



# Tumorassoziierte venöse Thromboembolie

PD Dr. Christina Hart, Regensburg; Prof. Dr. Florian Langer, Hamburg

## Zusammenfassung

Eine idiopathische venöse Thromboembolie (VTE) kann Hinweis auf das Vorliegen einer Tumorerkrankung sein. Tumorpatienten haben ein erhöhtes Risiko für Thromboembolien und unter einer Antikoagulation ein erhöhtes Risiko für Blutungsereignisse.

Niedermolekulare Heparine (NMH) galten lange Zeit als Mittel der Wahl zur Antikoagulation bei Tumorpatienten. Wirksamkeit und Sicherheit der direkten oralen Xa-Inhibitoren wurden in mehreren klinischen Studien bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung und VTE im Vergleich zu Dalteparin untersucht. Die Substanzen können bei tumorassoziiierter VTE eingesetzt werden. Insbesondere bei luminalen gastrointestinalen Tumoren ist das Blutungsrisiko unter NMH jedoch geringer.

Lebensqualität und Patientenzufriedenheit sind nicht nur in einer palliativen Behandlungssituation wichtig. Klinische Studien haben gezeigt, dass Patienten eine orale Antikoagulation mit Rivaroxaban oder Apixaban gegenüber NMH bevorzugen.

## LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ den Zusammenhang zwischen Tumorerkrankung und VTE,
- ✓ die Evidenzlage zur Behandlung einer tumorassoziierten VTE,
- ✓ die Herausforderungen in der Behandlung einer tumorassoziierten VTE,
- ✓ die Leitlinienempfehlungen zur Behandlung der tumorassoziierten VTE.

## Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) 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](http://www.cme-kurs.de)

## Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

## Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann  
CME-Verlag  
Siebengebirgsstr. 15  
53572 Bruchhausen  
E-Mail: [info@cme-verlag.de](mailto:info@cme-verlag.de)



## VENÖSE THROMBOEMBOLIEN UND TUMORERKRANKUNGEN

Das Risiko einer venösen Thromboembolie (VTE) bei Tumorpatienten hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten verdreifacht. Bei Patienten mit einer Chemo- oder zielgerichteten Therapie wurde ein Anstieg um das Sechsfache dokumentiert. Als Ursachen werden eine verbesserte Qualität der bildgebenden Untersuchungen sowie der Einsatz von neuen, zielgerichteten Medikamenten diskutiert. Die VTE-Inzidenz innerhalb von zwölf Monaten nach einer Krebsdiagnose beträgt 3 % und ist damit neunmal höher als in der Allgemeinbevölkerung [1]. Die Risikofaktoren für eine VTE bei Tumorpatienten können in vier Gruppen eingeteilt werden. Zu den patientenassoziierten Faktoren gehören Komorbiditäten, Varikosis, VTE in der Vorgeschichte sowie das Vorliegen einer hereditären Thrombophilie. Neben Chemotherapie oder antiangiogener Therapie zählen zu den therapieassoziierten VTE-Risikofaktoren u. a. Operationen, Bestrahlung, Hormontherapie, Bluttransfusionen, Katheter sowie Hospitalisierung und Immobilität. Tumorassoziierte Risikofaktoren umfassen die Tumorentität, den Differenzierungsgrad des Tumorgewebes sowie das Stadium der Tumorerkrankung. Zu den Tumoren mit dem höchsten Thromboembolierisiko gehören das Pankreaskarzinom, Karzinome von Leber und Gallenblase, Karzinome des Ovars, des Magens und des Ösophagus sowie Lungenkarzinome. Zu den häufigsten hämatologischen Neoplasien, die mit einem erhöhten VTE-Risiko assoziiert sind, zählen das Multiple Myelom sowie Lymphome. Weitere Risikofaktoren für ein erhöhtes VTE-Risiko sind unter anderem hämatologische Biomarker, wie Thrombozyten- und Leukozytenzahl sowie D-Dimer, P-Selektin und das C-reaktive Protein [2].



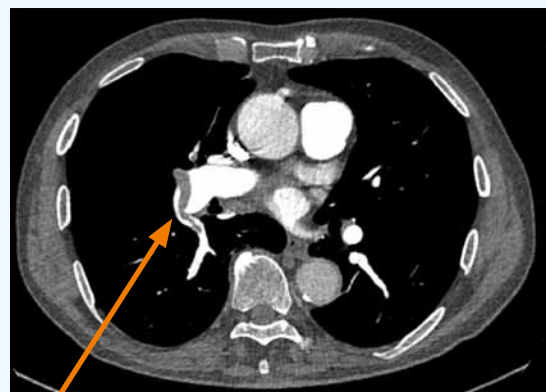
### Fallvorstellung: Idiopathische venöse Thromboembolie

In der Notaufnahme stellt sich ein 75-jähriger Patient mit seit zwei Wochen zunehmender Dyspnoe vor. Er klagt zusätzlich über gelegentlichen Schwindel, über Appetitlosigkeit und Leistungsschwäche. An Vorerkrankungen sind eine arterielle Hypertonie und eine Hypercholesterinämie bekannt. Die Medikation besteht aus Amlodipin 5 mg 1–0–1 und Atorvastatin 10 mg 0–0–1. Die klinische Untersuchung ergibt folgende auffällige Befunde: Vorliegen einer Sinustachykardie (Herzfrequenz: 105/min), Druckschmerz im Bereich des rechten Ober- und Mittelbauches sowie eine diskrete Umfangvermehrung des rechten Unterschenkels mit Druckschmerz bei Kompression. In der Computertomografie des Thorax bestätigt sich der Verdacht auf eine Lungenarterienembolie (LAE) (● **Abb. 1**). Sonografisch wird eine Thrombose der Vena poplitea nachgewiesen. Bei neu diagnostizierter VTE wird eine therapeutische Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin (NMH) eingeleitet. Zur weiterführenden Diagnostik erfolgt die stationäre Aufnahme.

### Abbildung 1

Computertomografie des Thorax eines 75-jährigen Patienten mit Lungenarterienembolie rechts zentral und segmental (Pfeil)

(Copyright: Institut für Röntgendiagnostik, Universitätsklinikum Regensburg)



**Fragestellung:** Ist im Rahmen der Umfelddiagnostik bei scheinbar idiopathischer VTE ein Tumorscreening zu empfehlen?

## TUMORSCREENING BEI IDIOPATHISCHER VTE

Ein erweitertes Tumorscreening erhöht die Wahrscheinlichkeit, einen bislang verborgenen Tumor zu entdecken. Das erweiterte Screening beinhaltet z. B. eine strahlenbelastende Schnittbilddiagnostik, beispielsweise mittels Computertomografie (CT) oder Positronen-Emissions-Tomografie-CT (PET-CT), eine Kolo- und Gastroskopie, die Testung auf okkultes Blut im Stuhl, Sputumzytologie und die Bestimmung von Tumormarkern im Blut. Bislang liegt allerdings keine klare Evidenz dafür vor, dass die frühzeitige Erkennung einer okkulten Krebserkrankung die krebssbedingte Mortalität reduziert.

Basierend auf einem Experten-Konsensus wird daher folgendes Vorgehen im Rahmen einer Umfelddiagnostik bei Patienten mit idiopathischen VTE empfohlen:

- Anamnese
- Körperliche Untersuchung
- Routinelabor
- Alters- und geschlechtsspezifische Untersuchungen zur Krebsvorsorge/-früherkennung
- (und Röntgen-Thorax und ggf. Abdomensonografie)

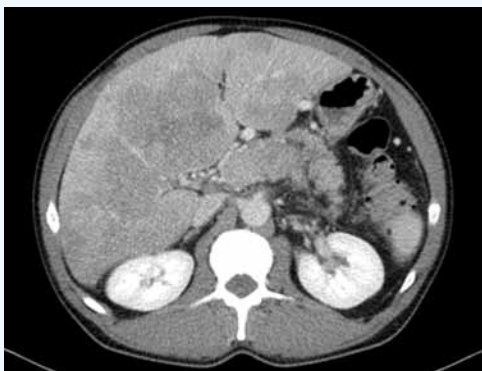
Eine erhöhte Wachsamkeit bezüglich des Vorliegens einer malignen Grunderkrankung ist bei folgenden Faktoren notwendig:

- Alter >50 bis 70 Jahre, männliches Geschlecht
- Beidseitige, rezidierte oder therapierefraktäre tiefe Venenthrombose (TVT)
- Anämie, Thrombozytose
- Nikotinkonsum

Veränderungen des Blutbildes, wie Anämie oder Thrombozytose, können erste Hinweise auf das Vorliegen einer Neoplasie geben. Bei ungewöhnlicher Lokalisation der Thrombose (z. B. Sinus- oder Hirnvenenthrombose, Mesenterial-, Leber-venen- oder Pfortaderthrombose) sollte eine Testung auf das Vorliegen einer Punktmutation im Gen für die Januskinase-2 (JAK-2V617F) erwogen werden. Bei einer Hämolyse mit/ohne Panzytopenie sollte differenzialdiagnostisch an eine paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) gedacht werden [3].

### *Fortsetzung Fallvorstellung: Weitere Diagnostik und Therapieentscheidung*

Das bei dem Patienten durchgeführte Standardlabor zeigt eine Anämie und eine Thrombozytose. Zusätzlich sind Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Cholestaseparameter erhöht. In der CT-Diagnostik des Abdomens stellen sich eine Weichteilvermehrung des Pankreaskopfes, eine Tumordinfiltration der Pfortader sowie multiple Lebermetastasen dar (● **Abb. 2**). Die durch eine Punktion eines Leberrundherdes gewonnene Histologie zeigt ein mäßig gradig



### **Abbildung 2**

Computertomografie des Abdomens eines 75-jährigen Patienten mit Weichteilvermehrung des Pankreaskopfes sowie multiplen Lebermetastasen

(Copyright: Institut für Röntgendiagnostik, Universitätsklinikum Regensburg)

*differenziertes duktales Adenokarzinom des Pankreas. Insgesamt liegt mit der Diagnose eines metastasierten Pankreaskarzinoms sowie der Thrombozytose ein sehr hohes VTE-Risiko vor.*

**Fragestellung:** Sollte die Antikoagulation mit NMH fortgeführt oder auf einen oralen Xa-Inhibitor umgestellt werden?

**HERAUSFORDERUNGEN BEI DER ANTIKOAGULATION VON TUMORPATIENTEN**

Bei der Therapie einer VTE gibt es erhebliche Unterschiede zwischen onkologischen und nicht onkologischen Patienten, die unter dem Aspekt der Resorption insbesondere für eine orale Antikoagulation relevant sind. Trotz optimierter Supportivtherapie leiden viele Patienten während der Chemotherapie unter Übelkeit und Erbrechen. Voroperationen insbesondere im oberen Gastrointestinaltrakt können die Resorption einer oralen Substanz beeinträchtigen. Zytotoxische Substanzen können eine toxische Mukositis, Dysphagie oder Enterokolitis mit Diarrhö induzieren. Eine Thrombozytopenie (mit dadurch bedingt erhöhtem Blutungsrisiko) kann im Rahmen einer Tumorerkrankung auftreten oder Folge einer tumorspezifischen Therapie sein. Zudem sind pharmakologische Interaktionen zwischen Antikoagulation und Chemotherapie zu beachten. Bei der Antikoagulation von Patienten mit intrakraniellen Tumormanifestationen (primär hirneigene Tumoren oder ZNS-Metastasen) ist das erhöhte Blutungsrisiko zu beachten. Zudem besteht ein gesteigertes Blutungsrisiko bei nicht operierten luminalen gastrointestinalen (GI) Tumoren oder in situ Tumoren des Urogenitaltraktes.

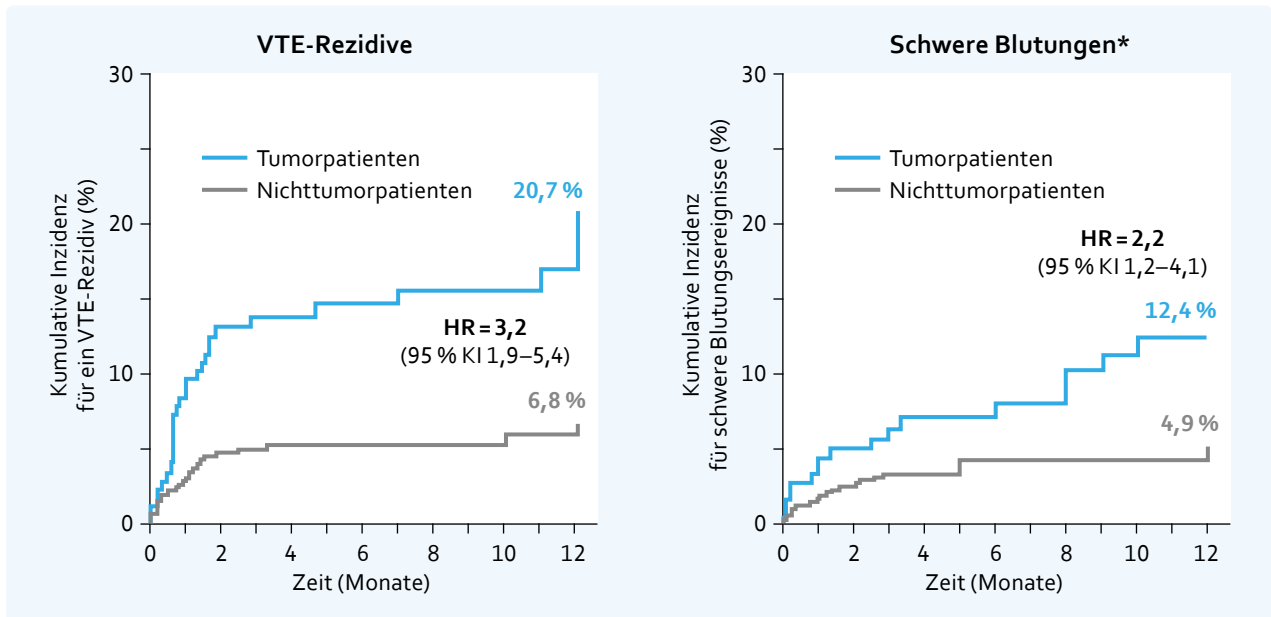
Patienten mit aktiver Tumorerkrankung und symptomatischer VTE weisen unter Antikoagulation sowohl ein erhöhtes VTE-Rezidivrisiko als auch ein erhöhtes Blutungsrisiko auf. Vor über 20 Jahren wurde bei Tumorpatienten, die zur Antikoagulation einen Vitamin-K-Antagonisten (VKA) erhielten, im Vergleich zu nicht onkologischen Patienten ein mehr als dreifach gesteigertes thromboembolisches Rezidivrisiko dokumentiert. Gleichzeitig besteht bei diesen Patienten unter Antikoagulation mit VKA ein mehr als doppelt so hohes Risiko für schwere Blutungsereignisse (● **Abb. 3**) [4]. Die unter VKA beobachteten Herausforderungen waren Anlass, neue Antikoagulanzen bei krebsassoziiertes VTE in Studien zu überprüfen.

**Abbildung 3**

Thromboembolische Rezidivereignisse und schwere Blutungen unter VKA-Therapie bei Tumor- und Nichttumorpatienten (modifiziert nach [4])

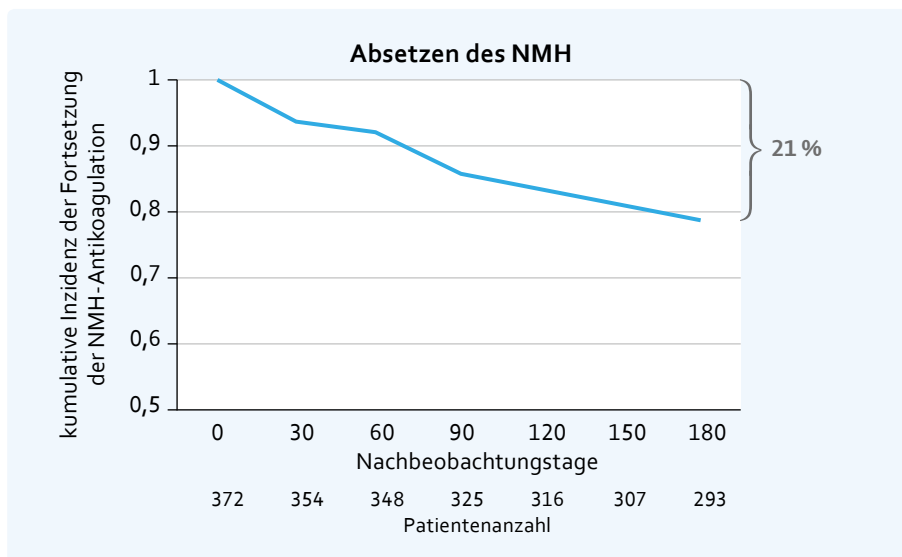
\*Definiert als sichtbare Blutung, die entweder mit einem Hämoglobinabfall (mind. 2 g/dl) oder einem Transfusionsbedarf (≥2 Bluteinheiten) einherging, die retroperitoneal oder intrakranial lokalisiert war oder die zu einer endgültigen Beendigung der Behandlung führte.

Abkürzungen:  
VTE = venöse Thromboembolie  
HR = Hazard Ratio  
KI = Konfidenzintervall



## NIEDERMOLEKULARE HEPARINE ZUR ANTIKOAGULATION BEI TUMORASSOZIIERTER VTE

Dalteparin, Tinzaparin und Enoxaparin wurden mit VKA bei Patienten mit tumorassoziierter VTE bzgl. der Rate von VTE-Rezidiven und schweren Blutungskomplikationen verglichen. Dalteparin wurde in der CLOT-Studie initial in einer Dosierung von 200 IE/kg einmal täglich eingesetzt; ab dem zweiten Monat erfolgte eine Dosisreduktion auf 150 IE/kg. Zusammenfassend ist die VTE-Rezidivrate unter den NMH tendenziell niedriger als unter VKA, während es bei der Rate an schweren Blutungen keine signifikanten Unterschiede gibt [5]. NMH wurden über Jahrzehnte als Antikoagulanzen der Wahl bei der tumorassozierten VTE eingesetzt. Die Applikation von NMH kann jedoch mit Komplikationen einhergehen. In einer prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie an fast 400 Patienten mit tumorassoziierter VTE trat unter der Behandlung mit NMH bei 4 % der Patienten eine allergische Reaktion auf, bei 7 % wurden Hämatome beobachtet, 9 % der Patienten klagten über Schmerzen an der Injektionsstelle. Zudem brachen 21 % der Studienteilnehmer die NMH-Applikation vorzeitig ab (● **Abb. 4**) [6].



**Abbildung 4**  
Häufigkeit des Therapieabbruches aufgrund von lokalen Komplikationen der NMH-Applikation (Allergien, Hämatome, Schmerzen). Prospektive multizentrische Beobachtungsstudie an 372 Patienten mit tumorassoziierter VTE (modifiziert nach [6])

Abkürzungen:  
NMH = niedermolekulares Heparin  
VTE = venöse Thromboembolie

## NICHT VITAMIN-K-ABHÄNGIGE ORALE ANTIKOAGULANZIEN (NOAK) ZUR ANTIKOAGULATION BEI TUMORASSOZIIERTER VTE

Mit Apixaban und Rivaroxaban stehen zwei orale Substanzen zur Verfügung, die nach Diagnosestellung einer VTE direkt ohne vorausgehende parenterale Antikoagulation eingesetzt werden können. Im Rahmen der Sekundärprophylaxe ist ab dem siebten Monat eine Dosisreduktion bei Apixaban vorgesehen, für Rivaroxaban ist diese fakultativ. Der Einsatz von Dabigatran und Edoxaban erfordert initial eine mindestens fünftägige parenterale Antikoagulation. Eine Dosisreduktion im Verlauf ist in den Studien nicht untersucht worden [7, 8, 10, 11–16]. Bei Patienten mit tumorassoziierter VTE liegen folgende Studien zu den oralen Xa-Inhibitoren vor: Edoxaban wurde in der HOKUSAI-VTE-Cancer-Studie überprüft. Rivaroxaban wurde in der SELECT-D-, CASTA-DIVA- und COSIMO-Studie und Apixaban in der CARAVAGGIO- und ADAM-VTE-Studie eingesetzt. Vergleichssubstanz im Kontrollarm der Studien war jeweils Dalteparin. Bei HOKUSAI-VTE-Cancer, SELECT-D und CARAVAGGIO war als Einschlusskriterium eine symptomatische oder inzidentelle LAE und/oder das Vorliegen einer proximalen Venenthrombose festgelegt. Bei HOKUSAI-VTE-Cancer und CARAVAGGIO waren auch Patienten mit einer vor weniger als zwei Jahren diagnostizierten Tumorerkrankung zugelassen. In den genannten Studien lagen zu 90 % solide Tumoren und zu 10 % hämatologischen



Neoplasien vor. Den Hauptanteil an den soliden Tumoren stellten solche des Kolons, der Lunge, der Mamma sowie gynäkologische und urogenitale Tumoren dar, gefolgt von Tumoren des Magens und des Pankreas. Ein metastasiertes Tumorstadium lag bei ca. 60 % der Patienten vor [17–21].

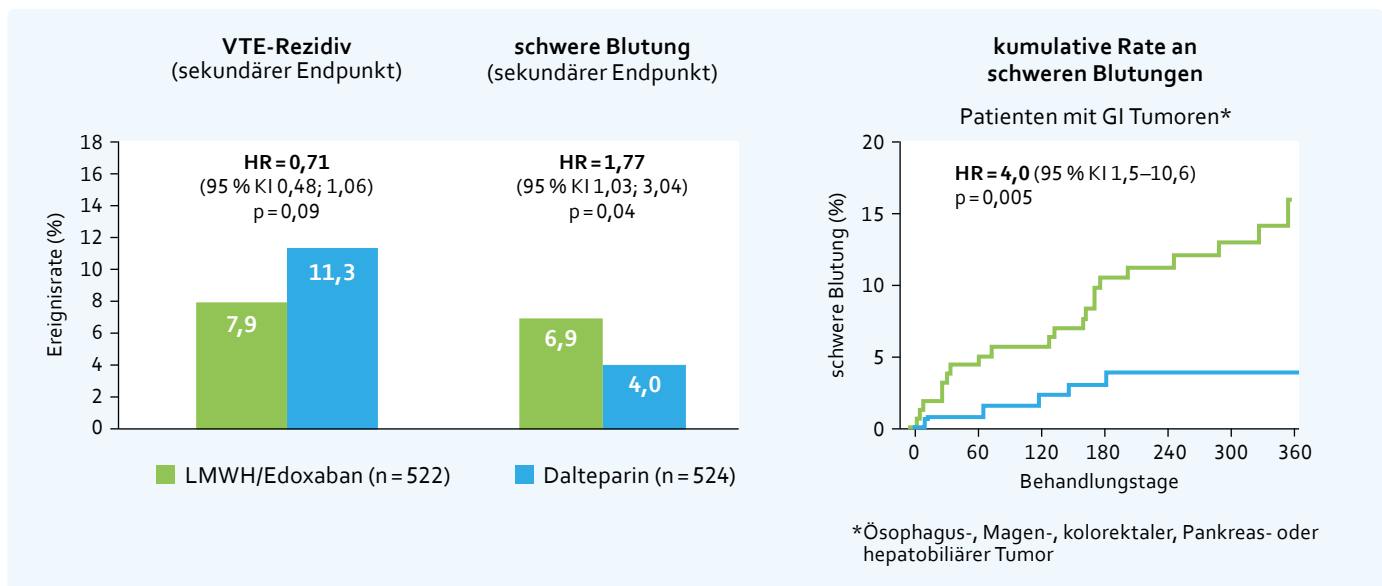
**HOKUSAI-VTE-CANCER-STUDIE**

In die HOKUSAI-VTE-Cancer-Studie wurden insgesamt 1050 Patienten eingeschlossen. Nach einer Randomisierung im Verhältnis 1 : 1 erhielten die Patienten in der Edoxaban-Gruppe zunächst für mindestens fünf Tage eine parenterale Antikoagulation mit NMH und danach 60 mg Edoxaban einmal täglich. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 50 ml/min, einem Körpergewicht ≤60 kg oder einer gleichzeitigen Behandlung mit starken P-Glykoprotein-Inhibitoren wurde die Edoxaban-Dosis auf 30 mg einmal täglich reduziert. Die Vergleichsgruppe erhielt Dalteparin in der Dosierung entsprechend der CLOT-Studie. Die Patienten sollten über mindestens sechs Monate, nach Möglichkeit jedoch über bis zu zwölf Monate, behandelt werden. Der kombinierte Endpunkt bestand aus dem Erstauftreten eines VTE-Rezidivs oder einer schweren Blutungskomplikation. Die Studie war bezogen auf diesen kombinierten Endpunkt auf Nichtunterlegenheit ausgelegt. Die Patienten wurden nach vorab definierten Risikofaktoren entsprechend dem Blutungsrisiko und der Notwendigkeit einer Dosisreduktion stratifiziert [23, 17].

Das primäre Studienziel, die Nichtunterlegenheit von Edoxaban nachzuweisen, wurde mit statistischer Signifikanz erreicht. Das Ereignis eines VTE-Rezidivs trat im Edoxaban-Arm numerisch seltener als im Dalteparin-Arm auf. Dies ist möglicherweise auch mit der verbesserten Therapiepersistenz unter der oralen Antikoagulation zu erklären. Schwere Blutungsereignisse waren unter der oralen Antikoagulation signifikant häufiger als unter Dalteparin (● Abb. 5). Eine Post-hoc-Analyse zeigte, dass Patienten mit einem GI Tumor unter Edoxaban ein vierfach höheres Risiko für schwere Blutungen im Vergleich zu Dalteparin aufwiesen. Zu den GI Tumoren zählten luminale Karzinome des oberen und unteren GI Traktes sowie Pankreaskarzinome und hepatobiliäre Tumoren [24, 17].

**Abbildung 5**  
Auswertung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte der HOKUSAI-VTE-Cancer-Studie (modifiziert nach [24, 17])

Abkürzungen:  
VTE = venöse Thromboembolie  
LMWH = niedermolekulares Heparin  
GI = gastrointestinal  
HR = Hazard Ratio  
KI = Konfidenzintervall



## SELECT-D-STUDIE

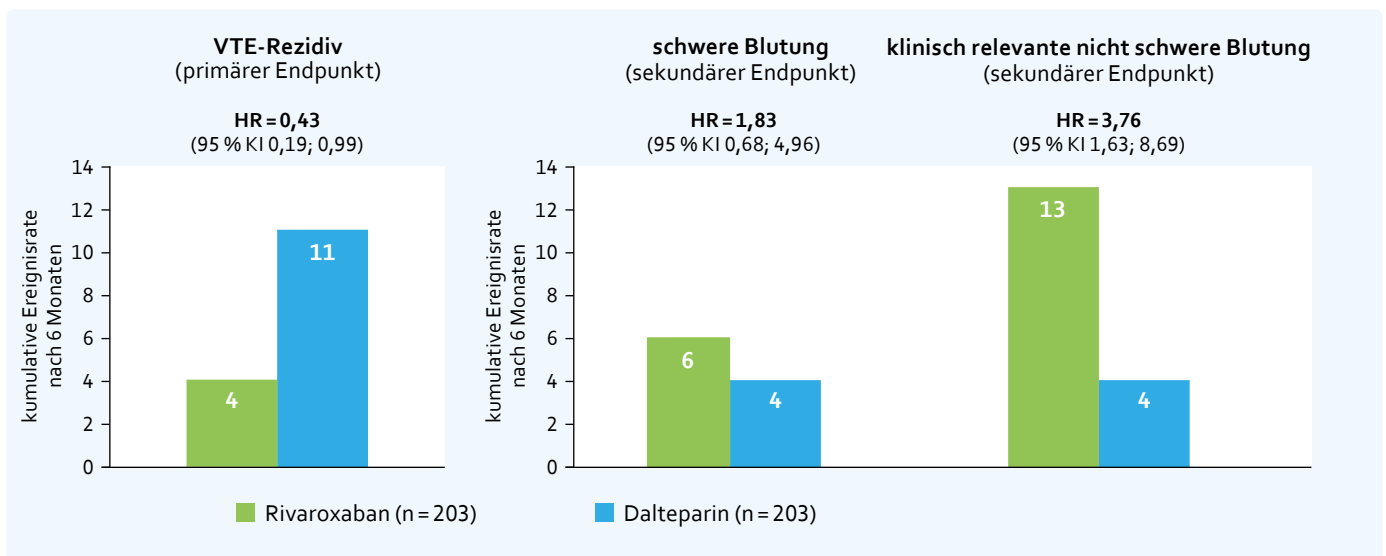
Die SELECT-D-Studie wurde als Pilotstudie der Phase III geplant. Es wurden insgesamt 406 Patienten eingeschlossen. Im ersten Teil der Studie erhielten die Patienten über sechs Monate entweder Dalteparin in der Dosierung entsprechend des CLOT-Protokolls oder Rivaroxaban in der Standarddosierung (zweimal 15 mg pro Tag über drei Wochen, anschließend einmal 20 mg pro Tag). Nach sechs Monaten erfolgte bei den Patienten mit Lungenarterienembolie (LAE) als Indexereignis oder bei Nachweis einer relevanten Restthrombose eine erneute Randomisierung. Die Patienten wurden entweder mit Placebo behandelt oder führten die Antikoagulation mit Rivaroxaban 20 mg einmal täglich fort.

Die SELECT-D-Studie wurde vor der HOKUSAI-VTE-Cancer-Studie konzipiert. In der zu diesem Zeitpunkt bekannten CLOT-Studie war unter Antikoagulation mit Dalteparin bei fast 10 % der Patienten eine VTE-Rezidivrate dokumentiert worden [5]. Der Fokus der SELECT-D-Studie lag deshalb auf dem Nachweis der Wirksamkeit der Antikoagulation. Entsprechend wurden die Patienten nach dem Vorliegen von Risikofaktoren für das Auftreten von thromboembolischen Rezidivereignissen stratifiziert. Zu den Risikofaktoren zählten: Tumoren mit sehr hoher Thrombogenität (z. B. Karzinom des Pankreas), Vorliegen eines metastasierten Krankheitsstadiums, paraneoplastische Thrombozytose sowie symptomatische VTE. In der SELECT-D-Studie traten unter Rivaroxaban weniger VTE-Rezidivereignisse auf als unter Dalteparin (HR 0,43; 95 %-KI 0,19–0,99) (● **Abb. 6**). Die Anzahl schwerer Blutungsereignisse war numerisch erhöht (HR 1,83; 95 %-KI 0,68–4,96). Klinisch relevante, nicht schwere Blutungsereignisse traten mehr als dreimal häufiger unter Rivaroxaban auf als unter Dalteparin. Es konnte gezeigt werden, dass schwere Blutungen vor allem bei Patienten mit Tumoren des oberen GI Traktes auftraten. Patienten mit diesen Tumorentitäten wurden nach einer vorab spezifizierten Interimsanalyse nicht weiter eingeschlossen [18, 25].

### Abbildung 6

Auswertung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte der SELECT-D-Studie (modifiziert nach [18, 25])

Abkürzungen:  
VTE = venöse Thromboembolie  
HR = Hazard Ratio  
KI = Konfidenzintervall



## CASTA-DIVA-STUDIE

In der CASTA-DIVA-Studie wurden insgesamt 158 VTE-Patienten mit aktiver Tumorerkrankung und einem hohen Risiko für thromboembolische Rezidivereignisse untersucht. Als aktive Tumorerkrankung wurde eine messbare Läsion bei soliden Tumoren oder eine bereits initiierte oder geplante spezifische Tumorthherapie definiert. Primäres Studienergebnis war die kumulative Inzidenz eines neuen thromboembolischen Ereignisses oder die Verschlimmerung eines pulmonalen Gefäßverschlusses oder eines Venenverschlusses der unteren Extremität in der systematischen Bildgebung nach drei Monaten. Das thromboembolische Rezidiv-

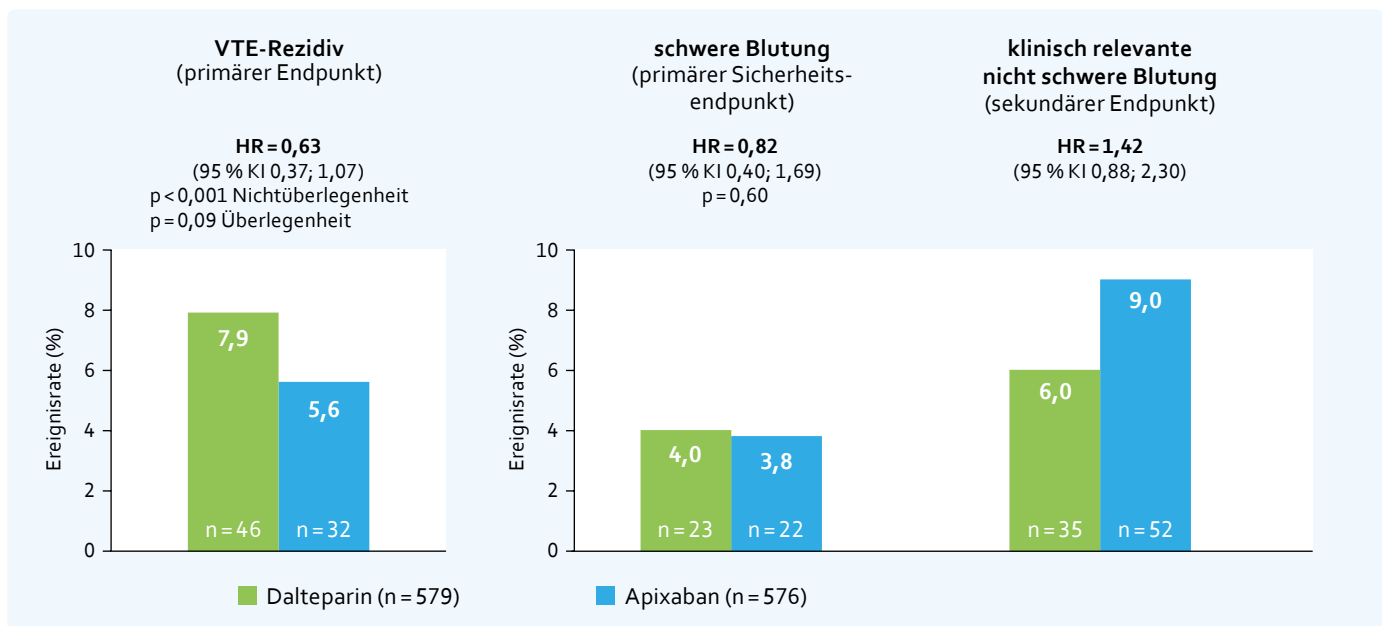
risiko wurde anhand des modifizierten Ottawa-Scores objektiviert: weibliches Geschlecht, VTE in der Vorgeschichte, Lungenkarzinom (jeweils + 1 Punkt); Mamma- karzinom im Stadium I/II (- 1 Punkt). Das Vorliegen von  $\geq 1$  Punkt entsprach einem hohen Risiko [19]. Die Patienten erhielten entweder Dalteparin oder Rivaroxaban über drei Monate. Die Studie war auf Nichtunterlegenheit ausgelegt. Aufgrund der geringen Patientenzahl war die Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte nur explorativ möglich. Es gab numerisch weniger VTE-Rezidivereignisse unter der oralen Antikoagulation (n = 4 unter Rivaroxaban vs. n = 6 unter Dalteparin) und keinen Unterschied im Auftreten von schweren oder klinisch relevanten nicht schweren Blutungen (schwere Blutungen: n = 1 unter Rivaroxaban vs. n = 3 unter Dalteparin; schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen: n = 9 unter Rivaroxaban vs. n = 8 unter Dalteparin). Die Sterblichkeit war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar hoch (n = 19 unter Rivaroxaban vs. n = 20 unter Dalteparin) [26].

**CARAVAGGIO-STUDIE**

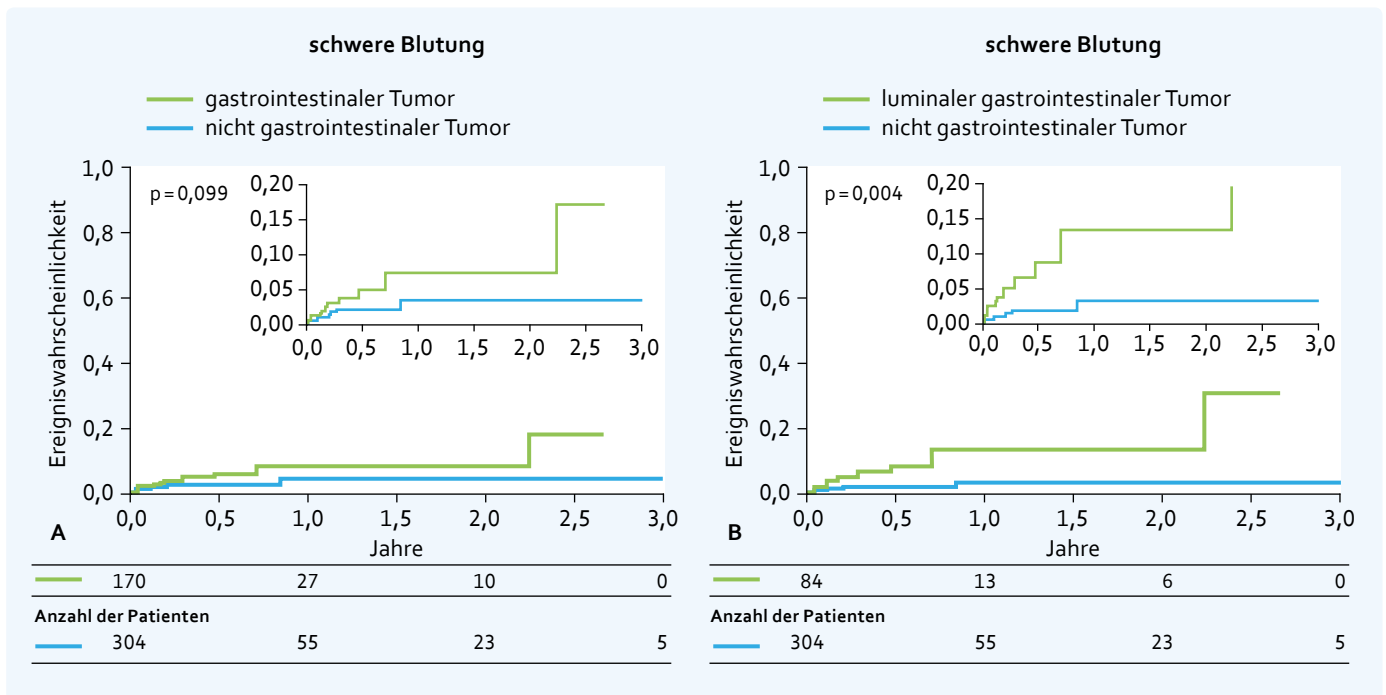
In der CARAVAGGIO-Studie wurden insgesamt 1170 Tumorpatienten mit einer gesicherten proximalen tiefen Venenthrombose (TVT) und/oder LAE eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte entweder in den Standardarm mit Dalteparin (Dosierung entsprechend des CLOT-Protokolls) oder in den Apixaban-Arm. Die Dosierung von Apixaban entsprach der für die VTE-Therapie zugelassenen Dosierung (zweimal 10 mg täglich für die ersten sieben Tage, danach zweimal 5 mg täglich für einen Zeitraum von insgesamt sechs Monaten). Primärer Endpunkt der Studie war das Auftreten eines VTE-Rezidivs. Es traten numerisch weniger VTE-Rezidive unter Apixaban im Vergleich zu Dalteparin auf (HR 0,63; 95 %-KI 0,37–1,07), sodass das Ziel der Nichtunterlegenheit erreicht wurde. Bezogen auf die schweren Blutungsereignisse gab es keinen Unterschied zwischen der oralen und der parenteralen Antikoagulation. Klinisch relevante, nicht schwere Blutungen traten numerisch häufiger unter Apixaban auf (● Abb. 7) [27, 21]. Eine unizentrische retrospektive Analyse von Patienten mit tumorassoziiierter VTE, die mit Apixaban antikoaguliert worden waren, zeigte, dass Patienten mit einem GI Tumor im Vergleich zu Patienten mit einem Tumor außerhalb des GI Traktes eine etwas höhere Inzidenz von schweren Blutungsereignissen hatten. Bei einer gesonderten Auswertung von Patienten mit einem luminalen GI Tumor war das Risiko für schwere Blutungsereignisse, im Vergleich zu den nicht GI Tumorpatienten, signifikant größer (● Abb. 8) [28].

**Abbildung 7**  
Auswertung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte der CARAVAGGIO-Studie (modifiziert nach [21])

Abkürzungen:  
VTE = venöse Thromboembolie  
HR = Hazard Ratio  
KI = Konfidenzintervall







## ANTIKOAGULATION MIT NOAK UND LEBENSQUALITÄT

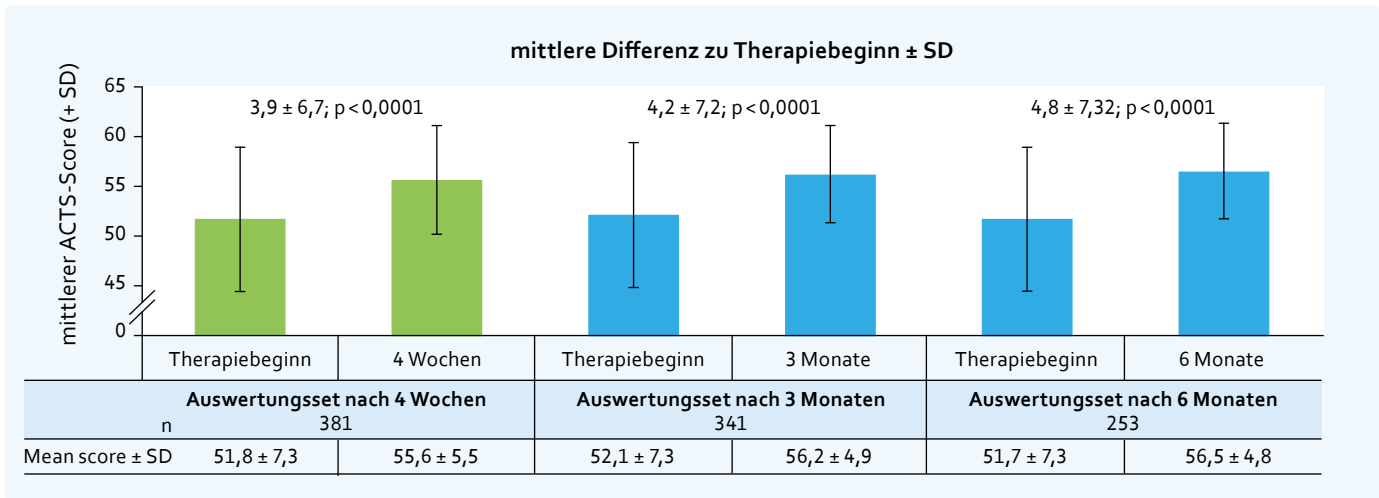
Die COSIMO-Studie untersuchte die Behandlungszufriedenheit von Tumorpatienten mit VTE, die von einer NMH- oder VKA-Therapie/Rezidivprophylaxe auf Rivaroxaban wechselten. Bei der COSIMO-Studie handelt es sich um eine prospektive, nicht interventionelle Phase-IV-Studie, in die 509 Patienten mit aktiver Tumorerkrankung und symptomatischer VTE eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden zunächst entweder mit NMH oder VKA über mindestens vier Wochen behandelt. Startzeitpunkt für die Beobachtungsstudie war die Entscheidung zur Umstellung der Antikoagulation auf Rivaroxaban. Vor und nach Umstellung auf Rivaroxaban wurden die Patienten detailliert mittels Anti-Clot Treatment Scale (ACTS) bezüglich ihrer Zufriedenheit, ihrer Belastung durch die Antikoagulation und ihrer Sorgen und Ängste befragt. Die Befragungen erfolgten vier Wochen, drei Monate und sechs Monate nach Umstellung. Der primäre Endpunkt der Studie war die Patientenzufriedenheit vier Wochen nach Umstellung auf Rivaroxaban im Vergleich zur Baseline-Erhebung. Bereits nach vier Wochen zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Zufriedenheit mit der oralen Antikoagulation mit Rivaroxaban im Vergleich zu der vorherigen Standardtherapie. Der Benefit der oralen Antikoagulation mit Rivaroxaban war auch nach drei und sechs Monaten persistierend nachweisbar (● **Abb. 9**) [29, 20, 30].

In der ADAM-VTE-Studie wurden die Patienten über sechs Monate entweder mit Dalteparin oder mit Apixaban antikoaguliert und alle vier Wochen bezüglich ihrer Zufriedenheit und der Belastung durch die Antikoagulation befragt. Konsistent mit den COSIMO-Daten zeigte sich, dass die orale Antikoagulation mit Apixaban gegenüber einer parenteralen Antikoagulation mit NMH favorisiert wurde (● **Tab. 1**). Auch in dieser Studie war die höhere Patientenzufriedenheit mit einer gesteigerten Therapiepersistenz assoziiert. Es gab signifikant mehr vorzeitige Therapieabbrüche unter Dalteparin im Vergleich zur oralen Antikoagulation mit Apixaban [31].

## Abbildung 8

Vergleichende Darstellung der Rate an schweren Blutungen während einer Antikoagulation mit Apixaban bei VTE-Patienten mit GI Tumoren im Vergleich zu Patienten mit nicht GI Tumoren. Die rechte Grafik stellt die Blutungsrate bei luminalen GI Tumoren dar (modifiziert nach [28])

Tabelle 1  
siehe Seite 12/13



**Abbildung 9**  
 COSIMO-Studie: Darstellung der Behandlungszufriedenheit von Patienten mit einer aktiven Tumor-erkrankung und symptomatischer VTE mit der Antikoagulation nach Umstellung auf Rivaroxaban mittels ACTS-Score zu verschiedenen Zeitpunkten. Ein Anstieg der ACTS-Score-Werte kennzeichnet einen Abfall der Belastung durch die Antikoagulation (und einen Anstieg der Behandlungszufriedenheit). Es wurden nur die Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis Rivaroxaban eingenommen hatten und von denen verwertbare ACTS-Fragebögen zu Therapiebeginn und zu den Auswertungszeitpunkten vorlagen (modifiziert nach [20])

Abkürzungen:  
 VTE = venöse Thromboembolie  
 ACTS = Anti-Clot Treatment Scale  
 SD = Standardabweichung

**Fortsetzung Fallvorstellung: Antikoagulation**

Der Patientenfall wurde in einem interdisziplinären Tumorboard vorgestellt. Es wurde die Empfehlung für eine Systemtherapie in palliativer Intention ausgesprochen.

**Fragestellung:** Was muss unter systemischer Tumortherapie und gleichzeitiger Antikoagulation mit einem NOAK beachtet werden?

**MEDIKAMENTENINTERAKTIONEN BEI ANTIKOAGULATION**

Edoxaban, Rivaroxaban und Apixaban sind Substrate des P-Glykoproteins. Sie unterscheiden sich jedoch in der Verstoffwechslung über CYP3A4. Rivaroxaban und Apixaban werden zu jeweils 50 % bzw. 25 % über CYP3A4 verstoffwechselt, wohingegen die Metabolisierung von Edoxaban nicht in relevantem Maß über CYP3A4 stattfindet. Die gleichzeitige Verabreichung von klassischen Chemotherapeutika, immunmodulierenden Substanzen sowie neuen zielgerichtete Therapien können Medikamenteninteraktionen mit den NOAK haben, falls diese ebenfalls Substrate des P-Glykoproteins oder des CYP3A4-Stoffwechsels sind. Induktoren für CYP3A4 bzw. P-Glykoprotein können den Plasmaspiegel der NOAK senken, wohingegen Inhibitoren den Plasmaspiegel der NOAK erhöhen können. Diese Medikamenteninteraktionen haben jedoch nach aktuellem Kenntnisstand keinen nennenswerten Einfluss auf die Plasmaspiegel der Chemotherapeutika. Das Ziel einer Subgruppenanalyse der CARAVAGGIO-Studie bestand darin, zu analysieren, ob die beschriebenen Interaktionen von klinischer Relevanz sind. Das Auftreten von VTE-Rezidiven und schweren Blutungen unter Apixaban und Dalteparin wurde in Bezug auf die Tumortherapie verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass die Tumortherapie keinen Einfluss auf das Auftreten einer Rezidiv-VTE oder einer schweren Blutung hatte. Im Rahmen von Subgruppenanalysen wurden u. a. Daten zu Mono- und Polychemotherapien, zu Hormontherapien sowie Biologika ausgewertet. Durch diese Subgruppenanalysen wurden allerdings die Patientenzahlen sehr klein und somit die Aussagekraft für die einzelnen Therapieregime eingeschränkt [32, 33, 34].

### Fortsetzung Fallvorstellung: Antikoagulation bei Nebenwirkungen der tumorspezifischen Systemtherapie

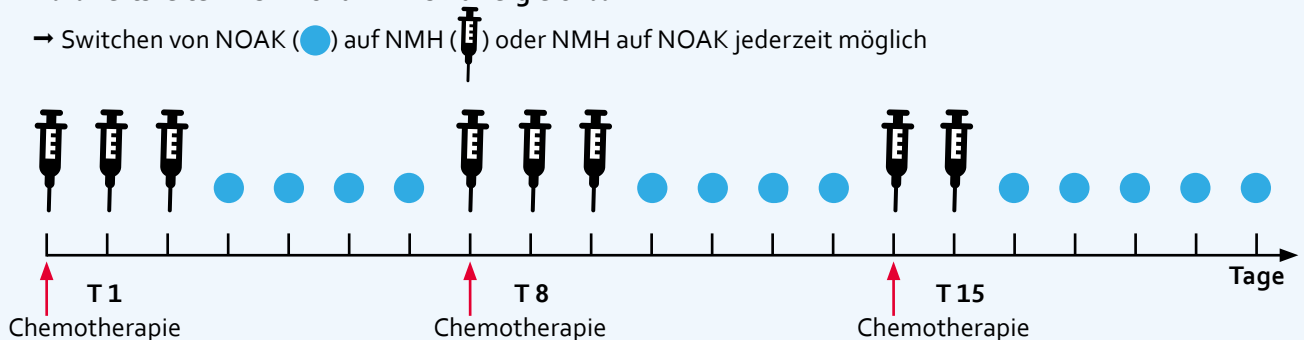
Bei dem Patienten bestehen keine Bedenken bzgl. einer oralen Antikoagulation, sodass nach erfolgter Diagnostik und stationärer Entlassung die Antikoagulation mit einem oralen Xa-Inhibitor begonnen wird. Zudem unterstützen die Daten zur Patientenzufriedenheit und Lebensqualität im Rahmen der palliativen Behandlungssituation die Entscheidung für einen oralen Xa-Inhibitor. Der erste Zyklus Systemtherapie wird ambulant im interdisziplinären Zentrum für medikamentöse Tumorthherapie verabreicht.

Beim nächsten Termin berichtet der Patient über Übelkeit und Unwohlsein, die er über drei Tage nach dem ersten Zyklus der Chemotherapie verspürt habe. Er habe in dieser Zeit kaum Nahrung zu sich nehmen können.

In dieser Situation kann die Resorption einer oralen Substanz beeinträchtigt sein. Die Halbwertszeiten der NOAK und NMH sind vergleichbar, sodass zu jedem Zeitpunkt der Antikoagulation ein Switchen von NOAK auf NMH bzw. von NMH auf NOAK leicht umzusetzen ist (● Abb. 10). Bei Vorliegen von Nebenwirkungen einer Systemtherapie, wie zum Beispiel Übelkeit, Erbrechen oder kurzzeitig vorliegender Medikamenteninteraktionen, kann somit zeitlich begrenzt NMH verabreicht werden und im Verlauf eine Rückumstellung auf das NOAK erfolgen.

#### Halbwertszeiten NOAK und NMH sind vergleichbar

→ Switchen von NOAK (●) auf NMH (💉) oder NMH auf NOAK jederzeit möglich



### Fortsetzung Fallvorstellung: Auftreten einer Thrombozytopenie unter Chemotherapie

Nach sechs Zyklen Chemotherapie zeigt sich im Staging ein Regress der Lebermetastasen. Komplizierend trat im Verlauf der Chemotherapie eine zunehmende Thrombozytopenie auf. Am Tag 15 des sechsten Chemotherapiezyklus lag die Thrombozytenzahl bei 61.000/ $\mu$ l (Normwert: 180.000 bis 360.000/ $\mu$ l).

**Fragestellung:** Welche Empfehlungen gibt es zur Antikoagulation bei Thrombozytopenie?

## ANTIKOAGULATION BEI THROMBOZYTOPENIE

Die Thrombozytopenie ist eine häufige Nebenwirkung unter einer tumorspezifischen Therapie. Dabei ist das Ausmaß der Thrombozytopenie sowohl von der Art der Tumorthherapie als auch von den Vortherapien abhängig. Bei hämatologischen Neoplasien ist eine Thrombozytopenie häufiger als bei soliden Tumoren. Durch die Thrombozytopenie erhöht sich das Blutungsrisiko, ohne dass es zu einer Reduktion des VTE-Risikos kommt. Patienten mit schwerer Thrombozytopenie (<50.000/ $\mu$ l)

### Abbildung 10

Ein Switching von NOAK auf NMH bzw. von NMH auf NOAK ist aufgrund der vergleichbaren Halbwertszeiten während einer tumorspezifischen Systemtherapie zu jedem Zeitpunkt möglich, falls klinisch indiziert (modifiziert nach PD Dr. Christina Hart)

Abkürzungen:  
NOAK = nicht Vitamin-K-abhängiges orales Antikoagulans  
NMH = niedermolekulares Heparin

**Tabelle 1**

ADAM-VTE-Studie: Darstellung der Zufriedenheit mit einer Antikoagulation mit Apixaban im Vergleich zu Dalteparin bei Patienten mit VTE und aktiver Tumorerkrankung. Anzahl der Patienten mit vorzeitiger Therapieunterbrechung: Apixaban sechs Patienten (4 %) und Dalteparin 22 (15 %); p = 0,0012. Die Einstufung als „bevorzugt“ wurde durchgeführt, wenn die Unterschiede einen p-Wert <0,05 erreichten (modifiziert nach [31])

Abkürzungen:  
VTE = venöse Thromboembolie

	Zyklus	Angst, dass Blutungen die Teilnahme an anstrengenden Aktivitäten einschränken	Angst, dass Blutungen die Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens einschränken	Sorge vor größeren Blutergüssen	Schränkt meine Ernährung ein
Zyklen (Monate)	0	neutral	neutral	neutral	neutral
	1	neutral	neutral	bevorzugt Apixaban	neutral
	2	neutral	neutral	neutral	neutral
	3	neutral	neutral	neutral	neutral
	4	neutral	neutral	bevorzugt Apixaban	neutral
	5	neutral	neutral	bevorzugt Apixaban	neutral
	6	neutral	neutral	bevorzugt Apixaban	neutral

**Tabelle 2**

Empfehlungen der ISTH zur Antikoagulation in Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl. Volltherapeutische Antikoagulation bei Vorliegen einer Thrombozytenzahl ≥50.000/μl. Bislang keine Daten/Empfehlungen zur Dosisanpassung der NOAK bei Vorliegen einer Thrombozytenzahl <50.000/μl (modifiziert nach [35])

Abkürzungen:  
ISTH = International Society on Thrombosis and Hemostasis  
NOAK = nicht Vitamin-K-abhängiges orales Antikoagulans  
NMH = niedermolekulares Heparin  
TK = Thrombozytenkonzentrat  
VTE = venöse Thromboembolie

Risiko der Thrombusprogression	Thrombozyten >50.000/μl	Thrombozyten 50.000 – 25.000/μl	Thrombozyten <25.000/μl
Hoch <sup>a</sup>	Volltherapeutische Antikoagulation mit NMH	TK-Transfusionen (Ziel: ≥40.000 – 50.000/μl) Volltherapeutische Antikoagulation mit NMH <sup>b</sup>	TK-Transfusionen (Ziel: ≥40.000 – 50.000/μl) Volltherapeutische Antikoagulation mit NMH
Niedrig	Volltherapeutische Antikoagulation mit NMH	Dosisreduktion von NMH: Halbtherapeutische oder prophylaktische Dosierung	Pausieren der Antikoagulation

<sup>a</sup>VTE-Diagnose vor <4 Wochen, hohe Thrombuslast, ausgeprägte klinische Symptomatik  
<sup>b</sup>Wenn TK-Transfusion nicht durchführbar oder wirksam: halbtherapeutische Antikoagulation mit NMH

waren in den klinischen Studien mit NOAK und NMH ausgeschlossen bzw. es erfolgte ein Pausieren der Antikoagulation bei einem Abfall der Thrombozyten <50.000/μl. Somit gibt es bis dato keine Evidenz zu dieser häufigen Komplikation [17, 18, 21, 36, 37]. Von der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) wurden empirische Empfehlungen zur Dosisanpassung von NMH publiziert, die auf einer individuellen Einschätzung des thromboembolischen Rezidivrisikos basieren (● Tab. 2). Ein hohes VTE-Rezidivrisiko liegt bei einer innerhalb der letzten vier Wochen diagnostizierten VTE, einer hohen Thrombuslast sowie einer ausgeprägten klinischen Symptomatik vor. Abhängig vom Risiko der Thrombusprogression und der Thrombozytenzahl erfolgt eine Anpassung der NMH-Dosis. Eine Thrombozytentransfusion ist bei Vorliegen eines hohen VTE-Rezidivrisikos sowie einer Thrombozytenzahl <50.000/μl in Erwägung zu ziehen [35].

	Macht mein Leben stressiger	War schwer durchführbar	Machte mir große Sorgen	Hat mich sehr irritiert	Hat mich sehr frustriert	War eine Belastung für mich	Hat meine Lebensqualität negativ beeinflusst	Vertrauen, dass das Medikament mich vor Blutgerinnseln schützt	Ich bin mit meinem Blutverdünner zufrieden
	neutral	neutral	neutral	neutral	neutral	neutral	neutral	neutral	neutral
	bevorzugt Apixaban	bevorzugt Apixaban	bevorzugt Apixaban	bevorzugt Apixaban	bevorzugt Apixaban	bevorzugt Apixaban	bevorzugt Apixaban	bevorzugt Dalteparin	bevorzugt Apixaban
	bevorzugt Apixaban	bevorzugt Apixaban	bevorzugt Apixaban	bevorzugt Apixaban	bevorzugt Apixaban	bevorzugt Apixaban	neutral	neutral	bevorzugt Apixaban
	bevorzugt Apixaban	neutral	bevorzugt Apixaban	bevorzugt Apixaban	neutral	bevorzugt Apixaban	neutral	neutral	bevorzugt Apixaban
	neutral	bevorzugt Apixaban	neutral	bevorzugt Apixaban	neutral	bevorzugt Apixaban	neutral	neutral	bevorzugt Apixaban
	bevorzugt Apixaban	bevorzugt Apixaban	neutral	bevorzugt Apixaban	neutral	bevorzugt Apixaban	neutral	neutral	neutral
	neutral	bevorzugt Apixaban	neutral	bevorzugt Apixaban	neutral	bevorzugt Apixaban	neutral	neutral	neutral

### Fortsetzung Fallvorstellung: Zusammenfassung und Behandlungsalgorithmus

Das Antikoagulationsmanagement des Patienten lässt sich anhand eines Algorithmus zur differenzierten Antikoagulation bei Patienten mit einer akuten tumorassoziierten VTE abbilden (● **Abb. 11**) [37]. Bei dem Patienten lagen initial weder eine Thrombozytopenie noch ein hohes Blutungsrisiko oder relevante Medikamenteninteraktionen vor, sodass auch unter Einbeziehung der Patientenpräferenz die Antikoagulation mit einem direkten oralen Xa-Inhibitor initiiert wurde. Für die Dauer von wenigen Tagen erfolgte während und nach der Verabreichung der Systemtherapie aufgrund von Unwohlsein und Appetitlosigkeit ein Wechsel auf NMH.

**Fragestellung:** Bei dem Patienten sind noch weitere Chemotherapiezyklen geplant. Wie lange sollte die Antikoagulation fortgeführt werden?

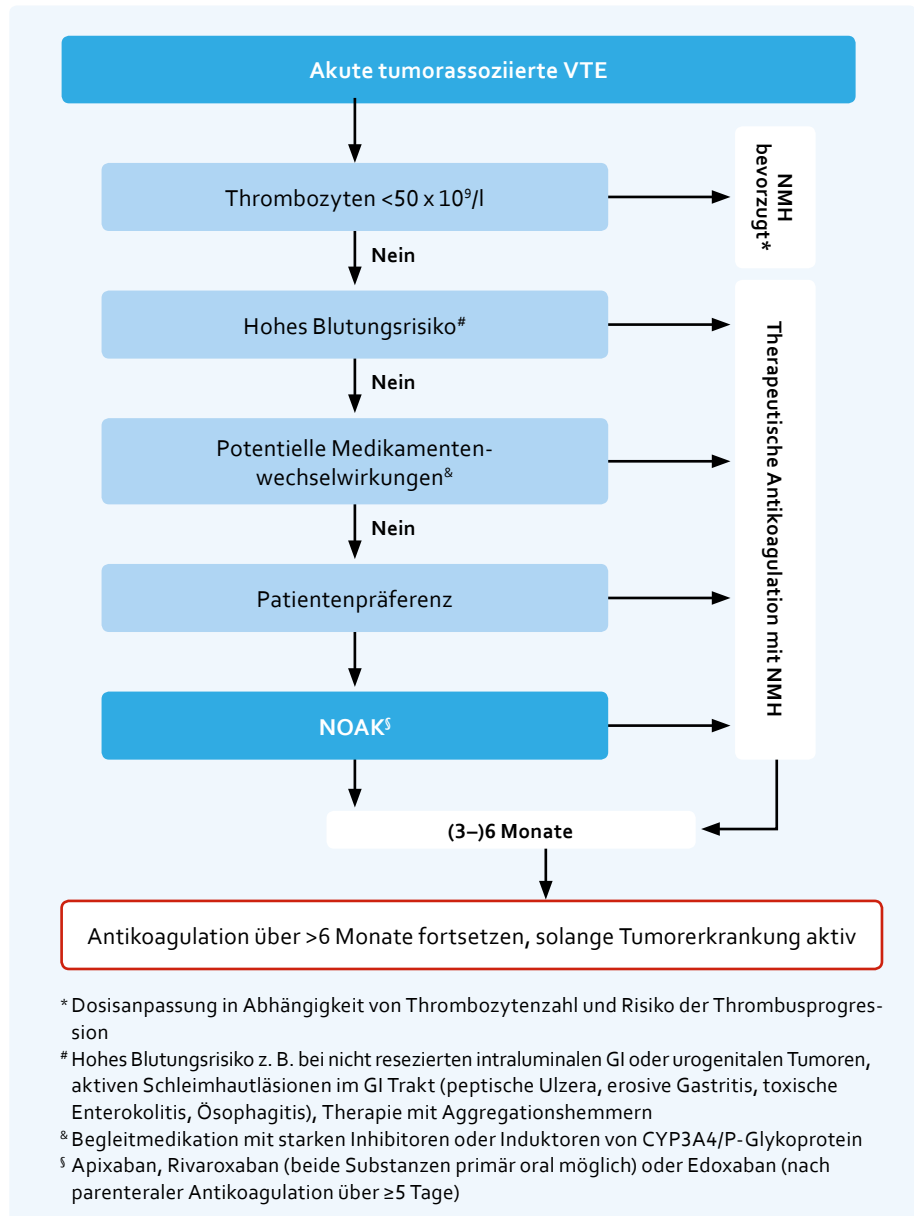
## VERLÄNGERTE ANTIKOAGULATION BEI TUMORASSOZIIERTER VTE

Die Evidenzlage für eine verlängerte Antikoagulation über einen Zeitraum von sechs Monaten hinaus ist unzureichend. Insbesondere gibt es bislang keine Daten zur Intensität der Antikoagulation nach sechs Monaten. Zwei aktuelle Studien gehen der Frage nach, ob eine reduzierte Dosis von Apixaban im Rahmen der Sekundärprophylaxe bei Tumorpatienten wirksam ist. Bei Patienten mit akuter VTE, die mindestens sechs Monate antikoaguliert worden sind, wird die höhere Erhaltungsdosis von zweimal 5 mg täglich gegen die Prophylaxedosis von zweimal 2,5 mg täglich verglichen [38, 39].

**Abbildung 11**

Algorithmus zur differenzierten Antikoagulation bei Patienten mit einer akuten tumorassoziierten VTE (modifiziert nach [38])

Abkürzungen:  
 VTE = venöse Thromboembolie  
 NOAK = nicht Vitamin-K-abhängiges orales Antikoagulans  
 NMH = niedermolekulares Heparin  
 GI = gastrointestinal



**LEITLINIENEMPFEHLUNGEN ZUR ANTIKOAGULATION BEI TUMORASSOZIIERTER VTE**

NOAK sind in allen Behandlungsphasen der tumorassoziierten VTE eine Alternative zur parenteralen Antikoagulation. Patienten mit tumorassoziiertem VTE können primär oral mit Rivaroxaban oder Apixaban antikoaguliert werden. In der frühen Erhaltungstherapie können alle drei Xa-Inhibitoren evidenzbasiert eingesetzt werden. In der aktuellen Leitlinie der American Society of Hematology (ASH) wird der Einsatz der NOAK gegenüber der parenteralen Antikoagulation aufgrund der besseren Wirksamkeitsdaten präferiert [41]. Gemäß der aktualisierten Onkopedia-Leitlinie sind NOAK auch in der Langzeiterhaltungstherapie eine Alternative zur parenteralen Antikoagulation und zu den VKA. In die Entscheidung zur Auswahl des Antikoagulans (NMH versus NOAK) sollen sowohl die Tumorentität, das Blutungsrisiko, das Vorliegen von Medikamenteninteraktionen sowie die Präferenz des Patienten miteinbezogen werden. Zudem sollte die bessere Persistenz der oralen Einnahme gegenüber der subkutanen Applikation berücksichtigt werden [40].



## FAZIT

- Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung haben ein deutlich erhöhtes Thromboembolierisiko, das unter einer zielgerichteten Tumorthera- pie noch weiter zunimmt.
- Bei Patienten mit idiopathischer VTE ist eine erhöhte Wachsamkeit be- züglich des Vorliegens einer malignen Grundkrankheit angezeigt; eine routinemäßige Indikation zur erweiterten Umfelddiagnostik besteht nicht.
- Bei der Antikoagulation von Tumorpatienten ist besonders bei Patienten mit (luminalen) GI Tumoren ein erhöhtes Risiko für schwere Blutungen zu berücksichtigen.
- Für die direkten oralen Xa-Inhibitoren Edoxaban, Rivaroxaban und Apixaban wurden Wirksamkeit und Sicherheit der Antikoagulation im Vergleich zu Dalteparin dokumentiert.
- Patienten mit tumorassoziierter VTE bevorzugen die orale Antikoagula- tion mit Rivaroxaban oder Apixaban gegenüber der parenteralen Antiko- agulation mit NHM.
- Bei der Antikoagulation von Patienten mit aktiver Tumorerkrankung und VTE sind mögliche Medikamenteninteraktionen und die Entwicklung ei- ner Thrombozytopenie zu berücksichtigen.

## LITERATUR

1. Mulder FI et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood* 2021;137(14):1959–1969
2. Ay C et al. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *J Thromb Haemost* 2017;117(2):219–230
3. Delluc A et al. Occult cancer screening in patients with venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2017;15(10):2076–2079
4. Prandoni P 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. Lee AYY, Petersen EA. Treatment of cancer-associated thrombosis. *Blood* 2013; 122(14):2310–2317
6. van der Wall SJ 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):74–79
7. The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thrombo- embolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499–2510
8. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287–1297
9. Romualdi E et al. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-Extension study). *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2011;9(7):841–844
10. Agnelli G et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799–808
11. Agnelli G et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699–708
12. Weitz JI et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboem- bolism. *N Engl J Med* 2017;376:1211–1222
13. Schulman S et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342–2352

14. Schulman S et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129(7):764–772
15. Schulman S et al. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709–718
16. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406–1415
17. Raskob GE et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615–624
18. Young AM 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):2017–2023
19. Louzada ML et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation* 2012;126(4):448–454
20. Cohen AT et al. Patient-reported outcomes associated with changing to rivaroxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism – The COSIMO study. *Thromb Res* 2021;206:1–4
21. Agnelli G et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med* 2020;382:1599–1607
22. McBane RD 2nd et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020;18(2):411–421
23. van Es N 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
24. Kraaijpoel N et al. Clinical Impact of Bleeding in Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Hokusai VTE Cancer Study. *Thromb Haemost* 2018;118(8):1439–1449
25. Marshall A et al. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 12-month outcomes of the placebo versus rivaroxaban randomization of the SELECT-D Trial (SELECT-D: 12m). *J Thromb Haemost* 2020;18(4):905–915
26. Planquette B et al. Rivaroxaban vs Dalteparin in Cancer-Associated Thromboembolism: A Randomized Trial. *Chest* 2021 Oct 8;S0012-3692(21)04079-4. doi:10.1016/j.chest.2021.09.037
27. Agnelli G et al. Apixaban versus Dalteparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: The Caravaggio Study. *Thromb Haemost* 2018;118(9):1668–1678
28. Houghton DE et al. Bleeding in Patients With Gastrointestinal Cancer Compared With Nongastrointestinal Cancer Treated With Apixaban, Rivaroxaban, or Enoxaparin for Acute Venous Thromboembolism. *Mayo Clin Proc* 2021;96(11):2793–2805
29. Cohen AT et al. COSIMO – patients with active cancer changing to rivaroxaban for the treatment and prevention of recurrent venous thromboembolism: a non-interventional study. *Thromb J* 2018;16:21
30. Cohen AT et al. 4658 – Patient-reported outcomes associated with switching to rivaroxaban for the treatment of venous thromboembolism (VTE) in patients with active cancer. *ESMO 2019: Poster 1774P*
31. McBane 2nd RD et al. Extending venous thromboembolism secondary prevention with apixaban in cancer patients: The EVE trial. *Eur J Haematol* 2020;104(2):88–96
32. Wiggings BS et al. Select Drug-Drug Interactions With Direct Oral Anticoagulants: JACC Review Topic of the Week. *JACC* 2020;75(11):1341–1350
33. Kraaijpoel M, Carrier M. How I treat cancer-associated venous thromboembolism. *Blood* 2019; 133:291–298
34. Verso M et al. Effects of concomitant administration of anticancer agents and apixaban or dalteparin on recurrence and bleeding in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Eur J Cancer* 2021;148:371–381

35. Samuelson Bannow BT et al. Management of cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: guidance from the SSC to the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018;16(6):1246–1249
36. Lee AYY 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;349:146–153
37. Lee AYY 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
38. Moik F, Ay C. How I Manage Cancer-Associated Thrombosis. *Hamostaseologie* 2020;40(1):38–46
39. API-CAT STUDY for Apixaban Cancer Associated Thrombosis. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03692065> (letzter Zugriff: January 2022)
40. Onkopedia-Leitlinie: Venöse Thromboembolien (VTE) bei Tumorpatienten (Stand 11/2020)
41. Lyman GH et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021;5(4):927–974

#### **Autoren**

Prof. Dr. Florian Langer  
Leiter des Bereichs Hämostaseologie –  
Gerinnungsambulanz und Hämophiliezentrum  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Martinistr. 52  
20246 Hamburg

PD Dr. Christina Hart  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III  
Universitätsklinikum Regensburg  
Franz-Josef-Strauß Allee 11  
93053 Regensburg

#### **Veranstalter**

CME-Verlag, Bruchhausen

#### **Fortbildungspartner**

Bayer Vital GmbH

#### **Transparenzinformation**

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

#### **Bildnachweis**

Titelbild: Tomml – [www.istockphoto.com](http://www.istockphoto.com)

#### **CME-Test**

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.  
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)



## CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

**? Welche Aussage zu den Risikofaktoren einer venösen Thromboembolie bei Tumorpatienten ist falsch?**

- Zu den patientenassoziierten Risikofaktoren gehören Komorbiditäten und eine VTE in der Vorgeschichte.
- Tumorentität, histologischer Grad und Tumorstadium sind als Risikofaktoren nicht relevant.
- Die Risikofaktoren können in patientenassoziierte, therapieassoziierte, tumorassoziierte und Biomarker eingeordnet werden.
- Neben einer Chemotherapie gehören Operation, Bestrahlung und eine Hormontherapie zu den therapieassoziierten Risikofaktoren.
- Biomarker, die auf ein erhöhtes VTE-Risiko hinweisen, sind D-Dimer, P-Selektin und das C-reaktive Protein.

**? Welche Tumorentität ist mit einem hohen Risiko für venöse Thromboembolien assoziiert?**

- Pankreaskarzinom
- Karzinome von Leber und Gallenblase
- Multiples Myelom
- Magenkarzinom
- Alle Aussagen sind richtig

**? Welches Dalteparin-Dosierungsschema wurde in der CLOT-Studie im Vergleich zu VKA geprüft?**

- 200 IU/kg einmal täglich fortlaufend
- 150 IU/kg einmal täglich fortlaufend
- 200 IU/kg einmal täglich für drei Monate, danach 150 IU/kg einmal täglich
- 200 IU/kg einmal täglich für die ersten 30 Tage, danach 150 IU/kg einmal täglich
- 300 IU/kg p einmal täglich für die ersten 30 Tage, danach 200 IU/kg einmal täglich

**? Welches Vorgehen wird im Rahmen der Umfelddiagnostik bei Patienten mit einer idiopathischen venösen Thromboembolie empfohlen?**

- Alters- und geschlechtsspezifische Untersuchungen zur Krebsvorsorge/-früherkennung
- Routinelabor
- Erhöhte Wachsamkeit bezüglich einer malignen Grunderkrankung bei Männern im Alter >50 bis 70 Jahren
- Testung auf eine JAK-2V617F-Mutation bei einer ungewöhnlichen Thromboselokalisation, wie z. B. einer Mesenterial- oder Leberventhrombose
- Alle Aussagen sind richtig.

**? Welche Aussage zur Antikoagulation bei tumorassoziiertem venöser Thromboembolie ist richtig?**

- NOAK sollen grundsätzlich unabhängig von der Tumorentität zur Antikoagulation eingesetzt werden.
- Bei aktiven gastrointestinalen Läsionen ist das Blutungsrisiko unter NOAK gering.
- Bei instabilen Patienten mit häufigem Erbrechen unter Chemotherapie sollten NOAK bevorzugt werden.
- Bei Patienten mit einem instabil hohen Blutungsrisiko sollte mit niedermolekularen Heparinen antikoaguliert werden.
- Die VTE-Rezidivrate ist unter Antikoagulation mit NMH immer niedriger als unter einer oralen Antikoagulation mit NOAK.

## CME-Fragebogen (Fortsetzung)

**? Welche Aussage zur HOKUSAI-VTE-Cancer-Studie ist falsch?**

- In der Studie wurde die Antikoagulation mit Edoxaban und Dalteparin verglichen.
- Die Mindestbehandlungszeit betrug sechs Monate.
- Schwere Blutungsereignisse waren unter Dalteparin signifikant häufiger als unter Edoxaban.
- Primäres Studienziel war der Nachweis der Nichtunterlegenheit von Edoxaban gegenüber Dalteparin.
- Dalteparin wurde nach dem CLOT-Protokoll dosiert (200 IE/kg für 30 Tage einmal täglich, danach 150 IE/kg einmal täglich) im Vergleich zu Edoxaban 60 mg einmal täglich (nach Therapieeinleitung für mindestens fünf Tage mit einem NMH).

**? Welche Aussage zur CARAVAGGIO-Studie ist falsch?**

- In der Studie wurde die Antikoagulation mit Rivaroxaban und Dalteparin verglichen.
- Primärer Wirksamkeitsendpunkt war das VTE-Rezidiv.
- Primärer Sicherheitsendpunkt war ein schweres Blutungsereignis.
- Die Therapiedauer betrug sechs Monate.
- Ziel der Studie war der Nachweis der Nichtunterlegenheit einer Antikoagulation mit Apixaban im Vergleich zu Dalteparin.

**? Mit welcher Dosierung wurde Rivaroxaban zur Antikoagulation bei Patienten mit symptomatischer tumorassoziiierter Thromboembolie in der SELECT-D-Studie geprüft?**

- 15 mg einmal täglich für 21 Tage, danach 20 mg einmal täglich
- 20 mg zweimal täglich fortlaufend
- 15 mg zweimal täglich fortlaufend
- 15 mg zweimal täglich für 21 Tage, danach 20 mg einmal täglich
- 20 mg einmal täglich für 21 Tage, danach 15 mg einmal täglich

**? Welche Aussage zur Antikoagulation von Tumorpatienten mit VTE ist richtig?**

- Die COSIMO-Studie hat gezeigt, dass die Behandlungszufriedenheit zunimmt, wenn die Patienten von einer Antikoagulation mit VKA oder NMH auf Rivaroxaban umgestellt werden.
- Die ADAM-VTE-Studie hat gezeigt, dass eine Antikoagulation mit Apixaban von den Patienten gegenüber Dalteparin eher bevorzugt wird.
- Behandlungszufriedenheit und Belastung unter der Antikoagulation wurden in der COSIMO-Studie mit der Anti-Clot Treatment Scale ermittelt.
- Die durchschnittliche Therapiepersistenz ist unter Apixaban und Rivaroxaban höher als unter Dalteparin.
- Alle Aussagen sind richtig.

**? Ab welcher Thrombozytenzahl kann bei Tumorpatienten mit VTE laut ISTH-Empfehlung die Antikoagulation mit volltherapeutischen Dosierungen durchgeführt werden?**

- $\geq 10.000/\mu\text{l}$
- $\geq 20.000/\mu\text{l}$
- $\geq 30.000/\mu\text{l}$
- $\geq 40.000/\mu\text{l}$
- $\geq 50.000/\mu\text{l}$