

# Thromboembolien bei Tumorpatienten (früher: Venöse Thromboembolien (VTE) bei Tumorpatienten)

## Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

## **Herausgeber**

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und  
Medizinische Onkologie e.V.  
Alexanderplatz 1  
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0  
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)  
[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com)

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung</b> .....	<b>3</b>
<b>2 Definition und Basisinformationen</b> .....	<b>3</b>
2.4 Risikofaktoren .....	4
<b>4 Klinisches Bild</b> .....	<b>5</b>
4.1 Venenthrombosen .....	5
4.1.1 Tiefe Venenthrombosen .....	5
4.1.2 Thrombosen der subkutanen Venen .....	5
4.2 Lungenembolie .....	5
<b>5 Diagnose</b> .....	<b>6</b>
5.1 Klinischer Verdacht auf VTE .....	6
5.1.1 Venenthrombose der unteren Extremitäten und der Beckenvenen .....	6
5.1.2 Lungenembolie .....	7
5.1.3 Andere Lokalisationen .....	9
5.1.4 Oberflächliche Venenthrombosen .....	9
5.2 Tumorsuche bei venösen Thromboembolien unklarer Genese .....	9
<b>6 Prophylaxe und Therapie</b> .....	<b>10</b>
6.1 Primärprophylaxe .....	10
6.1.1 Peri- und postoperativ .....	11
6.1.2 Akute Hospitalisation .....	12
6.1.3 Ambulante Tumorpatienten .....	12
6.1.4 Tumorpatienten mit spezifischen Risikofaktoren .....	14
6.1.4.1 Antihormonelle Therapie .....	14
6.1.4.2 Glioblastom .....	14
6.1.4.3 Multiples Myelom - Therapie mit Immunmodulatoren .....	14
6.1.4.4 Pankreaskarzinom .....	15
6.1.4.5 Eingeschränkte Mobilität (Immobilisation) .....	15
6.1.4.6 Zentrale Venenkatheter .....	15
6.1.5 Antikoagulation bei Tumorpatienten mit dem Ziel einer Antitumor- wirkung .....	16
6.1.6 Lebensende .....	16
6.2 Therapie .....	16
6.2.1 VTE-Therapie bei Nicht-Tumorpatienten .....	16
6.2.1.1 Akute tiefe Venenthrombose und Lungenembolie (Nicht-Tumorpati- enten) .....	16
6.2.1.2 Oberflächliche Venenthrombose (Nicht-Tumorpatienten) .....	17
6.2.2 VTE-Therapie bei Tumorpatienten .....	17
6.2.2.1 Akute tiefe Venenthrombose und Lungenembolie (Tumorpatienten) ....	17

6.2.2.2 Oberflächliche Venenthrombose (Tumorpatienten).....	21
6.3 Therapiemodalitäten.....	21
6.3.3 Medikamentöse Therapie (Substanzen in alphabetischer Reihenfolge)	.. 21
6.3.3.1 Direkte orale Antikoagulantien (DOAK) / Nicht-Vitamin K-abhängige orale Antikoagulantien	.. 21
6.3.3.2 Fondaparinux .....	21
6.3.3.3 Heparin, niedermolekular (NMH) .....	22
6.3.3.4 Heparin, unfraktioniert .....	22
6.3.3.5 Vitamin K-Antagonisten.....	22
<b>9 Literatur .....</b>	<b>23</b>
<b>12 Studienergebnisse.....</b>	<b>26</b>
<b>16 Anschriften der Verfasser .....</b>	<b>27</b>
<b>17 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten .....</b>	<b>27</b>

# Thromboembolien bei Tumorpatienten (früher: Venöse Thromboembolien (VTE) bei Tumorpatienten)

**ICD-10:** I82.8-

**Stand:** November 2020

## Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

**Autoren:** Hanno Riess, Anne Angelillo-Scherrer, Bernd Alt-Epping, Florian Langer, Bernhard Wörmann, Ingrid Pabinger-Fasching

**Vorherige Autoren:** Franziska Demarmels Biasiutti

## 1 Zusammenfassung

Thromboembolische Ereignisse, einschließlich der venösen Thromboembolie („venous thromboembolism“: VTE), gehören zu den häufigen Komplikationen bei Tumorpatienten und sind nach der tumorbedingten Sterblichkeit die zweithäufigste Todesursache. Die Inzidenz klinisch diagnostizierter Ereignisse liegt bei Tumorpatienten insgesamt 4 - 7-fach höher als bei Nichttumorpatienten.

Das individuelle Risiko ist abhängig von Art und Stadium der Grundkrankheit, Art und Intensität der kausalen Therapie, der supportiven Therapie, von prädisponierenden Faktoren und Komorbiditäten.

Venöse Thromboembolien sind bei Tumorpatienten ein prognostisch ungünstiges Zeichen, die Mortalität ist erhöht. Bei Personen mit VTE ohne erkennbare Risikofaktoren können sie das erste Symptom einer bisher nicht diagnostizierten malignen Grundkrankheit sein.

Antikoagulantien werden zur Therapie und zur Prophylaxe angewendet.

## 2 Definition und Basisinformationen

Die venöse Thromboembolie („venous thromboembolism“: VTE) gehört zu den häufigen Komplikationen bei Tumorpatienten. Der Begriff VTE umfasst üblicherweise akute tiefe Venenthrombosen (Phlebothrombosen) einschl. der Katheter-induzierten Thrombosen und Lungenembolien; die oberflächliche, epifasziale Thrombophlebitis („superficial vein thrombosis“: SVT) ist dabei ausgeschlossen.

Verschiedene Organisationen haben in den letzten Jahren Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie der VTE allgemein und speziell bei Tumorpatienten publiziert. Aktuellere Leitlinien und Übersichtsartikel sind an den Anfang des Literaturverzeichnisses gestellt. Die hier gegebenen Empfehlungen basieren im Wesentlichen auf den aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher Fachgesellschaften (AWMF), modifiziert aufgrund der aktuellen Studienlage und den neueren Empfehlungen internationaler Gremien [[1](#), [2](#), [3](#), [4](#), [5](#), [6](#), [7](#), [8](#), [9](#), [10](#), [11](#), [12](#), [13](#), [14](#), [15](#), [16](#), [17](#), [18](#)].

## 2.4 Risikofaktoren

Zahlreiche tumorunabhängige und tumorassoziierte Faktoren sind mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten venöser Thromboembolien assoziiert. Eine Auswahl wichtiger Parameter bei Tumorpatienten ist in [Tabelle 1](#) zusammengefasst.

**Tabelle 1: Risikofaktoren für venöse Thromboembolien bei Tumorpatienten**

Patientenbezogene Faktoren
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prädisposition und Komorbidität</li> <li>• hereditäre Thrombophilie</li> <li>• (hohes) Alter</li> <li>• VTE in der Vorgeschichte</li> <li>• internistische Komorbidität (Adipositas, Herzinsuffizienz, COPD u. a.)</li> <li>• reduzierte Mobilität</li> <li>• Infektionen</li> </ul>
Tumorbezogene Faktoren
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumorart: relativ höchstes Risiko bei Primärtumoren von Pankreas, Magen, Gehirn, Lunge, Ovar, Lymphom, Niere</li> <li>• Tumorstadium: fortgeschrittenes Stadium (Metastasierung)</li> <li>• Histologischer Tumorgrad</li> <li>• Tumorkompression</li> </ul>
Behandlungsbezogene Faktoren
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Operation</li> <li>• gelenksübergreifende Ruhigstellung einer Extremität</li> <li>• zentraler Venenzugang (ZVK, Port)</li> <li>• Chemotherapie</li> <li>• Bestrahlung</li> <li>• antihormonelle Therapie</li> <li>• immunmodulatorische Therapie</li> <li>• antiangiogene Therapie</li> <li>• Supportive Therapie</li> <li>• Transfusionen</li> <li>• Parenterale Ernährung</li> <li>• Erythropoese stimulierende Substanzen (ESA)</li> </ul>
Risikoassoziierte Laborparameter
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämoglobin &lt; 10 g/dl</li> <li>• Leukozytose &gt; 11 G/l (oder /nl)</li> <li>• Thrombozytose &gt; 350 G/l (oder/nl)</li> <li>• CRP erhöht</li> <li>• D-Dimere erhöht</li> <li>• Faktor VIII erhöht</li> </ul>

Die den Faktoren der [Tabelle 1](#) zugrundeliegenden Studien sind methodisch sehr unterschiedlich in Bezug auf Patientenpopulation, Datenerhebung, Art der Auswertung und Nachbeobachtungszeit. Viele der Parameter sind voneinander nicht unabhängig. Als Einschlusskriterien für die randomisierten klinischen Studien zur Prophylaxe venöser Thromboembolien wurden bisher vor allem Parameter wie Diagnose, Alter, Hospitalisation und/oder Art der Therapie und neuerdings prädiktive Risikoscores [[31](#), [40](#)] gewählt.

## 4 Klinisches Bild

### 4.1 Venenthrombosen

#### 4.1.1 Tiefe Venenthrombosen

Die häufigste Manifestation venöser Thromboembolien sind Venenthrombosen der unteren Extremitäten und der Beckenvenen. Die klinischen Symptome können unspezifisch oder nur gering ausgeprägt sein, siehe [Tabelle 2](#).

**Tabelle 2: Symptome bei Venenthrombose der unteren Extremitäten**

- Schmerzen, oft belastungsabhängig
- verstärkte oberflächliche Venenzeichnung
- bläulich livide Verfärbung
- Schwellung von Knöchel, Unterschenkel und / oder des gesamten Beins
- Druckschmerz im Bereich des Verlaufs der tiefen Venen
- Phlegmasia caerulea dolens bei rasch progredienter Thrombosierung aller Venen mit Ödem und sekundärer Beeinträchtigung der arteriellen Blutversorgung

Thrombosen der oberen Extremitäten machen nur 1 – 4 % aller tiefen Venenthrombosen aus. Sie sind in mehr als zwei Drittel der Fälle sekundär bedingt, z. B. durch anatomie- bzw. tumorbedingte Stenosen oder durch zentrale Venenkatheter. Die klinische Symptomatik bei Thrombosen der Arm- und Schultervenen ist bestimmt von Schmerzen, verstärkter oberflächlicher Venenzeichnung, Verfärbung und Schwellung der betroffenen Extremität.

Aufgrund lokaler Gewebsveränderungen können tiefe Thrombosen bei Tumorpatienten auch in fast allen anderen Körperregionen entstehen. Weitere Prädispositionsstellen sind Vena cava inferior und superior, Vena subclavia und Venen des Splanchnikusgebietes wie die Pfortader (besonders bei Tumoren des Gastrointestinaltraktes und bei myeloproliferativen Neoplasien) sowie Nierenvenenthrombosen (besonders bei lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom).

#### 4.1.2 Thrombosen der subkutanen Venen

Spontan auftretende oberflächliche Venenthrombosen sind ähnlich häufig wie tiefe Venenthrombosen. Sie manifestieren sich bevorzugt an den unteren Extremitäten - bei Tumorpatienten häufiger als bei Nichttumorpatienten - und stellen einen Risikofaktor für tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien dar [27]. Klinisch stehen eine lokal schmerzhafte Thrombosierung und Entzündung der subkutanen Venen im Vordergrund. Insbesondere bei Tumorerkrankungen kann die Phlebitis an wechselnden Lokalisationen auftreten („Thrombophlebitis migrans“ = Trousseau-Zeichen). Sekundäre Thrombophlebitiden treten bevorzugt bei varikös veränderten Gefäßen der unteren Extremität und im Bereich der oberen Extremität nach Venenverweilkanülen oder nach intravenöser Applikation venenwandreizender Medikamente auf.

## 4.2 Lungenembolie

Alle Thromboselokalisationen können zu einer Lungenembolie (LE) führen mit Ausnahme der Venen des Splanchnikusgebietes und der nicht ins tiefe Venensystem fortschreitenden oberflächlichen Thrombophlebitis. Die überwiegende Anzahl von Lungenembolien ist asymptomatisch. Bei Tumorpatienten werden diese oft im Rahmen von Stadienbeurteilungen und Kontrolluntersuchungen aufgedeckt, und als inzidentelle LE bezeichnet. Zeichen der symptomatischen Lungenembolie sind in [Tabelle 3](#) aufgelistet.

**Tabelle 3: Symptome bei Lungenembolien**

- Kollaps
- Dyspnoe, Tachypnoe, oft belastungsabhängig
- akute einseitige Thoraxschmerzen, oft atemabhängig
- Husten
- Hämoptysen
- Tachykardie, Herzrhythmusstörungen
- Zyanose
- Stauung der Halsvenen

## 5 Diagnose

### 5.1 Klinischer Verdacht auf VTE

Bei Verdacht auf eine VTE ist die objektivierende Diagnostik unverzüglich einzuleiten. Eine Ausnahme können Patienten mit sehr weit fortgeschrittenem Tumorleiden und / oder schlechtem Allgemeinzustand sein, wenn die Diagnose einer VTE nicht therapie relevant ist. In dieser Situation ist ein individualisiertes Vorgehen nötig.

#### 5.1.1 Venenthrombose der unteren Extremitäten und der Beckenvenen

Das diagnostische Vorgehen bei Tumorpatienten entspricht weitestgehend dem Vorgehen bei Nichttumorpatienten. Die klinische Symptomatik ist oft so unspezifisch, dass eine Diagnosestellung nur aufgrund der klinischen Symptomatik und des körperlichen Untersuchungsbefundes nicht ausreichend ist. Die Festlegung der klinischen Wahrscheinlichkeit erfolgt aufgrund der ärztlichen Erfahrung oder durch Anwendung eines Punktescores aus anamnestischen Angaben und klinischen Befunden, als Beispiel siehe [Tabelle 4](#).

**Tabelle 4: Score zur Ermittlung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer Venenthrombose [56]**

Variable	Punkte
aktive Krebserkrankung	1
Lähmung oder kürzliche Immobilisierung der Beine	1
Bettruhe (> 3 Tage); große Chirurgie (< 12 Wochen)	1
Schmerz / Induration entlang der tiefen Venen	1
Schwellung gesamtes Bein	1
Schwellung des Unterschenkels > 3 cm gegenüber Gegenseite	1
eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein	1
Kollateralvenen	1
frühere, dokumentierte TVT <sup>1</sup>	1
alternative Diagnose mindestens ebenso wahrscheinlich wie tiefe Venenthrombose	-2
<b>Klinische Wahrscheinlichkeit</b>	<b>Punkte</b>
Hoch	≥ 2
nicht hoch	< 2

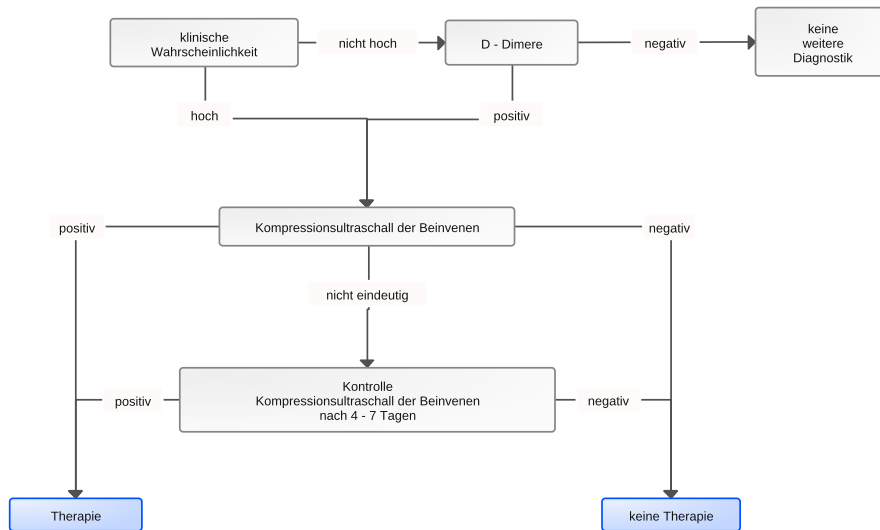
Legende:

<sup>1</sup>TVT-Bein- oder Beckenvenenthrombose



Der Leitlinien-empfohlene Diagnose-Algorithmus ist in [Abbildung 1](#) dargestellt. Allerdings muss bedacht werden, dass bei Kenntnis einer Tumorerkrankung und zusätzlichen möglicherweise auf eine Venenthrombose hinweisenden Beschwerden meist bereits die klinische Wahrscheinlichkeit als hoch einzuordnen ist. Zudem weisen die meisten Patienten mit einer Tumorerkrankung D-Dimer-Werte oberhalb des altersadaptierten Referenzbereichs auf, auch wenn keine akute Thrombose vorhanden ist [36], so dass bei Malignompatienten als erster Schritt der Abklärung eine Ultraschalluntersuchung empfohlen wird [1, 2].

**Abbildung 1: Diagnostik bei klinischem Verdacht auf Venenthrombose [2]**



### 5.1.2 Lungenembolie

Bei klinischem Verdacht auf eine Lungenembolie ist die Diagnostik unverzüglich einzuleiten. Auch sie wird weitgehend analog zum Vorgehen bei Nichttumorpatienten durchgeführt. Zwei validierte Scores für die Ermittlung der klinischen Wahrscheinlichkeit bei kreislaufstabilen Patienten sind in [Tabelle 5](#) [57] und [Tabelle 6](#) [33, 36] zusammengefasst.

**Tabelle 5: Wells Score zur Ermittlung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie [57]**

Variable	Punkte
frühere Bein- oder Beckenvenenthrombose (TVT <sup>1</sup> ) oder LE <sup>2</sup>	1,5
frische Operation oder Immobilisation	1,5
Krebserkrankung	1
Hämoptyse	1
Herzfrequenz > 100 Schläge / Minute	1,5
klinische Zeichen einer TVT <sup>1</sup>	3
alternative Diagnose unwahrscheinlicher als LE <sup>2</sup>	3
<b>Klinische Wahrscheinlichkeit (zweistufig)</b>	<b>Punkte</b>
niedrig	0-4
Hoch	> 4

Legende:

<sup>1</sup>TVT-Bein- oder Beckenvenenthrombose; <sup>2</sup>LE-Lungenembolie

**Tabelle 6: Revidierter [36] und vereinfachter revidierter [33] Genfer Score zur Ermittlung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie**

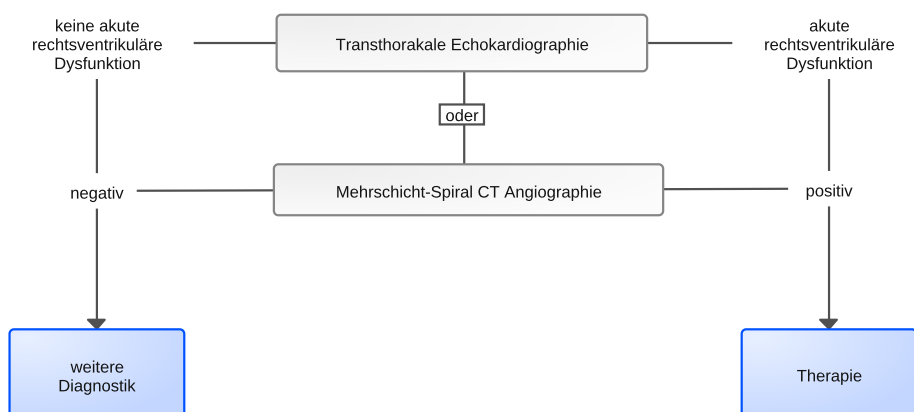
Variable	Punkte (Original)	Punkte (vereinfacht)
Alter > 65 Jahre	1	1
frühere Bein- oder Beckenvenenthrombose (TVT <sup>1</sup> ) oder LE <sup>2</sup>	3	1
Operation oder Knochenfraktur innerhalb des letzten Monats	2	1
aktive Krebserkrankung	2	1
einseitiger Beinschmerz	1	1
Hämoptyse	2	1
Herzfrequenz 75-94 Schläge / Minute	3	1
≥ 95 Schläge / Minute	5	1
Schmerz bei Palpation einer tiefen Beinvene, einseitiges Ödem	4	1
<b>Klinische Wahrscheinlichkeit (zweistufig)</b>	<b>Punkte</b>	<b>Punkte</b>
Niedrig	0-4	0-1
Hoch	≥ 5	≥ 2
<b>Klinische Wahrscheinlichkeit (dreistufig)</b>	<b>Punkte</b>	
Niedrig	0-3	
Mittel	4-10	
Hoch	≥ 10	

Legende:

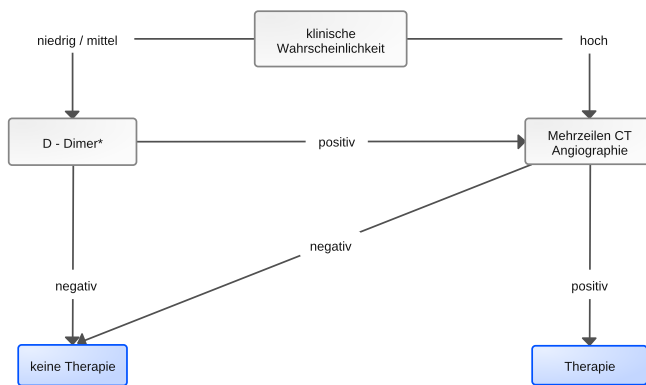
<sup>1</sup>TVT-Bein- oder Beckenvenenthrombose; <sup>2</sup>LE-Lungenembolie

Der Algorithmus zum diagnostischen Vorgehen für kardiopulmonal instabile Patienten ist in [Abbildung 2](#) dargestellt. Besonders zu berücksichtigen sind bei Tumorpatienten die Prognose und das individuelle Blutungsrisiko. Der Algorithmus für stabile Patienten ist in [Abbildung 3](#) dargestellt. Zur weiteren Beurteilung dienen Parameter des Kreislaufs (RR, Herzfrequenz) und der rechtskardialen Belastung (Echokardiographie, Troponin, BNP oder NT-proBNP).

**Abbildung 2: Diagnostik bei Verdacht auf Lungenembolie mit hohem klinischem Risiko (instabiler Patient) [2]**



**Abbildung 3: Diagnostik bei Verdacht auf Lungenembolie ohne hohes klinisches Risiko (stabiler Patient) [2]**



Legende:

\*Bei Tumorpatienten ist der diagnostische Stellenwert der D-Dimer-Bestimmung gering. Es wird daher empfohlen, bei Tumorpatienten primär ein bildgebendes Diagnostikverfahren einzusetzen.

### 5.1.3 Andere Lokalisationen

Die D-Dimer-Bestimmung ist nur für die tiefe Venenthrombose der unteren Extremität und die Lungenembolie ausreichend validiert und bei Tumorpatienten nur sehr eingeschränkt aussagekräftig. Daher sind bei Verdacht auf eine andere Lokalisation ebenfalls primär die adäquaten bildgebenden Verfahren heranzuziehen, z. B. Sonographie, CT, MRT oder Phlebographie.

### 5.1.4 Oberflächliche Venenthrombosen

Die Diagnose einer oberflächlichen Venenthrombose erschließt sich meist unmittelbar aus dem klinischen Aspekt und der Symptomatik. Die Sonographie ist mitunter hilfreich bei starker Adipositas. Bei proximaler SVT der unteren Extremität hilft sie zur Festlegung des cranialen Thromboseendes (Gefahr des Vorwachsens in die tiefe Vene); zudem liegt nicht selten zeitgleich eine tiefe Beinvenenthrombose ipsi- oder kontralateral vor, deren Vorhandensein oder Fehlen sonographisch abgeklärt werden sollte [2, 27, 28].

## 5.2 Tumorsuche bei venösen Thromboembolien unklarer Genese

In älteren Untersuchungen wurde bei bis zu 10 – 15 % der Patienten mit neu aufgetretener VTE ohne erkennbare Ursache innerhalb der folgenden 12 Monate ein Malignom diagnostiziert, bei der Mehrzahl dieser Patienten innerhalb von 4 – 6 Monaten nach klinischer Manifestation der VTE [54].

Bei Durchführung einer sachgerechten Tumorsuche werden deutlich mehr dieser Malignome in einem lokalen bzw. lokoregionären Stadium mit potentiell kurativer Behandlungsmöglichkeit entdeckt, als wenn eine Tumordiagnostik erst nach Auftreten weiterer hinweisender klinischer Symptome durchgeführt wird. Da prospektiv randomisierte, verblindete Studien zur Durchführung bzw. zum Unterlassen einer weitergehenden Tumorsuche bei idiopathischer VTE problematisch sind, bleibt der Wert einer Tumorsuche und ihrer Intensität bei diesen Patienten zum Zeitpunkt des Auftretens des thromboembolischen Ereignisses für die Lebenserwartung der betroffenen Patienten offen [44, 54]. Eine prospektiv randomisierte Studie [24] untersuchte den Wert einer über eine routinemäßige Abklärung unter Berücksichtigung der geschlechts- und altersspezifischen Früherkennungsmaßnahmen („limitierte Tumorsuche“) hinausgehenden „intensivierten“ Tumorsuche mittels zusätzlicher Abdomen- und Becken-CT-Untersuchung bei 854 Patienten mit idiopathischer VTE. Statistisch signifikante Unterschiede in der Anzahl der bei beiden Strategien zeitnah und im Weiteren diagnostizierten Malignomen, und der Malignom-assoziiert-

ten Sterblichkeit ergaben sich nicht. Insgesamt war die Rate „okkult“ Malignome nach „limitierter“ bzw. „intensivierter“ Diagnostik bei idiopathischer VTE – wie auch in aktuelleren Auswertungen mit unter 5 % – mit 3,9 % niedriger als in älteren Auswertungen, bei denen in aller Regel keine Aktualisierung von Krebsvorsorgeuntersuchungen durchgeführt wurde.

Nach Abklärung der Anamnese und der Suche nach klinischen Hinweisen auf eine zugrunde liegende Tumorerkrankung werden Untersuchungen empfohlen, deren Wert in der Früherkennung bei Patienten ohne Thrombose anerkannt sind, siehe [Tabelle 7](#).

**Tabelle 7: Diagnostik bei venösen Thromboembolien unklarer Genese**

- sorgfältige Anamneseerhebung
- komplette körperliche Untersuchung
- Test auf okkultes Blut im Stuhl bei Personen  $\geq 50$  Jahre ([Onkopedia Kolonkarzinom](#))
- Koloskopie bei  $\geq 50$  bzw.  $\geq 55$  Jahre, falls nicht innerhalb der letzten 5 Jahre ohne Befund durchgeführt\* ([Onkopedia Kolonkarzinom](#))
- Mammographie bei Frauen  $\geq 50$  Jahre, falls nicht innerhalb der letzten 12 Monate durchgeführt\* ([Onkopedia Mammakarzinom](#))
- vaginale Untersuchung bei nicht-hysterektomierten und / oder -adnektomierten Patientinnen
- rektale Untersuchung und PSA Bestimmung bei Männern\* ([Onkopedia Prostatakarzinom](#))
- gezielte, weiterführende Diagnostik bei symptomatischen Patienten oder Risikokollektiven (z. B. Lungen-CT bei Rauchern, [Onkopedia Lungenkarzinom](#))

*Legende:*

*\*bzw soweit nicht aufgrund der Eigen- oder Familienanamnese indiziert.*

## 6 Prophylaxe und Therapie

Tumorpatienten haben ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien. Antikoagulantien werden zur Therapie und unter Umständen zur Prophylaxe angewendet.

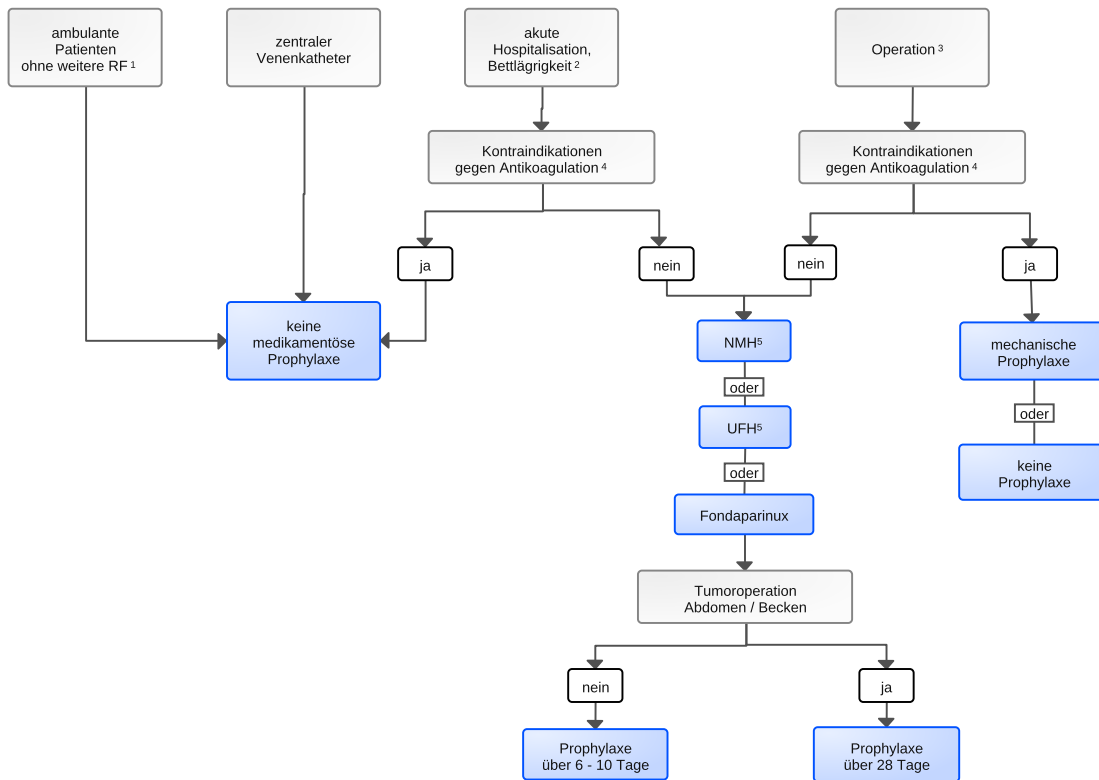
### 6.1 Primärprophylaxe

Die medikamentöse Primärprophylaxe ist effektiv. Gegen den Nutzen sind 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.

Bei der Beurteilung der in Studien meist als Sicherheitsendpunkt erfassten Häufigkeit schwerer Blutungen sollte berücksichtigt werden, dass die zugrundeliegende Blutungskategorisierung gemäß der ISTH im Wesentlichen auf dem Abfall des Hämoglobinwertes um  $\geq 2$  g/dl oder der Transfusion von  $\geq 2$  EKs beruht [50], zwei Kriterien, die auch ohne erkennbare Blutung bei Tumorpatienten, insbesondere unter zytoreduktiver Therapie, positiv werden können. Somit ist im Vergleich zu Nicht-Tumorpatienten von einem systematischen Upgrading beobachteter Blutungsereignisse auszugehen.

Mechanische Maßnahmen haben einen Stellenwert bei Patienten mit Kontraindikationen gegen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe [1]. Ein Algorithmus ist in [Abbildung 4](#) dargestellt.

**Abbildung 4: Primärprophylaxe**



**Legende:**

<sup>1</sup> RF – Risikofaktoren; Risikofaktor ist z. B. die Therapie von Myelom-Patienten mit Lenalidomid, Pomalidomid oder Thalidomid, die chemotherapeutische Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom oder Patienten, die durch einen validierten Score, z.B. Khorana-Score von > 2 als Risikopatienten eingestuft werden können;

<sup>2</sup>akute Hospitalisation zur internistischen Betreuung;

<sup>3</sup>Tumorchirurgie mit einer voraussichtlichen Dauer über mehr als 30 Minuten;

<sup>4</sup>Kontraindikationen: Blutung, prolongierte Thrombozytopenie mit Thrombozyten < 30.000/µl;

<sup>5</sup>NMH - niedermolekulares Heparin, UFH - unfractioniertes Heparin

**6.1.1 Peri- und postoperativ**

Die medikamentöse Prophylaxe reduziert das VTE-Risiko und erhöht das Blutungsrisiko. Niedermolekulares Heparin (NMH) und Fondaparinux (FPX) haben ein geringes Nebenwirkungspotential, vor allem für die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) und werden einmal täglich appliziert. Die randomisierten klinischen Studien mit NMH im Vergleich zu UFH oder FPX im Vergleich zu NMH wurden z. T. in Patientenkollektiven mit einem hohen Anteil von Tumorpatienten (z. T. ausschließlich bei Tumorpatienten) durchgeführt.

Als Indikationen werden alle chirurgischen Eingriffe (Laparotomie, laparoskopische Operation, Thorakotomie, thorakoskopische Operation o. ä.) mit einer voraussichtlichen Dauer von ≥ 30 Minuten angesehen. Einige DOAKs sind für die VTE-Prophylaxe bei elektiver Knie- und Hüftgelenkersatzchirurgie zugelassen. Wenn zusätzliche patientenspezifische Risikofaktoren vorliegen, sollte auch bei kleineren Operationen, insbesondere bei mehrtägig eingeschränkter Mobilität, eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erfolgen. Die Prophylaxe wird für die Dauer des stationären Aufenthaltes, im Durchschnitt über 6 – 10 Tage, empfohlen. Bei Hüftgelenkersatzoperationen oder größeren tumorchirurgischen Eingriffen im Abdomen oder Becken wird durch eine prolongierte Prophylaxe über 28 – 35 Tage das Risiko für venöse Thromboembolien darüber hinaus signifikant reduziert und daher empfohlen.

### 6.1.2 Akute Hospitalisation

Akut hospitalisierte internistische Patienten haben ein erhöhtes Thromboembolie-Risiko. UFH, NMH und FPX senken das VTE-Risiko signifikant ohne kritische Steigerung des Blutungsrisikos. Der Anteil von Tumorpatienten in den Studien lag bei 5 - 15 %. Bei akut hospitalisierten Tumorpatienten wird die medikamentöse Prophylaxe für die Zeit des stationären Aufenthaltes empfohlen, wenn keine Kontraindikationen bestehen. Bei uneingeschränkter Mobilität - z. B. wenn die stationäre Behandlung „nur“ wegen komplexer Chemotherapien erfolgt - kann auf eine medikamentöse VTE-Prophylaxe verzichtet werden. In anderen Situationen, wie z. B. bei nicht akut hospitalisierten, jedoch eingeschränkt mobilen Patienten in häuslicher oder stationär-pflegerischer Versorgung soll in Übertragung der Studien bei hospitalisierten Patienten über eine VTE-Prophylaxe in Abhängigkeit von weiteren Risikofaktoren individuell entschieden werden.

### 6.1.3 Ambulante Tumorpatienten

Das VTE-Risiko von Tumorpatienten ist hoch und wird im individuellen Fall durch eine Vielzahl von Faktoren moduliert, siehe Kapitel 2.4. Patienten sollten bei Diagnose einer - insbesondere fortgeschrittenen - Tumorerkrankung auf das damit einhergehende erhöhte VTE-Risiko und die klinischen Zeichen einer akuten VTE hingewiesen werden. Das Risiko für thromboembolische Komplikationen wird auch bei ambulanten Tumorpatienten durch medikamentöse Prophylaxe signifikant gesenkt. In der Mehrzahl der älteren Studien, die Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten und damit auch solche mit niedrigem VTE-Risiko eingeschlossen haben, ist der Unterschied jedoch entweder nicht signifikant oder trotz statistischer Signifikanz klinisch nicht relevant [1]. Für ambulante Tumorpatienten „mit hohem VTE-Risiko“ wurde in den Leitlinien seit langem eine medikamentöse Prophylaxe mit NMH empfohlen, ohne dass der Begriff des „hohen Risikos“ konkret definiert wurde. Zur Kategorisierung des VTE-Risikos wurden verschiedene Instrumente geprüft. Für den klinischen Alltag und zur Stratifizierung von Studienpatienten hat sich der Khorana-Score [31] zwischenzeitlich etabliert, siehe Tabelle 8 [53]. Er verwendet einerseits zwar leicht verfügbare Parameter zur initialen Risikoeinordnung bezüglich der VTE-Rate innerhalb von 2 - 3 Monaten bei Tumorpatienten, die sich einer ambulanten Chemotherapie unterziehen, berücksichtigt andererseits aber klinisch relevante Faktoren wie Patientenalter, Mobilitätszustand und Thrombosevorgeschichte oder Biomarker, wie D-Dimer, nicht. Bei ambulanten Patienten mit einem niedrigen Risiko (Khorana Score 0 oder 1) wird eine medikamentöse Thromboseprophylaxe nicht empfohlen. Neuere Modifikationen des Khorana-Scores [40], erlauben eine verbesserte Abschätzung des Thromboserisikos, sind aber noch nicht in Interventionsstudien geprüft.

**Tabelle 8: Khorana Score [31] zur Abschätzung des Risikos venöser Thromboembolien bei Tumorpatienten**

Variable	Punkte	VTE-Wahrscheinlichkeit
Primärtumor mit sehr hohem Risiko (Pankreas, Magen)	2	
Primärtumor mit hohem Risiko (Lunge, Lymphom, gynäkol. Beckentumore, u. a.)	1	
Thrombozytenzahl vor Chemotherapie $\geq 350.000/\mu\text{l}$	1	
Hämoglobin $< 10 \text{ g/dl}$ oder Erythropoietin (EPO)-Gabe	1	
Leukozytenzahl vor Chemotherapie $> 11.000/\mu\text{l}$	1	
Body Mass Index (BMI) $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1	
<b>Klinische Wahrscheinlichkeit</b>	<b>Punkte</b>	
hohes Risiko	3-7	$\approx 4\text{-}10\%$
mittleres Risiko	1-2	$\approx 1\text{-}3\%$
niedriges Risiko	0	$\approx 0\text{-}1\%$

Bei Patienten mit einem hohen VTE- Risiko – entsprechend einem Khorana-Score  $\geq 3$  – liegt gegenwärtig nur eine Studie mit langer Rekrutierungsdauer und wenigen Patienten vor, die keinen signifikanten Vorteil einer primären NMH-Prophylaxe zeigt.

Zwei große, im Design und der Patientenpopulation unterschiedliche Prophylaxestudien mit Apixaban (AVERT [26]) und Rivaroxaban (CASSINI [32]) bei ambulanten Tumorpatienten mit einem Khorana-Score  $\geq 2$  wurden 2019 publiziert, siehe Tabelle 9.

**Tabelle 9: Primäre VTE Prophylaxe mit Faktor Xa-Inhibitoren für 6 Monate bei Tumorpatienten mit erhöhtem VTE Risiko (Khorana-Score  $> 2$ )**

Studie	Medikation Dosierung	N	VTE-Endpunkt (%)	Schwere Blutung (%)	Anmerkungen
<b>AVERT</b> [26]	Apixaban 2x2,5 mg	563	4,2 p< 0.001	3,5 p< 0.05	Kein TVT-Screening mit Ultraschall weder vor Studieneinschluss noch regelhaft im Verlauf der Studie Khorana-Score 2: 65,5 % Pankreas-Ca: 13,6 % Lymphome: 25,3 %
	Placebo		10,2	1,8	
<b>CASSINI</b> [32]	Rivaroxaban 1x10mg	841	6,0 p= 0.101	2,0 p= 0.265	TVT-Screening mit Ultraschall vor Studieneinschluss und regelhaft im Verlauf der Studie Khorana-Score 2: 68,5 % Pankreas-Ca: 32,6 % Lymphome: 7,0 %
	Placebo		8,8	1,0	

In die AVERT-Studie wurden ambulante Tumorpatienten mit Chemotherapie prospektiv randomisiert mit Placebo oder Apixaban (2 x 2,5 mg tgl.) für 6 Monate behandelt. Der primäre Endpunkt aus symptomatischer und inzidenteller proximaler tiefer Venenthrombose (TVT) der Extremitäten, Lungenembolie (LE) und LE-assoziiertem Tod wurde durch Apixaban signifikant vermindert, die Rate schwerer Blutungen signifikant erhöht.

In der CASSINI-Studie wurde bei studiengeeigneten Patienten regelhaft vor Randomisierung (Placebo versus 10 mg Rivaroxaban tgl. für 6 Monate) ein Kompressionsultraschall der proximalen Beinvenen durchgeführt. Dabei wurde bei 4,5 % der Patienten eine inzidentelle TVT diagnostiziert, was zum Ausschluss aus der Studie und zur Antikoagulationstherapie führte. Nach Randomisierung wurden regelhaft alle 8 Wochen Screening-Kompressionsultraschalluntersuchungen der proximalen Beinvenen durchgeführt. Der primäre Studienendpunkt aus sympto-

matischer Bein- oder Armvenenthrombose, LE, inzidenteller proximaler tiefer Beinvenenthrombose sowie VTE-assoziiertem Tod wurde durch die medikamentöse Prophylaxe tendenziell ( $p = 0.101$ ) vermindert, das Risiko schwerer Blutungen numerisch verdoppelt (4 vs 8; 1 vs 2 %;  $p = 0.265$ ). Betrachtet man die prädefinierte VTE-Rate „on treatment“, so findet sich auch in der CASSINI-Studie eine signifikante VTE-Reduktion ( $p = 0.007$ ) mit einer HR von 0,40. Auch die Summe aller venöser und arterieller Thromboembolien ist mit einer HR von 0,33 hochsignifikant reduziert.

Zusammenfassend belegen diese Studienergebnisse die signifikante Wirksamkeit der medikamentösen VTE-Prophylaxe bei ambulanten Tumorpatienten mit erhöhtem VTE-Risiko – definiert als Khorana-Score  $> 2$  – bei vertretbarer Erhöhung des Blutungsrisikos.

Diese neue Studienlage berücksichtigend empfehlen aktualisierte Leitlinien die primäre VTE-Prophylaxe bei ambulanten Tumorpatienten mit Khorana-Score  $\geq 2$ , die sich einer Chemotherapie unterziehen, sofern kein erhöhtes Blutungsrisiko vorliegt [5, 8, 10, 12].

Die ausschließliche Orientierung am Khorana-Score berücksichtigt möglicherweise zusätzlich vorliegende Risikofaktoren für VTE wie z. B. Alter, VTE in der Anamnese, Therapie mit antiangiogenen Substanzen, relevant eingeschränkte Mobilität oder stark erhöhte D-Dimer-Werte unzureichend. Somit bleibt die Empfehlung zur medikamentösen VTE-Prophylaxe eine individuelle Entscheidung unter besonderer Berücksichtigung des Blutungsrisikos.

Da die verfügbaren DOAKs keine Zulassung (Stand 11/2020) zur primären VTE-Prophylaxe im Bereich nicht-chirurgischer Indikationen besitzen, sollte eine – insbesondere kürzerzeitige – medikamentöse VTE-Prophylaxe eher mit NMH erfolgen. Indikationsstellung und Dauer sollten über die Kriterien des Khorana-Scores hinaus von individuellen Patienten-, Tumor- und Therapiefaktoren des VTE- und Blutungsrisikos abhängig gemacht werden.

## **6.1.4 Tumorpatienten mit spezifischen Risikofaktoren**

### **6.1.4.1 Antihormonelle Therapie**

Antihormonelle Therapie ist bei Frauen (z. B. Tamoxifen) und Männern mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien assoziiert. Das individuelle Risiko ist abhängig von der jeweiligen Substanz und anderen, oben genannten Risikofaktoren. Daten randomisierter klinischer Studien zur Wirksamkeit einer medikamentösen Prophylaxe liegen nicht vor. Sie wird bei Patienten unter antihormoneller Therapie ohne zusätzliche Risikofaktoren nicht empfohlen.

### **6.1.4.2 Glioblastom**

Patienten mit Glioblastom haben ein Thromboembolierisiko von  $>10\%$  in den ersten 6 Monaten nach Diagnose. Die primärprophylaktische Gabe von NMH senkt die Inzidenz nicht signifikant, erhöht jedoch tendenziell das intrakranielle Blutungsrisiko [43].

### **6.1.4.3 Multiples Myelom - Therapie mit Immunmodulatoren**

In den ersten Studien zum Einsatz von Thalidomid oder Lenalidomid bei Patienten mit Multiplem Myelom wurden venöse Thromboembolien bei bis zu 25 % der Patienten beobachtet. Daraufhin wurde für alle Patienten eine antithrombotische Prophylaxe empfohlen. Die retrospektive Analyse der Effizienz gibt kein klares Bild, weder zu den geeigneten Substanzen noch zur erforderlichen Dosierung [23]. In einer aktuellen randomisierten klinischen Studie war hochrisikoprophylaktisch dosiertes NMH zwar etwas wirksamer als Acetylsalicylsäure (ASS), der Unterschied war aber nicht signifikant. In beiden Armen lag die VTE-Inzidenz unter 5 % [35, 41].



Ein zusätzlicher Risikofaktor für venöse Thromboembolien ist die Kombination der immunmodulatorischen und/oder antiangiogenen Substanzen mit hochdosiertem Dexamethason, siehe auch [Onkopedia Multiples Myelom](#).

Für Patienten mit Multiplem Myelom unter Therapie mit Lenalidomid oder Thalidomid wird eine medikamentöse Prophylaxe mit NMH oder ASS empfohlen.

#### **6.1.4.4 Pankreaskarzinom**

Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom haben im Vergleich zu Patienten mit anderen Tumorentitäten ein erhöhtes VTE-Risiko. Zwei prospektive randomisierte Studien belegen jeweils die signifikante und klinisch relevante Wirksamkeit und das Fehlen zunehmender Blutungen von therapeutisch oder halbtherapeutisch dosiertem NMH; dies beeinflusst jedoch nicht die Mortalität [37, 42]. Die Subgruppenanalyse der 273 Patienten – nach Ausschluss von 24 Patienten aufgrund einer inzidentell detektierten VTE beim Screening – mit Pankreaskarzinom in der CASSINI Studie [32] zeigt die Wirksamkeit der Rivaroxaban-Prophylaxe mit einer signifikanten Reduktion der VTE-Rate von 10,1 auf 3,7 % ohne Erhöhung des Risikos schwerer Blutungen (Rivaroxaban:1,5 %; Placebo:2,3 %) und bestätigt damit die vorbestehende Studienlage. Für ambulante Patienten mit Pankreaskarzinom wird bei Durchführung einer Chemotherapie eine medikamentöse VTE-Prophylaxe empfohlen.

#### **6.1.4.5 Eingeschränkte Mobilität (Immobilisation)**

Die Einschränkung der Beweglichkeit insbesondere der Gehfähigkeit stellt einen allgemeinen, mit vielen anderen interagierenden Risikofaktor für das Auftreten einer VTE dar. Einer Krankenhausbehandlung von Tumorpatienten liegt häufig eine komplexe Kombination aus reduzierter Mobilität, „tumorassoziierter thrombophiler Hämostasestörung“ und risikoerhöhender Tumortherapie (z. B. ZVK, Corticosteroidgabe, u.a.) bzw. Therapiekomplicationen (z. B. Infektion, u.a.) vor. Ähnliche Konstellationen insbesondere auch mit vergleichbar eingeschränkter Mobilität treten heutzutage auch im ambulanten Versorgungsalltag von Tumorpatienten auf. Die Studienlage zur primären VTE-Prophylaxe von stationären nicht-chirurgischen Tumorpatienten ist zwar limitiert, aber klar hinweisend auf den Nutzen einer medikamentösen Prophylaxe. Im ambulanten Bereich liegen bisher keine belastbaren Daten für Tumorpatienten in ihrer Gesamtheit vor (vergleiche Kapitel 5.1.3).

Dementsprechend sind die Leitlinienempfehlungen vage. Die Berücksichtigung des Ausmaßes einer Mobilitätseinschränkung zusätzlich zu den Khorana-Kriterien sollte hilfreich bei der Indikationsstellung zur VTE-Prophylaxe sein.

#### **6.1.4.6 Zentrale Venenkatheter**

Patienten mit zentralen Venenkathetern, einschl. Portkathetern, haben ein erhöhtes Risiko für die Bildung lokaler Thrombosen. Die Inzidenz schwankt in den publizierten Studien zwischen <5 und 20 % in Abhängigkeit von den diagnostischen Methoden (klinisch, bildgebend) und vom Patientenkollektiv [29, 51]. In den meisten Fällen sind und bleiben ZVK-assoziierte Thrombosen klinisch asymptomatisch. In randomisierten Studien zur Prophylaxe wurde weder mit VKA noch mit NMH eine signifikante Senkung der klinisch manifesten VTE-Rate erzielt. Für ambulante Patienten mit liegenden zentralen Venenkathetern ohne zusätzliche Risikofaktoren wird eine medikamentöse Prophylaxe daher nicht empfohlen. Hinweise zur Prophylaxe von ZVK-Infektionen finden sich in [Onkopedia - ZVK-Infektionen](#).

### **6.1.5 Antikoagulation bei Tumorpatienten mit dem Ziel einer Antitumorwirkung**

Seit den 1930er Jahren gibt es Hinweise auf eine direkte oder indirekte Beeinflussung des Tumorwachstums durch Antikoagulantien. Klinische Studien mit dem Ziel einer Verlängerung der Überlebenszeit durch die multifaktorielle Wirkung von Antikoagulantien wurden mit verschiedenen Medikamenten in unterschiedlichen Dosierungen und über unterschiedlich lange Zeiträume bei Tumorpatienten ohne VTE durchgeführt. Die Ergebnisse sind uneinheitlich. Klinisch relevante Lebenszeitverlängerungen wurden in methodisch höherwertigen Studien bisher nicht berichtet. Eine Definition von Patienten, die von einer spezifischen Form der Antikoagulation profitieren könnten, d. h. mit einem günstigen Risiko-Nutzen-Verhältnis, fehlt.

### **6.1.6 Lebensende**

In der Finalphase sollen sich alle Maßnahmen nach dem Behandlungsziel bestmöglicher Lebensqualität und unmittelbarer Symptomkontrolle richten. Maßnahmen der primären VTE-Prophylaxe sind daher in der Regel nicht mehr indiziert und wohl auch nicht überzeugend wirksam [58, 60]. Bei weit fortgeschritten erkrankten Tumorpatienten mit deutlich eingeschränkter Mobilität, die sich jedoch nicht in der Sterbephase befinden, können gerinnungshemmende Substanzen zur VTE-Prophylaxe mit Blick auf das sehr hohe Thromboembolierisiko und die damit verbundenen belastenden Symptome indiziert sein.

## **6.2 Therapie**

### **6.2.1 VTE-Therapie bei Nicht-Tumorpatienten**

#### **6.2.1.1 Akute tiefe Venenthrombose und Lungenembolie (Nicht-Tumorpatienten)**

Generell besteht die Behandlung der akuten tiefen Venenthrombose und Lungenembolie aus drei Phasen:

- Primärtherapie (1-3 Wochen)
- Erhaltungstherapie (3 - 6+ Monate)
- und u. U. fortdauernde Sekundärprophylaxe) [2].

Die initiale Antikoagulation (Primärtherapie) kann parenteral mit NMH oder Fondaparinux – im begründeten Einzelfall auch mit UFH – und auch primär oral mit Apixaban oder Rivaroxaban durchgeführt werden.

Bereits initial wird eine externe Kompression an der betroffenen Extremität (Wickeln, Kompressionsstrumpf) zur Symptomlinderung und Reduktion des Risikos eines postthrombotischen Syndroms empfohlen.

Eine klinische Befundkontrolle zur Beurteilung der Behandlungswirksamkeit wird nach 1 - 3 Wochen gefordert.

Die Erhaltungstherapie erfolgt bevorzugt mit DOAKs zulassungskonform entweder durch Fortführung von Apixaban bzw. Rivaroxaban oder durch den – nicht überlappenden - Wechsel („Switching“) von parenteraler auf orale Antikoagulation im Falle von Dabigatran oder Edoxaban. Nachrangig alternativ kann überlappend von parenteraler Antikoagulation auf orale Antikoagulation mit VKA (INR-Zielbereich 2 - 3) übergegangen oder die parenterale Antikoagulation (mit NMH) fortgeführt werden.

Die Dauer der Antikoagulation beträgt mindestens 3 Monate. Nach Nutzen-Risiko-Abwägung kann bei fortbestehendem Thromboembolierisiko eine längere, u. U. auch langfristige Antikoagulation sinnvoll sein.

Bei Entscheidung für eine Sekundärprophylaxe aufgrund idiopathischer Genese der initialen VTE oder fortbestehenden Risikofaktoren über 3 bis 6 Monate hinaus zeigen zwei Studien mit Apixaban (Placebo versus 2 x 2,5 mg versus 2 x 5 mg, jeweils tgl. [20]) bzw. Rivaroxaban (100 mg ASS versus 1 x 10 mg versus 1 x 20 mg, jeweils tgl. [55]), dass die prolongierte Antikoagulation mit den niedrigeren Dosen der Faktor Xa-Inhibitoren wirksamer als Placebo/ASS, jedoch gleich effektiv wie die höheren Dosen sind. Dabei besteht für schwere und klinisch relevante nichtschwere Blutungen ein nur numerisch leicht erhöhtes Risiko im Vergleich zu Placebo/ASS, allerdings ein numerisch niedrigeres Risiko im Vergleich zu den therapeutischen Standarddosen der Antikoagulantien.

Beim kardiopulmonal stabilen Patienten gleicht die Therapie der Lungenembolie der der tiefen Venenthrombose.

Beim kardiopulmonal instabilen Patienten (Intensivstation) mit Lungenembolie hat die Therapie die kurzfristige Wiedereröffnung der pulmonalen Strombahn durch Thrombolyse und/oder Embolektomie zum Ziel. Im Weiteren erfolgt die Antikoagulation wie bei tiefer Venenthrombose.

### **6.2.1.2 Oberflächliche Venenthrombose (Nicht-Tumorpatienten)**

Die Therapie der isolierten oberflächlichen Thrombophlebitis basiert auf der lokalen Kompression, topischen - oder auch oralen - Applikation nichtsteroidaler antiinflammatorischer Medikamente (z. B. Indomethacin) und der Antikoagulation - bevorzugt mit FPX 2,5 mg tgl. s.c. für 30 - 45 Tage [27, 28].

## **6.2.2 VTE-Therapie bei Tumorpatienten**

### **6.2.2.1 Akute tiefe Venenthrombose und Lungenembolie (Tumorpatienten)**

Die Behandlungsprinzipien der akuten VTE bei Tumorpatienten unterscheiden sich nicht von den bei Nichttumorpatienten. Jedoch ist unter Antikoagulation mit NMH gefolgt von VKA sowohl das Risiko für schwere Blutungen als auch VTE-Rezidive 2 - 3fach höher als bei Nichttumorpatienten. Die bei Patienten mit VTE und aktiver Tumorerkrankung durchgeführten Studien zur Antikoagulation verwendeten differierende Definitionen für „aktive Tumorerkrankung“. Dabei wurden neben Patienten mit nachweisbarem Malignom auch oft Patienten mit unterschiedlich definierter, anamnestisch zurückliegender und nicht mehr nachweisbarer Tumorerkrankung in diese Studien rekrutiert. Aus den randomisierten klinischen Studien zur akuten VTE bei Tumorpatienten lassen sich folgende Empfehlungen ableiten:

- Beim Auftreten einer VTE im längerfristigen Verlauf der Tumorthherapie ist eine Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung (Verdacht auf Progress der Grundkrankheit) erforderlich.
- Standard in der Primärtherapie von Tumorpatienten mit neu diagnostizierter VTE war seit langem die Gabe von parenteralen Antikoagulantien - bevorzugt NMH, siehe [Tabelle 3](#).
- NMH sind in der Initialphase dem UFH bei Tumorpatienten überlegen, es wurde in Metaanalysen auch eine Reduktion der Mortalität gezeigt. NMH haben ein günstigeres Nebenwirkungsprofil und erfordern keine Laborkontrollen.

- Bei Patienten mit lebens- und / oder organfunktionsbedrohlicher VTE können sehr selten zusätzliche, interventionelle Maßnahmen wie Thrombolyse, Thromb-/Embolektomie oder die Implantation eines Vena Cava-Filters indiziert sein.
- Bereits initial wird eine externe Kompression an der unteren Extremität (Wickeln, Kompressionsstrumpf) zur Symptomlinderung und des Risikos eines postthrombotischen Syndroms empfohlen.
- Patienten mit asymptomatischer (inzidenteller) VTE sollen wie Patienten mit symptomatischer VTE behandelt werden. Bei kardiopulmonal stabilen Patienten mit inzidenteller subsegmentaler Lungenembolie und sonographischem Ausschluss einer TVT kann auch ein zuwartend kontrollierendes Vorgehen gewählt werden.
- ZVK- oder Portkatheter-assoziierte Thrombosen werden analog zur Beinvenenthrombose durch eine initiale volltherapeutische Antikoagulation behandelt [29, 51]. Solange der Katheter funktioniert, korrekt liegt und nicht infiziert ist, kann er weiter benutzt werden. Die Erhaltungstherapie sollte für mindestens 3 Monate und u. U. so lange fortgeführt werden, wie der Katheter in situ ist und nach Entfernung für mindestens weitere 6 Wochen.
- Bei thrombotischen Katheterverschlüssen lässt sich in aller Regel die Durchgängigkeit durch lokale Applikation von Thrombolytika, z. B. 10 mg rekombinatem Gewebefibrinolytischen Plasminogen-Aktivator (rt-PA) oder 10.000 IE Urokinase, wiederherstellen. Eine systemische Antikoagulation ist nur bei intravenösem Thrombusnachweis indiziert (vgl. oben).
- Bei Kontraindikationen zur therapeutischen Antikoagulation sind eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung und Auswahl des therapeutischen Vorgehens notwendig.
- Bei Thrombozytopenie werden eine volltherapeutische Antikoagulation (mit NMH) bei Thrombozytenwerten über 50 G/L und eine hochrisikoprophylaktische bis halbtherapeutische Antikoagulation bei Thrombozytenzahlen über 20 G/L für vertretbar gehalten [49].
- NMH sind bei der Erhaltungstherapie effektiver als VKA und vergleichbar sicher; daher werden sie nicht nur zur Primärtherapie, sondern auch für 3 – 6 Monate (u. U. darüber hinaus) empfohlen.
- Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit von Faktor Xa-Inhibitoren aus randomisierten Studien im Vergleich zu NMH [21, 38, 46, 59] sowie deren Metaanalysen [13, 14, 15, 16, 17, 18] dokumentieren die Wirksamkeit und Sicherheit dieser DOAKs auch bei tumorassoziierter VTE und eröffnen für diese Patienten eine zur parenteralen NMH-Gabe alternative orale Antikoagulationsoption [22].
- Der primäre Endpunkt der großen Edoxaban-Studie [46] war eine Kombination aus VTE-Rezidiv und schwerer Blutung. Es zeigte sich zwischen Dalteparin (CLOT-Schema) und Edoxaban 60 mg – bzw. 30 mg, falls eine Dosisreduktion erforderlich war- nach initialer mindestens 5-tägiger NMH-Therapie kein Unterschied (signifikant abgesicherte Nicht-Unterlegenheit). Betrachtet man die Rezidivrate und die schweren Blutungen getrennt, zeigte sich eine tendenziell bessere Wirksamkeit und ein höheres Risiko für schwere – nicht jedoch vital bedrohliche – Blutungen, vorrangig im oberen Gastrointestinaltrakt, besonders bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren [34]. Ursächlich dafür kann teilweise auch eine verbesserte Therapietreue (+ 3,6 % nach 6 und + 8,9 % nach 12 Monaten) der mit Edoxaban antikoagulierten Patienten sein. Rivaroxaban zeigt in einer Pilotstudie [59] ein verglichen mit Edoxaban ähnliches Nutzen-Risiko-Verhalten im Vergleich zu Dalteparin (CLOT-Schema), ebenfalls mit nominell besserer Wirksamkeit und erhöhtem Risiko für schwere und klinisch relevante nichtschwere Blutungen.
- Eine kleine Studie mit Apixaban [38] gibt bei numerisch besserer Wirksamkeit keinen Anhalt für das vermehrte Auftreten von schweren Blutungen.
- Die zweite große Phase III Studie bei Tumorassoziierter Thrombose (CAT), die prospektiv randomisiert 2 x 10 mg Apixaban initial beginnend für 7 Tage gefolgt von 2 x 5 mg für

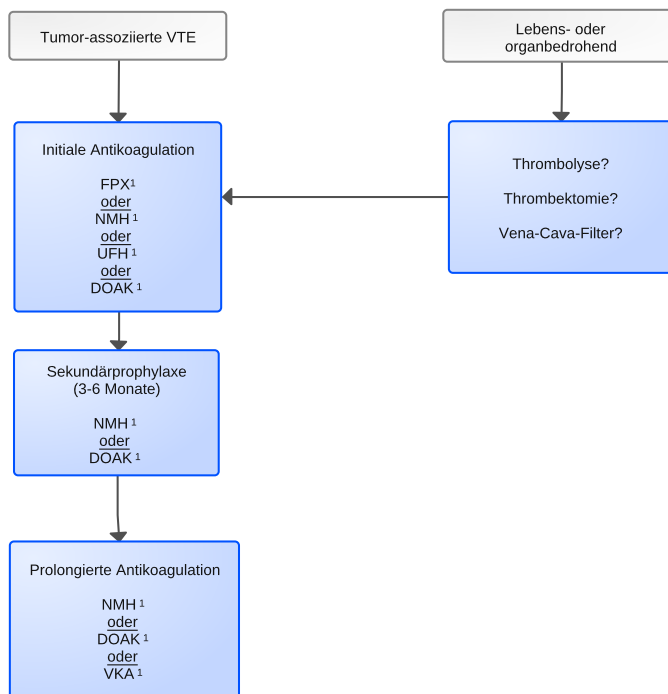
insgesamt 6 Monate prospektiv gegen Dalteparin (CLOT-Schema) verglichen hat [21], zeigt eine numerisch verminderte VTE-Rezidivrate ohne vermehrte schwere Blutungen. Zusammenfassend (siehe [Abbildung 5](#)) kann somit die Initialtherapie von - symptomatischer und inzidenteller - VTE bei Tumorpatienten mit NMH, NMH gefolgt von Edoxaban oder primär beginnend mit Apixaban oder Rivaroxaban erfolgen. Aufgrund der sehr ähnlichen pharmakologischen Kenngrößen von NMH und DOAK ist ein einfacher Wechsel ohne Überlappungsphase zwischen der oralen (Faktor Xa-Inhibitor) und parenteralen (NMH) Form der Antikoagulation möglich. Es wird ein mögliche Blutungskomplikationen berücksichtigendes, zurückhaltendes Vorgehen insbesondere bei Patienten mit gastrointestinalen oder urologischen Tumorentitäten - vor allem bei luminalem Tumor- oder Metastasen-nachweis - empfohlen [8, 10, 12].

- Bei der differentialtherapeutischen Entscheidung zu Applikationsart und Substanzwahl ist neben der Tumorentität und dem vermuteten Blutungsrisiko die klinische Situation und Präferenz der Tumorpatienten ebenso zu berücksichtigen [22], wie die Interaktionsmöglichkeit der DOAK mit der bestehenden oder geplanten Medikation, abhängig vom Ausmaß ihrer substanzspezifischen P-Glykoproteintransporter bzw. Cytochrom-P-Interaktionspotentiale [47], (Prüfmöglichkeit im aktuellen „Drug Interactions Checker“, z.B. [www.drugs.com](http://www.drugs.com), und bei [Onkopedia - Arzneimittelinteraktionen](#)). Zusätzlich sollte die in den DOAK-Studien bei CAT-Patienten nachgewiesene bessere Persistenz der oralen gegenüber der subkutanen Antikoagulation Berücksichtigung finden [30, 46]. Bei Kontraindikationen gegen NMH (z. B. HIT) oder Ablehnung der subkutanen Applikation durch den Patienten werden bevorzugt Faktor Xa-Inhibitoren und nachrangig alternativ auch VKA zur Anwendung kommen.
- Bei Auftreten einer VTE unter antikoagulatorischer Therapie bei Tumorpatienten wird nach Compliance-Evaluation eine Dosiserhöhung für NMH ohne Labormonitoring um etwa 20 - 30% empfohlen [25]. Bei den Faktor Xa-Inhibitoren kann ein Wechsel auf - möglicherweise höherdosiertes - NMH in Betracht gezogen werden.
- Beim Auftreten einer VTE unter Antikoagulation mit VKA ist eine Umstellung auf NMH oder Faktor Xa-Inhibitoren zu empfehlen.
- Die Dauer der Erhaltungstherapie soll mindestens 3 - 6 Monate betragen. Bei Patienten mit fortbestehendem Tumorleiden kann eine über 6 Monate hinausgehende prolongierte Sekundärprophylaxe - unter Beachtung des Blutungsrisikos - indiziert sein. Da nur eine Studie die Antikoagulation bei Tumorpatienten über sechs Monate hinaus für 12 Monate vergleichend (Dalteparin vs. Edoxaban) untersucht hat [46] und ansonsten vergleichende Studien verschiedener Antikoagulantien jenseits von 6 Monaten nach Auftreten der VTE fehlen, kann die prolongierte Fortführung der Antikoagulation mit NMH, Faktor Xa-Inhibitoren oder nachrangig auch VKA erfolgen.
- In aller Regel wird eine Sekundärprophylaxe bei Tumorpatienten mit fortbestehend „aktiver“ Tumorerkrankung „volltherapeutisch“ empfohlen. Für diese Empfehlung fehlen prospektive Studiendaten, die unterschiedliche Intensitäten der Antikoagulation miteinander vergleichen. In Anlehnung an die Studiendaten bei Nichttumorpatienten [20, 55] sowie die der primären VTE-Prophylaxe bei ambulanten Tumorpatienten mit Khorana-Score  $\geq 2$  [26, 32] kann in individueller Nutzen-Risiko-Abwägung auch die „hochrisikoprophylaktische“ Dosierung von Apixaban oder Rivaroxaban in Betracht gezogen werden.
- In der Finalphase von Tumorpatienten sollen sich alle Maßnahmen nach dem Behandlungsziel bestmöglicher Lebensqualität und unmittelbarer Symptomkontrolle bemessen. Dies gilt auch für die VTE-Therapie. Der Einsatz gerinnungshemmender Substanzen kann Bestandteil der Maßnahmen zur therapeutischen oder prophylaktischen Symptomkontrolle (Schmerz, Spannungsgefühl, Dyspnoe u. a.) sein [39]. Dabei wird auch in der Palliativmedizin der Einsatz von Faktor Xa-Inhibitoren diskutiert, da der Möglichkeit der oralen

(autonomen) Applikation und dem geringen Monitoringaufwand gerade in der palliativen häuslichen Versorgungssituation eine hohe Priorität beigemessen wird.

Ein Algorithmus für Therapie und Sekundärprophylaxe ist in [Abbildung 5](#) dargestellt.

**Abbildung 5: Therapie und Sekundärprophylaxe der VTE bei Tumorpatienten**



Legende:

<sup>1</sup> Abkürzungen: DOAK - direkte orale Antikoagulantien (unterschiedlich belastbare Datenlage nur für FXa-Inhibitoren, nach mindestens 5-tägiger NMH Therapie für Edoxaban; auch ohne vorherige parenterale Antikoagulation für Rivaroxaban und Apixaban); FPX - Fondaparinux; NMH - niedermolekulares Heparin; UFH - unfractioniertes Heparin, insbesondere bei Kontraindikationen gegen NMH und FPX (z. B. schwere Niereninsuffizienz); VKA - Vitamin K-Antagonisten.

Somit stehen nun seit kurzem zur Behandlung der VTE bei Tumorpatienten evidenzbasiert subkutanes NMH und orale Faktor Xa-Inhibitoren zur Verfügung, was zu Anpassungen internationaler Empfehlungen [8, 10, 12] geführt hat.

Neben der Applikationsform sind die gegenläufigen Unterschiede in Wirksamkeit (VTE-Rezidive) und Sicherheit (schwere und klinisch relevante nichtschwere Blutungen) und dabei insbesondere das Risiko oberer gastrointestinaler Blutungen bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren - und vorwiegend wohl luminalen Tumormanifestationen - bei der Antikoagulantienauswahl in Betracht zu ziehen und dabei die Empfehlungen zur Primärprophylaxe gastrointestinaler Blutungen unter Antithrombotika durch Gabe von Protonenpumpeninhibitoren zu beachten.

Auch die im Vergleich zu NMH vermehrten Möglichkeiten der Medikamenteninteraktion [47] sind substanzspezifisch bei der Entscheidungsfindung zu berücksichtigen.

Im klinischen Alltag ist aufgrund der sehr ähnlichen pharmakokinetischen Kenngrößen von NMH und Faktor Xa-Inhibitoren ein Wechsel zwischen beiden Applikationsformen der Antikoagulation einfach möglich und erlaubt eine sichere und patientengerechte Antikoagulation, bei - u. U. therapiebedingten - Störungen der oralen Medikamenteneinnahme [22, 48], periinterventionell und auch in anderen komplexen Situationen.

### **6.2.2.2 Oberflächliche Venenthrombose (Tumorpatienten)**

Vergleichende Therapiestudien zu oberflächlichen Thrombophlebitiden bei Tumorpatienten liegen nicht vor. Das Vorgehen orientiert sich an Nichttumorpatienten [2], eine Individualisierung nach Klinik in Bezug auf die Antikoagulantien dosierung, Therapiedauer und auch Medikamentenwahl [19, 28] kann sinnvoll sein.

## **6.3 Therapiemodalitäten**

### **6.3.3 Medikamentöse Therapie (Substanzen in alphabetischer Reihenfolge)**

Die folgenden Medikamente sind für die Prophylaxe und Therapie der VTE zugelassen und werden hinsichtlich ihrer Wirksamkeit bei Tumorpatienten im Einzelnen besprochen: unfraktioniertes Heparin (UFH), niedermolekulares Heparin (NMH), Fondaparinux (FPX), Vitamin K-Antagonisten (VKA) und nicht-Vitamin K-abhängige / direkte orale Antikoagulantien (NOAK / DOAK ≈ orale Faktor Xa- oder Thrombin-Inhibitoren). Alle Antikoagulantien erhöhen dosisabhängig das Blutungsrisiko im Vergleich zu Placebo. Informationen zum Zulassungsstatus sind im Anhang Venöse Thromboembolien - Zulassungsstatus zusammengefasst. Zur jeweiligen Dosierung - insbesondere auch zu Dosisanpassungen bzw. Anwendungsbeschränkung in Abhängigkeit von der Nierenfunktion - wird auf die aktuellen Fachinformationen der Antikoagulantien verwiesen.

#### **6.3.3.1 Direkte orale Antikoagulantien (DOAK) / Nicht-Vitamin K-abhängige orale Antikoagulantien**

Eine neuere Gruppe von Antikoagulantien sind die direkten oralen Inhibitoren von Faktor Xa (Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban) oder Thrombin (Dabigatran). Regelmäßige Laborkontrollen zur Überprüfung der optimalen Dosierung sind bei diesen Medikamenten für Patienten mit normaler oder mäßig eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion nicht erforderlich. Ihre Wirksamkeit und Sicherheit wurden in großen randomisierten Studien zur postoperativen Prophylaxe beim elektiven Knie- bzw. Hüft-Gelenkersatz, in therapeutischer Dosierung beim nicht-valvulären Vorhofflimmern, (und z. T. niedrig dosiert in Kombination mit Thrombozytenfunktionshemmern bei akutem Koronarsyndrom und peripherer arterieller Verschlusskrankheit) gezeigt. Bei der Behandlung und Rezidivprophylaxe der tiefen Venenthrombosen, und Lungenembolien von Nichttumorpatienten sind die DOAK/NOAK den VKA überlegen; bei Tumorpatienten zeigen die Faktor Xa-Inhibitoren im Vergleich zu NMH eine sehr ähnliche Nutzen-Risiko-Bilanz.

Zur primären VTE-Prophylaxe ambulanter Tumorpatienten mit Khorana-Score  $\geq 2$ , die sich einer Chemotheapie unterziehen, werden Apixaban und Rivaroxaban von einer Reihe von Leitlinien [5, 8, 10] empfohlen. Für diese Indikation liegt für beide Faktor Xa-Inhibitoren in Europa keine Zulassung (Stand 11/2020) vor.

#### **6.3.3.2 Fondaparinux**

Fondaparinux ist ein synthetisches Pentasaccharid, welches selektiv die Hemmwirkung von Antithrombin (AT) gegenüber Faktor Xa verstärkt. Es wird subkutan appliziert. Seine Wirkung wurde vor allem in multizentrischen Studien zur postoperativen VTE-Prophylaxe, zur VTE-Therapie sowie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom gezeigt. Fondaparinux ist effektiv in der VTE-Prophylaxe postoperativ sowie von akut erkrankten und hospitalisierten internistischen Patienten sowie in der Therapie der akuten tiefen oder oberflächlichen Venenthrombose und Lungenembolie. In den Zulassungsstudien waren auch Tumorpatienten behandelt worden.

Regelmäßige Laborkontrollen zur Überprüfung der optimalen Dosierung sind nicht erforderlich. Bei schwerer Niereninsuffizienz besteht Kumulationsgefahr, die durch Dosisanpassung (Prophylaxe) oder Bestimmung der Anti-FXa-Aktivität (Therapie) zu berücksichtigen ist. Die Halbwertszeit ist mit 15 - 18 Stunden relativ lang. Das Risiko einer Fondaparinux-assoziierten Thrombozytopenie ist sehr, sehr niedrig.

#### **6.3.3.3 Heparin, niedermolekular (NMH)**

Aus unfraktioniertem Heparin (UFH) kann durch chemische oder enzymatische Prozesse eine Fraktion niedermolekularer Heparine gewonnen werden. Diese kürzeren Polysaccharidketten haben unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften, u. a. eine im Vergleich zu UFH relative Verstärkung der AT-Aktivität gegenüber Faktor Xa. Sie werden subkutan oder, wesentlich seltener, intravenös appliziert. NMH sind effektiv in der Prophylaxe und Therapie venöser Thromboembolien. Bei Tumorpatienten war in vergleichenden Studien zur VTE-Therapie die Thromboserezidiv-Rate meist niedriger als bei Anwendung von oralen Vitamin K-Antagonisten. Regelmäßige Laborkontrollen durch Bestimmung der Anti-FXa-Aktivität zur Überprüfung der optimalen Dosierung sind nicht erforderlich. Sehr selten ist auch eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT). Studien zum direkten Vergleich der verschiedenen Präparationen von niedermolekularem Heparin gibt es bei onkologischen Patienten kaum. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist das Kumulationsrisiko der verschiedenen NMH unterschiedlich. Bei therapeutischer Antikoagulation und schwerer Niereninsuffizienz sollten eine Reduktion der Dosis erwogen (Fachinformation!) und/oder die Anti-FXa-Aktivität laboranalytisch 3 - 4 Stunden nach subkutaner Applikation der dritten oder späterer Dosen überprüft werden.

#### **6.3.3.4 Heparin, unfraktioniert**

Heparin bindet unter anderem mit hoher Affinität an AT und beschleunigt dadurch die Hemmung aktivierter (gerinnungsfördernder) Serinproteasen, insbesondere Faktor IIa (Thrombin) und Faktor Xa. UFH wird intravenös oder subkutan appliziert. Es ist effektiv in der Prophylaxe und der Therapie venöser Thromboembolien. In vergleichenden Studien zur peri- und postoperativen Prophylaxe war die VTE-Rate im Vergleich zu NMH in Metaanalysen statistisch signifikant höher. Wegen den starken interindividuellen Schwankungen wird zur Therapie die Effektivität der gewählten Dosis mittels regelmäßiger Laborkontrolle der aPTT, der Thrombinzeit (TZ) bzw. der Anti-FXa-Aktivität überwacht und angepasst. Ein Akutphase-Prozess kann sowohl die antikoagulatorische Verfügbarkeit des UFH als auch die Verlässlichkeit der aPTT als Maß der Antikoagulationsintensität stören, dieses Problem ist bei der TZ oder der Anti-FXa-Aktivität nicht vorhanden. Eine Standardisierung der unterschiedlich empfindlichen aPTT- bzw. TZ-Reagenzien ist bisher nicht erfolgt. Kritische Nebenwirkungen von UFH ist die HIT, am häufigsten innerhalb von 5 - 10 Tagen nach Therapiebeginn, und längerfristig ein erhöhtes Osteoporoserisiko.

#### **6.3.3.5 Vitamin K-Antagonisten**

Die zugelassenen VKA gehören zur Gruppe der Kumin-Derivate. Sie interferieren mit dem Vitamin K-Metabolismus. In der internationalen Literatur ist Warfarin der Standard, in einigen europäischen Ländern werden trotz limitierter Evidenzlage Phenprocoumon oder Acenocoumarol gleichwertig zu Warfarin eingesetzt. VKA werden oral eingenommen. Sie sind effektiv in der Sekundärprophylaxe venöser Thromboembolien. Wegen der hohen inter- und intraindividuellen Schwankungen wird die effektive Dosierung mittels regelmäßiger Laborkontrolle überwacht und angepasst, der therapeutische Bereich der INR liegt bei 2,0 - 3,0. In der Einleitungsphase der oralen Antikoagulation werden die VKA so lange überlappend mit parenteralen Antikoagulantien eingenommen, bis die INR an zwei aufeinanderfolgenden Tagen im Zielbereich (meist 2,0 - 3,0) liegt. Der Einsatz bei Tumorpatienten wird durch Arzneimittelinteraktionen, Leberfunktionsstö-



rungen, verminderter Vitamin K-Aufnahme, intestinale Resorptionsstörungen / Erbrechen beeinträchtigt. Die erfolgreiche längerfristige Einstellung von Patienten innerhalb des therapeutischen Bereiches (TTR = time in therapeutic range) ist generell schwierig und gelingt bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung meist nur unzureichend (TTR  $\leq$  50%). In vergleichenden Studien zur Sekundärprophylaxe nach VTE bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung war die Rezidivrate im Vergleich zu NMH höher. Kritische Nebenwirkungen von VKA sind selten Lebotoxizität, Alopezie und Hautnekrosen.

## 9 Literatur

1. AWMF S3 Leitlinie Prophylaxe venöser Thrombembolien, 2015. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/003-001.html>
2. AWMF S2 Leitlinie Venenthrombose und Lungenembolie, 2015. Prophylaxe venöser Thrombembolien, 2015. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/065-002.html>
3. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, et al.: Clinical challenges in patients with cancer-associated thrombosis: Canadian expert consensus recommendations. *Curr Oncol* 22:49-59, 2015; DOI:10.3747/co.22.2392
4. Di Nisio M, Lee AYY, Carrier M, et al.: Diagnosis and treatment of incidental venous thromboembolism in cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 13: 880–883, 2015. DOI:10.1111/jth.12883
5. Farges D, Frere C, Connors et al.: 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer *Lancet Oncol*.20: e566-e581, 2019. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30336-5
6. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al.: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 149:315-352, 2016. DOI:10.1016/j.chest.2015.11.026
7. Khorana AA, Noble S et al.: Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 16: 1891–1894, 2018. DOI:10.1111/jth.14219
8. Lyman GH, Kuderer NM: Clinical practice guidelines for the treatment and prevention of cancer-associated thrombosis. *Thromb Res* 191: S79-S84, 2020. DOI:10.1016/S0049-3848(20)30402-3
9. Lee AY, Peterson EA, Wu C: Clinical practice guidelines on cancer-associated thrombosis: a review on scope and methodology. *Thromb Res* 140 Suppl 1:S119-127, 2016. DOI:10.1016/S0049-3848(16)30110-4
10. Nigel S. Key, Alok A. Khorana, Nicole M. Kuderer et al.: Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *JCO* 38; 496-520, 2020. DOI:10.1200/JCO.19.01461
11. Mandala, M., Falanga, A. & Roila, F. Management of venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for the management. *Ann Oncol* 22: vi85-vi92, 2011. DOI:10.1093/annonc/mdr392
12. Streiff MB et al.: The National Comprehensive Cancer Center Network (NCCN) guidelines: Cancer-associated venous thromboembolic disease. V.1.2020. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
13. Elbadawi A, Shnoda M, Mahmoud K, Elgendy IY: Efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus low molecular weight heparin for cancer related venous thromboembolism: A meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. Jun 18: pvaa067. 2020. DOI:10.1093/ehjcvp/pvaa067
14. Moik F, Posch F, Zielinski C, Pabinger I, Ay C et al.: Direct oral anticoagulants compared to low-molecular-weight heparin for treatment of cancer-associated thrombosis: Updated

- systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Res Pract Thromb Haemost.* 4:550-561, 2020. DOI:10.1002/rth2.12359
15. Mulder FI, Bosch FTM Young AM et al. Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis *Blood* 136: 1433-1441, 2020. DOI:10.1182/blood.2020005819
  16. Sidahmed S, Abdalla A, Kheiri B et al.: Direct oral anticoagulants compared to low-molecular-weight heparin for the Anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A comprehensive systematic review, pairwise and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 152:103005. 2020. DOI:10.1016/j.critrevonc.2020.103005
  17. Tao DL, Olson SR, DeLoughery TG, Shatzel JJ. The efficacy and safety of DOACs versus LMWH for cancer-associated thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Haematol.* 105:360-362, 2020 DOI:10.1111/ejh.13453
  18. Ueyama H, Miyashita H, Takagi H et al: Network meta-analysis of anticoagulation strategies for venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Thrombolysis.* 2020. Online ahead of print. DOI:10.1007/s11239-020-02151-2
  19. Ageno W, Dentali F. Direct oral anticoagulants for superficial-vein thrombosis. *Lancet Haematol.* 4: e95-e96, 2017. DOI:10.1016/S2352-3026(17)30013-3
  20. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 368:699-708, 2013. DOI:10.1056/NEJMoa1207541
  21. Agnelli G, Becattini C, Meyer G et al.: Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med.* 382:1599-1607. 2020. DOI:10.1056/NEJMoa1915103
  22. Beyer-Westendorf J, Klamroth R, Kreher S et al.; NOAK als alternative Therapieoption bei tumorassoziierter venöser Thromboembolie. *Dtsch Arztebl Int* 116:31-38, 2019. DOI:10.3238/arztebl.2019.0031
  23. Carrier M, Le Gal G, Tay J, et al.: Rates of venous thromboembolism in multiple myeloma patients undergoing immunomodulatory therapy with thalidomide and lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 9 653-663, 2011. DOI:10.1111/j.1538-7836.2011.04215.x
  24. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, et al.: Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism. *N Engl J Med* 373:697-704, 2015. DOI:10.1056/NEJMoa1506623
  25. Carrier M, Prandoni P: Controversies in the management of cancer-associated thrombosis. *Expert Rev Hematol* 10:15-22, 2017. DOI:10.1080/17474086.2017.1257935
  26. Carrier M, Nassar KA, Mallick R et al.: Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer *N Engl J Med* 380:711-719, 2019. DOI:10.1056/NEJMoa1814468
  27. Decousus H, Quéré I, Presles et al.: POST (Prospective Observational Superficial Thrombophlebitis) Study Group. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med* 152:218-224, 2010. DOI: DOI:10.7326/0003-4819-152-4-201002160-00006
  28. Decousus H, Prandoni P, Mismett P et al. Fondaparinux for the treatment of superficialvein thrombosis in the legs. *N Engl J Med* 363: 1222-1232, 2016. DOI:10.1056/NEJMoa0912072
  29. Geerts W: Central venous catheter-related thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2014:306-311, 2014. DOI:10.1182/asheducation-2014.1.306

30. Kandemir EA, Bayraktar-Ekincioglu A, Kilickap S: Assessment of adherence to cancer-associated venous thromboembolism guideline and pharmacist's impact on anticoagulant therapy. *Support Care Cancer*. 2020 Aug 10. DOI:10.1007/s00520-020-05669-6
31. Khorana AA, Connolly GC: Assessing risk for venous thromboembolism in the patients with cancer. *J Clin Oncol* 27:4839-4847, 2009. DOI:10.1200/JCO.2009.22.3271
32. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory cancer patients. *N Engl J Med* 380:720-728, 2019. DOI:10.1056/NEJMoa1814630
33. Klok A, Mos I, Nijkeuter M et al.: Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 168:2131-2136, 2008. DOI:10.1001/archinte.168.19.2131
34. Kraaijpoel N, Carrier M, Middeldorp S et al. Clinical Impact of Bleeding in Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Hokusai VTE Cancer Study. *Thromb Haemost* 118:1439-1449, 2018. DOI:10.1055/s-0038-1667001
35. Larocca A, Cavallo F, Brighen S et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood* 119:933-939, 2012. DOI:10.1182/blood-2011-03-344333
36. Le Gal G, Righini M, Roy PM et al.: Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 144:165-171, 2006. DOI:10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00004
37. Maraveyas A, Waters J, Roy R et al.: Gemcitabine versus gemcitabine plus Dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 48:1283-1292, 2012. DOI:10.1016/j.ejca.2011.10.017
38. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher J et al.: Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost*. 18:411-421;220. DOI:10.1111/jth.14662
39. Noble S, Johnson MJ. Management of cancer-associated thrombosis in people with advanced disease. *BMJ Support Palliat Care* 2:163-167, 2012. DOI:10.1136/bmjsp-care-2011-000166
40. Pabinger I, van Es N, Heinze G et al.: A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. *Lancet Haematol*. 5: e289-e298, 2018. DOI:10.1016/S2352-3026(18)30063-2
41. Palumbo A, Cavo M, Bingham S et al.: Aspirin, warfarin or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 29:986-993, 2011. DOI:10.1200/JCO.2010.31.6844
42. Pelzer U, Opitz B, Deuschinoff G et al. Efficacy of Prophylactic Low-Molecular Weight Heparin for Ambulatory Patients With Advanced Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-004 Trial. *J Clin Oncol* 33:2028-2034, 2015. DOI:10.1200/JCO.2014.55.1481
43. Perry JR: Thromboembolic disease in patients with high-grade glioma. *Neuro Oncol* 14 Suppl 4:iv73-80, 2012. DOI:10.1093/neuonc/nos197
44. Piccioli A, Lensing AW, Prins MH et al.: Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost* 2004;2:884-889. DOI:10.1111/j.1538-7836.2004.00720.x
45. Pulivarthi S, Gurram MK. Effectiveness of D-Dimer as a screening test for venous thromboembolism: an update *N Am J. Med Sci* 6:491-499, 2014. DOI:10.4103/1947-2714.143278

46. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Hokusai VTE cancer investigators edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 378:615-624, 2018. [DOI:10.1056/NEJMoa1711948](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1711948)
47. Riess H, Prandoni P, Harder S et al.: Direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: potential for drug-drug interactions. *Crit Rev Oncol Hematol* 132:169-179, 2018. [DOI:10.1016/j.critrevonc.2018.09.015](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.09.015)
48. Riess H, Ay C, Bauersachs R et al.: Use of direct oral anticoagulants in patients with cancer: Practical considerations for the management of patients with nausea or vomiting. *Oncologist* 23:1-18, 2018. [DOI:10.1634/theoncologist.2017-0473](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0473)
49. Samuelson Bannow BT, Lee A, Khorana AA et al: Management of cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 16: 1246- 1249, 2018. [DOI:10.1111/jth.14015](https://doi.org/10.1111/jth.14015)
50. Schulman S, Kearon C: Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 3:692-694, 2005. [DOI:10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x)
51. Shivakumar SP, Anderson DR, Couban S. Catheter-associated thrombosis in patients with malignancy. *J Clin Oncol* 27:4858-4864, 2009. [DOI:10.1200/JCO.2009.22.6126](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.6126)
52. Van der Hulle T, den Exter PL, Kooiman J, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with cancer-associated acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 12:1116-1120, 2014. [DOI:10.1111/jth.12605](https://doi.org/10.1111/jth.12605)
53. Van Es N, Di Nisio M, Cesarman G, et al. Comparison of risk prediction Scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study. *Haematologica* 102:1494-1501, 2017. [DOI:10.3324/haematol.2017.169060](https://doi.org/10.3324/haematol.2017.169060)
54. Van Es N, Le Gal G, Otten HM, et al.: Screening for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 167:410-417, 2017. [DOI:10.7326/M17-0868](https://doi.org/10.7326/M17-0868)
55. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism *N Engl J Med* 376:1211-1222, 2017. [DOI:10.1056/NEJMoa1700518](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700518)
56. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, et al. Accuracy of clinical assessment of deep vein thrombosis. *Lancet* 345:1326-1330, 1995. [DOI:10.1016/s0140-6736\(95\)92535-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)92535-x)
57. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 129:997-1005, 1998. [PMID:9867786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9867786/)
58. White C, Noble S, Watson M, et al: Prevalence, symptom burden, and natural history of deep vein thrombosis in people with advanced cancer in specialist palliative care units (HIDDEN): a prospective longitudinal observational study. *Lancet Haematol* 6:e79-88, 2019. [DOI:10.1016/S2352-3026\(18\)30215-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30215-1)
59. Young AM, Marshal A, Thirwall J et al.: Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: Results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 36:2017-2023, 2018. [DOI:10.1200/JCO.2018.78.8034](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.8034)
60. Zabrocka E, Sierko E: Thromboprophylaxis in the End-of-Life Cancer Care: The Update *Cancers (Basel)*. 12: 600, 2020. [DOI:10.3390/cancers12030600](https://doi.org/10.3390/cancers12030600)

## 12 Studienergebnisse

- [Venöse Thromboembolien bei Tumorkranken - Studienergebnisse](#)

## 16 Anschriften der Verfasser

**Prof. Dr. med. Hanno Riess**

Charité, Campus Charité Mitte  
Med. Klinik m.S. Onkologie und Hämatologie  
Charitéplatz 1  
10117 Berlin  
[hanno.riess@charite.de](mailto:hanno.riess@charite.de)

**Prof. Dr. med. Anne Angelillo-Scherrer**

Inselspital  
Poliklinik für Hämatologie  
Bettenhochhaus BHH U1, Zimmer 114  
3010 Bern  
[anne.angelillo-scherrer@insel.ch](mailto:anne.angelillo-scherrer@insel.ch)

**Prof. Dr. med. Bernd Alt-Epping**

Universitätsmedizin Göttingen  
Klinik für Palliativmedizin  
Robert-Koch-Str. 40  
37099 Göttingen  
[bernd.alt-epping@med.uni-goettingen.de](mailto:bernd.alt-epping@med.uni-goettingen.de)

**Prof. Dr. med. Florian Langer**

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Med. Klinik II  
Abteilung Hämatologie/Onkologie  
Martinistr. 52  
20246 Hamburg  
[langer@uke.de](mailto:langer@uke.de)

**Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann**

Amb. Gesundheitszentrum der Charité  
Campus Virchow-Klinikum  
Med. Klinik m.S. Hämatologie & Onkologie  
Augustenburger Platz 1  
13344 Berlin  
[bernhard.woermann@charite.de](mailto:bernhard.woermann@charite.de)

**Univ.-Prof. Dr. Ingrid Pabinger-Fasching**

Allgemeines Krankenhaus Wien  
Universitätsklinik für Innere Medizin I  
Klinische Abt. für Hämatologie und Hämostaseologie  
Währinger Gürtel 18-20  
A-1090 Wien  
[ingrid.pabinger@meduniwien.ac.at](mailto:ingrid.pabinger@meduniwien.ac.at)

## 17 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).