

Asparaginase en hemostaseproblematiek

Asparaginase and problems in hemostasis

I.M. Appel

Samenvatting

Asparaginase is van onmisbare waarde gebleken in de behandeling van acute lymfatische leukemie. Asparaginase veroorzaakt een depletie van asparagine waardoor de eiwitsynthese wordt belemmerd. Dit heeft ook gevolgen voor de hemostase. De combinatie corticosteroiden en asparaginase is trombogeen door een toegenomen trombinegeneratie bij een verminderde potentie tot fibrinolyse. Het risico op veneuze trombose varieert tussen 5 en 12% en is afhankelijk van het antileukemische behandelprotocol, de leeftijd van de patiënt, het hebben van een centrale lijn en wordt mogelijk ook beïnvloed door een aangeboren risico op trombose. Het effect van suppletie van stollingseiwitten, zoals antitrombine, is niet overtuigend. Profylactische behandeling met een 'low molecular weight heparine' zou voor patiënten met een hoog risico op trombo-embolische complicaties zinvol kunnen zijn.

(Ned Tijdschr Hematol 2011;8:170-7)

Summary

Asparaginase is a cornerstone of treatment protocols for acute lymphoblastic leukemia. Asparaginase causes a depletion of asparagine, thereby inhibiting protein synthesis. This will generate a disturbance in the coagulation profile. The combined treatment with corticosteroids and asparaginase leads to an increase of thrombin generation together with a decrease in fibrinolytic potential, thus increasing the risk on thrombotic events. This risk amounts between 5 and 12% depending on the protocol used, the age of the patient, the use of central venous lines and possibly also on congenital thrombophilia. There is no clear evidence for the prophylactic use of infusions with antithrombin or other coagulation substrates. Prophylaxis with low molecular weight heparine might be recommended in patients with a high risk profile for trombo-embolic complications.

Inleiding

De kans op genezing van acute lymfatische leukemie (ALL) is de laatste decennia aanzienlijk toegenomen. Meer dan 80% van de aangedane kinderen geneest.¹ Naast prednison en vincristine vormt asparaginase een onmisbaar onderdeel van de behandeling van ALL.^{1,2} Intensificatie van de inductie- en consolidatiefases van de ALL-therapieschema's met asparaginase hebben aan een betere genezing bijgedragen. Bij volwassenen is de kans op ziektevrije overleving de laatste decennia veel minder toegenomen en blijft steken op ongeveer 40%.² Sinds kort worden zogenoemde pediatrie protocolen met intensieve asparaginase-therapie met succes toegepast bij volwassenen.³

De werking van asparaginase berust op de enzymatische omzetting van asparagine naar aspartaat en ammoniak. Hierdoor treedt een volledige depletie van asparagine op. Een snelle en totale depletie in het plasma-asparaginegehalte veroorzaakt al snel een tekort aan asparagine in de leukemische blasten. Dit zal uiteindelijk via een verminderde eiwitsynthese leiden tot apoptose van de blasten: het beoogde effect!

Het tekort aan asparagine blijkt ook de oorzaak van de bijwerkingen van asparaginase. Een verminderde eiwitsynthese en een verhoogde klaring van stollings-eiwitten liggen ten grondslag aan de veranderingen die in de hemostase optreden.

Auteur: mw. dr. I.M. Appel, kinderarts-hematoloog/oncoloog, afdeling Kindergeneeskunde, subafdeling Oncologie/hematologie, Sophia Kinderziekenhuis-Erasmus MC, Dr. Molewaterplein 60, 3015 GJ Rotterdam, tel.: 010 703 66 91, e-mailadres: i.m.appel@erasmusmc.nl
Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: ALL, asparaginase, corticosteroiden, fibrinolyse, hemostase, LMWH, trombose

Key words: ALL, asparaginase, corticosteroids, fibrinolysis, hemostasis, LMWH, thrombosis

De mate en duur van asparagine-depletie zijn bepalend voor de veranderingen in de aanmaak van stollingsfactoren. Maar het is juist de continue en langdurige depletie van asparagine gedurende de eerste 30-35 weken van de behandeling die een belangrijke bijdrage heeft geleverd aan de uiteindelijke genezing van patiënten met ALL.

Incidentie van trombo-embolische en bloedingscomplicaties door asparaginase

De jaarlijkse incidentie van trombose bij kinderen is 1:100.000. Caruso et al. berekenden het risico op symptomatische trombo-embolische complicaties tijdens ALL-behandeling in een meta-analyse van 17 prospectieve studies (periode 1986-2003) van totaal 1.752 kinderen op 5,2% (91/1.752 trombo-embolische complicaties).⁴ Zij identificeerden 4 risicofactoren: 1. behandeling met *E. coli* asparaginase, 2. gelijktijdig gebruik van corticosteroiden, 3. aanwezigheid van een centraalveneuze lijn, 4. aangeboren trombofilie. Caruso et al. geven zelf de beperkingen van hun analyse aan: behandelprotocollen voor ALL zijn de laatste decennia veel intensiever geworden. Kennis van farmacokinetiek en farmacodynamiek heeft geleid tot een andere kijk op vooral behandeling met asparaginase. Ook arteriële tromboses zijn beschreven, maar spelen een ondergeschikte rol. Het risico op bloedingen ligt veel lager (2%), hoewel hersenbloedingen wel eens worden gezien.

Bij volwassenen wordt het risico op trombo-embolische complicaties in relatie tot de antileukemische therapie hoger ingeschat. De Stefano et al. beschrijven in een prospectieve cohortstudie een cumulatieve incidentie van symptomatische tromboses bij ALL-patiënten van ruim 10%; van 65 ALL-patiënten ontwikkelden 6 een veneuze trombose: vijfmaal gelokaliseerd in een extremiteit en 1 patiënt met een sinustrombose.⁵ Behandeling met asparaginase vergrootte het risico significant (hazardratio 4,9). Meer systematische studies ontbreken echter. In een meta-analyse over volwassenen met ALL en trombose komen Caruso et al. tot dezelfde conclusies als bij de eerdere meta-analyse over kinderen, zij het bij volwassenen niet gebaseerd op significante gegevens: een verhoogd risico op trombose lijkt gerelateerd aan lagere doseringen asparaginase gedurende langere

tijd en gelijktijdig gebruik van corticosteroiden.⁶ De relatie tussen het optreden van trombose en de behandeling met asparaginase gecombineerd met prednison is dus een belangrijk gegeven, omdat trombo-embolische complicaties bij volwassenen vaak moeilijker zijn te behandelen dan bij kinderen, doordat volwassenen meer comorbiditeit vertonen dan kinderen.

Ernstige bloedingen ten gevolge van asparaginase worden ook bij volwassenen slechts sporadisch beschreven. Overigens, indien het risico op trombose groot genoeg zou worden geacht om profylactisch op antistolling over te gaan, is het wel van belang om beter geïnformeerd te zijn over de kans op bloedingscomplicaties tijdens de inductiebehandeling van patiënten met ALL.

Lokalisatie van trombose bij asparaginasetherapie

Veel trombo-embolische complicaties worden beschreven in het centraal zenuwstelsel (CZS). In een recente prospectieve multicenterstudie werden 339 kinderen geïncludeerd. Van deze kinderen ontwikkelden er 19 (5,6%) een symptomatische trombo-embolische complicatie: 10 kinderen (52,6%) een cerebrale sinoveneuze trombose, 2 (10,5%) een longembolie en 7 (36,8%) een lijntrombus.⁷ De eerder genoemde meta-analyse van Caruso et al. analyseert uiteindelijk 17 (prospectieve) studies. Hierin zaten 1.752 kinderen met ALL, waarvan 91 (5,1%) een trombo-embolische complicatie kregen: 49 (53,8%) in het CZS (waarvan de helft bewezen veneus) versus 39 (42,8%) veneuze trombose niet in het CZS (10 diepe veneuze trombose (DVT), 25 DVT in relatie tot lijn, 1 longembolie, 1 trombus rechteratrium, 2 oppervlakkige tromboses), en 3 (3,3%) lokalisaties die niet nader konden worden gediagnosticeerd. Ook bij volwassenen worden voornamelijk DVT beschreven.

ALL en trombose

Bij diagnose van leukemie wordt een toegenomen trombinegeneratie gezien, naast tekenen van verbruik van stollingsfactoren.⁸ Maligne cellen kunnen de hemostase op verschillende manieren beïnvloeden: door de productie van procoagulante eiwitten en inflammatoire cytokines, maar ook door directe in-

teractie met het endotheel, waardoor bijvoorbeeld extra von-willebrandfactor kan vrijkomen.

Trombo-embolische complicaties treden tijdens ALL-behandeling in 90% van de gevallen op tijdens de inductietherapie en bij 10% tijdens consolidatie, maar bij kinderen nooit al bij diagnose.⁵ De therapie speelt dus zelf een causale rol bij het ontstaan van trombo-embolische complicaties. Er wordt in alle behandelprotocollen gebruik gemaakt van een combinatie van corticosteroiden, vincristine, methotrexaat, 6-mercaptopurine, eventueel daunorubicine en asparaginase. Vooral corticosteroiden en asparaginase blijken de stolling te beïnvloeden.

Corticosteroiden en het effect op hemostase

Prednison, prednisolon en dexamethason zijn trombo-geen. Prednison leidt tot een stijging van factor VIII, von-willebrandfactor, protrombine, antitrombine, proteïne C en tot een daling van het fibrinogeen gehalte, die niet berust op een verbruikscoagulopathie. Dit leidt tot een hypercoagulabele en hypofibrinolytische situatie.^{9,10} In dierproeven is aangetoond dat dit effect ook dosisafhankelijk is: een hogere dosering dexamethason remt de fibrinolyse meer dan een lagere dosering door een grotere toename van PAI-1.¹¹

Sommige studies suggereren dat prednison bij kinderen een groter risico op trombose zou geven dan dexamethason: een vergelijk tussen twee Duitse studies suggereert 10,4% trombo-embolie met prednison ('Berlin-Frankfurt-Munich' (BFM) 90/95-protocol) versus 1,8% bij gebruik van dexamethason (BFM 2000-protocol).¹² De groepen patiënten lijken echter niet goed vergelijkbaar aangezien zowel het aantal patiënten in de twee studies als ook de duur van de corticosteroidtherapie verschillend is (21 dagen dexamethason versus 36 dagen prednison).

Asparaginase en het effect op hemostase

Er bestaan verschillende vormen van asparaginase: asparaginase geproduceerd uit de *E. coli*-bacterie (Asparaginase Medac®, Japan) en de gepegyleerde vorm hiervan (Oncaspar®, Verenigde Staten), naast asparaginase gewonnen uit *Erwinia chrysanthemi* (Erwinase®, Verenigd Koninkrijk). Recentelijk is een recombinant asparaginase ontwikkeld met iden-

tieke eigenschappen als Asparaginase Medac.¹³ Elk soort asparaginase heeft een eigen farmacokinetiek, waardoor het effect op de eiwitsynthese kan verschillen en dus op de trombinegeneratie en het proces van fibrinolyse. Het effect van asparaginase op de stolling is afhankelijk van de duur van de asparaginedepletie (dus van de dosering en het soort asparaginase) en van de snelheid waarmee de verschillende stollingsfactoren uit de circulatie verdwijnen. Factor VII (halfwaardetijd ($T_{1/2}$) = 4-6 uur) zal bijvoorbeeld veel sneller verdwijnen dan proteïne S ($T_{1/2}$ = 60 uur).

Bij identieke doseringen toonde *Erwinia* asparaginase met de kortste $T_{1/2}$ (7 uur) het minste effect op de stollingsparameters vergeleken met *E. coli*-asparaginase met een $T_{1/2}$ van 23 uur. In veel van de moderne ALL-behandelprotocollen wordt het doseringsschema aangepast, zodat een totale asparaginedepletie wordt gegarandeerd: een serumspiegel van >100 E/l asparaginase correspondeert met een volledige asparaginedepletie.¹ Dit impliceert dat de verschillende asparaginasepreparaten om hetzelfde antileukemische effect te krijgen, op verschillende manieren worden gedoseerd, waardoor het effect op de stolling vergelijkbaar zal worden. Voor *Erwinia* asparaginase gelden hogere doseringen en frequentere toedieningschema's (bijvoorbeeld 10.000 E/m² om de dag), dan voor *E. coli*-asparaginase (bijvoorbeeld 5.000 E/m² eens per 3 dagen). PEG-asparaginase kent lagere doseringen en zeer lage frequentie van toedieningen (bijvoorbeeld 1.500-2.500 E/m² eens per 2 weken).

Monotherapie asparaginase en effect op hemostase

Monotherapie met asparaginase zal leiden tot verlaging van het gehalte aan procoagulante eiwitten, zoals fibrinogeen, factor V, factor VII, factor VIII, factor IX, factor X, factor XI en antifibrinolytische eiwitten, zoals 'histidine-rich-glycoprotein' (HR-G), 2-macroglobuline en 2-antiplasminen. Toch worden bloedingen in relatie tot monotherapie met asparaginase weinig beschreven, omdat ook de antitrombotische eiwitten zoals antitrombine, proteïne C en S, en een profibrinolytische factor zoals plasminogeen evenredig zijn verlaagd. De incidentie van trombo-embolische complicaties tijdens monotherapie zijn dan ook laag.^{14,15}

Effect van combinatie asparaginase en corticosteroiden op hemostase

De combinatie asparaginase en prednison is trombo-geen. Waar monotherapie met asparaginase het beeld oplevert van dalen van stollingsfactoren over de hele linie, zal de combinatie met prednison leiden tot een gedeeltelijk herstel van de stollingsparameters. In ALL-therapieschema's die starten met onder andere een aantal weken prednison, waarna asparaginase aan de behandeling wordt toegevoegd (zoals in de protocollen van de Stichting Kinderoncologie Nederland en de Duitse BFM-protocollen) neemt tijdens asparaginasebehandeling de fibrinolyse meer af dan de trombinegeneratie, waardoor netto het risico op trombose toeneemt.¹⁰

Wanneer echter de antileukemische behandeling niet uit een aaneengesloten periode corticosteroiden bestaat, maar uit bijvoorbeeld slechts 1 week dexamethason per 3 weken, blijkt wekelijkse toediening van asparaginase amper veranderingen in de hemostase te veroorzaken.¹⁶ In deze setting zou er dus, gelet op de stollingsparameters, geen verhoogd risico op trombose zijn. Niet alleen de combinatie van corticosteroiden en asparaginase, maar ook de wijze van combineren is dus bepalend voor het risico op stoornissen in de hemostase.

Asparaginase en leeftijd

In de jaren tachtig van de vorige eeuw introduceerde Maureen Andrew het begrip 'developmental hemostasis', dat later door onder meer Monagle et al. werd bevestigd.¹⁷ Tot na de puberteit en vooral in het eerste levensjaar verandert de synthese van stollingsfactoren wezenlijk. Inderdaad is dit van invloed op het ontstaan van trombo-embolische complicaties tijdens de behandeling van ALL. Het blijkt dat kinderen van 10-18 jaar vaker een trombo-embolische complicatie ontwikkelen dan jongere kinderen (11% versus 2%).¹⁸ Ook wij konden aantonen dat het effect van asparaginase op de synthese van stollingsfactoren groter is bij het oudere kind. Bovendien duurde het herstel naar normale waarden langer bij de oudere kinderen.¹⁹ Adolescenten vertonen daarnaast een verminderd vermogen tot fibrinolyse als reactie op bijvoorbeeld intimaschade: het 'tissue-plasminogen activator' (t-PA)-gehalte loopt minder op dan bij jonge kinderen en bij volwassenen, en PAI-1 vertoont hogere waarden bij adolescenten dan bij jonge kinderen en

volwassenen. Dit impliceert dat adolescenten zowel door hun verminderd vermogen tot fibrinolyse als ook door hun reactie op chemotherapie een extra verhoogd risico hebben op trombo-embolische complicaties tijdens antileukemische behandeling.

Volwassenen vertonen met het stijgen der jaren een toename in hypercoagulabiliteit, en daarmee een groter risico op trombose, zeker tijdens ALL-therapie. Een recent prospectief onderzoek bij 548 patiënten (0-50 jaar) behandeld met hetzelfde ALL-protocol uit het Dana Farber Cancer Institute, beschrijft 27 van de 501 (5%) kinderen en 16 van de 47 (34%) volwassenen met een veneuze trombose.²⁰

Effect erfelijke trombofilie

Het screenen op aangeboren trombofilie staat tegenwoordig ter discussie.²¹ In de context van ALL bij kinderen tonen Nowak-Göttl et al. aan dat een aangeboren antitrombine-, proteïne-C- of -S-deficiëntie het risico op trombo-embolische complicaties tijdens behandeling met prednison en asparaginase vergroten. Zo ontwikkelde 46,5% een trombose versus 2,2% in de groep zonder aangeboren trombofilie.²² In diezelfde studie werd aangetoond dat dit risico significant verder stijgt wanneer iemand meer dan 1 aangeboren risicofactor, met inbegrip van de factor-V-Leiden en de factor-II-G20210A-mutatie, heeft. Om deze reden is dit opgenomen in de stratificatiescore die Mitchell en Nowak-Göttl recentelijk voor hun multicenterstudie hebben ontworpen.⁷

Over volwassenen zijn in de literatuur geen gegevens beschikbaar. Vooralsnog is het niet gebruikelijk om bij diagnose van ALL onderzoek in te zetten naar congenitale trombofiliefactoren.

Effect centraalveneuze lijnen

Recentelijk beschreven Ociepa et al. het aantal trombo-embolische complicaties, dat optrad bij een groep van 124 kinderen met een maligniteit en een centraalveneuze getunnelde toegang ('Browiac catheter'). Van deze groep werden 74 kinderen behandeld voor een ALL of een non-hodgkinlymfoom (NHL) met onder andere 10.000 E/m² E. coli-asparaginase; 50 kinderen hadden een andere diagnose zonder asparaginase in het behandelprotocol. Van de groep ALL/NHL-patiënten kregen 13 van de 74 kinderen (17,7%) een lijngerelateerde trombus tijdens de as-

Tabel 1. Effect van therapeutische interventie op de door asparaginase geïnduceerde veranderingen in de hemostase tijdens ALL-inductiebehandeling.

Auteur	Interventie	Soort studie	Inductie-therapie	Soort en dosering asparaginase	Patiënten in studie +/- interventie	Effect interventie op stollingsparameters	Trombo-embolische complicatie
Nowak-Gottl, 1995 ²⁵	vers plasma	prospectief kinderen	VCR, Pred, DNR	<i>E. coli</i> asparaginase 10.000 E/m ² (8 x)	+: 20 - : 22	geen effect	geen
Mitchell, 2003 (PARKAA) ²⁷	antitrombine	gerandomiseerd kinderen	VCR, Pred, DNR	<i>E. coli</i> asparaginase 6.000 E/m ² (9 x)	+: 25 - : 60	geen effect	+ AT: 28% - AT: 37%*
Hunault-Berger, 2008 (CAPELAL) ²⁸	antitrombine	retrospectief volwassenen	VCR, Pred, Ida	<i>E. coli</i> asparaginase 7.500 E/m ² (6 x)	+: 88 - : 126	significante stijging van AT-gehalte	+ AT: 4,5% - AT: 12,7%**
Abott, 2009 ²⁶	vers plasma of cryoprecipitaat	retrospectief kinderen	VCR, Pred, DNR	<i>E. coli</i> asparaginase 6.000 E/m ² (9 x)	+: 240 - : 479	-	alleen analyse herseninfarcten: +: 0% - : 1,5%*
Mitchell, 2010 ⁷	LMWH via scoresysteem	prospectief kinderen	VCR, Pred, DNR	<i>E. coli</i> asparaginase 5.000 E/m ² (9 x)	+: 8 - : 11	-	+: 1/8 - : 8/11**

ALL=acute lymfatische leukemie, VCR=vincristine, Pred=prednison, DNR=daunorubicine, Ida=idarubicine, AT=antitrombine, LMWH='low molecular weight heparine'.

* niet-significant verschillend (PARKAA p=0,43), ** significant verschillend (CAPELAL p=0,04, Mitchell 2010⁷: p=0,023).

paraginasebehandeling. Uit dezelfde diagnosegroep ontwikkelden 28 van de 74 (37,8%) kinderen echter los van de asparaginasetherapie ook een lijntrombose.²³ Van de 50 andere kinderen werd bij 30% een lijntrombose aangetoond, zodat uiteindelijk bij bijna de helft van alle kinderen een lijntrombose optrad. De rol van asparaginase in deze studie is dan ook niet duidelijk. Broviac-katheters worden in Nederland niet standaard toegepast, meestal wordt gebruik gemaakt van port-a-Cath-systemen. Door een afname aan kathetergerelateerde infecties bij port-a-Cath's zal het aantal lijngerelateerde tromboses lager liggen. Links gelokaliseerde katheters blijken een groter risico te vormen dan rechtszijdige katheters. Men wijst erop dat een lijn links een langer traject doorloopt in de vena subclavia links en een scherpere hoek maakt naar de vena cava superior dan rechts. Ook geprikte lijnen zouden meer risico lopen op trombose. De meeste tromboses aan centraalveneuse systemen bij kinderen verlopen asymptomatisch. Kuhle et al. toonden in een prospectieve cohortstudie aan, dat 50% van de kinderen die tijdens hun ALL-behan-

deling een asymptomatische lijntrombose hadden doorgemaakt, na het stoppen van de therapie een posttrombotisch syndroom vertoonden.²⁴ Dit is een belangrijk punt voor de follow-up van ex-patiënten.

Effect van therapeutische interventie

Door de jaren heen heeft men geprobeerd om het effect van asparaginase op de synthese van stollings-eiwitten te beïnvloeden: het toedienen van vers plasma met of zonder cryoprecipitaat had geen effect op de plasmaconcentraties van stollingsfactoren, zoals antitrombine of fibrinogeen. Ook nam het aantal patiënten met een trombo-embolische complicatie niet af.^{25,26} In de 'Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Asparaginase'-studie werden kinderen met ALL in een prospectief onderzoek gerandomiseerd voor wel of geen wekelijkse behandeling tijdens inductie met antitrombineconcentraat. De inductietherapie bestond uit een gecombineerde behandeling met onder andere prednison en asparaginase. In essentie werd geen verschil in trombinegeneratiemarkers gezien tussen de

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Het risico op trombo-embolische complicaties tijdens de behandeling van acute lymfatische leukemie (ALL) treedt op tijdens de inductie/consolidatiefase met onder andere asparaginase en corticosteroiden.
2. Het risico op trombo-embolische complicaties wordt bepaald door het ALL-protocol, de leeftijd van de patiënt, het hebben van een centraalveneuze lijn en mogelijk ook door aangeboren risico's op trombose.
3. Er zijn onvoldoende aanwijzingen dat het risico op trombose door het effect van asparaginase op de stolling wordt verkleind door vers plasma of antitrombine-infusies.
4. Profylaxe met 'low molecular weight heparine' tijdens inductiebehandeling kan voor patiënten met een hoogrisicoprofiel zinvol zijn.

twee studiegroepen, hoewel de studie 'underpowered' bleek om klinisch relevant verschil aan te tonen.²⁷ Toch wordt deze studie veel aangehaald om de trend in effectiviteit te benadrukken.

In een studie bij volwassenen werd geadviseerd om antitrombineconcentraat te suppleren op geleide van het gehalte aan antitrombine (<60%).²⁸ Slechts 4 van de 88 (4,5%) patiënten met antitrombinesuppletie versus 16 van de 126 (12,7%) zonder antitrombinesuppletie ontwikkelden een trombo-embolische complicatie ($p=0,04$). In dezelfde studie bleek dat behandeling met vers bevroren plasma of fibrinogeenconcentraat geen winst opleverde. Zie *Tabel 1*, pagina 174, voor een overzicht van de verschillende studies.

Effect van profylaxe met LMWH

Behandeling van volwassenen en kinderen met lage doses warfarine (een vitamine-K-antagonist) al dan niet in combinatie met LMWH is niet effectief gebleken in het voorkomen van trombose van centraalveneuze lijnen. Mitchell et al. toonden aan dat 1 van de 8 kinderen met een ALL met een hoog risico op trombo-embolische complicaties (zie volgende alinea) tijdens inductie met LMWH-profylaxe (1 mg/kg lichaamsgewicht enoxaparine) een trombose ontwikkelde versus 8 van de 11 zonder LMWH-profylaxe. Uit hun berekening naar 'numbers needed to treat' bleek dat om 1 symptomatische trombose bij kinderen met hoogrisicocriteria te voorkomen, 2 kinderen moesten worden behandeld.⁷

Schatten van het risico op trombo-embolie

Mitchell en Nowak-Göttl hebben in een pilotcohort van 552 patiënten een scoresysteem ontwikkeld om het risico op trombo-embolische complicaties tijdens chemotherapie voor ALL bij kinderen in te kunnen schatten.⁷ In het scoresysteem werden kenmerken van het ALL-inductieprotocol, de aanwezigheid van een centrale lijn en eventuele aangeboren trombofiliefactoren ingebouwd. Risicofactoren zoals leeftijd en immuunfenotypering zaten ingesloten in het desbetreffende ALL-protocol. Vervolgens werd dit scoresysteem toegepast op een validatiecohort van 339 patiënten. Acht van de 322 (2,5%) kinderen met een laag risico op trombo-embolische complicaties ontwikkelden een trombose versus 11 van de 17 (65%) met een hoog risico. Het lijkt interessant om dit scoresysteem verder te valideren om zo in de toekomst kinderen te selecteren die in aanmerking kunnen komen voor tromboprofylaxe met LMWH. Grace et al. beschrijven dat bij volwassenen ouder dan 30 jaar het risico op veneuze trombose toeneemt tot 42%.²⁰ Om deze reden zou voor deze leeftijdsgroep profylactische behandeling met LMWH kunnen worden overwogen.

Conclusie

De kans op genezing van acute lymfatische leukemie is mede door intensieve behandeling met asparaginase, waardoor een continue en langdurige depletie van

asparagine wordt veroorzaakt, fors toegenomen. Asparagine-depletie leidt tot verminderde eiwitsynthese en veroorzaakt daardoor ook afwijkingen in de hemostase. Zeker de combinatie met corticosteroiden is trombogeen. Het risico op trombose wordt beïnvloed door het behandelprotocol, leeftijd van de patiënt, het hebben van een centrale lijn en misschien ook door erfelijk bepaalde risicofactoren op trombose. Het is mogelijk dat profylactische behandeling met LMWH tijdens de ALL-inductiefase bij patiënten met een hoogrisicoprofiel tot minder trombo-embolische complicaties kan leiden.

Referenties

- Pieters R, Hunger SP, Boos J, Rizzari C, Silverman L, Baruchel A, et al. L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia: a focus on Erwinia asparaginase. *Cancer* 2011;117:238-49.
- Patil S, Coutsouvelis J, Spencer A. Asparaginase in the management of adult acute lymphoblastic leukaemia: is it used appropriately? *Cancer Treat Rev* 2011;37:202-7.
- Wetzler M, Sanford BL, Kurtzberg J, DeOliveira D, Frankel SR, Powell BL, et al. Effective asparagine depletion with pegylated asparaginase results in improved outcomes in adult acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 9511. *Blood* 2007;109:4164-7.
- Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Storti S, Mariani G, De Gaetano G, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood* 2006;108:2216-22.
- De Stefano V, Sora F, Rossi E, Chiusolo P, Laurenti L, Fianchi L, et al. The risk of thrombosis in patients with acute leukemia: occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment. *J Thromb Haemost* 2005;3:1985-92.
- Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Storti S, Donati MB. Venous thrombotic complications in adults undergoing induction treatment for acute lymphoblastic leukemia: results from a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2007;5:621-3.
- Mitchell L, Lambers M, Flege S, Kenet G, Li-Thiao-Te V, Holzhauer S, et al. Validation of a predictive model for identifying an increased risk for thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia: results of a multicenter cohort study. *Blood* 2010;115:4999-5004.
- Payne JH, Vora AJ. Thrombosis and acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2007;138:430-45.
- Sartori TM, Maurizio PG, Sara P, Ugolino L, Annalisa A, Panagiotis T, et al. Relation between long-term steroid treatment after heart transplantation, hypofibrinolysis and myocardial microthrombi generation. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:693-700.
- Appel IM, Hop WC, Pieters R. Changes in hypercoagulability by asparaginase: a randomized study between two asparaginases. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17:139-46.
- Van Giezen JJ, Brakkee JG, Dreteler GH, Bouma BN, Jansen JW. Dexamethasone affects platelet aggregation and fibrinolytic activity in rats at different doses which is reflected by their effect on arterial thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994;5:249-55.
- Nowak-Gottl U, Ahlke E, Fleischhack G, Schwabe D, Schobess R, Schumann C, et al. Thromboembolic events in children with acute lymphoblastic leukemia (BFM protocols): prednisone versus dexamethasone administration. *Blood* 2003;101:2529-33.
- Pieters R, Appel I, Kuehnel HJ, Tetzlaff-Fohr I, Pichlmeier U, Van der Vaart I, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy, and safety of a new recombinant asparaginase preparation in children with previously untreated acute lymphoblastic leukemia: a randomized phase 2 clinical trial. *Blood* 2008;112:4832-8.
- Kirschke R, Nurnberger W, Eckhof-Donovan S, Nurnberger I, Gobel U. Coagulation and fibrinolysis in children with acute lymphoblastic leukaemia treated according to the COALL-05-92-protocol. *Klin Padiatr* 1998;210:285-90.
- Appel IM, Kazemier KM, Boos J, Lanvers C, Huijman J, Veerman AJ, et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and intracellular effects of PEG-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia: results from a single agent window study. *Leukemia* 2008;22:1665-79.
- Appel IM, Van Kessel-Bakvis C, Stigter R, Pieters R. Influence of two different regimens of concomitant treatment with asparaginase and dexamethasone on hemostasis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2007;21:2377-80.
- Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, Fumedge J, Newall F, Chan A, et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost* 2006;95:362-72.
- Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, Barr R, Clavell L, Hurwitz C, et al. Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007;109:896-904.
- Appel IM, Hop WC, Van Kessel-Bakvis C, Stigter R, Pieters R. L-asparaginase and the effect of age on coagulation and fibrinolysis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Haemost* 2008;100:330-7.
- Grace RF, Dahlberg SE, Neuberger D, Sallan SE, Connors JM, Neufeld EJ, et al. The frequency and management of asparaginase-related thrombosis in paediatric and adult patients with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute consortium protocols. *Br J Haematol* 2011;152:452-9.
- Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005;293:2352-61.
- Nowak-Gottl U, Wermes C, Junker R, Koch HG, Schobess R, Fleischhack G, et al. Prospective evaluation of the thrombotic risk in children with acute lymphoblastic leukemia carrying the MTHFR TT 677 genotype, the prothrombin G20210A variant, and further prothrombotic risk factors. *Blood* 1999;93:1595-9.
- Ociepa T, Maloney E, Urasinski T, Sawicki M. Thrombotic complications of tunneled central lines in children with malignancy. *J Pediatr Hematol Oncol*

2010;32:88-92.

24. Kuhle S, Spavor M, Massicotte P, Halton J, Cherrick I, Dix D, et al. Prevalence of post-thrombotic syndrome following asymptomatic thrombosis in survivors of acute lymphoblastic leukemia. *J Thromb Haemost* 2008;6: 589-94.

25. Nowak-Gottl U, Rath B, Binder M, Hassel JU, Wolff J, Husemann S, et al. Inefficacy of fresh frozen plasma in the treatment of L-asparaginase-induced coagulation factor deficiencies during ALL induction therapy. *Haematologica* 1995;80:451-3.

26. Abbott LS, Deevska M, Fernandez CV, Dix D, Price VE, Wang H, et al. The impact of prophylactic fresh-frozen plasma and cryoprecipitate on the incidence of central nervous system thrombosis and hemorrhage in children with acute lymphoblastic leukemia receiving asparaginase. *Blood* 2009;

114:5146-51.

27. Mitchell L, Andrew M, Hanna K, Abshire T, Halton J, Wu J, et al. Trend to efficacy and safety using antithrombin concentrate in prevention of thrombosis in children receiving L-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. Results of the PAARKA study. *Thromb Haemost* 2003;90:235-44.

28. Hunault-Berger M, Chevallier P, Delain M, Bulabois CE, Bologna S, Bernard M, et al. Changes in antithrombin and fibrinogen levels during induction chemotherapy with L-asparaginase in adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. Use of supportive coagulation therapy and clinical outcome: the CAPELAL study. *Haematologica* 2008;93:1488-94.

Ontvangen 30 november 2010, geaccepteerd 19 mei 2011.