

## **Einflüsse von Tumorthapeutika auf die Blutgerinnung:**

### **Was wissen wir – was wissen wir nicht?**

A. MATZDORFF, ASKLEPIOS KLINIKUM UCKERMARK, SCHWEDT

*Tumorerkrankungen werden häufiger. Fast jeder Zweite wird in seinem Leben an einem Tumor oder einer hämatologischen Neoplasie erkranken. Gleichzeitig haben Tumorpatienten ein hohes Thrombose- und Blutungsrisiko. Ein bedeutender Risikofaktor – neben vielen anderen – ist die Tumorthherapie. Für die „traditionellen“ Tumorthapeutika sind diese Risiken seit Jahren bekannt und werden im Praxisalltag eigentlich durchweg berücksichtigt. Bei den neuen Wirkstoffen müssen diese Erfahrungen noch gesammelt werden. Tumorpatienten werden immer älter und nehmen zahlreiche Medikamente gegen andere Begleiterkrankungen ein. Es gibt viele potentielle Interaktionen zwischen der Tumorthherapie und der Behandlung der Nebenerkrankungen. Aber auch die Gesundheitskompetenz des Patienten spielt eine immer wichtigere Rolle, die über Erfolg oder Misserfolg einer Therapie entscheiden kann.*

## Einleitung

Das Lebenszeitrisko an Krebs zu erkranken beträgt für Männer und Frauen derzeit ca. 40% [1]. Das Risiko wird bis 2030 auf 60% ansteigen [2]. Bei Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen kommt es in ca. 6 bis 10% zu Blutungen [3] und in 10 bis 20% zu arteriellen oder venösen Thrombosen und Embolien [4, 5]. Immer häufiger stellt sich deshalb die Frage nach dem Blutungs- und Thromboserisiko und welchen Einfluss Tumortherapeutika darauf nehmen können.

## Einschätzung des Thrombose- und Blutungsrisiko-Scores

Zahlreiche Faktoren sind für das erhöhte Blutungs- und Thromboserisiko bei Tumorpatienten verantwortlich (Tab. 1). Es wäre hilfreich, wenn man dieses Blutungs- und Thromboserisiko vor Beginn einer Tumortherapie besser abschätzen könnte.

Zur Beurteilung des Thromboserisikos bei Tumorpatienten gibt es zahlreiche Scores (Khorana, Vienna, PROTECHT, CONKO) [7], von denen der Khorana-Score wohl am weitesten verbreitet ist (Tab. 2) [8, 9]. Dieser wird auch in den Leitlinien empfoh-

len [10]. Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass in einer Reihe von Untersuchungen der Khorana-Score als nicht ausreichend prädiktiv beurteilt wird, um damit eine Entscheidung für oder gegen eine Thromboseprophylaxe zu treffen [7, 11 - 15].

Häufig wird kritisiert, dass mittels des Khorana-Score nicht erfasst werden kann, ob der Patient eine Therapie mit hohem Thromboserisiko erhält (z.B. Hormone), und auch nicht, ob er in der Anamnese schon einmal eine Thrombose hatte.

Alle Scores zeigen in der Hochrisikogruppe der Tumorpatienten ein etwa zwei- bis vierfach höheres relatives Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) als bei Niedrig- oder Standardrisikopatienten. Wichtig ist jedoch ein anderer Befund, nämlich dass Hochrisikopatienten eher selten sind. In absoluten Zahlen sieht der Arzt deshalb mehr Niedrig- oder Standardrisikopatienten mit venöser Thromboembolie als Hochrisikopatienten. Das bedeutet, dass bei allen Patienten während der Tumorbehandlung regelmäßig nach Thrombose- und Blutungssymptomen gefragt werden sollte (so wie man unter einer Chemotherapie regelmäßig nach Fieber und Er-

brechen fragt). Außerdem sollten alle Patienten über ihr erhöhtes Thromboserisiko aufgeklärt sein und wissen, was zu tun ist,

wenn sie entsprechende Symptome entwickeln.

<b>Tumor-abhängige Risikofaktoren</b>	<b>Therapie-abhängige Risikofaktoren</b>
Tumortyp Tumorstadium Grading Besonders hohes Risiko in den ersten Wochen nach Tumordiagnose	Operation Bestrahlung Zentraler Venenkatheter, Port Chemotherapie Antiangiogenetische Therapie Immunmodulatoren Hormone Erythropoese-stimulierende Substanzen
<b>Patienten-abhängige Faktoren</b>	<b>Weitere Risikofaktoren</b>
Alter Gewicht, BMI („Body Mass Index“) Mobilität Venöse Thromboembolien in der Anamnese Begleiterkrankungen Therapieadhärenz, Gesundheitskompetenz	Leukozytenzahl Thrombozytenzahl Hämoglobin Thrombophilie

**Tabelle 1:** Risikofaktoren für venöse und arterielle Thromboembolien bei Tumorpatienten [6]

Parameter		Score
Tumor		
- von Magen oder Pankreas (sehr hohes Risiko)		2 Punkte
- von Lymphom, Lunge, Blase, Hoden, gynäkol. Tumoren (hohes Risiko)		1 Punkt
Thrombozytenzahl vor der Chemotherapie $\geq 350.000/\mu\text{l}$		1 Punkt
Leukozytenzahl vor der Chemotherapie $\geq 11.000/\mu\text{l}$		1 Punkt
Hämoglobin $< 10$ g/dl oder Behandlung mit Erythropoese-stimulierenden Substanzen		1 Punkt
BMI ("Body Mass Index") $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup>		1 Punkt
0 Punkte = niedriges Risiko	1-2 Punkte = mittleres Risiko	3 oder mehr Punkte = hohes Risiko

**Tabelle 2:** Khorana-Score zur Einschätzung des Thromboserisikos bei Tumorpatienten [8]

Zur Abschätzung des Blutungsrisikos gibt es ebenfalls zahlreiche Scores: HAEMORR2AGES, HAS-BLED, ATRIA, ORBIT u.a. [16]. Diese Scores gelten eigentlich nur für das Blutungsrisiko bei Patienten mit Vorhofflimmern unter Vitamin-K-Antagonisten. Keiner dieser Scores wurde für Tumorpatienten entwickelt [17]. In der klinischen Praxis wird dennoch häufig der HAS-BLED Score [18] eingesetzt, weil er einfach zu ermitteln und auch vielen Nicht-Onkologen vertraut ist (Tab. 3).

**Tabelle 3:** HAS-BLED Score zur Einschätzung des Blutungsrisikos bei Patienten mit Vorhofflimmern und Antikoagulation [18]; wird auch häufig angewendet um das Blutungsrisiko bei Tumorpatienten einzuschätzen

Buchstabe	Klinik	Punkte
<b>H</b>	<u>H</u> ypertonie	1
<b>A</b>	<u>A</u> bnorme Nieren- Leberfunktion	jeweils 1 Punkt (max. 2)
<b>S</b>	<u>S</u> chlaganfall in der Vorgeschichte	1
<b>B</b>	<u>B</u> lutung in der Vor- geschichte	1
<b>L</b>	<u>L</u> abile INR	1
<b>E</b>	Alter > 65 Jahre ( <u>E</u> lderly)	1
<b>D</b>	Medikamente ( <u>D</u> rugs) und Alko- hol, die Blutungen auslösen können jeweils	jeweils 1 Punkt (max. 2)
	<b>Max Punktzahl</b>	9
Bei einer Punktzahl von 3 oder mehr ist von einem erhöhten Blutungsrisiko durch die Antikoagulation auszugehen.		

## **Thrombose- und Blutungs- risiko unter „traditionellen“ Tumorthapeutika**

Viele Tumorthapeutika erhöhen das Risiko der Patienten, venöse und arterielle Thrombosen oder Blutungen zu erleiden. Das ist für die in Tabelle 4 genannten „traditionellen“ Wirkstoffe seit vielen Jahren bekannt [19] und wird - gerade weil es so lange bekannt ist - im praktischen Alltag eigentlich durchweg berücksichtigt. Ein typisches Beispiel ist die Vermeidung von Tamoxifen bei Mammakarzinom-Patientinnen mit VTE in der Eigenanamnese oder die Kontrolle von Fibrinogen und Antithrombin bei Patienten unter Asparaginase-Therapie.

Etwas anderes sind die neuen Tumorstoffe, insbesondere die so genannten „Molekularen“ Wirkstoffe oder „Targeted Therapies“. Hier ist der Zeitraum der klinischen Erfahrung noch kurz und die Einschätzung des Thromboserisikos und die daraus abzuleitenden Empfehlungen sind in der täglichen Praxis noch nicht etabliert.

## **VEGF-Inhibitoren**

VEGF(Vascular Endothelial Growth Factor)-Inhibitoren – es gibt sowohl monoklonale Antikörper als auch kleinmolekulare Tyrosinkinase-Inhibitoren – werden zur Therapie zahlreicher Tumoren eingesetzt (Tab. 5). Neben ihrer Antitumorwirkung verändern sie auch die regenerative Funktion des Endothels. Wenn subendotheliale Strukturen freigesetzt werden, können Thrombosen entstehen. Wenn die Gefäßintegrität als Ganzes eingeschränkt ist, kommt es zu Blutungen. Die Häufigkeit arterieller oder venöser Thromboembolien wird für den Wirkstoff Bevacizumab mit 1:10 bis 1:100 angegeben. Blutungen sind auch nicht selten [46]. Eine kürzlich aufgetretene arterielle oder venöse Thrombose wird als Kontraindikation angesehen [48]. Die praktische Erfahrung zeigt jedoch, dass die Substanz trotz dieser Empfehlung auch bei Risikopatienten häufig eingesetzt wird.

Wirkstoffgruppe	Pathomechanismus	Klinik und Häufigkeit
<p><b>Fluoropyrimidine</b> [5-FU / Capecitabine / Tegafur (UFT®)/ S1 (Teysono®)]</p> <p>Bisher nicht berichtet für Trifluridin (Lonsurf®)</p>	<p>Vasospasmus, Protein-C-Aktivität ↓, Endothelschädigung, direkte Kardiotoxizität [20, 21, 22].</p>	<p>Angina pectoris, Infarkt, EKG-Veränderungen, Enzym-Anstieg.</p> <p>Häufigkeit 0,8-8%, höchstes Risiko Tag 1-3 und bei kontinuierlicher Infusion höher als bei i.v. Bolus [23, 24].</p>
<p><b>Cisplatin</b> (CDDP) [25, 26, 27, 28].</p>	<p>Tissue Factor aus Monozyten, Thrombozytenaktivierung, Endothelschädigung.</p>	<p>Wird häufig bei Bronchial- und Ovarialkarzinomen eingesetzt, die per se schon ein hohes Thromboserisiko tragen.</p> <p>Bei Cisplatin wird als Antiemetikum i.d.R. Dexamethason gegeben, das selber thrombogen ist (s.u.).</p>
<p><b>Asparaginase</b> und PEG-Asparaginase bei Akuter Lymphatischer Leukämie [29, 30, 31].</p>	<p>Verminderung von Antithrombin und von Fibrinogen</p>	<p>36% Katheter-assoziierte Thrombosen,</p> <p>19% Tiefe Beinvenenthrombosen,</p> <p>19% Thrombosen von ZNS-Venen.</p> <p>Blutungen seltener als Thrombosen.</p> <p>Therapie bzw. Prophylaxe</p> <p>Substitution von Antithrombin wenn Spiegel &lt;60%, Substitution von Fibrinogen wenn &lt;50 mg/d.</p>

<b>Wirkstoffgruppe</b>	<b>Pathomechanismus</b>	<b>Klinik und Häufigkeit</b>
<b>Tamoxifen</b> adjuvant oder palliativ bei Mamma-Karzinom, aber auch „off-label“ bei Endometrium-Karzinom oder symptomatischer Gynäkomastie [32, 33].	Abfall von Protein C, Protein S, pathologische aPC-Resistenz.	In der Adjuvanz Thromboseinzidenz 1-5%/Jahr (~ Erhöhung des relativen Thromboserisikos um 1.1-6.0x).  Bei palliativer Therapie (metastasierendes Mammakarzinom) Thromboseinzidenz 1-8%.
<b>Aromatasehemmer</b> Adjuvant oder palliativ bei Mammakarzinom [35, 36, 37].	Cholesterinspiegel erhöht, möglicherweise relevant für kardiales Risiko.	Das Thromboserisiko ist deutlich geringer als mit Tamoxifen.  In Kombination mit CDK Inhibitoren wurden jedoch vermehrt Lungenembolien beschrieben [38, 39, 40, 41].
<b>Steroide</b> Supportiv und therapeutisch bei zahlreichen Tumoren (z.B. begleitend bei Antiemese, zur Prophylaxe von Infusionsreaktionen, etc. therapeutisch bei ZNS-Tumoren) [42, 43, 44, 45]	Erhöht Spiegel von Gerinnungsfaktoren und PAI-1. Allerdings ist der Anteil der Steroide am Thrombosegeschehen vom Einfluss der Grundkrankheit und anderer Wirkstoffe praktisch nicht zu trennen.	Beim Plasmozytom wird im Rahmen von Kombinationstherapien (Dexamethason plus IMiD, s.u.) eine Thromboseinzidenz (ohne Prophylaxe) von bis zu 15% beschrieben.

**Tabelle 4:** Traditionelle Tumorthapeutika und ihre Thromboserisiko



Substanz	Gerichtet gegen	Indikation	Relatives Risiko	
			Venöse Thrombose	Arterielle Thrombose
<b>Bevacizumab</b>	VEGF	versch. Tumoren	1.3	2.0
<b>Axitinib</b>	VEGFR1–3, c-KIT, PDGFRβ	Nierenzell-Ka.	„VTE reported“	„ATE reported“
<b>Pazopanib</b>	VEGFR/PDGFR/ c-KIT	Nierenzell-Ka.	1.6	„ATE reported“
<b>Sorafenib</b>	VEGFR/PDGFR/ FLT3/RAF	Nierenzell-Ka., Leberzell-Ka.	1.1	3.2
<b>Sunitinib</b>	VEGFR/PDGFR/ c-KIT, FLT3	Nierenzell-Ka., GIST, pankr. NET	3.0	2.4
<b>Vandetanib</b>	RET/VEGFR/EGFR	Medulläres Schilddrüsen-Karzinom	0.6	Keine Angaben gefunden

**Tabelle 5:** Risiko venöser und arterieller Thrombosen bei VEGF-Inhibitoren (VTE = venöse Thromboembolie, ATE = arterielle Thrombose/Embolie [48, 49, 50, 51, 52, 53])

## **IMiDe und andere Myelom-therapien**

IMiDe (ImmunoModulatory imide Drugs) sind eine Gruppe von Wirkstoffen, die häufig beim Multiplen Myelom, aber auch bei Myelodysplastischen Syndromen, Lymphomen und anderen hämatologischen Erkrankungen eingesetzt werden. Thalidomid war der erste Wirkstoff in dieser Gruppe; als IMiDe der zweiten Generation gelten Lenalidomid und Pomalidomid.

Unter IMiDen sind venöse und arterielle Thrombosen häufig [54 - 56]. Ursächlich werden Veränderungen des Tissue-Factor und der VEGF-Expression, des von Willebrand-Faktors und des Faktor-VIII-Spiegels sowie weitere Mechanismen vermutet [57]. Bei Thalidomid scheint das Risiko am höchsten zu sein (6-12% venöse/arterielle Thrombosen in den ersten 6 Monaten). Zur Prophylaxe wird niedermolekulares Heparin (NMH) empfohlen [58 - 59].

Bei Lenalidomid scheint das Thrombose-risiko etwas geringer zu sein, sodass Acetylsalicylsäure (ASS), wenn keine weiteren Risikofaktoren vorliegen (s. Palumbo-Score Tab. 6) in der Regel ausreicht [55].

Auch unter Pomalidomid treten venöse und arterielle thrombotische Ereignisse vermehrt auf. Das Risiko ist wohl geringer als unter Lenalidomid; bisher gibt es keinen direkten Vergleich zwischen den IMiDen [58].

Zur Abschätzung des individuellen Risikos und zur Indikation für eine Thromboseprophylaxe mit NMH vs. ASS wird der Palumbo-Score empfohlen (Tab. 6). Eine auf dem aktuellen Kongress der „American Society of Hematology“ vorgestellte Studie zeigt jedoch, dass viele Myelom-Patienten trotz adäquater Thromboseprophylaxe in den ersten sechs Monaten der Therapie immer noch häufig venöse Thromboembolien entwickeln [60].

Eine andere Gruppe von Myelom-Wirkstoffen sind die Proteasomeninhibitoren. Kürzlich wurde gezeigt, dass in den Zulassungsstudien für den neuen Proteasomeninhibitor Carfilzomib ebenfalls venöse Thromboembolien nicht selten waren [61, 62]. Dies galt sowohl für Carfilzomib allein als auch mit gleichzeitiger Gabe von

IMiDen. Alle Patienten in diesen Studien bekamen ASS oder ein NMH. Dass Myelom-Patienten bei adäquater Thromboseprophylaxe zwar insgesamt weniger, aber immer noch zu häufig venöse Thrombosen und Embolien entwickeln, sollte einerseits zur Entwicklung neuer Prophylaxestrategien führen. Andererseits müssen alle Patienten regelmäßig zu Symptomen befragt werden. Der Patient muss auch wissen, was er tun soll und an wen er sich wenden kann, wenn diese Symptome nachts oder außerhalb der üblichen Sprechzeiten auftreten (Kontaktadresse!).

**Tabelle 6:** Palumbo-Score zur Einschätzung des Thrombosersikos sowie zur Auswahl einer Thromboseprophylaxe mit NMH vs. ASS [58, 59]

<b>Patienten-assoziierte Risikofaktoren</b>		
Übergewicht (BMI>30) VTE in Vorgeschichte ZVK, Port, Schrittmacher Diabetes, Infektionen, Herzerkrankungen	Operation, Trauma Therapie mit EPO Thrombophilie	1 Risikofaktor → nur ASS ≥2 Risikofaktoren → NMH
<b>Therapie-assoziierte Risikofaktoren</b>		
IMiD+ Dexamethason (40 mg) Antrazykline	IMiD im Rahmen einer Polychemotherapie	Immer NMH

## **Molekulare Therapien bei chronisch-myeloischer Leukämie (CML)**

In den letzten zwei Jahrzehnten ist es gelungen, Veränderungen und Defekte auf molekularer Ebene zu charakterisieren, die für Entstehung und Verlauf von malignen hämatologischen Erkrankungen und soliden Tumoren wesentlich sind. Wirkstoffe, die sich gegen solche molekularen Defekte richten, werden auch als „Molekulare“ oder „Zielgerichtete Therapien“ bezeichnet.

Das bekannteste Präparat dieser Gruppe ist Imatinib. Imatinib wurde 2001 zur Therapie der CML zugelassen. Es blockiert gezielt die der CML ursächlich zugrunde liegende mutierte Tyrosinkinase BCR-ABL und erreicht bei den allermeisten Patienten innerhalb weniger Wochen eine fast vollständige Remission (und in ca. der Hälfte der Fälle im weiteren Verlauf sogar ein vollständiges Verschwinden der Erkrankung i.S. einer Heilung).

In den Folgejahren wurden zahlreiche ähnliche Wirkstoffe entwickelt. Der mittlerweile langjährige Einsatz hat aber gezeigt, dass diese Tyrosinkinase-Inhibitoren

(TKI) auch Effekte auf andere Gewebe, z.B. das Endothel haben. Eine Häufung von kardiovaskulären Ereignissen wurde berichtet. TKI-induzierte Vasospasmen sowie die Erhöhung von Cholesterin- und Blutzuckerwerten spielen dabei wohl eine Rolle [63 - 67]. Es wird deshalb empfohlen:

- Risikofaktoren (Übergewicht, Hypertonie, Cholesterin- und Blutzuckerwerte sowie Nikotinkonsum) zu minimieren,
- die Wirkstoffe Ponatinib und Nilotinib zu vermeiden, wenn das kardiovaskuläre Risiko deutlich erhöht ist (das Risiko kann mit dem European Heart Score [68] ermittelt werden)
- und die prophylaktischen Gabe von ASS zu erwägen.

Gleichzeitig erhöhen die zur Therapie der CML eingesetzten TKI auch das Blutungsrisiko der Patienten [69, 70, 72]. Von Dasatinib weiß man, dass es die Sarcoma-(SRC)Kinase hemmt. Bei chronischer CML treten unter Dasatinib bei 1% der Patienten schwere Grad 3 und 4 Blutungen auf, in fortgeschrittenen Krankheitsphasen (akzelerierte Phase, Blastenkrise) sogar bei bis zu 6% [73]. SRC spielt nämlich nicht nur beim Tumorwachstum,

sondern auch bei der Thrombozytenfunktion eine Rolle. Zu einem geringeren Grad gilt dies wohl auch für Imatinib. Die Fachinformation von Dasatinib empfiehlt deshalb besondere Vorsicht, wenn Patienten aus anderer Indikation zusätzlich thrombozytenfunktionshemmende oder gerinnungshemmende Arzneimittel einnehmen müssen. Entweder wird man dann einen anderen TKI wählen, oder - wenn das nicht möglich oder nicht gewünscht ist - den Patienten informieren, auf welche Symptome er zu achten und wen er im Fall einer Blutung zu kontaktieren hat.

### **Ibrutinib bei CLL**

Ibrutinib ist ein neuer TKI, der die Bruton-Tyrosinkinase (BTK) hemmt. Ibrutinib wird unter dem Handelsnamen Imbruvica® u.a. zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) sowie des Mantelzelllymphoms eingesetzt. Bereits die Zulassungsstudie von Ibrutinib zeigte vermehrt Grad 3 Blutungen [74]. Es gab deshalb frühzeitig einen entsprechenden Warnhinweis, bei der gleichzeitigen Verordnung von Antikoagulanzen besondere Vorsicht walten zu lassen. Ibrutinib hemmt

nicht nur die BTK, sondern auch andere Tyrosinkinasen, die bei den vom Glykoprotein (GP) Ib- und GP VI-Rezeptor ausgehenden Signalkaskaden im Thrombozyten eine Rolle spielen [75]. Studien zeigen, dass ein verminderter Wert des von-Willebrand-Faktors, erniedrigte Faktor VIII-Aktivität und eine reduzierte Ristocetin-induzierte Plättchenaggregation (RIPA-Test) mit einer erhöhten Blutungsneigung korrelieren [76, 77]. Es ist jedoch offen, ob der Nachweis niedriger Spiegel von Gerinnungsfaktoren oder einer gestörten Thrombozytenfunktion ausreicht, beim individuellen Patienten eine Therapieentscheidung gegen den Einsatz von Ibrutinib zu treffen.

Daneben gibt es noch weitere Probleme: Für Thrombozytenfunktionstests braucht man frisches Material. Transport und Versand sind nicht möglich. Eine Kanalisierung von CLL-Patienten an Kliniken mit diesen Testverfahren ist nicht realistisch. Thrombozytenfunktionstests mögen geeignet sein, nach Absetzen von Ibrutinib und vor Operationen eine Normalisierung der Thrombozytenfunktion anzuzeigen. Sie sind jedoch nicht geeignet, bei CLL-Patienten, die auf Ibrutinib ansprechen und die nicht bluten, ein Absetzen von

Ibrutinib zu rechtfertigen [78]. Hier sollte zunächst die tatsächliche klinische Blutungsneigung erfasst werden. Der Patient ist engmaschig zu überwachen, besonders in den ersten Wochen der Therapie. Wenn keine Blutungen auftreten, wird man die Kombination fortführen. Wenn es doch zu Blutungen kommt, muss man die Therapieentscheidung überdenken und wahrscheinlich ein gänzlich anderes Therapie-regime wählen.

Bekanntermaßen kann Ibrutinib Vorhofflimmern induzieren [79]. Wenn man bei Patienten mit unter Ibrutinib neu aufgetretenem Vorhofflimmern auf Ibrutinib verzichtet, endet vielleicht auch das Vorhofflimmern und dann muss gar kein Antikoagulans mehr gegeben werden.

Wenn Ibrutinib nicht ersetzt werden kann und wenn der Patient einer Antikoagulation bedarf, dann wird in einer aktuellen Studie die Gabe von einem der neuen Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen [NOAC] vor Vitamin-K-Antagonisten empfohlen, weil sie wohl insgesamt ein geringeres Blutungsrisiko haben als VKA und weil ihre Wirkung im Fall einer Blutung schneller abklingt [78].

## **Adhärenz, Compliance und Gesundheitskompetenz**

Eine aktuelle klinische Studie legt offen, dass viele Ibrutinib-Patienten doch Antikoagulanzen oder andere Wirkstoffe einnehmen, die mit Ibrutinib interferieren oder das Blutungsrisiko erhöhen [80]. Dies mag daran liegen, dass im „eng getakteten“ Praxisalltag dieses Interaktionsrisiko übersehen wird oder dass die Patienten nicht alle ihre Medikamente bei der Anamnese angeben (können). Die Gesundheitskompetenz des Patienten wird zum zunehmend entscheidenden Einflussfaktor für den Erfolg und die Sicherheit onkologischer Therapien.

Die Erfahrung zeigt, dass nur die Hälfte der Patienten Medikamente so einnimmt wie verordnet. In einer aktuellen Studie wurde die Therapieadhärenz unterschiedlicher sozialer „Milieus“ untersucht: Im traditionell-konservativen Umfeld ist die Therapietreue mit 65% noch überdurchschnittlich hoch (Anm.: aber eigentlich auch noch verbesserungsfähig). Am anderen Ende des sozialen Spektrums, der so genannten „Modernen Unterschicht“, mit Ablehnung von traditionellen Normen und Konventionen, liegt sie bei nur 32% [81].

Mangelnde Gesundheitskompetenz hat natürlich umso stärkere Auswirkungen, je wirksamer und nebenwirkungsreicher eine Therapie ist. Dies gilt ganz besonders für onkologische Therapien. Gleichzeitig werden immer mehr Tumortherapien oralisiert und für die Einnahme im häuslichen Umfeld rezeptiert. Viele Patienten sind aber mit der Einnahme komplexer oraler Therapien überfordert [82].

Zahllose Studien zeigen, dass die Compliance/Adhärenz bei oralen Onkologika nur bei ca. 60% liegt [83 - 85]. 10 bis 20% aller Personen über 60 Jahre nehmen außerdem Antikoagulanzen (ASS, Vitamin-K-Antagonisten, etc.) ein. Bei vielen Patienten gibt es profunde Diskrepanzen zwischen der verordneten und der eingenommenen Medikation [86].

Das Medikationsmanagement von Tumorpatienten, die häufig zwischen ambulanter und stationärer Versorgung wechseln, ist dabei ein ganz besonders großes Problem [87].

## **Erhöhen Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen (NOAC) das Blutungsrisiko bei Tumorpatienten?**

Die Wirkstoffe Dabigatran (Pradaxa®), Apixaban (Eliquis®), Edoxaban (Lixiana®) und Rivaroxaban (Xarelto®) bezeichnet man derzeit als Nicht-Vitamin K-abhängige orale Antikoagulanzen (NOAC). Sie werden zunehmend anstelle von Heparinen bei Tumorpatienten eingesetzt, bisher nur zur Therapie. Für die Prophylaxe sind sie bei internistischen Patienten – und damit auch bei Tumorpatienten – bisher nicht zugelassen. Sie werden über ähnliche Enzyme in der Leber verstoffwechselt wie viele Tumortherapeutika und in vitro sind zahlreiche Interaktionen beschrieben [88, 89].

Für die tägliche Praxis stellte sich deshalb die Frage, ob und wie diese neuen Wirkstoffe mit Tumortherapeutika interagieren, ob sie ausreichend gegen Thrombosen schützen oder die Blutungsneigung vergrößern, ob sie die Wirksamkeit von Tumortherapeutika verstärken oder abschwächen können? Zwei aktuelle Studien zeigen, dass sie bezüglich der antikoagu-

latorischen Wirkung, d.h. der Verhinderung einer erneuten Thrombose, den bisher empfohlenen Heparinen gleichwertig sind [90, 91]. Bei der Blutungsneigung schneiden sie jedoch schlechter ab.

Insbesondere gastrointestinale Blutungen treten bei Tumorpatienten unter NOAC häufiger auf als unter NMH. Diese Blutungen sind allerdings in den allermeisten Fällen therapeutisch gut beherrschbar. Insofern wird nicht mehr von der therapeutischen Antikoagulation mit NOAC bei Tumorpatienten abgeraten. Man sollte jedoch bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren, die ein entsprechend höheres Blutungsrisiko haben, noch so lange auf die Verordnung verzichten, bis mehr Erfahrungen mit diesen neuen Substanzen vorliegen.

## **Zusammenfassung**

Die traditionellen Tumortherapeutika, aber auch viele der modernen molekularen oder immunologischen Wirkstoffe sind mit relevanten Thromboembolie- und Blutungsrisiken belastet. Diese Risiken sind bei den „alten“ Wirkstoffen (z.B. Fluoropyrimidine, Cisplatin, Tamoxifen, etc.) bekannt und werden im Klinik- und Praxisalltag eigentlich durchweg berücksichtigt. Bei den neuen Wirkstoffen muss sich dies noch etablieren. Risikofaktoren für Thrombosen und Blutungen müssen gezielt erfragt werden. NOAC scheinen bei Tumorpatienten mit venöser Thromboembolie genauso wirksam und sicher zu sein wie NMH. Gastrointestinale Blutungen, insbesondere bei gastrointestinalen Tumoren, sind jedoch häufiger. Die Patienten sind über die Symptome einer Thrombose oder Blutung aufzuklären. Sie sollten wissen, an wen sie sich wenden können und welche Angaben sie machen müssen, wenn diese Symptome nachts oder außerhalb der Dienstzeit auftreten.



## Literatur

1. SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2012](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012), accessed 10/2016
2. WHO 2008: The global burden of disease, trends up to 2030. [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/projections/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/)
3. Pereira J, Phan T. Management of bleeding in patients with advanced cancer. *Oncologist*. 2004;9:561-70.
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. Paneesha S, McManus A, Arya R, et al; 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.
6. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost*. 2013;11:223–33.
7. 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*. 2017;102:1494-501.
8. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111:4902-7.
9. Patell R, Rybicki L, McCrae KR, Khorana AA. Predicting risk of venous thromboembolism in hospitalized cancer patients: Utility of a risk assessment tool. *Am J Hematol*. 2017;92:501–7.
10. AWMF: S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE), 2. komplett überarbeitete Auflage, Stand: 15.10.2015 [www.awmf.org](http://www.awmf.org)

11. Schünemann H, Ventresca M, Zhou Q, et al. The Khorana Score for the Prediction of Venous Thromboembolism in Patients with Solid Cancer: An Individual Patient Data Meta-Analysis. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2017;Abstr.#627.
12. Grilz E, Königsbrügge O, Riedl J, et al. D-Dimer, but not the Khorana score predicts venous thromboembolism in lung cancer patients. GTH Jahrestagung 2017; Session on Vascular Wall, Platelets and Acquired Problems 16.02.2017
13. Chaudhury A, Balakrishnan A, Thai C, et al. Validation of the Khorana Score in a Large Cohort of Cancer Patients with Venous Thromboembolism. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood. 2016;128:Abstr.#879.
14. Mansfield AS, Tafur AJ, Wang CE, Kourelis TV, Wysokinska EM, Yang P. Predictors of active cancer thromboembolic outcomes: validation of the Khorana score among patients with lung cancer. J Thromb Haemost. 2016;14:1773–8.
15. Noble S, Alikhan R, Robbins A, Macbeth F, Hood K. Predictors of active cancer thromboembolic outcomes: validation of the Khorana score among patients with lung cancer: comment. J Thromb Haemost. 2017;15:590–1.
16. Voukalis C, Lip GY, Shantsila E. Emerging Tools for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. EBioMedicine. 2016;4:26-39.
17. Perumal K. Clinical Scoring System for Bleeding in Cancer patients. <http://www.bestbets.org/bets/bet.php?id=2833>
18. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest. 2010;138:1093-100.
19. Matzdorff AC, Green D. Management of venous thromboembolism in cancer patients. Reviews in Vascular Medicine. 2014;2:24-36.
20. Kuzel T, Esparaz B, Green D, Kies M. Thrombogenicity of intravenous 5-fluorouracil alone or in combination with cisplatin. Cancer. 1990;65:885-9.

21. Le Brun-Ly V, Martin J, Venat-Bouvet L, et al. Cardiac toxicity with capecitabine, vinorelbine and trastuzumab therapy: case report and review of fluoropyrimidine-related cardiotoxicity. *Oncology*. 2009;76:322-5.
22. Stevenson DL, Mikhailidis DP, Gillett DS. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil. *Lancet*. 1977;2(8034):406-7.
23. Sorrentino MF, Kim J, Foderaro AE, Truesdell AG. 5-fluorouracil induced cardiotoxicity: review of the literature. *Cardiol J*. 2012;19:453-8.
24. Saif MW, Shah MM, Shah AR. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. *Expert Opin Drug Saf*. 2009;8:191-202.
25. Iodice S, Gandini S, Löhr M, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Venous thromboembolic events and organ-specific occult cancers: a review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2008;6:781-8.
26. Starling N, Rao S, Cunningham D, et al. Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum, and fluoropyrimidine combination chemotherapy: a report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group. *J Clin Oncol*. 2009;27:3786-93.
27. Lee YG, Lee E, Kim I, et al. Cisplatin-Based Chemotherapy Is a Strong Risk Factor for Thromboembolic Events in Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Res Treat* 2015;47:670-5.
28. Moore RA, Adel N, Riedel E, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2011;29:3466-73.
29. Abbott LS, Deevska M, Fernandez CV, et al. The impact of prophylactic fresh-frozen plasma and cryoprecipitate on the incidence of central nervous system thrombosis and hemorrhage in children with acute lymphoblastic leukemia receiving asparaginase. *Blood*. 2009;114:5146-51.
30. Payne JH, Vora AJ. Thrombosis and acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2007;138:430-45.

31. Truelove E, Fielding AK, Hunt BJ. The coagulopathy and thrombotic risk associated with L-asparaginase treatment in adults with acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia*. 2013;27:553-9. Deitcher SR, Gomes MP. *Cancer*. 2004;101:439-49.
32. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, et al.; International Breast Cancer Intervention Study I Investigators. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer--96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:272-82.
33. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1652-62.
34. Deitcher SR, Gomes MP. The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma: a systematic review. *Cancer*. 2004;101:439-49.
35. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al; Intergroup Exemestane Study. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:1081-92.
36. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al; ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet*. 2002;359:2131-9.
37. Mouridsen H, Keshaviah A, Coates AS, et al. Cardiovascular adverse events during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer using letrozole or tamoxifen: safety analysis of BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol*. 2007;25:5715-22.
38. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16:25-35.
39. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1925-36.

40. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:1738-48.
41. Stadler WM, Vogelzang NJ, Amato R, et al. Flavopiridol, a novel cyclin-dependent kinase inhibitor, in metastatic renal cancer: a University of Chicago Phase II Consortium study. *J Clin Oncol.* 2000;18:371-5.
42. Brotman DJ, Girod JP, Posch A, et al. Effects of short-term glucocorticoids on hemostatic factors in healthy volunteers. *Thromb Res.* 2006;118:247-52.
43. Weber D, Rankin K, Gavino M, et al. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2003;21:16-9.
44. Weijl NI, Rutten MF, Zwinderman AH, et al. Thromboembolic events during chemotherapy for germ cell cancer: a cohort study and review of the literature. *J Clin Oncol.* 2000;18:2169-78.
45. Menon SP, Rajkumar SV, Lacy M, et al. Thromboembolic events with lenalidomide-based therapy for multiple myeloma. *Cancer.* 2008;112:1522-8.
46. Fachinformation Avastin ®, Stand Okt 2015
47. Hershman DL, Wright JD, Lim E, et al. Contraindicated Use of Bevacizumab and Toxicity in Elderly Patients With Cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:3592-9.
48. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1232-9.
49. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:2277-85.
50. Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, et al. 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.

51. Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, et al. 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.
52. Schutz FA, Je Y, Azzi GR, et al. 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.
53. Qi WX, Min DL, Shen Z, et al. Risk of venous thromboembolic events associated with VEGFR-TKIs: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2013;132:2967-74.
54. Palumbo A, Cavo M, Bringhen 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.* 2011;29:986-93.
55. Palumbo A, Rus C, Zeldis JB, et al; Italian Multiple Myeloma Network, Gimema. Enoxaparin or aspirin for the prevention of recurrent thromboembolism in newly diagnosed myeloma patients treated with melphalan and prednisone plus thalidomide or lenalidomide. *J Thromb Haemost.* 2006;4:1842-5.
56. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al; Italian Multiple Myeloma Network, GIMEMA. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367:825-31.
57. Kristinsson SY. Thrombosis in multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:437-44.
58. Dimopoulos MA, Leleu X, Palumbo A, et al. Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2014;28:1573-85.
59. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al.; International Myeloma Working Group. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia.* 2008;22:414-23.

60. Bradbury CA, Jenner MW, Striha A, et al. Thrombotic Events in Patients with Myeloma Treated with Immunomodulatory Drugs; Results of the Myeloma XI Study. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2017;Abstr.#553.
61. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al; ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2015;372:142-52.
62. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al.; ENDEAVOR Investigators. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. Lancet Oncol. 2016;17:27-38
63. Aichberger KJ, Herndlhofer S, Schernthaner GH, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. Am J Hematol. 2011;86:533-9.
64. Le Coutre P, Rea D, Abruzzese E, et al. Severe peripheral arterial disease during nilotinib therapy. J Natl Cancer Inst. 2011;103:1347-8.
65. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al; PACE Investigators. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med. 2013;369:1783-96.
66. Kim TD, Rea D, Schwarz M, et al. Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib. Leukemia. 2013;27:1316-21.
67. Valent P, Hadzijusufovic E, Schernthaner GH, et al. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors. Blood. 2015;125:901-6.
68. <http://www.heartscore.org> [geprüft 1/2018]
69. Quintás-Cardama A, Han X, et al. Tyrosine kinase inhibitor-induced platelet dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia. Blood. 2009;114:261-3.
70. Nash CA, Séverin S, Dawood BB, et al. Src family kinases are essential for primary aggregation by G(i) -coupled receptors. J Thromb Haemost. 2010;8:2273-82.

71. Mustafa Ali MK, Sabha MM, Al-Rabi KH. Spontaneous subdural hematoma in a patient with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia with normal platelet count after dasatinib treatment. *Platelets*. 2015;26:491-4.
72. Kostos L, Burbury K, Srivastava G, Prince HM. Gastrointestinal bleeding in a chronic myeloid leukaemia patient precipitated by dasatinib-induced platelet dysfunction: Case report. *Platelets*. 2015;26:809-11.
73. Fachinfo Sprycel®, Stand 2016
74. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369:32-42.
75. Levade M, David E, Garcia C, et al. Ibrutinib treatment affects collagen and von Willebrand factor-dependent platelet functions. *Blood*. 2014;124:3991-5.
76. Kazianka L, Drucker C, Skrabs C, et al. Ristocetin-induced platelet aggregation for monitoring of bleeding tendency in CLL treated with ibrutinib. *Leukemia*. 2017;31:1117-122.
77. Lipsky AH, Farooqui MZ, Tian X, et al. Incidence and risk factors of bleeding-related adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Haematologica*. 2015;100:1571-8.
78. Shatzel JJ, Olson SR, Tao DL, et al. Ibrutinib-associated bleeding: pathogenesis, management and risk reduction strategies. *J Thromb Haemost*. 2017;15:835-47.
79. Lampson BL, Yu L, Glynn RJ, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in patients taking ibrutinib. *Blood*. 2017;129:2581-4.
80. Kunk PR, Mock J, Devitt ME, et al. Major Bleeding with Ibrutinib: More Than Expected. *ASH Annual Meeting Abstracts*. *Blood* 2016;128:Abstr.#3229.



81. Janssen Forum Report V35.indd Verstehen wir den Patienten/die Patientin? Eine Annäherung an einen bedürfnisgerechten Ansatz in der Patient/innenkommunikation, der die Lebenswelt berücksichtigt.  
[https://www.janssen.com/austria/sites/www\\_janssen\\_com\\_austria/files/2015\\_patienten.pdf](https://www.janssen.com/austria/sites/www_janssen_com_austria/files/2015_patienten.pdf)
82. Bleiberg H, Decoster G, de Gramont A, et al. A need to simplify informed consent documents in cancer clinical trials. A position paper of the ARCAD Group. *Ann Oncol.* 2017;28:922-30.
83. Hershman DL, Kushi LH, Shao T, et al. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2010;28:4120-8.
84. Kondryn HJ, Edmondson CL, Hill J, Eden TO. Treatment non-adherence in teenage and young adult patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2011;12:100-8.
85. Winn AN, Keating NL, Dusetzina SB. Factors Associated With Tyrosine Kinase Inhibitor Initiation and Adherence Among Medicare Beneficiaries With Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2016;34:4323-8.
86. Köberlein-Neu J, Mennemann H, Hamacher S, et al. Interprofessionelles Medikationsmanagement bei multimorbiden Patienten Eine Cluster-randomisierte Studie (WestGem-Studie). *Dtsch Ärztebl.* 2016;113:741-8.
87. Greißing C, Buchal P, Kabitz H, et al. Medikation und Adhärenz nach stationärer Entlassung. *Dtsch Ärztebl.* 2016;113:749-56.
88. Lee AY, Peterson EA. Treatment of cancer-associated thrombosis. *Blood.* 2013;122:2310-7.
89. Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. *Oncologist.* 2014;19:82-93.

90. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. A Randomized, Open-Label, Blinded Outcome Assessment Trial Evaluating the Efficacy and Safety of LMWH/Edoxaban Versus Dalteparin for Venous Thromboembolism Associated with Cancer: Hokusai VTE-Cancer Study. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2017;Abstr. #LBA-6.
91. Young A, Marshall A, Thirlwall J, et al. Anticoagulation Therapy in Selected Cancer Patients at Risk of Recurrence of Venous Thromboembolism: Results of the Select-D Pilot Trial. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2017;Abstr.#625.

Wir danken dem Autor!

**Anschriften des Verfassers**

Prof. Dr. med. Axel Matzdorff  
Asklepios Klinikum Uckermark  
Auguststr. 23, D-16303 Schwedt  
Tel.: +49 (0)3332 53-4620  
Fax: +49 (0)3332 53-4629  
E-Mail: [a.matzdorff@asklepios.com](mailto:a.matzdorff@asklepios.com)