



Gerinnungsstörungen in der Onkologie

Cihan Ay

Medizinische Universität Wien / AKH Wien
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie
Wien, Österreich

cihan.ay@meduniwien.ac.at

Gerinnungsstörungen in der Onkologie

- Veränderungen der globalen Gerinnungstests und anderer Gerinnungsparameter ohne eine klinische Manifestation
- Thrombophlebitis
- **Venöse Thromboembolien (VTE)**
- Arterielle Thrombosen
- Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)
 - „Disseminated intravascular coagulation“ (DIC)
- Gerinnungsstörungen durch erworbene Gerinnungsinhibitoren
 - Erworbene Hämophilie
 - Erworbenes von-Willebrand-Syndrom

Klinische Manifestation von Blutgerinnungsstörungen durch Inhibitoren gegen Blutgerinnungsfaktoren

- Leichte, moderate und schwere Blutungen
- Ort der Blutung
 - Gewebsblutungen (subkutan, Schleimhaut, Muskel, retroperitoneal)
- Postoperative Blutungen
- Grundsätzlich kann es überall an jedem Ort bluten
- (äußerst selten: Gelenksblutungen)

Erworbene Hämophilie A

Erworbene Inhibitoren gegen Faktor VIII



Diagnose einer erworbenen Hämophilie A

- Neu aufgetretene Blutungskomplikation
- verlängerte aPTT
- Einzelfaktorenanalyse
 - Verminderte Faktor VIII Aktivität
- Nachweis des Inhibitors (Bethesda Assay – Bethesda Units)
- Differentialdiagnose
 - erworbenes von Willebrand Syndrom
 - Relativ häufig bei hämatologischen Neoplasien vorkommend, klinisch meist nicht relevant

Behandlung der erworbenen Hämophilie

- Behandlung der akuten Blutung
 - FEIBA oder Novoseven
- Elimination des Inhibitors
 - Plasmapherese / **Immunadsorption**
- Immunsuppressive Therapie
 - **Kortikosteroide**
 - **Cyclophosphamid**
 - Methotrexat
 - Cyclosporin – A
 - Rituximab

Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)

- Entstehung durch eine generalisierte Aktivierung des Gerinnungssystems und geht mit einem Verbrauch von Blutgerinnungsfaktoren, Fibrinogen und Thrombozyten einher (Verbrauchskoagulopathie)
- Malignomerkrankungen sind die dritthäufigste Ursache einer DIC (nach Infektion und Trauma)

Sepsis

Trauma (z.B. Polytrauma, ZNS-Trauma)

Organnekrose (z.B. Pankreas, Leber)

- Malignom (solide Tumoren, hämatologische maligne Erkrankungen)
- Schwangerschafts-Komplikationen (Abruptio placentae, Uterusatonie, intrauteriner Fruchttod)

Vaskuläre Anomalien (ausgedehnte Angiodysplasien, Aneurysmen)

Schwere Lebersynthesestörung

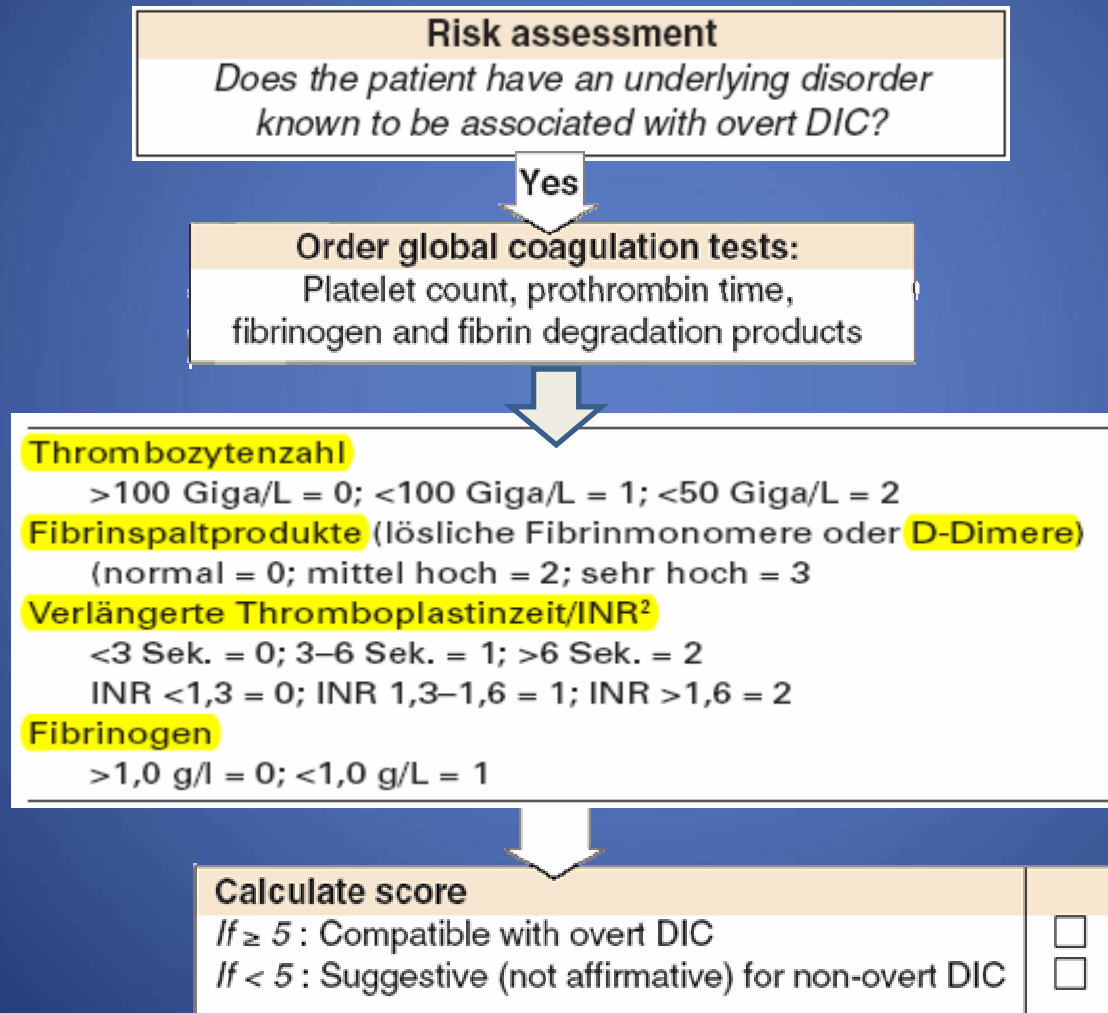
Schwere toxische Wirkungen (Schlangenbisse, Amphetaminderivate)

- Schwere immunologische Wirkungen (Transfusionsreaktionen, Transplantatsabstossung, Graft-versus-Host-Krankheit)

DIC-Score der ISTH*

Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf DIC

*International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)



Taylor, FB, et al. Thromb Haemost 2001;86:1327

Hintergrund

Tumor und Thrombose

- Die venöse Thromboembolie (VTE) ist eine häufige Komplikation einer Tumorerkrankung
 - Das VTE-Risiko bei Tumorpatienten ist 4-7-fach erhöht
 - Bis zu 20% der Tumorpatienten entwickeln eine VTE
 - Erhöhte Morbidität und Mortalität
- Ernsthaftes klinische Folgen einer VTE
 - Hohes Rezidiv-Risiko (21% pro Jahr)
 - Erhöhtes Risiko für schwere Blutungen (ca. 12% pro Jahr unter Antikoagulation)

VTE und Mortalität bei Tumorkranken

Table 4. Effect of Venous Thromboembolism on the Risk of Death Within 1 Year of Cancer Diagnosis Stratified by Stage, Adjusted for Age and Race

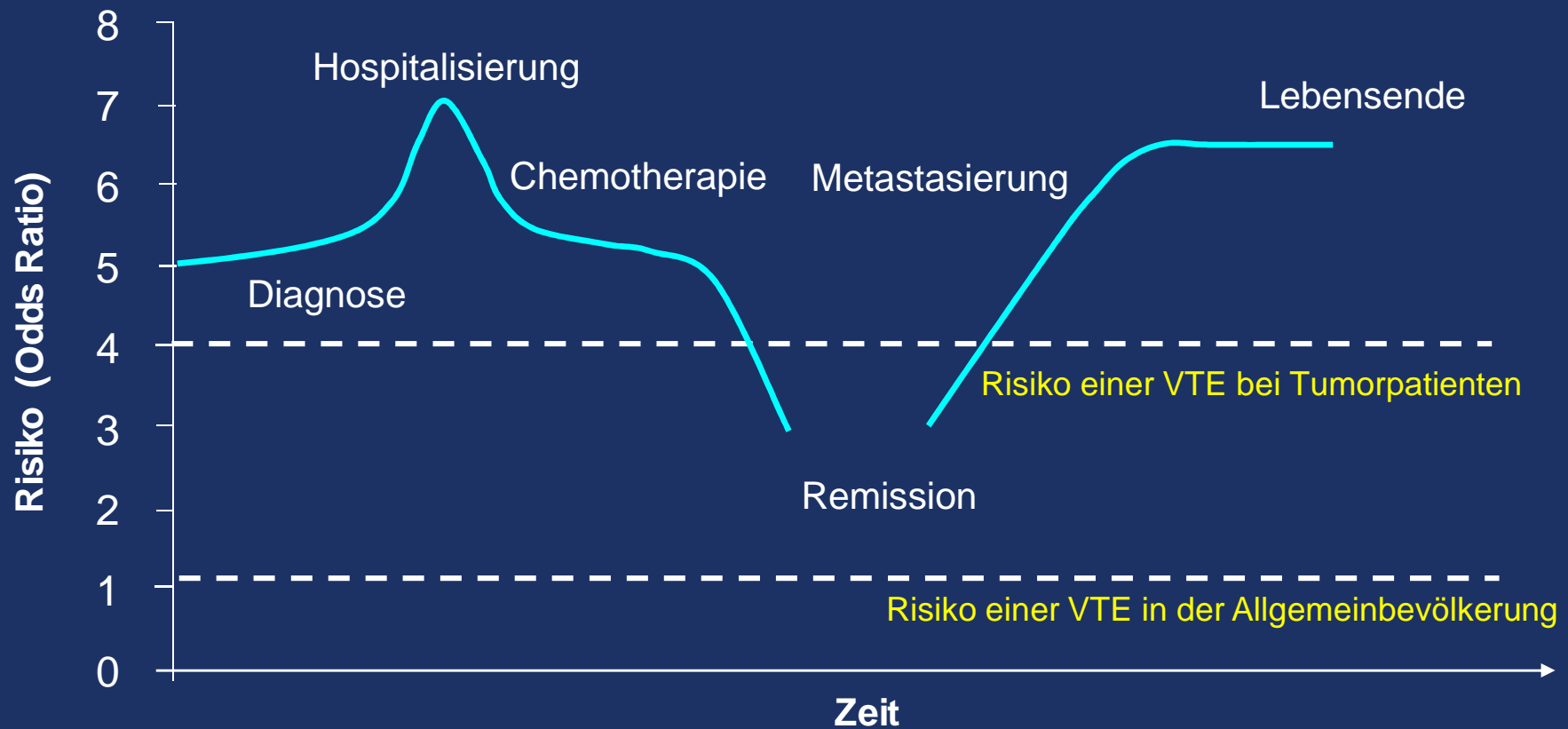
| Cancer | Hazard Ratio (95% CI), by Stage | | |
|----------------------|---------------------------------|-----------------|----------------|
| | Local | Regional | Remote |
| Prostate | 5.6 (3.8-8.5)* | 4.7 (1.9-11.5)* | 2.8 (1.5-5.0)† |
| Breast | 6.6 (3.7-11.8)* | 2.4 (1.3-4.5)† | 1.8 (1.1-2.9)‡ |
| Lung | 3.1 (2.1-4.5)* | 2.9 (2.3-3.5)* | 2.5 (2.3-2.7)* |
| Colon/rectum | 3.2 (1.8-5.5)* | 2.2 (1.7-3.0)* | 2.0 (1.7-2.4)* |
| Melanoma | 14.4 (4.6-45.2)* | NA§ | 2.8 (1.5-5.3)† |
| Non-Hodgkin lymphoma | 3.2 (1.9-5.3)* | 2.0 (1.3-3.2)† | 2.3 (1.7-3.1)* |
| Uterus | 7.0 (3.4-14.2)* | 9.1 (4.8-17.2)* | 1.7 (1.0-3.0)‡ |
| Bladder | 3.2 (1.7-6.2)* | 3.3 (1.7-6.4)* | 3.3 (1.8-6.2)* |
| Pancreas | 2.3 (1.2-4.6)‡ | 3.8 (2.8-5.1)* | 2.3 (1.9-2.7)* |
| Stomach | 2.4 (1.1-5.1)‡ | 1.5 (1.0-2.1)‡ | 1.8 (1.4-2.3)* |
| Ovary | 11.3 (2.5-51.7)† | 4.8 (1.1-20.4)‡ | 2.3 (1.7-3.0)* |
| Kidney | 3.2 (1.2-8.8)‡ | 1.4 (0.6-3.2) | 1.3 (0.9-2.0) |

Abbreviations: CI, confidence interval; NA, not applicable.
 * $P < .001$.
 † $P < .01$.
 ‡ $P < .05$.
 §Not enough venous thromboembolism cases to estimate.

- Registerdaten aus Kalifornien
- Gesamtmortalität
 - HR=3.7 [1.3-14.4]
- Multivariate Analyse
 - Stratifizierung nach Tumor-Stadium
 - Korrektur für Alter und ethnische Zugehörigkeit

→ VTE ist ein statistisch signifikanter Prädiktor der 1-Jahres Mortalität für die jeweilige Tumorentität

Das Risiko einer VTE variiert bei Tumorkranken im Krankheitsverlauf



nach Rao MV et al. in: Khorana and Francis, eds. *Cancer-Associated Thrombosis*; 2007.

Klinische Risikofaktoren für eine VTE bei Tumorpatienten

Patienten-abhängige Faktoren

Hohes Alter?

Geschlecht?

Ethnische Zugehörigkeit

Komorbiditäten

Adipositas, Infektion, Anämie; Nieren-,
Lungen- und Herz-Kreislaufkrankungen

Angeborene prothrombotische Mutationen

Factor V Leiden, Prothrombinmutation

Vorgeschichte einer VTE

Behandlungs-abhängige Faktoren

Große (tumor)chirurgische OP, Radiatio

Hospitalisierung

Antineoplastische Therapie

Chemotherapie, Hormontherapie, anti-
angiogenetische Substanzen
(Bevacizumab, Thalidomid, Lenalidomid)

Erythropoese-stimulierende Substanzen

Transfusionen

Zentralvenöse Katheter

Tumor-abhängige Faktoren

Primäre Lokalisation des Tumors/Tumorentität

Hirn, Pankreas, Magen, Niere, Lunge, gynäkolog. Tumore; Lymphom, Myelom

Fortgeschrittenes Tumorstadium/Metastasierung

Initialperiode nach Erstdiagnose

Prädiktive Biomarker und Laborparameter

Biomarker zur Risikostratifizierung einer VTE bei Tumorpatienten

| | |
|--|---|
| Thrombozytenzahl (>350 G/l) | Khorana et al, Cancer 2005; Simanek et al, JTH 2009 |
| Leukozytenzahl (>11 G/l) | Khorana et al, Blood, 2009 |
| Solubles P-Selektin | Ay et al, Blood 2008 |
| D-Dimer | |
| Prothrombinfragment 1+2 | Ay et al, J Clin Oncol 2009 |
| C-reaktives Protein | Kröger et al, Ann Oncol 2006; Kanz et al, JTH 2011 |
| Faktor VIII | Vormittag et al, ATVB 2009 |
| Thrombin Generation Assay | Ay et al, J Clin Oncol 2011 |
| Andere (Tissue Factor, Mikropartikel...) | |

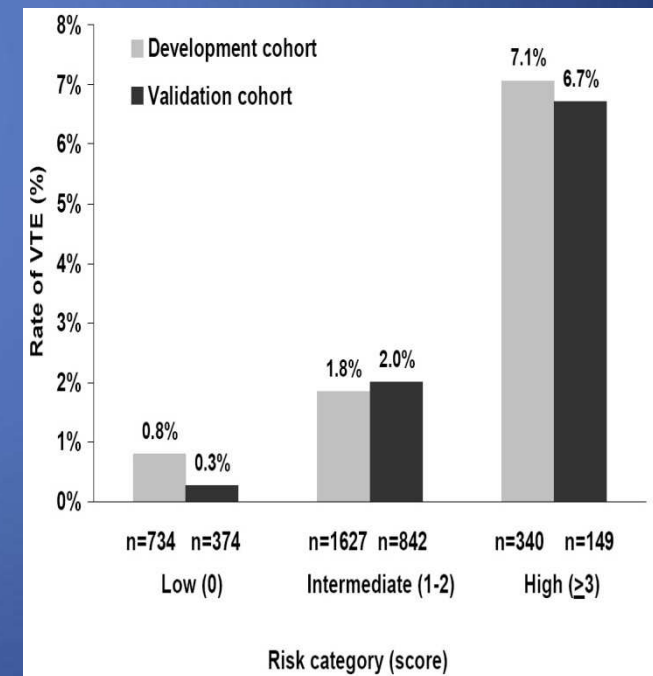
reviewed in: Ay and Pabinger, Thromb Res 2010

Prädiktiver Risiko-Score

Ein Modell für die Vorhersage einer tumor-assoziierten VTE

- Prädiktives Risiko-Modell („Khorana-Score“) für das Auftreten einer VTE während einer Chemotherapie
- Follow-up Zeit: 2.4 Monate

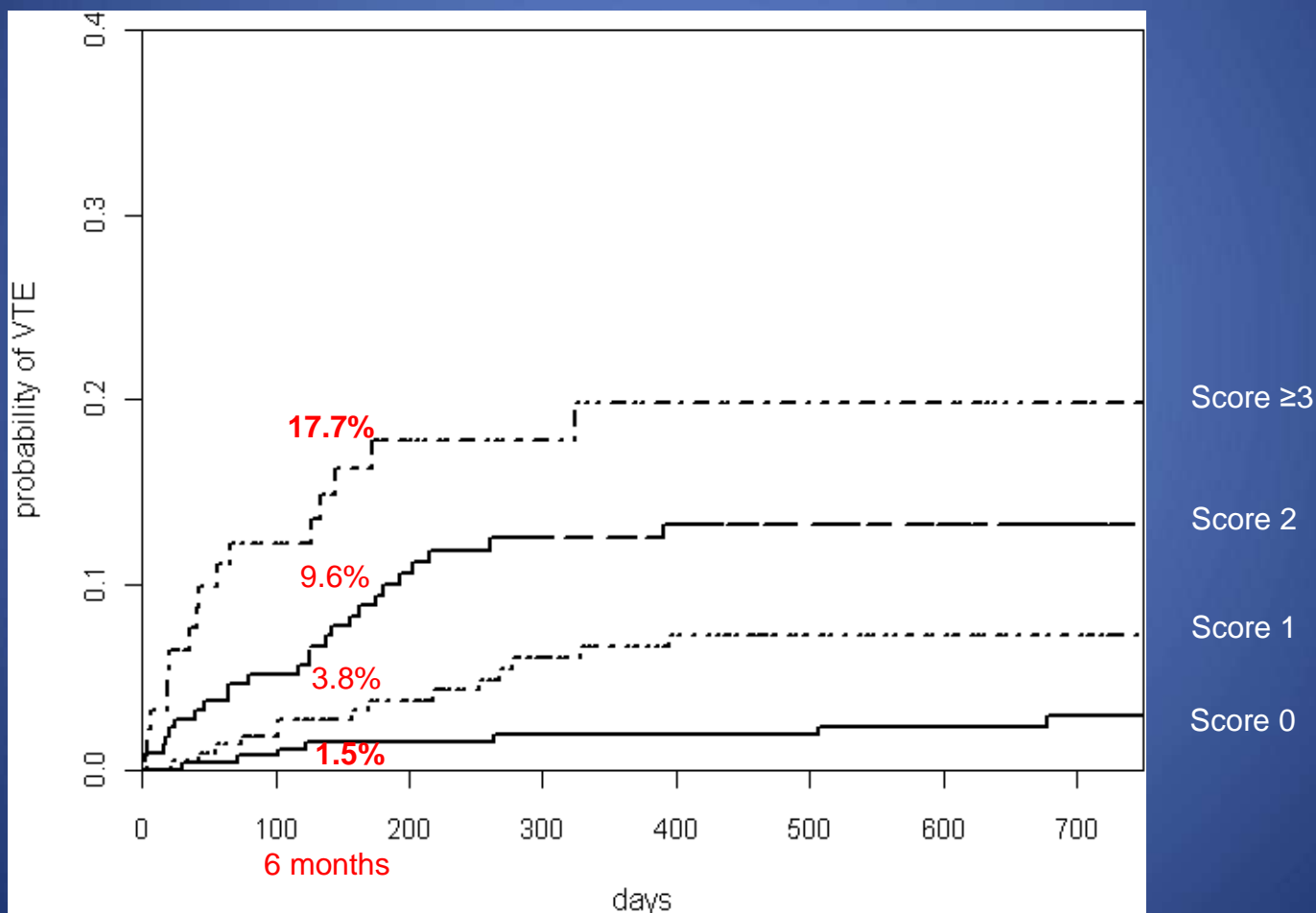
| Patient characteristic | Risk score |
|--|------------|
| Site of cancer | |
| Very high risk (stomach, pancreas) | 2 |
| High risk (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular) | 1 |
| Prechemotherapy platelet count $350 \times 10^9/L$ or more | 1 |
| Hemoglobin level less than 100 g/L or use of red cell growth factors | 1 |
| Prechemotherapy leukocyte count more than $11 \times 10^9/L$ | 1 |
| BMI 35 kg/m^2 or more | 1 |



Khorana AA et al, Blood 2008; 111:4902-7

Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS)

Anwendung des prädiktiven Risiko-Modells



Ay C et al, Blood 2010; 116:5377-82

D-Dimer und sP-Selektin

Erweiterung des prädiktiven Risiko-Modells

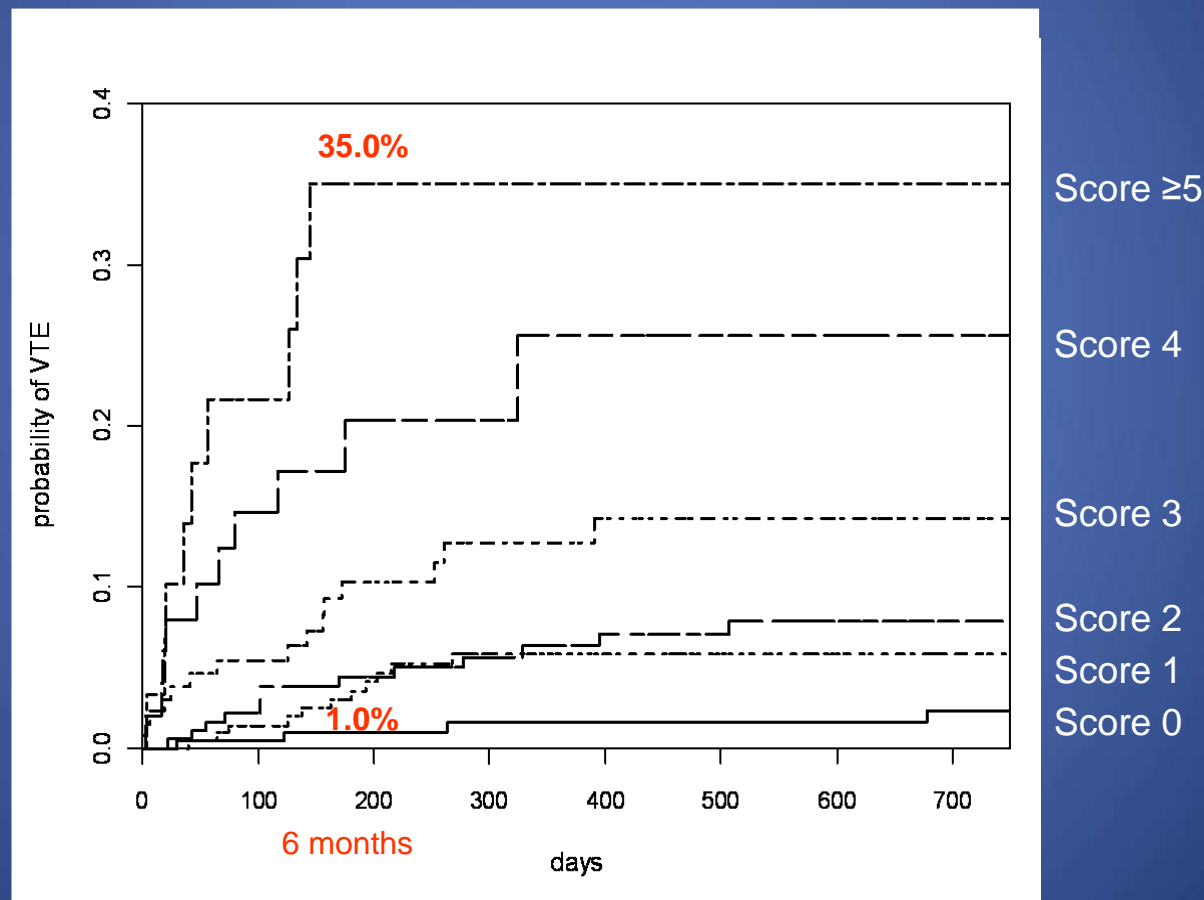


| Patient characteristics | Risk score |
|---|-------------------|
| Site of cancer | |
| very high risk (stomach, pancreas, brain) | 2 |
| high risk (lung, lymphoma, kidney, myeloma) | 1 |
| Platelet count $350 \times 10^9/L$ or more | 1 |
| Hemoglobin less than 10 g/dL and/or use of erythropoiesis-stimulating agents | 1 |
| Leukocyte count more than $11 \times 10^9/L$ | 1 |
| BMI of 35 kg/m^2 or more | 1 |
| Soluble P-selectin 53.1 ng/mL or more | 1 |
| D-Dimer $1.44 \mu\text{g/mL}$ or more | 1 |

Ay C et al, Blood 2010; 116:5377-82

D-Dimer und sP-Selektin

Erweiterung des prädiktiven Risiko-Modells



Ay C et al, Blood 2010; 116:5377-82

Antikoagulation bei Tumorpatienten

- **Klinische Fragen**

- Sollen Tumorpatienten eine **primäre Thromboseprophylaxe** während einer **Hospitalisierung** erhalten?
- Sollen **ambulant** behandelte Tumorpatienten, die eine systemische Chemotherapie erhalten, eine Thromboseprophylaxe erhalten?
- Sollen chirurgische Tumorpatienten eine **perioperative Thromboseprophylaxe** erhalten und wenn ja, wie lange?
- Was ist die beste **Behandlungsoption einer akuten VTE und Sekundärprophylaxe** zur Vermeidung von Rezidiven (NMH vs. OAK)?



Primäre Thromboseprophylaxe bei hospitalisierten (internistischen) Tumorpatienten



- ACCP/ASCO-Guidelines
 - Prophylaxe bei hospitalisierten (immobilisierten) Patienten (mit einer akut internistischen Erkrankung) ist empfohlen
 - Hospitalisierte Tumorpatienten sind Kandidaten für eine Thromboseprophylaxe, sofern keine Blutungen oder andere Kontraindikationen gegen eine Antikoagulation vorliegen

Empfehlungen für die VTE-Prophylaxe bei ambulanten Tumorpatienten



- Routinemäßige Thromboseprophylaxe ist bei Tumorpatienten im ambulanten Setting nicht empfohlen
 - Patienten, die mit **Thalidomid** oder **Lenalidomid** in Kombination mit einer Chemotherapie oder Dexamethason behandelt werden, haben ein sehr hohes VTE-Risiko und sollten einer VTE-Prophylaxe zugeführt werden

Primäre Thromboseprophylaxe bei chirurgischen Tumorpatienten



- ACCP/ASCO-Guidelines
 - Thromboseprophylaxe in Abschätzung des individuellen Risikos und der Art der Operation für die perioperative Prevention einer VTE empfohlen
 - Eine verlängerte Thromboseprophylaxe nach Spitalsentlassung bei größeren Malignom-OPs (z.B.: abdominelle OP) wird vorgeschlagen
 - Optimale Dauer: 4-5 Wochen

Verlängerte primäre Thromboseprophylaxe nach großen tumorchirurgischen Eingriffen

- **1 Woche** versus **4 Wochen** postoperativ

FAME Studie

Rasmussen MS, J Thromb Haemost 2006

ENOXACAN II Studie

Bergqvist D, N Engl J Med 2002

CANBESURE Studie

Kakkar VV, J Thromb Haemost 2010

Prolonged prophylaxis is effective and safe after major cancer surgery

Therapie und Sekundärprophylaxe der VTE beim onkologischen Patienten

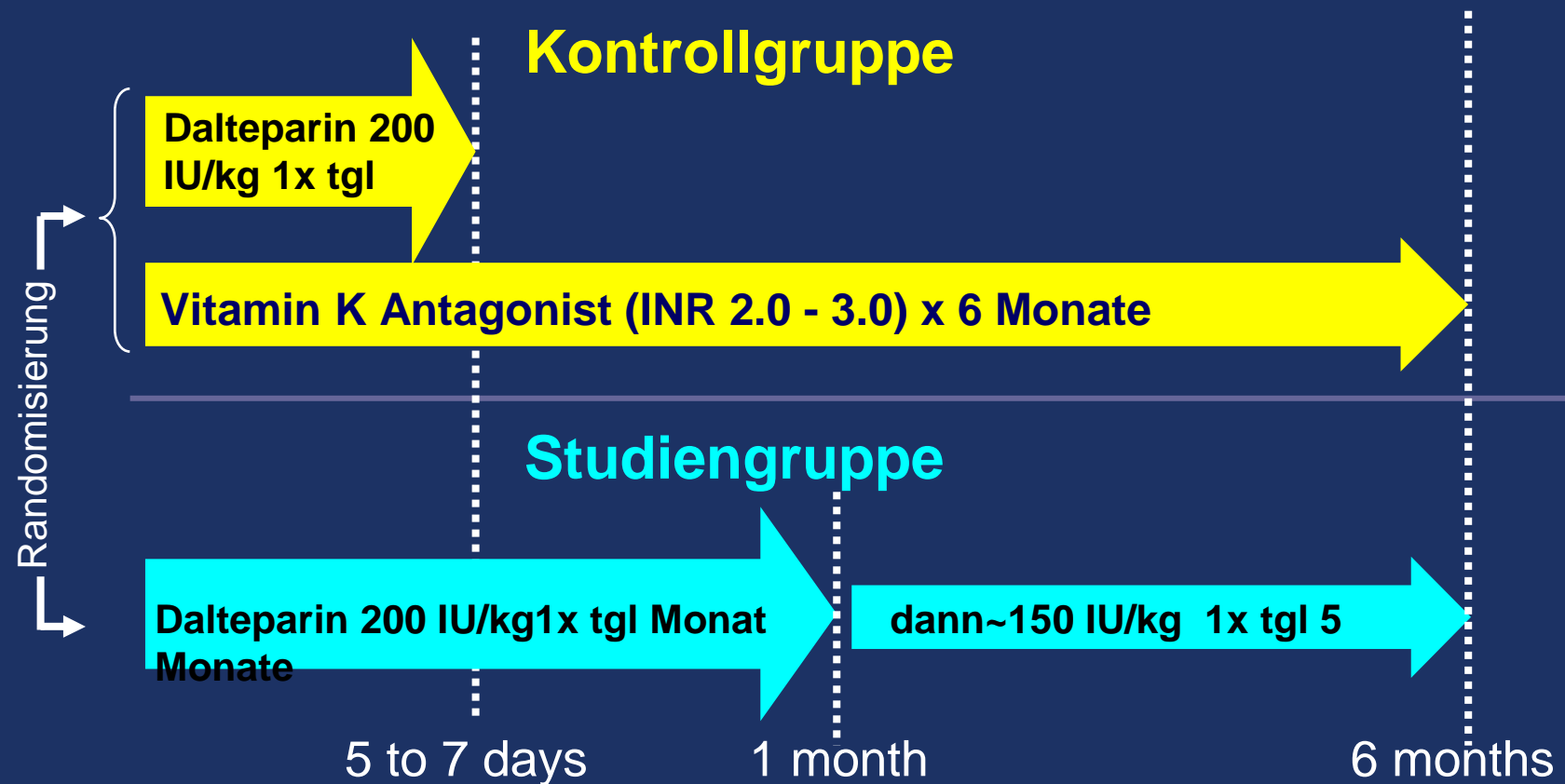
- Akutthrombose: Behandlung wie bei nicht-Malignom Patienten
- Sekundärprophylaxe: **Vitamin K Antagonisten vs. NMH**

CANTHANOX Studie
CLOT Studie

CLOT-Studie

Dalteparin vs. OAK bei Malignom-Patienten mit VTE

Studiendesign (n=676)



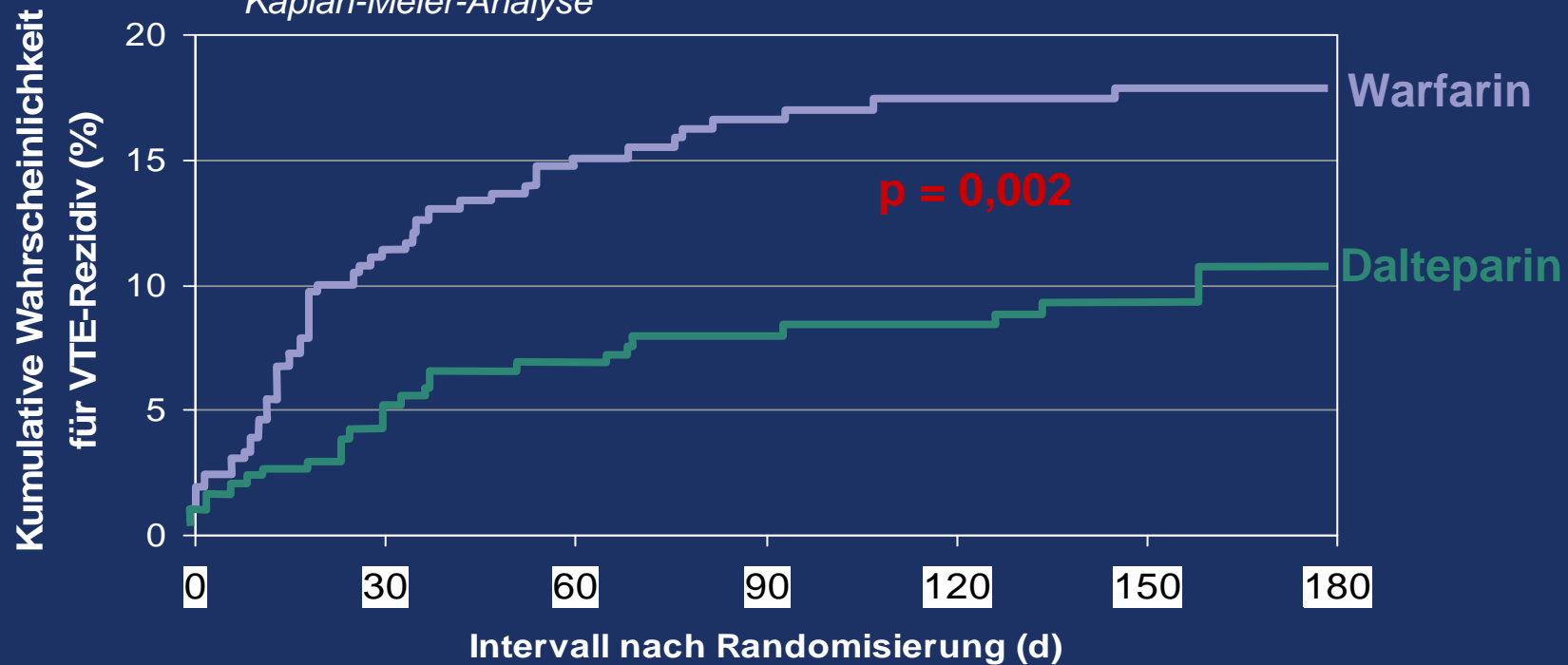
Ergebnisse – Thromboembolierезидиве

CLOT-Studie

- Unter Dalteparin signifikant weniger VTE-Rezidive

Symptomatische proximale TVT oder PE (6 Monate)

Kaplan-Meier-Analyse

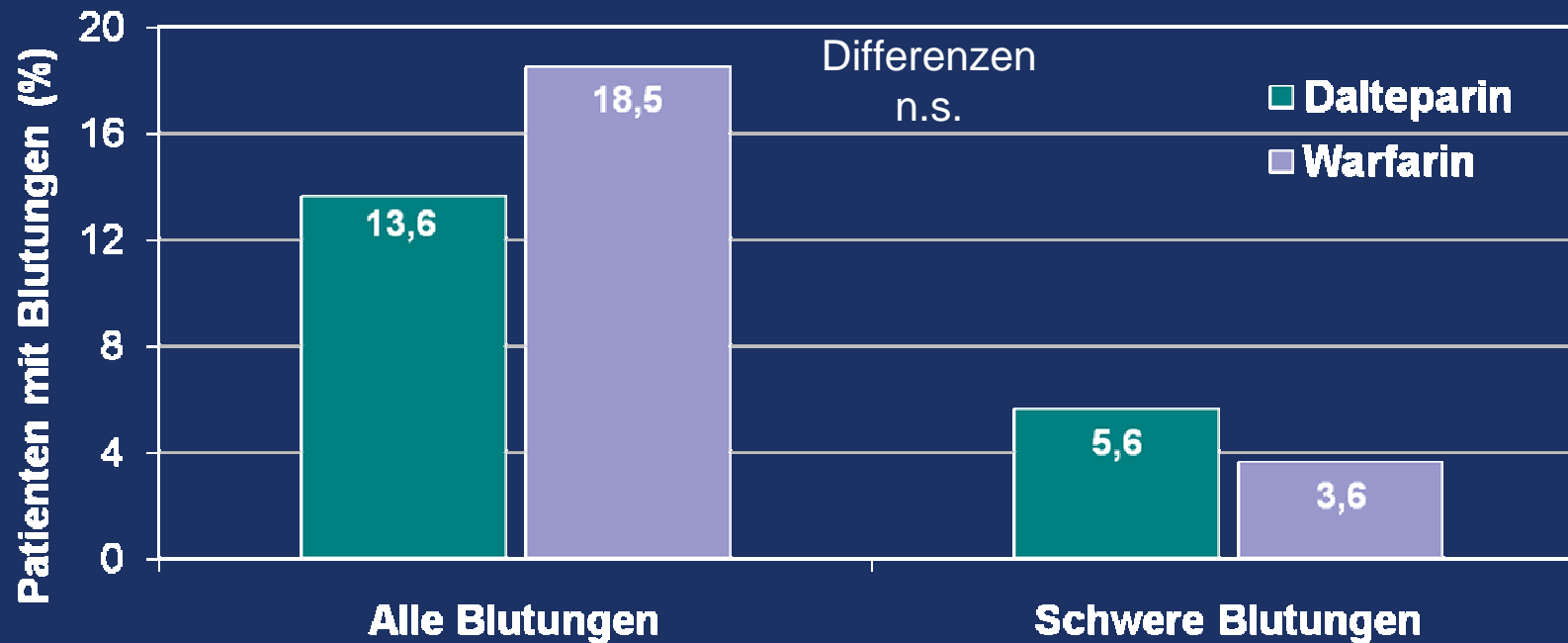


Ergebnisse – Blutungen

CLOT-Studie

- Keine signifikanten Unterschiede der Blutungsraten

Blutungen innerhalb 6 Monaten



Therapie der akuten VTE bei Tumorpatienten



- **NMH in voller therapeutischer Dosierung** sind in der initialen (5-10 Tage) Therapie einer akuten VTE bei Tumorpatienten bevorzugt
- **NMH sollten bevorzugt für mindestens 6 Monate in der Sekundärprophylaxe verabreicht werden.**
 - Vitamin K Antagonisten mit einer Ziel-INR von 2-3 können alternativ eingesetzt werden, wenn eine Therapie mit NMH nicht möglich bzw. zugänglich ist
- Nach 6 Monaten, ist eine dauerhafte Antikoagulation bei Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung zu erwägen

Zusammenfassung & Schlussfolgerung

- Gerinnungsstörungen in der Onkologie sind häufig
 - Insbesondere die DIC und VTE sind eine häufige Komplikation bei bestimmten Subgruppen von Tumorpatienten
- **Klinische und laborchemische Parameter** erlauben eine **Risikovorhersage** einer tumor-assoziierten VTE
 - Einfacher Risiko-Score für Einschätzung des VTE-Risikos vor Beginn der Chemotherapie
- **Niedermolekulare Heparine** sind die **Therapie der Wahl** für die Primärprophylaxe, Behandlung der akuten VTE und beste Sekundärprophylaxe bei Tumorpatienten



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Priv.-Doz. Dr. Cihan Ay

Medizinische Universität Wien / AKH Wien
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie
Wien, Österreich

cihan.ay@meduniwien.ac.at