

Venenthrombose u. Lungenembolie

Antikoagulation mit niedermolekularen Heparinen bei Krebspatienten

Eu. J Med Res 2004

G. Petralia und A.K. Kakkar

Department of Surgical Oncology and Technology, Imperial College, Hammersmith Hospital, London, Großbritannien

Abstract: Thrombosen sind eine häufige Komplikation maligner Erkrankungen. Zur Prävention und Therapie venöser Thromboembolien bei Krebspatienten haben sich niedermolekulare Heparine bewährt. Neuere Studien zeigen die Wirksamkeit einer prolongierten NMH-Gabe zur VTE-Primärprophylaxe nach tumorchirurgischen Eingriffen sowie der Therapie akuter symptomatischer VTE über 6 Monate. Über diese etablierten Indikationen hinaus zeigen jüngst veröffentlichte Studiendaten, dass eine Prophylaxe mit NMH die Überlebenszeit von Patienten mit soliden malignen Tumoren verlängern kann.

Einführung

Die besonderen Charakteristika von Patienten mit malignen Erkrankungen bergen ein zusätzliches Komplikationspotential für die onkologische Therapie. Behinderungen sowie die Immobilisierung im Zusammenhang mit chirurgischen und chemo-/ bzw. radiotherapeutischen Therapien bedeuten ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE). Deren Zusammenhang mit malignen Erkrankungen wurde erstmals 1865 von Armand Trousseau in seiner Erstbeschreibung der Thrombophlebitis migrans [1] diskutiert. Dieses Krankheitsbild gilt heute als klassisches paraneoplastisches Syndrom. Darüber hinaus setzt sich allgemein die Erkenntnis durch, dass thromboembolische Ereignisse Erstmanifestationen einer zuvor nicht erkannten malignen Erkrankung sein können [2-4]. Zwei große epidemiologische Studien in Dänemark und Schweden ergaben, dass die Inzidenz von Malignomdiagnosen bei Patienten mit idiopathischen VTE 1,3- bzw. 3,2-fach höher ist als in der Normalbevölkerung [5, 6].

Pathogenese venöser Thromboembolien bei Malignompatienten

Virchow, der ein Zeitgenosse Trousseaus war, führte eingehende Untersuchungen zu den Ursachen venöser Thrombosen durch und beschrieb sie in Form der inzwischen klassischen Virchow'schen Trias: venöse Stase, Endothelschädigung und Hyperkoagulabilität [7]. Diese Faktoren stehen auch bei Malignompatienten im Vordergrund und werden hier durch spezifische Risikofaktoren zusätzlich begün-

stigt. So ist die bei Krebspatienten wohlbekannte Gerinnungsneigung vorwiegend durch molekulare Faktoren bedingt. Tumorzellen exprimieren eine Reihe von prokoagulatorisch wirksamen Proteinen, darunter

- Tissue Factor (TF), ein membranständiges Rezeptorprotein der extrinsischen Gerinnungskaskade, das subklinische oder symptomatische Thrombosen sowie eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) verursachen kann [8-10], und
- Cancer Procoagulant (CP), eine Cysteinprotease, die Faktor X direkt [11] und Thrombozyten in ähnlicher Weise wie Thrombin aktiviert [12].

Malignomzellen fördern die Gerinnung auch indirekt über die Freisetzung von Entzündungsmediatoren, vor allem Tumornekrosefaktor (TNF) und Zytokine wie Interleukin-1 (IL-1) [2]. Diese regen Endothelzellen und Monozyten zur Sekretion prokoagulatorisch wirksamer Substanzen an und könnten auch an der Thrombozytenaktivierung beteiligt sein [12].

Wachsende Tumormassen können natürlich durch externe Gefäßkompression eine venöse Stase verursachen. Auch eine Gefäßinvasion kann zur Stase mit Endothelschäden führen und zum Beispiel bei Patienten mit Nierenzellkarzinom eine Thrombose der Vena cava inferior hervorrufen [13]. Verschiedene Tumoren regen die Angiogenese an und erzeugen ein chaotisches Netzwerk neugebildeter Gefäße mit verlangsamtem und ungerichtetem Blutfluss sowie verzögerter Abfuhr aktivierter Gerinnungsfaktoren und Hypoxie [2].

Eine Strahlentherapie kann das Thromboembolierisiko weiter erhöhen. In einer Studie bei Patienten mit Rektumkarzinom und neoadjuvanter Chemotherapie wurde in den 30 Tagen nach der Tumoresektion eine erhöhte VTE-Rate beobachtet [14]. Vergleichbare Ergebnisse erbrachte eine Studie mit fünfjähriger Nachbeobachtung eines ähnlichen Patientenkollektivs (7,5% vs. 3,6%; $p = 0,001$) [15]. Wesentlich besser dokumentiert ist der thrombosefördernde Effekt verschiedener Chemotherapeutika, der wohl zumindest teilweise auf die Endothelschädigung zurückzuführen ist [16]. So wurden in verschiedenen Studien zur Therapie des Mammakarzinoms VTE-Raten von 1,7% bis 17,6% beobachtet. Wie Levine et al. [17] in einem Übersichtsartikel zur Therapie von Patientinnen mit Mammakarzinom im Stadium II berichten, ist das Thromboserisiko bei Anwendung von Kombinationsschemata höher als bei Monochemotherapie. Wie die Radiotherapie erhöht auch die perioperative Chemotherapie das Thromboserisiko: Bei Patientinnen in der Postmenopause mit Resektion eines Mammakarzinoms im Stadium I oder II wurde in der Gruppe ohne postoperative Chemotherapie eine signifikant niedrigere Thromboserate beobachtet (0,7 vs. 2,3%; $p = 0,001$) [18, 19]. Auch die antihormonelle Therapie mit Tamoxifen erhöht das TVT-Risiko und zwar sowohl bei prämenopausal (2,3% vs. 0,8%; $p = 0,003$) als auch postmenopausal erkrankten Patientinnen (8,0% vs. 2,3%; $p =$

0,003) [19]. Zudem wurde bei Patientinnen mit Mammakarzinom im Stadium II beobachtet, dass das TVT-Risiko bei gleichzeitiger Therapie mit Tamoxifen und Chemotherapeutika gegenüber Tamoxifen allein zusätzlich erhöht ist (9,6% vs. 1,4%; $p = 0,0001$) [20].

Zur Steigerung des Thromboembolierisikos trägt auch der zunehmende Einsatz von zentralen Venenkathetern zur Verabreichung von Zytostatika, parenteralen Nährlösungen und Blutbestandteilen sowie als genereller venöser Zugang bei [21, 22].

Epidemiologie venöser Thromboembolien bei Malignompatienten

Das klinische Spektrum venöser thromboembolischer Ereignisse bei Krebspatienten reicht von der asymptomatischen tiefen Venenthrombose (TVT) bis zur letalen Lungenembolie (PE). Zudem besteht ein erhöhtes Risiko sowohl für Thromboembolierezidive als auch für Blutungskomplikationen. Den verfügbaren Daten nach zu schließen erleiden etwa 15% aller Malignompatienten eine symptomatische Thromboembolie [11, 23, 24]. Etwa 6% der stationären Therapietage auf internistisch-onkologischen Stationen sind durch VTE verursacht [23]. Thromboembolische Komplikationen sind die zweithäufigste unmittelbare Todesursache bei Krebspatienten [11, 24]; einer von sieben hospitalisierten Tumorphatienten stirbt an einer durch geeignete Prophylaxe vermeidbaren Lungenembolie [23]. Bis zu 60% der durch Thromboembolien verursachten Todesfälle ereignen sich in einer ansonsten prognostisch günstigen Phase der Erkrankung. Schätzungen zufolge erleiden 9-15% aller Malignompatienten eine behandlungsbedürftige DIC [23]. Die histologische Tumorentität spielt offenbar eine entscheidende Rolle für das Lungenembolierisiko: eine Autopsiestudie [26] ergab, dass die PE-Rate bei Patienten mit Ösophagus und Larynxkarzinom, multiplem Myelom und malignen Lymphomen am geringsten ist (0-5% bzw. 6%); höher liegt das Risiko für Patienten mit Magenkarzinom (15,2%), extrahepatischem Gallengangskarzinom (31,7%) und Ovarialkarzinom (34,6%).

Chirurgische Eingriffe sind ein wichtiger Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse. Wie zahlreiche Studien zur Inzidenz von TVT und PE bei Patienten mit malignen und benignen Erkrankungen gezeigt haben, gilt dies in besonderem Maße für Malignompatienten, (1,6% vs. 0,4% letale Lungenembolien nach größeren Operationen; $p < 0,05$) [27]. Eine Arbeitsgruppe des American College of Chest Physicians (ACCP) [28] hat die Daten der letzten vier Jahrzehnte zur VTE-Inzidenz bei Patienten mit tumorchirurgischen Eingriffen zusammengetragen. Dabei zeigten sich hohe Raten proximaler Venenthrombosen und eine alarmierende Inzidenz tödlicher Lungenembolien (1-5%) bei Patienten ohne entsprechende Prophylaxe, die offenbar unverzichtbar ist.

Für die onkologische Therapie komplizierend wirkt der Umstand, dass Krebspatienten nicht nur ein erhöhtes Thromboserisiko, sondern gleichzeitig auch ein erhöhtes postoperatives Blutungsrisiko (16,1% vs. 7,4% bei malignen vs. benignen Erkrankungen) [29] und eine deutlich (1,72-fach) erhöhte Thrombose rezidivrate haben [30]. Diese Beobachtung bestätigte sich in einer Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit der Sekundärprophylaxe mit oralen Antikoagulantien: die Inzidenz sowohl von Blutungen als auch Thrombose rezidiven war in der Gruppe der Malignompatienten wesentlich höher als bei den Patienten mit benignen Erkrankungen: Blutungsrate 21,6% vs. 4,5% (RR 4,5; 95%-CI 2,6-7,8; $p < 0,0001$); VTE-Rezidivrate 6,8% vs. 2,7% (RR 2,5; 95%-CI 0,96-6,5; $p = 0,059$) [31].

Malignompatienten, bei denen thromboembolische Komplikationen auftreten, haben eine ungünstigere Verlaufsprognose. Ob dies auf der bei aggressiveren Tumoren erhöhten VTE-Inzidenz, der bei Tumorpatienten erschwerten Thromboembolietherapie oder den Einflüssen der aktivierten Gerinnungskaskade auf die Tumorbiologie beruht, ist noch nicht abschließend geklärt [32]. Jedenfalls erhöht sich die 6-Monats-Mortalität bei Krebspatienten von 15% ohne thromboembolische Komplikationen auf 80% mit VTE [33].

Thromboembolieprophylaxe

Eine sinnvolle Thromboembolieprophylaxe sollte die prädisponierenden Faktoren berücksichtigen, unerwünschte Nebeneffekte weitestgehend vermeiden, gut verträglich sein und mit vertretbarem logistischem wie ökonomischem Aufwand durchführbar sein [34]. Derzeit wird die Thromboseprophylaxe bei Malignompatienten regional sehr unterschiedlich gehandhabt. In der internistischen Onkologie wird sie eher selten praktiziert und bei chirurgischen Patienten aus Furcht vor möglichen Blutungskomplikationen häufig unterlassen [35]. In der Chirurgie wird häufig niedrigdosiertes unfraktioniertes Heparin (UFH) zur Prophylaxe eingesetzt. Üblicherweise wird die erste Dosis von 5000 I.E. 2 Stunden vor dem Eingriff, weitere in 8- bis 12-stündigen Abständen postoperativ verabreicht. Die Wirksamkeit der Heparinprophylaxe bei Patienten mit tumorchirurgischen Eingriffen wurde in einer wegweisenden multizentrischen Studie belegt. Die Verabreichung von niedrigdosiertem UFH (LDH) reduzierte die Rate letaler Lungenembolien von 1,6% in der Placebogruppe auf 0,43% im Verumarm [36]. Eine Metaanalyse ergab auch für die Thrombose rate eine signifikante Reduktion gegenüber Placebo (13,6% vs. 30,6%; $p < 0,001$) [37].

Niedermolekulare Heparine (NMH) haben sich in jüngeren Studien mit einem hohen Anteil an Krebspatienten hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit dem dreimal täglich verabreichten niedrigdosierten UFH als mindestens ebenbürtig erwiesen. In der randomisierten Vergleichsstudie von Bergqvist et al. [38] erhielten

2097 chirurgische Patienten, von denen 66,4% an einer malignen Erkrankung litten, zur perioperativen Thromboseprophylaxe entweder 2500 I.E. oder 5000 I.E. Dalteparin. In der Gruppe mit höherer Dosierung traten signifikant weniger thromboembolische Komplikationen auf (8,5% vs. 14,9%; $p = 0,001$). Damit ist belegt, dass die Wirksamkeit der VTE-Prophylaxe bei Patienten mit tumorchirurgischen Eingriffen durch eine Dosiserhöhung verbessert werden kann, ohne dass es vermehrt zu Blutungen kommt.

In einer Studie mit über dreihundert neurochirurgischen Patienten [39], von denen 85% an Tumoren des ZNS litten, wurde die Prophylaxe mit einem NMH vs. Placebo (jeweils plus Kompressionsstrümpfe) geprüft. Die NMH-Prophylaxe erwies sich als wirksam und sicher – sie reduzierte die Thromboserate um 50% ($p = 0,004$), ohne die Blutungsrate zu erhöhen. Wie bereits erwähnt, lässt sich die Wirksamkeit der Prophylaxe mit Dalteparin durch Gabe erhöhter Dosen (5000 I.E. vs. 2500 I.E.) verbessern (VTE-Rate 8,5% vs. 14,9%; $p = 0,001$), ohne dass es zu erhöhten Blutungsraten kommt [38]. In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurde beobachtet, dass eine auf bis zu 4 Wochen verlängerte Prophylaxe bei tumorchirurgischen Eingriffen im Abdominal- und Beckenbereich mit einer reduzierten Inzidenz phlebographisch nachweisbarer Thrombosen assoziiert ist (12,8% bei Prophylaxe bis zur Entlassung vs. 4,8% bei prolongierter Prophylaxe; $p = 0,02$) [40].

Thromboembolieprophylaxe bei nichtchirurgischen Patienten

Bisher liegen keine Daten zur Thromboembolieprophylaxe mit NMH bei Krebspatienten unter ambulanter Chemotherapie oder Radiotherapie vor. Eine Studie bei Patienten mit zentralen Venenkathetern ergab, dass die Gabe von Dalteparin eine wirksame Prophylaxe von Katheterthrombosen ermöglicht [21]. Dennoch sind weitere Studien erforderlich, um effektivere Möglichkeiten des Einsatzes von NMH bei dieser großen Population onkologischer Patienten zu definieren, die im Verlaufe längerer Therapiephasen in unterschiedlichem Ausmaß thrombosegefährdet sind.

Behandlung thromboembolischer Ereignisse

Wegen der bei Krebspatienten erhöhten Inzidenz venöser Thromboembolien kommt deren Therapie eine besondere klinische Bedeutung zu. Die Inzidenz von VTE-Rezidiven betrug bei Tumorpatienten, die nach einer akuten Thrombose orale Antikoagulantien erhielten, 20,7% verglichen mit 6,8% bei Patienten ohne maligne Erkrankung (Hazard Ratio 3,2) [41]. Trotz erhöhter Rezidivthromboserate waren auch Blutungskomplikationen bei Krebspatienten häufiger (12,4% vs. 4,9%) [41].

Die Vorgehensweise bei der Initialtherapie einer tiefen Venenthrombose ist für Patienten mit malignen und benignen Erkrankungen identisch. Zum einen kann un-

fraktioniertes Heparin bis zur Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit auf das 1,5- bis 2-fache des Kontrollwertes intravenös gegeben werden. Alternativ wird ein niedermolekulares Heparin in gewichtsadaptierter Dosierung ohne Laborkontrollen subkutan verabreicht [42]. Aktuelle Metaanalysen ergaben, dass NMH hinsichtlich der Prophylaxe von Rezidivthrombosen gleich wirksam sind wie unfraktioniertes Heparin (Odds Ratio 0,85). Blutungskomplikationen jedoch unter NMH signifikant seltener auftreten (Odds Ratio 0,57; $p = 0,05$) [43]. Da niedermolekulare Heparine subkutan und ohne Laborkontrollen verabreicht werden können, sind sie als Substanzen der Wahl zur Initialtherapie tiefer Venenthrombosen anzusehen. Bei einem Großteil der Patienten, darunter auch solche mit malignen Erkrankungen, ermöglicht dies eine ambulante Therapie. Studien zur Wirksamkeit der Initialtherapie von Thromboembolien speziell bei Krebspatienten sind bisher nicht publiziert. Die Populationen der vorliegenden großen Studien zu dieser Indikation umfassten jedoch zu 10-20% Patienten, bei denen die Thrombose im Zusammenhang mit einer Tumorerkrankung aufgetreten war.

Zur langfristigen Antikoagulation in der Prophylaxe von Thromboembolierезидивen werden üblicherweise Vitamin-K-Antagonisten verwendet. Bei Krebspatienten ist diese Substanzgruppe jedoch nur bedingt einsetzbar, zum einen wegen der Schwierigkeit, die INR stabil im therapeutischen Bereich zu halten [44], zum anderen aufgrund der Notwendigkeit zur Unterbrechung der oralen Antikoagulation bei krankheits- oder therapie-bedingten Thrombozytopenien bzw. invasiven onkologischen Interventionen. Zudem kann die venöse Blutentnahme bei Krebspatienten erschwert sein, so dass regelmäßige Laborkontrollen die Lebensqualität ungünstig beeinflussen. Niedermolekulare Heparine haben hier verschiedene Vorteile: sie können in fixer Dosierung gegeben werden, Laborkontrollen sind in der Regel verzichtbar und die Antikoagulation kann bei Bedarf einfach durch Auslassen einer Dosis unterbrochen werden.

Vor kurzem wurden die Ergebnisse einer großen internationalen Multizenterstudie (CLOT) bei 676 Krebspatienten zur Langzeittherapie nach akuten venösen Thromboembolien vorgestellt, in der das NMH Dalteparin mit Vitamin-K-Antagonisten verglichen wurde [45]. Das innovative Studienprotokoll sah vor, dass alle Patienten initial für 5 bis 7 Tage Dalteparin (200 I.E./kg pro Tag) erhielten. Bei den Patienten der Gruppe mit oraler Antikoagulation wurde gleichzeitig mit der Gabe von Warfarin oder Coumadin (Ziel-INR 2,5) begonnen. In der Dalteparin-Gruppe wurde die volle therapeutische NMH-Dosierung für die Dauer eines Monats beibehalten. Danach wurde die Dosierung auf 75-80% der Initialdosis reduziert. Die Auswertung ergab eine Differenz der Thromboserezidivraten um 52% zugunsten der Dalteparin-Gruppe. Die Häufigkeit von Blutungskomplikationen war hingegen nicht signifikant verschieden. Diese Studienergebnisse sind für die klinische Praxis von erheblicher Relevanz, da die eindrucksvolle Reduktion der Thrombosere-

zidivrate ohne einen Anstieg des Blutungsrisikos erzielt wurde. Außerdem war die Prophylaxe mit Dalteparin einfacher durchzuführen, da routinemäßige Laborkontrollen entfielen.

Effekte niedermolekularer Heparine auf die Überlebenszeit

Seit über 30 Jahren wird spekuliert, dass eine Therapie mit oralen Antikoagulantien, in jüngerer Zeit auch mit Heparinen, die Überlebenszeit von Patienten mit malignen Erkrankungen verlängern könnte. In einer prospektiven, randomisierten Studie erhielten 278 Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom unter Standardchemotherapie über 5 Wochen entweder Heparin in therapeutischen Dosen oder keine Antikoagulation. Dabei war das Ansprechen auf die Chemotherapie in der Heparin-Gruppe mit 37% gegenüber der Gruppe ohne Heparin-gabe (23%) signifikant verbessert ($p = 0,004$). Die mittlere Überlebenszeit (Median) war von 261 Tagen auf 317 Tage verlängert ($p = 0,001$) [46]. Aktuelle retrospektive Analysen von Studien zur TVT-Therapie ergaben ebenfalls einen potentiellen Überlebensvorteil für Patienten, die zur Therapie einer akuten Thrombose ein niedermolekulares Heparin erhalten hatten [43, 47-49].

Vor kurzem wurden die Ergebnisse der ersten randomisierten Doppelblindstudie (Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study – FAMOUS) zum Effekt eines niedermolekularen Heparins auf die Überlebenszeit von Patienten mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen vorgestellt ((zum Zeitpunkt der Übersetzung lag auch die Publikation der vollständigen Daten vor [54])). In dieser Pilotstudie erhielten 385 Patienten mit soliden Tumoren im fortgeschrittenen Stadium (in den meisten Fällen metastasierte Pankreas-, Kolorektal-, Mamma- oder Ovarialkarzinome) bis zu 1 Jahr lang entweder Dalteparin (5000 I.E. einmal täglich) oder Placebo. Die 1-Jahres-Überlebensraten im Gesamtkollektiv lagen bei 41% (Placebo) vs. 46% (Dalteparin). Damit wurde die vordefinierte Mortalitätsdifferenz von 15% nach 1 Jahr im Gesamtkollektiv zwar nicht erreicht [50], eine post hoc durchgeführte Analyse ergab jedoch für die Subpopulation der Patienten, die länger als 17 Monate überlebten, eine Zunahme der mittleren Überlebenszeit (Median) von 23 Monaten in der Placebogruppe auf 43 Monate in der Dalteparin-Gruppe. Diese Daten sollten allerdings mit Vorsicht interpretiert werden, da in den primären Zielkriterien keine Subgruppenanalyse vorgesehen war.

In der ebenfalls vor kurzem veröffentlichten randomisierten CLOT-Studie [45] erhielten Krebspatienten mit akuter tiefer Venenthrombose eine 6-monatige Rezidivprophylaxe mit oralen Antikoagulantien oder Dalteparin. Eine *Ad-hoc*-Analyse [51] der Überlebensraten nach 1 Jahr ergab für Patienten, bei denen zu Studienbeginn keine Metastasen nachweisbar waren ($n = 150$), einen Überlebensvorteil, wenn sie Dalteparin erhalten hatten. Die Gesamtmortalität dieser Patienten war

nach 1 Jahr um 17% geringer als in der Vergleichsgruppe, die orale Antikoagulantien erhalten hatte.

Bestätigt werden diese interessanten Daten durch die Ergebnisse zweier aktueller Untersuchungen, in denen Malignompatienten ein niedermolekulares Heparin oder keine Antikoagulation erhielten. In der ersten Studie erhielten 84 Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom eine Standardchemotherapie mit oder ohne zusätzliche Gabe von Dalteparin (5000 I.E. einmal täglich über 18 Wochen). Die Auswertung ergab eine erhöhte Gesamtüberlebensrate in der Dalteparingruppe, die bei Patienten mit besserer Prognose („Limited Disease“ bei Studienaufnahme) besonders ausgeprägt war [52]. In der MALT-Studie, deren Ergebnisse ebenfalls 2003 vorgestellt wurden, erhielten 302 Patienten mit verschiedenen soliden Malignomen für bis zu 6 Wochen entweder ein niedermolekulares Heparin oder Placebo. Auch hier ergab sich ein Überlebensvorteil, der bei Patienten mit besserer Prognose (Lebenserwartung > 6 Monate bei Randomisierung) besonders deutlich war [53].

Fazit

Aktuelle Daten prospektiver klinischer Studien bei Krebspatienten zeigen, dass niedermolekulare Heparine bei dieser Population sowohl zur Primärprophylaxe venöser Thromboembolien bei chirurgischen Eingriffen als auch zur langfristigen Sekundärprophylaxe nach akuten VTE die Substanzen der Wahl sind. Aufgrund des günstigen Sicherheitsprofils der NMH kann in der Regel auf ein Labormonitoring verzichtet werden. Von besonderem Interesse ist ein zusätzlicher Benefit der NMH-Therapie, nämlich die Verlängerung der Überlebenszeit bei bestimmten Populationen von Krebspatienten. Dieser potentielle Antitumoreffekt niedermolekularer Heparine sollte allerdings in weiteren prospektiven Studien bestätigt werden.

Literatur

1. Trousseau A. Plegmasia Alba dolens. London: The New Sydenham Society, 1872
2. Prandoni P PA. Venous thromboembolism and cancer: a two-way clinical association. *Front Biosci* 1997(2): e12-20
3. Kakkar AK, Williamson RC. Antithrombotic therapy in cancer.[see comment]. *Bmj*. 1999;318(7198): 1571-2
4. Di Carlo V, Agnelli G, Prandoni P, et al. Dermatan sulphate for the prevention of post-operative venous thromboembolism in patients with cancer. DOS (Dermatan sulphate in Oncologic Surgery) Study Group. *Thromb Haemost*. 1999;82(1): 30-4
5. Sorensen HT, Mellekjaer L, Steffensen FH et al. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 1998; 338(17): 1169-73
6. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E et al. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet*. 1998;351(9109): 1077-80

7. Virchow R. Collected articles on scientific medicine. (Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin). Frankfurt. 1856
8. Kakkar AK, DeRuvo N, Chinswangwatanakul V et al. Extrinsic-pathway activation in cancer with high factor VIIa and tissue factor. *Lancet*. 1995;346(8981): 1004-5
9. Kakkar AK, Lemoine NR, Scully MF et al. Tissue factor expression correlates with histological grade in human pancreatic cancer. *Br J Surg*. 1995;82(8): 1101-4
10. Gordon SG. Cancer cell procoagulants and their implications. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1992; 6(6): 1359-74
11. Letai A, Kuter DJ. Cancer, coagulation, and anticoagulation. *Oncologist*. 1999;4(6): 443-9
12. Lee AY. Cancer and thromboembolic disease: pathogenic mechanisms. *Cancer Treat Rev* 2002;28(3): 137-140
13. Edwards RL RF. *Thrombosis and Cancer*. Philadelphia: WB Saunders Company. 1996
14. Goldberg PA, Nicholls RJ, Porter NH et al. Long-term results of a randomised trial of short-course low-dose adjuvant pre-operative radiotherapy for rectal cancer: reduction in local treatment failure. *Eur J Cancer*. 1994;30A (11): 1602-6
15. Holm T, Singnomkiao T, Rutqvist LE et al. Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma. Adverse effects during long term follow-up of two randomized trials. *Cancer*. 1996;78(5): 968-76
16. Boraks P, Seale J, Price J, et al. Prevention of central venous catheter associated thrombosis using minidose warfarin in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol*. 1998;101(3): 483-6
17. Levine M, Gent M, Hirsh J, et al. The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. *N Engl J Med* 1988;318(7): 404-407
18. Clahsen PC, van de Velde CJ, Julien JP et al. Thromboembolic complications after peri-operative chemotherapy in women with early breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol*. 1994;12(6): 1266-71
19. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 1991;9(2): 286-94
20. Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA et al. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol*. 1996;14(10): 2731-7
21. Monreal M, Alastrue A, Rull M, et al. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices – prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). *Thromb Haemost*. 1996;75(2): 251-3
22. De Cicco M, Matovic M, Balestreri L, et al. Central venous thrombosis: an early and frequent complication in cancer patients bearing long-term silastic catheter. A prospective study. *Thromb Res* 1997;86(2): 101-13
23. Harrington KJ, Bateman AR, Syrigos KN, et al. Cancer-related thromboembolic disease in patients with solid tumours: a retrospective analysis. *Ann Oncol*. 1997;8(7): 669-73
24. Rickles FR, Edwards RL. Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. *Blood*. 1983;62(1): 14-31
25. Shen VS, Pollak EW. Fatal pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified? *South Med J*. 1980;73(7): 841-3
26. Svendsen E, Karwinski B. Prevalence of pulmonary embolism at necropsy in patients with cancer. *J Clin Pathol*. 1989;42(8): 805-9
27. Rahr HB, Sorensen JV. Venous thromboembolism and cancer. *Blood Coagul Fibrinol*. 1992;3(4): 451-60
28. Proceedings of the American College of Chest Physicians 5th Consensus on Antithrombotic Therapy. 1998. *Chest* 1998;114(5): 439S-440

29. Kakkar VV, Cohen AT, Edmonson RA, et al. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. The Thromboprophylaxis Collaborative Group. *Lancet*. 1993;341(8840): 259-65
30. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The longterm clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125(1): 1-7
31. Palareti G, Legnani C, Lee A, et al. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. *Thromb Haemost*. 2000;84(5): 805-10
32. Kakkar AK. An expanding role for antithrombotic therapy in cancer patients. *Cancer Treat Rev* 2003;29(Suppl 2): 23-6
33. Sack GH LJ, Bell W. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathologic, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)* 1977;56: 1-37
34. Kakkar V. *Prevention of Venous Thromboembolism*. Edinburg: Churchill Livingstone, 1994
35. Wolff RA. Are patients with cancer receiving adequate thromboprophylaxis? Results from FRONTLINE. *Cancer Treat Rev*. 2003;29(Suppl 2): 7-9
36. Anonymous. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentre trial. *Lancet*. 1975;2(7924): 45-51
37. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Annals of Surgery*. 1988;208(2): 227-40
38. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA, et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 XaI units in 2070 patients.[see comment]. *Br J Surg*. 1995;82(4): 496-501
39. Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med*. 1998;339(2): 80-5
40. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(13): 975-80
41. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100(10): 3484-3488
42. Kakkar AK, de Lorenzo F, Pineo GF et al. Venous thromboembolism and cancer. *Baillieres Clin Haematol*. 1998;11(3): 675-87
43. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL et al. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Int Med*. 1999;130(10): 800-9
44. Bona RD, Sivjee KY, Hickey AD et al. The efficacy and safety of oral anticoagulation in patients with cancer. *Thromb Haemost*. 1995;74(4): 1055-8
45. Lee AY, 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 J Med*. 2003;349(2): 146-53
46. Lebeau B, Chastang C, Brechot JM, et al. Subcutaneous heparin treatment increases survival in small cell lung cancer. "Petites Cellules" Group. *Cancer*. 1994;74(1): 38-45
47. Green D, Hull RD, Brant R et al. Lower mortality in cancer patients treated with low-molecular weight versus standard heparin. *Lancet*. 1992; 339(8807): 1476
48. Siragusa S, Cosmi B, Piovella F et al. Low-molecular-weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: results of a meta-analysis. *Am J Med*. 1996;100(3): 269-77
49. Hettiarachchi RJ, Smorenburg SM, Ginsberg J et al. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. *Thromb Haemost*. 1999;82(2): 947-52

50. Kakkar AK, Williamson R, Levine M et al. Low molecular weight heparin (LMWH) therapy and survival in advanced cancer. *Blood Coagul Fibrinol.* 2002;100: 148A
51. Lee A JAJY, Levine MN, Baker RI et al. Impact of dalteparin low-molecular-weight heparin (LMWH) on survival: Results of a randomized trial in cancer patients with venous thromboembolism (VTE). *ASCO Annual Meeting 2003:* page 211. (abstr 846)
52. Altinbas M HSC, Er O, Ozkan M et al. Prospective Randomized Study of Epirubicine Cyclophosphamide and Vincristine Combination Chemotherapy (CEV) ? Low Molecular Weight Heparin (LMWH) in Small Cell Lung Cancer (SCLC). *ASCO Annual Meeting 2001:* Abstract No. 1280.
53. Klerk CPW SSM, Otten JMMB, Büller HR. Malignancy and low-molecular weight-heparin therapy: the MALT trial. *J Thromb Haemost* 2003;1(Suppl 1): Abstract number: OC195
54. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol.* 2004 May 15;22(10):1944-8.

Korrespondenzadresse:

Dr. Ajay K. Kakkar
Department of Surgical Oncology and Technology,
Imperial College,
Hammersmith Hospital
Du Cane Road,
W12 0NN, London, UK
E-mail akkakkar@tri-london.ac.uk

Prof. Dr. med. René G. Holzheimer
Facharzt f. Chirurgie - Sportmedizin
Tegernseer Landstr. 8, 82054 Sauerlach
T 08104-668454, F 08104-668453
www.praxisklinik-sauerlach.de
RGHolzheimer@t-online.de