

Aetiologie, Diagnose und Therapie

Disseminierte Intravasale Gerinnung (DIC) beim Tumorpatienten

DIC (disseminated intravascular coagulation) ist ein Zustand der Hyperkoagulation, der in einer Vielzahl von Krankheitszuständen, einschliesslich Krebs, auftritt. DIC stellt eine unangemessene Überstimulation der normalen Koagulation dar, bei der Thrombose und Blutung gleichzeitig auftreten. Dieser Artikel widmet sich der Aetiologie, Diagnose und der Therapie dieses erworbenen Syndroms bei Tumorpatienten.

La DIC (coagulation intravasculaire disséminée) est un état d'hypercoagulation survenant dans divers états pathologiques, y compris le cancer. DIC est une surstimulation inappropriée de la coagulation normale dans laquelle la thrombose et le saignement se produisent simultanément. Cet article est consacré à l'étiologie, au diagnostic et au traitement de ce syndrome acquis

Die DIC ist als intravaskuläre Aktivierung der plasmatischen Gerinnungskaskade (Abb.1) mit Ablagerung von Fibrin im Innern der Gefässe zu verstehen. In der Folge kommt es zum Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und Plättchen.

Zu unterscheiden ist die fulminante von der kompensierten Form dieses Syndroms, das sich sowohl in der Mikro- als auch der Makrozirkulation abspielen und je nach Ausmass zu Multiorganversagen führen kann (Tab.2).

Frühere Bezeichnungen wie Verbrauchskoagulopathie und Defibrinierungssyndrom widerspiegeln allein einen Teil der zugrundeliegenden Pathomechanismen.

Die mit Tumorerkrankungen assoziierte Form der DIC kann sich als subklinisch, schleichend voranschreitendes Beschwerdebild äussern – ganz im Unterschied zu fulminanten Verlaufsformen wie bei Sepsis oder Trauma. Dieser Umstand erlaubt es einem auch im ambulanten Setting auf erste Anzeichen einer milden chronischen Gerinnungsaktivierung aufmerksam zu werden um schliesslich die richtigen Massnahmen einleiten zu können.

Die «International Society of Thrombosis and Haemostasis» (ISTH) legt der Diagnose eine auslösende Ursache sowie bestimmte Labormerkmale zugrunde. Der im Kontext der Klinik in der Einschätzung zur Verfügung stehende DIC-Score umfasst die Prothrombinzeit (Quick/INR), die Plättchenzahl, das Fibrinogen und die Höhe der D-Dimere (Tab.2).

Wie erklärt man sich eine DIC beim Tumorpatienten?

Die gesteigerte Gerinnbarkeit des Blutes bei Patienten mit Tumorerkrankungen – die sich in ihrer ausgeprägtesten Form als DIC präsentiert – stellt man sich als kaum berechenbares Wechselspiel zwischen verschiedenen pro- und antikoagulatorischen Einflüssen vor (Abb.2).

Das historische Modell der Virchowschen Trias (Stase, Koagulopathie und Gefässschaden) ist bei Tumorpatienten in besonderem



Prof. Dr. med.
Dimitrios A. Tsakiris
Basel



Dr. med. Adrian Bachofner
Basel

Mass ein mustergültiges Konzept in der Erklärung thrombotischer Komplikationen:

Der Endothelschaden: Dieser wird durch eine Vielzahl an Chemotherapeutika hervorgerufen. Auch modernere, die Angiogenese hemmende Substanzen sind davon nicht ausgenommen. In Vitro Untersuchungen erklären dies mitunter durch intensivierete Interaktion zwischen Endothel und Thrombozyten. Auch Verweilkatheter wie sie in der Behandlung onkohämatologischer Patienten zunehmend Verwendung finden gehen mit einer ausgesprochen prokoagulatorischen endothelvermittelten Wirkung einher, insbesondere im Falle begleitender lokaler Infektionen im Bereich der Eintrittsstelle des Katheters.

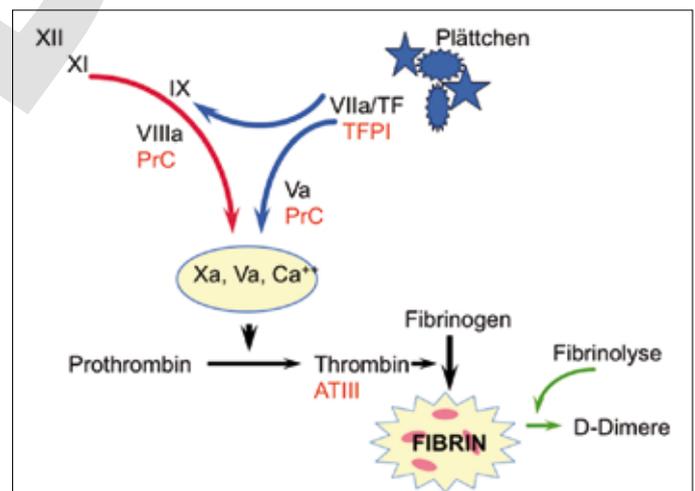


Abb. 1: Schematische Darstellung der Gerinnungskaskade mit dem extrinsischen (blauer Pfeil) und intrinsischen Weg (roter Pfeil). XII, XI, IX, VIIIa, VIIa, Va, Xa: Gerinnungsfaktoren, Ca⁺⁺: Kalziumionen, TF: Gewebefaktor («tissue factor»), TFPI: «Gewebefaktor-Inhibitor», PrC: Protein C, ATIII: Antithrombin III. Sepsis, Polytrauma, Organnekrosen aber auch Komplikationen in der Schwangerschaft, Lebersynthesestörungen oder gewisse Noxen sind einige der auslösenden Ursachen (Tab. 1).

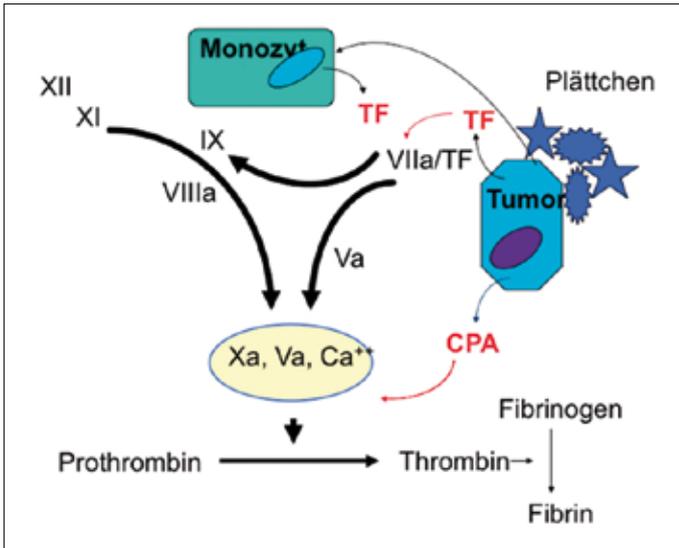


Abb. 2: Schematische Darstellung der Gerinnungskaskade mit der Interaktion der Tumorzellen und der Monozyten als Auslöser der Gerinnungsaktivierung. XII, XI, IX, VIIIa, VIIa, Va, Xa: Gerinnungsfaktoren, Ca⁺⁺: Kalziumionen, TF: Gewebefaktor («tissue factor»), CPA: «Cancer Procoagulant»

Die vermehrte Expression des Gewebefaktors (tissue factor, TF): In der Pathogenese der DIC kommt dem TF eine zentrale Rolle zu. Der durch den TF vermittelte extrinsische Gerinnungsweg gipfelt in der Bildung von Thrombin (Faktor IIa), welches das lösliche Fibrinogen in Fibrin umwandelt um den Plättchenthrampus zu fixieren. Bei Tumorpatienten kommt es nachweislich zur vermehrten Zytokin-vermittelten Bildung des TF durch aktivierte Monozyten. Der Ausprägungsgrad der DIC wird ganz wesentlich durch das Ausmass der Fibrinbildung bestimmt.

Das Tumor-Prokoagulant (cancer procoagulant, CPA): Ein von den Tumorzellen direkt sezerniertes prokoagulatorisches Protein, das aktivierend in die Gerinnungskaskade eingreift. Ferner kommt es zu Tumorzell-vermittelter Aktivierung von Monozyten und damit zu Expression TF-ähnlicher Substanzen.

Gerinnungsstörungen infolge Neoplasien in der Praxis

Die Prädisposition für vaskuläre Komplikationen bei an Krebs erkrankten Patienten ist hinreichend belegt. Ferner können thromboembolische Ereignisse die Erstmanifestation eines zugrundeliegenden, zuvor nicht bekannten neoplastischen Prozesses sein. Nicht alleine thrombotische Verschlüsse an ungewöhnlicher Lokalisation (Splanchicusstromgebiet, Sinusvenenthrombose oder Budd Chiari Syndrom) sondern auch eine dem Anschein nach unprovizierte einfache oberflächliche Venenentzündung, tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie fallen je nach dem in diese Kategorie. Eine umfangliche Kenntnis über die gesundheitliche Verfassung der Betroffenen und die kontinuierliche Evaluation derselben – wie sie praktisch nur in der Primärversorgung gewährleistet werden kann – ist von unschätzbarem Wert und erlaubt, zur rechten Zeit weitere Abklärungen in die Wege zu leiten.

Aus hämatologischer Sicht weisen mittels Routinelabor einfach erfassbare Veränderungen des Blutbildes und der Globaltests der Blutgerinnung (aktivierte partielle Thromboplastinzeit aPTT, Quick/INR, Thrombinzeit, Fibrinogen und D-Dimere) auf eine all-fällige Gefahrensituation bezüglich DIC hin.

TAB. 1	Ursachen der DIC und assoziierte, begleitende Grunderkrankungen nach ISTH
	Sepsis
	Trauma (z. B. Polytrauma, ZNS-Trauma)
	Organnekrose (z. B. Pankreas, Leber)
	Malignom (solide Tumoren, hämatologische maligne Erkrankungen)
	Schwangerschafts-Komplikationen (abruptio placentae, Uterusatonie, intrauteriner Fruchttod)
	Vaskuläre Anomalien (ausgedehnte Angiodysplasien, Aneurysmen)
	Schwere Lebersynthesestörung
	Schwere toxische Wirkungen (Schlangenbisse, Amphetaminderivate)
	Schwere immunologische Wirkungen (Transfusionsreaktionen, Transplantatabstossung, Graft versus Host-Krankheit)
	ISTH: «International Society for Thrombosis and Haemostasis»

TAB. 2	DIC-Score* nach ISTH als diagnostisches Hilfsmittel auf Basis von Globaltesten der Hämostase
	Thrombozytenzahl • >100 Giga/L = 0; <100 Giga/L = 1; <50 Giga/L = 2
	Fibrinspaltprodukte (lösliche Fibrinmonomere oder D-Dimere) • normal = 0; mittel hoch = 2; sehr hoch = 3
	Verlängerte Thromboplastinzeit/INR** • <3 Sek. = 0; 3-6 Sek. = 1; >6 Sek. = 2 • INR <1.3 = 0, INR 1.3-1.6 = 1, INR >1.6 = 2
	Fibrinogen • >1.0 g/l = 0, <1.0 g/l = 1
	* Gesamtscore ≥5 = fulminante DIC; <5 = kompensierte DIC (weist auf DIC hin kann sie aber nicht bestätigen)
	** die INR-Angaben sind eine Hochrechnung aus der Sekundenzahl und beziehen sich auf ein rekombinantes Thromboplastin, sie sind nicht im ISTH-Vorschlag beschrieben

Eine nicht mit reaktiven Ursachen erklärbare Polyglobulie oder sich abzeichnende anhaltende Leukozytose oder Thrombozytose lassen in Richtung einer myeloproliferativen Neoplasie denken (Polycythaemia Vera, Essentielle Thrombozythämie, Myelofibrose). Veränderungen dieser Art sind im initialen Stadium in aller Regel nicht mit einer DIC vergesellschaftet. Eine hämostaseologische Standortbestimmung ist nichtsdestotrotz von hohem Stellenwert. Anhaltende isolierte oder kombinierte Zytopenien können ebenfalls erste Anzeichen eines krankhaften Prozesses auf Ebene des blutbildenden Knochenmarks sein: Veränderungen wie dem myelodysplastischen Syndrom oder aber ein die gesunde Hämatopoiese verdrängender Prozess (lymphoproliferative Neoplasie, chronische oder akute Leukämien), die wiederum durchaus mit einer aktivierten Blutgerinnung bis hin zu einer DIC einhergehen können. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass auch im Zeitalter kaum überschaubarer molekularbiologischer Möglichkeiten in der Diagnostik neoplastischer Prozesse, neben der Anamnese und der klinischen Untersuchung, der gewöhnliche Blutausschuss und die Globaltests der plasmatischen Gerinnung in der initialen Beurteilung eines Patienten mit einer primär neoplastisch bedingten Gerinnungsstörung an Aussagekraft nichts eingebüsst haben.

modifiziert nach Taylor FB, et al. Thromb Haemost 2001;86:1327-30

modifiziert nach Taylor FB, et al. Thromb Haemost 2001;86:1327-30

Klinische Präsentation einer DIC bei Tumorpatienten

Aufgrund des eher schleichenden Verlaufsbildes bei tumorassoziierten DIC sind die ersten Anzeichen in der Regel die Folge eines Plättchenverbrauchs oder verbrauchter Reserven an Gerinnungsfaktoren. Beim Tumorpatienten sind folglich im Speziellen auf Anzeichen einer Blutung (im Bereich des Tumors) zu achten. Bei ausreichender hepatozellulärer Funktion und folglich kompensierter Synthese der Gerinnungsfaktoren kann die Thrombozytopenie ein isoliertes erstes DIC-Zeichen sein. Aufgrund mangelnder Spezifität bei Tumorpatienten ist die Bestimmung von Fibrinolyseprodukten (D-Dimere) von begrenzter Wertigkeit, weil der Tumor selber D-Dimere ohne DIC lokal generieren kann.

Von einer DIC am häufigsten betroffen sind Patienten mit metastasiertem Tumor z.B. das Mammakarzinom aufgrund der hohen Expression von TF oder das Prostatakarzinom mit gesteigerter proteolytischer Aktivität oder disseminiertem Tumorleiden (Akute Promyelozytenleukämie, myelomonozytäre Leukämie oder akute lymphatische Leukämie). Der akuten Promyelozytenleukämie (APL) kommt eine besondere Stellung zu, zumal Sie im Initialstadium regelhaft mit einer rasant verlaufenden Hyperfibrinolyse und hoher Gefahr eines hämorrhagischen Todes einhergeht. Allein durch aggressive supportive Therapie (Heparin, Antifibrinolytika, Substitution mit «fresh frozen plasma, FFP» und Antithrombin in aller Regel auf einer Intensivstation) und verzögerungsfreie Verabreichung von Tretinoin (all-trans-Retinsäure ATRA) in Kapselform kann dieser ausgesprochenen Gefahrensituation entgegengewirkt werden.

Therapeutische Konsequenzen

Als kausale Therapie jeder tumorassoziierten DIC-Therapie ist das Erreichen einer dauerhaften Remission des Tumorleidens. Auf dem Weg dorthin kann die antikoagulatorische Therapie von Nutzen sein, so wurde gezeigt, dass Heparin partiell inhibierend auf die Gerinnungsaktivierung bei DIC wirkt und dem Plättchenverbrauch vorbeugen kann. Aspirin greift alleine auf die Plättchenfunktion ein und wirkt im Vergleich zum Heparin nicht hemmend auf die Thrombinbildung. Der Nutzen einer Prophylaxe und das erhöhte

Blutungsrisiko unter Heparin (insbesondere bei erniedrigten Gerinnungsfaktoren oder tiefen Plättchenzahlen) sind vorsichtig gegeneinander abzuwägen. Alleine aufgrund verminderter Plättchenzahlen oder verminderter Gerinnungsfaktoren soll die Indikation zu Transfusion oder Gabe von Faktorenkonzentraten nicht gestellt werden, in Abwesenheit von Blutungen und bevorstehender Interventionen sind in den meisten Fällen Plättchentransfusionen erst bei Werten < 10 G/l, in speziellen Situationen auch darunter, angezeigt.

Bei gleichzeitig stark erhöhtem Risiko für thromboembolische Ereignisse ist die Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin bei Tumorpatienten von doppeltem Nutzen, da insbesondere in dieser Patientengruppe eine DIC erst durch das Entstehen einer Thrombose losgetreten werden kann. Standard heute in der Behandlung tumorassoziiert Thrombosen ist die therapeutisch dosierte Gabe von niedermolekularem Heparin (Dalteparin für diese Indikation in der CH zugelassen). Die neueren direkten oralen Antikoagulantien (NOAC, DOAC) weisen noch nicht adäquate und komplette Effizienz- und Sicherheitsdaten auf um direkt eingesetzt zu werden; entsprechende randomisierte Studien zu dieser Fragestellung sind mit allen vorhandenen Produkten voll am Laufen (1–4).

Prof. Dr. med. D. A. Tsakiris

Dr. med. Adrian Bachofner

Diagnostische Hämatologie, Universitätsspital Basel,
Spitalstrasse 21/Petersgraben 4, 4031 Basel
dimitrios.tsakiris@usb.ch

Interessenskonflikt: Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. Levi M, van der Poll T. Disseminated intravascular coagulation: a review for the internist. Intern Emerg Med 2013; 8(1): 23–32.
2. Thachil J, Falanga A, Levi M, Liebman H, Di Nisio M. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2015; 13(4): 671–5.
3. Levi M. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation. Thromb Res 2016; 140 Suppl 1: S66–70.
4. Falanga A, Russo L, Milesi V, Vignoli A. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2017; 118: 79–83.

Take-Home Message

- ◆ DIC – «disseminated intravascular coagulation»: Erworbenes Syndrom, gekennzeichnet durch eine disseminierte, intravasale Gerinnungsaktivierung und Fibrinablagerung, unterschiedlicher Aetiologie, welche je nach Ausmass bis zu Multiorganversagen führen kann. Aufgrund des Schweregrades wird in fulminante und kompensierte DIC unterschieden (ISTH-Definition 2001).
- ◆ Tumor-DIC: kaum berechenbares Wechselspiel zwischen verschiedenen pro- und antikoagulatorischen Einflüssen im Kontext des Tumors, z. B. medikamentös-toxischer Endothelschaden, direkte Freisetzung von Gewebefaktor (tissue factor) durch die Tumorzelle und indirekte Stimulation der Monozyten, Bildung von gerinnungsaktivierenden Proteinen (cancer procoagulant) durch die Tumorzelle.
- ◆ Diagnose der Tumor-DIC: Anamnese, Klinik und Labor (Blutbild mit Blutaussstrich und einfacher Gerinnungsstatus mit Quick/INR, APTT, Fibrinogen) besitzen weiterhin grosse Aussagekraft.
- ◆ Behandlung der Tumor-DIC: Je nach Schweregrad und je nach Tumorart wird ein orchestriertes Konzept mit Substitution mit Gerinnungsfaktoren, Thromboseprophylaxe mit Antikoagulantien und Hemmung der plasmatischen Fibrinolyse eingesetzt. Die Aufhebung des DIC-auslösenden Tumors bleibt primäres Ziel.

Message à retenir

- ◆ DIC – «disseminated intravascular coagulation» (coagulation intravasculaire disséminée): syndrome acquis caractérisé par une activation de la coagulation intravasculaire disséminée et un dépôt de fibrine de différente étiologie, ce qui peut conduire à une défaillance de plusieurs organes en fonction de la gravité. En raison de la gravité, la distinction est faite entre les DIC fulminantes et compensées (définition ISTH 2001)
- ◆ DIC des tumeurs: interaction à peine prévisible entre diverses pro- et anticoagulantes dans le contexte de la tumeur, comme les dommages endothéliaux toxiques par médicaments, la libération directe du facteur tissulaire (tissue factor) par la cellule tumorale et la stimulation indirecte des monocytes, la formation de protéines activant la coagulation (cancer procoagulant) à travers la cellule tumorale.
- ◆ Le diagnostic de la DIC des tumeurs: histoire, clinique et laboratoire (numération globulaire avec frottis et de l'état de coagulation plus simple avec Quick/INR, APTT, fibrinogène) continuent d'avoir une grande signifiante.
- ◆ Le traitement de la DIC des tumeurs: En fonction de la gravité et le type de la tumeur, selon une conception orchestrée par substitution avec des facteurs de coagulation, la prophylaxie de la thrombose avec les anticoagulants et l'inhibition de la fibrinolyse plasmatique sont utilisées. L'abolition de la tumeur déclenchée par DIC reste l'objectif principal.