Risiko und Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen beim Zervix- und Korpuskarzinom

A.-H.		Graf
B.		Graf
B.	Beate	Riedl
H.		Traun
A.		Staudach

Landesfrauenklinik Salzburg (Vorst.: Prim. Univ.-Prof. Dr. A. Staudach) II. Med. Abt. (Vorst.: Prim. Univ.-Prof. Dr. S. Sailer) Landeskrankenanstalten Salzburg

Dr. A.-H. Graf, Landesfrauenklinik Salzburg, Müllner Hauptstraße 48, A-5020 Salzburg

Thrombosen der tiefen Bein- und Beckenvenen sowie Pulmo-nalarterienembolien sind häufige und ernste Komplikationen gynä-kologischer Malignome. Oft sind diese Ereignisse das Erstsymptom der Erkrankung, häufig aber auch sind sie eine Folge der therapeutischen Maßnahmen. Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Evaluierung der Inzidenz sowie die Standardisierung und die Nutzen-Risiko-Beurteilung der Prophylaxe dieser thromboembolischen Komplikationen.

Literaturobersicht

Bereits 1865 beschrieb Trousseau die sogenannte Thrombophlebitis migrans (saltans) als Paraneoplasie. Später wurden zahl-reiche weitere thromboembolische Komplikationen wie tiefe Venen-thrombosen, abakterielle Endocarditiden mit arteriellen Embolien und arterielle Thrombosen als paraneoplastische Syndrome erkannt. Auch als erstes Anzeichen einer malignen Erkrankung bei sonst noch symptomlosen Patienten wurden Phlebothrombosen be-schrieben. So publizierte Prandoni 1992 eine prospektive Studie zur kumulativen Malignominzidenz, wobei diese bei Patientinnen mit sogenannten „idiopathischen“ Thrombosen 11.5 %, bei Patientinnen mit sekundären Thrombosen hingegen nur 2,0 % betrug.

Die Ursachen dieser erhöhten Thromboembolieneigung sind einerseits lokale Faktoren wie Kompression oder Infiltration von Venen durch den Tumor. Andererseits kommt es tumorbedingt auch zu einer Aktivierung von Thrombin, einer Abnahme von fi-brinolytischen Vorgängen und einer Zunahme der Thrombozytenag-gregation. Alle diese Faktoren verleihen dem Plasma prokoagu-latorische Eigenschaften, eine sogenannte „thrombosis inducing activity“. Beim Vorliegen gynäkologischer Malignome stellten nach Clarke-Pearson (1989) ein höheres Lebensalter, eine Adipositas über 10% des Idealgewichtes, anamnestisch durchgemachte Phlebothrombosen, Beinödeme und Varizen die wichtigsten zusätzlichen Risikofaktoren für thromboembolische Komplikationen dar. Aber auch eine Radiotherapie des Beckenbereiches steigerte das Risiko für Thromboembolien.

Die meisten thromboembolischen Komplikationen traten dabei in der peri- und postoperativen Periode auf. Ohne peri- und post-

operative Thromboembolieprophylaxe betrug die Inzidenz von Phlebothrombosen nach vaginalen Hysterektomien 7%, nach ab-dominalen Hysterektomien 12%, nach Wertheim-

Operationen 27% und nach Operationen gynäkologischer Malignome insgesamt sogar 35-50% (Walsh, 1974; Heidegger, 1991). Ohne peri- und postoperative Thromboembolieprophylaxe kam es nach abdominalen Hysterektomien wegen eines Uterusmalignoms in 2-3 % zu letalen Pulmonalarterienembolien (Clarke-Pearson, 1983).

Bisher wurden zur Thromboembolieprophylaxe bei Operationen gynäkologischer Malignome Standard- oder unfractioniertes (UF) Heparin, Low molecular weight (LMW)-Heparine, Coumarine, Ace-tylsalizylsäure, Dextrane und physikalische Maßnahmen wie Kompressionsstrümpfe und Beingymnastik eingesetzt. Dabei erwies sich UF Heparin in einer Dosis von 2×5000 IE mit einer Thromboseinzidenz von 14,8 % als nicht effektiv (Clark-Pearson, 1983). In einer Dosierung von 3×5000 IE hingegen konnte die Thromboseinzidenz auf 6,5 % gesenkt werden (Clark-Pearson, 1993). Mit LMW-Heparin in einer Dosierung von 1×1500 aPTT fanden Heilmann et al. (1989) eine Thromboseinzidenz von nur 1,3%. In einer weiteren Studie erwies sich LMW-Heparin als gleich wirksam wie UF Heparin mit Acenocoumarol (Steiner, 1989).

Retrospektive Studie (Acenocoumarol)

Während also die peri- und postoperative Thromboembolieprophylaxe bei gynäkologischen Malignomen relativ gut dokumentiert ist, existieren kaum Publikationen über die Thromboembolieprophylaxe unter der Radiotherapie dieser Erkrankungen. Wir führten deshalb eine retrospektive Analyse der Jahre 1988-1992 durch. Dabei wurde die Inzidenz thromboembolischer Komplikationen bei 132 Patientinnen, die wegen eines Uterusmalignoms einer primären oder postoperativen Radiotherapie zugeführt wurden, untersucht. Die Patientinnen hatten perioperativ UF Heparin (3×5000 IE tgl. s.c.) und während der Radiotherapie Acenocoumarol (Sintrom[®]) mit der Ziel-INR von 2,0-3,5 erhalten. Wir fanden in dieser Gruppe bei 9 Patientinnen (6,8%) tiefe Beinvenenthrombosen, bei 5 Patientinnen (3,8%) nicht-letale Pulmonalembolien und bei 7 Patientinnen (5,3%) Blutungskomplikationen. Es zeigte sich so-mit, daß die Prophylaxe mit Acenocoumarol sicher und effektiv war.

Tabelle 1: Studienpopulation und Patientinnencharakteristika.

Allerdings waren in dieser Population bei sehr stark schwankenden INR-Werten zumindest 1 bis 2 mal pro Woche Thrombotest-Kontrollen erforderlich.

Prospektive Studie (LMW-Heparin vs. Acenocoumarol)

Mit den Zielen einer Vereinfachung der Thromboembolieprophylaxe und eines Vergleichs der Wirksamkeit und Sicherheit von LMW-Heparin und Acenocoumarol während der Radiotherapie von Uterusmalignomen führten wir deshalb eine weitere, prospektive Studie durch. Dazu wurden 60 Patientinnen, die wegen eines Uterusmalignoms einer primären oder postoperativen Radiotherapie zugeführt wurden, in eine der beiden folgenden Gruppen randomisiert. In der LMW-Heparin-Gruppe wurde perioperativ Fragmin* 2×2500 IE tgl. s.c., und dann 1×5000 IE tgl. s.c. bis 2 Wochen nach Ende der Radiotherapie verabreicht. Die Patientinnen der Acenocoumarol-Gruppe erhielten perioperativ UF Heparin (3×5000 IE tgl. s.c.). Am 4. postoperativen Tag wurde überlappend mit Acenocoumarol (Sintrom[®]) begonnen, wobei die Ziel-INR mit 2,0-3,5 festgelegt wurde. Auch in dieser Gruppe wurde die Prophylaxe bis 2 Wochen nach Ende der Radiotherapie fortgesetzt. Die Patientinnen beider Gruppen erhielten Unterschenkel-Kompressionsstrümpfe und wurden zu Beingymnastik angeleitet und aufgefordert. An Untersuchungen wurden vor und 3 Wochen nach Abschluß der Radiotherapie Plethysmographien, Doppler-Duplex-Sonographien und Lungenperfusions-szintigraphien durchgeführt.

Wöchentlich erfolgten Kontrollen des Labors und der Gerinnung. Die Studienpopulation und die Charakteristika der Patientinnen sind in der Tabelle dargestellt.

In der Acenocoumarol-Gruppe fand sich eine tiefe Bein-venenthrombose (3,4%).

Pulmonalarterienembolien ereigneten sich bei 2 Patientinnen (6,5%) der LMW-Heparin-Gruppe und bei 3 Patientinnen (10,3%) der Acenocoumarol-Gruppe. Nur 1 Pulmonalarterienembolie (3,2%) in der LMW-Heparin-Gruppe bzw. 2 Pulmonalarterienembolien (6,9 %) in der Acenocoumarol-Gruppe waren klinisch manifest. Je eine der Pulmonalarterienembolien (3,2 bzw. 3,4 %) verlief klinisch stumm. In beiden Gruppen ereignete sich jeweils eine nicht-transfusionsbedürftige Blutungskomplikation (3,2 bzw. 3,4%).

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß die Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen während der Radiotherapie von Uterusmalignomen sowohl mit LMW-Heparin als auch mit Acenocoumarol sicher und effizient ist. Die relativ große Anzahl an Pulmonalarterienembolien in der prospektiven Studie ist durch unser sehr genaues Überwachungsprotokoll zu erklären. Literatur beim Verfasser.