

Thrombose als zusätzliche Gefahr bei Tumorerkrankungen

Thrombose und antithrombotische Therapie bei Tumorpatienten

Thromboembolien sind bei Tumorpatienten häufig. Das Thromboembolierisiko kann bei Tumorpatienten auch durch die Therapie gesteigert werden. Andererseits muss auch festgehalten werden, dass Tumorpatienten auch ein erhöhtes Blutungsrisiko zeigen können. Der folgende Artikel gibt einen Überblick über die Gerinnungsstörungen bei Tumorpatienten und deren Management.



La thromboembolie est fréquente chez les patients atteints de tumeurs. Le risque de thromboembolie peut également être augmenté chez les patients atteints de tumeurs par la thérapie. D'autre part, il faut préciser que les patients atteints de tumeurs peuvent également présenter un risque accru de saignement. L'article suivant fournit une vue générale des troubles de la coagulation chez les patients atteints de tumeurs et de leur prise en charge.

Die Ausführungen von Virchow 1856 waren die ersten Beschreibungen, die den Weg zum Verständnis der Genese von Thrombosen ebneten. Die Hyperkoagulabilität ist ein häufiges Phänomen bei Tumorpatienten. Die frühesten Berichte gehen zurück auf Armand Trousseau, der eine Tendenz zu «spontaner Gerinnung» bei zwei Patienten mit Magenkarzinom beschrieb («phlegmasia alba dolens»). Seit diesen frühen Beobachtungen hat sich gezeigt, dass die Aktivierung der Blutgerinnung nicht nur Folge, sondern auch Teil des malignen Prozesses ist. Weiter zeigte sich, dass die Pathophysiologie bei unterschiedlichen Tumorarten ebenfalls unterschiedlich sein kann und dass myeloproliferative Erkrankungen (mit einem spezifischen Genotyp) zu einem anderen thrombophilen Phänotyp führen als dies zum Beispiel bei soliden Tumoren der Fall ist. Nicht übersehen werden darf, dass Tumorpatienten allerdings auch ein erhöhtes Blutungsrisiko zeigen, zum Beispiel während Interventionen oder wenn sich eine disseminierte intravasale Gerinnung entwickelt.

Es gibt klare Evidenz, dass Tumorpatienten häufig eine gesteigerte Gerinnungsaktivierung zeigen. Dies lässt sich aufgrund von Markern der Thrombin- und Fibrin-Generierung darlegen. Bei einigen dieser Marker wurde auch eine Assoziation mit der Tumorausbreitung und dem Überleben gefunden; dies ist ein Hinweis darauf, dass das Ausmass der Hyperkoagulabilität mit der Prognose der Erkrankung in Zusammenhang steht. Im Gegensatz dazu sind Aktivierungsmarker der Gerinnung nicht per se prädiktiv für das Auftreten von Thromboembolien, wie dies ja auch aus der klassischen Anwendung der D-Dimer-Konzentration für den Einzelfall bekannt ist (eine tiefe Konzentration schliesst das Vorliegen einer Thromboembolie weitgehend aus, eine hohe Konzentration



Prof. Dr. med. Wolfgang Korte
St. Gallen

belegt das Vorliegen einer Thromboembolie nicht). Andererseits ist aus Autopsiestudien bekannt, dass Tumorpatienten häufig klinisch «stumme», d.h. vorher nicht bekannte Thromboembolien zeigen. Ausserdem kann auch die Therapie (chirurgische, biologische, Chemo- und Radiotherapie; z.B. bei der Verwendung von Thalidomid-Abkömmlingen in der Therapie des multiplen Myeloms) von Tumorerkrankung das Thromboembolie-Risiko bei Tumorpatienten steigern.

Management der Hyperkoagulabilität bei Tumorpatienten

Wie bereits erwähnt sind Thromboembolien bei Tumorpatienten häufig (mit einer vermuteten Prävalenz von 4% bis 20%); Thromboembolien sind die zweithäufigste, unmittelbare Todesursache bei Tumorpatienten. In der Vergangenheit haben randomisierte und prospektive Behandlungsstudien gezeigt, dass die Behandlung mit einem niedrig molekularem Heparin gegenüber einem Vitamin-K Antagonisten (Coumarine) zu besseren klinischen Ergebnissen bei der Behandlung von Thromboembolien bei Tumorpatienten führt. Allerdings hat sich die Behandlung von Tumorerkrankungen seit der Durchführung dieser Studie deutlich verändert, sodass neue Studien unter Beachtung der veränderten Therapiemodalitäten bei Tumorpatienten und unter Beachtung neu verfügbare antithrombotischer Therapiemodalitäten sinnvoll sind.

Bis zur Verfügbarkeit neuer Studienresultate sollten jedoch die entsprechenden Empfehlungen der jeweiligen Fachgesellschaften beachtet werden; die momentan gültigen Empfehlungen sehen vor, die Behandlung von Thromboembolien bei Tumorpatienten mittels niedrig molekularem Heparin durchzuführen. Auch die Sekundärprophylaxe wird vorderhand mit niedrig molekularem Heparin empfohlen. Dabei empfehlen die Fachgesellschaften aufgrund der hohen Effizienz und der guten Verträglichkeit die Indikation für die Thromboseprophylaxe konsequent und liberal zu stellen.

Empfehlung der Fachgesellschaften notwendig

Es scheint notwendig, die Empfehlungen der Fachgesellschaften auch im Hinblick auf die Indikationsstellung explizit zu erwähnen, da Registerdaten darauf hinweisen, dass trotz der genannten Empfehlungen bis zu 40% derjenigen Tumorpatienten, die eine Throm-

boembolie entwickelt haben, keine oder nur eine unzureichende Thromboseprophylaxe erhalten hatten. Dies scheint umso erwähnenswerter als die Behandlung mit niedrig molekularem Heparin in der Regel sehr gut vertragen wird. Und nicht selten entscheiden sich auch Patienten in der Palliativmedizin aufgrund der guten Verträglichkeit und Effizienz bei Gegenüberstellung mit Kompressionsstrümpfen oder Vitamin-K Antagonisten für eine Behandlung mit niedrig molekularem Heparin. Kompressionsstrümpfe können natürlich auch bei Tumorpatienten angewendet werden, wenn die Datenlage hier auch eher «dünn» ist.

Eine besondere Fragestellung ist die antithrombotische Prophylaxe bei der Verwendung voll implantierbarer Katheter-Systeme; hier gibt es bisher noch keine eindeutigen, prospektiven und evidenzbasierten Daten die eine solche Prophylaxe als zwingend erscheinen lassen; die vorhandenen Daten geben aber starke Hinweise darauf, dass die Verwendung einer pharmakologischen Prophylaxe sinnvoll ist.

Verwendung von NOACs/DOACs von maximalem Interesse

Die Verwendung von neuen Substanzen, insbesondere der neuen, direkten oralen Antikoagulantien (als NOACs oder DOACs abgekürzt) zur initialen Behandlung bei Thromboembolien von Tumorpatienten und deren Sekundärprophylaxe ist aktuell von maximalem Interesse. In den Phase III Studien zur Zulassung von Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban wurden auch Patienten beobachtet, bei denen sich im Verlauf der Therapie zeigte, dass die entsprechende Thromboembolie tumorassoziiert war. Weder in diesen Studien noch in den «real life»-Registern und Untersuchungen ergaben sich Hinweise darauf, dass der Gebrauch von NOACs mit einer verminderten Effizienz oder einer erhöhten Toxizität bei Tumorpatienten einherging, dies im Vergleich zur antithrombotischen Standardtherapie. Da in den genannten Phase III Studien Patienten mit bekanntem Tumorleiden ausgeschlossen worden waren, werden weitere Studien benötigt, um die Effizienz und Verträglichkeit der NOACs in diesem Setting zu belegen. Solche Studien sind momentan unterwegs. Daraus ergibt sich auch das von uns momentan vorgeschlagene, pragmatische Procedere: tritt bei einem Patienten mit bekanntem Malignom eine Thromboembolie auf, so sollte die Behandlung wie auch die Sekundär-

prophylaxe momentan mit einem niedrig molekularen Heparin durchgeführt werden (eine explizite Indikation bei diesen Patienten hat das Dalteparin).

Wird hingegen ein Patient wegen einer Thromboembolie mit einem NOAC behandelt und es zeigt sich erst im weiteren Verlauf das Vorliegen eines Malignoms, so führen wir den Gebrauch des NOAC fort so lang die Verwendung effizient und verträglich ist.

Thrombozytenaggregationshemmer

Obwohl immer wieder als Thromboseprophylaxe verwendet, kann der Gebrauch von Thrombozytenaggregationshemmern als primäre Prophylaxe zur Verhinderung venöser Thromboembolien nicht als Erstmassnahme empfohlen werden. Nur bei Patienten oder in Situationen wo der Gebrauch plasmatischer Antikoagulantien kontraindiziert ist (und dies für die Thrombozytenaggregationshemmer nicht der Fall ist), kann deren Einsatz in dieser Indikation in Erwägung gezogen werden.

Spezielle Situationen

Diese sollten in Absprache mit einem Spezialisten oder dem Zentrum gemanagt werden. Sie umfassen unter anderem die Hyperviskosität bei Vorliegen eines Paraproteins in hoher Konzentration, das Vorliegen einer (insbesondere JAK-2 positiven) myeloproliferativen Erkrankung sowie das Vorhandensein von intraluminalen Einsätzen (wie z.B. einem Vena-Cava-Filter, deren Indikation aus hämostaseologischer Sicht äusserst zurückhaltend gestellt werden sollte, da sie im weiteren Verlauf bei Verbleib im Gefäss nahezu immer eine Antikoagulation erfordern).

Prof. Dr. med. Wolfgang Korte

Hämostase- und Hämophilie Zentrum und
Zentrum für Labormedizin, St. Gallen
Rorschacherstr. 95, 9007 St. Gallen
wolfgang.korte@zlmsg.ch

✚ **Interessenskonflikt:** Advisory Boards, Referentenhonorare von Abbott, Axonlab, Bayer, Beckman Coulter, Boehringer Ingelheim, BMS, Daichi-Sankyo, Doasense, Pfizer, Siemens und Stago.

✚ **Literatur** auf Anfrage beim Verfasser

Take-Home Message

- ◆ Bei Tumorpatienten muss auf eine liberale Indikationsstellung zur Thromboseprophylaxe geachtet werden.
- ◆ Besteht bereits eine Behandlung mit einem NOAC und das Tumorleiden zeigt sich erst im Verlauf, so kann in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf, der Effizienz und der Verträglichkeit der Behandlung die Fortführung des NOAC in Betracht gezogen werden.
- ◆ Nach Auftreten einer Thromboembolie bei bekanntem Tumorleiden sollte bis zur Verfügbarkeit neuer Studienresultate (entsprechende Studien sind unterwegs) die Primärbehandlung und Sekundärprophylaxe mit niedrigmolekularem Heparin durchgeführt werden.

Messages à retenir

- ◆ Dans le cas des patients atteints de tumeurs, une indication libérale pour la prophylaxie de la thrombose doit être observée.
- ◆ Si un traitement par NOAC est déjà présent et que la tumeur n'est visible qu'au cours du temps, la poursuite du NOAC peut être envisagée en fonction de l'évolution clinique, de l'efficacité et de la tolérabilité du traitement.
- ◆ Après l'apparition d'une thrombo-embolie dans une maladie tumorale connue, le traitement primaire et la prophylaxie secondaire avec l'héparine de bas poids moléculaire doivent être réalisés jusqu'à la disponibilité de nouveaux résultats d'étude (des études appropriées sont effectuées en cours de route).