

Venöse Thrombembolien (VTE) bei Tumorpatienten

Leitlinie

182.8-
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. Michael Hallek

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

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

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

1 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	3
2.1 Definition und Basisinformationen	3
2.4 Risikofaktoren	3
4 Klinisches Bild	4
4.1 Venenthrombosen	4
4.1.1 Tiefe Venenthrombosen	4
4.1.2 Thrombosen der subkutanen Venen	5
4.2 Lungenembolie	5
5 Diagnose	6
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 Thrombembolien unklarer Genese	9
6 Prophylaxe und Therapie	10
6.1 Primärprophylaxe	10
6.1.1 Peri- und postoperativ	11
6.1.2 Akute Hospitalisation	11
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	14
6.1.4.5 Eingeschränkte Mobilität (Immobilisation)	14
6.1.4.6 Zentrale Venenkatheter	15
6.1.5 Antikoagulation bei Tumorpatienten mit dem Ziel einer Antitumor- wirkung	15
6.1.6 Lebensende	15
6.2 Therapie	16
6.2.1 VTE-Therapie bei Nicht-Tumorpatienten	16
6.2.1.1 Akute tiefe Venenthrombose und Lungenembolie bei Nicht-Tumor- patienten	16
6.2.1.2 Oberflächliche Venenthrombose	16
6.2.2 VTE-Therapie bei Tumorpatienten	17

6.2.2.1 Akute tiefe Venenthrombose und Lungenembolie bei Tumorpatienten	17
6.2.2.2 Oberflächliche Venenthrombose	20
6.3 Therapiemodalitäten	20
6.3.3 Medikamentöse Therapie (Substanzen in alphabetischer Reihenfolge)	20
6.3.3.1 Direkte orale Antikoagulantien (DOAK) / Nicht-Vitamin K-abhängige orale Antikoagulantien	20
6.3.3.2 Fondaparinux	20
6.3.3.3 Heparin, niedermolekular (NMH)	21
6.3.3.4 Heparin, unfraktioniert	21
6.3.3.5 Vitamin K-Antagonisten	21
9 Literatur	22
12 Studienergebnisse	25
15 Anschriften der Verfasser	25
16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten	26

Venöse Thrombembolien (VTE) bei Tumorpatienten

I82.8-

Stand: April 2019

Autoren: Hanno Riess, Ingrid Pabinger-Fasching, Bernd Alt-Epping, Franziska Demarmels Biasiutti, Florian Langer, Bernhard Wörmann

1 Zusammenfassung

Die venöse Thromboembolie („venous thromboembolism“: VTE) gehört zu den häufigen Komplikationen bei Tumorpatienten und ist 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. Insbesondere bei Personen mit VTE ohne erkennbare Risikofaktoren können sie das erste Symptom einer bisher nicht diagnostizierten malignen Grundkrankheit sein.

Antikoagulantien werden zur Therapie und unter Umständen zur Prophylaxe angewendet.

Die Indikation, die Wahl der Arzneimittel und die Therapiedauer richten sich nach dem Risiko, der Symptomatik und individuellen Kontraindikationen.

2 Grundlagen

2.1 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 AWMF-Leitlinien, modifiziert aufgrund der aktuellen Studienlage und den neueren Empfehlungen internationaler Gremien [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12].

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 Thrombembolien bei Tumorpatienten

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

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 [[22](#), [44](#)] gewählt.

4 Klinisches Bild

4.1 Venenthrombosen

4.1.1 Tiefe Venenthrombosen

Die häufigste Lokalisation venöser Thrombembolien 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 Prädilektionsstellen sind Vena cava inferior und superior, Vena subclavia und Venen des Splanchnikusgebietes wie die Pfortader (besonders bei Tumoren des Gastrointestinaltraktes und bei myeloproliferativen Erkrankungen) 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 [19]. 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 therapierelevant 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 [47]

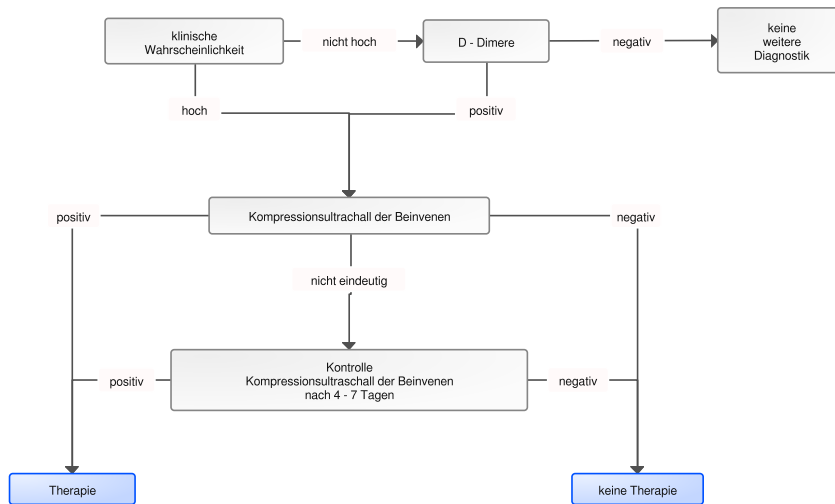
Variable	Punkte
aktive Krebserkrankung	1
Lähmung oder kürzliche Immobilisierung der Beine	1
Bettruhe (> 3 Tage); große Chirurgie (< 12 Wochen)	1
Schmerz / Induration entlang der tiefen Venen	1
Schwellung gesamtes Bein	1
Schwellung des Unterschenkels > 3 cm gegenüber Gegenseite	1
eindrückbares Ödem am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

Legende:

¹TVT-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 [1, 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 4 \[48\]](#) und [Tabelle 5 \[24, 27\]](#) zusammengefasst.

Tabelle 5: Wells Score zur Ermittlung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie [48]

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

Legende:

¹TVT-Bein- oder Beckenvenenthrombose; ²LE-Lungenembolie

Tabelle 6: Revidierter [27] und vereinfachter revidierter [24] Genfer Score zur Ermittlung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie

Variable	Punkte (Original)	Punkte (vereinfacht)
Alter > 65 Jahre	1	1

Variable	Punkte (Original)	Punkte (vereinfacht)
frühere Bein- oder Beckenvenenthrombose (TVT ¹) oder LE ²	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
Klinische Wahrscheinlichkeit (zweistufig)	Punkte	Punkte
Niedrig	0-4	0-1
Hoch	≥ 5	≥ 2
Klinische Wahrscheinlichkeit (dreistufig)	Punkte	
Niedrig	0-3	
Mittel	4-10	
Hoch	≥ 10	

Legende:

¹TVT-Bein- oder Beckenvenenthrombose; ²LE-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]

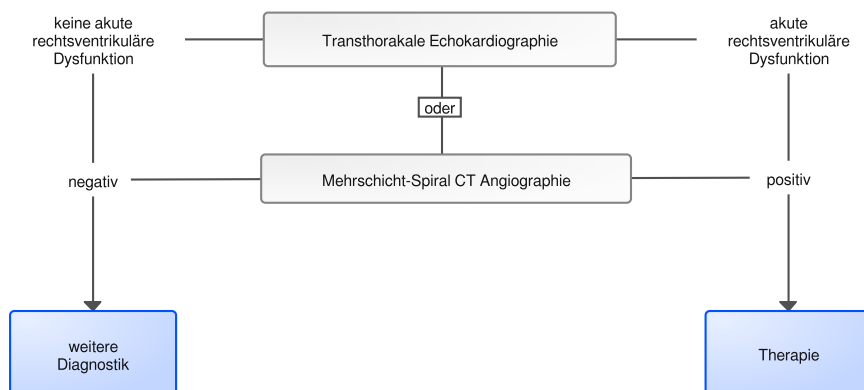
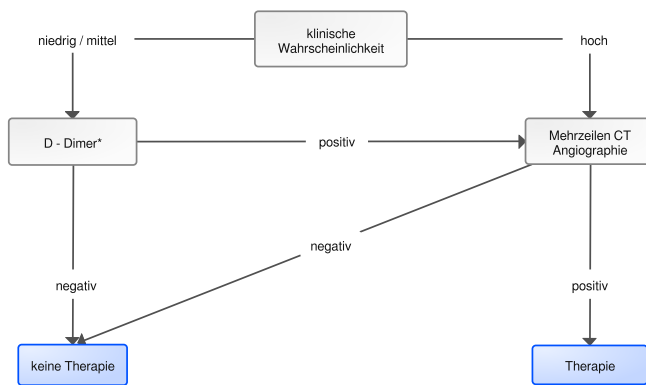


Abbildung 3: Diagnostik bei Verdacht auf Lungenembolie ohne hohes klinisches Risiko (stabiler Patient) [2]



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 [1, 2, 19].

5.2 Tumorsuche bei venösen Thrombembolien 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 [44].

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 klinische Studien zur Durchführung bzw. dem Unterlassen einer weitergehenden Tumorsuche bei idiopathischer VTE ethisch 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 [34]. Eine prospektiv randomisierte Studie [16] untersuchte den Wert einer über eine routinemäßige Abklärung unter Berücksichtigung der geschlechts- und alters-spezifischen 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-

assoziierten Sterblichkeit ergaben sich nicht. Insgesamt war die Rate „okkulterer“ 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 Thrombembolien unklarer Genese

- sorgfältige Anamneseerhebung
- komplette körperliche Untersuchung
- Test auf okkultes Blut im Stuhl bei Personen ≥ 50 Jahre ([Onkopedia Kolonkarzinom](#))
- Koloskopie bei ≥ 50 bzw. ≥ 55 Jahre, falls nicht innerhalb der letzten 5 Jahre ohne Befund durchgeführt* ([Onkopedia Kolonkarzinom](#))
- Mammographie bei Frauen ≥ 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.*

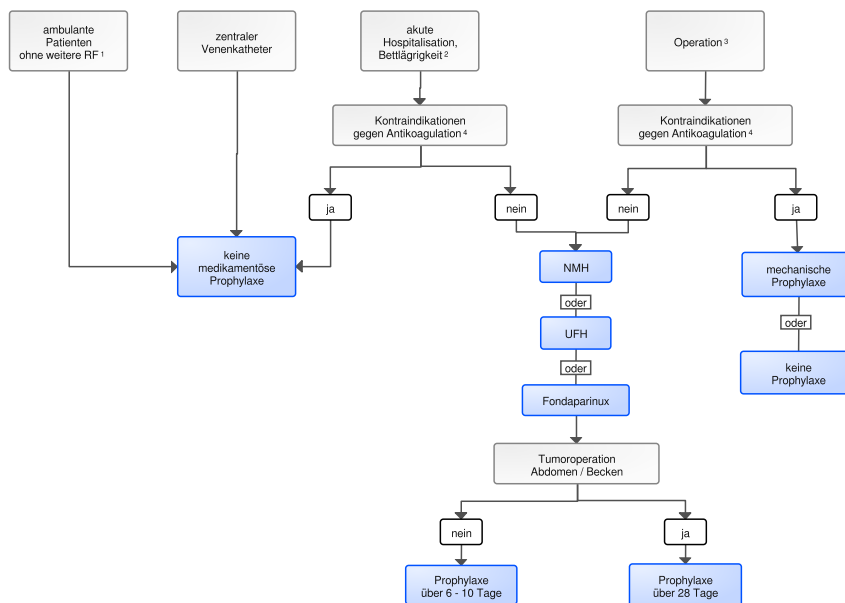
6 Prophylaxe und Therapie

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. Mechanische Maßnahmen haben einen Stellenwert bei Patienten mit Kontraindikationen gegen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe [1, 2]. Ein Algorithmus ist in [Abbildung 4](#) dargestellt.

Abbildung 4: Primärprophylaxe



Legende:

¹RF - Risikofaktoren, Risikofaktor ist die Therapie eines Multiplen Myeloms mit Lenalidomid, Pomalidomid oder Thalidomid; ²akute Hospitalisation zur internistischen Betreuung; ³Tumorchirurgie mit einer voraussichtlichen Dauer über mehr als 30 Minuten; ⁴Kontraindikationen: Blutung, prolongierte Thrombozytopenie mit Thrombozyten < 30.000/μl; ⁵LMWH - niedermolekulares Heparin, UFH - unfractioniertes Heparin

6.1.1 Peri- und postoperativ

Die medikamentöse Prophylaxe reduziert das VTE-Risiko und erhöht das Blutungsrisiko. Seit Anfang der 70er Jahre des letzten Jahrhunderts wurde die Behandlung mit UFH durchgeführt. NMH haben ein geringeres Nebenwirkungspotential, vor allem für die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT). Sie werden nur einmal täglich appliziert. Die randomisierten klinischen Studien mit NMH und mit FPX 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 Fondaparinux 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 uneinge-

schränkter 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 individuelle VTE-Risiko von Tumorpatienten wird durch eine Vielzahl von Faktoren definiert (siehe oben). 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 Studien, die Patienten mit unterschiedlichen Tumoren und auch solche mit niedrigem VTE-Risiko eingeschlossen haben, ist der Unterschied jedoch entweder nicht signifikant oder aber klinisch nicht ausreichend groß [2]. Zur Kategorisierung des VTE-Risikos wurden verschiedene Instrumente geprüft. Für den klinischen Alltag und zur Stratifizierung von Studienpatienten hat sich der Khorana-Score (siehe [Tabelle 8 \[22\]](#)) etabliert, der leicht verfügbare Parameter zur initialen Risikoeinordnung bezüglich der VTE-Rate innerhalb von 2 - 3 Monaten bei Tumorpatienten, die sich einer Chemotherapie unterziehen, verwendet. Bei ambulanten Patienten mit einem niedrigen (Khorana Score 0 oder 1) oder mittlerem (Khorana Score 2) Risiko wird eine medikamentöse Thromboseprophylaxe nicht empfohlen.

Tabelle 8: Khorana Score [22] zur Abschätzung des Risiko venöser Thrombembolien 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	
Klinische Wahrscheinlichkeit	Punkte	
hohes Risiko	3-7	$\approx 4-10\%$
mittleres Risiko	1-2	$\approx 1-3\%$
niedriges Risiko	0	$\approx 0-1\%$

Bei Patienten mit einem hohen VTE- Risiko - entsprechend einem Khorana-Score ≥ 3 - liegt gegenwärtig nur eine kleine Studie vor, die keinen Vorteil einer primären NMH-Prophylaxe zeigt. Zwei große, im Design und der Patientenpopulation unterschiedliche Prophylaxestudien mit Apixaban (AVERT [18]) und Rivaroxaban (CASSINI [23]) bei ambulanten Tumorpatienten mit einem Khorana-Score ≥ 2 wurden kürzlich vorgestellt, 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
AVERT [18]	Apixaban 2x2,5 mg	563	4,2 p< 0.001	3,5 p< 0.05	Kein TVT-Screening mit Ultraschall weder vor Studieneinschluss noch regelmäßig im Verlauf der Studie Khorana-Score 2: 65,5 % Pankreas-Ca: 13,6 % Lymphome: 25,3 %
	Placebo		10,2	1,8	
CASSINI [23]	Rivaroxaban 1x10mg	841	6,0 p= 0.101	2,0 p= 0.265	TVT-Screening mit Ultraschall vor Studieneinschluss und regelmäßig 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 (2x2,5 mg tgl.) für bis zu sechs Monate behandelt. Der primäre Endpunkt aus symptomatischer und inzidenteller proximaler tiefer Venenthrombose der Extremitäten, Lungenembolie (LE) und LE-assoziiertes Tod wurde durch Apixaban signifikant vermindert; die Rate schwerer Blutungen signifikant erhöht. In der CASSINI-Studie wurde bei studiengeeigneten Patienten vor Randomisierung (Placebo versus 10 mg Rivaroxaban tgl.) eine Kompressionsultraschalluntersuchung der proximalen Beinvenen durchgeführt. Dabei wurden bei 4,5 % der Patienten eine inzidentelle TVT diagnostiziert, was zur Therapie und Ausschluss aus der Studie führte. Nach Randomisierung wurden regelmäßig alle 8 Wochen Screening-Kompressionsultraschalluntersuchungen der proximalen Beinvenen durchgeführt. Der primäre Studienendpunkt aus symptomatischer Bein- und Armvenenthrombose, Lungenembolie, inzidenteller proximale tiefer Beinvenenthrombose sowie VTE-assoziiertes Tod wurde durch die medikamentöse VTE-Prophylaxe tendenziell ($p = 0.101$) vermindert, das Risiko schwerer Blutungen numerisch verdoppelt (4 versus 8; $p = 0.265$). Betrachtet man die prädefinierte VTE-Rate „on treatment“ so findet sich eine signifikante 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 die verfügbaren Studienergebnisse die signifikante Wirksamkeit der medikamentösen VTE-Prophylaxe bei ambulanten Tumorpatienten mit erhöhtem VTE-Risiko bei vertretbarer Erhöhung des Blutungsrisikos.

Die ausschließliche Orientierung am Khorana-Score berücksichtigt möglicherweise zusätzlich vorliegende Risikofaktoren für VTE wie z.B. VTE in der Anamnese, Therapie mit anti-angiogenen Substanzen und relevant eingeschränkte Mobilität unzureichend. Somit bleibt die Empfehlung zur medikamentösen VTE-Prophylaxe eine individuelle Entscheidung unter besonderer Berücksichtigung des Blutungsrisikos. Die bisherige „Guidance“ der ISTH [7], die eine medikamentöse VTE-Prophylaxe bei Khorana-Score ≥ 3 empfiehlt, ist weiterhin relevant.

Da die verfügbaren DOAKs sämtlich allenfalls eine Zulassung zur VTE-Prophylaxe im Bereich der Hüft- und Kniegelenkersatzchirurgie, nicht jedoch für andere oder gar nicht-chirurgische Indikationen besitzen, sollte eine medikamentöse VTE-Prophylaxe weiterhin vorzugsweise mit NMH erfolgen. Die Dauer sollte von individuellen Patienten- und Tumorfaktoren 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 [33].

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 [15]. In einer aktuellen randomisierten klinischen Studie war hochrisikoprophylaktisch dosiertes NMH etwas wirksamer als Acetylsalicylsäure (ASS), der Unterschied war aber nicht signifikant. In beiden Armen lag die VTE-Inzidenz unter 5 % [26, 31]. 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 mit anderen Tumorentitäten eine erhöhte VTE-Rate. 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 aber nicht die Mortalität [28, 32]. Die Subgruppenanalyse der 273 Patienten - nach Ausschluss von 24 Pat. aufgrund inzidenteller VTE beim Screening - mit Pankreaskarzinomen in der CASSINI Studie [23] zeigt die Wirksamkeit der Rivaroxabanprophylaxe 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 ist bei Durchführung einer Chemotherapie eine medikamentöse VTE-Prophylaxe zu empfehlen.

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 Tumorpatienten ist zwar limitiert, aber klar hinweisend auf den Nutzen einer medikamentösen Prophylaxe. Im ambulanten Bereich liegen bisher noch keine belastbaren Daten für Tumorpatienten in ihrer Gesamtheit vor. Dementsprechend sind die Leitlinienempfehlungen vage. Oft wird eine medikamentöse VTE-Prophylaxe „bei Patienten mit soliden Tumoren und zusätzlichen Risikofaktoren“ empfohlen, ohne letztere näher zu charakterisieren. Die Berücksichtigung des Ausmaßes einer Mobilitäts-einschränkung 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 [21, 41]. Die überwiegende Anzahl der ZVK-assoziierten Thrombosen sind und bleiben klinisch asymptomatisch. In randomisierten Studien zur Prophylaxe klinisch manifester VTE 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 der Leitlinie [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 [50]. 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 bei Nicht-Tumorpatienten

Generell besteht die Behandlung der akuten tiefen Venenthrombose und Lungenembolie aus drei Phasen: Primärtherapie (1–3 Wochen), Sekundärprophylaxe (3 – 6 Monate) und u. U. Langzeittherapie (prolongierte Antikoagulation, prolongierte 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 Sekundärprophylaxe erfolgt bevorzugt mit DOAKs entweder durch zulassungskonforme 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 prolongierte Antikoagulation aufgrund idiopathischer Genese der initialen VTE oder fortbestehenden Risikofaktoren über 3 bis 6 Monate hinaus zeigen zwei Studien mit Apixaban (Placebo versus 2x 2,5 mg versus 2x 5 mg, jeweils tgl. [13]) bzw. Rivaroxaban (100 mg ASS versus 1x 10 mg versus 1x 20 mg, jeweils tgl. [46]), 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 volltherapeutischen 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

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 [1, 20].

6.2.2 VTE-Therapie bei Tumorpatienten

6.2.2.1 Akute tiefe Venenthrombose und Lungenembolie bei Tumorpatienten

Die Behandlung der akuten VTE bei Tumorpatienten unterscheidet sich von der bei Nicht-Tumorpatienten. Unter klassischer Antikoagulation (NMH gefolgt von VKA) ist sowohl das Risiko schwerer Blutungen als auch das von VTE-Rezidiven 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 venöser Thromboembolien im längerfristigen Verlauf der Tumorthherapie ist eine Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung (Verdacht auf Progress der Grundkrankheit) erforderlich.
- Standard in der Initialbehandlung von Tumorpatienten mit neu diagnostizierter venöser Thromboembolie ist seit langem die Gabe von parenteralen Antikoagulantien - bevorzugt NMH, siehe [Tabelle 3](#).
- NMH sind in der Initialphase dem unfraktionierten Heparin bei Tumorpatienten überlegen, es wurde in Metaanalysen auch eine Reduktion der Mortalität gezeigt. NMH haben ein günstigeres Nebenwirkungsprofil und erfordern keine Laborkontrollen zur optimalen Dosierung.
- Bei Patienten mit lebens- und / oder organfunktionsbedrohlicher VTE können sehr selten zusätzliche, interventionelle Maßnahmen wie Thrombolyse, Thromb-/Embol-ektomie 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 [[21](#), [41](#)]. Solange der Katheter funktioniert, korrekt liegt und nicht infiziert ist, kann er weiter benutzt werden. Die Sekundärprophylaxe 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 rekombinantem Gewebefibrinolytischen Aktivator (rt-PA) oder 10.000 IE Urokinase, wieder herstellen. 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 Thrombo-

zytopenie werden eine volltherapeutische Antikoagulation (mit NMH) bei Thrombozytenwerten über 50 000/ μ l und eine hochrisikoprophylaktische bis halbtherapeutische Antikoagulation bei Thrombozytenzahlen über 20 000/ μ l für vertretbar gehalten.

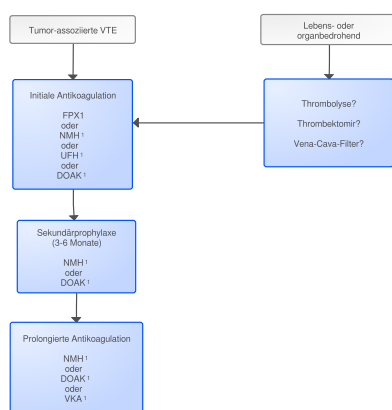
- NMH sind in der Sekundärprophylaxe effektiver als Vitamin K-Antagonisten und vergleichbar sicher; daher werden sie nicht nur zur Initialtherapie, sondern auch zur Sekundärprophylaxe für 3 - 6 Monate (u.U. darüber hinaus) empfohlen.
- Subgruppenauswertungen der VTE-Studien zeigen für DOAKs/NOAKs bei unzureichend charakterisierten Tumorpatienten ein ähnliches bis günstigeres Wirkungs-Sicherheits-Profil im Vergleich zu VKA.
- Die seit Kurzem vorliegenden Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit von Faktor Xa Inhibitoren aus randomisierten Studien im Vergleich zu NMH [29, 37, 50] dokumentieren die Wirksamkeit und Sicherheit diese DOAKs auch bei tumor-assoziiertes VTE und eröffnen für diese Patienten nun auch eine orale Antikoagulationsoption [14]. Der primäre Endpunkt der sehr großen Edoxaban-Studie 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 Blutungen getrennt, zeigte sich eine tendenziell bessere Wirksamkeit und ein höheres Risiko schwerer - nicht aber vital bedrohlicher - Blutungen, vorrangig im oberen Gastrointestinaltrakt, besonders bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren [25]. Ursächlich dafür kann teilweise auch eine verbesserte Therapietreue (+ 3,6 % nach 6 und + 8,9 % nach 12 Monaten) der mit Edoxaban antikoagulierten Patienten sein. Für Rivaroxaban zeigt eine prospektiv randomisierte Pilotstudie [50] ein verglichen mit Edoxaban ähnliches Nutzen-Risiko-Verhalten mit nominell besserer Wirksamkeit und erhöhtem Risiko schwerer und klinisch relevanter nicht-schwerer Blutungen. Eine Pilotstudie mit Apixaban [29] gibt bei numerisch besserer Wirksamkeit keinen Anhalt für das vermehrte Auftreten von schweren Blutungen.
- Bei Auftreten venöser Thromboembolien unter Therapie bei Tumorpatienten wird nach Compliance-Evaluation eine Dosiserhöhung für NMH ohne Labormonitoring um etwa 20 - 30% empfohlen. Bei DOAKs kann ein Wechsel auf - möglicherweise höherdosiertes - NMH in Betracht gezogen werden.
- Bei Kontraindikationen gegen NMH (z. B. HIT) oder Ablehnung der subkutanen Applikation durch den Patienten werden bevorzugt DOAKs nachrangig alternativ auch VKA zur Anwendung kommen.
- Beim Auftreten venöser Thromboembolien unter Antikoagulation mit VKA ist eine Umstellung auf NMH oder DOAK zu empfehlen.
- Die Dauer der Sekundärprophylaxe soll mindestens 3 - 6 Monate betragen.
- Bei Patienten mit fortbestehendem Tumorleiden kann eine über 6 Monate hinausgehende prolongierte Antikoagulation - 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) untersuchte [37] und ansonsten vergleichende Studien verschiedener Antikoagulantien jenseits von 6 Monaten nach Auftreten der VTE fehlen, kann die prolongierte Fortführung der Antikoagulation mit NMH, NOAK/DOAK oder nachrangig auch VKA erfolgen.
- In aller Regel wird eine prolongierte Antikoagulation bei Tumorpatienten mit fortbestehend „aktiver“ Tumorerkrankung „volltherapeutisch“ empfohlen. Auch für diese Empfehlung fehlen prospektive Studiendaten, die unterschiedliche Intensitäten der Antikoagulation miteinander vergleichen. In Anlehnung an die Studiendaten bei Nichttumor-

patienten [13, 46] 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 [30]. Dabei wird auch in der Palliativmedizin der Einsatz von DOAK 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:

¹ 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 - unfraktioniertes 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 [14], was zu ersten Anpassungen internationaler Empfehlungen [5, 7, 11] geführt hat.

Neben der Applikationsform sind die gegenläufigen Unterschiede in Wirksamkeit (VTE-Rezidive) und Sicherheit (schwere und klinisch relevante nicht-schwere Blutungen) und dabei insbesondere das Risiko oberer gastrointestinaler Blutungen bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren bei der Antikoagulatenauswahl 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 [38] sind bei der Entscheidungsfindung zu berücksichtigen.

Im klinischen Alltag ist aufgrund der sehr ähnlichen pharmakokinetischen Kenngrößen von NMH und DOAKs ein Wechsel zwischen beiden Formen der Antikoagulation einfach möglich und erlaubt eine sichere und patientengerechte Antikoagulation, bei - u.U. therapiebedingten - Störungen der oralen Medikamenteneinnahme [14, 38, 39] und auch in anderen komplexen Situationen.

6.2.2.2 Oberflächliche Venenthrombose

Vergleichende Therapiestudien zu oberflächlichen Thrombophlebitiden bei Tumorpatienten liegen nicht vor. Das Vorgehen orientiert sich an Nicht-Tumorpatienten [1], eine Individualisierung nach Klinik in Bezug auf die Antikoagulantendosierung und Therapiedauer 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 \approx orale Faktor Xa- oder Thrombin-Inhibitoren). Alle Antikoagulantien erhöhen dosisabhängig das Blutungsrisiko im Vergleich zu Placebo. Informationen zum Zulassungsstatus sind im Anhang [Venöse Thrombembolien - 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) [40]. 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 sowie bei der Behandlung und Rezidivprophylaxe der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie (und z. T. beim akuten Koronarsyndrom) gezeigt. Subgruppenanalysen der einzelnen VTE-Studien zeigen für Tumorpatienten eine mit dem Standardarm (NMH gefolgt von VKA) in etwa vergleichbare Wirksamkeit und möglicherweise ein niedrigeres Blutungsrisiko [17, 35, 42, 45]. Prospektiv randomisierte Studien zur akuten VTE-Behandlung bei Tumorpatienten mit DOAKs im Vergleich zu NMH sind zum Teil abgeschlossen bzw. werden aktuell noch durchgeführt. Sie zeigen für die Faktor Xa-Inhibitoren Edoxaban (nach initial mindestens 5-tägiger NMH-Therapie) [37], Rivaroxaban [50] und Apixaban [29] eine ähnliche, nicht unterlegene Wirkungs-/Sicherheits-Bilanz zu NMH (Dalteparin).

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, Leberfunktionsstörungen, verminderter Vitamin K-Aufnahme, intestinale Resorptionsstörungen / Erbrechen beein-

trächtig. 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 Lebertoxizität, 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; <http://dx.doi.org/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. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 13: 880-883, 2015. DOI:10.1111/jth.12883
5. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, et al.: [International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer](#). *Lancet Oncol* 17:e452-e466, 2016. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30369-2
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 ESTH. *J Thromb Haemost* 16: 1891-1894, 2018. DOI:10.1111/jth.14219
8. 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
9. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al.: Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Practice Guideline Update 2014. *J Clin Oncol* 33:654-656, 2015. DOI:10.1200/JCO.2014.59.7351
10. Mandalá, M., Falanga, A. & Roila, F. Management of venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for the management. *Annals of Oncology* 22, vi85-vi92, 2011. DOI:10.1093/annonc/mdr392
11. Streiff MB et al.: The National Comprehensive Cancer Center Network (NCCN) guidelines: Cancer-associated venous thromboembolic disease. V.1.2018. www.nccn.org
12. Watson HG., Keeling DM., Laffan M et al. on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *Brit J Haemat* 170: 640-648, 2015. DOI:10.1111/bjh.13556
13. 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
14. 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

15. 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](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04215.x)
16. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506623)
17. 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](https://doi.org/10.1080/17474086.2017.1257935)
18. 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/NEJMMoa1814468](https://doi.org/10.1056/NEJMMoa1814468)
19. 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:[10.7326/0003-4819-152-4-201002160-00006](https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-4-201002160-00006)
20. Decousus H, Prandoni P, Mismett P et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med* 363: 1222-1232, 2016. DOI:[10.1056/NEJMoa0912072](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912072)
21. Geerts W: Central venous catheter-related thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014:306-311, 2014. DOI:[10.1182/asheducation-2014.1.306](https://doi.org/10.1182/asheducation-2014.1.306)
22. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.3271)
23. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814630)
24. 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](https://doi.org/10.1001/archinte.168.19.2131)
25. 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](https://doi.org/10.1055/s-0038-1667001)
26. 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](https://doi.org/10.1182/blood-2011-03-344333)
27. 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. PMID:[16461960](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16461960/)
28. 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](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.10.017)
29. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher J et al.: Apixaban, dalteparin in active cancer associated venous thromboembolism, the ADAM VTE trial. ASH abstr. 421 San Diego 2.12.2018.
30. 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](https://doi.org/10.1136/bmjsp-care-2011-000166)

31. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.6844)
32. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.1481)
33. Perry JR: Thromboembolic disease in patients with high-grade glioma. *Neuro Oncol* 14 Suppl 4:iv73-80, 2012. DOI:[10.1093/neuonc/nos197](https://doi.org/10.1093/neuonc/nos197)
34. 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](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2004.00720.x)
35. Posch F, Königsbrügge O, Zielinski C, et al. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res* 136:582-589, 2015. DOI:[10.1016/j.thromres.2015.07.011](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.07.011).
36. 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](https://doi.org/10.4103/1947-2714.143278)
37. 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)
38. 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)
39. 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)
40. Salmerón Febres LM, Cuenca Manteca J. Direct Oral Anticoagulants in the Treatment of Venous Thromboembolic Disease. *Ann Vasc Surg* 42:337-350, 2017. DOI:[10.1016/j.avsg.2017.01.010](https://doi.org/10.1016/j.avsg.2017.01.010)
41. 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)
42. 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. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 12:1116-1120, 2014. DOI:[10.1111/jth.12605](https://doi.org/10.1111/jth.12605)
43. 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)
44. 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)
45. Vedovati MC, Giustozzi M, Bonitta G, et al. Efficacy and safety of anticoagulant agents in patients with venous thromboembolism and cancer: A network meta-analysis. *Thromb Res* 170:175-180, 2018. DOI:[10.1016/j.thromres.2018.08.023](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.08.023).
46. 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)

47. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, et al. Accuracy of clinical assessment of deep vein thrombosis. Lancet 345:1326-1330, 1995. [PMID:7752753](#)
48. 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](#)
49. 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 2019;6:e79-88
50. 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](#)

12 Studienergebnisse

- [Venöse Thrombembolien bei Tumorpatienten - Studienergebnisse](#)

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Hanno Riess

Charité Klinikum Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Med. Klinik m.S. Hämatologie/Onkologie
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Tel: 030 4505-53013
Fax: 030 4505-53901
hanno.riess@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
Tel: 0043 1 40400-4952
Fax: 0043 1 40400-4451
ingrid.pabinger@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. med. Bernd Alt-Epping

Universitätsmedizin Göttingen
Klinik für Palliativmedizin
Robert-Koch-Str. 40
37099 Göttingen
Tel: 0551 39-10513
Fax: 0551 39-33189
bernd.alt-epping@med.uni-goettingen.de

Dr. med. Franziska Demarmels Biasiutti

Universitätsklinik Bern
Klinik f. Hämatologie u.
hämatologisches Zentrallabor
Tellstr.
CH-3010 Bern
Tel: 0041 31 6323313
franziska.demarmels.biasiutti@insel.ch

PD Dr. med. Florian Langer

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Med. Klinik II
Abteilung Hämatologie/Onkologie
Martinistr. 52
20246 Hamburg
Tel: 040 42803-7453
Fax: 040 42803-5193
langere@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
Tel: 030 450553219
bernhard.woermann@charite.de

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

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