

Tumor und Thrombose – treffen Studien die Versorgungswirklichkeit?

A. MATZDORFF, ASKLEPIOS KLINIKUM UCKERMARK, KLINIK FÜR INNERE MEDIZIN II, SCHWEDT

Bei Patienten aus dem operativen Bereich ist schon lange bekannt, dass sie ein hohes venöses Thromboembolierisiko tragen. Thromboseprophylaxe ist in der Chirurgie deshalb seit vielen Jahren ein etablierter Bestandteil der klinischen Routine. Weniger bekannt ist jedoch, dass sich die Mehrzahl venöser Thromboembolien (VTEn) im Krankenhaus nicht bei chirurgischen Patienten ereignet, sondern in nicht-operativen Fächern [1, 2, 3]. Das gilt leider auch für 70 bis 80% der tödlichen Lungenembolien [4, 5, 6].

Große randomisierte Studien haben Ende der 90er, Anfang der 2000er Jahre gezeigt, dass die Inzidenz von VTEn bei internistischen Patienten zwischen 5 und 15% liegt und dass sich mit einer adäquaten Prophylaxe diese hohe Zahl auf die Hälfte bis ein Drittel senken lässt [7, 8, 9]. Umso erstaunlicher war deshalb in der Folge die Beobachtung, dass viele Patienten trotzdem immer noch keine adäquate Thromboseprophylaxe erhielten [10-20]. Häufig genannte Gründe für diese Diskrepanz zwischen Studien und Versorgungsrealität waren:

- *Priorisierung der Blutungsrisiken vor das Risiko einer Rezidivthromboembolie,*
- *Informationsverlust beim Wechsel vom stationären in den ambulanten Versorgungssektor,*
- *Kosten und Erlösfaktoren (bes. im amerik. Gesundheitssystem) [21, 22].*

Von allen internistischen Patienten ist bei Tumorpatienten das VTE-Risiko besonders hoch. Doch auch in dieser Hochrisiko-Gruppe findet man immer wieder, dass bei stationären Patienten keine Thromboseprophylaxe verordnet oder – wenn es dann doch zu einer Thrombose kommt – dass die Therapie mit einer zu niedrigen Antikoagulanzen-Dosis oder zu kurz gewählt wird [23, 24]. Es stellt sich die Frage, warum Studienergebnisse im klinischen Alltag nur teilweise umgesetzt werden

und ob Studien überhaupt die Versorgungswirklichkeit unserer Patienten treffen? Dies soll am Beispiel aktueller Studien zur Prophylaxe und Therapie tumorassoziierter Thrombosen dargestellt werden.

Tumor und Thrombose

Das Lebenszeitrisiko an Krebs zu erkranken beträgt aktuell noch 40% [25]. Es wird in den nächsten 20 Jahren auf 60% ansteigen [26]. Ca. 10% aller Krebspatienten erleiden eine Thrombose oder Lungenembolie im Verlauf ihrer Erkrankung [27, 28]; bis zu 15% dieser tumorassoziierten VTE verlaufen tödlich [29]. Damit liegt die VTE-bedingte Mortalität bei Tumorpatienten über der Mortalität durch Chemotherapie-induzierte, neutropenische Infektionen [30]. Tumor-assoziierte VTE, aber auch arterielle thrombotische Ereignisse sind ein relevantes klinisches Problem in der Hämato-Onkologie.

Aktuelle „Landmark“-Studien zur Thromboseprophylaxe und Therapie

In den letzten zehn Jahren wurden vier richtungsweisende („Landmark“) randomisierte Studien zur Prophylaxe **[Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.]** und vier Studien zur Therapie tumorassoziiierter VTE publiziert [Tabelle 2]. Bezüglich der Therapie mit niedermolekularem Heparin (NMH) bestätigte die

CATCH-Studie [38] ältere Daten aus der CLOT-Studie [42], dass NMH wirksamer als Vitamin-K-Antagonisten (VKA) VTE-Rezidive verhindert, ohne die Blutungsrate relevant zu erhöhen. NMH ist deshalb bei Tumorpatienten zu präferieren.

Aktuell dringen jedoch die neuen Direkten Oralen Antikoaganzien (DOAKs) in diesen Indikationsbereich vor. Die Datenlage ist noch begrenzt. Ende 2017 wurden die ersten zwei randomisierten Studien zur Therapie und 2018 die ersten Studien zur Prophylaxe tumorassoziiierter VTE mit DOAKs publiziert. Viele Tumorpatienten haben jedoch schon früher DOAKs bekommen [31, 32].

In einer Präsentation auf dem Jahreskongress der American Society of Hematology von 2015 wurde dargestellt, dass Patienten im amerikanischen Gesundheitssystem, wenn man ihnen die Wahl zwischen einem NMH oder DOAK lässt, zu 99% ein DOAK wählen. Neben der Vermeidung täglicher Injektionen war einer der wichtigsten Gründe, dass DOAKs auf dem amerikanischen Markt deutlich preiswerter

sind als NMH und damit die Kostenbeteiligung des Patienten relevant geringer ausfällt [33].

Neben diesem Einflussfaktor, der in einer Phase-III-Studie natürlich nicht erfasst werden kann, zeigen Versorgungs- und Registerstudien [43-49],

- dass die Dosis von DOAKs und NMH häufig von der Studiendosis abweicht (Verzicht auf höhere Initialdosis, frühe Reduktion auf bis zu 50% der Regeldosis),
- dass die Therapiedauer häufig von den Vorgaben abweicht, insbesondere kürzer ausfällt (<6 Monate),
- dass bei Rivaroxaban und Apixaban nicht wie empfohlen gleich mit dem DOAK begonnen wird, sondern zunächst mit einem Heparin. Erst im weiteren Verlauf wird dann der Tumorpatient auf das DOAK umgestellt.
- dass Patienten mit DOAKs behandelt werden, die in den Zulassungsstudien ausgeschlossen waren [Ausschlusskriterien siehe Tabelle 3 und **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**].

Studie	Inzidenz von VTEs	Inzidenz von "Major Bleedings"
PROTECHT Study [34]	Nadroparin: 2,0% Plazebo: 3.9% P=0.02	Nadroparin: 0.7% Plazebo: 0% N.S.
SAVE-ONCO Study [35]	Semuloparin: 1.2% Plazebo: 3.4% P<0.001	Semuloparin: 1.2% Plazebo: 1.1% N.S.
AVERT Study [36]	Apixaban: 4.2% Plazebo:10.2% P<0.001	Apixaban: 3.5% Plazebo: 1.8% P=0.045
CASSINI Trial [37]	Rivaroxaban: 2.6% Plazebo: 6.4% During on-treatment perior	Rivaroxaban: 2.0% Plazebo: 1.0% N.S.

Tabelle 1: Aktuelle Studien zur primären Thromboseprophylaxe bei Tumorpatienten

Studie	Inzidenz von Rezidiv-VTEs	Inzidenz von "Major Bleedings"
CATCH Study [38]	Tinzaparin: 7.2% Warfarin: 10.5% N.S.	Tinzaparin: 2.7% Warfarin: 2.4% N.S.
HOKUSAI VTE CANCER [39]	Edoxaban: 7.9% Dalteparin: 11.3% N.S.	Edoxaban: 6.9% Dalteparin: 4.0% N.S.
SELECT-D [40]	Rivaroxaban: 3.9% Dalteparin: 8.9% N.S.	Rivaroxaban: 5.4% Dalteparin: 3.0% N.S.
ADAM-VTE [41]	Apixaban: 0.7% Dalteparin: 6.3% P=0.03	Apixaban: 0% Dalteparin: 1.4% N.S.

Tabelle 2: Aktuelle Studien zur sekundären Thromboserezidivprophylaxe bei Tumorpatienten

PROTECHT Studie [34]	SAVE-ONCO Studie [35]	CASSINI Studie [36]	AVERT Studie [37]
Mittleres Alter 62-63 Jahre	Mittleres Alter 59-60 Jahre	Mittleres Alter 63 Jahre	Mittleres Alter 61 Jahre
Keine Angaben wieviele Patienten gescreent und wieviele letztlich eingeschlossen wurden			„Assessed“ 1809, „Included“ 574 (32%)
Kein Einschluss in die Studie wenn			
ECOG 3-4 ausgeschlossen	ECOG 3-4 ausgeschlossen	Alle ECOG Stadien eingeschlossen, d.h. ECOG 3-4 nicht ausgeschlossen	
Keine Angabe ob früherer VTE striktes Ausschlusskriterium		Diagnose eines anderen thrombo-embolischen Ereignisses in den letzten 30 Tagen	Keine Angabe ob früherer VTE Ausschlusskriterium
Thrombozyten <50.000/ μ l	Thrombozyten <100.000/ μ l	Thrombozyten <50.000/ μ l	Thrombozyten <50.000/ μ l
Schwere Lebererkrankung, definiert mit ALT/AST > 3x ULN, Bili > 3 mg/ml	Schwere Lebererkrankung nicht erwähnt	Schwere Lebererkrankung, definiert als ALT > 5x ULN, AST > 3x ULN, Bili > 2x ULN	Schwere Lebererkrankung, definiert mit ALT/AST > 2x ULN, Bili > 25 μ mol/l
Crea >2,5 mg/dl	CreaCl <30 ml/min	CreaCl <30 ml/min	CreaCl <30 ml/min
Keine Angabe zu ASS	ASS >325 mg/d	ASS >100 mg/d oder duale Plättchenhemmung	ASS >325 mg/d oder duale Plättchenhemmung
Lebenserwartung <3 Monate	Lebenserwartung <3 Monate	Lebenserwartung <6 Monate	Lebenserwartung <6 Monate
ZNS-Metastasen	ZNS-Metastasen	ZNS-Metastasen	In dieser Studie kein Ausschlusskriterium

Tabelle 3: Ausschlusskriterien ausgewählter Studien zur Prophylaxe tumorassoziierter VTE (ULN = upper limit of normal)

HOKUSAI VTE Cancer Studie [39]	SELECT-D Studie [40]	ADAM-VTE Studie [41]
Ausschluss mit ECOG 3-4		
Ausschluss bei VTE in Anamnese		VTE <6 Monate vorher
RR >170/100 mmHg	RR >180/110 mmHg	Keine Angabe
Thrombozyten <50.000/ μ l	Thrombozyten <100.000/ μ l	Thrombozyten <50.000/ μ l
Schwere Lebererkrankung ALT/AST > 3x ULN Bili > 2x ULN	Schwere Lebererkrankung AST/ALT > 3x ULN Bili nicht angegeben	Lebererkrankung (Child B, C) ALT/AST > 3x ULN Bili nicht angegeben
CreaCl <30 ml/min	CreaCl <30 ml/min	CreaCl < 30 ml/min
ASS >75 mg/d oder duale Thrombozytenhemmung	ASS >75 mg/d oder duale Thrombozytenhemmung	Keine Angabe gefunden
Lebenserwartung <3 Monate		Lebenserwartung <2 Monate
Basalzell- Plattenepithelzellkarzinome	Ösophageale und Gastroösophageale Karzinome, Basalzell- Plattenepithelzellkarzinome	Basalzell- Plattenepithelzellkarzinome

Tabelle 4: Ausschlusskriterien ausgewählter Studien zur Therapie tumorassoziierter V

Real-Life – was wirklich zählt!

Neben den im vorhergehenden Abschnitt erwähnten gibt es zahlreiche weitere Differenzen zwischen Studien- und Versorgungswirklichkeit. Wie kommt es zu diesen ständigen und eigentlich häufig gleichen Abweichungen? Das Problem wurde erkannt und die Relevanz sieht man an

der Zunahme der PubMed-Referenzen mit dem Begriff „Reality“ oder „Real World“ [Abbildung 1].

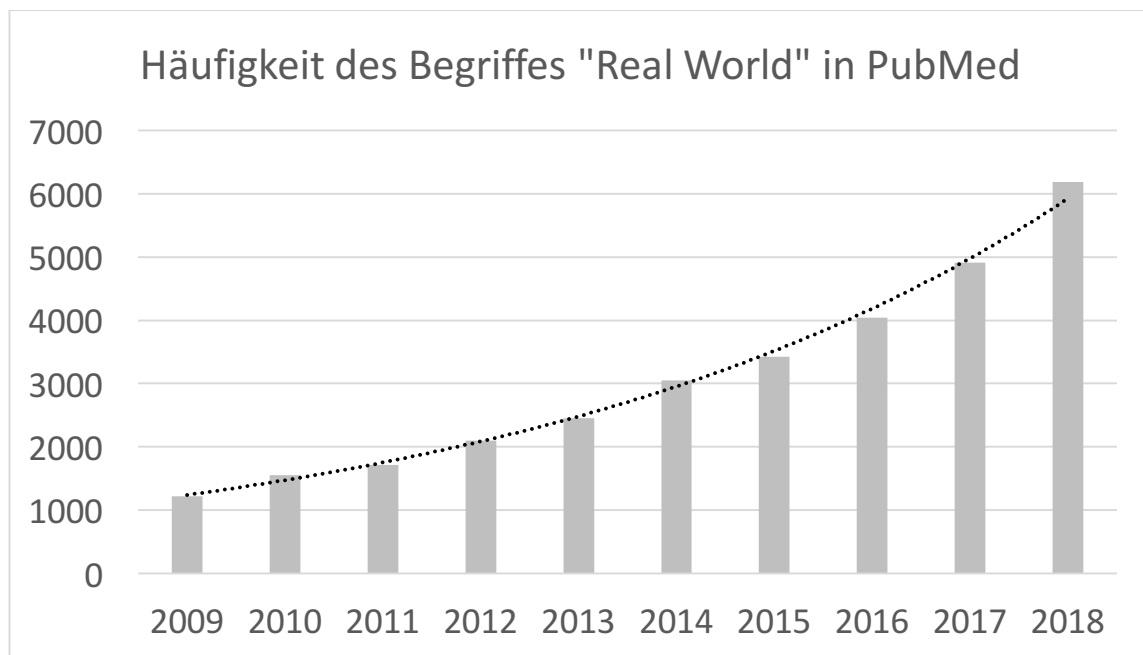


Abbildung 1: Ansteigende Häufigkeit des Begriffes „Real World“ in PubMed-Referenzen

Ein wichtiger Grund mag darin liegen, dass Phase-III-Studien viele Faktoren nicht „abfragen“ können, die für die Entscheidungsfindung von Ärzten und Patienten relevant sind. Phase-III-Zulassungsstudien schaffen eine kontrollierte Therapieumgebung, damit Wirkung und Nebenwirkungen einer Therapie möglichst klar herausgearbeitet werden können. Die Kosten für den Patienten oder das Gesundheitssystem spielen dabei natürlich keine Rolle. Weitere Einflussfaktoren, insbesondere Nebenerkrankungen und Risikofaktoren, die das Ergebnis „verwässern“ könnten, werden bewusst ausgeschlossen, z.B. fehlen Patienten mit blutungsgefährdeten ZNS-Metastasen häufig in Antikoagulanzen-Studien [Tabelle 3].

Die Angabe, wie viele Patienten für eine Studie gescreent und wie viele dann letztlich eingeschlossen wurden, wäre hier hilfreich, um besser abschätzen zu können, welche Hürden bei der Übersetzung der Studienergebnisse in den Therapiealltag zu erwarten sind. Bei zwei aktuellen Studien zur Anwendung von DOAKs bei Tumorpatienten konnten letztlich nur 20 bis

30% der gescreenten Patienten eingeschlossen werden [40, 41]. Man könnte dies dahingehend interpretieren, dass DOAKs nur für eine Minderheit der Tumorpatienten geeignet sind. In der Realität werden sie jedoch viel breiter eingesetzt.

Die Erkenntnislücke zwischen Phase-III-Studien und Versorgungswirklichkeit soll eigentlich durch Phase-IV- und Registerstudien gefüllt werden. Aber auch Phase-IV-Studien können nur begrenzt die Versorgungswirklichkeit abbilden. Schon allein, dass ein Patient mit der Erfassung seiner Behandlungsdaten einverstanden ist und dass der Arzt – in der Regel ohne adäquate finanzielle Kompensation - Zeit und Mühe in die Studiendokumentation investiert, begrenzt die in Phase-IV- und Registerstudien abgebildete Versorgungssituation auf interessierte und motivierte Patienten und Ärzte. Phase-IV-Studien werden bevorzugt von großen akademischen Zentren mit größeren finanziellen und personellen Ressourcen getragen.

Es verwundert auch nicht, dass die eingeschlossenen Patienten meist jünger sind, aus bildungsnahen, gegenüber akademi-

schen Fragestellungen offener eingestellten und sozioökonomisch erfolgreicherer Schichten kommen. Dies schafft einen unüberwindbaren Preselection Bias.

Es gibt aber noch weitere Einflussfaktoren, wie z.B. die Meinungen von Fachexperten und Fachorganisationen (Leitlinien, Expertenempfehlungen), regulatorische Vorgaben, arzt haftungsrechtliche Erwägungen und – ganz wichtig – eine Vielzahl von patientenindividuellen Faktoren (finanzielle und organisatorische Ressourcen, Adhärenz, Gesundheitskompetenz). Eine aktuelle Studie untersucht deshalb verschiedene Szenarien, die für den Arzt bei seiner Therapieentscheidung zu Antikoagulationen wichtig sein könnten [50]. Bezüglich

der Frage, wann man für eine tumorassoziierte VTE eher ein NMH oder ein DOAK verordnet, war besonders relevant, ob der Patient eine intensive Tumorthherapie bekommt oder nicht, ob er schon einmal transfusionspflichtig geblutet hat und insbesondere welche Therapie der Patient selber wünscht. Erstaunlich wenig relevant war die Empfehlung der Leitlinien und ob der Arzt selber schon Erfahrung mit DOAKs bei Nicht-Tumorpatienten gesammelt hatte. Wenn aber ärztliche Entscheidungen in der Versorgungsrealität nur teilweise wissenschaftlicher Evidenz folgen, dann dürfen Abweichung und „Nicht-Befolgen“ auch nicht sanktioniert werden.

Was wollen die Kostenträger?

In den letzten Jahren sind die Kriterien „Quality of Life“ (QoL, Lebensqualität) and „Patient reported Outcomes“ (PROs, vom Patienten berichtete Ergebnisse) ein zunehmend wichtiger Parameter der medizinischen Versorgungsforschung geworden. QoL bezeichnet die Fähigkeit des Patienten nach oder unter einer Therapie, seinen normalen Lebensaktivitäten nachgehen zu können. Ähnlich, aber nicht deckungsgleich sind PROs. Das sind vom Patienten berichtete Ergebnisse eines neuen Therapieverfahrens oder eines neuen Wirkstoffes. Der Begriff steht im bewussten Gegensatz zu von jemand anderem, z.B. vom Arzt oder Studienpersonal gemeldeten Ergebnissen. PRO-Methoden, wie z.B. Fragebögen, werden zunehmend in klinischen Studien oder anderen klinischen Umgebungen eingesetzt, um die Wirksamkeit einer Behandlung besser zu verstehen.

Die medizinische Relevanz von QoL und PRO-Studien ist naheliegend und offensichtlich. Leider bergen sie auch Konfliktpotential, sobald es nicht mehr nur um ärztliche-medizinische, sondern gesundheitsökonomische Fragen geht. Diese

neuen Qualitätsindikatoren können als bewusster Kontrapunkt zu den als zu „technisch“ und „unpersönlich“ empfundenen akademisch-wissenschaftlichen Parametern Progression Free Survival (PFS, Zeit des Stillstands einer Erkrankung) und Overall Survival (OS, Gesamtüberleben) verstanden werden.

Während PFS und OS von der europäischen Zulassungsbehörde EMA als vorrangige Parameter angesehen werden, ist Deutschland europaweit das einzige Land, in dem die Einrichtungen der Nutzenbewertung – das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) – dies ablehnen und den traditionellen Parametern PFS und OS die neuen Parameter QoL und PRO als gleich- wenn nicht höherrangig zur Seite stellen [51]. Es ist die Meinung des Autors, dass die Ergebnisse von QoL und PRO-Studien bei verschiedenen Patientengruppen (z.B. alt vs. jung, hohe vs. niedrige Gesundheitskompetenz, sozioökonomischer Status etc.) völlig unterschiedlich ausfallen können. Dadurch haben jetzt die verschiedenen Interessengruppen des

Gesundheitssysteme eine Möglichkeit, bisher objektive und allgemeingültige Studienbefunde zu relativieren und die Versorgungsrealität in ihrem Sinne um zu interpretieren. Die Konsensfindung in den gemeinsamen Gremien ist dadurch nicht leichter geworden.

Zusammenfassung

Die „Primary Efficacy and Safety Endpoints“ der aktuellen Studien zur Anwendung von Antikoagulanzen bei Tumorpatienten spielen wohl in der täglichen Praxis weiter eine Rolle, sind aber nicht

vorrangig. Zahlreiche weitere Faktoren beeinflussen die Entscheidung des Arztes. Patientenwunsch, Patientenkompetenz und insbesondere die Sorge des Arztes vor Blutungen haben dabei einen hohen Stellenwert. Therapieentscheidungen werden dadurch individueller – aber nicht einfacher. Es gibt keine „One fits All“ Therapie. Abweichungen von Studienvorgaben sind häufig und entsprechen der Lebenswirklichkeit. Sie dürfen nicht zum Vorwurf der Fehlbehandlung führen. Von interessierter Seite werden neue Indikatoren in die Diskussion eingeführt (PRO, QoL) – aber weniger aus Caritas, sondern aus Kostengründen.

Literatur

1. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, Forcier A, Dalen JE. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8
2. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, Melton LJ 3rd. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002;162:1245-8
3. Monreal M, Kakkar AK, Caprini JA, Barba R, Uresandi F, Valle R, Suarez C, Otero R; RIETE Investigators. The outcome after treatment of venous thromboembolism is different in surgical and acutely ill medical patients. Findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost* 2004;2:1892-8
4. Baglin TP, White K, Charles A. Fatal pulmonary embolism in hospitalised medical patients. *J Clin Pathol* 1997;50:609-10
5. Cohen AT, Edmondson RA, Phillips MJ, Ward VP, Kakkar VV. The changing pattern of venous thromboembolic disease. *Haemostasis* 1996;26:65-71
6. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989; 82:203-5
7. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Nguyen H, Olsson CG, Turpie AG, Weisslinger N. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:793-800
8. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ; PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004;110:874-9
9. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, Turpie AG, Egberts JF, Lensing AW; ARTEMIS Investigators. Efficacy and safety of fondaparinux for

- the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2006;332:325-9
10. Ageno W, Squizzato A, Ambrosini F, Dentali F, Marchesi C, Mera V, Steidl L, Venco A. Thrombosis prophylaxis in medical patients: a retrospective review of clinical practice patterns. *Haematologica* 2002;87:746-50
 11. Ahmad HA, Geissler A, MacLellan DG. Deep venous thrombosis prophylaxis: are guidelines being followed? *ANZ J Surg* 2002;72:331-4
 12. Bergmann JF, Mouly S. Thromboprophylaxis in medical patients: focus on France. *Semin Thromb Hemost* 2002;28 Suppl 3:51-5
 13. Goldhaber SZ, Tapson VF; DVT FREE Steering Committee. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol* 2004;93:259-62
 14. Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov B, Goldhaber SZ. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med* 2005;352:969-77
 15. Kahn SR, Panju A, Geerts W, Pineo GF, Desjardins L, Turpie AG, Glezer S, Thabane L, Sebaldt RJ; CURVE study investigators. Multicenter evaluation of the use of venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients in Canada. *Thromb Res* 2007;119:145-55
 16. Amin A, Stemkowski S, Lin J, Yang G. Thromboprophylaxis rates in US medical centers: success or failure? *J Thromb Haemost* 2007;5:1610-6
 17. Tapson VF, Decousus H, Pini M, Chong BH, Froehlich JB, Monreal M, Spyropoulos AC, Merli GJ, Zotz RB, Bergmann JF, Pavanello R, Turpie AG, Nakamura M, Piovella F, Kakkar AK, Spencer FA, Fitzgerald G, Anderson FA Jr; IMPROVE Investigators. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. *Chest* 2007;132:936-45
 18. Baglin T. Venous thromboembolism in hospitalised patients: a public health crisis? *Br J Haematol* 2008;141:764-70

19. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, Huang W, Zayaruzny M, Emery L, Anderson FA Jr; ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008;371:387-94
20. Taher AT, Aoun J, Salameh P. The AVAIL ME study: a multinational survey of VTE risk and prophylaxis. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31:47-56
21. Wittkowsky AK. Barriers to the long-term use of low-molecular weight heparins for treatment of cancer-associated thrombosis. *J Thromb Haemost* 2006;4:2090-1
22. Kalka C, Spirk D, Siebenrock KA, Metzger U, Tuor P, Sterzing D, Oehy K, Wondberg D, Mouhsine el Y, Gautier E, Kucher N. Lack of extended venous thromboembolism prophylaxis in high-risk patients undergoing major orthopaedic or major cancer surgery. Electronic Assessment of VTE Prophylaxis in High-Risk Surgical Patients at Discharge from Swiss Hospitals (ESSENTIAL). *Thromb Haemost* 2009;102:56-61
23. Kakkar AK, Levine M, Pinedo HM, Wolff R, Wong J. Venous thrombosis in cancer patients: insights from the FRONTLINE survey. *Oncologist* 2003;8:381-8
24. Kucher N, Spirk D, Baumgartner I, Mazzolai L, Korte W, Nobel D, Banyai M, Bounameaux H. Lack of prophylaxis before the onset of acute venous thromboembolism among hospitalized cancer patients: the SWISS Venous ThromboEmbolic Registry (SWIVTER). *Ann Oncol* 2010;21:931-5
25. SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012, accessed 8/2019
26. WHO 2008: The global burden of disease, trends up to 2030. https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf, accessed 8/2019
27. Paneesha S, McManus A, Arya R, Scriven N, Farren T, Nokes T, Bacon S, Nieland A, Cooper D, Smith H, O'Shaughnessy D, Rose P; VERITY Investigators. Frequency, demographics and risk (according to tumour type or site) of cancer-associated thrombosis among patients seen at outpatient DVT clinics. *Thromb Haemost* 2010;103:338-43

28. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous Thrombosis in Patients with Solid Tumors: Determination of Frequency and Characteristics. *Thromb Haemost* 2002;87:575–9
29. Kroll MH, Pemmaraju N, Oo TH, Afshar-Kharghan V, Kroll S. Mortality from Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *ASH Annual Meeting Abstract, Blood* 2014;124 (suppl):Abstr. #4829
30. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007;5:632-4
31. Mantha S, Laube E, Miao Y, Sarasohn DM, Parameswaran R, Stefanik S, Brar G, Samedy P, Wills J, Harnicar S, Soff GA. Safe and effective use of rivaroxaban for treatment of cancer-associated venous thromboembolic disease: a prospective cohort study. *J Thromb Thrombolysis* 2017;43:166-171
32. Soff GA, Mones J, Wilkins C, Devlin S, Haegler-Laube E, Wills J, Sarasohn DM, Juluru K, Singer M, Miao Y, Batista J, Mantha S. Rivaroxaban treatment of cancer-associated venous thromboembolism: Memorial Sloan Kettering Cancer Center institutional experience. *Res Pract Thromb Haemost* 2019;3:349-356
33. Mantha S, Miao Y, Sarasohn D, Kessler J, Parameswaran R, Stefanik S, Brar G, Samedy P, Wills J, Patel D, Soff GA. Safe and Effective Use of Rivaroxaban for Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease: A Quality Improvement Initiative. *ASH Annual Meeting Abstract. Blood* 2015;126:Abstr. #431
34. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandalà M, Cavanna L, Barni S, Labianca R, Buzzi F, Scambia G, Passalacqua R, Ricci S, Gasparini G, Lorusso V, Bonizzoni E, Tonato M; PROTECHT Investigators. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *The Lancet Oncology* 2009;10:943-9

35. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, Fisher W, Lassen MR, Mismetti P, Mouret P, Chaudhari U, Lawson F, Turpie AG; SAVE-ONCO Investigators. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *New England Journal of Medicine* 2012;366:601–9
36. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, Kuruvilla P, Hill D, Spadafora S, Marquis K, Trinkaus M, Tomiak A, Lee AYY, Gross PL, Lazo-Langner A, El-Maraghi R, Goss G, Le Gal G, Stewart D, Ramsay T, Rodger M, Witham D, Wells PS; AVERT Investigators. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:711-9
37. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, Streiff MB, Garcia DA, Liebman HA, Belani CP, O'Reilly EM, Patel JN, Yimer HA, Wildgoose P, Burton P, Vijapurkar U, Kaul S, Eikelboom J, McBane R, Bauer KA, Kuderer NM, Lyman GH; CASSINI Investigators. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:720-8
38. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, Khorana AA; CATCH Investigators. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314:677-86
39. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, Grosso MA, Kakkar AK, Kovacs MJ, Mercuri MF, Meyer G, Segers A, Shi M, Wang TF, Yeo E, Zhang G, Zwicker JI, Weitz JI, Büller HR; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615-24
40. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, Hale D, Dunn JA, Lyman GH, Hutchinson C, MacCallum P, Kakkar A, Hobbs FDR, Petrou S, Dale J, Poole CJ, Maraveyas A, Levine M. 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* 2018;36:2017-23

41. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher J, Ashrani Aa, Tafur AJ, Gundabolu K, Perez-Botero J, Perepu U, Anderson DM, Kuzma C, Ferre RL, Henkin S, Lenz C, Loprinzi C. Apixaban, Dalteparin, in Active Cancer-associated Venous Thromboembolism, the ADAM VTE Trial. ASH Annual Meeting Abstract. Blood 2018;132 (Suppl. 1):Abstr. #421
42. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Levine MN. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med 2003;349:146-153
43. Ageno W, Mantovani LG, Haas S, Kreutz R, Monje D, Schneider J, van Eickels M, Gebel M, Zell E, Turpie AG. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study. Lancet Haematol 2016;3:e12-21
44. Bauersachs R, Agnelli G, Gitt AK, Monreal M, Mismetti P, Willich SN, Laeis P, Fronk EM, Bramlage P, Cohen AT; PREFER in VTE Scientific Steering Committee. The role of heparin lead-in in the real-world management of acute venous thromboembolism: The PREFER in VTE registry. Thromb Res 2017;157:181-8
45. Trujillo-Santos J, Di Micco P, Dentali F, Douketis J, Díaz-Peromingo JA, Núñez MJ, Cañas I, Mastroiacovo D, Saraiva de Sousa M, Monreal M; RIETE Investigators. Real-life treatment of venous thromboembolism with direct oral anticoagulants: The influence of recommended dosing and regimens. Thromb Haemost 2017 Jan 26;117:382-9
46. Beyer-Westendorf J. What have we learned from real-world NOAC studies in venous thromboembolism treatment? Thromb Res 2018;163:83-91
47. Haas S, Ageno W, Weitz JI, Goldhaber SZ, Turpie AGG, Goto S, Angchaisuksiri P, Dalsgaard Nielsen J, Kayani G, Zaghdoun A, Farjat AE, Schellong S, Bounameaux H,

- Mantovani LG, Prandoni P, Kakkar AK. Anticoagulation therapy patterns for acute treatment of venous thromboembolism in GARFIELD-VTE patients. *J Thromb Haemost* 2019 [Epub ahead of print]
48. Matzdorff A, Ledig B, Stuecker M, Riess H. Practice Patterns for Prophylaxis and Treatment of Venous Thromboembolism in German Cancer Patients. *Oncol Res Treat* 2016;39:194-201
49. Matzdorff A, Ledig B, Stücker M, Riess H. Prophylaxis and Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism - Comparison Hematologist/Oncologists versus Angiologist/Phlebologists. *Oncol Res Treat* 2017;40:138-40
50. Matzdorff A, Langer F. Factors influencing the choice between DOAC and LMWH - a survey of German physicians on the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *Hämostaseologie* [submitted]
51. Klakow R. Die Bedeutung von Lebensqualität für die Arbeit des Gemeinsamen Bundesausschusses. IQWiG-Herbst-Symposium 2013. 30. November 2013. www.iqwig.de › download [accessed 9/2019]

Wir danken dem Autor!

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. A. Matzdorff
Asklepios Klinikum Uckermark
Klinik für Innere Medizin II
Auguststr. 23, 16303 Schwedt
+49 (0)3332 53-4620
a.matzdorff@asklepios.com