

Tumor und Thrombose

Sabine Ziemer
Charité, CCM
Berlin 09.08.2005

Kritisch Kranke und TE Risiko

Ursachen:

- Venöse Stase durch Immobilisierung
- Sedierung und Relaxation
- Akute Phase induziert Hyperkoagulabilität
- Zentrale Katheter verursachen Gefäßschäden
- Invasive Eingriffe

Mögliche Mechanismen der Gerinnungsaktivierung bei Cancer

Allgemein	Spezifisch
<ul style="list-style-type: none">•Entzündung•Nekrose•Akutphase Reaktion•Dysproteinämie•Hämodynamik	<ul style="list-style-type: none">•TumorzellaktivitätenProkoagulant,Fibrinolytisch,Thrombozytenaktivierung,Monozytenaktivierung,Endothelzellalteration,•Neovaskularisation•Chemotherapie•Hormontherapie

Erworbene Thrombophile-Diathesen Maligne Erkrankungen

- Thromboembolische Erkrankungen sind eine häufige Komplikation bei Tumor-Patienten.
- Das thromboembolische Ereignis kann der Diagnose vorausgehen.
- Das Risiko für Tumor-Patienten an einer Lungenembolie im Krankenhaus zu versterben ist ca. doppelt so hoch.
- Therapie steigert das Risiko
chirurgische Eingriffe , Hormon-Therapie,
Zentrale Zugänge, Chemotherapie, Immobilisation

Tumor induzierte Hypercoagulabilität

Induzierte Expression von
Monocyten-Tissue Factor

Expremiert
Tissue Factor

Expremiert
Phospholipide

Maligner
Tumor

Produziert
Cancer procoagulant

Induzierte
Aktivierung der
Endothelzelle

Induziert
Thrombozyten-Aktivierung
und Akkumulation

Tumorprokoagulation

nach Bruhn und Zuborn 1998

Grundsätzlich können zwei verschiedene Tumorprokoagulantien unterschieden werden:

- Gewebefaktor (TF=tissue factor), Bezeichnung für ein Phospholipoprotein, das über den Zwischenschritt der Faktor-VII-Aktivierung den Faktor X aktiviert
- Faktor-X-Aktivator (CP = cancer procoagulant). CP ist eine Cysteinprotease, die ausschließlich in malignen oder embryonalen Geweben (Amnion-Chorion-Gewebe) gefunden wird und in normalen Geweben nicht exprimiert wird.
Sie aktiviert direkt den Faktor X.



Tumorprokoagulation

nach Bruhn und Zuborn 1998

TF (tissue Factor)	CP (Cancer Procoagulation)	TF + CP	Nicht spezifiziert
<ul style="list-style-type: none">•Ovarialkarzinom•Pleura- mesotheliom•Haarzelleukämie	<ul style="list-style-type: none">•Mucinöses Adenokarzinom•Kolonkarzinom•Magenkarzinom•Mammakarzinom•Leberzellkarzinom•Vaginalkarzinom•Nierenzellkarzinom•Melanom•Sarkom	<ul style="list-style-type: none">•ANLL (akute nicht-lymphatische Leukämie)•APL (akute Promyelozyten-Leukämie)	<ul style="list-style-type: none">•Ovarialkarzinom•Haut- karzinom•Adenokarzinome (versch.)

Fibrinolytisches System

Veränderungen des fibrinolytischen Systems werden bei Tumorpatienten häufig beobachtet und betreffen im wesentlichen:

- Erhöhung von PAI-1 (Plasminogenaktivator-Inhibitor)
  **Thromboseneigung**
- Erhöhung von t-PA (tissue-Plasminogenaktivator)
  **Hyperfibrinolyse**

Erhöhte PAI-Spiegel werden für den thrombophilen Status von Tumorpatienten mitverantwortlich gemacht.

Von einigen Gruppen werden sie als Marker der Tumoraktivität des Einzelpatienten interpretiert.

TVT/LE und Diagnose Cancer danach

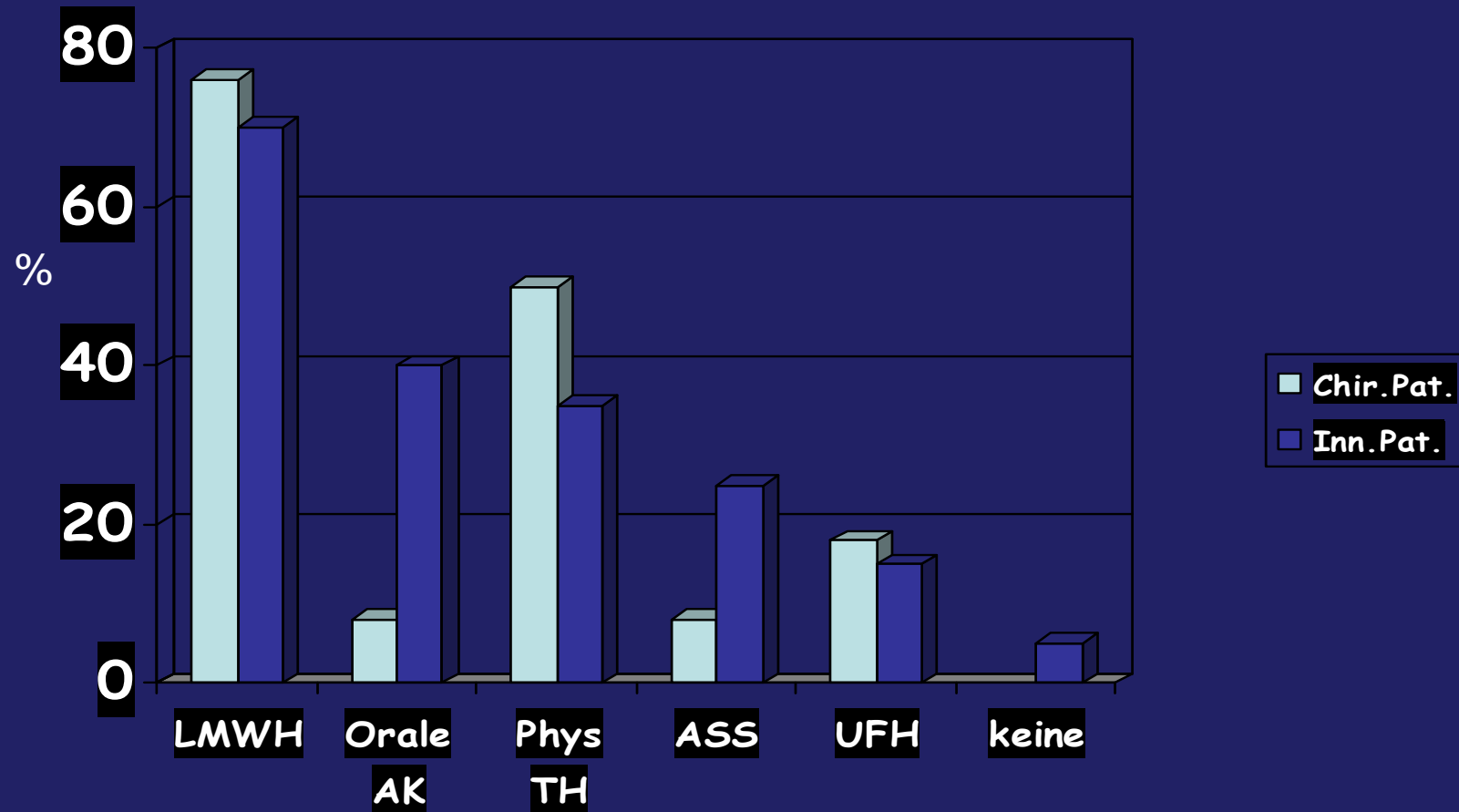
- Dänisches Nationalregister 1977-1992
- 15 348 TVT und 11 305 LE
- in diesem Klientel 1737 Patienten mit Cancer;
erwartete Zahl nur 1372 = OR 1,3
- Besonders in ersten 6 Monaten Rate hoch = OR 3,0

Thromboserisiko nach Tumordiagnose

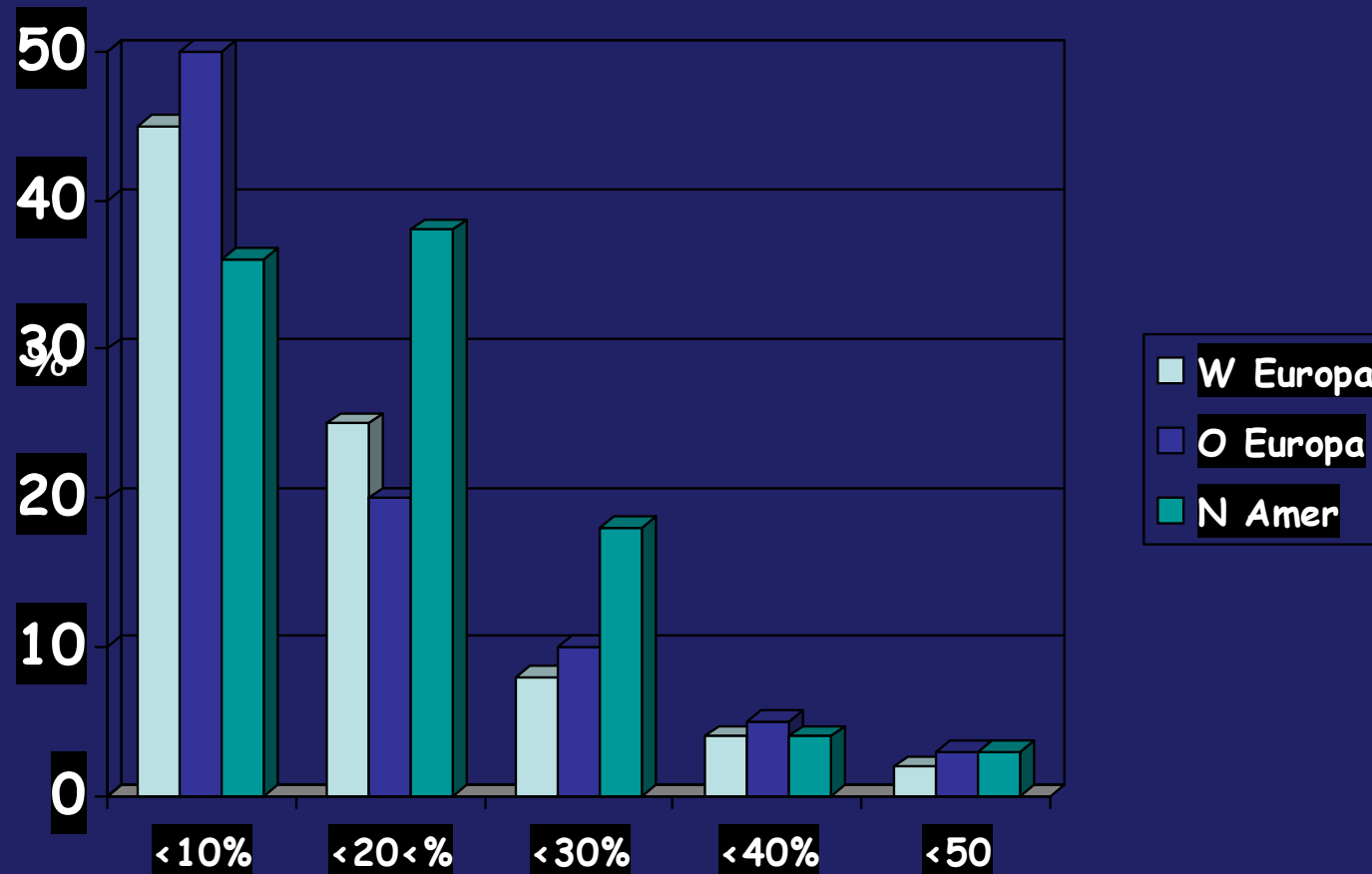
Patienten n= 3220; Kontrolle n=2131

Diagnose	Pat. n	Kontr. n	Odds Ratio
Alle	389	69	4,1
<3m	80	1	58
>3m <1J	92	5	13
>1 < 3J	67	14	3,5
>3 <5J	43	11	2,8
>5 <10 J	47	14	2,4
<10 <15J	19	6	2,3
>15J	23	15	1,1

Thromboseprophylaxe bei Tumor-Frontline/ Befragung



Thromboserisiko bei Kathetern Tumor-Frontline/ Befragung



Symptomatische und asymptomatische Thrombosen bei ZVK - Metaanalyse

Intervention	Thrombose asmpt + sympt.	Thrombose sympt.
Keine Antikoagulation	27 - 90%	0 - 20
Heparin Flush	35	17
Syst. Heparin	33	0 - 44

ZVK Anwendungen und Thrombose

- Patienten in Grundkrankheit und Indikation für ZVK different
- Substanzen, die infundiert werden different
- Exakte Inzidenz ZVK Thrombose unklar
- Risiko steigt bei: Tumor, Op, Chemotherapie, hyperosmolare Lösungen

Typ und Lokalisation und Dauer des ZVK

Symptomatische und asymptomatische Thrombosen bei ZVK - Metaanalyse

- Warfarin und Dalteparin reduzieren das Thromboserisiko bei ZVK
- Bei parenteraler Ernährung kein signifikanter Unterschied
- Bei Malignomen und ZVK scheint eine Prophylaxe sinnvoll

Symptomatische Katheterthrombosen randomisiert- Placebo kontrolliert

- Multicenter Studie n = 255 2/3 solide Tm, ZVK >6d
n = 130 1mg Warfarin oral/d
Start 3d vor ZVK
n = 125 Placebo
- 4,3% Thrombosen in Summe,
Symptome zwischen 10. und 161.d nach Insertion
keine Differenz in Gruppen
- Andere Studien 3 - 37% mit bildgebenden Verfahren

Risikoeinteilung internistisch - Beispiele

Gesamtrisiko	Hoch	Niedrig
Akutrisiken	Infektion mit fast vollständiger Immobilisierung Herzinsuffizienz NYHA III/IV	Akute Infektion <u>ohne</u> vollständige Immobilisierung Keine kardialen Risiken
Basisrisiken	Aktives Malignom Z.n. TVT/LE Hohes Alter etc.	Exsikkose Adipositas

Thromboseprophylaxe bei Tumorpatienten

Sicher ist, dass auf Grund der großen Zahl von Krebserkrankungen und dem so unterschiedlichen klinischen Verlauf der Erkrankung eine **allgemeine medikamentöse Thromboseprophylaxe** bei diesen Patienten **nicht empfohlen** werden kann. Es gibt **Risikokonstellationen**, die als **sichere Indikation** für Prophylaxe anzusehen sind. Aber auch **nicht eindeutige Indikationen**.

(Hiller 2001)

Primärprophylaxe Tumorpatienten

» Gesicherte Indikationen

- Operative Eingriffe
- ZVK
- Chemotherapie bei immobilisierten Patienten
- Strahlentherapie bei immobilisierten Patienten
- Strahlentherapie bei Tumoren des kleinen Beckens
- Einleitung einer Chemotherapie bei großer Tumormasse bzw. fortgeschrittener Erkrankung
- Thalidomid-Gabe bei Kombinationschemotherapie

Nach Hiller 2000; letzte Zeile Zangari 2001

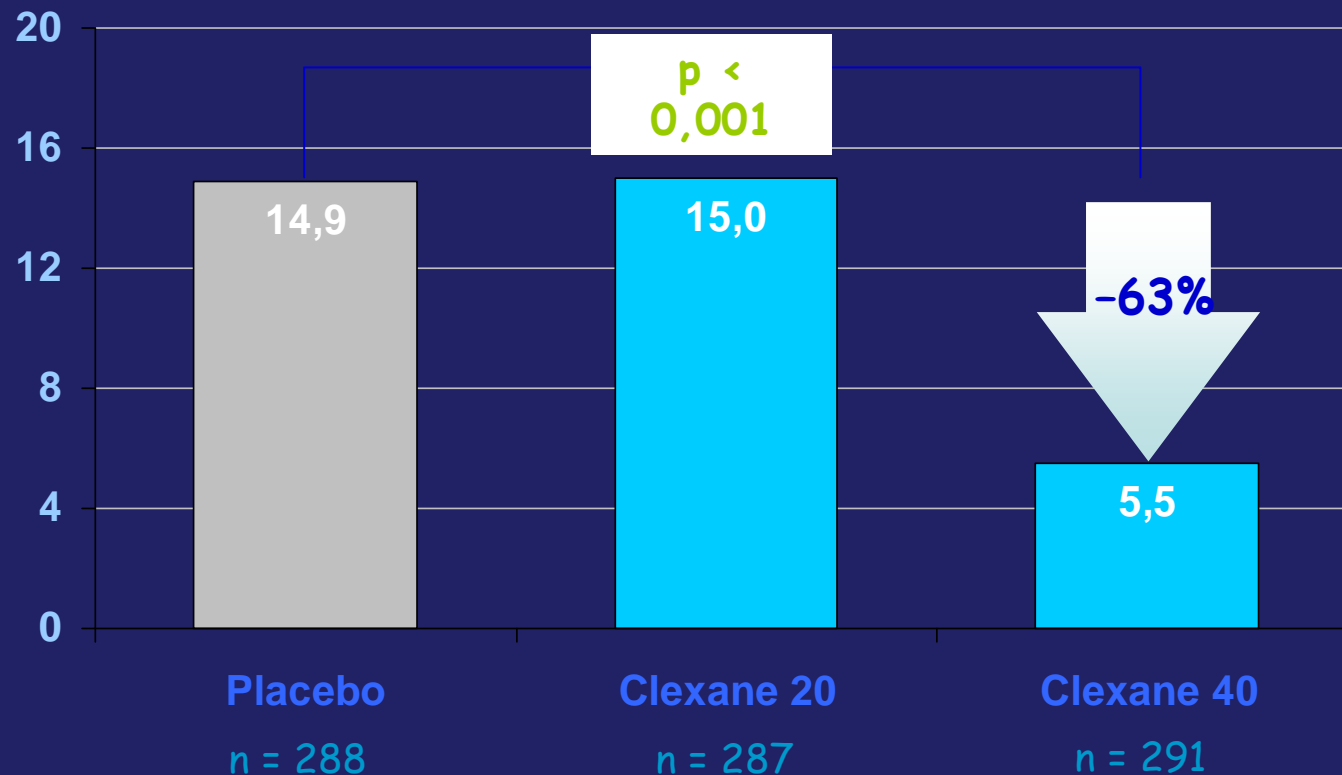
Primärprophylaxe Tumorpatienten

- Noch nicht gesicherte Indikationen
 - Bettlägerige Patienten im Finalstadium
 - Patienten mit implantierten Portsystemen
 - Immobilisierte Patienten auch ohne Chemotherapie
 - Einleitung einer Chemotherapie
 - Hormontherapie bei Mamma- oder Prostatakarzinom (zumindest bei Risikopatienten)

MEDENOX - TE bei akuten internistische Erkrankungen

- Phlebographisch nachgewiesene TVT

% Patienten



Therapie der Venenthrombose mit LMW Heparin s.c.

Certoparin	Mono-Embolex®	2x 8000 IE/d
Dalteparin	Fragmin P®	200 IE/kg/d
Enoxaparin	Clexane®	200 IE/kg/d
Nadroparin	Fraxiparin® Fraxodi®	184 IE/kg/d
Tinzaparin	Innohep®	175 IE/kg/d
Reviparin	Clivarin®	140 - 210 IE/kg/d

Pharmakokinetik-Vergleich

	Dalteparin Fragmin	Enoxaparin Clexane	Nardoparin Fraxiparin
Anti Xa rel	1	2.28	1,54
Clearance	33,3	16,7	21,4
t/2	2,8	4,1	3,7

TVT Prophylaxe perioperativ

Hohes Risiko:

- UFH 5000 E ca 2h prä Op, 3x/d
- Dalteparin 5000 E 1x/d
- Enoxaparin 40mg 1x/d

Sehr hohes Risiko:

- Intermittierende pneumatische Kompression / angepasste Kompressionsstrümpfe
- UHF 5000 E ca 2h prä Op, 3x/d
- Dalteparin 5000 E 1x/d
- Enoxaparin 40 mg 1x/d
- Verlängerte Prophylaxe bis 30 d

TVT Prophylaxe interner Patient

- UFH 5000 U 3x/d
- Dalteparin 5000 IU 1x/d
- Enoxaparin 40 mg 1x/d
- Fondaparinux 2,5 mg 1x/d

TVT Therapie

- UFH 80 U/kg Bolus, 18 U/kg/h Infusion,
orale Antikoagulation
- Enoxaparin 1 mg/kg alle 12 h,
oder Tinzaparin 175 U/kg/d
orale Antikoagulation
- Dalteparin 200 U/kg/d für 1 Monat,
dann 150 U/kg/d für 5 Monate
oder Enoxaparin 1,5 mg/kg/d für 6 Monate

Medikamentöse Thromboembolieprophylaxe

Bei jeder medikamentösen
Thromboembolieprophylaxe müssen
Kontraindikationen und empfohlene
Laborkontrollen beachtet werden!

TVT bei Patienten mit Malignom (1)

- Zusammenhang von Cancer mit TVT und LE gut bekannt. Studien älter als 10 Jahre prägen unsere Erfahrungen
- Fortschritt in der Medizin erfordert neuere Daten
- Retrospektive Analyse 1993-2000 :
von 1041 Patienten mit soliden Tumoren erlitten 81 TVT/LE (7,8%)

TVT bei Patienten mit Malignom (2)

Besonders hohes Risiko besteht bei:

- Chemotherapie
- Fortgeschrittenem Malignom
- Nierencarcinom
- Pankreascarcinom
- Magencarcinom
- Hirntumor

Sallah S Thromb Haemost 2002;87:575-9

LMW-Heparin Thromboseprophylaxe

Thrombozytenkontrolle	Labor nach 5 Tagen bzw. bei klinischer Indikation	Anamnese
<ul style="list-style-type: none">• Am 1. und 4. Tag• Während der ersten 3 Wochen alle 3-4 d <ul style="list-style-type: none">• Thrombozyten < 100 /nl bzw. Abfall > 50%, (VD HITT) <p>Antikoagulation umsetzen</p>	<ul style="list-style-type: none">• Blutbild• TPZ, aPTT, anti Xa• Kreatinin, Harnstoff• Elektrolyte (K⁺)• AST, ALT, Gamma-GT	<ul style="list-style-type: none">• Blutungen• Beschwerden einer Thrombose• Klinische Untersuchung• Punktionsstelle• Thrombosezeichen

An HIT II denken

- Plättchenabfall um mehr als 30-50%
- **Umsetzen der Antikoagulation schon bei dringendem Verdacht**
- Nachweis der Heparin induzierten Plättchen-Aktivierung (HIPA Test)
- Nachweis der Antikörper gegen Heparin - PF4 Komplex

Antikoagulation von Tumor-Patienten und Überlebensrate

- Verlängerung der Überlebenszeit bei kleinzelligem Bronchial CA nach Warfarin-Gabe in zwei Studien
- Bei kolorektalen- und Kopf- /Hals- Tumoren kein Effekt.
- Weitere Hinweise auf verbesserte Gesamtüberlebensraten unter Therapie mit LMW-Heparinen.
- Effekt beruht zum einen auf die Verminderung thrombotischer Komplikationen, zum anderen wahrscheinlich auf eine Verminderung der Metastasierung / Tumorangiogenese.

Heparin beeinflusst auch Tumorentstehung und Metastasierung

1. Proliferation der Tumorzellen
2. Verteidigung gegen Immunsystem
3. Bildung neuer Gefäße
4. Migration der Tumorzellen nach Ablösen vom Zellverband
5. Invasion in Umgebung erfordert Adhäsion und Degradation der extrazellulären Matrix durch Proteolyse
6. Invasion der Tumorzelle in Blut- und Lymphgefäße und Ansiedlung