, 56: 261-74 (2005)
6. Tallman MS, Brenner B, Serna Jde L, Dombret H, Falanga A, Kwaan HC, Liebman H, Raffoux E, Rickles FR: Meeting report. Acute promyelocytic leukemia-associated coagulopathy, 21 January 2004, London, United Kingdom. *Leuk Res*, 29: 347-51 (2005)

Expertenforum

Gerinnungsstörungen bei akuter myeloischer Leukämie und ihr Management

Bei Patienten mit soliden Tumoren steht zumeist die Thrombophilie im Vordergrund. Hingegen ist bei hämatopoetischen malignen Systemerkrankungen – also auch bei der Leukämie – das Hauptproblem die Blutung. Diese gilt es zu vermeiden oder adäquat zu therapieren. Trotzdem kann es aber auch bei Leukämien – wie das Fallbeispiel zeigt – zu Thrombosen kommen.

Einleitung

Gerinnungsstörungen bei malignen Erkrankungen sind immer eine **individuelle Verschiebung des Gleichgewichts** zwischen Koagulation und Fibrinolyse, die es auch **individuell** zu diagnostizieren und **gezielt** zu behandeln gilt.

Bevor das Management der im Mittelpunkt stehenden **Blutungs-**

komplifikationen beschrieben wird: **Thromboembolische Ereignisse** dürfen auch bei der myeloischen Leukämie nicht vergessen werden. Ursachen dafür können z. B. sein:

- › Beeinträchtigung der Blutströmung durch Ausfall der Muskelpumpe, wenn eine krankheitsbedingte Immobilisation vorliegt sowie
- › Hyperviskosität durch hohe Zellzahlen bei Leukämie (Proliferation unreifer Blasten im Knochenmark und deren Ausschwemmung in das periphere Blut).

Daraus resultierende Mikrozirkulationsstörungen und venöse Abflussstörungen bedingen eine Stase. Somit könnte eine verzögerte

Elimination aktivierter Gerinnungsfaktoren erklärt sein¹.

Klinische Manifestation der Gerinnungsstörung: Die Blutung

Eine spontane Blutung ist oft das erste Symptom einer akuten Leukämie (siehe „Der aktuelle Fall“). Nicht selten erleiden diese Patienten lebensbedrohliche hämorrhagische Komplikationen². Sie werden bei malignen Erkrankungen am häufigsten

- › durch **Thrombozytopenien bei Knochenmarkinfiltration**,
- › seltener durch **Immunthrombozytopenien** (z. B. bei Lymphomen) hervorgerufen.

Als **weitere Ursachen** werden diskutiert:

- › eine initiale plasmatische Gerinnungsaktivierung mit anschließendem Faktorenverbrauch (DIC) und/oder
- › eine gesteigerte fibrinolytische Aktivität^{3,4,5}.

In einer aktuellen Studie (FREVEL 2005) wurden Leukämiepatienten über drei Jahre gerinnungsdiagnostisch untersucht und mit einer Kontrollgruppe verglichen². Folgende Gerinnungsparameter wurden vom Zeitpunkt der Diagnose und im Verlauf unter Therapie erhoben:

- › Quick-Wert,
- › aPTT,
- › Fibrinogen und
- › Antithrombin.

Bei diesen Globaltests zeigten sich keine signifikanten Veränderungen gegenüber der Kontrollgruppe. Tendenziell lagen aber die **Mediane** der Quickwerte und der Antithrombin-

konzentrationen **niedriger** als die Mediane der Kontrollgruppe². Das heißt, eine unterschwellige Gerinnungsaktivierung ist zu erkennen.

NAKASAKI et al. fanden bei Patienten mit Erstdiagnose einer akuten myeloischen Leukämie signifikant **erniedrigte Quick-Werte, verlängerte aPTT-Zeiten** und leicht erniedrigte Antithrombinkonzentrationen. Ebenso fand diese Arbeitsgruppe **erniedrigte Fibrinogenwerte**⁶. Diese Hypofibrinogenämie interpretieren die Autoren als mögliche Hyperfibrinolyse in frühen Stadien der Erkrankung⁶.

D-Dimere

D-Dimere sind Marker des fibrinolytischen Systems. Sie entstehen beim Abbau quervernetzten Fibrins durch Plasmin. Einige Untersuchungen zeigten bei den Leukämiepatienten vor Therapiebeginn **erhöhte D-Dimer-Werte** als Zeichen einer **sekundären Aktivierung der Fibrinolyse**^{7,8}. Bei der Studie von CHOJNOWSKI und FREVEL waren die D-Dimere bei kompletter Remission wieder im Normalbereich^{2,8}.

FREVEL kommt zu der Schlussfolgerung:

- › „Erhöhte D-Dimer-Konzentrationen im Initialstadium der Erkrankung lassen auf eine gesteigerte fibrinolytische Aktivität im Gegensatz zu einer mäßig gesteigerten plasmatischen Gerinnungsaktivierung – bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie – schließen“².

Blutung als „Nettoeffekt“

In dieser Schlussfolgerung geht es also um ein Verhältnis zwischen fi-

brinolytischer Aktivität einerseits und **plasmatischer Gerinnungsaktivierung** andererseits. Zwar kann die Gerinnungsaktivierung auch zu thromboembolischen Komplikationen führen (wie im Fallbeispiel). Oft ist es jedoch der **Verbrauch der Gerinnungsfaktoren**, der zu einem Absinken des hämostaseologischen Potenzials und damit zu einer **Blutung** führt. Die **Hyperfibrinolyse** unterstützt dann meist diese Blutungsneigung.

Somit ist die Komplikation „Blutung“ bei Leukämie als überwiegender Nettoeffekt eines multifaktoriellen, teilweise gegensinnig wirkenden Geschehens zu interpretieren.

Diese Schlussfolgerung steht also nicht im Widerspruch zu dem Fallbeispiel, bei dem es einerseits zu relevanten Blutungen, andererseits auch zu ausgedehnten Thrombosen gekommen ist.

Konsequenz für die Therapie

Das Entscheidende ist die **Therapie der Grunderkrankung (akute myeloische Leukämie)** in Form einer zytotoxischen Chemotherapie (siehe „Der aktuelle Fall“). Kriterien einer kompletten Remission sind:

- › weniger als 5 % Blasten im Knochenmark und Blastenfreiheit im peripheren Blut
- › Leukozyten > 3.000/ μ l
- › Thrombozyten > 100.000/ μ l
- › Hb über 10 g/dl,
- › keine extramedulläre Manifestation⁹.

Bei Therapierefraktärität oder Rezidiven besteht die Option einer allogenen (oder autologen) Stammzelltransplantation.

Die **Kausaltherapie** bedeutet meist auch die erfolgreiche **Therapie der Gerinnungsstörung**.

Aber ...

Dennoch kann es notwendig werden, die Gerinnungsstörung direkt zu behandeln. Dies betrifft **nicht nur die Blutung bei Leukämien**, sondern auch **Gerinnungsstörungen anderer Art bei malignen Erkrankungen**.

Bei Blutungen ist die Indikation zur Therapie der oben genannten **Thrombozytopenie** durch Thrombozytentransfusion meist ab einer Thrombozytenzahl unter 20.000/µl gegeben – bei schweren Blutungen ab 50.000/µl. Doch muss nach **klinischer Manifestation** entschieden werden: Diese Grenzwerte können im individuellen Fall nach oben wie unten verschoben sein.

Liegt eine **DIC** vor, müssen

- › eine intravasale Mikrothrombo-
sierung verhindert,
- › verbrauchte Plasmaproteine er-
setzt und
- › eine eventuelle Hyperfibrinolyse
gehemmt werden.

Die Tabelle 1 zeigt eine stadienabhängige Therapieempfehlung bei DIC. (Zur Diagnostik und Therapie der DIC siehe auch „Gerinnungsforum“, Kasuistik 2 und 3 unter www.gerinnungsforum.net).

Nach der oben genannten fibrinolytischen Komponente erscheint es logisch, in bestimmten Fällen von Blutungen bei akuter myeloischer Leukämie gezielt **Fibrinogen** zu verabreichen. Zum Benefit dieser Therapie ist die Datenlage jedoch unzureichend. Für den klinischen

Stadium der DIC	Therapieempfehlung
Initial- oder Aktivierungsphase	Heparin (prophylaktisch) 20.000 IE/24 Std.
Frühe Verbrauchsphase	AT-Konzentrat 1.500 IE als Einzeldosis, Wiederholung nach 8 bis 12 Std. (Spiegel > 80 %), FFP und/oder andere Faktorenkonzentrate bei deutlicher Gerinnungsstörung, Heparin umstritten, evtl. maximal 12.000 IE/24 Std.
Späte Verbrauchsphase und reaktive Fibrinolyse	Kein Heparin! Bei schwerer hämorrhagischer Diathese: FFP und/oder andere Faktorenkonzentrate, AT, Fibrinogen, Thrombozyten

Tabelle 1: Stadienabhängige Therapieempfehlung bei DIC, AT = Antithrombin (mod. nach [1])

Alltag kann man allerdings sagen: Bei einem Fibrinogenspiegel **unter 100 mg/dl** ist eine Substitution sinnvoll.

Liegt neben dem Blutungsrisiko zusätzlich ein Thromboserisiko oder eine akute Thrombose vor, dann ist die gerinnungsspezifische Therapie sorgfältig abzuwägen. So kann die Therapie einer tiefen Venenthrombose mit niedermolekularem **Heparin** in den üblichen Dosierungen **bei bestehender Panzytopenie** eine **massive Blutung auslösen**. Die **Dosis** des Heparins sollte deswegen – wie im Fallbeispiel – **niedriger sein als bei Thrombosen ohne begleitendes Blutungsrisiko**. Gegebenenfalls ist ein unfraktioniertes Heparin wegen der besseren Steuer- und Antagonisierbarkeit vorzuziehen.

Das Problem der Antikoagulation bei Risikopatienten werden wir im nächsten „Gerinnungsforum“ vertiefen.

Dr. med. Peter Kohler, Koblenz /
Prof. Dr. med. D. M. Albrecht, Dresden

Literatur:

1. Hiller E, Riess H: *Hämorrhagische Diathese und Thrombose – Grundlagen, Klinik, Therapie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart (2002)
2. Frevel A: *Gerinnungsveränderungen bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie*. URN: urn:nbn:de:hebis:26-opus-25170, URL: <http://geb.uni-giessen.de/geb/volltexte/2005/2517> (2005)

3. Tallman MS, Kwaan HC: *Reassessing the hemostatic disorder associated with acute promyelocytic leukemia*. *Blood*, 79: 543-53 (1992)
4. Grignani F, Fagioli M, Alcalay M et al.: *Acute promyelocytic Leukemia: From genetics to treatment*. *Blood*, 83: 10.25 (1994)
5. Hair GA, Padula S, Zeff R et al.: *Tissue Factor Expression in Human Leukemic Cells*. *Leukemia Res*, 20 (1): 1-11 (1996)
6. Nakasaki T, Wada H, Mori Y et al.: *Decreased Tissue factor and tissue-plasminogen activator antigen in relapsed acute promyelocytic leukemia*. *American Journal of Hematology*, 64 (3): 145-50 (2000)
7. Valesco F, Torres A, Rojas R et al.: *Increase in the D-Dimer levels during treatment in patients with acute myelogenous leukemia*. *Haemostasis*, 22 (3): 117-23 (1992)
8. ChojnomsKI K, Wawrzyniak E, Trelinski J et al.: *Assessment of coagulation disorders in patients with acute leukemia before and after cytostatic treatment*. *Leuk Lymphoma*, 36 (1-2): 77-84 (1999)
9. Classen M, Diehl V, Kochsiek K: *Innere Medizin, Urban & Schwarzenberg Verlag, München-Wien-Baltimore* (1998)

Impressum

Schriftleitung:

Prof. Dr. med. D. Michael Albrecht (alb)
Prof. Dr. med. Helmut Ostermann (ost)

Herausgeber und verantwortlicher Redakteur:

Dr. med. Peter Kohler (pk)

Verlag:

MEDI DIDAC GmbH, Friedrich-Wilhelm-Str. 160, 56077 Koblenz
Tel. (0261) 9730700, Fax (0261) 9730702, Mail ask@medi-didac.de

Redaktion: Rotraut Flörkemeier
Dr. med. S. Rödel
Dr. med. M. Rode
Dr. phil. nat. K. Bonik
Dr. rer. nat. L. Rodewald

Ein Projekt der ZLB Behring GmbH

CME: www.gerinnungsforum.net

Gestaltung: Q, Wiesbaden
Druck: Görres Druckerei, Koblenz

ISSN 1619-747X

Herausgeber, Autoren und Verlag können keine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben zu Medikation und den Dosierungen übernehmen. Der Leser muss sich in eigener Verantwortung, z. B. an Hand von Beipackzetteln und Herstellerunterlagen, kritisch informieren.