

Gefäßmedizin Zeitschrift für

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie •
Hämostaseologie • Konservative und endovaskuläre Therapie •
Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

**Tumorassoziierte Thrombose – was
ändert sich im Alltag? //**

**Cancer-associated thrombosis – How
every day life will be changed**

Muster V

Zeitschrift für Gefäßmedizin 2021;

18 (2), 5-9

Homepage:

www.kup.at/gefaessmedizin

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

**Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
für Phlebologie und
dermatologische Angiologie**



**Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin**



**Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)**



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOTitles/SCOPUS

SITZ GUT, TUT GUT!

EINFACH SCHLUSS MIT
HÄMORRHOIDALLEIDEN!

EASY-TO-USE
AKUT
THERAPIE

✓ Einfache Einnahme

✓ Auf eine Akut-Therapie abgestimmt

✓ Wirkt gezielt von innen



Eine Innovation von Dioscomb®, **Österreichs Nr. 1** bei Venenpräparaten*

*IQVIA Hinausverkauf aus der Apotheke in Einheiten YTD April 2026

Fachkurzinformation: Bezeichnung des Arzneimittels: Dioscomb® 1000 mg Filmtabletten; **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 1000 mg mikronisierte Flavonoide, bestehend aus 900 mg Diosmin und 100 mg anderen Flavonoiden, dargestellt als Hesperidin. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Magnesiumstearat, Talkum, Maisstärke, Gelatine, mikrokristalline Zellulose (Typ 102). Filmüberzug: Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid gelb (E172), Macrogol 3350, partiell hydrolysiertes Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Maltodextrin, Guargalactomanann (E412), Hypromellose (E464), mittelkettige Triglyzeride. **Anwendungsgebiete:** Dioscomb ist bei Erwachsenen angezeigt zur: Behandlung von chronischer Veneninsuffizienz der unteren Extremitäten bei folgenden funktionellen Symptomen: schwere Beine und Schwellungen, Schmerzen, nächtliche Krämpfe der unteren Extremitäten. Symptomatische Behandlung von akuten Hämorrhoidalbeschwerden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Kapillarstabilisierende Mittel; Bioflavonoide, Diosmin, Kombinationen. ATC-Code: C05CA53. **Inhaber der Zulassung:** ExtractumPharma zrt. H-1044 Budapest, Megyeri út 64. Ungarn. **Zulassungsnummer:** 141737 **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezeptfrei, apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 07/2024; **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft, Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Über Wirkung und mögliche unerwünschte Wirkungen dieses Arzneimittels informieren Gebrauchsinformation, Arzt oder Apotheker.

ERWO
P H A R M A

Tumorassoziierte Thrombose – was ändert sich im Alltag?

V. Muster

Kurzfassung: Seit der Verfügbarkeit der DOAKs hat sich nicht nur der therapeutische Zugang der VTE und des Vorhofflimmerns geändert, neue Daten schreiben den DOAKs auch eine immer größere Rolle in der Prophylaxe und Therapie der tumorassoziierten Thrombose (CAT) zu.

Derzeit stellen DOAKs eine gute Alternative zu LMWH in der Therapie der CAT dar. Jedoch gilt es einige Limitierungen wie Tumorentität oder variable Dosierungsmöglichkeiten vor deren Anwendung zu bedenken.

Auch in der tumorassoziierten VTE-Prophylaxe wird für eine selektierte Patientengruppe ebenfalls der Einsatz von DOAKs empfohlen.

Schlüsselwörter: Tumorassoziierte Thrombose, DOAKs, Therapie, Prophylaxe

Abstract: Cancer-associated thrombosis – How every day life will be changed. Since the start of the era of DOAKs, their therapeutical use is not only established for patients with atrial fibrillation and venous thromboembolism but also their use for patients with cancer-associated thrombosis (CAT) gains in significance.

Recent data show, that the use of DOAKs in this patient group is non-inferior to LMWH and thus can be a good alternative in the treatment of CAT. Nevertheless, certain limitations such

as cancer type or variable dosing regimens need to be considered before their use.

For thromboprophylaxis in tumor patients, DOAKs are also recommended in selected patient groups. *Z Gefäßmed* 2021; 18 (2): 5–9.

Key words: Cancer associated thrombosis, DOAKs, therapy, prophylaxis

■ Epidemiologie der tumorassoziierten Thrombosen

20–30 % der VTE- (venöse Thrombembolie-) Ereignisse werden durch Tumorerkrankungen verursacht, Tumorpatienten haben ein 7-fach erhöhtes Risiko für eine VTE gegenüber Personen ohne Tumorerkrankung [1, 2]. Somit ist eine Tumorerkrankung ein unabhängiger und wichtiger Risikofaktor für die Entstehung einer VTE [3].

Die Wiener Tumor- und Thrombose-Studie (CATS), eine prospektive Beobachtung von 840 Tumorpatienten, die an der Medizinischen Universität Wien behandelt wurden, zeigte, dass 8 % der Tumorpatienten eine VTE innerhalb der Diagnose oder Progression der Grunderkrankung entwickelten [4].

Auch bei ambulant geführten Tumorpatienten mit asymptomatischer Beinvenenthrombose konnte ein deutlich schlechteres Überleben, trotz Antikoagulation mit LMWH (low-molecular weight heparin), festgestellt werden [5].

Jährlich steigt die Inzidenz von tumorassoziierten Thrombosen an. Mehrere Faktoren könnten diese Erkenntnis erklären, wie das gesteigerte Bewusstsein über die Assoziation von Tumorerkrankungen und VTE wie auch bessere diagnostische Tests und Untersuchungen. Durch die Entwicklung von besserer tumorspezifischer Therapie kommt es zu einem besseren Überleben der Tumorpatienten, was wiederum mehr ältere Patienten und öfter durchgeführte tumorspezifische Therapien mit sich bringt, was das Risiko für VTE erhöht. Darum ist davon auszugehen, dass auch in Zukunft die Inzidenz der tumorassoziierten Thrombosen weiterhin steigen wird [2].

■ Entstehung von tumorassoziierten Thrombosen

Tumorthrombosen entstehen wie auch nicht-tumorassoziierte Thrombosen durch eine Störung der Virchow-Trias. So kann ein gestörter Blutfluss zum Beispiel durch eine Gefäßkompression infolge von Lymphknotenpaketen oder durch den Tumor selbst auftreten. Das direkte Einwachsen des Tumors in ein Gefäß, kontinuierliche Reizung der Gefäßwand durch den längeren Einsatz von zentralvenösen Kathetern, aber auch die tumorspezifische Therapie selbst, mit zum Beispiel Platin, führt zu einer Schädigung der Gefäßwand. Die erhöhte Gerinnungsneigung bei Tumorerkrankungen ist je nach Tumorentität stark heterogen und bleibt weiterhin im Fokus zahlreicher Studien [6].

■ Prädiktoren und klinische Risikomodelle für VTE und Tumorprognose

Tumore sind eine heterogene Erkrankung und die unterschiedlichen Entitäten wie auch der Fortschritt der Erkrankung sollten berücksichtigt werden, wenn das Risiko für eine VTE abgeschätzt wird. Weiters gilt, Patienten-bezogene und auch Therapie-assoziierte Einflussfaktoren zu berücksichtigen [2].

In den vergangenen Jahren wurden viele Arbeiten, in denen für mehrere Tumorentitäten das damit zusammenhängende Risiko für eine VTE untersucht wurde, publiziert. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Pankreas-, Hirn-, Lungen- und Ovarialkarzinome mit dem höchsten Risiko für eine VTE einhergehen [7]. Weiters wird ein hohes Risiko für VTE bei Lymphomen, Myelomen, Nieren-, Magen- und Knochenkarzinomen in der Literatur beschrieben [8, 9]. Hingegen besteht bei Mamma- und Prostatakarzinom generell ein relativ niedriges Risiko für eine VTE [2].

Auch wenn bei verschiedenen Studien die Inzidenzraten für VTE bei unterschiedlicher Tumorentität variiert haben, konnte trotzdem eine klare Assoziation zwischen der 1-Jahres-relativen Mortalitätsrate und der Tumorentität als Maß für

Eingelangt und angenommen am 30. September 2020

Korrespondenzadresse: Dr. med. Viktoria Muster, Klinische Abteilung für Angiologie, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: viktoriamuster@medunigraz.at

Tabelle 1: Khorana-Score. (Erstellt nach [12])

Patientencharakteristika	Risiko-Score
Tumorentität	
Sehr hohes Risiko (Magen, Pankreas)	2
Hohes Risiko (Lunge, Lymphom, Gynäkologisch, Blase, Testis)	1
Thrombozytenzahl (vor Chemotherapie)	1
≥ 350 × 10 ⁹ /L	
Hämoglobin < 10 g/dL oder Anwendung von Wachstumsfaktoren für Rote Zellreihe	1
Body-Mass-Index ≥ 35 kg/m ²	1

die Aggressivität des Tumors und dem damit einhergehenden thrombogenen Potential beobachtet werden [7, 10, 11].

Um jedoch die Belastung wie auch die Konsequenzen der tumorassoziierten Thrombosen zu reduzieren, ist es essentiell, die Population zu identifizieren, die das größte Risiko für eine CAT hat und deshalb von einer Thromboseprophylaxe profitiert. Khorana et al. haben einen prädiktiven Score zur Evaluierung von Chemotherapie-assoziierten VTE erarbeitet, in dem klinische Aspekte wie auch laborchemische Parameter repräsentiert werden (Tab. 1).

Patienten, die einen Score von 0 erreichen, gehören der Gruppe mit einem geringen Risiko für eine CAT an, mit 1–2 Punkten wurde die Gruppe mit intermediärem Risiko definiert und das Erreichen von ≥ 3 Punkten geht mit einem sehr hohen Risiko einher [12].

Dieser Score wurde von der Wiener CATS-Gruppe um die Biomarker D-Dimer und lösliches P-Selectin erweitert. Im Beobachtungszeitraum von 6 Monaten wurde die VTE-Rate bei einem Score von ≥ 5 mit 35 %, bei einem Score von 3 mit

10,3 % und bei einem Score von 0 mit nur 1 % beobachtet. Eine Limitierung dieses Scores ist, dass die Bestimmung des löslichen P-Selectins nicht flächendeckend möglich ist [13].

Am ISTH-Kongress 2017 (International Society of Thrombosis and Haemostasis) präsentierte die Wiener Gruppe ein neues Risikomodell für Patienten mit soliden Tumoren mit nur 2 Variablen: die Tumorentität und D-Dimer-Level. Die Validierung erfolgte über eine externe Validierungskohorte (MICA-Studie) und verspricht, geeignete Patienten für eine Thromboseprophylaxe zu selektieren [14].

■ Prophylaxe der tumorassoziierten Thrombose

Da sich in Studiendaten zeigte, dass einer aus 7 Tumorpatienten während eines Krankenhausaufenthaltes an einer fatalen Pulmonalarterienembolie verstarb, resultierte daraus die Empfehlung, eine Thromboseprophylaxe auch bei Tumorpatienten während einer Hospitalisierung durchzuführen [15].

Die internationalen Guidelines für Thrombose und Tumor empfehlen für chirurgische Tumorpatienten eine pharmakologische Thromboseprophylaxe in folgenden Situationen:

- Start einer Thromboseprophylaxe 12–24 Stunden präoperativ,
- Postoperativ für zumindest 7–10 Tage,
- Verlängerte Thromboseprophylaxe für 4 Wochen für Tumorpatienten nach einer Laparotomie wie auch nach laparoskopischen Eingriffen, wenn das VTE-Risiko sehr hoch ist und das Blutungsrisiko gering [16].

Für internistische Tumorpatienten werden folgende Empfehlungen für eine Thromboseprophylaxe ausgesprochen:

- LMWH in hochrisikoprophylaktischer Dosierung für stationäre Tumorpatienten mit eingeschränkter Mobilität,

Tabelle 2: Randomisierte kontrollierte Studien zur Effektivität und Sicherheit der DOAKs in der Prophylaxe der tumorassoziierten Thrombose

	CASSINI [17]	AVERT [18]
Anzahl an Patienten eingeschlossen	841	574
DOAK	Rivaroxaban (10 mg 1 × tgl.)	Apixaban (2,5 mg 2 × tgl.)
Vergleichssubstanz	Placebo	Placebo
Einschlusskriterien	Ambulant betreute Tumorpatienten mit mittlerem bis hohem Risiko für VTE (Khorana-Score ≥ 2) zu Beginn einer Chemotherapie	Ambulant betreute Tumorpatienten mit mittlerem bis hohem Risiko für VTE (Khorana-Score ≥ 2) zu Beginn einer Chemotherapie
Ausschluss von Tumorentitäten	ZNS-Tumore, ZNS-Metastasen, Hämatologische Malignitäten (außer Lymphom)	Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom der Haut; akute Leukämie, myeloproliferative Malignitäten
Primärer Endpunkt	Kombinierter Endpunkt aus TVT, PAE, VTE-assoziiertes Tod; schwere Blutung	Objektiv dokumentierte VTE innerhalb von 6 Monaten; schwere Blutung
Primäre Endpunkt-Ergebnisse	Kombinierter Endpunkt während Behandlung: Rivaroxaban 2,6 %, Placebo 6,4 %; kombinierter Endpunkt innerhalb von 6 Monate im Follow-up: Rivaroxaban 6,0 %, Placebo 8,8 %; schwere Blutung: Rivaroxaban 2,0 %, Placebo 1,0 %	VTE: Apixaban 4,2 %, Placebo 10,2 %; schwere Blutung: Apixaban 3,5 %, Placebo 1,8 %
Hauptnebenenergebnisse	Nicht-schwere klinisch relevante Blutung: Rivaroxaban 2,7 %, Placebo 2,0 %	Nicht-schwere klinisch relevante Blutung: Apixaban 7,3 %, Placebo 5,5 %

DOAK: direkte orale Antikoagulantien; tgl.: täglich; VTE: venöse Thromboembolie; ZNS: zentrales Nervensystem; TVT: tiefe Beinvenenthrombose; PAE: Pulmonalarterienembolie

- Eine primäre Prophylaxe mit LMWH, VKA oder DOAKs bei ambulanten Tumorpatienten und systemischer Chemotherapie wird nicht empfohlen.
- LMWH in hochrisikoprophylaktischer Dosierung für Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, laufender palliativer Chemotherapie und geringem Blutungsrisiko.
- LMWH in hochrisikoprophylaktischer Dosierung für Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Bronchuskarzinom, laufender palliativer Chemotherapie und geringem Blutungsrisiko nur im Rahmen von klinischen Studien.
- Patienten unter immunmodulatorischer Therapie kombiniert mit Kortison und/oder Chemotherapie wird eine pharmakologische VTE-Prophylaxe empfohlen [16].

Aktuell in Diskussion ist die Thromboseprophylaxe mit direkten oralen Antikoagulantien (DOAKs) bei onkologischen Patienten. Hier sind einerseits die Ergebnisse der CASSINI-Studie vorliegend, darüber hinaus gibt es mit der AVERT-Studie auch noch eine zweite Studie in diesem Bereich (Tab. 2).

Die CASSINI-Studie konnte mit Rivaroxaban verglichen mit Placebo zwar die Anzahl von VTE-Ereignissen (auch asymptomatisch, gesichert durch eigene Screening-Untersuchungen alle 8 Wochen) senken (6 % vs. 8,8 %), jedoch erreichte diese Senkung keine statistische Signifikanz [17].

In der AVERT-Studie wiesen Patienten unter Apixaban eine statistisch signifikante Senkung der VTE-Ereignisse verglichen mit Placebo auf (4,2 % vs. 10,2 %); dabei wurden jedoch keine Routine-Screenings auf VTE-Ereignisse durchgeführt [18].

Hinsichtlich dieser neuen Datenlage empfehlen die rezent publizierten Internationalen Guidelines für Thrombose und Tumor bei ambulanten Tumorpatienten mit laufender systemischer Chemotherapie und intermediärem bis hohem Risiko für VTE, eine primäre Prophylaxe mit Rivaroxaban oder Apixaban gemäß der AVERT- und CASSINI-Studie durchzuführen. Diese Gruppe sollte durch die Tumorentität (z. B. Pankreaskarzinom) oder validiertem Risikomodell (z. B. Khorana-Score 2) identifiziert werden und zusätzlich keine aktive Blutung bzw. geringes Blutungsrisiko aufweisen [16].

■ Therapie der tumorassoziierten Thrombose

In den Zulassungsstudien der DOAKs, die die Sicherheit und Effektivität gegenüber LMWH gefolgt von VKA untersuchten, wurden kleine Subgruppen von Tumorpatienten mit oder ohne aktive Tumorerkrankung analysiert. In diesen Studien wurden unterschiedliche Definitionen von Tumorerkrankungen verwendet [19–23].

Auch wurden Tumorpatienten in einigen dieser Studien explizit ausgeschlossen, nachdem eine Langzeittherapie mit LMWH durch den behandelnden Arzt festgelegt wurde. Daraus folgt, dass die Subgruppen der Tumorpatienten sehr heterogen waren und sich von Studie zu Studie unterschiedlich präsentierten und somit nicht die Mehrheit der Tumorpatienten mit VTE-Ereignissen widerspiegelt [24, 25].

Jedoch liegen nun Daten von randomisierten kontrollierten Studien, die DOAKs mit LMWH für die Langzeitbehandlung der Tumor-assoziierten Thrombosen vergleichen, vor (Tab. 3).

Die Select-D-Studie war eine 2-Phasen-Pilotstudie, die Rivaroxaban mit Dalteparin in der Behandlung von tumorassoziierten Thrombosen verglich. Wegen geringem Einschluss in die Studie wurde die zweite Phase, die zur Evaluierung der Dauer der Antikoagulation konzipiert worden war, geschlossen. Insgesamt wurden 406 Patienten eingeschlossen und bekamen entweder Dalteparin oder Rivaroxaban für 6 Monate. Die VTE-Rezidivrate in der Rivaroxaban-Gruppe betrug 4 % (95 %-CI: 2–9 %) und 11 % in der Dalteparin-Gruppe (95 %-CI: 7–17 %). Starke Blutungen waren ähnlich in beiden Gruppen mit 3–4 %, klinisch relevante Blutungen waren jedoch in der Rivaroxaban-Gruppe signifikant höher (17 %; 95 %-CI: 12–22 %) als in der Dalteparin-Gruppe (5 %; 95 %-CI: 3–9 %) [26].

Die Hokusai-Cancer-VTE-Studie verglich Edoxaban mit Dalteparin zur Behandlung von tumorassoziierten Thrombosen mit dem kombinierten Endpunkt von VTE-Rezidivrate und relevanten Blutungen. In dieser Studie wurden 1050 Patienten eingeschlossen und randomisiert. Der kombinierte Endpunkt von VTE-Rezidivrate und relevanten Blutungen zeigte eine Nicht-Unterlegenheit (non-inferiority) von Edoxaban gegenüber Dalteparin (12,8 % vs. 13,5 %; HR 0,97). Über einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten war das Risiko für eine starke Blutung in der Edoxaban-Gruppe signifikant höher als in der Dalteparin-Gruppe (6,9 % vs. 4,0 %; $p = 0,04$; HR 1,77 [95 %-CI 1,03–3,04]), jedoch die VTE-Rezidivrate nicht signifikant geringer in der Edoxaban Gruppe gegenüber der Dalteparin-Gruppe (7,9 % vs. 11,3 %; $p = 0,09$; HR 0,71). In der Edoxaban-Gruppe wurden bei der höheren Rate an Blutungskomplikationen vor allem Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt bei Patienten mit Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes sowie bei Urothelkarzinomen beobachtet [27].

Auch für Apixaban wurden erst rezent Studiendaten für die Therapie der tumorassoziierten Thrombose veröffentlicht. In der ADAM-VTE wurde Apixaban versus Dalteparin mit dem primären Endpunkt von schweren Blutungen verglichen. Als sekundäre Endpunkte wurde die VTE-Rezidivrate sowie die schwere und klinisch relevante nicht schwere Blutung kombiniert ausgewertet. Insgesamt wurden 287 Patienten eingeschlossen, 145 Patienten in der Apixaban-Gruppe und 142 in der Dalteparin-Gruppe. In der Apixaban-Gruppe traten 0 % schwere Blutungen auf versus 1,4 % in der Dalteparin-Gruppe. Die VTE-Rezidivrate war mit 6,3 % in der Dalteparin-Gruppe höher als in der Apixaban-Gruppe mit 0,7 %, jedoch statistisch nicht signifikant. Der kombinierte Endpunkt aus schwerer und klinisch relevanter nicht schwerer Blutung war in beiden Gruppen mit 6 % gleich hoch [28].

In der CARAVAGGIO-Studie wurde ebenfalls Apixaban mit Dalteparin für die Therapie der Tumor-assoziierten Thrombose untersucht. Der primäre Endpunkt dieser Studie war ein objektiv bestätigtes VTE-Rezidiv-Ereignis und der primäre Sicherheitsendpunkt die schwere Blutung. Ein VTE-Rezidiv-Ereignis trat bei 32 von 576 Patienten (5,6 %) in der Apixaban-Gruppe und bei 46 von 579 Patienten (7,9 %) in der Dalteparin-Gruppe

Tabelle 3: Randomisierte kontrollierte Studien zur Effektivität und Sicherheit der DOAKs in der Behandlung der tumorassoziierten Thrombose.

	HOKUSAI-VTE-CANCER [27]	SELECT-D [26]	ADAM-VTE [28]	CARAVAGGIO [29]
Anzahl an eingeschlossenen Patienten	1050	406	300	1155
DOAK	Edoxaban (5 Tage Dalteparin als Lead-in, gefolgt von Edoxaban 60 mg 1× tgl. für 6–12 Monate)	Rivaroxaban (15 mg 2× tgl. für 3 Wochen, gefolgt von 20 mg 1× tgl. für 2–6 Monate)	Apixaban (10 mg 2× tgl. für 7 Tage, gefolgt von 5 mg 2× tgl. für 6 Monate)	Apixaban (10 mg 2× tgl. für 7 Tage, gefolgt von 5 mg 2× tgl. für 6 Monate)
Vergleichssubstanz	LMWH (Dalteparin 200 IU/kg 1× tgl. für 30 Tage, gefolgt von 150 IU/kg 1× tgl.)	LMWH (Dalteparin 200 IU/kg 1× tgl. für 30 Tage, gefolgt von 150 IU/kg 1× tgl.)	LMWH (Dalteparin 200 IU/kg 1× tgl. für 30 Tage, gefolgt von 150 IU/kg 1× tgl.)	LMWH (Dalteparin 200 IU/kg 1× tgl. für 30 Tage, gefolgt von 150 IU/kg 1× tgl.)
Einschlusskriterien	Patienten mit Tumor-erkrankung und symptomatischer oder zufällig diagnostizierter VTE	Patienten mit Tumor-erkrankung und symptomatischer oder zufällig diagnostizierter VTE	Patienten mit Tumor-erkrankung und symptomatischer oder zufällig diagnostizierter VTE	Patienten mit Tumor-erkrankung und symptomatischer oder zufällig diagnostizierter VTE
Ausschluss von Tumor-entitäten	Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom der Haut	Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom der Haut; Karzinome des oberen GI-Trakts	Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom der Haut	Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom der Haut; primäre ZNS-Tumore; ZNS-Metastasen
Primärer Endpunkt	Kombinierter Endpunkt aus Rezidiv-VTE und schwere Blutung innerhalb von 12 Monaten	Rezidiv-VTE innerhalb von 6 Monaten	Schwere Blutung inklusive fetale Blutung	Rezidiv-VTE innerhalb von 6 Monaten
Primäre Endpunkt-Ergebnisse	Edoxaban 12,8 %; Dalteparin 13,5 %	Rivaroxaban 4 %; Dalteparin 11 %	Apixaban 0 %; Dalteparin 2,1 %	Apixaban 5,6 %; Dalteparin 7,9 %
Hauptnebenergebnisse	Rezidiv-VTE: Edoxaban 7,9 %; Dalteparin 11,3 %; Schwere Blutung: Edoxaban 6,9 %; Dalteparin 4,0 %	Schwere Blutung: Rivaroxaban 13 %, Dalteparin 4 %; klinisch-relevante nicht schwere Blutungen: Rivaroxaban 6 %, Dalteparin 4 %	Rezidiv-VTE: Apixaban 3,4 %, Dalteparin 14,1 %; schwere, fatale und nicht-schwere klinisch relevante Blutungen: Apixaban 9,0 %, Dalteparin 9,0 %	Schwere Blutungen: Apixaban 3,8 %; Dalteparin 4 %
DOAK: direkte orale Antikoagulantien; LMWH: niedermolekulares Heparin; tgl.: täglich; VTE: venöse Thromboembolie; GI: gastrointestinal; ZNS: zentrales Nervensystem				

auf (HR 0,63; 95 %-CI: 0,37–1,07; $p < 0,001$ für Nicht-Unterlegenheit). Schwere Blutungen traten bei 22 Patienten (3,8 %) in der Apixaban-Gruppe und bei 23 Patienten (4,0 %) in der Dalteparin-Gruppe auf (HR 0,82; 95 %-CI: 0,40–1,69; $p = 0,60$). Somit wurde gezeigt, dass Apixaban für die Therapie der tumorassoziierten Thrombose dem Dalteparin nicht unterlegen ist, ohne Erhöhung des Risikos für schwere Blutungen [29].

Neue Studiendaten zeigen also die Möglichkeit, DOAKs, allen voran Edoxaban, für die Therapie der tumorassoziierten Thrombosen einzusetzen. Vorsicht ist jedoch aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos bei Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes sowie bei Urothelkarzinomen geboten. Weitere Limitierungen im uneingeschränkten Einsatz von Edoxaban in der Therapie stellen Metabolismus, Medikamenten-Interaktionen, Körpergewicht, sowie das Blutungsrisiko bei unterschiedlichen Tumorentitäten dar.

Bezugnehmend auf die aktuelle Datenlage adaptierte auch die *European Society of Cardiology* (ESC) ihre Empfehlungen in den neuen Guidelines, die im September 2020 publiziert wurden. Hier wird empfohlen, dass Patienten mit einer akuten VTE, vor allem jene, die einen gastrointestinalen Tumor aufweisen oder wo eine orale Substanz aufgrund von Problemen

bei der Einnahme und Resorption nicht möglich ist, sowie bei schwer eingeschränkter Nierenfunktion, LMWH für 3–6 Monate erhalten sollten. Jedoch wird klar festgehalten, dass für alle anderen Patienten mit CAT, welche ein geringes Blutungsrisiko aufweisen und kein gastrointestinaler Tumor vorliegt, die Entscheidung, ein DOAK zu verschreiben, dem behandelnden Arzt in Kombination mit der Patientenpräferenz überlassen wird [30].

Auch die rezent publizierten klinisch-praktischen Guidelines der „International Initiative on Thrombosis and Cancer“ (ITAC), welche auch von der „Internationale Society on Thrombosis and Haemostasis“ (ISTH) befürwortet werden, empfehlen für Patienten mit tumorassoziierte Thrombose ohne hohes Risiko für gastrointestinale oder urogenitale Blutungen und einer Kreatinin-Clearance 30 ml/min, Rivaroxaban oder Edoxaban zu verwenden [16].

■ Dauer der Antikoagulation

Kahale et al. zeigten in ihrer 2018 publizierten Meta-Analyse von 16 randomisierten, kontrollierten Studien hinsichtlich Effektivität und Sicherheit der Antikoagulation von LMWH, Vitamin-K-Antagonisten und DOAKs bei tumorassoziiert-

ten Thrombosen, dass LMWH im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten die VTE-Rezidiv-Ereignisse um 48 % senkt, ohne Unterschied der Häufigkeit von Blutungen in beiden Gruppen. Im Vergleich von Vitamin-K-Antagonisten zu DOAKs konnte kein Unterschied hinsichtlich VTE-Rezidiv-Rate oder Blutungsrate gezeigt werden [31].

Weitere rezente Studiendaten hinsichtlich VTE-Rezidiv-Rate unter einer Antikoagulation liegen derzeit nicht vor. Somit ist die Empfehlung in den ITAC-Guidelines für die Dauer der Antikoagulation der tumorassoziierten Thrombose von 3 auf 6 Monate angehoben worden (Grad-1A-Empfehlung) [16].

Therapie der tumorassoziierten Thrombose in speziellen Situationen gemäß aktuell gültigen ITAC-Guidelines

Empfehlungen zur Antikoagulation bei tumorassoziiierter Thrombose in speziellen Situationen wurden unter anderem für Patienten mit Gehirntumoren und für Patienten mit Thrombozytopenie festgehalten.

Für Patienten mit Gehirntumor und VTE kann die Antikoagulation mit LMWH oder mit einem DOAK etabliert werden.

Hinsichtlich einer Thromboseprophylaxe soll bei Tumorpatienten, welche einen neurochirurgischen Eingriff erhalten, die Thromboseprophylaxe postoperativ gestartet werden und entweder mit LMWH oder mit unfractioniertem Heparin durchgeführt werden. Eine generelle pharmakologische Thromboseprophylaxe bei Patienten mit Gehirntumor wird nicht empfohlen [16].

Tritt bei Tumorpatienten mit VTE eine Thrombozytopenie auf, so wird empfohlen, die volle Dosis der Antikoagulation fortzuführen, solange die Thrombozytenzahl > 50 G/L ist und kein Hinweis auf eine aktive Blutung besteht. Betrüge die Thrombozytenzahl < 50 G/L, sollte die Entscheidung über das Therapieregime von Fall zu Fall individuell entschieden werden. Eine Thromboseprophylaxe sollte nur bis zu einer Thrombozytenzahl > 80 G/L durchgeführt werden, bei weiterem Abfall sollte auch eine Thromboseprophylaxe von Fall zu Fall evaluiert werden, ein engmaschiges Monitoring wird empfohlen [16].

■ Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosen-daal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715–22.
- Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013; 122: 1712–23.
- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809–15.
- Vormittag R, Simanek R, Ay C, et al. High factor VIII levels independently predict venous thromboembolism in cancer patients: the cancer and thrombosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 2176–81.
- Gary T, Belaj K, Steidl K, et al. Asymptomatic deep vein thrombosis and superficial vein thrombosis in ambulatory cancer patients: impact on short-term survival. *Br J Cancer* 2012; 107: 1244–8.
- Rickles FR. Mechanisms of cancer-induced thrombosis in cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006; 35: 103–10.
- Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2012; 9: e1001275.
- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007; 110: 2339–46.
- Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 529–35.
- Walker AJ, Card TR, West J, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1404–13.
- Cronin-Fenton DP, Sondergaard F, Pedersen LA, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997–2006. *Br J Cancer* 2010; 103: 947–53.
- Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902–7.
- Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010; 116: 5377–82.
- Pabinger I, van Es N, Heinze G, et al. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. *Lancet Haematol* 2018; 5: e289–e298.
- Shen VS, Pollak EW. Fatal pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified? *South Med J* 1980; 73: 841–3.
- Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2019; 20: e566–e581.
- Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 720–8.
- Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 711–9.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342–52.
- Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–510.
- Buller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287–97.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799–808.
- Hokusai VTEI, Buller HR, Decousus H, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 1406–15.
- Carrier M, Cameron C, Delluc A, et al. Efficacy and safety of anticoagulant therapy for the treatment of acute cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2014; 134: 1214–9.
- Lee AY, Carrier M. Treatment of cancer-associated thrombosis: perspectives on the use of novel oral anticoagulants. *Thromb Res* 2014; 133 (Suppl 2): S167–71.
- Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: Results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018; 36: 2017–23.
- Raskob GE, Buller HR, Segers A. Edoxaban for cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 379: 95–6.
- McBane RD, 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 411–21.
- Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 1599–607.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020; 41: 543–603.
- Kahale LA, Hakoum MB, Tzolakis IG, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6: CD006650.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)