

Therapie tumorassoziierter venöser Thromboembolien

Autor:
Prof. Dr. med. Florian Langer

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg

1. Einleitung

Tumorpatienten weisen im Vergleich zur Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko für Venenthrombosen und Lungenarterienembolien auf, die als venöse Thromboembolien (VTE) zusammengefasst werden. VTE beeinträchtigen Tumorpatienten stark in ihrer Lebensqualität, sind ein prognostisch ungünstiges Zeichen und können die gegen den Tumor gerichtete spezifische Therapie negativ beeinflussen. Aufgrund des hohen Rezidiv- und Blutungsrisikos stellt die antikoagulatorische Therapie von Tumorpatienten mit VTE im klinischen Alltag zusätzlich eine Herausforderung dar.

Der derzeitige von der nationalen Leitlinie empfohlene Therapiestandard zur Behandlung der tumorassozierten VTE mit

niedermolekularem Heparin (NMH) [DGA 2015] ist einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKAs) zwar überlegen; die NMH-Therapie bringt aber auch Limitationen mit sich, die eine nur geringe Therapietreue zur Folge haben. In den letzten Jahren wurden daher verstärkt Bemühungen unternommen, mögliche Therapiealternativen zur VTE-Therapie bei Tumorpatienten zu entwickeln und umfangreich zu testen. Eine aussichtsreiche Substanzklasse stellen hier die direkten oralen Antikoagulanzen (DOAKs) dar.

In dieser zertifizierten Fortbildung werden die klinische Bedeutung tumorassoziierter VTE sowie die aktuelle Studienlage der verfügbaren Therapieoptionen dargestellt.

2. Klinische Bedeutung

Das absolute Risiko für das Auftreten von VTE bei Tumorpatienten variiert stark (1–8 %) und ist abhängig von verschiedenen Faktoren, wie der Patientenpopulation, der Dauer der Nachverfolgung oder der Art der Erfassung der VTE-Ereignisse. Im Vergleich zur Normalbevölkerung weisen Tumorpatienten ein 4- bis 7-fach erhöhtes Risiko für VTE auf. Zwar ist der Großteil der VTE nicht tumorbedingt; es lassen sich aber 20–30 % aller VTE auf eine maligne Grunderkrankung zurückführen [Timp et al. 2013]. VTE tragen erheblich zur Morbidität und Mortalität von Tumorpatienten bei [Khorana et al. 2007, Timp et al. 2013].

Das VTE-Rezidivrisiko bei Tumorpatienten ist im Vergleich zu Nichttumorpatienten unter fortgesetzter Antikoagulation mit VKA etwa 3,5-fach erhöht. Nach einem Jahr treten bis zu 20 % Rezidivereignisse auf (Abbildung 1A). Mit einer jährlichen Inzidenz von 12 % weisen Tumorpatienten unter antikoagulatorischer Therapie mit VKA zusätzlich ein doppelt so hohes Risiko für schwere Blutungen auf wie Nichttumorpatienten (4,9 %) (Abbildung 1B) [Prandoni et al. 2002]. Etwa 10 % der ambulant behandelten Tumorpatienten sterben an den Folgen einer Thromboembolie [Khorana et al. 2007].

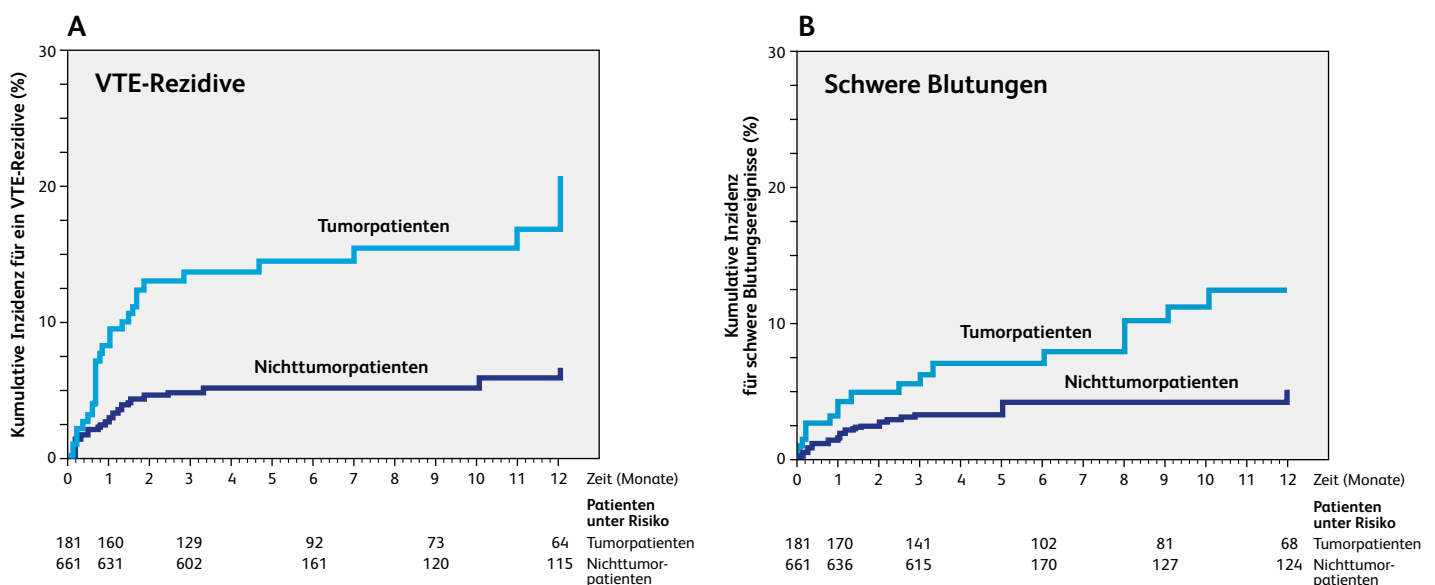


Abbildung 1: Kumulative Inzidenz für VTE-Rezidive (A) und für schwere Blutungsereignisse (B) unter antikoagulatorischer Therapie mit VKA bei Tumor- und Nichttumorpatienten mit VTE; modifiziert nach [Prandoni et al. 2002].

2.1. Risikofaktoren

Neben allgemeinen Faktoren wie Lebensalter, Adipositas, interistischen Komorbiditäten und Nikotinabusus [Lee und Levine 2003, Stein et al. 2006] ist das VTE-Risiko auch abhängig von der Tumorentität, dem lokalen Tumorstadium sowie dem Ausmaß der Metastasierung [Horsted et al. 2012, Lee und Levine 2003, Louzada et al. 2011, Timp et al. 2013]. Patienten mit den eher selteneren Pankreas-, Hirn- oder Magentumoren sowie Patienten mit Myelom unter immunmodulierender Therapie weisen ein höheres VTE-Risiko auf als Patienten mit den wesentlich häufigeren Prostata-, Zervix-, Uterus- oder Brusttumoren. Mit fortschreitendem Tumorstadium und zunehmender Entdifferenzierung steigt das VTE-Risiko weiter an. Die relative Risikoerhöhung für ein VTE-Rezidiv durch Metastasierung beträgt etwa 1,4 [Louzada et al. 2011].

Zur Stratifizierung des thromboembolischen Risikos unter Chemotherapie bei Tumorpatienten wird häufig der Khorana-Score genutzt (Tabelle 1) [Khorana et al. 2008]. Er berücksichtigt die Art des Primärtumors, die Thrombozytenzahl vor Beginn einer Chemotherapie, das Ausmaß der Anämie bzw. den Einsatz von Erythropoetin-Analoga, die Leukozytenzahl vor der Therapie und den BMI (*body mass index*). Je höher der Score, desto größer ist das thromboembolische Risiko der Tumorpatienten.

Tabelle 1: VTE-Risiko unter Chemotherapie bei Tumorpatienten nach dem Khorana-Score; modifiziert nach [Khorana et al. 2008].

Risikofaktoren	Punkte
Lokalisation des Primärtumors	
<ul style="list-style-type: none"> mit sehr hohem Risiko (Pankreas, Magen) 	2
<ul style="list-style-type: none"> mit hohem Risiko (Lunge, Lymphom, gynäkologische Beckentumoren, u. a.) 	1
Thrombozytenzahl vor Chemotherapie $\geq 350.000/\mu\text{l}$	1
Hb $< 10 \text{ g/dl}$ oder Erythropoetin-Gabe	1
Leukozytenzahl vor Chemotherapie $> 11.000/\mu\text{l}$	1
BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

0 Punkte: niedriges VTE-Risiko, 1–2 Punkte: mittleres VTE-Risiko, ≥ 3 Punkte: hohes VTE-Risiko

BMI: *Body mass index*; Hb: Hämoglobin

3. Aktuelle Therapieoptionen bei tumorassozierten VTE

Die antikoagulatorische Therapie von Tumorpatienten mit VTE stellt durch das hohe Rezidiv- und Blutungsrisiko eine große Herausforderung dar. Die klassischen Antikoagulanzen wirken indirekt. NMHs wie Dalteparin oder Tinzaparin werden parenteral appliziert und verstärken die Affinität von Antithrombin zu Thrombin und Faktor Xa, während VKAs wie Warfarin oral

eingenommen werden und die Produktion von Gerinnungsfaktoren in der Leber hemmen. DOAKs (auch Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen [NOAKs] genannt) wie Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban wirken dagegen direkt gegen die aktivierten Gerinnungsfaktoren Thrombin oder Faktor Xa.

3.1. Leitlinienkonforme Standardtherapie

Die klassische Behandlung der akuten VTE bestand aus einer initialen parenteralen NMH-Therapie mit überlappender Einleitung einer VKA-Therapie. Da Tumorpatienten mit VTE jedoch im Vergleich zu Nichttumorpatienten unter VKA-Therapie ein erhöhtes Blutungs- und Rezidivrisiko aufweisen (Abbildung 1) [Prandoni et al. 2002], wurde die langfristige Fortführung der NMH-Therapie hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zur VKA-Standardtherapie in mehreren großen Studien untersucht:

Zwischen 1999 und 2001 wurden insgesamt 676 Tumorpatienten mit akuten symptomatischen VTE in die **CLOT-Studie**

eingeschlossen. Während die eine Hälfte der Patienten über einen Zeitraum von 6 Monaten Dalteparin erhielt, wurde die andere Hälfte der Patienten nach initialer parenteraler Antikoagulation mit Dalteparin auf eine über 6 Monate fortgeführte VKA-Therapie umgestellt. Es zeigte sich, dass im Behandlungsarm mit NMH signifikant weniger symptomatische VTE-Rezidive auftraten, während sowohl das Gesamtblutungsrisiko als auch das Risiko für schwere Blutungen sowie die Mortalitätsrate in den Studienarmen vergleichbar waren (Abbildung 2) [Lee et al. 2003].

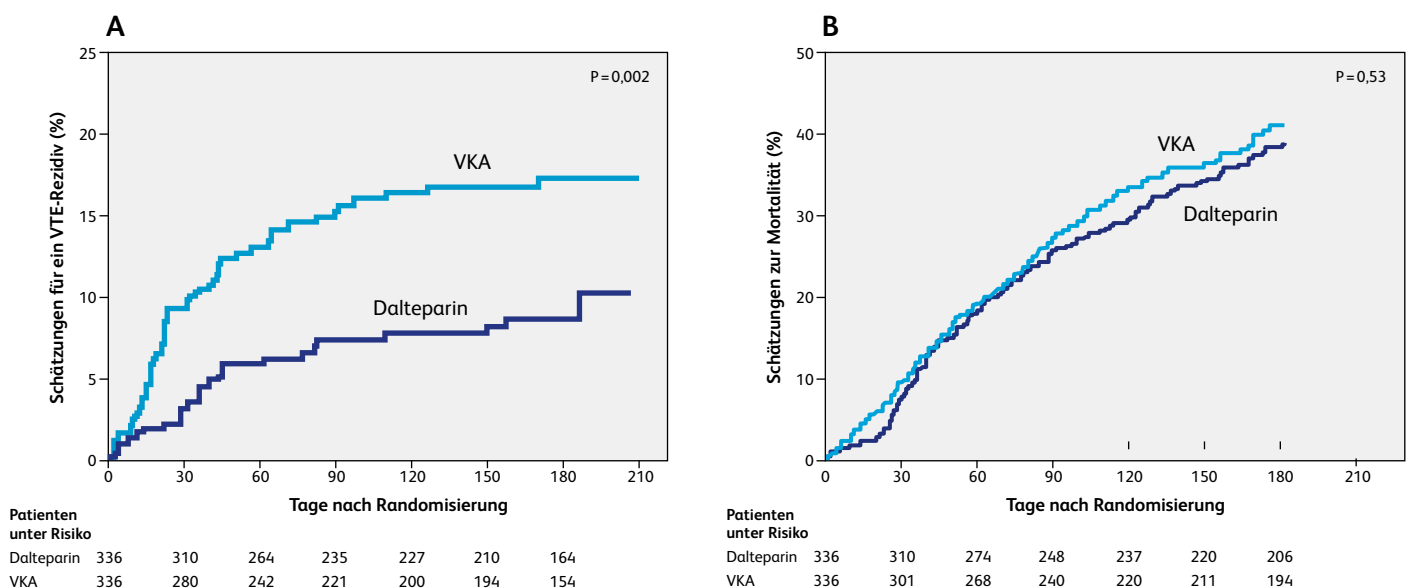


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Schätzungen für ein symptomatisches VTE-Rezidiv (A) sowie Schätzungen zur Mortalität (B) bei Tumorpatienten abhängig von der Behandlung mit Dalteparin oder VKA über 6 Monate; modifiziert nach [Lee et al. 2003].

In der darauffolgenden **CATCH-Studie** wurden zwischen 2010 und 2013 insgesamt 900 Tumorpatienten mit akuten symptomatischen VTE eingeschlossen. Die Patienten erhielten über 6 Monate Tinzaparin oder den VKA Warfarin nach einer Initialtherapie mit Tinzaparin. Die Studie bestätigte, dass unter NMH-Therapie im Vergleich zur VKA-Standardtherapie weniger symptomatische oder relevante inzidentelle VTE-Rezidive auftraten, wobei die relative Risikoreduktion

unter NMH-Therapie nicht signifikant war (Abbildung 3A). Das Risiko für schwere Blutungen (Abbildung 3B) und die Mortalitätsrate am Ende des Behandlungszeitraums waren zwischen den Studienarmen vergleichbar, jedoch trat eine signifikant niedrigere Rate an klinisch relevanten Blutungen unter der NMH-Therapie im Vergleich zur VKA-Therapie auf (Abbildung 3C) [Kamphuisen et al. 2018, Lee et al. 2015].

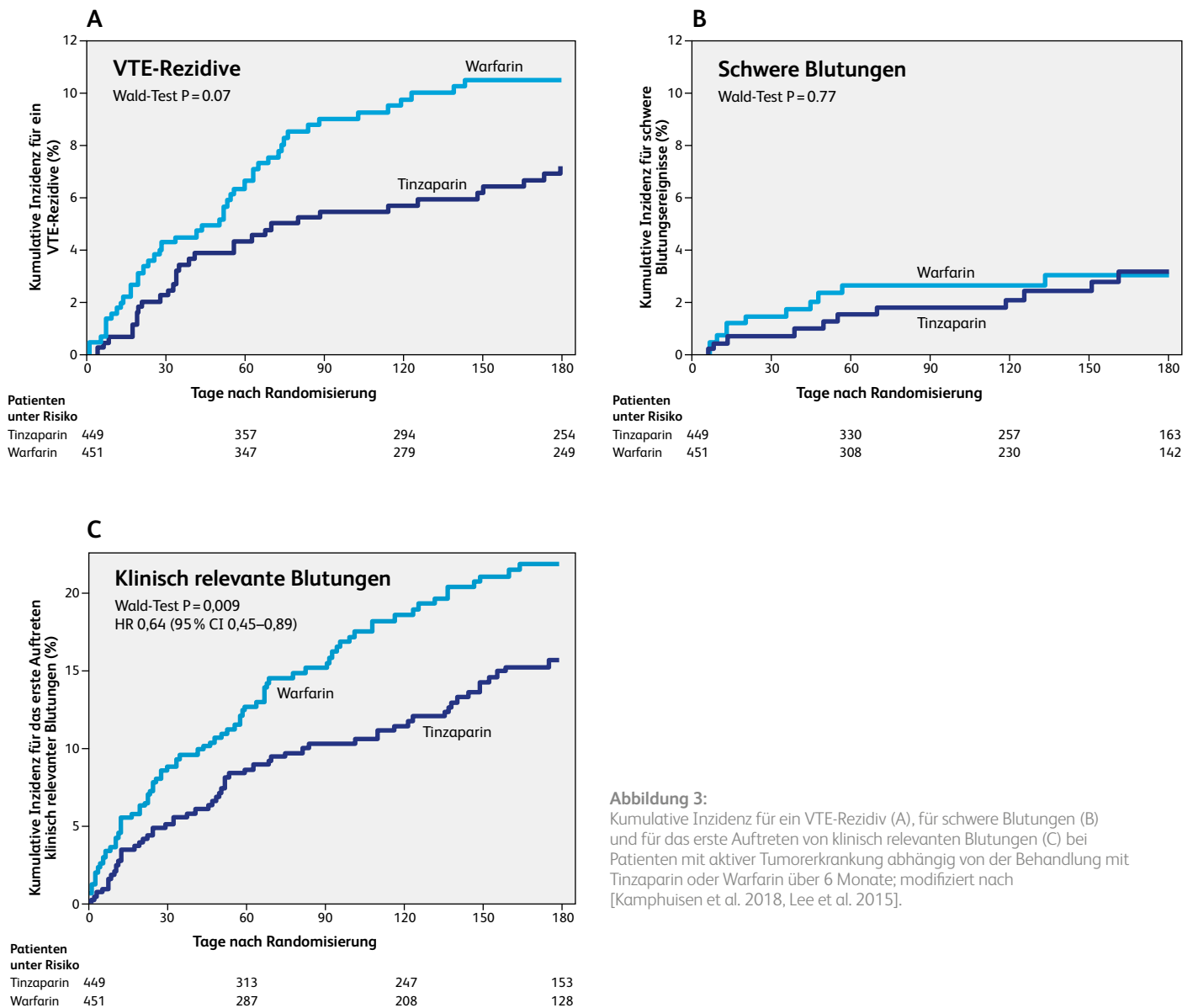


Abbildung 3: Kumulative Inzidenz für ein VTE-Rezidiv (A), für schwere Blutungen (B) und für das erste Auftreten von klinisch relevanten Blutungen (C) bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung abhängig von der Behandlung mit Tinzaparin oder Warfarin über 6 Monate; modifiziert nach [Kamphuisen et al. 2018, Lee et al. 2015].

Insbesondere aufgrund der CLOT- und CATCH-Studie empfehlen internationale Leitlinien [Farge et al. 2016, Lyman et al. 2015] und auch die aktuelle deutsche Leitlinie zur Therapie und Sekundärprophylaxe tumorassoziierter VTE eine Antikoagulation über 3–6 Monate mit NMH [DGA 2015]. Da der Behandlungszeitraum in den beiden großen NMH-Studien

CLOT und CATCH jeweils bei 6 Monaten lag, ist die Datenlage für die Phase nach der prolongierten Sekundärprophylaxe nur schwach. Laut der aktuellen Leitlinie sollten sich die Art und Dauer der nachfolgenden Antikoagulation nach der Aktivität des Tumorleidens und dem Blutungsrisiko richten [DGA 2015].

3.1.1. Limitationen der Standardtherapie

Die Anwendung von NMH ist mit verschiedenen Limitationen verbunden. Die Notwendigkeit einer fortdauernden subkutanen Applikation, das Risiko einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie und allergischer Hautreaktionen sowie hohe Kosten bedingen bei zunehmender Antikoagulationsdauer eine mangelnde Therapietreue [Beyer-Westendorf et al. 2019]. Darüber hinaus stellt die Dauer der NMH-Therapie selbst eine große Herausforderung für den behandelnden Arzt und den Patienten dar.

Einer deutschen Studie zufolge werden 76 % der Tumorpatienten mit VTE initial mit NMHs behandelt, während 22 % bereits in den ersten 3 Monaten zu VKAs oder DOAKs wechseln [Matzdorff et al. 2016]. Für die nachfolgenden 3–6 Monate gaben 55 % der Spezialisten weiterhin NMHs, 31 % wechselten zu VKAs und 33 % zu DOAKs. Von denen, die über die initiale Therapie hinaus NMHs verschrieben, gaben 37 % weiterhin die volle Dosis, während 26 % der Ärzte auf 75 % und 40 % auf die Hälfte der initialen Dosis reduzierten. Als Grund für einen (frühzeitigen) Wechsel auf ein orales Antikoa-

gularanz wurden insbesondere Patientenvorbehalte gegenüber der subkutanen Applikationsweise angegeben. Dies deutet darauf hin, dass die Initialbehandlung tumorassoziierter VTE weitestgehend den Leitlinien entspricht, die Sekundärprophylaxe jedoch in der Umsetzung sehr variiert und gemäß der aktuellen Evidenzlage optimiert werden kann [Matzdorff et al. 2016]. Auch in Frankreich wird eine mangelnde leitlinienkonforme Therapietreue beobachtet, insbesondere mit fortdauernder Antikoagulationsdauer [Mahe et al. 2016a, Mahe et al. 2016b]. Eine europäische Studie zeigte, dass in den ersten 6 Monaten 21 % der Anwender eine NMH-Therapie abbrechen, was vorwiegend auf die lokalen Nebenwirkungen der Substanzen zurückzuführen war [van der Wall et al. 2017]. Zugleich liegen Abneigungen von Patienten und Behandlern gegenüber monatelangen (Selbst-)Injektionen vor [Mahe et al. 2016a], was die Notwendigkeit neuer oraler Therapiealternativen unterstreicht.

3.2. Direkte orale Antikoagulanzen

Seit 2011 haben sich 4 verschiedene DOAKs etabliert, die unterschiedliche pharmakologische Charakteristika aufweisen: Während Dabigatran direkt gegen Thrombin gerichtet ist, wirken Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban als direkte Antagonisten des aktivierten Faktors X.

3.2.1. Vergleichsstudien mit VKA

In den vergangenen Jahren wurden für die DOAKs zahlreiche große Phase-III-Studien mit insgesamt mehr als 25.000 eingeschlossenen Patienten durchgeführt. Eine kombinierte Meta-Analyse der zulassungsrelevanten Studien (**HOKUSAI-VTE, RE-COVER, RE-COVER II, AMPLIFY, EINSTEIN-DVT und EINSTEIN-PE**) untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit der Antikoagulanzen und zeigte auf, dass bei Tumorpatienten unter der Therapie mit DOAKs ein signifikant niedrigeres VTE-Rezidivrisiko gegenüber der Therapie mit VKAs bei einem vergleichbaren Blutungsrisiko besteht [van Es et al. 2014]. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass DOAKs eine wirksame und sichere Alternative zu VKAs in der Therapie tumorassoziierter VTE darstellen könnten.

Die Aussagekraft dieser Meta-Analyse ist jedoch eingeschränkt, da die eingeschlossenen Tumorpatienten ein selektiertes Kollektiv darstellten und nur etwa 5 % der gesamten Studienpopulation ausmachten. Zusätzlich war nur ein geringer Anteil der Tumorpatienten als Patienten mit aktiver Krebserkrankung (*active cancer*) einzustufen. Zudem wurden diese Studien nicht im Vergleich zum Therapiestandard NMH durchgeführt. Um eine Aussagekraft über die Wirksamkeit und Sicherheit von DOAKs im Vergleich zum Therapiestandard NMH bei tumorassozierten VTE treffen zu können, wurden in den nachfolgenden Jahren mehrere randomisierte, kontrollierte Studien begonnen und zum Teil bereits erfolgreich abgeschlossen.

3.2.2. Vergleichsstudien mit NMH

In der **HOKUSAI-VTE-Cancer-Studie** wurden rund 1.000 Patienten über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten mit Edoxaban (nach ≥ 5 Tagen NMH-Initialtherapie) oder Dalteparin behandelt. Es zeigte sich, dass die VTE-Rezidivrate, ein sekundärer Studienendpunkt, unter Edoxaban tendenziell, jedoch nicht signifikant geringer war. Zugleich traten in diesem Studienarm mehr schwere Blutungen, insbesondere im oberen Gastrointestinaltrakt, auf [Raskob et al. 2018]. Die Häufigkeit des kombinierten primären Studienendpunktes (Erstauftreten eines VTE-Rezidivs oder einer schweren Blutung) war in beiden Studienarmen vergleichbar. Die **SELECT-D-Pilotstudie** verglich Rivaroxaban mit Dalteparin und schloss rund 400 Patienten ein. Unter Rivaroxaban war die VTE-Rezidivrate verringert, dafür wurden auch in dieser Studie mehr klinisch relevante Blutungen – ebenfalls vorwiegend im gastrointestinalen Bereich – beobachtet. Insgesamt traten in beiden Studienarmen nur wenige schwere Blutungsereignisse auf [Young et al. 2018].

Eine Meta-Analyse beider Studien zeigte, dass unter Edoxaban und Rivaroxaban im Vergleich zu Dalteparin tendenziell weniger VTE-Rezidive auftraten, jedoch signifikant mehr schwere Blutungen. Die Rate an klinisch relevanten nicht-schweren Blutungen war in der DOAK-Gruppe leicht, aber nicht signifikant erhöht. Die Mortalitätsrate unterschied sich nicht zwischen den mit NMH und den mit einem DOAK behandelten Patienten [Li et al. 2019]. Die tendenzielle Reduktion rezidivierender VTE könnte dabei klinisch bedeutsamer sein als das unter der DOAK-Therapie erhöhte Blutungsrisiko. Eine Detailauswertung der HOKUSAI-VTE-Cancer-Studie zeigt, dass die Rate lebensbedrohlicher Blutungen zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar war, während unter Edoxaban mehr formal schwere, jedoch nicht lebensbedrohliche Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt – vorwiegend bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren – auftraten (Abbildung 4) [Kraaijpoel et al. 2018]. Die Entscheidung zum Einsatz von DOAKs bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren sollte somit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

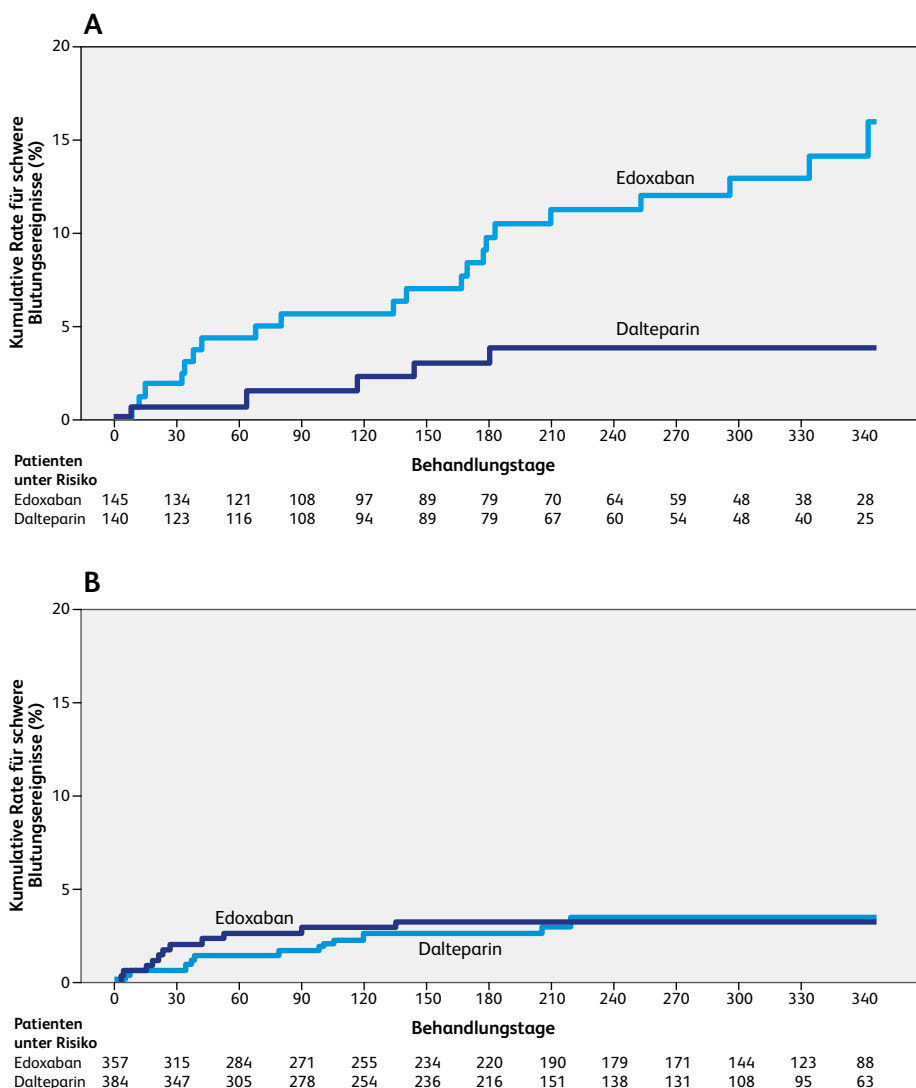


Abbildung 4: Kumulative Raten für schwere Blutungsereignisse unter Edoxaban oder Dalteparin bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren (A) oder Patienten mit nicht-gastrointestinalen Tumoren (B); modifiziert nach [Kraaijpoel et al. 2018].

Erste Ergebnisse zur **ADAM-VTE-Studie** wurden 2018 auf dem Jahreskongress der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) präsentiert. Die Studie schloss 300 Patienten mit akuten tumorassozierten VTE ein, welche über 6 Monate Apixaban oder Dalteparin erhielten. Unter oraler Apixaban-Therapie traten keine schweren Blutungen auf (0% vs. 1,4%) und die VTE-Rezidivrate war signifikant geringer als unter Dalteparin (0,7% vs. 6,3%). Die Rate der schweren und klinisch relevanten nicht-schweren Blutungen lag in beiden Studienarmen bei etwa 6%. Monatlich durchgeführte Fragebögen zur Beurteilung der Lebensqualität zeigten, dass eine orale Antikoagulation einer Injektion vorgezogen wird [McBane et al. 2017, McBane et al. 2018] und führten zu einer allgemein besseren Patientenzufriedenheit. Wichtige Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban im Vergleich zu Dalteparin werden auch von der noch laufenden

CARAVAGGIO-Studie erwartet, die mit 1.168 eingeschlossenen Patienten deutlich größer ist als die ADAM-VTE-Studie. Es handelt sich hierbei um die derzeit größte Studie, die ein DOAK mit der NMH-Standardtherapie bei Tumorpatienten mit akuten VTE vergleicht [Agnelli et al. 2018].

Auf Grundlage der derzeit verfügbaren Daten haben inzwischen erste Expertenempfehlungen wie von Khorana et al. sowie Leitlinien wie die des amerikanischen *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) DOAKs als zu NMHs gleichwertige Therapiealternativen aufgenommen [Khorana et al. 2018, Streiff et al. 2018]. Laut der aktuellen deutschen Leitlinie wird das Umsteigen von einer Heparintherapie auf eine orale Antikoagulation erst 3–6 Monate nach dem thrombotischen Ereignis empfohlen, sofern die Tumorerkrankung weiterhin aktiv ist und keine Kontraindikationen bestehen [DGA 2015].

3.2.3. Klinische Herausforderungen der oralen Antikoagulation mit DOAKs

Verschiedene Risikofaktoren sollten bei der Entscheidung zur Anwendung von DOAKs berücksichtigt werden (Tabelle 2). Insbesondere bei Tumorpatienten mit erwartet hohem Blutungsrisiko sollten DOAKs eher zurückhaltend eingesetzt werden. Dies betrifft z.B. Patienten mit blutungskritischer Tumorentität oder Metastasenlokalisation (z.B. lokal fortgeschrittene Magenkarzinome oder kolorektale Karzinome), Patienten mit hoher Tumordynamik und der Notwendigkeit zeitnaher tumorspezifischer Interventionen oder Patienten mit vorliegender bzw. zu erwartender Beeinträchtigung der Hämatopoese (kritische Thrombozytopenie) [Beyer-Westendorf et al. 2019].

Weitere Risikofaktoren umfassen Schluckstörungen, Mukositis, Übelkeit, Erbrechen, kritische Organinsuffizienz sowie Medikamenteninteraktionen, welche die Wirkspiegel der DOAKs beeinflussen und so zu gefährlichen Über- oder Unterdosierungen führen können [Riess et al. 2018]. Erfüllen die Patienten die Eignungskriterien nicht, sollte insbesondere in den ersten Wochen nach der Diagnose von tumorassozierten VTE bevorzugt eine parenterale NMH-Therapie durchgeführt werden. Bei Anwendung von DOAKs sind engmaschige Kontrollen – insbesondere bei Risikopatienten – hinsichtlich Blutungen oder VTE-Rezidiven zu empfehlen.

Tabelle 2: Potenzielle Risikofaktoren, die bei der Entscheidung zur Anwendung von DOAKs berücksichtigt werden sollten; modifiziert nach [Beyer-Westendorf et al. 2019].

Risikofaktoren	Erläuterung
Tumorerkrankung mit hohem Blutungsrisiko	Bei bestimmten Tumorsituationen liegt bekanntermaßen ein hohes Blutungsrisiko vor: akute myeloische Leukämie, akute lymphatische Leukämie, gastrointestinale Tumoren, urotheliale Tumoren, Gliom und Hirnmetastasen, Pankreaskarzinom, exulzierende Tumoren
Mukositis, mechanisch bedingte Schluckstörungen	Liegt eine Mukositis vor, ist das Blutungsrisiko erhöht und die DOAK-Resorption unklar . Bei mechanisch bedingten Schluckstörungen ist die DOAK-Resorption unklar .
Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, längerfristige Opioid-Therapie	Übelkeit und Erbrechen treten bei Tumorthérapien häufig auf, sodass DOAK-Aufnahme und Resorption unklar sind . Bei Vorliegen von Durchfall ist die DOAK-Resorption unklar . Opioide verlangsamen die Peristaltik und Resorption, sodass die DOAK-Resorption unklar ist .

Fortsetzung Tabelle nächste Seite >

Risikofaktoren	Erläuterung
Klinisch relevante Nierenfunktions-einschränkungen	Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban sollten ab einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min nicht mehr eingesetzt werden, Dabigatran ist ab einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min kontraindiziert . Alter, chronische Vorschädigungen, maligne Grunderkrankung, Nebenwirkungen der Tumor- oder Supportivtherapie sowie Therapiekomplicationen können die Nierenfunktion akut oder chronisch beeinträchtigen. Dadurch ist die DOAK-Elimination möglicherweise beeinträchtigt und es bestehen Akkumulationsgefahr und erhöhtes Blutungsrisiko .
Pharmakologische Interaktionen zwischen DOAK und Tumortherapie	Tumortherapeutika können mit DOAKs wechselwirken, jedoch liegen nur wenige Daten zur klinischen Relevanz und einer eventuell notwendigen DOAK-Dosisanpassung vor. Mögliche Wechselwirkungen sollten geprüft werden. Je nach Interaktion ist eine Abschwächung oder Verstärkung der DOAK-Wirkung möglich.
Schwerwiegende Thrombozytopenie	Bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen, bei intensiver, Hypoplasie-/Aplasie-induzierender Chemotherapie und bei soliden Tumoren mit hoch dosierter oder dosisdichter Therapie können Thrombozytopenien auftreten. Es besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko .
Keine Gesundheitskompetenz	Patienten sollten die Indikation zur Antikoagulation erfassen können und über die Symptome einer Rezidiv-VTE sowie über das Blutungsrisiko aufgeklärt werden, sodass Symptome erkannt und bei Auftreten von Komplikationen Hilfe organisiert werden kann.

3.2.4. Welche Patienten profitieren von DOAKs?

Ein deutlicher Vorteil der oralen gegenüber der parenteralen Therapie ist die verbesserte Patientenakzeptanz mit dadurch länger andauernder Therapiepersistenz. Studien zeigen für eine orale Antikoagulation eine geringere Abbruchrate im Vergleich zur NMH-Therapie [Raskob et al. 2018]. Zusätzlich ist die Therapie mit geringeren Kosten verbunden. Dadurch ist davon auszugehen, dass die Verordnung von DOAKs bei vielen Tumorpatienten mit VTE zu einer relevanten Verbesserung der Therapiepersistenz führen kann [Beyer-Westendorf et al. 2019].

Die Entscheidung zum Einsatz von DOAKs sollte vor dem Hintergrund des erhöhten Blutungsrisikos stets unter Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Eine Anwendung von DOAKs kann insbesondere bei Patienten mit stabiler Tumorerkrankung und insgesamt niedrigem Blutungsrisiko in Erwägung gezogen werden [Beyer-Westendorf et al. 2019].

Es ist davon auszugehen, dass zukünftig keine „DOAK versus NMH“-Entscheidung getroffen werden muss, sondern dass vielmehr Patienten mit tumorassozierten VTE eine Umstellung der antikoagulatorischen Therapie erfahren. Ist die Tumorerkrankung stabil, das Komplikationsrisiko niedrig und der Stellenwert der Lebensqualität hoch, so wird der Patient von NMH auf DOAK umgestellt. Wenn Erbrechen, Durchfall oder Blutungskomplikationen, Hospitalisierungen, septische oder thrombozytopenie Verläufe vorliegen oder wenn die größere Erfahrung mit NMH, die parenterale Applikation oder die Option der stufenweisen Dosisanpassungen von Vorteil sind, so sollte der Patient von DOAK auf NMH umgestellt werden [Beyer-Westendorf et al. 2019].

4. Fazit

VTE, die tiefe Venenthrombosen und Lungenarterienembolien umfassen, tragen erheblich zur Morbidität und Mortalität von Tumorpatienten bei. Da eine antikoagulatorische Therapie mit einem erhöhten Blutungs- und Rezidivrisiko assoziiert ist, stellt die VTE-Therapie eine klinische Herausforderung dar. Gemäß der aktuellen Leitlinie gilt eine langfristige Sekundärprophylaxe mit NMHs über 3–6 Monate in Deutschland bei Tumorpatienten mit akuten VTE noch immer als Goldstandard. Studien zeigen jedoch, dass ein Teil der Patienten die Therapie abbricht und auf orale Antikoagulanzen umsteigt. Gründe hierfür sind neben einer lokalen Unverträglichkeit insbesondere die Notwendigkeit monatelanger Injektionen. Dies erforderte die Entwicklung neuartiger oraler Therapieoptionen.

Aktuelle Studien zeigen, dass DOAKs in der Behandlung tumorassoziierter VTE eine wirksame und sichere Alternative darstellen. In den nächsten Jahren werden neue Erkenntnisse insbesondere zum Einsatz von DOAKs in der Prophylaxe und Therapie tumorassoziierter VTE sowie zur optimalen Therapiedauer erwartet. Dadurch könnte sich zukünftig die Therapieempfehlung nationaler und internationaler Leitlinien ändern. Erste Expertenempfehlungen und Leitlinien haben mittlerweile den Einsatz von DOAKs als eine zu NMHs gleichwertige Therapieoption implementiert.

Literatur

- Agnelli G, Becattini C, Bauersachs R, et al. Apixaban versus Dalteparin for the treatment of acute venous thromboembolism in patients with cancer: The Caravaggio study. *Thromb Haemost* 2018;118(9):1668–78
- Beyer-Westendorf J, Klamroth R, Kreher S, et al. NOAK als alternative Therapieoption bei tumorassoziierter venöser Thromboembolie. *Deutsches Ärzteblatt* 2019;116(3):31–8
- DGA. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. AWMF Leitlinien-Register Nr. 065/002. 2015. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002l_S2k_VTE_2016-01.pdf, abgerufen am: 23.04.2019
- 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–e66
- Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2012;9(7):e1001275
- Kamphuisen PW, Lee AYY, Meyer G, et al. Clinically relevant bleeding in cancer patients treated for venous thromboembolism from the CATCH study. *J Thromb Haemost* 2018;16(6):1069–77
- 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):632–4
- Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111(10):4902–7
- Khorana AA, Noble S, Lee AYY, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018;16(9):1891–4
- Kraaijpoel N, Di Nisio M, Mulder FI, et al. Clinical impact of bleeding in cancer-associated venous thromboembolism: Results from the Hokusai VTE cancer study. *Thromb Haemost* 2018;118(8):1439–49
- Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1): I17–21
- 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):146–53
- Lee AYY, 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):677–86
- Li A, Garcia DA, Lyman GH, et al. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2019;173: 158–63
- Louzada ML, Majeed H, Dao V, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism according to malignancy characteristics in patients with cancer-associated thrombosis: a systematic review of observational and intervention studies. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011;22(2):86–91
- Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol* 2015;33(6):654–6
- Mahe I, Chidiac J, Helfer H, et al. Factors influencing adherence to clinical guidelines in the management of cancer-associated thrombosis. *J Thromb Haemost* 2016a;14(11):2107–13
- Mahe I, Puget H, Buzzi JC, et al. Adherence to treatment guidelines for cancer-associated thrombosis: a French hospital-based cohort study. *Support Care Cancer* 2016b;24(8):3369–77
- Matzdorff A, Ledig B, Stuecker M, et al. Practice patterns for prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in german cancer patients. *Oncol Res Treat* 2016;39(4): 194–201
- McBane R, Loprinzi CL, Ashrani A, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism. *The ADAM VTE Trial. Thromb Haemost* 2017;117(10):1952–61
- McBane R, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban, Dalteparin, in active cancer associated venous thromboembolism, the ADAM VTE trial. *Blood* 2018;132:421
- 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):3484–8

Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378(7):615–24

Riess H, Ay C, Bauersachs R, et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with cancer: Practical considerations for the management of patients with nausea or vomiting. *Oncologist* 2018;23(7):822–39

Stein PD, Beemath A, Meyers FA, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med* 2006;119(1):60–8

Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, et al. NCCN guidelines insights: Cancer-associated venous thromboembolic disease, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(11):1289–303

Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013;122(10):1712–23

van der Wall SJ, Klok FA, den Exter PL, et al. Continuation of low-molecular-weight heparin treatment for cancer-related venous thromboembolism: a prospective cohort study in daily clinical practice. *J Thromb Haemost* 2017;15(1):74–9

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):1968–75

Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: Results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36(20):2017–23