

ASH 2016 – Schlaglichter von der Jahrestagung der amerikanischen Hämatologen

Annette Junker

Der Onkologe

ISSN 0947-8965

Volume 23

Number 3

Onkologie (2017) 23:228-231

DOI 10.1007/s00761-017-0192-z



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer Medizin Verlag Berlin. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Onkologe 2017 · 23:228–231
 DOI 10.1007/s00761-017-0192-z
 Online publiziert: 7. Februar 2017
 © Springer Medizin Verlag Berlin 2017



Annette Junker

Wermelskirchen, Deutschland

ASH 2016 – Schlaglichter von der Jahrestagung der amerikanischen Hämatologen

San Diego, 02.–06.12.2016

Die 58. Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) zog rund 27.000 Teilnehmer aus über 100 Ländern an und bot eine Vielzahl spannender Forschungsergebnisse zur Therapie von Erkrankungen des blutbildenden Systems.

Neues von der CAR-T-Zelltherapie

Bei dieser Form der adoptiven Immuntherapie werden T-Zellen ex vivo gentechnisch so verändert, dass sie chimäre Konstrukte mit Rezeptoreigenschaften gegen definierte Antigene auf (Tumor-)Zellen exprimieren und bei Bindung an das betreffende Antigen zugleich ihre Effektorfunktion aktiviert wird. Die reinfundierten Chimeric-Antigen-Receptor(CAR)-T-Zellen können Tumorzellen an den spezifischen Oberflächenmerkmalen erkennen, gegen die die CAR gerichtet sind, und bekämpfen. Die Resistenz von Tumoren gegenüber zytotoxischen T-Zellen wird auf diese Weise primär umgangen. Die ersten klinischen Studien wurden mit CAR-T-Zellen gegen das Antigen CD19 durchgeführt. Es waren überwiegend kleinere Studien oder Fallberichte mit begrenztem Follow-up, die aber mit ihren Ansprechraten und anhaltenden kompletten Remissionen (CR) auf die Effektivität dieser neuen Strategie aufmerksam machten. Einige erhielten von der FDA bereits die Zulassung als *Breakthrough-Therapie*.

Auf der Tagung wurden Ergebnisse der ersten größeren multizentrischen

Phase-II-Studie mit einem Anti-CD19-CAR-T-Zell-Produkt (KTE-C19) bei Patienten mit refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen vorgestellt (ZUMA-1), die zwei Kohorten zugeteilt wurden: diffuse großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL), eine besonders aggressive Form (Kohorte 1), sowie primär mediastinale B-Zell-Lymphome und transformierte folliculäre Lymphome [1]. Insbesondere Patienten mit chemorefraktärem oder nach autologer Stammzelltransplantation rezidiviertem DLBCL haben eine ungünstige Prognose: Das mediane Überleben beträgt ca. 6 Monate, und nur ca. 8 % erreichen mit jeglicher Therapie eine komplette Remission, wie eine ebenfalls auf der Tagung vorgestellte retrospektive Analyse der Verläufe von rund 600 Patienten ergab (SCHOLAR-1; [2]).

DLCBC – Vollremissionsrate versechsfacht

Nach der jetzt vorgestellten Interimsanalyse der Ergebnisse von 51 auswertbaren Patienten der DLBCL-Kohorte von ZUMA-1 sprachen insgesamt 76 % auf die CAR-T-Zell-Therapie mit KTE-C19 an (47 % CR und 29 % PR), wobei die meisten Remissionen schon im ersten Behandlungsmonat eintraten. Die Vollremissionsrate lag damit ca. sechsfach höher als mit konventionellen Salvage-Therapien. Obwohl es auch in ZUMA-1 innerhalb der ersten Monate zu Rückfällen kam, betrug die Gesamtremissionsrate nach 3 Monaten immer noch 39 % (33 % CR, 6 % PR). Angesichts der

in den meisten der 22 beteiligten Zentren fehlenden Vorerfahrung mit CAR-T-Zell-Therapien sei es zudem erfolgreich gelungen, die Herstellung der CAR-T-Zellen, die gesamte Behandlungslogistik und das Nebenwirkungsmanagement für verschiedene Studienzentren umzusetzen. Effektivität und Toxizität seien vergleichbar mit der von monozentrischen CAR-T-Zell-Studien, so Studienleiter Sattwa Neelapu, Houston (Texas).

Bei 25 % der Patienten kam es zu ausgeprägten neurologischen Symptomen, wie kurzzeitige Verwirrtheit oder Desorientierung, und zu *Grad-3/4-Zytokin-Release-Syndromen*, einer häufigen Nebenwirkung, die bei diesen Therapien in rund 15 % der Fälle auftritt. Die Symptome sind Fieber, Blutdruckabfall und Kurzatmigkeit. Ein Patient verstarb durch Überaktivierung des Immunsystems. Man habe aber jetzt Guidelines für die Erkennung und Behandlung dieser Nebenwirkungen und könne sie auch in Kliniken implementieren, die bislang noch gar keine Erfahrung mit CAR-T-Zell-Therapien haben, so Neelapu.

Das Studienteam analysierte auch separat die Ergebnisse der Behandlung von 20 Patienten mit primär mediastinalen B-Zell-Lymphomen und transformierten folliculären Lymphomen in Kohorte 2 der ZUMA-1-Studie [3]. Die Gesamtansprechraten auf die Behandlung betrug hier 80 % mit 55 % kompletter Remissionen. Die Patienten beider Kohorten sollen 15 Jahre nachbeobachtet werden.

CD22 als mögliches Ziel bei ALL

Trotz des Erfolgs der Anti-CD19-CAR-Therapie bei rezidivierter und refraktärer CD22-positiver ALL im Kindes- und Jugendalter sprechen nicht alle Patienten darauf an oder erleiden in der Folge ein Rezidiv. Zur Umgehung dieses Problems wurden CD22 als ein alternatives Ziel anvisiert und dagegen Anti-CD22-CARs entwickelt. CD22 ist auch deshalb gut geeignet, weil es auf B-Zell-Lymphomen sehr häufig exprimiert wird.

Eine Phase-I-Dosisescalationsstudie – die erste mit Anti CD22-CAR – untersuchte zunächst die Durchführbarkeit dieses Ansatzes, aber dann auch seine mögliche Eignung als Zweitlinientherapie nach Anti-CD19-CAR-Therapie [4]. Die Patienten im Alter von 7 bis 22 Jahren waren entweder CAR-Therapie-naiv oder resistent gegen eine Anti-CD19-CAR-T-Zelltherapie geworden. Alle hatten vorher bereits mindestens eine allogene Stammzelltransplantation erhalten. Berichtet wurden die Ergebnisse der Behandlung mit Anti-CD22-CAR in zwei unterschiedlichen Dosierungen bei den ersten 16 auswertbaren Patienten. In der Gruppe mit der höheren Dosis ($n = 10$) erreichten 8 Patienten eine CR ohne Hinweise auf eine Resterkrankung nach einem Monat. Die niedrigere Dosierung führte nur in einem von 6 Fällen zur CR. Nach einem Jahr war noch ein Patient in Remission. Die Ergebnisse zeigen, dass nach einem Rückfall auf die erste eine zweite, auf ein anderes Antigen gerichtete CAR-Therapie möglich, sicher und effektiv ist, resümierte der Studienleiter Terry Fry, Bethesda, Maryland. Die auffälligste Toxizität war wieder das *Zytokin-Release-Syndrom* mit Fieber und Blutdruckabfall als Hauptsymptomen. Der Verlauf war meist mild, allerdings verstarb ein Patient an einer Sepsis, die nach einer solchen massiven Zytokin-freisetzung auftrat. Während die Studie weiter Patienten rekrutiert, werfen diese frühen Resultate aber auch schon Fragen auf – zum Beispiel ob die zweite CAR-Therapie erst bei Rückfall nach der ersten beginnen oder gleich eine CAR-Kombinationstherapie angewandt werden sollte. So planen Fry und sein Team den kombinierten Einsatz von Anti-CD19-

und Anti-CD22-CAR-T-Zellen mit der Hypothese, die Wahrscheinlichkeit für eine nachhaltige Remission dadurch zu erhöhen.

Tops und Flops in Hämatologie-Studien

GALLIUM-Studie bei folliculären Lymphomen – Obinutuzumab besser als Rituximab

In der Plenarsitzung präsentierte Robert Marcus, London, erste Ergebnisse der GALLIUM-Studie (NCT01332968), die die Effektivität zweier CD20-Antikörper bei Patienten mit nicht vorbehandelten folliculären Lymphomen (FL) und Mantelzelllymphomen, ganz überwiegend der Stadien III und IV, verglich: Rituximab (R) und Obinutuzumab (G) [5]. Bislang ist eine R-haltige Immunchemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Rituximab Standard für Patienten mit fortgeschrittenen symptomatischen FL, allerdings nicht kurativ.

Die Patienten wurden randomisiert für Immunchemotherapie mit Bendamustin, CHOP oder CVP, jeweils plus G oder R, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit G oder R. Am häufigsten kam Bendamustin zum Einsatz (57%). Die Erhaltungstherapie wurde für 2 Jahre gegeben. Der primäre Endpunkt dieser internationalen Studie war das mittels CT bestimmte progressionsfreie Überleben (PFS) – CT deshalb, weil viele der teilnehmenden Zentren nicht über die validierte PET-Technik verfügten.

Vorgestellt wurde eine geplante Interimsanalyse für die rund 1200 FL-Patienten im medianen Alter von 59 Jahren. Hinsichtlich Ann-Arbor-Stadien und prognostischen Faktoren waren die Gruppen gut vergleichbar. In beiden Armen betrug die Gesamtansprechrate (ORR) 85%. Aber nach einem medianen Follow-up von 34 Monaten zeigte sich der Unterschied in Bezug auf den primären Endpunkt der Studie signifikant: Im Vergleich zum R-Arm im G-Arm war das Risiko für Progression oder Mortalität um 34% reduziert (HR 0,66; KI 0,51–0,85; $p = 0,001$) (Abb. 1). Die Zeit bis zur nächsten Therapielinie war im G-Arm ebenfalls länger.

Allerdings kam es mit G-Immunchemotherapie häufiger zu Infusionsreaktionen und insgesamt zu mehr höhergradigen Nebenwirkungen (\geq Grad 3; 74,6 vs. 67,8%), insbesondere Neutropenie und Infektionen, und ebenfalls zu mehr schweren unerwünschten Ereignissen (46,1% vs. 39,9%). Die Häufigkeit von zum Tod führenden Toxizitäten war mit G 4% vs. 3,4% mit R. Besonderes Augenmerk müsse bei der finalen Analyse auch den eingesetzten Chemotherapien gelten, so die Autoren. Denn schon jetzt fiel auf, dass die Rate der nicht lymphombedingten Todesfälle bei Bendamustintherapie 5% im Vergleich zu nur 2% unter CHOP oder CVP betrug. Der renommierte Lymphom-Experte Brad Kahl, St. Louis (Missouri), kommentierte, diese Studie habe das Potenzial, die Behandlungspraxis zu verändern: Für die Patienten, die Obinutuzumab erhielten, habe sie das PFS nach 2 Jahren um absolut 8% gesteigert. Obinutuzumab könnte daher zu einem neuen Standard in der Erstlinientherapie von Patienten mit folliculären Lymphomen werden.

ALL bei Kindern – „Less is more – Except sometimes, less is ... less“

Die zur Behandlung akuter lymphatischer Leukämien (ALL) im Kindesalter eingesetzten Therapieschemata dauern 2 bis 3 Jahre mit einem Wechsel von intensiven Therapiephasen und Erhaltungphasen. Herausforderungen sind die Identifizierung von Patienten, die mit weniger intensiver Therapie geheilt werden können, und die Frage, welche Elemente der Therapie ohne Nachteile für den Patienten ggf. entfallen können. Ein Forscherteam aus Deutschland und Italien analysierte Daten aus der großen internationalen, von 2000 bis 2006 durchgeführten AIEOP-BFM-ALL-2000-Studie [6]. Die Wissenschaftler betrachteten 1164 Patienten, die im Rahmen dieser Studie für zwei unterschiedlich intensive Protokolle (P-II und P-III) randomisiert worden waren: P-III ist kürzer als das Standardprotokoll P-II (Dauer 29 vs. 49 Tage); die Dosis von Dexamethason ist um 30% und die Dosis von Vincristin, Doxorubicin

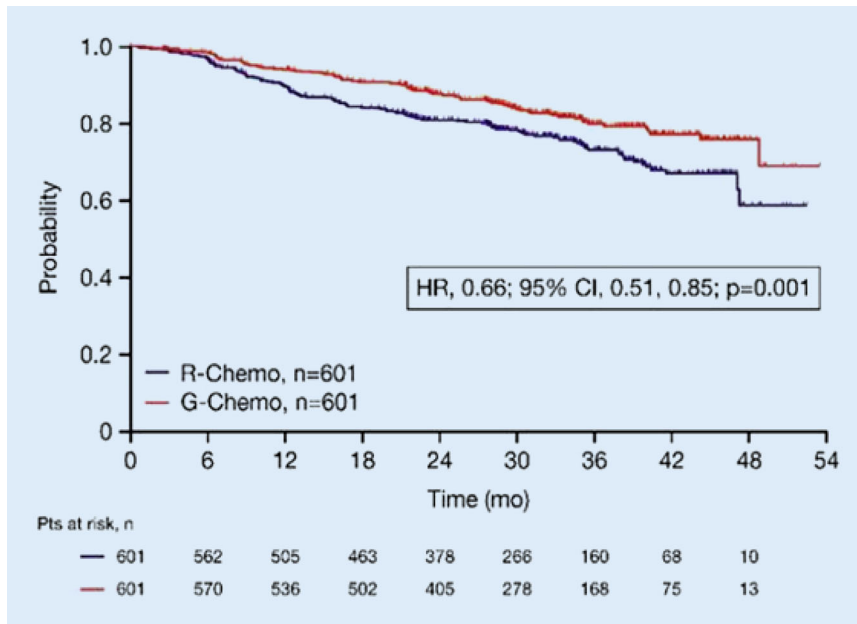


Abb. 1 ▲ Kaplan-Meier-Plot des von den Zentren ermittelten PFS für die G-Chemo- und R-Chemo-Studienarme bei der Behandlung von Patienten mit follikulären Lymphomen. (Aus [6])

bicin und Cyclophosphamid um 50 % geringer als in P-II.

Das primäre Ziel dieser Analyse war die Nichtunterlegenheit („non-inferiority“) der weniger intensive Therapie zu zeigen. Dabei waren nur Patienten mit Standardrisiko, definiert als MRD-negativ an den Tagen 33 und 78 ab dem Beginn der Induktionstherapie, in diesen randomisierten Vergleich eingeschlossen worden. Zur Feststellung des Risikos wurden mindestens zwei molekulare Marker mit einer Sensitivität von mindestens 10^{-4} eingesetzt.

Bei einer bemerkenswert langen Nachbeobachtungszeit von 8,6 Jahren waren nach 4 Jahren 91,8 % in der intensitätsreduzierten P-III-Gruppe und 95,8 % in der Standard-P-II-Gruppe krankheitsfrei am Leben – mit $p = 0,04$ statistisch signifikant. Nicht signifikant unterschiedlich waren dagegen die kumulative Rezidivinzidenz nach dem 4. Jahr, wenn es auch einen Trend zu mehr Rückfällen in der P-III-Gruppe gab (6,3 % vs. 3,2 %), und der Unterschied im Gesamtüberleben nach 8 Jahren (89,2 vs. 92,3 %; $p = 0,06$).

Unter dem Strich war demnach der Versuch, bei kindlicher ALL mit günstiger Prognose die Last der intensiven Therapie zu verringern, nicht erfolgreich, so das Resümee der Autoren. Es sei nicht

auszuschließen, dass es irgendwann doch gelingen könnte, Patienten zu identifizieren, für die eine weniger intensive Therapie ausreichend ist. Für den Moment sei man durch diese Ergebnisse aber darauf hingewiesen worden, dass weniger nicht immer mehr, sondern manchmal in der Tat weniger sei, fasste der vortragende Studienautor Martin Schrappe, Kiel, zusammen.

Kein Zusatznutzen durch Ergänzungen zur Standard-erhaltungstherapie bei multiplem Myelom

Die Standardtherapie für körperlich fitte Patienten mit multiplem Myelom (MM) besteht aus drei Komponenten: ein Therapiekurs mit einer Kombination von Proteasom-inhibitoren, Thalidomid-Analoga, Kortikosteroiden und alkylierenden Substanzen, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melfalan, autologe Stammzelltransplantation (auto-SZT) und danach Erhaltungstherapie mit Lenalidomid zur Reduzierung des Rezidivrisikos. Es hat sich gezeigt, dass diese Erhaltung nach auto-SZT sowohl das progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben verlängert. In den letzten Jahren wurde dieser *Erhaltungsstandard* verschiedentlich durch weitere

Chemotherapeutika ergänzt und/oder eine zweite auto-SZT angeschlossen.

Die größte randomisierte Studie, die jemals in den USA zum Thema Posttransplantation bei MM durchgeführt wurde, sollte Klärung bringen. In der dreiarmligen Studie wurden 758 Patienten zwischen 20 und 70 (median 57) Jahren in 54 Zentren entweder einer Erhaltung mit Lenalidomid allein, zusätzlicher Gabe von Bortezomib und Dexamethason oder danach noch einer zweiten auto-SZT zugeteilt [7]. Diese Strategien führten aber nicht zu einem zusätzlichen Benefit in Bezug auf den primären Endpunkt der Studie, das progressionsfreie Überleben (PFS) nach 38 Monaten: Dieses betrug in den drei Behandlungsarmen 52 % vs. 57 % vs. 56 %. Die finale Auswertung zusammen mit der Analyse von sekundären Endpunkten wie QOL, Ansprechraten und Toxizität erfolgt, wenn alle Patienten die Nachbeobachtungszeit von 38 Monaten abgeschlossen haben. Aber jetzt schon kommentierte der leitenden Autor der Studie, Edward A. Stadtmauer, Philadelphia, dass die untersuchten Strategien nicht besser seien als der bisherige Erhaltungsstandard Lenalidomid.

Neue biomedizinische Techniken zur Überwindung von hämatologischen Krisen

„Just add water“ – Künstliche Blutzellen als Alternative zu Bluttransfusionen

Erstmals wurden künstliche rote Blutzellen entwickelt (*ErythroMer*), mit deren Hilfe sich die Vitalfunktionen normaler Erythrozyten nachahmen lassen. Diese könnten irgendwann – als Notfall-Set vom Arzt mitgeführt – nur mit Wasser verdünnt Patienten, die akut und dringend Blut brauchen, verabreicht werden. Erste In-vivo-Wirksamkeitsnachweise im Tiermodell wurden vorgestellt [8]. Der Bedarf an künstlichen Trägern von Sauerstoff (O_2) ist hoch für Fälle, in denen gekreuzte Blutkonserven nicht zur Verfügung stehen. Bislang sind aber alle Versuche, hämoglobinbasierte Sauerstoffträger zu entwickeln, fehlgeschlagen. So wurde etwa O_2 zum großen

Teil schon in der Lunge freigesetzt, ohne im Gewebe ausreichende O₂-Spiegel zu erzielen, oder aber, es wurde das vasokonstriktorische NO freigesetzt.

Die Donut-förmigen neuen künstlichen Zellen mit dem Namen *ErythroMer* (EM) wurden mit Nanotechnologie entwickelt und sind nur ca. ein 50stel so groß wie menschliche rote Blutkörperchen. In Abhängigkeit vom pH-Wert des Bluts binden sie in der Lunge O₂ und setzen es in dem Gewebe wieder frei, indem der Bedarf am größten ist. Sie sollen als gefriergetrocknetes Produkt zur Verfügung stehen, das bei Raumtemperatur gelagert werden kann und leicht zu rekonstituieren ist.

Proof-of concept-Studien bei Mäusen konnten nun zeigen, dass EM Sauerstoff in der Lunge aufnimmt, ihn ins Gewebe transportiert und dort freisetzt, und dies im gleichen Ausmaß wie bei einer Kontrollgruppe von Mäusen, denen ihr eigenes Blut infundiert wurde. Bei Ratten, die durch einen Verlust von 40 % ihres Blutvolumens in Schockstarre verfallen waren, gelang mit *ErythroMer* die Wiederbelebung.

Als nächste Schritte sind die Testung an größeren Tieren, die Optimierung der Pharmakokinetik und der Sicherheitsaspekte geplant, bevor dann schließlich klinische Studien initiiert werden können. Wenn die weitere Entwicklung gut verläuft, könnte ein Einsatz von *ErythroMer* in der Humanmedizin in ca. 10–12 Jahren möglich sein.

Minisensor zur schnellen Einschätzung der Blutgerinnung

Mit weniger als einem Tropfen Blut ist es mit einem tragbaren Einweggerät möglich, in unter 15 min einen kompletten Blutgerinnungsstatus zu erstellen. Der Mini-Sensor mit dem Namen *ClotChip* erlaubt eine schnelle Bewertung der Integrität der Gerinnungsfaktoren und der Plättchenaktivität. Zurzeit können solche umfassenden Analysen nur in spezialisierten Laboren durchgeführt werden. Nach Einschätzung der Entwickler von der Case Western University in Ohio könnte *ClotChip* besonders in akuten Notfällen wichtige Dienste leisten, wenn Ärzte z. B. bei blutenden Patienten wissen

müssen, ob sie unter Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern stehen, um mögliche Komplikationen einer einzuleitenden Therapie zu vermeiden oder einzuschätzen, ob eine Antidot-Gabe notwendig ist. *ClotChip* könne, so die Forscher, auch für die punktgenaue Einstellung von Patienten auf die individuell geeignete Dosis von Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen genutzt werden. Anders als standardisierte Gerinnungstests, die speziell ausgebildetes Personal sowie eine große Labormaschinerie erfordern, nutzt *ClotChip* ein voll elektronisches System, die sog. dielektrische Spektroskopie, um Marker der Koagulationsaktivität in Echtzeit zu bestimmen. Die Forscher verglichen *ClotChip* mit konventionellen Tests bei 11 gesunden Individuen und 12 Patienten mit Funktionsstörungen der Blutgerinnung wie z. B. Hämophilie [9]. *Clot Chip* zeigte dabei eine höhere Sensitivität als die konventionellen Screeningtests für die Diagnose eines Gerinnungsdefekts und eine reduzierte Rate von falsch-negativen Ergebnissen. Zurzeit rekrutieren die Wissenschaftler weitere Probanden für die Testung des Geräts. Außerdem wird an der Optimierung von *ClotChip* gearbeitet, um die Sensitivität weiter zu erhöhen.

Korrespondenzadresse

Dr. A. Junker
Sellscheid 100, 42929 Wermelskirchen,
Deutschland
mail@annette-junker.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Junker gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von der Autorin durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Neelapu S et al (2016) LBA-6 Kte-C19 (anti-CD19 CAR T Cells) Induces Complete Remissions in Patients with Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Results from the Pivotal Phase 2 ZUMA-1. ASH 2016. (abstr. LBA-6)

2. Crump M et al (2016) Outcomes in refractory aggressive diffuse large b-cell lymphoma (DLBCL): results from the international SCHOLAR-1 study. J Clin Oncol 34(suppl):abstr. 7516
3. Locke FL et al (2016) A Phase 2 Multicenter Trial of KTE-C19 (anti-CD19 CAR T Cells) in Patients With Chemorefractory Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma (PMBCL) and Transformed Follicular Lymphoma (TFL): Interim Results From ZUMA-1. ASH 2016. (abstr. 998)
4. Shah NN et al (2016) Minimal Residual Disease Negative Complete Remissions Following Anti-CD22 Chimeric Antigen Receptor (CAR) in Children and Young Adults with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). ASH 2016. (abstr. 650)
5. Marcus RE et al (2016) Obinutuzumab-Based Induction and Maintenance Prolongs Progression-Free Survival (PFS) in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma: Primary Results of the Randomized Phase 3 GALLIUM Study. ASH 2016. (abstr. 6)
6. Schrappe M et al (2016) Reduced Intensity Delayed Intensification in Standard-Risk Patients Defined By Minimal Residual Disease in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of an International Randomized Trial in 1164 Patients (Trial AIEOP-BFM ALL 2000). ASH 2016. (abstr. 4)
7. Stadtmauer EA et al (2016) LBA-1 Comparison of Autologous Hematopoietic Cell Transplant (autoHCT), Bortezomib, Lenalidomide (Len) and Dexamethasone (RVD) Consolidation with Len Maintenance (ACM), Tandem Autohct with Len Maintenance (TAM) and Autohct with Len Maintenance (AM) for up-Front Treatment of Patients with Multiple Myeloma (MM): Primary Results from the Randomized Phase III Trial of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN 0702 – StaMINA Trial). ASH 2016. (abstr. LBA-1)
8. Pan D, Doctor A et al (2016) Erythromer (EM), a Nanoscale Bio-Synthetic Artificial Red Cell: Proof of Concept and In Vivo Efficacy Results. ASH 2016. (abstr. 1027)
9. Stavrou EX et al (2016) A Miniaturized Microfluidic Dielectric Sensor for Point-of-Care Assessment of Blood Coagulation. ASH 2016. (abstr. 3754)