



Antikoagulation bei tumorassoziierter venöser Thromboembolie – Hintergrund, Studien und aktuelle Evidenz

Prof. Dr. Birgit Linnemann, Regensburg
Assoc. Prof. PD Dr. Cihan Ay, Wien

Zusammenfassung

Das Auftreten von Tumorerkrankungen und venösen Thromboembolien (VTE) ist häufig miteinander assoziiert. Tumorpatienten besitzen dabei ein erhöhtes Rezidiv- und Blutungsrisiko. Daher stellt die Antikoagulation dieser Patienten eine besondere Herausforderung dar.

Durch den Einsatz von niedermolekularem Heparin (NMH) kann das Rezidivrisiko für VTE im Vergleich zur Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) bei vergleichbarem Blutungsrisiko reduziert werden. Deshalb wurden NMH bisher bevorzugt zur VTE-Behandlung bei Tumorpatienten eingesetzt. Eine weitere Behandlungsoption stellen nun direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) dar. Sie reduzieren verglichen mit NMH stärker das Risiko für VTE-Rezidive; das Risiko für Blutungen (schwere und nicht schwere, aber klinisch relevante Blutungen zusammengefasst) steigt hingegen. Daten hinsichtlich der optimalen Behandlungsdauer mit DOAK sowie zum Einfluss von Komorbiditäten und einzelnen Tumorentitäten fehlen bislang. Im klinischen Alltag spielen weiterhin Medikamenteninteraktionen eine Rolle. In der Praxis ist daher eine individuelle Abschätzung von Nutzen und Risiko der Antikoagulationsregime mit NMH und DOAK für jeden Patienten essenziell.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ den Zusammenhang zwischen Tumorerkrankungen und VTE,
- ✓ die Evidenzlage zur Therapie von tumorassozierten VTE mit NMH und DOAK,
- ✓ Nutzen und Risiken der Antikoagulation bei Tumorpatienten,
- ✓ die offenen Fragen zur optimalen Antikoagulation bei Tumorpatienten mit VTE,
- ✓ die Herausforderung in der Behandlung tumorassoziierter VTE in der klinischen Praxis.

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

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



EINLEITUNG

Venöse Thromboembolien (VTE), wie tiefe Beinvenenthrombosen und Lungenembolien, stellen nach Herzinfarkt und Schlaganfall die am häufigsten auftretenden kardiovaskulären Erkrankungen dar [1, 2]. Dabei tritt jede fünfte VTE als Erstmanifestation im Zusammenhang mit einer Krebserkrankung auf (■ **Abb. 1**) [3].

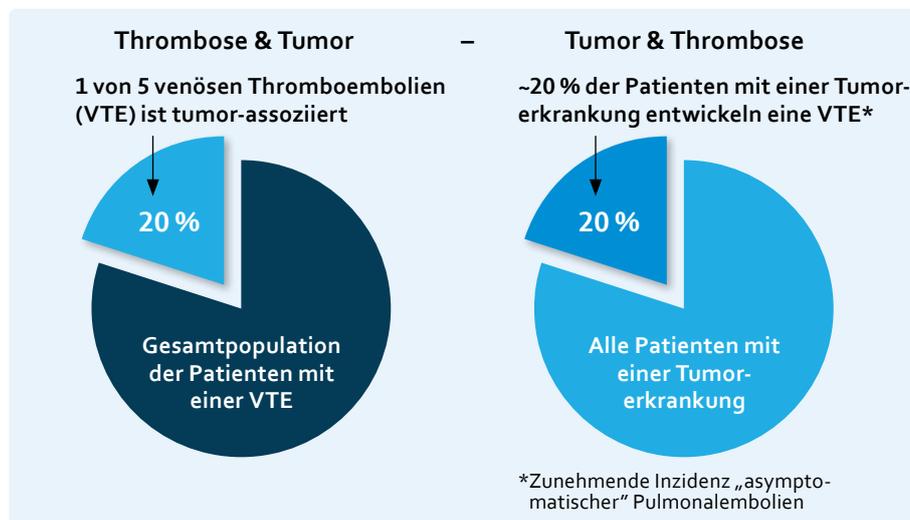


Abbildung 1

Assoziation zwischen Tumorerkrankungen und VTE (modifiziert nach [3])

Etwa 20 % aller VTE sind tumorassoziiert, umgekehrt entwickeln in Abhängigkeit von der Tumorentität und anderen Risikofaktoren bis zu 20 % aller Tumorpatienten im Verlauf der Erkrankung eine VTE

So entwickeln etwa 20 % der Tumorpatienten als Folge der Erkrankung eine VTE [3]. Insbesondere werden bei Tumorpatienten, die diagnostisch oder im Rahmen des Re-Stagings einer laufenden Therapie häufig computertomografisch untersucht werden, vermehrt inzidentelle, d. h. asymptotische Pulmonalembolien, als Zufallsbefund diagnostiziert.

Aufgrund des

- dreifach höheren Rezidivrisikos und
- doppelt so hohen Blutungsrisikos

stellt die Behandlung von Patienten mit tumorassoziierter VTE im Vergleich zu Patienten mit VTE ohne einer zugrunde liegenden Tumorerkrankung daher eine besondere Herausforderung dar [4].

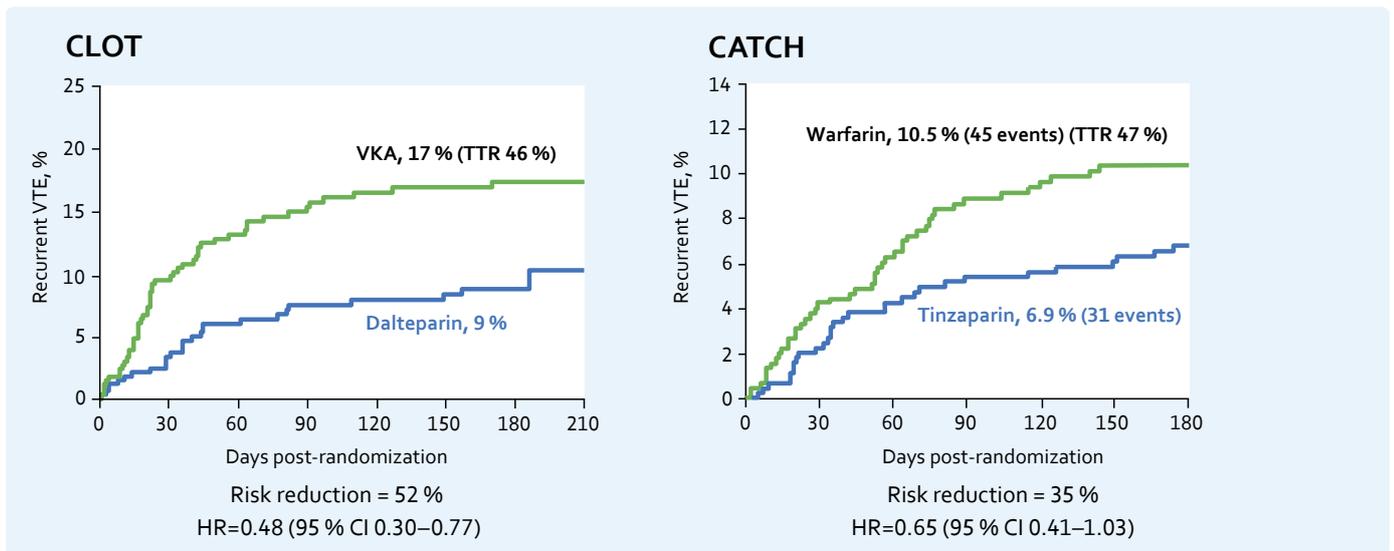
BEHANDLUNG MIT NIEDERMOLEKULAREM HEPARIN ODER VITAMIN-K-ANTAGONISTEN: DIE CLOT- UND DIE CATCH-STUDIE

Im Bereich der Antikoagulation bei tumorassoziierter VTE wurden in den letzten Jahren große Fortschritte erzielt. Wegweisend für die Entwicklungen waren die Ergebnisse zweier randomisierter, kontrollierter Studien (RCT), in denen die Wirksamkeit von niedermolekularem Heparin (NMH) gegenüber der Standardbehandlung mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) nach initial parenteraler NMH-Gabe untersucht wurde [5, 6].

In der 2003 publizierten CLOT-Studie traten unter sechsmonatiger Behandlung mit dem NMH Dalteparin im Vergleich zu VKA weniger VTE-Rezidive auf (9 % vs. 17 %) [5]. Die relative Risikoreduktion betrug 52 % (HR 0,48; 95%-KI [0,30; 0,77]) (■ **Abb. 2**). Für den relevanten Endpunkt „Risiko für schwere Blutungen“ zeigte sich jedoch kein wesentlicher Unterschied (5,6 % vs. 3,6 %, $p = 0,27$).

Diese Ergebnisse wurden 2015 in der CATCH-Studie im Wesentlichen bestätigt (Abb. 2) [6]. Demnach lag die Rezidivrate bei Patienten unter Therapie mit dem NMH Tinzaparin bei 6,9 % im Vergleich zu 10,5 % bei Patienten unter Behandlung mit dem VKA Warfarin, die Risikoreduktion betrug 35 % (HR 0,65; 95%-KI [0,41; 1,03]). Das Risiko für schwere Blutungen war mit 2,7 % für Tinzaparin vs. 2,4 % unter Warfarin ($p = 0,77$) vergleichbar.

In der CLOT- und CATCH-Studie traten unter Therapie mit NMH weniger Rezidive auf als unter VKA-Gabe, das Risiko für schwere Blutungen war vergleichbar



Relevanz der Ergebnisse für den klinischen Alltag:

- Das VTE-Rezidivrisiko kann durch eine sechs Monate andauernde Therapie mit NMH gesenkt werden, liegt aber mit 7 % bis 9 % immer noch hoch.
- Das Blutungsrisiko reduziert sich durch die Gabe von NMH nicht.

Viele Patienten empfinden allerdings die ein- bis zweimal tägliche subkutane NMH-Gabe über sechs Monate hinweg als unangenehm [7]. Dies führt zu einer verminderten Therapieadhärenz und -persistenz der Patienten [8]. Zudem liegt wenig Evidenz für die Wirksamkeit der Therapie über eine längere Dauer von sechs Monaten vor.

BEHANDLUNG MIT DIREKTEN ORALEN ANTIKOAGULANZIEN ODER NMH: EVIDENZLAGE

Über die Jahre wurden die therapeutischen Ansätze weiterentwickelt und um die der direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) erweitert. So wurden in vier RCT auch die Wirksamkeit und Sicherheit der DOAK bei Tumorpatienten untersucht, wie im Folgenden dargestellt.

Hokusai-VTE-Cancer-Studie

Im Jahr 2017 wurde mit der Hokusai-VTE-Cancer-Studie die erste RCT zur Wirksamkeit der DOAK im Vergleich zu NMH veröffentlicht [9]. Anhand des kombinierten primären Endpunktes „Rezidiv-VTE und schwere Blutungen“ wurde damit sowohl ein Effektivitäts- als auch ein Sicherheitsendpunkt untersucht. Dabei erfolgte die Klassifikation der Blutungsschwere nach Definition der *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) [10]. Die Dauer der Nichtunterlegenheitsstudie betrug zwölf Monate.

Im primären Endpunkt zeigte sich eine Nichtunterlegenheit für Edoxaban im Vergleich zu Dalteparin (12,8 % vs. 13,5 %; [HR 0,97; 95 %-KI 0,70–1,36]). Patienten, die mit dem DOAK Edoxaban behandelt wurden, litten numerisch seltener an Rezidivthrombosen als Patienten unter Therapie mit dem NMH Dalteparin (6,5 % vs. 10,3 %; [HR 0,71; 95 %-KI 0,48–1,06] sekundärer Endpunkt). Die Risikodifferenz lag bei –3,8 (95 %-KI –7,1; –0,4).

Gleichzeitig traten im Edoxaban-Arm signifikant mehr schwere Blutungen auf als im Dalteparin-Arm (6,3 % vs. 3,2 %; [HR 1,77; 95 %-KI 1,03–3,04; p = 0,04] sekundärer Endpunkt). Die Risikodifferenz betrug in diesem Fall 3,1 (95 %-KI 0,5; 5,7). Die erhöhte Rate bezog sich dabei weder auf fatale Blutungen (Kategorie vier) noch auf Notfallblutungen (Kategorie drei). Diese wurden unter der Edoxaban-Therapie insgesamt seltener verzeichnet als unter NMH-Behandlung.

Abbildung 2

Verminderte Rezidivrate unter Behandlung mit niedermolekularem Heparin im Vergleich zu VKA [5, 6]

In vier randomisierten kontrollierten Studien wurde die Wirksamkeit der DOAK im Vergleich zu NMH untersucht

Cancer type	Edoxaban (n = 522)			Dalteparin (n = 524)		
	Number at risk	Major bleeding, n (%)	Severity of presentation category 3 or 4 n (%)	Number at risk	Major bleeding, n (%)	Severity of presentation category 3 or 4 n (%)
Brain						
Primary brain tumor	8	1 (12.5)	1	12	0	NA
Brain metastasis	22	1 (4.5)	0	30	3 (10.0)	3 (10.0)
Gastrointestinal	165	21 (12.7)	5 (3.0)	140	5 (3.6)	5 (3.6)
Genitourinary	65	3 (4.6)	0	71	1 (1.4)	1 (1.4)
Breast	64	0	NA	60	2 (3.3)	2 (3.3)
Sarcoma	11	0	NA	16	0	0
Head or neck	10	1 (10.0)	1 (10.0)	8	0	0
Peritoneal	2	1 (50.0)	1 (50.0)	1	0	0
Melanoma	3	0	NA	12	2 (16.7)	2 (16.7)
Adrenal gland	1	0	NA	3	2 (66.7)	2 (66.7)
Haematological	56	1 (1.8)	0	55	2 (3.6)	2 (3.6)
Gynaecological	47	2 (4.3)	NA	63	2 (1.6)	NA
Lung	77	2 (2.6)	1 (1.3)	75	0	NA

Tabelle 1
Blutungsrisiko in Abhängigkeit der Tumorentitäten (modifiziert nach [11])

Die Rate klinisch relevanter nicht schwerer Blutungen war unter Edoxaban höher als unter Dalteparin (14,6 % vs. 11,1 %; [HR 1,38; 95 %-KI 0,98–1,94]).

Die Ergebnisse einer Post-hoc-Analyse von Kraaijpoel et al. (2018) zeigten, dass die Blutungsereignisse im Edoxaban-Arm vorrangig auf gastrointestinale Blutungen bei Patienten mit Tumoren in diesem Bereich zurückzuführen waren (● **Tab. 1**) [11]. Diese Patienten wiesen demnach unter Edoxaban-Therapie ein erhöhtes Risiko für schwere Blutungen auf, insbesondere gastrointestinale Blutungen.

ADAM-VTE- und Caravaggio-Studie

In diesen beiden über sechs Monate durchgeführten Studien wurde jeweils Apixaban mit Dalteparin verglichen [12, 13]:

- In der ADAM-VTE-Studie wurden schwere Blutungsereignisse als primärer Endpunkt betrachtet. Die Daten waren jedoch aufgrund der geringen Ereignisraten nur schwer interpretierbar [13]. Zudem war die Studie für die Auswertung weiterer Outcomes nicht gepowert, statistische Analysen waren daher nur begrenzt aussagekräftig.
- Die Ergebnisse der Caravaggio-Studie zeigten, dass die Rezidivrate unter Apixaban nach sechs Monaten mit 5,6 % etwas niedriger im Vergleich zu 7,9 % unter Dalteparin lag (HR 0,63; 95 %-KI [0,37; 1,07]) [12]. Hinsichtlich des Blutungsrisikos wurde mit 3,8 % vs. 4,0 % kein Unterschied festgestellt (HR 0,82; 95 %-KI [0,40; 1,69]).

SELECT-D-Studie

Im Rahmen der prospektiven, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie wurde zunächst in einer ersten Phase eine sechsmonatige Pilotstudie durchgeführt [14, 15]. Mehr als 400 Patienten mit aktiver Krebserkrankung erhielten entweder Rivaroxaban oder Dalteparin.

Im Rivaroxaban-Arm erfolgte die Therapie mit

- zweimal 15 mg täglich über drei Wochen, gefolgt von
- einmal 20 mg täglich.

Die Dalteparin-Behandlung erfolgte nach dem CLOT-Regime [5] mit

- 200 IE pro kg Körpergewicht im ersten Monat, danach
- 150 IE pro kg Körpergewicht einmal täglich für insgesamt sechs Monate.

Unter Rivaroxaban wurden mit 4 % vs. 11 % signifikant niedrigere Rezidivraten verzeichnet als unter Dalteparin (HR 0,43; 95 %-KI [0,19; 0,99]). Schwere Blutungen traten unter Rivaroxaban häufiger, aber nicht signifikant unterschiedlich zum Dalteparin-Arm auf: 6 % vs. 4 % (HR 1,83, 95 %-KI [0,68; 4,96]). Ferner war die Rate klinisch relevanter, nicht schwerer Blutungen unter Rivaroxaban signifikant erhöht im Vergleich zu Dalteparin: 13 % vs. 4 % (HR, 3,76; 95 %-KI, 1,63–8,69).

In der zweiten Studienphase wurde ein Teil der Patienten nach Ablauf der sechsmonatigen Pilotphase erneut randomisiert und für weitere sechs Monate behandelt. Im Rivaroxaban-Arm erfolgte die Behandlung mit einmal 20 mg täglich; die Patienten im Vergleichsarm erhielten Placebo [16].

Die Datenauswertung des Zeitraumes der zweiten Phase (siebte bis zwölfte Monat) ergab, dass die VTE-Rezidivrate unter Fortführung der Rivaroxaban-Therapie (n = 92) weiterhin bei ca. 4 % lag. Bei mit Placebo behandelten Patienten stieg hingegen die Rezidivrate auf 14 % an. Die Häufigkeit für schwere bzw. klinisch relevante, nicht schwere Blutungen lag unter Rivaroxaban bei etwa 5 % bzw. 4 %. Im Placeboarm traten keine Blutungen auf.

VERGLEICHBARKEIT DER STUDIEN

Insgesamt bestehen zwischen den dargestellten Studien große Unterschiede bezüglich der eingeschlossenen Patientenpopulationen und der Risikoprofile, wodurch ein Vergleich der Studiendaten generell schwierig ist.

So zeigt sich beispielsweise, dass die Häufigkeiten an VTE-Rezidiven in der Hokusai-VTE-Cancer-Studie, der Caravaggio-Studie, der SELECT-D-Studie und der CLOT-Studie unter Heparin-Behandlung zwischen 7,9 % und 9 % lag [5, 9, 12, 15]. Im Heparin-Arm der ADAM-VTE-Studie betrug die Rate hingegen nur 6,3 % (■ **Abb. 3**) [13]. In allen Studien, in denen NMH mit DOAK verglichen wurden, traten im DOAK-Arm weniger Rezidive auf [9, 12, 13, 15]. Die Werte variierten dabei zwischen 0,7 % in der ADAM-VTE-Studie und 5 % in der Hokusai-VTE-Cancer-Studie [9].

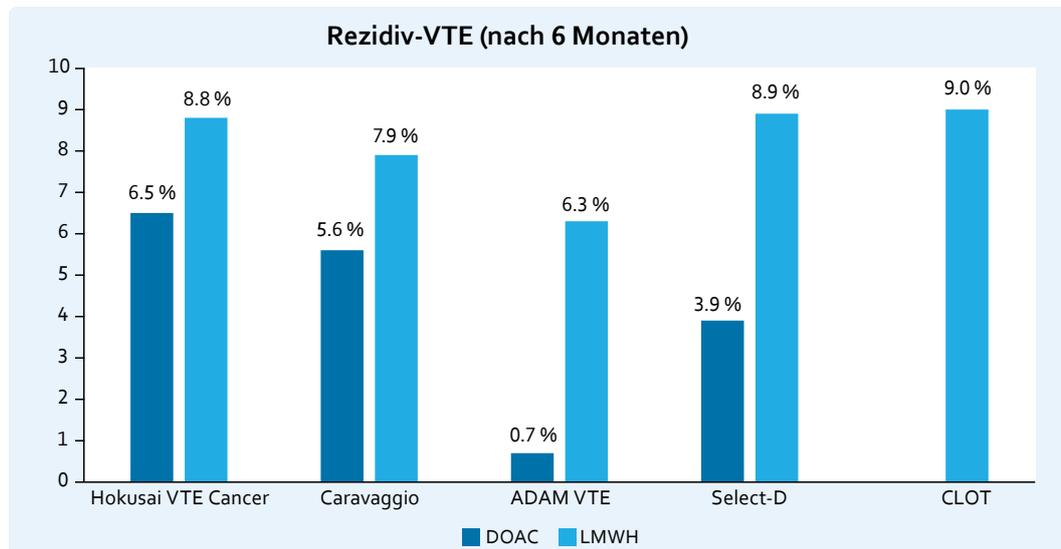


Abbildung 3
Vergleich der Studiendaten zu DOAK in den Studien Hokusai-VTE-Cancer, Caravaggio, ADAM-VTE, SELECT-D und CLOT [5, 9, 12, 13, 15]

Bei Gegenüberstellung der Daten für den Endpunkt „schwere Blutungen“ zeigte sich im Dalteparin-Arm der CLOT-Studie eine Rate von 6 %, während in den anderen Studien schwere Blutungen seltener auftraten (1,4 % bis 4,0 %) [5, 9, 12, 13, 15]. In den DOAK-NMH-Vergleichsstudien wurden in den DOAK-Armen zudem weniger schwere Blutungen verzeichnet als in der CLOT-Studie unter Heparin (3,8 % bis 5,6 % vs. 6 %) [5, 9, 12, 13, 15]. Die Gründe für die Diskrepanz in den Daten sind unklar. Die Rate schwerer Blutungen war in der Hokusai-VTE-Cancer-Studie unter Edoxaban signifikant höher (sek. Endpunkt), in der SELECT-D-Studie

war die Rate in der Rivaroxaban-Gruppe numerisch erhöht (sek. Endpunkt), in der Caravaggio-Studie gab es keinen Hinweis auf eine vermehrte Inzidenz schwerer Blutungen unter Apixaban.

Ähnlich stellte sich die Datenlage zur Gesamtmortalitätsrate dar: In der CLOT-Studie lag der Wert mit 39 % im Heparin-Arm vergleichsweise hoch [5]. In den komparativen Studien zwischen DOAK und Dalteparin dagegen war die Gesamtmortalität in beiden Armen deutlich geringer, der niedrigste Wert lag bei 11 % im Dalteparin-Arm der ADAM-VTE-Studie. Der höchste Wert lag bei 30 % im Dalteparin-Arm der SELECT-D-Studie [5, 9, 12, 13, 15].

Trotz der heterogenen Datenlage bieten DOAK generell eine effektive Behandlungsoption für Patienten mit tumorassoziierter VTE und hohem Rezidivrisiko.

ERGEBNISSE AUS METAANALYSEN

Im Jahr 2020 wurden die Daten der vier RCT zur Wirksamkeit und Sicherheit von DOAK versus Dalteparin erstmals in einer Metaanalyse zusammengefasst (Tab. 2) [17]. Im Ergebnis zeigte sich unter Therapie mit DOAK im Vergleich zu NMH

- ein signifikant niedrigeres Rezidivrisiko (5,2 % vs. 8,2 %),
- eine numerisch höhere Rate an schweren Blutungen (5,3 % vs. 3,1 %) und
- eine signifikant höhere Rate klinisch relevanter, nicht schwerer Blutungen (10,4 % vs. 6,4 %).

Studiendaten belegen die Effektivität der DOAK-Therapie für Patienten mit tumorassoziierter VTE

Unter DOAK-Therapie sinkt das VTE-Rezidivrisiko im Vergleich zu NMH, während das Blutungsrisiko steigt

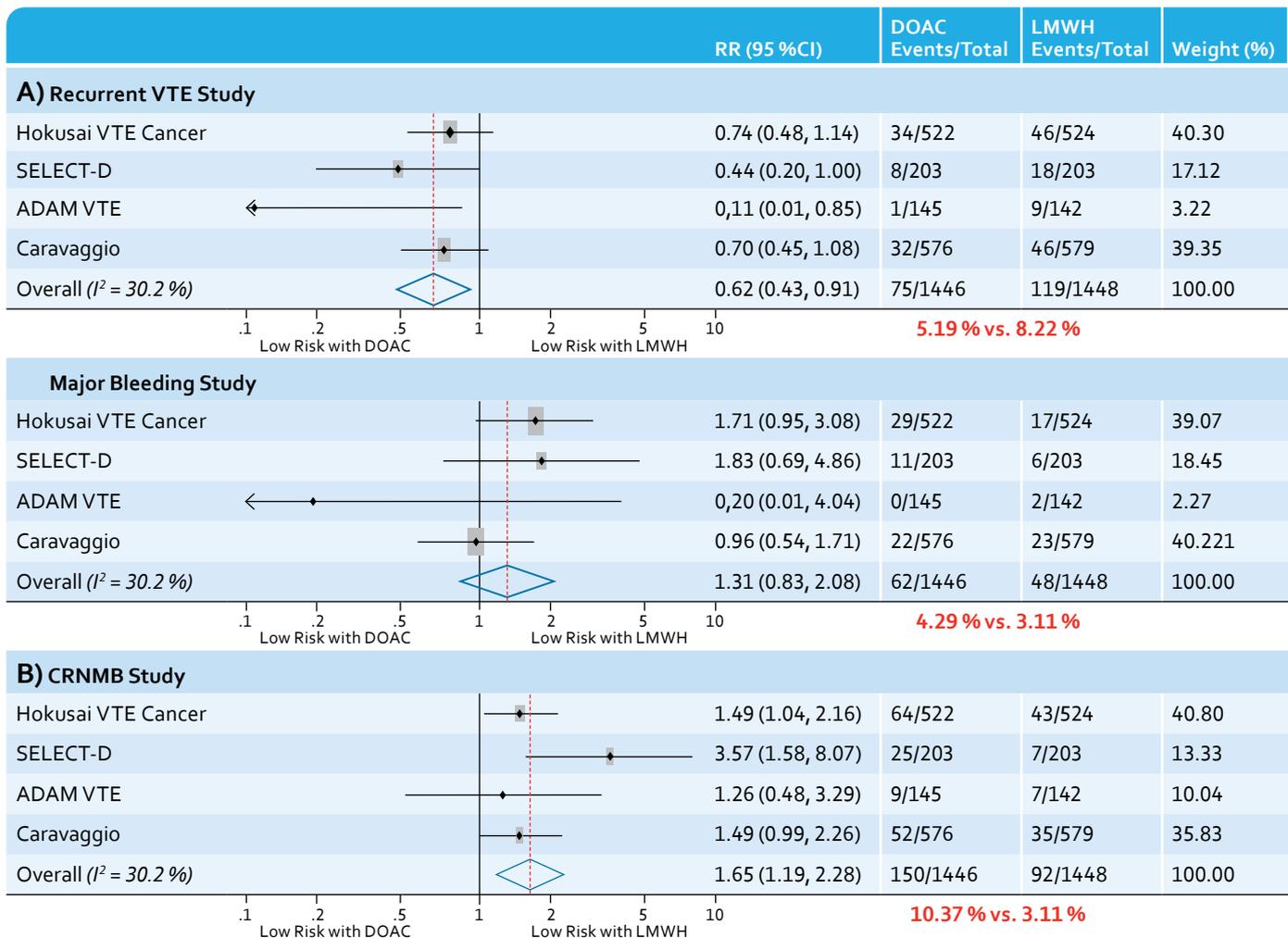


Tabelle 2
Ergebnisse einer Metaanalyse zur Effektivität und Sicherheit von DOAK vs. NMH [17]

Ferner wurde der sekundäre Endpunkt „Therapieabbruchrate“ untersucht. In allen vier Studien brachen insgesamt weniger Patienten im DOAK-Arm die Therapie im Vergleich unter Behandlung mit NMH ab (39,6 % vs. 45,0 %; HR 0,88 [95 %-KI, 0,81–0,96]) [17].

EMPFEHLUNGEN INTERNATIONALER LEITLINIEN

Aufgrund der guten Evidenz zur Wirksamkeit der DOAK wurden entsprechende Empfehlungen in den international einschlägigen Leitlinien aufgenommen (■ Tab. 3) [1, 18–21]. DOAK werden demnach unter bestimmten Bedingungen zur Behandlung tumorassoziierter Thrombosen empfohlen. Zu berücksichtigen sind dabei unter anderem

- mögliche Medikamenteninteraktionen sowie
- ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen.

Empfehlungen internationaler Guidelines	
ISTH	LMWH. Edoxaban and rivaroxaban if low-risk of bleeding and no drug-drug interaction
ASCO 2019	Initial: LMWH, UFH, fondaparinux, or rivaroxaban
ESC 2019	LMWH. Edoxaban and rivaroxaban alternative to LMWH if no gastrointestinal cancer
ITAC 2019	Initial : LMWH, UFH, fondaparinux Early maintainance: LMWHs. DOACs if no strong drug–drug interactions or gastrointestinal absorption impairment LMWH or DOACs for a minimum of 6 months
NCCN 2020	LMWH, apixaban, edoxaban, rivaroxaban. DOACs preferred if no gastric or gastroesophageal lesions

LIMITATIONEN UND AUSBLICK AUF WEITERE FRAGESTELLUNGEN

Trotz der guten Datenlage hinsichtlich der Wirksamkeit von DOAK bei tumorassoziierter VTE sind dennoch einige relevante Aspekte noch abzuklären:

- Derzeit existieren keine direkten Vergleichsstudien zwischen den verschiedenen DOAK.
- Ein indirekter Vergleich der Ergebnisse aus vorhandenen DOAK-Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns und Patientenprofile nur eingeschränkt möglich.
- Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit des direkten Thrombininhibitors Dabigatran für die Behandlung tumorassoziierter VTE im Vergleich zu NMH vor.
- Die Ergebnisse der bisherigen Studien belegen ein hohes Risiko für gastrointestinale Blutungen bei Patienten mit Tumoren in diesem Bereich.

Ferner sind Fragestellungen zu untersuchen, die die folgenden, bislang ungeklärten Punkte einschließen:

- Das unter DOAK immer noch vergleichsweise hohe VTE-Rezidivrisiko;
- das erhöhte Risiko für schwere Blutungen sowie für klinisch relevante, nicht schwere Blutungen;
- das Management von Patienten mit Komorbiditäten, wie Thrombopenie oder schwerer Niereninsuffizienz, sowie von Patienten mit bestimmten Tumor-entitäten, wie primäre Hirntumoren oder zerebralen Metastasen, da diese Populationen bisher von Studien ausgeschlossen oder nur in geringer Anzahl repräsentiert wurden;
- Nutzen und Risiko einer Therapiefortführung über sechs Monate hinaus;
- die Option einer Dosisreduktion der DOAK nach sechs Monaten, wie es bei Patienten ohne Tumorerkrankung im Rahmen der Sekundärprävention teilweise möglich ist.

Internationale Leitlinien empfehlen unter bestimmten Umständen den Einsatz von DOAK zur Behandlung tumorassoziierter VTE

Tabelle 3
Übersicht zu den Empfehlungen internationaler Leitlinien [1, 18–20]

Vergleichsstudien zwischen den verschiedenen DOAK sowie zwischen Dabigatran und NMH fehlen bislang

Bei oralen Therapien sind mögliche Absorptionsstörungen sowie potenzielle Medikamenteninteraktionen zu berücksichtigen

BESONDERHEITEN DER ORALEN THERAPIE

Bei der oralen VTE-Therapie sind folgende Aspekte zu berücksichtigen:

Die gastrointestinale Absorption kann beeinträchtigt sein, z. B. durch

- Erbrechen, Inappetenz, Diarrhöen, Obstipation,
- gastrointestinale Toxizität im Falle einer antineoplastischen Therapie oder
- eine Operation bzw. Resektion im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes.

Potenzielle Medikamenteninteraktionen:

- Hierzu existiert nur limitierte Evidenz, da Patienten unter Therapie mit Inhibitoren bzw. Induktoren von P-Glykoprotein oder CYP3A4 zumeist aus den Studien ausgeschlossen wurden.
- Es liegen kaum Informationen zu neueren Krebstherapien, wie beispielsweise Immuncheckpoint-Inhibitoren, vor.

Aufgrund der zahlreich zu berücksichtigenden Faktoren ist zur Entscheidung über die optimale Antikoagulationstherapie die individuelle Situation eines jeden Patienten zu betrachten. Zudem erschwert die limitierte Evidenz hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit einer Antikoagulation bei verschiedenen Tumorentitäten und Komorbiditäten die Entscheidung über das optimale Behandlungsregime, wie anhand der folgenden Kasuistiken deutlich wird.

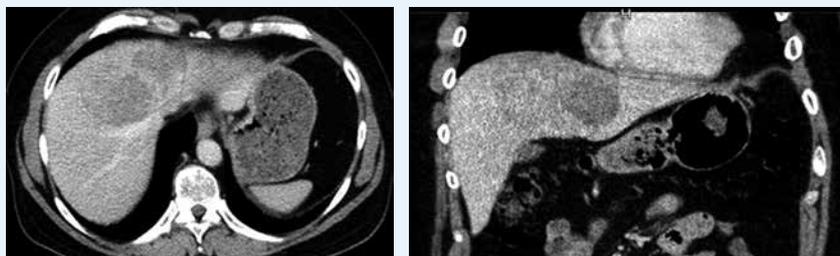
KASUISTIKEN

FALL 1

Bei dem 64-jährigen Patienten wurde eine spontane Ober- und Unterschenkelthrombose rechtsseitig diagnostiziert, die mit Phenprocoumon über sechs Monate behandelt wurde. Die Umfelddiagnostik ergab den Befund einer heterozygoten Prothrombin-G20210A-Mutation; die Familienanamnese ergab ferner, dass die Mutter ebenfalls unter VTE litt.

Im Rahmen der Abklärung eines prolongierten bronchopulmonalen Infektes wurde vier Jahre später nebenbefundlich ein 10 cm großes hepatozelluläres Karzinom mit zwei Satellitenherden festgestellt (■ Abb. 4). Der Tumor wurde mittels Hemihepatektomie entfernt, eine Chemotherapie erfolgte nicht. Am dritten Tag postoperativ trat eine zentrale Lungenarterienembolie ohne Zeichen einer Rechtsherzbelastung auf. Ursächlich dafür war eine Rezidivthrombose.

A



B

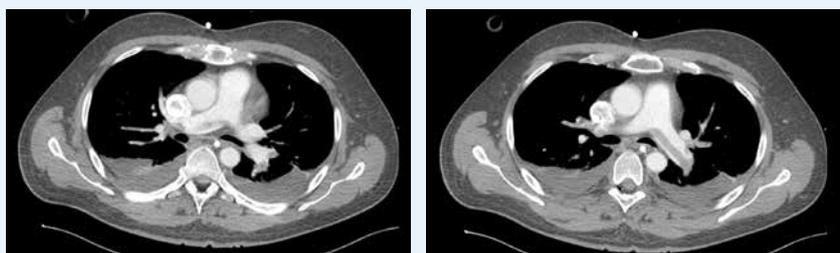


Abbildung 4

Computertomografische Aufnahme

A Hepatozelluläres Karzinom linksseitig

B Zentrale Lungenembolie und Rezidivthrombose rechtsseitig



Eingeleitetes Antikoagulationsregime:

- NMH in volltherapeutischer Dosierung aufgrund des sehr früh postoperativ aufgetretenen thromboembolischen Geschehens
- Umstellung auf Edoxaban einmal 60 mg täglich zum Zeitpunkt der Klinikentlassung, da keine weiteren Blutungskomplikationen aufgetreten waren.

Situation nach einem Jahr:

- Persistierende leichte Belastungsdyspnoe nach zwei Stockwerken
- Gute Verträglichkeit von Edoxaban
- Unauffällige Tumornachsorge, jedoch erhöhte Leberenzymwerte

Eine umfangliche Diagnostik zur Abklärung der neu aufgetretenen Leberenzym-erhöhung ergab eine Cholangitis als Ursache für die erhöhten Leberenzymwerte. Tumorrezidive oder eine strukturelle Lebererkrankung konnten ausgeschlossen werden. Die Behandlung der Cholangitis erfolgte mittels Antibiotika. Infolge der Therapie normalisierten sich die Leberwerte wieder.

Entscheidungskriterien zur Fortführung oder Beendigung der Antikoagulation nach zwölf Monaten

- Edoxaban wird im Vergleich zu anderen DOAK weniger stark über den hepatischen Kreislauf eliminiert und kann gemäß Herstellerangaben bei Patienten mit leichter und mäßiger Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.
- Die erlittene zentrale Lungenarterienembolie ist ein potenziell lebensbedrohliches Ereignis und war bereits das zweite thromboembolische Ereignis bei dem Patienten.
- Es lag eine maligne Grunderkrankung vor, bei deren Ausdehnung unklar ist, ob der Patient rezidivfrei bleiben wird.
- Es liegen weitere persistierende Risikofaktoren vor (männliches Geschlecht, milde Thrombophilie, positive Familienanamnese).

Aus diesen Gründen wurde ärztlicherseits empfohlen, den Patienten zeitlich unbefristet bei guter Verträglichkeit mit Edoxaban weiterzubehandeln. Eine Re-Evaluation der Therapieentscheidung sollte regelmäßig in ein- bis zweijährlichen Abständen erfolgen.

FALL 2

Bei der 54-jährigen Patientin traten in der Vorgeschichte rezidivierende oberflächliche Venenthrombosen (Thrombophlebitiden) an den unteren Extremitäten auf. Aufgrund der wechselnden Lokalisation und des Befalls von nicht varikösen Venensegmenten wurde die Diagnose Thrombophlebitis saltans gestellt. Eine Umfelddiagnostik hatte zunächst keine Ursache ergeben; auch eine Thrombophilieabklärung zeigte sich unauffällig.

Schließlich trat eine spontane tiefe Ober- und Unterschenkelvenenthrombose auf, sodass eine Antikoagulation mit Rivaroxaban eingeleitet wurde. Die Therapie wurde nach drei Monaten frühzeitig beendet, da die Venen rekanalisiert erschienen.

Bereits zwei Wochen später kam es zu einer Rezidivthrombose, es folgte die erneute Therapie mit Rivaroxaban.

Antikoagulationsregime:

- Zweimal 15 mg für drei Wochen
- Umstellung auf die Erhaltungsdosis von einmal 20 mg täglich für sechs Monate
- Nach ca. zwölf Monaten Umstellung auf eine verlängerte Sekundärprävention mit einmal 10 mg Rivaroxaban täglich

Bei vorliegender leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist der Einsatz von DOAK unter bestimmten Voraussetzungen möglich



Dieses Therapieregime entsprach dem aktuellen Vorgehen bei Nichttumorpatienten nach proximaler Thrombose oder Lungenembolie, die ein erhöhtes Rezidivrisiko aufweisen und bei denen die Indikation für eine langfristige antithrombotische Therapie gestellt wird.

Kurz nach Umstellung auf die Sekundärprävention wurden bei der Patientin erhöhte Erythrozyten- und Hämatokritwerte festgestellt. Bei retrospektiver Betrachtung der Laborwerte zeigten sich die Erythrozyten- und Hämatokritwerte schon über einen längeren Zeitraum grenzwertig bzw. leicht erhöht und in der Tendenz langsam steigend. Über den Nachweis der typischen JAK2V617F-Mutation erfolgte die Diagnose Polycythemia vera (PV). Die Patientin erhielt eine Aderlasstherapie.

Es stellte sich die Frage, ob aufgrund der onkologischen Diagnose eine Anpassung des Antikoagulationsregimes auf eine volltherapeutische Dosierung sinnvoll sei.

Entscheidungskriterien für eine Umstellung des Antikoagulationsregimes nach der onkologischen Diagnose

- Myeloproliferative Erkrankungen wie die Polycythemia vera oder die essentielle Thrombozytose manifestieren sich oftmals mit dem Auftreten von Thrombosen und haben – bei unbehandelter Grunderkrankung – ein hohes Rezidivrisiko [22].
- Nach aktuellen Leitlinien-Empfehlungen wird für Patienten mit hohem Rezidivrisiko, wozu auch Tumorpatienten gerechnet werden, die Fortsetzung einer volltherapeutischen Antikoagulation empfohlen [17, 18].
- Ob bei Tumorpatienten nach einem Therapieintervall von sechs bis zwölf Monaten eine Umstellung auf eine Niedrigdosis (Rivaroxaban einmal 10 mg oder Apixaban zweimal 2,5 mg) erfolgen kann, ist bislang nicht untersucht.

FALL 3

Bei einem 26-jährigen Mann wurde die Erstdiagnose Osteosarkom des distalen Femurs rechts bei rechtsseitig vergrößerten Lymphknoten inguinal und iliakal gestellt. Metastasierungen waren nicht erkennbar. Es erfolgte die Implantation eines Portkatheters zur Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie nach EURAMOS-Protokoll mit der Gabe von zwei präoperativen Zyklen Cisplatin und Doxorubicin gefolgt von vier Zyklen Methotrexat [23].

Einige Tage später entwickelte der Patient rechtsseitig eine Unterschenkel- und Wadenschwellung und Wadenschmerzen. Die venöse Duplexsonografie erbrachte die Diagnose einer Popliteal- und Unterschenkelvenenthrombose.

Entscheidungskriterien für die Festlegung eines geeigneten Antikoagulationsregimes

- Potenzielle Medikamenteninteraktionen zwischen Doxorubicin und den DOAK [24, 25]
- Potenzielle Absorptionsstörungen durch die Nebenwirkungen von Cisplatin, wie Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust, Schleimhautschäden, Durchfall und Obstipation
- Potenzielles Auftreten von Thrombopenien durch die Chemotherapie; je nach Ausmaß des Thrombozytenabfalles wäre eine passagere Dosisreduktion oder ein Pausieren des Antikoagulans notwendig, wofür die Erfahrungswerte bei DOAK sehr limitiert sind.
- Langjährige Erfahrungswerte für die Antikoagulation mit NMH bei Thrombozytopenie

Myeloproliferative Erkrankungen sind mit einem hohen VTE-Rezidivrisiko assoziiert



Die Erfahrungswerte zur Dosisanpassung einer VTE-Therapie bei vorliegender Thrombopenie sind bei DOAK bislang limitiert

Aus diesen Gründen wurde das Antikoagulationsregime wie folgt gewählt:

- NMH Tinzaparin 175 IE/kg als Einmalgabe im ambulanten Setting
- Dosisanpassung im Fall einer Thrombozytopenie (ab Thrombozytenzahlen von 50 pro nl 50 %ige Dosisreduktion, bei Werten unter 25 pro nl Pausieren der Therapie bis zum Wiederanstieg der Werte)

Nach Abschluss der Chemotherapie erfolgte die Femurresektion und das Einsetzen einer Tumorendoprothese mit Kniegelenkersatz. Zum Zeitpunkt der Klinikentlassung waren keine weiteren Maßnahmen geplant. Bei deutlich gesunkenen Blutungs- und Nebenwirkungsrisiken erfolgte die Therapieumstellung auf Rivaroxaban einmal 20 mg pro Tag in der Erhaltungsdosis.

FALL 4

Bei einer 58-jährigen Patientin wurden eine Lungenembolie und eine tiefe Beinvenenthrombose beidseits diagnostiziert.

Es folgte die Antikoagulation mit

- Rivaroxaban zweimal 15 mg täglich,
- nach drei Wochen Umstellung auf die Erhaltungsdosis von einmal 20 mg pro Tag.

Etwa zwei Monate später wurde bei der Patientin okkultes Blut im Stuhl festgestellt, das Serum-Hämoglobin lag bei 10,5 g pro dl. In der endoskopischen Abklärung wurde ein distales Ösophaguskarzinom diagnostiziert, das histologisch als niedrig differenziertes Adenokarzinom einzuordnen war.

Die geplante onkologische Behandlung bestand aus einer neoadjuvanten Radiochemotherapie nach dem CROSS-Schema [26] mit Carboplatin und Paclitaxel sowie anschließender Radiotherapie. Später sollte die abdomino-rechts-thorakale Ösophagusresektion erfolgen.

Entscheidungskriterien für die Festlegung eines geeigneten Antikoagulationsregimes

- Studiendaten belegen, dass Tumorpatienten unter DOAK weniger VTE-Rezidive erleiden; das Risiko für schwere Blutungen hingegen steigt, insbesondere bei gastrointestinalen Tumoren.
- Die DOAK-Therapie hat bei der Patientin zur Anämie geführt.
- Bei der Patientin standen Chemo- und Radiotherapie bevor.

Die Patientin wurde aufgrund der genannten Kriterien zunächst auf das NMH Dalteparin in der Erhaltungsdosis von einmal 150 IE/kg/die s. c. umgestellt (entsprechend etwa 75 % der volltherapeutischen Dosis). Nach Tumorentfernung sollte die Umstellung auf DOAK erfolgen, vorausgesetzt der weitere Verlauf zeigt sich komplikationslos und die Hämoglobinwerte bleiben postoperativ stabil.

FALL 5

Bei einem 30-jährigen Patienten wurde die Diagnose eines extragonadalen, mediastinalen Keimzelltumors Stadium III gestellt. Weiterhin wurde eine Lymphadenopathie retroperitoneal, paraaortal sowie parakaval festgestellt.

Daraufhin erhielt der Patient eine neoadjuvante Chemotherapie mit vier Zyklen nach PEI-Schema. Anschließend erfolgte die Teilresektion der rechten Lunge, weiterhin wurden Teile des Perikards, des Zwerchfells sowie ein kleiner Teil der Vena cava superior entfernt. Es konnte End-zu-End anastomosiert werden.

Etwa zwei Wochen nach der Operation entwickelte der Patient klinische Zeichen einer oberen Einflusstauung. Computertomografisch zeigten sich aus-



Bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren ist bei der Wahl der VTE-Behandlung primär auf das hohe Blutungsrisiko zu achten



Die Datenlage zur Behandlung atypisch lokalisierter Thrombosen ist limitiert

gedehnte Thrombosierungen der Vena axillaris, Vena subclavia und Vena brachiocephalica beidseits sowie der Vena cava superior.

Entscheidungskriterien für die Festlegung eines geeigneten Antikoagulationsregimes

- Die Lokalisation der Thrombosen ist in diesem Fall atypisch, die Thrombosen waren sehr ausgedehnt.
- Es existieren kaum Studiendaten zur Behandlung tumorassoziierter seltener Thromboseentitäten, die die Vena cava, Armvenen oder Viszeralvenen betreffen, deshalb besteht Unsicherheit bezüglich der Wirksamkeit von DOAK bzw. NMH bei diesen atypisch lokalisierten Thrombosen.
- In einer postoperativen Phase ist zudem das Blutungsrisiko hoch; auch muss – sollte sich eine klinische Verschlechterung mit vital bedrohlicher Einflusstauung entwickeln – unter Umständen eine endovaskuläre oder operative Thrombektomie erwogen werden.

Der Patient wurde demnach initial mit Enoxaparin zweimal 100 IE pro kg Körpergewicht täglich behandelt. Unter der volltherapeutischen NMH-Dosierung über sieben Tage hinweg zeigte sich eine deutlich rückläufige klinische Symptomatik, sodass unmittelbar vor Klinikentlassung auf eine Antikoagulation mit Apixaban in der Erhaltungsdosis von zweimal 5 mg umgestellt wurde.

FAZIT

- Tumorpatienten sind überproportional häufig von VTE betroffen. Gleichzeitig wird bei etwa 20 % aller VTE-Patienten im Rahmen der Diagnostik nebenbefundlich eine Tumorerkrankung festgestellt.
- Aktuelle Studiendaten belegen, dass DOAK eine gute Alternative zur NMH-Therapie der tumorassozierten VTE darstellen können. Unklar ist jedoch die optimale Therapiedauer, zudem fehlen Daten zur Wirksamkeit von DOAK bei atypischen Thrombosen sowie bei Patienten mit spezifischen Tumorentitäten oder Komorbiditäten. Auch potenzielle Medikamenteninteraktionen mit onkologischen Therapeutika sind derzeit noch nicht hinreichend untersucht.
- Aufgrund des unter DOAK erhöhten Blutungsrisikos, insbesondere im gastrointestinalen Bereich, sind NMH weiterhin die Therapie der Wahl bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko und gastrointestinalen Tumoren. Ferner sind NMH empfohlen, wenn gastrointestinale Nebenwirkungen, Medikamenteninteraktionen oder Thrombozytopenien zu erwarten sind. Aufgrund der bislang limitierten Evidenz hinsichtlich der optimalen Therapiedauer sollte eine regelmäßige Re-Evaluation des Antikoagulationsregimes erfolgen. Eine Therapieumstellung zwischen NMH und DOAK ist problemlos möglich, ferner kann bei anhaltender Tumorremission nach einem gewissen Zeitintervall die Beendigung der Antikoagulation erwogen werden, wenn keine weiteren Risikofaktoren für Rezidivereignisse vorliegen.
- Für die Wahl der optimalen Behandlung fehlen in der klinischen Praxis vielfach Kriterien mit belastbarer Evidenz. Eine individuelle Abwägung der Entscheidungskriterien ist deshalb für jeden Patienten erforderlich.

REFERENZEN

1. Konstantinides SV et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019;41(4):543–603
2. Raskob GE et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34(11):2363–2371
3. Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost* 2017;117(2):219–230
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 AY et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349(2):146–153
6. 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
7. 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
8. Khorana AA et al. Current practice patterns and patient persistence with anticoagulant treatments for cancer-associated thrombosis. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 2017;1(1):14–22
9. Raskob GE et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;378(7):615–624
10. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of anti-hemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3(4):692–694
11. 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
12. Agnelli G et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med* 2020;382(17):1599–1607
13. McBane II, RD et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020;18(2):411–421
14. Young A et al. OC-11 – Anticoagulation therapy in selected cancer patients at risk of recurrence of venous thromboembolism. *Thromb Res* 2016;140 Suppl 1: S172–173
15. 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
16. 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
17. Moik F et al. Direct oral anticoagulants compared to low-molecular-weight heparin for the treatment of cancer-associated thrombosis: Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4(4):550–561
18. Farge D et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2019;20(10):e566–e581
19. Key NS et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38(5):496–520
20. Khorana AA 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):1891–1894
21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 1., 2020, April 16, 2020
22. Hultcrantz M et al. Risk for Arterial and Venous Thrombosis in Patients With Myeloproliferative Neoplasms: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med* 2018;168(5):317–325

23. Smeland S et al. Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort. *Eur J Cancer* 2019;109:36–50
24. Kröger K, Langer F. Wechselwirkungen von DOAK und antineoplastischer Therapie Management venöser Thromboembolien bei Tumorpatienten. *Im Focus Onkologie* 2018; 21(12)
25. Steffel J et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39(16):1330–1393
26. Shapiro J et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;6(9):1090–1098

Autoren

Prof. Dr. med. Birgit Linnemann
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93042 Regensburg

Assoc. Prof. PD Dr. Cihan Ay
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN
Währinger Gürtel 18–20
1090 Wien

Veranstalter

CME-Verlag, Bruchhausen

Fortbildungspartner

Bayer Vital GmbH

Transparenzinformation

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

Bildnachweis

Titelbild: Tatjana Shepeleva – stock.adobe.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



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

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

? Welche Aussage zur tumorassozierten VTE ist falsch?

- Jede fünfte VTE ist tumorassoziert.
- Die tumorassozierte VTE wird bei Tumorpatienten des Öfteren nebenbefundlich im Rahmen diagnostischer Maßnahmen, wie Computertomografien, diagnostiziert.
- Das Risiko für VTE-Rezidive ist bei Patienten mit tumorassoziierter VTE vergleichbar zu VTE-Patienten ohne Tumorerkrankung.
- Das Blutungsrisiko ist bei Patienten mit tumorassoziierter VTE doppelt so hoch im Vergleich zu VTE-Patienten ohne Tumorerkrankung.
- Die Behandlung von Patienten mit tumorassoziierter VTE kann sich je nach Patientencharakteristik von der Therapie bei VTE-Patienten ohne Tumorerkrankung unterscheiden.

? In mehreren Studien wurde die Wirksamkeit von NMH und DOAK bei tumorassoziierter VTE untersucht. Welche Aussage ist richtig?

- In den CLOT- und CATCH-Studien wurde die Wirksamkeit von niedermolekularem Heparin (NMH) versus Vitamin-K-Antagonisten (VKA) verglichen. In beiden Studien zeigte sich eine Reduktion der VTE-Rezidivrate und des Risikos für schwere Blutungen unter Heparinabgabe.
- Die Hokusai-VTE-Cancer-Studie war die erste randomisierte kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) im Vergleich zu NMH. Im DOAK-Arm traten weniger Rezidivthrombosen und weniger gastrointestinale Blutungen auf.
- In der zweiten Phase der SELECT-D-Studie wurden die Patienten nach sechsmonatiger Rivaroxaban-Therapie entweder mit Rivaroxaban oder mit Placebo für weitere sechs Monate behandelt. Während die VTE-Rezidivrate im Rivaroxaban-Arm weiterhin bei ca. 4 % blieb, war im Placebo-Arm ein Anstieg auf 14 % zu verzeichnen.
- Studiendaten belegen die Wirksamkeit der DOAK Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban bei tumorassoziierter VTE.
- Die Studiendauer der Studien ADAM-VTE-, Caravaggio und SELECT-D betrug zwölf Monate.

? In einer Metaanalyse wurden die Ergebnisse aus vier randomisierten, kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von DOAK versus NMH analysiert. Welche Aussage ist richtig? Es zeigte sich, dass ...

- das Rezidivrisiko unter DOAK mit 5,2 % niedriger war als unter NMH mit 18,2 %.
- die Rate an schweren Blutungen unter DOAK und NMH identisch war.
- die Rate an schwere Blutungen unter DOAK höher war als unter NMH (10,2 % versus 3,1 %).
- die Rate an klinisch relevanten, nicht schweren Blutungen unter DOAK höher war als unter NMH (10,4 % versus 6,4 %).
- die Therapieabbruchrate in drei der vier untersuchten Studien im NMH-Arm geringer war.

? DOAK können eine gute Alternative zu NMH in der Behandlung tumorassoziierter VTE darstellen. Welche Aussage ist falsch?

- Zur Möglichkeit der Dosisreduktion im Rahmen einer DOAK-Sekundärprophylaxe bei Tumorpatienten gibt es derzeit keine aussagekräftigen Daten.
- DOAK können das Rezidivrisiko für VTE im Vergleich zu NMH besser reduzieren.
- Die Wahl des Behandlungsregimes sollte sorgfältig getroffen werden, da ein Therapiewechsel zwischen DOAK und NMH zu einem späteren Zeitpunkt nicht möglich ist.
- Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen können DOAK nur unter bestimmten Voraussetzungen eingesetzt werden.
- DOAK sind zur Behandlung von Patienten mit gastrointestinalen Tumoren aufgrund des erhöhten Risikos für gastrointestinale Blutungen in den meisten Fällen ungeeignet

? Welche Antwort ist richtig? Internationale Leitlinien empfehlen zur Behandlung tumorassoziierter VTE ...

- den Einsatz von Apixaban und Dabigatran bei geringem Blutungsrisiko, sofern keine Medikamenteninteraktionen zu erwarten sind.
- eine langfristige Behandlung mit NMH, Edoxaban oder Rivaroxaban über mindestens zwölf Monate.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

- eine Therapie mit DOAK, insofern keine Medikamenteninteraktionen zu erwarten sind, keine Absorptionsstörungen vorliegen und kein erhöhtes Blutungsrisiko besteht.
- den Einsatz von VKA oder DOAK über mindestens sechs Monate.
- den Einsatz von DOAK, wenn gastrische oder gastroösophageale Läsionen vorliegen.

? Welcher Aspekt spielt bei der oralen VTE-Therapie keine Rolle?

- Gastrointestinale Toxizität bei einer antineoplastischen Therapie
- Operationen bzw. Resektionen im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes
- Potenzielle Nebenwirkungen platinhaltiger Chemotherapeutika
- Die zeitgleiche Gabe von DOAK und Inhibitoren bzw. Induktoren von P-Glykoprotein oder CYP3A4
- Eine vorangegangene Therapie mit NMH

? Welche Aussage hinsichtlich der Besonderheit in der Behandlung von Tumorpatienten mit VTE trifft nicht zu?

- Bei Tumorpatienten ist die VTE-Behandlung in der Initialphase in höherer Dosierung durchzuführen als bei VTE-Patienten ohne Tumor.
- Unter Chemotherapie können Thrombopenien auftreten. In diesem Fall kann eine Dosisanpassung der VTE-Behandlung mit NMH erforderlich sein.
- Geplante Operationen zur Tumorsektion sind bei der Wahl der VTE-Therapie zu berücksichtigen.
- Bei der Auswahl des VTE-Behandlungsregimes spielen potenzielle Medikamenteninteraktionen eine wichtige Rolle.
- Bei der Auswahl der VTE-Therapie ist die Lokalisation der Tumoren zu berücksichtigen.

? In welchen Fällen sollten NMH gegenüber DOAK bevorzugt werden? Welche Aussage ist falsch?

- Bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko
- Bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren
- Bei Patienten unter Chemotherapie mit zu erwartenden gastrointestinalen Nebenwirkungen

- Bei Patienten mit Thrombozytopenie
- Bei Patienten mit vollständiger Tumorremission und reduziertem Blutungsrisiko ohne weitere geplante onkologische Behandlung

? Welche der nachfolgenden Aussagen zur Hokusai-VTE-Cancer-Studie bzw. Select-D-Pilotstudie ist falsch?

- In den prospektiv randomisierten Studien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der Faktor-Xa-Inhibitoren Edoxaban und Rivaroxaban zur Therapie und Sekundärprophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei Patienten mit aktiver Krebserkrankung untersucht.
- Im NOAK-Arm erhielten die Patienten Edoxaban bzw. Rivaroxaban in der für Nichttumorpatienten als wirksam und sicher nachgewiesenen und zugelassenen Dosierung einmal täglich.
- Im NMH-Arm wurden die Patienten auf Dalteparin 200 IE/kg einmal täglich s. c. für die ersten 30 Tage gefolgt von 150 IE/kg einmal täglich s. c. eingestellt.
- Die VTE-Rezidivrate unter den NOAK war innerhalb der Studienbeobachtungszeit von sechs Monaten (Rivaroxaban) bzw. zwölf Monaten (Edoxaban) niedriger als unter Dalteparin.
- Schwere Blutungen im Gastrointestinaltrakt wurden unter NOAK seltener als unter Dalteparin berichtet.

? Welche Aussage ist falsch? In der klinischen Praxis stellt die Behandlung tumorassoziierter VTE nach wie vor eine Herausforderung dar. Dies liegt unter anderem daran, dass ...

- Daten zur Wirksamkeit von DOAK bei atypischen Thrombosen fehlen.
- keine direkten vergleichenden Studien zur Wirksamkeit der DOAK vorliegen.
- die bisher durchgeführten Studien lediglich die Behandlungsdauer über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten umfassen.
- keine Daten zum Risiko klinisch relevanter, nicht schwerer Blutungen bei DOAK- und NMH-Gabe vorliegen.
- unklar ist, ob und zu welchem Zeitpunkt eine Dosisreduktion der DOAK im Rahmen der Sekundärprävention sinnvoll ist.