

Krankenhauspharmazie

Sonderbericht Nr. 21

Antikoagulation bei Tumorpatienten

Herausforderung und Management krebsassoziierter Thrombosen

Venöse Thromboembolien (VTE) bei Tumorpatienten erfordern eine wirksame Therapie und Prophylaxe. Niedermolekulares Heparin (NMH) bietet Vorteile gegenüber den direkten Antikoagulanzen (DOAK), da keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Komedikationen zu erwarten sind und das Blutungsrisiko tendenziell geringer ist.

Krebsassoziierte Thrombosen (cancer-associated thrombosis, CAT) sind eine eher weniger bekannte Komplikation bei Patienten nach Chemotherapie, verglichen mit Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Fieber und/oder febriler Neutropenie, berichtete Dr. Dirk Keiner, Zentralapotheke Sophien- und Hufeland-Klinikum Weimar, beim ADKA-Kongress 2022. Sie gehören zu den häufigen Komplikationen bei Tumorpatienten und sind nach der tumorbedingten Sterblichkeit die zweithäufigste Todesursache [11]. Bezogen auf die Gesamtprävalenz treten rund 20% aller VTE bei Tumorpatienten auf [7]. Durch eine VTE steigt das Sterberisiko von Krebspatienten um das Zwei- bis Sechsfache [5]. Das höchste VTE-Risiko besteht während des Krankenhausaufenthalts und nach der Entwicklung von Metastasen [7]. Das VTE-Risiko kann auch durch onkologische Systemtherapien weiter ansteigen [8]. Ein erhöhtes CAT-Risiko besteht auch noch sechs Monate nach einer Chemotherapie [9].

NMH oder DOAK?

Zur Therapie und Prophylaxe von CAT werden nach individueller Risikoabwägung Antikoagulanzen empfohlen. Bei der CAT-Therapie sind gegen den Nutzen die Nebenwirkungen, vor allem das erhöhte Blutungsrisiko, die Belastungen für den individuellen Patienten sowie die Kosten abzuwägen. Die Empfehlungen orientieren sich an den Ergebnissen prospektiv randomisierter Studien [11]. Die Entscheidung, ob ein niedermolekulares Heparin (NMH) oder ein direktes orales Antikoagulans (DOAK) verwendet werden sollte, ist abhängig von krankheits-, patienten- sowie therapiespezifischen Kriterien. Generell sollten bei gastrointestinalen und genitourthelialen Tumoren sowie beim Auftreten von Erbrechen und Durchfall NMH bevorzugt werden [12].

Als wichtige Aspekte für das klinisch-pharmazeutische Management nannte Keiner die veränderte Pharmakokinetik bei kachektischen Patienten, schwere Leber- und Nierenfunktionseinschränkungen, krankheits- oder therapieassoziierte Thrombozytopenien, das Blutungsrisiko, das Risiko von Arzneimittelinteraktionen (bei DOAK) sowie eine veränderte orale Bioverfügbarkeit aufgrund gastrointestinaler Infekte oder anderer Resorptionsstörungen [1].

Ein wesentlicher Vorteil der NMH gegenüber DOAK liegt darin, dass keine pharmakokinetischen Interaktionen zu erwarten sind. Insbesondere ältere Tumorpatienten weisen oftmals behandlungsbedürftige Komorbiditäten auf. In Kombination mit der antineoplastischen Therapie kann der Einsatz von DOAK hier problematisch sein. Denn damit steigt das Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW). Zu beachten sind vor allem mögliche Interaktionen der DOAK, die über das Cytochrom-P450-Enzymsystem (CYP3A4) sowie P-Glykoprotein(P-gp)-Transporter ausgelöst werden. Bei bestimmten Komedikationen sollten DOAK daher nicht angewendet werden (Tab. 1).

Alle vier DOAK sind Substrate des P-gp-Transporters und konkurrieren hier mit bestimmten Arzneistoffen. Eine Metabolisierung über das CYP3A4 findet sich in unterschiedlichem Ausmaß für die Faktor-Xa-Inhibitoren, aber nicht für Dabigatran. Werden CYP3A4 und/oder der P-gp-Transporter gehemmt, steigt die DOAK-Konzentration im Blut – und damit das Blutungsrisiko. Keiner verwies hier beispielhaft auf Real-World-Daten bei Patienten mit Vorhofflimmern, die bei einem mittleren CHA₂DS₂-VASc-Score 3,0 mit einem Faktor-Xa-Inhibitor antikoaguliert wurden [3]. In dieser retrospektiven monozentrischen Studie erhöhte die Komedikation von Rivaroxaban oder Apixaban mit einem kombinierten P-gp- und moderaten CYP3A4-Inhibitor die Blutungsrate klinisch relevant von

Tab. 1. Management-Herausforderungen der DOAKs durch Interaktionen mit Tumorthérapien und begleitenden Thérapien (mod. nach [2])

Interaktionspartner	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
TKI (Imatinib, Crizotinib, Vandetanib, Sunitinib)	Rot	Rot	Rot	Rot
Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut	Rot	Rot	Rot	Rot
Rifampicin	Rot	Rot	Rot	Rot
Azole	Rot	Rot	Rot	30 mg/d
Verapamil	2 x 110 mg/d	Rot	Rot	Rot
Amiodaron	Rot	Rot	Rot	Rot
Dronedaron	Rot	Rot	Rot	30 mg/d
Clarithromycin	Rot	Rot	Rot	30 mg/d
NSAR/Plättchenhemmer	Rot	Rot	Rot	Rot
SSRI/SNRI	Rot	Rot	Rot	Rot

Rot: nicht empfohlen, Vorsicht oder Kontraindikation; gelb: Anpassungen oder Maßnahmen gemäß Zulassung; NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika; SSRI/SNRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer/Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; TKI: Tyrosinkinase-Hemmer

18,4 % auf 26,4 % (Hazard-Ratio 1,80; 95%-Konfidenzintervall 1,19–2,73; p = 0,006) (Abb. 1) [3].

Wird ein DOAK für die Antikoagulation bei Krebspatienten erwogen, muss daher das Blutungsrisiko für jeden einzelnen Tumorpazienten individuell abgeschätzt werden [6]. Eine aktuelle Metaanalyse prospektiver randomisierter DOAK-Studien zur Antikoagulation bei onkologischen Patienten zeigte insgesamt höhere Raten klinisch relevanter Blutungen unter DOAK gegenüber NMH [4]. Insbesondere bei Tumorpazienten muss im Verlauf der Behandlung die Arzneimittelsicherheit (AMTS) kontinuierlich in Hinblick auf potenzielle Interaktionen, Dosierungsänderungen, Begleittherapien, Nierenfunktion und Patientenpräferenz regelmäßig bewertet werden, betonte Keiner.

Bedeutung der Applikationsform nachrangig

Eine klinische Studie ging der Frage nach, welche Präferenzen CAT-Patienten selbst im Hinblick auf die Antikoagulation haben [10]. Am wichtigsten war den Patienten die potenzielle Auswirkung der Antikoagulation auf ihre Chemotherapie, die Wirksamkeit der Antikoagulation sowie das Blutungsrisiko. Ob es sich um eine orale Therapie handelte, war kaum von Bedeutung [10].

Wichtige Rolle der Apotheker

Wie Keiner abschließend betonte, sei es wichtig, die Awareness bei Patienten und Ärzten zum CAT-Risiko zu erhöhen – eine Aufgabe, bei der Stationsapotheker unterstützen könnten. Ein „Anticoagulation Stewardship“ kann

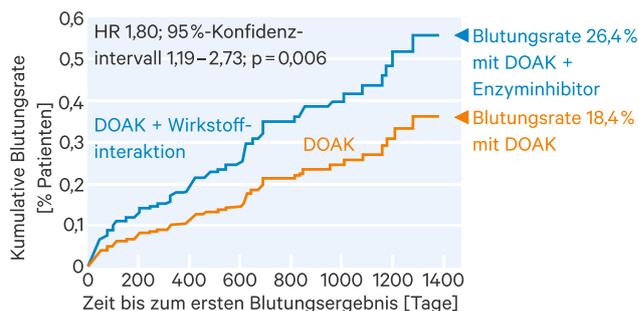


Abb. 1. Blutungsrate mit DOAK alleine und in Kombination mit einem kombinierten P-Glykoprotein- und moderaten CYP3A4-Inhibitor (mod. nach [3]); HR: Hazard-Ratio

nach den Worten von Keiner dazu beitragen, kosteneffektiv Managementdefizite zu minimieren. Weiterhin sei eine breitere Evidenz für eine Primärprophylaxe sowie für eine VTE-Behandlung/Rezidivprophylaxe zu schaffen. Die Entwicklung neuer Scores zur Abschätzung des CAT-Risikos sowie mehr Daten aus der Versorgungsforschung könnten hier einen wesentlichen Beitrag leisten.

Quelle/Literatur

Symposium „Zukunft Biologika – in der Thrombose und der Dermatologie“, veranstaltet von LEO Pharma im Rahmen des 47. Wissenschaftlichen Kongresses der ADKA – Bundesverband deutscher Krankenhausapotheker e. V., Nürnberg, 5. Mai 2022.

1. Beyer-Westendorf J, et al. Dtsch Arztebl Int 2019;116:31–8.
2. El-Armouche A, et al. Kardiologie 2020;14:29–31.
3. Hanigan S, et al. Thromb Thrombolysis 2020;49:636–43.
4. Haykal T, et al. Thromb Res 2020;194:57–65.
5. Khalil J, et al. World J Surg Oncol 2015;13:204.
6. Khorana AA, et al. J Thromb Haemost 2018;16:1891–4.
7. Lyman GH. Cancer 2011;117:1334–49.
8. Mulder FI, et al. Blood 2021;137:1959–69.
9. Mulder FI, et al. Haematologica 2019;104:1277–87.
10. Noble S, et al. Haematologica 2015;100:1486–92.
11. Onkopedia. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/thromboembolien-bei-tumorpazienten-frueher-venoese-thromboembolien-vte-bei-tumorpazienten/@guideline/html/index.html>
12. www.cat-algorithmus.de



Link zur Fachinformation

Krankenhauspharmazie report

Redaktion: Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Stuttgart (verantwort.)
 Anzeigen – Leitung Media: Kornelia Wind, Stuttgart
 Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart
 Druck und buchbinderische Verarbeitung: Offizin Scheufele Druck und Medien GmbH + Co. KG, Tränkestr. 17, 70597 Stuttgart
 Dieser KPH Report erscheint im Auftrag von LEO Pharma, Neu-Isenburg. Sonderbericht in „Krankenhauspharmazie“ 43. Jahrgang, Heft 7/2022. Berichterstattung: Dr. Kirsten Westphal, Heimstetten. Die Herausgeberin der Zeitschrift übernimmt keine Verantwortung für diese Rubrik.
 © Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, Stuttgart 2022