

Zeitschrift: Infokara : Fachzeitschrift der Schweizerischen Gesellschaft für palliative Medizin, Pflege und Begleitung

Herausgeber: Schweizerische Gesellschaft für palliative Medizin, Pflege und Begleitung

Band: 3 (1998)

Heft: 1

Artikel: Antikoagulation bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen

Autor: Korte, W.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-1091813>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 24.04.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Maligne Erkrankungen bergen ein erhöhtes Risiko thrombembolischer Komplikationen, dieses Phänomen wurde bereits früh durch Trousseau beschrieben.

W. Korte*

Antikoagulation bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen

Ursachen

Der Grund für die erhöhte Gerinnungsaktivierung bzw. Thromboseneigung bei Tumorerkrankungen ist mannigfaltig. So spielt die verstärkte Bildung von Gewebe-Faktor («tissue factor», TF), dem Hauptaktivator der Blutgerinnung, eine entscheidende Rolle. «TF» wird u. a. durch Tumorzellen selber gebildet; zum anderen kann aber auch die Bildung von tumor-assoziierten Botenstoffen wie Zytokinen zur vermehrten Bildung von TF auf normalen Zellen führen, so z. B. auf Monozyten. Daneben gibt es aber noch verschiedene andere Substanzen, deren Produktion im Rahmen von Tumorerkrankungen verändert wird und die zu einer vermehrten Aktivierung der Blutgerinnung bzw. zu einer Hemmung des natürlichen Gegenregulationssystems, der Fibrinolyse, führen können. Das klinisch eindrucklichste Bild einer tumor-assoziierten Gerinnungsstörung ist die «Verbrauchskoagulopathie», die mit einer akuten myeloischen Leukämie vom Typ der Promyelozyten-Leukämie (AML M3) vergesellschaftet ist. Dieses Beispiel ist auch deshalb so eindrucklich, weil man im Verlauf der Differenzierungstherapie mit all-trans-Retin-Säure (Tretinoin) der Differenzierung der Zellen und parallel dazu dem Verschwinden der Gerinnungsstörung quasi «zuschauen» kann.

Indikation

Der Sinn dieses Beitrages soll es sein, die Indikationen einer Antikoagulations-Behandlung bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden kritisch zu beleuchten und Hinweise auf mögliche Probleme beim Einsatz von Antikoagulantien bei solchen Patienten zu geben. Die wichtigsten Schritte der Blutgerinnungskaskade, die auch im Hinblick auf die verschiedenen Ansatzpunkte der später besprochenen Antikoagulation wichtig sind, sind schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

*Dr. med. Institut für Klinische Chemie und Hämatologie, Kantonsspital, 9007 St.Gallen

Die Indikation zur Antikoagulation wird in der Regel in 2 Situationen gestellt:

- a) nach dem Auftreten einer Thrombose und/oder Embolie: hier wird die Antikoagulation in der Regel während mehrerer Monate (u. U. auch lebenslang) durchgeführt, um nach bereits aufgetretener Thrombose eine weitere Ausdehnung bzw. ein Neuaufreten zu verhindern (genau genommen handelt es sich hierbei also auch um eine Prophylaxe) und die körpereigene fibrinolytische (d.h. also thrombus-auflösende) Aktivität zu unterstützen; dies ist das klassische Einsatzgebiet der oralen Antikoagulation mit Coumarin-Derivaten;
- b) als echte Prophylaxe bei Patienten, die sich in Risikosituationen für die Entstehung von Thrombosen und Embolien befinden oder sich in solche hineinbegeben; Patienten mit Malignomen, insbesondere wenn sie sich Behandlungen (Chirurgie, Chemotherapie, Bestrahlung) unterziehen, sind solche Risikopatienten; in Fällen, in denen nur eine relativ kurzfristige Thrombembolie-Prophylaxe notwendig ist (Tage bis wenige Wochen) wird diese Prophylaxe meist mit Heparinen durchgeführt werden; sollte eine längerfristige Prophylaxe (Monate bis Jahre) notwendig sein, so wird diese dann in der Regel mit Coumarinen durchgeführt (Ausnahme: Schwangerschaft, s.u.).

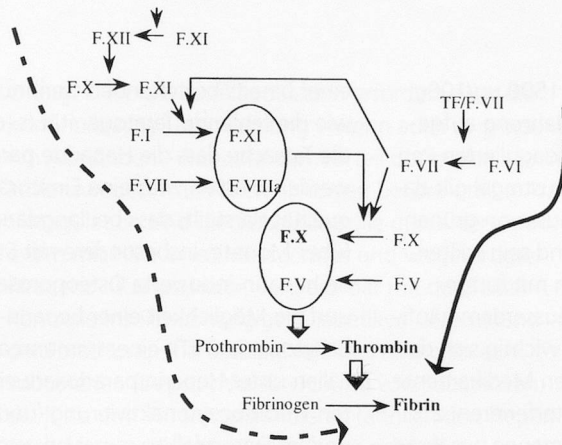
Coumarine und Vitamin K

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es zwei Präparategruppen, die im klinischen Alltag wichtig sind: die Coumarin-Derivate und die Heparine.

Coumarin-Derivate üben ihre Wirkung durch die Antagonisierung von Vitamin K aus. Vitamin K-abhängige Gerinnungsfaktoren bzw. -proteine (F. II, VII, IX, X, Protein C und S) werden in der Leber gebildet. Vitamin K sorgt dafür, dass diese Faktoren so gebildet werden, dass sie durch eine Interaktion mit Kalzium ihre optimale Funktion entfalten können. Wird nun die Möglichkeit der Interaktion zwischen Gerinnungsfaktoren und Kalzium eingeschränkt, so wird damit auch die Funktionstüchtigkeit der oben genannten Gerinnungsfaktoren eingeschränkt. Genau dieses geschieht durch die orale Antikoagulation mit Coumarinen: Coumarine sind Gegenspieler (Antagonisten) des Vitamin K und umgekehrt. Die Antagonisierung von Vitamin K führt zur Produktion von nicht mehr normal funktionsfähigen Gerinnungsfaktoren, das Blut wird «verdünnt». Wenn Vitamin K in nur geringer Menge vorhanden ist, so reichen bereits geringe Mengen von Coumarin aus, um Vitamin K zu antagonisieren und das Blut zu verdünnen: die INR bzw. der «Quick» ist also bereits mit

Abbildung 1

Der gestrichelte Pfeil beschreibt die durch die aPTT erfassten Gerinnungsreaktionen, der durchgezogene Pfeil beschreibt die durch die INR-Bestimmung bzw. den Quick erfassten Gerinnungsreaktionen.



kleinen Coumarin-Dosen im therapeutischen Bereich. Wenn in dieser Situation mit der Nahrung Vitamin K zugeführt wird, dann wird seinerseits das Coumarin wieder antagonisiert (da wie gesagt Vitamin K auch Antagonist von Coumarinen ist) und es werden wieder mehr voll funktionsfähige Gerinnungsfaktoren produziert, das Blut wird wieder «dicker». Laufen diese Veränderungen relativ rasch ab, so entsteht der Eindruck dass die INR bzw. der Quick hin und her «springen». Auch hohe Vitamin K-Dosen («hoch» bedeutet hier 5 bis 10 mg) bzw. hohe Coumarin-Dosen können zu einem solchen «Springen» der INR bzw. des Quick führen. Ein weiterer Faktor ist die Tatsache, dass Vitamin K ein fettlösliches Vitamin ist, d.h. Vitamin K kann nur resorbiert werden wenn die Nahrung genügend Fette enthält. Umgekehrt nimmt die Vitamin K-Resorption ab, wenn die Nahrung nicht genügend Mengen an Fett enthält. Ausserdem wird auch ein gewisser Anteil der Coumarine im Normalfall an Plasmaeiweisse, z.B. Albumin, gebunden – sind diese Eiweisse nicht in ausreichendem Masse vorhanden (oder konkurrieren andere Substanzen um die Bindung am Albumin), so wird weniger Coumarin in der Zirkulation «gebunden», es entsteht bei gleicher Dosierung eine verminderte Wirkung. Patienten mit fortgeschrittenen Tumor- und anderen Erkrankungen (die ja nicht umsonst auch als «konsumierende» Erkrankungen bezeichnet werden) zeigen häufig Hinweise auf eine gestörte Nahrungsaufnahme und eine negative Stickstoffbilanz, die u. a. auch zu den oben genannten Problemen eines «instabilen» Quick/INR führen können. Die «instabilen» Quick- bzw. INR-Werte bei solchen Patienten müssen also nicht mit fehlender Zuverlässigkeit des Patienten zusammenhängen, sondern können nicht selten durch die diätetischen Probleme des Patienten erklärt werden. Obwohl im ersten Moment paradox erscheinend, kann eine solche Problematik z.T. durch eine regelmässige Zufuhr von sehr geringen Vitamin K-Mengen häufig umgangen werden. Es kommt dann zwar zu einer Vermehrung der Vitamin K-Reserven, die erhöhte Coumarin-Dosen notwendig machen. Aber

hierdurch wird der Vitamin-K Spiegel (der Gehalt des Blutes an Vitamin-K) «geglättet» und die vorher vorhandene «Instabilität» der INR bzw. des «Quick» nimmt ab: die Antikoagulation wird stabiler. Um einen solchen Effekt zu sehen reicht es häufig aus in kleinen Mengen z.B. grüne Gemüse oder Kohlarten, die Vitamin K reich sind, zuzuführen. Umgekehrt kann bei Patienten mit stabiler oraler Antikoagulation unter Zufuhr von solchen Gemüsen eine Abnahme der INR bzw. ein Anstieg des Quick zu verzeichnen sein. Ausserdem finden sich bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumor-Erkrankungen auch häufig Leberfunktionsstörungen, sei es z.B. im Rahmen von Lebermetastasen, Nebenwirkungen anderer Medikamente (z.B. Zytostatika), toxischen Schäden (z.B. Alkohol, Eisenüberladung) oder viralen Hepatitiden. Diese Beeinträchtigung der Leberfunktion führt im genannten Stadium häufig auch zur Störung der Bildung von Gerinnungsfaktoren, insbesondere Faktor VII; eine Verminderung von F. VII äussert sich in der Regel durch eine spontane Erhöhung der INR (Verminderung des Quick). Da die Hauptaktivierung der Gerinnung über den F. VII/TF-Komplex vermittelt wird, sollte bei Patienten mit F. VII-Erniedrigung eine Antikoagulation nur nach sehr sorgfältiger Indikationsstellung erfolgen, da hier in der Regel bereits eine spontan verminderte Gerinnungsfähigkeit des Blutes vorliegt.

Sollte es bei Patienten unter oraler Antikoagulation notwendig sein diese durch Vitamin K-Gabe ganz oder teilweise rückgängig zu machen, so muss darauf geachtet werden dass hierzu unter Berücksichtigung der klinischen Situation nur sehr kleine Dosen (1-2 mg sc.) verwendet werden sollten, es sein denn der Patient zeigt eine ausgeprägte Blutungsneigung mit einer sehr hohen INR (> 6-8; bzw. sehr tiefem «Quick», < 10%). In diesen Situationen können u.U. auch höhere Dosen von 5 bis 10 mg notwendig sein, jedoch ist es auch hier empfehlenswert – wenn nicht eine lebensgefährliche Situation vorliegt – die höheren Dosen fraktioniert (also z.B. in Teildosen von 2 mg) und unter INR-Kontrolle zu verabreichen. Warum spielt die Dosis der Vitamin K-Gabe eine Rolle? Hohe Vitamin K-Dosen heben die Wirkung von Coumarinen rasch auf und können auf Grund der unterschiedlichen Halbwertszeiten verschiedener Gerinnungsfaktoren vorübergehend zu einer verstärkten Thromboseneigung führen – etwas, was mit der oralen Antikoagulation ja gerade verhindert werden soll. Der normale Tagesbedarf an (natürlichem) Vitamin K beträgt etwa 0.03 µg/kg Körpergewicht; bei einem Körpergewicht von 70 kg entspricht dies also 2.1 µg. Eine Dosis von 1 mg Vitamin K enthält damit bereits rund das 500fache des Tagesbedarfes, bei 10 mg wäre dies bereits das ca. 5000fache des

Tagesbedarfes. Sauerkraut enthält ca. 1500 µg/100g, Kuhmilch ca. 4 µg/100g. Die mit der Nahrung aufgenommene Tagesmenge sollte bei antikoagulierten Patienten 500 µg nicht übersteigen. Als Faustregel gilt daher, dass diese Patienten mit dem Genuss von grünen Gemüsen und Kohlsorten zurückhaltend sein sollten, was nicht Verzicht bedeutet! Patienten mit fortgeschrittenen Erkrankungen benötigen ausserdem häufiger mehrere Medikationen. Hier ist es wichtig sich daran zu erinnern, dass viele verschiedenen Medikamente mit Coumarinen und ihrer Wirkung interferieren, z.T. direkt, z.T. über Verdrängung der Coumarine aus ihren Bindungen an Plasmaeeweisse. Wesentliche, klinisch wichtige Nebenwirkungen von Coumarinen (neben der anwendungsbezogenen Nebenwirkung, der Blutungsgefahr, die mit zunehmender INR (abnehmendem Quick) zunimmt) sind bei den behandelten Patienten nicht bekannt. Allerdings zeigen Coumarine in der Frühschwangerschaft eine teratogene Wirkung, so dass hier bei der Notwendigkeit einer Prophylaxe Heparine (s.u.) benützt werden sollten.

Heparine

Heparine üben ihre Wirkung durch eine Antagonisierung von verschiedenen (aktivierten) Gerinnungsfaktoren im Zusammenspiel mit Antithrombin III (neu: Antithrombin) aus. Die Hauptangriffspunkte sind F. Xa und F. IIa (Thrombin), aber auch andere Gerinnungsfaktoren (XIIa, XIa, IXa) werden gehemmt (siehe Abbildung 1). Seit einiger Zeit sind neben dem Standard Heparin auch sogenannte "niedrig-molekulare" Heparine erhältlich. Standard Heparine und niedrig-molekulare Heparine unterscheiden sich durch unterschiedliche Molekülgrössen und damit verbunden veränderter Pharmakokinetik (z.B. verlängerte Halbwertszeiten bei niedrig-molekularen Heparinen die in den meisten Fällen eine Einmaldosierung/Tag erlauben) und Wirkungsprofil. Niedrig molekulare Heparine wirken zusammen mit Antithrombin im wesentlichen gegen F. Xa und nicht F. IIa (Thrombin); dies ist ein wesentlicher Grund dafür warum die aPTT, deren Grösse Thrombin abhängig ist, als Globaltest nicht zur Überwachung der Therapie mit niedrig-molekularen Heparinen geeignet ist (eine Überwachung der Therapie mit niedrig molekularen Heparinen ist in den allermeisten Fällen ohnehin nicht nötig). Vorteile der Heparine gegenüber den Coumarin-Derivaten bestehen im schnellen Wirkungseintritt («therapeutische» Spiegel sind bei iv. Infusion von Standard Heparin sofort oder bei sc. Gabe von Standard Heparin oder niedrig-molekularem Heparin in ca. 2 bis 4 Stunden zu erreichen), der guten und raschen Steuerbarkeit (Standard Heparin mittels aPTT-Überwachung), dem anderen Wirkprinzip (Blockierung

einer bereits bestehenden Gerinnungsaktivierung), sowie die fehlende Teratogenität (s. o.). Nachteile sind die Tatsache dass die Heparine parenteral verabreicht werden müssen, was eine Einschränkung der Lebensqualität darstellt; dass bei langdauernder Behandlung (über Monate; insbesondere mit Standard Heparin) eine heparin-induzierte Osteoporose auftreten kann; und die Möglichkeit einer heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT), einer Immunreaktion die in seltenen Fällen unter Heparin paradoxerweise zu einer verstärkten Thrombozytenaktivierung (und damit Verbrauch) und im Extremfall zu massiven arteriellen und venösen Thrombosen (HITT) führen können. Eine HITT ist jedoch glücklicherweise ein seltenes Ereignis.

Klinische Überlegungen

Die *Indikationsstellung* und die Frage welches Antikoagulans letztendlich eingesetzt wird, hängt vom Einzelfall ab. Zunächst sollte sorgfältig geprüft werden, ob eine Antikoagulation in der Tat notwendig ist. Die folgenden Beispiele sollen die verschiedenen Schattierungen, denen man bei der Indikationsstellung begegnen kann, exemplarisch darstellen. So wird die orale Antikoagulation mit Coumarinen bei einem Patienten mit Hyperkoagulabilität (Gerinnungsneigung) bei metastasierendem Adeno-Karzinom des Magen-Darm-Traktes und rezidivierenden Lungenembolien mit Dyspnoe die Lebensqualität durch Verhinderung der Dyspnoe deutlich steigern können, selbst wenn man dabei die Gefahr einer Blutung im Bereich des Primärtumors in Kauf nimmt. Hingegen wird man bei einer Patientin mit Hirnmetastasen eines Mamma-Karzinoms und Zustand nach Subclavia-Thrombose wegen Katheter-Einlage in Abhängigkeit von Grösse und Ausdehnung der Thrombose mit einer Antikoagulation eher zurückhaltend sein, um nicht eine Einblutung der Hirnmetastasen und die damit verbundenen Komplikationen zu riskieren. Sollte diese Patientin hingegen sehr viel Angst vor einer (wenn erfahrungsgemäss auch seltenen) Lungenembolie haben weil z.B. ein Angehöriger an einer fulminanten Lungenembolie gestorben ist, so muss dann nach eingehender Diskussion der möglichen Gefahren unter Umständen doch wieder über eine Antikoagulation nachgedacht werden, um der Patientin die Angst zu nehmen und damit zur Verbesserung der Lebensqualität beizutragen.

Die Unabhängigkeit eines Patienten als wesentlicher Teil der Lebensqualität sollte soweit wie möglich aufrecht erhalten bleiben und damit ein wesentlicher Faktor in der Indikationsstellung für die Therapieform sein. Niedrig molekulare Heparine haben den Vorteil, dass sie ohne Laborkontrollen gegeben werden können, jedoch den Nachteil der parenteralen Verabrei-

chung. Die orale Antikoagulation erfordert zwar die kontinuierliche Überwachung – wenn auch in grösseren Abständen – hat aber den Vorteil des oralen Medikationsweges. Neue Entwicklungen bei der oralen Antikoagulation sind die Selbstkontrolle durch den Patienten mit Hilfe eines Messgerätes und vorgefertigter Reagenz-«Kartuschen», vergleichbar mit der Selbstkontrolle insulin-abhängiger Diabetiker. Gegenstand der Forschung sind aktuell Projekte zur oralen bzw. subcutanen (Depot-) Verabreichung von Substanzen, die F. Xa und Thrombin inhibieren (ähnlich den Heparinen). Neuere klinische Daten legen nahe, dass Heparine – zusammen mit einer Chemotherapie gegeben – bei bestimmten soliden Tumoren das Ansprechen auf die Chemotherapie verbessern können.

Tumorerkrankungen gehen sehr häufig mit einer gerinnungsphysiologisch nachweisbar gesteigerten Ge-

rinnungsfähigkeit des Blutes einher, und es gibt Autoren die Patienten mit Tumorleiden (insbesondere solide Tumoren) a priori als Hochrisiko-Patienten einstufen und dementsprechend eine dauernde Thromboseprophylaxe fordern. Eine solche strikte Strategie hat bei Therapien mit kurativer Intention und bei Patienten in ausreichend gutem Allgemeinzustand zur Verhinderung der sekundären Morbidität und Mortalität durch thromboembolische Erkrankungen ihre Berechtigung. Aber bei einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes muss sich – wie auch in anderen Bereichen der Palliativmedizin – die Entscheidung, ob und wie eine Antikoagulation durchgeführt werden soll, letztendlich im wesentlichen nach den Bedürfnissen des Patienten richten.

Literatur beim Verfasser

Buchbesprechung

«In meinem Herzen die Trauer»

Herausgegeben von *Lis Bickel und Daniela Tausch*
Das Buch ist im Herder-Verlag 1998 erschienen

Dieses Buch verbindet mit Zwischentexten in geschickter Weise eine Fülle von literarischen Texten, Gedichten sowie Darstellungen aus Fachbüchern zum grossen Thema des Abschieds von nahestehenden Menschen. Die Texte enthalten auch viel anekdotisches aus dem Leben grosser bekannter und unbekannter Menschen. Hier spiegelt sich die grosse Vielfalt der Begegnung mit dem schmerzvollen Abschied durch die Jahrhunderte und Kulturen auf eine unmittelbar zugängliche Weise, die uns mit unserer eigenen Lebensgeschichte zu verknüpfen beginnt. So können wir das Buch irgendwo aufschlagen, in den Text hineintauchen und uns verführen lassen. Gedanken zur Einsamkeit, Alleinsein, Schuld und Vergebung, Sehnsucht nach Wiedersehen, Trost und Todessehnsucht können wir mit unseren eigenen Erfahrungen und Ahnungen

verbinden. Dabei stossen wir vielleicht auf ein Gedicht von Rilke, von Pablo Neruda oder Hermann Hesse, einem prägnant formulierten Gedanken von Verena Kast, Eugen Drewermann oder Marie Luise Kaschnitz, um nur einige zu erwähnen. Das Buch gibt Anregung zur persönlichen Auseinandersetzung mit unserem eingegangenen Leben und Sterben und lässt vielseitig anklängen, dass das eigene Leben auch erst gelebt werden muss damit es in seiner Einzigartigkeit trotz Trennung, Verlust und Tod Bestand hat.

Somit wendet sich dieses handliche und sorgfältig redigierte Buch an alle, die unterwegs sind, ob in Schmerz und Trauer oder neugieriger Suche nach dem Lebendigen im Tod. So ist mir tief in Erinnerung geblieben, dass ein Mann, der jetzt an der Schwelle zu seinem Sterben steht, mit unbeirrbarer Überzeugung sagen konnte, dass er seinen Tod mit dem höchstmöglichen Bewusstsein erleben möchte, neugierig ist, wie dieser grosse Moment ihm begegnet.

Prof. Dr. med. Thomas Cerny, Chefarzt Klinik C für Innere Medizin, Kantonsspital St. Gallen