

Hereditäre Thrombophilie bei Tumorpatienten mit Thrombose

Eine Herausforderung in der Antikoagulationstherapie

Julia B. Pilz^a, Dimitrios A. Tsakiris^b

Universitätsspital Basel

^a Innere Medizin A, ^b Hämatologie

Summary

Hereditary thrombophilia in tumour patients with thrombosis: a challenge in anticoagulation therapy

We report on the relevance of hereditary thrombophilia as a cause of relapsing thromboembolism in the context of metastatic ovarian cancer, review the current guidelines regarding management and discuss additional new treatment options.

A 45-year-old woman with metastatic ovarian cancer presented with pulmonary embolism and extensive deep vein thrombosis which progressed under anticoagulation. Genetic screening revealed combined gene polymorphisms related to thrombophilia.

The incidence of thromboembolism in cancer patients is high and its aetiology is multifactorial. Little experience is available on clinical resistance to treatment in such patients who present coexisting hereditary thrombophilia. Awareness of this condition could be helpful in establishing effective antithrombotic treatment.

Fallbericht


Eine 45 Jahre alte Patientin stellte sich im August 2006 mit Dyspnoe und Brustschmerzen in der Notfallstation vor. Die persönliche Anamnese zeigte ein metastasiertes papilläres Ovarialkarzinom, welches bei der Erstdiagnose (April 2005) ein Stadium pT1 cpN0(0/25) cM0 G3 aufwies. Primär erfolgte eine chirurgische Therapie (Hysterektomie, beidseitige Adnexektomie, Omentektomie und Resektion der paraaortalen und proximalen pelvinalen Lymphknoten) mit tumorfreiem (R0) Resultat.

Die Progredienz des Tumors konnte jedoch auch durch eine adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel nicht aufgehalten werden. Paclitaxel musste zudem nach zwei Zyklen aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie Erbrechen, Nausea und Diarrhoe gestoppt werden. Nachfolgend war im Juli 2005 eine zytostatische Zweitlinientherapie mit liposomalem Doxorubicin begonnen worden.

Die Duplexsonographie der unteren Extremitäten verifizierte eine tiefe Beinvenenthrombose (TVT) links (Femoral-, Popliteal- und Tibialvenen). In der Spiral-Computertomographie zeigte sich ein postzentraler Embolus distal des Abgangs der rechten Oberlappenarterie mit kompletter Okklusion dieses Gefässes. Eine therapeutische Behandlung mit niedermolekularem Heparin (LMWH, Dalte-

parin) wurde umgehend begonnen, gefolgt von einer überlappenden oralen Antikoagulation aufgrund einfacherer ambulanter Handhabung (Ziel INR 2,0–3,0). Zusätzlich wurden Kompressionsstrümpfe verschrieben.

Fünf Tage nach Beginn der oralen Antikoagulation bestand ein progredientes Ödem des linken Beines. Die Dyspnoe war komplett überwunden. Duplexsonographisch sahen wir eine Progredienz der tiefen Beinvenenthrombose bis zu den Iliakalgefässen, bei therapeutischer INR. Die Antikoagulation wurde auf Dalteparin in üblicher therapeutischer Dosierung gewechselt (i.e. 200 IU/kg/d sc.), da Gewicht und Nierenfunktion normal waren.

Eine bereits einsetzende klinische Verbesserung wurde zwölf Tage später von neu einsetzenden Beinschmerzen rechts unterbrochen. Als Ursache hierfür fand sich eine 4-Etagen-TVT auf der rechten Seite, zudem eine Progredienz der linksseitigen Thrombose in die Vena cava inferior (Abb. 1 ). Die LMWH-Aktivitätsmessung war subtherapeutisch (<0,35 Anti-FXa-Einheiten/ml), worauf die Dalteparindosis erhöht wurde (12,500 IU zweimal täglich), mit täglicher LMWH-Aktivitätsmessung (therapeutischer Bereich 0,35–0,7 Anti-FXa-Einheiten/ml).

Eine eindeutige CT-morphologische und sonographische Tumorprogredienz (Progredienz sowohl der Lebermetastasen als auch der peritonealen/retroperitonealen Massen mit neu aufgetretenen retroperitonealen Lymphadenopathien), einhergehend mit ansteigendem Tumormarker (CA125) nach der zweiten Gabe des liposomalen Doxorubicins, führte zur Terminierung dieser Therapie zugunsten einer Drittlinientherapie mit Gemcitabin (2',2'-Difluorodeoxycytidin) [1].

Zu diesem Zeitpunkt war die Patientin fast vollständig immobil aufgrund ausgeprägter Bein- und Rumpfödeme mit Gewichtszunahme; darüberhinaus wies sie laborchemisch ein beginnendes akutes Nierenversagen auf.

Aufgrund der schweren Ausgangssituation wurde eine kombinierte antikoagulative Therapie mit jeweils Phenprocoumon und LMWH in therapeutischer Dosierung und zusätzlich einem Thrombozyteninhibitor (Acetylsalicylsäure 100mg/d) begonnen.

Acht Tage nach Beginn dieser Therapie und einen Tag nach der zweiten Administration von Gemcitabin zeigte die Patientin eine klinische Verbes-

serung (i.e. Abnahme der Extremitätenschwellung) mit Möglichkeit zur Mobilisation.

Gleichzeitig fiel in der genetischen Untersuchung eine kombinierte hereditäre Thrombophilie mit heterozygoter Faktor V-Leiden-Mutation, heterozygoter MTHFR(5,10-Methylenetetrahydrofolat Reductase[NADPH])-Genmutation und heterozygoter PAI-1-4G/5G-Mutation (Plasminogen-Aktivator-Inhibitor, Typ 1 [PAI-1]) auf, welche eine zusätzliche Disposition für thrombotische Ereignisse trotz suffizienter initialer Antikoagulation implizierte.

Die Patientin konnte anschliessend in die Rehabilitation entlassen werden. Die Antikoagulation wurde sequentiell reduziert auf Dalteparin als Monotherapie mit einer therapeutischen Dosierung von 150 IU/kg/d unter Plasmamonitoring der Aktivität.

Diskussion

Venöse Thrombosen und Lungenembolien stellen eine häufige Komplikation bei Tumorpatienten dar und haben eine multifaktorielle Ätiologie [2].

Neben lokalen mechanischen Faktoren können von Tumorzellen gewebe-faktorähnliche Substanzen («tissue factor») freigesetzt werden, die zur Aktivierung hämostatischer Mechanismen führen. Zudem können die Tumorzellen Zytokine produzieren, welche Makrophagen zur Synthese gewebe-faktorähnlicher Substanzen stimulieren. Die verschiedenen Tumorarten weisen ein unterschiedliches thrombogenes Potential auf, das Ovarialkarzinom wird mit einer 4,4-fachen Erhöhung des relativen Risikos assoziiert [3].

Die hereditäre Thrombophilie ist als Risikofaktor für Thrombosen bei Patienten ohne Tumorerleiden anerkannt. Patienten mit einem Tumorerleiden scheinen beim Vorliegen einer hereditären Thrombophilie ein zusätzliches Thromboserisiko zu haben [4]. Auch wenn in initialen Beobachtungsstudien keine erhöhte Prävalenz der meistverbreiteten mit Thrombose assoziierten, genetischen Polymorphismen (Faktor V Leiden G1691A und Faktor II G20210A) gefunden werden konnte, zeigten spätere Studien eine erhöhte Prävalenz dieser erwähnten Mutationen bei Tumorpatienten mit Thrombosen [5]. Ebenso wurde eine Erhöhung des Thromboserisikos bis zu einem Vierfachen bei Tumorpatienten mit hereditärer Thrombose beschrieben [4].

Die Antikoagulation der Wahl ist, aufgrund der effizienten antithrombotischen Wirkung kombiniert mit möglichem Antitumoreffekt, ein niedermolekulares Heparin [6, 7]. Zudem konnten in einer Metaanalyse von verschiedenen Studien bei Krebspatienten, die mit LMWH behandelt worden waren, höhere Überlebensraten gezeigt werden [8].

Noch nicht abgeschlossene Kohortenstudien bei Patienten mit Prostata- oder Ovarialkarzinomen beleuchten derzeit einen generellen tumorspezifischen Effekt der LMWH. Nach den Richtlinien des American College of Chest Physicians (ACCP Guidelines) sollten sowohl die Lungenembolie als auch die TVT bei Krebspatienten für drei bis sechs Monate mit LMWH behandelt werden (Grad 1A), gefolgt von Vitamin-K-Antagonisten lebenslang (oder bis zur kompletten Remission der Grunderkrankung) (Grad 1C). Kompressionsstrümpfe sollten bis zu zwei Jahre nach dem Ereignis getragen werden (Grad 1A), und die Mobilisation sollte gefördert werden (Grad 1B) [6]. Neuere Antikoagulantien wie das Pentasaccharid Fondaparinux haben eine bessere Bioverfügbarkeit und könnten in diesem Zusammenhang nutzvoll sein, sie müssen allerdings für diesen Gebrauch noch validiert werden.

Vereinzelte Fallberichte mit Fondaparinux sind beschrieben [9]. Zu den neueren oralen direkten Thrombin- oder Faktor-Xa-Inhibitoren gibt es noch keine Daten bei beschriebener Indikation. Obwohl Dalteparin einen besseren antithrombotischen Effekt bei Tumorpatienten mit thromboembolischen Komplikationen zeigt [6], haben wir uns aufgrund des höheren Patientenkomforts



Abbildung 1

Spiral-Computertomographie zum Zeitpunkt der maximalen Thromboseprogression (thrombotische Gefässe mit Pfeil gekennzeichnet). A: bilaterale Thromben in den Venae iliaca communes, B: Thrombus in der Vena iliaca ext. mit Begleitödem, C: partieller Thrombus in der Vena cava inf.

nach der Entlassung in diesem Fall initial für Phenprocoumon entschieden, ohne Kenntnis der hereditären Thrombophilie. Im Verlauf wurde eine vorübergehende dreifache Antikoagulation verabreicht. Letztere, kombiniert mit einer zytostatischen Drittlinientherapie, ermöglichte dieser Patientin einen Übertritt in die Rehabilitation und schliesslich eine Rückkehr nach Hause. Eine hereditäre Thrombophilie scheint bei Tumorpatienten mit Thrombose eine aggressivere Antikoagulation zu erfordern, hierfür sind aber keine ausführlichen Daten verfügbar. Eine hereditäre Thrombophilie scheint auch die Ausdehnung

einer malignen Erkrankung bei Tumorpatienten zu fördern, jedoch existieren bezüglich Überlebensbeeinflussung keine systematischen Daten. Thrombophilie-screening bei Tumorpatienten mit Thrombosen ist noch keine Routineindikation. Eine Berücksichtigung des thrombophilen Hintergrunds kann von Bedeutung sein, falls sich die erforderliche Intensität und/oder Zusammensetzung der Antikoagulation in diesem Zusammenhang als relevant herausstellen. Die Auswahl geeigneter Kandidaten für ein solches Thrombophilie-screening erweist sich im Alltag als schwierig.

Literatur

- 1 Lund B, Hansen OP, Theilade K, Hansen M, Neijt JP. Phase II study of gemcitabine (2',2'-difluorodeoxycytidine) in previously treated ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86:1530–3.
- 2 Prandoni P. Cancer and venous thromboembolism. Clinical implications of strong association. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2006;35:111–5.
- 3 Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJ, 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;4:529–35.
- 4 Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005;293:715–22.
- 5 Ramacciotti E, Wolosker N, Puech-Leao P, Zeratti EA, Gusson PR, del Gilio A, et al. Prevalence of factor V Leiden, FII G20210A, FXIII Val34Leu and MTHFR C677T polymorphisms in cancer patients with and without venous thrombosis. *Thromb Res.* 2003;109:171–4.
- 6 Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:401S–28S.
- 7 Buller HR, van Doornaal FF, van Sluis GL, Kamphuisen PW. Cancer and thrombosis: from molecular mechanisms to clinical presentations. *J Thromb Haemost.* 2007;5:246–54.
- 8 Lazo-Langner A, Goss GD, Spaans JN, Rodger MA. The effect of low-molecular-weight heparin on cancer survival. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Haemost.* 2007;5:729–37.
- 9 Ten HA, Schramel FM, Biesma DH. Fondaparinux in the management of recurrent venous thromboembolic events in a patient with active lung cancer. *Thromb Res.* 2007;120:635–7.

Korrespondenz:
Dr. med. Julia B. Pilz
Medizinische Klinik
Kantonsspital Winterthur
CH-8401 Winterthur
julia.pilz@ksw.ch