

Tumorassoziierte Thromboembolie

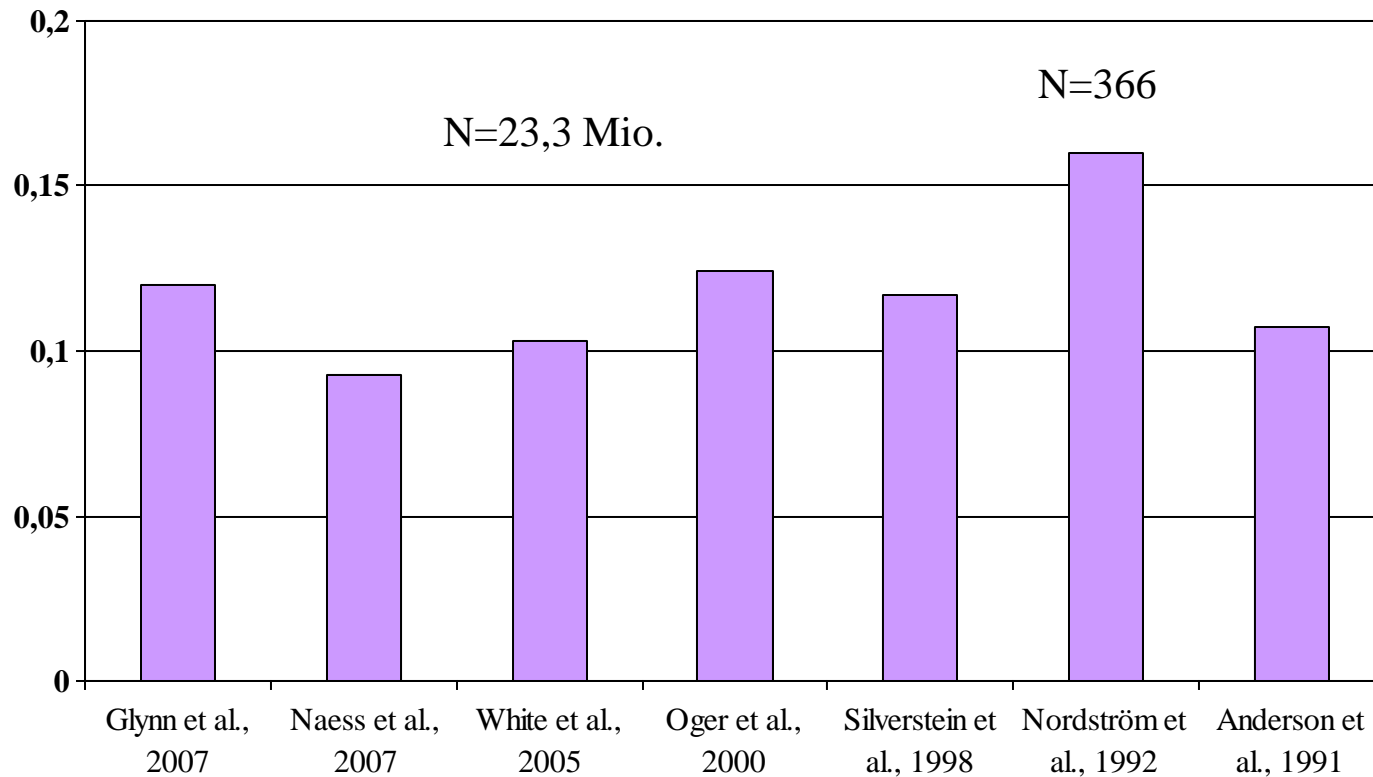
Christoph Sucker

LaboMed Gerinnungszentrum Berlin

Häufigkeit von symptomatischen VTE

60.000-80.000/Jahr in Deutschland!

(%/Jahr)



nach S3-Leitlinie, 2009

Risikofaktoren für die Thromboseentstehung

- „Virchow Trias“
 - Veränderungen der Gefäßwand
 - Arteriosklerose, Entzündung
 - veränderte Strömungsgeschwindigkeit des Blutes
 - Immobilisation, Gips, etc.
 - Veränderungen der Blutbeschaffenheit
 - thrombophile Risikofaktoren

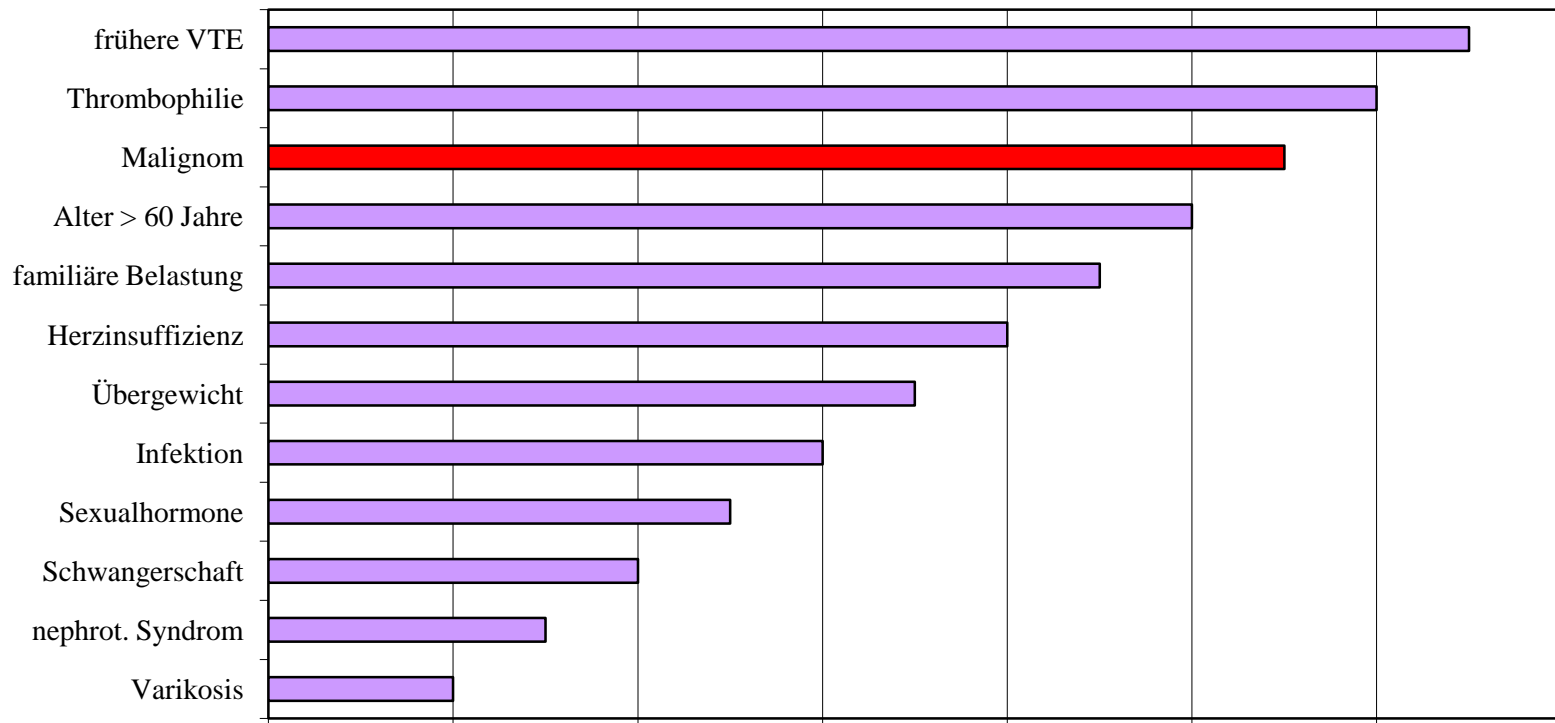


Rudolf Virchow
(1821-1902)

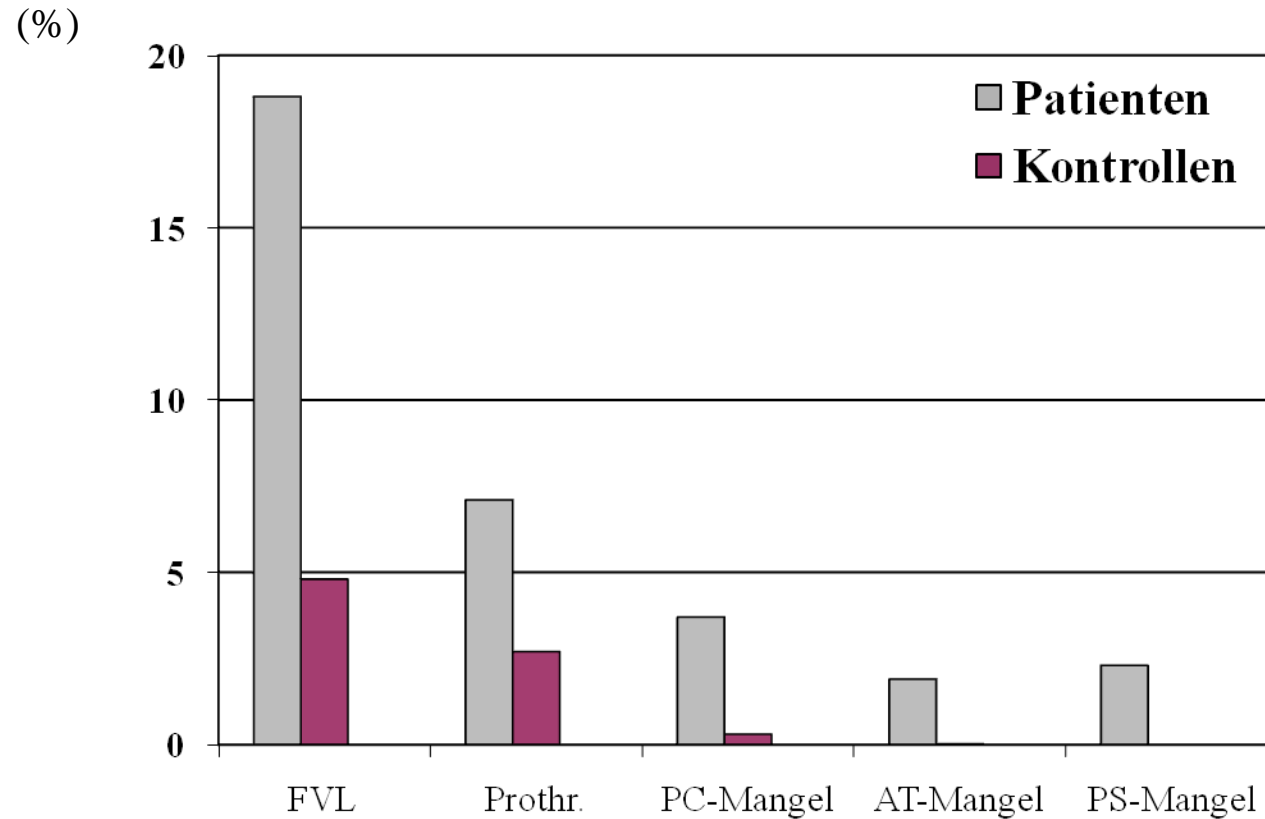
Thromboserisiko

- Disposition
 - Veranlagung, „intrinsisches Risiko“
- Exposition („Trigger“)
 - situationsbedingtes Risiko, „extrinsisches“ Risiko

Wertigkeit dispositioneller Risikofaktoren



Häufigkeit thrombophiler Risikofaktoren

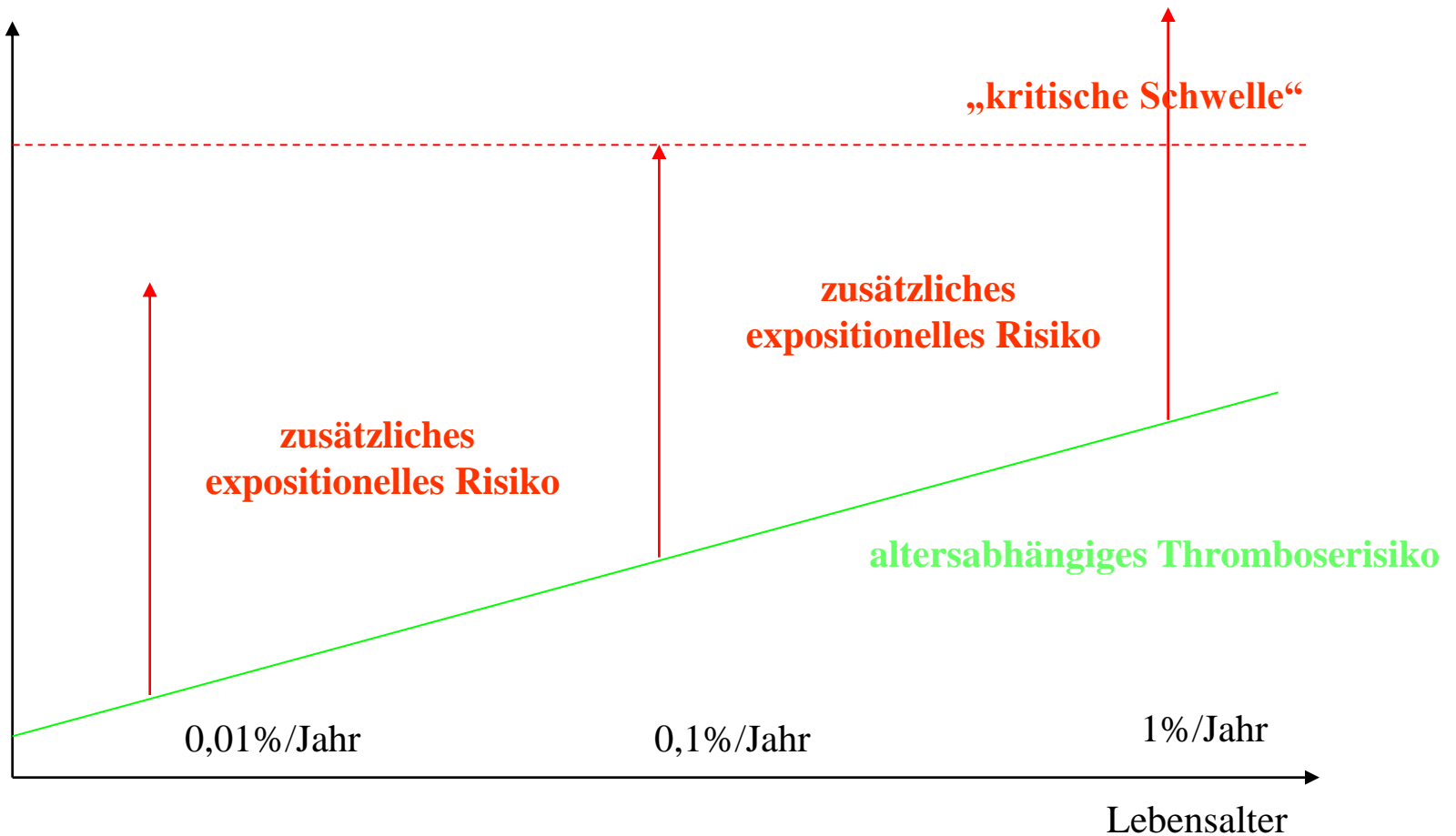


Relative Thromboserisiken

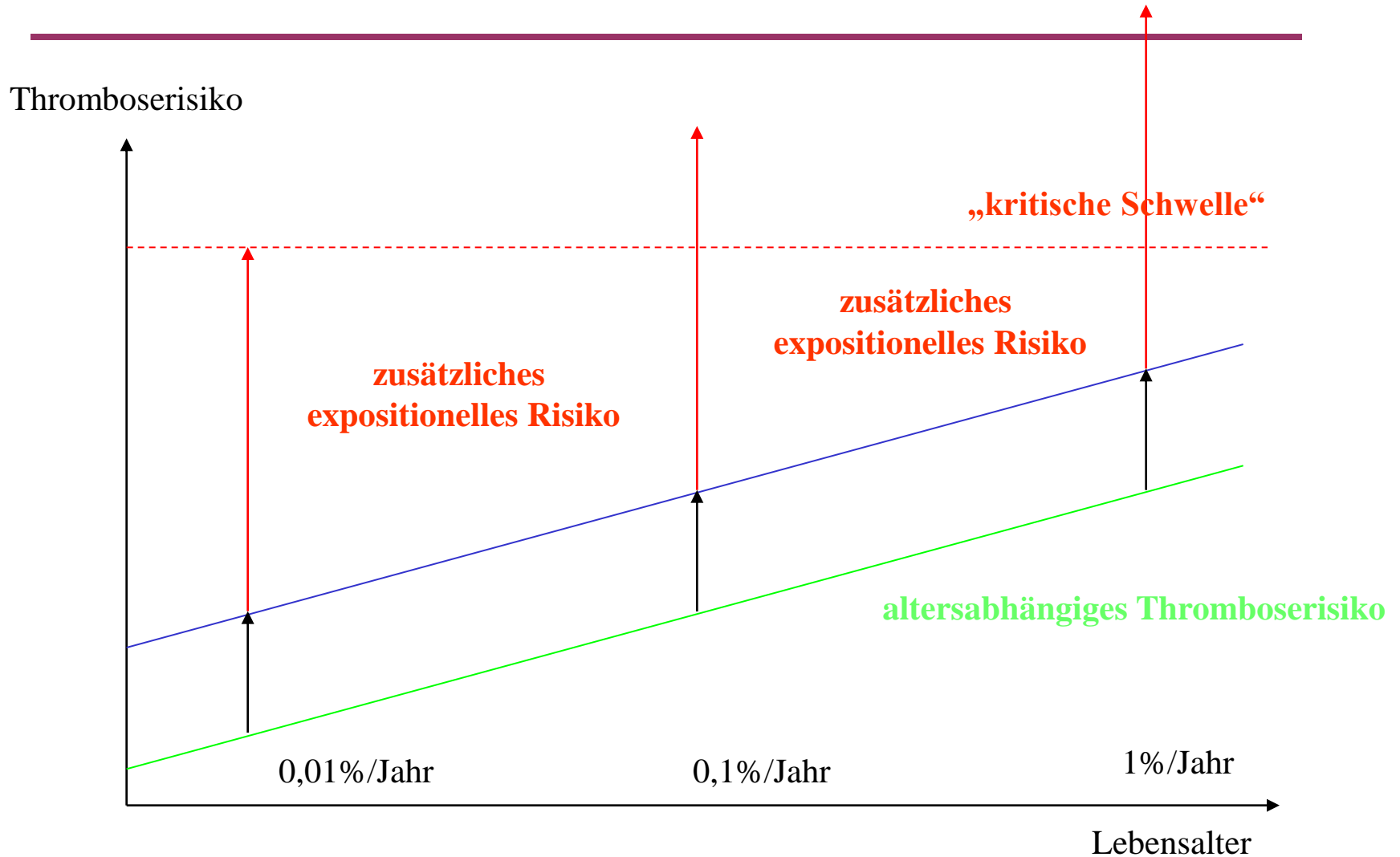
- Faktor V Leiden-Mutation (G1691A): 5-7fach
- Prothrombinmutation (G20210A): 2-4fach
- Protein C-Mangel: 10-20fach
- Protein S-Mangel: 2-20fach
- Antithrombinmangel: bis 100-200fach

Lebensalter und Thromboserisiko

Thromboserisiko

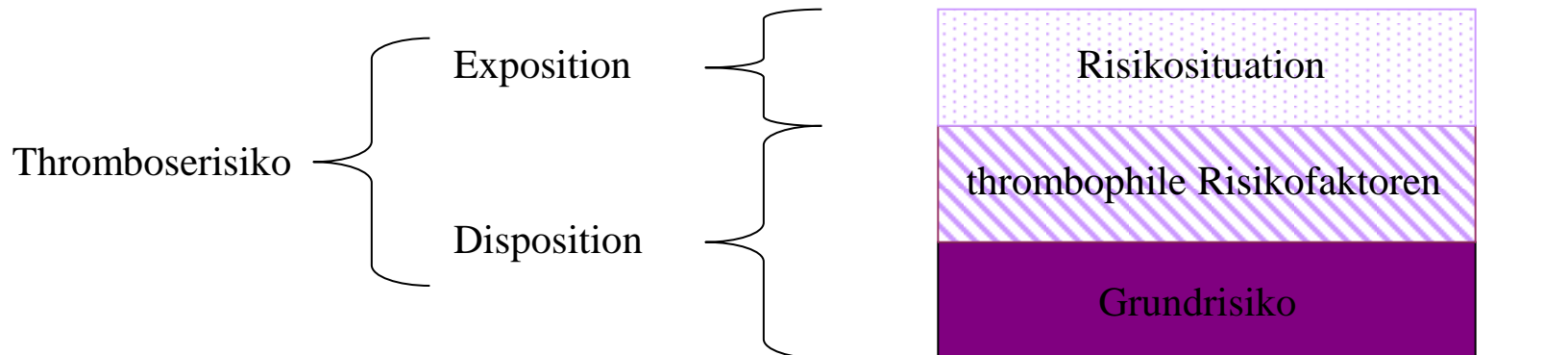


Lebensalter und Thromboserisiko

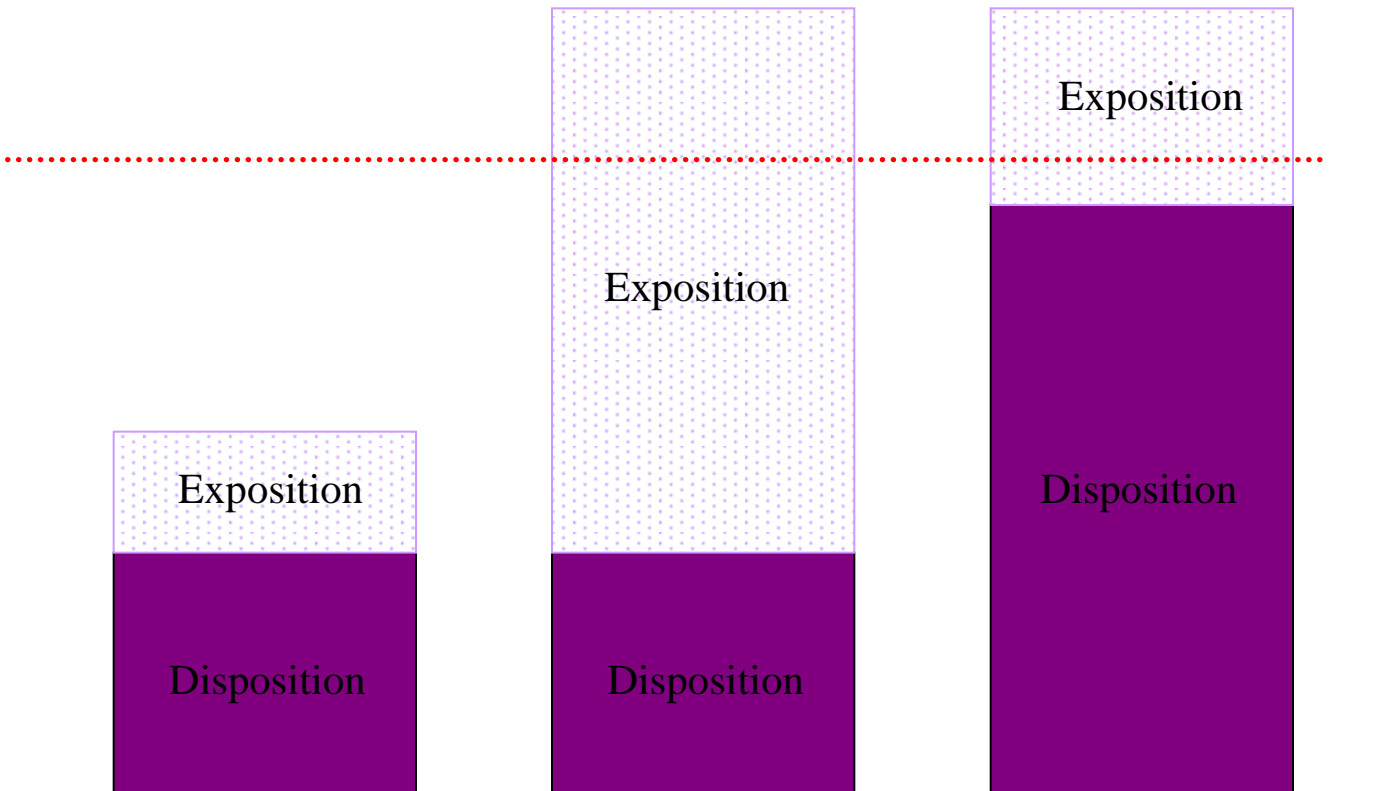


Disposition, Exposition und Thrombose

„kritische Schwelle“ (Thrombose)



Disposition, Exposition und Thrombose



Risikostratifikation

Niedriges expositionelles Risiko

- operativ
 - kleine Eingriffe
 - Verletzung, geringer Weichteilschaden
 - allenfalls geringes dispositionelles Risiko
- nicht-operativ
 - Infektion/Entzündung ohne Bettlägerigkeit
 - zentralvenöse Katheter oder Ports
 - allenfalls geringes dispositionelles Risiko

Mittleres expositionelles Risiko

- operativ
 - länger dauernde operative Eingriffe
 - gelenkübergreifende Immobilisation
 - Arthroskopien der unteren Extremität
 - allenfalls geringes dispositionelles Risiko
- nicht-operativ
 - akute Herzinsuffizienz
 - akut dekompensierte COPD ohne Beatmung
 - Infektion/Entzündung mit Bettlägerigkeit
 - stationäre Therapie bei Malignom
 - allenfalls geringes dispositionelles Risiko

Hohes expositionelles Risiko

- operativ
 - größere Eingriffe in der Bauch-/Beckenregion
 - Polytrauma, Becken- und WS-Verletzung
 - Eingriffe an WS, Becken, Hüfte, Knie
- nicht-operativ
 - Schlaganfall mit Beinparese
 - dekompensierte COPD mit Beatmung
 - Sepsis
 - Patienten mit intensivmed. Therapie

Tumorassoziierte Thromboembolie

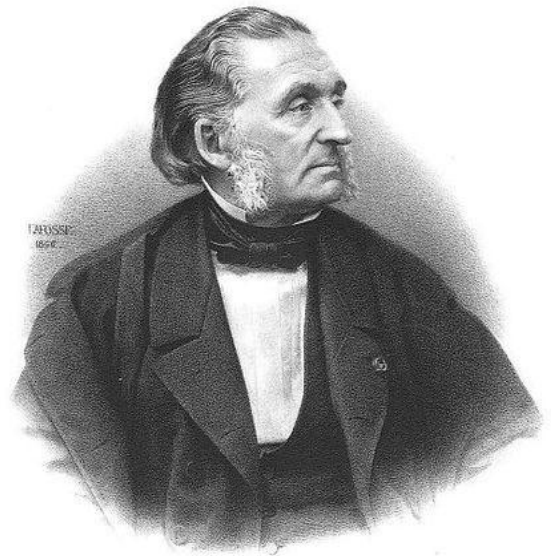
Historisches

„Trousseau-Syndrom“

- als Trousseau-Syndrom bezeichnet man das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE) im Rahmen einer Tumorerkrankung
- es handelt sich um ein paraneoplastisches Syndrom

„Trousseau-Syndrom“

- Erstbeschreibung der Assoziation „springender“ Phlebitiden mit einer Tumorerkrankung
- diagnostizierte bei sich nach Auftreten einer Phlebitis am Arm ein Magenkarzinom, an dem er dann auch verstarb



A. Trousseau

n. Armand Trousseau (1801-1867)

Tumorassoziierte Thrombosen

Entitäten

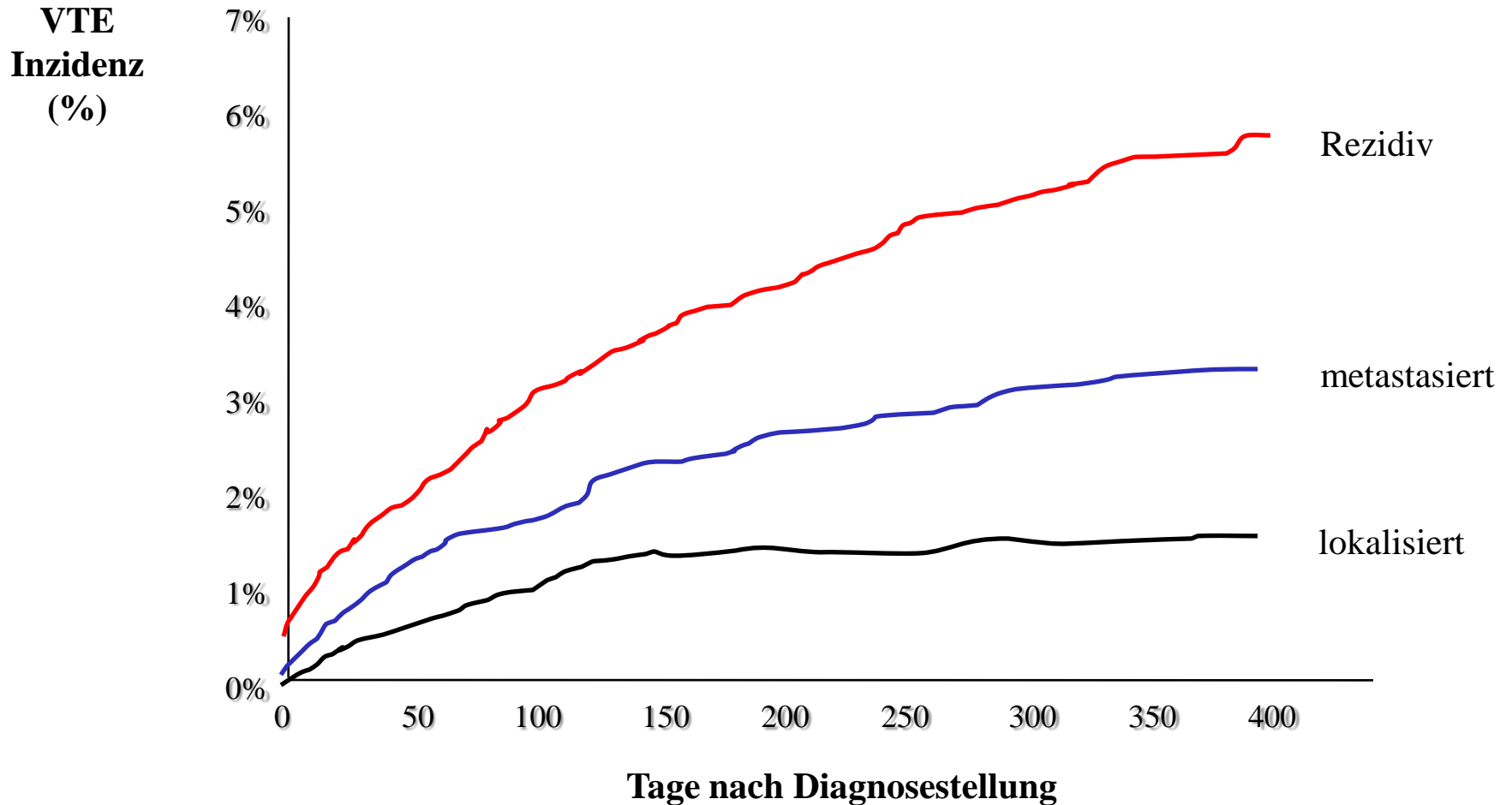
- Thrombophlebitis migrans et saltans (Trousseau-Syndrom im engeren Sinne)
- venöse Thromboembolie (VTE)
- thrombotische Mikroangiopathien (TTP, HUS)
- arterielle Thrombosen

Epidemiologie

VTE-Risiko verschiedener Tumoren

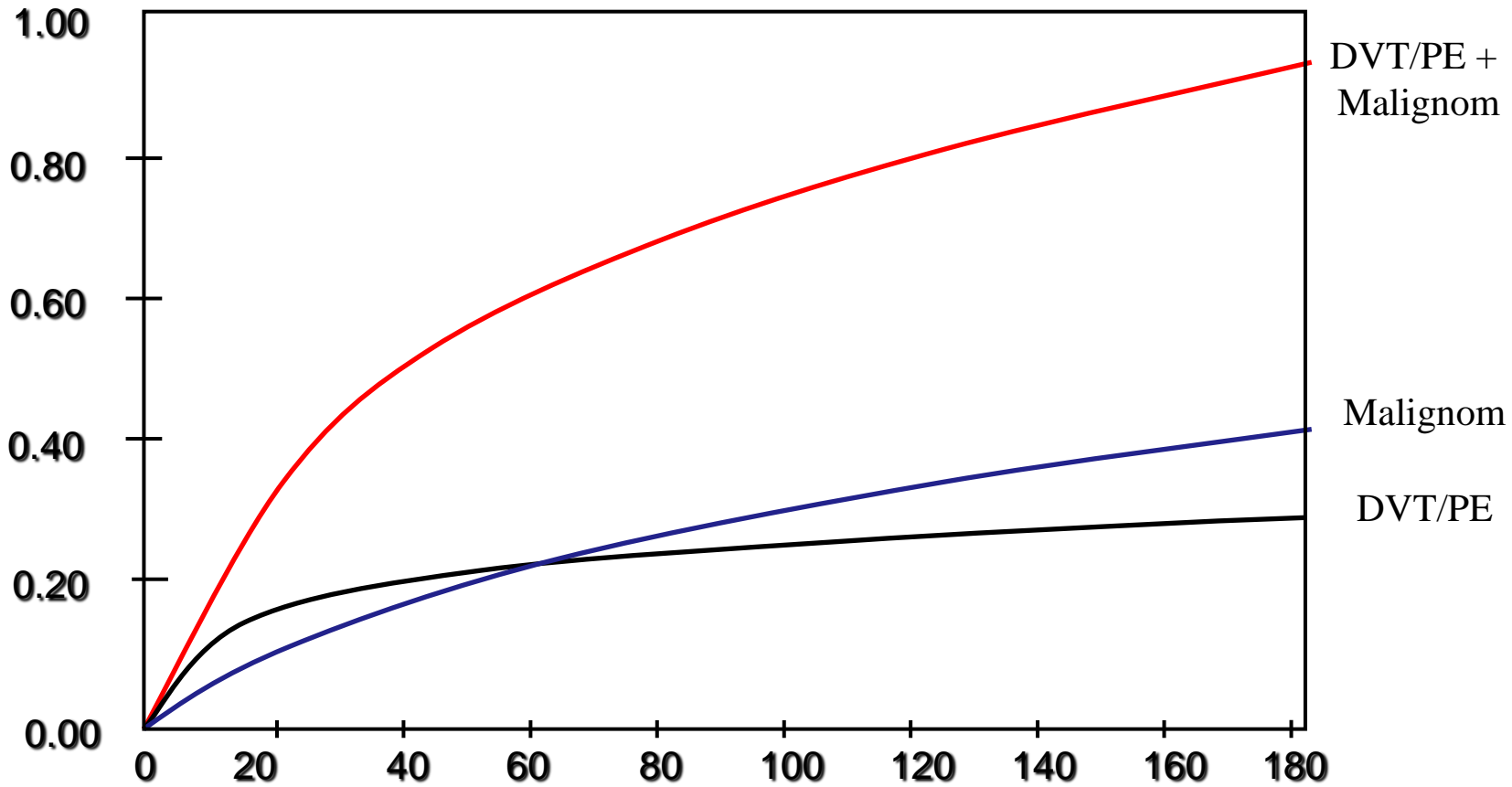


Tumorstadium und VTE-Inzidenz



Prognose nach DVT/PE

Sterblichkeit
(%)



Tage nach Diagnosestellung

Levitan N et al., Medicine, 1999

Epidemiologie: Zusammenfassung (I)

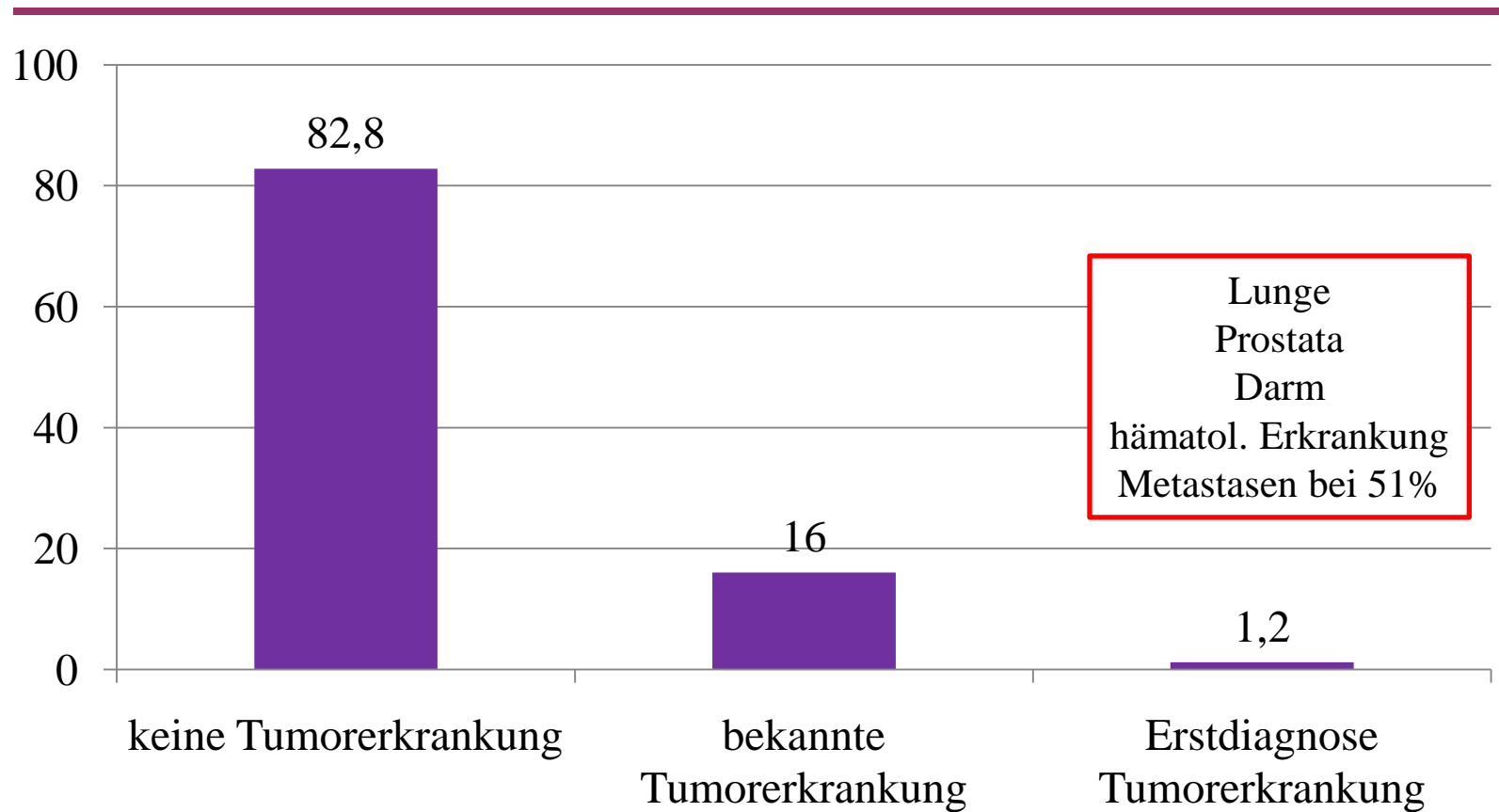
- das Thromboserisiko bei Tumorpatienten beträgt ca. 0,5%/Jahr; somit haben Tumorpatienten ein ca. fünffach gesteigertes Thromboserisiko (Levitan et al., 1999; Lee et al., 2003)
- 20 % der venösen Thromboembolien sind mit einer aktiven Tumorerkrankung assoziiert (Heit et al., 2002)

Epidemiologie: Zusammenfassung (II)

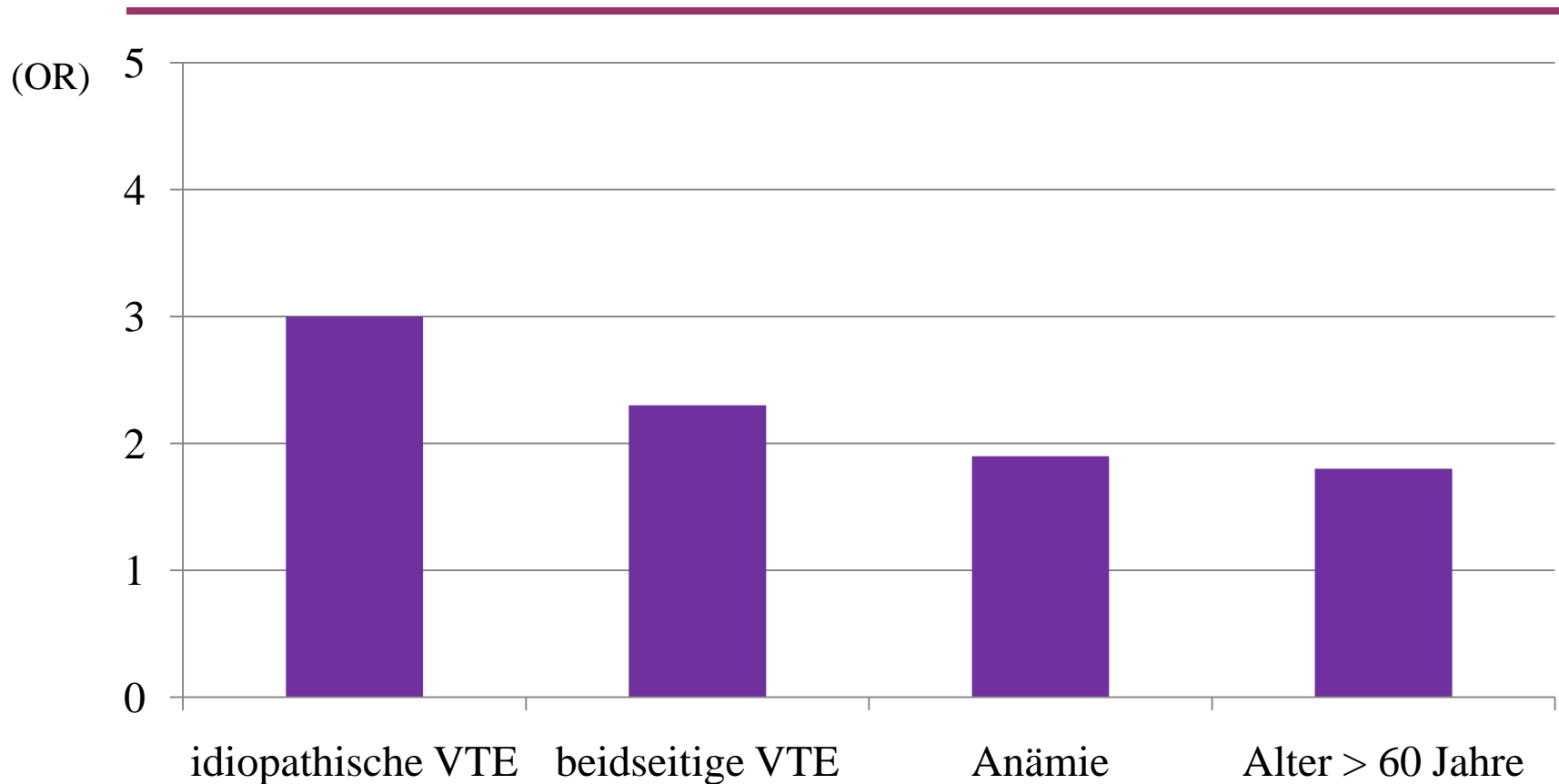
- Patienten mit Tumor und venöser Thromboembolie haben im Vergleich zu Patienten ohne Tumor ein ca. dreifach höheres Rezidivrisiko (Elting L, 2004)
- venöse Thromboembolien sind die zweithäufigste Todesursache bei Tumorpatienten (Elting L, 2004)
 - etwa jeder 7. Todesfall bei stationären Tumorpatienten tritt infolge einer venösen Thromboembolie auf

Tumorrisiko nach VTE ?

Ergebnisse



Risikofaktoren für Tumorerkrankung bei venöser Thromboembolie (VTE)



Zusammenfassung:

Vorliegen eines Tumors bei VTE (I)

- bei ca. 20% der Patienten mit venöser Thromboembolie findet sich eine Tumorerkrankung
- bei ca. 1% der Patienten mit venöser Thromboembolie wird im Rahmen der Abklärung ein Tumor erstmalig diagnostiziert
- das Risiko für die Erstdiagnose eines Tumors bei venöser Thromboembolie ist initial 60fach gesteigert und normalisiert sich über 15 Jahre

Zusammenfassung:

Vorliegen eines Tumors bei VTE (II)

- verdächtig auf eine Tumorerkrankung bei Vorliegen einer venösen Thromboembolie sind:
 - idiopathische venöse Thromboembolie
 - beidseitige Venenthrombose
 - Vorliegen einer Anämie
 - Alter über 60 Jahre
 - (Tumorsymptome)

Pathophysiologie

Risikofaktoren

- Tumor-bedingte Risikofaktoren
- allgemeine Risikofaktoren (klinisch)
- Laborbefunde

Tumorbedingte Risikofaktoren

- Lokalisation, Histologie und Stadium
- Chemotherapie, Strahlentherapie, Hormontherapie
- Operationen, Interventionen
- zentrale Katheter und Portsysteme
- Immobilität
- Infektionen


Thrombophilie bei Tumorpatienten

- Tumor-unabhängige Thrombophilie
 - hereditäre bzw. genetisch-determinierte Thrombophilie
 - erworbene Thrombophilie
- Tumor-assoziierte Thrombophilie

Tumor-unabhängige Thrombophilie

- hereditär bzw. genetisch determiniert

- Faktor V Leiden-Mutation
- Prothrombinmutation G20210A
- Protein C-Mangel
- Protein S-Mangel
- Antithrombinmangel

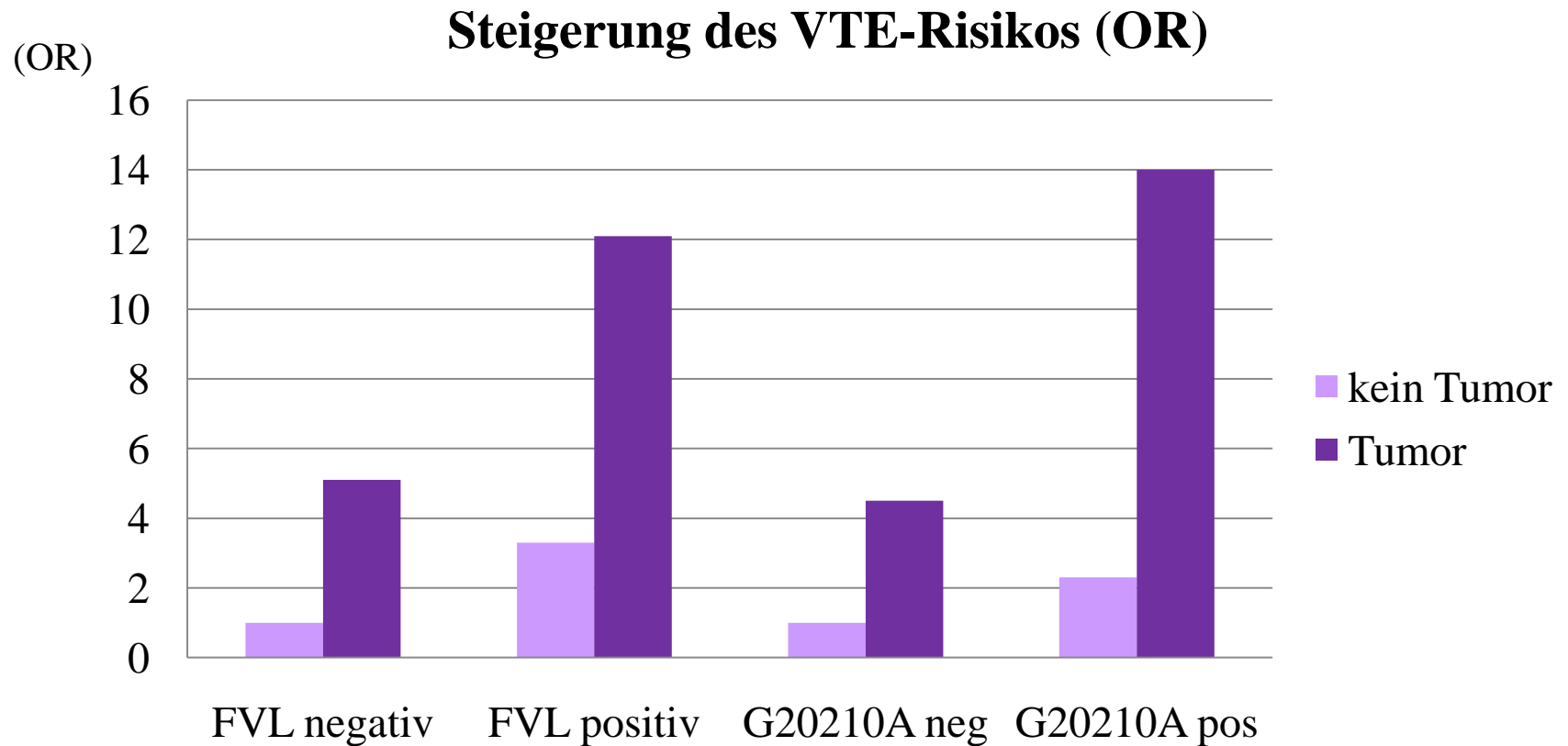


95% der genetischen
Ursachen einer Thrombophilie

- erworben

- Antiphospholipidsyndrom, u.v.m.

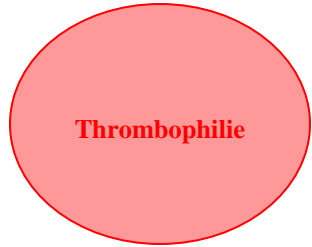
Thrombophilie und VTE



Tumor-assoziierte Thrombophilie

- vermehrte Expression von Tissue Factor
- Bildung von Cancer Procoagulant (CP)
 - cystinreicher Faktor X-Aktivator
- Gerinnungsaktivierung durch
 - Chemokine, Zytokine und TNF
- u.v.m.

Tumor



vermehrte Expression
von Tissue Factor (TF)

Bildung von Cancer
Procoagulant (CP)



Gefäßkompression/Gefäßinfiltration
operative Eingriffe /Interventionen
zentrale Katheter
Chemotherapie
Strahlentherapie
Immobilität
Infektionen

Hyperkoaguabilität Gerinnungsaktivierung

Erhöhung von D-Dimeren,
Fibrinmonomeren, F1+2
und TAT-Komplexen

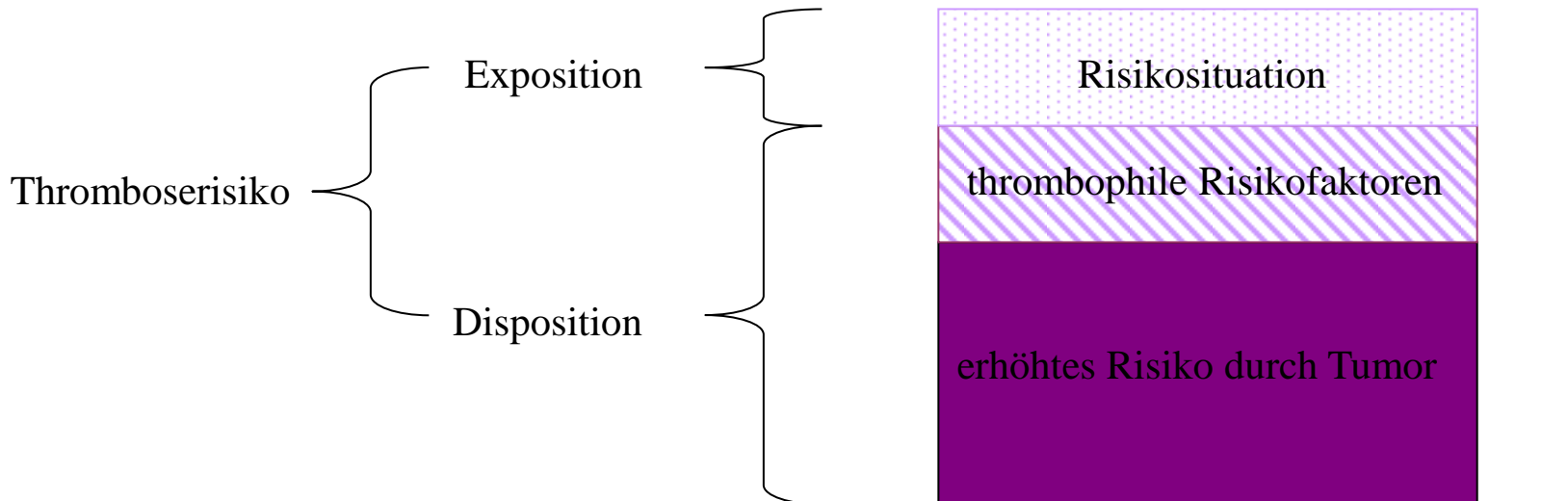
Erhöhung von t-PA und PAI-1



venöse Thromboembolie Metastasierung

Disposition, Exposition und Thrombose: Tumorerkrankung

„kritische Schwelle“ (Thrombose)



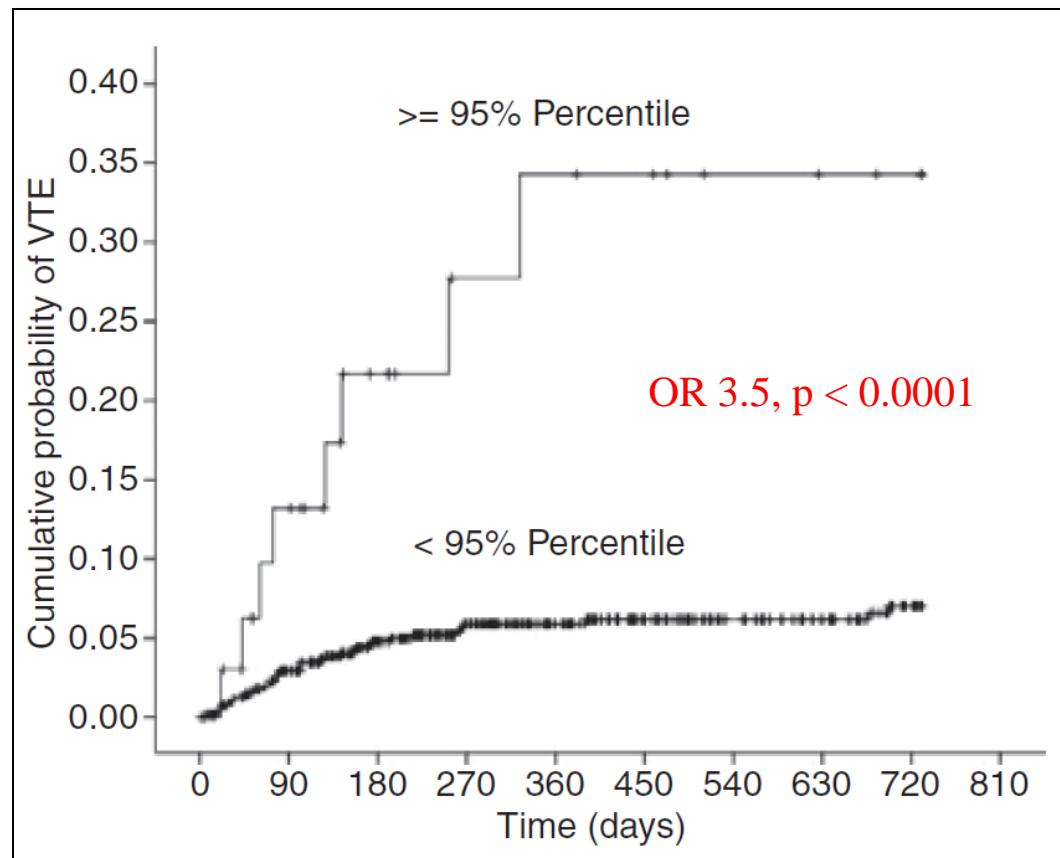
CATS

„Vienna Cancer and Thrombosis Study“

Studiendesign

- prospektive Observationsstudie bei Patienten mit neu diagnostizierter oder progredienter Tumorerkrankung
- Patientenkollektiv (10/2003-02/2008)
 - 655 Patienten mit soliden Tumoren
 - 314 Frauen, 351 Männer, medianes Alter 62 Jahre
 - medianes Follow-Up: 443 Tage
 - Thromboserate im Follow-Up 6,6% (44/655)
 - Todesfälle (nicht durch VTE): 40,6 % (266/655)

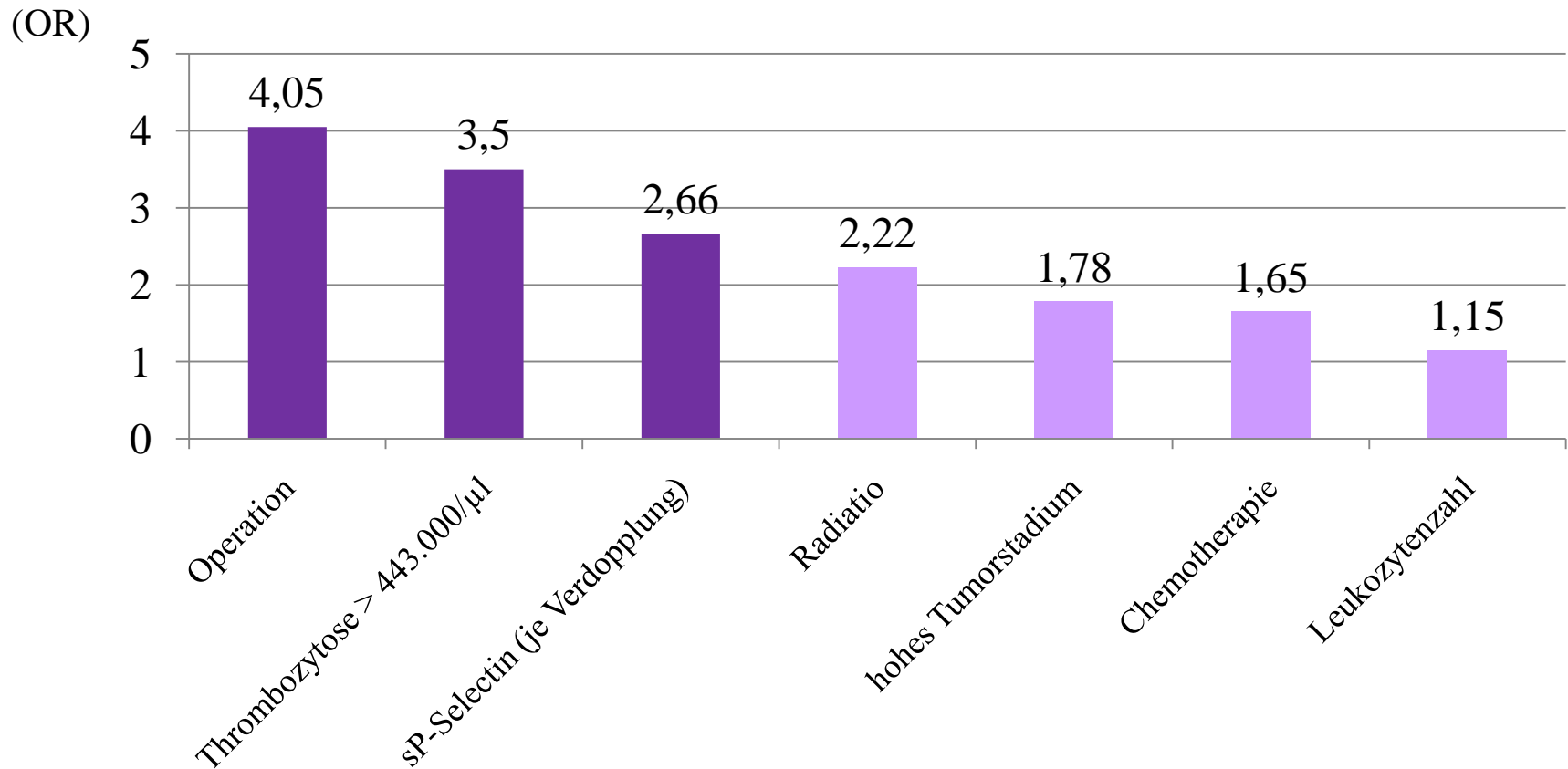
CATS-Studie: Thrombozytenzahlen



95% Perzentile:
443.000/ μ l

OR 3.5, $p < 0.0001$

CATS-Studie: Risikofaktoren

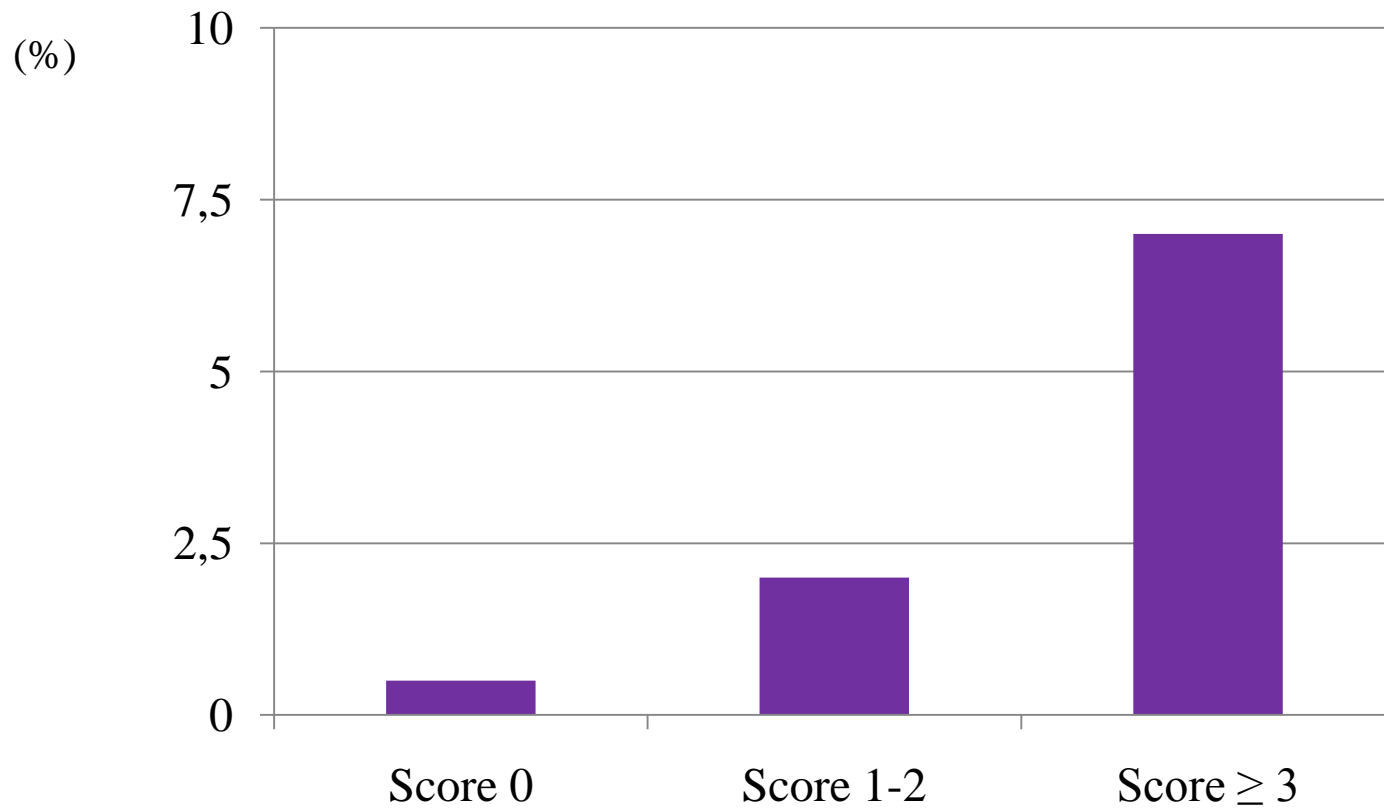


Abschätzung des Thromboseriskos bei Tumorpatienten

Score nach Khorana et al., 2008

Risikofaktoren	Punktwert
Tumorlokalisation Magen, Pankreas	2
Lunge, Lymphom, Harnblase, Hoden, gyn. Tumor (Beckenbereich)	1
Thrombozytenzahl > 350.000/ μ l	1
Hämoglobin < 10 g/dl und/oder EPO	1
Leukozytenzahl > 11.000/ μ l	1
BMI > 35 kg/qm	1

Thromboseraten unter Chemotherapie (Follow-Up 2-3 Monate)



Thromboseprophylaxe bei Tumorpatienten

Prinzipien der Prophylaxe

- Basismaßnahmen
 - Frühmobilisation, Bewegungsübungen
- physikalische Therapie
 - Kompressionsstrümpfe (ATS), intermittierende pneumatische Kompression
- medikamentöse Therapie

Prinzipien der Prophylaxe

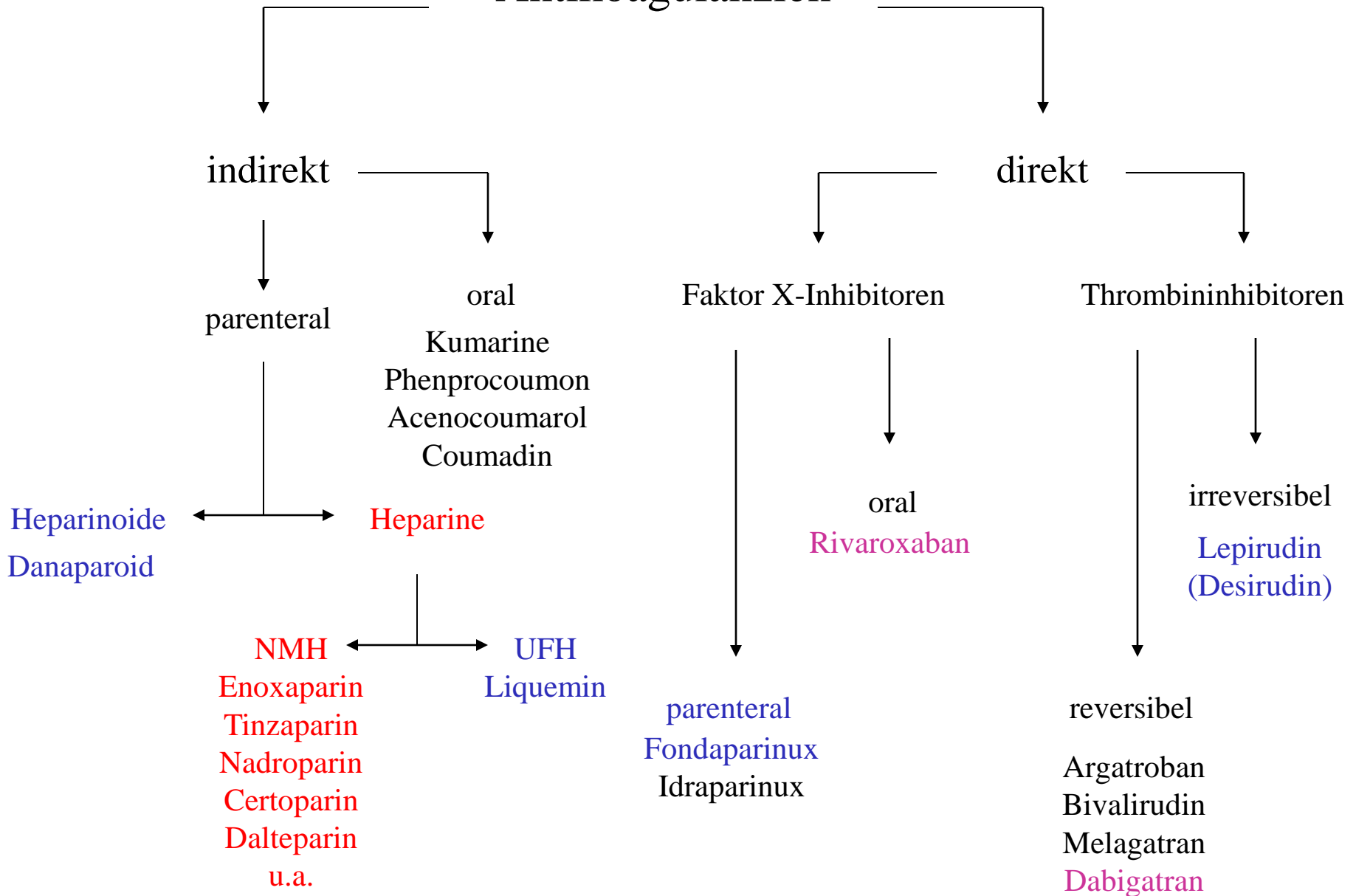
- niedriges Risiko
 - Basismaßnahmen
 - Kompressionsstrümpfe (ATS)
- mittleres und hohes Risiko
 - zusätzlich medikamentöse Prophylaxe

Klassifikation von Antithrombotika

Take-Home

“At present there is no clear evidence that aspirin is the drug of choice for the prevention of VTE in any patient group.”

Antikoagulanzen



Medikamente zur Prophylaxe der VTE

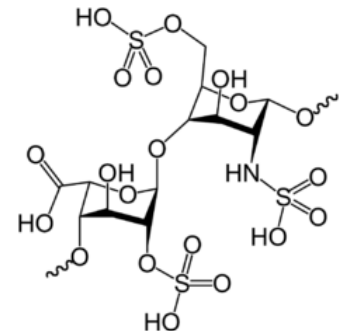
- Heparine
 - niedermolekulare Heparine (NMH)
 - unfractionierte Heparine (UFH)
- Heparinoide
 - Danaparoid
- Xa-Inhibitoren
 - Fondaparinux, Rivaroxaban
- Thrombininhibitoren
- Vitamin K-Antagonisten (Kumarine)

Auswahl des Antikoagulans

- klinische Situation/ Zulassung
- Komorbidität
 - Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz
 - Medikamenten-Verträglichkeit (Allergie?)
 - heparininduzierte Thrombozytopenie
- Kosten
- eigene Erfahrung

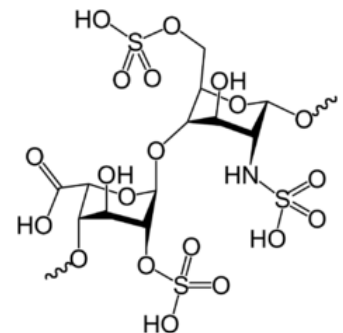
Heparine

- chemische Struktur:
 - Polysaccharide (Glykosaminoglykane)
 - wechselnde Folgen von Glucosamin und einer Uronsäure
 - Molekulargewicht
 - allgemein 4.000-40.000 Dalton (median 15.000 Dalton)
 - unfraktionierte Heparine (UFH)
 - niedermolekulare Heparine (NMH), ca. 5000 Dalton



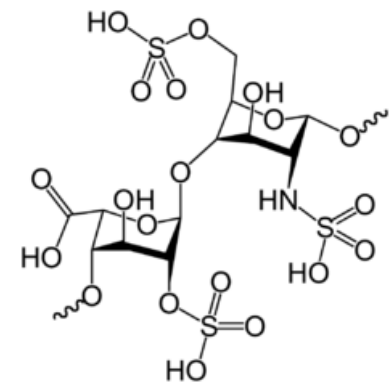
Heparine

- Wirkungsmechanismus:
 - Kofaktor von Antithrombin
 - durch Bindung von Heparin an Antithrombin wird die Antithrombin-Wirkung erheblich verstärkt (Faktor 1000 (!))
 - verstärkte und beschleunigte Inaktivierung von Thrombin und sonstigen aktivierten Gerinnungsfaktoren (IXa, Xa, XIa, XIIa)
 - physiologisch
 - Heparin-ähnliche Substanzen am Endothel (!)



Heparine

- Nebenwirkungsspektrum:
 - Blutungsneigung (Antidot: Protamin)
 - Anstieg der Leberenzyme
 - heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT)
 - allergische Reaktionen (Haut)
 - Osteoporose (Langzeitanwendung)

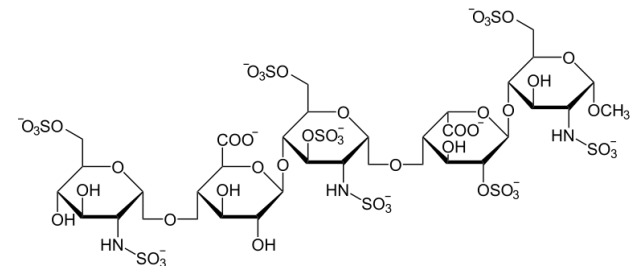


Dosierung NMH (Enoxaparin)

- therapeutische Dosierung
 - 2 x tgl. 1 mg/kg KG s.c. (z.B. 2 x 60-80 mg/d s.c.)
- halbtherapeutische Dosierung
 - 1 x tgl. 1 mg/kg KG s.c. (z.B. 2 x 60-80 mg/d s.c.)
- prophylaktische Dosis
 - 1 x tgl. 20-40 mg s.c.

Fondaparinux (Arixtra®)

- synthetisches Pentasaccharid (MG 1728 Dalton)
 - enthält nur die für die Wirkung erforderliche Sequenz („kleinstmögliches NMH“)
- nur anti-Xa-Effekt, kein anti-IIa-Effekt
- kein HIT-Risiko
- lange Halbwertszeit (CAVE: Niereninsuffizienz)

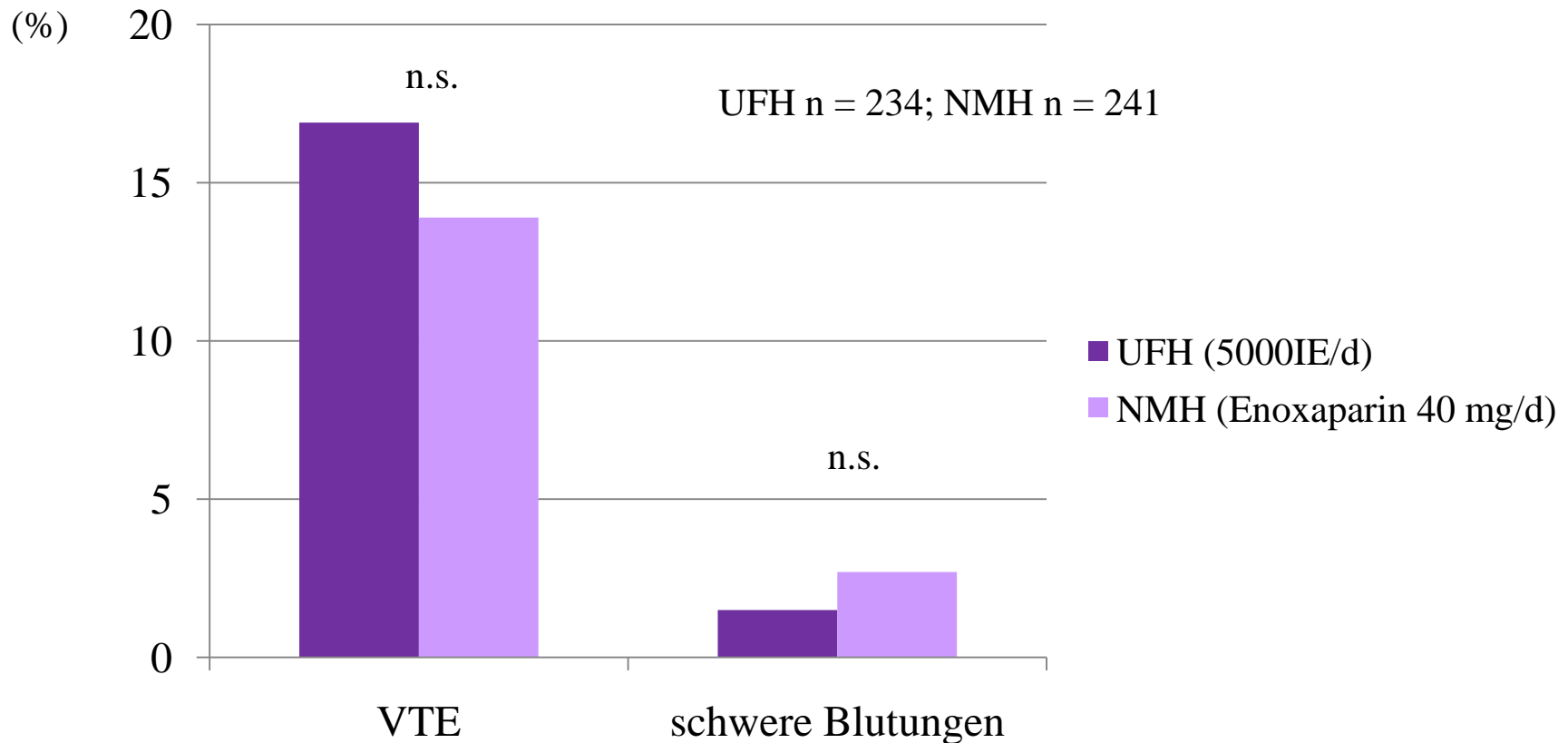


Heparinoide: Danaparoid

- Mischung aus Heparinsulfat (ca. 84%), Dermatansulfat (ca. 12%) und Chondroitinsulfat (ca. 4%)
- Indikation
 - Prophylaxe und Therapie bei HIT-Patienten
- Dosierung
 - 2(-3) x 750-2250 IE s.c. (Prophylaxe > Therapie)

Thromboseprophylaxe bei Tumorpatienten: UFH vs. NMH

Perioperative Thromboseprophylaxe bei Tumorpatienten: UFH vs. NMH



Orale Antikoagulation bei Tumorerkrankungen

- Probleme
 - Probleme der Einstellung
 - Medikamenten-Interaktionen, Erbrechen, Anorexie
 - Unterbrechungen bei Thrombozytopenie/Interventionen
 - häufig schlechte Venenverhältnisse (Monitoring erschwert)
 - erhöhtes Blutungsrisiko der Patienten

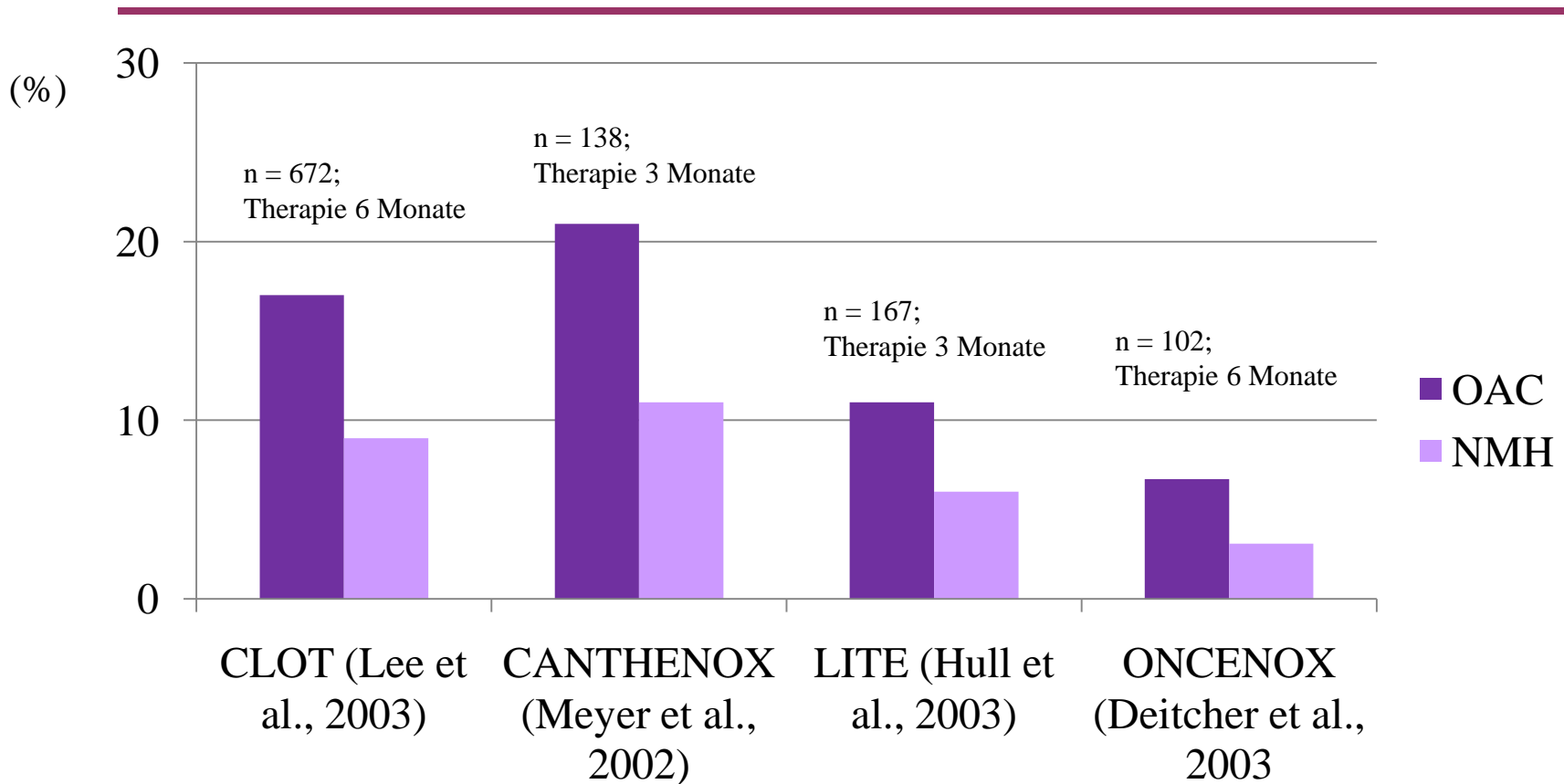
CLOT-Studie

„Low-Molecular-Weight Heparin
versus a Coumarin for the Prevention
of Recurrent Venous Thromboembolism
in Patients with Cancer“

Studiendesign

- Therapie einer akuten proximalen tiefen Venenthrombose bei Tumorpatienten
 - Coumadin (Ziel-INR 2.5) für sechs Monate (n = 336)
 - Dalteparin 200 IE/kg KG 1 x tgl. für einen Monat, dann 140 IE/kg KG 1 x tgl. für fünf Monate (n = 336)

Thrombosseraten: OAC vs. NMH



Fazit:

Therapie der Thrombose bei Tumorpatienten

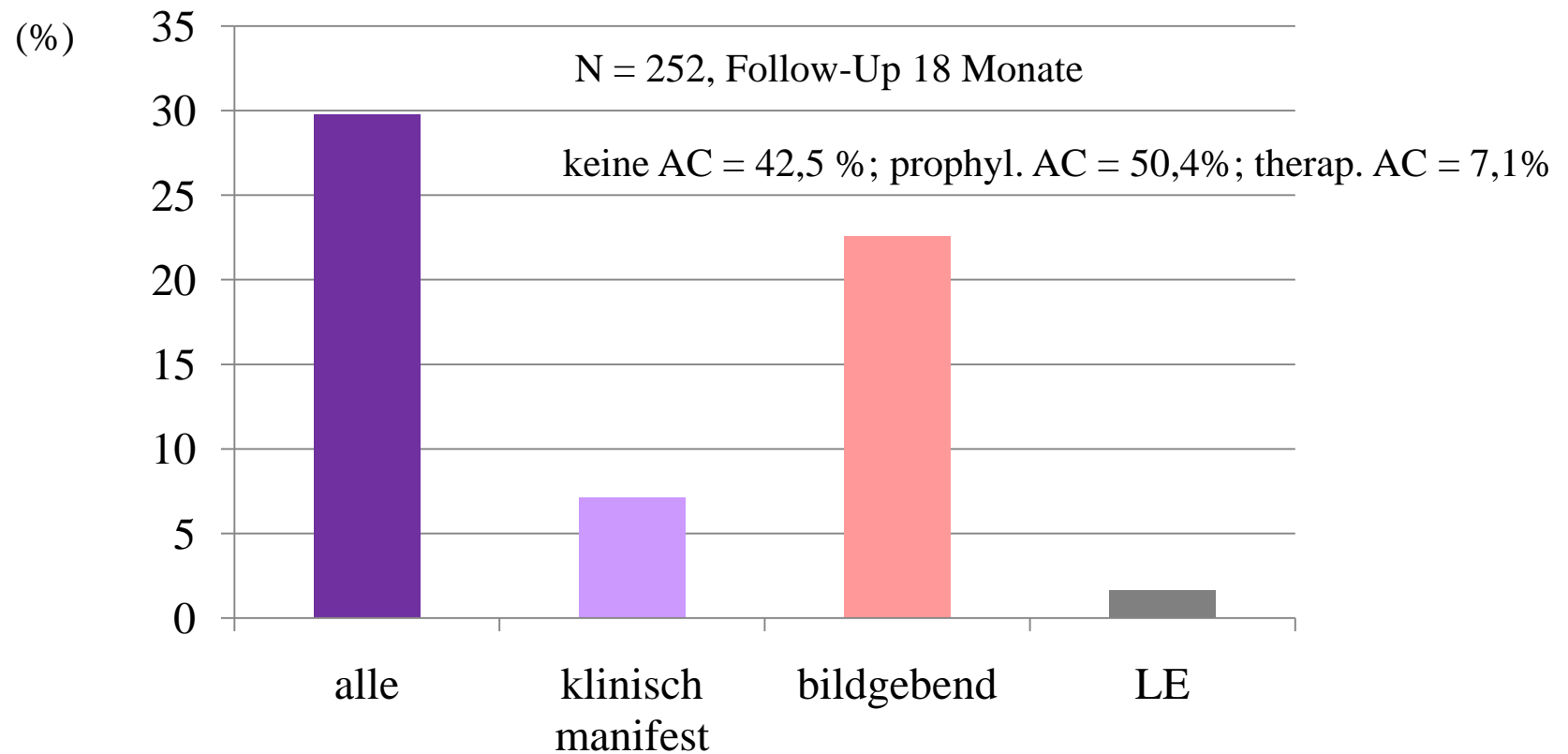
- Heparine (insbesondere NMH) sind hinsichtlich des Rezidivrisikos oralen Antikoagulanzen überlegen, ohne dass das Blutungsrisiko erhöht wird
- zudem zeichnen sich Heparine hier durch ein besseres Handling aus, insbesondere auch im Rahmen von Eingriffen, Chemotherapie und Bestrahlung

Therapie/Prophylaxe bei Tumorpatienten

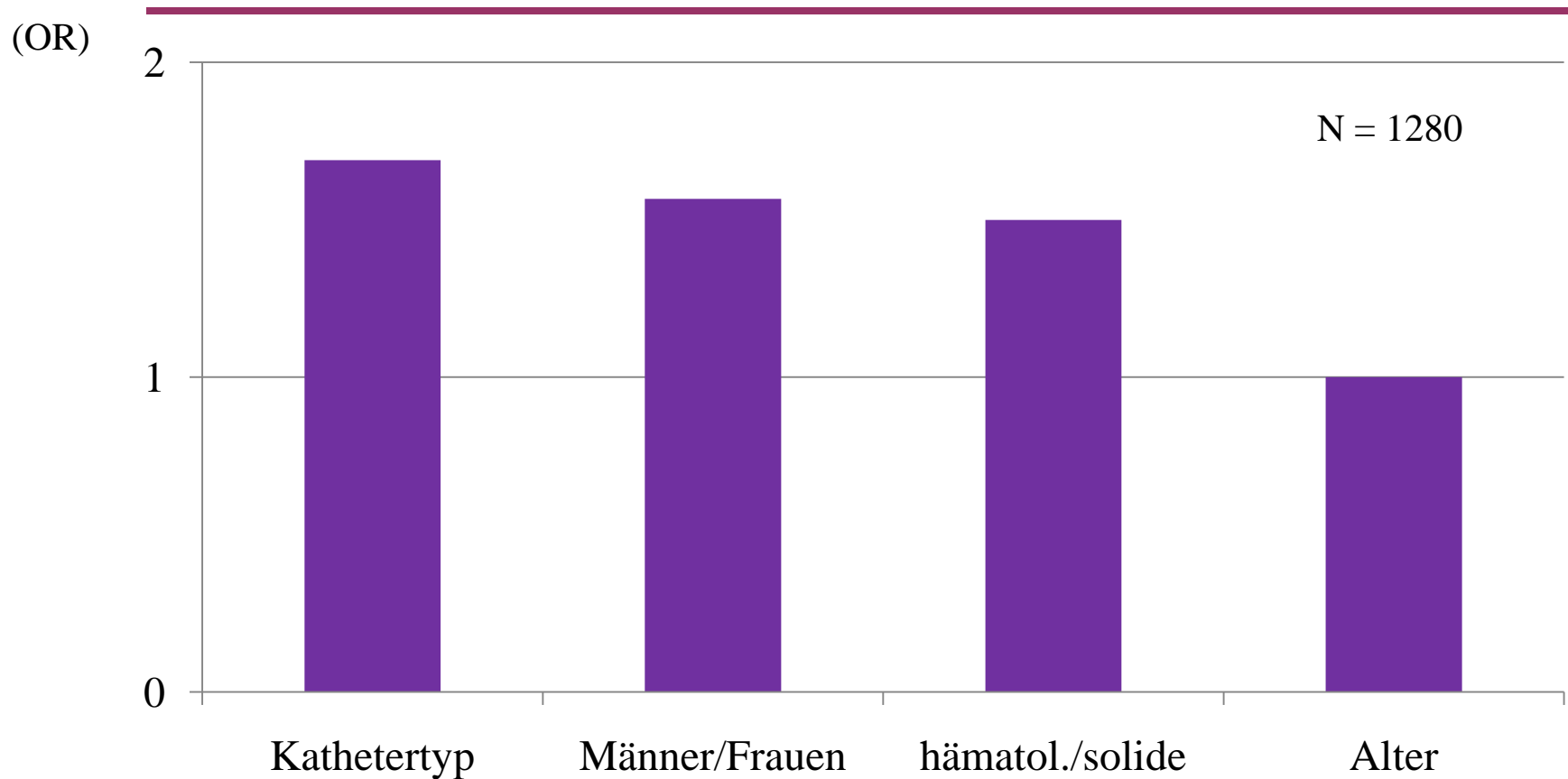
- keine grundsätzliche Thromboseprophylaxe bei Tumorpatienten
- frühzeitig Prophylaxe bei zusätzlichem Risiko
 - operative Eingriffe
 - Immobilität
 - Einleitung einer Chemotherapie
 - Hormontherapie (Risikopatienten)
 - zentrale Katheter, Portsysteme (???)
 - m.E. für Hochrisikopatienten

Katheter-assoziierte Thrombosen

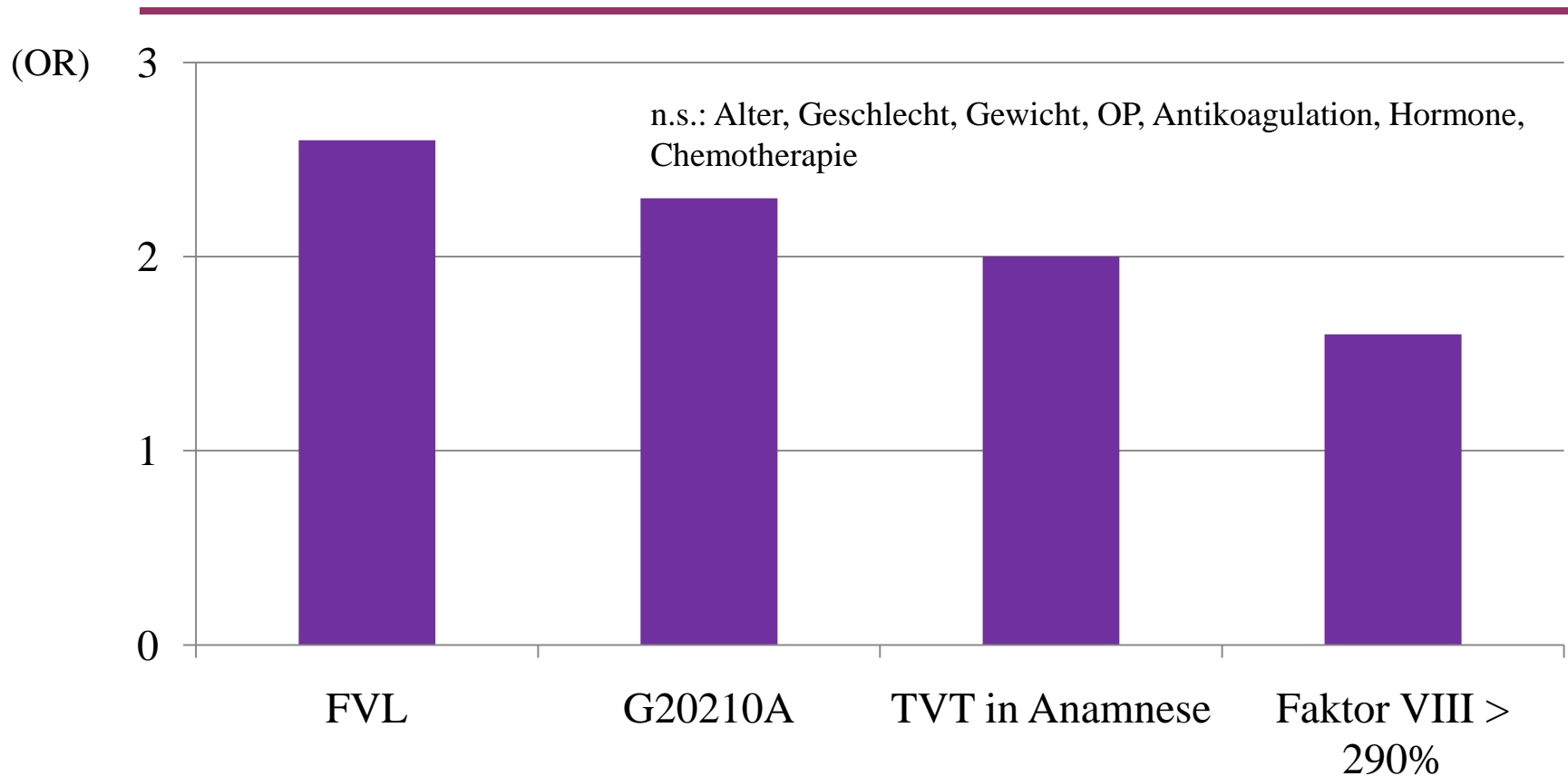
Katheter-assoziierte Thrombosen: Epidemiologie



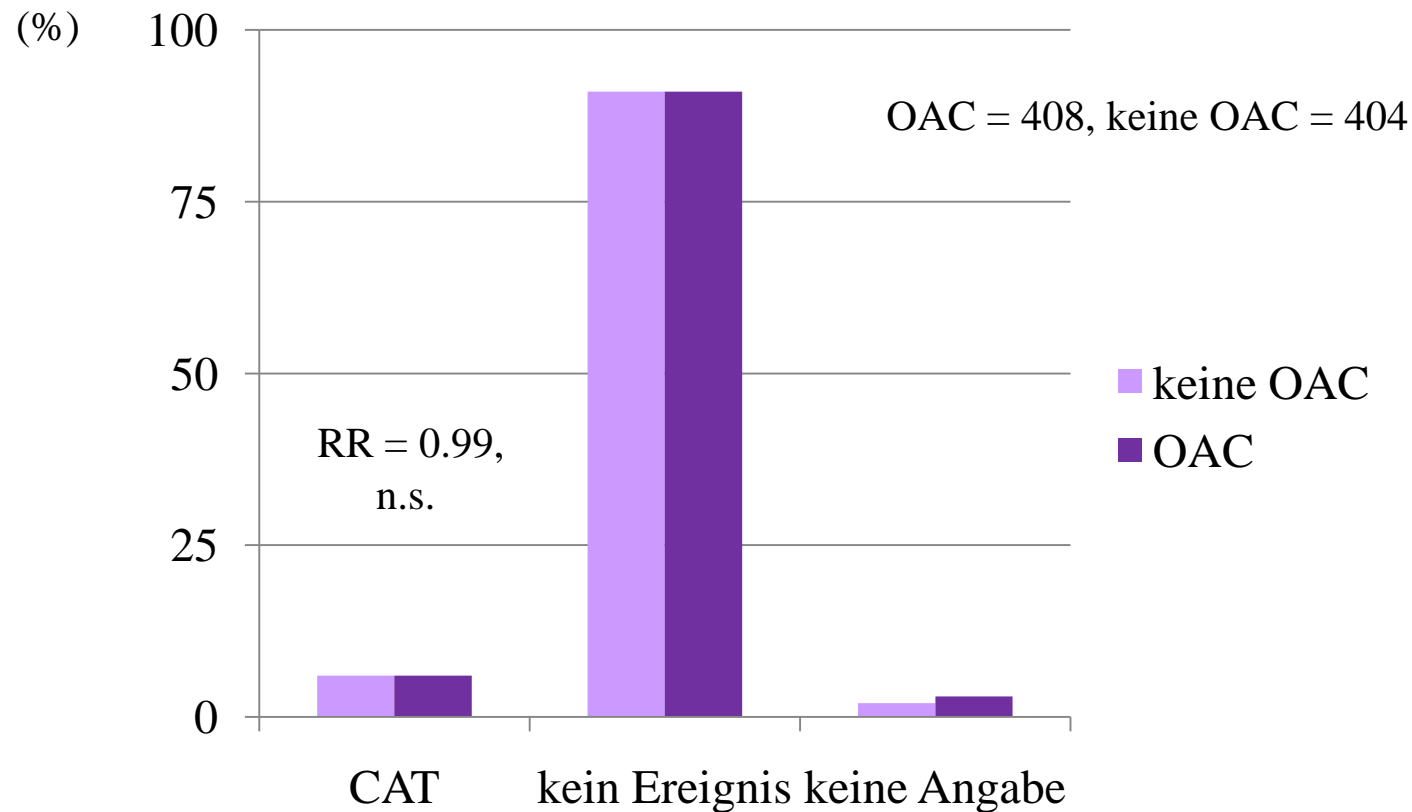
Katheter-assoziierte Thrombosen: Risikofaktoren



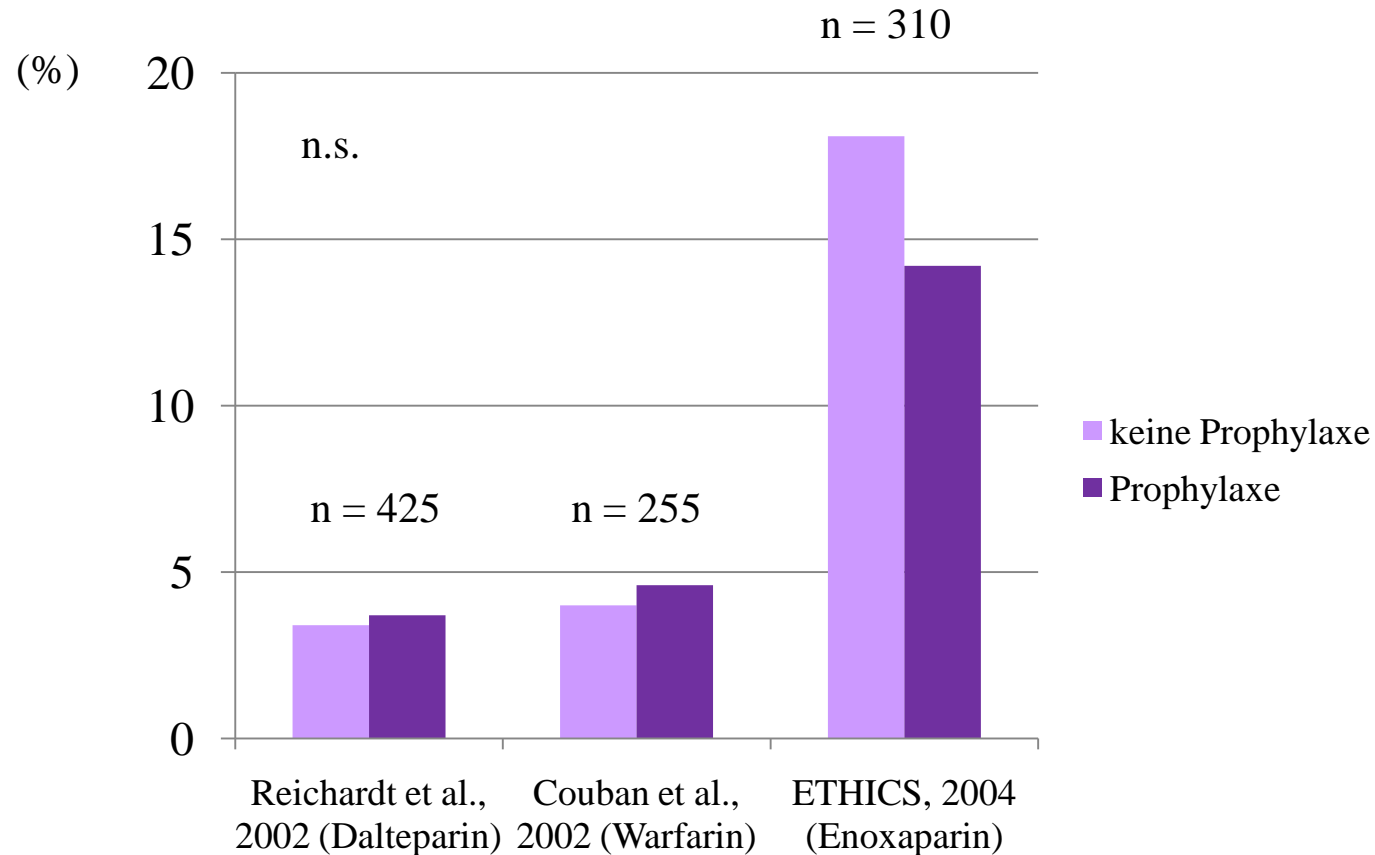
Katheter-assoziierte Thrombosen: Bedeutung der Thrombophilie



Katheter-assoziierte Thrombosen: Einfluss der oralen Antikoagulation



Katheter-assoziierte Thrombosen: Placebo-kontrollierte Studien



Katheter-assoziierte Thrombosen: Fazit

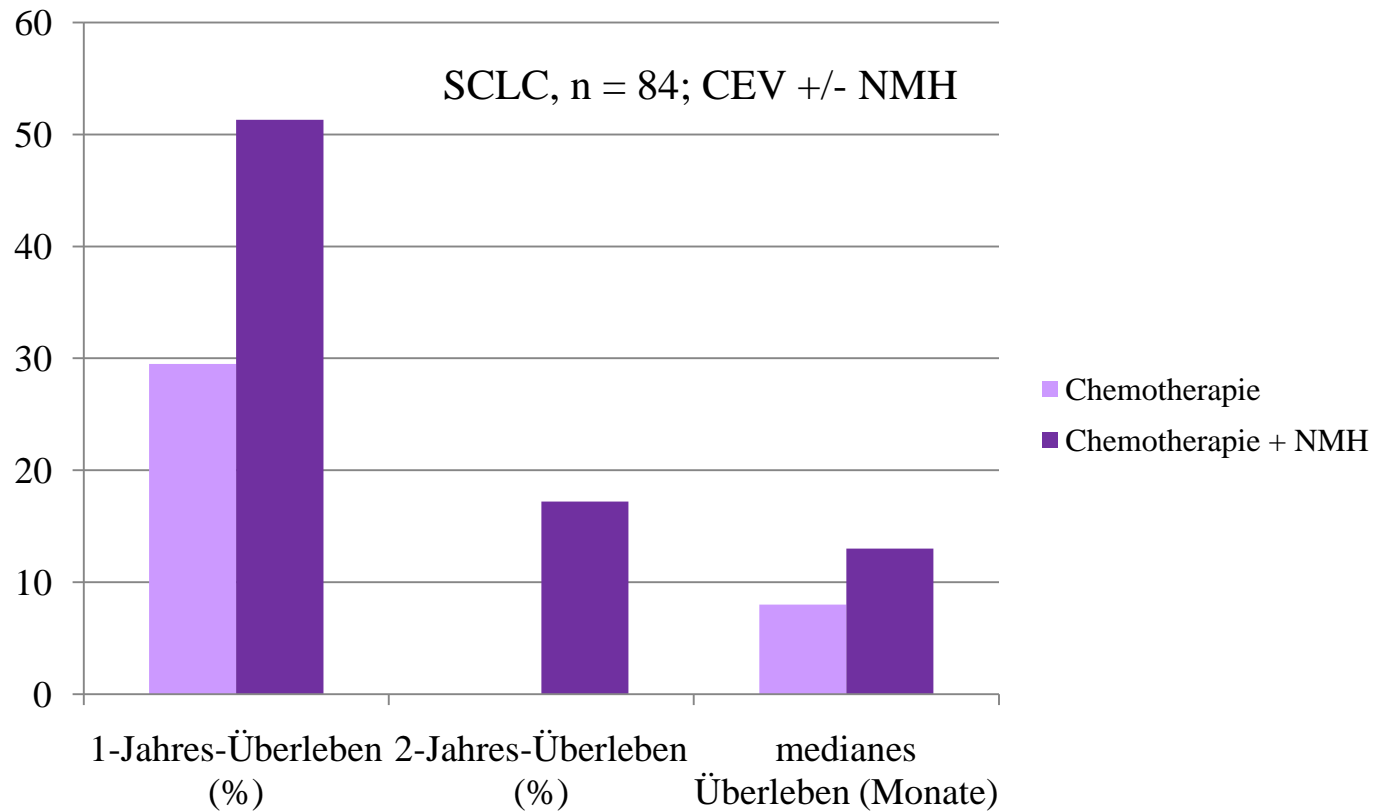
- Katheter-assoziierte Thrombosen treten im Zeitraum von 18 Monaten bei ca. einem Drittel der Patienten auf
- thrombophile Risikofaktoren (Faktor V Leiden- und Prothrombimutation, erhöhte Faktor VIII-Aktivität) sowie positive Thromboseanamnese erhöhen das Risiko
- die orale Antikoagulation senkt das Risiko nicht, ggf. Risikosenkung durch NMH in Hochrisiko-Prophylaxe

Gerinnungshemmung als Therapieprinzip in der Onkologie

Antitumor-Effekte von NMH: Metastasierung

- im Tiermodell hemmen Heparine die Metastasierung nach intravenöser Injektion von Tumorzellen; in manchen Studien entsteht durch Applikation von Heparin ein alternatives Metastasierungsmuster
- Hypothese:
 - negativ geladenes Heparin bindet an Tumorzellen, was die Anlagerung von Tumorzellen an das negativ geladene Endothel hemmt (kein Effekt der Antikoagulation)

LMWH und Überlebensraten: Chemotherapie/NMH vs. Chemotherapie



Fazit: Heparine als Therapieprinzip

Heparine reduzieren die Metastasierung verschiedener Tumoren; der Stellenwert in der Tumorbehandlung ist bislang unklar

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Sucker
LaboMed Gerinnungszentrum Berlin
Tautenzienstrasse 7b/c
10789 Berlin

Telefon: 030-2128088-0

E-Mail: sucker@labomed.de