

Venöse Thrombembolien (VTE) bei Tumorpatienten

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Michael Hallek

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

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Definition und Basisinformationen	2
2 Risikofaktoren	2
3 Klinisches Bild	3
3.1 Venenthrombosen	3
3.2 Lungenembolie	3
4 Diagnose	4
4.1 Klinischer Verdacht auf VTE	4
4.1.1 Venenthrombose der unteren Extremitäten und der Beckenvenen	4
4.1.2 Lungenembolie	5
4.1.3 Andere Lokalisationen	7
4.2 Tumorsuche bei venösen Thrombembolien unklarer	8
5 Prophylaxe und Therapie	8
5.1 Substanzen (in alphabetischer Reihenfolge)	8
5.1.1 Fondaparinux	8
5.1.2 Heparin, niedermolekular (NMH)	9
5.1.3 Heparin, unfraktioniert	9
5.1.4 Orale Faktor Xa- und Thrombin-Inhibitoren	9
5.1.5 Vitamin K-Antagonisten	10
5.2 Primärprophylaxe	11
5.2.1 Peri- und postoperativ	11
5.2.2 Akute Hospitalisation	12
5.2.3 Tumorpatienten mit spezifischen Risikofaktoren	12
5.2.3.1 Antihormonelle Therapie	12
5.2.3.2 Glioblastom	12
5.2.3.3 Multiples Myelom-Therapie mit Lenalidomid oder Thalidomid	12
5.2.3.4 Pankreaskarzinom	13
5.2.4 Tumorpatienten ohne zusätzliche Risikofaktoren	13
5.2.5 Zentrale Venenkatheter	13
5.2.6 Lebensende	14
5.3 Therapie	14
5.3.1 Sekundärprophylaxe	15
9 Literatur	15
12 Studienergebnisse	17
15 Anschriften der Verfasser	17
16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten	18

Venöse Thrombembolien (VTE) bei Tumorpatienten

Stand: Juni 2011

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

1 Definition und Basisinformationen

Venöse Thrombembolien (VTE) gehören zu den häufigen Komplikationen bei Tumorpatienten. Der Begriff VTE umfasst akute Venenthrombosen einschl. der Katheter-induzierten Thrombosen und Lungenembolien. Die Inzidenz klinisch diagnostizierter Ereignisse liegt bei Tumorpatienten insgesamt 4-7 fach höher als bei Nicht-Tumorpatienten. Das individuelle Risiko ist abhängig von Art und Stadium der Grundkrankheit, Art und Intensität der kausalen Therapie, der supportiven Therapie, von prädisponierenden Faktoren und Komorbidität [6, 7, 14]. Venöse Thrombembolien sind bei Tumorpatienten ein prognostisch ungünstiges Zeichen.

Bei Personen ohne erkennbare Risikofaktoren können sie das erste Symptom einer bisher nicht diagnostizierten, malignen Grundkrankheit sein.

Verschiedene Organisationen haben in den letzten fünf Jahren Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie von VTE allgemein [ACCP, S2 und S3 Leitlinie] und speziell bei Tumorpatienten publiziert [14, 15, 23].

2 Risikofaktoren

Zahlreiche, allgemeine und tumorassoziierte Faktoren sind mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten venöser Thrombembolien assoziiert [1, 2, 10]. Wichtige Parameter bei Tumorpatienten sind in [Tabelle 1](#) zusammengefasst.

Tabelle 1: Risikofaktoren für venöse Thrombembolien bei Tumorpatienten

Prädisposition und Komorbidität
<ul style="list-style-type: none">• hereditäre Thrombophilie• VTE in der Vorgeschichte• internistische Komorbidität (Adipositas, Herzinsuffizienz, COPD u. a.)
Tumor
<ul style="list-style-type: none">• Tumorart: relativ höchstes Risiko bei Primärtumoren von Pankreas, Magen, Niere, Gehirn, Lunge, Ovar, Lymphom• Tumorstadium: fortgeschrittenes Stadium (Metastasierung)• Zeit nach Tumordiagnosestellung: höheres Risiko innerhalb von 6-12 Monaten nach Diagnosestellung
Tumortherapie
<ul style="list-style-type: none">• Operation• Bestrahlung• Chemotherapie• antihormonelle Therapie• immunmodulatorische Therapie• antiangiogenetische Therapie
Supportive Therapie

- Transfusionen
- Erythropoese stimulierende Substanzen (ESA)
- zentraler Venenzugang (ZVK, Port)

Laborparameter

- Leukozytose > 11.000 / μ l
- Thrombozytose > 350.000 / μ l
- CRP erhöht
- D-Dimere erhöht
- Prothrombin Spaltprodukte erhöht
- Faktor VIII erhöht
- lösliches P Selektin erhöht

Die diesbezüglichen Studien sind methodisch sehr unterschiedlich in Bezug auf Patientenpopulation, Datenerhebung, Art der Auswertung und Nachbeobachtungszeit. Viele der Parameter sind voneinander nicht unabhängig. Als Eingangskriterien für die randomisierten klinischen Studien zur Prophylaxe venöser Thrombembolien wurde bisher vor allem Parameter wie Diagnose, Alter, Hospitalisation oder Art der Therapie gewählt.

3 Klinisches Bild

3.1 Venenthrombosen

Die häufigste Lokalisation venöser Thrombembolien sind Venenthrombosen der unteren Extremitäten und der Beckenvenen. Die klinischen Symptome können unspezifisch oder nur gering ausgeprägt sein.

Tabelle 2: Symptome bei Venenthrombose der unteren Extremitäten

- Schmerzen, oft belastungsabhängig
- verstärkte oberflächliche Venenzeichnung
- bläulich livide Verfärbung
- Schwellung von Knöchel, Unterschenkel und / oder des gesamten Beins
- Druckschmerz im Bereich des Verlaufs der tiefen Venen
- Phlegmasia caerulea dolens bei rasch progredienter Thrombosierung aller Venen mit Ödem und sekundärer Beeinträchtigung der arteriellen Blutversorgung

Thrombosen der oberen Extremitäten machen nur 1-4 % aller Venenthrombosen aus. Sie sind in mehr als zwei Drittel der Fälle sekundär bedingt, z. B. durch tumorbedingte Stenose oder durch zentrale Venenkatheter. Die klinische Symptomatik bei Thrombosen der Arm- und Schultervenen ist bestimmt von Schmerzen, verstärkter oberflächlicher Venenzeichnung, Verfärbung und Schwellung der betroffenen Extremität.

Aufgrund lokaler Gewebsveränderungen können Thrombosen bei Tumorpatienten in fast allen anderen Körperregionen entstehen. Weitere Prädilektionsstellen sind Vena cava inferior und superior, Vena subclavia und Pfortader (besonders bei Tumoren des Gastrointestinaltraktes und bei myeloproliferativen Erkrankungen) sowie Nierenvenenthrombosen (besonders bei Nierenzellkarzinom).

3.2 Lungenembolie

Alle Thromboselokalisationen können zu Lungenembolien führen mit Ausnahme der Milzvenen- und Pfortaderthrombose. Die überwiegende Anzahl von Lungenembolien ist asymptomatisch.

Bei Tumorpatienten werden sie oft im Rahmen von Stadienbeurteilungen und Kontrolluntersuchungen aufgedeckt. Zeichen der symptomatischen Lungenembolie sind in [Tabelle 3](#) aufgelistet.

Tabelle 3: Symptome bei Lungenembolien

4 Diagnose

4.1 Klinischer Verdacht auf VTE

Bei Verdacht auf eine VTE ist die objektivierende Diagnostik unverzüglich einzuleiten. Eine Ausnahme können Patienten mit sehr weit fortgeschrittenem Tumorleiden und / oder schlechtem Allgemeinzustand sein, wenn die Diagnose einer VTE nicht Therapie-relevant ist. Bei diesen Palliativpatienten ist ein individualisiertes Vorgehen nötig.

4.1.1 Venenthrombose der unteren Extremitäten und der Beckenvenen

Das Vorgehen bei Tumorpatienten entspricht dem Vorgehen bei Nicht-Tumorpatienten. Die klinische Symptomatik ist so unspezifisch, dass eine Diagnosestellung nur aufgrund der klinischen Symptomatik und des körperlichen Untersuchungsbefundes nicht ausreichend ist. Die Festlegung der klinischen Wahrscheinlichkeit erfolgt aufgrund der ärztlichen Erfahrung oder durch Anwendung eines Punktescore aus anamnestischen Angaben und klinischen Befunden, siehe [Tabelle 4](#).

Tabelle 4: Score zur Ermittlung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer Venenthrombose [25]

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

Variable	Punkte
hoch	≥ 2
nicht hoch	< 2

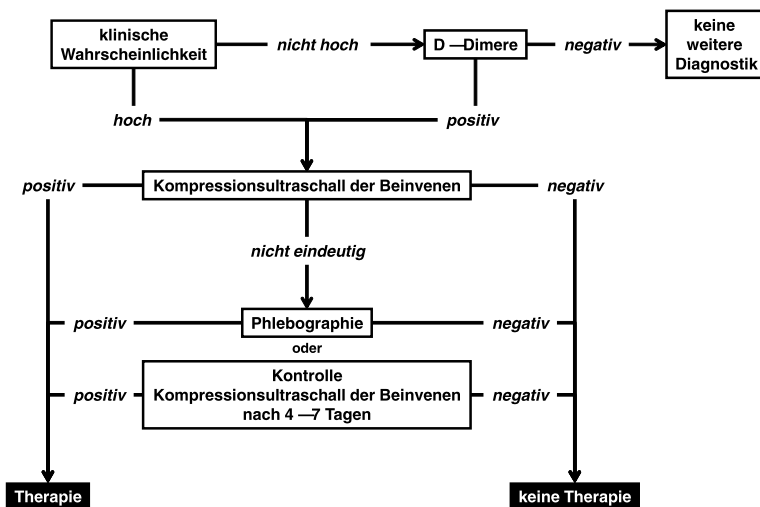
Legende:

¹TVT-Bein- oder Beckenvenenthrombose

Ein diagnostischer Algorithmus ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

Allerdings muss beim vorgeschlagenen Algorithmus bedacht werden, dass die meisten Patienten mit einer Tumorerkrankung D-Dimer Werte über dem Referenzbereich aufweisen, auch wenn keine akute Thrombose vorhanden ist [25].

Abbildung 1: Diagnostik bei klinischem Verdacht auf Venenthrombose [S2 Leitlinie]



4.1.2 Lungenembolie

Bei klinischem Verdacht auf eine Lungenembolie ist die Diagnostik unverzüglich einzuleiten. Auch sie wird analog dem Vorgehen bei Nicht-Tumorpatienten durchgeführt. Validierte Scores für die Ermittlung der klinischen Wahrscheinlichkeit sind in [Tabelle 5](#) (Wells Score [26]) und [Tabelle 6](#) (Revidierter Genfer Score [12]) zusammengefasst.

Tabelle 5: Wells Score zur Ermittlung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie [25]

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

Variable	Punkte
niedrig	0-4
hoch	> 4

Legende:

¹TVT-Bein- oder Beckenvenenthrombose;

²LE-Lungenembolie

Tabelle 6: Revidierte Genfer Score zur Ermittlung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie [12]

Variable	Punkte
Alter > 65 Jahre	1
frühere Bein- oder Beckenvenenthrombose (TVT ¹) oder LE ²	3
Operation oder Knochenfraktur innerhalb des letzten Monats	2
aktive Krebserkrankung	2
einseitiger Beinschmerz	1
Hämoptyse	2
Herzfrequenz 75-94 Schläge / Minute	3
≥ 95 Schläge / Minute	5
Schmerz bei Palpation einer tiefen Beinvene, einseitiges Ödem	4
Klinische Wahrscheinlichkeit	Punkte
Niedrig	0-3
Mittel	4-10
Hoch	≥ 10

Legende:

¹TVT-Bein- oder Beckenvenenthrombose;

²LE-Lungenembolie

Der Algorithmus zum diagnostischen Vorgehen für instabile Patienten ist in [Abbildung 2](#) dargestellt. Besonders zu berücksichtigen sind bei diesen Patienten die Prognose und das individuelle Blutungsrisiko, Der Algorithmus für stabile Patienten ist in [Abbildung 3](#) dargestellt. Zur weiteren Beurteilung dienen Parameter des Kreislaufs (RR, Herzfrequenz) und der rechtskardialen Belastung: Echokardiographie, Troponin, BNP oder NT-proBNP.

Abbildung 2: Diagnostik bei Verdacht auf Lungenembolie mit hohem klinischem Risiko (instabiler Patient) [20]

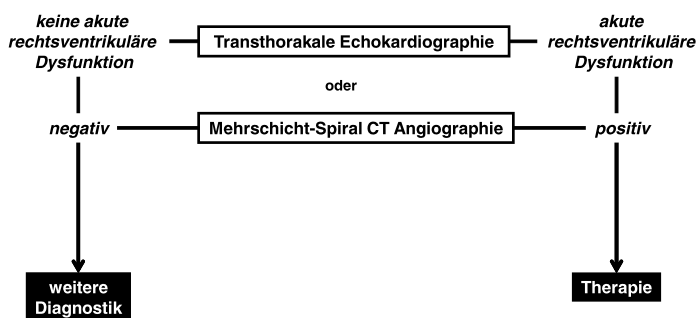
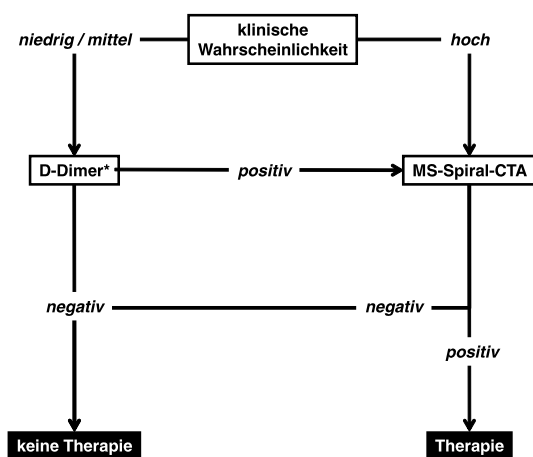


Abbildung 3: Diagnostik bei Verdacht auf Lungenembolie ohne hohes klinisches Risiko (stabiler Patient) [21]



Legende:

*bei niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit (oder bei ,unwahrscheinlicher Lungenembolie, d. h. ≤ 4 Punkte nach dem dichotomisierten Wells Score) kann der Ausschluss einer Lungenembolie auch mit einem qualitativen Bedside-Test anstelle eines ELISA-Tests erfolgen. Bei hospitalisierten Patienten ist der diagnostische Stellenwert der D-Dimer-Bestimmung gering.

4.1.3 Andere Lokalisationen

Die D-Dimer Bestimmung ist nur für die tiefe Venenthrombose der unteren Extremität und die Lungenembolie ausreichend validiert, und bei Tumorpatienten nur eingeschränkt aussagekräftig. Bei Verdacht auf eine andere Lokalisation sind die adäquaten bildgebenden Verfahren heranzuziehen, z. B. Sonographie, CT, MRT oder Phlebographie.

4.2 Tumorsuche bei venösen Thrombembolien unklarer

Genese

Bei 10-15 % der Patienten mit neu aufgetretener VTE ohne erkennbare Ursache wird innerhalb der folgenden 12 Monate ein Malignom diagnostiziert, bei der Mehrzahl dieser Patienten innerhalb von 4-6 Monaten nach klinischer Manifestation der VTE [3].

Bei Durchführung einer sachgerecht intensivierten Tumorsuche werden deutlich mehr dieser Malignome in einem lokalen bzw. lokoregionären Stadium mit potentiell kurativer Behandlungsmöglichkeit entdeckt als wenn auf unübersehbare klinische Symptome gewartet wird. Allerdings konnte bisher nicht gezeigt werden, dass eine umfangreiche Tumorsuche bei diesen Patienten zum Zeitpunkt des Auftretens des thrombembolischen Ereignisses zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führt [18]. Bei fehlenden anamnestischen / klinischen Hinweisen auf eine zugrunde liegende Tumorerkrankung werden für diese Patienten Untersuchungen empfohlen, deren Wert in der Früherkennung bei Patienten ohne Thrombose anerkannt sind, s. [Tabelle 7](#).

Tabelle 7: Diagnostik bei venösen Thrombembolien unklarer Genese

- komplette körperliche Untersuchung
- Test auf okkultes Blut im Stuhl (Guajak Test, FOBT) bei Personen \geq 50 Jahre (D¹)
- Koloskopie bei \geq 55 Jahre (D¹), falls nicht innerhalb der letzten 5 Jahre ohne Befund durchgeführt
- Mammographie bei Frauen \geq 50 Jahre (D1), falls nicht innerhalb der letzten 12 Monate durchgeführt
- vaginale Untersuchung bei nicht-hysterektomierten und / oder -adnektomierten Patientinnen
- rektale Untersuchung und PSA Bestimmung bei Männern [S3 Leitlinie Prostatakarzinom, AWMF]
- gezielte, weiterführende Diagnostik bei symptomatischen Patienten

Legende:

¹D-gültig in Deutschland

5 Prophylaxe und Therapie

Tumorpatienten haben ein erhöhtes Risiko für venöse Thrombembolien. Maßnahmen zur Prophylaxe, vor allem mit Antikoagulantien, sind in Betracht zu ziehen.

5.1 Substanzen (in alphabetischer Reihenfolge)

Die folgenden Medikamente sind für die Prophylaxe und Therapie der VTE zugelassen und werden hinsichtlich ihrer Wirksamkeit bei Tumorpatienten im Einzelnen besprochen: unfraktioniertes Heparin (UFH), niedermolekulares Heparin (NMH), Vitamin K Antagonisten (VKA) und orale Faktor Xa- oder Thrombin-Inhibitoren. Informationen zum Zulassungsstatus sind in [Tabelle 8](#), zu den Dosierungen in VTE Antikoagulation zusammengefasst.

5.1.1 Fondaparinux

Fondaparinux ist ein synthetisches Pentasaccharid, welches selektiv die Wirkung von Antithrombin gegenüber Faktor Xa verstärkt. Es wird subkutan appliziert. Seine Wirkung wurde vor allem in multizentrischen Studien zur postoperativen VTE Prophylaxe, zur VTE Therapie sowie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom gezeigt. Fondaparinux ist effektiv in der VTE Prophylaxe von akut erkrankten und hospitalisierten internistischen Patienten. In der Zulassungsstudie waren auch Tumorpatienten behandelt worden. Regelmäßige Laborkontrollen zur Überprüfung der optimalen Dosierung sind nicht erforderlich. Bei schwerer Niereninsuffizienz besteht Kumulationsgefahr, die durch Dosisanpassung (Prophylaxe) oder anti-FXa-Aktivitätsbestimmung

(Therapie) berücksichtigt wird. Kritische Nebenwirkung ist die erhöhte Blutungsneigung, die Halbwertszeit ist mit 15-18 Stunden relativ lang. Das Risiko einer Thrombozytopenie ist niedrig.

5.1.2 Heparin, niedermolekular (NMH)

Aus unfraktioniertem Heparin kann durch chemische Prozesse eine Fraktion niedermolekularer Heparine gewonnen werden. Diese kürzeren Polysaccharidketten haben unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften, u. a. eine deutlichere Verstärkung der Antithrombinaktivität gegenüber Faktor Xa als unfraktioniertes Heparin. Sie werden subkutan oder, wesentlicher seltener, intravenös appliziert. Niedermolekulare Heparine sind effektiv in der Prophylaxe und der Therapie venöser Thrombembolien bei Tumorpatienten. In vergleichenden Studien zur VTE Therapie war die Thrombose-Rezidivrate bei den Tumorpatienten meist niedriger als bei Anwendung von oralen Vitamin K-Antagonisten. Regelmäßige Laborkontrollen zur Überprüfung der optimalen Dosierung sind nicht erforderlich. Kritische Nebenwirkung ist die erhöhte Blutungsneigung, sie ist dosisabhängig. Sehr selten ist auch eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) Typ II. Studien zum direkten Vergleich der verschiedenen Präparationen von niedermolekularem Heparin gibt es bei onkologischen Patienten kaum. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist das Kumulationsrisiko der verschiedenen NMH unterschiedlich. Insbesondere bei therapeutischer Antikoagulation und schwerer Niereninsuffizienz sollte die Dosierung laboranalytisch ca. 3 Stunden nach subkutaner Applikation überprüft werden.

5.1.3 Heparin, unfraktioniert

Heparin bindet unter anderem mit hoher Affinität an Antithrombin III (ATIII) und beschleunigt dadurch die Inaktivierung gerinnungsfördernder Serinproteasen, insbesondere Faktor II (Thrombin) und Faktor Xa. Heparin wird intravenös oder subkutan appliziert. Es ist effektiv in der Prophylaxe und der Therapie venöser Thrombembolien. In vergleichenden Studien zur peri- und postoperativen Prophylaxe war die VTE-Rate im Vergleich zu niedermolekularem Heparin in einer Metaanalyse statistisch signifikant höher, siehe [VTE bei Tumorpatienten-Studienergebnisse](#). Wegen der hohen interindividuellen Schwankungen wird die Effektivität der Dosis mittels regelmäßiger Laborkontrolle der aPTT bzw. der Thrombinzeit überwacht. Ein entzündlicher Prozess kann die Verlässlichkeit der aPTT als Maß der Antikoagulationsintensität stören, dieses Problem ist bei der Thrombinzeit nicht vorhanden. Eine Standardisierung der unterschiedlich empfindlichen aPTT-Reagenzien ist bisher nicht erfolgt. Kritische Nebenwirkungen von unfraktioniertem Heparin sind eine erhöhte Blutungsneigung (im Vergleich zu Placebo) und die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) Typ II, am häufigsten innerhalb von 5-10 Tagen nach Therapiebeginn, und langfristig ein erhöhtes Osteoporoserisiko.

5.1.4 Orale Faktor Xa- und Thrombin-Inhibitoren

Eine neue Gruppe von Antikoagulantien sind die oralen Inhibitoren von Faktor Xa (Apixaban, Rivaroxaban) oder Thrombin (Dabigatran) [7]. Regelmäßige Laborkontrollen zur Überprüfung der optimalen Dosierung sind bei diesen Medikamenten für Patienten mit normaler Nieren- bzw. Leberfunktion nicht erforderlich. Ihre Wirksamkeit wurde bisher in großen randomisierten Studien zur postoperativen Prophylaxe bei Operationen zum Gelenkersatz, beim Vorhofflimmern sowie in der Therapie der tiefen Venenthrombose und beim akuten Koronarsyndrom gezeigt, siehe [Studienergebnisse](#). Spezifische Studiendaten für Tumorpatienten liegen bisher nicht vor.

5.1.5 Vitamin K-Antagonisten

Die zugelassenen Präparate gehören zur Gruppe der Kumarin-Derivate. Sie interferieren mit dem Vitamin K-Metabolismus. In der internationalen Literatur ist Warfarin der Standard, in einigen europäischen Ländern werden trotz limitierter Studienlage Phenprocoumon oder Acenocoumarol eingesetzt. Vitamin K-Antagonisten werden oral appliziert. Sie sind effektiv in der Sekundärprophylaxe venöser Thrombembolien, auch bei Tumorpatienten. Der Einsatz bei Tumorpatienten wird durch Arzneimittelinteraktionen, Leberfunktionsstörungen, verminderter Vitamin K-Aufnahme, intestinalen Resorptionsstörungen / Erbrechen beeinträchtigt. In vergleichenden Studien zur Sekundärprophylaxe war zudem die Rezidivrate im Vergleich zu niedermolekularem Heparin höher. Wegen der hohen inter- und intraindividuellen Schwankungen wird die effektive Dosierung mittels regelmäßiger Laborkontrolle überwacht, der therapeutische Bereich liegt bei 2,0-3,0 INR. Kritische Nebenwirkungen von Vitamin K-Antagonisten sind

eine erhöhte Blutungsneigung, Lebertoxizität sowie seltene Hautnekrosen. In der Einleitungsphase der oralen Antikoagulation werden die Vitamin K-Antagonisten solange überlappend mit Akutantikoagulantien gegeben, bis die INR an zwei aufeinanderfolgenden Tagen zwischen 2,0 und 3,0 liegt.

Tabelle 8: Zulassungsstatus für Medikamente der Prophylaxe und Therapie venöser Thrombembolien

Substanz	Zulassung	Anmerkungen
Certoparin	●	<ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxe peri- und postoperativ • Prophylaxe bei nichtchirurgischen Patienten mit einem erhöhten Risiko (z. B. Atemwegs-, Herz- und Gefäßerkrankungen, Infekt, gastrointestinale oder , neurologische Krankheiten) • Therapie
Dalteparin	●	<ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxe peri- und postoperativ • Prophylaxe bei internistischen Erkrankungen mit mittlerem oder hohem Risiko (z. B. Herzinsuffizienz, schwere Infektion, respiratorisch) • Therapie (auch prolongiert bei Malignompatienten)
Enoxaparin	●	<ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxe peri- und postoperativ • Prophylaxe bei akuten, schweren internistischen Erkrankungen (Herzinsuffizienz, Infekt, respiratorisch) • Therapie
Fondaparinux	●	<ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxe postoperativ bei Patienten mit hohem Risiko • Prophylaxe bei akuten, schweren internistischen Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz, Infekt, respiratorisch) • Therapie • Therapie der oberflächlichen Thrombophlebitis
Heparin (unfraktioniert)	●	<ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxe • Therapie
Nadroparin	●	<ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxe peri- und postoperativ • Therapie
Phenprocoumon	●	<ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxe • Therapie und Sekundärprophylaxe

Substanz	Zulassung	Anmerkungen
Reviparin	●	<ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxe peri- und postoperativ • Prophylaxe bei traumatisierten, immobilisierten Patienten • Therapie
Tinzaparin	●	<ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxe niedriges oder mittleres Risiko (z. B. Allgemeinchirurgie) • Therapie

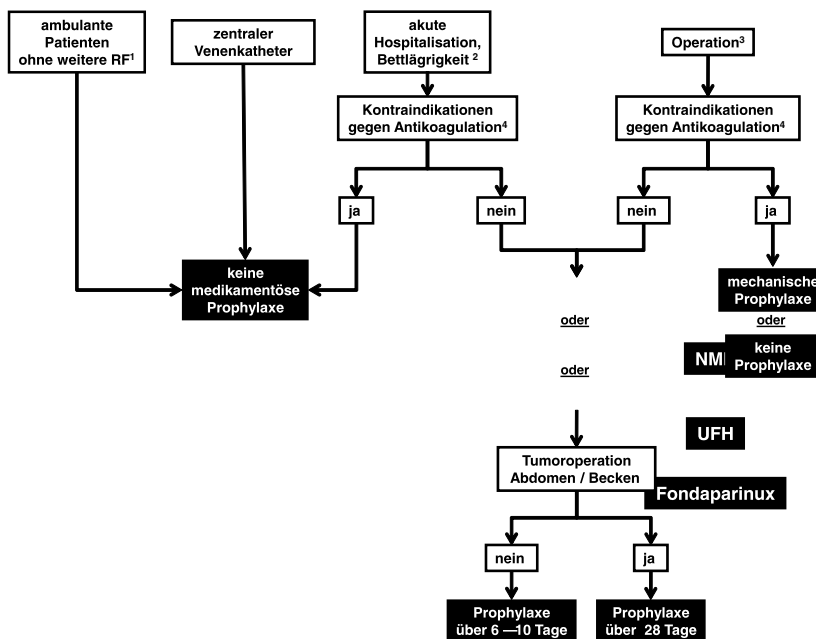
Legende:

● zugelassen ● nicht zugelassen

5.2 Primärprophylaxe

Medikamentöse Primärprophylaxe ist effektiv. Gegen den Nutzen sind die Nebenwirkungen, vor allem das erhöhte Blutungsrisiko, die Belastungen für den individuellen Patienten sowie die Kosten abzuwägen. Die Empfehlungen orientieren sich an den Ergebnissen prospektiv randomisierter Studien. Mechanische Maßnahmen haben einen Stellenwert bei Patienten mit Kontraindikationen gegen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe [21]. Ein Algorithmus ist in [Abbildung 4](#) dargestellt.

Abbildung 4: Primärprophylaxe



Legende:

¹RF - Risikofaktoren, Risikofaktor ist die Therapie eines Multiplen Myeloms mit Lenalidomid oder Thalidomid;

²akute Hospitalisation zur internistischen Betreuung;

³Tumorchirurgie mit einer voraussichtlichen Dauer über mehr als 30 Minuten;

⁴Kontraindikationen: Blutung, prolongierte Thrombozytopenie mit Thrombozyten < 30.000 / μ l;

⁵LMWH - niedermolekulares Heparin, UFH - unfractioniertes Heparin

5.2.1 Peri- und postoperativ

Die medikamentöse Prophylaxe reduziert das Risiko für VTE [8]. Seit Anfang der 70er Jahre des letzten Jahrhunderts wurde die Behandlung mit unfractioniertem Heparin durchgeführt. Niedermolekulare Heparine haben geringeres Nebenwirkungspotential, vor allem für die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT). Sie werden nur einmal täglich appliziert. Die randomisierten

klinischen Studien mit niedermolekularen Heparinen und mit Fondaparinux wurden z. T. in Patientenkollektiven mit einem hohen Anteil von Tumorpatienten, z. T. ausschließlich bei Tumorpatienten durchgeführt, siehe [Studienergebnisse](#).

Als Indikationen werden alle chirurgischen Eingriffe (Laparotomie, laparoskopische Operation, Thorakotomie, thorakoskopische Operation, o. ä.) mit einer voraussichtlichen Dauer von ≥ 30 Minuten angesehen. Wenn zusätzliche patientenspezifische Risikofaktoren vorliegen, sollte auch bei kleineren Operationen, insbesondere bei mehrtägig eingeschränkter Mobilität, eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erfolgen.

Die Prophylaxe wird für die Dauer des stationären Aufenthaltes, im Durchschnitt über 6-10 Tage, durchgeführt. Bei tumorchirurgischen Eingriffen im Abdomen und im Becken reduziert darüber hinaus eine Prophylaxe über 28-35 Tage das Risiko für venöse Thrombembolien signifikant.

5.2.2 Akute Hospitalisation

Akut hospitalisierte, internistische Patienten haben ein erhöhtes Thrombembolie-Risiko. Unfraktioniertes Heparin (UFH), niedermolekulare Heparine (LMWH) und Fondaparinux senken das VTE-Risiko signifikant, ohne kritische Steigerung des Blutungsrisikos. Der Anteil von Tumorpatienten in den Studien lag bei 10-15 %.

Bei akut hospitalisierten, Tumorpatienten wird die medikamentöse Prophylaxe für die Zeit des stationären Aufenthaltes empfohlen, wenn keine Kontraindikationen bestehen. In anderen Situationen, wie zum Beispiel bei nicht akut hospitalisierten, jedoch kompromittierten oder eingeschränkt mobilen Patienten in häuslicher oder stationär-pflegerischer Versorgung, soll in Übertragung der Studien bei hospitalisierten Patienten über eine VTE-Prophylaxe in Abhängigkeit von weiteren Risikofaktoren individuell entschieden werden.

5.2.3 Tumorpatienten mit spezifischen Risikofaktoren

5.2.3.1 Antihormonelle Therapie

Antihormonelle Therapie ist bei Frauen (z. B. Tamoxifen), und Männern mit einem erhöhten Risiko für venöse Thrombembolien assoziiert. Das individuelle Risiko ist abhängig von der jeweiligen Substanz und anderen, vorbestehenden Risikofaktoren. Daten randomisierter klinischer Studien zur Wirksamkeit einer medikamentösen Prophylaxe liegen nicht vor. Sie wird bei Patienten unter antihormoneller Therapie ohne zusätzliche Risikofaktoren nicht empfohlen.

5.2.3.2 Glioblastom

Patienten mit Glioblastom haben ein Thrombembolierisiko von > 10 %. Die primärprophylaktische Gabe von niedermolekularem Heparin senkt die Inzidenz nicht signifikant [17].

5.2.3.3 Multiples Myelom-Therapie mit Lenalidomid oder Thalidomid

In den ersten Studien zum Einsatz von Thalidomid oder Lenalidomid bei Patienten mit Multiple Myelom wurden venöse Thrombembolien bei bis zu 25 % der Patienten beobachtet [4, 16]. Daraufhin wurde für alle Patienten eine antithrombotische Prophylaxe empfohlen. Die retrospektive Analyse der Effizienz gibt kein klares Bild, weder zu den geeigneten Substanzen

noch zur erforderlichen Dosierung [4]. In einer aktuellen randomisierten klinischen Studie war niedermolekulares Heparin etwas wirksamer als Acetylsalicylsäure (ASS), der Unterschied war aber nicht signifikant. In beiden Armen lag die VTE Inzidenz unter 5 %. Ein zusätzlicher Risikofaktor für venöse Thrombembolien ist die Kombination der immunmodulatorischen und / oder antiangiogenetischen Substanzen mit hochdosiertem Dexamethason, siehe auch [Leitlinie Multiples Myelom](#).

Für Patienten mit Multiplem Myelom unter Therapie mit Lenalidomid oder Thalidomid wird eine medikamentöse Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin oder ASS empfohlen.

5.2.3.4 Pankreaskarzinom

Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom haben auch im Vergleich mit anderen Tumorentitäten eine erhöhte Rate venöser Thrombembolien. Die Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin senkt das Risiko signifikant, hat aber keinen Einfluss auf die Überlebenszeit [20]. Für ambulante Patienten mit Pankreaskarzinom ohne zusätzliche Risikofaktoren wird eine medikamentöse Prophylaxe nicht empfohlen. Bei Durchführung einer Chemotherapie sollte eine medikamentöse Prophylaxe in Betracht gezogen werden.

5.2.4 Tumorpatienten ohne zusätzliche Risikofaktoren

Diese Patientengruppe definiert sich durch Abgrenzung zum Kapitel [5.2.3](#).

Seit den 30er Jahren gibt es Hinweise auf eine direkte oder indirekte Beeinflussung des Tumorstwachstums durch Antikoagulantien. Klinische Studien mit verschiedenen Antikoagulantien in unterschiedlichen Dosierungen und über unterschiedlich lange Zeiträume wurden mit dem Ziel einer Verlängerung der Überlebenszeit durch die multifaktorielle Wirkung dieser Medikamente initiiert.

Andere Studien haben das primäre Ziel einer Reduktion des VTE Risikos, siehe [Studienergebnisse](#).

Während das Ziel einer Verlängerung der Überlebenszeit in den meisten Studien nicht erreicht wurde, zeigte eine Metaanalyse eine signifikante Senkung der Mortalität nach 1 Jahr [14]. Patienten, die mit Vitamin K Antagonisten behandelt wurden, hatten ein erhöhtes Risiko für schwere Blutungen. Eine Definition der Patienten, die von einer Antikoagulation profitieren, d. h. mit einem günstigen Risiko-Nutzen-Verhältnis, steht aus.

Das Risiko für thrombembolische Komplikationen kann auch bei ambulanten Tumorpatienten durch medikamentöse Prophylaxe gesenkt werden. In der Mehrzahl der Studien ist der Unterschied aber nicht statistisch signifikant [19]

Für ambulante Tumorpatienten ohne zusätzliche Risikofaktoren wird eine medikamentöse Prophylaxe nicht empfohlen.

5.2.5 Zentrale Venenkatheter

Patienten mit zentralen Venenkathetern, einschl. Portkathetern, haben ein erhöhtes Risiko für die Bildung lokaler Thrombosen. Die Inzidenz schwankt in den publizierten Studien zwischen < 5-20 % in Abhängigkeit von den Diagnoseparametern (klinisch, bildgebend) und dem Patientenkollektiv [22]. Weit mehr als die Hälfte der ZVK-assoziierten Thrombosen sind klinisch asymptomatisch. In randomisierten Studien zur Prophylaxe klinisch manifester VTE wurde weder mit

Vitamin K-Antagonisten noch mit niedermolekularen Heparinen eine signifikante Senkung des VTE Risikos erzielt. Für ambulante Patienten mit liegenden zentralen Venenkathetern ohne zusätzliche Risikofaktoren wird eine medikamentöse Prophylaxe nicht empfohlen. Hinweise zur Prophylaxe von ZVK Infektionen finden sich in der Leitlinie [ZVK Infektionen](#).

5.2.6 Lebensende

In der Finalphase sollen sich alle Maßnahmen nach dem Behandlungsziel bestmöglicher Lebensqualität und unmittelbarer Symptomkontrolle richten. Maßnahmen der primären oder sekundären VTE-Prophylaxe sind daher in der Regel nicht mehr indiziert. Bei weit fortgeschritten erkrankten Tumorpatienten, die sich jedoch nicht in der Sterbephase befinden, kann der Einsatz gerinnungshemmender Substanzen Bestandteil der Maßnahmen zur therapeutischen oder prophylaktischen Symptomkontrolle (Schmerz, Spannungsgefühl, Dyspnoe, u.a.) sein [24]. Dies erfordert eine häufige, bei den meisten Patienten tägliche Neubewertung der klinischen Situation und des Verhältnisses von Nutzen und Belastung, unter Einbezug des Patienten und seiner Angehörigen.

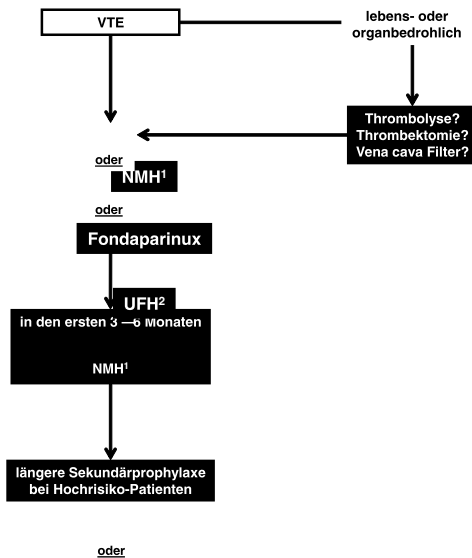
5.3 Therapie

Die Behandlung der akuten VTE besteht aus Primärtherapie (1-2 Wochen) und Sekundärprophylaxe [9, 11]. Aus den randomisierten klinischen Studien lassen sich in Bezug auf die onkologischen Patienten folgende Empfehlungen ableiten:

- Standard in der Behandlung von Patienten mit neu diagnostizierter venöser Thrombembolie ist die Gabe von parenteralen Antikoagulantien. Informationen zum Zulassungsstatus sind in [Tabelle 3](#), zu den Dosierungen in VTE Antikoagulation zusammengefasst.
- Heparin-Präparate sind in der Initialtherapie effektiver als Vitamin K-Antagonisten. Beim Einsatz von Vitamin K-Antagonisten werden diese initial überlappend mit Heparinen bis zum Erreichen einer therapeutischen Dosierung nach INR gegeben, siehe Kapitel 5.1. Substanzen.
- Niedermolekulare Heparine sind den unfraktionierten Heparinen mindestens gleichwertig, in Metaanalysen wurde eine Überlegenheit gezeigt. Sie haben ein günstigeres Nebenwirkungsprofil und erfordern keine Laborkontrollen zur optimalen Dosierung.
- Fondaparinux ist niedermolekularem Heparin in der Gesamtheit aller Patienten mit Venenthrombosen gleichwertig, bei Tumorpatienten gibt es keine speziellen Studien.
- Bei Patienten mit lebens- und / oder organfunktionsbedrohlicher VTE können **sehr selten** zusätzliche, interventionelle Maßnahmen wie Thrombolyse, Thrombembolektomie oder die Implantation eines Vena Cava Inferior-Filters indiziert sein.
- Zentralvenöse Katheter (ZVK)- oder Portkatheter-assoziierte Thrombosen werden analog zur Beinvenenthrombose durch eine initiale voll-therapeutische Antikoagulation behandelt [22]. Solange der Katheter funktioniert, korrekt liegt und nicht infiziert ist, kann er weiter benutzt werden [21]. Die Sekundärprophylaxe sollte für mindestens 3 Monate oder solange fortgeführt werden wie der Katheter in situ ist und danach für mindestens weitere 6 Wochen.
- Bei thrombotischen Katheterverschlüssen lässt sich in aller Regel die Durchgängigkeit durch lokale Applikation von Thrombolytika, z.B. 10 mg rekombinantem Gewebefibrinolytischer Plasminogenaktivator (rt-PA) oder 10.000 IE Urokinase, wieder herstellen. Eine systemische Antikoagulation ist nur bei intravenösem Thrombusnachweis indiziert (vgl. oben).

Ein Algorithmus für Therapie und Sekundärprophylaxe ist in [Abbildung 5](#) dargestellt.

Abbildung 5: Therapie und Sekundärprophylaxe



Legende:

¹NMH - niedermolekulares Heparin;

²UFH - unfraktioniertes Heparin

5.3.1 Sekundärprophylaxe

An die Initialtherapie schließt sich übergangslos die Phase der Sekundärprophylaxe an. Aus den randomisierten klinischen Studien lassen sich in Bezug auf die onkologischen Patienten folgende Empfehlungen ableiten:

- Niedermolekulare Heparine sind effektiver in der Rezidivprophylaxe als Vitamin K Antagonisten. Vitamin K Antagonisten stellen aber eine Alternative bei Kontraindikationen gegen Heparine dar.
- Die Dauer der Sekundärprophylaxe soll 3-6 Monate betragen. Bei Risikopatienten mit fortbestehendem Tumorleiden kann eine Dauer über 6 Monate indiziert sein.
- Beim Auftreten venöser Thrombembolien unter effektiver medikamentöser Tumorthherapie ist eine Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung erforderlich.

9 Literatur

1. Ay C, Pabinger I: Test predictive of thrombosis in cancer. *Thrombosis Res* 125 S2:S12-S15, 2010. DOI:10.1016/S0049-3848(10)70005-0
2. Ay C, Dunkler D, Marosi C et al.: Prediction of venous thrombembolism in cancer patients. *Blood* 116:5377-5372, 2010. DOI:10.1182/blood-2010-02-270116
3. Carrier M, Le Gal G, Wells PS et al.: Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism. *Ann Int Med.* 140:323-333, 2008. PMID:18765702
4. Carrier M, Le Gal G, Tay J et al.: Thromboprophylaxis in multiple myeloma patients undergoing immunomodulatory therapy with thalidomide and lenalidomide: a systematic

- review and meta-analysis. Meeting of the American Society of Hematology, Abstract 1090, 2010.
5. Connolly GC, Khorana AK: Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score. *Thrombosis Res* 125 S2:S1-S7, 2010. DOI:10.1016/S0049-3848(10)00227-6
 6. Falanga A, Marchetti M: Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 27:4848-4857, 2009. DOI:10.1200/JCO.2009.22.8197
 7. Hylek EM: Therapeutic potential of oral factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 363:2559-2561, 2010. PMID:21175319
 8. Kakkar AK: Prevention of venous thromboembolism in the cancer surgical patient. *J Clin Oncol* 29:2881-4884, 2009. DOI:10.1200/JCO.2009.23.2009
 9. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ: Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133:454S-545S, 2008. DOI:10.1378/chest.08-0658
 10. Khorana AA, Connolly GC: Assessing risk for venous thromboembolism in the patients with cancer. *J Clin Oncol* 27:4839-4847, 2009. DOI:10.1200/JCO.2009.22.3271
 11. Lee AYY: Anticoagulation in the treatment of established venous thromboembolism in patients with cancer. *J Clin Oncol* 27:4895-4901, 2009. DOI:10.1200/JCO.2009.22.3958
 12. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A: Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144:165-171, 2006. PMID:16461960
 13. Lewandowski B, Kovacs MJ: Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 349:1227-1235, 2003. PMID:14507948
 14. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A et al.: American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 25:5490-5505, 2007. DOI:10.1200/JCO.2007.14.1283
 15. Mandala M, Labianca R: Venous thromboembolism (VTE) in cancer patients. ESMO clinical recommendations for prevention and management. *Thrombosis Research* 125 Suppl 2:S117-S119, 2010. PMID:20433989
 16. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et al.: Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 22:414-423, 2008. DOI:10.1038/sj.leu.2405062
 17. Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ et al.: PRODIGE: a randomized placebocontrolled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8: 1959-1965, 2010. DOI:10.1111/j.1538-7836.2010.03973.x
 18. Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Ieran M, Cigolini M, Ambrosio GB, Monreal M, Girolami A, Prandoni P: Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost* 2:884-889. 2004. DOI:10.1111/j.1538-7836.2004.00720.x
 19. Rana P, Levine MN: Prevention of thrombosis in ambulatory patients with cancer. *J Clin Oncol* 29:4885-4888, 2009. DOI:10.1200/JCO.2009.23.5481
 20. Riess H, Pelzer U, Opitz M et al.: A prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy: Final results of the CONKO-004

- trial. J Clin Oncol 28 (Supp., Abstract 4033), 2010. www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=74&abstractID=52949
21. S2-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie in Deutschland 2010, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/065-002.html>
 22. Shivakumar SP, Anderson DR, Couban S: Catheter-associated thrombosis in patients with malignancy. J Clin Oncol 2009;27:4858-4864. DOI:10.1200/JCO.2009.22.6126
 23. Streiff MB: The National Comprehensive Cancer Center Network (NCCN) guidelines on the management of venous thromboembolism in cancer patients. Thrombosis Res 125 Suppl 2:S128-S133, 2010. DOI:10.1016/S0049-3848(10)70030-X
 24. Tran QNH: Role of palliative low-molecular-weight heparin for treating venous thromboembolism in patients with advanced cancer. Am J Hosp Palli Med 27:416-419, 2020. DOI:10.1177/1049909110361244
 25. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C, Weitz J, D'Ovidio R, Cogo A, Prandoni P: Accuracy of clinical assessment of deep vein thrombosis. Lancet 345:1326-1330, 1995. PMID:7752753
 26. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J: Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. Ann Intern Med 129:997-1005, 1998. PMID:9867786

12 Studienergebnisse

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

15 Anschriften der Verfasser

Univ.-Prof. Dr. Ingrid Pabinger

Klin. Abteilung für Onkologie
Allgemeines Krankenhaus Wien
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
Tel: 0043 1 40400-4952
Fax: 0043 1 40400-4451
ingrid.pabinger@meduniwien.ac.at

PD Dr. med. Bernd Alt-Epping

Universitätsklinikum Göttingen
Palliativmedizin
Robert-Koch-Str. 40
37099 Göttingen
Tel: 0551 39-170550
Fax: 0551 39-170552
bernd.alt-epping@med.uni-goettingen.de

Dr. med. Franziska Demarmels Biasiutti

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

PD Dr. med. Florian Langer

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Med. Klinik II
Abteilung Hämatologie/Onkologie
Martinistr. 52
20246 Hamburg
Tel: 040 42803-7453
Fax: 040 42803-5193
langer@uke.de

Prof. Dr. med. Hanno Riess

Charité Klinikum Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Med. Klinik m.S. Hämatologie/Onkologie
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Tel: 030 4505-53013
Fax: 030 4505-53901
hanno.riess@charite.de

Prof. Dr. med. Bernhard Josef Wörmann

Amb. Gesundheitszentrum d. Charité
Campus Virchow-Klinikum
Med. Klinik m.S. Hämatologie & Onkologie
Augustenburger Platz 1
13344 Berlin
Tel: 030 450553219
bernhard.woermann@charite.de

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen