

Thromboembolische Komplikationen in der Onkologie

**1. ASORS -
Jahreskongress
München
31.10.09**

Erhard Hiller
LMU München

Häufige thrombotische Komplikationen bei Krebs

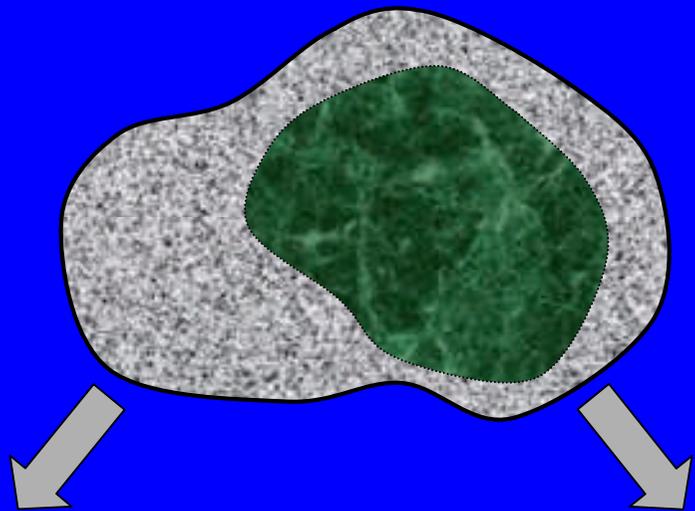
- Tiefe Beinvenenthrombose
- Lungenembolie
- *seltener:*
- Arterielle Thrombose
- Thrombophlebitis migrans

Pathogenese der Thrombophilie (Virchow'sche Trias)

- ***Stase***
 - Immobilität
 - Gefäßkompression durch Tumor
- ***Blutkomponenten***
 - Freisetzung von Prokoagulanzen
 - Erniedrigte Inhibitorenspiegel
- ***Integrität der Gefäßwand***
 - Tumorinvasion
 - Chemotherapie
 - Zentrale Venenkatheter

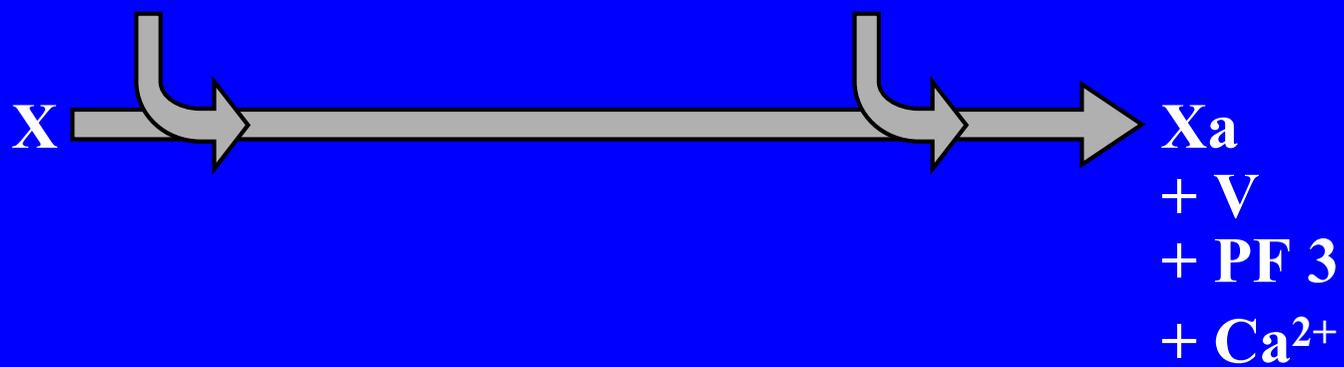
Tumorspezifische Aktivierungsvorgänge

- Interaktionen zwischen Plättchen und Tumorzellen
- Interaktionen zwischen Endothel und Tumorzellen
- *Freisetzung von Gewebefaktor*
- *Direkte Faktor-X-Aktivierung*
- Stimulation von Monozyten und Makrophagen
- Freisetzung von fibrinolytischen und proteolytischen Substanzen



**Cancer Procoagulant A
(CPA)
+ Ca²⁺**

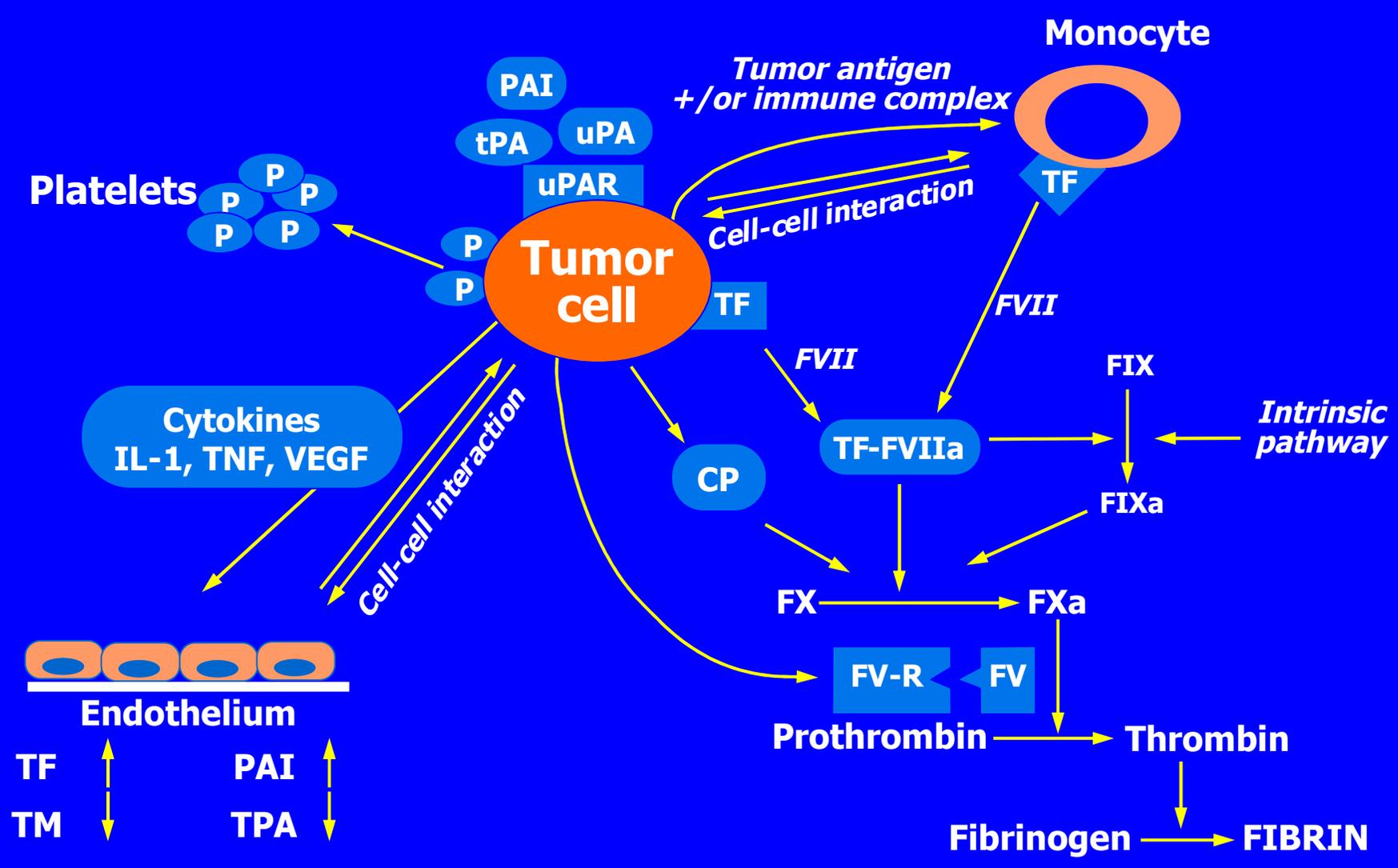
**Tissue Factor (TF)
+ VII
+ Ca²⁺**



Prothrombin

Thrombin





Krankheitsspezifische thrombophile Faktoren

- **Bettruhe (Immobilität)**
- **Große Tumormassen**
- **Venöse Verweilkatheter**
- **Tumoren des Beckens**
- **Bestrahlung von Tumoren des Beckens**
- **Induktions - Chemotherapie**

Thromboseinzidenz bei Tumoren

<i>Tumor</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Lunge	158	27.9
Pankreas	104	18.4
Magen	96	17.0
Colon	89	15.7
Ovar/Uterus	41	7.2
Prostata	40	7.1

Inzidenz von TVT/LE im Jahr 2002

Von 1041 Patienten mit soliden Tumoren von 3 medizinischen Zentren, wurde bei 81 (7.8 %) eine TVT/PE diagnostiziert.

Die Patienten erlitten gehäuft Thromboembolien während einer Chemotherapie.

Fortgeschrittene maligne Erkrankungen, *Nierenzell-Karzinome* sowie Karzinome des *Pankreas*, des *Magens* und *Gehirntumoren* waren unabhängige, mit der Entstehung einer TVT/LE assoziierte variable Faktoren

TVT bei Hospizpatienten

298 Hospizpatienten wurden auf das Vorhandensein von (meist asymptomatischen) tiefen Venenthrombosen untersucht:

Hierbei kam bei 52 % dieser Patienten eine TVT zum Nachweis, bevorzugt bei nicht mobilisierten Patienten

Johnson MJ, Clin Oncol 1999;
11:105-110

Inzidenz von Thromboembolien bei Autopsien

<u><i>Tumor Lokalisation</i></u>	<u><i>%</i></u>
• Magen	50.6
• Pankreas	55.3
• Leber	60.0
• Gallenblase	43.3
• <i>Alle Karzinome</i>	<i>41.9</i>

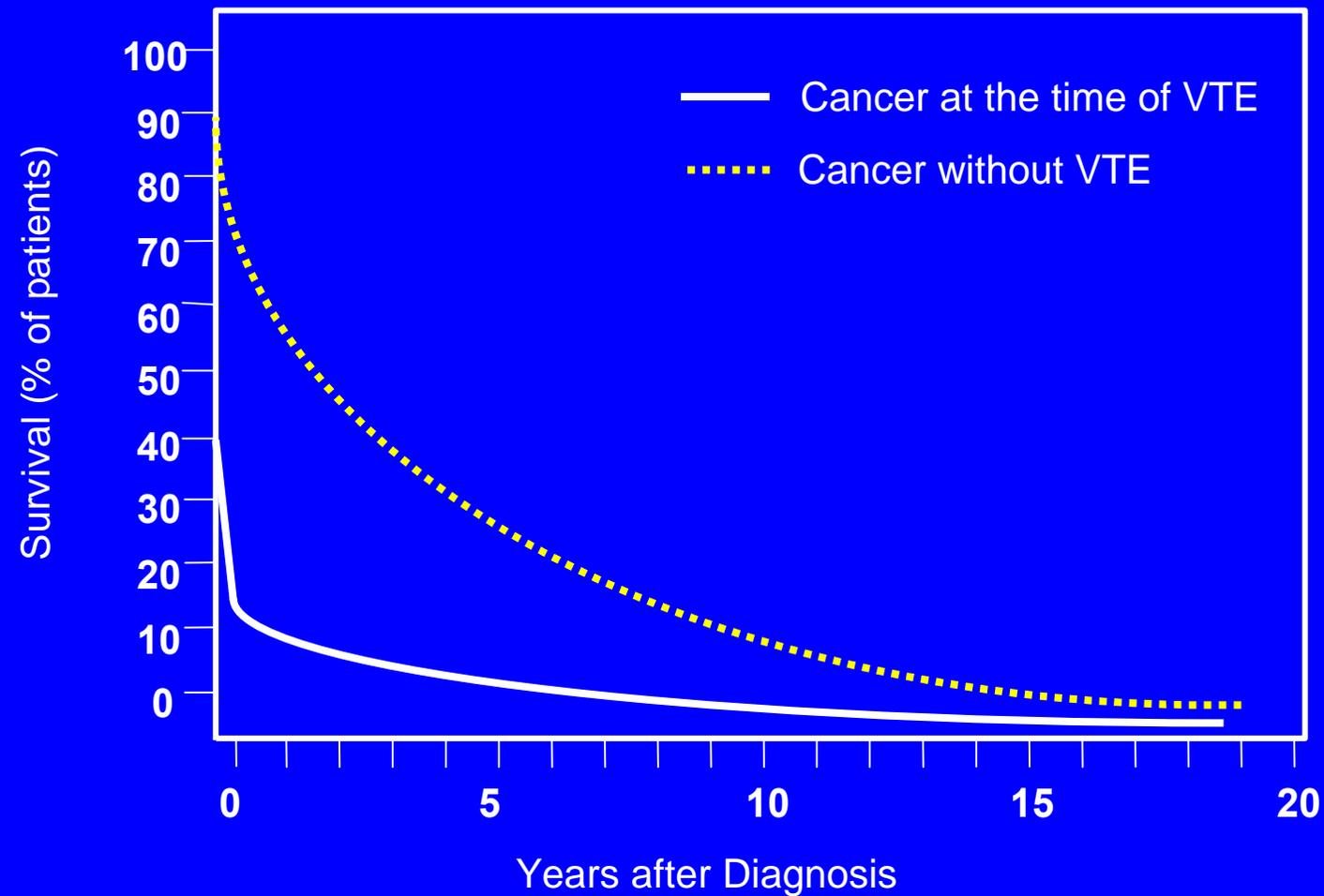
Laborteste zur Tumorthrombophilie ?

Laborteste zur Voraussage eines thromboembolischen Ereignisses sind ohne klinische Bedeutung:

Man findet, wenn man sucht:

Erhöhte Werte von Fibrinogen, FSP (D-Dimere), Faktor VIII, Thrombozyten, FPA, Prothrominfragment sowie verkürzte aPTT, selten erniedrigte Inhibitoren-alle ohne Voraussagekraft !

Mortalität von Krebspatienten mit TVT im Vergleich zu Krebspatienten ohne TVT



Sorensen, 2000

Chirurgische Interventionen bei Tumorpatienten

- Das Thromboserisiko ist *zweimal so hoch* wie bei vergleichbaren Operationen ohne Tumor.
- Somit ist jeder Tumorpatient ein Hochrisikopatient
- Daher muss zur Thromboseprophylaxe immer ein Heparin für den Hochrisikobereich eingesetzt werden. NMH Mittel der Wahl!

Dalteparin (Fragmin®) bei chirurgischen Tumorpatienten

- Thromboserate bei 2500 IE Dalteparin:
14,9 %
- Thromboserate bei 5000 IE Dalteparin:
8.5 %
- Bei 5000 IE keine erhöhte Blutungsneigung!

Bergqvist et al, 1995

Dauer der Prophylaxe bei Krebspatienten

332 Patienten erhielten 40 mg s.c. Enoxaparin (Clexane®)
über 6-10 Tage

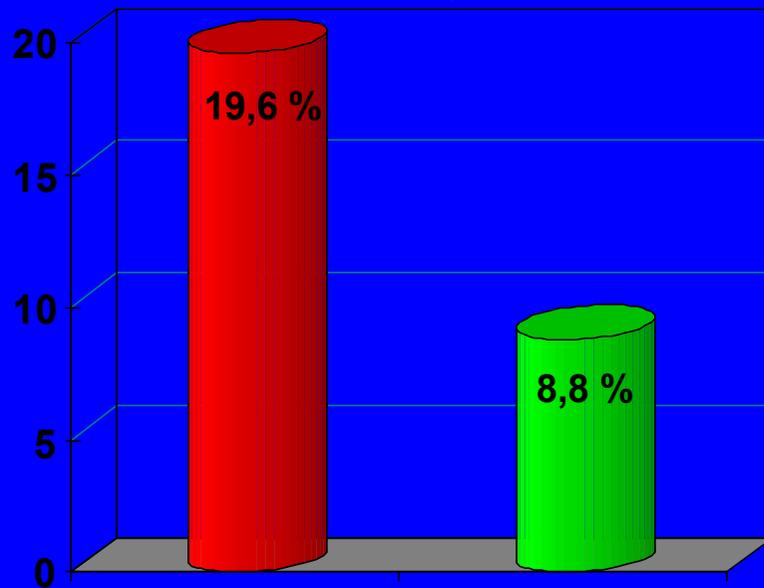
Randomisation

	21 Tage Enoxaparin	oder	Plazebo
TVT Tag 25-31:	4.8%		12.0%
Blutung major	1.0%	n.s	0%
minor	12.0%	n.s.	9%

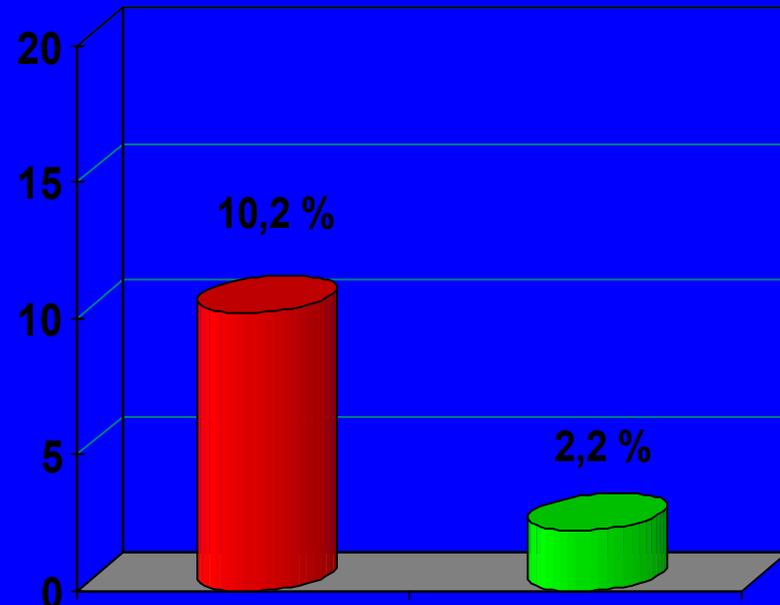
Bergqvist D et al (2002)

FAME-Studie – Ergebnis: Thromboembolische Ereignisse-Cancer

VTE Rate (%) \longrightarrow RRR: 55%
p=0,03



ProximaleTVT-Rate (%) \longrightarrow RRR: 78%
p=0,02



Fragmin®
P Forte

7 Tage
n=107

28 Tage
n=91

7 Tage
n=107

28 Tage
n=91

\longrightarrow 1 x täglich Fragmin® P Forte bis zu 28 Tagen senkt signifikant die Thromboserate in der Abdominalchirurgie (z.B. bei Tumorpatienten)

Akutbehandlung und Sekundärprophylaxe von VTE bei Tumorpatienten mit Heparin und oralen Antikoagulanzen

- Bei Tumorpatienten ohne Nachweis eines Rückfalls
- Tumor Manifestationen ohne Blutungsgefahr am Tumorort
- Lebenserwartung > 6 Monate

Kontraindikationen für Standardtherapie mit Heparin und oralen Antikoagulantien

- Ulzerierender intraluminaler Tumor, z.B. Blase oder Gastrointestinaltrakt
- Fortgeschrittene Lebermetastasierung
- Thrombozytopenie (KM-Infiltration, Chemotherapy)
- Kurze Lebenserwartung (< 6 Monate)

NMH anstatt Vit. K-Antagonist in der Sekundärprophylaxe von VTE ?

Nach Studienlage ist NMH in therapeutischer Dosierung dem UFH mindestens ebenbürtig, aber viele Vorteile sprechen für NMH, somit *Initialtherapie* NMH, dann Vit. K-Antagonist.

Kann NMH auch längerfristig als Alternative zu oralen Antikoagulantien in der *Sekundärprophylaxe* eingesetzt werden?

Wie ist Studienlage bei Krebspatienten?

NMH bei Tumorpatienten mit Risiken

NMH in Dosis dem Risiko angepasst

Vorteile

- Heimbehandlung möglich
- Geringeres Blutungsrisiko
- Bessere Steuerbarkeit
- Laborüberwachung entbehrlich

Nachteile

- HIT II möglich, höhere Kosten

FAMOUS: Fragmin Advanced
Malignancy Outcome Study

CLOT: Comparison of Low-
Molecular-Weight Heparin versus
Oral Anticoagulant Therapy for the
Prevention of Recurrent Venous
Thromboembolism in Patients with
Cancer

CLOT- Studiendesign

Initial *Dalteparin* 200 IU/kg
s.c. einmal tgl. 5-7 Tag



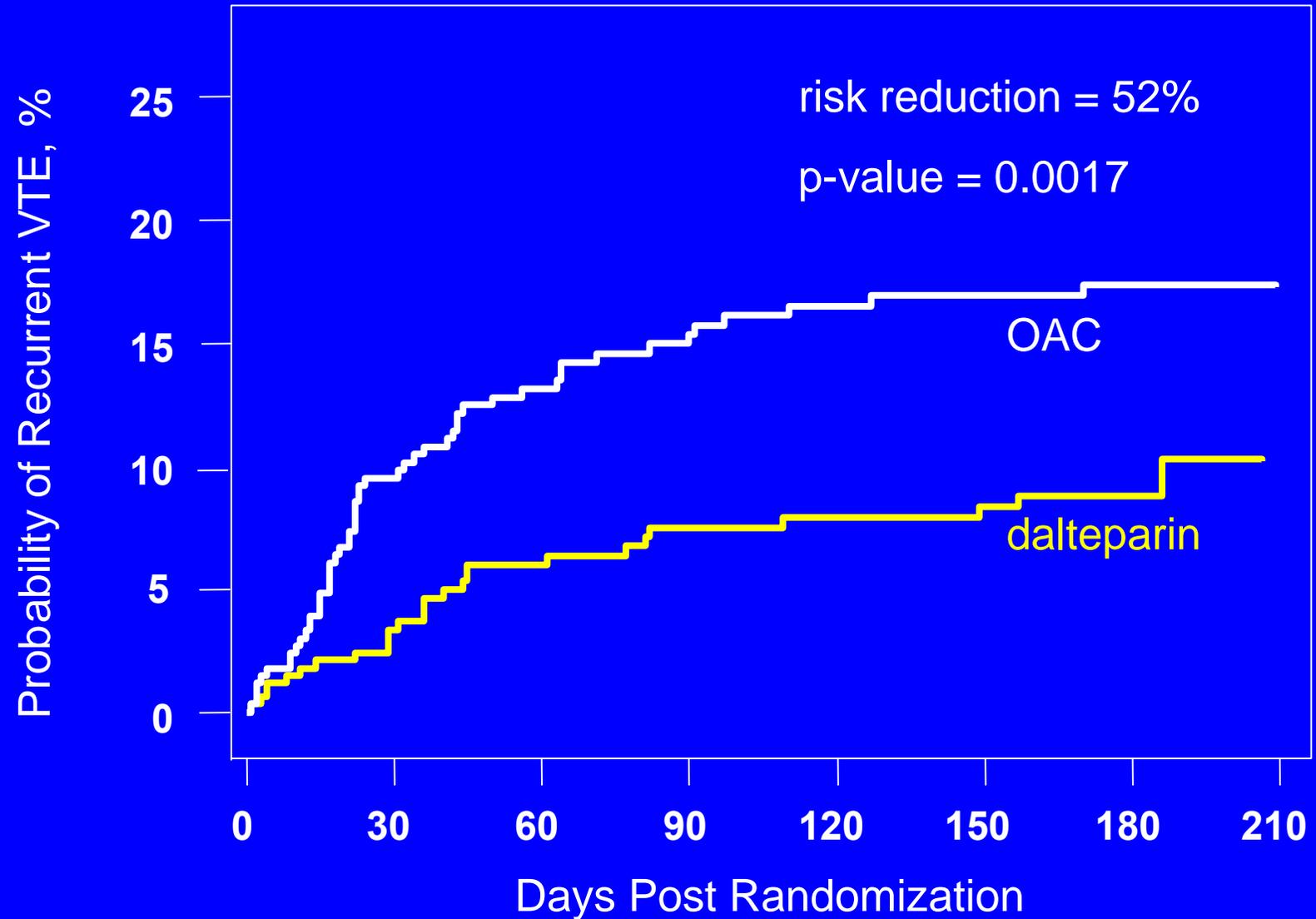
Warfarin-
INR 2,5 (2,0-3,0)
für 6 Monate

N = 336

Dalteparin
200 IU/kg
über ersten Monat
dann 80% der Dosis
(75-83%) für 5 Monate

N= 336

CLOT Recurrent VTE



NMH zur Therapie der akuten TVT/LE und zur Sekundärprophylaxe bei Krebs

- Therapeutische Dosis nur 4 Wochen
- Nach 4 Wochen Dosisreduktion (75 %, halb-therapeutische oder prophylaktische Dosis bei Blutungsrisiko)
- *Ausnahme*: Mechanische Herzklappen, wahrscheinlich therapeutische Dosis, keine Studien

Langzeittherapie Tinzaparin versus Vit.K-Antagonist bei Krebspatienten mit *proximaler Venenthrombose*

200 Patienten randomisiert (jeweils n=100):

Nach 12 Monaten:

- Vit K Antagonist: 16 (16%) Rezidivthrombosen
- Tinzaparin: 7 (7%) Rezidivthrombosen

Antikoagulation bei hohem Blutungsrisiko

- Kurz zurückliegende Op von Hirntumoren oder Hirnmetastasen
- Aktiv blutender Tumor (GI –Trakt, Niere, Blase)
- Schwere Thrombozytopenie (Leukämie, KMT, nach intensiver Chemotherapie)

Individuelle Entscheidung (e.g. Kompressions-Strümpfe, „very low dose“ UFH oder NMH, Cava - Filter)

Thrombose Prophylaxe bei Patienten mit

- Hickman Kathetern
- Zentralen Venen Kathetern
- Venöse Port Systeme

Prophylaxe oder Behandlung ?

Thromboseprophylaxe bei allen Port-Patienten ?

Die Antwort ist *nein!*

- Mit den derzeitigen Portsystemen erleiden $< 5\%$ der Patienten eine Thrombose
- Subklinische Veränderungen kommen viel häufiger vor als klinische Komplikationen
- Thrombose Prophylaxe bei Komplikationen, wie z.B. frühere Thrombose, möglicherweise während der ersten Tage
- NMH sind zur Thromboseprophylaxe wahrscheinlich die Medikamente der Wahl. Zu Warfarin gibt es nur eine kleine Studie

Thrombose Prophylaxe bei Chemotherapie - Patienten ?

- Wie hoch ist die Inzidenz von Thrombosen?
- Gibt es publizierte Prophylaxe Studien ?
- Welche Patienten sollten eine Prophylaxe erhalten?
- Welche Medikamente sollten für die Prophylaxe eingesetzt werden?

Thrombose Prophylaxe bei Mamma - Ca - Patientinnen

Nach Studienlage:

- Tamoxifen führt bei 1-2 % zu VTE
- Tamoxifen und adjuvante Chemotherapie führt bei 4-6 % zu VTE (nodal positiv)
- Bei Chemotherapie im metastasierten Stadium VTE-Raten bis 15 %

Thrombose Prophylaxe bei metastasiertem Pankreas Karzinom

312 Patienten wurden randomisiert in: Chemotherapie ohne Enoxoparin-Prophylaxe (1 mg/Kg/d) vs Chemotherapie plus Enoxoparin-Prophylaxe. Nach 12 Wochen:

sTVT in Gruppe ohne NMH: n=22

sTVT in Gruppe mit NMH: n=8

Somit Risikoreduktion (ITT) von 14,5 auf 5 %

Riess et al, Abstract ASCO,
Orlando, 29.5.-2.6.2009

Derzeitige Empfehlung bei nichtchirurgischen Krebspatienten

Die 7th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy empfiehlt derzeit keine Thromboseprophylaxe bei Chemotherapie, aber:

„We recommend that hospitalized cancer patients who are bedridden with an acute medical illness receive prophylaxis that is appropriate for their current risk state“.

(Grade IA)

(Chest 2004)

Neue Substanzen bei Plamozytom (Thalidomid, Lenolidamid)

Klinisch wurden *erhöhte Thromboembolieraten* beobachtet.

z.B. 27 % unter:

Thalidomid/Doxorubicin/Dexamethason

aber lediglich 7 % unter:

Thalidomid/Dexamethason

Ursächlich: Vermehrte Freisetzung von Tissue Factor aus Monozyten, vermittelt durch TNF ?

Thromboseprophylaxe unter Thalidomid

Bei Erstlinientherapie Melphalan, Thalidomid, Prednison (MTP) kam es bei 65 Patienten 13 mal zur TVT (20%).

Bei nachfolgenden 64 Patienten wurde dann über 4 Zyklen ein NMH verabreicht, Ergebnis: 2 VTE (3%) nach Absetzen des NMH.

Daher Empfehlung in Fachinformation: Während ersten 5 Monaten der Thalidomid-haltigen Chemotherapie Prophylaxe mit NMH

Thrombose und Erythropoietin ?

Metaanalyse von 38 Phase-III-Studien (n= 8171 Patienten):

Die Behandlung der tumorassoziierten Anämie führte zu einem 1,57fach erhöhten Risiko für VTE

Auch in Nephrologie und Kardiologie bekanntes Phänomen

Thromboseprophylaxe bei Tumorpatienten

Eindeutige Indikation

- Jeglicher operative Eingriff
- ZVK (Jugularis, Subclavia, Femoralis)
- Port, Hickman-Katheter, bei Komplikationen
- Chemotherapie bei immobilisierten Patienten
- Strahlentherapie bei immobilisierten Patienten
- Strahlentherapie von Tumoren des kleinen Beckens
- Einleitung einer Chemotherapie bei ausgedehnten Tumormassen oder fortgeschrittener Erkrankung
- Thalidomid, Lenolidamid

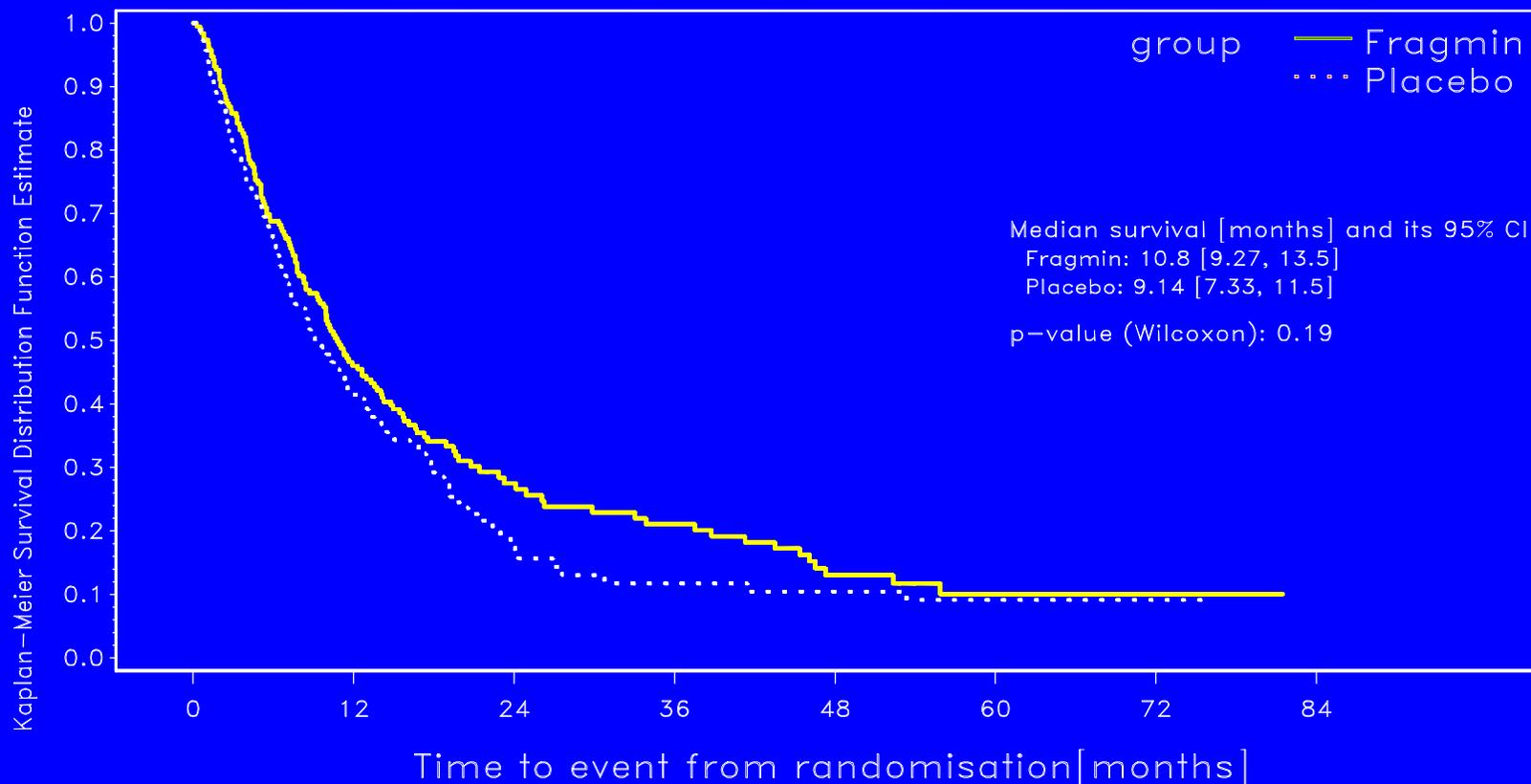
Do Heparins Do More Than just Treat Thrombosis ?

The Influence of Heparin on Cancer Spread

R J K Hettiarachchi et al.

Thromb Haemost 82 (2): 947-952 (1999)

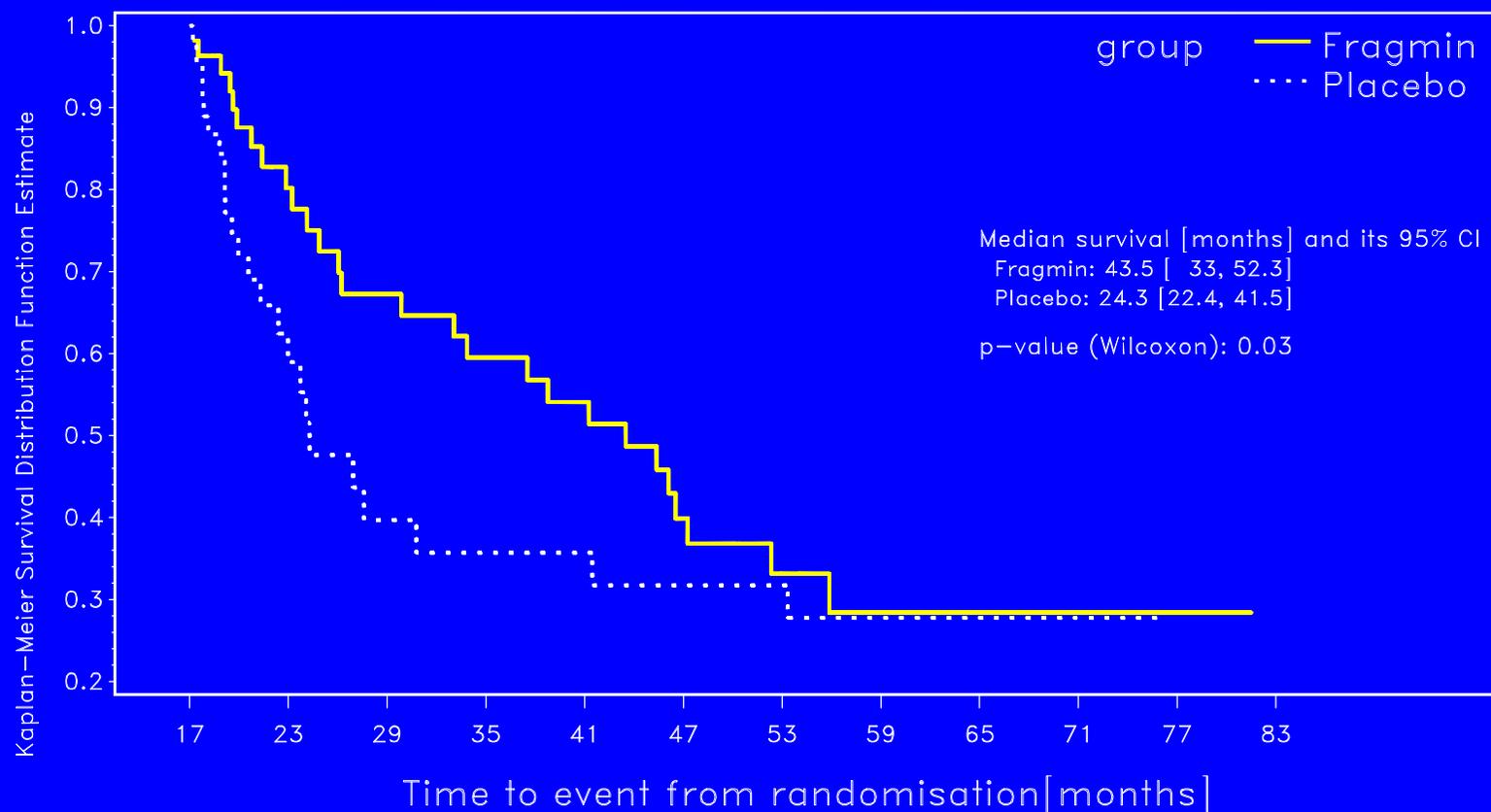
Kaplan–Meier survival curves for all ITT patients in dalteparin and placebo groups



No. at Risk:

190	85	30	22	12	5	4	Fragmin
184	72	15	9	8	5	2	Placebo

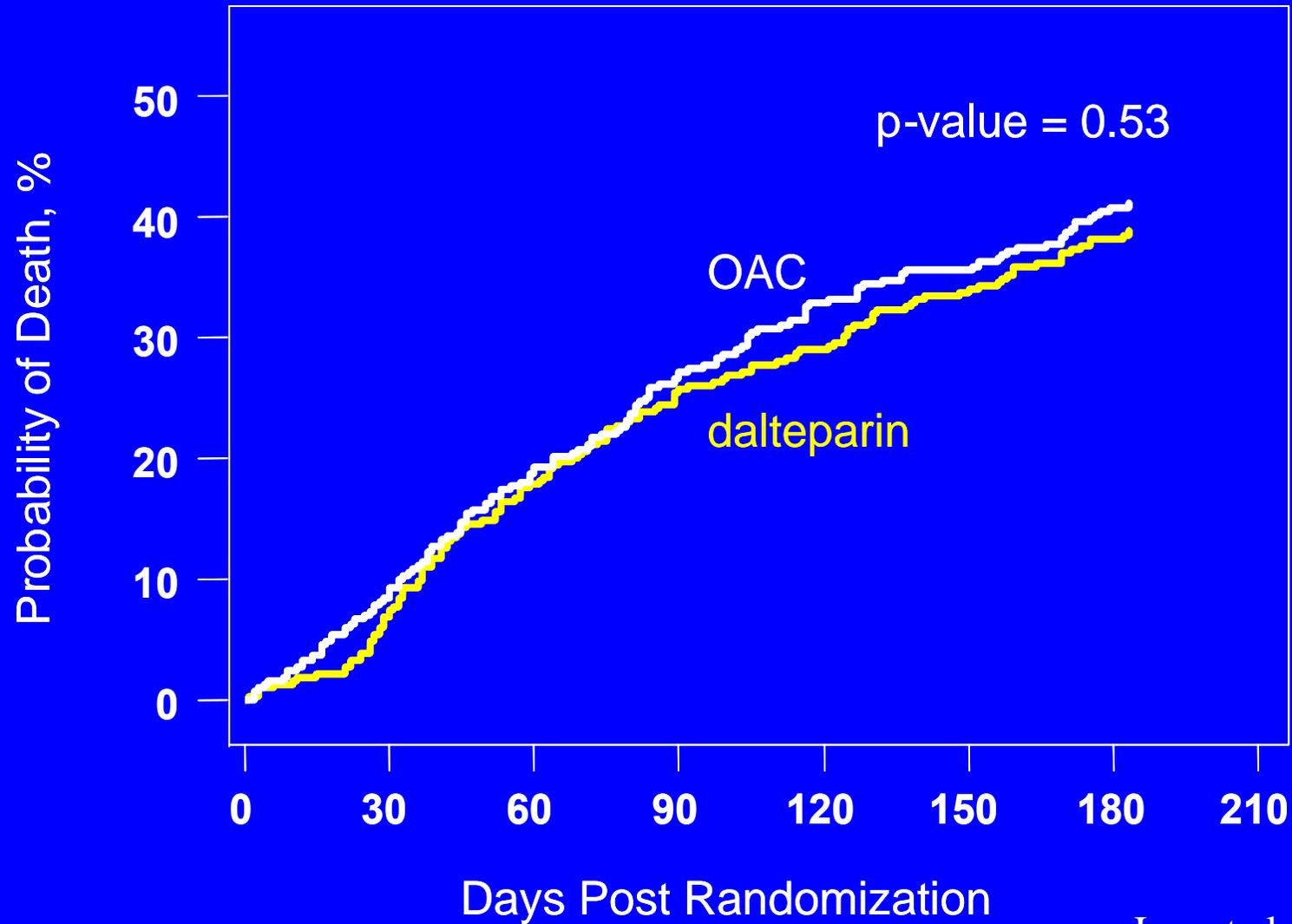
Survival analysis: Patients surviving >17 months



No. at Risk:

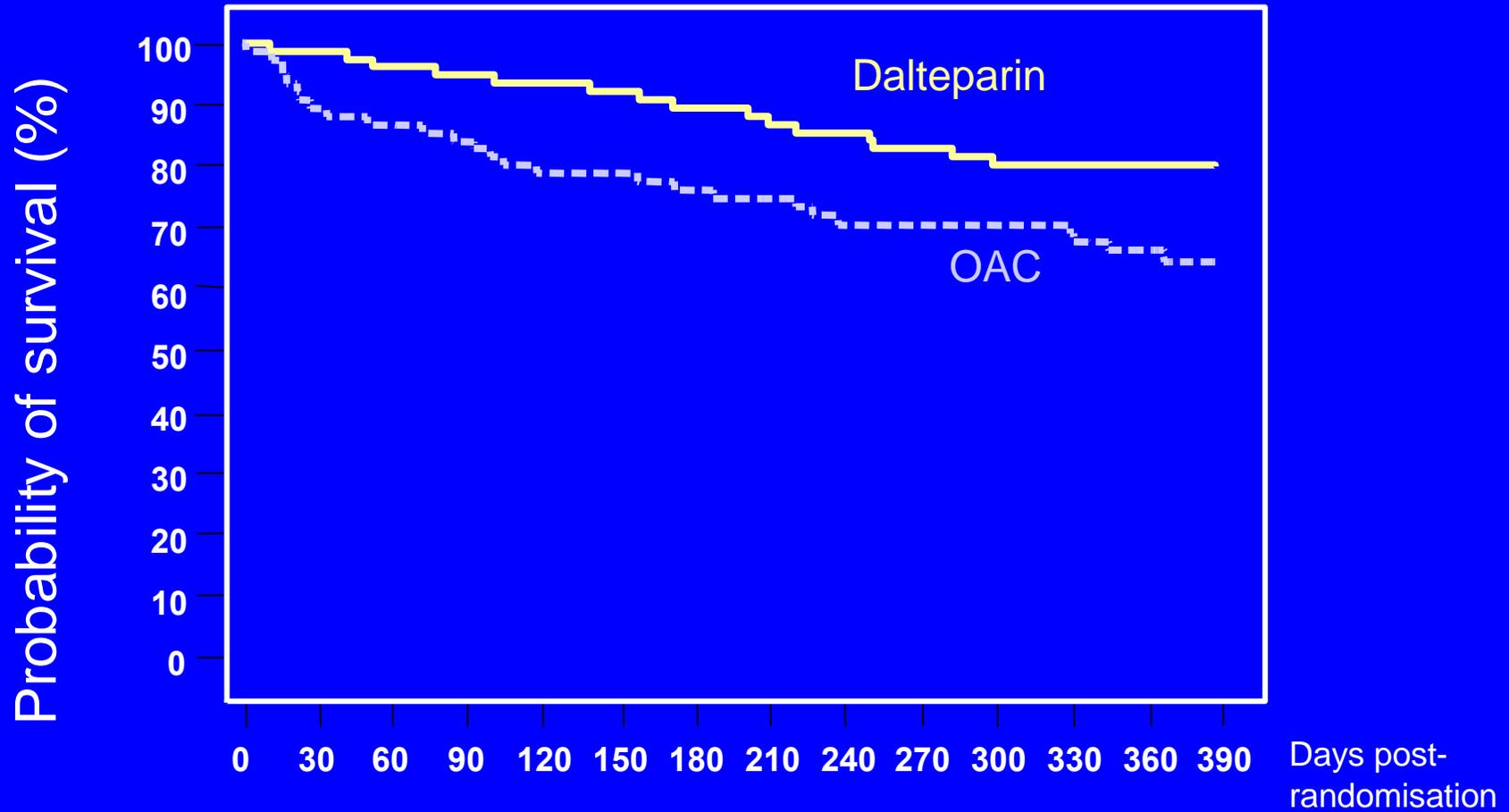
55	31	26	22	20	13	8	5	5	5	3	Fragmin
47	17	10	9	9	8	8	5	3	2	0	Placebo

CLOT Overall Mortality



Lee et al, 2003

CLOT 12-month survival



Patients without metastases

n=150

P=0.03

SCLC Study Design

**Small-cell
lung cancer
(SCLC)
Patients with
responsive limited
disease received
thoracic
radiotherapy**

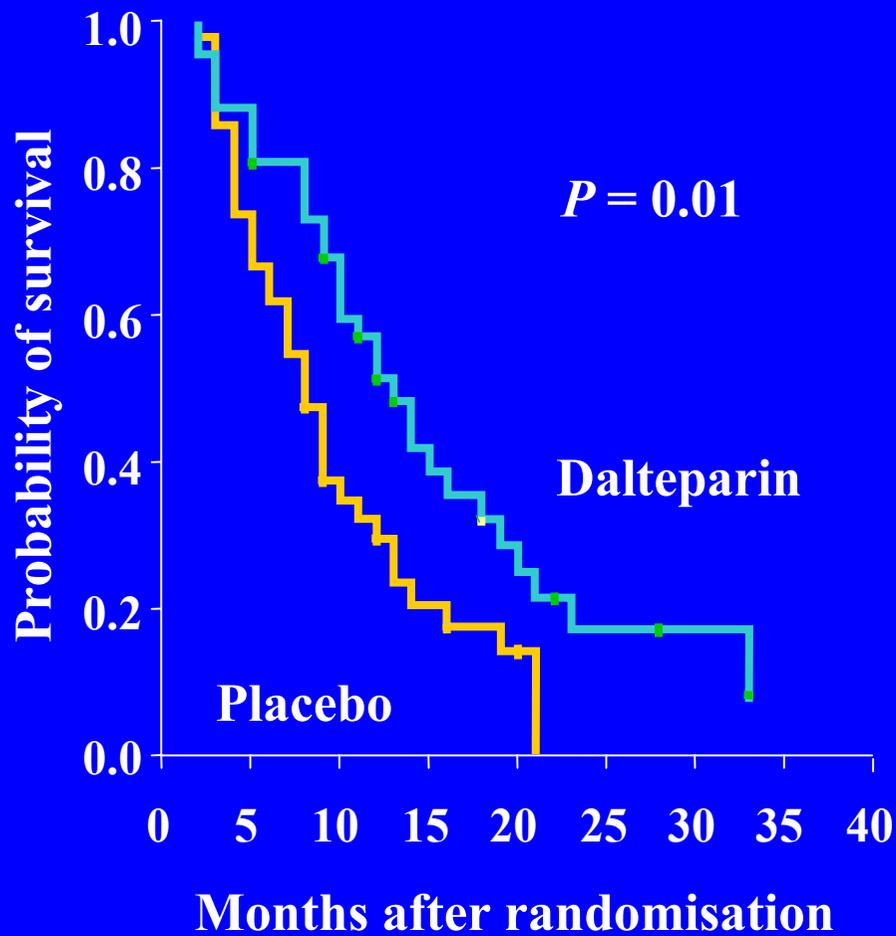


**Chemotherapy plus
dalteparin 5000 IU
18 weeks**

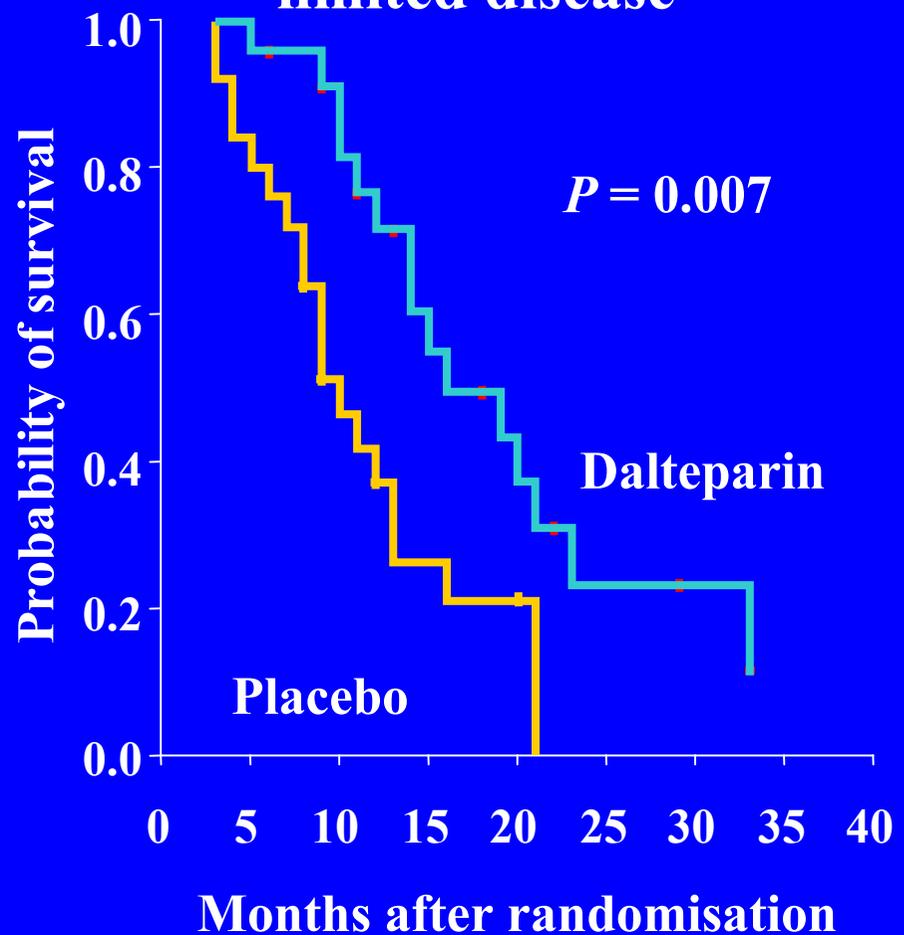
**Chemotherapy
(cyclophosphamide,
epirubicin,
vincristine)
18 weeks**

SCLC Study Survival Curves

Overall population

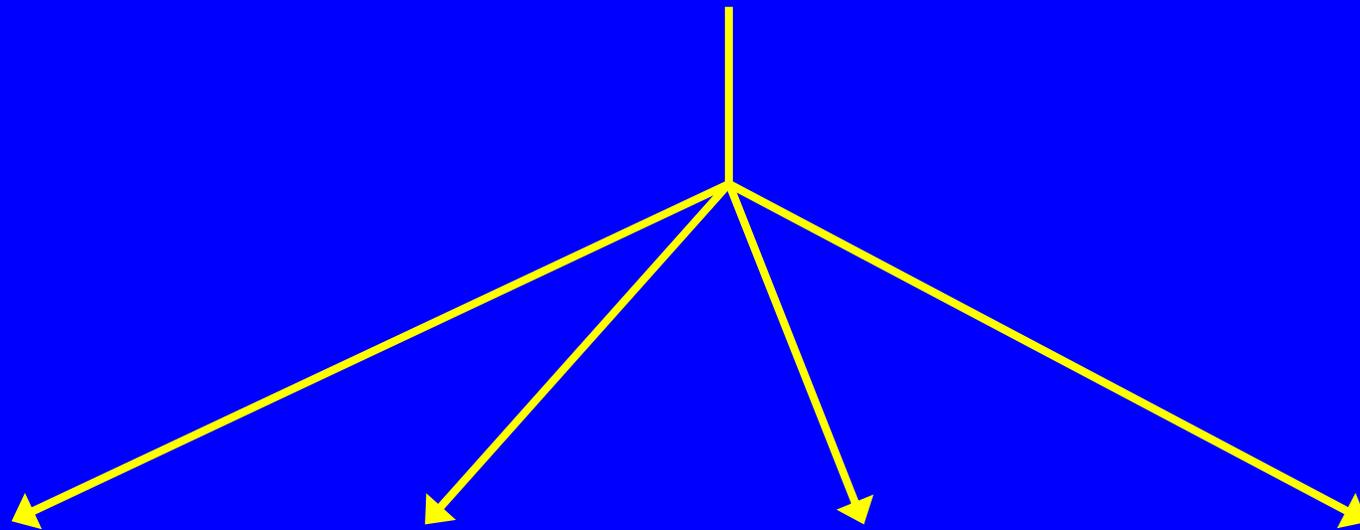


Good prognosis population limited disease



Heparin und Tumor Biologie

Multiple potentielle Wirkmechanismen



Angiogenese

Apoptose

Heparanase

Adhäsion

Angiogenesehemmung

Der antiangiogenetische Effekt der NMH ist wahrscheinlich mit der Freisetzung von TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) assoziiert. In Zellkulturen können Tinzaparin wie auch rekombinanter TFPI die TF/FVIIa wie auch FGF2- (basic fibroblast growth factor-2) induzierte endotheliale Gefäßneubildung blockieren.