

Teil des malignen Prozesses:

## Hyperkoagulabilität bei Krebspatienten

Die Aktivierung der Blutgerinnung ist nicht nur das Resultat der Anwesenheit maligner Zellen, sondern Teil des malignen Prozesses selbst. In der Regel führt dies zu einer prokoagulatorischen Situation. Folgend eine Übersicht über Thrombose und Blutung bei Krebspatienten.

**L'activation de la coagulation du sang n'est pas seulement le résultat de la présence de cellules malignes, mais une partie du processus maligne même. Typiquement, cela conduit à une situation procoagulante. Voici un résumé de la thrombose et du saignement chez les patients cancéreux.**

Es gibt reichlich Beweise dafür, dass Krebs-Patienten häufig erhöhte biochemische Marker der Gerinnungsaktivierung zeigen wie erhöhte Prothrombin-Aktivierung (erhöhte Prothrombinfragmente F1 und 2, erhöhter Thrombin-Antithrombin-Komplex), vermehrte Bildung von löslichem Fibrin (erhöhte Fibrinopeptide A und B), als auch erhöhte Fibrinogenierung (Fibrinabbauprodukte, D-Dimer) (4).

Diese Marker erwiesen sich z.T. als prognostisch für die Progression der Erkrankung und für das Überleben bei soliden Tumoren wie Lungen- und Eierstockkrebs (5).

Je nach Art des Krebses und dem Krankheitszustand, können erhöhte Surrogatmarker der Gerinnungsaktivierung in bis zu 90% der Patienten gefunden werden. Allerdings sind Marker der Gerinnungsaktivierung Teil eines dynamischen Phänomens. Auch stark erhöhte Marker der Gerinnungsaktivierung sind nicht notwendigerweise mit dem Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses assoziiert, obwohl das Risiko mit zunehmender Konzentration der Aktivierungsmarker zunimmt (6).

Auf der anderen Seite haben Krebspatienten eine hohe Prävalenz für klinisch stumme Thromben, die erst bei der Autopsie erfasst werden (7). Venöse krebsassoziierte Thromboembolien (VTE), können der Krebsdiagnose vorausgehen. Die grössten Risiken für VTE vor der Krebsdiagnose werden bei akuter myeloischer Leukämie (AML), Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), Nieren-, Ovar- und Pankreas-Krebs gefunden; das allgemeine Risiko der Entwicklung einer VTE bei noch unentdeckten Krebspatienten ist etwa 1,3 (8). Im ersten Jahr nach der Diagnose sind die grössten Risiken bei Lymphom (ca. 5-fach) und Eierstockkrebs (ca. 7-fach) (9).



Prof. Dr. med. Wolfgang Korte  
St.Gallen

### Beziehung zwischen manifester Krebserkrankung und VTE bestätigt

Prospektive Studien haben die Beziehung zwischen manifester Krebserkrankung und VTE bestätigt. Eine prospektive Fall-Kontroll-Studie bei 3'220 Patienten mit VTE ergab ein insgesamt 7-fach erhöhtes Risiko bei Patienten mit Krebserkrankungen. Maligne hämatologische Erkrankungen zeigten das höchste Risiko (OR 28), während solide Tumoren ORs von 2 bis <20 aufwiesen (10). Die Zunahme des Risikos für VTE bei Lymphomen, Leukämien und Plasmazell dyscrasien wurden auch in anderen Studien beobachtet (11). Neben der Tatsache, dass der Tumor selbst in der Lage ist, (hauptsächlich) prokoagulatorische Veränderungen zu induzieren, werden diese Änderungen auch in Beziehung zur Krebsbehandlung gefunden. In einer US-Studie wurde bei 8% von 66 000 (neutropenischen) Krebspatienten im Krankenhaus thromboembolische Ereignisse (5% venöse, 15% arterielle Ereignisse während der ersten Krankenhausaufnahme) festgestellt (12). Die höchste Inzidenz für VTE wurde bei Leukämien und Lymphomen, Pankreas-, Gehirn-, Endometrium- oder Gebärmutterhalskrebs gefunden. Auf der anderen Seite war eine arterielle Thrombose am häufigsten bei hämatologischen Malignomen, Prostata-, Lungen- und Blasenkrebs (13). Diese Beobachtungen sind in guter Übereinstimmung mit denjenigen bei anderen Patientengruppen mit einer Inzidenz von VTE von 7% innerhalb von drei Monaten nach einer Chemotherapie und einer jährlichen Inzidenz von 11% (14).

### Venenthrombosen sind ein signifikanter Mortalitätsprädiktor bei Brustkrebs

Venenthrombosen sind ein signifikanter Prädiktor der 2-Jahres-Mortalität bei Brustkrebs-Patientinnen mit dem grössten Effekt bei Patienten mit lokaler oder regionaler Tumorausbreitung (Hazard-Ratio von 3,5 bis 5) (15). Diese und ähnliche Beobachtungen (8) legen nahe, dass das Überleben geringer ist, je näher Ven-

enthrombosen und Diagnose Krebs zusammen kommen. Diese könnte auf ein fortgeschrittenes Stadium in diesen Fällen zurückzuführen sein.

### Pathogenese von Thromboembolien bei Krebspatienten: Veränderte Fließeigenschaften

Eine Hyperviskosität wird meist aus andern Labordaten in Verbindung mit dem klinischen Verdacht entdeckt, z.B. erhöhte monoklonale Proteine beim multiplen Myelom; am häufigsten kommt sie bei IgM-Paraproteinen vor.

Weitere wichtige Gründe für Hyperviskosität sind massiv erhöhte Zellzahlen (18). Ein hoher Hämatokritwert kann eine Hyperviskosität hervorrufen, wie aus dem für Patienten mit Polycythaemia vera (P. vera) dokumentierten, thromboembolischen Risiko abgeleitet werden kann. Eine Thromboembolie ist die häufigste Todesursache bei P. vera (19) Aber auch andere Faktoren könnten eine wichtige Rolle spielen. Dazu gehört die Thrombozytenaktivierung, da die Thromboxanbildung bei P. vera (20) erhöht ist. Die kürzlich identifizierte JAK-2 (V617F)-Mutation, die bei P. vera und essentieller Thrombocytämie gefunden wird, scheint ein erhöhtes Risiko (21) zu übertragen: die Inzidenz von Thromboembolien scheint von der Zahl der betroffenen Allele abzuhängen. Der genaue Mechanismus bleibt aber noch unaufgeklärt.

Eine Leukostase kann innerhalb der Mikrozirkulation des zentralen Nervensystems und der Atemwege auftreten, wenn eine Hyperleukozytose vorliegt. Obwohl sie bei chronischen Leukämien, insbesondere der chronisch myeloischen Leukämie, auftreten kann, findet sie sich eher bei AML-Varianten mit erhöhter Blasten-Haftfähigkeit (22). Leukostase wird bei lymphatischen Leukämien viel seltener gesehen: Lymphozyten sind kleiner und scheinen eine niedrigere Haftung am Gefäßsystem zu haben. Anders als bei myeloischen Leukämien, scheint die Leukostase bei lymphatischen Leukämien zusätzliche Risikofaktoren wie gleichzeitige Infektion zu benötigen, um adhäsive Zelloberflächenmoleküle hochzuregulieren und klinische Symptome auszulösen.

Eine Thrombozytose ist ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für Venenthrombosen bei Krebspatienten assoziiert: Patienten mit einer Thrombozytenzahl >350g/l haben ein signifikant erhöhtes Risiko (23).

### Gefässkompression durch Tumorwachstum

Da die meisten soliden Tumoren oder die befallenen Lymphknoten zu einem gewissen Zeitpunkt expansiv wachsen, stellt die Gefässkompression einen weiteren möglichen Grund für das Auftreten von VTE bei Krebspatienten dar. Das klassische Beispiel für diese Situation, das obere Hohlvenensyndrom (SVCS), ist allerdings vermutlich viel seltener als wahrgenommen. In einer grossen retrospektiven Kohorte von mehr als 34 000 Patienten hatten nur sechs eine SVC Thrombose, wobei die meisten auf zentrale Venenkatheter (24) zurückgeführt werden mussten. Jede Vene könnte Gegenstand externer Kompression und damit Grund für Venenthrombosen (25) werden.

Krebspatienten werden häufig immobilisiert oder müssen sich einer Operation unterziehen. Beide Situationen resultieren in einer Beeinträchtigung der regulären Durchblutung und induzieren somit ein „doppeltes Risiko“ bei verschiedenen Formen von Krebs. Dieses Risiko ist schwerwiegend, wie es in einer prospektiven Kohorte zu sehen war, bei der bis zu 50% der Todesfälle nach Krebs-

operation auf Venenthrombosen (26) zurückzuführen waren. Wie bereits erwähnt, erhöht der direkte Tumor-assoziierte Gefässschaden das Risiko für Venenthrombosen. Neben Kompression ausserhalb des Gefässes könnte die direkte Tumorzellinvasion zu einem erhöhten VTE-Risiko führen, wahrscheinlich aufgrund einer Verletzung des Endothels (Verlust antikoagulanter Eigenschaften) und der Produktion von prothrombotischen Faktoren durch die Tumorzellen selbst. Embolien, die sich unmittelbar aus den Tumoren ableiten, sind selten, kommen aber vor; am häufigsten bei gastrointestinalen Tumoren (29). Es ist bekannt dass der prokoagulatorische Phänotyp bei Krebs zumindest teilweise im Zusammenhang mit bestimmten Zytokinen aus Krebszellen, Endothelzellen und peripheren Blutkörperchen (30) vorkommt. Dies kann zu Überexpression von Tissue Factor (TF) (z.B. in Monozyten), Hochregulation von Prokoagulantien, Herunterregulierung von Antikoagulantien, Thrombozytenaktivierung oder Gefässneubildung durch proangiogene Signalisierung führen. Neutrophile können Thrombozyten über Cathepsine aktivieren, können Elastase produzieren, die das Endothel abbauen, das thrombogene Subendothel (31) exponieren und sich an Thrombozyten über verschiedene Mechanismen binden (32).



Phlebographie bei Beinvenenthrombose

Tumorzellen produzieren mehrere Faktoren, die einen prothrombotischen Zustand bei Krebs bewirken. TF ist bei Patienten mit TVT erhöht (33), insbesondere bei Leukämien und Lymphomen (34). Auf der anderen Seite konnte erhöhte fibrinolytische Aktivität bei Leukämie-Patienten (35) angetroffen werden. Neue Untersuchungen zeigen, dass Heparanase eine relevante pathogenetische Rolle spielen, die noch näher zu klären bleibt.

PAI-1 Werte sind bei Krebspatienten häufig erhöht, was mit einem erhöhten Risiko für Venenthrombosen sowohl bei Krebs- als auch bei Nicht-Krebs-Patienten (36) verbunden ist.

Apoptose von (Tumor)-Zellen führt zu einer Thromboseneigung, ein Zustand der bei verschiedenen bösartigen und gutartigen Zelllinien beobachtet wird; die Thrombinbildung scheint parallel zur Apoptose zu gehen (37), was zu einer erhöhten Thromboseneigung führt. Dies bietet eine mechanistische Erklärung für die

beobachtete Hyperkoagulabilität beim Tumorlysesyndrom sowie für ein erhöhtes VTE-Risiko bei der Tumortherapie. Sehr kleine Membranfragmente sind als Mikropartikel (MP) bekannt, die aus normalen Zellen (Thrombozyten, Blutzellen oder Endothelzellen stammen). Sie können aber auch von bösartigen Zellen abstammen. Mikropartikel tragen Tissue Factor und können - durch Lieferung von Phospholipiden - zur Erleichterung der Komplexbildung und damit zur vermehrten Thrombinbildung beitragen. Neuere klinische Studien haben gezeigt, dass Mikropartikel bei Krebspatienten mit verschiedenen Tumoren erhöht sind (38)

Krebspatienten können eine Resistenz gegen aktiviertes Protein C (APC-Resistenz) (39) erwerben, aber es bleibt zu klären, ob diese Form der APC-Resistenz per se auch mit einer höheren Inzidenz von Thromboembolien assoziiert ist.

Das Antiphospholipid-Syndrom (APS) ist durch Thromboembolien und die Anwesenheit von Anti-Phospholipid-Antikörpern (APA) gekennzeichnet. In einer Studie an Lymphom-Patienten zeigten 27% APA (40); nach einem Follow-up von mehr als sechs Jahren lag die jährliche Rate bei 5.1% Thrombosen bei Patienten mit APA und bei 0,75% bei solchen ohne APA.

Ob eine Chemotherapie diese Gefahr moduliert, ist noch ungeklärt. Faktor-V-Leiden ist die häufigste vererbte Thrombophilie, auch bei Krebspatienten (43). Sie verleiht ein ca. 7-fach erhöhtes Risiko für TVT bei heterozygoten und ein 80-fach erhöhtes Risiko bei homozygoten Personen. Die Prothrombingen 20210A Mutation verursacht erhöhte Prothrombinspiegel und ist mit einem relativen Risiko für Thrombosen von etwa 3 bei Heterozygoten assoziiert. In Anbetracht der teils widersprüchlichen Ergebnisse ist unklar, inwieweit diese Mutationen das VTE-Risiko bei Krebspatienten erhöhen (43, 44). Ergebnisse von Mutationen des Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase-Gens, scheinen ähnlich unklar.

### Management der Hyperkoagulabilität

Wie oben erwähnt, sind Venenthrombosen bei Krebspatienten häufig (4% bis 20% der Krebspatienten) und die zweithäufigste Ursache für Todesfälle bei Krebs. In den letzten zehn Jahren haben randomisierte Studien eindeutig gezeigt, dass eine langfristige tägliche Behandlung mit subkutanem niedermolekularem Heparin (LMWH) zur Behandlung von Venenthrombosen bei Krebspatienten effizienter ist als Vitamin K-Antagonisten (56). Italienische (57), US-amerikanische (58) und Französische (www.sor-cancer.fr) nationale Leitlinien empfehlen den Einsatz von LMWH während drei bis sechs Monaten zur Behandlung von VTE bei Krebspatienten mit einem hohen Mass an Evidenz. Trotz überzeugender Daten haben viele Ärzte ihre klinische Praxis noch nicht geändert. Dieses Problem ist von Bedeutung. In einer neueren Kohortenstudie erhielten nur 60% der Krebspatienten, die ein Risiko für TE aufwiesen und später eine TE entwickelten irgendeine Form von Thromboseprophylaxe in der Zeit vor der TE (46).

Und dies trotz der Tatsache, dass der langfristige Einsatz von LMWH gut vertragen wird und unter Umständen das Überleben von Krebspatienten erhöht (59). Palliativpatienten ziehen möglicherweise LMWH-Injektionen gegenüber Warfarin oder Kompressionsstrümpfen vor (60). Die genaue Rolle von Venenthrombosen bei der Verwendung von Thalidomid und seiner Analoga bleibt umstritten (61), aber die Häufigkeit von Venenthrombosen ist hoch genug, um eine pharmakologische Thromboseprophylaxe, vorzugsweise mit LMWH, zu empfehlen (62).

Pneumatische Kompressionsstrümpfe scheinen bei der Thromboseprophylaxe bei Tumorpatienten gut zu funktionieren, aber randomisierte Kontroll-Studien zu ihrer Verwendung sind nicht häufig (63). Zur Zeit gibt es keine Beweise dafür, dass die Thromboseprophylaxe eine Katheter-assoziierte Thrombose bei Krebspatienten verhindert (64). Obschon häufig verwendet, ist Aspirin keine adäquate Massnahme für die primäre oder sekundäre Prophylaxe von venösen Thromboembolien bei Krebspatienten (65). In Hyperkoagulabilitätsstadien aufgrund eines erworbenen Antikoagulans-Mangels, wie Antithrombin-Mangel bei Asparaginase-Therapie sollte eine Substitutionstherapie in Betracht gezogen werden, obwohl randomisierte kontrollierte Studien zur Klärung dieser Frage notwendig sind (66).

Bei Patienten mit Hyperviskosität durch Paraproteine, ist der Plasma-Austausch oder die Plasmapherese die am besten geeignete Therapie, zumindest für einen kurzfristigen Nutzen. Man muss jedoch wissen, dass hohe Proteinkonzentrationen - sobald sie aus dem Kreislauf geklärt werden - aufgrund der hohen Protein Konzentration im extravasalen Raum (vor allem mit IgG) zu einem „Rebound“ tendieren (67).

**Prof. Dr. med. Wolfgang Korte,**

Zentrum für Labormedizin, Kantonsspital St. Gallen  
wolfgang.korte@zlm.sg.ch

**Literatur:** beim Verfasser

### Take-Home Message

- ◆ Hyperkoagulabilität ist bei Krebspatienten nicht nur eine Begleiterscheinung sondern in Wirklichkeit Teil des Problems.
- ◆ Die Bewertung für die Notwendigkeit einer Thromboseprophylaxe oder die weitere Verwendung von Antikoagulantien ist deshalb bei jedem Krebspatient ein Muss
- ◆ Neue Daten deuten darauf hin, dass die Verwendung von niedermolekularem Heparin das Ansprechen des Tumors auf Therapie und das Überleben verbessern können.