

## Häufig unerkannt

# Venöse Thromboembolien bei Krebspatienten

ERHARD HILLER

Der Verschluss von Venen ist die zweithäufigste Todesursache von hospitalisierten Tumorpatienten – trotzdem bleibt er oft unbeachtet. Mit einer sorgfältigen Prophylaxe und einer individuellen Begleitmedikation ließen sich viele Notfälle verhindern.

**V**enöse Thromboembolien (VTE) sind häufige und oft unterdiagnostizierte Komplikationen bei Krebspatienten: Sie können Erstmanifestationen okkulterer Neoplasien, lebensbedrohliche Komplikationen früher oder fortgeschrittener Krebserkrankungen oder Folgen einer Krebstherapie sein. Durch VTEs können sich der Beginn oder die Fortsetzung einer geplanten systemischen Chemotherapie zeitlich verzögern. Dies beeinträchtigt möglicherweise die Wirksamkeit einer Therapie, besonders wenn der Behandlungsansatz kurativ ist, z. B. bei malignen Lymphomen. Tumorpatienten mit VTE haben gegenüber solchen ohne VTE ein deutlich verkürztes Gesamtüberleben.

### Häufigkeit bei Tumorpatienten

Die meisten klinischen Studien zur Inzidenz von VTE bei Krebspatienten sind unzureichend, da sie weder prospektiv waren noch nur unbehandelte Patienten einschlossen. In den achtziger Jahren wurde die Inzidenz von VTE im Rahmen von malignen Erkrankungen auf etwa 15 % eingeschätzt mit einer Streuung von 7–30 % je nach der Art und Lokalisation des Tumors [Rickles FR et al. 1983]. In neueren Studien werden niedrigere Raten um 8 % angegeben, was mit der verbesserten modernen Thromboseprophylaxe zusammenhängen dürfte [Sallah S et al. 2002]. Die geschätzte Inzidenz einer VTE pro Patientenhjahr liegt bei Krebs-

patienten bei 0,5 im Vergleich zu 0,1 bei Nicht-Krebspatienten. Krebspatienten, die sich einem operativen Eingriff unterziehen müssen, haben gegenüber anderen Patienten bei einem vergleichbar großen Eingriff ein mindestens doppelt erhöhtes Risiko, eine venöse Thrombose zu erleiden. Das Risiko an einer Lungenembolie zu versterben, ist dreifach erhöht [Bergqvist D et al. 1995].

Es gibt nur wenige klinische Studien zur Einschätzung der Prävalenz der asymptomatischen venösen Thrombose (VT) bei Krebspatienten. In einer Studie an 298 Patienten im Hospiz fand man bei 52 % eine VT, insbesondere bei denen, die immobilisiert waren [Johnson MJ et al. 1999]. Die klinische Problematik der asymptomatischen Venenthrombose liegt darin, dass sich daraus eine symptomatische tiefe Venenthrombose oder eine lebensbedrohliche Lungenembolie entwickeln könnte. Dies erklärt, warum die VTE die zweithäufigste Todesursache von hospitalisierten Krebspatienten ist. Diese Tatsache wird dadurch unterstrichen, dass bei Autopsien von Krebspatienten in bis zu 50 % VTE nachweisbar sind.

### Gibt es Risikoparameter für eine venöse Thromboembolie?

Trotz vielfach veränderten Hämostasefaktoren gab es bislang keine spezifischen Hämostaseparameter, die mit einer gewissen Sicherheit ein thromboembol-

isches Ereignis voraussagen lassen. Nach neueren Untersuchungen scheinen jedoch folgende Laborparameter mit einem hohen Thromboserisiko zu korrelieren: erhöhte Werte für Thrombozyten und Leukozyten, Gewebefaktor, lösliches P-Selectin und D-Dimer [Khorana et al. 2009]. Basierend auf einer Kombination von Tumorcharakteristika und zwei der oben genannten Biomarker erstellten Alok A. Khorana und Kollegen ein prädiktives Modell für Chemotherapie-assoziierte VTE (Tab. 1). Von einem hohen Risiko für eine VTE muss man demnach bei einem Score von > 3 ausgehen, von einem mittleren Risiko bei 1–2 und von einem niedrigen Risiko bei 0.

### Pathophysiologische Ursachen der Tumorthrombophilie

Für das Verständnis der Thrombophilie bei Tumorpatienten sind auch heute noch die pathophysiologischen Überlegungen Virchows zur Thromboseentstehung bedeutsam, nämlich Veränderungen der Gefäßwand, der Blutströmung und der Blutzusammensetzung (Virchow'sche Trias). Veränderungen der Gefäßwand entstehen durch direkten Einbruch von Tumorgewebe in die Endothelzellschicht mit konsekutiver Desintegration. Tumorfreisetzungsprodukte führen zusätzlich zur Expression thrombophiler Oberflächeneigenschaften des Endothels mit nachfolgender Aktivierung der Plättchen und der plasmatischen Gerinnungsfak-

toren. Die Blutströmung ist vermindert, da krankheitsbedingte Immobilisation und Bettruhe den Ausfall der Muskelpumpe begünstigen. Eine venöse Stase ist die Folge. Außerdem können tumorbedingte Gefäßkompressionen von außen ursächlich für eine venöse Stase sein. Sekundär verzögert sich dadurch die Elimination aktivierter Gerinnungsfaktoren. Was die Blutzusammensetzung betrifft, so findet man bei vielen Karzinom-Patienten, wahrscheinlich im Rahmen einer allgemeinen Akute-Phase-Reaktion, erhöhte Konzentrationen von Thrombozyten und von verschiedenen Gerinnungsfaktoren (z. B. Faktor V, VII, VIII und Fibrinogen).

### Weitere Pathomechanismen

Über die Virchow'schen Trias hinaus gibt es einige, besonders bei malignen Tumoren, charakteristische Pathomechanismen, die das Hämostasesystem aktivieren.

Viele Tumoren setzen latent und chronisch „cancer procoagulants“ frei, die dem Gewebsthromboplastin (Gewebsfaktor, „tissue factor“) entsprechen und das extrinsische System über den Faktor VII aktivieren. Gewebsthromboplastin ließ sich in intakten Tumorzellen und Extrakten von Tumoren und Tumorzelllinien nachweisen [Falanga A et al. 2004]. Die Konzentration ist meist größer als im normalen, analogen Gewebe. Besonders hohe Konzentration von Gewebsthromboplastin findet man in den Promyelozyten der akuten Promyelozyten-Leukämie, aber auch in den Karzinomzellen des Magens, des Kolons und des Rektums.

Weiterhin wurden Serin- oder Cysteinproteasen identifiziert, die den Faktor X direkt aktivieren können. So ist auch Muzin aus schleimbildenden Adenokarzinomen des Gastrointestinaltrakts in der Lage, unabhängig von Faktor VII direkt Faktor X zu aktivieren. Die Faktor-X-Aktivierung geht von einer Serinprotease aus, die als „cancer procoagulant A“ (CPA) bezeichnet wird.

Auch eine direkte Prothrombinaktivierung durch Tumorzellmediatoren ist möglich. Zytokine, die im Rahmen der Tumorabwehr vermehrt exprimiert werden (u. a. IL-1 und TNF $\alpha$ ), führen zur Endothelzell-Aktivierung mit verstärkter Expression von Gewebsfaktor, von Adhäsionsmolekülen, einer verminderten

## Prädiktives Modell für Chemotherapie-assoziierte VTE

Tab. 1

Patienten-Charakteristika	Risiko-Score
Tumorlokalisation	
Sehr hohes Risiko (Magen, Pankreas)	2
Hohes Risiko (Lunge, Lymphom, gynäkologisch, Blase, Hoden)	1
Plättchen vor Chemotherapie > 350.000/ $\mu$ l	1
Hämoglobin < 10 g/dl oder Erythropoietin	1
Leukozyten vor Chemotherapie > 10.000/ $\mu$ l	1
Body-Mass-Index $\geq$ 35 kg/m <sup>2</sup>	1

VTE = venöse Thromboembolien; nach [Khorana AA et al. 2009]

## Faktoren, die zur Thrombophilie bei Tumorpatienten beitragen

Tab. 2

### 1. Tumorintrinsic Faktoren

- Freisetzung von Gewebsthromboplastin (Gewebsfaktor, „tissue factor“, TF)
- Freisetzung von „cancer procoagulant A“ (CPA)
- Erhöhung von Gerinnungsfaktoren, PAI (Plasminogen-Aktivator-Inhibitor) und Thrombozyten
- Endothelschädigung (Tumoreinbruch, über Zytokine)
- Tumorbedingte Kompression von Venen

### 2. Allgemeine Risikofaktoren des Tumorpatienten

- Immobilisation
- Operative Eingriffe
- Chemo- und Strahlentherapie
- Vaskuläre Zugänge (Zentraler Venekatheter, Portsysteme)
- Frühere Thrombose
- Höheres Lebensalter

Expression von Thrombomodulin und einer vermehrten Expression von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI) [Falanga A et al. 2004].

Bei ca. 40 % unbehandelter Tumorpatienten findet man eine Thrombozytose mit Thrombozytenwerten, die deutlich über dem oberen Normbereich liegen (> 500.000/ $\mu$ l) [Klepfish A et al. 2004]. Auch sind bei Krebspatienten vermehrt aktivierte Thrombozyten in der Zirkulation nachweisbar. Schließlich gilt Thrombin, welches im Rahmen der Aktivierung und der plasmatischen Gerinnungskaskade bei Tumorpatienten generiert wird, als der wichtigste Thrombozytenaktivator.

Es muss davon ausgegangen werden, dass die Thrombophilie von Tumorpatienten nicht von einem, sondern gleichzeitig von mehreren Faktoren ausgelöst wird, dazu gehören Thrombozyten, das plasmatische Gerinnungssystem ebenso wie Gefäßwand und Blutfluss. In Tab. 2 sind die wichtigsten tumorintrinsic und allge-

meinen Risikofaktoren von Tumorpatienten zusammengefasst.

### Klinische Manifestationen

Besonders Patienten mit muzinproduzierenden Adenokarzinomen des Gastrointestinaltrakts sowie mit Pankreas-, Ovarial- und Bronchialkarzinomen haben ein deutlich erhöhtes Thromboembolierisiko. Meist treten Beinvenenthrombosen und Lungenembolien bei fortgeschrittener Tumorerkrankung auf, wobei Bettruhe, Gewebserfall unter Chemo- oder Strahlentherapie, Herzinsuffizienz, operative Eingriffe und ein höheres Lebensalter mitauslösende Faktoren sind.

Wenn ein Blutungsereignis oder eine Thromboembolie dem klinisch erkennbaren Tumorleiden um Wochen oder auch Monate vorausgeht und nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Tumor steht (z. B. tumorbedingte Kompression einer Vene), spricht man von einer paraneoplastischen Hämostase-

störung. Die häufigste, das Hämostasesystem betreffende, paraneoplastische Komplikation ist die tiefe Venenthrombose mit der möglichen Folge einer Lungenembolie. So fanden Paolo Prandoni und sein Team ein Krebsleiden bei fünf von 153 Patienten (3,3%) mit idiopathischer Thrombose zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme und bei weiteren elf von 145 Patienten (7,6%) im Rahmen einer zweijährigen Nachbeobachtung [Prandoni P et al. 1992].

Eine seltene, aber dafür charakteristische, paraneoplastische Hämostasestörung ist die Thrombophlebitis migrans, die schon von Trousseau 1865 in Assoziation mit einem Magenkarzinom beschrieben worden ist. Im anglo-amerikanischen Schrifttum wird daher auch die Thrombophlebitis migrans als Trousseau-Syndrom bezeichnet. Darüber hinaus können das Budd-Chiari-Syndrom und die Pfortaderthrombose als paraneoplastische Hämostasestörung auftreten, besonders in Assoziation mit myeloproliferativen Erkrankungen oder mit bestimmten soliden Tumoren. Weitere, paraneoplastische Hämostasestörungen sind die primäre Sinusvenenthrombose und Mesenterialgefäßinfarkte.

Iatrogene Thrombosen, durch zentrale Venenkatheter verursachte VTE (V. jugularis, V. subclavia, Hickman-Katheter), sind ebenfalls paraneoplastische Hämostasestörungen. Auslösend sind neben der vorbestehenden Thrombophilie oft bestimmte Chemotherapeutika (z. B. Dacarbazin) oder eine Hormontherapie.

Schließlich ist auch die disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) mit generalisierter Thrombose bzw. Blutungsneigung als paraneoplastische Komplikation vieler Tumoren und hämatologischer Systemerkrankungen beschrieben worden, wenn sie auch zahlenmäßig ein eher seltenes Ereignis ist und gewöhnlich nur in fortgeschrittenen Krankheitsstadien auftritt. Bei der Mehrzahl der soliden Tumoren in fortgeschrittenen Krankheitsstadien liegt eine kompensierte oder überkompensierte, chronische DIC vor, die nur durch charakteristisch veränderte Labortests erkennbar ist. Man findet z. B. eine verkürzte partielle Thromboplastinzeit, ein erhöhtes Fibrinogen und eine hohe Thrombozytenzahl sowie vermehrt

D-Dimere, erklärbar durch eine lokale, im Tumor stattfindende Fibrinolyse.

### Akutbehandlung

Die Therapie akuter venöser Thromboembolien bei Tumorpatienten unterscheidet sich in bestimmten Situationen nicht von Patienten ohne Krebsleiden, solange man davon ausgehen kann, dass tumorbedingt kein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko vorliegt. Dies ist im Einzelfall zu hinterfragen. Keinesfalls stellt ein Tumorleiden per se eine Kontraindikation zur therapeutischen Antikoagulation dar. Liegen stabile Verhältnisse vor, z. B. ein Primärtumor oder Metastasen, von denen keine Blutungsgefahr ausgeht (wie beim ossär metastasierenden Mammakarzinom), kann man nach initialer Behandlung mit unfractioniertem Heparin (UFH) oder niedermolekularem Heparin (NMH) überlappend mit einem oralen Antikoagulant (Phenprocoumon) weitertherapieren.

Nicht selten verbietet sich eine orale Antikoagulation, aufgrund von:

- manifester oder zu erwartender Thrombozytopenie,
- bevorstehenden diagnostischen oder operativen Interventionen,
- zyklisch zu verabreichenden Chemotherapiekombinationen,
- Interferenzen der Begleitmedikamentation.

In dieser Situation sind die NMH als alternative Antikoagulation von herausragender Bedeutung: Sie werden wesentlich weniger als UFH durch Akute-Phase-Proteine neutralisiert, können ein- bis zweimal täglich subkutan auch außerhalb der Klinik weiter verabreicht werden und die Risiken einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie sind im Vergleich zu UFH geringer. In der 2003 veröffentlichten CLOT (Comparison of Low Molecular Weight Heparin Versus Oral Anticoagulant Therapy)-Studie konnte eindrucksvoll gezeigt werden, dass das NMH Dalteparin dem oralen Antikoagulant Warfarin in der Therapie von VTE bei Tumorpatienten signifikant überlegen war [Lee AYY et al. 2003]. In dieser Studie von sechsmonatiger Dauer wurden 336 Patienten mit therapeutischer Dosis von Dalteparin (200 I.E./Kg/d) behandelt, 336 Patienten mit Warfarin mit einem Ziel-INR-Wert von 2,5. Die Dosierung von Dalteparin

wurde nach vier Wochen um 25% reduziert. 53 Patienten (17,4%), aber nur 26 Patienten (8,8%) unter Dalteparin erlitten innerhalb der Studienzeit von sechs Monaten eine Rezidivthrombose. Die Blutungskomplikationen unterschieden sich in beiden Gruppen nicht.

Ähnlich günstige Ergebnisse wurden auch mit dem NMH Tinzaparin bei Tumorpatienten veröffentlicht [Hull RD et al. 2006]. In mehreren kleinen Therapiestudien waren NMH in der Post-Akut-Phase einer Thrombose in halbtherapeutischer oder auch in prophylaktischer Dosierung dem therapeutisch eingestellten Warfarin oder höher dosiertem UFH ebenbürtig. Somit gibt es genügend Anhaltspunkte, dass NMH, gegebenenfalls in einer gegenüber der therapeutischen Dosis reduzierten Dosierung, zur Behandlung von thrombotischen Ereignissen bei Tumorpatienten geeignet sind.

Kommt es in Gegenwart eines ulzerierend oder exophytisch wachsenden Tumors (z. B. GI-Trakt, Harnblase), eines Gehirntumors bzw. von Hirnmetastasen oder einer manifesten, hämorrhagischen Diathese zur Thromboembolie, muss die Behandlung individualisiert, an das Blutungsrisiko angepasst, erfolgen. Man sollte in der Akut-Phase auf ein NMH zurückgreifen: Die Dosierung sollte hierbei initial im Bereich zwischen prophylaktisch und therapeutisch üblicher Empfehlung liegen (z. B. 50% der therapeutischen Dosis) und kann nachfolgend auf prophylaktisch übliche Dosierungen zurückgenommen werden.

Es gibt jedoch akute Situationen, z. B. blutende Gehirntumoren oder Metastasen, die eine Antikoagulation verbieten. Hier kommt neben physikalischen Maßnahmen nur ein Vena-Cava-Filter in Betracht.

### Rezidivierende Thromboembolien

Krebspatienten haben im Gegensatz zu anderen Patienten trotz einer adäquaten Antikoagulation ein 2–3-fach erhöhtes Risiko, ein Rezidiv ihrer VTE zu erleiden. In der oben erwähnten CLOT-Studie wurde eine überlegene Wirksamkeit des NMH Dalteparin gegenüber Warfarin zur Verhinderung der Rezidivtherapie aufgezeigt [Lee AYY et al. 2003]. Auch mit dem NMH Tinzaparin konnte die Überlegenheit von Heparin gegenüber der oralen

Antikoagulation demonstriert werden [Hull RD et al. 2006]. In beiden Studien halbierte sich die Rezidivrate. Basierend auf diesen Ergebnissen beschreibt das ACCP (American College of Chest Physicians) in ihren Leitlinien die Möglichkeit, NMH bei Krebspatienten mit VTE anzuwenden [Geerts WH et al. 2004].

### Primärprophylaxe

Nach einer Analyse an über einer Million hospitalisierten Krebspatienten hat die Rate der VTE 1995–2003 um 28 % zugenommen [Khorana AA et al. 2009]. Durch das Erkennen von Krebspatienten mit hohem Thromboserisiko und der Einleitung einer medikamentösen Thromboseprophylaxe, ließen sich nicht alle, aber ein Teil der VTE verhindern.

**Vorbeugen bei Operationen:** Operative Eingriffe an onkologischen Patienten erfordern aufgrund der Studienlage zwingend eine medikamentöse Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin (NMH). Nach einer Analyse des American College of Chest Physicians (1995) kommt es bei 40–80 % der Krebspatienten postoperativ ohne Thromboseprophylaxe zu einer Thrombose der Unterschenkel und bei 10–20 % zu einer proximalen, tiefen Venenthrombose. Das Auftreten der tödlichen Lungenembolien liegt bei 1–5 %. Aus verschiedenen Studien lässt sich schließen, dass Tumorpatienten, denen eine Operation bevor steht, immer einer Hochrisikogruppe zugerechnet werden sollten und zur Thromboseprophylaxe ein NMH in einer Hochrisikodosierung erhalten sollten. So verglich das Team um David Bergqvist [Bergqvist D et al. 1995] 2.500 I.E. und 5.000 I.E. Dalteparin bei Operationen von Krebspatienten. Die Rate der VTE fiel von 14,9 % bei einer Dosierung von 2.500 I.E. auf 8,5 % bei einer Dosierung von 5.000 I.E. Auch eine prolongierte Thromboseprophylaxe über 3–4 Wochen kann laut zwei Studien das Thromboserisiko weiter senken. In einer doppelblinden Multicenterstudie erhielten 332 Patienten mit geplanter offener Malignom-Operation in der Bauch- und Beckenregion mit kurativer Zielsetzung Enoxaparin 40 mg/d zunächst über 6–10 Tage. Nachfolgend wurde in derselben Dosierung mit Enoxaparin über 21 Tage weiterbehandelt und in dem anderen Arm

Placebo verabreicht. Zum primären Studienendpunkt zwischen Tag 25 und 31 kam es bei 4,8 % der Patienten, die durchgehend Enoxaparin erhalten hatten und bei 12 % der Patienten in der Placebo-Gruppe zum Nachweis einer VTE [Riess H et al. 2009]. Auch in einer zweiten Studie konnten Forscher [Rasmussen MS et al. 2003] zeigen, dass eine auf vier Wochen ausgedehnte Thromboseprophylaxe mit 5.000 I.E. Dalteparin im Vergleich zur einwöchigen Prophylaxe das Risiko einer VTE von 19,6 auf 8,8 % absenken konnte. Die Rate der proximalen Thrombosen ließ sich von 10,4 auf 2,2 % senken.

**Vorbeugen bei anderen Therapien:** Neben einer Operation führen Hormon-, Chemo-, und Strahlentherapie zu einem erhöhten Thromboembolierisiko. Das Risiko hängt vom Gewebstyp, von der Primärlokalisation und dem Differenzierungsstadium des entsprechenden Tumors ab. Zahlen zur Chemotherapie-induzierten Thrombose-Inzidenz existieren vor allem beim Mammakarzinom (um 15 % im metastasierten Stadium). Derzeit kann noch keine allgemeine, medikamentöse Thromboseprophylaxe nach Einleitung einer Chemotherapie empfohlen werden, da die Häufigkeiten von Thromboembolien im Zusammenhang mit zytoreduktiven Tumortherapien besonders in der adjuvanten Therapie niedriger sind als nach operativen Eingriffen und der Behandlungszeitraum nicht Tage, sondern Wochen und Monate umfasst. Vielmehr sollte in jedem einzelnen Fall das Thromboserisiko abgewogen werden. So ist grundsätzlich eine Prophylaxe bei bettlägerigen Tumorpatienten wichtig. Kürzlich wurde bei Patienten, die wegen eines metastasierten Pankreaskarzinoms chemotherapiert wurden gezeigt, dass eine prolongierte Thromboseprophylaxe mit 1 mg/kg Enoxaparin nach 12 Wochen zu einer Reduktion der VTE von 14,5 auf 5 % führte [Riess H et al. 2009].

Die Einführung der neueren Substanzen Thalidomid und Lenolidamid bei der Behandlung des multiplen Myeloms führte bei den Patienten zu Thrombose-Inzidenzen von 20–30 %, insbesondere, wenn diese Substanzen nicht nur mit Kortikosteroiden, sondern auch mit Zytostatika kombiniert wurden. Daher ist heute, insbesondere bei Kombinationen mit Tha-

lidomid bzw. Lenolidamid, eine medikamentöse Prophylaxe mit einem NMH notwendig. Ebenso für Patienten, die schon zuvor wegen ihres Tumorleidens eine Thromboembolie durchgemacht haben, besteht ein erhöhtes VTE-Rezidivrisiko, so dass z. B. bei einer Chemo- oder Strahlentherapie die Indikation zu einer Heparin-Prophylaxe besteht.

### Vorbeugen bei vaskulären Zugängen:

Kontrovers wurde diskutiert, ob eine Thromboseprophylaxe bei venösen Portsystemen wie auch bei subkutan platzierten Hickman-Kathetern notwendig ist. Zwar lassen sich bei sonografischer Kontrolle an der Spitze des Portkatheters in 60–70 % der Fälle Fibrinlagerungen nachweisen, in der Regel sind die Systeme dennoch weiterhin durchgängig. Die Zahl der klinisch manifesten Portverschlüsse liegt aber nach Studienlage nur bei 3–4 %, unabhängig davon, ob eine zwölfwöchige Prophylaxe mit 5.000 Einheiten Dalteparin täglich oder keine Prophylaxe durchgeführt wurde [Karthaus M et al. 2006]. Wenn man bedenkt, dass die Portsysteme oft über viele Monate in Gebrauch sind, müssten die Patienten über lange Zeiträume prophylaktisch behandelt werden, um dann bei wenigen Patienten einen Verschluss zu verhindern. Daher ist derzeit keine allgemeine Prophylaxe sinnvoll. Vielmehr sollte diese dann zur Anwendung kommen, wenn der Port bereits einmal verschlossen war und aus diesem Grund mit einem Fibrinolytikum wieder eröffnet werden konnte oder wegen des Verschlusses neu angelegt werden musste.

### Literatur online unter [www.im-focus-onkologie.de](http://www.im-focus-onkologie.de)

---

#### Autor:

Prof. Dr. Erhard Hiller  
Hämato-onkologische Gemeinschaftspraxis am Rotkreuzplatz  
Winthierstr. 7, 80639 München  
E-Mail: Erhard.Hiller@gmx.de

---

Für die Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS)  
ASORS im Internet: [www.asors.de](http://www.asors.de)

## Literatur

1. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT et al. ENOXACAN II Investigators: Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery of cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 975–80.
2. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA et al. Low-molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep-vein-thrombosis: 2500 versus 5000 anti-Xa units in 2070 patients. *Br J Surg* 1995; 82: 496–501.
3. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Pathogenesis of thrombosis in cancer. In: *Thrombosis and cancer*. Lugassy G et al. (Hrsg.). Taylor & Francis, London-New York 2004; S. 11–30.
4. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. Prevention of venous thromboembolism. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 338S–400S.
5. Hull RD, Pineo GF, Brant RF et al. Long term low molecular weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006; 119: 1062–72.
6. Johnson MJ, Spoule M, Paul J. The prevalence and associated variables of deep venous thrombosis in patients with advanced cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1999; 11: 105–10.
7. Karthaus M, Kretschmar A, Kröning H et al. Dalteparin for the prevention of catheter related complications in cancer patients with central venous catheters: final results of a double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol* 2006; 17: 289–96.
8. Khorana AA, Conolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4839–47.
9. Klepfish A, Schattner A, Lugassy G et al. Platelets and cancer. In: *Thrombosis and cancer*. Lugassy G et al. (Hrsg.). Taylor & Francis, London-New York 2004; S. 31–46
10. Lee AYY, Levine MN, Baker RI et al. Low molecular weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl Med* 2003; 349: 146–53.
11. Prandoni P, Leusing AWA, Büller HB. Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1128–33.
12. Rasmussen MS, Jorgensen PW, Jorgensen LN et al. Prolonged thrombosis prophylaxis with low molecular weight heparin (dalteparin) following major abdominal surgery for malignancy. *Blood* 2003; 102: Abstract 146.
13. Rickles FR, Edwards RL. Activation of blood coagulation in cancer. Trousseau's syndrome revisited. *Blood* 1983; 62: 14–31.
14. Riess H, Pelzer U, Deuschinoff G et al. A prospective, randomized trial of chemotherapy with or without the low molecular weight heparin (LMWH) enoxaparin in patients with advanced pancreatic cancer: Results of the CONKO 004 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (suppl; abstr LBA4506).
15. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: Determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 2002; 87: 575–9.