

# 5. NZW-Süd Ravensburg 2006



Freitag 8.9.2006 17.00 -17.30

Lässt sich durch Antikoagulantien die  
Prognose von Tumorerkrankungen  
verbessern?

PD Dr. Ulrich Schuler, Dresden

## **Ist die Gerinnungshemmung mit Heparin eine effektive Tumorthherapie?**

**Die Hemmung von Thrombin ist offenbar für die Antitumor-Wirkung von Heparin entscheidend**

... Das Wissen um die Zusammenhänge zwischen Gerinnung, Tumorwachstum und Metastasierung eröffnet neue Möglichkeiten der Krebstherapie.

## **Low-Molecular-Weight Heparin and Survival in Patients With Malignant Disease**

*Ajay K. Kakkar, MBBS, PhD*

Cancer Control

September 2005, Vol. 12, Supplement 1

# CLOT, FAMOUS und MALT: Heparin und Tumorprogression ?

	Einschluß	Therapie
Altinbas 2004	SCLC +CEV-Chemo (#84)	max. 18 Wochen 5000 IU <b>Dalteparin</b>
Kakkar 2004 FAMOUS	fortgeschrittene Tumore (#385)	1 Jahr 5000 IU <b>Dalteparin</b>
Lee 2005 CLOT	Thrombose (+ Tumor) (#602)	6 Monate <b>Dalteparin</b> 200=>150IU/kg
Klerk 2005 MALT	fortgeschrittene Tumore (#302)	6 Wochen <b>Nadroparin</b> gewichtsadaptiert

Dalteparin = Fragmin®  
Nadroparin = Fraxiparin®

# Vorgeschichte...

- **Trousseau 1865**  
Thrombophlebitis migrans  
bei viszeralem Carcinomen



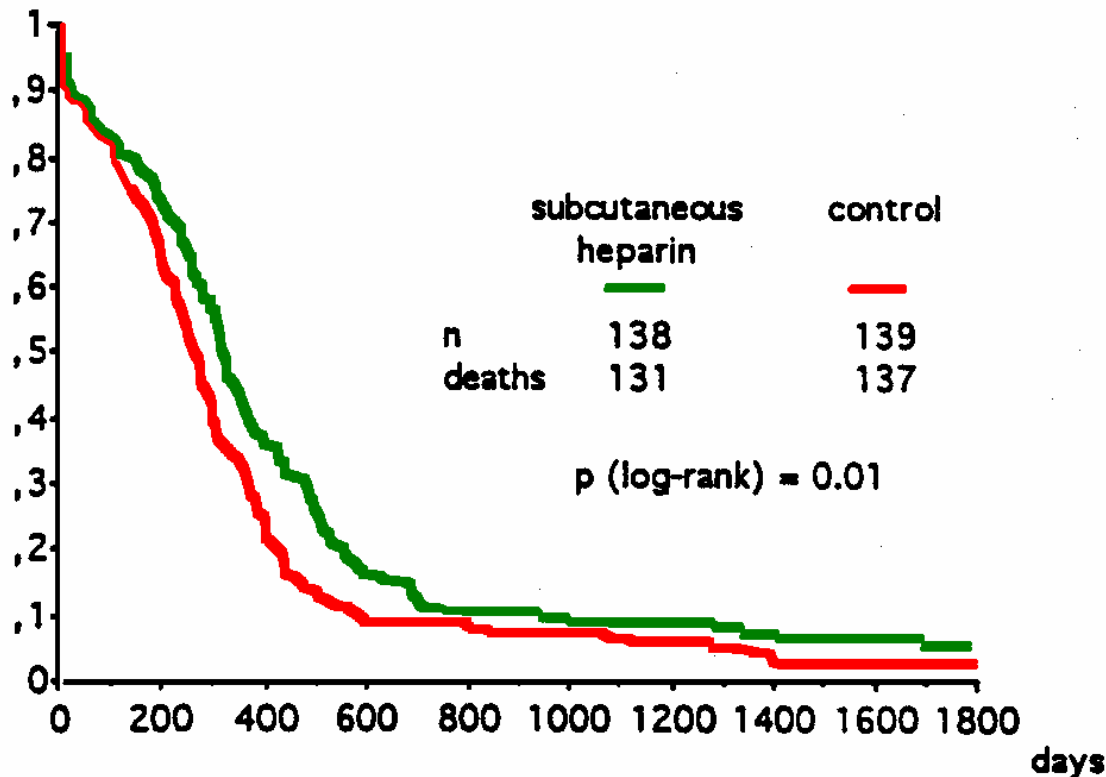
- **Bilroth 1877**  
beschreibt Krebszellen in einem  
Thrombus und interpretiert dies als  
Metastasierung durch Thrombembolie

multiple in-vitro und  
Tierversuchsdaten.....

- Mäuse zahlen keine Krankenversicherung
- werden nicht in den Gesundheitsfonds einzahlen

# Verbessert Heparin s.c. die Prognose des kleinzelligen Bronchialkarzinoms ?

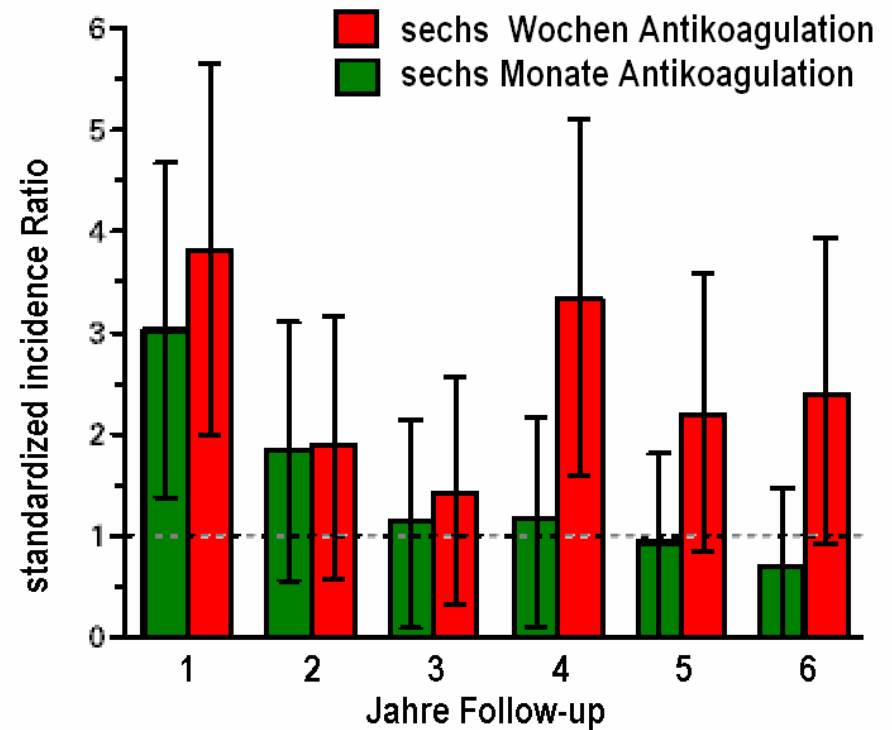
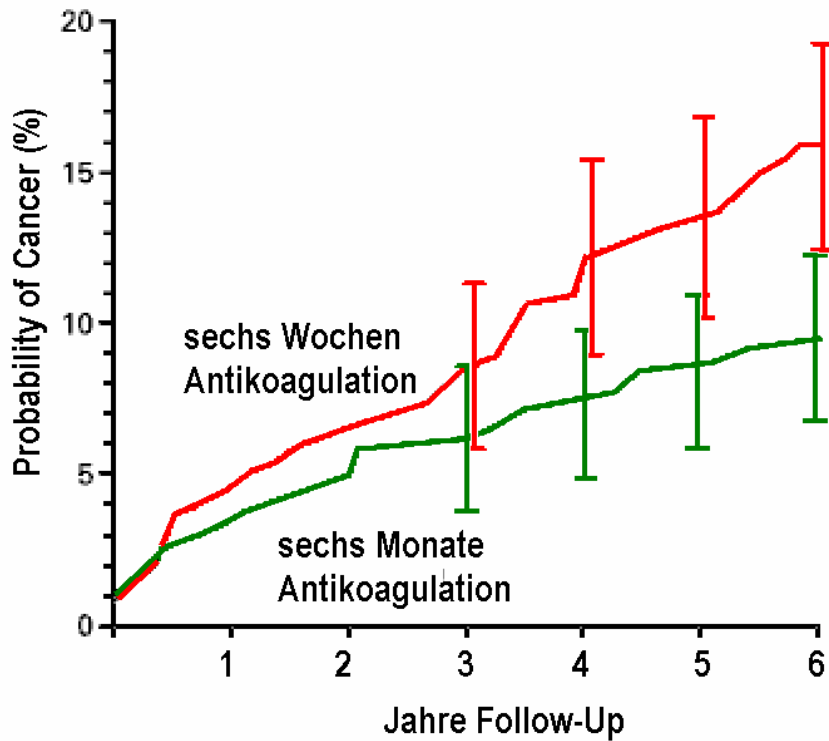
overall survival



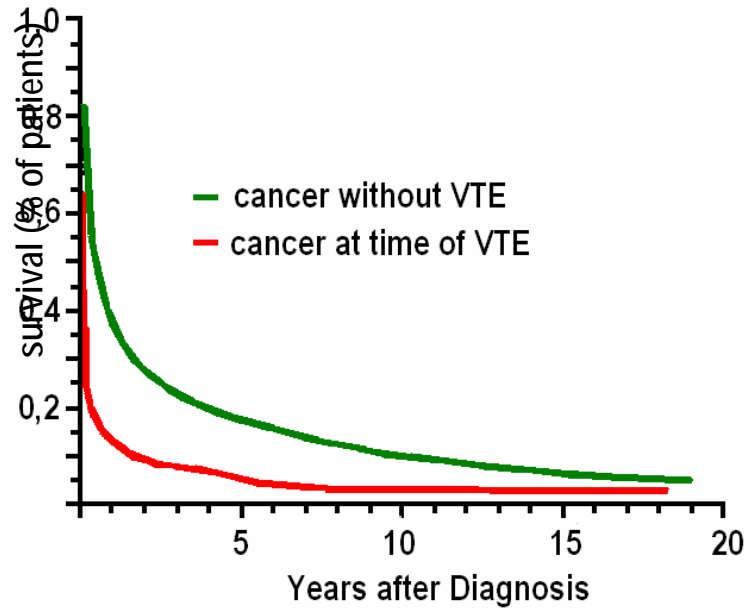
Lebeau et al. 1994

- n=277
- Dauer 5 Wochen  
500 IU /kg /Tag  
„adjusted by clotting times“
- parallel zur Chemotherapie
- randomisiert
  
- Ergebnisse :  
Vorteil überwiegend bei  
Patienten in limitierte  
Stadien

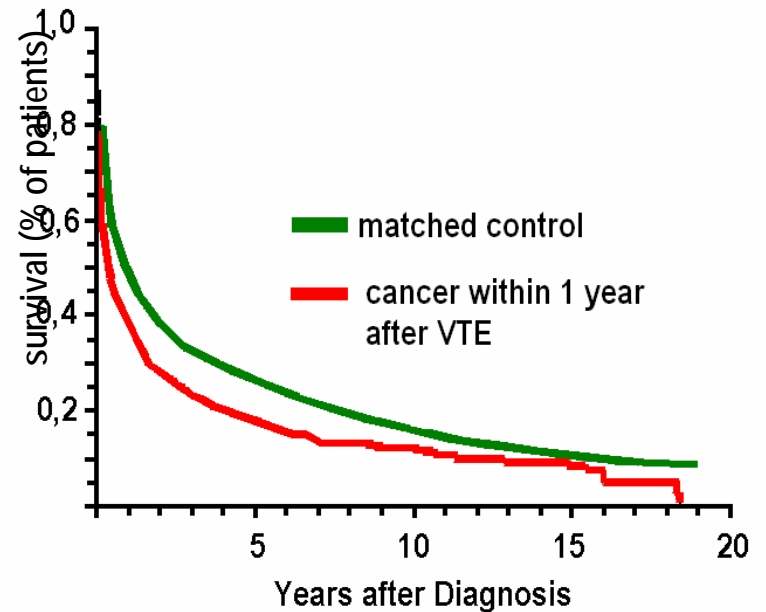
# Incidence of Cancer after Prophylaxis with Warfarin against Recurrent Venous Thromboembolism



# Prognosis of Cancers Associated with Venous Thromboembolism



Patienten mit Krebsdiagnose zum Zeitpunkt VTE und gematchte Kontrolle



Patienten mit Krebsdiagnose zum Zeitpunkt < 1 Jahr nach VTE und gematchte Kontrolle



# „Do Heparins Do more than Just Treat Thrombosis ? The Influence of Heparins on Cancer Spread“

Rohan Hettiarachchi et al. 1999

## Meta-Analyse der 3-Monats Mortalität aus randomisierten Studien

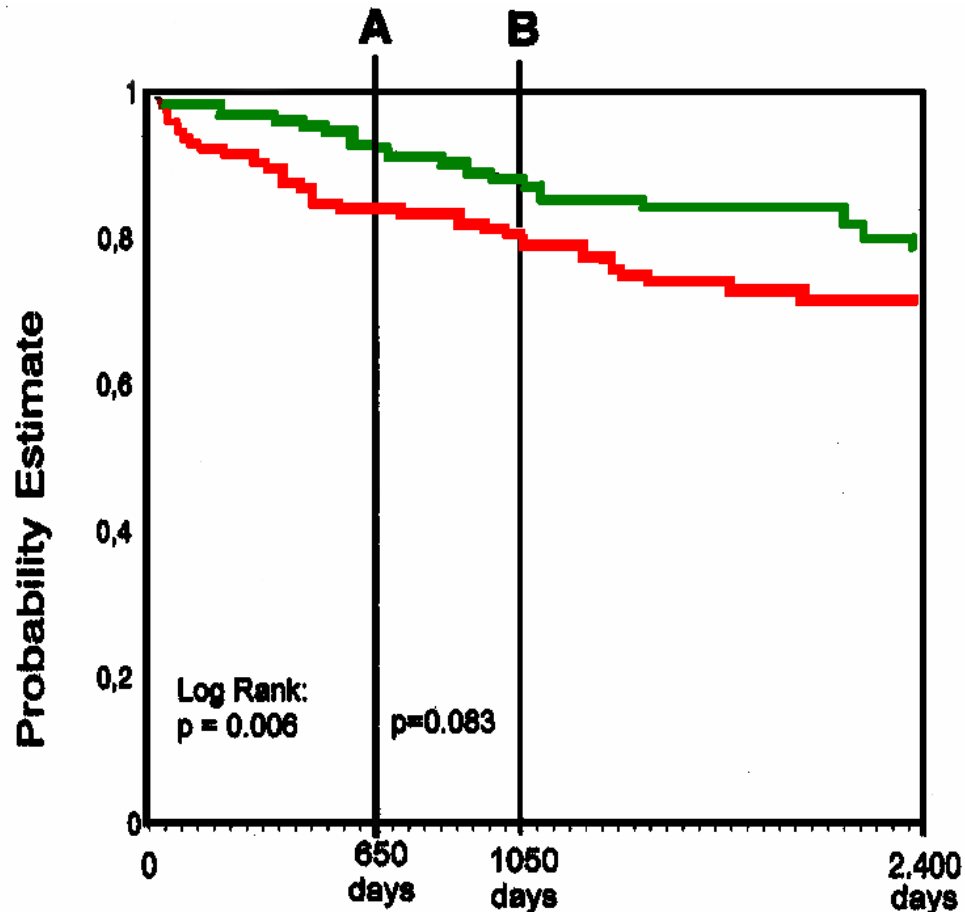
			ohne Neoplasie			mit Neoplasie		
			LMWH	UFH	Odds Ratio	LMWH	UFH	Odds Ratio
Duroux 1991	CY 216	Dosis /Kg 106	3/79	1/69	2,09	0/6	2/12	0,32
Hull 1992	Tinazeparin	175	3/167	7/170	0,46	7/46	14/49	0,46
Prandoni 1992	Nadroparin	95	4/70	3/67	1,52	1/15	6/18	0,2
Lopaciuk 1992	Nadroparin	92	1/67	0/70	3,18	0/7	0/2	-
Simonneau 1993	Enoxaprin	100	1/60	1/65	1,08	2/7	1/2	0,45
Koopman 1996	Nadroparin	92	1/168	4/162	0,32	3/34	3/36	1,06
Levine 1996	Enoxaprin	100	0/201	3/196	0,14	11/46	14/57	0,97
Columbus 1997	Reviparin	87,5	16/391	12/398	1,36	20/119	27/113	0,65
Simonneau 1997	Tinazeparin	175	10/278	10/274	0,99	2/26	4/34	0,69
			<b>39/1481</b>	<b>41/1471</b>	<b>0,94</b> <b>(0,60-1,47)</b>	<b>46/306</b>	<b>71/323</b>	<b>0,61</b> <b>(0,4-0,93)</b>

# Thromboseprophylaxe mit LMWH versus UFH - Einfluss auf das langfristige Überleben nach Operation bei gynäkologischen Tumoren

von Tempelhoff et al., Int. J. of Oncology 2000  
Städtisches Krankenhaus Rüsselsheim

- prospektiv, randomisierte Doppelblind-, Doppeldummy-Studie
- Thromboseprophylaxe bis zum 7. postoperativen Tag  
160 Patienten mit Certoparin (3000 E Anti-Xa s.c.)  
147 Patienten UF-Heparin (3x 5000 IE s.c.)
- Mamma-Ca (n=190), Ovarialkarzinom (n=48),  
Endometriumkarzinom (n=77), andere gynäkologische  
Tumore (n=9)

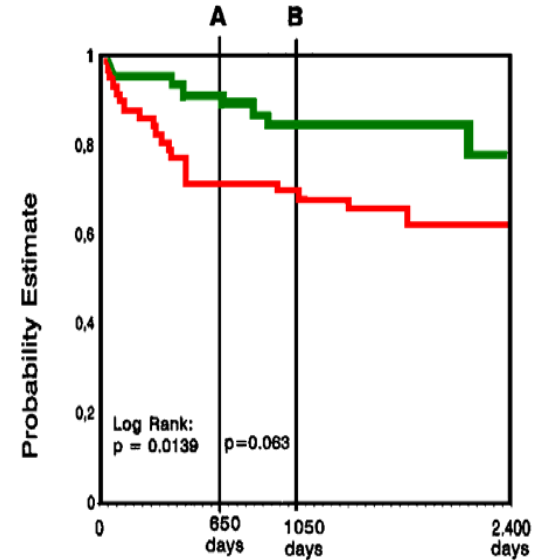
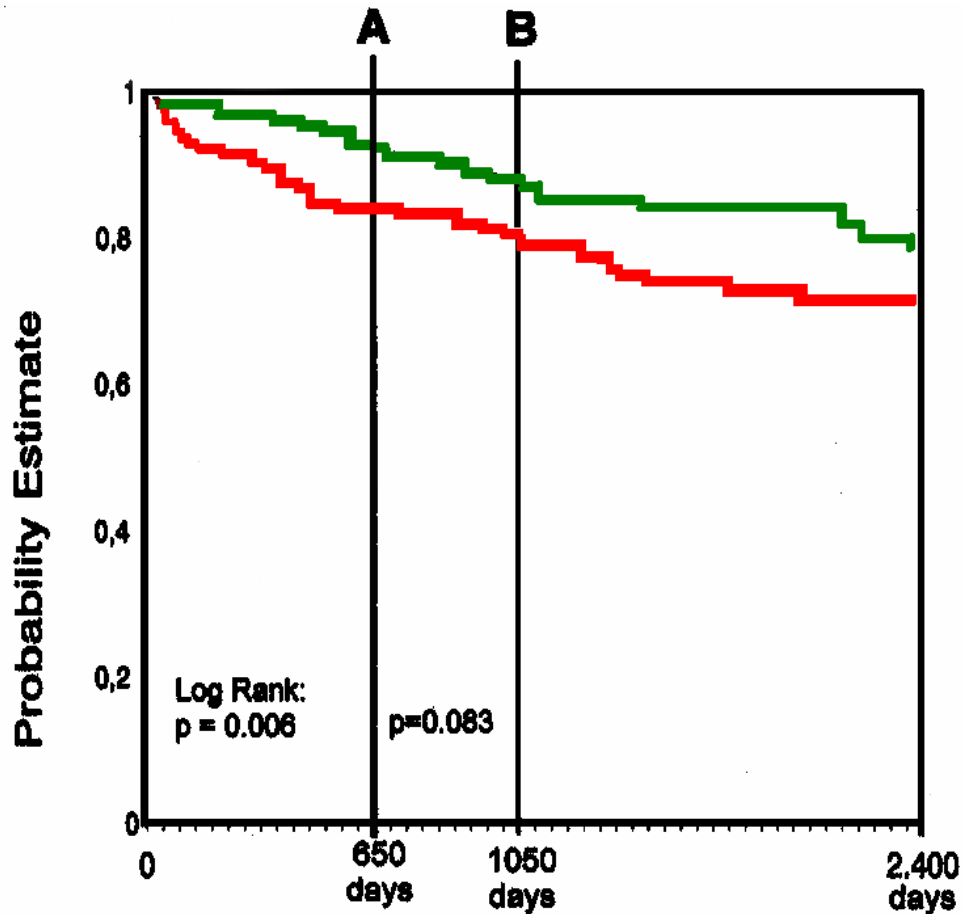
# Thromboseprophylaxe mit LMWH versus UFH - Einfluss auf das langfristige Überleben nach Operation bei gynäkologischen Tumoren



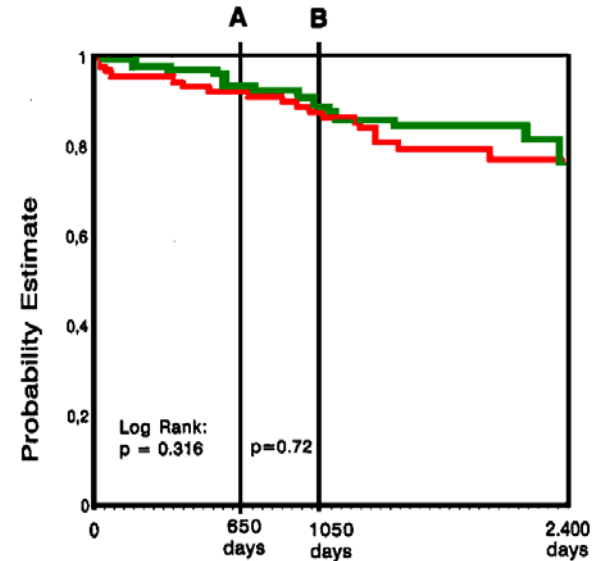
von Tempelhoff et al.,  
Int. J. of Oncology 2000  
Städtisches Krankenhaus Rüsselsheim

# Thromboseprophylaxe mit LMWH versus UFH - Einfluss auf das langfristige Überleben nach Operation bei gynäkologischen Tumoren

von Tempelhoff et al.,  
Int. J. of Oncology 2000



pelvic  
cancer



breast

# Thromboseprophylaxe mit LMWH versus UFH - Einfluss auf das langfristige Überleben nach Operation bei gynäkologischen Tumoren

von Tempelhoff et al., Int. J. of Oncology 2000  
Städtisches Krankenhaus Rüsselsheim

- Kurze Dauer der Intervention
- LMWH aus anderen Gründen inzwischen klar indiziert, damit im Grunde nicht strittig
- Eigenheiten der Statistik (Survival-Analyse, Multiple Testing, keine multivariate Analyse, drop-outs)
- International nicht entsprechend anerkannt, nicht angemessen publiziert

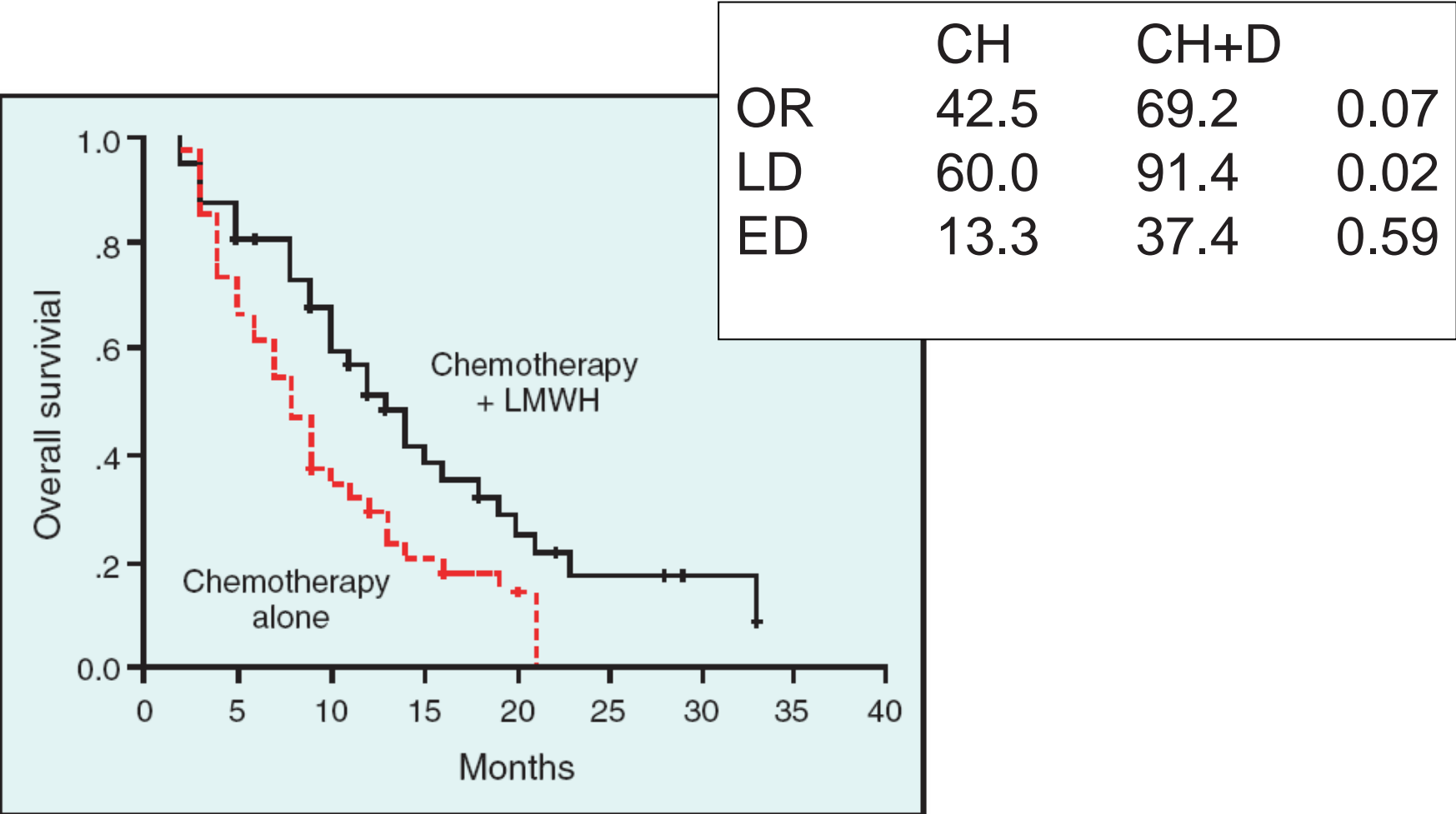
**IN FOCUS**

## **A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer**

M. ALTINBAS, H. S. COSKUN, O. ER, M. OZKAN, B. ESER, \* A. UNAL, \* M. CETIN\* and S. SOYUER†  
*Departments of Medical Oncology, \*Hematology and †Radiation Oncology, Erciyes University Medical Faculty, MK Dedeman Oncology Hospital, Kayseri, Turkey*

- 84 Patienten mit SCLC
- randomisiert zwischen
  - Standard-Therapie und
  - Dalteparin **5000** U/Tag über 18 Wochen der Chemotherapie

# LMWH bei SCLC (Altinbas)



randomisiert  
82 Patienten

Chemo  
ohne LMWH  
42 Patienten

Chemo  
+LMWH  
42 Patienten

limited D  
#25  
RR 60 [4 | 56]

OR [CR | PR]

limited D  
#23  
RR 92 [26 | 65]

extensive D  
#15  
RR 13 [0 | 13]

extensive D  
#16  
RR 37 [6 | 31]



randomisiert  
82 Patienten

Chemo  
ohne LMWH  
42 Patienten

Chemo  
+LMWH  
42 Patienten

limited D  
#25  
RR 60 [4 | 56]

limited D  
#23  
RR 92 [26 | 65]

extensive D  
#15  
RR 13 [0 | 13]

extensive D  
#16  
RR 37 [6 | 31]

## Altinbas et al im Kontext (1) ED

entsprechende Angaben  
aus 8 Studien (10 Arme)  
ähnliche Protokolle (CAV)  
und 1300 Patienten  
(nach Chute 1999)

**RR 54 [ 14 | 40 ]**

# Altinbas et al im Kontext (2)

Response und Überleben von „Gesamtkollektiven“ (LD+ED)

		N=	Chemo- therapie	Overall Response	medianes Überleben
1	Drings 1986	61	CEV	64%	14,0
2	Fukuoka 1991	97	CAV	55%	9,9
2	Roth 1992	140	CAV	51%	8,3
4	Veronesi 1994	66	CEV	67.7%	10,5
6	Sundstrom 2002	218	CEV		7,8
7	Altinbas 2004	42	VEC	42,5%	8,0
		42	VEC+LMWH	69,2%	13,0

# Altinbas et al im Kontext (3)

## Wie gut sind die Limited-disease Daten ?

	<b>N=</b>	<b>Therapie</b>	<b>CR</b>	<b>PR</b>	<b>RR</b>	<b>OS</b>
<b>Altinbas 2004</b>	23	VEC+LMWH => Strahlenther.	26,1	65,3	91,3	<b>16</b>
<b>Glisson 2000</b>	67	CE+Ifo +Strahlenther.	67	11	78	<b>23,7</b>
<b>Hugli 2000</b>	52	CE + Strahlenther.	60	30	90	<b>18</b>
<b>Levitan 2000</b>	28	Tax+CE +Strahlenther.	39	57	96	<b>22,3</b>
<b>Bremnes 2001</b>	39	Tax+CE => Tax+CE+Strahlenther.	81	11	92	<b>21</b>
<b>Han 2005</b>	35	Iri+P => EP +Strahlenther.	8,6	88,7	97,2	<b>25</b>
<b>Kubota 2005</b>	31	Iri+P => EP +Strahlenther.	37	60	97	<b>20,2</b>
<b>Chen 2005</b>	54	CE +Strahlenther.				<b>24</b>
<b>Ettinger 2005</b>	55	Tax+CE +Strahlenther.	75	17	92	<b>24,4</b>
<b>Jeong 2006</b>	20	Iri+P +Strahlenther.	30	55	85	<b>20</b>

**IN FOCUS**

## **A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer**

M. ALTINBAS, H. S. COSKUN, O. ER, M. OZKAN, B. ESER, \* A. UNAL, \* M. CETIN\* and S. SOYUER†  
*Departments of Medical Oncology, \*Hematology and †Radiation Oncology, Erciyes University Medical Faculty, MK Dedeman Oncology Hospital, Kayseri, Turkey*

Wertung:

Gesamtergebnisse im Vergleich  
mit anderen Studien nicht herausragend

ED: Ergebnisse schlecht

LD: gewähltes Schema kaum noch üblich

RR zwar gut bei kleiner Fallzahl

OS aber eigentlich dafür unter der Erwartung

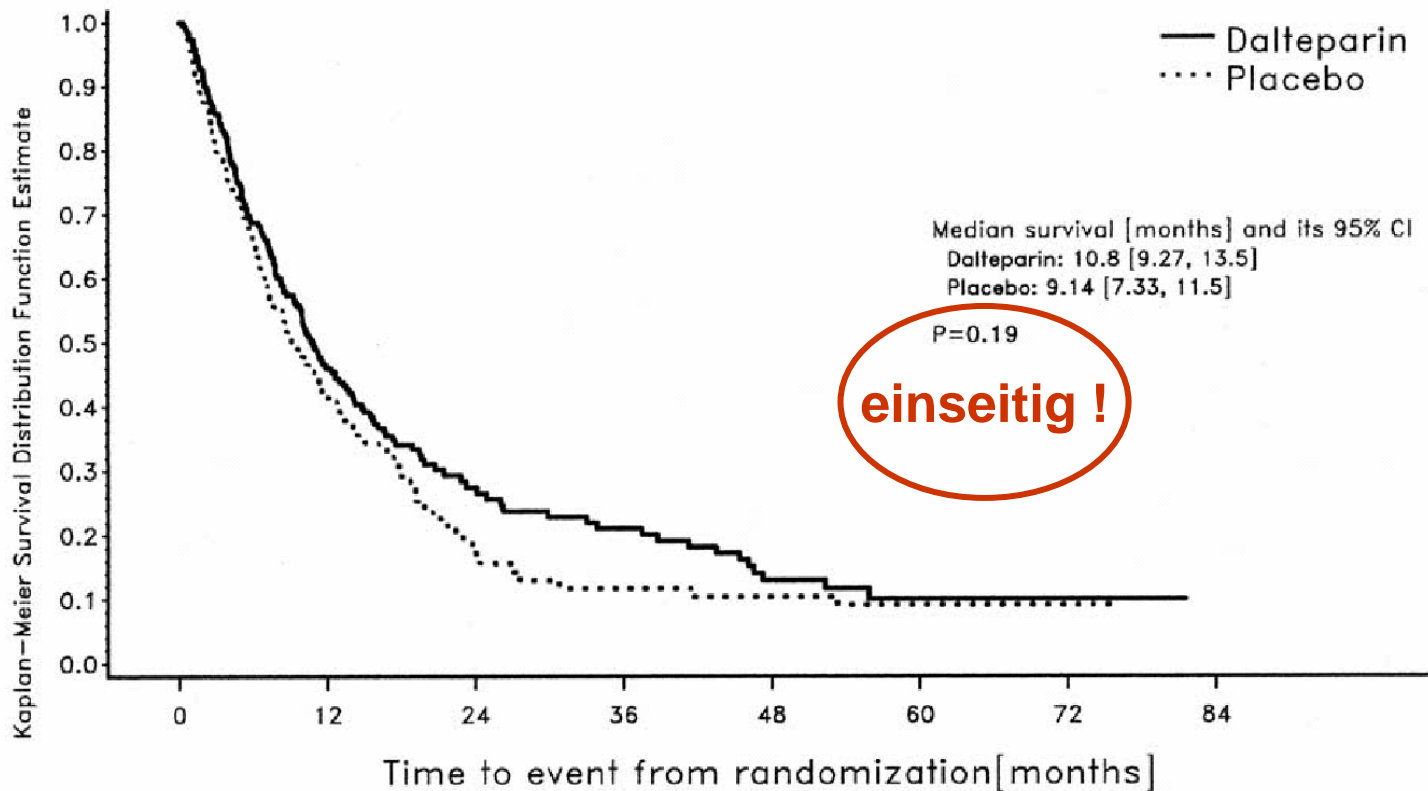
?Übertragbar auf andere Chemotherapie-Situationen?

Low Molecular Weight Heparin, Therapy With  
Dalteparin, and Survival in Advanced Cancer: The Fragmin  
Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS)

*Ajay K. Kakkar, Mark N. Levine, Zbigniew Kadziola, Nicholas R. Lemoine, Vanessa Low,  
Heman K. Patel, Gordon Rustin, Michael Thomas, Mary Quigley, and Robin C.N. Williamson*

- „advanced malignancy“ (N= 385)
- Dalteparin (5,000 IU) 1x/Tag  
vs. Placebo
- Dauer 1 Jahr

# Low Molecular Weight Heparin, Therapy With Dalteparin, and Survival in Advanced Cancer: The Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS)



No. at Risk:

190	85	30	22	12	5	4	Dalteparin
184	72	15	9	8	5	2	Placebo



Low Molecular Weight Heparin, Therapy With  
Dalteparin, and Survival in Advanced Cancer: The Fragmin  
Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS)

*Ajay K. Kakkar, Mark N. Levine, Zbigniew Kadziola, Nicholas R. Lemoine, Vanessa Low,  
Heman K. Patel, Gordon Rustin, Michael Thomas, Mary Quigley, and Robin C.N. Williamson*

- Gesamtergebnis ist negativ !
- „Texanische Scharfschützen-Statistik“  
(nach Beck-Bornholdt)
- Für eine post-hoc Subgruppe,  
die 17 Monate überlebt hat,  
für das weitere Überleben  
p-Werte zu publizieren ist albern  
(und lässt Zweifel am peer-review aufkommen)



ORIGINAL ARTICLE

Low-Molecular-Weight Heparin  
versus a Coumarin for the Prevention  
of Recurrent Venous Thromboembolism  
in Patients with Cancer

Agnes Y.Y. Lee, M.D., Mark N. Levine, M.D., Ross I. Baker, M.D.,  
Chris Bowden, M.D., Ajay K. Kakkar, M.B., Martin Prins, M.D.,  
Frederick R. Rickles, M.D., Jim A. Julian, M.Math., Susan Haley, B.Sc.,  
Michael J. Kovacs, M.D., and Michael Gent, D.Sc.,  
for the Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin  
versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous  
Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators\*

Dalteparin 200 IU/kg

Nach 7 Tagen

Dann OAC für 6 Monate  
oder

Dalteparin 200 IU/kg  
für 1 Monat gefolgt von  
150 IU/kg für 6 Monate

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

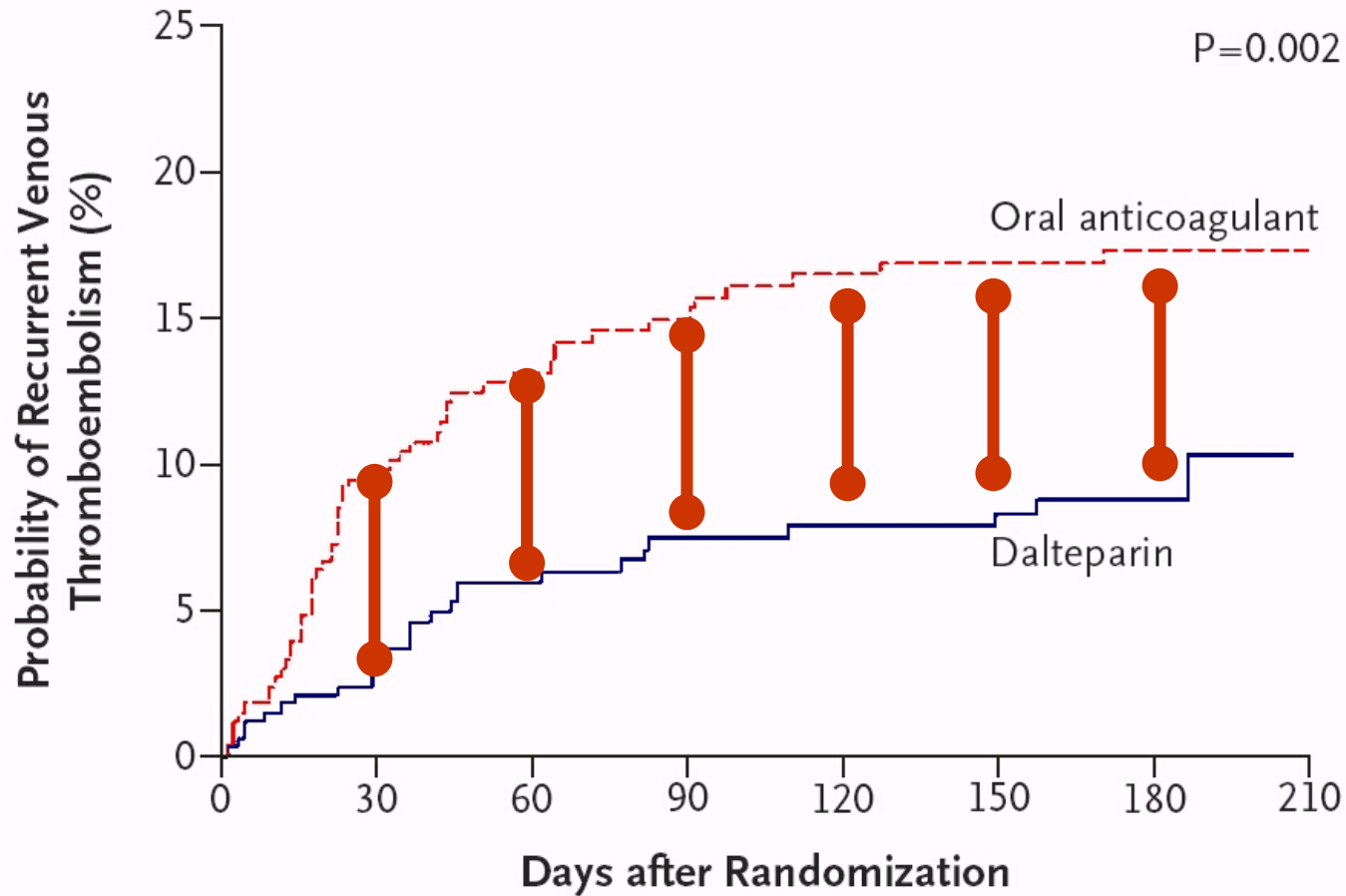
ORIGINAL REPORT

Randomized Comparison of Low Molecular Weight  
Heparin and Coumarin Derivatives on the Survival of  
Patients With Cancer and Venous Thromboembolism

*Agnes Y.Y. Lee, Frederick R. Rickles, Jim A. Julian, Michael Gent, Ross I. Baker, Chris Bowden,  
Ajay K. Kakkar, Martin Prins, and Mark N. Levine*

# Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer

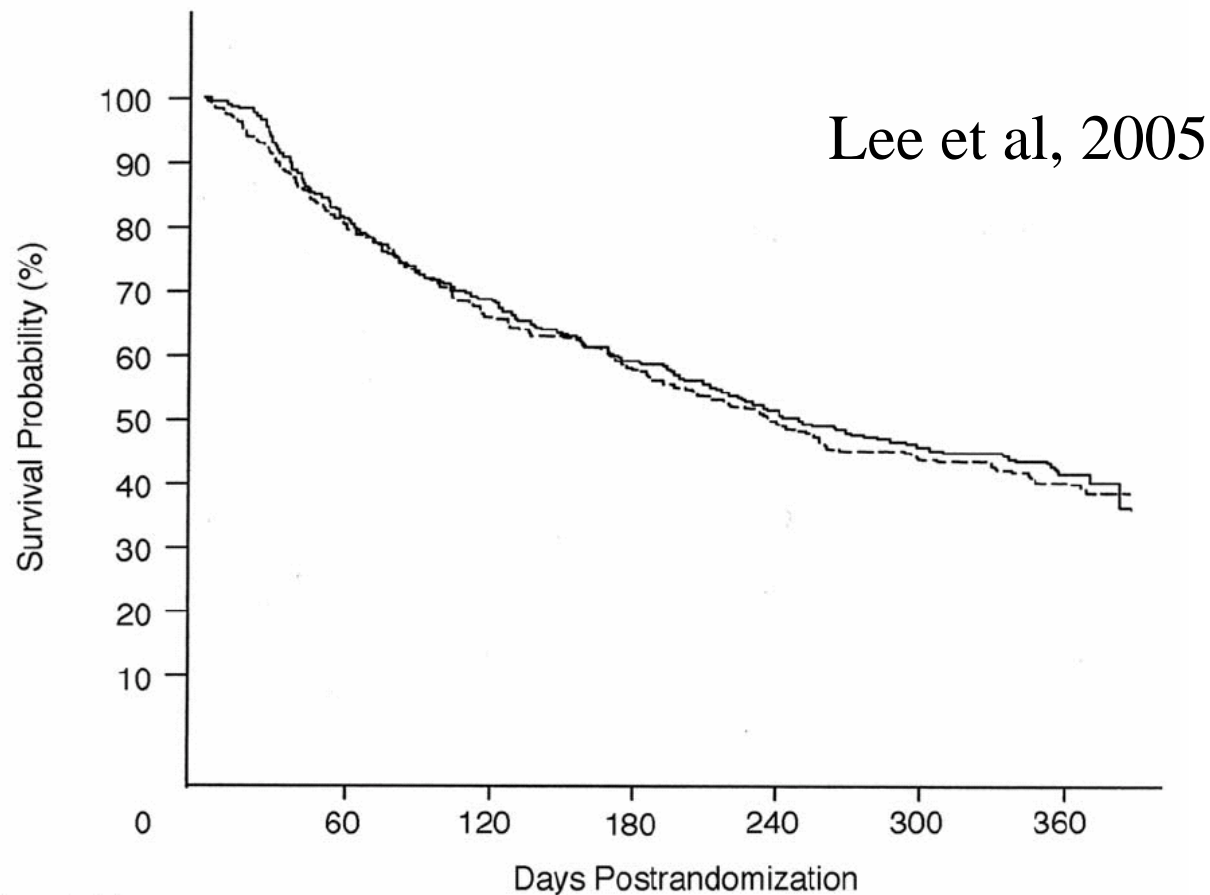
Lee et al. NEJM 2003



## No. at Risk

Dalteparin	336	301	264	235	227	210	164
Oral anticoagulant	336	280	242	221	200	194	154

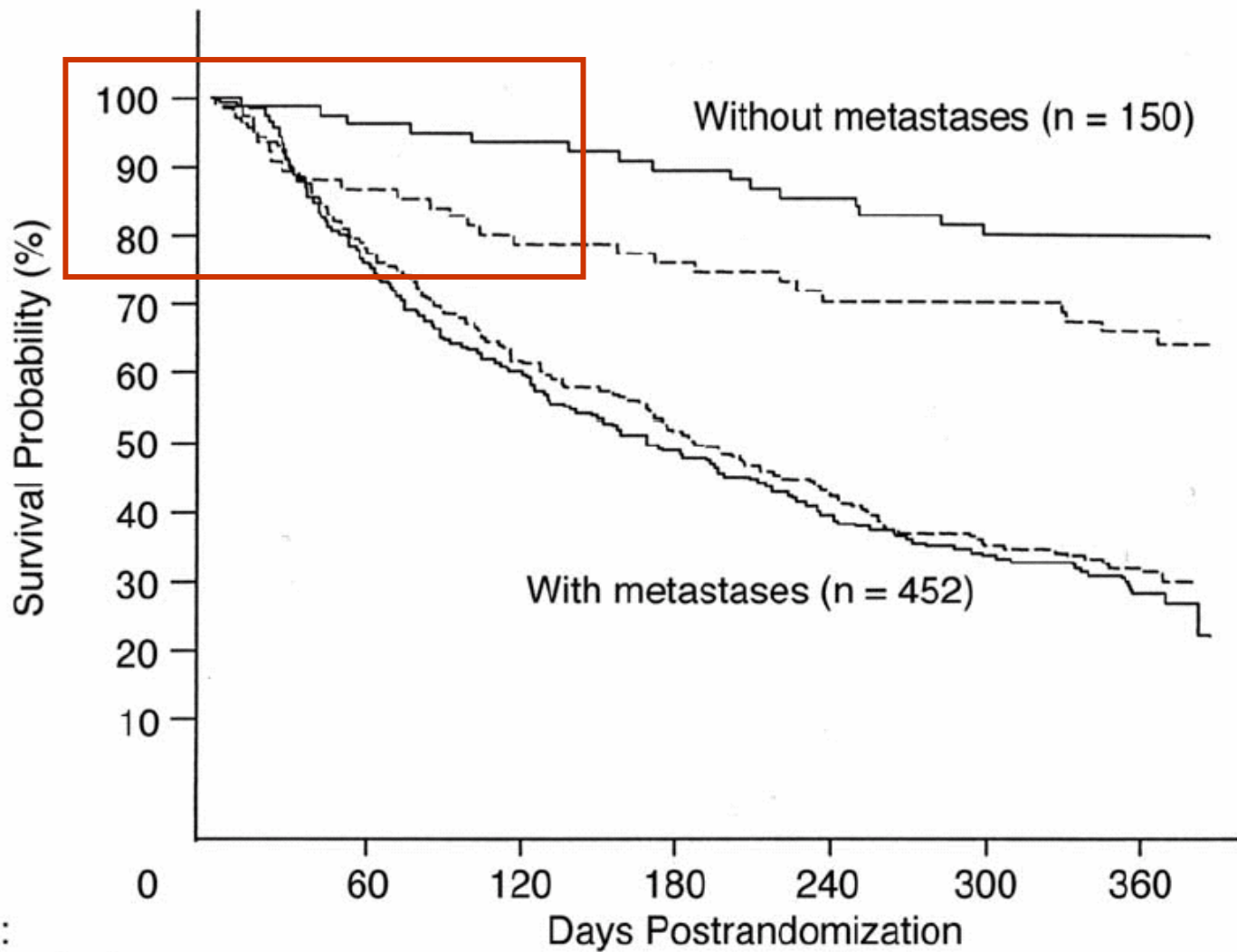
# Randomized Comparison of Low Molecular Weight Heparin and Coumarin Derivatives on the Survival of Patients With Cancer and Venous Thromboembolism



No. at risk:

Dalteparin	296	239	202	174	151	133	102
OAC	306	243	197	172	147	128	108

CLOT



No. at risk:

Without metastases:

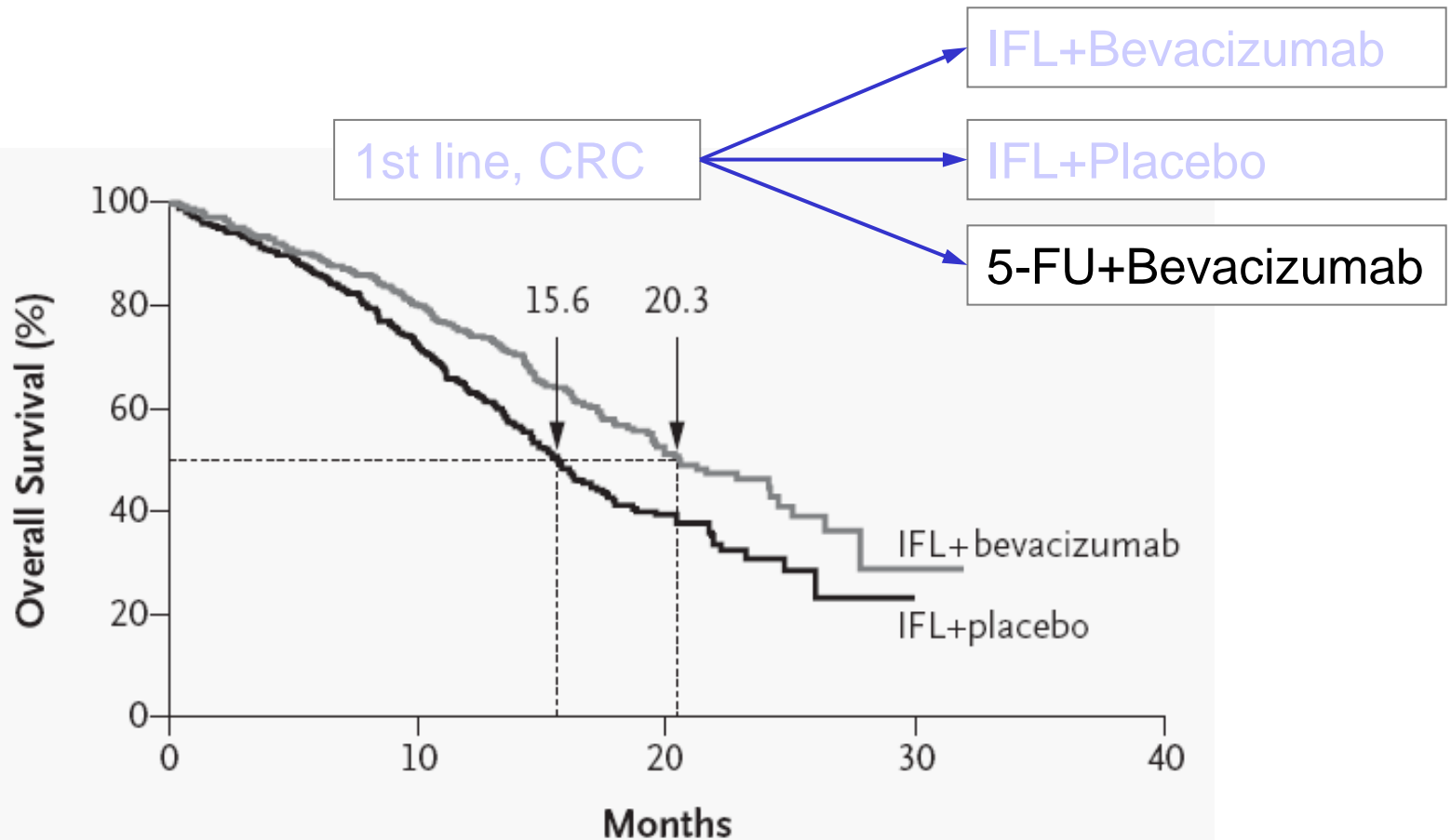
Dalteparin	75	72	70	67	64	59	51
OAC	75	65	58	56	50	50	44

With metastases:

Dalteparin	221	167	132	107	87	74	51
OAC	231	178	139	116	97	78	64

CLOT

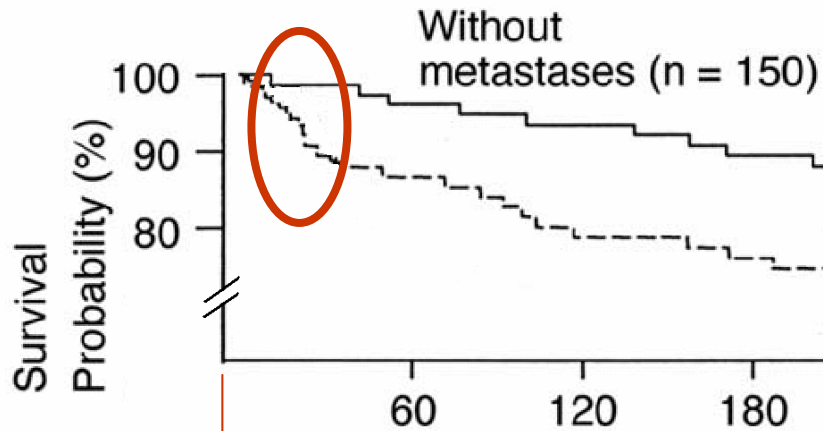
# Überleben: IFL+/- Bevacizumab



## No. at Risk

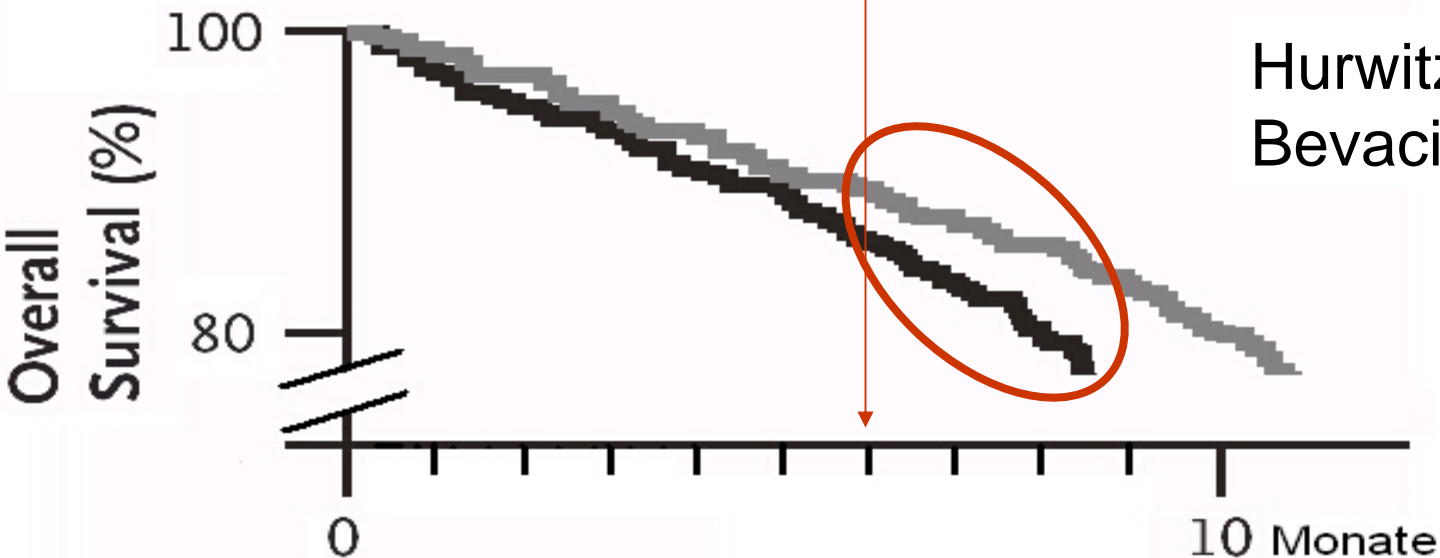
IFL+bevacizumab	402	362	320	178	73	20	1	0
IFL+placebo	411	363	292	139	51	12	0	0

# Anti-angiogenetischer Effekt ?



Lee 2005  
Dalteparin

CLOT



Hurwitz 2004  
Bevacizumab

Low-Molecular-Weight Heparin  
versus a Coumarin for the Prevention  
of Recurrent Venous Thromboembolism  
in Patients with Cancer

Agnes Y.Y. Lee, M.D., Mark N. Levine, M.D., Ross I. Baker, M.D.,  
Chris Bowden, M.D., Ajay K. Kakkar, M.B., Martin Prins, M.D.,  
Frederick R. Rickles, M.D., Jim A. Julian, M.Math., Susan Haley, B.Sc.,  
Michael J. Kovacs, M.D., and Michael Gent, D.Sc.,  
for the Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin  
versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous  
Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators\*

Randomized Comparison of Low Molecular Weight  
Heparin and Coumarin Derivatives on the Survival of  
Patients With Cancer and Venous Thromboembolism

Agnes Y.Y. Lee, Frederick R. Rickles, Jim A. Julian, Michael Gent, Ross I. Baker, Chris Bowden,  
Ajay K. Kakkar, Martin Prins, and Mark N. Levine

„TBV-Rezidivvorteil“

evtl. auch mit 1Mo Therapie „mitzunehmen“

Survival: Post-hoc Auswertung

Im Gesamtkollektiv **kein** signifikanter Unterschied

Unterschied entsteht im zeitlichen Ablauf früh (>40 Tage)

Zeitlicher Ablauf bei antiangiogenetischer Therapie anders....

The Effect of Low Molecular Weight Heparin on  
Survival in Patients With Advanced Malignancy

*Clara P.W. Klerk, Susanne M. Smorenburg, Hans-Martin Otten, Anthonie W.A. Lensing,  
Martin H. Prins, Franco Piovella, Paolo Prandoni, Monique M.E.M. Bos, Dick J. Richel,  
Geertjan van Tienhoven, and Harry R. Büller*

MALT-Studie (Malignancy and LMWH Therapy)

**fortgeschrittene Tumoren**

6 Wochen mit Nadroparin (Fraxiparin®, Fraxodi®)

9,500 anti -Xa U/mL

0.4 mL bei <50 kg KG

0.6 mL bei 50-70 kg

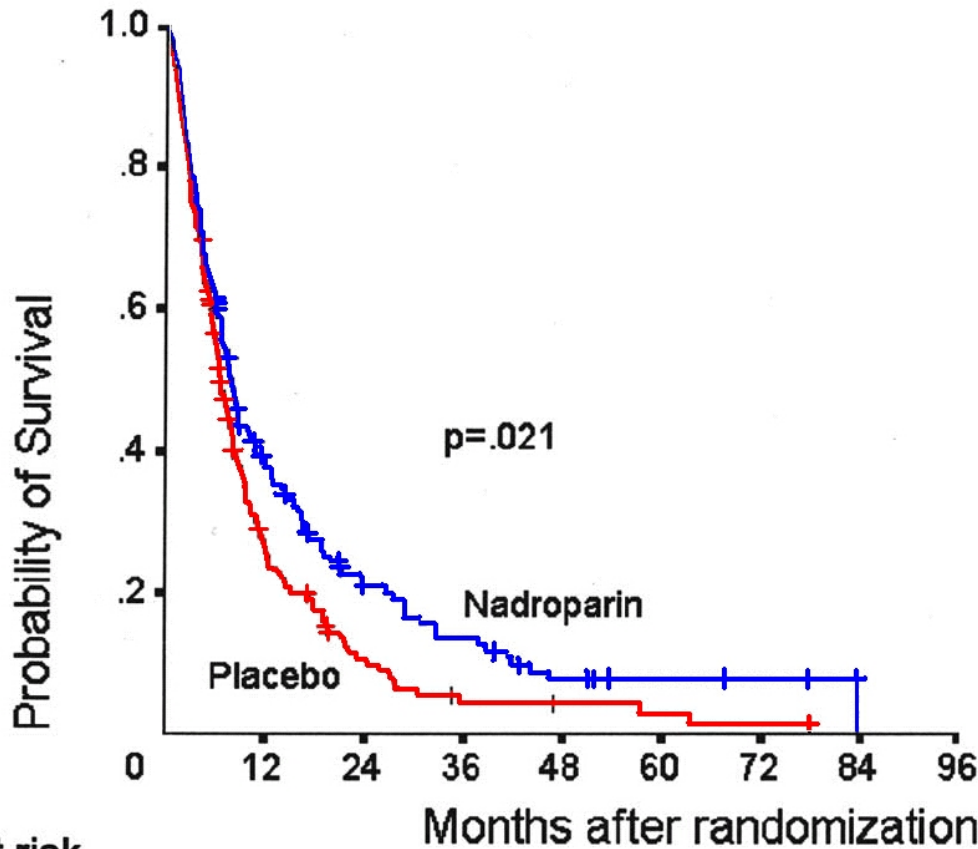
0,8 mL bei >70 kg

Jeweils 2xtgl. s.c.



# The Effect of Low Molecular Weight Heparin on Survival in Patients With Advanced Malignancy

MALT



No. at risk

Nadroparin	148	51	23	15	7	4	3
Placebo	154	36	12	4	3	2	1

When adjusted for life expectancy, WHO performance status, concomitant treatment, and type and histology of cancer, the treatment effect remained statistically significant (hazard ratio, 0.76; 95% CI, 0.58 to 0.99).

Clara Klerk et al 2005

## The Effect of Low Molecular Weight Heparin on Survival in Patients With Advanced Malignancy

*Clara P.W. Klerk, Susanne M. Smorenburg, Hans-Martin Otten, Anthonie W.A. Lensing, Martin H. Prins, Franco Piovella, Paolo Prandoni, Monique M.E.M. Bos, Dick J. Richel, Geertjan van Tienhoven, and Harry R. Büller*

- in multivariater Analyse Signifikanz grenzwertig(er) als in univariater Darstellung
- deutlichste Unterschiede in der Subgruppe mit > 6 Mo Überleben
- „a priori specified subgroup“ oder „geplante Analyse in dieser Subgruppe“ ?

## Low-Molecular-Weight Heparin in Patients with Advanced Cancer: A Phase 3 Clinical Trial

KOSTANDINOS SIDERAS, PAUL L. SCHAEFER, SCOTT H. OKUNO, JEFF A. SLOAN, LEILA KUTTEH, TOM R. FITCH, SHAKER R. DAKHIL, RALPH LEVITT, STEVEN R. ALBERTS, ROSCOE F. MORTON, KENDRITH M. ROWLAND, PAUL J. NOVOTNY, CHARLES L. LOPRINZI

Release date: 6/1/2006

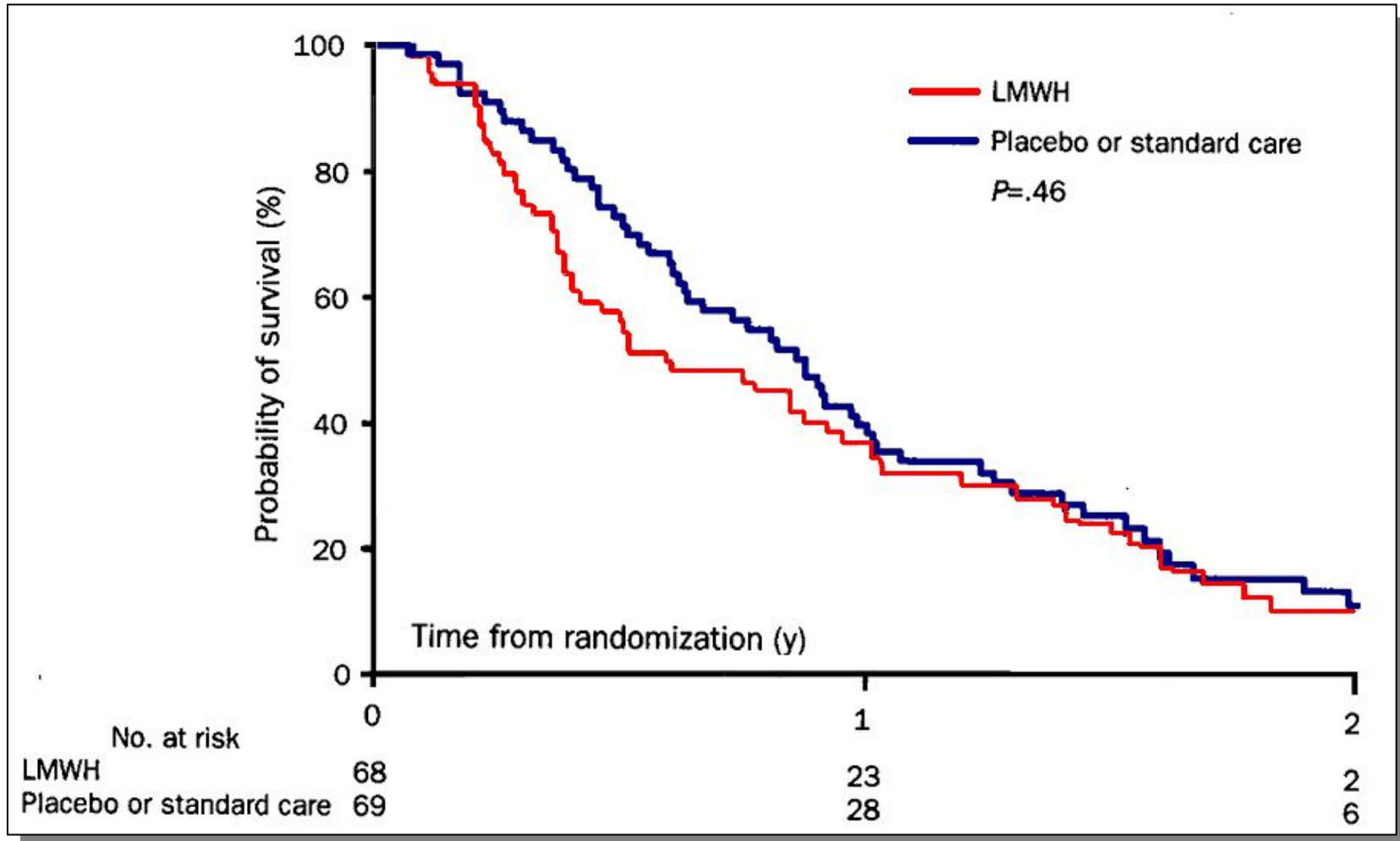
fortgeschrittene Tumorerkrankungen

138 Patienten randomisiert

5.000 Einheiten Dalteparin vs. Placebo

Im Verlauf wurde die Gabe von Placebo aufgegeben,  
die Patienten lediglich beobachtet

# Sideras 2006



# Evidenzen durch TOPIC ?

- Certoparin (Mono-Embolex) in Patienten mit
  - Metastasiertem Mamma-CA (TOPIC I) n=353
  - Bronchialkarzinom NSCLC (TOPIC II) n=547
  - jeweils 6 Monate gegeben
- TOPIC I abgebrochen  
geringe Thromboembolierate (~4%), Placebo idem
- TOPIC II  
Thromboembolien unter Certoparin  
4.5% vs. 8.3% unter Placebo (Risiko THR >350,000)

**Neither study demonstrated a survival benefit associated with LMWH therapy.**

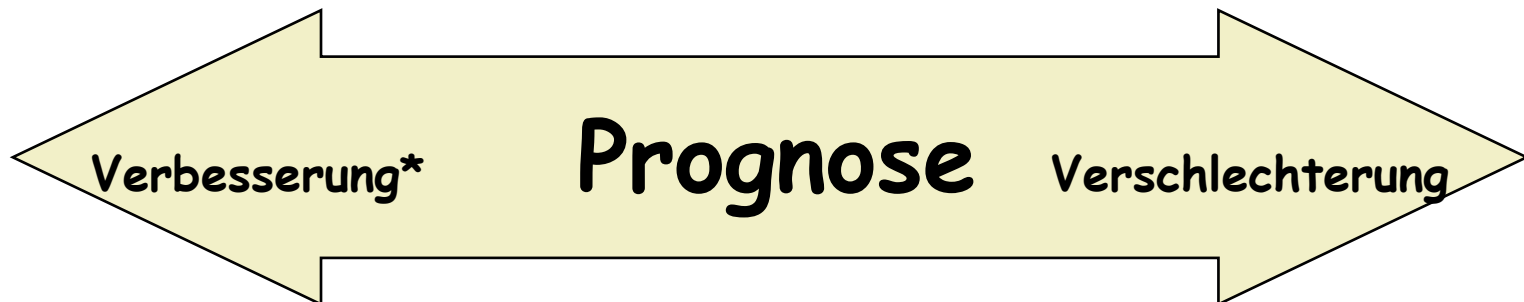
# Facit der Autoren ?

- Further clinical trials of this relatively non-toxic treatment approach are indicated. (Altinbas)
- Additional studies are warranted to investigate these findings. (Lee)
- Dalteparin administration did not improve 1-year survival rates... However, the .....subgroup .....suggests a potential modifying effect of dalteparin on tumor biology. (Kakkar)
- low molecular weight heparin favorably influences the survival in patients with advanced malignancy and deserves additional clinical evaluation. (Klerk)
- Hence, despite having stopped the study early, our results minimize the possibility of any real survival advantage due to LMWH. (Sideras)

# Spekulationen / Prognosen . . . .

Therapie mit  
(bestimmten)  
Antikoagulantien  
bei  
(bestimmten) Tumoren

spontane  
Thrombophilie  
bei  
Tumorleiden



\* Über die TBVT-assoziierte Problematik hinaus

aber was bei wem ? (warum ?)