




Antikoagulation bei Tumorpatienten
– mehr als VKAs, Heparin, DOACs

A. Matzdorff
Innere Medizin II, Asklepios Klinikum Uckermark, Schwedt
Hämatologie/Onkologie, Gastroenterologie, Nephrologie, Palliativmedizin
a.matzdorff@asklepios.com

1



Epidemiologie
Tumorassoziierte Thromboembolien nehmen zu

<p>Bevölkerung Bundesrepublik</p> <p>82 Mio</p> <p>Das Lebenszeitrisiko an Krebs zu erkranken beträgt für Männer und Frauen ca. 40%.¹</p> <p>34 Mio</p> <p>Das Risiko wird bis 2030 auf 60% ansteigen.^{1,2}</p> <p>50 Mio</p> <p>Die Hälfte wird daran versterben.</p> <p>25 Mio</p>	<p>8-12%/Jahr werden eine tumorassoziierte VTE bekommen.^{4,5}</p> <p>50.000/Jahr</p> <p>Jeder 10. wird daran versterben.^{6,7}</p> <p>5000/Jahr</p> <p>Das sind mehr Tote als durch Infektionen in der Neutropenie.⁸</p>
--	--

⁴Khorana, Blood 2008 ⁵Carrier, Am J Med 2014
⁶Kroll, ASH 2014, Abstr. 4829; ⁷Khorana, J Thromb Haemost 2007
⁸Kuderer, Cancer 2006

2/28

2

Leitlinienempfehlungen Therapie tumorassoziierter Thromboembolien



ISTH ¹	NCCN ²	ASCO ³
Initialbehandlung in der Akutphase (1. Woche bis 1. Monat)		
NMH (nicht spezif.) oder Fondaparinux besser als UFH	NMH (Dalte-, Enoxaparin oder Fondaparinux oder UFH)	NMH (Dalte-, Enox-, Tinzaparin), Fondaparinux, besser als UFH
Rezidivprophylaxe (für 3-6 Monate)		
NMH (Dalte-, Enox-, Tinzaparin) besser als VKA	NMH (nicht spezifiziert) besser als VKA	NMH (Dalte-, Enox-, Tinzaparin) für mind. 6 Mo., besser als VKA
Langfristig (nach 3-6 Monaten)		
Individuelle Entscheidung ob Antikoagulation stoppen oder fortsetzen	Minimum 3 Monate, unbegrenzt bei aktivem Tumor, persistierenden Risikofakt.	NMH oder VKA, erwägen bei aktiver Tumorerkr., Metastasen, Chemotherapie.

¹ Debourdeau, J Thromb Haemost 2013;11:71-80
² National Comprehensive Cancer Net, Version 1.2018
³ Lyman, J Clin Oncol 2015; 33:654

3

Leitlinienempfehlungen zu DOAKs Therapie tumorassoziierter Thromboembolien



ISTH ¹	NCCN ²	ASCO ³
Thromboseprophylaxe		
„Premature to issue recommendation.“	DOAK „not recommended“	“Use of novel oral anticoagulants is not currently recommended for patients with malignancy and VTE.“
Therapie etablierter Thromboembolien		
„Premature to issue recommendation.“	NCCN 1.2017 und 1.2018 For patients who refuse or have compelling reasons to avoid LMWH, DOAKs are acceptable alternatives.	“Use of novel oral anticoagulants is not currently recommended for patients with malignancy and VTE.“

¹Farge D, J Thromb Haemost 2013;11:56-70
²National Comprehensive Cancer Net, seit Juni 2017
³Lyman GH, J Clin Oncol 2013;31:2189-2204

4

Therapie tumorassoziierter Thrombosen

Von der Leitlinie in die Realität



J Thromb Thrombolysis (2017) 43:166–171
DOI 10.1007/s12320-016-1429-1

CrossMark

Clinical Pathway/Treatment

- Patients were offered rivaroxaban or enoxaparin.
- Explanations given about current knowledge base for those two agents.
- Estimate, <1% chose enoxaparin
- Generally Followed Product Insert Guidelines.
- Reduced dose for elderly (≥ 75 years): 10 mg bid X 3 weeks, then 15 mg daily.

Safe and effective use of rivaroxaban for treatment of cancer-associated venous thromboembolism: a randomized controlled trial
Simon Manthra, Rekha Parashar, Jonathan W....

Published online: 12 October 2016
© The Author(s) 2016

Mantha S, Miao Y, Sarasohn D, et al. Safe and Effective Use of Rivaroxaban for Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease: A Quality Improvement Initiative. Blood 2015;126:Abstr. #431

5/28

5

American Society of Hematology Annual Meeting 2017



A Randomized Trial of Edoxaban for Venous Thromboembolism

Hokusai VTE

Anticoagulation at Risk of Recurrence

Prof. Dr. G. G. Ge, UK

Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin or Rivaroxaban With Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT D)

Young A, et al. UK

Hokusai Cancer VTE: Mit Edoxaban weniger Rezidivthrombosen, aber mehr "Major Bleedings" als mit Dalteparin.

Select D: Mit Rivaroxaban weniger Rezidivthrombosen, aber mehr klinisch relevante "Nonmajor Bleedings" als mit Dalteparin.

¹Raskob GE, et al. 2017 ASH Annual Meeting Abstract #LBA-6
²Young A, et al. 2017 ASH Annual Meeting Abstract. Blood 2017; #625

6/28

6

American Society of Hematology Annual Meeting 2018



Apixaban Versus Dalteparin in Active Malignancy Associated Venous Thromboembolism ADAM VTE Trial

Robert D. McBane, MD¹; Waldemar E. Wysokinski, MD, PhD¹; Jennifer Le-Rademacher, PhD²; Aneel A. Ashrani, MD, MS³; Alfonso J Tafur, MD, MS, RPVI, FSVM⁴; Krishna Gundabolu, MBBS⁵; Juliana Perez-Botero, MD⁶; Usha Perepu, MD⁷; Daniel M. Anderson, MD, MPH⁸; Charles Kuzma, MD⁹; Roberto leon Ferre, MD¹⁰; Stanislav Henkin, MD¹¹; Charles Lenz, MD¹²; and Charles Loprinzi, MD.¹³

¹Gonda Vascular Center, Thrombophilia Clinic, Department of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, Rochester, MN; ²Dept of Biomedical Statistics and Informatics, Mayo Clinic, Rochester, MN; ³Division of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, MN; ⁴Cardiology - Vascular Medicine, NorthShore University Health-System, Evanston, IL; ⁵University of Nebraska, Lincoln, NE; ⁶Blood Centers of Wisconsin, Milwaukee, WI; ⁷University of Iowa, Iowa City, IA; ⁸Regions Hospital, Metro-Minnesota Community Oncology Research Consortium, Saint Paul, MN; ⁹FirstHealth Outpatient Cancer Center, Pinehurst, NC; ¹⁰Mayo Clinic, Rochester, MN; ¹¹Cardiology, Dartmouth College, Hanover, NH; ¹²Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, Rochester, MN; ¹³Medical Oncology, Mayo Clinic, Rochester, MN.

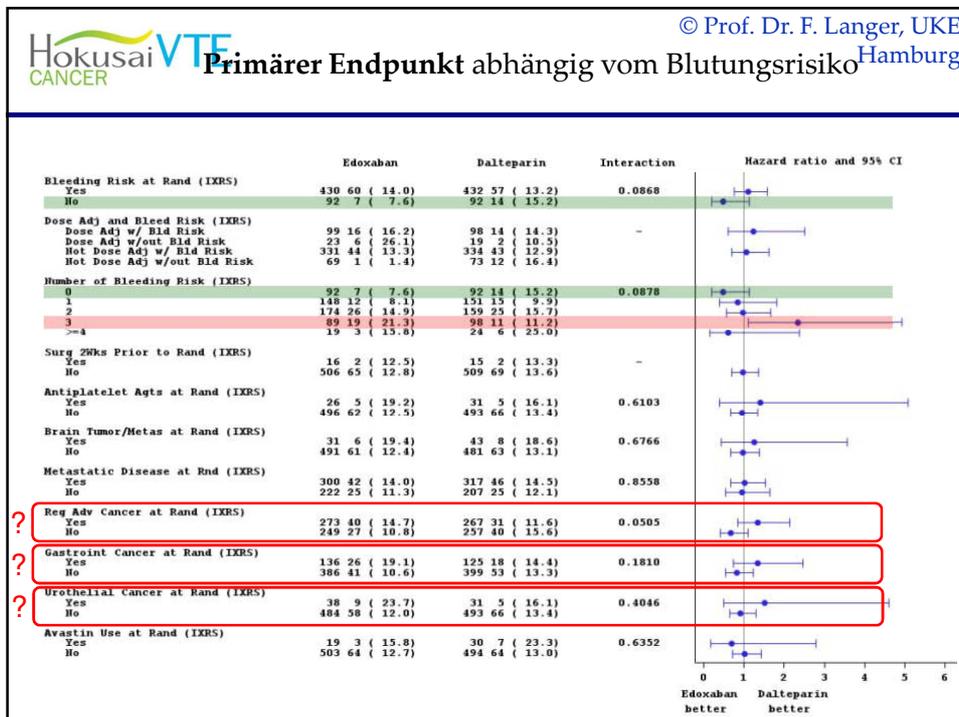
For medical non-promotional reactive use only

Investigator sponsored research. Study design, data collection and interpretation were conducted independently, financial support only was provided by Bristol-Myers Squibb/Pfizer Alliance.

VTE, venous thromboembolism
McBane RD et al. Oral presentation at ASH December 1st to 4th 2018, San Diego, CA, USA. Abstract number 421
Downloaded by 206.16.100.100 on 03/15/19 at 10:00 AM. See www.hematology.org for abstract details.

McBane RD, ASH Annual Meeting Abstract. Blood 2018; #421
7/28

7



8



**Hokusai VTE
CANCER**

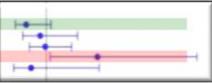
Stratifizierung des Blutungsrisikos

© Prof. Dr. F. Langer, UKE
Hamburg

Risikofaktoren für Blutungen:

- OP vor ≤ 2 Wochen
- Einnahme von Aggregationshemmern (z. B. ASS 100 mg/Tag)
- Hirntumor/-metastasen
- Lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung
- Diagnose GI- oder urothelialer Tumor vor ≤ 6 Monaten
- Therapie mit Avastin® vor ≤ 6 Wochen

Number of Bleeding Risk (IXRS)	92 7 (7.6)	92 14 (15.2)	0.0878
0	148 12 (8.1)	151 15 (9.9)	
1	174 26 (14.9)	159 25 (15.7)	
2	89 19 (21.3)	98 11 (11.2)	
3	19 3 (15.8)	24 6 (25.0)	
≥4			



In der Hokusai Cancer Studie hatten nur 11% der Patienten keinen Blutungsrisikofaktor. Nur diese Pat. profitierten wirklich!

9

**American Society of Hematology
Annual Meeting 2018**





American Society of Hematology
Helping hematologists conquer blood diseases worldwide



**Rivaroxaban Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory
Cancer Patients Receiving Systemic Therapy:
Results of a Randomized Clinical Trial (CASSINI)**

Alok A. Khorana,¹ Gerald A. Soff,² Ajay K. Kakkar,³ Saroj Vadhan-Raj,⁴ Hanno Riess,⁵ Ted Wun,⁶ Michael B. Streiff,⁷ David A. Garcia,⁸ Howard A. Liebman,⁹ Chandra Belani,¹⁰ Eileen M. O'Reilly,¹¹ Jal N. Patel,¹² Habte A. Yimer,¹³ Peter Wildgoose,¹⁴ Paul Burton,¹⁴ Ujjwala Vijapurkar,¹⁵ Simratl Kauf,¹⁴ John Eikelboom,¹⁶ Robert D. McBane,¹⁷ Kenneth A. Bauer,¹⁸ Nicole M. Kuderer,^{8,19} Gary H. Lyman²⁰

¹Department of Hematology and Medical Oncology, Cleveland Clinic, Cleveland, OH; ²Hematology Service, Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY; ³University College London, Thrombosis Research Institute, London, United Kingdom; ⁴University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; ⁵Department of Medicine, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; ⁶Division of Hematology/Oncology, UC Davis School of Medicine, Sacramento, CA; ⁷Division of Hematology, Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD; ⁸UW Medical Center, University of Washington, Seattle, WA; ⁹Yack School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA; ¹⁰Penn State Cancer Institute, Milton S. Eisenhower Medical Center, Hershey, PA; ¹¹Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Weill Cornell Medical College, New York, NY; ¹²Department of Cancer Pharmacology, Lenox Cancer Institute, Abtun Health, Charlotte, NC; ¹³USO Research/Texas Oncology, Tyler, TX; ¹⁴Janssen Scientific Affairs, LLC, Titusville, NJ; ¹⁵Janssen Research and Development, Raritan, NJ; ¹⁶Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, ON, Canada; ¹⁷Department of Cardiovascular Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN; ¹⁸Division of Hemostasis and Thrombosis, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA; ¹⁹Advanced Cancer Research Group, Kirkland, WA; ²⁰Fred Hutchinson Cancer Research Center, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA

Khorana AA, ASH Annual Meeting Abstract. Blood 2018; #421

10/28

10

American Society of Hematology

Annual Meeting 2018



Conclusions (meine)

Es ist bisher nicht bekannt, ob die Firma (Bayer) auf dieser Datenbasis eine FDA/EMA Zulassung zur Thromboseprophylaxe bei ambulanten Hochrisikopatienten (Khorana ≥ 2) beantragen wird.

Es ist aber unwahrscheinlich, dass der MDK was dagegen hat weil Rivaroxaban in Prophylaxedosis preiswerter ist als NMH in Prophylaxedosis.

Es ist unwahrscheinlich, dass die Patienten was dagegen haben.

Es ist auch unwahrscheinlich, dass Anwälte was dagegen haben, schliesslich ist Rivaroxaban „off-label“ und geblutet wird immer.

Deshalb **CAVE** bei Patienten mit Blutungsrisiko!

Khorana AA, ASH Annual Meeting Abstract. Blood 2018; #421

11/28

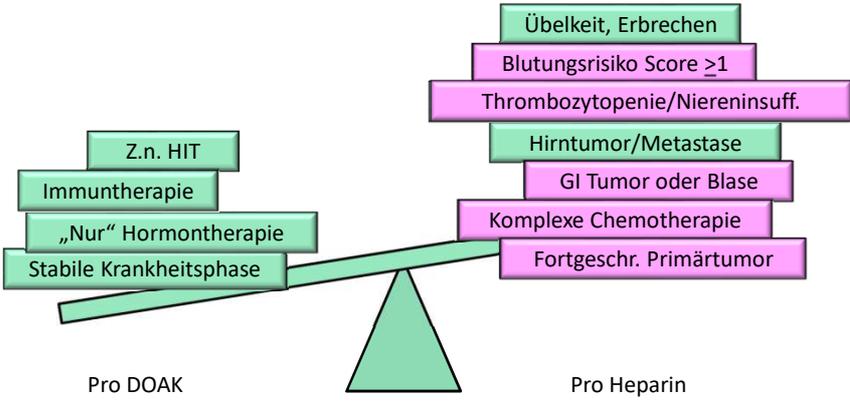
11

Therapie tumorassoziierter VTE

Entscheidungsfaktoren DOAK vs. NMH



Gibt es Subgruppen von Tumorpatienten, die mit dem einem Antikoagulans besser „fahren“ als mit dem anderen?



Z.n. HIT

Immuntherapie

„Nur“ Hormontherapie

Stabile Krankheitsphase

Pro DOAK

Übelkeit, Erbrechen

Blutungsrisiko Score ≥ 1

Thrombozytopenie/Niereninsuff.

Hirntumor/Metastase

GI Tumor oder Blase

Komplexe Chemotherapie

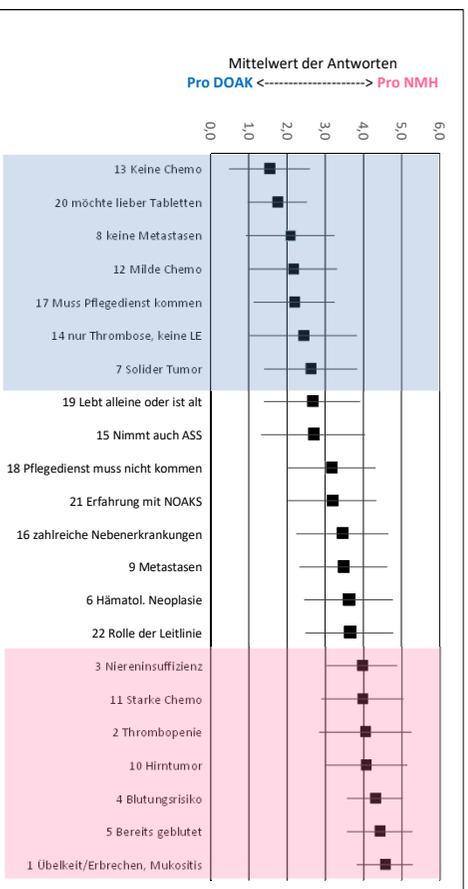
Fortgeschr. Primärtumor

Pro Heparin

12/28

12

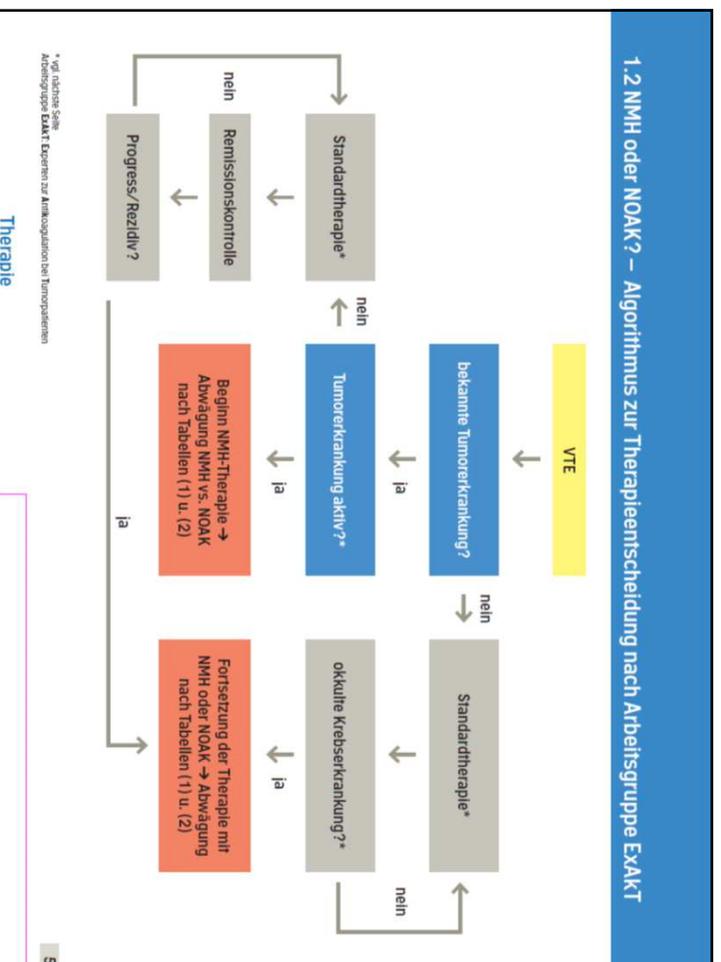
Therapie tumorassoziiierter VTE Entscheidungsfaktoren DOAK vs. NMH



13/28

13

1.2 NMH oder NOAK? – Algorithmus zur Therapieentscheidung nach Arbeitsgruppe EXAKT



5

14

Orale Antikoagulanzen und Komorbiditäten, Komedikation und Interaktionen



Häufige Komorbiditäten bei Älteren:

- Hypertonie
- Diabetes
- Koronare Herzkrankheit
- Neuropsychiatrische Erkrankungen
- Pneumonien
- Anämie
- Eingeschränktes Sehen und Hören

In einer aktuellen Studie nahmen geriatrische Patienten (mittl. Alter 80 Jahre) 9 Medikamente pro Tag ein, davon 6 verschreibungspflichtige und 3 ohne Rezept (Vitamine, etc.).

Nightingale G, et al. J Clin Oncol. 2015;33:1453-9

15/28

15

Orale Antikoagulanzen und Komorbiditäten, Komedikation und Interaktionen



Oncology Research and Treatment

Potential Interactions in Discharge Letters and Oncology

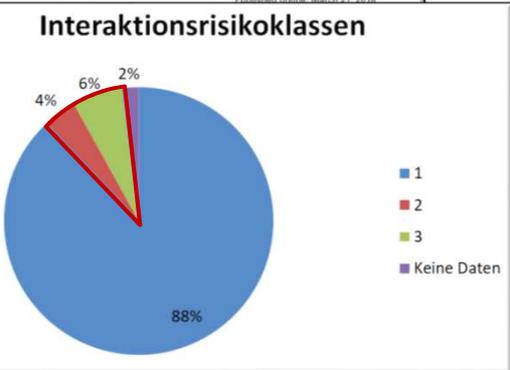
Louisa Schaefer Christian K...
Hematology and Medical Oncology, Dep...

Research Article

Oncol Res Treat 2018;41:200-205
DOI: 10.1159/000486161

Received: October 17, 2017
Accepted: December 08, 2017
Published online: March 21, 2018

Interaktionsrisikoklassen

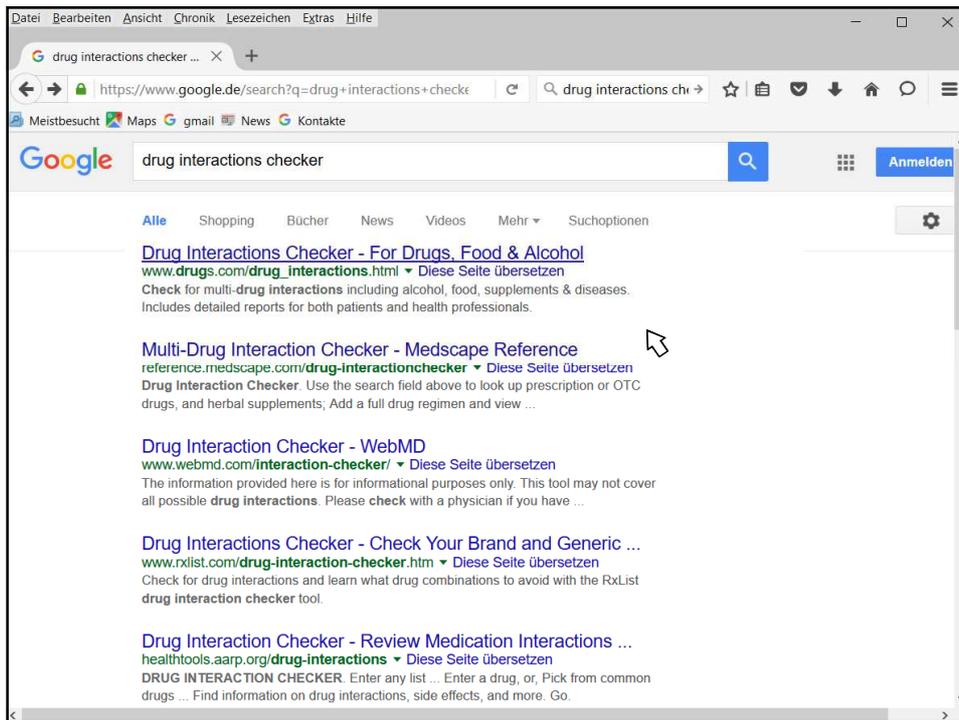


Risikoklasse	Anteil
1	88%
2	4%
3	6%
Keine Daten	2%

Die Medikationsliste jedes 10. Tumorpatient zeigt potentiell gefährliche Interaktionen.

16/28

16



17

Adhärenz, Compliance

Der Goldfisch-Test!

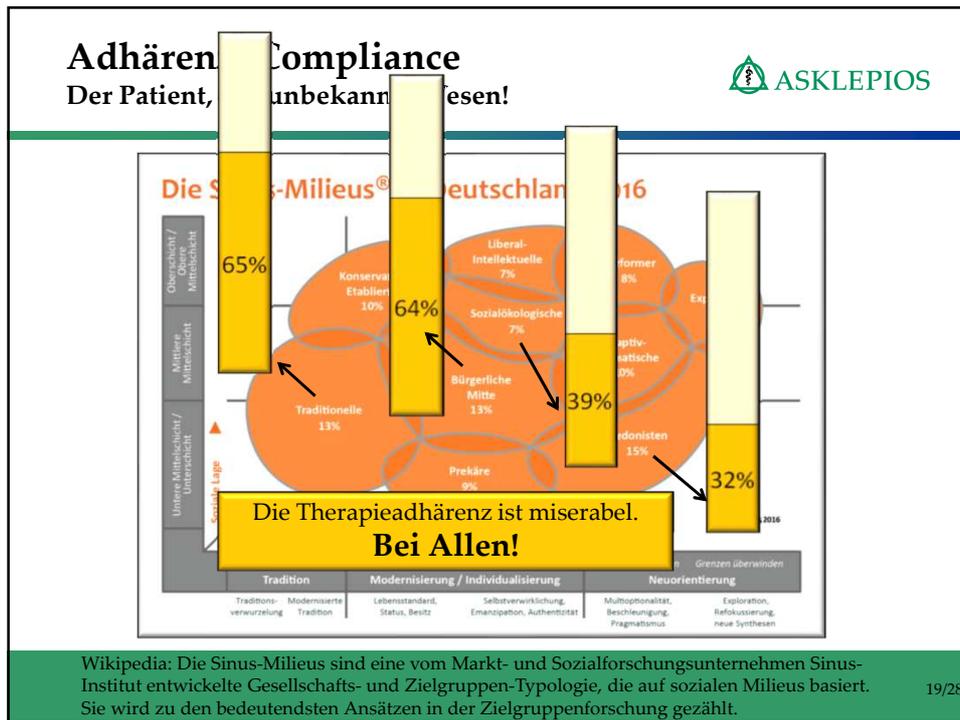




Hektor!

18/28

18



19

Gesundheitskompetenz

und orale Antikoagulation mit DOAKs



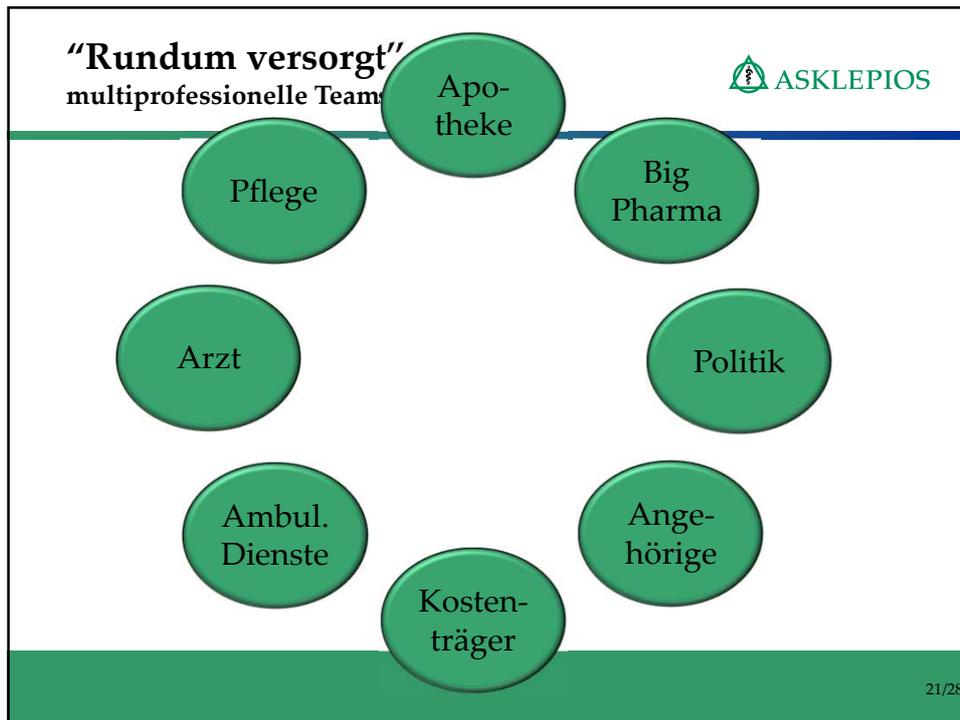
Was der Patient gut findet

- Er muss nicht mehr so oft zum Arzt.
- Er kann alles zu Hause erledigen und muss seine Lebensgewohnheiten nicht umstellen (und wenn er es nicht tut, merkt's auch keiner).
- Keine Spritzen!

Was weiter problematisch ist

- Er darf nicht mehr so oft zum Arzt.
- Meist weiß der Patient nicht ob „vor-, mit oder nach dem Essen“.
- Man muss den Patienten von der Vorstellung „befreien“, dass orale Therapien „weniger Nebenwirkungen“ haben als i.v. Therapien.
- Gerade bei Dauertherapien fallen selbst geringfügige Nebenwirkungen mehr ins Gewicht und Compliance fällt schwer.
- Gesundheitskompetenz erfordert Eigenverantwortung, ist anstrengend.
- Die Versorgung älterer Patienten liegt heute häufig in den Händen „multiprofessioneller Teams“ (Hausarzt, Facharzt, amb. Pflege, Heim, Krankenhaus, Schwiegertochter) und die sind nicht immer einer Meinung.

20



21

Multiprofessionelle Teams
DOAKs - Interessenkonflikte

ASKLEPIOS

Pro DOAK		
Geringer Aufwand	„Mach ich eh häufiger!“	Weniger Arztbesuche
Kann HA machen	Budgetfreundlich	Weniger Fahrtkosten
Mehr Termine für andere P.	Kein Monitoring	Weniger Pflegedienst
Contra DOAK		
Interaktionen?	Angst vor Blutungen	Nix
In den Leitlinien noch nicht empfohlen!	„Alles Neue ist böse“	

22/28

22

Tumorpatienten, die für ein DOAK nicht geeignet sind



Mukositis, mechanisch bedingten Schluckstörungen

Mechanisch bedingte Schluckstörungen (z.B. bei Tumoren von Mund&Rachen, Tumoren des oberen GI-Traktes) oder Mukositis (z.B. nach Bestrahlung, bei Fluoropyrimidinen, MTX u.a.) stehen einer oralen Antikoagulationstherapie entgegen.

Übelkeit, Erbrechen, Durchfall.

Nausea/Vomitus sind auch heute immer noch häufige Nebenwirkungen von Tumortherapien oder der Patient erhält die Peristaltik und Resorption verlangsamende (z.B. Opiode) oder beschleunigende Medikamente (Diarrhoe unter Tyrosinkinasehemmern u.a.), des Weiteren bei: Kurzdarmsyndrom, Fisteln, bei Peritonealkarzinose.

klinisch relevante Nierenfunktionseinschränkungen

Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban sind ab einer CreaCl < 15 ml/min nicht mehr empfohlen, Dabigatran ab einer CreaCl < 30 ml/min kontraindiziert. Eine verminderte CreaCl findet man häufig bei Tumorpatienten höheren Alters oder als Symptom der Grunderkrankung (z.B. Myelom), als Nebenwirkung der Therapie (Cisplatin u.a.), der Supportivtherapie (z.B. Antibiotika), durch Therapiekomplicationen (Tumorlyse, Infektion, Sepsis) u.v.m.

23/28

23

Tumorpatienten, die nicht für ein DOAK geeignet sind



Potentiell relevante Interaktion zwischen DOAK und Tumortherapie

Für zahlreiche Tumortherapeutika sind Interaktionen mit NOACs beschrieben (z.B. Dexamethason, Tamoxifen, Vinca-Alkaloide, Tyrosinkinasehemmer, u.v.m.). Ein Interaktionscheck wird empfohlen [z.B. <https://www.drugs.com>].

Bei den meisten angegebenen Interaktionen handelt es sich um potentielle Risiken. Es gibt noch wenige Daten zur klinischen Relevanz und praktischen Dosisanpassung. Bei CLL-Patienten, die mit Ibrutinib behandelt werden, ist jedoch mittlerweile akzeptiert, dass man sämtliche Antikoagulanzen incl. NOACs vermeiden bzw. die Indikation genau prüfen sollte.

Manifeste oder drohende Thrombozytopenie u.a. Blutungsrisiken

Bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen, bei intensiver, Aplasie-induzierender Chemotherapie treten **Thrombozytopenien** häufiger auf. Es gibt Empfehlungen zur Dosierung von Heparinen bei Thrombozytopenie; es gibt keine Empfehlungen zur Dosisanpassung für NOACs.

Patienten mit **Blutungsrisiken aus anderen Gründen** (Magen-Darm Tumore, Urogenitale Tumore, ZNS Metastasen, ASS) sollten DOAKs ebenfalls meiden.

24/28

24

Tumorpatienten, die nicht für ein DOAK geeignet sind



Möglicherweise nicht ausreichende Gesundheitskompetenz

Der Patient muss seine orale Antikoagulation in den z.T. komplexen Therapieplan der Tumorerkrankung integrieren können. Er muss die Symptome einer Rezidiv-Thrombose kennen und wissen, bei welchen Blutungen er sich melden sollte und an wen er sich, auch außerhalb der üblichen Sprechzeiten, wenden kann.

25/28

25

Leitlinienempfehlungen Widersprüche – Defizite



Leitlinien werden immer noch nach dem "OBST-Prinzip" verfasst (Old Boys Sitting Together). Die wenigsten Empfehlungen sind wirklich Evidenz-basiert.

Leitlinien werden *vom Praktiker* als schwer verständlich, praxisfern, zu lang empfunden.¹ Die Umsetzung der Empfehlungen kollidiert häufig mit Kostenbeschränkungen. Gleichzeitig bekommen Leitlinien von Juristen, Patienten einen normativen Charakter zugesprochen. Sie werden zur Durchsetzung sozialrechtlicher Ansprüche zweckentfremdet oder zum Nachweis von Behandlungsfehler gegen den Arzt selber gewandt. Viele Ärzte haben eine emotionale Distanz zu Leitlinien entwickelt.

Viele Ärzte denken, eine orale Therapie wird vom Patienten eher angenommen als tägliches Spritzen. Beide haben Angst vor Blutungen. Deshalb gibt man gerne orale Antikoagulanzen² oder man gibt ein NMH in zu geringer Dosis.³ Die Patienten selber scheinen weniger Probleme mit den Injektionen zu haben.^{4,5}

Leitlinien werden gelesen, als ob alles verboten ist, was sie nicht erlauben.
Es sollte umgekehrt alles erlaubt sein, was nicht verboten ist.

¹Nast, Dtsch Ärztebl 2013

³Matzdorff, Oncol Res Treat 2014;Suppl. 5 Abstr. V670

²TROPICUE: Farge, Blood 2014 Abstr. 1545

⁴TROPICUE: Farge, Blood 2014 Abstr. 4272

⁵Noble, Matzdorff, et al. Assessing patients' anticoagulation preferences for the treatment of Cancer Associated Thrombosis using conjoint methodology. Haematologica (submitted)

26/28

26

