



Ursula Vehling-Kaiser

Hämatologische, onkologische,
palliativmedizinische Schwerpunktpraxis, Landshut

Thrombosen und Gerinnungsstörungen

Thrombosen und Embolien spielen in der Hämatologie und Onkologie oft nur eine untergeordnete Rolle am Rande des großen Spielfeldes „Behandlung des Tumorpatienten“. Und doch treffen wir immer wieder auf Patienten mit plötzlich auftretenden schmerzenden, angeschwollenen und verfärbten Armen oder Beinen (Abbildung 1). Nicht selten kommen Patienten mit akuter Luftnot ins Krankenhaus und man diagnostiziert eine Lungenembolie. Kenntnisse über die Ursachen einer Thrombembolie, das klinische Bild sowie über die Möglichkeiten einer sinnvollen Prophylaxe helfen nicht nur uns, sondern vor allem den Patienten.



Abbildung 1: Ödem der linken Hand infolge einer tiefen Armvenenthrombose.

Blutgerinnung

Wie läuft die Blutgerinnung ab? Bei einer Verletzung der Gefäße kommt es zunächst zur Kontraktion der glatten Muskulatur, die in den Gefäßwänden vorkommt. Da aber Kapillaren so gut wie keine glatte Muskulatur besitzen, spielt die Vasokonstriktion im Ablauf der Blutgerinnung nur eine untergeordnete Rolle. Viel wichtiger ist die Bildung eines Blutpfropfes aus Thrombozyten und Fibrin, dem „Patexkleber“ der Blutgerinnung.

Der erste Schritt der Blutstillung, die Gefäßkontraktion und die Aggregation der Thrombozyten, wird primäre oder zelluläre Hämostase genannt.

Danach setzt die sekundäre oder auch plasmatische Hämostase ein, die für die Bildung von Fibrinfäden erforderlich ist. Zum Gelingen der plasmatischen Hämostase sind Gerinnungsfaktoren notwendig, von denen wir 13 besitzen. Fehlt ein Gerinnungsfaktor, kann kein Fibrin gebildet werden und es kommt zu einer verzögerten oder gar keiner Blutstillung. Dasselbe gilt beim Vorliegen einer Thrombopenie.

Um Thrombosen zu vermeiden, produziert der Körper Faktoren, die Fibrin auflösen können. Sind zu viele Gerinnungsfaktoren oder zu wenig Gegenspieler vorhanden, entstehen schneller Thrombosen. Dieses Problem kann auch bei Thrombozytosen entstehen. Die Entstehung, Therapie und Prophylaxe von Thrombosen und Embolien (Thrombembolien) ist Schwerpunkt der folgenden Ausführungen.

Gerinnungsstörungen

Gerinnungsstörungen können also in Form einer erhöhten oder erniedrigten Gerinnungsfähigkeit des Blutes auftreten. Erhöhte Gerinnungsbereitschaft führt zu Thrombosen und wird auch Thrombophilie genannt.

Gerinnungsstörungen können angeboren oder erworben sein. Widmen wir uns zunächst den erworbenen Gerinnungsstörungen. Hier spielen in unserem Fachgebiet vor allem die durch eine maligne Erkrankung Erworbenen eine große Rolle.

Gerinnungsstörungen bei malignen Erkrankungen

Gerinnungsstörungen durch erniedrigte Thrombozyten

Infolge erniedrigter Thrombozyten kann bei Verletzungen kein Blutpfropf gebildet werden, d. h. die Blutung kommt nicht oder nur sehr verzögert zum Stehen. Dieses Problem tritt besonders bei Erkrankungen auf, bei denen die Produktion der Thrombozyten im Knochenmark deutlich reduziert ist.

Diese kann zum einen durch eine Verminderung der Vorläuferzellen der Thrombozyten, nämlich der Megakaryozyten, bedingt sein, zum anderen aber auch durch die Verdrängung der Megakaryozyten hervorgerufen werden. Eine verminderte Zahl an Megakaryozyten findet sich zum Beispiel beim myelodysplastischen Syndrom oder bei der Osteomyelofibrose, eine Verdrängung der Megakaryozyten findet sich z. B. bei akuten Leukämien oder bei einer Infiltration des Knochenmarks bei soliden Tumoren – einer sogenannten Knochenmarkskarzinose – und bei multiplen Skelettmetastasen, z. B. beim Mammakarzinom, Bronchialkarzinom oder Prostatakarzinom.

Nicht vergessen werden darf auch die durch Medikamente verursachte Thrombopenie, insbesondere durch die Chemotherapie, aber auch durch die orale TKI-Therapie (TKI = Tyrosinkinaseinhibitoren).

Gerinnungsstörungen durch erhöhte Thrombozyten

Thrombozytosen treten vor allem bei myeloproliferativen Erkrankungen auf, z. B. der essenziellen Thrombozythämie, der Polycythämia vera und der chronisch myeloischen Leukämie. Neben der systemischen Therapie kann hier zusätzlich die Gabe von ASS 100 erwogen werden. In einigen Fällen finden sich erhöhte Thrombozyten auch bei weit fortgeschrittenen Tumoren im Sinne einer Paraneoplasie (Begleitsymptom einer malignen Erkrankung). Dieses klinische Erscheinungsbild ist in der Regel mit einer sehr ungünstigen Prognose verbunden.

Erworbene Thrombophilie bei bösartigen Erkrankungen

Krebserkrankte sind zusätzlich durch Thrombosen und Lungenembolien gefährdet. So treten beim Bronchialkarzinom in bis zu 30 % (Abbildung 2), beim Pankreaskarzinom in bis zu 18 % und beim Magenkarzinom in bis zu 17 % thromboembolische Ereignisse auf. Insgesamt erkranken Tumorpatienten 4- bis 7-mal öfter an venösen Thrombembolien als Nicht-Tumorpatienten.



Abbildung 2: Akut aufgetretene Armvenenthrombose rechts (blaue Verfärbung, deutlich geschwollener Arm) bei kleinzelligem Bronchialkarzinom.

Das erhöhte Thromboserisiko bei Krebserkrankungen wurde bereits 1865 von Armand Trousseau, einem französischen Internisten, beschrieben und ist unter dem Krankheitsbild Thrombophlebitis migrans (Abbildung 3) bekannt geworden. Thrombosen gehen einer Krebserkrankung oft voraus. So erkrankte Trousseau an einer Thrombophlebitis migrans und diagnostizierte darauf hin an sich selber ein Magenkarzinom, an dem er wenige Monate später verstarb.

Tritt heute bei jüngeren Patienten eine tiefe Beinvenenthrombose auf, ohne dass sich eine Ursache findet, ist die Durchführung einer Koloskopie dringend erforderlich, da in bis zu 40 % der Fälle eine bisher unentdeckter Darmkrebs vorliegt.

Warum bekommen Krebspatienten gehäuft Thrombosen und Embolien?

Grundsätzlich hängt die Entstehung einer Thrombose von drei Parametern ab: Blutfluss, Endothel und Gerinnbarkeit (sogenannte Virchowsche Trias). Beim Krebskranken sind diese drei Parameter zusätzlich zu seiner Krebserkrankung gestört, was zu einer Erhöhung der Thrombosegefahr führt.

Betrachten wir zuerst einmal das Endothel, also die innere Auskleidung der Gefäße. Schädigungen des Endothels entstehen vor allem durch zentralvenöse Katheter, zu denen auch die Subklavia- und Armvenenports gehören. Thrombosen im Portbereich treten relativ häufig auf, insbesondere dann, wenn hochdosierte Chemotherapien über dieselben appliziert werden. Insbesondere durch Zytostatika wie Cisplatin, 5-Fluor-

Zusammenfassung und Schlüsselwörter

Summary and Keywords

Thrombose und Gerinnungsstörungen

Thrombosis and Coagulopathy

Bei den Therapien in der Hämatologie und Onkologie spielen Kenntnisse über Thrombosen, Embolien und Gerinnungsstörungen eine zunehmende Rolle, insbesondere Kenntnisse über erworbene Thrombophilien, wie sie in Verbindung mit malignen Erkrankungen und antiproliferativen Medikamenten auftreten. Da Medizinische Fachangestellte und Pflegefachkräfte immer mehr Aufgaben im Patientenmanagement übernehmen, ist es wichtig, sich auch in diesen Bereichen auszukennen.

In the therapies in hematology and oncology, knowledge on thrombosis, embolism and coagulopathy are a matter on increasing importance. Especially knowledge on acquired thrombophilia in conjunction with malignancies and antiproliferative therapy. As medical assistants and nurses are getting more and more involved in patient management, it is important to be also well-informed on this topic.

Thrombose · Gerinnungsstörung · Tätigkeitsfeld Mitarbeiter

Thrombosis · Coagulopathy · Medical assistants and nurses



Abbildung 3: Thrombophlebitis migrans beim Magenkarzinom.



Abbildung 4: Phlegmasia coerulea dolens.

rouracil oder DTIC können schwerwiegende Endothelschäden entstehen.

Eine vor allem im Rahmen der Hochdosischemotherapie bei allogener und autologer Knochenmarks- und Stammzelltransplantation auftretende thrombotische Komplikation ist das hepatische Venenverschlussyndrom, veno-occlusive disease (VOD), eine ernstes, lebensbedrohliches Ereignis.

Auch der zweite Parameter der Virchowschen Trias, der Blutfluss, ist bei Krebserkrankungen, vor allem im fortgeschrittenen Stadium, oft beeinflusst. Neben der Immobilisation des Patienten kommen hier häufig Abflussprobleme durch Tumorkompression, Tumordinfiltration oder Lymphstau zum Tragen. Zu den besonders tragischen Verläufen gehört die Phlegmasia coerulea dolens, ein thrombotischer Verschluss der kompletten Beinvenen, der in der Regel eine tödliche Komplikation darstellt (Abbildung 4).

Der dritte Risikofaktor bei Tumorpatienten bezüglich der Entwicklung einer Thrombose ist die Blutzusammensetzung. Es besteht eine erhöhte Gerinnungsbereitschaft des Blutes, eine Hyperkoagulabilität. Diese kann z. B. durch eine Operation hervorgerufen werden, bei der Gewebethromboplastin freigesetzt und damit die Fibrinbildung aktiviert wird. Besonders gefährdet sind Patienten mit größeren abdominalen Eingriffen. Aber auch eine Exsikkose, wie sie bei Tumorpatienten immer wieder auftritt, sowie die bereits erwähnte paraneoplastische Thrombozytose können eine prokoagulatorische Rolle spielen.

Angeborene und erworbene Gerinnungsstörungen mit erhöhtem Thrombembolierisiko

Faktor-V-Leiden-Mutation (APC-Resistenz)

Thrombembolierisiko 5- bis 7-fach erhöht

Diese Erkrankung wurde erstmals 1993 beschrieben und nach der holländischen Stadt Leiden benannt. Es handelt sich um eine genetisch vererbte Erkrankung. Bei heterozygoten Gen-

trägern ist das Thrombembolierisiko 5 -bis 7-fach erhöht, bei homozygoten 50- bis 100-fach.

Protein-C-Mangel

Thrombembolierisiko 2- bis 4-fach erhöht

Protein C, ein Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktor, wird in der Leber gebildet. Bei Leberschäden oder Vitamin-K- Mangel kommt es zum erworbenen Protein-C-Mangel. Angeborene Mangelzustände sind eher selten.

Protein-S-Mangel

Thrombembolierisiko 2- bis 20-fach erhöht

Beim familiären heterozygoten Protein-S-Mangel (homozygoter Mangel extrem selten) unterscheidet man je nach Verminderung des Protein S oder der Protein-S-Aktivität drei Typen. Erworbene Protein-S-Mangelzustände treten z. B. bei Leberschäden, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder Vitamin-K-Mangel auf.

Antithrombinmangel

Thrombembolierisiko 1000- bis 200-fach erhöht



Auch hier gibt es die angeborene und die erworbene Form. Bereits bei einer Verminderung auf 70 % können Thrombosen auftreten. Erworbene Mangelzustände treten z. B. bei Proteinurie oder Aszites auf.

Gerinnungsstörungen durch antiproliferative Medikamente

Neben der bereits erwähnten Therapie mit Zytostatika kann unter modernen antiproliferativen Therapien ebenfalls ein erhöhtes Thromboserisiko auftreten. Hierzu gehört insbesondere Lenalidomid, welches in Kombination mit Dexamethason unter anderem in der Therapie des multiplen Myeloms eingesetzt wird. Venöse Thromboembolien – tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie – gehören zu den sehr häufigen Nebenwirkungen, Auftreten bis zu 25 %. Ein vergleichbares Risiko

finden wir beim Thalidomid, welches in ähnlicher Indikation eingesetzt wird.

Aber auch „alte“ Tumorthérapien wie Tamoxifen weisen ein erhöhtes Thromboserisiko auf, welches besonders bei gleichzeitigem Nikotinabusus überproportional ansteigt.

Die Gabe des VEGF-Antikörpers Bevacizumab ist ebenfalls mit einem erhöhten Risiko – vor allem für das Entstehen arterieller Thrombosen – verbunden.

Neben einer engmaschigen Kontrolle ist vor allem eine ausführliche und verständliche Aufklärung des Patienten dringend erforderlich. Eine Therapie mit Erythropoietin, wie z. B. beim myelodysplastischen Syndrom, sollte unter engmaschiger Blutbildkontrolle erfolgen und spätestens bei einem Hb von 12 g/dl beendet werden, da ansonsten ein deutliches Thromboserisiko besteht.

Thromboseprophylaxe

Aufgrund der erhöhten Thrombosegefährdung der Tumorpatienten und der Folgen, die sich neben der Verschlechterung der Lebensqualität vor allem auch in Therapieverzögerung und damit verschlechterter Lebenserwartung widerspiegeln, nimmt die Thromboseprophylaxe in dem therapeutischen Gesamtkonzept maligner Erkrankungen insbesondere unter dem Aspekt der modernen antiproliferativen Therapieformen eine zunehmende Rolle ein. Die wichtigsten thromboseprophylaktischen Maßnahmen im klinischen Alltag sind:

- Rauchen beenden – eine sehr effektive, kostensparende und nebenwirkungsfreie Thromboseprophylaxe.
- ASS 100 mg täglich oder niedermolekulares Heparin während der Behandlung mit Thalidomid oder Lenalidomid (Thrombembolierisiko gesenkt auf 5 %).
- Eine Thromboseprophylaxe bei liegenden zentralen Kathetern ohne zusätzliche Risikofaktoren ist nach den zurzeit vorliegenden Daten nicht erforderlich.
- Bei großen Tumoroperationen im Bauchraum, z. B. Kolon-, Pankreas- oder Ovarialkarzinom-Operation, empfiehlt sich eine Thrombembolieprophylaxe mit niedermolekularem Heparin (gerinnungshemmende Wirkung durch Beschleunigung der inhibierenden Wirkung von Antithrombin III). Postoperativ treten Beckenvenenthrombosen in bis zu ca. 10 %, tödliche Lungenembolien in bis zu 5 % der Patienten auf. Es empfiehlt sich eine postoperative Heparin-gabe von 7–10 Tagen, bei ausgedehnten Eingriffen von bis ca. 30 Tagen.
- Bettlägrige Patienten sollten ebenfalls eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin erhalten. Allerdings sollte im Fall eines präfinalen Patienten die Thromboseprophylaxe gut überdacht und nach entsprechender Aufklärung der Angehörigen gegebenenfalls auch beendet werden. Der Sinn der Prophylaxe steht hinter den für den sterbenden Patienten zu erwartenden Unannehmlichkeiten weit zurück.

FAZIT

Der Problembereich Thrombose und Embolie hat in der modernen Tumorthérapie die gleiche Bedeutung wie z. B. Kenntnisse über Portpflege oder Nebenwirkungen von Zytostatika. Ein guter klinischer Blick und ausreichendes Hintergrundwissen führen zum raschen Erkennen oder sogar zum Vermeiden einer Thrombose und tragen damit entscheidend zu einem modernen Therapiemanagement bei. Da gerade im Zeitalter der TKI-Thérapie den Medizinischen Fachangestellten sowie den Pflegefachkräften in der eigenständigen Betreuung von Tumorpatienten eine zunehmende Bedeutung zukommt, sind gute Kenntnisse auf dem Gebiet Thrombose und Gerinnung erforderlich.

Problem Marcumar

Marcumar wird bei vielen Tumorpatienten nach einer stattgefundenen Thrombose oder Embolie eingesetzt. Hierbei muss beachtet werden, dass metastasierte Tumoren unter Marcumar ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen. Durch gleichzeitige Gabe antiproliferativer Substanzen, insbesondere auch Tyrosinkinaseinhibitoren und bestimmte Opiate, kann es bei hoher Eiweißbindungskapazität beider Substanzen zu einem erhöhten Spiegel ungebunden Marcumars und infolge dessen zum massiven Quickabfall kommen. Ist eine Thromboseprophylaxe erforderlich, würde sich niedermolekulares Heparin besser eignen – auch wenn spritzen für den Patienten oft unangenehm ist.

Weiterführende Literatur

DGHO (n. d.). Konsequenzen der neuen Leitlinien zur Thromboseprophylaxe und Therapie für die Onkologie/Hämатologie, Universität Hamburg Eppendorf. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/mein-onkopedia/leitlinien> [Zugriff 30.10.2014]

Lutz, L. (n. d.). Erworbene Thrombophilie durch Krebs, Onkologie-spezialisierte Tumorthérapie. www.onkochirurgie.de/content/public/fremd/thrombophilie.html [Zugriff 30.10.2014]

Plötzsch, B., & Madlener, K. (2009). Hämostaseologie. Berlin: Springer.

Interessenkonflikte

Es bestehen keine Interessenkonflikte.

Angaben zur Autorin

Dr. med Ursula Vehling-Kaiser
Fachärztin für innerer Medizin, Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin

Ländgasse 132
84028 Landshut
info@vehling-kaiser.de