

Blutungs- und Thrombosekomplikationen in der Hämatookologie

Dr. med. Andreas Rank

Med. Klinik III, Klinikum München-Großhadern LMU

Seit Trousseaus' Erstbeschreibung 1865 ist die Koexistenz von malignen Tumoren und thrombotischen Ereignissen bekannt. Klinisch finden sich ohne entsprechende Prophylaxe bei bis zu 28% der Tumorpatienten thromboembolische Ereignisse (Bronchialkarzinom 28%, Pankreaskarzinom 18%, Magenkarzinom 17%, kolorektale Karzinome 16%). Nach älteren autoptischen Daten kann sogar von einer Thromboseinzidenz von bis zu 70 Prozent ausgegangen werden. Dies bedeutet im Umkehrschluß, dass sich insbesondere bei Patienten mit idiopathischer tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie in ca. 10 Prozent innerhalb der ersten 24 Monate ein bis dato okkultes Tumor finden lässt. Deshalb sollte bei jedem idiopathischen thromboembolischen Ereignis ein „kleines Tumorscreening“ mit gründlicher Anamnese, kompletter körperlicher Untersuchung, Routinelabor (inklusive PSA Bestimmung bei Männern), Röntgen-Thorax, Sono-Abdomen, Hämocult-Test und altersentsprechende Tumurvorsorgeuntersuchungen durchgeführt werden. Den prokoagulatorischen Zustand von Tumorpatienten verursachen im wesentlichen Entzündungsaktivitäten (insbesondere Interleukin 1 und TNF α), welche zu einer Endothellzellaktivierung mit Expression von tissue factor und Adhäsionsmolekülen bzw. down-Regulation von Thromboemodulin sowie erhöhten Plasmaspiegel von Fibrinogen, Faktor VIII und von Willebrand Faktor führen. Desweiteren sind viele Tumorzellen in der Lage, Plasminogen-Aktivatorinhibitor, tissue factor und cancer proagulant zu sezernieren. Durch diese Änderungen in der Hämostase ergibt sich ein Wachstums- und Metastasierungsvorteil der Tumorzellen: die auf Tumorzellen häufig zu findenden Thrombinrezeptoren fungieren hier als Wachstumsrezeptoren, ein lokales Thrombinnetz ist als Voraussetzung für die Tumor-Neoangiogenese essentiell.

Von klinischer Seite stellen die Gefäßinvasion eines Tumors, die Kompression großer Venen, Operationen, zentral venöser Katheter (ZVK) und Chemotherapien spezielle tumorassoziierte Risikofaktoren für venöse Thrombosen und Embolien dar. Dabei gelten Tumorpatienten grundsätzlich als Hochrisikopatienten und müssen perioperativ mit einem niedermolekularen Heparin für den Hochrisikobereich behandelt werden. Die Dauer der Thromboseprophylaxe sollte postoperativ 28 Tage betragen. Zur Frage einer Thromboseprophylaxe bei ZVK lässt sich feststellen, dass Patienten ohne prophylaktische Antikoagulation bildgebend in erhöhtem Maße Kathetherthrombosen erleiden. Nach der aktuellen Studienlage findet sich jedoch bei Patienten ohne Koagulation keine erhöhte Rate an klinisch bedeutsamen Thrombosen. Eine Antikoagulation scheint aus dieser Sicht nicht notwendig zu sein. Es ist jedoch zu bedenken, dass die Infektionsrate an Kathetern ohne Antikoagulation höher ist. Zur Frage einer Thromboseprophylaxe während einer Chemotherapie ist die aktuelle Datenlage unzureichend. Es bleibt jedoch festzuhalten, dass Patienten mit Plasmozytom unter einer Chemotherapie mit Thalidomid/Doxorubicin/Dexamethason in bis zu 27 Prozent ein thromboembolisches Ereignis erleiden. Bei Patienten mit Mamma-Karzinom beträgt diese Rate im metastasierten Stadium unter Chemotherapie bis zu 15 Prozent.

Bei manifester Thrombose zeigen sich die niedermolekularen Heparine bezüglich der Re-Thromboserate wie auch des Blutungsrisikos den oralen Antikoagulantien überlegen. Zuletzt sei erwähnt, dass sich der Einsatz niedermolekulare Heparine in einigen Studien als Überlebensvorteil der Tumorpatienten erwies. Dies hängt möglicherweise mit den lokal niedrigeren, als Wachstumsfaktor fungierenden Thrombinspiegeln zusammen.

Eine Blutungsneigung bei Tumorpatienten kann einerseits durch lokale Gefäßerosionen entstehen, die in der Regel endoskopisch oder operativ therapiert werden, andererseits zu systemischen Hämorrhagien führen. Sollten im letzteren Fall flächenhafte Blutungen auftreten, so ist der Defekt meist im plasmatischen Gerinnungssystem zu suchen und oftmals durch Hemmkörper beispielsweise gegen Faktor VIII (erworbene Hemmkörperhämophilie A) verursacht. Der diagnostische Nachweis von Hemmkörper gelingt bei verlängerter aPTT durch einen Plasmatauschversuch. Weitere Ursachen plasmatischer Gerinnungsstörungen mit pathologischen Quick sind Vitamin K - Mangel durch Malnutrition oder eine Leberinsuffizienz bei fortgeschrittener hepatischer Metastasierung. Therapieoptionen sind dabei Vitamin K - Gaben bzw. Substitution plasmatischer Gerinnungsfaktoren. Beim Auftreten von Hemmkörper können diese bei niedrigen Titern durch eine hochdosierten Gabe des betroffenen Faktors „überspielt“ werden. Patienten mit höhertitrigerem Hemmkörper bedürfen einer Steroidtherapie oder einer Plasmapherese, bei akuter Blutung kann aktivierter Faktor VII hilfreich sein. Einen Sonderfall mit dissiminerter intravasaler Gerinnung (DIC) stellen Tumorerkrankungen dar, bei denen es neben einer Gerinnungsaktivierung zur gleichzeitigen Initiierung der Fibrinolyse kommt. So exprimieren beispielsweise Blasten der akuten Promyelozytenleukämie auf ihrer Zelloberfläche gleichzeitig tissue Factor und einen Co-Rezeptor für Plasminogen/tPA. Spezielle Therapie ist hierbei all-trans-Retinolsäure, welche zum Ausreifen der Blasten führt.

Blutungskomplikationen vom petechialen Typ sind im wesentlichen durch Thrombozytopenien verursacht. Hierbei liegt der Grund meist in einer Synthesestörung (Z. n. Chemotherapie, Z. n. Bestrahlung, virale Infektionen, Knochenmarkinfiltration von malignen Zellen). Seltener finden sich anti-thrombozytäre Antikörper (vor allem bei Lymphomen), die einen beschleunigten peripheren Plättchenabbau bedingen. Therapeutisch stehen dabei im ersteren Fall Thrombozytenkonzentrate im Vordergrund, beim Nachweis von antithrombozytären Antikörpern Steroide und Immunglobuline. Daneben können insbesondere bei Patienten mit Myeloproliferativen Erkrankungen Thrombozytopathien aufgrund eines „store pool disease“ auftreten. Diagnostisch wegweisend ist dabei eine pathologische in-vitro-Blutungszeit bei normaler Thrombozytenzahl und unauffälligem von Willebrand Faktor. Therapeutisch kommen bei dann Desmopresin und Thrombozytenkonzentrate unabhängig von der Plättchenzahl in Frage.

Zuletzt seien noch als Rarität Blutungskomplikationen durch erworbene Antikörper gegen den von Willebrand Faktor erwähnt, die durch Blockade funktioneller Epitope bzw. beschleunigtem Abbau zu Blutungsereignissen führen.