

# **Thromboembolische Komplikationen in der Onkologie**

**1. ASORS -  
Jahreskongress  
München  
31.10.09**

Erhard Hiller  
LMU München

# Häufige thrombotische Komplikationen bei Krebs

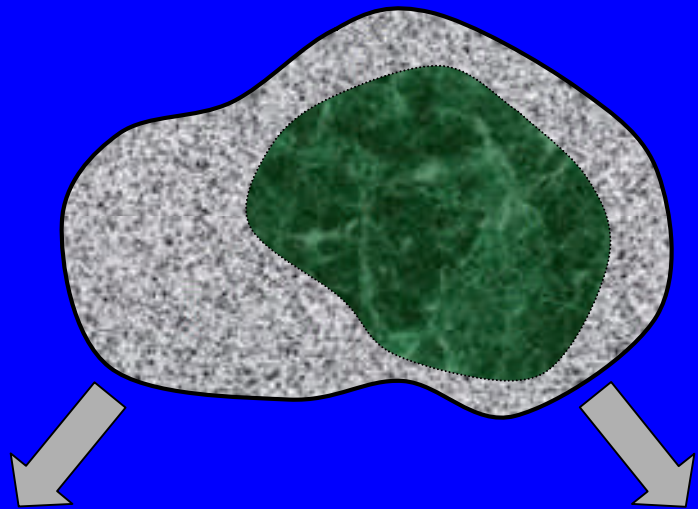
- Tiefe Beinvenenthrombose
- Lungenembolie
- *seltener:*
- Arterielle Thrombose
- Thrombophlebitis migrans

# 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 Gewebsfaktor*
- *Direkte Faktor-X-Aktivierung*
- Stimulation von Monozyten und Makrophagen
- Freisetzung von fibrinolytischen und proteolytischen Substanzen



**Cancer Procoagulant A  
(CPA)  
+ Ca<sup>2+</sup>**

**Tissue Factor (TF)  
+ VII  
+ Ca<sup>2+</sup>**

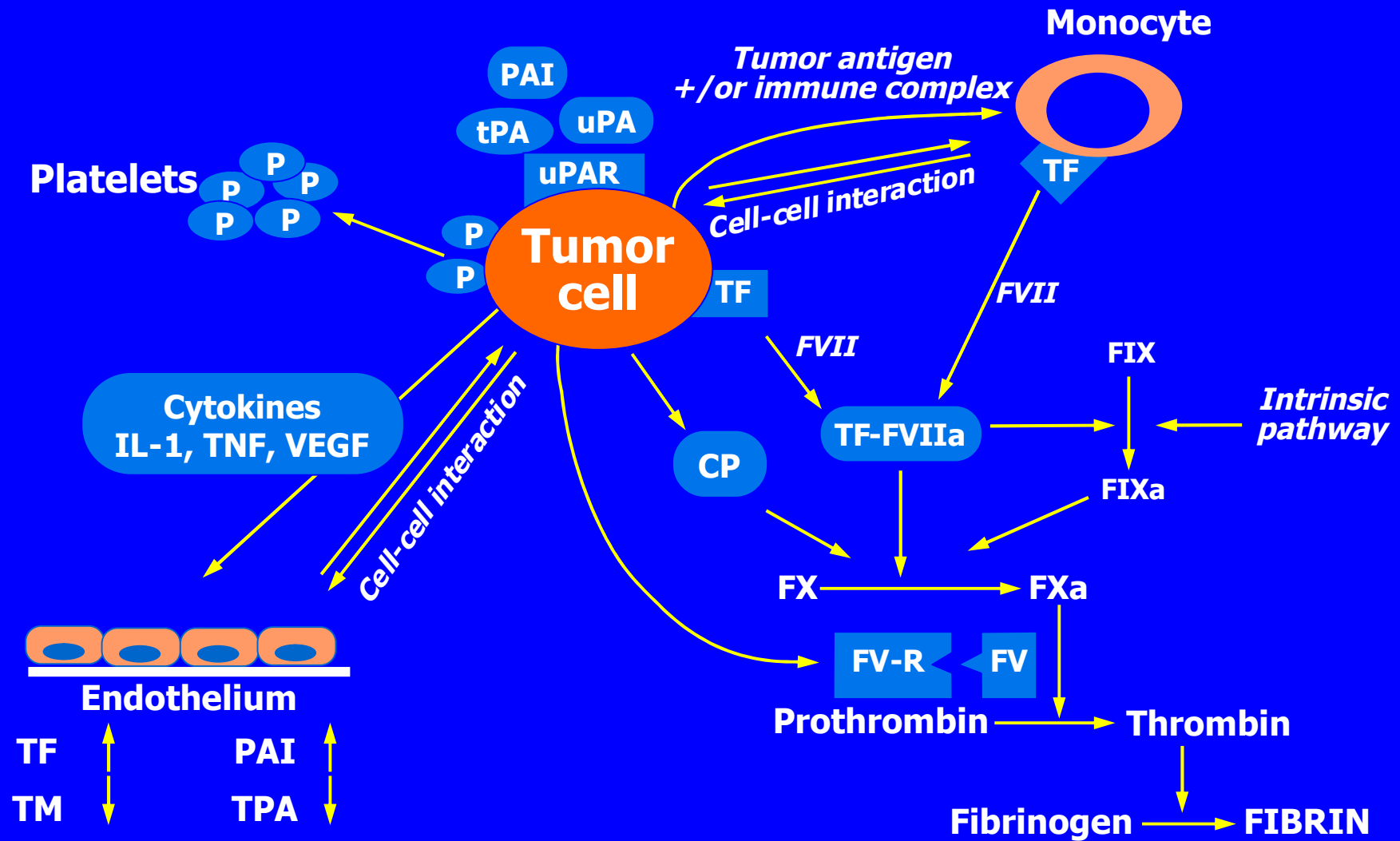


**Xa  
+ V  
+ PF 3  
+ Ca<sup>2+</sup>**

**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>     |

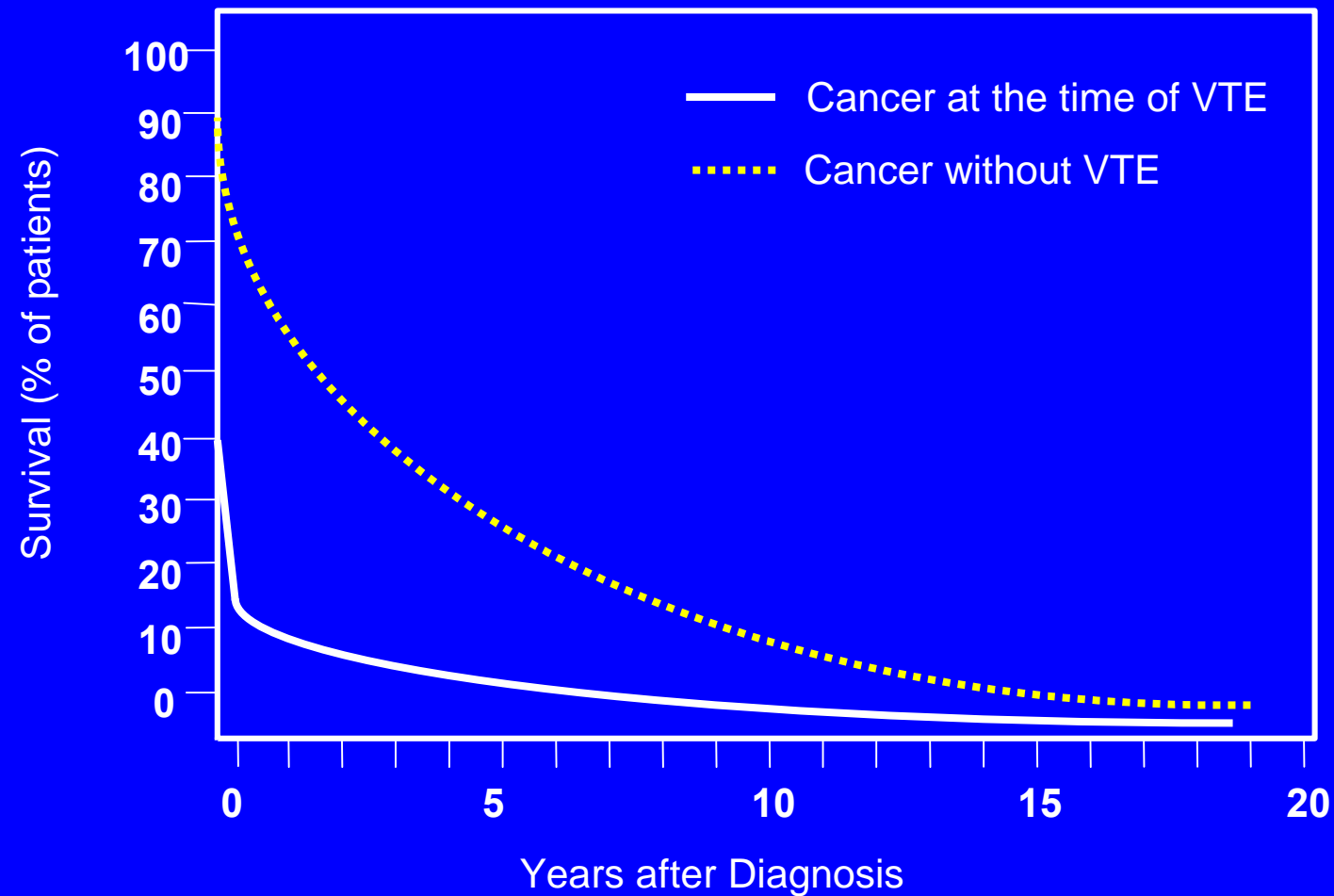
## Laborteste zur Tumorthrombophilie ?

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

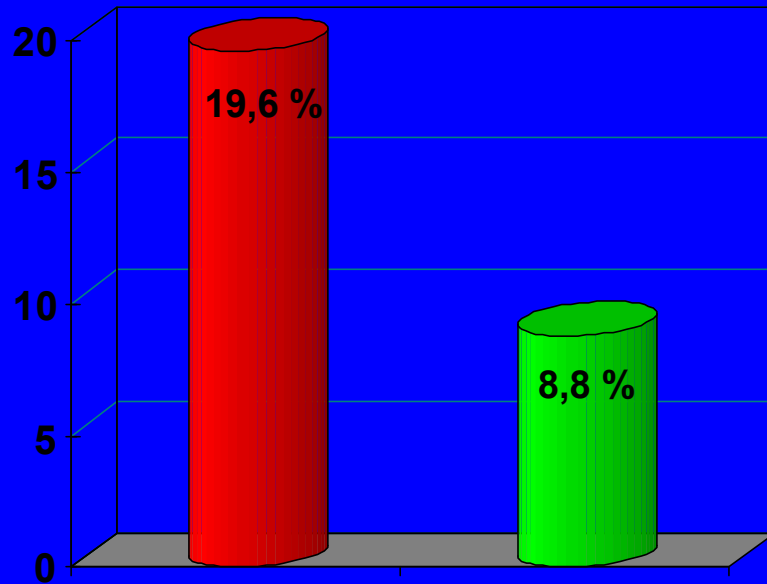
|                | 21 Tage Enoxaparin | oder | Plazebo |
|----------------|--------------------|------|---------|
| TVT Tag 25-31: | 4.8%               |      | 12.0%   |
| Blutung major  | 1.0%               | n.s  | 0%      |
| minor          | 12.0%              | n.s. | 9%      |

Bergqvist D et al (2002)



# FAME-Studie – Ergebnis: Thromboembolische Ereignisse-Cancer

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

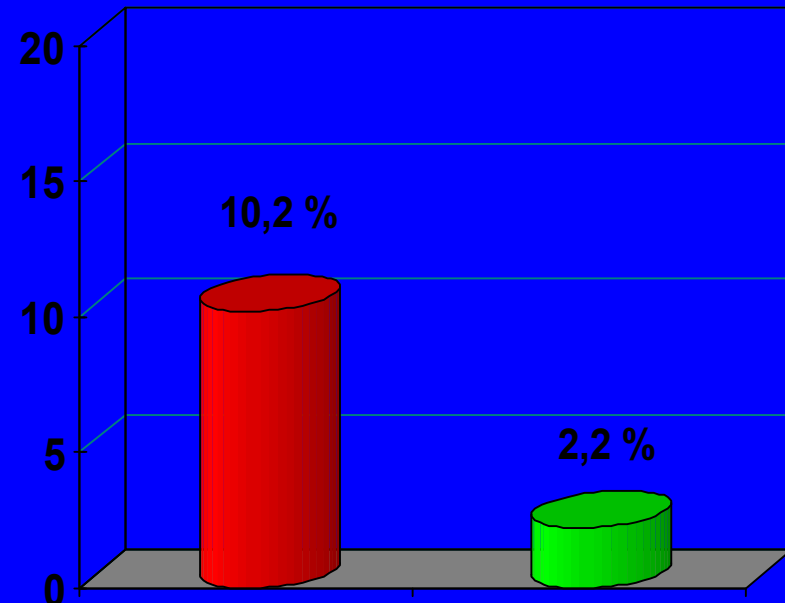


Fragmin®  
P Forte

7 Tage  
n=107

28 Tage  
n=91

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



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



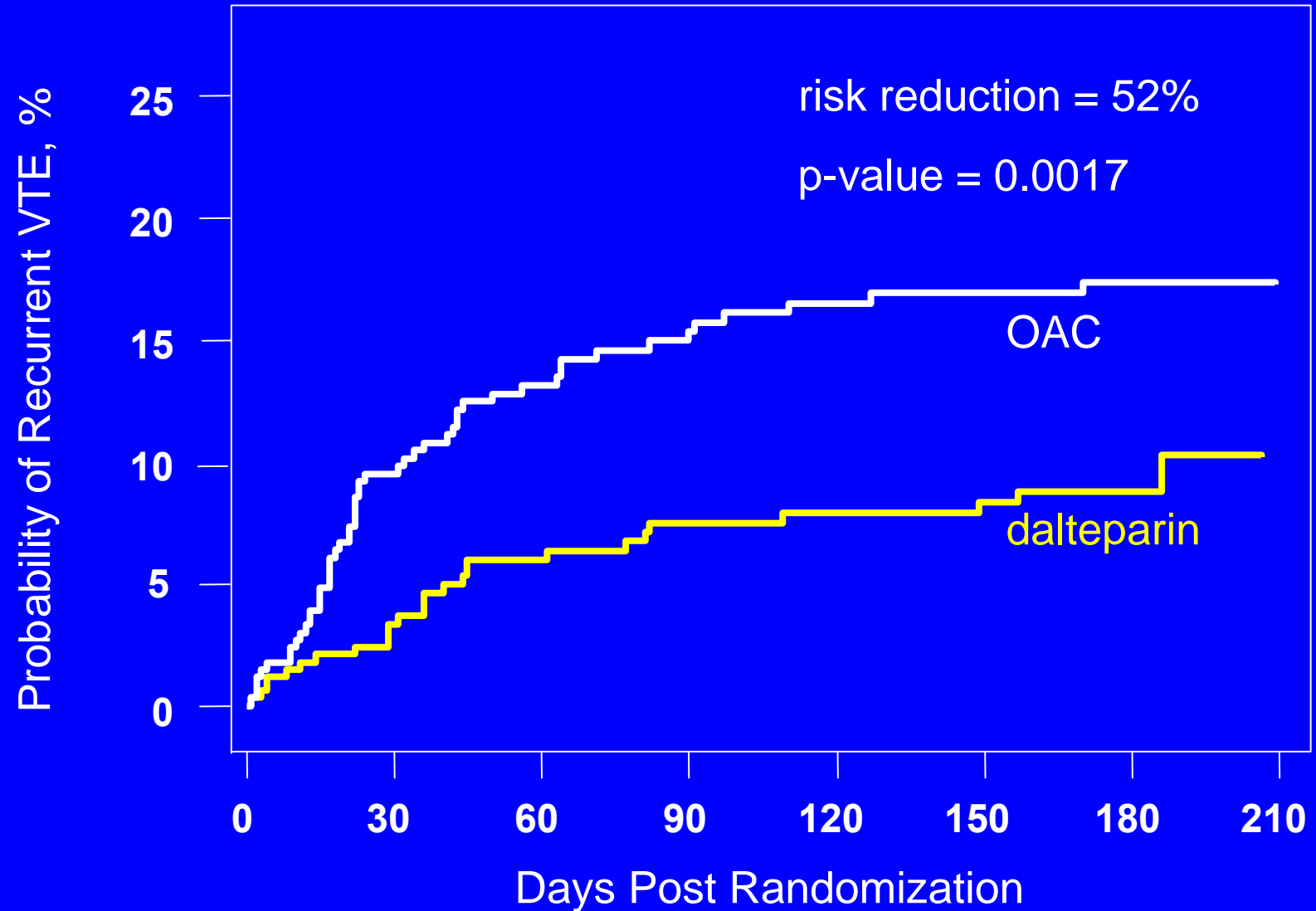
*Warfarin-*  
INR 2,5 (2,0-3,0)  
für 6 Monate

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

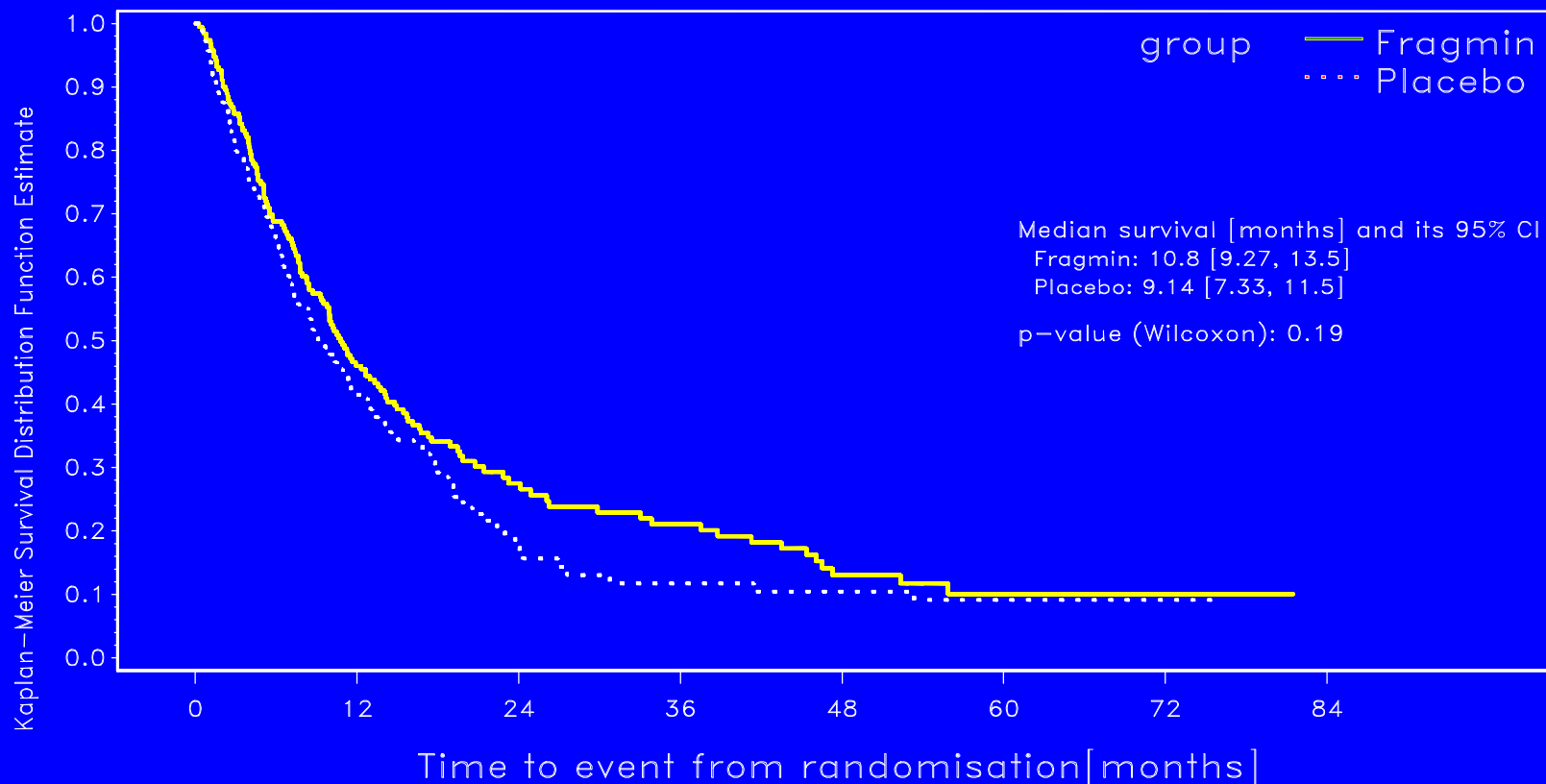
# **Do Heparins Do More Than just Treat Thrombosis ?**

## The Influence of Heparin on Cancer Spread

R J K Hettiarachchi et al.

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

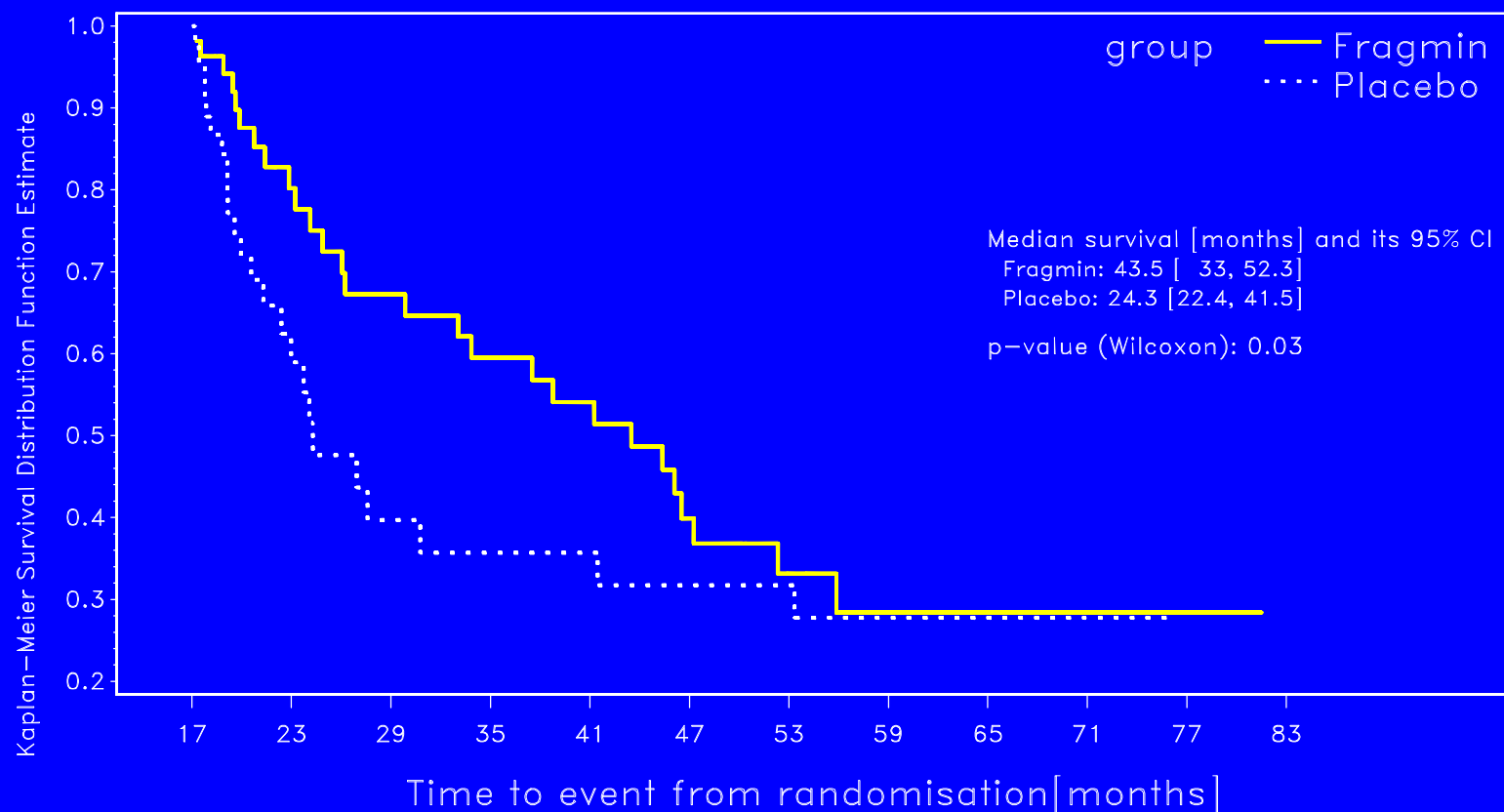
# Kaplan–Meier survival curves for all ITT patients in dalteparin and placebo groups



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

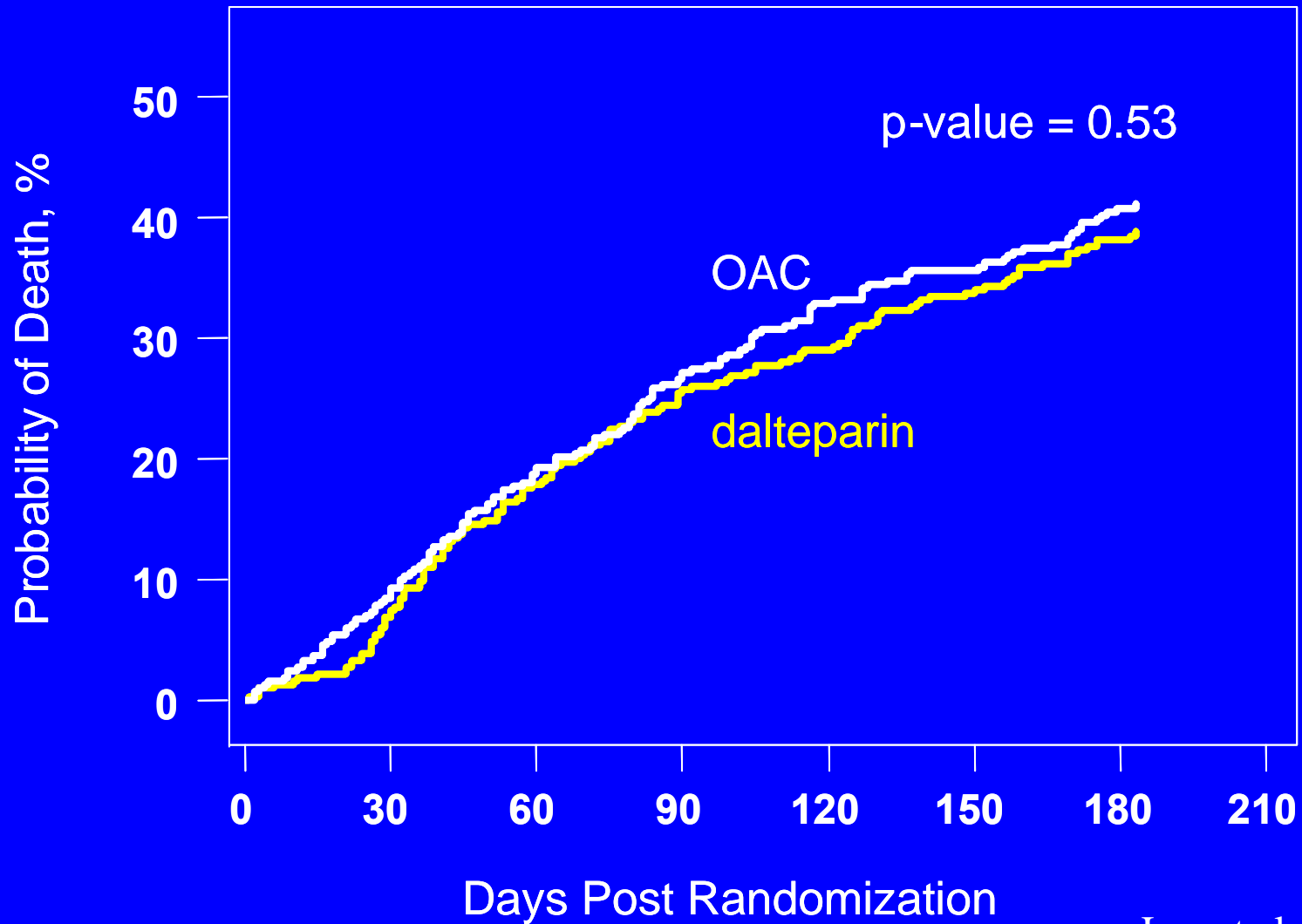


No. at Risk:

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

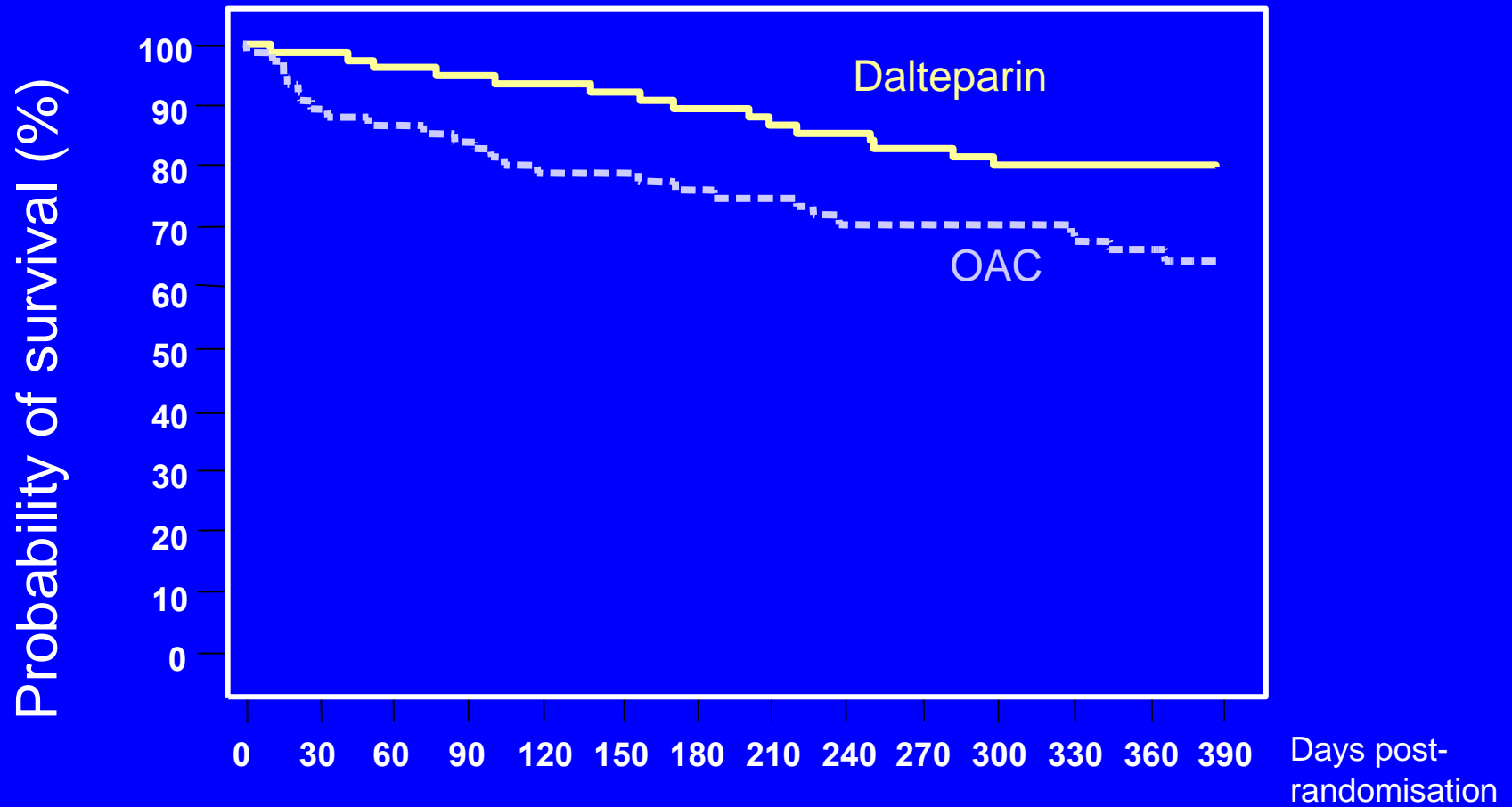


# CLOT Overall Mortality



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**

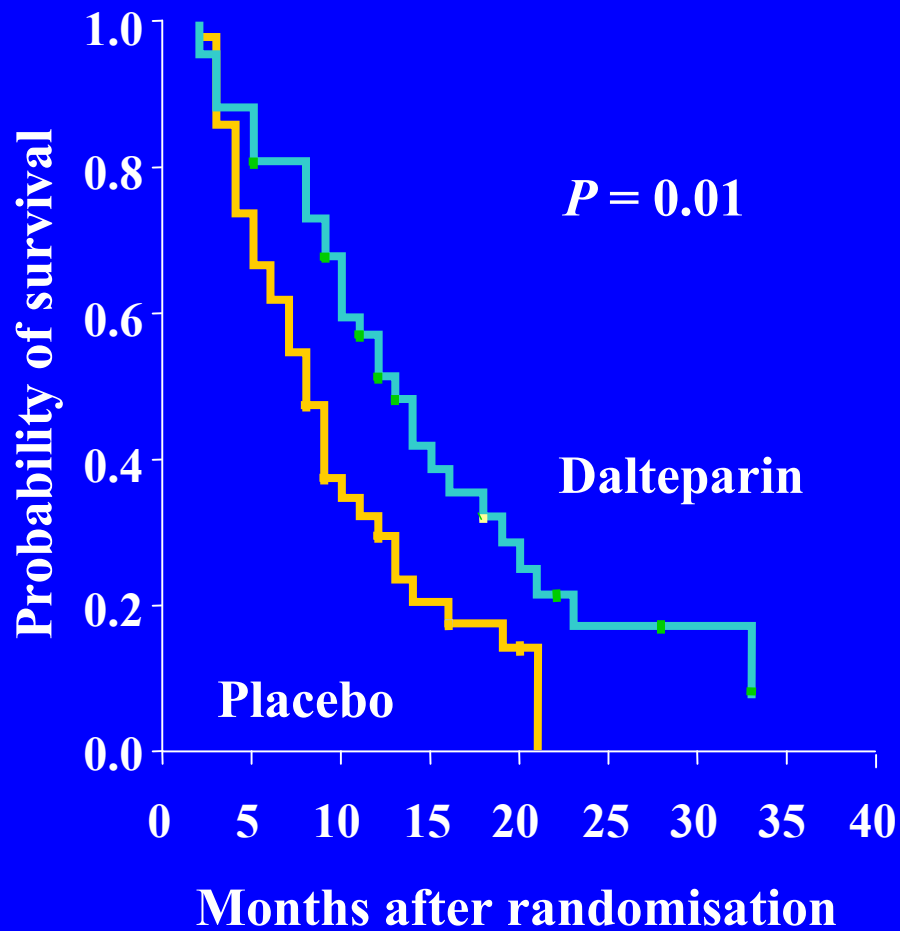


**Chemotherapy plus  
dalteparin 5000 IU  
18 weeks**

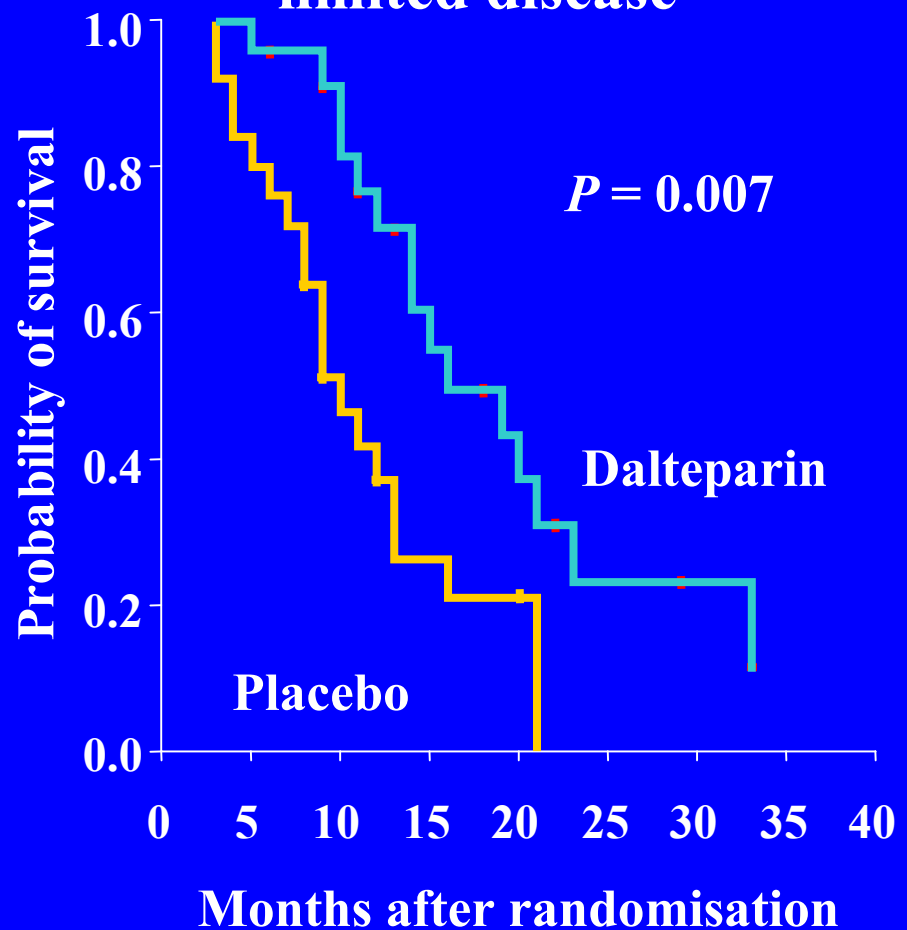
**Chemotherapy  
(cyclophosphamide,  
epirubicin,  
vincristine)  
18 weeks**

# SCLC Study Survival Curves

## Overall population

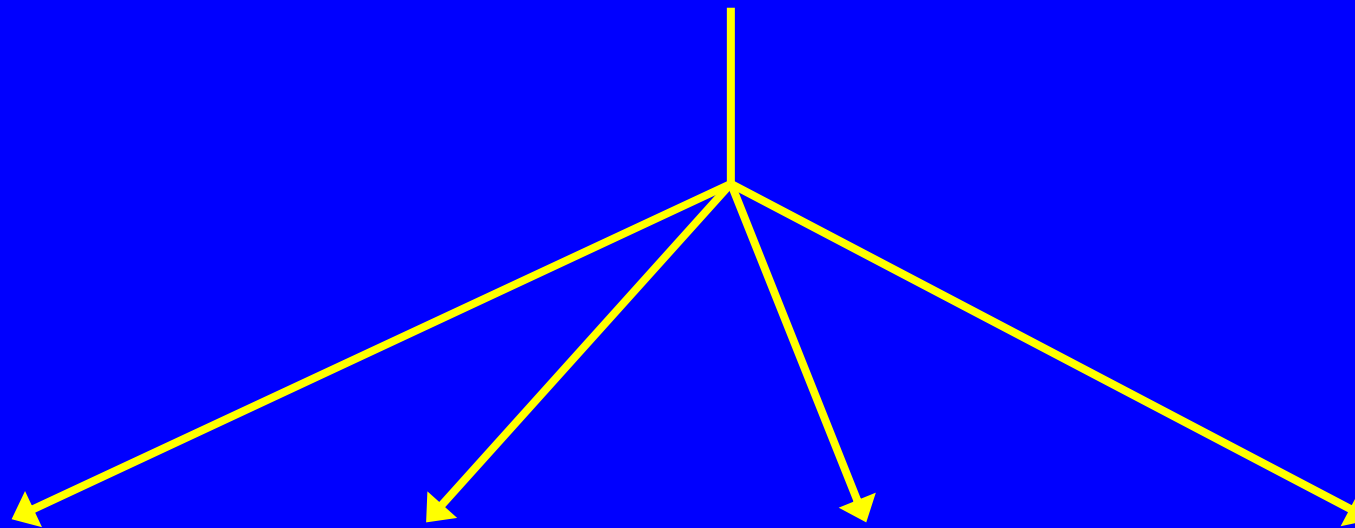


## Good prognosis population limited disease



# 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.