

Die krebsassoziierte Thrombose

Occam's Razor - oder warum einfach, wenn es auch kompliziert geht!

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

Die Zahl der Tumorpatienten nimmt zu. In Prophylaxe und Therapie tumorassoziierter venöser Thromboembolien (VTEs) wurden in den letzten Jahren zahlreiche Fortschritte gemacht und die Zahl der Publikationen zum Thema ist enorm gestiegen. Dennoch scheint die Verunsicherung auf Seiten der Behandler – und der Patienten – zuzunehmen. Im Praxisalltag ergeben sich ständig Situationen, die nicht evidenzbasiert entschieden werden können. Der Arzt muss nicht nur die Gesundheitskompetenz seiner Patienten berücksichtigen, sondern auch Einschränkungen durch die Kostenträger und regulatorischen Vorgaben der Aufsichtsbehörden. Viele Neuentwicklungen kommen im immer enger getakteten Klinik- und Praxisalltag nicht mehr an, weil sie komplex und zeitaufwändig sind. Wäre „weniger nicht mehr“? Brauchen wir „Occam's Razor“?

Ockhams Rasiermesser

Ockhams Rasiermesser (engl. Occam's Razor) – auch Sparsamkeitsprinzip – ist ein heuristisches Prinzip aus der Scholastik, das nach dem englischen Mönch und Philosophen Wilhelm von Ockham (1288–1347) benannt wurde. Vereinfacht ausgedrückt besagt es: Von mehreren möglichen Ursachen oder Erklärungen für ein und denselben Sachverhalt ist die einfachste Theorie allen anderen vorzuziehen. In der gesamten Medizin und auch in der Hämostaseologie begegnen wir zunehmend komplexeren Sachverhalten. Gleichzeitig erlebt man, dass neue Erkenntnisse und Paradigmen lange brauchen, bis sie in der Praxis umgesetzt werden, zum Teil die Praxis gar nicht erreichen. Liegt das daran, dass sie für den eng getakteten Praxisalltag zu aufwändig oder zu kompliziert geworden sind?

Kontext

PubMed ist eine englischsprachige textbasierte Meta-Datenbank mit Referenzen auf medizinische Artikel. Eine aktuelle PubMed-Suche zeigt, dass die Zahl der Ar-

tikel mit dem MeSH (Medical Subject Heading) "venous thromboembolism" von 2010 bis 2020 auf 240% gestiegen ist (2010 = 100%), die Zahl der Artikel mit den MeSHes "venous thromboembolism and cancer" auf 280% und mit den MeSHes „DOAC and Cancer“ (DOAC = directly acting oral anti-coagulant, auf Deutsch DOAK = direktes orales Antikoagulans) sogar auf 6500% (**Abbildung 1**). Im gleichen Zeitraum nahm die Gesamtzahl aller PubMed-Artikel nur auf 171% zu. Die Themen „krebsassoziierte venöse Thromboembolien“ und insbesondere „DOAKs und Krebs“ sind offensichtlich hochaktuell und werden in der wissenschaftlichen Literatur intensiv diskutiert. Dies hat vier wesentliche Gründe.

Die zunehmende Alterung der Gesellschaft und das längere Überleben von Tumorpatienten dank neuer Therapien erhöhen die Inzidenz und Prävalenz von Tumorerkrankungen. Neoplasien sind in Europa neben Herz-Kreislauf-Erkrankungen zur führenden Todesursache aufgestiegen. Bemerkenswert ist, dass - während Herz-Kreislauf-Erkrankungen insgesamt rückläufig

sind - die Inzidenz von Gerinnungsstörungen, insbesondere von venösen Thromboembolien (VTEs) weiter zunimmt (1, 2).

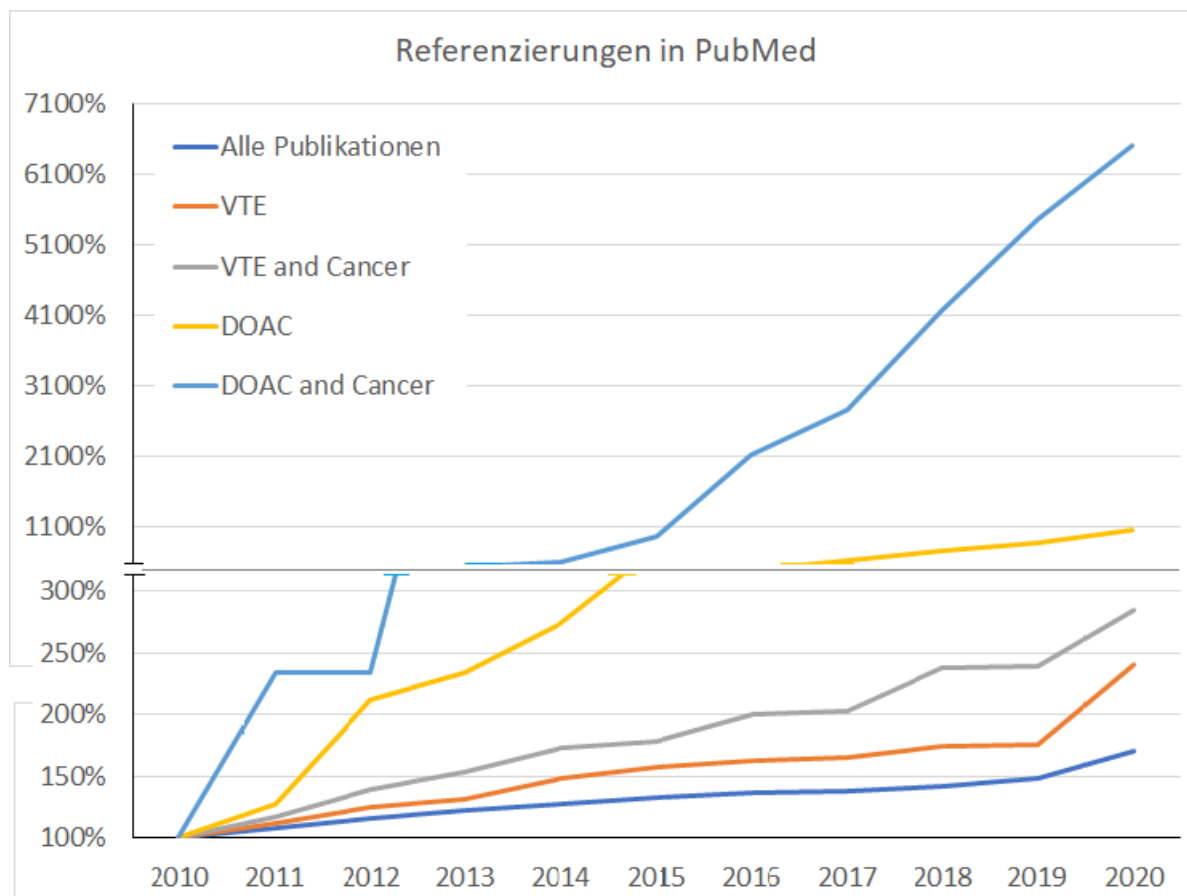


Abbildung 1: Häufigkeit von Publikationen zu den genannten Medical Subject Headings in PubMed (2010=100%) (VTE = venöse Thromboembolie, DOAC = direkt-wirksames orales Antikoagulans).

Dazu kommen die steigende Zahl und die steigenden Kosten neuer onkologischer Therapien (3). Die meisten neu zugelassenen Medikamente in Deutschland betreffen den Bereich Hämatologie und Onkologie (4). Die Zulassungsbehörden fordern für diese meist hochpreisigen Medikamente Studien mit hohen Teilnehmerzahlen. Wenn in diesen Studien aufgrund der hohen Teilnehmerzahl dann seltenere Nebenwirkungen wie Gerinnungsstörungen auffallen, insbesondere VTEs, kann die Nutzen-Risiko-Bilanz und die Marktzulassung dieser neuen Präparate gefährdet sein.

Ein weiterer und vielleicht der wichtigste Grund ist aber, dass jede Blutung oder Thrombose die Tumorbehandlung verkompliziert; sie kann sie verzögern und in Einzelfällen muss sie ganz abgebrochen werden. Dies ist für den Patienten außerordentlich belastend und wird bereits plakativ als „Post-Thrombotic Stress Syndrome“ bezeichnet (5).

Aktuell scheint aber noch ein anderer Grund hinzutreten. Nebenwirkungen – manchmal auch nur das gefühlte Risiko einer potenziellen Nebenwirkung – rufen

überproportionale Ablehnung und Misstrauen gegenüber neuen Therapien und Medikamenten hervor. Die Beobachtung des Jahres 2021, dass eine extrem seltene Nebenwirkung (Vakzin-induzierte prothrombotische Immunthrombozytopenie) die Akzeptanz eines neuen Impfstoffs so massiv einschränkte, dass er im Herbst 2021 vom Markt genommen werden musste, spiegelt diese Situation wider.

Fazit: Die Zahl der wissenschaftlichen Publikationen zum Themenkomplex der tumorassoziierten VTEs und DOAKs nimmt zu. Dies führt jedoch bisher nicht zu diagnostischer und therapeutischer Klarheit. Die Vielzahl zu berücksichtigender Einfluss- und Entscheidungsfaktoren wäre eigentlich ideal für die Entwicklung von stringenten Therapiealgorithmen und Risikoscores. Dies wird auch versucht. Dennoch scheint die Verunsicherung eher zuzunehmen. Woran könnte das liegen?

Beispiel 1: Risikoscores für die Prophylaxe tumorassoziierter VTEs

Studien in den 90er und frühen 2000er Jahren haben die Thromboseprophylaxe mit

niedermolekularen Heparinen (NMH) bei stationär aufgenommenen internistischen Patienten, inkl. Tumorpatienten, als Standard etabliert (6-11). Bei ambulanten Tumorpatienten zeigten die Studien zwar auch eine Senkung des VTE-Risikos durch die NMH, die absolute Zahl wurde zum damaligen Zeitpunkt jedoch als zu gering, das Blutungsrisiko und die Belastung durch die täglichen Injektionen als zu hoch betrachtet, so dass die NMH-Prophylaxe bei ambulanten Tumorpatienten keine breite Akzeptanz gefunden hat (12, 13). Zwei aktuelle randomisierte Studien mit den DOAKs Apixaban und Rivaroxaban haben Überlegenheit bzw. Nichtunterlegenheit des DOAKs gegenüber Placebo gezeigt (14, 15).

2008 publizierte die Arbeitsgruppe um A. Khorana einen Score zur Einschätzung des Thromboserisikos ambulanter Tumorpatienten, der als „Khorana-Score“ Eingang in die wissenschaftliche Literatur gefunden hat (16). Der Khorana-Score basiert jedoch auf Daten aus den Jahren 2002–2005 mit den damals üblichen Chemotherapien. Damit stellte sich die Frage, ob er heute überhaupt noch valide ist. Eine aktuelle Studie

bestätigt die Relevanz des „alten“ Scores auch für die moderne Tumorthherapie (17).

In den aktuellen Leitlinien der USA wird eine Thromboseprophylaxe für ambulante Patienten ab einem Khorana-Score von ≥ 2 empfohlen (18-22). Auch die deutsche Onkopedia-Leitlinie rät zu einer Thromboseprophylaxe bei ambulanten Tumorpatienten mit Risikofaktoren, z.B. bei Myelompatienten unter Therapie mit Lenalidomid, Pomalidomid oder Thalidomid sowie bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom unter chemotherapeutischer Behandlung (23). In der deutschen Leitlinie wird ebenfalls der Khorana-Score propagiert; die Grenze für die Empfehlung zu einer ambulanten Prophylaxe liegt hier aber bei einem Score > 2 (in den amerikanischen Leitlinien ≥ 2).

Der Khorana-Score ist bisher der einzige Score, der in randomisierten und prospektiven Studien zur Thromboseprophylaxe bei Tumorpatienten eingesetzt wurde (14, 15). In den Jahren nach Publikation des Khorana-Scores wurden zahlreiche weitere Scores zum gleichen Thema entwickelt (CONKO, PROTECHT, ONKOTEV, TicOnco, COMPASS CAT, Vienna CATS)

(24-30). Es fällt dabei auf, dass die verschiedenen Scores unterschiedliche Risikoparameter definieren (**Tabelle 1**). Manche der Parameter sind auch nicht im Praxisalltag, sondern nur im Rahmen von Studien verfügbar (z.B. lösliches P-Selektin im Vienna-CAT-Score oder SNPs = Einzelnukleotid-Polymorphismen im TicOnco-Score, s. Tabelle 1). Allein dem Pankreas- oder Magenkarzinom wird in allen Scores ein hohes Risiko zugeschrieben. Darüber hinaus ergibt sich kein gemeinsamer „Satz“ an Risikofaktoren.

Diese Scores scheinen in der Praxis jedoch nicht anzukommen. Aktuelle Leitlinien zu den Tumorentitäten Pankreas-Karzinom, Bronchialkarzinom, Magenkarzinom etc. erwähnen weder den Khorana-Score noch das Thema ambulante Thromboseprophylaxe (31-33). Selbst in der AWMF-Leitlinie zur Supportivtherapie gibt es kein Kapitel zur Thromboseprophylaxe (34). Vergleicht man, wie häufig der Chadsvasc-Score und wie häufig der Khorana-Score im Internet aufgerufen werden, dann sieht man eine mehr als deutliche Diskrepanz (**Abbildung 2**).

Woher kommt diese geringe Durchdringung des hämato-onkologischen Klinik- und Praxisalltags mit hämostaseologischer Expertise? Zum einen nutzen die Scores zum Teil ganz unterschiedliche Risikofaktoren, was den Praktiker zu der Frage führt, welche Faktoren denn nun wirklich wichtig sind. Außerdem sind viele Scores komplex und können teilweise nur mit hohem Zeitaufwand oder mit im Internet hinterlegten Algorithmen berechnet werden. Ein „simpler“ Score mit nur drei bis vier einfach zu memorierenden Parametern wäre vielleicht weniger sensitiv und spezifisch, aber er hätte sicher eine höhere Akzeptanz bei Nicht-Hämostaseologen, so dass im Endeffekt mehr Patienten davon profitieren könnten.

Dazu kommt die zurückhaltende bzw. gänzlich fehlende Unterstützung für einen der Scores durch hämostaseologische und hämatologische Meinungsbildner und Fachgesellschaften. Hier wäre eine stringenter Präsenz bei der Abfassung aktueller Therapieleitlinien wünschenswert. All das führt dazu, dass der Khorana-Score selbst in Fachkreisen wenig bekannt ist, im Praxisalltag kaum genutzt wird und dass

Thromboseprophylaxe bei ambulanten Tumorpatienten eher zu den nachrangigen Themen zählt.

Risikofaktor	Khorana	Vienna-CATS	PROTECHT	CONKO	ONKOTEV	TicOnco
Pankreas-, Magenkarzinom	X	X	X	X	X	X
Karzinom der Lunge, gynäkologisch, von Blase und Hoden, Lymphome	X	X	X	X		X
Hämoglobin	X		X	X		X
Leukozyten	X		X	X		X
Thrombozyten	X		X	X		X
BMI	X		X			X
VTE in der Anamnese					X	
Metastasiert					X	
Gefäßkompression					X	
Performance Score				X		
D-Dimer		X				
P-Selectin						
SNPs						X
Gemzitabin			X			
Platin-haltige Chemo			X			

P-Selectin in der aktuellen Version gestrichen

Tabelle 1: Verschiedene Scores zur Abschätzung des Risikos venöser Thromboembolien bei ambulanten Tumorpatienten

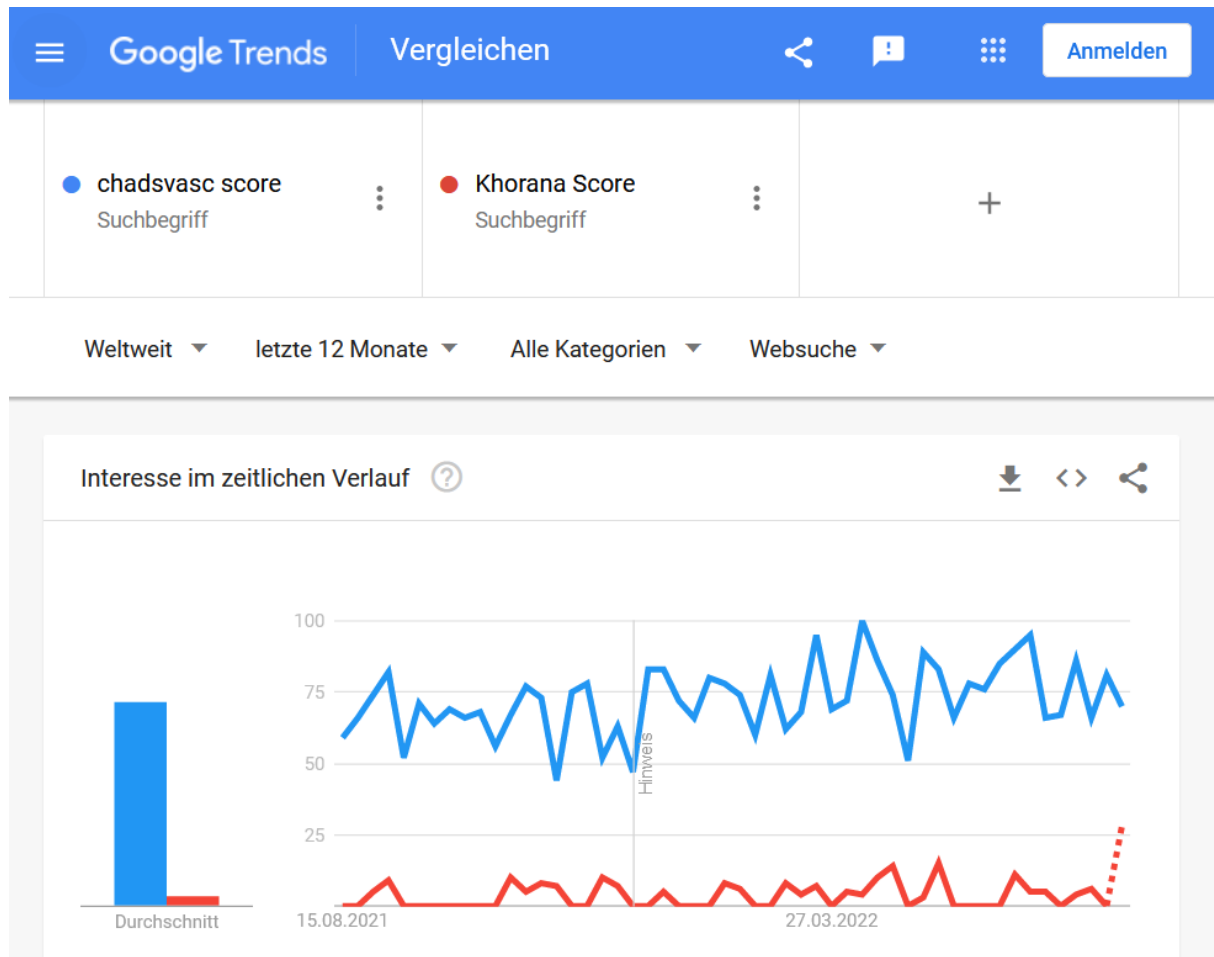


Abbildung 2: Relative Häufigkeit der Suchbegriffe „Chadsvasc-Score“ und „Khorana-Score“ im World Wide Web in den letzten 12 Monaten (100% = höchste Häufigkeit) (Quelle: Google Trends, erstellt 14.8.22)

Beispiel 2: Komplexe Entscheidungen bei der Therapie tumorassoziierter VTEs – NMH vs. DOAK

10 bis 20% aller Tumorpatienten entwickeln eine VTE im Verlauf ihrer Erkrankung. Das VTE-Risiko ist zu Beginn der Erkrankung am höchsten. Nicht nur Patienten mit klassischen Zytostatika sind von tumorassozierten VTEs betroffen. Im Gegenteil, das Risiko scheint bei den neuen zielgerichteten und immunologischen Therapien sogar noch höher zu sein (35).

Im Praxisalltag stellt sich, wenn der Patient dann doch eine VTE entwickelt hat, häufig die Frage, ob man zur Therapie NMH oder DOAK verschreiben soll. In den großen Studien zur Therapie tumorassoziierter VTEs mit DOAKs waren Patienten mit Thrombozytopenie und schlechter Nierenfunktion ausgeschlossen (36-39). Diese würde man also weiterhin mit NMH behandeln. Dazu kommt, dass man bei DOAKs auf Medikamenteninteraktionen achten muss, was bei NMH nur selten der Fall ist. Insbesondere Begleitmedikamente, die den CYP3A4-Stoffwechsel verändern, sind bei DOAK-Einnahme relevant. Die Liste

dieser Wirkstoffe ist lang und für den einzelnen Arzt kaum zu überblicken (40, 41). Es wäre schön, wenn Praxis- und Klinik-Software mit einem „Interaktions-Checker“ hinterlegt wären, der automatisch bei der Erstellung einer Verordnung oder eines Rezepts eine Warnmeldung zu möglichen Interaktionen gibt. Andererseits gibt es kaum Studien, die diese Interaktionen gezielt am Tumorpatienten untersuchen. Die meisten Interaktionswarnungen beruhen auf pharmakologischen Überlegungen, nicht auf Daten aus klinischen Untersuchungen. In den aktuellen Blutungs- und Rezidiv-Thrombose-Scores spielen Medikamenteninteraktionen deshalb praktisch keine Rolle.

Als Fazit aus diesem Dilemma kann man nur formulieren, dass der Arzt dem Thema erhöhte Aufmerksamkeit widmen muss. Wird ein Patient mit tumorassoziierter VTE antikoaguliert, sollte man parallel das Risiko von Interaktionen abschätzen. Bei Entlassung und in regelmäßigen Abständen auch in der ambulanten Betreuung muss überprüft werden, ob Nebenwirkungen der Antikoagulation aufgetreten sind und ob eine fortgesetzte Antikoagulation sicher

und – viel wichtiger – überhaupt noch notwendig ist (42).

Beispiel 3: Erhaltungstherapie nach tumorassoziierter VTE – Antikoagulans absetzen oder weiterführen?

Studien an Nicht-Tumorpatienten haben gezeigt, dass eine verlängerte Sekundärprophylaxe mit reduzierter Dosis nach der akuten Behandlungsphase, d.h. nach dem 3. bis 12. Monat wirksam Rethrombosen reduziert, ohne das Blutungsrisiko relevant zu steigern (44-46). Tumorpatienten waren von diesen Studien in der Regel ausgeschlossen. Sie haben im Vergleich zu Nicht-Tumorpatienten auch nach mehreren Monaten immer noch ein erhöhtes VTE-Rezidiv- und auch Blutungsrisiko. Es gibt nur

wenige Studien zur Erhaltungstherapie bei Tumorpatienten, und die zwei einzigen randomisierten Studien zeigen klinische Equipoise (state of equilibrium): weniger Rethrombosen bei mehr Blutungen (47-50, Übersicht bei 51).

Wenn man in dieser Situation einen Risikoscore als Entscheidungshilfe nutzen will, findet man wieder eine Vielzahl unterschiedlicher Scores mit verschiedenen Einflussfaktoren und eigentlich keinen, der mit ausreichend hoher Sicherheit Nutzen und Risiko prädiziert, so dass man ihn für den klinischen Alltag empfehlen kann (52-60 und **Tabelle 2a und 2b**). Man steht also wieder vor der gleichen Situation, wie initial bei der Thromboseprophylaxe: Zuviel, zu kompliziert, zu aufwändig.

2a

Risikofaktor	Vienna	DASH	HER-DOO*	Ottawa**
Distale vs. prox. Thrombose	X			
Mann vs. Frau	X	X		X
D-Dimer	X	X	X	
Alter		X	X	
Hormontherapie		X		
Symptome post-thromb. Syndro			X	
BMI ↑			X	
Tumortyp (NSCLC vs. Mamma-CA)				X
Stadium				X
Frühere VTE				X
			*nicht bei Krebs Nur bei Frauen anwendbar	**für Krebspatienten

2b

Risikofaktor	RIETE	Einstein	VTE Bleed	Hokusai	HAS BLED	CAT-BLEED
Alter	X	X	X		X	X
Blutung in Anamnese	X		X		X	
Krebs	X		X			GU/GI Cancer
Kreatinin ↑	X		X		X	X
Anämie	X	X		X		
PE vs. VTE	X					
Mann vs. Frau		X	X	X		
Hypertonie		Cardiov. Dis.	X	X	X	Met. CA
Schlecht eingestellte Antikoagul.					X	
ASS, Clopido, NSAID, Alkohol		DOAC vs LMWH		X	X	GI Tox of anticancer drugs
Schlaganfall					X	

Tabelle 2a und 2b: Verschiedene Scores für Tumor- und Nicht-Tumorpatienten zur Abschätzung des Risikos (2a) einer Rethrombose bei Absetzen der Antikoagulation oder (2b) einer Blutung bei fortgesetzter Antikoagulation (PE = pulmonary embolism, VTE = venous thromboembolism, ASS = Acetylsalicylsäure, NSAID = non-steroidal anti-inflammatory drug, Met. CA = metastatic Carcinoma, GI = gastrointestinal, GU = genitourinary, DOAC = direct-acting oral anticoagulant, LMWH – low molecular weight heparin)

Zusammenfassung

Tumorassoziierte VTEs werden im hämato-onkologischen Praxisalltag immer häufiger. Eine kürzlich publizierte Studie zeigt jedoch, dass gerinnungshemmende Medikamente bei Tumorpatienten in erster Linie immer noch von Allgemeinmedizinern verschrieben werden (61). Der Hämato-Onkologe sollte in der Lage sein tumorassoziierte VTEs vollumfänglich zu betreuen. Diese Aufgabe darf nicht delegiert werden.

Die Indikation zur prophylaktischen oder therapeutischen Antikoagulation bei Tumorpatienten richtet sich nach vielen Faktoren. Als Entscheidungshilfen wurden in der Vergangenheit zahlreiche Scores ent-

wickelt, keiner hat sich jedoch bisher durchgesetzt. Ein „simpler“ Score mit nur drei bis vier einfach zu memorierenden Parametern wäre vielleicht weniger sensitiv und spezifisch, aber er hätte eine höhere Akzeptanz, so dass im Endeffekt mehr Patienten davon profitieren könnten.

Für die Entscheidung DOAK vs. NMH gibt es keine „one-fits-it-all“ Empfehlungen. Der Wunsch vieler Patienten, von der Spritze auf die Tablette umzusteigen, ist verständlich. Evidenzbasiertes „Durchregieren“ ist hier nicht möglich, weil es für die meisten klinischen Situationen gar keine Evidenz gibt. Wichtiger ist die regelmäßige Kontrolle auf Wirkung und Nebenwirkungen.

Literatur

1. ECIS - European Cancer Information System. Estimates for cancer incidence and mortality im Jahr 2020. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/> (geprüft 2.8.22)
2. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):3-14. doi: 10.1007/s11239-015-1311-6.
3. Ludwig WD, Vokinger KN. Hochpreisigkeit bei Onkologika. In: Schröder, H., Thürmann, P., Telschow, C., Schröder, M., Busse, R. (eds) *Arzneimittel-Kompass 2021*. Springer, Berlin, Heidelberg. doi: [10.1007/978-3-662-63929-0_6](https://doi.org/10.1007/978-3-662-63929-0_6)
4. Redaktion Gelbe Liste. *Arzneimittel-Innovation 2020*. 4.1.2021. <https://www.gelbe-liste.de/nachrichten/arzneimittel-innovationen-2020> (geprüft 14.8.22)
5. Hunter R, Lewis S, Noble S, Rance J, Bennett PD. "Post-thrombotic panic syndrome": A thematic analysis of the experience of venous thromboembolism. *Br J Health Psychol*. 2017 Feb;22(1):8-25. doi: 10.1111/bjhp.12213.
6. Riess H, Haas S, Tebbe U, Gerlach HE, Abletshauser C, Sieder C, Rossol S, Pfeiffer B, Schellong SM. A randomized, double-blind study of certoparin vs. unfractionated heparin to prevent venous thromboembolic events in acutely ill, non-surgical patients: CERTIFY Study. *J Thromb Haemost*. 2010 Jun;8(6):1209-15. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03848.x.
7. Schellong SM, Haas S, Greinacher A, Schwanebeck U, Sieder C, Abletshauser C, Bramlage P, Riess H. An open-label comparison of the efficacy and safety of certoparin versus unfractionated heparin for the prevention of thromboembolic complications in acutely ill medical patients: CERTAIN. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Dec;11(18):2953-61. doi: 10.1517/14656566.2010.521498.
8. 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 Sep 9;341(11):793-800. doi: 10.1056/NEJM199909093411103.
9. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Olsson CG, Turpie AG; MEDENOX Study. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med.* 2004 May 10;164(9):963-8. doi: 10.1001/archinte.164.9.963.
 10. 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 Aug 17;110(7):874-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000138928.83266.24.
 11. 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 Feb 11;332(7537):325-9. doi: 10.1136/bmj.38733.466748.7C.
 12. 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. *Lancet Oncol.* 2009 Oct;10(10):943-9. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70232-3.
 13. 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. *N Engl J Med.* 2012 Feb 16;366(7):601-9. doi: 10.1056/NEJMoa1108898.
 14. 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 Feb 21;380(8):711-719. doi: 10.1056/NEJMoa1814468.
15. 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; CAS-SINI Investigators. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Feb 21;380(8):720-728. doi: 10.1056/NEJMoa1814630.
 16. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008 May 15;111(10):4902-7. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327.
 17. Arafah Y, Al-Juhaishi T, Abu Zeinah G, Nayak LV, Al-Kindi S. Performance of Khorana Score to Predict One-Year Risk of Venous Thromboembolism in over Two Million Patients with Cancer. *Blood* 2020;136 (Supplement 1): 52-53. ASH Annual Meeting Abstr. #202. doi: 10.1182/blood-2020-139706.
 18. Farges D, Frere C, Connors et al.: 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer *Lancet Oncol.*20: e566-e581, 2019. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30336-5.
 19. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al.: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 149:315-352, 2016. DOI:10.1016/j.chest.2015.11.026.
 20. Lyman GH, Kuderer NM: Clinical practice guidelines for the treatment and prevention of cancer-associated thrombosis. *Thromb Res* 191: S79-S84, 2020. DOI:10.1016/S0049-3848(20)30402-3.

21. Mandala, M., Falanga, A. & Roila, F. Management of venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for the management. *Ann Oncol* 22: vi85-vi92, 2011. DOI:10.1093/annonc/mdr392.
22. Streiff MB et al.: The National Comprehensive Cancer Center Network (NCCN) guidelines: Cancer-associated venous thromboembolic disease. V.1.2020. www.nccn.org (geprüft 2.8.22)
23. Riess H, Angelillo-Scherrer A, Alt-Epping B, Langer F, Wörmann B, Pabinger-Fasching I. Thromboembolien bei Tumorpatienten. Stand November 2020. <https://www.onkopedia.com> (geprüft 2.8.22)
24. Pelzer U, Sinn M, Stieler J, Riess H. Primäre medikamentöse Thromboembolieprophylaxe bei ambulanten Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom unter Chemotherapie? [Primary pharmacological prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with advanced pancreatic cancer treated with chemotherapy?]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2013 Oct;138(41):2084-8. German. doi: 10.1055/s-0033-1349608.
25. Verso M, Agnelli G, Barni S, Gasparini G, LaBianca R. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. *Intern Emerg Med.* 2012;7(3):291–292.
26. Cella CA, Di Minno G, Carlomagno C, Arcopinto M, Cerbone AM, Matano E, Tufano A, Lordick F, De Simone B, Muehlberg KS, Bruzzese D, Attademo L, Arturo C, Sodano M, Moretto R, La Fata E, De Placido S. Preventing Venous Thromboembolism in Ambulatory Cancer Patients: The ONKOTEV Study. *Oncologist.* 2017 May;22(5):601-608. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0246.
27. Muñoz Martín AJ, Ortega I, Font C, Pachón V, Castellón V, Martínez-Marín V, Salgado M, Martínez E, Calzas J, Rupérez A, Souto JC, Martín M, Salas E, Soria JM. Multivariable clinical-genetic risk model for predicting venous thromboembolic events in patients with cancer. *Br J Cancer.* 2018 Apr;118(8):1056-1061. doi: 10.1038/s41416-018-0027-8.

28. Spyropoulos AC, Eldredge JB, Anand LN, Zhang M, Qiu M, Nourabadi S, Rosenberg DJ. External Validation of a Venous Thromboembolic Risk Score for Cancer Outpatients with Solid Tumors: The COMPASS-CAT Venous Thromboembolism Risk Assessment Model. *Oncologist*. 2020 Jul;25(7):e1083-e1090. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0482.
29. Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac AL, Vormittag R, Simanek R, Quehenberger P, Zielinski C, Pabinger I. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 2010 Dec 9;116(24):5377-82. doi: 10.1182/blood-2010-02-270116.
30. Pabinger I, van Es N, Heinze G, Posch F, Riedl J, Reitter EM, Di Nisio M, Cesarman-Maus G, Kraaijpoel N, Zielinski CC, Büller HR, Ay C. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. *Lancet Haematol*. 2018 Jul;5(7):e289-e298. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30063-2.
31. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion 2.0, 2021, AWMF Registernummer: 032-010OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/pankreaskarzinom/> (geprüft 2.8.22)
32. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html> (geprüft 2.8.22)
33. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF):S3-Leitlinie Magenkarzinom, Langversion 2.0, 2019 AWMF Registernummer: 032/009OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/> (geprüft 2.8.22)
34. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.3, 2020,

AWMF Registernummer: 032/054OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/> (geprüft 2.8.22)

35. Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, van Laarhoven HWM, Pedersen L, Moik F, Ay C, Büller HR, Sørensen HT. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood*. 2021 Apr 8;137(14):1959-1969. doi: 10.1182/blood.2020007338.
36. 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 Feb 15;378(7):615-624. doi: 10.1056/NEJMoa1711948.
37. 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 Jul 10;36(20):2017-2023. doi: 10.1200/JCO.2018.78.8034.
38. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, Cohen A, Bauersachs R, Brenner B, Torbicki A, Sueiro MR, Lambert C, Gussoni G, Campanini M, Fontanella A, Vescovo G, Verso M; Caravaggio Investigators. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):1599-1607. doi: 10.1056/NEJMoa1915103.
39. McBane RD 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A, Perepu U, Anderson D, Gundabolu K, Kuzma C, Perez Botero J, Leon Ferre RA, Henkin S, Lenz CJ, Houghton DE, Vishnu P, Loprinzi CL. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost*. 2020 Feb;18(2):411-421. doi: 10.1111/jth.14662.

40. Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. *Oncologist*. 2014 Jan;19(1):82-93. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0239.
41. CYP3A4: <https://en.wikipedia.org/wiki/CYP3A4> (geprüft 2.8.22)
42. Klok FA, Huisman MV. How I assess and manage the risk of bleeding in patients treated for venous thromboembolism. *Blood*. 2020 Mar 5;135(10):724-734. doi: 10.1182/blood.2019001605.
43. Schmidt RA, Al Zaki A, Desilet N, Szefer E, Ratnaweera N, Peterson E, Lee AYY. Patient characteristics and long-term outcomes beyond the first 6 months after a diagnosis of cancer-associated venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2020 Apr;188:106-114. doi: 10.1016/j.thromres.2020.02.005.
44. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Feb 21;368(8):699-708. doi: 10.1056/NEJMoa1207541.
45. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvamme AM, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ; RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Feb 21;368(8):709-18. doi: 10.1056/NEJMoa1113697.
46. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, Davidson BL, Decousus H, Freitas MCS, Holberg G, Kakkar AK, Haskell L, van Bellen B, Pap AF, Berkowitz SD, Verhamme P, Wells PS, Prandoni P; EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017 Mar 30;376(13):1211-1222. doi: 10.1056/NEJMoa1700518.
47. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, Asensio-Cruz M, Blasco-Esquivas I, Marin-Barrera L, de la Borbolla-Artacho MR, Praena-Fernandez JM, Montero-Romero E, Navarro-Herrero S, Serrano-Gotarredona MP, Sánchez-Díaz JM, Palacios

- C, Otero R. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6months: TiCAT study. *Thromb Res.* 2017 Sep;157:90-96. doi: 10.1016/j.thromres.2017.07.004.
48. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman MV, Bergqvist D, Turpie AG, Ortel TL, Spyropoulos AC, Pabinger I, Kakkar AK. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost.* 2015 Jun;13(6):1028-35. doi: 10.1111/jth.12923. Epub 2015 May 10. PMID: 25827941.
49. Di Nisio M, van Es N, Carrier M, Wang TF, Garcia D, Segers A, Weitz J, Buller H, Raskob G. Extended treatment with edoxaban in cancer patients with venous thromboembolism: A post-hoc analysis of the Hokusai-VTE Cancer study. *J Thromb Haemost.* 2019 Nov;17(11):1866-1874. doi: 10.1111/jth.14561. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31271705.
50. Marshall A, Levine M, Hill C, Hale D, Thirlwall J, Wilkie V, French K, Kakkar A, Lokare A, Maraveyas A, Chapman O, Arif A, Petrou S, Maredza M, Hobbs R, Dunn JA, Young AM. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 12-month outcomes of the placebo versus rivaroxaban randomization of the SELECT-D Trial (SELECT-D: 12m). *J Thromb Haemost.* 2020 Apr;18(4):905-915. doi: 10.1111/jth.14752.
51. Jiménez-Fonseca P, Gallardo E, Arranz Arijia F, Blanco JM, Callejo A, Lavin DC, Costa Rivas M, Mosquera J, Rodrigo A, Sánchez Morillas R, Vares González M, Muñoz A, Carmona-Bayonas A. Consensus on prevention and treatment of cancer-associated thrombosis (CAT) in controversial clinical situations with low levels of evidence. *Eur J Intern Med.* 2022 Jun;100:33-45. doi: 10.1016/j.ejim.2022.02.020.
52. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation.* 2010 Apr 13;121(14):1630-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.925214.
53. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, Palareti G, Poli D, Tait RC, Douketis J. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked

- venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost.* 2012 Jun;10(6):1019-25. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04735.x.
54. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le Gal G, Solymoss S, Crowther M, Perrier A, White R, Vickars L, Ramsay T, Betancourt MT, Kovacs MJ. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ.* 2008 Aug 26;179(5):417-26. doi: 10.1503/cmaj.080493.
55. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, Dao V, Kovacs MJ, Ramsay TO, Rodger MA, Zhang J, Lee AY, Meyer G, Wells PS. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation.* 2012 Jul 24;126(4):448-54. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051920.
56. van Es N, Louzada M, Carrier M, Tagalakis V, Gross PL, Shivakumar S, Rodger MA, Wells PS. Predicting the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: A prospective cohort study. *Thromb Res.* 2018 Mar;163:41-46. doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.009.
57. Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, Monreal M; RIETE Investigators. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2008 Jul;100(1):26-31. doi: 10.1160/TH08-03-0193.
58. Klok FA, Hösel V, Clemens A, Yollo WD, Tilke C, Schulman S, Lankeit M, Konstantinides SV. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. *Eur Respir J.* 2016 Nov;48(5):1369-1376. doi: 10.1183/13993003.00280-2016.

59. 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 Nov;138(5):1093-100. doi: 10.1378/chest.10-0134.
60. de Winter MA, Dorresteijn JAN, Ageno W, Ay C, Beyer-Westendorf J, Coppens M, Klok FA, Moustafa F, Riva N, Ruiz Artacho PC, Vanassche T, Nijkeuter M. Estimating Bleeding Risk in Patients with Cancer-Associated Thrombosis: Evaluation of Existing Risk Scores and Development of a New Risk Score. *Thromb Haemost*. 2022 May;122(5):818-829. doi: 10.1055/s-0041-1735251.
61. Riess H, Kretzschmar A, Heinken A, Mohebbi D, May M, Schellong S. Anticoagulation Therapy in Cancer Patients with Thrombosis in the Outpatient Sector of Germany (The CERTIFICAT Initiative)-German Practice of Anticoagulation Therapy of Cancer Patients with Thrombosis. *Hamostaseologie*. 2022 Jun;42(3):166-173. doi: 10.1055/a-1554-4664.

Wir danken dem Autor!

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Axel Matzdorff
Asklepios Klinikum Uckermark
Klinik für Innere Medizin II – Hämatologie, Onkologie, Gastroenterologie, Nephrologie und Palliativmedizin
Am Klinikum 1, 16303 Schwedt
+49 (0)3332 53-4620
a.matzdorff@asklepios.com