

## Tumor-Patienten:

### Vier Ursachen für Thromboembolien und wie Sie das Risiko vermindern können

**Venöse Thromboembolien (VTE) sind die zweithäufigste Todesursache bei Patienten mit malignen Grunderkrankungen. Heute erfahren Sie vier Gründe für das Entstehen von venösen Thromboembolien bei diesen Hochrisikopatienten und wie Sie dieses Risiko deutlich vermindern können.**

#### Tumor-Pathophysiologie bewirkt Thrombophilie

Die Ursache der tumorbedingten Gerinnungsneigung liegt zum einen in **direkten** Effekten der Tumorzellen auf die Veränderung der Blutzusammensetzung, einem verlangsamten Blutfluss sowie der Schädigung der Gefäßwand (Virchow-Trias) und zum anderen in **indirekten** Wirkungen im Zusammenhang mit der Erkrankung (siehe Abb. 1).

Direkte Effekte (Virchow-Trias)	bei Patienten mit malignen Grunderkrankungen
Veränderung der Blutzusammensetzung	Cancer Procoagulant (CP) ↑ Tissue Factor (TF) ↑ Akutphaseproteine ↑ Thrombinfreisetzung ↑
Verlangsamung des Blutflusses	Immobilisation ↑ Tumorbedingte Gefäßkompression ↑
Schädigung der Gefäßwand	Entzündungsreaktion mit Ausschüttung von Zytokinen ↑ Tumorinfiltration ↑

  

Indirekte Effekte	bei Patienten mit malignen Grunderkrankungen
Nahrungsaufnahme	Kachexie ↑ Vitaminmangel ↑
Mobilität ↓	Bettlägerigkeit ↑
Tumorbehandlung ↓	Strahlenschädigung und Chemotherapie Läsionen der Gefäßwand Zentralvenöse Katheter Schwächung des Immunsystems

Abb. 1: Direkte und indirekte Effekte, die das Thromboembolierisiko bei Malignom-Patienten erhöhen.

#### Ursachen für die gesteigerte Gerinnungshemmung bei Malignom

Die pathophysiologischen Zusammenhänge, die bei Malignompatienten zu einer gesteigerten Gerinnungsneigung führen, beruhen auf einem komplexen Wechselspiel der beteiligten Zelltypen, die auf verschiedenen Ebenen eine Verschiebung des hämostatischen Gleichgewichts in Richtung Prokoagulation bewirken.

Die thrombogene Wirkung bei malignen Erkrankungen kann dabei direkt über eine Aktivierung der plasmatischen Hämostase oder indirekt über eine Steigerung der Angiogenese mit einer konsekutiven Erhöhung der Adhäsivität bzw. das Auslösen von Entzündungsreaktionen hervorgerufen werden.<sup>1</sup>

##### 1. Aktivierung der Gerinnungskaskade

Von zentraler Bedeutung ist der von verschiedenen Tumorzellen exprimierte Tissue Factor (TF, Gewebsthromboplastin), der als Kofaktor des aktivierten Gerinnungsfaktors VIIa wirkt.<sup>2</sup> Nach Bindung von Faktor VIIa an TF wird durch die Aktivierung von Faktor X (aktivierter Faktor Xa) die plasmatische Gerinnung initiiert.<sup>3</sup> Es wird vermehrt Thrombin gebildet, das zu einer gesteigerten Fibrinbildung führt. Durch die Bindung von Thrombin an den PAR-1-Rezeptor wird die Synthese von TF gesteigert.<sup>4</sup> Darüber hinaus sezernieren Tumorzellen das sogenannte Cancer Procoagulant (CP), das direkt den Faktor X aktiviert und damit die Thrombinbildung stimuliert.

##### 2. Auslösung von Entzündungsreaktionen

Die Tumorzellen können die Aktivierung von Monozyten/Makrophagen induzieren, die vermehrt inflammatorische Zytokine wie Interleukin 1, 6 (IL-1, IL-6) bzw. Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF-alpha) freisetzen. Diese Zytokine schädigen die Endothelschicht, so dass eine thrombogene Oberfläche entsteht, die die Adhäsion von Thrombozyten und Tumorzellen begünstigt.<sup>5</sup>

### 3. Steigerung der Angiogenese

Ein wichtiger Faktor in der Angiogenese ist der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), der durch vermehrte Expression und bei unzureichender Hemmung durch entsprechende Gegenspieler (z. B. Transforming Growth Factor  $\beta$ ) das Tumorwachstum und die Metastasierung wesentlich begünstigen kann. Die Synthese von VEGF kann durch Expression von TF auf Tumorzellen induziert werden.<sup>6</sup> Nach Bindung von VEGF an die entsprechenden Rezeptoren der Endothelzellen werden die Proliferation und Migration dieser Zellen erhöht, was einerseits zur Angiogenese, andererseits auch zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität für Hämostaseproteine wie Fibrinogen in den Extrazellulärraum führt.<sup>7</sup>

### 4. Erhöhung der Adhäsivität

Die VEGF-induzierte Stimulation der Endothelzellen steigert die Freisetzung des von-Willebrand-Faktors (vWF) und fördert dadurch die Adhäsion und die Aktivierung von Thrombozyten.<sup>8</sup> Es kommt auch hier zu einer gesteigerten Freisetzung von TF.

#### Fazit:

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass das Tumorwachstum zu einer Verschiebung des hämostaseologischen Gleichgewichtes in Richtung einer erhöhten Gerinnungsneigung führt. Das Thromboembolierisiko kann durch die Gabe von Chemotherapeutika noch weiter gesteigert sein.<sup>9</sup> Aufgrund der dargestellten pathophysiologischen Zusammenhänge weisen Patienten mit malignen Erkrankungen in Abhängigkeit von Art, Stadium und Therapie des Tumors ein zum Teil deutlich erhöhtes Thromboembolierisiko auf.

### Thromboembolie-Risiko durch NMH-Gabe reduzieren

Die Hyperkoagulabilität von Krebspatienten, die sich großen chirurgischen Eingriffen unterziehen müssen, spiegelt sich in einem deutlich erhöhten Thromboembolierisiko wieder.<sup>10</sup> Daher werden diese Patienten in den aktuellen Leitlinien der Hochrisikogruppe zugeordnet und benötigen eine NMH-Gabe in Hochrisikodosierung als Thromboembolieschutz.<sup>11</sup> In der Enoxacan-I-Studie mit 1.115 Patienten, die sich aufgrund einer malignen Grunderkrankung einem größeren abdominalchirurgischen Eingriff unterziehen mussten, konnte gezeigt werden, dass das Thromboembolierisiko unter Enoxaparin 40 mg gegenüber einer dreimal täglichen Gabe von 5.000 I.E. unfraktioniertem Heparin (UFH) von 18,2 % auf 14,7 % (RRR 20 %) gesenkt werden konnte.<sup>12</sup> In der Enoxacan-II-Studie konnte nachgewiesen werden, dass Tumorpatienten nach größeren chirurgischen Eingriffen von einer verlängerten Thromboseprophylaxe profitierten: Durch die 4-wöchige Gabe von Enoxaparin (1x täglich 40 mg) gegenüber einer 1-wöchigen Gabe konnte das Thromboembolierisiko um 60 % signifikant gesenkt werden (von 12 auf 4,8 %,  $p = 0,02$ ).<sup>13</sup>

**Mehr Wissen für Hausärzte sowie Materialien gibt es auf [www.arztwelt.de](http://www.arztwelt.de). Informationen zu den NMH von Sanofi finden Sie in der [Fachinformation](#) und auf dem [Thromboseportal](#) für Fachkreise von Sanofi.**

Mit den besten Grüßen vom Potsdamer Platz in Berlin  
Ihr Roland A. Krauth  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

PS:

Da ist mir noch etwas aufgefallen: Das Auftreten von idiopathische Thrombosen kann ein wichtiger Hinweis auf okkulte Malignome sein. So ist das Risiko für die Diagnose eines Malignoms im Zeitraum von 6 bis 12 Monate nach einer idiopathischen VTE um das Vierfache erhöht.<sup>14</sup> Durch ein intensives Tumorscreening können bei Patienten mit idiopathischen Thrombosen Malignome frühzeitig diagnostiziert werden. Es gibt jedoch keine generellen Empfehlungen für ein Tumorscreening bei diesen Patienten, da ein Überlebensvorteil bisher nicht eindeutig belegt ist.<sup>15</sup>

#### Quellen:

1. Rickles FR, Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb Res* 2001; 102: V215–224.
2. Kakkar AK, DeRuvo N, Chinswangwatanakul V, Tebbutt S, Williamson RCN. Extrinsic-pathway activation in cancer with high factor VIIa and tissue factor. *Lancet* 1995; 346: 1004–1005.
3. Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Zacharski LR, Zimnoch LR, Zimnoch L, Kudryk B, Kisiel W. Tissue factor-dependent coagulation activation and impaired fi brinolysis in situ in gastric cancer. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29: 291–300.
4. Even-Ram SC, Maoz M, Pokroy E, Reich R, Katz BZ, Gutwein P, Altevogt P, Bar-Shavit R. Tumor cell invasion is promoted by activation of protease activated receptor-1 in cooperation with the  $\alpha v\beta 5$  integrin. *J Biol Chem* 2001; 276: 10952–10962.
5. Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 109–111.
6. Zhang Y, Deng Y, Luther T, Muller M, Ziegler R, Waldherr R, Stern DM, Nawroth PP. Tissue factor controls the balance of angiogenic and antiangiogenic properties of tumor cells in mice. *J Clin Invest* 1994; 94: 1320–1327.
7. Dvorak HF, Senger DR, Dvorak AM, Harvey VS, McDonagh J. Regulation of extravascular coagulation by microvascular permeability. *Science* 1985; 227: 1059–1061.

8. Zanetta L, Marcus SG, Vasile J, Dobryansky M, Cohen H, Eng K, Shamamian P, Mignatti P. Expression of Von Willebrand factor, an endothelial cell marker, is up-regulated by angiogenesis factors: a potential method or objective assessment of tumor angiogenesis. *Int J Cancer* 2000; 85: 281–288.
9. Blom JW, Vanderschoot JPM, Oostindier MJ, Osanto S, Van der Meer, FJM, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 529–535.
10. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, Dietrich-Neto F, for the ENOXACAN II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 975–980.
11. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl): 338S–400S.
12. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. ENOXACAN Study Group. *Br J Surg* 1997; 84: 1099–1103.
13. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, Dietrich-Neto F, for the ENOXACAN II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 975–980.
14. Sorensen HT, Møllekjær L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 338: 1169–1173.
15. Piccioli A, Prandoni P. Idiopathic venous thromboembolism as a first manifestation of cancer. *Haemostasis* 2001; 31 (Suppl 1): 37–39.