

Tumorassoziierte venöse Thromboembolien

M. Voigtlaender, F. Langer

II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Hubertus Wald Tumorzentrum – Universitäres Cancer Center Hamburg (UCCH), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

▲ Zusammenfassung

Venöse Thromboembolien (VTE) sind eine häufige Komplikation maligner Erkrankungen. Dennoch stellt die Therapie aufgrund des hohen Rezidiv- und Blutungsrisikos eine Herausforderung dar. Mehrere Studien konnten für die längerfristige Applikation von niedermolekularem Heparin (NMH) einen Vorteil gegenüber der Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) nachweisen. Leitlinienkonforme Standardtherapie ist deshalb eine drei- bis sechsmonatige Antikoagulation mit NMH. Subgruppenanalysen suggerieren, dass die direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) in dieser Indikation eine wirksame und sichere Alternative darstellen. Aufgrund des ausstehenden direkten Vergleichs mit NMH kann jedoch der routinemäßige Einsatz von DOAKs zumindest in der Akut- und frühen Erhaltungsphase der tumorassoziierten VTE aktuell noch nicht empfohlen werden. Für alle verfügbaren Antikoagulanzen gilt es, die für Tumorpatienten typischen Begleitumstände wie Niereninsuffizienz, Thrombozytopenie oder dringliche operative Eingriffe zu berücksichtigen. Während eine pharmakologische Thromboseprophylaxe bei akut hospitalisierten, onkologischen Patienten mit eingeschränkter Mobilität routinemäßig empfohlen wird, ist die Indikation bei ambulanten Patienten stets individuell und risikoadaptiert zu stellen. Aufgrund zahlreicher aktueller Studien sind in den nächsten Jahren neue Erkenntnisse insbesondere zum Einsatz von DOAKs in der Prophylaxe und Therapie tumorassoziierteter VTEs sowie zur optimalen Therapiedauer zu erwarten.

Trousseau-Syndrom

1865 beschrieb der französische Arzt *Armand Trousseau* den Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Thrombose, der sogenannten Phlegmasia alba dolens, und einer (mitunter okkulten) Tumorerkrankung (1). 1867 verstarb *Trousseau* selbst an Magenkrebs, nachdem er wenige Monate zuvor eine oberflächliche Venenthrombose an seinem linken Arm bemerkt hatte. 1977 erweiterten *Sack et al.* die Definition des Trousseau-Syndroms um die disseminierte intravasale Gerinnung (DIC), einhergehend mit plättchenreichen Mikrothromben und aseptischen Endokarditiden. Heute werden alle klinisch relevanten Gerinnungsstörungen bei Tumorpatienten, d.h. sowohl venöse und arterielle Thromboembolien als

auch Blutungen infolge komplexer Koagulopathien, unter dem Begriff des Trousseau-Syndroms zusammengefasst. In der alltäglichen Praxis stellen die tiefe Venenthrombose und die Lungenarterienembolie die häufigsten klinischen Manifestationen mit Therapieindikation dar (Abb. 1).

Inzidenz

Etwa 20 % aller venösen Thromboembolien lassen sich auf eine maligne Grunderkrankung zurückführen. Im Vergleich zur Normalbevölkerung haben Tumorpatienten ein vier- bis siebenfach erhöhtes VTE-Risiko (2). Damit liegt die jährliche Inzidenz für diese Patientengruppe bei circa 1:200. Insbesondere aufgrund verbesserter Überlebenschancen ist von einer weiteren Zunahme der VTE bei Tumorpatienten auszugehen.

Bedeutung

Tumorpatienten mit VTE haben ein deutlich gesteigertes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Tumorpatienten ohne VTE. Zum einen ist die VTE nicht selten direkte Todesursache: In einer prospektiven Beobachtungsstudie zeigten *Khorana et al.*, dass etwa 10 % der ambulant behandelten Tumorpatienten an den Folgen einer Thromboembolie

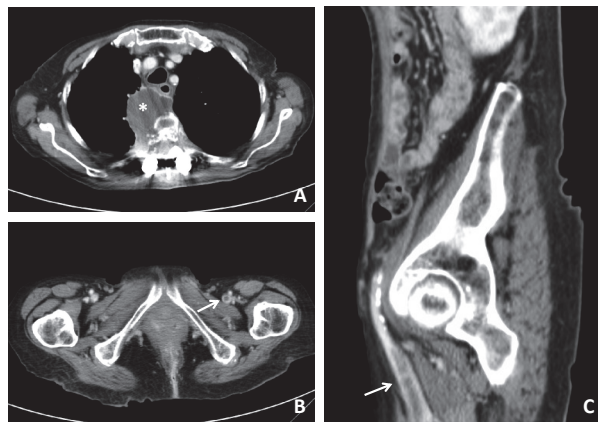


Abb. 1: Nachweis einer proximalen tiefen Beinvenenthrombose links im Rahmen einer Verlaufskontrolle bei metastasiertem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom unter palliativer Chemotherapie mit Pemetrexed. (A) Circa 4 x 7 cm großer paravertebraler Primarius (*) mit Infiltration des Ösophagus und Spinalkanals auf Höhe BWK 3/4. Frei umspülter Thrombus (→) der Vena femoralis links in axialer (B) und sagittaler Ansicht (C).

verstarben (3). Zum anderen ist das Auftreten einer VTE häufig Ausdruck eines fortgeschrittenen oder besonders aggressiven Tumorleidens. Neben den typischen akuten und chronischen Beschwerden einer VTE, zum Beispiel im Sinne eines postthrombotischen Syndroms, weisen Tumorpatienten einige klinische Besonderheiten auf: Selbst unter fortgesetzter Antikoagulation ist das VTE-Rezidivrisiko bei diesen Patienten im Vergleich zum nichtonkologischen Kontrollkollektiv etwa vierfach erhöht mit bis zu 20 % Rezidivereignissen nach einem Jahr. Umgekehrt haben Tumorpatienten unter der antikoagulatorischen Therapie mit einer jährlichen Inzidenz von etwa 12 % ein doppelt so hohes Risiko für schwere Blutungen wie Nichttumorpatienten (4).

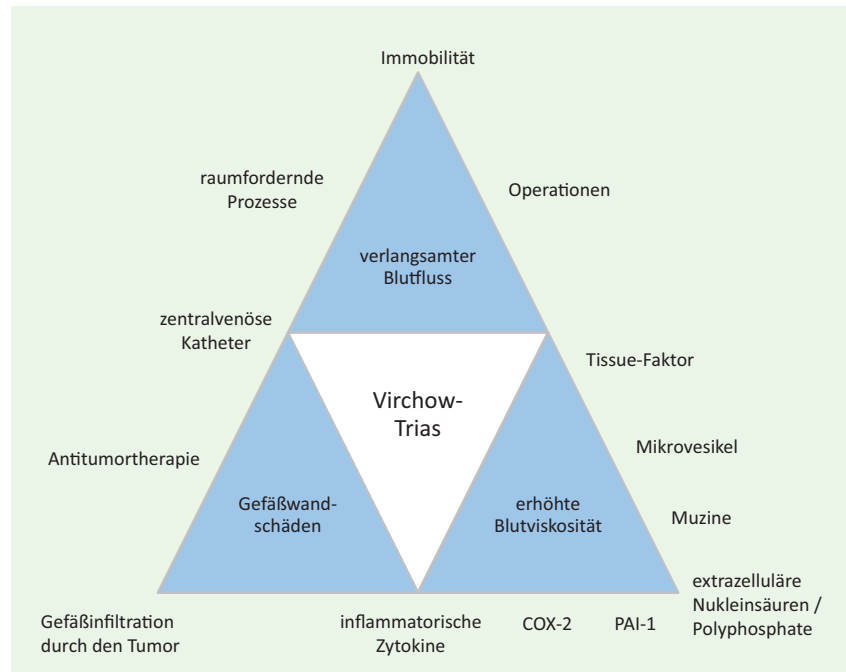


Abb. 2: Pathophysiologie der tumorassoziierten venösen Thromboembolie (Virchow-Trias).

Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der tumorassoziierten VTE betrifft sämtliche Aspekte der Virchow-Trias, wonach das Auftreten von Thrombosen in besonderem Maße durch Veränderungen des Blutflusses, der Gefäßwand und der Blutzusammensetzung begünstigt wird (Abb. 2) (1). Immobilität führt zu einer herabgesetzten Strömungsgeschwindigkeit des Blutes und kann bei Tumorpatienten durch die maligne Grunderkrankung selbst, operative Eingriffe oder therapieassoziierte Komplikationen wie zum Beispiel Infektionen bedingt sein. Zudem ist durch raumfordernde Prozesse wie etwa retroperitoneale Lymphome oder zentralvenöse Katheter (ZVK) eine Stase in ableitenden Gefäßen möglich. ZVKs können zudem Endothelalterationen hervorrufen, ebenso Chemotherapeutika, inflammatorische Zytokine oder eine direkte Gefäßinfiltration durch den Tumor. Eine besondere Bedeutung in der Pathophysiologie des Trousseau-Syndroms hat die sogenannte Hyperkoagulabilität, die intrinsische Übergerinnbarkeit des Blutes. Zum einen werden im Rahmen einer für die meisten Malignome typischen Akute-Phase-Reaktion zahlreiche Gerinnungsfaktoren wie zum Beispiel Fibrinogen und Faktor VIII hochreguliert; zum anderen tragen die Tumorzellen selbst durch Expression und Sekretion prokoagulatorischer Botenstoffe zur anhaltenden Gerinnungsaktivierung bei.

Eine entscheidende Rolle spielt dabei der Gewebefaktor (oder Tissue-Faktor, TF). TF ist der physiologische Initiator der extrinsischen Gerinnungskaskade, der auf der

Oberfläche der meisten Tumorzellen exprimiert wird und in Assoziation mit sogenannten Mikrovesikeln in die Blutzirkulation freigesetzt werden kann. Eine gesteigerte Aktivität der Cyclooxygenase-2 (COX-2), erhöhte Konzentrationen des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors-1 (PAI-1) und eine vermehrte Sekretion von Muzinen wurden ebenfalls als Trigger der paraneoplastischen Hämostaseaktivierung beschrieben. Zudem scheint die intrinsische Kontaktaktivierung, etwa durch extrazelluläre Nukleinsäuren oder Polyphosphate, eine Rolle zu spielen.

Tumorassoziierte Risikofaktoren

Das Thromboserisiko ist nicht bei jedem Tumorpatienten gleich hoch. Neben den allgemeinen Risikofaktoren wie Lebensalter, Adipositas, internistische Komorbiditäten und Nikotinabusus wird das VTE-Risiko insbesondere durch die Tumorentität und das Tumorstadium definiert: Mit einem besonders hohen VTE-Risiko sind das Magen-, Pankreas- und Ovarialkarzinom sowie das Glioblastoma multiforme assoziiert, auch wenn im klinischen Alltag unter Berücksichtigung der Prävalenz der verschiedenen Tumorerkrankungen Thromboembolien am häufigsten im Zusammenhang mit Malignomen der Lunge, des Kolons, der Prostata oder der Brust diagnostiziert werden (2). Mit fortschreitendem Tumorstadium und zunehmender Entdifferenzierung steigt das VTE-Risiko weiter an. Zur besseren Risikostratifizierung ambulanter Tumorpatienten wurde 2008 der sogenannte Khorana-Score entwickelt und validiert, der neben der Tumorentität einfache Blut-

bildveränderungen und den Körpermassenindex (BMI) berücksichtigt (Tab. 1) (5). Patienten in der Hochrisikogruppe weisen innerhalb von 2,5 Monaten eine VTE-Rate von 7 % auf, während diese in der Niedrigrisikogruppe bei <1 % liegt. Darüber hinaus sollte bei der Risikostratifizierung die antineoplastische Therapie berücksichtigt werden: Hier ist insbesondere das thrombogene Potential klassischer Zytostatika (Cisplatin, Gemcitabin), neuerer, die Angiogenese hemmender Substanzen (z.B. Bevacizumab, Sunitinib, Sorafenib) und immunmodulatorisch wirksamer Präparate (Thalidomid, Lenalidomid) zu nennen.

Klinische Herausforderungen

Die hohen Rezidiv- und Blutungsraten unter Antikoagulation können auch als Ausdruck einiger spezifischer Begleitumstände gewertet werden, die bei der Therapie der tumorassoziierte VTE zu berücksichtigen sind (Abb. 3):

Krebspatienten weisen häufig eine reduzierte Nierenfunktion auf. Über ein fortgeschrittenes Lebensalter hinaus können zahlreiche Chemotherapeutika wie zum Beispiel Cisplatin, neuere zielgerichtete Substanzen wie monoklonale Antikörper, Tyrosinkinase- oder mTOR-Inhibitoren sowie antiandrogen wirksame Substanzen die Nierenfunktion weiter einschränken (6). Tritt zusätzlich eine Exsikkose auf, etwa bei Infektionen, reduzierter Trinkzufuhr oder Diarrhoen, ist die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nicht selten kritisch vermindert. Während die Dosierung der Vitamin-K-Antagonisten unabhängig von der Nierenfunktion erfolgt, müssen niedermolekulare Heparine, Fondaparinux und die direkten oralen Antikoagulanzen in ihrer Dosis der jeweiligen GFR angepasst werden.

Die Thrombozytopenie ist eine häufige Blutbildveränderung bei Tumorpatienten, die durch infiltrative Prozesse im Knochenmark oder durch myelotoxische Effekte der Tumortherapie bedingt sein kann. Bei einer peripheren Thrombozytenzahl von $>50-80 \times 10^9/l$ wird das Blutungsrisiko als nicht relevant erhöht angesehen, sodass im Falle einer VTE in der Regel keine Notwendigkeit besteht, die Intensität der therapeutischen Antikoagulation zu reduzieren. Bei einer Thrombozytopenie von $<50 \times 10^9/l$ wird von Experten empfohlen, das weitere Vorgehen vor allem nach dem Zeitpunkt der VTE auszurichten: Bei akuter, d.h. <4 Wochen zurückliegender VTE erscheint es im Einzelfall gerechtfertigt, die Thrombozytenzahl durch Transfusion auf $>50 \times 10^9/l$ anzuheben, um eine therapeutische Antikoagulation, vorzugsweise mit NMH, zu ermöglichen. Dagegen wird bei subakuter oder chronischer VTE, d.h. bei einem >4 Wochen zurück-

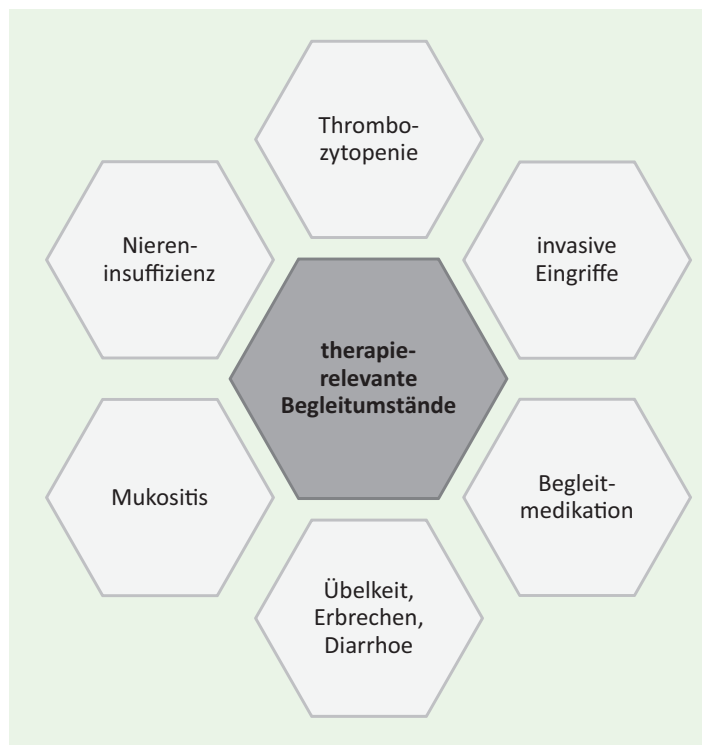


Abb. 3: Relevante Aspekte in der Therapie der tumorassoziierten venösen Thromboembolie.

liegenden Ereignis, eine reduzierte, zum Beispiel halbtherapeutische NMH-Dosis als vertretbar angesehen, da das thromboembolische Rezidivrisiko in dieser Phase insgesamt geringer ist. Bei einer Thrombozytenzahl von $<25 \times 10^9/l$ sollte die Antikoagulation in den meisten Fällen ausgesetzt werden (6).

In der Behandlung von Tumorpatienten ergibt sich häufig eine dringliche Indikation zu invasiven oder operativen Eingriffen. Im Vergleich zu VKA ist das kurzfristige Ab- und Ansetzen von NMH in dieser Situation besser steuerbar. Ob perioperativ eine Dosisreduktion oder ein gänzlichliches Pausieren der Antikoagulation erforderlich sind, muss vom Zeitpunkt (akut vs. subakut/chronisch) und vom Schweregrad der VTE sowie vom Blutungsrisiko des Eingriffs abhängig gemacht werden. DOAKs haben bei normaler Nierenfunktion ebenfalls eine relativ kurze Halbwertszeit. Bezüglich der perioperativen Antikoagulation liegen jedoch bisher keine systematischen Studiendaten und nur begrenzte praktische Erfahrungen vor. Insbesondere der zeitnahe postoperative Wiederaufnahme einer DOAK-Therapie erscheint bei Eingriffen mit hohem Nachblutungsrisiko problematisch.

Der Einsatz oraler Antikoagulanzen, VKAs oder DOAKs, ist in der Therapie der tumorassoziierten VTE mit weiteren praktischen Schwierigkeiten verbunden: Inappetenz, Übelkeit und Erbrechen können die regelmäßige orale Medikamentenzufuhr erschweren. Im Falle von Diarrhoen

besteht aufgrund der beschleunigten Magendarmpassage zumindest theoretisch die Möglichkeit einer verminderten Bioverfügbarkeit, während im Rahmen von Mukositiden die gestörte Schleimhautbarriere ggf. in einer gesteigerten enteralen Resorption resultiert. Ferner sind beim Einsatz von DOAKs Interaktionen zwischen Krebstherapeutika mit dem Transporterprotein P-Glykoprotein und dem hepatischen Enzym CYP3A4 potentiell relevant: Während Inhibitoren wie zum Beispiel Tamoxifen oder Imatinib den DOAK-Spiegel steigern können, ist unter Therapie mit den Induktoren Doxorubicin oder hochdosiertem Dexametha-

Dalteparin über fünf bis sieben Tage die Therapie mit VKA über sechs Monate fortgeführt (INR-Zielbereich 2-3). In der NMH-Gruppe traten signifikant weniger symptomatische VTE-Rezidive während der sechsmonatigen Behandlungsphase auf (8,0 % vs. 15,8 %, $p=0,002$). Sowohl das Gesamtblutungsrisiko (14 % unter NMH vs. 19 % unter VKA; $p=0,09$) als auch das Risiko für schwerwiegende Blutungen (5,6 % vs. 3,6 %; $p=0,27$) war in beiden Gruppen vergleichbar, ebenso die Mortalitätsrate am Ende des Behandlungszeitraums (39 % vs. 41 %, $p=0,53$).

Zur Überprüfung dieser Daten in einem aktuelleren Behandlungsumfeld schloss sich 2010 bis 2013 die Rekrutierung der CATCH-Studie an (8). Insgesamt 900 Tumorpatienten mit akuter symptomatischer VTE wurden entweder mit 175 IE Anti-Xa/kg Tinzaparin über sechs Monate oder, nach einer fünf- bis zehntägigen parenteralen Initialtherapie, mit VKA (INR-Zielbereich 2-3) behandelt. Auch in dieser Studie fand sich im Vergleich zur VKA-Standardtherapie eine niedrigere Rate an symptomatischen VTE-Rezidiven unter der längerfristigen NMH-Therapie (6,9 % vs. 10,0 %); die relative Risikoreduktion unter NMH fiel mit 35 % jedoch nicht signifikant aus ($p=0,07$). Werden jedoch nur Patienten mit protokollgerechter Therapie berücksichtigt ($n=658$), zeigt sich unter NMH-Therapie (8,3 %) gegenüber VKA (12,7 %) eine deutlichere Reduktion des relativen Risikos für VTE-Rezidive (hazard ratio

0,62, 95 %-KI 0,38-1,00; $p=0,05$). Bei vergleichbarem Gesamtblutungsrisiko (25,4 % vs. 24,4 %) ließ sich eine signifikant niedrigere Rate an klinisch relevanten nicht-schweren Blutungen unter der NMH-Therapie (10,9 %) gegenüber der VKA-Therapie (15,3 %) nachweisen ($p=0,004$). Das Risiko für schwere Blutungen war in beiden Gruppen vergleichbar (2,7 % vs. 2,4 %; $p=0,77$), ebenso die Mortalitätsrate am Ende des sechsmonatigen Behandlungszeitraums (33,4 % vs. 30,6 %; $p=0,54$).

Darüber hinaus sind die Ergebnisse einiger kleinerer randomisierter Studien (z.B. Tinzaparin in LITE sowie Enoxaparin in ONCENOX und CANTHANOX) mit einem vorteilhaften Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von NMH vereinbar, sodass nationale und internationale Leitlinien weiterhin einheitlich NMH zur Therapie der tumorassoziierten VTE, zumindest in den ersten drei bis sechs Monaten, empfehlen (9, 10).

Rolle der DOAKs

Im Jahr 2011 erteilte die europäische Arzneimittelagentur dem direkten Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban als ers-

Patientencharakteristika	Punkte
<i>Tumorklassifikation</i>	
Magen, Pankreas	2
Lunge, Lymphom, Harnblase, Hoden, gynäkologische Tumore	1
Hämoglobin <10 g/dl oder Einsatz von Erythropoetin	1
Thrombozytenzahl vor Einleitung einer zytoreduktiven Therapie $\geq 350 \times 10^9/l$	1
Leukozytenzahl vor Einleitung einer zytoreduktiven Therapie $> 11 \times 10^9/l$	1
Körpermassenindex (BMI) $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1
0 Punkte: niedriges VTE-Risiko, 1–2 Punkte: mittleres VTE-Risiko, ≥ 3 Punkte: hohes VTE-Risiko.	

Tab. 1: Khorana-Score.

son ggf. mit einer verminderten DOAK-Konzentration im Blut zu rechnen (6).

NMH: Therapie der Wahl

Bis zur Einführung der DOAKs bestand die klassische Behandlung der akuten VTE aus einer initialen parenteralen Antikoagulation mit NMH und der überlappenden Einleitung einer VKA-Therapie. Tumorpatienten wiesen hierunter jedoch ein deutlich gesteigertes VTE-Rezidiv- und Blutungsrisiko gegenüber Patienten ohne maligne Grunderkrankung auf. Deshalb wurde in der CLOT-Studie geprüft, ob bei Tumorpatienten eine längerfristige Fortführung der NMH-Therapie bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit der VKA-Standardtherapie überlegen ist (Tab. 2) (7). Hierfür wurden von 1999 bis 2001 insgesamt 676 Tumorpatienten mit akuter symptomatischer VTE eingeschlossen. Nach Randomisierung erhielten 338 Patienten 200 IE Anti-Xa/kg Dalteparin über einen Monat mit anschließender Dosisreduktion auf 150 IE Anti-Xa/kg für weitere fünf Monate. Bei den anderen 338 Patienten wurde nach initialer parenteraler Antikoagulation mit

	CLOT	CATCH	EINSTEIN-DVT/-PE	RE-COVER I/II	AMPLIFY	HOKUSAI						
Referenz	Lee AY et al. N Engl J Med 2003; 349(2):146-153	Lee AY et al. JAMA 2015; 314(7):677-686	Prins MH et al. Lancet Haematol 2014;1(1): e37-46	Schulman S et al. Thromb Haemost 2015; 114(1):150-157	Agnelli G et al. J Thromb Haemost 2015;13(12): 2187-2191	Raskob G et al. Lancet Haematol 2016;3(8): e379-387						
Rekrutierungszeitraum	1999–2001	2010–2013	2007–2011	2006–2010	2008–2012	2010–2012						
Therapie	Dalteparin 1 x 200 IE Anti-Xa/kg KG/Tag über 1 Monat, anschließend 1 x 150 IE Anti-Xa/kg KG/Tag vs. Dalteparin 1 x 200 IE Anti-Xa/kg KG/Tag über ≥5–7 Tage, anschließend VKA (INR-Zielbereich 2-3)	Tinzaparin 1 x 175 IE Anti-Xa/kg KG/Tag vs. Tinzaparin 1 x 175 IE Anti-Xa/kg KG/Tag über ≥5–10 Tage, anschließend VKA (INR-Zielbereich 2-3)	Rivaroxaban 2 x 15 mg/Tag über 3 Wochen, anschließend 1 x 20 mg/Tag vs. Enoxaparin 2 x 1 mg/kg KG/Tag über ≥5 Tage, anschließend VKA (INR-Zielbereich 2-3)	NMH, UFH oder Fondaparinux über ≥5 Tage, anschließend Dabigatran 2 x 150 mg/Tag vs. NMH, UFH oder Fondaparinux über ≥5 Tage, anschließend VKA (INR-Zielbereich 2-3)	Apixaban 2 x 10 mg/Tag über 7 Tage, anschließend 2 x 5 mg/Tag vs. Enoxaparin 2 x 1 mg/kg KG/Tag über ≥5 Tage, anschließend VKA (INR-Zielbereich 2-3)	Enoxaparin oder UFH über ≥5 Tage, anschließend Edoxaban 1 x 60 mg/Tag vs. Enoxaparin oder UFH über ≥5 Tage, anschließend VKA (INR-Zielbereich 2-3)						
Therapiedauer	6 Monate	6 Monate	3, 6 oder 12 Monate	6 Monate	6 Monate	3–12 Monate						
Anzahl an Patienten mit aktiver Tumor-erkrankung	676	900	462	221	167	208						
	Dalteparin	VKA	Tinzaparin	VKA	Rivaroxaban	VKA	Dabigatran	VKA	Api-xaban	VKA	Edo-xaban	VKA
VTE-Rezidiv	27/336 (8%)	53/336 (16%)	31/449 (7%)	45/451 (10%)	6/258 (2%)	8/204 (4%)	4/114 (4%)	5/107 (5%)	3/81 (4%)	5/78 (6%)	4/109 (4%)	7/99 (7%)
schwere Blutung	19/338 (6%)	12/335 (4%)	12/449 (3%)	11/451 (2%)	5/257 (2%)	8/202 (4%)	4/105 (4%)	3/100 (3%)	2/87 (2%)	4/80 (5%)	5/109 (5%)	3/99 (3%)
Mortalität	130/336 (39%)	136/336 (41%)	150/449 (33%)	138/451 (31%)	38/257 (15%)	36/202 (18%)	16/114 (14%)	16/107 (15%)	6%*	8%*	31/109 (28%)	26/99 (26%)

NMH: Niedermolekulares Heparin; DOAK: Direktes orales Antikoagulans; VTE: Venöse Thromboembolie; KG: Körpergewicht; VKA: Vitamin-K-Antagonist; UFH: Unfraktioniertes Heparin;
*3-Monatsmortalität (alle anderen Angaben, auch zu VTE-Rezidiv und schwerer Blutung, beziehen sich auf das Ende des jeweiligen Behandlungszeitraumes)

Tab. 2: Ergebnisse der NMH- und DOAK-Studien zur Therapie der tumorassoziierten VTE.

tem DOAK die Zulassung zur Therapie der akuten VTE. Es folgten der direkte Thrombininhibitor Dabigatran sowie die direkten Faktor Xa-Inhibitoren Apixaban und Edoxaban. In allen sechs zulassungsrelevanten Phase-3-Studien (EINSTEIN-PE und -DVT zu Rivaroxaban, RECOVER I und II zu Dabigatran, AMPLIFY zu Apixaban und HOKUSAI zu Edoxaban) konnte die Nichtunterlegenheit der DOAKs gegenüber VKA in der Therapie der

akuten VTE nachgewiesen werden. Bei Studieneinschluss lag bei lediglich 6 % der insgesamt >27.000 randomisierten Patienten die Diagnose einer malignen Grunderkrankung vor (Tab. 2). In einer kombinierten Metaanalyse aller Phase-3-Studien ließ sich für die Subgruppe der Tumorpatienten gegenüber den Patienten ohne maligne Grunderkrankung eine gesteigerte Rate an VTE-Rezidiven und schweren Blutungen nachweisen, und zwar

sowohl unter Therapie mit DOAKs (3,4 % vs. 2,4 % VTE-Rezidive und 2,9 % vs. 1,0 % schwere Blutungen) als auch unter Therapie mit VKA (5,9 % vs. 2,5 % und 3,7 % vs. 1,6 %) (11). Innerhalb der Tumorkohorte selbst zeigte sich unter der Therapie mit DOAKs gegenüber der Therapie mit VKA ein signifikant niedrigeres VTE-Rezidivrisiko (relatives Risiko (RR) 0,57; 95 %-KI 0,36-0,91; $p=0,02$) bei einem vergleichbaren Risiko für schwere Blutungen (RR 0,77; 95 %-KI 0,44-1,33; $p=0,35$). Diese Ergebnisse legen nahe, dass DOAKs eine wirksame und sichere Alternative zu VKA in der Therapie der tumorsassoziierten VTE darstellen.

Kritisch zu betrachten ist jedoch die deutliche Diskrepanz in der VTE-Rezidiv- und Mortalitätsrate zwischen den VKA-Patienten der DOAK- und NMH-Studien: So liegt die kombinierte VTE-Rezidivrate unter VKA-Therapie in den DOAK-Studien bei 5,9 % gegenüber 15,8 % (CLOT) und 10,0 % (CATCH). Auch die Mortalitätsrate ist – mit Ausnahme der Patienten mit aktiver Krebserkrankung in der HOKUSAI-Studie – in sämtlichen DOAK-Studien mit <20 % deutlich geringer als in den NMH-Studien (31-41 %). Sehr wahrscheinlich handelt es sich bei den in die DOAK-Studien eingeschlossenen Tumorpatienten somit um ein selektiertes Patientenkollektiv, das nicht mit den Krebspatienten der großen NMH-Studien verglichen werden kann. Insbesondere jedoch aufgrund des bisher ausstehenden direkten Vergleichs zwischen DOAKs und NMHs kann die routinemäßige Anwendung von DOAKs zur VTE-Therapie bei Tumorpatienten zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden.

Therapiedauer

In allen prospektiven Studien zur Therapie der tumorsassoziierten VTE erfolgte die Behandlung über einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten. Die optimale Therapiedauer wurde jedoch bisher in keiner Studie spezifisch adressiert. Deshalb sollte die Frage, ob eine Therapie über drei bis sechs Monate hinaus sinnvoll ist, vor allem unter Berücksichtigung des individuellen VTE-Rezidiv- und Blutungsrisikos geklärt werden: Bei aktiver Tumorerkrankung und fehlenden Kontraindikationen ist eine langfristige Fortsetzung der medikamentösen Rezidivprophylaxe sinnvoll. Aufgrund fehlender vergleichender Studien zur Art der Antikoagulation nach >6 Monaten kann in dieser Situation grundsätzlich auch die Umstellung von NMH auf VKA oder DOAKs erwogen werden (9).

Spezielle Situationen

Katheterassoziierte Thrombosen

Zur sicheren Applikation von Chemotherapeutika erhalten viele Tumorpatienten vorübergehend oder dauerhaft einen

zentralvenösen Katheter (ZVK). ZVK-assoziierte Thrombosen stellen deshalb ein relevantes Problem in der Behandlung onkologischer Patienten dar. Der AWMF-S2-Leitlinie entsprechend sollten funktionsfähige Langzeitkatheter in thrombosierten Venen nur bei Hinweisen für eine Infektion entfernt werden (9). In jedem Fall wird eine mindestens dreimonatige therapeutische Antikoagulation mit NMH empfohlen, die nach Entfernung des Katheters über weitere sechs bis zwölf Wochen fortgesetzt werden sollte. Bei erhöhtem Blutungsrisiko oder entsprechender Präferenz des Patienten können in dieser Situation jedoch auch eine Reduktion der NMH-Dosis oder die Umstellung auf eine orale Antikoagulation erwogen werden.

VTE-Rezidiv

Auch wenn rezidivierende VTEs unter Antikoagulation bei Tumorpatienten nicht selten sind, stellen sie aufgrund ungenügender evidenzbasierter Therapieempfehlungen eine Herausforderung für den behandelnden Arzt dar. Nach Ausschluss einer heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) Typ II und mangelnder Therapieadhärenz sind grundsätzlich folgende Optionen zu evaluieren: Umstellung der Antikoagulation von VKA auf NMH, sofern das VTE-Rezidiv unter einer VKA-Therapie aufgetreten ist; Steigerung der NMH-Dosis um 20-25 %, sofern das VTE-Rezidiv unter einer NMH-Therapie aufgetreten ist; Implantation eines Cava-Schirms. In einer internationalen Registerstudie mit 212 Tumorpatienten und VTE-Rezidiv unter Antikoagulation wurde in 33 % der Fälle die NMH-Dosierung unverändert fortgeführt, 31 % der Patienten erhielten eine gesteigerte NMH-Dosis, bei 24 % wurde auf eine alternative Antikoagulation umgestellt und bei 11 % wurden andere therapeutische Strategien gewählt (12). Während das Rezidivrisiko nach Umstellung auf NMH gegenüber einer fortgeführten VKA-Therapie um 72 % gesenkt werden konnte (95 %-KI 0,11-0,70), ergaben sich bei fortgesetzter NMH-Therapie keine Vorteile durch eine Dosissteigerung (hazard ratio 1,09; 95 %-KI 0,45-2,63). Während die Umstellung der Antikoagulation von VKA auf NMH in jedem Fall sinnvoll scheint, sollte die Entscheidung zur Intensivierung einer NMH-Therapie nur unter sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung getroffen werden. Die Implantation eines Cava-Schirms ist begründeten Einzelfällen vorzubehalten.

Inzidentelle VTEs

Im Rahmen von Staging-Untersuchungen werden bei Tumorpatienten zunehmend häufig asymptomatische (oder unerwartete) VTEs diagnostiziert. Da diese inzidentell nachgewiesenen Ereignisse ein vergleichbares Rezidiv-, Blutungs- und Mortalitätsrisiko aufweisen, sollten sie wie symptomatische VTEs behandelt werden (10).

Prophylaxe

Um das Erstauftreten einer VTE zu vermeiden, sollte für jeden Tumorpatienten fortlaufend die Notwendigkeit einer medikamentösen Thromboseprophylaxe geprüft werden.

Eine eindeutige Indikation, vorzugsweise mit NMH, ergibt sich bei tumorchirurgischen Patienten, auch wenn das absolute Risiko abhängig von Tumorlokalisation und Umfang des Eingriffs unterschiedlich hoch ist. Bei eher niedrigem Risiko reicht eine sieben- bis zehntägige VTE-Prophylaxe in der Regel aus, bei Eingriffen mit besonders hohem VTE-Risiko (z.B. größere OPs im Bauch-/Beckenbereich) sollte diese jedoch prolongiert über mindestens drei bis vier Wochen erfolgen (10).

In mehreren randomisierten Phase-3-Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten, die aufgrund einer akuten internistischen Erkrankung stationär behandelt werden, von einer medikamentösen VTE-Prophylaxe mit NMH oder Fondaparinux profitieren. In einer aktuellen Metaanalyse fand sich innerhalb der Subgruppe der Tumorpatienten hierunter jedoch nur eine marginale Risikoreduktion (RR gegenüber Placebo 0,9; 95 %-KI 0,2-4,0) (13). Dennoch wird in den Leitlinien eine standardmäßige medikamentöse Thromboseprophylaxe für alle stationär behandelten Tumorpatienten empfohlen (9, 10). Prospektive Studienergebnisse zur Effektivität und Sicherheit dieses Vorgehens bei Tumorpatienten bleiben jedoch abzuwarten.

Hingegen wird für ambulant behandelte Patienten mit maligner Grunderkrankung eine routinemäßige Thromboseprophylaxe nicht empfohlen: In einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden Studie konnte das VTE-Risiko von Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren zwar signifikant um 64 % durch eine NMH-Prophylaxe reduziert werden (ohne dabei das Risiko für schwere Blutungen zu erhöhen); nach 3,5 Monaten lag die VTE-Rate aber auch im Kontrollarm bei <4 %, sodass die absolute Risikoreduktion insgesamt gering war (14). Somit kommt bei ambulanten Tumorpatienten der individuellen Risikostratifizierung, zum Beispiel mithilfe des Khorana-Scores, eine besondere Bedeutung zu. Eine Ausnahme stellen Myelompatienten unter Therapie mit Lenalidomid oder Thalidomid in Kombination mit Chemotherapie und/oder Dexamethason dar: Aufgrund des deutlich gesteigerten VTE-Risikos sollten diese Patienten stets eine medikamentöse Thromboseprophylaxe mit Acetylsalicylsäure (ASS) oder NMH erhalten (10). Zudem scheinen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom unter Systemtherapie von einer intensivierten NMH-Prophylaxe zu profitieren (10).

Ausblick

Zur Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Edoxaban im Vergleich zu NMH bei tumorassoziierter VTE werden in Kürze die Ergebnisse der HOKUSAI-VTE CANCER-Studie erwartet (15): Im Rahmen dieser prospektiven, randomisierten, offenen Phase-4-Studie werden circa 1000 Patienten mit aktiver Tumorerkrankung oder Diagnose einer Tumorerkrankung innerhalb der vorangegangenen zwei Jahre und symptomatischer oder inzidenteller VTE entweder einer NMH-Therapie analog des CLOT-Protokolls oder einer Antikoagulation mit Edoxaban für insgesamt zwölf Monate zugewiesen. Primärer Endpunkt ist die Kombination aus VTE-Rezidiv und schwerwiegender Blutung. Ebenso laufen weitere, auch industrieunabhängige, prospektive, randomisierte Studien zum direkten Vergleich anderer DOAKs und NMHs in der Behandlung von Tumorpatienten.

Auch auf dem Gebiet der VTE-Prophylaxe bei Tumorpatienten wird die Rolle der DOAKs weiter untersucht: So werden aktuell die Effektivität und Sicherheit sowohl von Rivaroxaban 10 mg/Tag als auch von Apixaban 2 x 2,5 mg/Tag während einer sechsmonatigen Primärprophylaxe bei ambulant behandelten Tumorpatienten mit hohem VTE-Risiko in jeweils randomisierten placebo-kontrollierten Studien überprüft.

Darüber hinaus wird auch der Frage nach der optimalen Dauer und Dosierung einer NMH-Sekundärprophylaxe bei Tumorpatienten mit VTE nachgegangen: In einer prospektiven Observationsstudie an circa 150 Tumorpatienten mit vorangegangener, mindestens drei- bis sechsmonatiger NMH-Therapie soll die Rate an VTE-Rezidiven und Blutungen unter fortgesetzter Sekundärprophylaxe mit Enoxaparin 40 mg/Tag für weitere sechs Monate untersucht werden.

Literatur

1. Dicke C, Langer F. Pathophysiology of Trousseau's syndrome. *Hamostaseologie* 2015;35(1):52-59.
2. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):17-21.
3. Khorana AA, Francis CW, Culakova E et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007;5(3):632-634.
4. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100(10):3484-3488.
5. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111(10):4902-4907.

6. Voigtlaender M, Langer F. Direct oral anticoagulants for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism – what do we know so far? *Hamostaseologie* 2017 (in Druck).
7. Lee AY, Levine MN, Baker RI et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349(2):146-153.
8. Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G et al. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314(7):677-686.
9. AWMF. S2-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA): Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie, Stand: 10.10.2015. Abgerufen am 06.03.2017 unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf>.
10. Farge D, Bounameaux H, Brenner B et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2016;17(10):e452-e466.
11. van Es N, Coppens M, Schulman S et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014;124(12):1968-1975.
12. Schulman S, Zondag M, Linkins L et al. Recurrent venous thromboembolism in anticoagulated patients with cancer: management and short-term prognosis. *J Thromb Haemost* 2015;13(6):1010-1018.
13. Carrier M, Khorana AA, Moretto P et al. Lack of evidence to support thromboprophylaxis in hospitalized medical patients with cancer. *Am J Med* 2014;127(1):82-86e1.
14. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 2012;366(7):601-609.
15. van Es N, Di Nisio M, Bleker SM et al. Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. Rationale and design of the Hokusai VTE-cancer study. *Thromb Haemost* 2015;114(6):1268-1276.

Interessenkonflikte: M. V. hat Reiseunterstützung von Bristol-Myers Squibb und LEO Pharma erhalten. F. L. hat Honorare für Vortrags- oder Beratertätigkeit sowie Reise- und/oder Forschungsunterstützung von den folgenden Firmen erhalten: Aspen, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, LEO Pharma, Pfizer und Sanofi.

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. Florian Langer
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Hubertus Wald Tumorzentrum –
Universitäres Cancer Center Hamburg (UCCH)
Universitätsklinikum Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg
E-Mail: langer@uke.de

