

Die krebsassoziierte Thrombose

Update 2023 – alles wird besser?

AXEL MATZDORFF, ASKLEPIOS KLINIKUM UCKERMARK, KLINIK FÜR INNERE MEDIZIN II, SCHWEDT

*Tumoren können das Blutgerinnungssystem aktivieren und das Risiko für venöse Thromboembolien (VTEs) erhöhen. Mit der Zahl der Tumorpatient*innen steigt in den letzten Jahren auch die Inzidenz von tumor-assoziierten VTEs. Folgende aktuelle Aspekte werden im Folgenden diskutiert:*

- *Scores und „Risk Assessment Models“ (RAMs) zur besseren Identifizierung von Krebspatient*innen mit hohem VTE-Risiko,*
- *Therapie tumor-assoziiierter VTEs mit DOAKS inkl. verlängerter Therapien über drei bis sechs Monate hinaus,*
- *Einfluss neuer Tumormedikamente, z.B. von Immunmodulatorischen Imid-Arzneimitteln (IMiDen), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Inhibitoren und Immuncheckpoint-Inhibitoren auf das VTE-Risiko,*
- *Antikoagulation bei Patient*innen mit hohem Blutungsrisiko, z.B. bei Tumorpatient*innen mit Thrombozytopenie,*
- *Beendigung der Antikoagulation bei Patient*innen in der letzten Lebensphase.*

Abkürzungen

DOAK – direkt-wirksames orales Antikoagulans

IMiD – Immunmodulierendes Imid-Arzneimittel

NMH – niedermolekulares Heparin

RAM – Risk Assessment Model

SNP – Single Nucleotide Polymorphism, Punktmutation

VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor

VTE – venöse Thromboembolie

Tumor-assoziierte VTEs

Durch die zunehmende Alterung der Gesellschaft und die zahlreichen neuen und sehr wirksamen Tumortherapien steigt die Zahl der Tumorpatient*innen in Europa. Neoplasien sind neben Herz-Kreislauf-Erkrankungen mittlerweile zur führenden Todesursache aufgestiegen (1, 2). Doch gerade Tumorpatient*innen haben auch ein erhöhtes Risiko VTEs zu entwickeln; in einer aktuellen Studie wird das Risiko als neunmal höher als bei Nicht-Tumorpatient*innen angegeben (3).

Dieselbe Studie zeigt auch, dass die Inzidenz von tumor-assoziierten VTEs kontinuierlich zunimmt; von 1997 bis 2017 ist die Zahl um das fast 3,5-fache angestiegen (3). Im gleichen Zeitraum stieg auch die Zahl der Publikationen zum Thema VTE um das 8,9-fache (Abb. 1) (4). Nun sollte man erwarten, dass die zunehmende wissenschaftliche Beschäftigung mit dem Thema Wirkung zeigt, indem sie die Inzidenz tumor-assoziiierter VTEs senkt, doch das ist nicht der Fall – im Gegenteil. Mögliche Ursachen dafür sollen im Folgenden diskutiert werden.

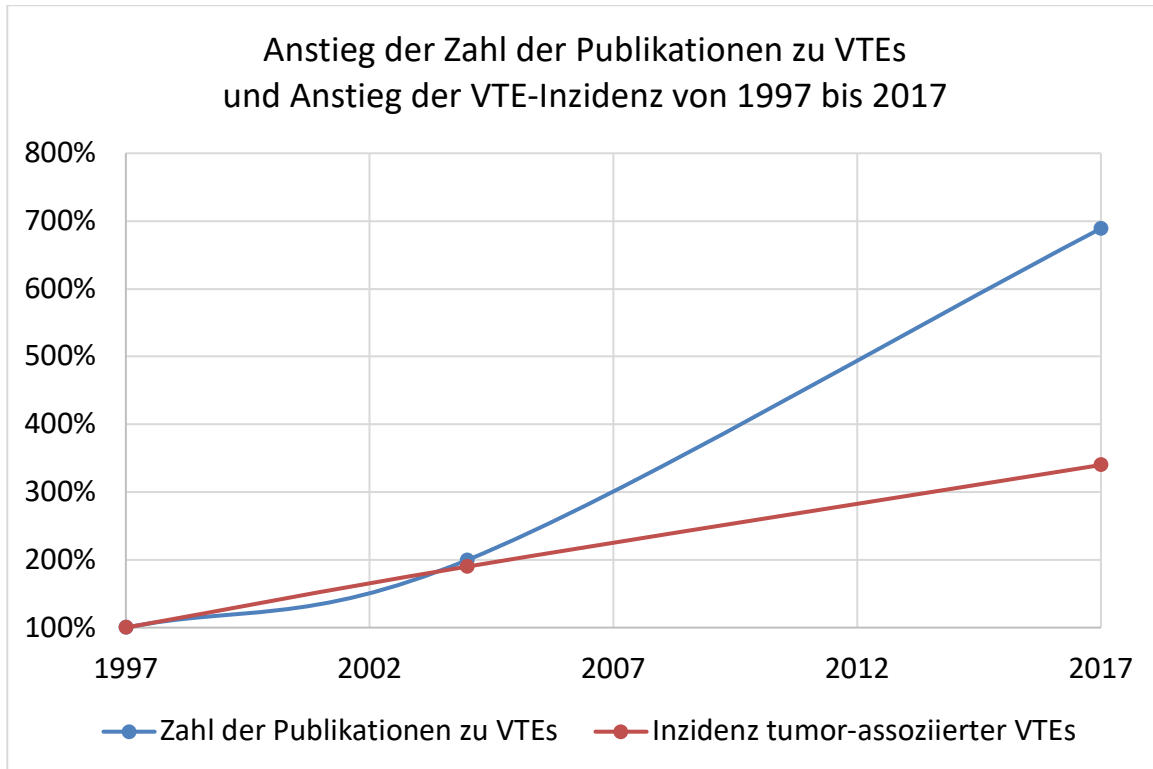


Abbildung 1: Inzidenz von tumor-assoziierten VTEs in den Jahren 1997 bis 2017 (nach 3) und Häufigkeit von Publikationen zu dem Medical Subject Heading „Venous Thromboembolism“ in PubMed auch in den Jahren 1997 bis 2017 (nach 4) (1997 = Ausgangswert = 100%).

Beispiel 1 – Scores und RAMs zur Abschätzung des VTE-Risikos von Tumorpatient*innen

Eine Thrombose zu verhindern ist für den Patienten/die Patientin immer besser, als zu warten, bis eine Thrombose eingetreten ist und erst dann zu behandeln. Es wäre also wünschenswert, wenn man abschätzen könnte, welche*r Tumorpatient*in ein hohes Risiko hat, eine VTE zu entwickeln und welche*r nicht. Den Hochrisiko-Patient*innen könnte man dann eine Thromboseprophylaxe anbieten. 2008 publizierte die Arbeitsgruppe um A. Khorana einen Score zur Einschätzung des Thrombosierisikos ambulanter Tumorpatient*innen, der als „Khorana-Score“ Eingang in die wissenschaftliche Literatur gefunden hat (5). 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 für die zahlreichen neuen Therapien und insbesondere für die modernen Immuntherapien überhaupt noch valide ist. In der Zwischenzeit wurden zahlreiche weitere Scores entwickelt (6-8). Beim Jahreskongress der American Society of Hematology

im Dezember 2022 stellte die Arbeitsgruppe um Ang Li auf der Poster-Session solch einen neuen Score vor, der berücksichtigt, ob die Patientin/der Patient eine der neuen zielgerichteten („targeted“) Therapien bekommt, ob sie/er schon einmal eine VTE hatte, ob sie/er kürzlich im Krankenhaus war oder ob sie/er immobil ist (9). Dieses Poster wurde bereits im Folgemonat als elektronische Publikation und im Juni 23 als Papierversion veröffentlicht (10). Im gleichen Heft findet sich noch eine Publikation für einen weiteren Score (11). Diese enge Taktung zeigt die Relevanz des Themas. Die **Tabelle** (siehe nächste Seite in diesem Beitrag) zeigt neun Scores und RAMs für Tumorpatient*innen. Trotz dieser zahlreichen Scores wird keiner davon in den aktuellen AWMF- oder Onkopedia-Leitlinien zum Bronchial-CA, Pankreas-CA u.a. erwähnt (12, 13). Nur in den Leitlinien mit hämostaseologischem Schwerpunkt, z.B. in der Onkopedia-Leitlinie zu venösen Thromboembolien wird der Khorana-Score erwähnt (14). Andere, internationale Leitlinien empfehlen wiederum nicht nur einen, sondern gleich mehrere Scores und überlassen dem Behand-

ler die Wahl (15, 16). Es ist zusätzlich verwirrend, dass sich manche Empfehlungen widersprechen. Z.B. rät die Co-Autorin einer Leitlinie (J.C. in 16) explizit von einer Thromboseprophylaxe bei Bronchialkarzinom-Patient*innen ab, in einer anderen Publikation empfiehlt sie aber bei Bronchialkarzinom-Patient*innen eine Thromboseprophylaxe (17).

| Risikofaktor | Khorana ⁵ | Vienna-CATS ⁷ | PROTECHT ⁶ | CONKO ⁶ | ONKOTEV ⁶ | TicOnco ⁶ | Compass-CAT ⁸ | New Score Li et al. ^{9,10} | ONCOTHROMB ¹¹ |
|--|----------------------|---------------------------------|-----------------------|--------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| Pankreas-, Magenkarzinom | X | X | X | X | X | X | Lunge, Mamma, Ovar, Kolon, Rektum | X | X |
| Bronchial-Karz., gynäkol. Tumore, Lymphom, Blasen-, Hoden-Tumore | X | X | X | X | | X | | X | X |
| Hämoglobin | X | | X | X | | X | | X | |
| Leukozyten | X | | X | X | | X | | X | |
| Thrombozyten | X | | X | X | | X | X | X | |
| BMI (Body Mass Index) | X | | X | | | X | | X | X |
| VTE in der Anamnese | | | | | X | | X | X | |
| Metastasiert | | | | | X | | | X | X |
| Gefäßkompression | | | | | X | | | | |
| Performance Score | | | | X | | | | | |
| D-Dimer | | X | | | | | | | |
| P-Selectin | | In aktueller Version gestrichen | | | | | | | |
| SNPs | | | | | | X | | | X |
| Gemzitabin | | | X | | | | | | |
| Platin-haltige Chemo | | | X | | | | | | |

- Anthrazykline
- Hormone
- Zeit seit Diagnose
- ZVK
- Stationär in letzten 3 Mo.
- Kardiovasc. Risikofakt.?
- Endokrine Therapie
- Target Ther.
- Stationär in letzten 3 Mo.
- Lähmungen
- Ethnizität

Tabelle: Verschiedene Scores und Risk Assessment Models zur Abschätzung des VTE-Risikos bei Tumorpatienten (SNP = Single Nucleotide Polymorphism, Punktmutation)

Fazit: Die Vielzahl an Scores und RAMs und die z.T. widersprüchlichen Äußerungen von Autor*innen führen eher zur Verunsicherung von Nicht-Expert*innen als dass sie diese von der Sinnhaftigkeit einer routinemäßigen Abschätzung des VTE-Risikos bei Tumorpatient*innen überzeugen. Sie stehen einer zeitnahen und flächendeckenden Implementierung im Praxisalltag entgegen. Dazu kommt, dass Blutungen bei Tumorpatient*innen – auch ohne Antikoagulationen – nicht selten sind. Tumor-Behandler, die mit dem Thema weniger vertraut sind, fürchten, dass Ihnen bei einer Prophylaxe mit Heparin oder einem DOAK (in D „off-label“!) im Fall einer Blutung der Vorwurf der Fehlbehandlung gemacht wird. Ohne einen zeitnahen Konsens und eine explizite Empfehlung der Meinungsbildner*innen und Leitlinienautor*innen für oder gegen einen (nicht mehrere!) Score, wird sich ein Risk Assessment bei Tumorpatient*innen und eine Prophylaxe in der täglichen Praxis nicht etablieren.

Beispiel 2 – Dauer der Antikoagulation nach tumor-assoziiertes VTE – „full dose“, „low-dose“ oder Absetzen?

Zwei Studien mit den DOAKs Apixaban und Rivaroxaban haben gezeigt, dass nach sechs bis zwölf Monaten regulär-dosierter Antikoagulation eine verlängerte „low-dose“-Sekundärprophylaxe das Risiko von Rezidiv-VTEs niedrig hält, ohne signifikant mehr Blutungen zu induzieren (18, 19). In diesen Studien waren Patient*innen mit aktiver Tumorerkrankung jedoch gar nicht oder nur zu einem sehr geringen Prozentsatz vertreten. Tumorpatient*innen haben ein erhöhtes Risiko Rezidiv-VTEs zu entwickeln, eine langfristige Antikoagulation wäre also wünschenswert. In diesem Sinne empfehlen viele Leitlinien, bei tumor-assoziiertes VTE nach drei bis sechs Monaten regulärer Antikoagulation eine längere Antikoagulation zu erwägen, wenn die Tumorerkrankung dann immer noch aktiv ist (14-16, 20-22). Tumorpatient*innen haben aber auch ein erhöhtes Risiko zu bluten, eine langfristige Antikoagulation wäre also riskant. In der klinischen Praxis stellt sich daher die Frage, ob man dann noch die „volle“ Dosis

braucht, oder ob eine halbe („low-dose“) Dosis ausreicht?

Bei der SELECT-D-Studie mit dem Wirkstoff Rivaroxaban gab es eine „extended treatment“-Arm mit voll-dosiertem Rivaroxaban, der aber letztlich „underpowered“ war, um den Nutzen einer verlängerten Antikoagulation nach den ersten sechs Monaten regulärer Antikoagulation zu belegen (23). In der Hokusai-VTE-Cancer-Study mit dem Wirkstoff Edoxaban gab es auch einen Arm mit verlängerter, voll-dosierter Therapie, der aber Dalteparin mit Edoxaban und nicht mit Placebo verglich (24). Der Nutzen einer voll-dosierten Fortsetzung der Antikoagulation ist durch diese Studien somit nicht beantwortet.

Die CAP-Studie (Apixaban as treatment of venous thrombosis in patients with cancer) ist eine einarmige, multizentrische Studie aus Norwegen. Tumorpatient*innen erhielten zunächst regulär dosiertes Apixaban für sechs Monate, danach „low-dose“ Apixaban für bis zu 30 Monate. Die Zahl schwerer Blutungen war unter „low-dose“ Apixaban niedrig und auch die Zahl rezidivierender VTEs war niedrig, wobei einschränkend zu bemerken ist, dass die

VTE-Inzidenz erst nach dem zwölften Monat langsam abfiel (25).

In einer anderen Studie wurden retrospektiv Behandlungsdaten von Patient*innen aus den Jahren 2016-2023 analysiert (53 Patient*innen mit hämatologischen Erkrankungen, 101 mit soliden Tumoren). Alle Patient*innen erhielten zunächst eine regulär dosierte Antikoagulation, dann „low-dose“ Apixaban oder Rivaroxaban. In der regulär dosierten Phase traten keine Re-Thrombosen auf, in der folgenden Phase mit „low-dose“ Apixaban/Rivaroxaban nur 1,9% Re-Thrombosen. In der regulär dosierten Phase kam es zu 5,8% Blutungen (nicht weiter spezifiziert), in der „low-dose“-Phase zu 2,6% Blutungen. Die Folgerung der Autoren ist, dass eine Sekundärprophylaxe mit „low-dose“ Apixaban oder Rivaroxaban wirksam und sicher sei (26).

In der EVE-Studie wurden Patient*innen nach sechs bis zwölf Monaten regulär-dosierter Antikoagulation zu 2 x 5 mg oder 2 x 2,5 mg Apixaban randomisiert (27). Die Ergebnisse wurden kürzlich auf dem Kongress der International Society of Thrombosis and Hemostasis vorgestellt (28). Mit

„low-dose“ Apixaban war die Zahl der Blutungen nicht höher, aber auch nicht geringer als mit 2 x tgl. 5 mg Apixaban. Auch die Zahl der Rezidiv-VTEs war gleich.

Fazit: Wenn man diese Studien zusammen betrachtet, dann kann Tumorpatient*innen mit tumor-assoziiertes VTE und weiterhin aktiver Tumorerkrankung eine verlängerte Sekundärprophylaxe mit „low-dose“ Apixaban oder Rivaroxaban angeboten werden, natürlich nur, wenn sie kein erhöhtes Blutungsrisiko haben. Blutungen scheinen dadurch nicht häufiger aufzutreten. Es ist aber auch nicht sicher, ob dadurch Re-Thrombosen häufiger oder seltener auftreten als mit regulär dosierter Antikoagulation. Die Entscheidung für oder gegen eine verlängerte Antikoagulation mit „low-dose“ Apixaban oder Rivaroxaban sollte dem Wunsch der Patientin/des Patienten folgen. Weder die Unterlassung noch die Durchführung stellt einen Behandlungsfehler dar.

Beispiel 3 – Immuntherapien und tumor-assoziierte VTEs

Tumor-assoziierte VTEs werden immer häufiger und das, obwohl immer weniger Tumorpatient*innen stationär behandelt werden. Außerdem erhalten immer weniger Tumorpatient*innen die klassisch mit einem hohen VTE-Risiko belasteten Substanzen Asparaginase, Tamoxifen, 5-Fluorouracil, Cisplatin, Erythropoetin, u.a., dafür aber immer häufiger sogenannte zielgerichtete („targeted“) und Immuntherapien. Könnte es an den neuen Immuntherapien liegen, dass tumor-assoziierte VTEs zunehmen?

Immunmodulatorische Imid-Arzneimittel (IMiD)

Immunmodulatorische Imid-Arzneimittel (IMiDe) sind Wirkstoffe, die eine Imid-Gruppe enthalten. Zur den IMiDen gehören Thalidomid und seine Analoga Lenalidomid und Pomalidomid. Diese Arzneimittel werden seit den 90er Jahren bei Patient*innen mit Multiplem Myelom, seit den 2000er Jahren auch bei Lymphomen und Myelodysplastischen Syndromen eingesetzt. Schon lange ist bekannt, dass

IMiDe das Risiko venöser und arterieller Thromboembolien erhöhen. Zahlreiche Pathomechanismen werden dafür diskutiert: proinflammatorische Wirkung (IL-6, TNF), vermehrte Expression von Tissue Factor und Vascular Endothelial Growth Factor, verminderte Expression von Thrombospondin, Erhöhung der von-Willebrand-Faktor-Spiegel und von Faktor VIII. Die aktuelle NCCN-Leitlinie zum Multiplen Myelom empfiehlt, das Thromboserisiko mit einem Score abzuschätzen und dann eine entsprechend Thromboseprophylaxe anzubieten (29). Sie schlägt dazu explizit den IMPEDE und den SAVED Score vor (30, 31). In der deutschen AWMF-Myelom-Leitlinie sind diese Scores gar nicht erwähnt (32).

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Inhibitoren

VEGF-Inhibitoren stören die regenerative Funktion des Endothels. Sie wurden Anfang der 2000er Jahre in die Therapie zunächst des Kolonkarzinoms eingeführt. Mittlerweile werden sie bei zahlreichen weiteren Tumorentitäten (Bronchialkarzi-

nom, Mamma- und Ovarialkarzinom, Nierenzellkarzinom, u.a.) eingesetzt. Initial bestand die Sorge, dass sie das Gefäßendothel schädigen und dadurch Thrombosen fördern. Gleichzeitig könnte auch die Gefäßintegrität als Ganzes eingeschränkt sein, so dass es zu vermehrten Blutungen kommt. Zunächst ergaben mehrere Studien ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse Thromboembolien (33, 34). Zwei Meta-Analysen zeigten dann aber keine signifikant erhöhte Inzidenz venöser Thromboembolien (VTEs) mit Bevacizumab (35, 36), zwei weitere nur eine minimale Erhöhung (37, 38). In der Fachinformation steht aber immer noch: „Während einer Avastin®-Behandlung besteht ein Risiko für die Patienten hinsichtlich der Entwicklung venöser thromboembolischer Nebenwirkungen, einschließlich Lungenembolie ...“ und zusätzlich „VTEs wurden bei bis zu 7,8% der Patienten berichtet, die mit Chemotherapie plus Bevacizumab behandelt wurden, verglichen mit bis zu 4,9 % der Patienten, die ausschließlich Chemotherapie erhielten“ (39).

Die aktuelle SUNLIGHT-Studie untersucht Patient*innen mit fortgeschrittenem, metastasiertem Kolonkarzinom (40). 246 Patient*innen erhielten ein Chemotherapeutikum (Trifluridin / Tipiracil) + Bevacizumab. Bei 0,4% (einmal) kam es zu einer VTE (nicht publiziert, pers. Rückfrage bei J. Taberner). Im Studienarm ohne Bevacizumab („Chemo only“) waren es 1,6% (4 VTEs). Die Autoren der SUNLIGHT-Studie schätzen das VTE-Risiko unter Bevacizumab als so niedrig ein, dass sie Patient*innen mit VTE in der Eigenanamnese noch nicht einmal von der Studie ausgeschlossen haben (nur Patient*innen mit frischer VTE in den letzten 4 Wochen).

Fazit: Es ist nachvollziehbar, dass nach Lektüre der Fachinformation ein*e Tumorbehandler*in, die/der mit den Daten von Bevacizumab zu tumor-assoziierten VTEs nicht vertraut ist, zögern wird, Bevacizumab bei Patient*innen mit VTE in der Eigenanamnese einzusetzen, während Experten (z.B. die Autoren der SUNLIGHT-Studie) diese Einschränkung nicht mehr sehen. Die Hersteller von Bevacizumab werden aus medicolegalen Gründen den Hinweis auf das Thromboserisiko nicht

aus der Fachinformation streichen. Hier wäre eine Stellungnahme der Leitlinienautoren hilfreich, dass die Gabe von Bevacizumab auch bei Patient*innen mit erhöhtem VTE-Risiko, z.B. nach bereits durchgemachter VTE, keinen Behandlungsfehler darstellt.

Immuncheckpoint-Inhibitoren

Immuncheckpoint-Inhibitoren sind neue Wirkstoffe, die in Kombination mit Chemotherapie oder bei alten und eingeschränkten Patient*innen auch gerne als Monotherapie eingesetzt werden. Sie aktivieren die Immunabwehr gegen den Tumor, indem inhibitorische Interaktionen zwischen Antigen-präsentierenden Zellen und T-Lymphozyten an den sogenannten Checkpoints (PD-1/PD-L1, CTLA-4) unterbrochen oder aktivierende Checkpoints stimuliert werden. Die neuen Therapien ermöglichen eine palliative Kontrolle und z.T. sogar eine kurative Option bei Tumorerkrankungen, deren Behandlung bisher kaum möglich war. Sie werden auch bei Patient*innen in hohem Alter oder mit relevan-

ten Nebenerkrankungen eingesetzt, gerade weil sie so gut verträglich sind (41-43). Immuncheckpoint-Inhibitoren haben i.d.R. immunologische Nebenwirkungen (Pneumonitis, Colitis, Nephritis, Myokarditis, u.a.) (44, 45). Von venösen und arteriellen Gefäßverschlüssen war lange Zeit nicht die Rede.

Vor einigen Jahren wurde zunächst in Abstracts, dann aber auch in kleineren Volltext-Publikationen berichtet, dass unter Immuncheckpoint-Inhibitoren auch venöse Thromboembolien und arterielle Gefäßverschlüsse auftreten können (46-52). Erst drei größere Übersichtsarbeiten aus dem Jahr 2021 haben das Thema in den Fokus des Interesses gerückt (3, 53, 54). Der Pathomechanismus ist nicht geklärt. Die Aktivierung von T-Zellen und vermehrte Synthese von Tissue Factor, erhöhte Zytokinpiegel und eine allgemein proinflammatorische Wirkung scheinen eine Rolle zu spielen (51). Dabei ist zu beachten, dass Immuncheckpoint-Inhibitor-assoziierte VTEs offensichtlich nicht nur am Anfang der Behandlung auftreten, wie man es bisher von Chemotherapie-assoziierten

Thrombosen kennt, sondern kontinuierlich über die ganze Dauer der teilweise langen Therapien (Abb. 2) (54, 55).

Fazit: Auch wenn die Leitlinien bisher nicht oder nur unzureichend auf das hohe VTE-Risiko von Immuncheckpoint-Inhibitoren eingehen, muss das Thema in der täglichen Praxis umgehend stärker berücksichtigt werden. Ein aktueller kommerzieller Aufklärungsbogen (56) nennt bei Immuncheckpoint-Inhibitoren als relevante Nebenwirkungen an erster Stelle allergische Reaktionen sowie gastrointestinale und dermatologische Nebenwirkungen. Lungenembolien seien „etwas häufiger“. In der täglichen Praxis sind VTEs jedoch nicht selten (4%-14%) (3, 53, 54) und sollten zukünftig genauso wie die „etablierten“ Nebenwirkungen aufgeklärt werden. Da sich Immuntherapien über Monate bis Jahre erstrecken können, ist die kontinuierliche Überwachung und wiederholte Information der Patient*innen von größter klinischer Relevanz.

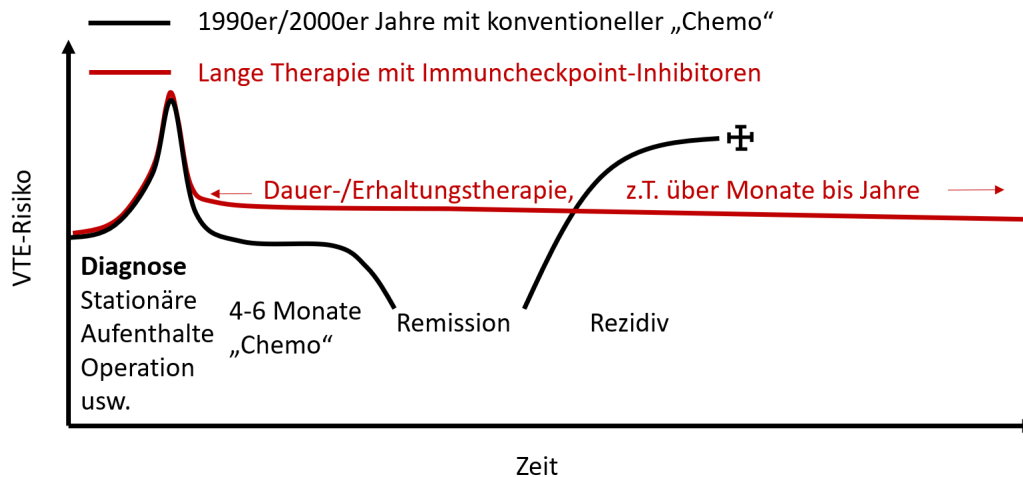


Abbildung 2: (—) 1990er und 2000er Jahre gehäuftes Auftreten tumor-assoziiertes VTEs besonders zu Anfang einer „klassischen“ Tumorthherapie mit Operation und Chemotherapie (in Anlehnung an 55) und im Gegensatz dazu (—) bei Immuncheckpoint-Inhibitoren vermehrtes Auftreten tumor-assoziiertes VTEs über den ganzen, z.T. viele monate- bis jahrelangen Behandlungsverlauf (in Anlehnung an 54).

„Deprescribing“

Leitlinien empfehlen eine langfristige Antikoagulation bei tumor-assoziiertes VTEs, zumindest solange der Tumor aktiv ist (Onkopedia: ...“kann indiziert sein“ ...). Studien zeigen deshalb, dass viele Hospiz-Patient*innen noch ein Antikoagulans

(ASS und andere Thrombozytenfunktionshemmer, Heparin, DOAK, VKA) gegen Vorhofflimmern, Z.n. Herzinfarkt oder Schlaganfall, Thrombosen, Immobilität, u.a. einnehmen (57-59). Es gibt keine Evidenz, dass diese fortgesetzte Antikoagulation einen Effekt auf die Lebensqualität in

dieser letzten Lebensphase hat (59). In der amerikanischen Leitlinie wird das Absetzen von Antikoagulanzen nicht erwähnt (60). Die sehr zurückhaltende Empfehlung der deutschen AWMF-Leitlinie, ein Absetzen der Antikoagulation zu prüfen und ggf. mit der Patientin/dem Patienten (oder Angehörigen) zu diskutieren (61), ist nur in den seltensten Fällen praktikabel. Es wird als Entzug der ärztlichen Zuwendung empfunden. In dieser Situation könnten Leitlinien unterstützend argumentieren, dass die Leitlinienautor*innen das Absetzen in der letzten Lebensphase nicht als Behandlungsfehler, sondern in den allermeisten Fällen als ratsam betrachten.

Antikoagulation bei Thrombozytopenie

Thrombozytopenien treten nicht nur bei Patient*innen mit klassischer Chemotherapie auf, auch bei Immuntherapien sind Thrombozytopenien nicht selten und häufig Ausdruck der Grunderkrankung oder einer vorhergehenden oder gleichzeitigen Chemotherapie (62). Auch wurde bereits ausgeführt, dass Patient*innen mit Immuntherapien ein erhöhtes Risiko haben venöse Thromboembolien zu entwickeln. Wie sollen Patient*innen mit kardiovaskulären Erkrankungen oder venösen Thromboembolien antikoaguliert werden, wenn sie thrombozytopen sind? Dazu wurden kürzlich zwei Leitlinien der European Hematology Association und der European Society of Cardiology veröffentlicht (63, 64). Die Leitlinienautor*innen stellen dabei freimütig fest, dass für viele ihrer Empfehlungen keine oder nur sehr geringe Evidenz vorliegt.

Fazit: Die zwei Leitlinien der EHA und ESC geben Empfehlungen zur Antikoagulation bei Thrombozytopenie speziell für Tumorpatient*innen. Der Autor dieses Beitrags begrüßt, dass die Leitlinienautor*innen der EHA und ESC trotz der niedrigen oder des weitgehenden Fehlens von Evidenz dem Leser dennoch praktische Empfehlungen an die Hand geben. Jede Ärztin und jeder Arzt, der Tumorpatient*innen behandelt, sollte mit diesen Empfehlungen vertraut sein.

Zusammenfassung

Unser Wissen über den Pathomechanismus, die Prophylaxe und Therapie tumorassoziierter VTEs ist in den letzten Jahren enorm gewachsen. Dennoch werden VTEs immer häufiger und das kann an folgenden Entwicklungen liegen:

- Es gibt mittlerweile so viele Scores und RAMs zur Einschätzung des Thromboserisikos von Tumorpatient*innen und diese sind häufig so komplex und aufwändig, dass dies

ihre Implementierung im eng getakteten klinischen Praxisalltag verhindert.

- Die neuen Immuntherapien (IMiDe, VEGF-Inhibitoren, Immuncheckpoint-Inhibitoren) können VTEs induzieren, z.T. noch nach Monaten und Jahren. Diese Beobachtung ist aber neben den zahlreichen anderen Neuerungen und Therapieänderungen, die durch diese neuen Wirkstoffe notwendig geworden sind und in den Leitlinien berücksichtigt werden müssen, in den Hintergrund getreten.
- Viele Patient*innen mit tumorassoziierter VTE werden für sechs Monate antikoaguliert, es gibt aber keine Evidenz, für die Zeit nach sechs Monaten. Auch für die Fortsetzung der Antikoagulation in der letzten Lebensphase fehlt jede Evidenz.

Leitlinienempfehlungen sind gerade dort notwendig und wichtig, wo es keine Evidenz gibt. Das Fehlen von Studiendaten darf einer Empfehlung, wie z.B. für die Antikoagulation bei

thrombozytopenen Patient*innen, nicht im Wege stehen. Dem weniger versierten Arzt, der weniger versierten Ärztin gibt dies den notwendigen starken Schutz gegen den Vorwurf der Fehlbehandlung. Carl Sagan (amerik. Wissenschaftler und Autor) prägte den Satz „Absence of Evidence does not justify Absence of Opinion“(65). Das gilt im gleichen Sinne für unsere täglichen Entscheidungen zur Antikoagulation von Patient*innen mit tumor-assoziierten venösen Thromboembolien.

Literatur

1. ECIS - European Cancer Information System. Estimates for cancer incidence and mortality im Jahr 2020. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/> (geprüft 13.8.23)
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. 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.
4. PubMed, MeSH terms “venous thromboembolism” AND “cancer”, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=cancer+AND+venous+thromboembolism&sort=date> (geprüft 13.8.23).
5. 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.
6. Gerotziafas GT, Mahé I, Lefkou E, AboElnazar E, Abdel-Razeq H, Taher A, Antic D, Elalamy I, Syrigos K, Van Dreden P. Overview of risk assessment models for venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer. *Thromb Res*. 2020 Jul;191 Suppl 1:S50-S57. doi: 10.1016/S0049-3848(20)30397-2. PMID: 32736779.

7. 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.
8. Gerotziafas GT, Taher A, Abdel-Razeq H, AboElnazar E, Spyropoulos AC, El Shemmari S, Larsen AK, Elalamy I; COMPASS–CAT Working Group. A Predictive Score for Thrombosis Associated with Breast, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer: The Prospective COMPASS-Cancer-Associated Thrombosis Study. *Oncologist*. 2017 Oct;22(10):1222-1231. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0414.
9. Li A, La J, May SB, Guffey D, Da Costa Jr. WL, Amos CI, Milner E, Bandyo R, Granada C, Riaz N, Do NV, Brophy M, Chitalia V, Gaziano M, Garcia DA, Carrier M, Flowers CR, Zakai N, Fillmore N. Derivation and External Validation of Clinical Risk Assessment Model for Cancer Associated Thrombosis in Two Unique U.S. Healthcare Systems. *ASH Annual Meeting Abstract*. *Blood* 2022;140 (Supplement 1): 5637–5639. <https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement%201/5637/492277/Derivation-and-External-Validation-of-Clinical>
10. Li A, La J, May SB, Guffey D, da Costa WL Jr, Amos CI, Bandyo R, Milner EM, Kurian KM, Chen DCR, Do NV, Granada C, Riaz N, Brophy MT, Chitalia V, Gaziano JM, Garcia DA, Carrier M, Flowers CR, Zakai NA, Fillmore NR. Derivation and Validation of a Clinical Risk Assessment Model for Cancer-Associated Thrombosis in Two Unique US Health Care Systems. *J Clin Oncol*. 2023 Jun 1;41(16):2926-2938. doi: 10.1200/JCO.22.01542.

11. Muñoz A, Ay C, Grilz E, López S, Font C, Pachón V, Castellón V, Martínez-Marín V, Salgado M, Martínez E, Calzas J, Ortega L, Rupérez A, Salas E, Pabinger I, Soria JM. A Clinical-Genetic Risk Score for Predicting Cancer-Associated Venous Thromboembolism: A Development and Validation Study Involving Two Independent Prospective Cohorts. *J Clin Oncol*. 2023 Jun 1;41(16):2911-2925. doi: 10.1200/JCO.22.00255.
12. Greisinger F, Absenger G, Bleckmann A, Eberhardt W, Eichhorn M, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, hoffmann H, Huber RM, Kraywinkel K, Loges S, Pöttgen C, Reck M, Reinmuth N, Sebastian M, Siehl JM, Waller C, Wolf J, Wörmann B in Kooperation mit der AIO. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). ICD-10 C34.-, Stand November 2022. www.onkopedia.de, Zugriff 15.8.23
13. Oettle H, Bauernhofer T, Borner M, Faber G, Fietkau R, Heinemann V, Neumann UP, Pritzkuleit R, Sinn M, Waldschmidt DT, Wörmann B in Kooperation mit der AIO. Pankreaskarzinom, ICD-10 C25.-. Stand Oktober 2018. www.onkopedia.de, Zugriff 15.8.23
14. Riess H, Angelillo-Scherrer A, Alt-Epping B, Langer F, Wörmann B, Pabinger-Fasching I. Thromboembolien bei Tumorpatienten (früher: Venöse Thromboembolien (VTE) bei Tumorpatienten), I82.8-, Stand November 2020 www.onkopedia.com. Zugriff am 15.8.23
15. Falanga A, Ay C, Di Nisio M, Gerotziafas G, Jara-Palomares L, Langer F, Lecumberri R, Mandala M, Maraveyas A, Pabinger I, Sinn M, Syrigos K, Young A, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol*. 2023 May;34(5):452-467. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.014.

16. Farge D, Frere C, Connors JM, Khorana AA, Kakkar A, Ay C, Muñoz A, Brenner B, Prata PH, Brillhante D, Antic D, Casais P, Guillermo Esposito MC, Ikezoe T, Abutalib SA, Meillon-García LA, Bounameaux H, Pabinger I, Douketis J; International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol.* 2022 Jul;23(7):e334-e347. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00160-7.
17. Verso M, Muñoz A, Connors JM. Ambulatory cancer patients: who should definitely receive antithrombotic prophylaxis and who should never receive. *Intern Emerg Med.* 2023 May 25. doi: 10.1007/s11739-023-03306-8.
18. 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.
19. 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.
20. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, Wong SL, Balaban EP, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA,

- Lyman GH, Falanga A. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020 Feb 10;38(5):496-520. doi: 10.1200/JCO.19.01461.
21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease Version 1.2023 — March 28, 2023.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf. Zugriff am 15.8.23
22. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, Leavitt AD, Lee AYY, Macbeth F, Morgan RL, Noble S, Sexton EA, Stenehjem D, Wiercioch W, Kahale LA, Alonso-Coello P. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 2021 Feb 23;5(4):927-974. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003442.
23. 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.
24. 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.
25. Larsen TL, Garresori H, Brekke J, Enden T, Frøen H, Jacobsen EM, Quist-Paulsen P, Porojnicu AC, Ree AH, Torfoss D, Osvik Velle E, Skuterud Wik H, Ghanima W, Sandset

- PM, Dahm AEA. Low dose apixaban as secondary prophylaxis of venous thromboembolism in cancer patients - 30 months follow-up. *J Thromb Haemost.* 2022 May;20(5):1166-1181. doi: 10.1111/jth.15666.
26. Chistolini A, Serrao A, Assanto GM, Genoese A, Baldacci E, Ligia S, Breccia M, Santoro C. Antithrombotic secondary prophylaxis with low dose of apixaban or rivaroxaban in the onco-hematologic patients: comparison with non-neoplastic patients. *Ann Hematol.* 2023 Jul 21. doi: 10.1007/s00277-023-05369-1.
27. McBane RD 2nd, Loprinzi CL, Ashrani A, Lenz CJ, Houghton D, Zemla T, Le-Rademacher JG, Wysokinski WE. Extending venous thromboembolism secondary prevention with apixaban in cancer patients: The EVE trial. *Eur J Haematol.* 2020 Feb;104(2):88-96. doi: 10.1111/ejh.13338.
28. McBane RD, et al. LB 02.1 - Extending Venous Thromboembolism Secondary Prevention with Apixaban in Cancer Patients. The EVE Trial. ISTH 2023, OC 46.4. Tuesday, June 27, 2023, 10:45 – 11:00 ET . <https://isth2023.eventscribe.net/fsPoupup.asp?PresentationID=1266340&mode=presInfo>, Zugriff 15.8.23
29. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Multiple Myeloma. Version 3.2023 — December 8, 2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf. Zugriff 15.8.23
30. Sanfilippo KM, Luo S, Wang TF, Fiala M, Schoen M, Wildes TM, Mikhael J, Kuderer NM, Calverley DC, Keller J, Thomas T, Carson KR, Gage BF. Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IMPEDE VTE score. *Am J Hematol.* 2019;94:1176-1184. doi: 10.1002/ajh.25603.

31. Li A, Wu Q, Luo S, Warnick GS, Zakai NA, Libby EN, Gage BF, Garcia DA, Lyman GH, Sanfilippo KM. Derivation and Validation of a Risk Assessment Model for Immuno-modulatory Drug-Associated Thrombosis Among Patients With Multiple Myeloma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17:840-847. doi: 10.6004/jnccn.2018.7273.
32. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/035OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/multiples-myelom/> . Zugriff 15.8.23
33. Roddy JV, Partridge SM, Rockey ML, Pruemer JM, Guo JJ, Desai SJ, Safa MM. Thromboembolic events in patients with colorectal cancer receiving the combination of bevacizumab-based chemotherapy and erythropoietin stimulating agents. *Am J Clin Oncol*. 2010;33:36-42. doi: 10.1097/COC.0b013e31819cccaf.
34. Schutz FAB, Je Y, Azzi GR, Nguyen PL, Choueiri TK. Bevacizumab increases the risk of arterial ischemia: a large study in cancer patients with a focus on different subgroup outcomes. *Ann Oncol*. 2011;22:1404-1412. doi: 10.1093/annonc/mdq587.
35. Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, Cassidy J, Wiedemann J, Sirzén F, Lyman GH, Rohr UP. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. *J Clin Oncol*. 2011;29:1757-64. doi: 10.1200/JCO.2010.32.3220.
36. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinavar F, Bergsland E, Ngai J, Holmgren E, Wang J, Hurwitz H. Arterial thromboembolic events in patients

- with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1232-9. doi: 10.1093/jnci/djm086.
37. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:2277-85. doi: 10.1001/jama.2008.656.
38. Totzeck M, Mincu RI, Rassaf T. Cardiovascular Adverse Events in Patients With Cancer Treated With Bevacizumab: A Meta-Analysis of More Than 20 000 Patients. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e006278. doi: 10.1161/JAHA.117.006278.
39. Fachinformation Avastin®, Stand Dezember 2022.
40. Prager GW, Taieb J, Fakhri M, Ciardiello F, Van Cutsem E, Elez E, Cruz FM, Wyrwicz L, Stroyakovskiy D, Pápai Z, Poureau PG, Liposits G, Cremolini C, Bondarenko I, Modest DP, Benhadji KA, Amellal N, Leger C, Vidot L, Tabernero J; SUNLIGHT Investigators. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388:1657-1667. doi: 10.1056/NEJMoa2214963.
41. Onoi K, Chihara Y, Uchino J, Shimamoto T, Morimoto Y, Iwasaku M, Kaneko Y. et al. Immune checkpoint inhibitors for lung cancer treatment: a review. *J Clin Med.* 2020;9:1362. doi: 10.3390/jcm9051362.
42. Lopez-Beltran A, Cimadamore A, Blanca A, Massari F, Vau N, Scarpelli M, Cheng L. et al. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of bladder cancer. *Cancers (Basel)* 2021;13(1):131. doi: 10.3390/cancers13010131.

43. Togasaki K, Sukawa Y, Kanai T, Takaishi H. Clinical efficacy of immune checkpoint inhibitors in the treatment of unresectable advanced or recurrent gastric cancer: an evidence-based review of therapies. *Onco Targets Ther.* 2018;11:8239–8250. doi: 10.2147/OTT.S152514.
44. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2018;378:158-168. doi: 10.1056/NEJMra1703481.
45. Raschi E, Diemberger I, Cosmi B, De Ponti F. ESC position paper on cardiovascular toxicity of cancer treatments: challenges and expectations. *Intern Emerg Med.* 2018;13:1-9. doi: 10.1007/s11739-017-1755-0.
46. Ibrahimi S, Machiorlatti M, Vesely SK, et al. Incidence of vascular thromboembolic events in patients receiving immunotherapy: a single institution experience [abstract]. *Blood.* 2017;130(suppl 1). Abstract 4864. doi: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.4864.4864. <https://ashpublications.org/blood/article/130/Supplement%201/4864/72519/Incidence-of-Vascular-Thromboembolic-Events-in?searchresult=1>, Zugriff 15.8.23
47. Hegde AM, Stroud CRG, Cherry CR, Yogarajah M, Cherukuri SD, Walker PR. Incidence and impact of thromboembolic events in lung cancer patients treated with nivolumab. *J Clin Oncol.* 2017;35(suppl 15): e20624.
48. Boutros C, Scoazec JY, Mateus C, Routier E, Roy S, Robert C. Arterial thrombosis and anti-PD-1 blockade. *Eur J Cancer.* 2018;91:164-166. doi: 10.1016/j.ejca.2017.11.018.
49. Ando Y, Hayashi T, Sugimoto R, Nishibe S, Ito K, Kawada K, Ikeda Y, Yamada S, Imaizumi K. Risk factors for cancer-associated thrombosis in patients undergoing

treatment with immune checkpoint inhibitors. *Invest New Drugs*. 2020;38:1200-1206. doi: 10.1007/s10637-019-00881-6.

50. Nichetti F, Ligorio F, Zattarin E, Signorelli D, Prelaj A, Proto C, Galli G, Marra A, Apollonio G, Porcu L, de Braud F, Lo Russo G, Ferrara R, Garassino MC. Is There an Interplay between Immune Checkpoint Inhibitors, Thromboprophylactic Treatments and Thromboembolic Events? Mechanisms and Impact in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Cancers (Basel)*. 2019;12:67. doi: 10.3390/cancers12010067.
51. Wang TF, Carrier M. Immune Checkpoint Inhibitors-Associated Thrombosis: Incidence, Risk Factors and Management. *Curr Oncol*. 2023;30:3032-3046. doi: 10.3390/curroncol30030230.
52. Inno A, Chiampan A, Lanzoni L, Verzè M, Molon G, Gori S. Immune Checkpoint Inhibitors and Atherosclerotic Vascular Events in Cancer Patients. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:652186. doi: 10.3389/fcvm.2021.652186.
53. Moik F, Chan WE, Wiedemann S, Hoeller C, Tuchmann F, Aretin MB, Fuereder T, Zöchbauer-Müller S, Preusser M, Pabinger I, Ay C. Incidence, risk factors, and outcomes of venous and arterial thromboembolism in immune checkpoint inhibitor therapy. *Blood*. 2021;137:1669-1678. doi: 10.1182/blood.2020007878.
54. Gong J, Drobni ZD, Alvi RM, Murphy SP, Sullivan RJ, Hartmann SE, Gilman HK, Lee H, Zubiri L, Raghu VK, Karp-Leaf RS, Zafar A, Zlotoff DA, Frigault MJ, Reynolds KL, Neilan TG. Immune checkpoint inhibitors for cancer and venous thromboembolic events. *Eur J Cancer*. 2021;158:99-110. doi: 10.1016/j.ejca.2021.09.010.
55. Rao MV, Francis, CW. Khorana AA. Who's at risk for thrombosis? Approaches to risk stratifying cancer patients. In: Khorana, AA.; Francis, CW., editors. *Cancer-Associated*

- Thrombosis: New Findings in Translational Science, Prevention, and Treatment. Informa Healthcare USA, Inc; New York, NY: 2007; 169-192.
56. Thieme Compliance, Diomed-Bogen Onko 6, Behandlung einer Krebserkrankung mit Checkpoint-Inhibitoren . Red.01/2020v1, Zugriff 15.8.23
57. Huisman BAA, Geijteman ECT, Arevalo JJ, Dees MK, van Zuylen L, Szadek KM, van der Heide A, Steegers MAH. Use of antithrombotics at the end of life: an in-depth chart review study. BMC Palliat Care. 2021 Jul 16;20(1):110. doi: 10.1186/s12904-021-00786-3.
58. Chin-Yee N, Gomes T, Tanuseputro P, Talarico R, Laupacis A. Anticoagulant use and associated outcomes in older patients receiving home palliative care: a retrospective cohort study. CMAJ. 2022 Sep 12;194(35):E1198-E1208. doi: 10.1503/cmaj.220919.
59. Noble S, Banerjee S, Pease NJ. Management of venous thromboembolism in far-advanced cancer: current practice. BMJ Support Palliat Care. 2022 Dec;12(e6):e834-e837. doi: 10.1136/bmjspcare-2019-001804.
60. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Palliative Care. Version 2.2023 — April 24, 2023. www.nccn.org (geprüft 15.8.23)
61. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.2, 2020, AWMF-Registernummer: 128/001OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>, Zugriff 15.8.23
62. Ohashi T, Takase-Minegishi K, Maeda A, Hamada N, Yoshimi R, Kirino Y, Teranaka H, Kunimoto H, Hagihara M, Matsumoto K, Namkoong H, Horita N, Nakajima H. Inci-

dence and Risk of Hematological Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *J Hematol.* 2023 Apr;12(2):66-74. doi: 10.14740/jh1090.

63. Falanga A, Leader A, Ambaglio C, Bagoly Z, Castaman G, Elalamy I, Lecumberri R, Niessner A, Pabinger I, Szmit S, Trincherro A, Ten Cate H, Rocca B. EHA Guidelines on Management of Antithrombotic Treatments in Thrombocytopenic Patients With Cancer. *Hemasphere.* 2022;6:e750. doi: 10.1097/HS9.0000000000000750.

64. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, Boriani G, Cardinale D, Cordoba R, Cosyns B, Cutter DJ, de Azambuja E, de Boer RA, Dent SF, Farmakis D, Gevaert SA, Gorog DA, Herrmann J, Lenihan D, Moslehi J, Moura B, Salinger SS, Stephens R, Suter TM, Szmit S, Tamargo J, Thavendiranathan P, Tocchetti CG, van der Meer P, van der Pal HJH; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43:4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.

65. Shah ED. Is Evidence of Absence Considered Absence of Evidence? How Negative Studies Inform Shared Decision-Making. *Dig Dis Sci.* 2023;68:1661-1662. doi: 10.1007/s10620-023-07878-5.

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