

Konsequenzen der neuen Leitlinien zur Thromboseprophylaxe und Therapie für die Onkologie/Hämatologie

Florian Langer & Carsten Bokemeyer

Hubertus Wald Tumorzentrum/Universitäres Cancer Center Hamburg (UCCH),
II. Medizinische Klinik und Poliklinik (Onkologie, Hämatologie und KMT mit der Sektion
Pneumologie), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Korrespondierender Autor:

Dr. med. Florian Langer

Hubertus Wald Tumorzentrum/Universitäres Cancer Center Hamburg (UCCH)

II. Medizinische Klinik und Poliklinik

Onkologie, Hämatologie und KMT mit der Sektion Pneumologie

Universitätsklinikum Eppendorf

Martinistr. 52

20246 Hamburg

Tel.: 040-7410-53980

Fax: 040-7410-52849

E-Mail: langer@uke.uni-hamburg.de

Zusammenfassung

Die venöse Thromboembolie (VTE) ist eine häufige und potentiell lebensbedrohliche Komplikation maligner Erkrankungen, die fast ausnahmslos mit einer latenten systemischen Gerinnungsaktivierung einhergehen. In der Prophylaxe und Therapie der tumorassoziierten VTE (Trousseau-Syndrom) spielt das niedermolekulare Heparin (NMH) eine zentrale Rolle. So gilt der Nutzen einer medikamentösen VTE-Prophylaxe mit NMH oder dem synthetischen Pentasaccharid Fondaparinux bei tumorchirurgischen und hospitalisierten internistisch-onkologischen Patienten als gesichert. Ebenso wird die längerfristige Antikoagulation mit NMH in den aktuellen Leitlinien internationaler Fachgesellschaften als Standardtherapie der tumorassoziierten VTE empfohlen, da sie gegenüber einer oralen Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten bei vergleichbarem Blutungsrisiko mit einer signifikant verringerten Rezidivrate einhergeht. Trotz einiger verheißungsvoller Studienergebnisse bleiben der Nutzen einer VTE-Primärprophylaxe bei ambulant behandelten Krebspatienten und die Rolle von NMH in der Tumortherapie dagegen unklar.

Von Trousseau zum Einsatz von niedermolekularem Heparin in der Onkologie/Hämatologie

Seit den Beobachtungen des französischen Arztes Armand Trousseau, der in seiner berühmten Arbeit aus dem Jahr 1865 erstmalig den klinischen Zusammenhang zwischen der oberflächlichen, wandernden Thrombophlebitis einerseits und Malignomen des Gastrointestinaltrakts andererseits beschrieb, wird jede klinisch relevante Gerinnungsstörung bei Krebspatienten als Trousseau-Syndrom bezeichnet. Neben der mehr lokalisierten Thrombophlebitis und der venösen und arteriellen Thromboembolie können bei malignen Erkrankungen auch systemische Hämostasestörungen wie die disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) oder die primäre Hyperfibrinolyse beobachtet werden, die in erheblichem Maße zur Morbidität und Mortalität der Patienten beitragen.

Die multifaktorielle Ätiopathogenese des Trousseau-Syndroms umfasst sämtliche Aspekte der Virchowschen Trias [**Folie 6**] und erlangt durch die thrombogenen Nebenwirkungen neuerer Krebstherapeutika zusätzliche Komplexität. Zu nennen sind hier vor allem der monoklonale VEGF-Antikörper Bevacizumab und die immunmodulatorischen Substanzen Thalidomid und Lenalidomid [**Folie 10**]. Insbesondere der intrinsischen Hyperkoagulabilität des Blutes scheint in der Pathophysiologie der tumorassoziierten venösen Thromboembolie (VTE) eine besondere Bedeutung zuzukommen, denn zahlreiche Gerinnungsfaktoren (z. B. Fibrinogen und Faktor VIII) sind im Rahmen der für Krebserkrankungen typischen Akutphasereaktion hochreguliert [**Folie 4**]. Zudem trägt der im

Plasmakompartiment in Assoziation mit Mikropartikeln zirkulierende Gewebefaktor (Tissue Factor, TF) entscheidend zur kontinuierlichen intravasalen Hämostaseaktivierung bei Tumorpatienten bei **[Folien 6-8]**. Mikropartikel sind kleine Membranvesikel mit einem Durchmesser von 0,2-1 µm, die im Rahmen von Aktivierung oder Apoptose gebildet und nach maligner Zelltransformation kontinuierlich von der Oberfläche abgeschnürt werden. Dabei unterliegt der prokoagulatorische Phänotyp einer Tumorzelle der direkten Regulation durch verschiedene Onko- und Tumorsuppressorgene **[Folie 8]**.

Da sowohl die klinische Prognose als auch die Lebensqualität von Krebspatienten durch das Trousseau-Syndrom nachhaltig verschlechtert werden, kommt der Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Komplikationen in der Onkologie und Hämatologie besondere Bedeutung zu. Dabei hat der verbreitete Einsatz von niedermolekularem Heparin (NMH) in den letzten zwei Jahrzehnten in erheblichem Maße zur Effektivität und Sicherheit der antithrombotischen Therapie beigetragen. Unter Berücksichtigung aktueller Leitlinien der nordamerikanischen (ASCO) [12] und europäischen (ESMO) [13] onkologischen Fachgesellschaften befasst sich das nachfolgende Manuskript mit den gesicherten und den noch nicht abschließend geklärten Indikationen dieser Substanzklasse aus der Sicht des in der Krebstherapie tätigen Arztes.

Medikamentöse Prophylaxe der tumorassoziierten VTE

Der tumorchirurgische Patient **[Folie 11]**

Tumorchirurgische Patienten haben ein etwa siebenfach höheres Risiko für perioperative thromboembolische Komplikationen als Patienten mit vergleichbaren Eingriffen aus anderer Indikation [8]. Ohne eine VTE-Prophylaxe entwickeln 40-80% der Krebspatienten postoperativ eine tiefe Unterschenkelvenenthrombose **[Folie 12]**. Mit Thrombosen im Bereich der proximalen Bein- und Beckenvenen muss dagegen bei 10-12% und mit tödlichen Lungenarterienembolien bei immerhin 1-5% der Patienten gerechnet werden [8]. Aktuelle epidemiologische Untersuchungen zeigen außerdem, dass im Vergleich zur Normalbevölkerung das individuelle Thromboserisiko bis zu sechs Wochen nach einer gynäkologischen Krebsoperation um den Faktor 92 gesteigert ist [15]. Zur Thromboseprophylaxe stehen in der Tumorchirurgie sowohl mechanische als auch medikamentöse Methoden zur Verfügung **[Folie 12]**.

Vor mehr als 20 Jahren gelang der überzeugende Nachweis, dass sich durch tägliche subkutane Gaben von niedrig dosiertem unfraktionierten Heparin (UFH) sowohl die perioperative VTE-Rate als auch die Gesamtmortalität chirurgischer Patienten senken lässt [3] **[Folie 13]**. In einer großen randomisierten Studie mit 27% Krebspatienten hatte die

perioperative Gabe von NMH (3.000 IE Anti-Xa Certoparin) eine zum UFH (3 x 5.000 IE) vergleichbare Effektivität hinsichtlich der Häufigkeit des primären Studienendpunkts, der Rate an autoptisch gesicherten tödlichen Lungenarterienembolien [6]. Zwar scheinen in der Tumorchirurgie prophylaktische NMH-Dosierungen für den Hochrisikobereich wirksamer zu sein als solche mit Indikation für ein niedriges oder mittleres Risiko **[Folie 13]**; sehr wahrscheinlich geht die gesteigerte Effektivität aber auch mit gehäuften Blutungskomplikationen einher [8].

Die Leitlinien empfehlen für alle tumorchirurgischen Patienten eine medikamentöse VTE-Prophylaxe für mindestens 7-10 Tage postoperativ. Mechanische Methoden wie die intermittierende pneumatische Kompression stellen bei Hochrisikopatienten zwar eine sinnvolle Ergänzung dar; sie sollten alleine aber nur bei Kontraindikationen gegen eine systemische Antikoagulation zur Anwendung kommen [12,13].

Eine Metaanalyse von 1104 Patienten mit größeren abdominalchirurgischen Eingriffen und einem Anteil von 71% Krebspatienten kam zu der Schlussfolgerung, dass eine prolongierte VTE-Prophylaxe mit NMH über 3-4 Wochen effektiver ist als eine Standardprophylaxe über 7-10 Tage mit einem relativen Risiko (RR) von 0,44 [2], weshalb bei Hochrisikopatienten (z. B. ausgedehnte Tumoroperation am Becken) NMH postoperativ über ≥ 21 Tage verabreicht werden sollte [12,13] **[Folie 14]**.

Der hospitalisierte internistisch-onkologische Patient **[Folie 15]**

Für die Thromboseprophylaxe bei internistisch-onkologischen Patienten mit stationärer Behandlungsindikation liegen keine Ergebnisse von randomisierten Studien speziell an diesem Patientenkollektiv vor **[Folie 16]**. Vielmehr muss die Evidenz für diese Indikation per Subgruppenanalyse aus anderen Studien zur VTE-Prophylaxe bei hospitalisierten Patienten mit akuten internistischen Erkrankungen extrapoliert werden [5]. In den diesbezüglich relevanten placebokontrollierten Studien MEDENOX (RR 0,37 für 40 mg Enoxaparin), PREVENT (RR 0,55 für 5.000 IE Anti-Xa Dalteparin) und ARTEMIS (RR 0,47 für 2,5 mg Fondaparinux) lag der Anteil onkologischer Patienten zwar nur bei 5-15%; diese profitierten aber von der Studienmedikation in gleicher Weise wie die Patienten ohne Tumorerkrankung, so dass die Leitlinien auch für hospitalisierte Krebspatienten eine klare Empfehlung zur medikamentösen VTE-Primärprophylaxe abgeben [5,12,13] **[Folie 16]**.

Der ambulante internistisch-onkologische Patient **[Folie 17]**

Im Gegensatz zu tumorchirurgischen und stationär behandelten internistisch-onkologischen Patienten sind der Nutzen und die Sicherheit einer VTE-Prophylaxe bei

ambulant behandelten Krebspatienten nicht abschließend geklärt. Verschiedene Untersuchungen mit dem oralen Vitamin K-Antagonisten Warfarin entweder in einer fixen (1 mg) oder einer adjustierten Tagesdosierung (Ziel-INR 1,5-2,0) erbrachten keine einheitlichen Ergebnisse, wobei ein Teil der Studien an heterogenen Patientenkollektiven mit zentralen Venenverweilkathetern (sog. Portsysteme) durchgeführt wurde [14] [**Folie 18**]. Wahrscheinlich ist bei Tumorpatienten nur das INR-adjustierte Dosierungsschema effektiv, allerdings auf Kosten eines erhöhten Blutungsrisikos [14].

Das NMH Certoparin (3.000 IE Anti-Xa) wurde zur ambulanten VTE-Prophylaxe bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom (TOPIC I) und bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) untersucht (TOPIC II). Die Ergebnisse sind zwar bisher nicht endgültig publiziert; bisherige Analysen konnten aber eine Effektivität des NMH hinsichtlich der primär definierten Endpunkte weder in der TOPIC I- (4,0% vs. 4,0%; P=NS) noch in der TOPIC II-Studie (4,5% vs. 8,3%; P=NS) nachweisen. Lediglich in der Subgruppe von NSCLC-Patienten mit metastasierter Tumorerkrankung (Stadium IV) schien die NMH-Prophylaxe gegenüber Placebo mit einer signifikant geringeren VTE-Rate assoziiert zu sein (3,5% vs. 10,1%; P=0,03) [7] [**Folie 18**].

Eine Studie an Patienten mit malignen Hirntumoren (PRODIGE) musste nach langsamer Rekrutierung und Ablauf der Studienmedikation (5.000 IE Anti-Xa Dalteparin) vorzeitig beendet werden. Die VTE-Rate nach sechs Monaten betrug 11% in der NMH- und 17% in der Placebogruppe (P=NS) mit einem Trend zu gehäuften intrakraniellen Blutungen unter der Heparinprophylaxe [14].

In einer kürzlich publizierten Studie an 1150 ambulant behandelten Patienten mit lokal fortgeschrittener oder metastasierter Tumorerkrankung und einem insgesamt guten Allgemeinzustand (PROTECHT) wurde das NMH Nadroparin (3.800 IE Anti-Xa) mit Placebo hinsichtlich der Primärprophylaxe von venösen und arteriellen Thromboembolien verglichen [1] [**Folie 19**]. Über eine mittlere Behandlungsdauer von drei Monaten trat der primäre Studienendpunkt bei 3,8% der Patienten im Placebo- und bei 2,1% der Patienten im NMH-Arm auf (P=0,03). Dieses entsprach einer relativen Risikoreduktion von 47%; es mussten 54 Patienten mit NMH behandelt werden, um ein thromboembolisches Ereignis zu verhindern. Schwere Blutungskomplikationen wurden bei 0,7% der Patienten in der Verum- und bei keinem der Patienten in der Placebogruppe beobachtet [1].

Die Ergebnisse der PROTECHT-Studie konnten im Wesentlichen durch eine im letzten Jahr vorgestellte Metaanalyse von sieben Interventionsstudien zu diesem Thema bestätigt werden [9] [**Folie 20**]. Danach lässt sich durch die prophylaktische Gabe von NMH die Rate an thromboembolischen Komplikationen bei ambulant behandelten Krebspatienten von 5,8% auf 2,8% reduzieren (P=0,01), allerdings auf Kosten eines geringfügig erhöhten

Risikos für schwere Blutungen (1,8% vs. 1,2%; $P=0,07$) [9]. Obwohl die Ergebnisse der Metaanalyse die Wirksamkeit von NMH in der Primärprävention des Trousseau-Syndroms bestätigen, wird die absolute Rate an thromboembolischen Komplikationen durch die Fachgesellschaften als zu gering eingestuft, um in den Leitlinien eine routinemäßige VTE-Prophylaxe empfehlen zu können [12,13] **[Folie 21]**. Bei der Entscheidungsfindung im klinischen Alltag sollte jedoch unbedingt das individuelle Thromboserisiko berücksichtigt werden (z. B. positive Eigenanamnese, großer Beckentumor oder Therapie mit Thalidomid/Lenalidomid).

In Zukunft wird es auf die Identifikation von Hochrisikopatienten ankommen, bei denen eine routinemäßige VTE-Prophylaxe durch tägliche NMH-Injektionen unter Berücksichtigung der Lebensqualität, der medizinischen Plausibilität und der Kosteneffizienz gerechtfertigt erscheint. Von besonderem Interesse ist diesbezüglich das kürzlich von Khorana und Mitarbeitern entwickelte und validierte Punktesystem, das sich zur Risikostratifizierung einfacher klinischer (z. B. Tumorlokalisation) und hämatologischer Parameter (z. B. Thrombozyten- und Leukozytenzahl) bedient [4] **[Folie 22]**. Möglicherweise kann dieses Punktesystem durch Hinzunahme von systemischen Markern der Thrombozyten- (lösliches P-Selektin) und der plasmatischen Gerinnungsaktivierung (D-Dimer und Prothrombinfragment F1+2) zusätzlich verbessert werden. Auch wird die Rolle von intravaskulär zirkulierendem TF in der Vorhersage des Trousseau-Syndroms gegenwärtig intensiv untersucht [4].

Medikamentöse Therapie der tumorassoziierten VTE

Der Tumorpatient mit akuter VTE **[Folie 23]**

Patienten mit Trousseau-Syndrom erleiden unter einer oralen Antikoagulation (OAK) mit einem Vitamin K-Antagonisten (VKA) signifikant häufiger VTE-Rezidive und Blutungskomplikationen als Patienten ohne maligne Grunderkrankung. Aus diesem Grund wurde in der CLOT-Studie untersucht, ob das NMH Dalteparin einer OAK mit einem VKA im Rahmen der Sekundärprophylaxe des Trousseau-Syndroms überlegen ist [10] **[Folie 25]**. Alle Studienpatienten mit tumorassoziiertes proximaler Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie ($n=672$) erhielten initial über 5-7 Tage Dalteparin in therapeutischer Dosierung (200 IE Anti-Xa/kg). Die Hälfte der Patienten wurde daraufhin auf ein Cumarinderivat mit einer Ziel-INR von 2-3 umgestellt, während bei der anderen Hälfte der Patienten Dalteparin in therapeutischer Dosierung für einen Monat fortgeführt und anschließend auf 150 IE Anti-Xa/kg reduziert wurde **[Folie 26]**. Der primäre Studienendpunkt einer symptomatischen Rezidiv-VTE während des Behandlungszeitraums von sechs

Monaten trat signifikant seltener in der NMH- als in der VKA-Gruppe auf (9% vs. 17%; $P=0,002$) bei einer vergleichbaren Inzidenz von schweren Blutungskomplikationen (6% vs. 4%; $P=NS$) [**Folie 25**]. Die Ergebnisse der CLOT-Studie wurden durch unabhängige Untersuchungen mit anderen NMH-Präparaten und –Dosierungsschemata an vergleichbaren Patientenkollektiven im Wesentlichen bestätigt, wobei die Fallzahlen auf Kosten des Signifikanzniveaus der Resultate zum Teil deutlich geringer waren. Dennoch wird von den Leitlinien die längerfristige Antikoagulation mit NMH als neue Standardtherapie der tumorassoziierten VTE empfohlen [12,13] [**Folie 27**].

Rolle von NMH in der Tumortherapie

Der Tumorpatient ohne akute VTE [**Folie 28**]

Die provokative Hypothese, dass NMH in der Tumorbehandlung von Nutzen sein könnte, leitet sich aus retrospektiven Analysen von Studien zum Einsatz dieser Substanzklasse in der Prophylaxe [**Folie 30**] oder der Akuttherapie der VTE ab: In den jeweiligen Subgruppen von Patienten mit maligner Grunderkrankung schien die Behandlung mit NMH gegenüber der mit UFH in einem Überlebensvorteil zu resultieren [11]. Die bisher vorliegenden Ergebnisse prospektiver randomisierter Studien zu diesem Thema sind nicht einheitlich. Metaanalysen legen nahe, dass Patienten mit limitierter Krebserkrankung und günstigerer klinischer Prognose von einer zusätzlichen Therapie mit NMH profitieren könnten [11]. Das Fehlen eines reproduzierbar messbaren Wirkmechanismus, der nicht allein auf einer effektiven Reduktion tödlicher VTE-Ereignisse, sondern auf einer komplexen Modifikation tumorbiologischer Prozesse beruhen soll [**Folie 29**], der Einschluss von heterogenen Patientenkollektiven und erhebliche Unterschiede in der Dauer und Intensität der NMH-Therapie [**Folien 30-32**] sind jedoch Gründe dafür, warum dieses innovative Therapiekonzept in der internistischen Onkologie und Hämatologie bisher relativ wenig Beachtung gefunden hat. Bis die Ergebnisse weiterer Studien vorliegen, kann die Gabe von NMH bei Tumorpatienten außerhalb der zuvor beschriebenen gesicherten Indikationen gegenwärtig nicht empfohlen werden [12,13].

Schlussfolgerungen

Sowohl die Thromboseprophylaxe bei tumorchirurgischen und hospitalisierten internistisch-onkologischen Patienten als auch die längerfristige Behandlung des Trousseau-Syndroms gelten als gesicherte Indikationen für den Einsatz von NMH. Unklar dagegen sind der Nutzen einer VTE-Primärprophylaxe bei ambulant behandelten Krebspatienten und die Rolle von NMH in der Tumortherapie [**Folie 33**].

Zitierte Literatur in alphabetischer Reihenfolge

1. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 943-9
2. Bottaro FJ, Elizondo MC, Doti C, et al. Efficacy of extended thrombo-prophylaxis in major abdominal surgery: what does the evidence show? A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008; 99: 1104-11
3. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin: overview of results of randomized trials in general, orthopaedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; 318: 1162-73
4. Connolly GC, Khorana AA. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and risk score. *Thromb Res* 2010; 125 (Suppl 2): S1-S7
5. Francis CW. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4874-4880
6. Haas S, Wolf H, Kakkar AK, et al. Prevention of fatal pulmonary embolism and mortality in surgical patients: a randomized double-blind comparison of LMWH with unfractionated heparin. *Thromb Haemost* 2005; 94: 814-9
7. Haas SK, Kakkar A, Kemkes-Matthes B, et al. Prevention of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in patients with metastatic breast or lung cancer: results of the TOPIC studies. *J Thromb Haemost* 2005; 3 (Suppl 1): OR059
8. Kakkar AK. Prevention of venous thromboembolism in the cancer surgical patient. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4881-4
9. Kuderer NM, Ortel TL, Khorana AA, et al. Low molecular weight heparin thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Blood* 2009; 114: A490
10. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-53
11. Lee AY. The roles of anticoagulants in cancer. *Thromb Res* 2010; 125 (Suppl 2): S8-S11
12. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment

in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5490-505

13. Mandalà M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism in cancer patients: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol* 2009; 20 (Suppl 4): 182-4
14. Rana P, Levine MN. Prevention of thrombosis in ambulatory patients with cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4885-4888
15. Sweetland S, Green J, Liu B, et al. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *BMJ* 2009; 339: b4583