

Thromboseprophylaxe bei Tumorpatienten

A. Matzdorff

Caritasklinikum Saarbrücken St. Theresia, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Onkologisches Zentrum (zertif. DGHO), Saarbrücken

Zusammenfassung

Tumorerkrankungen nehmen zu, ebenso Thrombosen bei Tumorpatienten. Das höhere Alter der Patienten, ihr längeres Überleben, aber auch die thrombosefördernde Wirkung einiger neuer Medikamente spielen dabei eine wichtige Rolle. Alle stationären Tumorpatienten benötigen eine adäquate Thromboseprophylaxe. Nach Tumoroperationen im Abdomen und Becken sollte die Prophylaxe für mindestens vier Wochen fortgeführt werden. Bei ambulanten Tumorpatienten muss die Indikation zur Prophylaxe individuell abgewogen werden. Wichtig ist die Aufklärung des Patienten, dass er frühzeitig eine Thrombose erkennen und fachmedizinische Hilfe in Anspruch nehmen kann.

Schlüsselwörter: Tumorerkrankung, venöse Thromboembolie, Prophylaxe

Summary

The number of cancer patients is rising and venous thromboembolism has become a more common complication. Increasing age, longer survival, and pro-thrombogenic properties of some of the new anti-cancer agents contributed to this development. All hospitalized cancer patients require adequate thromboprophylaxis unless contraindicated. After abdominal or pelvic cancer surgery prophylaxis should be continued after discharge home for up to 4 weeks postoperatively. In ambulatory cancer patients the decision to start prophylactic anticoagulation must be individualized. Educating the patient about signs and symptoms of venous thromboembolism results in earlier physician contact and treatment.

Keywords: cancer, venous thromboembolism, prophylaxis

Résumé

Les maladies tumorales augmentent de même que les thromboses chez les patients porteurs de tumeurs. L'âge élevé des patients, leur longue survie, ainsi que le rôle thrombogène de certains nouveaux médicaments jouent un



Axel Matzdorff

rôle important en celà. Tous les patients tuporteurs de tumeurs hospitalisés doivent recevoir une thromboprophylaxie adéquate. Après une chirurgie tumorale de l'abdomen ou du bassin, la prophylaxie doit être poursuivie au moins 4 semaines. Chez les patients ambulatoires porteurs de tumeurs, l'indication de la thromboprophylaxie doit être pesée individuellement. Il est important d'informer les patients afin qu'ils reconnaissent précocement une thrombose et puissent faire appel à une aide médicale spécialisée.

Mots clés: maladies tumorales, thrombo-embolie veineuse, prophylaxie

▲ Einführung

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Empfehlungen und Übersichtsarbeiten zum Thema Tumor und Thrombose veröffentlicht, allein in 2013 drei internationale Leitlinien (6, 11, 12). Dieses große Interesse mag zum einen daran liegen, dass die Zahl der Tumorpatienten und insbesondere der älteren Tumorpatienten merklich zugenommen hat. Tumorerkrankung und Lebensalter zählen zu den wichtigsten Risikofaktoren für Thromboembolien. Außerdem überleben Tumorpatienten länger, und dies bedeutet eine Verlängerung der Zeit, in der sich Thromboembolien ereignen können. Das Thema Thromboseprophylaxe und -Therapie ist in der täglichen onkologischen Praxis „angekommen“ und mittlerweile genauso wichtig wie Antiemese und Schmerztherapie.

Thromboembolien – häufiges Problem bei Tumorpatienten

10-20% aller Tumorpatienten entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung eine Thromboembolie. Das Risiko ist im Vergleich zu Nicht-Tumorpatienten um das Vier- bis Siebenfache erhöht. Gleichzeitig ist das Auftreten von Thromboembolien ein Signum malum. Tumorpatienten mit Thromboembolien haben eine signifikant schlechtere Prognose als Tumorpatienten ohne diese Komplikation. Neben den direkten Folgen der Thromboembolie kommt es zu Verzögerungen der Tumorthherapie, eventuell sogar zum Abbruch. All das verschlechtert die Prognose. Die Vermeidung einer Thromboembolie ist für den Patienten somit von vitaler Bedeutung.

Interaktionen zwischen Gerinnung und Tumorwachstum

Zahlreiche Mechanismen verknüpfen Hämostase und Tumorwachstum (5, 14). Tumorzellen exprimieren Tissue-Faktor und andere gerinnungsaktivierende Substanzen. Dies führt zur Bildung von Thrombin. Thrombin ist einerseits ein Wachstumsfaktor für Tumoren, andererseits aktiviert es Thrombozyten. Aktivierte Thrombozyten unterstützen die Bindung von Tumorzellen an das Endothel, die Metastasierung und die Ausbildung von tumorversorgenden Gefäßen. Mikropartikel sind kleinste Membranvesikel, die von Tumorzellen, Endothel, Leuko-

und aktivierten Thrombozyten freigesetzt werden, eine katalytische Oberfläche für Gerinnungsfaktoren zur Verfügung stellen und ebenfalls die Thrombinbildung fördern. Wenn bei einer Tumorerkrankung vermehrt Tissue-Faktor exprimierende Mikropartikel freigesetzt werden, dann ist das Thromboembolierisiko besonders hoch.

Nicht nur der Tumor aktiviert die Gerinnung. Auch Zytostatika, antihormonelle Wirkstoffe und Supportiva fördern die Entstehung von Thrombosen (7). Lange schon weiß man, dass Asparaginase, Tamoxifen, Cisplatin, 5-Fluorouracil sowie Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe und Kortikosteroide das Thromboembolierisiko erhöhen. Die IMiDe (Abkürzung für Immune-Modulatory Drugs, Thalidomid u.a.) sind eine neue Wirkstoffklasse zur Behandlung des Multiplen Myeloms und verwandter Erkrankungen. Sie haben ein so hohes Thromboembolierisiko, dass alle aktuellen Leitlinien unisono eine begleitende Thromboseprophylaxe empfehlen (6, 11, 12). Bei den Hemmstoffen des Vascular Endothelial Growth Factors (sog. VEGF-Inhibitoren, z.B. Bevacizumab) ist die Datenlage nicht so eindeutig (13). Dieses Risiko wäre, wenn es wirklich existiert, jedoch von höchster klinischer Relevanz. Während das Multiple Myelom selten ist, zählen die Tumoren, bei denen man VEGF-Inhibitoren einsetzt, zu den häufigsten überhaupt (Brustkrebs, Darmkrebs, Lungenkrebs etc.).

Unabhängig von Tumoren und Zytostatika müssen in der klinischen Praxis weitere Risikofaktoren berücksichtigt werden. Tumorpatienten sind in der Regel älter und Alter ist – wie bereits erwähnt – ein wichtiger Risikofaktor. Außerdem sind Tumorpatienten häufig weniger mobil oder gar bettlägerig. Operationen und Infektionen tragen ein Übriges dazu bei, die Gerinnung zu aktivieren.

Es gilt aber auch, Faktoren zu berücksichtigen, die weniger mit der Tumorerkrankung, dafür umso mehr mit dem modernen Gesundheitssystem zu tun haben. Die Behandlung von Tumorpatienten wird immer teurer, und diese Kosten versucht man gering zu halten, indem die Patienten nicht mehr in der Klinik, sondern überwiegend ambulant behandelt werden. Nach Operationen werden die Patienten früher entlassen, und orale Chemotherapien, die der Patient zu Hause einnimmt, sind die Regel geworden. Das bedeutet aber auch, dass der Patient,

wenn er eine Thromboembolie entwickelt, nicht in der Klinik, sondern zu Hause ist. Es stellt sich die Frage, ob alle Tumorpatienten wirklich ausreichend aufgeklärt und in der Lage sind, eine Thromboembolie zeitnah zu erkennen und fachmedizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen.

Risikobewertung und Risikoscores

Die Verhinderung von Tumorthrombosen erfordert eine klare Risikobewertung und eine der jeweiligen Situation des Patienten angepasste Intervention. Anfang dieses Jahrhunderts wurden erste Erfahrungen mit Risikoscores veröffentlicht. Anlass war die Beobachtung, dass trotz intensiver ärztlicher Aus- und Weiterbildung viele stationäre Patienten keine leitliniengerechte Thromboseprophylaxe erhielten. Dies hatte gerade im angloamerikanischen Gesundheitssystem relevante strafrechtliche Konsequenzen. Das Brigham and Women's Hospital in Boston, eine der führenden Kliniken der USA, implementierte deshalb ein computergestütztes Modell, das den behandelnden Arzt auf ein potenzielles Thromboserisiko hinwies. Dadurch wurden Thromboembolien bei stationären Patienten um über 40% reduziert. In den beiden am häufigsten genutzten Scoring-Modellen, dem Kucher-Score (10) und dem Padua-Score (3), haben alle stationären Tumorpatienten, die operiert oder aus anderen Gründen immobilisiert werden, ein so hohes Thromboembolierisiko, dass sie einer Thromboseprophylaxe bedürfen.

Bei ambulanten Chemotherapiepatienten gibt es bisher keine einheitliche Empfehlung. Von *Khorana* und Mitarbeitern wurde anhand der Daten von über 2000 ambulanten Tumorpatienten ein Score entwickelt, der einfach und schnell anzuwenden ist (9). Die American Society of Clinical Oncology empfiehlt die Risikobewertung für ambulante Tumorpatienten nach diesem Score (11).

Thromboembolie-Prophylaxe bei stationären Tumorpatienten

Bei akut erkrankten, stationären Tumorpatienten empfehlen alle Leitlinien eine Thromboseprophylaxe, es sei

denn der Patient hat eine Kontraindikation (6, 11, 12). Allgemein werden niedermolekulare Heparine und Fondaparinux aufgrund der einfacheren Handhabung den „alten“ unfractionierten Heparinen vorgezogen. Man gibt die Prophylaxe, bis der Patient wieder vollständig mobil ist oder bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus, was immer zuerst kommt.

Prophylaxe nach Operationen

Tumorpatienten haben ein höheres postoperatives Thromboserisiko als Nicht-Tumorpatienten. Dabei entwickeln sich die Thrombosen in der Regel innerhalb kurzer Zeit nach der Operation. Es konnte gezeigt werden, dass die Patienten von einer verlängerten Thromboseprophylaxe profitieren (4). Die Leitlinien empfehlen für Tumorpatienten nach abdomineller oder Becken-OP, die Prophylaxe auch nach der Entlassung aus dem Krankenhaus und für bis zu vier Wochen nach der Operation fortzusetzen. Für internistische Tumorpatienten ist der Nutzen einer verlängerten Prophylaxe nach der Entlassung aus dem Krankenhaus bisher nicht belegt.

Prophylaxe bei ambulanten Tumorpatienten

Tumorpatienten werden heute in der Regel ambulant behandelt. Das Thromboserisiko ist jedoch nicht unerheblich. Thromboembolien sind bei ambulanten Tumorpatienten mittlerweile eine der führenden Todesursachen geworden (8). Große Studien der letzten Jahre konnten zeigen, dass eine generelle Thromboseprophylaxe bei allen ambulanten Tumorpatienten das Thromboembolierisiko zwar halbiert (von ca. 3–5% auf 1,5–2,5%), das Gesamtüberleben blieb jedoch gleich (1, 2). Die aktuellen Leitlinien empfehlen deshalb keine generelle Thromboseprophylaxe bei ambulanten Tumorpatienten mit zwei Ausnahmen:

- Patienten mit Multiplem Myelom, die ein IMiD (Thalidomid u.a.) in Kombination mit einer Chemotherapie oder Dexamethason erhalten, sollten außerdem entweder ein niedermolekulares Heparin, Acetylsalicylsäure oder einen Vitamin-K-Antagonisten bekommen.

Tumor mit sehr hohem Risiko (Magen oder Pankreas)		2 Punkte
Tumor mit hohem Risiko (Lunge, Unterleib, Blase, Hoden, Lymphom)		1 Punkt
Thrombozytenzahl (vor Chemotherapie) >350.000/µl		1 Punkt
Hämoglobin <10 g/dl oder Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Medikamenten		1 Punkt
Leukozytenzahl (vor Chemotherapie) >11.000/µl		1 Punkt
BMI ≥35 kg/m ²		1 Punkt
Risiko niedrig = 0 Punkte Thromboembolierisiko <1 %	mittleres Risiko = 1-2 Punkte Thromboembolierisiko ~2 %	hohes Risiko ≥3 Punkte Thromboembolierisiko ~7 %

Tab. 1: Khorana-Score für ambulante Tumorpatienten mit Chemotherapie (Khorana AA et al. Blood 2008;111:4902-4907 (9)).

- Bei Patienten mit Pankreas- oder Bronchial-Ca wird von der ISTH-Leitlinie empfohlen, eine Prophylaxe zu erwägen (6). Es handelt sich um eine „Kann“-Empfehlung. Die amerikanischen Leitlinien geben für diese Tumorentitäten keine spezifische Empfehlung (11, 12).

Prophylaxe von Katheterthrombosen?

0,3-30% aller Tumorpatienten entwickeln Katheterthrombosen. Diese große Streuung erklärt sich aus den unterschiedlichen Endpunkten der jeweiligen Studien (symptomatische Thrombosen versus Thrombosenachweis mit Ultraschall oder Venographie). Während ältere Studien einen Nutzen für eine niedrigdosierte Warfarin- oder Heparin-Gabe fanden, beschreiben alle neueren Studien keinen Nutzen mehr. Die Leitlinien empfehlen deshalb, auf eine Prophylaxe für Katheter- und Portthrombosen zu verzichten. Für regelmäßige Port-Spülungen mit Heparin oder Kochsalzlösung gibt es ebenfalls keine Evidenz, allerdings auch keine, die dagegen spricht. Da diese Spülungen aber in den Benutzerhinweisen für einige Ports empfohlen werden, rät der Autor, diesen Empfehlungen der Herstellerfirmen zu folgen.

Antikoagulanzen als Anti-Tumor-Wirkstoffe

Die multiplen Interaktionen zwischen Gerinnungssystem und Tumoren lassen einen Kausalzusammenhang vermuten. In vitro haben Heparine und Thrombozytenfunktionshemmer auch tatsächlich messbare Anti-Tumor-Effekte gezeigt, während Daten von Untersuchungen an Patienten sehr begrenzt und zum Teil widersprüchlich sind. Die aktuellen Leitlinien empfehlen nicht, Antikoagulanzen als Anti-Tumor-Wirkstoffe einzusetzen.

Neue orale Antikoagulanzen (NOACs) bei Tumorpatienten.

Die neuen oralen Faktor-Xa- und Thrombin-Hemmer (Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran u.a.) sind deshalb besonders attraktiv, weil sie nicht wie Heparin gespritzt werden müssen. Außerdem braucht man kein Monitoring. Die Daten zur Thromboseprophylaxe bei Tumorpatienten stützen sich bisher nur auf die wenigen Patienten, die im Rahmen der Zulassungsstudien mitbehandelt wurden. Man darf davon ausgehen, dass Tumorpatienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung, die eine aggressive Chemotherapie erhielten, nicht oder nur ganz selten in diesen Studien mit eingeschlossen waren. Gleichzeitig gibt es zahlreiche Interaktionen zwischen NOACs und Zytostatika bzw. Supportivmedikamenten. Der Autor rät, vorläufig noch auf die Thromboseprophylaxe mit NOACs im internistisch-onkologischen Bereich zu verzichten. Abgesehen davon sind NOACs bisher auch nur zur Thromboseprophylaxe bei orthopädischen Operationen zugelassen.

niedermol. Heparine/Pentasaccharid	Dosis
Dalteparin (Fragmin® P Forte)	5000 U 1 x tgl. s.c.
Enoxaparin (Clexane® 40 mg)	40 mg 1 x tgl. s.c.
Tinzaparin* (Innohep®)	4500 U oder 75 U/kg 1 x tgl. s.c.
Fondaparinux (Arixtra®)	2,5 mg 1 x tgl. s.c.

*Tinzaparin hat in D eine arzneimittelrechtliche Zulassung nur zur postoperativen Primärprophylaxe bei niedrigem oder mittlerem thromboembolischem Risiko (z.B. Allgemeinchirurgie), aber nicht zur Thromboseprophylaxe bei internistischen Tumorpatienten.

Tab. 2: Niedermolekulare Heparine, Fondaparinux und Dosierungen zur Thromboseprophylaxe bei Tumorpatienten (nach Farge D et al. J Thromb Haemost 2013;11:56-70 (6) und National Comprehensive Cancer Net (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2013. Einsehbar auf: www.nccn.org (12)).

Fazit

Die Prophylaxe von Thromboembolien bei Tumorpatienten ist ein wichtiges Thema geworden. Aktuelle Leitlinien sprechen sich klar für eine Prophylaxe bei stationären Tumorpatienten aus, ebenso bei Tumorpatienten nach abdomineller oder Beckenoperation. Bei ambulanten Tumorpatienten gibt es keine einheitliche Empfehlung. Die aktuelle Leitlinie der American Society of Clinical Oncology rät, dass alle Patienten über Symptome und Zeichen einer Thrombose frühzeitig aufgeklärt und auch regelmäßig daraufhin untersucht werden (11). Eine optimale Thromboseprophylaxe kann nur erreicht werden, wenn Ärzte mit ihren Patienten gemeinsam das Thema angehen.

Literatur beim Autor.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Axel Matzdorff
 Caritasklinikum Saarbrücken St. Theresia
 Klinik f. Hämatologie und Onkologie
 Onkologisches Zentrum (zertif. DGHO)
 Rheinstraße 2
 66113 Saarbrücken
 E-Mail: a.matzdorff@caritasklinikum.de