

CCC_SOP_TVT Prophylaxe und Therapie

Geltungsbereich

Patientenversorgung (CCC)

Mitgeltende Unterlagen

k.A.

Die Inzidenz von venösen Thrombembolien (VTE) ist bei Tumorpatienten gegenüber Nicht-Tumorpatienten um das 4-7-fache erhöht. Hospitalisierte Tumorpatienten haben ein VTE-Risiko von 20%.

Zusätzliche Risikofaktoren:

- Tumortyp: hohes Risiko: Pancreas-Ca, Gehirntumor, AML, Magen-Ca, Nierenzell-Ca, Lungen-Ca, Ovarial-Ca, maligne Lymphome
- Tumorstadium: fortgeschrittenes Stadium
- Zeitpunkt n. Diagnosestellung: höchstes Risiko in den ersten 6-12 Monaten
- Alter >65J, weibl. Geschlecht, Immobilität, Komorbiditäten (Adipositas, Herzinsuffizienz, COPD u.a.), Hospitalisation
- VTE in der Vorgeschichte
- ZVK
- Tumor-Therapie: besonders risikoreich: Angiogeneseinhibitoren, Immunmodulatoren plus Dexamethason oder Anthracyclin, Erythropoetin

1 Primärprophylaxe

1.1 Indikation für Hospitalisierte Tumorpatienten

- Wegen Tumorerkrankungen stationär behandelte Patienten sollen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten, sofern keine Kontraindikationen, speziell kein erhöhtes Blutungsrisiko, vorliegt.
- Die Dauer der medikamentösen VTE-Prophylaxe sollte den gesamten Krankenhausaufenthalt umfassen.
- Bei Patienten mit tumorchirurgischen Eingriffen im Abdomen- oder Beckenbereich gilt eine prolongierte Thromboseprophylaxe über 28-35 Tage als Standard; chirurg. Eingriff > 30min anderweitiger Lokalisationen Thromboseprophylaxe über 6-10 Tage.
- Mechanische Maßnahmen (z.B. Kompressionsstrümpfe) haben einen Stellenwert bei Patienten mit Kontraindikationen gegen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe.
- Bei Patienten in der Sterbephase ist in der Regel keine VTE-Prophylaxe indiziert.
- Bei weit fortgeschrittenen palliativen Tumorerkrankungen sollte die VTE-Prophylaxe im Gesamtkontext analog individueller Bedürfnisse und Präferenzen des Patienten begutachtet werden (Nutzen und Belastung).

1.2 Indikation für ambulante Tumorpatienten:

- Aufgrund limitierter Datenlage wird keine routinemäßige prophylaktische Antikoagulation empfohlen. Kein Nachweis eines Überlebensvorteils in randomisierten Studien (z.B.: SAVE-ONCO-Studie, PROTECT-Studie)
- Patienten mit Multiplem Myelom, die mit einem Immunmodulator (Thalidomid, Lenalidomid oder Pomalidomid) plus Dexamethason oder Anthracyclin behandelt werden, sollten eine medikamentöse VTE-Prophylaxe mit ASS oder niedermolekulares Heparin (LMWH) erhalten. Bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren sollte LMWH bevorzugt werden, zumindest in den ersten 6 Monaten nach Therapiebeginn.

Version: 1	Ersteller: Krause, Stefan, 27.03.2020	Prüfer: Meidenbauer, Norbert, 27.03.2020	Freigeber: Beckmann, Matthias (i.A. Caroline, Preuß), 27.04.2020	Kenn-Nr.: UKER-8-24570	Seite 1 von 4
---------------	--	---	---	---------------------------	------------------

CCC_SOP_TVT Prophylaxe und Therapie

- Bei Patienten mit fortgeschrittenem Pancreas-Ca und Einleitung einer Chemotherapie wird eine medikamentöse VTE-Prophylaxe empfohlen.
- Bei Patienten mit metastasiertem Keimzelltumor wird während der cisplatinhaltigen Chemotherapie eine Thromboseprophylaxe mit LMWH empfohlen
- Die ambulante medikamentöse VTE-Prophylaxe wird im Einzelfall bei hohem thromboembolischen Risiko empfohlen („kann“-Empfehlung, da keine Daten aus randomisierten Studien vorliegen). Dabei orientieren wir uns am Khorana-Score zur Graduierung des VTE-Risikos von ambulanten Patienten.

VTE RISK FACTORS IN CANCER PATIENTS

<u>Khorana Predictive Model For Chemotherapy-Associated VTE¹</u>		
<u>Patient Characteristic</u>		<u>Risk Score</u>
• Site of primary cancer		
> Very high risk (stomach, pancreas)		2
> High risk (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular)		1
• Prechemotherapy platelet count 350X10 ⁹ /L or higher		1
• Hemoglobin level less than 10 g/dL or use of red cell growth factors		1
• Prechemotherapy leukocyte count higher than 11X10 ⁹ /L		1
• BMI 35 kg/m ² or higher		1
<u>Total Score</u>	<u>Risk Category</u>	<u>Risk of Symptomatic VTE²</u>
0	Low	0.8-3%
1, 2	Intermediate	1.8-8.4%
3 or higher	High	7.1-41%

aus NCCN Guidline. 1) Khorana Blood 111:4902 (2008)

1.3 Art der Prophylaxe

- i.d.R. sollte niedermolekulares Heparin (LMWH) verwendet werden, wenn keine KI (z.B. höhergradige Niereninsuffizienz) vorliegt. Die LMWH-Dosierung sollte in der Hochrisiko-Prophylaxe-Dosierung (z.B. 40mg Enoxaparin = Clexane 0,4ml) erfolgen.
- Alternativen zu LMWH:
Apixaban 2x 2,5 mg (AVERT-Studie: NEJM 380; 2019), Rivaroxaban 1x 10 mg (CASSINI-Studie, NEJM 380:2019) (Cave: Beide NOAK derzeit für diese Indikation nicht zugelassen!), unfraktioniertes Heparin (UFH), z.B. bei höhergradiger Niereninsuffizienz (Nachteil: erhöhte HIT II-Rate, Therapie-Monitoring notwendig (bei therapeutischer Gabe), erhöhtes Osteoporose-Risiko), Fondaparinux.

2 Therapie der VTE: Primärtherapie und Sekundärprophylaxe

Die Behandlung der VTE besteht aus der Primärtherapie (1-2 Wochen) und der Sekundärprophylaxe. Die Therapiedauer beträgt zunächst 6 Monaten, minimal 3 Monate im Ausnahmefall (z.B. Portkatheterthrombose), anschließend ist die Indikation zur Fortsetzung zu prüfen. Bei unkontrollierten Tumorerkrankungen soll die Antikoagulation zeitlich verlängert oder unbegrenzt fortgeführt werden. Nach neuer Datenlage kann nach Anbehandlung mit einem LMWH auch auf ein NOAK umgestellt werden, Details s. u.

- Standard in der Akutbehandlung der VTE ist die parenterale Antikoagulation mit LMWH, z.B. Enoxaparin 0,1 ml/10kg KG, 2xtgl. s.c. (=Clexane, Standard stationär) oder Tinzaparin 175 Anti Xa IU/kg KG 1xtgl. s.c. (= 0,1 ml/10kg Innohep 20.000, Standard ambulant).
- Nach 4 Wochen kann die Therapiedosis auf 75-80% der Ausgangsdosis gesenkt werden.

Version: 1	Ersteller: Krause, Stefan, 27.03.2020	Prüfer: Meidenbauer, Norbert, 27.03.2020	Freigeber: Beckmann, Matthias (i.A. Caroline, Preuß), 27.04.2020	Kenn-Nr.: UKER-8-24570	Seite 2 von 4
---------------	--	---	---	---------------------------	------------------

CCC_SOP_TVT Prophylaxe und Therapie

- In der Regel kein Umsetzen auf Vit K Antagonisten. Es besteht eine signifikante Überlegenheit von LMWH gegenüber Vit K-Antagonisten in der Langzeittherapie bzgl. des Rezidivrisikos (Reduktion um 50%, CLOT- und CATCH-Studie).
- Fondaparinux ist LMWH in der Gesamtheit aller Patienten gleichwertig (Reservemedikament). Keine speziellen Studien für Tumorpatienten.
- Entsprechend der nachstehenden neuen Datenlage kann statt einem LMWH auch ein NOAK gegeben werden (Hokusai VTE Cancer-Studie, Edoxaban v. Dalteparin, Raskob et al. NEJM 02/2018 und SE-LECT-D-Studie, Dalteparin v. Rivaroxaban, Young AM et al. ASH 2017, JCO 07/18). In beiden Studien konnte eine Nicht-Unterlegenheit eines NOAK (Edoxaban oder Rivaroxaban) gegenüber einem LMWH (Dalteparin) gezeigt werden. Die Rezidivrate venöser Thromboembolien war niedriger unter NOAK, die Rate schwerer Blutungen (insbesondere obere GI-Blutung) etwas höher. Von Blutungen waren insbesondere Patienten mit Tumoren im Gastrointestinaltrakt betroffen. Die Compliance war besser unter Therapie mit einem NOAK.
- Cave: Interaktionen von NOAK mit onkologischen Medikamenten (z.B.: Lapatinib, Nilotinib, Sunitinib, Imatinib, Tamoxifen, CSA, Tacrolimus, Dexamethason, Doxorubicin, Vinblastin)!
- Entscheidung NOAK vs. LMWH in Abwägung des individuellen Rezidiv-/Blutungsrisikos. Patienten mit GI-Tumoren oder GI-Blutungen in der Vergangenheit sollten weiterhin mit LMWH therapiert werden. LMWH werden ebenfalls bevorzugt eingesetzt bei Patienten unter Chemotherapie mit zu erwartender relevanter Thrombozytopenie.
- Bei Patienten mit lebens- oder organfunktionsbedrohlicher VTE können interventionelle Maßnahmen wie Thrombolyse, Thrombembektomie oder Implantation eines V. cava inferior-Filters indiziert sein.
- ZVK- oder Portkatheter-assoziierte Thrombosen werden wie andere VTE voll-antikoaguliert. Der Katheter kann, solange er durchgängig ist, korrekt liegt und nicht infiziert ist, belassen und benutzt werden. Die Sekundärprophylaxe sollte für mind. 3 Monate, nach Entfernung des Katheters noch für 6 Wochen fortgesetzt werden.
- Bei Rezidivthrombose unter Therapie mit VKA oder NOAK wird auf LMWH umgestellt. Bei Rezidivthrombose unter LMWH, Dosis-Erhöhung um 20-30% empfohlen nach Ausschluss von HIT II.
- Asymptomatische VTEs werden wie symptomatische behandelt.

3 Antikoagulation bei Thrombozytopenie:

3.1 Bei Indikation zur therapeutischen Antikoagulation (Lungenembolie, TVT)

Bzgl. einer Antikoagulation mit einem NOAK bei bestehender Thrombopenie können bei fehlender Datenlage keine Empfehlungen gegeben werden. Dies ist in individueller Situation abzuwägen und vor zu erwartender Thrombozytopenie eher eine Antikoagulation mit LMWH einzuleiten.

- Thrombozytenzahl > 50 000/ μ l: volltherapeutische Dosis (akut) oder 75% (Erhaltung) LMWH wie oben beschrieben
- Thrombozytenzahl <50 000 aber > 30 000/ μ l: LMWH Prophylaxedosis (z.B. 4000 IU Enoxaparin/d)
- Thrombozytenzahl <30 000/ μ l: Unterbrechung (cave: engmaschige Kontrollen, um Anstieg nicht zu verpassen). In Einzelfällen bei kurz zurückliegendem thrombotischem Ereignis kann eine halbe prophylaktische Dosis auch in der ausgeprägten Thrombozytopenie erwogen werden.

3.2 Bei Indikation zu prophylaktischen Antikoagulation

- Thrombozytenzahl > 50 000/ μ l: Hochrisiko Prophylaxe Dosis
- Thrombozytenzahl <50 000 aber > 30 000/ μ l: 50% der Hochrisiko Prophylaxe Dosis

Version: 1	Ersteller: Krause, Stefan, 27.03.2020	Prüfer: Meidenbauer, Norbert, 27.03.2020	Freigeber: Beckmann, Matthias (i.A. Caroline, Preuß), 27.04.2020	Kenn-Nr.: UKER-8-24570	Seite 3 von 4
---------------	--	---	---	---------------------------	------------------

CCC_SOP_TVT Prophylaxe und Therapie

- Thrombozytenzahl $<30\ 000/\mu\text{l}$: Unterbrechung (cave: engmaschige Kontrollen, um Anstieg nicht zu verpassen)

4 Kontraindikationen einer Antikoagulation

In den nachfolgenden Situationen ist die Indikation der Antikoagulation zu prüfen und ggf. zu unterbrechen. Blutungsrisiko und Risiko durch Thrombose/Embolie sind gegeneinander abzuwägen.

- aktive Blutung, insbesondere aktive cerebrale Hämorrhagie (i.d.R. Pause der Antikoagulation)
- intrakranielle oder spinale Läsionen mit hohem Risiko für eine Blutung
- Perikarditis
- aktive gastrointestinale Ulcera
- unkontrollierbare bzw. maligne Hypertension
- Thrombozytopenie ($<30\ 000/\mu\text{l}$) bzw. Thrombozythämie mit Thrombozytendysfunktion und klinischer Blutungsneigung
- kürzliche OP mit hohem Blutungsrisiko

5 Änderungshinweise

Verwendete Leitlinien: Onkopedia-Leitlinie VTE in Tumorpatienten, Stand 04/2019, S3 Leitlinie Thromboseprophylaxe 2015, ASCO guideline (update) DVT in cancer JCO 02/2020, NCCN Leitlinie Cancer-associated venous thromboembolic disease 01/2019.

Überarbeitung V Brückl und S Krause bei neuer Datenlage bzgl. NOAK 2.3.2018.

Überarbeitung N. Meidenbauer bei neuer Leitlinie Keimzelltumore sowie Update ASCO und Onkopedia-Leitlinie, 3.2.2020.

Diese Leitlinie tritt sofort in Kraft

Version: 1	Ersteller: Krause, Stefan, 27.03.2020	Prüfer: Meidenbauer, Norbert, 27.03.2020	Freigeber: Beckmann, Matthias (i.A. Caroline, Preuß), 27.04.2020	Kenn-Nr.: UKER-8-24570	Seite 4 von 4
---------------	--	---	--	---------------------------	------------------