

## Aktuelle Daten zur krebsassoziierten Thrombose: Die CARAVAGGIO-Studie<sup>1</sup> zeigte Nicht-Unterlegenheit von Apixaban gegenüber Dalteparin

**Krebspatienten haben ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE).<sup>2</sup> Eine geeignete Behandlungsstrategie könnte das Risiko für ein VTE-Rezidiv bei diesen Patienten reduzieren. Als bisherige Standardtherapie gilt parenteral verabreichtes niedermolekulares Heparin (NMH). Für viele Patienten könnten nun auch oral verabreichte Alternativen in Frage kommen - die Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOACs) wie beispielsweise Apixaban (Eliquis®). In der CARAVAGGIO-Studie<sup>1</sup> war Apixaban gegenüber dem Heparin Dalteparin in der Behandlung von krebsassoziierten VTE vergleichbar gut wirksam und verträglich.<sup>iii</sup>**

Venöse Thromboembolien treten bei Krebspatienten mit einem 4- bis 7-fach erhöhten Risiko auf und tragen erheblich zur Morbidität und Mortalität der Krebspatienten bei.<sup>2,3,4</sup> Daher sind geeignete Behandlungsoptionen erforderlich. Die bisherige Standardtherapie ist parenteral verabreichtes niedermolekulares Heparin.<sup>5</sup> Als weitere Option könnten jedoch auch oral verabreichte NOACs wie Apixaban eine Alternative darstellen. Die neueste Studie zur Behandlung von krebsassoziiierter VTE - die CARAVAGGIO-Studie<sup>1</sup> - zeigte, dass Apixaban bezüglich der Wirksamkeit auf VTE-Rezidive gegenüber Dalteparin nicht unterlegen ist ( $p < 0,001$  für Nicht-Unterlegenheit). Im Vergleich mit Dalteparin gab es unter Apixaban auch kein erhöhtes Risiko für schwere Blutungen einschließlich gastrointestinaler Blutungen.

### **CARAVAGGIO-Studie mit 1170 Patienten**

Die prospektive randomisierte Phase-III-Studie CARAVAGGIO schloss als bisher größte NOAC-Studie 1170 Patienten ein und verglich die Behandlung mit Apixaban und Dalteparin bei krebsassoziierten VTE. Es wurden erwachsene Patienten mit einer aktiven oder früheren (Krebsdiagnose innerhalb der letzten 2 Jahre) Krebserkrankung und einer akuten proximal tiefen Venenthrombose und/oder Lungenembolie eingeschlossen und untersucht. Die Patienten erhielten entweder oral Apixaban in der Standarddosierung (10 mg 2x täglich für 7 Tage, gefolgt von 5 mg 2x täglich) oder Dalteparin subkutan (200 IE/kg 1 x täglich für 30 Tage, gefolgt von 150 IE/kg 1x täglich) für 6 Monate. Danach folgte eine Nachbeobachtung für 30 Tage. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Rate an rezidivierenden VTE und Haupt-Sicherheitsendpunkt die Rate an schweren Blutungen.

### **Nicht-Unterlegenheit von Apixaban bei Wirksamkeitsendpunkt**

Die Rate an VTE-Rezidiven betrug 5,6 % bei Patienten mit Apixaban und 7,9 % bei Patienten mit Dalteparin (HR 0,63; 95 % KI = 0,37 bis 1,07,  $p < 0,001$  für Nicht-Unterlegenheit;  $p = 0,09$  für Überlegenheit). Damit war Apixaban signifikant nicht-unterlegen gegenüber Dalteparin. Die Rate schwerer Blutungen war in beiden Gruppen vergleichbar (3,8 % bei Apixaban vs. 4 % bei Dalteparin, HR 0,82; 95 % KI = 0,4 bis 1,69;  $p=0,6$ ), ebenso die Anzahl schwerer GI - Blutungen (1,9 % bei Apixaban vs. 1,7 % bei Dalteparin, HR 1,05; 95 % KI = 0,44 bis 2,5). Als sekundären Endpunkt untersuchten die Studienautoren außerdem das ereignisfreie Überleben (Nichtauftreten von VTE-Rezidiven, schweren Blutungen und Tod). Der Anteil der Patienten mit ereignisfreiem Überleben lag

bei 73,3 % bei Apixaban und 68,6 % bei Dalteparin (HR 1,36 95 % KI = 1,05 bis 1,76).

### **Apixaban als Alternative zu Heparin?**

Die Leitlinien der *European Society of Cardiology zur Diagnose und Management von Lungenembolien* nennen als mögliche orale Option aufgrund der Ergebnisse der vorausgegangenen Studien mit Edoxaban und Rivaroxaban<sup>6,7</sup> bei tumorassoziierter VTE die selbigen NOACs.<sup>5</sup> Da sich in diesen Studien jeweils ein erhöhtes Risiko für schwere Blutungen bei Patienten mit GI-Tumoren versus NMH zeigte, werden die NOACs Edoxaban und Rivaroxaban derzeit vorzugsweise bei Patienten ohne Magen- oder gastroösophageale Läsionen empfohlen. Die neuen Studienergebnisse zu Apixaban zeigen, dass Apixaban, wenn ein NOAC für Ihre Patienten in Frage kommt, eine oral verabreichte Alternative zu parenteralem, niedrigmolekularem Heparin darstellen kann. Die Onkopedia-Leitlinien zu Thromboembolien bei Tumorpatienten von November 2020 greifen die aktuellen Studienergebnisse auf und weisen auf die ‚ähnliche Nutzen-Risiko-Bilanz‘ von NMH und den NOACs Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban hin.<sup>8</sup> Bei der Wahl des Antikoagulans sollten daher sowohl die Applikationsform als auch die Unterschiede in Wirksamkeit und Sicherheit in Betracht gezogen werden und dabei insbesondere das Risiko für gastrointestinale Blutungen bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren berücksichtigt werden.<sup>8</sup>

Weitere Informationen finden Sie in der Fachinformation: <https://www.pfizerpro.de/product/elixis>

#### Referenzen:

1. Agnelli G et al. 2020 *N Engl J Med*. Apr 23;382(17):1599-1607
2. Fuentes HE et al. 2016 *Dis Mon*. 62(5):121-58
3. Timp JF et al. 2013 *Blood*. 122(10):1712 - 23
4. Khorana AA et al. 2007 *J Thromb Haemost*. 5(3):632 - 4
5. Konstantinides SV et al. 2020 *Eur Heart J*. 21;41(4):543-603.
6. Raskob G et al. *N Engl J Med*. 2018;378:615-624
7. Young AM et al. *J Clin Oncol*. 2018;36(18):2017-2023
8. Thromboembolien bei Tumorpatienten, Onkopedia-Leitlinien, 2020

[1] Bei Patienten mit Tumorerkrankung werden die Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban in der TVT/LE-Behandlung, Primär- und Rezidivprophylaxe aktuell in klinischen Studien untersucht. Die Ergebnisse der CARAVAGGIO-Studie sind noch nicht in die aktuelle Fachinformation aufgenommen. Apixaban ist bei malignen Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko kontraindiziert.

PP-ELI-DEU-5279