

Thrombogenität moderner Tumortheraeutika:

Was wissen wir - was wissen wir nicht?

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

Das Lebenszeitrisiko an Krebs zu erkranken beträgt 40% [1]. Das Risiko wird in den nächsten 20 Jahren sogar noch weiter auf 60% ansteigen [2]. Ca. 10% aller Krebspatienten erleiden im Verlauf ihrer Erkrankung eine Thrombose oder Lungenembolie [3, 4, 5] und 4-15% dieser Tumor-assoziierten venösen Thromboembolien (VTE) verlaufen tödlich [6]. Damit liegt die Mortalität von Tumorpatienten durch VTE über der durch Chemotherapie-induzierte, neutropenische Infektionen. Tumor-assoziierte VTE, aber auch arterielle thrombotische Ereignisse sind ein relevantes klinisches Problem in der täglichen hämato-onkologischen Betreuung. Der Hämato-Onkologe muss mit der Thrombogenität seiner Therapien genauso vertraut sein wie der die Thrombose diagnostizierende Arzt, der möglicherweise kein Hämato-Onkologe ist, in der Lage sein muss zu erkennen, dass ein Tumortheraeutikum der Auslöser der VTE war.

Thrombogenität „alter“ Tumortherapeutika

gen hervorrufen und ein Thromboserisiko tragen. Siehe dazu **Tabelle 1**.

Seit Tumortherapeutika eingesetzt werden, ist bekannt, dass einzelne Substanzen spezifische Gerinnungsveränderun-

Fluoropyrimidine (5FU, Capecitabine, Tegafur-Uracil, S1)	Vasospasmen, arterielle und venöse Thrombosen, Angina pectoris, Infarkt, aber z.T. auch nur EKG-Veränderungen (Häufigkeitsangaben schwanken zwischen 0,8 und 8%)
Cisplatin	Endothelschädigung, Raynaud-Phänomen, Thrombosen (oft in Kombination mit Dexamethason)
Asparaginase	Veränderung der Plasmaspiegel von Gerinnungsfaktoren (Antithrombin, Protein C, Protein S)
Tamoxifen	Veränderung der Plasmaspiegel von Gerinnungsfaktoren
Dexamethason	Veränderung der Plasmaspiegel von Gerinnungsfaktoren
Erythropoese-stimulierende Substanzen	Veränderung der Plasmaspiegel von Gerinnungsfaktoren, vermehrte Tissue-Faktor-Expression

Tabelle 1: Hämostaseologische Nebenwirkungen „alter“ Tumor- und Supportivtherapeutika.

Thrombogenität neuer Tumortherapeutika

Die erste Substanz aus der wachsenden Zahl neuer Tumortherapeutika, bei der ein Thromboserisiko diskutiert wurde, war der Vascular-Endothelial-Growth-Factor(VEGF)-Inhibitor Bevacizumab (Avastin®). VEGF-Inhibitoren stören die regenerative Funktion des Endothels. Wenn subendotheliale Strukturen geschädigt und freigelegt werden, können Thrombosen entstehen. Wenn die Gefäßintegrität als Ganzes eingeschränkt ist, kommt es aber auch zu Blutungen. Seit Jahren wird für Bevacizumab ein erhöhtes sowohl venöses als auch arterielle Thromboserisiko diskutiert. Die Fachinformation weist explizit auf das VTE-Risiko und auch auf eine erhöhte Inzidenz arterieller Durchblutungsstörungen hin [8]. Wenn eine Lungenembolie oder eine arterielle Durchblutungsstörung unter Bevacizumab auftritt, soll diese Therapie dauerhaft abgesetzt werden. Die Fachinformation gibt jedoch keinen Hinweis, ob man bei Patienten, die in der Vorgeschichte eine arterielle oder venöse Thrombose hatten, die Antikoagulation evtl. anpassen und ab welcher Risikokonstellation (z.B. bekannte Thrombophilie) man auf Bevacizumab ganz verzichten sollte.

In einer hochrangig publizierten US-amerikanischen Arbeit wird empfohlen, arterielle oder venöse Thrombosen in der Vorgeschichte des Patienten als Kontraindikation anzusehen [9]. Dies mag jedoch den medicolegalen Aspekten des amerikanischen Gesundheitssystems geschuldet sein. Andere Studien und insbesondere eine große Meta-Analyse zum Kolonkarzinom finden keine signifikant erhöhte VTE-Inzidenz unter Bevacizumab, auch nicht bei Patienten mit VTE in der Vorgeschichte [10].

Nun ist Bevacizumab nicht der einzige VEGF-Inhibitor. Tatsächlich sind in den letzten Jahren zahlreiche weitere Substanzen, Antikörper und kleinmolekulare Wirkstoffe, als VEGF-Inhibitoren in die Therapie eingeführt worden. Eine Durchsicht der Fachinformationen und weiterer Literaturquellen ergibt kein einheitliches Bild. Für einige der neuen VEGF-inhibitorischen Substanzen sind Erhöhungen des venösen oder arteriellen Thromboserisikos beschrieben, bei anderen scheint kein Risiko festgestellt worden zu sein oder es fehlen entsprechende Angaben (**Tabelle 2**).

Substanz	Gerichtet gegen	Indikation	Relatives Risiko	
			Venös	Arteriell
Bevacizumab	VEGF	versch. Tumoren	1.3	2.0
Axitinib	VEGFR1–3, c-KIT, PDGFR β	Nierenzell-Karzinom	„VTE reported“	erhöhtes Risiko
Pazopanib	VEGFR/PDGFR/c-KIT	Nierenzell-Karzinom	1.6	„mit Vorsicht einsetzen“
Sorafenib	VEGFR/PDGFR/FLT3/RAF	Nierenzell-Karzinom, Leberzell-Karzinom	1.1	3.2
Sunitinib	VEGFR/PDGFR/c-Kit, FLT3	Nierenzell-Karzinom, GIST, pankr. NET	3.0	2.4
Vandetanib	RET/VEGFR/EGFR	Medulläres Schilddrüsen-Karzinom	0.6	keine Angaben gefunden

Tabelle 2: Thrombogenität von VEGF-Inhibitoren [Quelle: Fachinformation und 11-15]

Merke: Bei einigen VEGF-Inhibitoren wird ein erhöhtes Risiko venöser und arterieller Thrombosen beschrieben. Es gibt jedoch keine Evidenz, ob die Verordnung oder das Weglassen des jeweiligen VEGF-Inhibitors bzw. die Verordnung oder Nicht-Verordnung einer prophylaktischen Antikoagulation bei Risikopatienten einen Behandlungsfehler darstellt oder nicht.

IMiDe bei Myelom-Patienten

IMiD ist das Akronym für *Immunomodulatory imide Drug* und bezeichnet Thalidomid und die davon abgeleiteten Wirkstoffe Lenalidomid, Pomalidomid u.a. Sie werden in der Hämatologie besonders bei Myelomen eingesetzt. Bereits früh wurde erkannt, dass IMiDe das VTE-Risiko bei Myelom-Patienten erhöhen, und empfohlen bei niedrigem Risiko Aspirin (83-325 mg) und bei höherem Risiko ein niedermolekulares Heparin in prophylaktischer Dosis einzusetzen [16]. Dieses

Jahr wurde der neue IMPEDE-VTE-Score publiziert, der mehr Faktoren bei der Risiko- beurteilung berücksichtigt (**Tabelle 3**) [17]. Er zeigt erstmals, dass die Gabe auch von ASS bei Myelom-Patienten das Thrombose- risiko senkt. Auch die Einnahme anderer Antikoagulanzen senkt das Thromboserisiko, allerdings nur, wenn sie in therapeutischer Dosis verabreicht werden. IMPEDE- VTE basiert auf retrospektiven Daten von 1999 bis 2014. Prospektive Studien zur Wirksamkeit einer Thromboseprophylaxe in den verschiedenen Risikogruppen fehlen.

	Punkte	
Therapie mit IMiD	3	
BMI > 25 kg/m ²	1	
Pathologische Fraktur Becken/Oberschenkel	2	
Therapie mit Anthrazyklin	2	
Therapie mit hochdosiertem Dexamethason	4	
Therapie mit niedrigdosiertem Dexamethason	2	
Patient aus Asien oder pazifische Region	-3	
Thromboembolie in der Vorgeschichte	3	
ZVK, Port, Hickman o.ä. Katheter	2	
Therapeutisch dosierte Antikoagulanzen aus anderer Indikation	-5	
Gabe von ASS	-2	
Diagnose des Myeloms vor 2006	2	
Niedriges Risiko ≤ 3 Punkte, VTE-Inzidenz 3.1%/6 Monaten	Mittleres Risiko 4-6 Punkte, VTE-Inzidenz 7.5%/6 Mo.	Hohes Risiko , wenn ≥ 7 VTE-Inzidenz 13.3%/6 Mo.

Tabelle 3: IMPEDE-VTE Score [17]

Merke: IMiDe sind mit einem deutlich erhöhten Risiko venöser und arterieller Thrombosen assoziiert. Es gibt auch hier keine Evidenz, ob die Verordnung oder das Weglassen eines IMiDs bzw. die Verordnung oder Nicht-Verordnung einer Antikoagulation, welches Antikoagulans und in welcher Dosis einen Behandlungsfehler darstellt oder nicht.

Neue Tumorthapeutika 2017 und 2018

Auch in 2017 und 2018 wurden wieder zahlreiche neue Tumormedikamente zugelassen, hauptsächlich Antikörper, Tyrosinkinase-Hemmer und Checkpoint-Inhibitoren (**Tabelle 4**).

Thrombogenität neuer Antikörper

Inotuzumab Ozogamicin (Besponsa®) ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das für die Behandlung der CD22-positiven B-Vorläuferzellen-ALL (akute lymphoblastische Leukämie) eingesetzt wird. Eine typische, zum Glück aber seltene, Nebenwirkung ist die Venös-okklusive Leberkrankheit (Veno-occlusive disease, Hepatic sinusoidal obstruction syndrome). Durch eine Schädigung des Endothels kommt es zum Verschluss der kleinen Lebervenen. Die einzige zugelassene Therapie dafür ist die Gabe von Defibratid (Defitelio®). Die Tagestherapiekosten sind erheblich (ca. 4000€/Tag, Stand 2015)

Thrombogenität von Tyrosinkinase-Inhibitoren

Bei einer Reihe von Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) sind Auswirkungen auf die Thrombogenität beschrieben (**Tabelle 5**).

Substanzklasse	Name	Wirkung	Indikation
Antikörper	Inutuzumab	Anti-CD22	ALL
	ozogamicin Moxetumomab pasudotox	Anti-CD22	Haarzelleukämie
Tyrosinkinase Inhibitoren	Acalabrutinib Brigatinib Copanlisib Fostamatinib Lorlatinib Midostaurin	BTK ALK PI3K SYK ROS1, ALK Multikinase Inh.	Mantle Cell L. Bronchial-CA Foll. NHL Immunthrombope- nie Bronchial-CA FLT3mut AML
CART-Zellen	Tisagen lecleucel Axicabtagene cilo- leucel	Anti-CD19	ALL High-Grade NHL
Checkpoint Inhibitoren	Avelumab Durvalumab	Anti-PDL1 Anti-PDL1	Merkel Zell-CA Urothel-CA
IDH2 Inhibitor	Enasidenib	IDH2	AML
Weitere Kina- sehemmer	Abemaciclib Ribociclib Neratinib	CDK4/6 CDK4/6 HER2	Mamma-CA Mamma-CA Mamma-CA
Lipos. Dauno+AraC	Vyxeos (CTX-351)	Zytostatikum	AML
PARP-Inhibitor	Niraparib Talazoparib	PARP PARP	Ovarial-CA Mamma-CA
Nonsteroidales An- tiandrogen	Apalutamid	Androgenrezeptor- hemmer	Prostata-CA

Tabelle 4: Auszug aus der Liste der von der FDA in 2017 und 2018 neu zugelassenen Tu-
mortheraeutika und hämatologischen Wirkstoff (www.centerwatch.com)

Wirkstoff	Handelsname	Indikation	art/ven. Thromboserisiko?
Afatinib	Giotrif	NSCLC	
Alectinib	Alcensa	NSCLC	
Axitinib	Inlyta	Nierenzell-CA	Risiko
Bosutinib	Bosulif	CML	
Cabozantinib	Cometriq Cabometyx	Schilddrüsen-CA Nierenzell-CA	Risiko
Crizotinib	Xalkori	NSCLC	
Dasatinib	Sprycel	CML	kardiovaskuläre Ereignisse beschrieben
Erlotinib	Tarceva	NSCLC	
Gefitinib	Iressa	NSCLC	
Ibrutinib	Imbruvica	CLL	nicht thrombogen, erhöht Blutungsrisiko
Imatinib	Glivec u.a.	CML, ALL, GIST u.a.	„nicht bekannt“
Lapatinib	Tyverb	Brustkrebs	
Lenvatinib	Kysplix, Lenvima	Schilddrüsen-CA	mit Vorsicht
Midostaurin	Rydapt	AML, Mastozytose	Katheterthrombosen
Nilotinib	Tasigna	CML	kardiovaskuläre Ereignisse beschrieben

Tabelle 5: Alte und neue Tyrosinkinase-Inhibitoren mit Indikation und Thromboserisiko

Man kann bisher nicht sicher sagen, ob es sich bei der Häufung kardiovaskulärer Ereignisse um einen Substanzklasseneffekt handelt oder ob dies nur für einzelne TKIs gilt.

Zumindest für die CML gibt es Empfehlungen, wie Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren zu betreuen sind (**Tabelle 6**).

A	Erkennung und Behandlung eventueller kardiovaskulärer Risikofaktoren (A wareness), ggf. Gabe von A spirin,
B	B lutdruck einstellen,
C	C igaretten und andere Tabakprodukte einstellen, erhöhte C holesterinwerte angehen,
D	Erkennung und Behandlung eines eventuellen D iabetes mellitus, D iät bei Übergewicht,
E	E xercise.

Tabelle 6: ABCDE-Algorithmus für CML-Patienten mit kardiovaskulärem Risiko, die einen Tyrosinkinase-Hemmer erhalten sollen.

Bei Patienten mit kardiovaskulärem Risiko sollte man Nilotinib und Ponatinib vermeiden und Imatinib, Bosutinib und Dasatinib den Vorzug geben [18]. Wir wissen nicht, ob die Gabe von ASS oder anderer Thrombozyten-Hemmer ausreichend protektiv wirksam wäre, um bei Unverträglichkeit von Imatinib, Bosutinib und/oder Dasatinib doch noch Nilotinib und Ponatinib einsetzen zu können [19].

Merke: Tyrosinkinase-Inhibitoren haben möglicherweise ein erhöhtes arterielles oder venöses Thromboserisiko. Es wurde bisher nicht geprüft, ob die für die CML erarbeiteten Empfehlungen auch auf andere Indikationen übertragbar sind. Eine kardiovaskuläre Risikoanamnese und Beratung entsprechend dem ABCDE-Algorithmus ist jedoch sinnvoll, auch wenn dies nicht zum primären Behandlungsschwerpunkt von Hämato-Onkologen gehört. Ggf. sollten die Patienten kardiologisch oder angiologisch mitbetreut werden.

Checkpoint-Inhibitoren

Checkpoint-Inhibitoren aktivieren das Immunsystem und tragen das Risiko, Autoimmunreaktionen auslösen zu können. Das ist keine seltene Komplikation und kann bis zu ein Viertel der Patienten betreffen [20, 21]. Das Antiphospholipid-Syndrom ist eine Autoimmunerkrankung, die mit VTE einhergeht. Bisher gibt es nur Einzelfallberichte über das Auftreten von Lupus Antikoagulans oder eines Antiphospholipid-Syndroms unter Checkpoint-Inhibitoren [22, 23, 24]. Es erscheint auch möglich, dass dies bisher nicht aufgefallen ist, weil VTEs bei Bronchial- und Nierenzellkarzinomen per se häufig sind.

Es gibt aber einen wichtigeren Grund, warum unter einer Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren die Aufmerksamkeit von Hämato-Onkologen für thrombogene Risiken besonders hoch sein sollte. Checkpoint-Inhibitoren erreichen bei Tumoren, deren mittlere Überlebenszeit früher auf wenige Monate begrenzt war heute mehrjährige Überlebenszeiten. Damit verlängert sich auch die Zeit, in der VTEs auftreten können, gerade bei High-Risk Patienten mit Bronchial- und Nierenzellkarzinomen. Ältere Studien zeigten, dass zu Anfang einer Tumorerkrankung, wenn das Karzinom aktiv und progredient ist, das

VTE-Risiko besonders hoch ist. Deshalb sind die Behandler zu Anfang der Therapie auch besonders aufmerksam und bei entsprechender Symptomatik wird eine VTE schnell erkannt. Wenn - dank Checkpoint-Inhibitor - der Tumor heutzutage erst nach 1 oder 2 Jahren wieder progredient ist, dann kann es auch nach so einer langen Zeit wieder zu VTEs kommen. Durch die gute Wirksamkeit der Checkpoint-Inhibitoren ist jetzt nicht nur am Anfang der Erkrankung, sondern während der ganzen Erkrankungsdauer „VTE-Season“. Dies erfordert eine entsprechend dauerhafte Aufmerksamkeit des betreuenden Hämato-Onkologen für eventuelle VTE-Symptome. Der Patient sollte auch entsprechend aufgeklärt sein und sich bei verdächtigen Beschwerden umgehend mit seinem betreuenden Hämato-Onkologen in Verbindung setzen.

Merke: Checkpoint-Inhibitoren verlängern die Überlebenszeit bei Tumoren mit hohem VTE-Risiko (Bronchial-CA, Nierenzell-CA, u.a.). Entsprechend ist eine kontinuierliche Aufmerksamkeit für VTE-Symptome erforderlich. Patienten sollten über die Symptome und die dann notwendige Maßnahmen aufgeklärt sein.

Weitere neue hämato-onkologische Wirkstoffe

Fostamatinib hemmt SYK (Spleen Tyrosine Kinase), ein Signalmolekül im Fc-Rezeptor-Komplex, dass bei der Phagozytose und dem Abbau von Erythrozyten (Autoimmunhämolyse) und Thrombozyten (Immunthrombozytopenie ITP) eine Rolle spielt. Aktuelle Studien zeigen, dass Fostamatinib bei der ITP gut wirksam ist und im April 2018 wurde der Wirkstoff in den USA unter dem Handelsnamen **Tavalisse™** zugelassen. Die ITP ist jedoch nicht nur eine Erkrankung, bei der Patienten bluten, sie ist auch eine thrombophile Erkrankung. Das Risiko venöser Thromboembolien ist zwei- bis dreimal höher als in Vergleichskollektiven, insbesondere wenn die Thrombozytenwerte rasch ansteigen. Bisher wurden noch keine vermehrten VTEs berichtet möglicherweise, weil die Zahl der behandelten Patienten noch klein ist [25, 26, 27]. Zu Beginn der Markteinführung, wenn die Erfahrungen mit diesem neuen Wirkstoff noch begrenzt sind, sollten Anwender deshalb verstärkt auf das Auftreten von VTEs achten.

Apalutamid ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Androgen-Rezeptor-Antagonisten, der für die Behandlung des Prostatakarzinoms verabreicht wird und in den USA unter dem Handelsnamen **Erleada™** bereits zugelassen wurde. Die Wirkung beruht auf der Bindung an den Androgen-Rezeptor, was dessen Interaktion mit der DNA verhindert. Mit diesem und vielen anderen Wirkstoffen hat sich die Überlebenszeit von Prostatakarzinompatienten in den letzten zehn Jahren deutlich verlängert. Wenn diese Patienten aber immer älter, oder durch Therapie Nebenwirkungen oder Metastasen immobil und bettlägerig werden, steigt auch das VTE-Risiko. Mehrere aktuelle Studien finden beim Prostatakarzinom, das in der Erfahrung vieler Urologen und Hämato-Onkologen bisher nicht als ein VTE-Risiko-Tumor galt, 1,5- bis zweimal erhöhte VTE-Inzidenzen [28--31].

In diesem Zusammenhang sei auch noch einmal auf eine spezielle hämostaseologische Nebenwirkung des Androgen-Rezeptor-Blockers Enzalutamid (Xtandi®) hingewiesen. Er wurde bereits 2013 in Europa zugelassen. Enzalutamid ist ein Induktor von Enzymen der Cytochrom-Superfamilie in

der Leber und beschleunigt den Abbau anderer Substanzen. Dies ist besonders relevant, wenn der Patient Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon, Warfarin und Cumarin-artigen Antikoagulanzen) einnimmt, und das ist gerade bei älteren Prostatakarzinompatienten häufig der Fall. Die gleichzeitige Behandlung mit Warfarin und Cumarin-artigen Antikoagulanzen sollte vermieden werden. Wird Enzalutamid gleichzeitig mit einem Antikoagulanzen gegeben, das durch CYP2C9 metabolisiert wird (wie z.B. Warfarin oder Acenocumarol), sollte der International Normalised Ratio (INR)-Wert zusätzlich kontrolliert werden.

Zusammenfassung - „VTEness“

Mit dem Begriff BRCAness (BRCA = Gen für das familiäre Mammakarzinom) wird die klinische Situation bezeichnet, dass es Mamma-karzinome gibt, die keine BRCA-

Mutation tragen, sich aber phänotypisch wie BRCA-mutierte Karzinome verhalten. Als Grund diskutiert man die Kombination multipler genetischer und patientenindividueller Einzelfaktoren. Der Autor schlägt analog für Tumorpatienten den Begriff „**VTEness**“ vor. Das thrombogene Risiko ergibt sich nicht nur aus der Pharmakologie der einzelnen eingesetzten Substanzen, sondern aus der Kombination pharmakologischer, patientenindividueller und versorgungsstruktureller Faktoren (**Tabelle 7**). Jeder Arzt, der Tumorpatienten betreut, muss nicht nur die Thrombogenität seiner Therapie, sondern auch die „VTE-ness“ seiner Patienten kennen und diese Faktoren berücksichtigen. Aber auch der Tumorpatient trägt einen Anteil an der Therapieverantwortung; er muss wissen, bei welchen Beschwerden er an eine VTE denken sollte und an wen er sich wenden kann, auch außerhalb der Sprechzeiten.

Pharmakologische Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> – Thrombose- und Blutungsrisiko der Tumorthherapie – Interaktionen der Tumorthherapie mit Begleitmedikamenten
Krankheits-assoziierte Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> – Thrombose- und Blutungsrisiko der Tumorerkrankung – Krankheitsstadium, bisheriger Krankheitsverlauf und Nebenwirkungen, Krankheitsprognose – Operationen und sonstige Eingriffe mit erhöhtem Thrombose- oder Blutungsrisiko
Patientenindividuelle Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> – Patientenalter, Aktivitätsstatus (normale Leistungsfähigkeit vs. immobil, bettlägerig), Vor- und Begleiterkrankungen, Begleitmedikation – Adhärenz und Compliance: die empfohlene Therapie wird möglicherweise als zu komplex empfunden, fehlende Bereitschaft zur Umstellung von Lebensgewohnheiten, z.B. zur Selbstapplikation von s.c. Spritzen – Gesundheitskompetenz, Patientenpräferenz, psychosoziale Situation, Versorgungssituation (z.B. alleinlebend, mit betreuendem Partner oder in Pflegeeinrichtung), sozioökonomischer Status, kultureller Hintergrund – Konsequenzen für Ausbildung, Beruf, Freizeit – Distanz zur Schulmedizin, Präferenzierung alternativmedizinischer Behandlungsformen – Bei Kindern und Jugendlichen stärkerer Bewegungsdrang, deshalb besondere Berücksichtigung des Verletzungsrisikos in Kindergarten, Schule, Freizeitaktivitäten
Versorgungsstrukturelle Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> – Zugang zu ambulanter und stationärer fachärztlicher Versorgung, auch am Wochenende und auch in Flächenländern – Erfahrung des primär-betreuenden Arztes / der Klinik in der Diagnostik und Therapie hämato-onkologischer Toxizitäten inkl. tumorassoziierter Thrombosen, – Aufwand für häufige Arzttermine, Wartezeiten, Transport und Zuzahlungen

Tabelle 7: Faktoren die bei der Indikation für oder gegen eine mit einem VTE-Risiko behaftete Tumorthherapie berücksichtigt werden müssen („VTEness“)

Literatur

1. SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) Cancer Statistics Review 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD, (https://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/ geprüft 11/2018)
2. WHO 2008: The global burden of disease, trends up to 2030. (www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf, geprüft 11/2018)
3. 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
4. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 2002;87:575-9
5. Shah MA, Capanu M, Soff G, Asmis T, Kelsen DP. Risk factors for developing a new venous thromboembolism in ambulatory patients with non-hematologic malignancies and impact on survival for gastroesophageal malignancies. *J Thromb Haemost* 2010;8:1702-9
6. 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
7. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients: evidence review (September 2012), (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg151>, geprüft 11/2018)
8. Fachinformation Avastin®, Stand März 2018

9. Hershman DL, Wright JD, Lim E, Buono DL, Tsai WY, Neugut AI. Contraindicated Use of Bevacizumab and Toxicity in Elderly Patients With Cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3592-9
10. Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, Cassidy J, Wiedemann J, Sirzén F, Lyman GH, Rohr UP. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. *J Clin Oncol*. 2011;29:1757-64
11. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinavar F, Bergsland E, Ngai J, Holmgren E, Wang J, Hurwitz H. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1232-9
12. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2277-85
13. Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28:2280-5
14. Schutz FA, Je Y, Azzi GR, Nguyen PL, Choueiri TK. Bevacizumab increases the risk of arterial ischemia: a large study in cancer patients with a focus on different subgroup outcomes. *Ann Oncol* 2011;22:1404-12
15. Qi WX, Min DL, Shen Z, Sun YJ, Lin F, Tang LN, He AN, Yao Y. Risk of venous thromboembolic events associated with VEGFR-TKIs: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2013;132:2967-74
16. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, Harousseau J, Zonder JA, Cavo M, Zangari M, Attal M, Belch A, Knop S, Joshua D, Sezer O, Ludwig H, Vesole D, Bladé J, Kyle R, Westin J, Weber D, Bringhen S, Niesvizky R, Waage A, von Lilienfeld-Toal M, Lonial S, Morgan GJ, Orlowski RZ, Shimizu K, Anderson KC, Boccadoro M, Durie BG, Sonneveld P, Hussein MA; International Myeloma

- Working Group. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22:414-23
17. Sanfilippo KM, Luo S, Wang TF, Wildes T, Mikhael J, Keller JW, Thomas TS, Carson KR, Gage BF. Predicting Risk of Venous Thromboembolism in Multiple Myeloma: The Impede VTE Score. *ASH Annual Meeting Abstract. Blood* 2018; #141
 18. Barber MC, Mauro MJ, Moslehi J. Cardiovascular care of patients with chronic myeloid leukemia (CML) on tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017:110-4
 19. Numan Y, Jamil M, Cortes JE. The effect of aspirin and anticoagulation on tyrosine kinase inhibitors induced thrombotic events in chronic myeloid leukemia: A retrospective cohort. *2017 ASCO Meeting Abstracts, J Clin Oncol* 2017;35 (suppl): Abstr.#e18550
 20. Leonardi GC, Gainor JF, Altan M, Kravets S, Dahlberg SE, Gedmintas L, Azimi R, Rizvi H, Riess JW, Hellmann MD, Awad MM. Safety of Programmed Death-1 Pathway Inhibitors Among Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Preexisting Autoimmune Disorders. *J Clin Oncol* 2018;36:1905-12
 21. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2018;378:158-68
 22. Gupta A, Shah U, Khine H, Vandergriff T, Froehlich T. Antiphospholipid syndrome associated with combined immune checkpoint inhibitor therapy. *Melanoma Res* 2017;27:171-3
 23. Mohamad O, Leiker A, Schroeder S, Zhang E, Trivedi L, Gerber D, Khan S, Iyengar P, Albuquerque KV, Arriaga Y, Courtney K, Brugarolas J, Hammers H, Timmerman RD, Hannan R. Safety and Outcomes of Combining Immune Checkpoint Inhibitors with Radiation Therapy. *Int J Rad Onc Biol Phys* 2017;99 (Suppl. 2):E610
 24. Aburahma A, Aljariri Alhesan N, Elounais F, Abu Sitta E. Antiphospholipid Antibody Induced by Nivolumab. *Case Rep Hematol* 2018;2018:3106852 eCollection

25. Podolanczuk A, Lazarus AH, Crow AR, Grossbard E, Bussel JB. Of mice and men: an open-label pilot study for treatment of immune thrombocytopenic purpura by an inhibitor of Syk. *Blood* 2009;113:3154-60
26. Bussel JB, Arnold DM, Cooper N, Khalafallah AA, Boxer M, liles D, Ghanima W, McCrae K, Zayed H. Long-Term Maintenance of Platelet Responses in Adult Patients with Persistent/Chronic Immune Thrombocytopenia Treated with Fostamatinib: 1-Year Efficacy and Safety Results. *ASH Annual Meeting Abstract. Blood* 2017; #16
27. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, Mayer J, Trelinski J, Homenda W, Hellmann A, Windyga J, Sivcheva L, Khalafallah AA, Zaja F, Cooper N, Mar-kovtsov V, Zayed H, Duliege AM. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol* 2018;93:921-30
28. Ehdaie B, Atonia CL, Gupta A, Feifer A, Lowrance WT, Morris MJ, Scardino PT, Eastham JA, Elkin EB. Androgen deprivation and thromboembolic events in men with prostate cancer. *Cancer* 2012;118:3397-406
29. Hu JC, Williams SB, O'Malley AJ, Smith MR, Nguyen PL, Keating NL. Androgen-deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer is associated with an increased risk of peripheral arterial disease and venous thromboembolism. *Eur Urol* 2012;61:1119-28
30. O'Farrell S, Sandström K, Garmo H, Stattin P, Holmberg L, Adolfsson J, Van Hemelrijck M. Risk of thromboembolic disease in men with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy. *BJU Int* 2016;118:391-8
31. Klil-Drori AJ, Yin H, Tagalakis V, Aprikian A, Azoulay L. Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer and the Risk of Venous Thromboembolism. *Eur Urol* 2016;70:56-61

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