

Der Einfluss von Heparin auf die Tumorzellmetastasierung

Klinische Erkenntnisse und zugrunde liegende Mechanismen

M. Schlesinger, G. Bendas

Pharmazeutisches Institut, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn



Gerd Bendas



Martin Schlesinger

Zusammenfassung

Seit einigen Jahren stehen Heparineffekte, die über eine antithrombotische Prophylaxe bei Tumorpatienten hinausgehend eine Verbesserung der Überlebensprognose induzieren, in der Diskussion mit einer großen wissenschaftlichen Aufmerksamkeit. Ergebnisse von Metaanalysen klinischer Daten sowie einzelner prospektiver klinischer Studien weisen auf solche Zusammenhänge hin, ergeben dabei aber kein einheitliches Bild. Präklinische Untersuchungen beweisen, dass diese Heparineffekte insbesondere auf eine Hemmung der Tumorzell-Metastasierung zurückzuführen sind. Dieser Übersichtsartikel stellt die klinischen Befunde und die postulierten Wirkmechanismen der niedermolekularen Heparine (NMH) zur Hemmung der metastatischen Aktivität solider Tumore vor.

Schlüsselwörter: Heparin (niedermolekulare Heparine, NMH), Tumorzell-Metastasierung, antithrombotische Prophylaxe, Tumorzelladhäsion, Selektine, Integrine

Summary

Low molecular weight heparin (LMWH) is according to the clinical guidelines the primary choice for an antithrombotic prophylaxis in the clinical treatment of cancer patients. Based on the meta-analysis of clinical data and a number of controlled clinical trials it became evident that LMWH treatment might be accompanied by a survival benefit of certain patient subgroups, which is still an open discussion. Preclinical data confirm that LMWH interferes with the process of tumor cell metastasis. This short review article gives an insight into the clinical data supporting the heparin effects going beyond a solely antithrombotic activity and introduces the in vitro findings on potential molecular modes of action how LMWH can interfere with the metastatic spread of tumor cells.

Keywords: Heparin, LMWH, metastasis, antithrombotic prophylaxis, tumor cell adhesion, selectins, integrins

Résumé

Depuis quelques années, les effets de l'héparine qui, grâce à une prophylaxie anti-thrombotique, induisent une amélioration du pronostic vital chez les patients porteurs de tumeurs, sont au centre de discussions auxquelles on porte une grande attention scientifique. Les résultats de méta-analyses de données cliniques ainsi que des études cliniques prospectives isolées montrent l'existence de tels liens mais ne donnent cependant pas une image homogène. Des examens pré-cliniques par contre prouvent que les effets de l'héparine sont attribuables en particulier à une inhibition du développement de métastases de cellules tumorales. Cet article donnant une vue d'ensemble présente les résultats cliniques et les mécanismes envisagés des héparines de bas poids moléculaire (NMH) sur l'inhibition de l'activité métastatique des tumeurs solides.

Mots-clés: héparine (héparines de bas poids moléculaire, NMH), développement de métastases de cellules tumorales, prophylaxie anti-thrombotique, adhésion tumorale, sélectine, intégrine

▲ Thrombosen und deren Prophylaxe bei malignen Tumoren

Patienten mit malignen Tumorerkrankungen besitzen ein circa vier- bis sechsfach erhöhtes Thromboserisiko. Neben dem seit circa 150 Jahren bekannten und als Trousseau-Syndrom in die medizinische Wissenschaft eingegange-

nen pathologischen Zusammenhang maligner Tumoren und einer gesteigerten hämostatischen Aktivität wird eine Thrombose auch durch klinische Behandlungsaspekte dieser Patienten (Chemotherapie, Immobilisierung, venöse Verweilkatheter) forciert. Circa 15% aller Tumorpatienten entwickeln in Abhängigkeit der Tumorentität

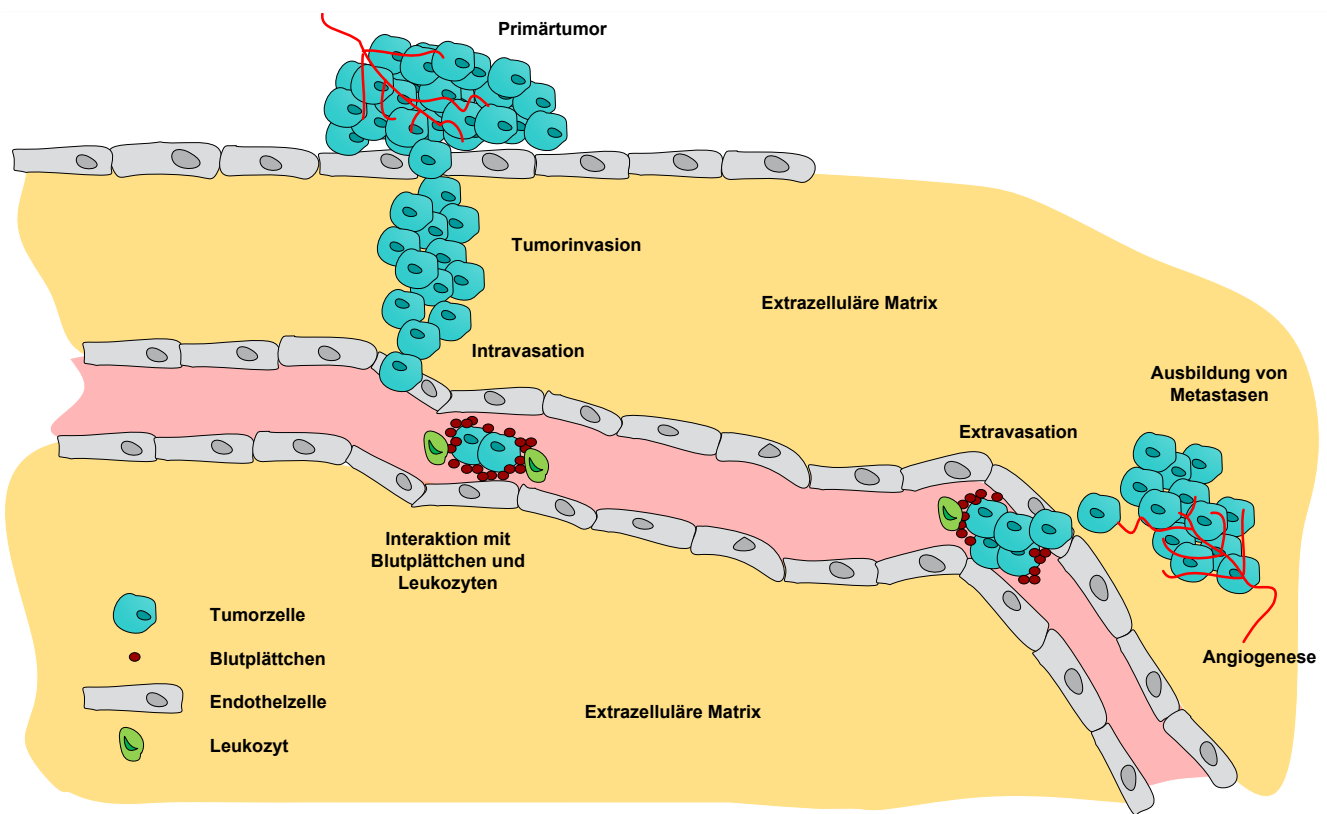


Abb. 1: Schematischer Verlauf einer hämatogenen Metastasierung eines soliden Tumors. Tumorzellen migrieren nach Abtrennung vom Primärtumor durch das Gewebe und treten nach Überwindung der Basalmembran der Gefäße in das Blutsystem ein. Dort gehen sie intensive Kontakte mit den zellulären Komponenten des Blutes ein, was ihnen im Prozess der Ausbildung von Mikrometastasen (Adhäsion und Transmigration in sekundären Organen) entscheidende Vorteile vermittelt.

und des Krankheitsstadiums eine venöse Thromboembolie (VTE), die sich insbesondere in Form tiefer Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien manifestieren und so auch zur Mortalität der Tumorerkrankungen beitragen. Darüber hinausgehend ist bekannt, dass eine erhöhte Koagulabilität auch als Faktor zur Erhöhung des Metastasierungsrisikos solider Tumoren gilt.

Die aktuelle Statistik des Robert-Koch-Instituts (1) bestätigt die bekannte Tatsache, dass maligne Tumoren nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache in Deutschland darstellen, wobei die Mortalitätsrate seltener durch die Primärtumoren, sondern durch deren Metastasierung bedingt wird.

Eine Thromboseprophylaxe ist also ein seit Jahrzehnten feststehender Bestandteil bei der Behandlung von Tumorpatienten. Wurde dies in früherer Zeit durch Vitamin-K-Antagonisten (VKA) oder unfraktioniertes Heparin (UFH) erreicht, so schreiben die aktuellen klinischen Leitlinien die Anwendung von niedermolekularem Heparin (NMH) für hospitalisierte und ausgewählte ambulante Tumorpatienten vor, solange keine ausdrückliche Kontraindikation besteht (2, 3). VKA werden wegen eines ungünstigen Risikoprofils und die neuen oralen Antikoagulanzen wegen fehlender Erfahrungen zu deren Anwendung bei Tumorerkrankungen ausdrücklich nicht empfohlen.

Heparin und Effekte auf das Gesamtüberleben von Tumorpatienten

Nach ersten Hinweisen aus den 80er Jahren, dass eine antikoagulatorische Behandlung von Tumorpatienten auch Einfluss auf das Gesamtüberleben haben kann (4), wurde das Augenmerk auf Heparin gerichtet, insbesondere auf NMH-Effekte durch die Metaanalyse klinischer Daten in den 90er Jahren (5). Diese zeigten für bestimmte Patientengruppen einen Überlebensvorteil unter einer NMH-Thromboseprophylaxe oder -behandlung. Diese Erkenntnisse waren Anlass für eine Anzahl prospektiver Studien zur NMH-Wirkung bei Tumorpatienten.

In einer ersten Studie (CLOT-Studie) wurde das NMH Dalteparin (4 Wochen therapeutische Dosierung gefolgt von 5 Monaten mit einer auf circa 80% reduzierten Dosis) mit VKA in der Thrombosebehandlung von 672 Tumorpatienten verglichen (6), wobei eine Post-hoc-Analyse der Mortalitätsdaten dann einen Überlebensvorteil der mit Dalteparin behandelten Patienten aufdeckte (7). Die FAMOUS-Studie zeigte, dass nach einer einjährigen Anwendung von Dalteparin in prophylaktischer Dosierung zumindest für bestimmte Patientensubgruppen ein Überlebensvorteil resultierte (8). Weitere Studien (z.B. MALT-Studie), die sich allerdings hinsichtlich Art, Dosierung und Behandlungsdauer der NMH-Anwendung

unterschieden, zeigten mit ähnlichem Ausgang einen Überlebensvorteil solcher Patienten, deren Tumorerkrankung noch wenig fortgeschritten und offensichtlich nicht metastasiert war. Die Abhängigkeit der NMH-Wirkung hinsichtlich eines Überlebensvorteils der Patienten beispielsweise von der Tumorentität und damit der Aggressivität des Erkrankungsfortschrittes bewiesen solche Studien, in denen NMH zwar eine Effektivität in der Thromboseprophylaxe, aber keinen signifikanten Überlebensvorteil der Patienten erbrachte (9). Auch die hinsichtlich Patientenanzahl sehr groß angelegte SAVE-ONCO-Studie (>3200 Patienten) unter Anwendung eines noch kleineren NMH-Derivates (Semuloparin) zeigte letztlich keine Signifikanz im Überlebensvorteil der heparinisierten Patienten (10).

Diese heterogene Datenlage war Anlass für vielfältig publizierte Bewertungen und Interpretationen (11). Zusammenfassend kann man aber festhalten, dass NMH für bestimmte Tumorpatienten einen gewissen Überlebensvorteil entfaltet, aufgrund der Studienlage kann aber keine Empfehlung zu einer generellen Heparinisierung aller Tumorpatienten, auch ohne das Vorliegen einer VTE, gegeben werden.

Die metastatische Kaskade

Die klinischen Daten zur Heparinwirkung fokussierten den Blick auf eine mögliche Interferenz der NMH mit der Metastasierung der Tumoren.

Die metastatische Verbreitung solider Tumoren im Körper über das Lymph- oder Blutssystem, die für die hohe Mortalität dieser Erkrankungen verantwortlich ist, erweist sich als ein hochkomplexer kaskadenartiger Prozess, der in seinem Ablauf nur ansatzweise verstanden und schwer zu generalisieren ist. Dies erklärt auch, dass gegenwärtig keine Pharmakotherapie existiert, die gezielt in den Prozess der metastatischen Kaskade hemmend eingreifen kann. Schematisch ist der Verlauf einer hämatogenen Metastasierung in Abbildung 1 verdeutlicht.

Tumorzellen migrieren nach Abtrennung vom Primärtumor durch das Gewebe. Dabei setzen sie Enzyme wie Heparanase und Matrixmetalloproteinasen frei, die Strukturen der extrazellulären Matrix abbauen und den Tumorzellen so Raum verschaffen. Nach Überwindung der Basalmembran der Blutgefäße und Eintritt in das Gefäßsystem ummanteln sich die Tumorzellen sehr schnell mit Thrombozyten. Dies sichert nicht nur einen Schutz vor den physikalischen Scherkräften des Blutes, sondern auch vor der Immunabwehr des Körpers (Komplementsystem, NK-Zellen). Unter Einbeziehung von Leukozyten entstehen Mikroembolie, die den Tumorzellen nach dem Transport im Blut das Ansiedeln in sekundären Organen erleichtern. Einerseits spielt hier eine physikalische Restriktion der Emboli im Mikrogefäßsystem eine Rolle, andererseits sichern Signalstoffe, freigesetzt aus den Leukozyten, Thrombozyten oder den Tumorzellen selbst (Chemokine, Wachstumsfaktoren, etc.), eine Kommuni-

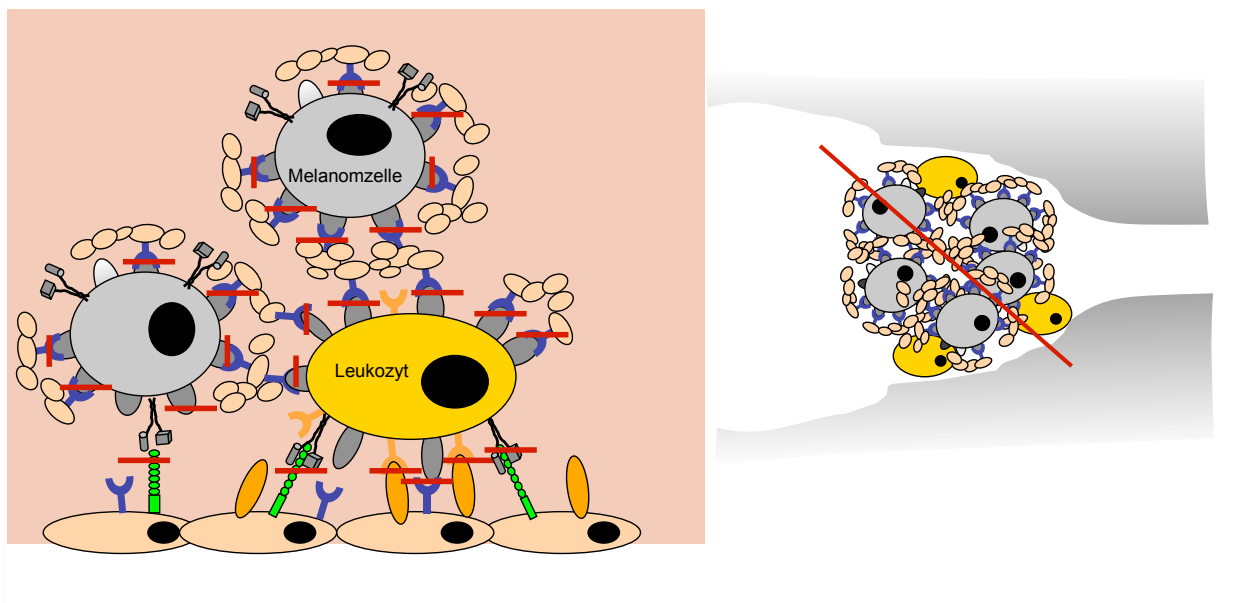


Abb. 2: NMH (rote Linien) blockieren P- und L-Selektin (blaue und gelbe Symbole) sowie das Integrin VLA-4 (in Wechselwirkung mit Ligand VCAM-1; grün) und damit die Ummantelung von Melanomzellen mit Thrombozyten, die Melanombindung am Endothel sowie die Mikroemboliebildung mit Leukozyten. Dadurch wird auch ein physikalischer Arrest im mikrovaskulären Gefäßsystem unterbunden (rechte Abbildung).

kation und damit Aktivierung der Gefäßoberfläche, die zur Tumorbindung und Gewebeaufnahme führt. Auch eine Beteiligung der Koagulationskaskade an der Emboliebildung und Restriktion der Tumorzellen ist bekannt, hierfür wird insbesondere der von Tumorzellen exprimierte Tissue Factor als Initiator einer lokalen Thrombinbildung verantwortlich gemacht (12).

Eingriff von NMH in den Prozess der Metastasierung

Beflügelt durch die oben genannten klinischen Daten eines potenziellen Benefits der Tumorpatienten durch eine Heparinanwendung zeichnete sich in den 2000er Jahren eine intensive präklinische Forschung zur Suche nach den zugrunde liegenden molekularen Mechanismen ab. Mit Tiermodellen zur experimentellen Metastasierung, das heißt Inokulierung von Tumorzellen in den Blutkreislauf, oder in fortgeschritteneren Modellen einer orthotopen Implantierung und dann Detektion des Metastasierungsverlaufes konnte eindrucksvoll bewiesen werden, dass NMH hemmend in die metastatische Kaskade der Tumorzellen eingreift. Hinsichtlich der dafür verantwortlichen molekularen Mechanismen zeigten verschiedene Studien, dass die antikoagulatorische Wirksamkeit der NMH hierbei nur eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint, zumindest andere molekulare Mechanismen eine größere Dominanz besitzen. Dies zeigte sich zum Beispiel an der Unwirksamkeit von Fondaparinux verglichen mit verschiedenen, teilweise geringer dosierten NMH-Präparaten (13).

Die gegenwärtig existierenden Befunde lassen sich zu vier grundsätzlichen molekularen Mechanismen der Heparininterferenz mit der Metastasierung solider Tumoren postulieren, die in Abhängigkeit der Tumorentität und den experimentellen Bedingungen eine unterschiedliche Dominanz zueinander besitzen.

1. Auch wenn die oben genannten Studien eine antikoagulatorische Aktivität der NMH in diesem Zusammenhang wenig betonten, so scheint diese pharmakologisch genutzte Aktivität der Heparine für die Metastasenhemmung von außerordentlicher Bedeutung. Es konnte gezeigt werden, dass NMH eine Aktivierung des Tissue Factor Pathway Inhibitors (TFPI) induziert und damit hemmend in die von Tumorzellen (TF-Expression) forcierte lokale Thrombinbildung eingreift (14). Dies hat nicht nur vielfältige Konsequenzen für eine verminderte Adhäsivität, sondern auch für eine reduzierte Signalwirkung des Thrombins in der Kommunikation der Tumorzellen mit Thrombozyten, Leukozyten und dem Endothel.
2. Heparin kann des Weiteren, faktisch als ein Substrat analogon, hemmend auf die von vielen Tumorzellen exprimierte Heparanase eingreifen. Die Heparanase

ist eine Endo- β -Glucuronidase, die Heparansulfatketten spalten und damit auch wichtige Substrate der extrazellulären Matrix abbauen kann (15). Durch Hemmung der Heparanase wird die Migrationsfähigkeit der Tumorzellen durch das Gewebe reduziert. Gleichfalls wird die Heparanaseaktivität zur Freisetzung von an zellulären Proteoglycanen gebundenen Wachstumsfaktoren, Signalmediatoren etc. inhibiert.

3. Heparin kann als negativ geladenes Glycosaminoglycan mit verschiedenen, zumeist positiv geladenen Wachstumsfaktoren und Signalmediatoren eine Wechselwirkung eingehen und diese somit von ihrer Rezeptorbindung fernhalten. Es resultieren somit antiangiogenetische Effekte, beispielsweise durch Hemmung von VEGF, antiproliferative Effekte durch bFGF-Blockade sowie durch Bindung und Blockierung von Chemokinen eine Unterbrechung der Kommunikation in der Metastasenausbildung (16).
4. Die experimentell am stärksten fokussierte These zielt auf die Hemmung verschiedener Adhäsionsrezeptoren durch NMH, die im Folgenden etwas ausführlicher beleuchtet werden soll.

Hemmung von Adhäsionsrezeptoren durch NMH

Wie in Abbildung 1 schematisch ersichtlich, gehen Tumorzellen in der hämatogenen Passage intensive Wechselwirkungen mit verschiedenen zellulären Komponenten ein, die zumeist über spezifische Adhäsionsrezeptoren vermittelt werden. Dabei spielen die Selektine, eine Familie von kohlenhydratbindenden Rezeptoren, eine herausragende Rolle. Glykosidische Strukturen der Tumorzelloberfläche können als Liganden für P-Selektin auf aktivierten Thrombozyten sowie für L-Selektin auf verschiedenen Leukozyten fungieren und somit die oben genannte Mikroemboliebildung entscheidend induzieren. Die Bedeutung der Selektine für die metastatische Progression konnte in vielfältigen Studien unter Anwendung von P- und L- Selektin-Knock-out-Mäusen eindrucksvoll bewiesen werden (17).

Heparin hat eine Bindungsfähigkeit zu diesen beiden genannten Selektinen und kann damit, wie in Abbildung 2 schematisch verdeutlicht, hemmend in die Wechselwirkung von Tumorzellen mit Thrombozyten, Leukozyten und dem Gefäßendothel eingreifen. Die daraus resultierend ausbleibende Mikroemboliebildung erschwert nicht nur die Ansiedelung einer Mikrometastase, sondern eröffnet auch bessere Bedingungen für die Tumorzellelimination durch das Immunsystem. Die Hemmung der Selektinbindung erweist sich als ein herausragender molekularer Mechanismus der Heparinaktivität, der für die Metastasierung aller soliden Tumoren von großer Bedeutung ist. Die gute Inhibitionsfähigkeit der Selektine durch NMH erklärt sich durch die Bindungski-

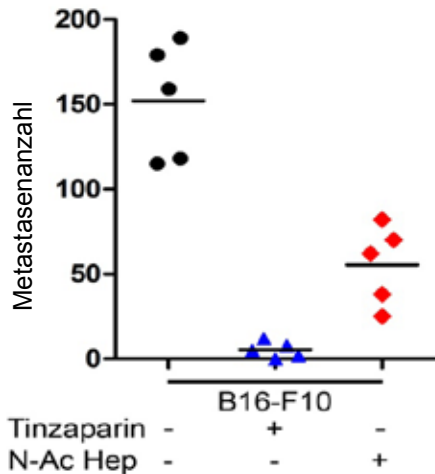


Abb. 3: Ergebnis einer experimentellen Metastasierungsstudie in Mäusen zur Verdeutlichung der Tinzaparinwirkung auf die Integrin (VLA-4)-Inhibition (19). Tinzaparin (67 I.E.) hemmt die Metastasenbildung der eingesetzten Melanomzellen (B16F10) nahezu vollständig. Die Bedeutung der VLA-4-Inhibition wird an der geringeren Wirksamkeit eines Heparinderivates (rote Symbole) sichtbar, welches nur zur Selektin-, nicht aber VLA-4-Inhibition befähigt ist.

netik. Es konnte gezeigt werden, dass verschiedene NMH-Produkte eine vergleichbare Bindungsaffinität zu P- und L-Selektin aufweisen, hierbei aber die Rezeptoren im zeitlichen Verlauf der Bindung tausendfach länger okkupiert halten als die Liganden der Tumorzellen (18). Aktuelle Studien unserer Arbeitsgruppe belegen, dass Heparin auch andere für die Metastasierung relevante Adhäsionsrezeptoren blockieren kann. So wird zum Beispiel das Integrin VLA-4, welches insbesondere auf Melanomzellen stark exprimiert wird und zur endothelialen Kontaktaufnahme deutlich beiträgt (Abb. 2), ebenfalls durch NMH funktionell blockiert. Wir konnten somit

zeigen, dass die Hemmung von VLA-4 durch das NMH Tinzaparin einen wichtigen Beitrag zur Unterdrückung der experimentellen Metastasierung von Melanomzellen in der Maus leistet (19). Wie in Abbildung 3 ersichtlich, vermag Tinzaparin in diesem Modell die experimentelle Metastasierung nahezu vollständig zu unterdrücken, währenddessen ein semisynthetisches Heparinderivat mit Selektin- oder keiner VLA-4-Bindungs-fähigkeit nur eine geringere Hemmwirkung entfaltet.

Zusammenfassung und Ausblick

NMH besitzen für die Prophylaxe und Behandlung von VTE bei Tumorpatienten eine herausragende Bedeutung. Obwohl auf präklinischem Gebiet klare Indizien existieren, dass NMH an verschiedenen Stellen hemmend in die metastatische Verbreitung solider Tumoren im Körper eingreifen können, fehlen hierfür (noch) eindeutige Befunde durch kontrollierte klinische Studien, die eine breitere NMH-Anwendung bei Tumorpatienten auch ohne VTE klinisch rechtfertigen könnten. Die offensichtlich in der Struktur des Heparins begründete multifaktorielle (pleiotrope) Wirksamkeit zur Hemmung der Tumormetastasierung stellt diesen alten und bewährten Wirkstoff in ein neues Licht und kann für Heparin auch in Zeiten der neuen oralen Antikoagulanzen völlig neue Perspektiven eröffnen.

Literatur bei den Autoren.

Korrespondenzadresse

Prof. Gerd Bendas
 Dr. Martin Schlesinger
 Pharmazeutisches Institut der
 Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
 An der Immenburg 4
 53121 Bonn
 E-Mail: gbendas@uni-bonn.de

[Mikro-Sklerotherapie]

Therapie mit Potenzial



Laut der Bonner Venenstudie¹ leiden bis zu 60% der erwachsenen Bevölkerung an Besenreisern oder retikulären Varizen. Als Therapiemethode der ersten Wahl gilt laut Leitlinie² die **[Mikro-Sklerotherapie]**.

In ca. 15 Minuten können Besenreiser und retikuläre Varizen durch Injektionen ausgeschaltet werden. Die **[Mikro-Sklerotherapie]** bietet ein interessantes Potenzial für Ihre Praxis oder Klinik – und das ohne hohe Investitionen für Therapiegeräte.

Gerne unterstützen wir Sie und Ihre Patienten mit unseren Ratgebern und weiterem Servicematerial. Weitere Informationen finden Sie unter www.kreussler-pharma.de.

¹ Rabe et al. Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie. Phlebologie 2003;32:1-14

² Rabe et al. Leitlinie: Sklerosierungsbehandlung der Varikose; www.phlebology.de/leitlinien-der-dgp-mainmenu

kreussler
PHARMA

