

# Krankenhauspharmazie

in Zusammenarbeit mit LEO Pharma

## Antikoagulation bei Tumorpatienten

### Mit NMH Blutungsrisiko und Wechselwirkungen minimieren

**Onkologische Erkrankungen – und vielfach auch deren Therapien – erhöhen das Thromboserisiko – und gleichzeitig das Risiko von Blutungskomplikationen. Bei Tumorpatienten mit venöser Thromboembolie (VTE) kann der Einsatz von niedermolekularem Heparin (NMH) Vorteile gegenüber den direkten Antikoagulanzen (DOAK) bieten, da das Blutungsrisiko in bestimmten Situationen geringer ist und keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit der antineoplastischen Therapie zu erwarten sind.**

Die Antikoagulation bei onkologischen Patienten ist eine Herausforderung: „Tumorpatienten haben ein bis zu siebenfach erhöhtes Thromboserisiko, gleichzeitig weist dieses Kollektiv ein erhöhtes Blutungsrisiko auf“, erklärte Prof. Dr. med. Martin Raithel, Malteser Waldkrankenhaus Erlangen. Bezogen auf die Gesamtprävalenz treten rund 20 % aller VTE bei Tumorpatienten auf [1]. Das Auftreten einer VTE erhöht das Sterberisiko von Krebspatienten um das Zwei- bis Sechsfache [2] und kann zur Unterbrechung der antineoplastischen Therapie führen [3].

Nationale und internationale Leitlinien empfehlen für Tumorpatienten mit VTE die Gabe eines NMH über drei bis sechs Monate, zunehmend wird auch der Einsatz von DOAK empfohlen [4]. Ein wesentlicher Vorteil der NMH gegenüber DOAK liegt darin, dass keine pharmakokinetischen Interaktionen zu erwarten sind. Bei onkologischen Patienten stellen Arzneimittelinteraktionen eine Herausforderung für die Therapie mit oralen Antikoagulanzen wie Vitamin-K-Antagonisten (VKA) und DOAK dar. Vielfach weisen Tumorpatienten neben der antineoplastischen Therapie Komorbiditäten auf, die ebenfalls eine medikamentöse Behandlung erfordern. Damit steigt das Risiko

von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW): Etwa 20 bis 30 % der UAW entstehen durch Interaktionen, erklärte Prof. Dr. rer. nat. Wolfgang Kämmerer, Universitätsklinikum Augsburg.

Aufgrund der vielfältigen Wechselwirkungen von VKA sind bei Patienten mit Polypharmazie NMH und DOAK die bessere Wahl. Allerdings sind auch bei DOAK relevante pharmakokinetische Interaktionen zu beachten. Alle vier DOAK sind Substrate des P-gp-Transporters und konkurrieren mit bestimmten Chemotherapeutika am P-gp-Transporter (Tab. 1). Eine Metabolisierung über CYP3A4 findet sich in unterschiedlichem Ausmaß für die Faktor-Xa-Inhibitoren, aber nicht für Dabigatran. Werden CYP3A4 und/oder P-gp gehemmt, steigt die DOAK-Konzentration im Blut an. Umgekehrt kann eine Induktion von CYP3A4 und/oder P-gp zu einer Senkung der DOAK-Konzentration führen. Während antineoplastischer Therapien mit beispielsweise hormonalen Substanzen (Apalutamid, Enzalutamid) oder Tyrosinkinase-Inhibitoren (z. B. Imatinib, Crizotinib), die CYP3A4 und/oder P-gp stark beeinflussen, ist aufgrund möglicher Wechselwirkungen eine Gabe von DOAK nicht empfehlenswert oder/nur mit Vorsicht anzuwenden [5].

Tab. 1. Metabolisierung und Transport der Antikoagulanzen

	Antikoagulans					
	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban	Vitamin-K-Antagonisten	Niedermolekulare Heparine (NMH)
Substrat für Metabolisierung	–	CYP3A	CYP3A	CYP3A	CYP2C9, 3A	–
Substrat für Transporter	P-gp	P-gp BCRP	P-gp	P-gp	–	–

→ Bei NMH sind keine pharmakokinetischen Interaktionen zu erwarten.

### Lieferfähigkeit Protaminsulfat



Professor Dr. rer. nat. Hans-Peter Lipp, Chefapotheker des Universitätsklinikums Tübingen: „In den letzten Jahren hat sich das Problem mit Lieferengpässen bei lebensnotwendigen Arzneimitteln massiv verschärft. Die European Association of Hospital Pharmacists

(EAHP) beobachtet die Entwicklung bei der Verfügbarkeit oder Nichtverfügbarkeit von Arzneimitteln und den Einfluss auf die Qualität der Patientenversorgung mit Sorge. Deshalb ist die Ankündigung von LEO Pharma, die entstandene Angebotslücke komplett zu kompensieren, in diesen besonderen Zeiten eine gute Nachricht.“

### Blutungsrisiko unter DOAK nicht unterschätzen

Bei der Wahl des Antikoagulans bei Tumorpatienten ist neben Wechselwirkungen das erhöhte Blutungsrisiko zu beachten. NMH weisen hier Vorteile gegenüber VKA auf. Raithel verwies in diesem Zusammenhang auf die CATCH-Studie bei Patienten mit aktiver Krebserkrankung und akuter symptomatischer VTE [6]. Hier reduzierte die Therapie mit Tinzaparin (innohep®) über sechs Monate effektiv das VTE-Rezidivrisiko bei gleichzeitig signifikanter Reduktion klinisch relevanter nicht schwerer Blutungen im Vergleich zur Behandlung mit einem VKA (49 von 449 Patienten unter Tinzaparin vs. 69 von 451 Patienten unter Warfarin; Hazard-Ratio 0,58; 95%-Konfidenzintervall 0,40–0,84;  $p = 0,004$ ) [6].

Wird ein DOAK für die Antikoagulation bei Tumorpatienten erwogen, muss das Blutungsrisiko für jeden einzelnen Tumorpatienten individuell abgeschätzt werden [4]. Eine aktuelle Metaanalyse prospektiver randomisierter DOAK-Studien zur Antikoagulation bei onkologischen Patienten zeigte insgesamt höhere Raten klinisch relevanter nicht schwerer Blutungen unter DOAK gegenüber NMH [7]. Prädiktiv für das Blutungsrisiko erwies sich unter anderem die Tumorlokalisation. Bei Patienten mit Tumoren des Gastrointestinaltrakts sowie bei aktiven gastrointestinalen Schleimhautläsionen und Tumoren des Urogenitaltrakts sollte aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos unter DOAK ein NMH bevorzugt werden [4].

### Quelle

Virtuelles Symposium „Blutungen und Wechselwirkungen – die unterschätzte Gefahr in der Antikoagulation“, veranstaltet von LEO Pharma im Rahmen des Hämose Update, 23. April 2021.

### Literatur

1. Lyman GH. Cancer 2011;117:1334–49.
2. Khalil J, et al. World J Surg Oncol 2015;13:204.
3. Hisada Y, et al. J Thromb Haemost 2015;13:1372–82.
4. Khorana AA, et al. J Thromb Haemost 2018;16:1891–4.
5. Steffel J, et al. Eur Heart J 2018;39:1330–93.
6. Lee AY, et al. JAMA 2015;314:677–86.
7. Haykal T, et al. Thromb Res 2020;194:57–65.

### Krankenhauspharmazie – Beilage

ISSN 1482-5031

**Redaktion:** Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung)

**Berichterstattung:** Dr. Kirsten Westphal, Heimstetten

**Druck und buchbinderische Verarbeitung:** Offizin Scheufele Druck und Medien GmbH + Co. KG, Tränkestr. 17, 70597 Stuttgart

Diese Beilage erscheint im Auftrag der Firma LEO Pharma, Neu-Isenburg © Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2021

**innohep® 3.500 Anti-Xa I.E. Inj.lsg./-4.500 Anti-Xa I.E. Inj.lsg./-multi 10.000 Anti-Xa I.E./ml Inj.lsg./ innohep® 8.000/10.000/12.000/14.000/16.000/18.000 Anti-Xa I.E./ 0,4/0,5/0,6/0,7/0,8/0,9 ml Fertigspritzen Inj.lsg./-20.000 Anti-Xa I.E./ml Durchstechfl. Inj.lsg. Zusammensetzung:** Wirkstoff: Tinzaparin-Natrium. -3.500/-4.500/-multi: 0,35 ml/0,45 ml/1ml Inj.lsg. enth.: 3.500 Anti-Xa I.E./4.500 Anti-Xa I.E. (entspr. 54,2 mg Tinzaparin-Natrium)/10.000 Anti-Xa I.E. Sonst. Bestandt.: Natriumacetat-Trihydrat, Wasser f. Inj.zwecke (Gesamtmenge Natrium: < 23 mg/ml). -3.500 u. multi: Natriumhydroxid. -4.500: Natriumhydroxid-lsg. (4%), -multi: Benzylalkohol (10 mg/ml). -8.000/10.000/12.000/14.000/16.000/18.000 Anti-Xa I.E./ 0,4/0,5/0,6/0,7/0,8/0,9 ml Fertigspritzen Inj.lsg./ -20.000 Anti-Xa I.E./ml Durchstechfl.: 1 ml Inj.lsg. enth.: Tinzaparin-Natrium 20.000 Anti-Xa I.E. Sonst. Bestandt.: Natriummetabisulfid, Natriumhydroxid, Wasser f. Inj.zwecke (Gesamtmenge Natrium: 40 mg/ml); zusätzl. -20.000 Durchstechfl.: Benzylalkohol (10 mg/ml). **Anwendung:** -3.500: Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachs. chirurg. Pat. mit mittlerem thromboembol. Risiko u. bei nicht-chirurg. erwachs. Pat. mit mittl. thromboembol.Risiko, die wg. akuter internistischer Erkrank. immobilisiert sind. -4.500 und -multi: VTE-Prophylaxe bei erwachs. chirurg. Pat., die sich einer OP unterziehen, insbes. einer orthopädischen, allg.-chirurg. oder onkologischen OP u. bei nicht-chirurg. erwachs. Pat., die wegen einer akuten internistischen Erkrankung immobilisiert sind, einschl. akutem Herzversagen, akutem Atemversagen, schw. Infektionen, aktiver Tumorerkrankung sowie Verschlechterung rheumat. Erkrank. -3.500/-4.500/-multi: Gerinnungshemmung im extrakorp. Kreislauf während Hämodialyse u. Hämofiltration b. Erwachs. -8.000/10.000/12.000/14.000/16.000/18.000 u. 20.000 Durchstechfl.: Behandl. v. Venenthrombosen u. thromboemb. Erkr. einschl. tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien b. Erwachs. Langzeitbehandlung venöser Thromboembolien u. Rezidivprophylaxe b. erwachs. Pat. m. aktiver Tumorerkrankung. Bei best. Pat. mit Lungenembolien (z.B. schwere hämodynam. Instabilität) kann eine alternative Behandl. angezeigt sein (z.B. OP od. Thrombolysse). **Gegenanz:** Überempfindlichkeit ggü. Tinzaparin/ Heparin, sonst. Bestandt., akt. od. bek. immunvermittelte Hep.-induz. Thrombozytopenie (Typ II), akut. schw. Blutungen od. Zustände, d. schw. Blutungen begünstigen. Def. schw. Blutung.: Auftreten in einem krit. Bereich od. Organ (z.B. intrakranial, -spinal, -okular-, retroperitoneal, intraartikulär od. perikardial, intrauterin od. -muskulär m. Kompartmentsyndr.), Abfall des Hb-Wert  $\geq 20$  g/l (1,24 mmol/l) od. Transfusion  $\geq 2$  Einh. Vollblut od. rot. Blutkörper. Sept. Endokarditis. -8.000/10.000/12.000/14.000/16.000/18.000 u. 20.000 Durchstechfl. zusätzl.: Neuroaxiale Anästhesie (Therapiedosis: Absetzen von innohep® spätestens 24 h vor Eingriff, Fortsetzen d. Behandl. Frühestens 4-6 h nach spinaler Anästhesie od. Entfernen d. Katheters. Engm. Überwachung auf Anz. od. Sympt. neurol. Verletzung.), -multi/-20.000 Durchstechfl. zusätzl.: Enth. 10 mg/ml Benzylalkohol. Aufgr. Risiko d. Schnappatmung keine Anw. b. Früh- oder Neugeborenen. **Nebenw.:** Blutungen verschiedener Schweregrade in allen Organen, Komplikationen vor allem bei hohen Dosen möglich. Schwere Blutungen nur gelegentlich, dennoch in einigen Fällen Berichte über Todesfälle od. anhaltende Behinderung. Häufig: Anämie (inkl. erniedrigtem Hb-Wert), Blutung, Hämatom, Reakt. an Inj.stelle (inkl. Hämatombildung, Blutung, Schmerzen, Juckreiz, Knötchenbildung, Erythem u. Extravasation). Gelegentl.: Thrombozytopenie (Typ I) (inkl. red. Thrombozytenzahl), Überempfindlichk., Blutergüsse, Ecchymose, Purpura, erhöhte Leberenzymwerte (inkl. erh. Transaminasen, ALT, AST, GGT), Dermatitis (inkl. allerg. u. bullös), Hautausschlag, Juckreiz. Selten: Heparin-induzierte Thrombozytopenie (Typ II), Thrombozytose, anaphylaktische Reakt., Hyperkalämie, tox. Hautausschläge (inkl. Stevens-Johnson Syndr.), Hautnekrose, Angioödem, Urtikaria, Osteoporose (in Verbind. m. Langzeitanw.), Priapismus. Kidr. U. Jugendl.: begrenzte Datenlage, Hinweise auf Vergleichbarkeit mit dem NW-Profil von Erwachs. -8.000/10.000/12.000/14.000/16.000/18.000 u. 20.000 Durchstechfl. zusätzl.: Langzeitbehandl. Tumorpat.: In e. Studie mit Tumorpat. unter Langzeitbehandl. (6 Monate) war die UAW-Gesamtrate vergleichbar mit der bei and. mit innohep® beh. Pat. Allg. erhöhtes Blutungsrisiko bei Tumorpat. beachten; Inzidenz hämorrhagischer Ereign. demnach erwartungsgemäß höher als unter Kurzzeitanw. u. ähnl. der bei Tumorpat. unter Langzeitbehandl. mit Antikoagulanzen beobachtet. **Verschreibungspflichtig.** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Pharmazeutischer Unternehmer:** LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK-2750 Ballerup. Örtl. Vertreter: LEO Pharma GmbH, Frankfurter Straße 233, A3, D-63263 Neu-Isenburg, Telefon: 06102/201-0, Telefax: 06102/201-200, www.leo-pharma.de. Stand: Dezember 2019 MAT-21244-1.