



ONLINE ERSCHIENEN AM 23.05.2017

Update 2017: Behandlung tumorassoziierter Thromboembolien

Prof. Dr. med. Hanno Riess, Berlin

Zusammenfassung

Das VTE-Risiko bei Malignompatienten ist im Vergleich zu Nichttumorpatienten um das 5- bis 10-Fache erhöht. Tumorpatienten mit einer Thrombose haben zudem schlechtere Überlebenschancen als Tumorpatienten ohne ein solches Ereignis. Dennoch wird eine routinemäßige Thromboseprophylaxe aller Tumorpatienten nicht empfohlen.

Zur oralen Antikoagulation von Tumorpatienten nach venöser Thromboembolie liegt mit der CATCH-Studie die bislang größte Untersuchung vor, bei der Malignompatienten sowohl zur Therapie als auch im Rahmen der anschließenden Rezidivprophylaxe ausschließlich niedermolekulares Heparin erhalten haben.

Dabei konnte das VTE-Rezidivrisiko gegenüber der Standardtherapie deutlich gesenkt werden, bei vergleichbarer Blutungsrate.

Entsprechend lautet die Therapieempfehlung gemäß der AWMF-Leitlinie aus dem Jahr 2015: „Tumorpatienten mit Thrombose sollen über einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten mit einem niedermolekularen Heparin behandelt werden.“

Am Ende dieser Fortbildung ...

- kennen Sie die VTE-Risikofaktoren bei Malignompatienten und deren Inzidenz,
- können Sie das Thromboserisiko Ihrer Tumorpatienten anhand etablierter Scores näher bestimmen,
- kennen Sie die Ergebnisse der CLOT- und CATCH-Studien,
- kennen Sie die Therapieempfehlungen gemäß AWMF-Leitlinie,
- können Sie eine Nutzen-Risiko-Abwägung hinsichtlich einer verlängerten Sekundärprophylaxe treffen.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (eTutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. **Die Teilnahme ist kostenfrei.**

Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie I). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebenbergstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de

Mit freundlicher Unterstützung von
LEO Pharma GmbH, Neu-Isenburg

Einleitung

Die Inzidenz venöser Thromboembolien bei Tumorpatienten nimmt seit Ende der 1980er-Jahre deutlich zu. Einer der wesentlichen Risikofaktoren, sowohl für die Entstehung von venösen Thromboembolien als auch für die Entwicklung maligner Erkrankungen, ist das Alter. Daher wird der Anteil an Patienten mit Krebs und venösen Thromboembolien in einer immer älter werdenden Gesellschaft in Zukunft weiter zunehmen. [1]

Malignom und VTE

Annähernd jeder fünfte Krebspatient entwickelt im Laufe seiner Krebserkrankung eine Thrombose. Dabei handelt es sich im Wesentlichen um tiefe Venenthrombosen. Im klinischen Alltag sind allerdings auch oberflächliche Venenthrombosen zu beobachten.

Epidemiologisch betrachtet ist jeder vierte bis fünfte Patient mit einer venösen Thromboembolie ein Tumorpatient. Bei diesen Patienten ist die Tumorerkrankung entweder bereits bekannt oder die maligne Grunderkrankung wird mit der Diagnose der Venenthrombose erkannt oder der Tumor wird in den nachfolgenden Monaten diagnostiziert.

Tumorpatienten mit einer Thrombose haben schlechtere Überlebenschancen als Tumorpatienten ohne tiefe Venenthrombose. Hinzu kommt, dass bei Patienten mit einer Tumorerkrankung ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht. Werden diese Patienten zusätzlich antikoaguliert, beispielsweise wegen einer tiefen Venenthrombose oder einer Lungenembolie, erhöht sich das Blutungsrisiko noch einmal deutlich.

Grundlage der Hämostasestörung bei Tumorpatienten ist eine Aktivierung der plasmatischen Gerinnung.

Erhöhte D-Dimer-Werte sowie häufig auch erhöhte Faktor-VIII-Spiegel weisen hierauf hin. Als Immunreaktion des Körpers auf den Tumor kommt es zu einer Entzündungsreaktion mit einem erhöhten C-reaktiven Protein (CRP), einer Leukozytose und einer Thrombozytose.

Die Ätiologie der Gerinnungsstörung ist allerdings von Tumorerkrankung zu Tumorerkrankung unterschiedlich. Es gibt daher keine allgemeingültige Ursache zur Erklärung eines zunehmenden Risikos für venöse Thromboembolien bei den betroffenen Patienten.

VTE-Inzidenz bei Malignompatienten

Das VTE-Risiko bei Malignompatienten ist im Vergleich zu Nichttumorpatienten um das 5- bis 10-Fache erhöht. Das individuelle Risiko ist dabei von ganz unterschiedlichen Faktoren abhängig, die alle ineinandergreifen und zueinander wirken.

So weisen Tumorpatienten bereits aufgrund ihres meist fortgeschrittenen Alters ein erhöhtes Thrombose-Risiko auf. Zudem können sie perioperativ oder aus anderen Gründen schon vor der Diagnosestellung eine Thrombose erlitten haben.

Das Risiko venöser Thromboembolien ist insbesondere vom Tumor selbst abhängig. Bei lokal beschränkten Tumoren ist es deutlich geringer als bei Tumoren im metastasierten Stadium. Beim metastasierten Pankreaskarzinom ist das Risiko beispielsweise sehr hoch. Bei Patienten mit Brustkrebs ist es niedriger. Andererseits ist die Brustkrebserkrankung sehr viel häufiger als das Pankreaskarzinom. Insofern sind es vor allem die großen Tumorentitäten, und zwar Mammakarzinom, kolorektales Karzinom und Lungenkrebs, die

eine ganz wesentliche Gruppe dieser Patienten darstellen.

Weitere Risiken ergeben sich im Zusammenhang mit der eingeleiteten Therapie. Chirurgische Eingriffe und Strahlentherapie erhöhen das Risiko ebenso wie symptomatisch-palliative Therapien, wie Transfusionen und parenterale Ernährung. [2]

Die dargestellten Zusammenhänge legen nahe, bei allen Tumorpatienten eine Thromboseprophylaxe zu betreiben. Die SAVE-ONCO-Studie ist dieser Fragestellung nachgegangen. Das in der Untersuchung eingesetzte ultrakleine Heparinmolekül führte im Vergleich zu Placebo zu einer 64-prozentigen Reduktion des relativen Risikos einer symptomatischen tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie.

Die absolute Inzidenz war jedoch selbst im Placeboarm, beispielsweise bei Patienten mit kolorektalem Karzinom, mit lediglich zwei Prozent sehr gering. Die Therapie mit dem Verum halbierte zwar das Risiko auf 1,1 Prozent. Dennoch war die Number needed to treat (NNT) für diesen Wirkstoff zu hoch.

Aufgrund der guten Datenlage sollte allenfalls bei Patienten mit Pankreaskarzinom eine Primärprophylaxe ernsthaft in Erwägung gezogen werden. [3–6]

Risiko-Scores

Es gibt verschiedene Ansätze, das Thromboserisiko bei Tumorpatienten zu beschreiben. Der am meisten verbreitete Ansatz stammt von dem Onkologen Dr. Alok A. Khorana aus Cleveland, USA. Der nach ihm benannte „Khorana Score“ berücksichtigt die Art des Primärtumors, die Thrombozytenzahl vor Beginn einer Chemotherapie, das Ausmaß der Anämie beziehungsweise den Ein-

satz von Erythropoietin-Analoga, die Leukozytenzahl vor Therapie und den Body Mass Index (BMI). Je mehr Punkte ein Patient im Score erreicht, desto größer ist sein thromboembolisches Risiko (Abbildung 1).

Risikofaktoren	Punkte
Primärtumor	
- mit sehr hohem Risiko (Pankreas, Magen)	2
- mit hohem Risiko (Lunge, Lymphom, gynäkol. Beckentumoren, u.a.)	1
Thrombozytenzahl vor Chemotherapie $\geq 350\ 000/\mu\text{l}$	1
Hb $< 10\text{g/dl}$ oder EPO-Gabe	1
Leukozytenzahl vor Chemotherapie $> 11\ 000/\mu\text{l}$	1
BMI $\geq 35\text{ kg/m}^2$	1

Abbildung 1: VTE-Risiko unter Chemotherapie bei Tumorpatienten nach KHORANA

Der Khorana Score unterliegt verschiedenen Limitationen, darunter beispielsweise der Grenzwert des BMI von mehr als 35 Kilogramm pro Quadratmeter. Ein derart hoher Wert wird in der europäischen bzw. deutschen Bevölkerung vergleichsweise selten erreicht. [7, 8]

Zur genaueren Bestimmung des Thromboserisikos können zusätzliche Werte wie D-Dimere und P-Selectin ermittelt und mit den Faktoren aus dem Khorana Score kombiniert werden. Anhand dieser zusätzlichen Datenpunkte wird der sogenannte „Vienna Score“ ermittelt. Dieser erlaubt eine Differenzierung zwischen Hochrisikokollektiven, Kollektiven mittleren Risikos und Kollektiven mit geringem Risiko.

Die Erhebung des P-Selectins stellt in der Versorgungsrealität jedoch keine Routinelaboruntersuchung dar. Nicht zuletzt deshalb hat sich der Khorana Score gegenüber dem Vienna Score durchgesetzt.

Die Internationale Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (ISTH) hat eine explizite Empfehlung ausgesprochen, bei

Patienten mit einem Khorana Score von drei oder mehr ernsthaft über eine Thromboseprophylaxe nachzudenken. Dieser Empfehlung liegt bisher noch keine klinische Evidenz zugrunde.

Eine entsprechende Studie wurde über einen vergleichsweise langen Zeitraum von viereinhalb Jahren von der Arbeitsgruppe von Dr. Khorana an 98 Patienten durchgeführt. Während die Zahl thromboembolischer Ereignisse unter der Prophylaxe signifikant reduziert wurde, kam es gleichzeitig zu einer drastischen Zunahme von Blutungskomplikationen. Die Studie wurde schließlich frühzeitig wegen schlechter Rekrutierung abgebrochen. [9]

Zur oralen Antikoagulation von Tumorpatienten nach venöser Thromboembolie liegen zahlreiche Untersuchungen vor. Die Daten zeigen, dass Tumorpatienten unter Vitamin-K-Antagonisten (VKA) im Vergleich zu Nichttumorpatienten ein wesentliches höheres Blutungsrisiko und ein deutlich höheres Rezidivrisiko besitzen. Sowohl das Blutungsrisiko als auch das Rezidivrisiko ist bei Tumorpatienten etwa dreimal so hoch wie bei Patienten ohne Tumorerkrankung.

Auch zu den direkten oralen Antikoagulanzen (DOAC) liegen mittlerweile Daten vor. Im Rahmen der EINSTEIN-Studie wurde Rivaroxaban mit der Standardtherapie aus initial niedermolekularem Heparin (NMH) gefolgt von VKA verglichen. In diese Studie wurden Patienten mit einer venösen Thromboembolie und ohne

Tumorerkrankung rekrutiert. Bei einigen dieser Patienten wurde jedoch in den Wochen und Monaten nach der Rekrutierung ein Tumor diagnostiziert. In der Patientengruppe ohne Tumor wurde in beiden Behandlungsarmen kein relevanter Unterschied hinsichtlich der Inzidenz von Rezidiven und schweren Blutungen identifiziert. Anders bei Patienten mit einem kürzlich diagnostizierten Tumor: In dieser Gruppe bestand ein deutlich höheres Risiko, ein Rezidiv oder eine Blutung zu erleiden. [10–15]

NMH versus VKA bei Tumorpatienten

Mittlerweile liegen mehrere Studien vor, die ein alternatives Therapieregime untersucht haben. Hierbei wurde die bisherige Standardtherapie aus niedermolekularem Heparin gefolgt von einem Vitamin-K-Antagonisten, INR-Zielbereich 2-3, für drei bis sechs Monate, verglichen mit einer langfristigen Anwendung von niedermolekularem Heparin, ebenfalls für drei bis sechs Monate.

CATCH-Studie

Die größte Studie zur Thrombolyse bei Tumorpatienten, die CATCH-Studie an 900 Patienten, wurde Mitte 2015 publiziert. Die langfristige Anwendung des niedermolekularen Heparins Tinzaparin über sechs Monate zeigte eine signifikante Risikoreduktion symptomatischer tiefer Venenthrombosen um etwa 50 Prozent verglichen mit der Standardtherapie, bei vergleichbarer Blutungsrate. [16–20]

Eine Studie von Meyer et al. zur langfristigen Anwendung von niedermolekularem Heparin bei Tumorpatienten zeigt sogar ein geringeres Blutungsrisiko als unter der Therapie mit Vitamin-K-Antago-

nisten. Kritisch betrachtet wurde in dieser Untersuchung jedoch möglicherweise eine unzureichende Heparindosis eingesetzt. Hingegen konnten Carrier und Prandoni in ihrer Metaanalyse ein gleichbleibendes Blutungsrisiko und eine signifikante Reduktion der Ereignisrate für venöse Thromboembolien zeigen. [21]

Eine genauere Betrachtung der CATCH-Studie offenbart, dass das primäre Studienziel, das heißt die signifikante Reduktion von Thromboembolien, nicht erreicht wurde.

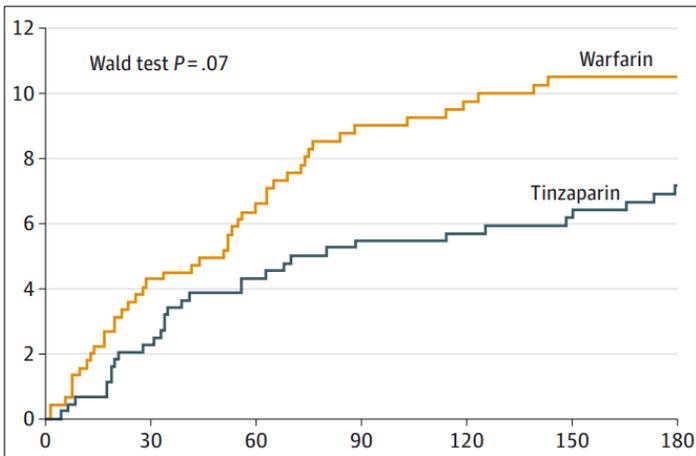


Abbildung 2: Kumulative Inzidenz für VTE-Rezidive über die Zeit

Die in Abbildung 2 dargestellten Kurven zeigen zwar einen deutlichen Unterschied zwischen Warfarin und Tinzaparin, dieser war jedoch nicht statistisch signifikant.

Derzeit wird die Metaanalyse mit zwei weiteren Studien zu Tinzaparin abgeschlossen. Die Ergebnisse zeigen dann auch für den primären Endpunkt ein signifikantes Ergebnis. [22]

Vergleicht man die Ergebnisse der zehn Jahre zurückliegenden CLOT-Studie mit denen der CATCH-Studie, so zeigt sich, dass die Rate symptomatischer tiefer Venenthrombosen in beiden Fällen signifikant gesenkt wurde und dass es unter Tinzaparin –

anders als in der CLOT-Studie – zu einer signifikanten Reduktion von klinisch relevanten nicht schweren Blutungskomplikationen kam, trotz sehr ähnlicher Patientenkollektive.

Auf der anderen Seite zeigen die Studien hinsichtlich Mortalität keine nennenswerten Unterschiede: Über 30 Prozent der Patienten starben im Studienverlauf. Den Ziel-INR zwischen zwei und drei Punkten erreichten in beiden Studien nur weniger als die Hälfte der Patienten. [23, 24]

Entsprechend lautet die Therapieempfehlung gemäß der AWMF-Leitlinie „Venenthrombose und Lungenembolie“ aus dem Jahr 2015: „Tumorpatienten mit Thrombose sollen über einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten mit einem niedermolekularen Heparin behandelt werden.“ Diese Empfehlung basiert unter anderem auf den Ergebnissen der CATCH-Studie, welche dort explizit genannt wird. [25]

NMH – alternatives Dosisregime

In der Praxis ergeben sich hieraus zwei Behandlungsmöglichkeiten für Tumorpatienten mit venöser Thromboembolie: Folgt man den Ergebnissen der CLOT-Studie erhalten Patienten initial einen Monat lang die volle therapeutische Antikoagulation und für die nachfolgenden fünf Monate eine auf 75 Prozent reduzierte Dosis niedermolekulares Heparin. Folgt man dem Regime der CATCH-Studie wird die initiale Dosis für mindestens sechs Monate fortgeführt.

Bei fortbestehender Tumorerkrankung empfehlen die Leitlinien, die Sekundärprophylaxe über die sechs Monate hinaus weiter zu führen. Hinsichtlich dieser Empfehlung gibt es derzeit allerdings keine ausreichende Datenlage.

DALTECAN-Studie

Eine Studie, die die verlängerte Sekundärprophylaxe bei Tumorpatienten mit Thrombose untersucht hat, ist die DALTECAN-Studie. In dieser Untersuchung wurden Patienten über einen Zeitraum von zwölf Monaten mit Dalteparin behandelt.

Abbildung 3 zeigt das kumulative

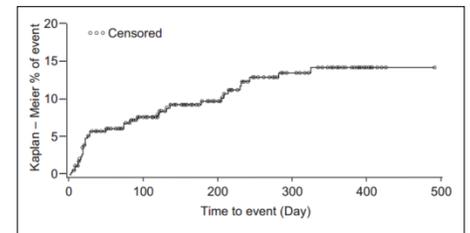


Abbildung 3: Verlauf des kumulativen VTE-Rezidivrisikos.

VTE-Rezidivrisiko. Das Rezidivrisiko ist nach dem Indexereignis am größten, bleibt jedoch auch im Studienverlauf bestehen.

Das Blutungsrisiko ist am Anfang nicht so deutlich gesteigert, es bleibt ebenfalls fortbestehen (Abbildung 4).

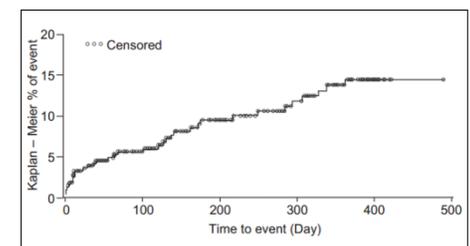


Abbildung 4: Verlauf des Blutungsrisikos

Trotz des prospektiven Studiendesigns nahmen über 50 Prozent der Patienten das niedermolekulare Heparin sechs Monate lang und nach zwölf Monaten immerhin noch ein

Drittel der Patienten. Daher lässt sich in der DALTECAN-Studie eine hohe Zahl an Patientenmonaten unter der Behandlung abbilden. Die Inzidenz für Rezidive liegt zwischen fünf und zehn Prozent, die für Blutungen unter zwei Prozent. Berücksichtigt man das 95-prozentige Konfidenzintervall, wird deutlich, dass sich diese Werte zwischen der frühen und der späten Studienphase – vor und nach sechs Monaten – nicht relevant unterscheiden. Die Ereignisraten sind insgesamt mit denen aus der CLOT- und CATCH-Studie vergleichbar. [26]

Die AWMF-Leitlinie ist daher offen in der Frage, wie man die nachfolgende Antikoagulation genau durchführt. Nach einer 3- bis 6-monatigen Heparinisierung ist die sogenannte verlängerte Erhaltungstherapie mit niedermolekularem Heparin oder einem anderen Antikoagulans sinnvoll, solange die Tumorerkrankung aktiv ist und keine Kontraindikationen bestehen.

Jenseits der ersten sechs Monate ist es also möglich, das niedermolekulare Heparin weiterzuführen oder auf ein orales Antikoagulans umzustellen, entweder auf einen Vitamin-K-Antagonisten oder ein direktes orales Antikoagulans (DOAC). [25]

Zu Erinnerung: Die Rezidivrate venöser Thromboembolien bei Tumorpatienten beträgt etwa fünf bis zehn Prozent. Die Embolierate nimmt auch jenseits von sechs Monaten nicht drastisch ab. Das Blutungsrisiko bleibt ebenfalls bestehen. Wie soll im klinischen Alltag damit umgegangen werden?

Die AWMF-Leitlinie gibt hierzu hilfreiche Empfehlungen (Tabelle 1). Es gibt Faktoren, die für eine längere Antikoagulation, und Faktoren, die gegen eine längere Antikoagulation

im Allgemeinen bei einer idiopathischen Venenthrombose sprechen. Und: Tumorpatienten haben ein hohes Thromboserisiko, solange die Tumorerkrankung aktiv ist. [25]

Prolongierte Antikoagulation?

Bei der Frage der verlängerten Sekundärprophylaxe sollte nicht zuletzt auch die Patientenpräferenz berücksichtigt werden. Ein Patient, der sechs Monate lang antikoaguliert wurde, weiß, was Antikoagulation bedeutet. Hier gilt es, die Angst des Patienten vor dem Rezidiv der venösen Thromboembolie gegen die Angst vor einer Blutung abzuwiegen und diese in die Therapieentscheidung leitliniengerecht miteinzubeziehen. [25]

Anhand des im Vortrag dargestellten Schemas zur Pathophysiologie der Thrombogenese bei Tumorpatienten sollen im Folgenden einige wichtige Faktoren vorgestellt werden. Im klinischen Alltag leicht zu bestimmen

re Blutproben entnommen und die Risikofaktoren bestimmt. Einer der relevantesten Risikofaktoren für rezidivierende Thrombosen ist der als Antigen im Serum gemessene Tissue Factor (kurz TF). Auch das C-reaktive Protein wurde als Risikofaktor identifiziert. Ein weiterer Risikofaktor sind Tumoren, die eine Kompression des venösen Rückstroms zur Folge haben. Dazu zählen Ovarialkarzinome oder Lymphome mit Kompression der Beckenetape. Unter dem hier aufgeführten Begriff „Hepatobiliary Cancer“ versteht man cholangiozelluläre Karzinome oder Pankreaskarzinome. Diese Tumoren gehen mit einem signifikanten Risiko einer Pfortaderthrombose und einer Kompression der Vena cava einher.

Ohne prädiktiven Effekt für das Auftreten von Thromboembolien waren laut der CATCH-Studie das D-Dimer, der Faktor VIII und das S-Selectin. [27]

Die Publikation zur CATCH-Studie

PRO	CONTRA
Fortbestehender Risikofaktor	Passagerer Risikofaktor
Atiologisch ungeklärte VTE	Getriggerte VTE
Geringes Blutungsrisiko	Hohes Blutungsrisiko
Persistierend erhöhte D-Dimere	Normale D-Dimere
Residualthrombus	Kein Residualthrombus
Mann	Frau
Ausgedehnte Thrombose	Kurzstreckige Thrombose
Proximale Lokalisation	Distale Lokalisation
Schwerer Thrombophiliedefekt*	Kein/geringer Thrombophiliedefekt**
Patientenpräferenz für AK	Patientenpräferenz gegen AK

Tabelle 1: Kriterien für bzw. gegen eine verlängerte Erhaltungstherapie mit Antikoagulantien

men sind das C-reaktive Protein, das D-Dimer und der Faktor VIII. Schwieriger zu bestimmen ist das lösliche P-Selectin.

Ein Vorteil der deutlich später initiierten CATCH-Studie ist, dass diese Studie eine Auswertung dieser und weiterer Biomarker erlaubt. Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden den Studienteilnehmern mehre-

zeigt auch einige Limitationen auf. Beispielsweise konnten Patienten rekrutiert werden, die bereits kurze Zeit mit einem niedermolekularen Heparin vorbehandelt waren. Dies kann sich auf die Laborwerte zu Studienbeginn ausgewirkt haben.

Eine Empfehlung zur Routinebestimmung des Tissue Factors mithilfe eines ELISA-Verfahrens bei Pati-

enten mit erhöhtem Thromboserisiko kann nicht gegeben werden. Hingegen ist die Messung beispielsweise des C-reaktiven Proteins einfach und in jedem Labor verfügbar. Die Bestimmung des C-reaktiven Proteins ermöglicht die Identifizierung von Patienten, die von einer verlängerten Antikoagulation profitieren können.

ACCP-Guidelines

Die amerikanischen ACCP-Guidelines aus dem Jahr 2016 fassen die für Tumorpatienten wichtigen Empfehlungen gut zusammen. Für Nichttumorpatienten wird die Gabe von DOACs eindeutig präferiert, gegenüber der Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten und niedermolekularem Heparin. Im Gegensatz dazu gilt für Tumorpatienten das niedermolekulare Heparin als überlegen gegenüber Vitamin-K-Antagonisten und den DOACs. Des Weiteren sollen Tumorpatienten bei einem geringen Blutungsrisiko prolongiert behandelt werden. Auch bei hohem Blutungsrisiko wird dieses Vorgehen empfohlen, wenn auch mit einem geringeren Evidenzgrad.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass man einen Wirkstoffwechsel vermeiden sollte, wenn der Patient bereits seit einigen Monaten gut auf einen Wirkstoff eingestellt ist und diesen gut toleriert. Diese Empfehlung gilt unabhängig davon, ob der Patient an einem Tumor leidet oder nicht.

Die Guidelines empfehlen weiter, dass bei rezidivierenden Thromboembolien Patienten, die bislang nicht auf ein niedermolekulares Heparin eingestellt waren, auf ein solches umgestellt werden sollen. Bei Patienten, die bereits ein niedermolekulares Heparin erhalten, soll nach einem Rezidiv die Dosis um 25 bis 30 Prozent erhöht werden, ohne eine

spezifische Labordiagnostik durchzuführen. [28]

Autor:

Prof. Dr. med. Hanno Riess
Stellv. Direktor der Klinik und Leiter der Internistischen Onkologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
13353 Berlin

Literatur:

1. Stein PD et al. *Am J Med.* 2006;119:60–68
2. Chew et al. *Arch Intern Med.* 2006 Feb 27;166(4):458–464
3. Weitz JI. *N Engl J Med.* 1997;337:688–698
4. Mann KG. *Thromb Haemost.* 1999;82(2):165–174
5. Fay P et al. *J Biol Chem.* 1991;266:2172–2177
6. Agnelli G et al. *N Engl J Med.* 2012;366:601–609
7. Khorana AA et al. *Blood.* 2008 May 15;111(10):4902–4907
8. Ay C et al. *Blood.* 2010 Dec 9;116(24):5377–5382
9. Khorana AA et al. *Thrombosis Research* 2017 Mar;151:89–95
10. Kearon C. *Circulation.* 2003; 107: I-22-I-30
11. Hutten BA et al. *J Clin Oncol.* 2000;18:3078–3083
12. Palareti G et al. *Thromb Haemost.* 2000;84:805
13. Prandoni P et al. *Blood.* 2002;100:3484–3488
14. Prins M et al. *Lancet Haematol.* 2014;1:e37–e46
15. Kearon C. *Circulation.* 2003;107:I-22-I-30
16. Meyer G et al. *Arch Intern Med.* 2002;162:1729–1735
17. Lee et al. *NEJM.* 2003;349:146–153
18. Hull RD et al. *Am J Med.* 2006;119:1062–1072

19. Deitcher SR et al. *Clin Appl Thromb Haemost.* 2006;12:389–396
20. Lee et al. *JAMA.* 2015;314:677–686
21. Carrier M, Prandoni P. *Expert Rev Hematol.* 2017 Jan;10(1):15-22
22. *ASH Annual Meeting Abstracts. Blood.* 2014; Abstract LBA-2
23. Lee et al. *NEJM.* 2003;349:146–153
24. Lee et al. *JAMA.* 2015;314:677–686
25. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S2-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Phlebothrombose und Lungenembolie. 10. Oktober 2015, Reg.-Nr.: 065/002.
26. Francis CW et al. *J Thromb Haemost.* 13:1028–1035
27. Khorana AA et al. *J Clin Oncol.* 2016 Jul 20;34(21):2541–2556
28. Kearon C et al. *CHEST.* 2016;149(2):315–352

Bildnachweis:

© boy5443 - Fotolia.com

Transparenzinformation:

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

Mit freundlicher Unterstützung von:
LEO Pharma GmbH



Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche der nachfolgenden Aussagen zur Inzidenz venöser Thromboembolien bei Tumorpatienten sind richtig?

1. Die Inzidenz venöser Thromboembolien bei Tumorpatienten nimmt bereits seit den 1960er-Jahren dramatisch zu.
2. Die Inzidenz venöser Thromboembolien bei Tumorpatienten nimmt seit Ende der 1980er-Jahre deutlich zu.
3. Annähernd jeder fünfte Krebspatient entwickelt im Laufe seiner Krebserkrankung eine Thrombose.
4. Epidemiologisch betrachtet ist jeder vierte bis fünfte Patient mit einer venösen Thromboembolie ein Tumorpatient.
5. Das Risiko einer venösen Thromboembolie ist bei Tumorpatienten nicht wesentlich erhöht.

- Aussagen 1 und 3 sind richtig.
- Aussagen 2, 3 und 5 sind richtig.
- Aussagen 2, 3 und 4 sind richtig.
- Aussagen 1 und 4 sind richtig.
- Aussagen 1 und 5 sind richtig.

? Welche Aussagen zum VTE-Risiko bei Malignompatienten sind richtig?

1. Das VTE-Risiko bei Malignompatienten ist im Vergleich zu Nichttumorpatienten um das 5- bis 10-Fache erhöht.
2. Im Vergleich zu Nichttumorpatienten ist das VTE-Risiko bei Malignompatienten etwa doppelt so hoch.
3. Tumorpatienten weisen bereits aufgrund ihres meist fortgeschrittenen Alters ein erhöhtes Thromboserisiko auf.
4. Das Risiko venöser Thromboembolien ist insbesondere vom Tumor selbst abhängig.
5. Eine Brustkrebserkrankung bringt ein deutlich höheres VTE-Risiko mit sich als ein Pankreaskarzinom.

- Aussagen 1, 3 und 4 sind richtig.
- Aussagen 2 und 3 sind richtig.
- Aussagen 2, 3 und 4 sind richtig.
- Aussagen 3, 4 und 5 sind richtig.
- Alle Aussagen sind falsch.

? In der Vergangenheit wurden verschiedene Ansätze entwickelt, um das Thromboserisiko bei Tumorpatienten zu beschreiben, darunter der „Khorana Score“ und der „Vienna Score“. Welche Aussage zu den beiden Scores ist FALSCH?

- Der „Khorana Score“ berücksichtigt die Art des Primärtumors.
- Die Thrombozytenzahl vor Beginn einer Chemotherapie geht mit einem Punkt in den „Khorana Score“ ein.
- Der Body Mass Index geht ab einem Wert von 25 Kilogramm pro Quadratmeter mit einem Punkt und bei mehr als 35 Kilogramm pro Quadratmeter mit zwei Punkten in den „Khorana Score“ ein.

- Das Ausmaß der Anämie beziehungsweise den Einsatz von Erythropoietin-Analoga wird im „Khorana Score“ mit einem Punkt berücksichtigt.
- Zur genaueren Bestimmung des Thromboserisikos ergänzt der „Vienna Score“ den „Khorana Score“ um zusätzliche Werte wie D-Dimere und P-Selectin.

? In der CATCH-Studie wurde die bisherige Standardtherapie aus niedermolekularem Heparin gefolgt von einem Vitamin-K-Antagonisten über 3 bis 6 Monate mit einer langfristigen Anwendung von niedermolekularem Heparin verglichen. Das niedermolekulare Heparin Tinzaparin zeigte eine signifikante Risikoreduktion symptomatischer tiefer Venenthrombosen um etwa

- 5 Prozent.
- 15 Prozent.
- 25 Prozent.
- 50 Prozent.
- 65 Prozent.

? Die neue S2-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der VTE empfiehlt für Tumorpatienten mit Thrombose, im Anschluss an die initiale Antikoagulation eine Erhaltungstherapie anzuschließen für ...

- mindestens 1 Monat.
- maximal 3 Monate.
- mindestens 6 Monate.
- zunächst 3 bis 6 Monate.
- mindestens 12 Monate, sofern der HAS-BLED Score unter 3 liegt.

? Bei der Entscheidung zur verlängerten Erhaltungstherapie können verschiedene Kriterien herangezogen werden. Welche der nachfolgenden Aussagen ist richtig?

- Ein hohes Blutungsrisiko spricht tendenziell gegen eine Fortsetzung der Therapie.
- Erhöhte D-Dimere nach Therapieende allein rechtfertigen eine fortgesetzte Therapie nicht.
- Bestehen weiterhin Risikofaktoren, sollte auch keine Fortsetzung der Therapie erfolgen.
- Bei getriggertem VTE-Genese ist eine prolongierte Antikoagulation – unter Abschätzung der individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisse – immer angezeigt.
- Eine proximale Thrombus-Lokalisation spricht eher gegen eine Fortsetzung

? Neben der CATCH-Studie hat auch die CLOT-Studie die langfristige Anwendung von niedermolekularem Heparin bei Tumorpatienten untersucht. Welche der nachfolgenden Aussagen zu beiden Studien ist FALSCH?

- In beiden Studien konnte die Rate symptomatischer tiefer Venenthrombosen signifikant gesenkt werden.
- Die CATCH-Studie hat eine signifikante Reduktion klinisch relevanter, nicht schwerer Blutungskomplikationen gezeigt.
- Die CATCH-Studie konnte das primäre Studienziel, und zwar die signifikante Reduktion von Thromboembolien, überzeugend erreichen.
- Beide Studien zeigten hinsichtlich der Mortalität keine nennenswerten Unterschiede.
- In der CLOT-Studie erhielten Patienten initial einen Monat lang die volle therapeutische Antikoagulation und für die nachfolgenden fünf Monate eine auf 75 Prozent reduzierte Dosis niedermolekulares Heparin.

? Welche der nachfolgenden Aussagen zur DALTECAN-Studie sind richtig?

1. Die DALTECAN-Studie hat die verlängerte Sekundärprophylaxe bei Tumorpatienten mit Thrombose untersucht
 2. Das Rezidivrisiko ist nach dem Indexereignis am größten, bleibt jedoch auch im Studienverlauf bestehen.
 3. Das Rezidivrisiko steigt nach dem Indexereignis langsam an und erreicht nach drei Monaten sein Maximum.
 4. Das Blutungsrisiko ist in den ersten 21 Tagen nach dem Indexereignis deutlich gesteigert und fällt anschließend stark ab.
 5. Die beobachteten Ereignisraten sind insgesamt mit denen aus der CLOT- und CATCH-Studie vergleichbar.
- Alle Aussagen sind falsch.
 - Alle Aussagen sind richtig.
 - Aussagen 1, 2 und 3 sind richtig.
 - Aussagen 3 und 4 sind richtig.
 - Aussagen 1, 2 und 5 sind richtig.

? Nach einer 3- bis 6-monatigen Heparinisierung ist die sogenannte verlängerte Erhaltungstherapie mit niedermolekularem Heparin oder einem anderen Antikoagulans sinnvoll, solange die Tumorerkrankung aktiv ist und keine Kontraindikationen bestehen. Welche der nachfolgenden Substanzen ist hierfür NICHT geeignet?

- Tinzaparin
- Rivaroxaban
- Dabigatran
- Phenprocoumon
- Naproxen

? Im Zuge der CATCH-Studie wurden Biomarker und Risikofaktoren für rezidivierende Thrombosen bestimmt und hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz bewertet. Welche der folgenden Aussagen sind richtig?

1. Das D-Dimer, der Faktor VIII und das S-Selectin sind leicht zu messende, hochgradig relevante Risikofaktoren für rezidivierende Thrombosen.
 2. Ein bedeutender Risikofaktor für rezidivierende Thrombosen ist der als Antigen im Serum gemessene Tissue Factor (kurz TF).
 3. Das C-reaktive Protein wurde als Risikofaktor identifiziert.
 4. Tumore, die eine Kompression des venösen Rückstroms zur Folge haben, beispielsweise Ovarialkarzinome, gelten als Risikofaktor.
 5. Cholangiozelluläre Karzinome gehen mit einem signifikanten Risiko einer Pfortaderthrombose und einer Kompression der Vena cava einher.
- Alle Aussagen sind richtig.
 - Aussagen 2, 3, 4 und 5 sind richtig.
 - Aussagen 1, 2 und 5 sind richtig.
 - Aussagen 1 und 4 sind richtig.
 - Alle Aussagen sind falsch.