



Tumorassoziierte Thromboembolien

# Thrombosemanagement bei Patienten mit gastrointestinalen Neoplasien

Prof. Dr. med. Florian Langer, Zentrum für Onkologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

**Tumorassoziierte venöse Thromboembolien stellen ein maßgebliches Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für Krebspatienten dar. Das gilt besonders für gastrointestinale (GI-) Tumoren, die zugleich mit einem hohen Blutungsrisiko assoziiert sind. Wie eine individuell effektive und sichere Entscheidung für das antikoagulatorische Management systematisch getroffen werden kann, wird im Folgenden beschrieben.**

Nach der tumorbedingten Sterblichkeit sind bei Krebspatienten arterielle und venöse Thromboembolien (VTE) die zweithäufigste Todesursache. Die malignen Neoplasien selbst sowie zytotoxische oder immunmodulierende Therapeutika steigern das karzinomassoziierte VTE-Risiko um das 4- bis 7-Fache [1, 2].

Die Tumorlokalisation spielt bei der Betrachtung des individuellen Risikos eine große Rolle. Als besonders

gefährdet gelten nach dem Prädiktionsmodell von Khorana et al. Patienten mit GI-Tumoren, v.a. mit Magen- oder Pankreaskarzinomen, aber auch Patienten mit Lymphomen und mit Multiplem Myelom [3]. Mit der Vienna Cancer and Thrombosis Study war ein validiertes klinisches Prädiktionsmodell entwickelt worden, in das die Tumorlokalisation und D-Dimere als Biomarker eingehen, um geeignete Patienten für die VTE-Prophylaxe auswählen zu können. Als sehr stark gefährdet waren Patienten

mit Pankreas- oder Magenkarzinomen identifiziert worden, als stark gefährdet u.a. Patienten mit Lungen-, Kolorektal- oder Ösophaguskarzinomen [4]. Erklärt werden kann das erhöhte VTE-Risiko mit direkten paraneoplastischen Effekten, mit der Gerinnungsaktivierung aufgrund entzündlicher Prozesse sowie mit therapieassoziierten Wirkungen. Hinzu kommt der nicht selten reduzierte Allgemeinzustand der Patienten mit Gewichtsverlust, Ernährungsproblemen und Immobilität.

## Empfehlungen zur Primärprophylaxe von tumorassoziierten VTE

Die für Deutschland, Österreich und die Schweiz gültige Onkopedia-Leitlinie zur Prophylaxe und Therapie venöser Thromboembolien bei Tumorpatienten empfiehlt zwar keine generelle medikamentöse VTE-Prophylaxe für ambulante Tumorpatienten, allerdings kann dies bei Patienten mit hohem oder sehr hohem VTE-Risiko, also einem Khorana-Score  $\geq 3$ , erwogen werden. In diesen Score fließen Kriterien wie die Tumorart, die Plättchenzahl vor der Chemotherapie, der Hämoglobinwert u.a.m. ein [3].

Empfohlen werden die medikamentöse VTE-Prophylaxe bei hospitalisierten Patienten mit zu erwartender längerer Liegedauer sowie die verlängerte perioperative VTE-Prophylaxe, z.B. bei Eingriffen am Abdomen oder im Becken. Eingesetzt werden sollen dafür wegen des geringen Nebenwirkungspotenzials

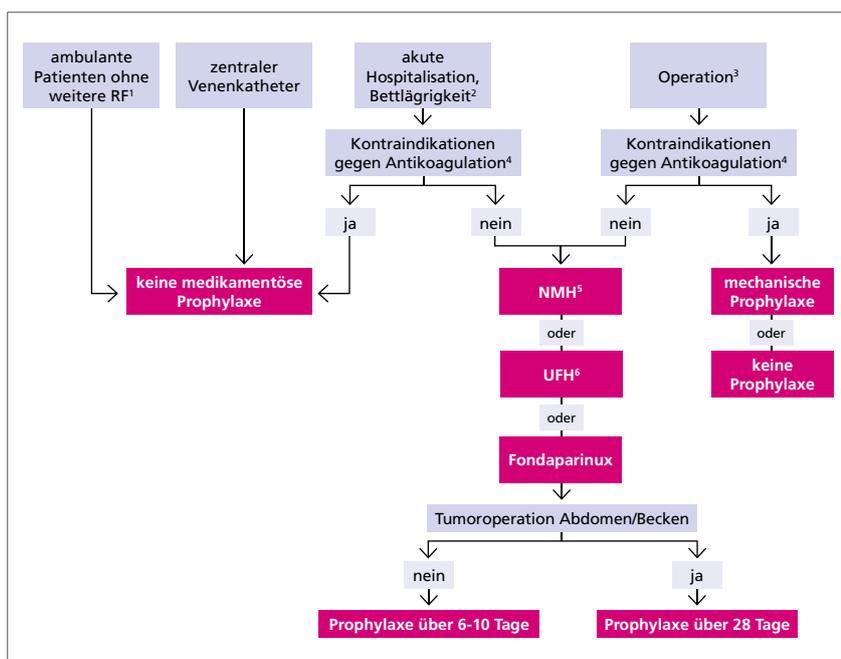


Abb. 1: Primärprophylaxe (mod. nach [2]). <sup>1</sup>RF=Risikofaktoren, <sup>2</sup>akute Hospitalisation zur internistischen Betreuung, <sup>3</sup>Tumorchirurgie mit einer voraussichtlichen Dauer über mehr als 30 Minuten, <sup>4</sup>Kontraindikationen: Blutung, prolongierte Thrombozytopenie mit Thrombozyten < 30.000/μl, <sup>5</sup>NMH=niedermolekulare Heparine, <sup>6</sup>UFH=unfraktioniertes Heparin

und der nur 1x tägl. Applikation überwiegend niedermolekulare Heparine (NMH). Fondaparinux ist bei vorausgegangener Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT) angezeigt. Peri- und postoperativ wird die medikamentöse VTE-Prophylaxe für die Dauer des stationären Aufenthalts empfohlen, bei größeren tumorchirurgischen Eingriffen im Abdomen oder Becken die prolongierte Prophylaxe für 28-35 Tage (Abb. 1) [2].

Da die verfügbaren direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) sämtlich allenfalls eine Zulassung zur VTE-Prophylaxe in der elektiven Hüft- und Kniegelenkersatzchirurgie, nicht jedoch für andere Indikationen besitzen, sollte im ambulanten Setting die medikamentöse VTE-Prophylaxe weiterhin bevorzugt mit NMH erfolgen. Die Dauer wird von individuellen, patienten- und tumorspezifischen Faktoren, die das VTE- und Blutungsrisiko bestimmen, abhängig gemacht [2].

### Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie bei tumorassoziierten VTE

Ist eine VTE bei einem Tumorpatienten aufgetreten, unterscheidet sich das diagnostische und therapeutische Vorgehen in mancher Hinsicht von Nicht-Tumorpatienten. Dies liegt einerseits an dem unter Antikoagulation vergleichsweise deutlich erhöhten Blutungs- sowie VTE-Rezidivrisiko, andererseits aber auch an Patienten-individuellen Faktoren wie Tumortyp, Erkrankungsstadium und Art der Krebstherapie. Da außer parenteral zu verabreichenden Antikoagulanzen eine Reihe verschiedener oraler Antikoagulanzen zur Verfügung stehen, macht dies die im Krankheitsverlauf zu treffenden Therapieentscheidungen durchaus komplex. Dies gilt im Besonderen für die an dieser Stelle im Fokus stehenden Patienten mit GI-Tumoren, bei denen es unter Antikoagulation deutlich häufiger zu Blutungen kommt als bei anderen Tumorentitäten.

Auf lange Sicht sind bei der Behandlung von Patienten mit tumorassoziierten VTE die NMH den Vitamin-K-Antagonisten (VKA) überlegen. So war in der CATCH-Studie für das NMH

Kriterium	Kommentar
frühere (GI-)Blutungen	• Risikofaktor für Blutungen unter Antikoagulation [12, 13, 19]
bekannte GI-Erkrankung	• eher Indikation für NMH
Patientenpräferenz	• Aufklärung über Vor- und Nachteile der oralen und parenteralen Antikoagulation
Heparin-Unverträglichkeit bzw. vorangegangene HIT	• Indikation für DOAK
Schwangerschaft	• NMH sind nicht plazentagängig [20] • DOAK: Reproduktionstoxizität in tierexperimentellen Studien [21-24]*
starkes Übergewicht/Adipositas	• eher Indikation für NMH

Tab. 1: Patientenspezifische Kriterien. \*keine Hinweise auf Reproduktionstoxizität für Apixaban, aber von Anwendung in Schwangerschaft wird abgeraten [24], NMH=niedermolekulare Heparine, HIT=Heparin-induzierte Thrombozytopenie, DOAK=direkte orale Antikoagulanzen

Tinzaparin eine 35%ige Risikoreduktion für rezidierte VTE im Vergleich zu Warfarin festgestellt worden [5]. Zudem ist das Risiko für schwerwiegende und nicht-schwerwiegende, aber interventionsbedürftige Blutungen für Tinzaparin gegenüber Warfarin um 36% verringert [6]. Zu einem vergleichbaren Ergebnis hatte die CLOT-Studie mit Dalteparin vs. VKA geführt [7, 8]. Schließlich ergab eine Metaanalyse bei langfristiger Antikoagulation mit NMH etwa 40% weniger rezidierte VTE als unter VKA, ohne dass unter NMH das Risiko für schwere Blutungskomplikationen signifikant anstieg [9]. Tinzaparin und Dalteparin sind in Deutschland die einzigen für die Therapie und die längerfristige Sekundärprophylaxe der VTE bei onkologischen Patienten formal zugelassenen NMH [10, 11].

Vergleiche von NMH mit DOAK ergeben mit Blick auf die Blutungsrisiken ebenfalls ein differenziertes Bild. So erwies sich das DOAK Edoxaban in der Nichtunterlegenheitsstudie HOKUSAI-VTE-Cancer im Vergleich zu Dalteparin zwar beim primären gemeinsamen Endpunkt als nicht unterlegen; bei Betrachtung der einzelnen Endpunkte dagegen ergab sich für das DOAK ein gewisser Vorteil in Bezug auf die Verhinderung von VTE-Rezidiven (p=0,09), dafür waren allerdings auch schwere Blutungen häufiger als unter dem NMH (p=0,04) [12]. Ähnlich fiel der Vergleich des DOAK Rivaroxaban mit Dalteparin in der Pilotstudie SELECT-D aus: Die geringere kumulative VTE-Rezidivrate

unter dem DOAK im Vergleich zum NMH wurde mit erhöhten kumulativen Raten klinisch relevanter, nicht schwerer sowie starker Blutungen erkauft. Die meisten dieser Blutungen betrafen den GI- und den Urogenitaltrakt [13].

Ein systematischer Review mit Metaanalyse von Beobachtungs- und randomisierten kontrollierten Studien zur Differenzialtherapie mit NMH und DOAK bei tumorassoziierten VTE bestätigt, dass DOAK zwar tendenziell effektiver als NMH erneute VTE verhindern können, dass sie aber mit einem signifikant erhöhten Risiko für schwere Blutungen und einem deutlichen Trend zu klinisch relevanten nicht-schweren Blutungen assoziiert sind [14]. Dementsprechend sollte VTE-Patienten mit GI-Tumoren, die wie erwähnt verstärkt zu Blutungen neigen, eher zur Anwendung von NMH geraten werden.

### Patienten- und therapiespezifische Entscheidungskriterien

Weitere Gesichtspunkte bei der Therapie und Sekundärprophylaxe tumorassoziierten VTE betreffen patientenspezifische und therapiespezifische Aspekte, die in Tabelle 1 und 2 aufgeführt sind. Interventionelle, chirurgische und Systemtherapien haben unterschiedliche Auswirkungen auf Blutungsrisiko, Bioverfügbarkeit und Arzneimittelinteraktionen. Die Vielfalt antineoplastischer Systemtherapeutika erschwert hierbei die Übersicht.

Mit Blick auf eventuelle Nierenfunktionsstörungen ist die unterschiedliche Pharmakologie der NMH zu berücksichtigen. Tinzaparin und Dalteparin sind aufgrund ihres hohen Molekulargewichts weniger abhängig von der renalen Elimination. So akkumuliert Tinzaparin bis zu einer Kreatinin-Clearance von  $\geq 20$  ml/min nicht und kann daher auch bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Niereninsuffizienz eingesetzt werden, ohne dass die Dosis reduziert werden muss [10].

Eine häufige Folge onkologischer Systemtherapien ist die Thrombozytopenie. Laut Onkopedia-Leitlinie gelten bei Thrombozytopenie die volltherapeutische Antikoagulation mit NMH bei Thrombozytenwerten ab  $50.000/\mu\text{l}$  und eine hochrisikoprophylaktische bis halbtherapeutische Antikoagulation

bei Thrombozytenwerten ab  $20.000/\mu\text{l}$  als vertretbar [2].

Die Expertengruppe ExAkt (Experten zur Antikoagulation bei Tumorpatienten: Prof. Dr. Axel Matzdorff, Schwedt; Burkhard Matthes, Berlin; Prof. Dr. Florian Langer, Hamburg) hat einen Algorithmus zum Vorgehen bei tumorassoziierten VTE entwickelt. Nach VTE-Diagnose wird bei bekannter Tumorerkrankung zwischen aktiver und nicht aktiver Tumorerkrankung unterschieden. Bei nicht aktiver Tumorerkrankung erfolgt die leitliniengerechte Standardtherapie. Bei aktiver Tumorerkrankung (Diagnose/Therapie vor  $< 6$  Monaten (außer Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut); rezidierte, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung; hämatologische Neoplasie in nicht kompletter

Remission) empfehlen wir die NMH-Therapie i.d.R. für 3 Monate sowie im weiteren Verlauf die Abwägung der Therapie mit NMH oder DOAK entsprechend der genannten patienten-, krankheits- und therapiespezifischen Kriterien. Außerdem empfehlen wir bei nicht provozierten VTE ein Screening auf das Vorliegen einer okkulten Tumorerkrankung [15, 16]. Denn bis zu 20% der VTE-Patienten haben eine maligne Grunderkrankung und bei bis zu 10% der Patienten mit nicht provozierten VTE wird innerhalb von 1-2 Jahren eine Krebserkrankung entdeckt [17, 18].

### Fazit

Aktive Tumorerkrankungen und besonders GI-Tumoren gehen mit einem deutlich erhöhten Thromboembolie-Risiko einher. Zugleich ist bei Patienten mit GI-Tumoren und VTE unter Antikoagulation vermehrt mit klinisch relevanten Blutungen zu rechnen. Bei der Abwägung von Wirksamkeit und Sicherheit bietet sich die systematische Betrachtung krankheits-, patienten- und therapiespezifischer Kriterien an, um auf dieser Grundlage zu individuellen Entscheidungen in Bezug auf die therapeutische Antikoagulation und die medikamentöse Sekundärprophylaxe zu kommen. Gerade bei GI-Tumoren wird man sich aus Sicherheitsgründen bevorzugt für die parenterale Antikoagulation mit NMH entscheiden. Nach Abschluss der Initial- und frühen Erhaltungstherapie sowie im Rahmen der routinemäßigen onkologischen Staging-Untersuchungen kann unter Beachtung der Patientenpräferenzen neu entschieden werden, ob die langfristige Rezidivprophylaxe mit NMH oder mit DOAK fortgesetzt werden soll. Bei nicht provozierten VTE ist ein Tumor-Screening angezeigt, weil Thrombosen nicht selten eine bislang unerkannte maligne Grunderkrankung demaskieren können.

Prof. Dr. Florian Langer

Mit freundlicher Unterstützung der LEO Pharma GmbH

Kriterium	Kommentar
frühere Operationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risikofaktor für Blutungen unter Antikoagulation</li> <li>• <math>\leq 2</math> Wochen: eher NMH</li> <li>• <math>&gt; 2</math> Wochen: eher DOAK</li> </ul>
aktive Systemtherapie (antiangiogen, komplexe Chemotherapie, Tyrosinkinase-Inhibitoren etc.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wegen potenzieller Arzneimittel-Interaktionen unter oraler Antikoagulation eher NMH</li> </ul>
pausierte Systemtherapie (Immuntherapie, endokrine Therapie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• eher Indikation für DOAK</li> </ul>
Übelkeit/Erbrechen Mukositis/Diarrhoe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bioverfügbarkeit [25, 26]</li> <li>• Risikofaktor für Blutungen unter Antikoagulation [12, 13]</li> <li>• hohes Risiko: eher NMH</li> <li>• niedriges Risiko: eher DOAK</li> </ul>
Risiko für Thrombozytopenie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Empfehlungen zur Dosisanpassung beachten</li> <li>• DOAK-Studien: Ausschluss von Patienten mit Thrombozyten <math>&lt; 50.000/\mu\text{l}</math> [12, 13]</li> <li>• hohes Risiko: eher NMH</li> <li>• niedriges Risiko: eher DOAK</li> </ul>
NSAR/Aggregationshemmer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risikofaktor für Blutungen unter Antikoagulation [12, 13]</li> <li>• HOKUSAI-VTE-Cancer-Studie: Ausschluss von Patienten mit chronischer NSAR-Einnahme [12]</li> <li>• Bei allen Antikoagulanzen ist das Blutungsrisiko erhöht; Einnahme von ASS kritisch überprüfen! [10]</li> <li>• ja: eher NMH</li> <li>• nein: eher DOAK</li> </ul>
antimikrobielle Therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• potenzielle Arzneimittelinteraktionen [25-31]</li> </ul>

Tab. 2: Tumortherapiespezifische Kriterien. ASS=Acetylsalicylsäure, NMH=niedermolekulare Heparine, DOAK=direkte orale Antikoagulanzen, NSAR=nichtsteroidale Antirheumatika

Die Literatur sowie den innohep®-Pflichttext finden Sie unter:

[www.journalonko.de/literaturstellen/details/277](http://www.journalonko.de/literaturstellen/details/277)



## Differenzierte Therapieentscheidung für die Antikoagulation

Interview mit Prof. Dr. med. Florian Lordick, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Hämatologie und Zelltherapie, Internistische Onkologie, Hämostaseologie, Universitätsklinikum Leipzig, Universitäres Krebszentrum Leipzig (UCCL).

**Bei der Auswahl des geeigneten Antikoagulans für Patienten mit tumorassoziierten Thromboembolien (VTEs) sind verschiedene Kriterien zu beachten. Das gilt auch für die Sekundärprophylaxe nach überstandener Thromboembolie.**

Herr Prof. Lordick, Krebspatienten sind bekanntlich besonders VTE-gefährdet, von welchen Tumorentitäten sprechen wir da im Besonderen?

**LORDICK:** Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung haben im Vergleich zur Gesamtbevölkerung ein ca. 4 bis 7-fach erhöhtes Risiko, Thrombosen und Embolien zu entwickeln. Zwischen den Tumorentitäten gibt es dabei noch einmal deutliche Unterschiede. Das höchste Risiko besteht bei Patienten mit gastrointestinalen (GI) Tumoren und dort v.a. bei Pankreaskarzinomen und Magenkarzinomen. Ein sehr hohes Risiko haben aber auch Patienten mit Tumoren des Gehirns und der Lunge sowie mit Lymphomen und mit Multiplem Myelom.

Andererseits ist bei aufgetretener venöser Thrombose unter Antikoagulation auch ein besonders erhöhtes Blutungsrisiko von GI-Tumoren auszumachen. Welche Tumorentitäten stellen denn in dieser Hinsicht ein besonderes Problem dar?

**LORDICK:** Im Grunde sind das jene Patienten mit luminalen Tumoren, also mit Ösophagus-, Magen- und kolorektalen Karzinomen, und zwar dann, wenn der Primärtumor luminal noch vorhanden ist. Aus Therapiestudien geht deutlich hervor, dass gerade bei diesen Patienten das Risiko für klinisch relevante, schwere, teils lebensbedrohliche Blutungen erhöht ist.

Welche Konsequenzen hat das für die antikoagulatorische Therapie bei VTE?

**LORDICK:** Zum einen müssen wir unter der notwendigen Antikoagulation intensiv auf Blutungszeichen achten. Es bedarf also eines Monitorings des Blutbildes sowie klinischer Blutungszeichen

wie Hämatemesis oder Teerstuhl. Zweitens widmen wir bei diesen Patienten unsere besondere Aufmerksamkeit der Art und Weise der Antikoagulation, für die uns ja inzwischen eine ganze Reihe von Medikamenten zur Verfügung steht. Patienten, bei denen eine tumorassoziierte Thromboembolie mit besonders erhöhten Blutungsrisiken vergesellschaftet ist, sind auf jeden Fall Kandidaten für niedermolekulare Heparine (NMH) zur Therapie und für die Sekundärprophylaxe von Thromboserezidiven. Bislang sehen wir für diese Patienten noch keine Indikation für den Einsatz direkter oraler Antikoagulantien (DOAK).

Welche Kriterien ziehen Sie für Ihre Therapieentscheidung pro/kontra NMH oder DOAK heran?

**LORDICK:** Da sind eine ganze Reihe von individuellen Kriterien zu berücksichtigen und das angesprochene Blutungsrisiko ist sicherlich eines der wesentlichsten. Das resultiert aus direkten Vergleichen von DOAK mit NMH. Aus diesen Studien geht hervor, dass beim Einsatz von DOAK ein im Vergleich zu NMH signifikant höheres Blutungsrisiko bei den wegen Thromboembolien behandelten Patienten festzustellen war, und zwar v.a. bei Patienten mit intestinalen Tumoren. Ein weiteres wesentliches Kriterium, um nur eines zu nennen, ist die Beachtung von Arzneimittelinteraktionen im Zusammenhang mit der onkologischen Systemtherapie. Ich nenne als Beispiel Anthrazykline, die zu Interaktionen mit DOAK führen können, das gilt aber auch für andere anti-neoplastische Substanzen, z.B. Tyrosinkinase-Inhibitoren oder antiangiogene Substanzen. In solchen Fällen raten wir von der Antikoagulation mit DOAK eher ab. Andererseits müssen wir uns gerade auch in der Sekundärprophylaxe mit der Compliance des Patienten befassen. Ist der Patient zuverlässig, willens und

in der Lage, sich über Wochen bis Monate täglich eine Spritze zu geben oder Tabletten einzunehmen? Da spielt also auch die Präferenz des Patienten mit hinein. Zu denken ist zudem an Resorptionsstörungen im Gastrointestinaltrakt, etwa nach größeren chirurgischen Eingriffen am Magen-Darm-Trakt, was die Wirkstoffaufnahme aus Tabletten beeinträchtigen kann, an Schleimhautpathologien wie Gastritis, oder Kolitis sowie an therapiebedingtes Erbrechen. All die genannten Punkte sprechen eher für die Anwendung von NMH zur Therapie und zur Sekundärprophylaxe von Thromboembolien bei diesen Patienten.

Könnten Sie das bitte anhand eines Beispiels aus der Praxis erläutern?

**LORDICK:** Wir behandeln heute viele Tumorkranke mit einer neoadjuvanten Chemo- oder Radiochemotherapie, etwa bei Ösophagus- oder Magenkarzinom. Ein Teil dieser Patienten entwickelt leider während dieser Therapie systemische oder Port-assoziierte Thrombosen. In dieser Situation würden wir immer für eine NMH-Therapie votieren, eben weil der Primärtumor sich noch in situ befindet und damit verstärkt blutungsgefährdet ist oder weil die Strahlentherapie beim Ösophaguskarzinom Schleimhautveränderungen induziert. Herausfordernd ist die Entscheidung beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom: In der metastasierten Situation besteht zwar ein hohes Thromboserisiko; dennoch diskutieren wir, eben angesichts des zugleich erhöhten Blutungsrisikos, ob wir überhaupt eine prophylaktische Antikoagulation vornehmen sollten oder nicht.

Vielen Dank für das Gespräch!

Mit freundlicher Unterstützung der LEO Pharma GmbH