

B. Kemkes-Matthes · K. Fenchel · A. Matzdorff

Zentrum Innere Medizin der Justus Liebig Universität Gießen, Medizinische Klinik IV:
Hämatologie/internistische Onkologie und Hämostaseologie, Gießen

Gerinnungsstörungen als Notfall bei onkologischen Patienten

Gerinnungsstörungen bei Patienten mit malignen Erkrankungen können sowohl direkt als auch indirekt Tumor-induziert sein und tragen wesentlich zu Morbidität und Mortalität von Tumor-Patienten bei.

Gerinnungsstörungen im Sinne schwerer thromboembolischer Komplikationen, akuter Blutungen oder fulminanter Verbrauchskoagulopathie sind nach Infektionen die zweithäufigste Todesursache von Patienten mit malignen Erkrankungen. Zahlenmässig sind von den genannten Komplikationen thromboembolische Ereignisse mit Abstand am häufigsten. Die Ursachen thromboembolischer Komplikationen beim Tumorpatienten sind multifaktoriell bedingt: es spielen sowohl direkt Tumor-induzierte Veränderungen, als auch Veränderungen im Rahmen der Tumor-Abwehr oder -Therapie eine Rolle.

Bedrohliche hämorrhagische Komplikationen sind bei Patienten mit soliden Tumoren seltener und meist durch Thrombozytopenie in Folge Grunderkrankung oder Chemotherapie verursacht.

Wegen der meist aussichtslosen Situation der betroffenen Patienten besonders gefürchtet ist die akute Verbrauchskoagulopathie und/oder Hyperfibrinolyse.

Thromboembolische Komplikationen

Thromboembolische Komplikationen sind bei Tumorpatienten erheblich häufiger als Blutungen. Bei Autopsien werden bei bis zu 50% der Patienten Thrombosen gefunden [19]. Bei operativen Ein-

Tabelle 1

Ursachen thromboembolischer Komplikationen bei Patienten mit malignen Erkrankungen (Beispiele)

1. Gefäßwandveränderungen:

- Tumor-Kompression von außen
- Einwachsen des Tumors ins Gefäß
- „Direkte“ Endothelveränderungen (z. B. Katheter-induziert)
- „Indirekte“ Endothelveränderungen (z. B. Cytokin-vermittelt)

2. Gerinnungsaktivierung:

- Direkt Tumor-abhängige Faktoren (z. B. Cancer-Prokoagulantien)
- Chemotherapie
- Ausgedehnte Radiatio
- Hormontherapie
- Operation
- Auftreten von Lupus-Antikoagulantien

3. „Allgemeine“ Veränderungen:

- Immobilisation
- Exsikkose

Priv.-Doz. Dr. B. Kemkes-Matthes
Zentrum für Innere Medizin der Justus Liebig
Universität Gießen, Medizinische Klinik IV:
Hämatologie/internistische Onkologie
und Hämostaseologie, Klinikstraße 36,
D-35385 Giessen, e-mail: Bettina.Kemkes-
Matthes@innere.med.uni-giessen.de

Tabelle 2
Häufigkeit von thromboembolischen Komplikationen und Verbrauchs-koagulopathie unter Zytostatikatherapie (nach Bruhn, Zurborn [8])

Mammakarzinom (adjuvante Therapie)	5–6,8%
M. Hodgkin (Stadium III u. IV)	6,0%
Mammakarzinom (Stadium IV)	17,6%
Prostatakarzinom	24%
Akute Promyelozytenleukämie	100%

griffen aufgrund von Karzinomen des Gastrointestinaltraktes kommt es postoperativ bei bis zu 40% der Patienten zu Thromboembolien. Die Ursachen der Thrombophilie sind multifaktoriell [11] (Tabelle 1): Es kommt sowohl zur Gerinnungsaktivierung durch den Tumor selbst als auch im Rahmen der Abwehrreaktion des Wirtes gegen den Tumor. Darüber hinaus können Gefäßirritation, Veränderungen der Blutviskosität sowie Immobilisation des Patienten zur Thromboseneigung von Tumorpatienten beitragen.

Aggraviert wird das Risiko thromboembolischer Komplikationen durch Operationen, Chemotherapie (Tabelle 2), ausgedehnte Radiatio und venöse Verweilkatheter, u. U. auch durch Einsatz von Wachstumsfaktoren [14, 20]. Darüber hinaus können thrombozytäre Veränderungen bei der Entstehung thromboembolischer Komplikationen des Tumorpatienten eine Rolle spielen. Neben Thrombozytose, die eine relativ häufige Begleiterscheinung – neben myeloproliferativen Erkrankungen – bei Patienten mit Karzinomen von Pankreas, Bronchialsystem, Ovar oder Mamma ist, wird bei Tumorpatienten eine erhöhte Plättchen-Adhäsivität mit daraus resultierender Verkürzung der Blutungszeit beschrieben. Es ist unklar, inwieweit diese Veränderungen primär thrombozytär sind oder als Folge der allgemeinen Gerinnungsaktivierung und daraus resultierender Thrombozytenaktivierung zu interpretieren sind.

Des Weiteren werden Lupus-Antikoagulantien gehäuft bei Patienten mit malignen Erkrankungen diagnostiziert

[10] und können zur Thromboseneigung beitragen.

Thromboembolische Komplikationen können in jeder Phase eines Tumoreleidens auftreten und sind nicht selten sogar erster Hinweis auf eine maligne Grunderkrankung. Bis zu 15% der Patienten mit „spontaner“ Lungenembolie oder Phlebothrombose leiden an einer Tumorerkrankung, die bis dahin nicht diagnostiziert wurde [8, 9].

Die allgemeine Gerinnungsaktivierung bei Patienten mit malignen Erkrankungen spielt nicht nur eine Rolle beim Auftreten thromboembolischer Komplikationen, sondern auch bei Tumorausbreitung und Metastasierung und trägt damit erheblich zu Morbidität und Mortalität dieser Patientengruppe bei.

Thrombosen/V. cava superior-Syndrom/Lungenembolie

Thrombophlebitiden und *Phlebothrombosen* treten bei Tumorpatienten zwar gehäuft auf, stellen aber eher selten eine wirkliche Notfallsituation dar. Problematisch ist allerdings, daß Phlebothrombosen bei Tumorpatienten nur in maximal 11% der Patienten klinisch erkannt werden, jedoch in bis zu 50% des Sektionsgutes nachgewiesen werden. Die Diskrepanz zwischen diesen beiden Zahlen zeigt, daß Thrombose-Symptome beim Tumorpatienten häufig entweder gar nicht wahrgenommen werden oder z. B. als Tumor-induzierte Veränderungen mißinterpretiert werden. Erschwerend bei der Diagnosestellung thromboembolischer Komplikationen beim Tumorpatienten kommt hinzu, daß gehäuft atypische Thrombosen auftreten wie z. B.:

- ▶ Thrombophlebitis migrans/saltans
- ▶ Nichtbakterielle thrombotische Endokarditis
- ▶ Arterielle und zerebrale mikrovasculäre Thrombosen
- ▶ Lebervenen-, Portal- und Mesenterialvenenthrombosen
- ▶ Rezidivierende thromboembolische Komplikationen unter oraler Antikoagulantientherapie.

Thrombosen beim Tumorpatienten sind im allgemeinen dann besonders proble-

matisch, wenn sie direkt Tumor-induziert sind. Ein Einwachsen des Tumors ins Gefäß mit nachfolgendem Gefäßverschluß und Thrombosierung wird insbesondere beim Wilms-Tumor beobachtet.

Große Lymphompakete im Becken- oder Thoraxbereich können zu Gefäßkompression von außen und damit z. B. zur Thrombose der V. cava führen. Besonders gefürchtet ist in diesem Zusammenhang das *V. cava superior-Syndrom*, das meist durch Lymphome, die im Bereich des oberen Mediastinums zur Kompression der V. cava superior führen, ausgelöst wird. Klinisch imponiert dabei eine obere Einflußstauung bzw. Ödem und Zyanose der oberen Körperhälfte (Abb. 1).

Therapie. Im Fall einer oberen Einflußstauung ist die erfolgreiche Therapie des Grundleidens – entweder in Form von Radiatio oder einer spezifischen Chemotherapie – *conditio sine qua non* zur Behandlung der Thrombose. Prinzipiell ist auch Implantation eines V. cava-Stents zur sofortigen Eröffnung des Gefäßes mit anschließender gerinnungshemmender Therapie möglich.

Im übrigen unterscheidet sich die Therapie thromboembolischer Kompli-

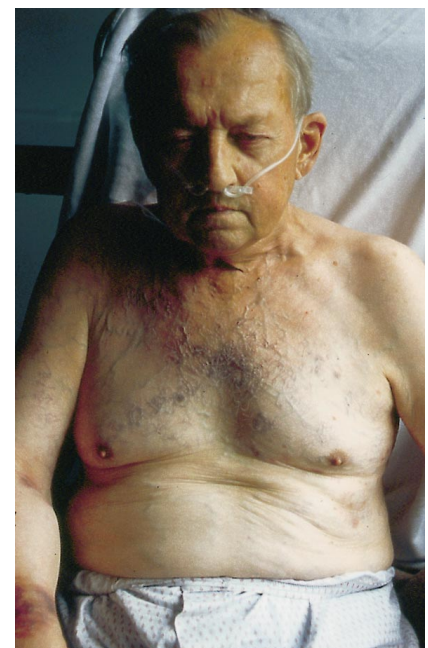


Abb. 1 ▲ V. cava superior-Syndrom bei Bronchialkarzinom
 (Foto von Prof. Velcovsky, ZIM, Med. Kl. II in Gießen)

kationen beim Tumorpatienten nicht prinzipiell von der Thrombosebehandlung beim Patienten ohne maligne Grunderkrankung. Bei der gerinnungshemmenden Therapie ist allerdings zu berücksichtigen, daß viele Tumorpatienten einerseits zwar eine erhebliche Thrombosegefährdung, andererseits – abhängig von der Art des Tumors – aber auch eine erhöhte Blutungsgefährdung haben.

Gewichts-adaptiertes niedermolekulares (LMW) Heparin ist heute state of the art in der Therapie der akuten Phlebothrombose, üblicherweise gefolgt von oraler Antikoagulantientherapie. Bisher existieren allerdings keinerlei Studien, die sich mit der erforderlichen Dauer der oralen Antikoagulantien-Therapie bei Tumorpatienten beschäftigen [15]. Im allgemeinen wird propagiert, die orale Antikoagulantientherapie bei Patienten mit Malignomen und thromboembolischen Komplikationen solange zu verabreichen, bis der Tumor nicht mehr aktiv ist.

Bei Patienten mit Blutungsgefährdung ist eine Dauertherapie mit niedermolekularem Heparin der oralen Antikoagulantientherapie vorzuziehen, zumal die Osteoporose-Gefährdung unter LMW-Heparin geringer ist als unter unfraktioniertem Heparin.

LMW-Heparine haben darüber hinaus wahrscheinlich einen antiproliferativen Effekt. Studien, inwieweit Lebensverlängerung bei Tumorpatienten durch LMW-Heparin zu erreichen ist, sind derzeit in Arbeit.

Die Indikation zur fibrinolytischen Therapie sollte extrem zurückhaltend gestellt werden und, wenn überhaupt, ausschließlich bei Patienten mit kurbalen Tumoren eingesetzt werden. Anders bei der schweren *Lungenembolie*: hier ist die fibrinolytische Therapie, üblicherweise in Form von 100 mg r-tPA (rekombinantes tissue-Plasminogen-Aktivator) innerhalb von 2 h intravenös oder selektiv über einen Pulmonalisangiographiekatheter appliziert, indiziert. Begleitend sollte (unfraktioniertes) Heparin mit einer Ziel-PTT auf das Doppelte des Ausgangswertes gegeben werden.

Bei Patienten mit rezidivierenden Lungenembolien und bestehender Kon-

traindikation gegen eine therapeutisch wirksame Antikoagulantien-Behandlung kann die Implantation eines Cavafilters erwogen werden.

VOD – hepatisches veno-occlusive disease

Das VOD ist eine schwere und gefürchtete Komplikation der Knochenmarkstransplantation (KMT) und tritt typischerweise 3–4 Wochen nach Transplantation auf. In Einzelfällen wurde das VOD auch nach intensiver Chemotherapie beschrieben. Die Inzidenz beträgt bis zu 21% aller KMT-Patienten [22], die Mortalität liegt zwischen 30 und 45%.

Klinisch ist das VOD gekennzeichnet durch plötzliche Gewichtszunahme, Hepatomegalie, Aszites, Hyperbilirubinämie, Transaminasenanstieg und hepatische Enzephalopathie. Bei der Doppler-Untersuchung findet sich ein verminderter Fluß im Bereich der Lebervenen. Der klinisch manifesten VOD geht meist eine Thrombozytopenie-Phase von 3–4 Tagen voraus, die refraktär gegenüber Thrombozyten-Substitution ist. Daneben sind als frühe Indikatoren für das Auftreten einer VOD auch Abfall von Protein C und AT III am 7. Tag nach KMT beschrieben [4]. Pathophysiologisch kommt es zum Auftreten von Hyperkoagulabilität [21] und in der Folge zum kompletten thrombotischen Verschluss der Lebervenen.

Therapie. Bezüglich der Therapie des VOD besteht keine Einigkeit. Einige Autoren empfehlen Monotherapie mit Methylprednisolon (500 mg/m²/12 h für 3 Tage) [12] oder Dauerinfusion von Prostaglandin (PGE₂, 1 Ampulle/24 Stunden über Wochen), andere eine fibrinolytische Therapie mit r-tPA (10 mg/die als Bolus) plus Heparin [13], evtl. mit zusätzlicher Gabe von Defibrotide [1, 18], einem Rezeptorantagonisten mit antithrombotischer und thrombolytischer Aktivität. Die Gabe von Trental ist eher überkommen.

Als experimentell gilt die Gabe von C1 Esterase-Inhibitor-Konzentrat. Als Therapiealternative kann die Anlage eines TIPS (transhepatisch-jugulärer peritonealer Shunt) erwogen werden.

L-Asparaginase-Therapie

Unter Therapie mit L-Asparaginase, einem Proteinaseinhibitor, kommt es zur Mindersynthese diverser Plasmaproteine, so auch von Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren, darüber hinaus zur Endothelschädigung durch Metabolite des Glutamins.

Die durch verminderte Synthese induzierte Gerinnungsstörung unter L-Asparaginasetherapie kann sowohl Blutungen als auch thrombotische Komplikationen (mit) verursachen. Die Thrombosehäufigkeit beim Kind beträgt unter dieser Behandlung etwa 1%, beim Erwachsenen bis zu 27% [5].

Um schwere Gerinnungskomplikationen unter L-Asparaginase-Therapie zu verhüten, ist ein engmaschiges Monitoring, insbesondere von AT III, sowie der frühzeitige Ersatz durch (AT III) Konzentrate oder FFP dringend erforderlich.

Während die Therapie hämorrhagischer Komplikationen unter L-Asparaginase-Therapie im wesentlichen auf der Gabe von Faktorenkonzentraten beruht, ist die Sekundärprävention thrombotischer Komplikationen dadurch kompliziert, daß den meisten Patienten noch eine lange, intensive Chemotherapiephase mit schweren Thrombozytopenie-Phasen bevorsteht. Die Behandlung thrombotischer Komplikationen unter L-Asparaginase-Therapie sollte daher zunächst mit (LMW) Heparin durchgeführt werden, dessen Dosis bei Blutungsgefährdung schnell angepaßt werden kann. Erst später, wenn keine Zytopenie-Phasen mehr zu erwarten sind, kann auf orale Antikoagulantientherapie übergegangen werden.

Nichtbakterielle thrombotische Endokarditiden

Nichtbakterielle thrombotische Endokarditiden in Form verrukös-polypöser Thrombozyten- und Fibrinablagerungen auf Mitralklappen und Aortenklappen treten bei 1–5% der Adenokarzinompatienten auf und können arterielle Embolien verursachen [2]. Klinisch werden diese Komplikationen selten diagnostiziert, nach Arbeiten von Ondrias [17] sind sie

post mortem bei bis zu 50% der Tumorpatienten nachweisbar. Spätestens bei Auftreten von Myokardinfarkten, ischämischen Insulten oder Ischämiezeichen in anderen arteriellen Stromgebieten sollte per Echokardiographie nach thrombotischen Endokarditiden gefahndet werden. Auskultatorisch sind z. T. Herzgeräusche zu hören.

Spezielle Therapie Richtlinien existieren nicht.

Blutungskomplikationen

Während leichte Blutungen wie Hämatome, Petechien oder Schleimhautblutungen bei Tumorpatienten häufig sind, werden schwerwiegende Blutungskomplikationen eher selten beobachtet, führen jedoch – wenn sie auftreten – häufig zum Tod des Patienten. Besonders gefürchtet ist die thrombozytopenie intrazerebrale Blutung, die bei hämatologischen Systemerkrankungen neben Infektionen häufigste Todesursache ist.

Schwerwiegende hämorrhagische Komplikationen bei Patienten mit soliden Tumoren können neben der Thrombozytopenie durch eine Vielzahl unterschiedlicher Störungen verursacht werden (Tabelle 3).

Gefäßarrosion durch Tumor

Obduktionsergebnisse an Tumorpatienten zeigen, daß bei etwa 10% der Patienten Blutungskomplikationen aufgrund Infiltration großer Gefäße oder ischämi-

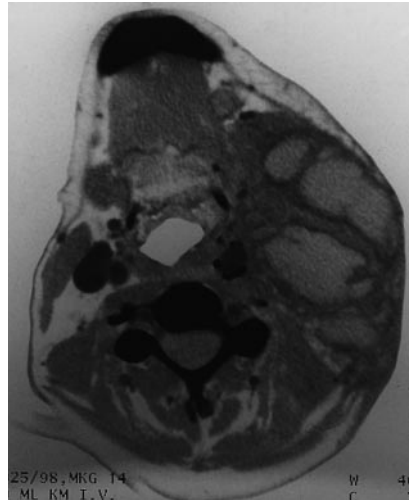


Abb.2 ▲ CT Aufnahme einer Carotisinfiltration bei Head and Neck-Tumor

schem Zerfall des Tumors zum Tode führen [24].

Im Rahmen der Tumorausbreitung kommt es meist zur Arrosion kleinster Gefäße und in der Folge zu Blutungen. Solche Blutungsereignisse können im allgemeinen als diagnostischer Hinweis verwendet werden, sie sind selten ein therapeutisches Problem: So können Blutungen aus dem Gastrointestinaltrakt oder blutiges Sputum erster Hinweis auf ein Tumorleiden sein. Eine Besonderheit stellen Head and Neck Tumoren dar: die Infiltration der A. carotis ist dabei häufig und kann zu fatalen Blutungen führen (Abb. 2). Einzige Therapiechance ist hier – wenn überhaupt – eine notfallmäßige chirurgische Intervention. Auch inoperable und ausstrahlte gynäkologische Tumoren (Uterus!) können zu starken Blutungen führen. In solchen Fällen sollte die Embolisation der beteiligten Gefäße versucht werden.

Thrombozytopenie/-pathie

Schwere Thrombozytopenie mit Thrombozytenzahlen unter 10.000/ul ist häufigste Blutungsursache von Patienten mit soliden Tumoren und hämatologischen Systemerkrankungen (Abb. 3). Ursache der Thrombopenie ist meist eine *Bildungsstörung* infolge Knochenmark-Metastasierung mit Verdrängung der hämatopoetischen Zellen oder häufiger

ein „leeres Mark“ nach Chemo und/oder Radiotherapie (Abb. 4). Darüber hinaus werden beim Tumorpatienten *Umsatzstörungen* von Thrombozyten mit gesteigertem Abbau beschrieben: Neben Hypersplenismus müssen in diesem Zusammenhang Immuntrombozytopenien erwähnt werden, die insbesondere bei Patienten mit malignen Lymphomen beobachtet werden, aber auch bei Patienten mit soliden Tumoren auftreten [24]. Bei einer Untersuchung von 52 Patienten mit ITP wurde bei 17 Patienten die Assoziation mit einem Tumorleiden diagnostiziert.

Neben Bildungs- und Umsatzstörungen können erworbene *Thrombozytopathien* zur Blutungsneigung von Tumorpatienten beitragen: Ursächlich dafür sind u.a. Verminderung von PF 3 (Plättchenfaktor 3) und gestörte Plättchenaggregation mit ADP. Thrombozytenfunktionsstörungen können darüber hinaus durch Paraproteine, die ein sog. „Thrombozyten-coating“ verursachen, hervorgerufen werden: 15% der Patienten mit IgG-Myelom und 40% der Patienten mit IgA-Myelom erleben Blutungskomplikationen, beim M. Waldenström muß in über 60% der Patienten mit Paraprotein-induzierten Blutungskomplikationen gerechnet werden.



Abb.3 ▲ Petechiale Blutung bei Chemotherapie-induzierter Thrombozytopenie (Thrombozyten <10.000/ul)

Tabelle 3

Ursachen hämorrhagischer Komplikationen bei Patienten mit malignen Erkrankungen (nach abnehmender Häufigkeit)

- Thrombozytopenie
- Verbrauchskoagulopathie
- Verminderung plasmatischer Gerinnungsfaktoren/Leberinsuffizienz/Asparaginase-Therapie
- Hyperfibrinolyse
- Thrombopathie
- Gefäßdefekte/Tumorblutung
- Auftreten von Hemmkörpern

Therapie. Die Indikation zur Gabe von Thrombozytenkonzentraten ist prinzipiell zurückhaltend und abhängig von Thrombozytenzahl, -funktion, Blutungsneigung und Grunderkrankung zu stellen. Selten ist die Thrombozytensubstitution bei Thrombozytenwerten über 10.000/ul erforderlich. Abhängig von der Prognose des Patienten und der zu erwartenden Thrombozytopenie – Phase können Einzelspender-Konzentrate sinnvoll sein, um das Risiko der Immunisierung zu vermindern.

Bei Auftreten schwerer thrombozytopener Blutungen kann die sofortige Gabe von Thrombozytenkonzentraten mit Zielwerten von 50.000 Thrombozyten/ul lebensrettend sein. Zu beachten ist jedoch, daß die Ursache von Blutungskomplikationen, auch wenn eine schwere Thrombozytopenie vorliegt, häufig multifaktoriell ist. Begleitende Störungen der plasmatischen Gerinnung müssen auf jeden Fall, genauso wie evtl. chirurgisch zu versorgende Blutungsursachen, mitbehandelt werden. Im Falle schwerer intrazerebraler thrombozytopener Blutungen kommt jedoch meist jede Hilfe zu spät.

Bei erworbenen Thrombozytopenien, wie z. B. bei Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen oder Myelom, ist Substitution von Thrombozyten nicht oder wenig wirksam, da die Störung nach kurzer Zeit auch bei den substituierten Thrombozyten auftritt. Einzige therapeutische Option ist hier die (erfolgreiche) Therapie der Grunderkrankung. Bei Vorliegen von Paraproteinen kann darüber hinaus eine Elimination mittels Plasmapherese versucht werden.

Störungen der plasmatischen Gerinnung

Störungen der plasmatischen Gerinnung als Ursache von Blutungen werden beim Tumorpatienten sowohl infolge Lebermetastasierung als auch bei Vitamin K-Mangel beobachtet. Klinisch sind Einblutungen in Haut und Muskulatur typisch.

Lebermetastasierung führt erst im Spätstadium zu einer relevanten Einschränkung der Leberproteinsynthese-

Abb. 4 ►
Verbrauchskoagulopathie im Rahmen Streptokokkensepsis nach Milzextirpation bei Morbus Hodgkin



leistung und daraus resultierender Verminderung aller in der Leber synthetisierten Gerinnungsproteine. Dies spiegelt sich in pathologisch verminderten Quick-Werten und verlängerter PTT wieder. Blutungen treten meist erst präfinal auf.

Vitamin K-Mangel kann im Verlauf von Tumorerkrankungen bedingt durch Mangelernährung, Resorptionsstörung bei Verschlúßikterus oder infolge antibiotischer Therapie auftreten. Laborchemisches Leitsymptom ist die isolierte Verminderung des Quick-Wertes. Klinisch kommt es typischerweise, ähnlich wie bei Patienten mit Lebermetastasierung, zu Haut- und Muskelblutungen.

Therapie. Bei Vitamin K-Mangel kann Vitamin K oral, oder – bei gestörtem enterohepatischem Kreislauf – intravenös verabreicht werden. Bei bereits bestehenden Blutungen darf die Vitamin K-Gabe – da ein klinisch relevanter Anstieg der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren erst nach etwa 24 h zu erwarten ist – niemals als Monotherapie erfolgen, sondern immer in Kombination mit PPSB. Bei bedrohlichen Blutungen sollten Aktivitäten aller ursprünglich verminderten Gerinnungsfaktoren von etwa 70% der Norm erreicht werden.

Blutungen infolge verminderter Leberproteinsyntheseleistung erfordern das Anheben aller in der Leber produzierten Gerinnungsfaktoren. Dies kann nicht durch Gabe von Einzelfaktorkonzentraten, sondern nur durch Substitution von FFP (fresh frozen plasma) ge-

währleistet werden. Ein effektives Anheben des Gerinnungspotentials allein durch Gabe von FFP ist allerdings schwierig, da dazu sehr große Volumina verabreicht werden müssen.

Hemmkörper

Hemmkörper gegen Faktor VIII:c, seltener gegen von Willebrand Faktor (vWF), Faktor V oder andere Faktoren des plasmatischen Gerinnungssystems, sind Autoantikörper, die den betroffenen Gerinnungsfaktor neutralisieren. Solche Hemmkörper führen meist zu lebensbedrohlichen Blutungskomplikationen und sind bei Patienten mit Adenokarzinomen und anaplastischen Karzinomen beschrieben, häufiger bei Patienten mit Myelom oder malignen Lymphomen [24].

Therapie. Im Notfall kann bei Vorliegen niedriger Hemmkörpertiter gegen F. VIII:c oder vWF versucht werden, durch hochdosierte Gabe des entsprechenden Faktors eine annähernde Normalisierung der Hämostase zu erreichen. Bei Vorliegen hoher Hemmkörpertiter führt Substitution nicht zur Normalisierung, da auch die substituierten Faktoren sofort neutralisiert werden. Bei Hemmkörpern gegen Faktor VIII:c kann darüber hinaus porciner F. VIII verabreicht werden, bei wiederholter Gabe sind darunter jedoch schwere allergische Reaktionen beobachtet worden. Weitere Möglichkeiten bestehen in der Gabe von FEI-BA^R oder aktiviertem Faktor VII. Zur kurzfristigen, allerdings zeitlich be-

grenzten, Elimination von Hemmkörpern bietet sich der Einsatz der Plasmapherese an.

Das Auftreten von Hemmkörpern bei Patienten mit malignen Erkrankungen ist immer eine lebensbedrohliche Situation und kann meist nur dann sicher beherrscht werden, wenn es gelingt, die Grunderkrankung erfolgreich zu behandeln.

Verbrauchskoagulopathie (DIC)

Die chronische, kompensierte Form der Verbrauchskoagulopathie bzw. DIC (disseminated intravascular coagulation) ist meist asymptomatisch und häufig bei nahezu allen Formen fortgeschrittener Tumorleiden. Der laborchemische Nachweis erfolgt im wesentlichen durch Messung von Gerinnungsaktivierungsparametern wie:

- ▶ Fibrinmonomeren (FM),
- ▶ Fibrinabbauprodukten (FDP),
- ▶ Thrombin-Antithrombin-Komplexen (TAT) oder
- ▶ D-Dimer.

Im Gegensatz zur chronischen Form ist die fulminante DIC charakterisiert durch gleichzeitiges Auftreten von Mikrothrombosen und schweren Blutungskomplikationen und wird gehäuft – neben akuten Leukämien – bei Patienten mit Pankreas- oder Prostatakarzinom beobachtet.

Besondere pathophysiologische Rolle bei der Auslösung einer DIC beim Tumorpatienten kommt dem Tissue Factor (TF) zu, der unter Einfluß von Zytokinen, die im Verlauf der Abwehrreaktion des Wirtes auf den Tumor gebildet werden, vermehrt auf Tumor- und Endothelzellen exprimiert wird und zur Gerinnungsaktivierung beiträgt. Der TF scheint darüber hinaus auch bei der Regulation von Metastasierung und Tumorangiogenese beteiligt zu sein.

Das klinische Bild der fulminanten DIC äußert sich in Multiorganversagen einerseits und dem Vorliegen schwerer Blutungskomplikationen andererseits. Dieses Vollbild der DIC ist auch bei Tumorpatienten selten und tritt meist dann auf, wenn zusätzliche Komplikationen wie z. B. Sepsis hinzukommen (Abb. 4). Ein erhöhtes Risiko bzgl. DIC

besteht auch während Chemotherapie, wenn durch Zerfall von Tumorzellen prokoagulatorische Substanzen freigesetzt werden [16].

Therapie. Grundpfeiler der Therapie bei jeder Form der DIC ist die erfolgreiche Behandlung der Grunderkrankung, was beim Tumorpatienten im Finalstadium im allgemeinen nicht möglich ist. Alle weiteren Therapiemaßnahmen sind mehr oder weniger umstritten. Konsensus besteht weitgehend darüber, daß die Antithrombin-Spiegel auf Werte von etwa 70% der Norm angehoben werden sollten. Heparin-gabe ist in prophylaktischer Dosierung indiziert, solange es nicht zum Auftreten von Blutungskomplikationen kommt. Die Substitution von Gerinnungsfaktoren mittels Gabe von Fibrinogen-Konzentrat, FFP oder PPSB sollte nur bei lebensbedrohlicher Blutung erfolgen, da die Verbrauchsreaktion dadurch weiter angeheizt werden kann. Das gleiche gilt für die Gabe von Thrombozyten-Konzentrat.

Erfolgversprechend scheint die Gabe von Protein C-Konzentrat oder Tissue Factor Pathway Inhibitor zu sein. Diese beide Möglichkeiten befinden sich aber erst im Stadium der Erprobung.

Hyperfibrinolyse

Leitsymptom der isolierten Hyperfibrinolyse ist die Hypo- oder Afibrinogen-

ämie bei deutlich vermindertem Quick und erheblich verlängerter PTT. Darüber hinaus können Fibrin- und Fibrinogenspaltprodukte in hohen Konzentrationen nachgewiesen werden. Die Fibrinogen-Spiegel sind vermindert, bei klinisch relevanter Hyperfibrinolyse meist auf Werte unter 1,0 g/l. Klinisch imponiert eine schwere Blutungsneigung, insbesondere im Bereich von Punktionsstellen oder nach operativen Eingriffen. Ähnlich wie bei Patienten mit plasmatischer Gerinnungsstörung werden auch flächige Einblutungen in Haut und Muskulatur beobachtet. Klassisch ist das Auftreten einer schweren Hyperfibrinolyse bei Patienten mit Prostatakarzinom (Abb. 5).

Therapie. Es bietet sich bei Auftreten schwerer Blutungen die Gabe von Aprotinin intravenös an. Im allgemeinen wird eine loading dose von 500.000 KIE verabreicht, gefolgt von Erhaltungsdosen zwischen 50.000 und 100.000 KIE/Stunde. Effektive Therapie der schweren Hyperfibrinolyse ist jedoch – wie auch bei der Verbrauchskoagulopathie – nur möglich, wenn es gelingt, die Grunderkrankung zu beherrschen.

Bei chronischen Hyperfibrinolyse mit nur leichter Blutungsneigung ist auch orale Gabe von Antifibrinolytika, z. B. Anvitoff® in Dosierungen zwischen 1,5 und 4,5 g/Tag möglich.

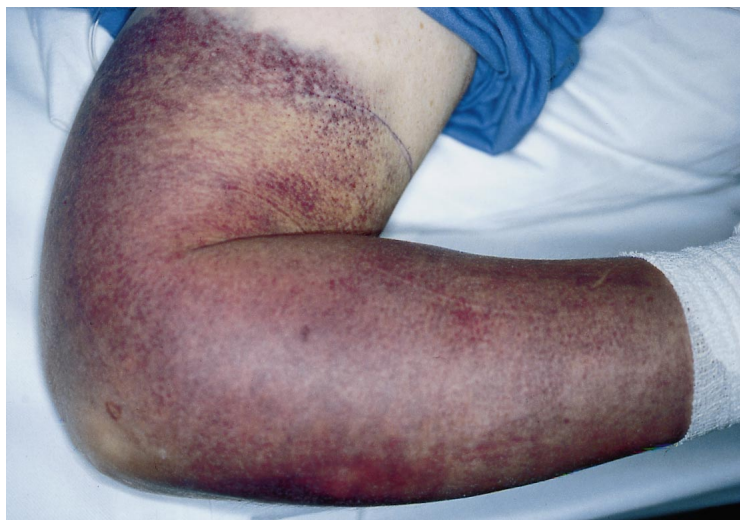


Abb. 5 ▲ Schwere Hyperfibrinolyseblutung bei einem Patienten mit Prostatakarzinom

M. Moschowitz – Thrombotisch-Thrombozytopenische Purpura (Ttp)/Hämolytisch Urämisches Syndrom (Hus)

Unter Morbus Moschowitz bzw. TTP versteht man das Zusammentreffen von *Thrombopenie, Hämolyse und neurologischen Veränderungen*. Wenn zusätzlich ein Nierenversagen vorliegt, spricht man von hämolytisch urämischem Syndrom (HUS). Der Nachweis von Fragmentozyten im peripheren Blut sichert die Diagnose (Ausnahme: Patienten mit Zustand nach Herzklappenersatz).

Das Krankheitsbild ist sehr selten, jedoch in Einzelfällen bei verschiedenen Malignomen beschrieben [24], gehäuft bei Adenokarzinomen des Gastrointestinaltraktes, der Bronchien und der Mamma. Einzelfälle wurden nach zytostatischer Therapie mit Mitomycin C, aber auch nach Gabe von Cisplatin, Bleomycin, Vinca-Alkaloiden oder hochdosierter a-Interferon-Therapie beobachtet.

Auslösende Ursache für den M. Moschowitz ist das Auftreten eines Inhibitors der von Willebrand Faktor (vWF)-spaltenden Protease. Daraus resultiert die Existenz ungewöhnlich großer vWF-Multimere, die vermehrt an Thrombozyten binden und so zu verstärkter Plättchaggregation führen [7, 23]. Ob die genannte Protease auch eine Rolle beim paraneoplastischen oder dem Medikamenten-assoziierten M. Moschowitz spielt, ist nicht bekannt.

Das hämolytisch urämische Syndrom (HUS) wurde insbesondere unter Mitomycin C-Therapie des Mammakarzinoms beobachtet, darüber hinaus sind Einzelfälle unter Behandlung mit Gemcitabine beschrieben [6]. Patienten mit HUS haben keinen Mangel an vWF-spaltender Protease.

Therapie. Kausale Therapien für TTP oder HUS sind - außer Behandlung der Grunderkrankung - nicht bekannt, möglich ist die hochdosierte Gabe von Frischplasma oder Plasmaseparation. Ein Therapieansatz zur Behandlung des HUS ist die Protein A-Immunoabsorption, die an spezialisierten Zentren durchgeführt werden kann [3].

Fazit für die Praxis

Gerinnungsstörungen in Form thromboembolischer oder hämorrhagischer Komplikationen tragen wesentlich zu Morbidität und Mortalität von Patienten mit malignen Erkrankungen bei.

Primär Tumor-induzierte Hämostasestörungen können durch therapeutische Maßnahmen aggraviert werden, so verstärkt z. B. Hormonbehandlung und/oder Chemotherapie die Thromboseneigung beim Mammakarzinom, oder es wird eine bereits bestehende Tumor-bedingte Thrombopenie durch Zytopenie nach Chemotherapie weiter – zumindest zeitweise – verschlimmert. Andererseits gelingt es im allgemeinen ohne (erfolgreiche) Therapie der Grunderkrankung nicht, Tumor-bedingte Gerinnungsstörungen auf Dauer in den Griff zu bekommen.

Literatur

1. Abecasis MM, Conceicao Silva JP et al. (1999) **Defibrinolyse als Salvagetherapie für refraktäre veno-okklusive Lebererkrankungen bei allogener Knochenmarkstransplantation.** Bone Marrow Transplantation 23:843–846
2. Bick RL (1978) **Änderungen der Hämostase bei Malignanz: Ätiologie, Pathophysiologie, Diagnose und Management.** Sem Thromb Hemostas 5:1–26
3. Borghardt EJ, Kirchertz EJ, Marten I, Fenchel K (1998) **Protein A-Immunoabsorption in Chemotherapie-assoziiertes hämolytisch-urämisches Syndrom.** Transf a Sciences 19:5–7
4. Bross P, Ghazal H, Antabli B, Siegel R, Tabbara I (1997) **Früher Protein C und Antithrombin III (AT III) Spiegel sind Prädiktoren für die Entwicklung von veno-okklusiver Erkrankung bei Patienten, die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation erhalten.** Blood 90 [Suppl 1, part 1]:220a
5. Bruhn HD, Zurborn KH (1998) **Hämostase bei malignen Erkrankungen – Therapieinduzierte Einflüsse.** Tumordiagn Ther 19:25–34
6. Fung MC, Storniolo AM, Nguyen B, Arning M, Brookfield W, Vigil J (1999) **Ein Review von hämolytisch-urämisches Syndrom bei Patienten, die eine Gemcitabine-Therapie erhalten.** Cancer 85:2023–2032
7. Furlan M, Robles R, Galbusera M et al. (1998) **Von Willebrand Faktor-spaltende Protease in thrombotischer thrombozytopenischer Purpura und dem hämolytisch-urämisches Syndrom.** N Engl J Med 339:1578–1584
8. Goldberg RJ, Seneff M, Gore JM et al. (1987) **Occult malignante Neoplasmen bei Patienten mit tiefer Venenthrombose.** Arch Int Med 147:251–253
9. Gore JM, Appelbaum JS, Greene HL et al. (1982) **Occult cancer in patients with acute pulmonary embolism s.** Ann Int Med 96: 556–560
10. Jude B, Goudemand J, Dolle I, Caron C, Watel A, Tiry C, Cosson A (1988) **Lupus anticoagulant: A clinical and laboratory study of 100 cases.** Clin Lab Haematol 10:41–51
11. Kemkes-Matthes B (1997) **Thrombophilie bei malignen Erkrankungen.** Hämostaseologie 17:23–29
12. Khoury H, Adkins D, Brown R, Miller G, Goodnought LT, Di-Persio J (1997) **Treatment of hepatic veno-okklusive Erkrankung mit hochdosierten Kortikosteroiden: Ergebnisse bei 20 Stammzelltransplantatempfänger.** Blood [Suppl 1] 1:220a
13. Kulkarni S, Rodriguez M, Lafuente A et al. (1999) **Recombinant tissue plasminogen activator (r-tPA) für die Behandlung von hepatischer veno-okklusiver Erkrankung (VOD).** Bone Marrow Transplantation 23:803–807
14. Levine MN (1997) **Verhinderung von thrombotischen Störungen bei malignen Patienten während der Chemotherapie.** Thromb Haemostas 78(1):133–136
15. Levine M, Rickles R (1998) **Treatment of venous thromboembolism in cancer patients.** Haemostasis 28 [Suppl 3]:66–70
16. Madlener K, Pötzsch B (1999) **Disseminierte intravasale Gerinnung.** In: Müller-Berghaus G, Pötzsch B (Hrsg) Hämostaseologie. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 463–477
17. Ondrias F, Slugen I, Valach A (1985) **Malignante Tumoren und embolisierende paraneoplastische Endokarditis.** Neoplasma 32(1):135–140
18. Richardson PG, Elias AD, Krishan A et al. (1998) **Treatment of severe veno-okklusive Erkrankung mit Defibrinolyse: Compassionate Use führt zu einer guten Reaktion ohne signifikante Toxizität in einer Hochrisikopopulation.** Blood 92:737–744
19. Rickles FR, Edwards RL (1983) **Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revised.** Blood 62(1):14–31
20. Rickles FR, Levine MN (1998) **Venöse Thromboembolie bei Malignanz und Malignanz bei venöser Thromboembolie.** Haemostasis 28 [Suppl 3]:43–49
21. Salat C, Holler E, Reinhardt B, Kolb HJ, Pihusch R, Neumeister P, Hiller E (1994) **Hyperkoagulabilität bei Patienten mit veno-okklusiver Erkrankung nach Knochenmarkstransplantation.** Medizin Klinik 89:245–247
22. Shulman HM, Gon AM, Nugent DJ (1987) **Hepatische veno-okklusive Erkrankung nach Knochenmarkstransplantation.** Am J Pathol 127:549
23. Tsai HM, Lian ECY (1998) **Antikörper gegen von Willebrand Faktor-spaltende Protease in akuter thrombotischer thrombozytopenischer Purpura.** N Engl J Med 339:1585–1594
24. Unkrig G (1999) **Hämostasestörungen bei soliden Tumoren.** In: Müller-Berghaus G, Pötzsch B (Hrsg) Hämostaseologie. Springer Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 478–485