

# Management krebsassoziierter Thromboembolien: Ist ganz einfach – oder doch nicht?

Die verlängerte Lebenserwartung von Krebspatient:innen und moderne Antitumorthérapien haben dazu geführt, dass krebsassoziierte venöse Thromboembolien (CAT) in den vergangenen Jahren stetig zugenommen haben. Der Stellenwert venöser Thromboembolien (VTE) als relevanter Morbiditäts- und Mortalitätsfaktor in der Onkologie ist damit gestiegen. Besonders hoch sind die Risiken bei Tumoren des Abdominalraums. Bei der Wahl der antikoagulatorischen Therapie sind angesichts der heterogenen Allgemeinsituation der Patient:innen Nutzen und Risiken jeweils im Einzelfall anhand bestimmter Kriterien abzuwägen. Gerade bei gastrointestinalen (GI-)Tumoren kommt der antithrombotischen Primärprophylaxe auch im ambulanten Setting Bedeutung zu.

CAT verkomplizieren die bereits komplexe Grunderkrankung von Tumorpatient:innen in einer für die weitere Prognose relevanten Art und Weise. Das Risiko solcher Thromboembolien bei Tumorpatient:innen hat in den vergangenen Dekaden deutlich zugenommen (Abb. 1), u.a. wegen

- verbesserten Überlebensraten und damit längeren Zeitintervallen, in denen sich VTE entwickeln können,
- mehr und häufiger angewendeten Chemotherapien und
- neuen Antitumorthérapien, die das VTE-Risiko teils erhöhen [1].

Heute steht eine ganze Palette von Behandlungsoptionen zur Antikoagulation der Betroffenen zur Verfügung. Neben Vitamin-K-Antagonisten sind das v.a. niedermolekulare Heparine (NMH) und direkte orale Antikoagulantien (DOAK). Damit stellen sich im klinischen Alltag die Fragen nach der optimalen Medikation und Dosis zur Therapie und zur Rezidivprophylaxe.

Einfache Antworten auf diese Fragen gibt es nicht, wie ausgewiesene Expert:innen auf diesem Gebiet bei der 51. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA) in Wiesbaden deutlich gemacht haben. Ihre Schlüsselbotschaft: Die Medikation muss individuell passend gewählt und unter Abwägung von Wirksamkeit und Sicherheit angewendet werden. Diese Abwägung lässt sich anhand

der Tumorart, der Tumorthérapiebedingten Faktoren und der patientenindividuellen Merkmale treffen (Tab. 1) [2, 3].

## Bedeutung von Tumorart, Tumorstadium und Therapie

Bestimmte Tumorentitäten sind mehr mit CAT assoziiert als andere, wie Prof. Dr. Florian Langer, Onkologe und Hämostaseologe an der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), deutlich machte. „Tumoren des GI-Traktes sind mit einem besonders hohen VTE-Risiko assoziiert, vor allem Magen- und Pankreaskarzinome und hepatobiliäre Tumoren.“ Sehr wichtig sei aber auch das Tumorstadium, erklärte Langer. Eine hohe Tumormast in metastasierten Stadien gehe im

Vergleich zu lokalisierten Tumorstadien vermehrt mit CAT einher [5].

Weiterhin ist das CAT-Risiko unter Chemotherapie und mit neuen Substanzen wie Immuntherapeutika, Proteinkinase-Inhibitoren und antiangiogenen Therapien deutlich erhöht [1]. So hatten in einer retrospektiven Studie Tumorpatient:innen unter Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren über im Median 8,5 Monate ein kumulatives VTE-Risiko von 12,9% [6].

Gepoolte Studienanalysen haben ergeben, dass die orale Antikoagulation bei der CAT-Behandlung im Trend wirksamer ist als NMH – allerdings zum Preis vermehrter Blutungsereignisse. Schwere Blutungen kommen demnach unter DOAK numerisch häufiger, klinisch relevante nichtschwere

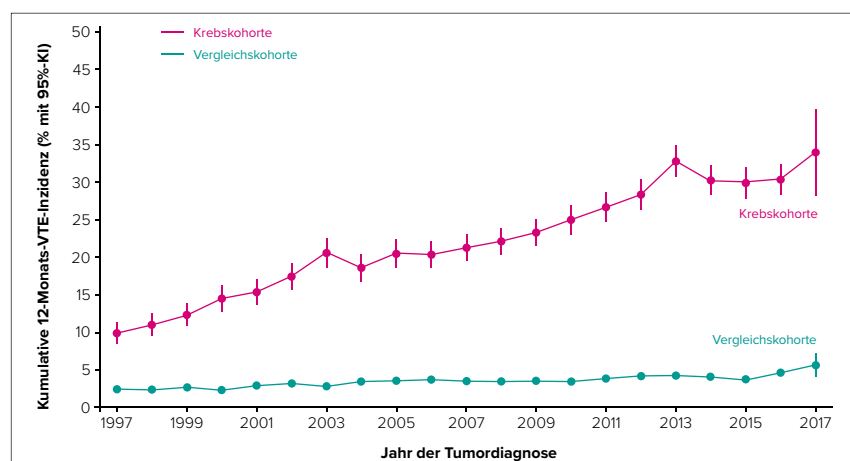


Abb. 1: Kumulative 12-Monats-VTE-Inzidenz in der Krebs- und Vergleichskohorte zwischen 1997 und 2017 (mod. nach [1]). VTE=venöse Thromboembolie

Blutungen sogar signifikant häufiger vor als unter NMH [7]. Bestätigt wird das durch Post-hoc-Subgruppenanalysen aus den Studien HOKUSAI VTE Cancer und SELECT D: Besonders bei Patient:innen mit GI-Tumoren traten unter den DOAK Edoxaban bzw. Rivaroxaban deutlich häufiger Blutungen auf als bei Anwendung von Dalteparin [8, 9].

### Erhöhtes Blutungsrisiko bei GI-Tumoren

Dass besonders Patient:innen mit luminalen GI-Tumoren blutungsgefährdet sind, zeigen Daten aus dem Behandlungsalltag der Mayo Clinic in Rochester, Minnesota, USA. In den Jahren 2013 bis 2020 waren dort 1.392 Patient:innen mit krebsassoziierten VTE konsekutiv in eine Studie eingeschlossen und prospektiv beobachtet worden. Im Vergleich zur Gruppe mit Nicht-GI-Tumoren hatten Patient:innen mit luminalen GI-Tumoren unter Apixaban-Therapie ein fast 5-fach erhöhtes Risiko für schwere Blutungen. Ähnliches gilt für den Vergleich mit NMH: Unter Apixaban lag die Rate schwerer Blutungen bei luminalen GI-Tumoren signifikant über der Blutungsrate unter Enoxaparin (15,59 vs. 3,17 per 100 Personenjahre;  $p=0,04$ ) [10]. Langer: „Das heißt, diese Tumoren sind besonders kritisch, wenn es um die Sicherheit der Antikoagulation geht.“ Darauf weisen auch alle maßgeblichen Leitlinien internationaler Fachgesellschaften hin: Speziell bei Patient:innen mit GI- oder mit

urogenitalen Tumoren sollten orale Antikoagulanzen mit besonderer Vorsicht zur CAT-Therapie und Rezidivprophylaxe eingesetzt werden [11-15].

Somit profitieren gerade Patient:innen mit luminalen GI-Tumoren in Abwägung von Effektivität und Sicherheit von der therapeutischen Antikoagulation mit NMH. Und: Gerade jene Patient:innen, deren Tumorerkrankung aggressiv behandelt werden muss, profitieren von der parenteralen Antikoagulation. In einer Subgruppenanalyse der CATCH-Studie zum Vergleich der Antikoagulation mit Tinzaparin oder mit Warfarin waren ausschließlich Patient:innen mit metastasierten Tumoren berücksichtigt worden. Sie profitierten von NMH in Bezug auf verschiedene Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte unabhängig von der Art der Antitumorbehandlung [16]. Die Körpergewichts-adaptierte Dosierung von Tinzaparin kann dabei auch bei extremer Adipositas ohne Kappungsgrenze praktiziert werden, da in Bezug auf die Anti-Xa-Aktivität keine Akkumulation befürchtet werden muss [17].

### Thromboseprophylaxe beim Pankreaskarzinom

Patient:innen mit Pankreaskarzinomen tragen im Vergleich aller Krebspatient:innen das höchste VTE-Risiko [18]. Daher sei gerade für sie die medikamentöse CAT-Primärprophylaxe besonders wichtig, sagte

Dr. Uwe Schwindel, niedergelassener Onkologe und Hämatologe in Lörrach. Bei gutem Allgemeinzustand erhalten diese Patient:innen eine Kombinationschemotherapie (FOLFIRINOX-Schema) oder Gemcitabin/nab-Paclitaxel, bei eingeschränktem Allgemeinzustand die Gemcitabin-Monotherapie. Auch im ambulanten Setting wird bei fortgeschrittenem Erkrankungsstadium unter Chemotherapie oder bei immunmodulatorischer Behandlung die medikamentöse VTE-Prophylaxe empfohlen [3]. Herangezogen werden könne dabei der Khorana-Score, so Schwindel. Ab einem Punktwert  $\geq 2$  ist die VTE-Prophylaxe empfehlenswert [19].

Der Onkologe zitierte die Studie SAVE-ONCO, in der bei Khorana-Score-stratifizierten ambulanten Karzinompatient:innen die Effektivität und Sicherheit von NMH im Vergleich zu Placebo geprüft worden war. Mit NMH sank das VTE-Risiko im Vergleich zur Kontrollgruppe um 64% ( $p<0,001$ ). Deutlich wurde anhand dieser sehr gemischten Gruppe von 1.608 Patient:innen mit lokalisierten oder bereits metastasierten soliden Tumor-entitäten aber auch, dass der Khorana-Score nur unzureichend stratifiziert, da mehr als 95% der Patient:innen unnötig die Prophylaxe erhalten hatten (VTE-Raten 1,2% vs. 3,4%) [20]. „Besonders profitieren die Patient:innen mit hohem Risiko, also einem Khorana-Score  $\geq 3$ “, sagte Schwindel. Das VTE-Risiko sei besonders zu Beginn der Therapie hoch.

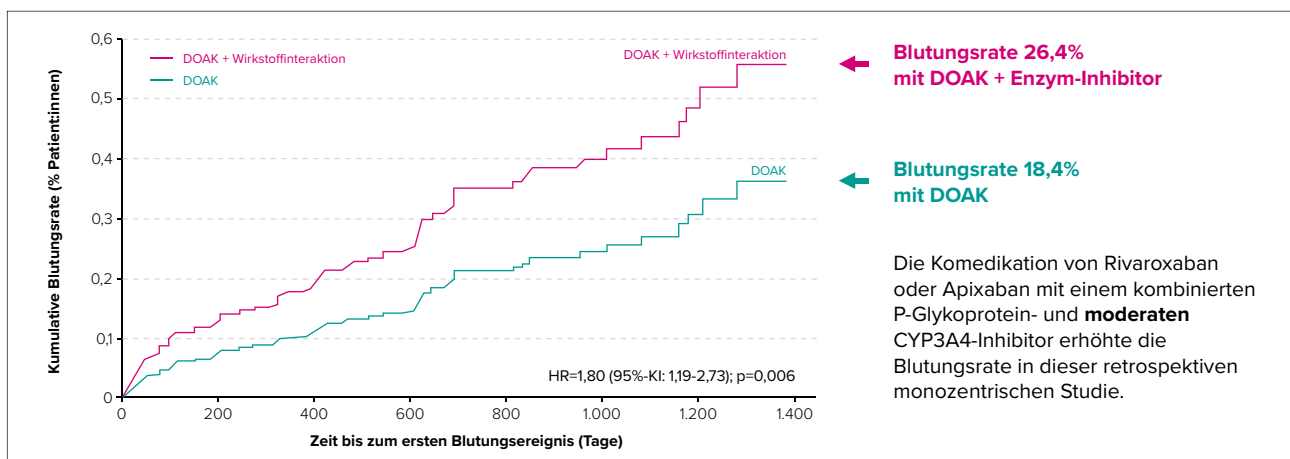


Abb. 2: Erhöhte Blutungsraten unter DOAK-Therapie und P-Glykoprotein- und CYP3A4-Inhibitoren (mod. nach [28]). DOAK=direkte orale Antikoagulanzen

**NMH in Primärprophylaxe bei Krebspatient:innen etabliert**

NMH sind für die Primärprophylaxe in der ambulanten Onkologie gut etabliert. In der CONKO-004-Studie waren 312 Patient:innen mit fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen randomisiert mit einer ambulanten Erstlinien-Chemotherapie + NMH oder nur mit Chemotherapie behandelt worden. Die kumulativen VTE-Inzidenzen betragen 6,4% vs. 15,1% zugunsten der mit NMH versorgten Patient:innen (p=0,01)[21].

Ein systematischer Review mit Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien mit ambulant behandelten Pankreaskarzinom-Patient:innen hat ergeben, dass etwa 12 Patient:innen die medikamentöse CAT-Prophylaxe mit NMH oder oralen Antikoagulanzen erhalten müssen, um ein CAT-Ereignis zu verhindern. Dabei erwiesen sich die parenteralen oder oralen Therapieoptionen als gleichwertig. Mit Blick auf das Blutungsrisiko ergab sich kein Nachteil der medikamentösen VTE-Prophylaxe [18].

Die Leitlinien zur CAT-Prophylaxe berücksichtigen für ambulant behandelte Krebspatient:innen beide Substanzgruppen. „Hierbei sollte allerdings auf den Zulassungsstatus der einzelnen Wirkstoffe geachtet werden“, erklärte Schwindel. Er wies außerdem auf potenzielle Nachteile der oralen Antikoagulation unter hochtoxischen Chemotherapien hin, die gehäuft mit Übelkeit und Erbrechen sowie Diarrhoe einhergehen. Weiterhin bieten NMH für kachektische und übergewichtige Patient:innen den Vorteil der körperrgewichtsadaptierten Dosierung. Hinzu kommen mögliche Interaktionen oraler Antikoagulanzen mit Chemotherapeutika oder mit neueren Antitumormedikamenten sowie Supportivtherapeutika. Das bei Pankreaskarzinomen oft eingesetzte Gemcitabin geht außerdem gehäuft mit ausgeprägten Thrombozytopenien einher.

Zur Dauer der Primärprophylaxe lassen sich derzeit keine gesicherten Aussagen machen. Nach Angaben

von Schwindel steigen bei bestehender Metastasierung die VTE-Raten im Krankheitsverlauf an. „Gerade wenn Patient:innen unzureichend auf die Antitumorthherapie ansprechen, können VTE auftreten. Dies lässt eine Fortführung der VTE-Prophylaxe sinnvoll erscheinen.“

**Thromboembolien bei älteren Tumorpatient:innen**

Die VTE-Häufigkeit nimmt ab einem Alter von über 50 Jahren exponentiell zu, erklärte Prof. Dr. Rupert Bauersachs vom Cardioangiologischen Centrum Bethanien (CCB) in Frankfurt am Main. Damit einher gehe ein Abfall der Nierenfunktion [22]. Chemotherapien tragen ebenfalls dazu bei, dass sich die Nierenfunktion weiter verschlechtert. Dies gilt es bei der Wahl des Antikoagulans zu berücksichtigen. Bauersachs wies in diesem Zusammenhang auch auf Unterschiede zwischen den einzelnen NMH hin. So sind Tinzaparin und Dalteparin bis zu einer Kreatinin-Clearance von  $\geq 30$  ml/min ohne Einschränkungen anwendbar, mit Tinzaparin findet bis zu einer Kreatinin-Clearance von  $\geq 20$  ml/min keine Akkumulation statt. Daher kann selbst bei diesen Patient:innen Tinzaparin angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt [23].

In der CATCH-Studie waren die Wirksamkeit und Sicherheit von Tinzaparin und Warfarin in Abhängigkeit von der Nierenfunktion ausgewertet worden:

klinisch relevante und schwere Blutungen traten unter Warfarin bei glomerulären Filtrationsraten (GFR)  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> häufiger auf als unter Therapie mit Tinzaparin [24]. „Das ist eine wichtige Botschaft gerade für ältere Patient:innen mit eingeschränkter Nierenfunktion“, betonte Bauersachs. Der Angiologe wies außerdem darauf hin, dass in den DOAK-Zulassungsstudien Patient:innen mit einer Kreatinin-Clearance von  $< 30$  ml/min ausgeschlossen waren, in einigen Studien betraf das auch Patient:innen mit Thrombozytenwerten  $< 75.000$  oder  $< 100.000/\mu$ l, wohingegen in CATCH bis  $< 50.000/\mu$ l antikoaguliert werden konnte. In der CARAVAGGIO-Studie ergab sich in der Altersgruppe  $\geq 75$  Jahre ein Nutzen des NMH im Vergleich zu Apixaban, da mit 2,3% vs. 4,1% weniger schwere Blutungen auftraten [25].

**Interaktionspotenzial ist nicht zu unterschätzen**

Ein weiterer Aspekt, der bei der Antikoagulation älterer Patient:innen beachtet werden muss, ist die häufige Polymedikation. Über 65-jährige Menschen in Deutschland nehmen im Durchschnitt 4,3 Arzneimittel täglich ein, 42% sogar mindestens 5 Medikamente pro Tag – dabei ist die Selbstmedikation noch nicht berücksichtigt [26]. In Übersichtsarbeiten sind viele Wechselwirkungen zwischen DOAK und Krebsmedikamenten beschrieben worden. Interaktionen auf der Ebene des hepatischen Cytochrom-P450-Systems, etwa bei

Patienten-assoziiert	Tumorassoziiert	Behandlungs-assoziiert	Biomarker
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medizinische Komorbiditäten (CCI <math>\geq 3</math>)</li> <li>• Vorhandensein von Beinvarikosen</li> <li>• VTE in der Anamnese</li> <li>• hereditäre Risikofaktoren (wie z.B. Faktor V-Leiden)</li> <li>• Alter ab 65 Jahren*</li> <li>• Adipositas*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumorentität <b>sehr hoch:</b> Magen, Pankreas</li> <li>• <b>hoch:</b> Lunge, hämatologisch, gynäkologisch, Hirn, Niere, Blase</li> <li>• Histologischer Grad des Tumors</li> <li>• Tumorstadium/ Metastasierung</li> <li>• Zeit seit Tumordiagnose**</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Platin-basierte oder andere Chemotherapie</li> <li>• Antiangiogenese</li> <li>• Hormontherapie</li> <li>• Chirurgischer Eingriff</li> <li>• Strahlentherapie</li> <li>• Bluttransfusion</li> <li>• Zentralvenöser Katheter</li> <li>• Immobilität und Hospitalisation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombozyten, Hämoglobin, Leukozyten</li> <li>• D-Dimer</li> <li>• P-Selektin, C-reaktives Protein</li> <li>• Prothrombinfragment 1+2</li> <li>• Potenzial zur Thrombinbildung</li> <li>• Aktivität des Mikropartikel-assoziierten Gewebefaktors</li> </ul>

Tab. 1: VTE-Risikofaktoren onkologischer Patient:innen (mod. nach [4]). \* Risikofaktoren konnten nicht konsistent in allen Studien bestätigt werden, \*\* VTE-Risiko in den ersten 3-6 Monaten nach Krebsdiagnose am größten, CCI=Charlson Komorbiditätsindex, VTE=venöse Thromboembolie

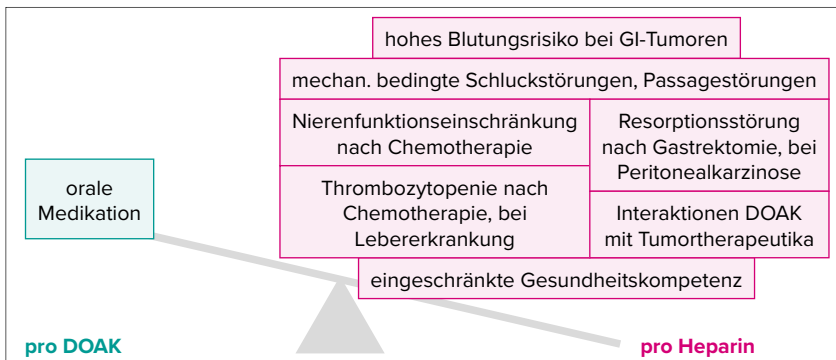


Abb. 3: Pro und Kontra der CAT-Therapie mit NMH und DOAK (mod. nach A. Matzdorff, Schwedt). CAT=krebsassoziierte venöse Thromboembolien, DOAK=direkte orale Antikoagulationen, NMH=niedermolekulare Heparine

Induktion von CYP3A4, kann z.B. eine beschleunigte DOAK-Elimination und damit das Versagen der Antikoagulation induzieren [27]. In diesem Zusammenhang sollte v.a. auf die Einnahme von Johanniskraut-Präparaten, Carbamazepin, Valproinsäure und Phenytoin geachtet werden, sagte Bauersachs.

Auf der anderen Seite erhöhen Inhibitoren von CYP3A4 und/oder P-Glykoprotein die DOAK-Plasmaspiegel. In einer Studie waren Patient:innen unter DOAK-Therapie mit und ohne Komedikation miteinander verglichen worden. Die Komedikation mit einem kombinierten P-Glykoprotein- und moderaten CYP3A4-Inhibitor erhöhte die Blutungsrate von 18,4% (DOAK-Monotherapie) auf 26,4%. Das entspricht einer 1,8-fachen Zunahme der Blutungsrate ( $p=0,006$ ) (Abb. 2) [28].

Eine CAT sei für Krebspatient:innen ein einschneidendes Ereignis, betonte der Angiologe, ein „schwerer Schlag, den man unbedingt vermeiden sollte – auch weil es die Antikrebstherapie durcheinanderbringt.“ Die Experten stimmten darüber überein, dass angesichts moderner Antitumorstrategien, die immer breiter eingesetzt werden, weiter zunehmend mit CAT zu rechnen ist. Bei der Abwägung von Pro und Kontra der CAT-Therapie mit NMH oder mit DOAK spricht die Möglichkeit der oralen Behandlung für ein DOAK, gerade bei Patient:innen mit eingeschränkter Lebensqualität, wie dies bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen der Fall ist. Dieser Vorteil muss abgewogen werden gegen eine Reihe krankheits-, patienten- und

Antitumortherapie-bedingter Faktoren, die eher für die Wahl eines NMH sprechen (Abb. 3).

### Fazit

Die Bedeutung der medikamentösen Thromboembolie-Prophylaxe, auch im ambulanten Setting, und die Therapie bei CAT hat in den vergangenen Jahren aus verschiedenen Gründen zugenommen: früher und häufiger angewendete Chemotherapien, neue Antitumorstrategien, zunehmende Lebenserwartung von Krebspatient:innen, höheres Lebensalter der Patient:innen, verbunden mit vermehrter Komorbidität. Besonders gefährdet sind Patient:innen mit GI-Tumoren. Bei der Wahl des Antikoagulans zur Therapie bei CAT müssen daher individuell Nutzen und Risiken einzelner Wirkstoffe betrachtet und differenziert gegeneinander abgewogen werden. Expert:innen raten, dabei patienten-, tumor- und behandlungsassoziierte Kriterien sowie spezifische Biomarker zu berücksichtigen.

Dr. Thomas Meißner

Mit freundlicher Unterstützung der  
LEO Pharma GmbH

Quelle: Satelliten-Symposium  
„CAT-Management ist ganz einfach –  
oder doch nicht?“, DGA, 24.-26.11.2022;  
Wiesbaden; Veranstalter:  
LEO Pharma GmbH

- Mulder FI et al. Blood 2021;137(14):1959-69.
- www.cat-algorithmus.de
- Onkopedia-Leitlinie „Thromboembolien bei Tumorpatienten“, www.onkopedia.com (Stand: November 2020).

- Ay C et al. Thromb Haemost 2017;117(02): 219-30.
- Mahajan A et al. Blood Adv 2022;6(1):307-20.
- Moik F et al. Blood 2021;137(12):1669-78.
- Moik F et al. Res Pract Thromb Haemost 2020;4(4):550-61.
- Kraaijpoel N et al. Thromb Haemost 2018; 118(8):1439-49.
- Young AM et al. J Clin Oncol 2018;36(20): 2017-23.
- Houghton DE et al. Mayo Clin Proc 2021; 96(11):2793-805.
- Key NS et al. J Clin Oncol 2019;38(5): 496-520.
- Lyman GH et al. Blood Adv 2021;5(4): 927-74.
- Elshoury A et al. J Natl Compr Canc Netw 2022;1-8.
- Farge D et al. Lancet Oncol 2022;23(7): e334-e347.
- S2k-Leitlinie Venenthrombose und Lungenembolie: Diagnostik und Therapie, AWMF-Registernr. 065-002.
- Lee et al. Blood 2020;136(Suppl 1):33-34.
- Pfrepper C et al. Thromb Res 2022;214: 65-67.
- Frere C et al. Cancers (Basel) 2020;12(8): 2028.
- Khorana AA et al. Blood 2008;111(10): 4902-7.
- Agnelli G et al. N Engl J Med 2012;366(7): 601-9.
- Pelzer U et al. J Clin Oncol 2015;33(18): 2028-34.
- Bauersachs RM Thromb Res 2015; 135 (Suppl1):S16-22.
- Fachinformation 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 FS Inj.lsg. und Fachinformation innohep® 20.000 Anti-Xa I.E./ml Durchstechfl. Inj.lsg. Stand 12/2019.
- Bauersachs RM et al. Thromb Haemost 2018;118(5):914-21.
- Agnelli G et al. New Engl J Med 2020; 382(17):1599-1607 (Suppl).
- ABDA-Faktenblatt Polymedikation 18.08.2021.
- Steffel J et al. Europace 2021;23(10):1612-76.
- Hanigan S et al. J Thromb Thrombolysis 2020;49(4):636-43.



Die Fachinformation finden Sie unter [www.med4u.org/25762](http://www.med4u.org/25762) oder durch Scannen dieses QR-Codes.