

Onkologe 2022 · 28 (Suppl 2):S144–S149
<https://doi.org/10.1007/s00761-022-01141-8>
Angenommen: 14. März 2022
Online publiziert: 12. April 2022
© The Author(s), under exclusive licence to
Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2022

Redaktion

M. Christopeit, Tübingen
C. Oing, Hamburg
K. Höffken, Berlin



62/w mit rezidiviertem Ovarialkarzinom und Luftnot

Vorbereitung auf die Facharztprüfung: Fall 35

Minna Voigtländer · Florian Langer

II. Medizinische Klinik und Poliklinik für Onkologie, Hämatologie, Knochenmarktransplantation mit Abteilung für Pneumologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Prüfungssimulation

Fallschilderung

Bei einer 62-jährigen Patientin wurde vor 13 Monaten ein auf das Becken begrenztes Adenokarzinom des rechten Ovars diagnostiziert (Stadium FIGO IIIB, Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique). Es erfolgte zunächst eine Debulking-Operation. Anschließend erhielt die Patientin eine adjuvante Chemotherapie mit 6 Zyklen Carboplatin und Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab. Unter der Erhaltungstherapie mit Bevacizumab trat 10 Monate später ein Tumorrezidiv auf. Nach einer erneuten tumorreduktiven Operation, wurde eine palliative Chemotherapie mit Carboplatin und pegyliertem liposomalem Doxorubicin eingeleitet. Die Patientin stellt sich 4 Wochen später aufgrund von neu aufgetretener Luftnot in der zentralen Notaufnahme vor. Die Luftnot habe plötzlich eingesetzt und bestehe nicht nur bei Belastung, sondern auch in Ruhesituationen. Sie fühle sich insgesamt sehr schwach und leide unter ausgeprägter Müdigkeit. Außerdem klagt die Patientin über Appetitlosigkeit, gelegentlich auch Übelkeit, jedoch ohne Erbrechen. Fieber sei nicht aufgetreten, die Frage nach Husten wird verneint. In der Vitalparameterkontrolle fallen eine Tachykardie (Herzfrequenz 110/min) und eine verminderte Sauerstoffsättigung von 91 % unter Raumluft auf. Der Blutdruck ist 136/86 mm Hg.

? Prüfungsfragen

- Welche Verdachtsdiagnose stellen Sie und welche Differenzialdiagnosen müssen Sie bedenken?
- Welche Laborparameter bestimmen Sie und mit welchen Untersuchungen sichern Sie Ihre Verdachtsdiagnose?
- Welche Medikamentengruppen zur antikoagulatorischen Therapie bei tumorassoziiertes venöser Thromboembolie (VTE) kennen Sie und wie bewerten Sie diese in Hinblick auf das damit einhergehende VTE-Rezidiv- und Blutungsrisiko?
- Welche weiteren Patientenmerkmale sollten Sie bei der Entscheidungsfindung hinsichtlich des Therapieregimes bei tumorassoziiertes VTE berücksichtigen?
- Wie lange sollte die therapeutische Antikoagulation fortgeführt werden?
- Die palliative Chemotherapie soll fortgesetzt werden. Wenn hierunter eine Thrombozytopenie auftritt: Muss die Antikoagulation angepasst werden? Wenn ja, wie?
- Hätte die Patientin eine medikamentöse VTE-Prophylaxe zu Beginn der palliativen Systemtherapie erhalten sollen?



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

? Welche Verdachtsdiagnose stellen Sie und welche Differenzialdiagnosen müssen Sie bedenken?

- Im Vordergrund der Beschwerden steht die **plötzlich aufgetretene und auch in Ruhe persistierende Luftnot**. Bei maligner Grunderkrankung und in Zusammenschau mit den auffälligen Vitalparametern besteht der hochgradige Verdacht auf eine **Lungenarterienembolie (LAE)**.

Merke. Im Vergleich zur Normalbevölkerung haben Patienten mit Tumorerkrankung ein 4- bis 7-fach erhöhtes Risiko für VTE, ein Sammelbegriff für tiefe Venenthrombose (TVT) und LAE [1].

- Differenzialdiagnostisch sollte insbesondere vor dem Hintergrund einer zytostatischen Therapie an eine **infektiologische Ursache** (z. B. Pneumonie) gedacht werden.
- Weitere mögliche Ursachen der Beschwerden, auch unter Berücksichtigung der Inappetenz und Übelkeit, könnten zunehmender **Aszites** oder ein **mechanischer Ileus** bei progredientem Ovarialkarzinom sein.
- Auch ein Fortschreiten im Sinne neu aufgetretener **pulmonaler Metastasen** wäre denkbar.
- Kardiologische Ursachen wie **akutes Koronarsyndrom, Vorhofflimmern und/oder Herzinsuffizienz** müssen außerdem bedacht werden.

? Welche Laborparameter bestimmen Sie und mit welchen Untersuchungen sichern Sie Ihre Verdachtsdiagnose?

- Neben den üblichen Laborwerten (Blutbild, CRP) sollten Sie bei der Patientin zur Erhärtung der Verdachtsdiagnose und weiteren Planung von Diagnostik und Therapie folgende Laborparameter erheben:

- Globalgerinnungstests und D-Dimere
- Troponin
- Kreatinin und glomeruläre Filtrationsrate (GFR)
- TSH
- Leberenzyme und Gesamtbilirubin

Cave. Zu bedenken ist, dass der negative prädiktive Wert der D-Dimere auch bei Tumorpatienten sehr hoch ist. Allerdings ist die Wahrscheinlichkeit, bei aktiver Krebserkrankung in Abwesenheit einer akuten Thromboembolie normwertige **D-Dimere** zu messen, aufgrund der **ungenügenden Spezifität des Biomarkers** niedrig.

- Mittels Computertomographie-Pulmonalisangiographie (CTPA) kann eine **LAE bis auf Subsegmentniveau nachgewiesen oder ausgeschlossen** werden [2]. Kontraindikationen (z. B. Kontrastmittelallergie, Hyperthyreose) müssen beachtet werden.
- Anhand einer zusätzlichen transthorakalen Echokardiographie (TTE) zur Evaluierung von Rechtsherzbelastungszeichen können der **klinische Schweregrad** der LAE eingeschätzt und damit der notwendige Umfang der weiteren Überwachung und Therapie festgelegt werden (▣ Abb. 1, [2]).

Der Fall. Im Rahmen der o. g. Diagnostik werden bei der Patientin **deutlich erhöhte D-Dimere von 6,2 µg/ml** gemessen (Referenzbereich < 0,5 µg/ml). In der CTPA wird eine **ausgedehnte zentrale LAE** diagnostiziert (▣ Abb. 2). In der TTE finden sich **ausgeprägte Rechtsherzbelastungszeichen**, das **Troponin ist erhöht** (52 pg/ml, Referenzbereich < 14 pg/ml). Die Patientin bleibt hämodynamisch stabil. Bei intermediär-hohem Risikoprofil wird sich zur stationären Aufnahme mit Monitorüberwachung und zur umgehenden Einleitung einer **antikoagulatorischen Therapie** entschieden.

Frühes Mortalitätsrisiko	Risikofaktoren				Empfehlung zum Überwachungsumfang	Empfehlung zur Therapie
	Hämodynamische Instabilität	Klinische Parameter zur Schwere der LAE und Komorbiditäten anhand des PESI [#] (PESI III-IV)	Rechtsventrikuläre Dysfunktion (TTE oder CTPA)	Troponin oberhalb des Referenzbereichs		
Hoch	+	(+)	+	(+)	Stationäre Aufnahme: Monitorüberwachung	Reperfusionstherapie + Antikoagulation
Intermediär	Intermediär-hoch	-	+	+	Stationäre Aufnahme: Monitorüberwachung	Antikoagulation, bei Verschlechterung Reperfusionstherapie
	Intermediär-niedrig	-	+	Ein oder kein Kriterium positiv	Stationäre Aufnahme	Antikoagulation
Niedrig	-	-	-	-	Ambulantes Management	Antikoagulation

*Versterben im Krankenhaus oder ambulant innerhalb der ersten 30 Tage nach Entlassung; [#]Folgende Parameter fließen in den PESI ein: männliches Geschlecht, Tumorerkrankung, chronische Herzinsuffizienz, Herzfrequenz ≥ 110/min, systolischer Blutdruck < 100 mmHg, Atemfrequenz > 30/min, Körpertemperatur < 36,0 °C, Verwirrtheit, arterielle Sauerstoffsättigung < 90%.
 LAE Lungenarterienembolie PESI Pulmonary Embolism Severity Index TTE Transthorakale Echokardiographie CTPA Computertomographie-Pulmonalisangiographie

Abb. 1 ▲ Schweregradeinteilung von Patienten mit Lungenarterienembolie (LAE) anhand des frühen Mortalitätsrisikos^a und Empfehlungen zu Überwachungsumfang und Therapie

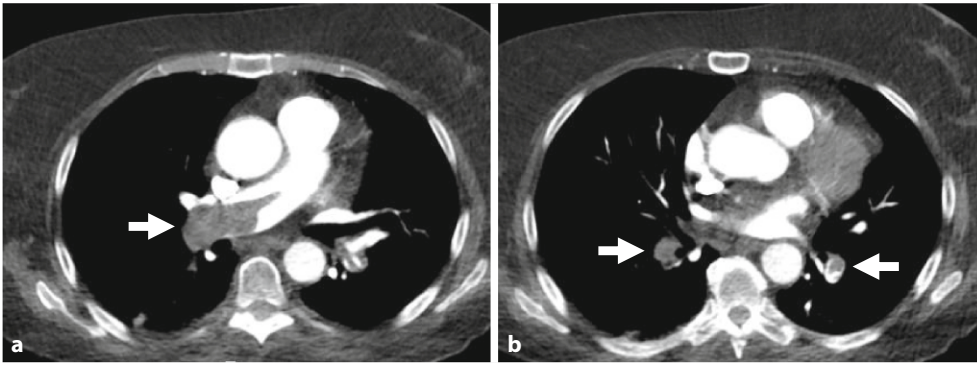


Abb. 2 ◀ Computertomographie-Pulmonalisangiographie (CTPA) bei Lungenarterienembolie (LAE). Pfeile Kontrastmittelaussparung durch einen Thrombus im Hauptstamm der A. pulmonalis (a) mit Ausdehnung in beide Unterlappenarterien (b)

? Welche Medikamentengruppen zur antikoagulatorischen Therapie bei tumorassoziierter VTE kennen Sie und wie bewerten Sie diese in Hinblick auf das damit einhergehende VTE-Rezidiv- und Blutungsrisiko?

- Bis vor circa 20 Jahren entsprach die standardmäßige Therapie einer tumorassozierten VTE dem Vorgehen in der Allgemeinbevölkerung. Zur initialen parenteralen Antikoagulation mit einem Heparin wurde überlappend die orale Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) eingeleitet und unter regelmäßiger Kontrolle der international normierten Ratio (INR) fortgeführt.
- Unter diesem Therapieregime traten bei Tumorpatienten jedoch häufig VTE-Rezidive und Blutungskomplikationen auf [1]. Inappetenz, Erbrechen, Medikamentenwechselwirkungen sowie kurzfristig notwendige Eingriffe können eine stabile Einstellung mit VKA erschweren.
- Es folgten deshalb mehrere randomisierte Studien mit Tumorpatienten, in denen die VKA-Therapie mit einer längerfristigen parenteralen Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin (NMH) verglichen wurde. Fasst man diese Studien zusammen, treten unter Therapie mit NMH gegenüber VKA etwa 40% weniger VTE-Rezidive auf bei einem vergleichbaren Risiko für schwere Blutungen [3].

Merke. Eine parenterale Antikoagulation mit NMH über 3–6 Monate stellte lange Zeit die von Leitlinien empfohlene Standardtherapie der tumorassozierten VTE dar [4, 5].

Cave. In Deutschland sind nur Dalteparin und Tinzaparin aus der Gruppe der NMH zur Therapie und längerfristigen Rezidivprophylaxe einer tumorassozierten VTE formal zugelassen.

- Die Therapiepersistenz unter NMH ist jedoch insbesondere aufgrund der täglich notwendigen Spritzenapplikation häufig mangelhaft.
- Deshalb stellte sich die Frage, ob die Gruppe der direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK), deren Zulassung zur VTE-Therapie überwiegend auf Studien an nichtonkologischen Patienten beruhte, eine Alternative zur NMH-Therapie bei Tumorpatienten sein könnte.
- In den letzten Jahren wurden die Ergebnisse randomisierter Studien zu allen 3 direkten oralen Faktor-Xa-Inhibitoren (u. a.

Edoxaban: HOKUSAI VTE Cancer, Rivaroxaban: SELECT-D, Apixaban: ADAM-VTE, CARAVAGGIO) veröffentlicht.

- Nach Analyse der gepoolten Daten wird das Risiko eines VTE-Rezidivs unter Therapie mit einem DOAK im Vergleich zu NMH um etwa 40% reduziert [6].

Merke. In aktualisierten Leitlinien werden als Alternative zu NMH auch DOAK zur Therapie der tumorassozierten VTE aufgeführt [4, 5, 7].

- Die verbesserte Wirksamkeit der DOAK geht jedoch mit einem numerisch gesteigerten Risiko für schwere Blutungen und einem statistisch signifikant erhöhten Risiko für klinisch relevante nichtschwere (KRNS-)Blutungen einher [6].
- Bei detaillierter Betrachtung der Blutungsereignisse in den DOAK-Armen fällt auf, dass es sich insbesondere um gastrointestinale (GI-)Blutungen handelt und diese überwiegend bei Patienten mit GI-Tumoren auftreten. Nachrangig finden sich zudem gehäuft urogenitale Blutungskomplikationen.

Cave. Der Einsatz von DOAK zur Therapie einer tumorassozierten VTE geht mit einem gesteigerten Blutungsrisiko insbesondere für Patienten mit GI-Tumoren einher. Eine sorgfältige, individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung zwischen DOAK und NMH ist deshalb zwingend notwendig.

? Welche weiteren Patientenmerkmale sollten Sie bei der Entscheidungsfindung hinsichtlich des Therapieregimes bei tumorassoziierter VTE berücksichtigen?

- Während NMH pharmakologisch inert ist, können bei den direkten oralen Faktor-Xa-Inhibitoren Medikamentenwechselwirkungen über P-Glykoprotein und CYP3A4 auftreten.
- Die tatsächlichen klinischen Auswirkungen dieser pharmakologischen Interaktionen sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt zwar noch nicht ausreichend geklärt; Kombinationen aus einem DOAK und einem starken Inhibitor oder Induktor von P-Glykoprotein/CYP3A4 sollten aber vermieden werden [8].
- Darüber hinaus muss eine verlässliche enterale Resorption der DOAK gewährleistet sein. Patienten, die unter sehr häufigem Erbrechen und/oder schwerer Mukositis leiden, sollten deshalb eine parenterale Antikoagulation erhalten. Um eine ausreichende Resorption von Rivaroxaban sicherzustellen, muss das

Tab. 1 Empfohlene Tagesdosierungen zur Therapie einer tumorassoziierten venösen Thromboembolie in Abhängigkeit von der Nierenfunktion				
Antikoagulans	GFR > 50 ml/min	GFR 30–49 ml/min	GFR 15–29 ml/min	GFR < 15 ml/min
Tinzaparin	1 × 175 Anti-Xa I.E./kgKG	1 × 175 Anti-Xa I.E./kgKG	Nur mit Vorsicht unter Anti-Xa-Spiegelbestimmungen anwenden	
Dalteparin	1 × 200 Anti-Xa I.E./kgKG oder 2 × 100 Anti-Xa I.E. kg/KG	1 × 200 Anti-Xa I.E./kgKG oder 2 × 100 Anti-Xa I.E. kg/KG	Nur mit Vorsicht unter Anti-Xa-Spiegelbestimmungen anwenden	
Rivaroxaban	2 × 15 mg für 21 Tage, anschließend 1 × 20 mg	2 × 15 mg für 21 Tage, anschließend 1 × 20 mg, bei gesteigertem Blutungsrisiko kann eine Reduktion von 1 × 20 mg auf 1 × 15 mg erwogen werden	2 × 15 mg für 21 Tage, anschließend 1 × 20 mg, bei gesteigertem Blutungsrisiko kann eine Reduktion von 1 × 20 mg auf 1 × 15 mg erwogen werden	Kontraindikation
Apixaban	2 × 10 mg für 7 Tage, anschließend 2 × 5 mg	2 × 10 mg für 7 Tage, anschließend 2 × 5 mg	2 × 10 mg für 7 Tage, anschließend 2 × 5 mg, mit Vorsicht anwenden	Kontraindikation
Edoxaban	1 × 60 mg nach mindestens 5-tägiger parenteraler Therapie ^a	1 × 30 mg nach mindestens 5-tägiger parenteraler Therapie	1 × 30 mg nach mindestens 5-tägiger parenteraler Therapie	Kontraindikation

GFR glomeruläre Filtrationsrate, *KG* Körpergewicht
^aEine Dosisreduktion auf 1 × 30 mg täglich ist im Fall eines Körpergewichts ≤ 60 kg und/oder einer gleichzeitigen Anwendung von starken P-Glykoprotein-Inhibitoren indiziert

Medikament zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

- Die direkten Faktor-Xa-Inhibitoren werden zu einem unterschiedlichen Anteil renal eliminiert, **Dosisanpassungen müssen substanzspezifisch** beachtet werden (▣ Tab. 1).

Merke. Bei einer GFR ≥ 30 ml/min können die NMH Tinzaparin und Dalteparin uneingeschränkt verabreicht werden. Im Fall einer GFR < 30 ml/min dürfen beide NMH nur mit besonderer Vorsicht und unter Anti-Xa-Spiegelüberwachung, ggf. mit Dosisanpassung, eingesetzt werden.

- Die Entscheidung zur Therapie mit einem DOAK oder NMH sollte unter Berücksichtigung aller relevanten Patientenmerkmale sowie der Patientenpräferenz und Praktikabilität getroffen werden (▣ Abb. 3).

Merke. Die Entscheidung für ein DOAK oder NMH ist keine endgültige Entscheidung, sondern soll im weiteren Verlauf ständig hinterfragt werden. Oft ändern sich mit der Zeit die Anforderungen an das Therapieregime.

Der Fall. Die Patientin erhielt **zunächst NMH in therapeutischer Dosierung** über einige Tage. Nach Besserung der klinischen Beschwerdesymptomatik erfolgte die **Umstellung auf ein DOAK**. Wesentliche Gründe hierfür waren das **hohe VTE-Rezidivrisiko und die persönliche Präferenz** der Patientin.

❓ Wie lange sollte die therapeutische Antikoagulation fortgeführt werden?

- In allen randomisierten Studien zum Vergleich NMH vs. VKA bei tumorassoziiertes VTE betrug die **Therapiedauer 3–6 Monate**. Daraus leitete sich die Empfehlung für eine **mindestens 3- bis 6-monatige Therapiedauer bei Tumorpatienten** ab.

- In den jüngsten Studien zum Vergleich DOAK vs. NMH erhielten die Patienten mit tumorassoziiertes VTE eine antikoagulatorische **Therapie über einen Zeitraum von 6–12 Monaten**.

Merke. In aktuellen Leitlinien wird bei tumorassoziiertes VTE eine Therapiedauer von mindestens 6 Monaten empfohlen. Anschließend ist bei aktiver Tumorerkrankung eine umfassende Risiko-Nutzen-Abwägung unter Berücksichtigung des individuellen VTE-Rezidiv- und Blutungsrisikos, der Verträglichkeit und der Patientenpräferenz zu treffen [4, 5, 7].

- Aufgrund der fortgeschrittenen Tumorerkrankung mit palliativer Therapiesituation klären Sie die Patientin darüber auf, dass die Antikoagulation zeitlich unbefristet fortgeführt werden sollte.

❓ Die palliative Chemotherapie soll fortgesetzt werden. Wenn hierunter eine Thrombozytopenie auftritt: Muss die Antikoagulation angepasst werden? Wenn ja, wie?

- **Komplizierende Begleitumstände** wie eine Thrombozytopenie stellen eine große Herausforderung in der VTE-Therapie bei Tumorpatienten dar.
- Bei einer peripheren Thrombozytenzahl von $> 50 \times 10^9/l$ liegt i. d. R. **kein relevant erhöhtes Blutungsrisiko** vor.
- Entsprechend muss die Intensität der Antikoagulation nicht angepasst werden [9]. Liegt jedoch eine **moderate bis schwere Thrombozytopenie** ($< 50 \times 10^9/l$) vor, hängt das weitere Vorgehen entscheidend vom VTE-Rezidivrisiko ab.
- Bei hohem Risiko (z. B. große Thrombuslast, < 30 Tage nach VTE-Diagnose) sollte nach Möglichkeit eine therapeutische Dosierung der Antikoagulation angestrebt werden, ggf. unter **regelmäßiger Transfusion von Thrombozytenkonzentraten zur Anhebung der Thrombozytenzahl auf $> 40\text{--}50 \times 10^9/l$** .
- Bei im weiteren Verlauf nachlassendem VTE-Rezidivrisiko und/oder geringer Thrombuslast kann die Dosierung der Antiko-

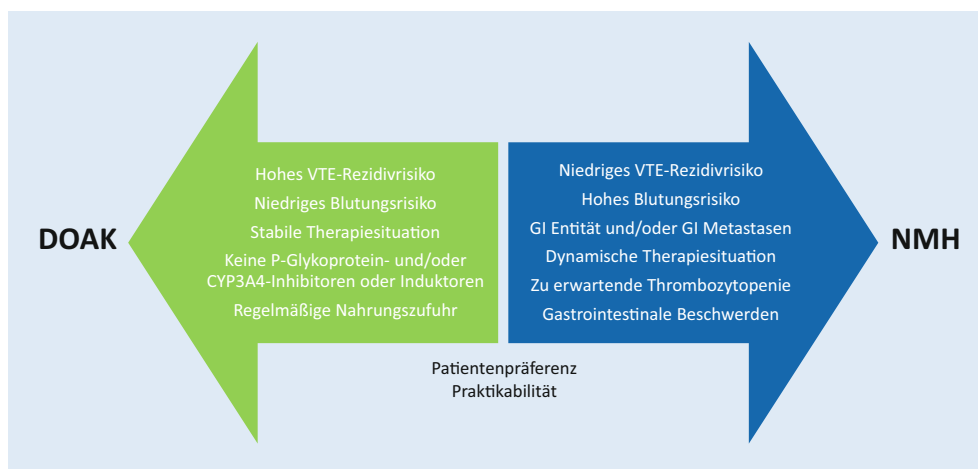


Abb. 3 ▲ Hilfestellung zur therapeutischen Entscheidungsfindung bei tumorassoziierter venöser Thromboembolie (VTE). Neben den einzelnen Kriterien, die für oder gegen eine Therapie mit einem direkten oralen Antikoagulans (DOAK) oder einem niedermolekularen Heparin (NMH) sprechen, sind auch die Patientenpräferenz und praktische Umsetzbarkeit im Hinblick auf Tabletten- oder Spritzenanwendung individuell zu berücksichtigen. Wichtig ist, dass sich die Merkmale bei einem Patienten im Verlauf ändern können, sodass zwischen den Therapieregimen ggf. gewechselt werden sollte

agulation entweder reduziert (z. B. auf eine halbtherapeutische oder prophylaktische Dosierung) oder bei $< 25 \times 10^9/l$ gänzlich pausiert werden. In dieser Situation bieten NMH gegenüber DOAK praktische Vorteile und eine umfangreichere Erfahrungsgrundlage.

? Hätte die Patientin eine medikamentöse VTE-Prophylaxe zu Beginn der palliativen Systemtherapie erhalten sollen?

- Eine klare Indikation zur VTE-Primärprophylaxe besteht im Rahmen tumorchirurgischer Eingriffe oder bei Hospitalisierung aufgrund einer akuten Erkrankungssituation [4, 5, 7]. Standardmäßig erfolgt die Prophylaxe mit NMH, sofern keine Kontraindikationen vorliegen.
- Im ambulanten Setting ist die Notwendigkeit einer VTE-Prophylaxe differenzierter zu betrachten.
- Erhalten alle Tumorpatienten unter ambulanter Systemtherapie eine medikamentöse Primärprophylaxe mit NMH, kann das Auftreten einer VTE um mehr als 60% gesenkt werden

bei vergleichbarem Blutungsrisiko. Aufgrund der auch im Vergleichskollektiv niedrigen VTE-Rate ($< 4\%$) und der damit einhergehenden hohen „number needed to treat“ (NNT) von 46 wird jedoch keine generelle Empfehlung für ambulante Tumorpatienten ausgesprochen [10].

- Zur Identifizierung besonders gefährdeter Tumorpatienten hinsichtlich des Auftretens einer VTE existieren **verschiedene Risikomodelle**. Häufig wird der **Khorana-Score** verwendet, der neben Blutbildparametern den Körpermassenindex (BMI) und die Tumorentität berücksichtigt (■ Tab. 2, [10]).
- Jüngst wurden die Ergebnisse zum Einsatz von **Rivaroxaban oder Apixaban** in der VTE-Primärprophylaxe bei ambulant behandelten Tumorpatienten mit **einem Khorana-Score ≥ 2 veröffentlicht** (■ Tab. 2, [10]). In diesen selektionierten Patientenkohorten trat während der 6-monatigen Studiendauer bei bis zu 10% der Patienten in der Placebogruppe ein Ereignis auf. **Das VTE-Risiko konnte durch das jeweilige DOAK um bis zu 60% reduziert werden** bei einem vertretbaren Blutungsrisiko.

Tab. 2 Khorana-Score zur Abschätzung des individuellen VTE-Risikos von Tumorpatienten unter ambulanter Systemtherapie

Patientencharakteristika	2 Punkte	1 Punkt	0 Punkte
Tumorentität	Magen, Pankreas	Lunge, Lymphom, Harnblase, Hoden, gynäkologische Tumoren	Andere
Hämoglobin	–	$< 10 \text{ g/dl}$ und/oder der Einsatz von Erythropoetin	$\geq 10 \text{ g/dl}$ und kein Einsatz von Erythropoetin
Leukozytenzahl vor Beginn einer Systemtherapie	–	$> 11 \times 10^9/l$	$\leq 11 \times 10^9/l$
Thrombozytenzahl vor Beginn einer Systemtherapie	–	$\geq 350 \times 10^9/l$	$< 350 \times 10^9/l$
BMI	–	$\geq 35 \text{ kg/m}^2$	$< 35 \text{ kg/m}^2$

Bei einem hohen VTE-Risiko (≥ 3 Punkte) erleiden etwa 7% der Patienten innerhalb von 2,5 Monaten eine VTE, in der Gruppe mit intermediärem Risiko (1-2 Punkte) 2% und in der Niedrigrisikogruppe (0 Punkte) weniger als 1% der Patienten
BMI Körpermassenindex

Tab. 3 Studien zum Einsatz von direkten oralen Antikoagulanzen in der VTE-Primärprophylaxe bei ambulanten Tumorpatienten		
–	CASSINI-Studie	AVERT-Studie
Studienmedikation	Rivaroxaban vs. Placebo	Apixaban vs. Placebo
Dosierung DOAK	1 × 10 mg/Tag	2 × 2,5 mg/Tag
VTE	2,6 vs. 6,4 % (HR 0,4; 95%-KI 0,2–0,8) ^a	4,2 vs. 10,2 % (HR 0,41; 95%-KI 0,26–0,65) [#]
Schwere Blutung	2,0 vs. 1,0 % (HR 1,96; 95%-KI 0,59–6,49) ^a	3,5 vs. 1,8 % (HR 2,00; 95%-KI 1,01–3,95) [#]
KRNS-Blutung	2,7 vs. 2,0 % (HR 1,34; 95%-KI 0,54–3,32) ^a	7,3 vs. 5,5 % (HR 1,28; 95%-KI 0,89–1,84) [#]
NNT	26 ^a	17 ^b
NNH (schwere Blutung)	102 ^a	59 ^b

DOAK direktes orales Antikoagulum, VTE venöse Thromboembolie, KRNS-Blutungen klinisch relevante nichtschwere Blutungen, NNH „number needed to harm“, NNT „number needed to treat“, 95%-KI 95%-Konfidenzintervall, HR Hazard Ratio

^aErgebnisse bezogen auf den tatsächlichen Behandlungszeitraum („on treatment“)

^bErgebnisse bezogen auf die gesamte Studiendauer von 6 Monaten („intention to treat“)

Merke. Aktualisierte Leitlinien empfehlen eine primärprophylaktische Anwendung von Rivaroxaban oder Apixaban bei Tumorpatienten unter ambulanter Systemtherapie, wenn der Khorana-Score bei ≥ 2 liegt [4, 5, 7]. Das individuelle Blutungsrisiko muss berücksichtigt werden.

Cave. In Deutschland haben weder Rivaroxaban noch Apixaban formal eine Zulassung zur Prophylaxe der tumorassoziierten VTE.

Der Fall. Zu Beginn der palliativen Chemotherapie lag bei der Patientin eine Leukozytenzahl von $11,9 \times 10^9/l$ vor. Nach dem Risikomodell von Khorana hatte die Patientin somit ein intermediäres VTE-Risiko (2 Punkte). Eine medikamentöse Primärprophylaxe hätte mit der Patientin somit zumindest diskutiert werden sollen (▣ Tab. 3).

Schlüsselwörter. Dyspnoe · Venöse Thromboembolie · Lungenarterienembolie · Tiefe Venenthrombose · Antikoagulanzen

Korrespondenzadresse

Dr. med. Minna Voigtländer

II. Medizinische Klinik und Poliklinik für Onkologie, Hämatologie, Knochenmarktransplantation mit Abteilung für Pneumologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Deutschland
m.voigtlaender@uke.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Voigtländer: Erstattung von Fortbildungs- und Kongressteilnahmegebühren inklusive Reise- und Übernachtungskosten: Bristol-Myers-Squibb, CSL Behring, LEO Pharma. F. Langer: Drittmittel zur Unterstützung patientennaher Forschungsprojekte: Bayer, Chugai, CSL Behring, Intersero, Novo Nordisk, Pfizer, SOBI. Persönliche Honorare für Vortragstätigkeit, inklusive Erstattung von Reise- und Übernachtungskosten: Alexion, Aspen, Bayer, Boehringer Ingelheim, BMS, Chugai, CSL Behring, Daiichi Sankyo, Grifols, Janssen-Cilag, LEO Pharma, Mitsubishi Tanabe Pharma, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Sanofi, Shire, Siemens, SOBI, Stago, Werfen, Viatri. Persönliche Honorare für Beratertätigkeit, inklusive Erstattung von Reise- und Übernachtungskosten: Ablynx, Alexion, Aspen, Bayer, BioMarin, Boehringer Ingelheim, BMS, Chugai, CSL Behring, Daiichi Sankyo, LEO Pharma, Mitsubishi Tanabe Pharma, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche, Shire, SOBI, Takeda, Viatri.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des

Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Literatur

- Voigtlaender M, Langer F (2018) Management of cancer-associated venous thromboembolism—a case-based practical approach. *Vasa* 47(2):77–89
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C et al (2020) 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 41(4):543–603
- Posch F, Konigsbrugge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C (2015) Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res* 136(3):582–589
- Farge D, Frere C, Connors JM et al (2019) 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 20(10):e566–e581
- Key NS, Khorana AA, Kuderer NM et al (2019) Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: aSCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01461>
- Moik F, Posch F, Zielinski C, Pabinger I, Ay C (2020) Direct oral anticoagulants compared to low-molecular-weight heparin for the treatment of cancer-associated thrombosis: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Res Pract Thromb Haemost* 4(4):550–561
- Lyman GH, Carrier M, Ay C et al (2021) American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 5(4):927–974
- Sebhyan M, Crichi B, Ait Abdallah N et al (2020) Drug-drug interaction (DDI) with direct oral anticoagulant (DOAC) in patients with cancer. *J Med Vasc* 45(6):6531–6538
- Moik F, Pabinger I, Ay C (2020) How I treat cancer-associated thrombosis. *ESMO Open*. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000610>
- Hart C, Heudobler D, Linnemann B (2020) Thromboseprophylaxe beim ambulanten Tumorpatienten. *Dtsch Med Wochenschr* 145(03):130–134