

Neue Erkenntnisse bei der Therapie krebsassoziierter venöser Thromboembolien: Apixaban ist vergleichbar wirksam zu Dalteparin ohne dabei das Risiko für schwere Blutungen zu erhöhen

Ein hohes Risiko für Rezidive sowie Blutungen stellen Ärzte bei der Behandlung von venösen Thromboembolien (VTE) bei Krebspatienten vor Herausforderungen. Jedoch ist eine effektive und zugleich verträgliche Antikoagulation erforderlich und sehr wichtig. Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien (NOACs) wurden als orale Therapiealternative zu NMH untersucht und nehmen aktuell Einzug in die Leitlinien.^{1,2,3,4} Dass ein NOAC eine mit NMH vergleichbare Wirksamkeit mit einer vergleichbaren Verträglichkeit hinsichtlich schwerer Blutungen verbinden kann, hat die multinationale Nichtunterlegenheitsstudie CARAVAGGIO für Apixaban gezeigt.⁵

Krebspatienten weisen im Vergleich zur Normalbevölkerung ein 4- bis 7-fach erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien auf⁶, bei deren Behandlung das individuelle Blutungsrisiko berücksichtigt werden muss.⁴ Die Patienten benötigen daher eine geeignete Behandlungsoption. Neben der Standardtherapie mit parenteral verabreichtem niedermolekularem Heparin können nun auch oral verabreichte Alternativen in Betracht gezogen werden: die Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOACs) wie Apixaban (Eliquis®).

CARAVAGGIO-Studie: Apixaban versus Dalteparin

Die prospektive randomisierte Phase-III-Studie CARAVAGGIO⁵ schloss als **bisher größte NOAC-Studie** 1170 Patienten ein und verglich die Behandlung mit Apixaban versus Dalteparin bei krebsassoziierten VTE. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit aktiver oder früherer Krebserkrankungⁱ und einer akut proximal tiefen Venenthrombose und/oder Lungenembolie. Die Patienten erhielten entweder orales Apixaban in der Standarddosierung (10 mg 2x täglich für 7 Tage, gefolgt von 5 mg 2x täglich) oder subkutanes Dalteparin (200 IE/kg 1 x täglich für 30 Tage, gefolgt von 150 IE/kg 1x täglich) für 6 Monate. Als Wirksamkeitsendpunkt wurden VTE-Rezidive definiert, als Haupt-Sicherheitsendpunkt Schwere Blutungen nach ISTH-Kriterienⁱⁱ.

Vergleichbare Rate schwerer Blutungen zwischen Apixaban und Dalteparin

Bei 3,8 % der mit Apixaban behandelten Patienten traten schwere Blutungen auf, mit Dalteparin bei 4 % der Patienten (HR 0,82; 95 % KI = 0,4 bis 1,69; p=0,6). Demnach unterschied sich die Rate schwerer Blutungen nicht signifikant. Auch schwere gastrointestinale (GI)-Blutungen wurden in vergleichbarer Rate in beiden Gruppen beobachtet (1,9 % bei Apixaban vs. 1,7 % bei Dalteparin; HR 1,05; 95 % KI = 0,44 bis 2,5) – obwohl ein Drittel der eingeschlossenen Patienten an einem Tumor mit gastrointestinaler Lokalisation litt. Schwere Blutungen in anderen als gastrointestinalen Organen traten mit einer Rate von 1,9 % (Apixaban) beziehungsweise 2,2 % (Dalteparin) auf (HR 0,68; 95 % KI = 0,21 bis 2,20). Als weiterer sekundärer Endpunkt wurde das ereignisfreie Überleben untersucht (definiert als 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) und war somit unter Apixaban numerisch höher.

Kann Apixaban eine orale Alternative zu NMH darstellen?

Die CARAVAGGIO-Studie wies neben einer vergleichbaren VTE-Rezidivrate (5,6 % vs. 7,9 %; HR 0,63; 95 % KI = 0,37 bis 1,07; $p < 0,001$ für Nicht-Unterlegenheit; $p = 0,09$ für Überlegenheit) auch eine vergleichbare Rate schwerer Blutungen für Dalteparin und Apixaban auf. In der CARAVAGGIO-Studie zeigte sich unter Apixaban zudem kein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen, obwohl ein Drittel der Patienten GI-Tumore aufwies. Folglich könnte oral verabreichtes Apixaban für viele Krebspatienten mit einer VTE, die bisher aufgrund eines gastrointestinalen Tumors von der Behandlung mit NOACs ausgenommen wurden, eine Alternative zu parenteralem, niedrigmolekularem Heparin darstellen.

Weitere Informationen finden Sie in den Fachinformationen

(<https://www.pfizerpro.de/product/elixis>)

i Als aktiv galten Krebserkrankungen mit Diagnose innerhalb der letzten 6 Monate (auch Rezidive oder metastatisch) oder mit Krebsbehandlung zum Studienbeginn bzw. während der 6 Monate vor Randomisierung. Patienten mit Krebs in der Vergangenheit waren solche mit Diagnose innerhalb der 2 Jahre vor Studienbeginn.

ii Schwere Blutungen nach ISTH-Kriterien: klinisch offensichtliche Blutungen mit mind. einem weiteren Merkmal: Hb-Abfall ≥ 2 g/dl, Transfusion von mind. 2 Einheiten roter Blutzellen, kritische Lokalisation der Blutungen, sowie Blutungen mit Todesfolge oder Operationsbedarf.

Referenzen:

1. Streiff MB et al.: The National Comprehensive Cancer Center Network (NCCN) guidelines: Cancer-associated venous thromboembolic disease. V.1.2020.
2. Riess, H. et al.: Thromboembolien bei Tumorpatienten. 2020; Deutsche Gesellschaft für Haematologie und medizinische Onkologie.
3. Konstantinides SV et al.: *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603.
4. Lyman GH et al.: American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv.* 2021;5(4):927-974.
5. Agnelli G et al.: *N Engl J Med.* 2020;382(17):1599-1607.
6. Fuentes HE et al.: *Dis Mon.* 2016;62(5):121-158.

Dieser Beitrag wurde in Kooperation mit Pfizer Pharma erstellt.