Gerinnungsambulanz und Hämophiliezentrum
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Onkologie, Hämatologie und KMT mit der Sektion Pneumologie

26. Intensivkurs für klinische Hämostaseologie der GTH e.V. 2022

# Hämostaseologische Aspekte in der Onkologie

Florian Langer

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

# Offenlegung potentieller **Interessenkonflikte**

| | |
|---|---|
| **Anstellungsverhältnis oder Führungsposition** | Keine |
| **Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit** | Ablynx, Alexion, Aspen, Bayer, BioMarin, Boehringer Ingelheim, BMS, Chugai, CSL Behring, Daiichi Sankyo, LEO Pharma, Mitsubishi Tanabe Pharma, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche, Shire, SOBI, Takeda, Viatris |
| **Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds** | Keine |
| **Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz** | Keine |
| **Honorare** | Alexion, Aspen, Baxalta, Bayer, Boehringer Ingelheim, BMS, Chugai, CSL Behring, Daiichi Sankyo, Grifols, Janssen-Cilag, LEO Pharma, Mitsubishi Tanabe Pharma, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Sanofi, Shire, Siemens, SOBI, Stago, Werfen |
| **Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen** | Bayer, Chugai, CSL Behring, Intersero, Novo Nordisk, Pfizer, SOBI |
| **Andere finanzielle Beziehungen** | Keine |
| **Immaterielle Interessenkonflikte** | Keine |

# Was ist das **Trousseau-Syndrom**?

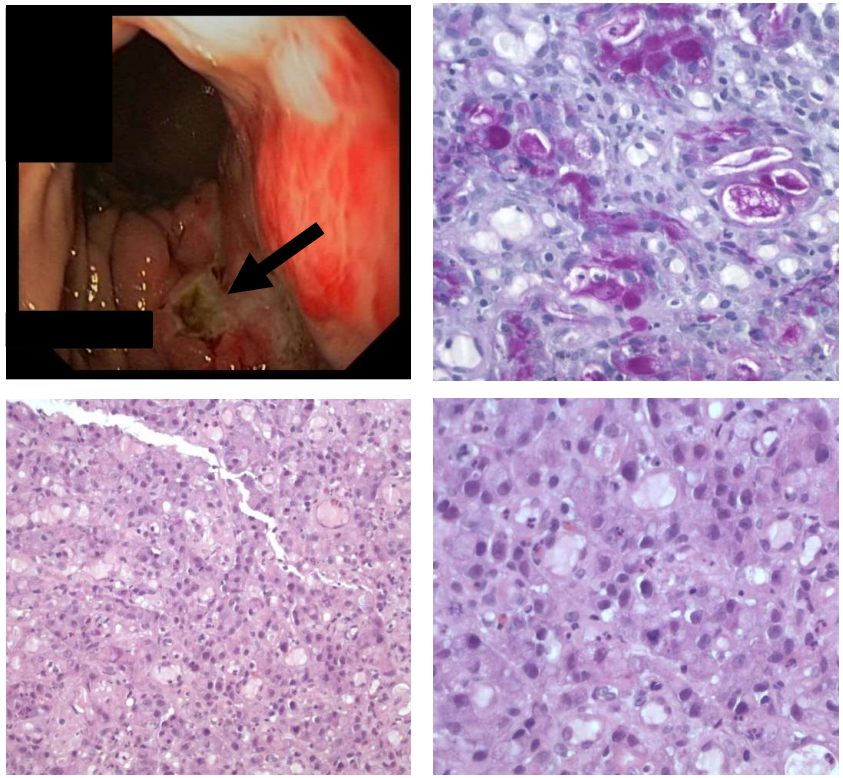
Armand Trousseau
1801 – 1867

**Trousseau-Zeichen**
(*Thrombophlebitis migrans*)

http://nursingfile.com/nursing-care-plan/nursing-interventions/nursing-interventions-for-thrombophlebitis.html

https://diseasespictures.com/thrombophlebitis/

# **Trousseau-Syndrom** im Jahr 2015

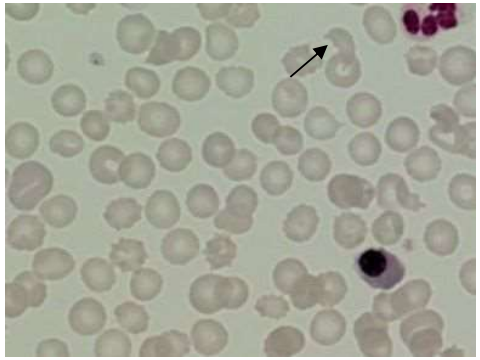


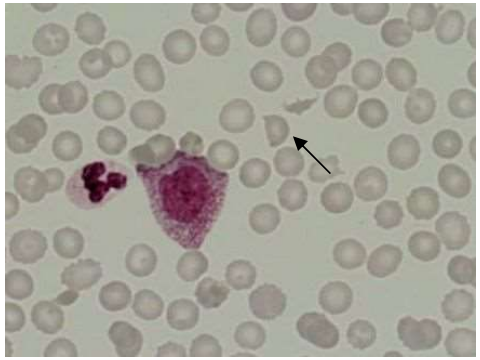
| | Patient |
|---|---|
| Platelets ($1 \times 10^9$/L) [normal 150 – 400] | 47 |
| Hemoglobin (g/dL) [normal 12.3 – 15.3] | 10.1 |
| Fragmentocytes (‰) [normal < 5] | 28 |
| Prothrombin time (%) [normal 80 – 130] | 40 |
| Fibrinogen (g/L) [normal 1.8 – 4.0] | 0.34 |
| D-dimer (mg/L) [normal < 0.5] | 14 |
| FXIII:C (%) [normal 70 – 140] | 28 |
| Plasmin inhibitor (%) [normal 80 – 120] | 66 |
| LDH (U/L) [normal 84 – 246] | 403 |

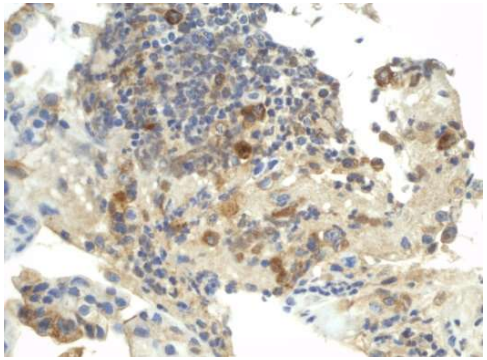
**FXIII:C** Faktor XIII-Aktivität
**LDH** Laktatdehydrogenase

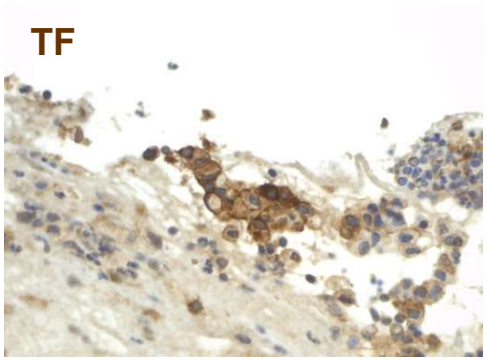
Voigtländer et al. Oncol Res Treat 2015; 38: 449–52

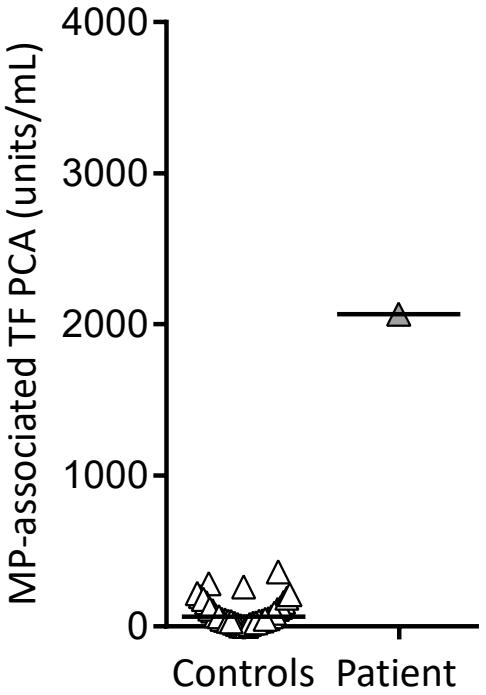
# Tumorzellinduzierte **thrombotische Mikroangiopathie** mit **DIC**







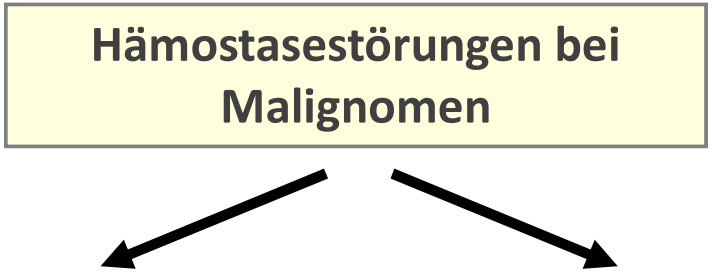



**DIC** Disseminierte intravasale Gerinnung
**TF** Tissue-Faktor
**MP** Mikropartikel
**PCA** Prokoagulatorische Aktivität

Voigtländer et al. Oncol Res Treat 2015; 38: 449–52

# Systematik des **Trousseau-Syndroms**




**lokal**

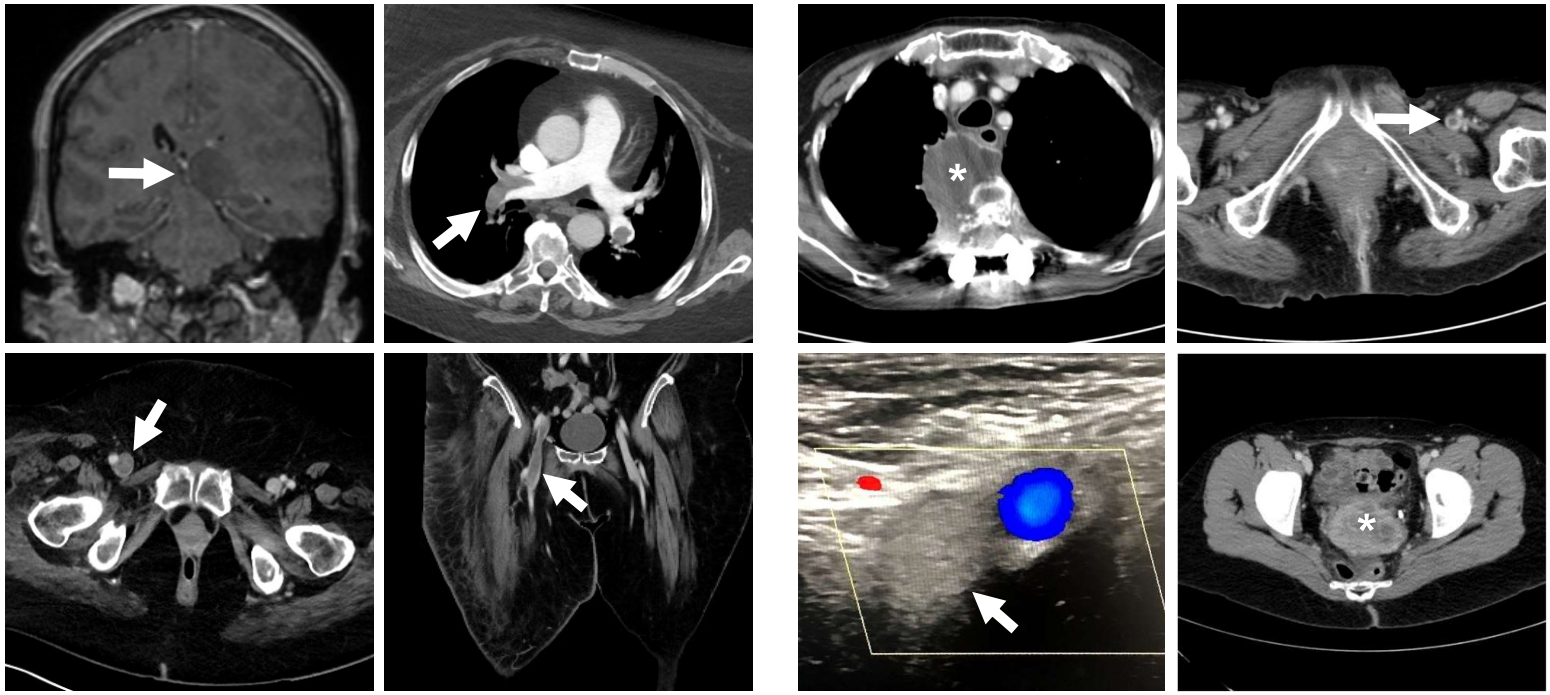
- Thrombophlebitis (OVT)
- TVT und LAE
- Arterielle Thromboembolie

**systemisch**

- Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)
- Verbrauchskoagulopathie
- Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)
- Hyperfibrinolyse
- Defibrinierung
- Unspezifische Proteolyse

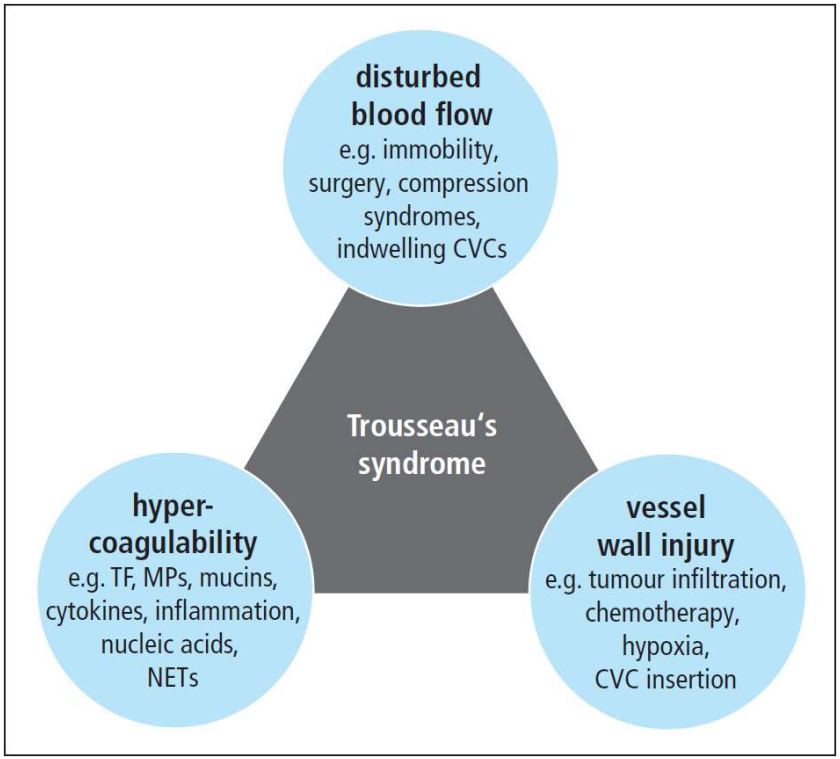
**OVT** Oberflächliche Venenthrombose
**TVT** Tiefe Venenthrombose
**LAE** Lungenarterienembolie

# **Häufigste Manifestation** des Trousseau-Syndroms: VTE



**VTE** Venöse Thromboembolie

# **Pathophysiologie** des Trousseau-Syndroms

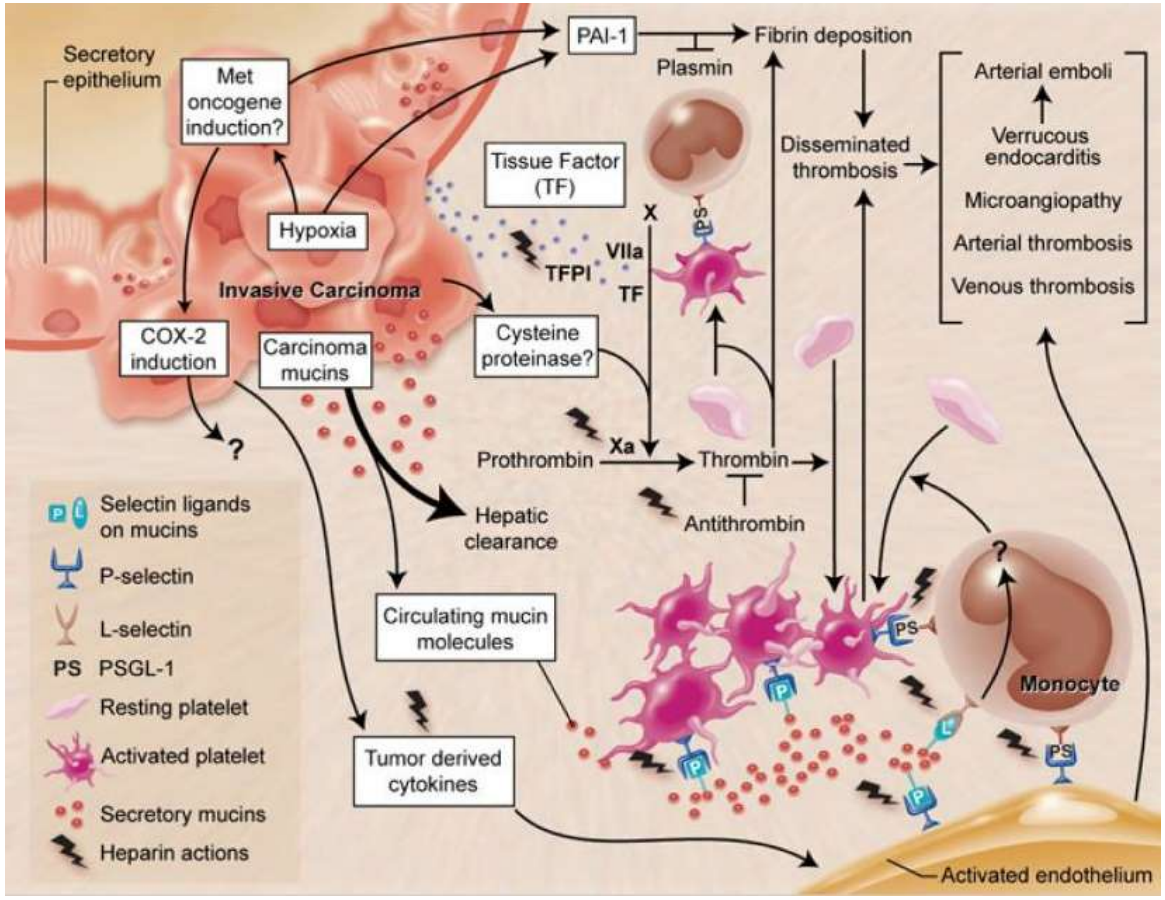


**Rudolf Virchow**
1821 – 1902

**CVCs** Zentrale Venenkatheter
**TF** Tissue-Faktor
**MPs** Mikropartikel
**NETs** *neutrophil extracellular traps*

Dicke & Langer. Hämostaseologie 2015; 35: 52–9

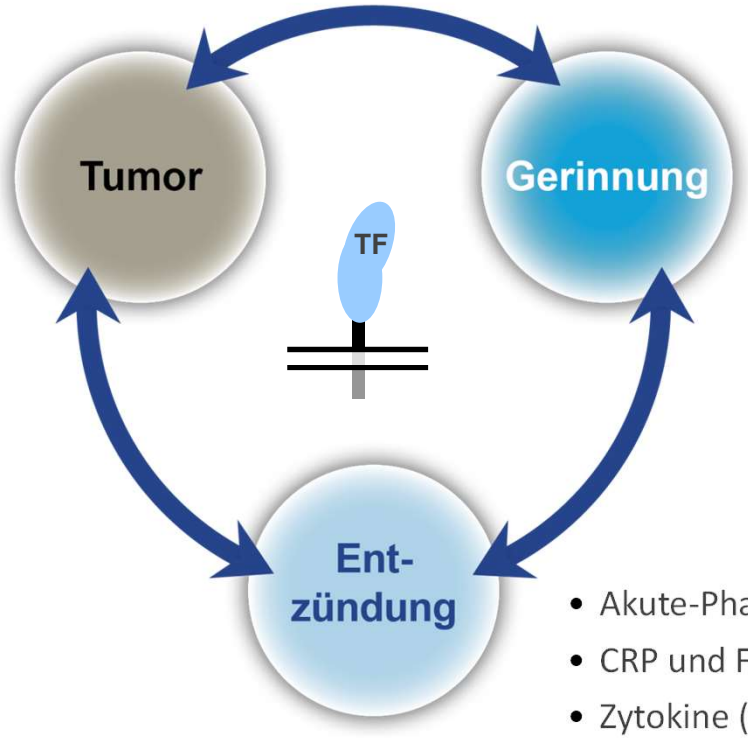
# Trousseau-Syndrom: **Zelluläre** und **molekulare Mechanismen**




Varki. Blood 2007; 110: 1723–9

# **Tumor-** und **Thrombogenese**

- Proliferation
- Migration
- Invasion
- Angiogenese
- Metastasierung




- VTE und ATE
- DIC
- Fibrino(geno)lyse
- Trousseau-Syndrom
- D-Dimer

- Akute-Phase-Reaktion
- CRP und Fibrinogen
- Zytokine (TNF-α + IL-1)
- Makrophagen
- Komplement

**VTE** Venöse Thromboembolie
**ATE** Arterielle Thromboembolie
**DIC** Disseminierte intravasale Gerinnung
**CRP** C-reaktives Protein
**TF** Tissue-Faktor

Langer & Bokemeyer. Hämostaseologie 2012; 32: 95–104

# **Risikofaktoren** für das Auftreten einer VTE bei Patienten mit Tumorerkrankungen

## Patientenassoziiert

- Komorbiditäten (CCI ≥ 3)
- Variköse Venen
- VTE in der Vorgeschichte
- Hereditäre Risikofaktoren (z.B. Faktor V-Leiden-Mutation)

## Tumorassoziiert

- Ort des Tumors
- Risiken:
  - Sehr hoch: Magen, Pankreas, Gehirn
  - Hoch: Lunge, hämatologisch, gynäkologisch, Niere, Blase
- Histologischer Grad des Tumors
- Stadium der Tumorerkrankung
- Zeit bzw. Feststellung der Diagnose und Ausbreitung eines malignen Tumors

## Therapieassoziiert

- Chemotherapie
- Anti-Angiogenese
- Hormontherapie
- Operation
- Bestrahlung
- Bluttransfusionen
- Katheter
- Hospitalisierung und Immobilität

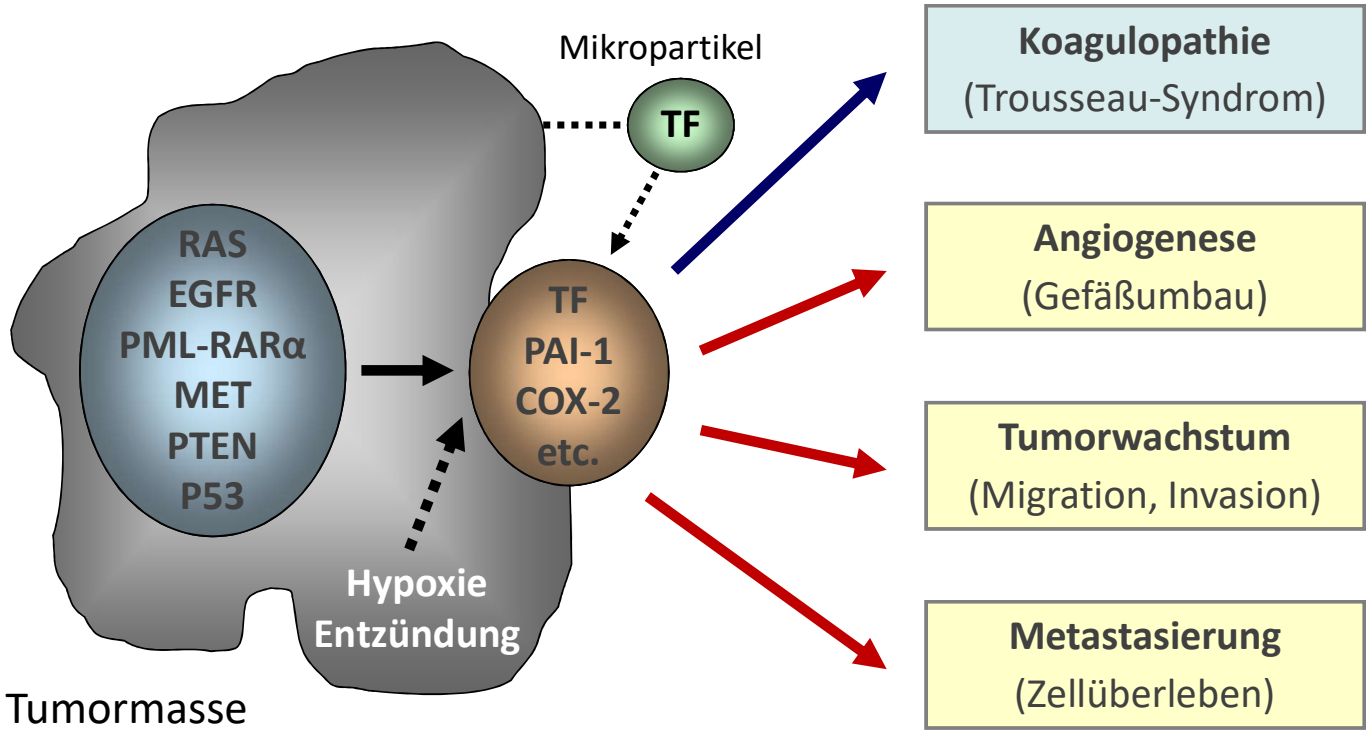
## Biomarker

- Hämatologische Biomarker (z.B. Plättchenzahl, Leukozytenzahl)
- D-Dimer
- P-Selectin
- Prothrombinfragment 1 + 2
- Thrombinbildungspotenzial
- C-reaktives Protein, VEGF, MPV, etc.

**VTE** Venöse Thromboembolie
**CCI** Charlson Comorbidity Index
**VEGF** Vascular Endothelial Growth Factor
**MPV** Mittleres Thrombozytenvolumen

Ay et al. Thromb Haemost 2017; 117: 219–30

# **Molekulare Onkogenese** und **Blutgerinnung**




**TF** Tissue-Faktor

Rak et al. Cancer Res 2006; 66: 10643–6

# **Tumor und Thrombose:** Epidemiologie und klinische Relevanz

- Bis zu 20 % aller Patienten mit VTE leiden an einer bösartigen Erkrankung
- Bei 5–10 % der Patienten mit idiopathischer VTE wird innerhalb von 1–2 Jahren eine Krebserkrankung diagnostiziert
- Bösartige Tumore steigern das Thromboserisiko 4- bis 7-fach
- Das Auftreten einer VTE verschlechtert die Prognose von Krebspatienten
- Thromboembolische Ereignisse sind eine häufige Todesursache bei onkologischen Patienten

Key et al. Cancer Res 2016; 76: 3671–5
Lee & Levine. Circulation 2003; 107(23 Suppl 1): I17–21
Sorensen et al. N Engl J Med 2000; 343: 1846–50
Khorana et al. J Thromb Haemost 2007; 5: 632–4

# Ist ein **Tumor-Screening** bei idiopathischer VTE sinnvoll?

- Initial höhere Detektionsrate durch erweitertes Tumor-Screening, z.B. (PET-)CT, (virtuelle) Kolo- und Gastroskopie, Haemoccult®-Test, Sputumzytologie, Tumormarker
- Aber: Kein gesicherter Effekt auf krebsbedingte Mortalität!
- Standard: Anamnese, körperliche Untersuchung, Routinelabor, alters- und geschlechtsspezifische Untersuchungen zur Krebsvorsorge/-früherkennung (+ Röntgen-Thorax und ggf. Abdomensonographie)
- Hohe Wachsamkeit bezüglich maligner Grunderkrankung, z.B. bei
  - Alter > 50–70 Jahre, männliches Geschlecht
  - Beidseitige, rezidivierte, therapierefraktäre TVT
  - Anämie, Leukozytose, Thrombozytose
  - Nikotinkonsum
- Bei ungewöhnlicher Lokalisation: Testung auf *JAK2*$^{V617F}$-Mutation und PNH

**PNH** Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
**TVT** Tiefe Venenthrombose
**PET** Positronenemissionstomographie
**VTE** Venöse Thromboembolie

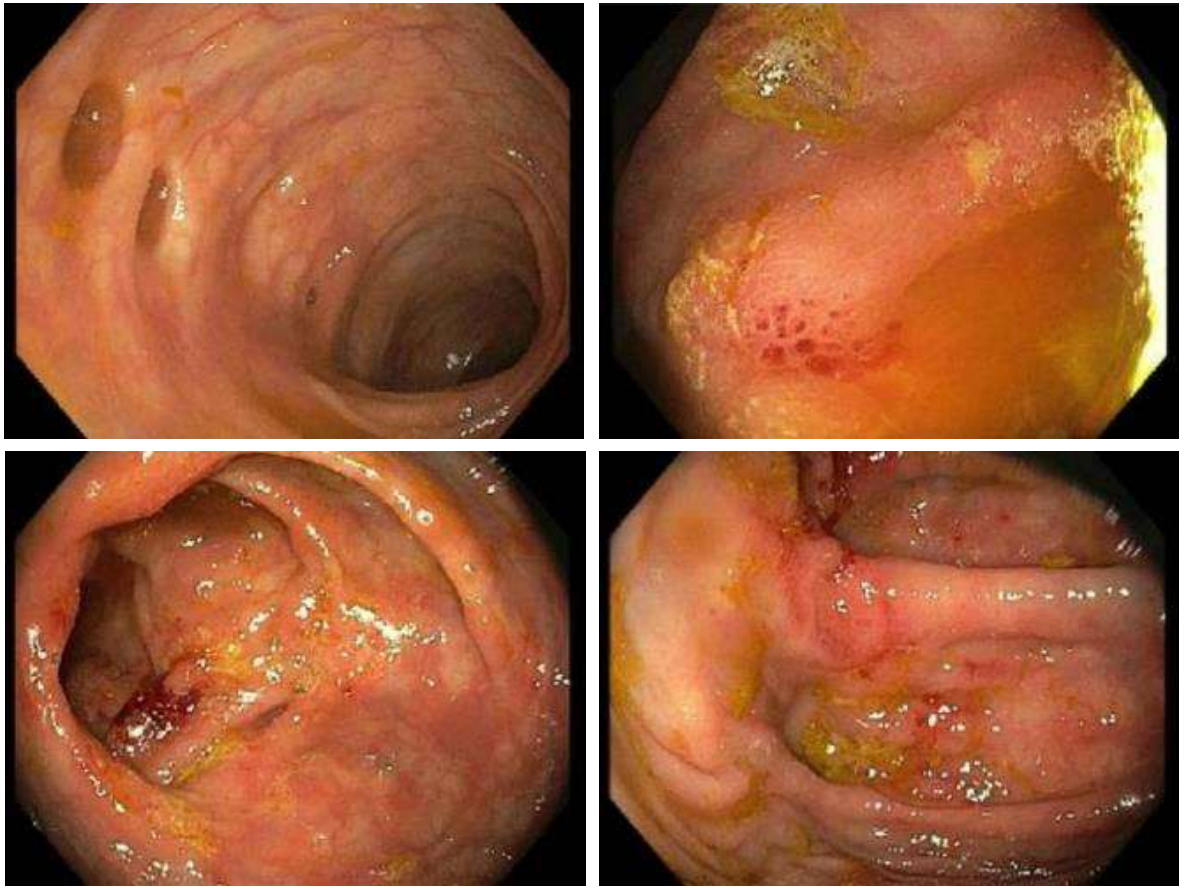
Modifiziert nach Delluc et al. J Thromb Haemost 2017; 15: 2076–9

# **Fallbeispiel:** Patient mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom

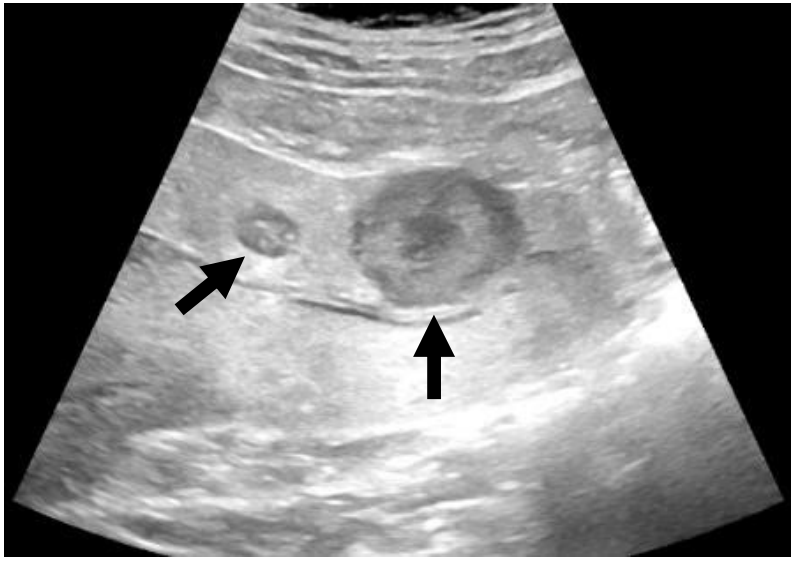
- 74-jähriger Patient
  - Sonographischer Nachweis einer hepatischen RF bei erhöhten Leberwerten 10/2019
  - **Koloskopie:** Sigmadivertikel, kleine Ulzerationen und erosive Veränderungen
  - **Gastroskopie:** Hiatushernie, Ösophagusdivertikel
  - **Leberbiopsie:** Mäßiggradig differenziertes Adenokarzinom
  - **CT-Diagnostik:** Pankreaskorpus-RF (4,5 x 3,1 cm), V. a. lokoregionäre LK-Metastasen, fragliche Infiltration V. lienalis, metastasensuspekte Herde in allen Lebersegmenten und beidseits pulmonal, Konkrement (0,8 cm) distaler linker Ureter ohne Harnaufstau, inzidentelle LAE beidseits
  - **Tumorboard:** Palliative Chemotherapie mit Irinotecan PEG-liposomal/5-FU/Folinsäure und Oxaliplatin/5-FU/Folinsäure im Wechsel alle 2 Wochen

**RF** Raumforderung
**LK** Lymphknoten
**LAE** Lungenarterienembolie
**PEG** Polyethylenglykol
**5-FU** 5-Fluorouracil

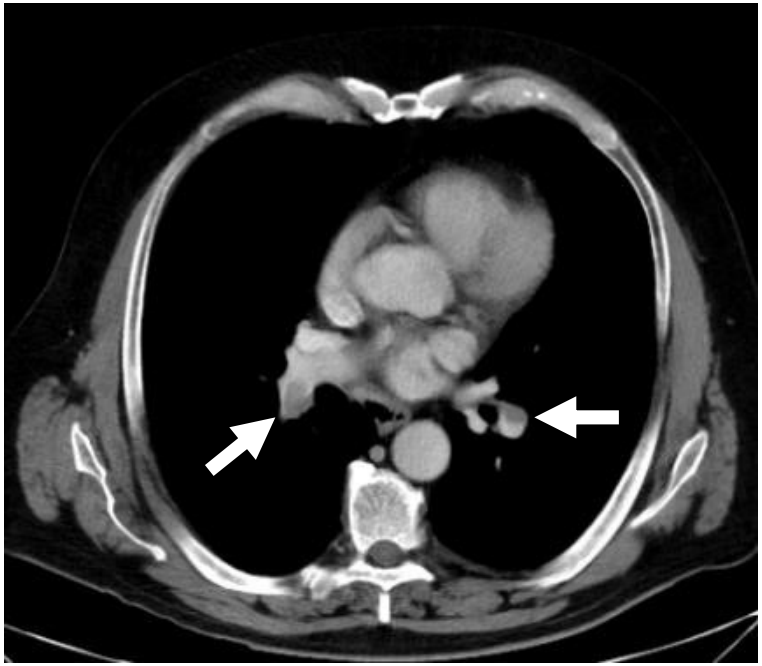
# Koloskopie

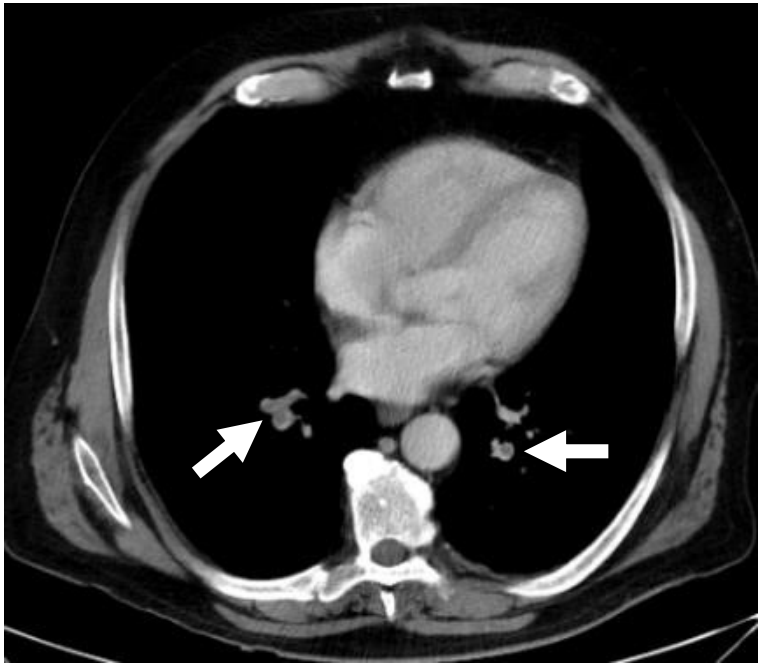


# **Abdomensonographie** und **Computertomographie**



Inzidentelle beidseitige **Lungenarterienembolie**





# **Fallbeispiel:** Patient mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom

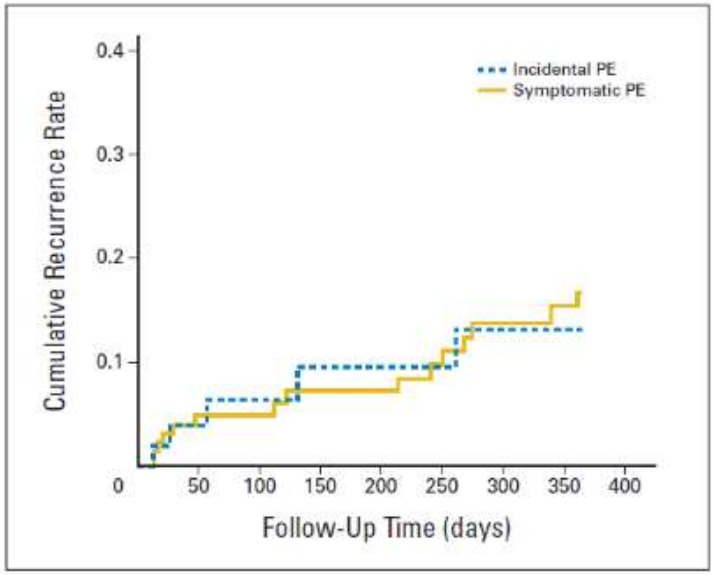
- 74-jähriger Patient
  - Sonographischer Nachweis einer hepatischen RF bei erhöhten Leberwerten 10/2019
  - **Koloskopie:** Sigmadivertikel, kleine Ulzerationen und erosive Veränderungen
  - **Gastroskopie:** Hiatushernie, Ösophagusdivertikel
  - **Leberbiopsie:** Mäßiggradig differenziertes Adenokarzinom
  - **CT-Diagnostik:** Pankreaskorpus-RF (4,5 x 3,1 cm), V. a. lokoregionäre LK-Metastasen, fragliche Infiltration V. lienalis, metastasensuspekte Herde in allen Lebersegmenten und beidseits pulmonal, Konkrement (0,8 cm) distaler linker Ureter ohne Harnaufstau, inzidentelle LAE beidseits
  - **Tumorboard:** Palliative Chemotherapie mit Irinotecan PEG-liposomal/5-FU/Folinsäure und Oxaliplatin/5-FU/Folinsäure im Wechsel alle 2 Wochen

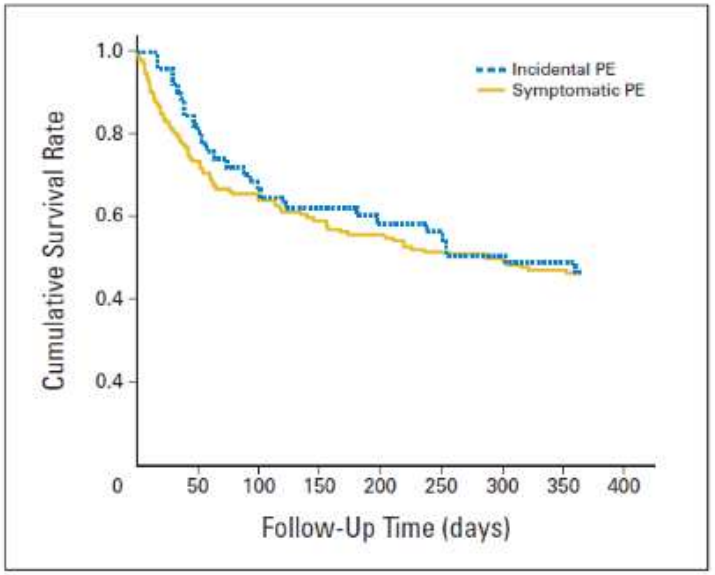
## Indikation zur therapeutischen Antikoagulation?

**RF** Raumforderung
**LK** Lymphknoten
**LAE** Lungenarterienembolie
**PEG** Polyethylenglykol
**5-FU** 5-Fluorouracil

# Bedeutung einer **"zufällig" diagnostizierten VTE** bei Tumorpatienten

- **Begrifflichkeit:** Besser inzidentelle/unerwartete als asymptomatische VTE
- Luftnot, Fatigue, Schmerzen und Beinschwellung häufig bei Tumorpatienten (Anämie, Infekte, Pleuraerguss, Lungenmetastasen, Kompressionssyndrome etc.)






den Exter et al. J Clin Oncol 2011; 29: 2405–9

# **ESC-Leitlinie** zur tumorassoziierten Lungenarterienembolie

ESC European Society of Cardiology
European Heart Journal (2019) **00**, 1–61
doi:10.1093/eurheartj/ehz405

ESC GUIDELINES

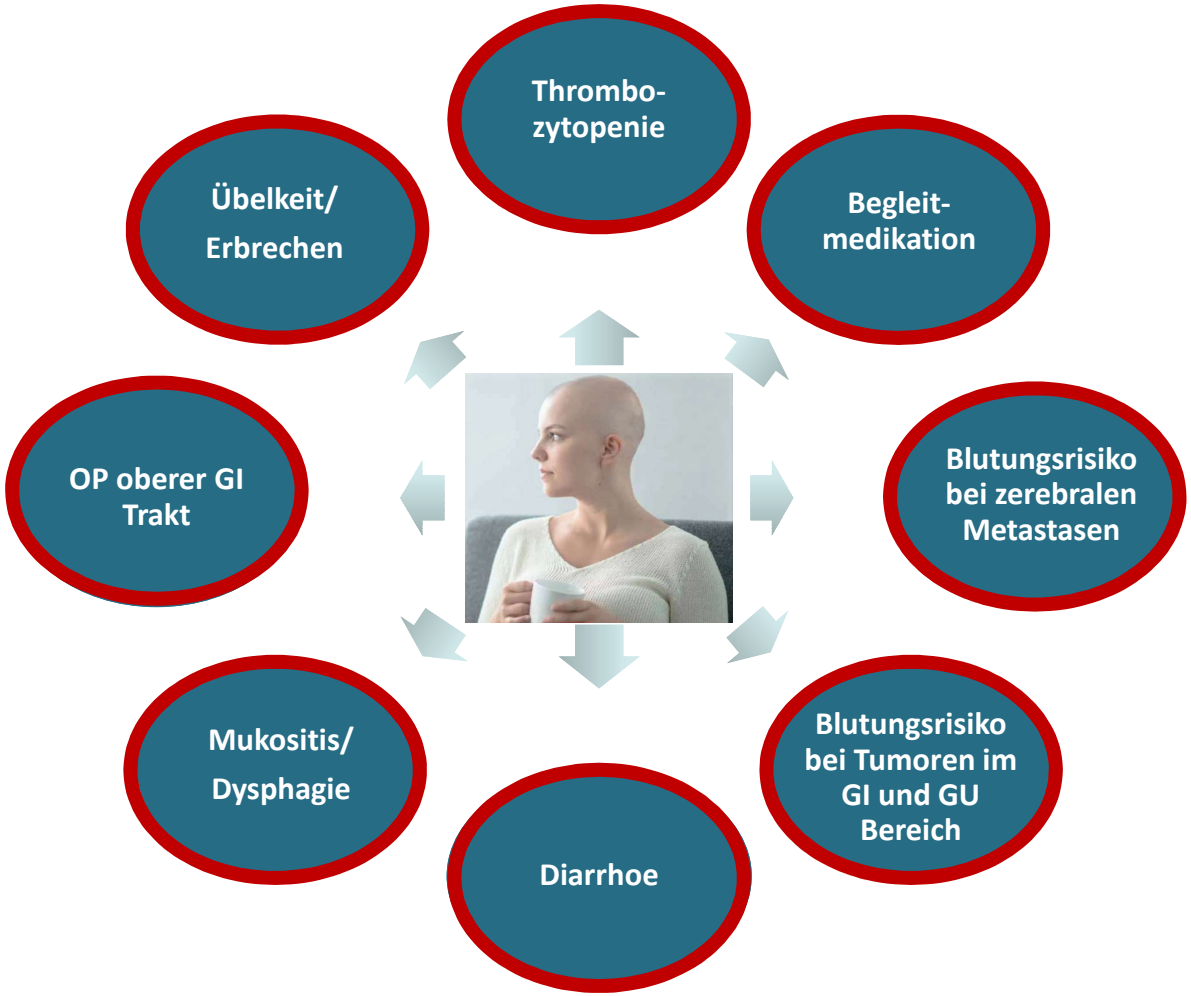
## 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS)

| Empfehlungen | Klasse | Level |
|---|---|---|
| Bei Tumorpatienten mit inzidenteller LAE sollte ein Management wie bei symptomatischer LAE erwogen werden, wenn die LAE segmentale oder weiter proximale Äste, mehrere subsegmentale Gefäße oder ein einzelnes subsegmentales Gefäß in Kombination mit einer gesicherten TVT betrifft. | IIa | B |

**LAE** Lungenarterienembolie
**TVT** Tiefe Venenthrombose

Konstantinides et al. Eur Heart J 2020; 41: 543–603

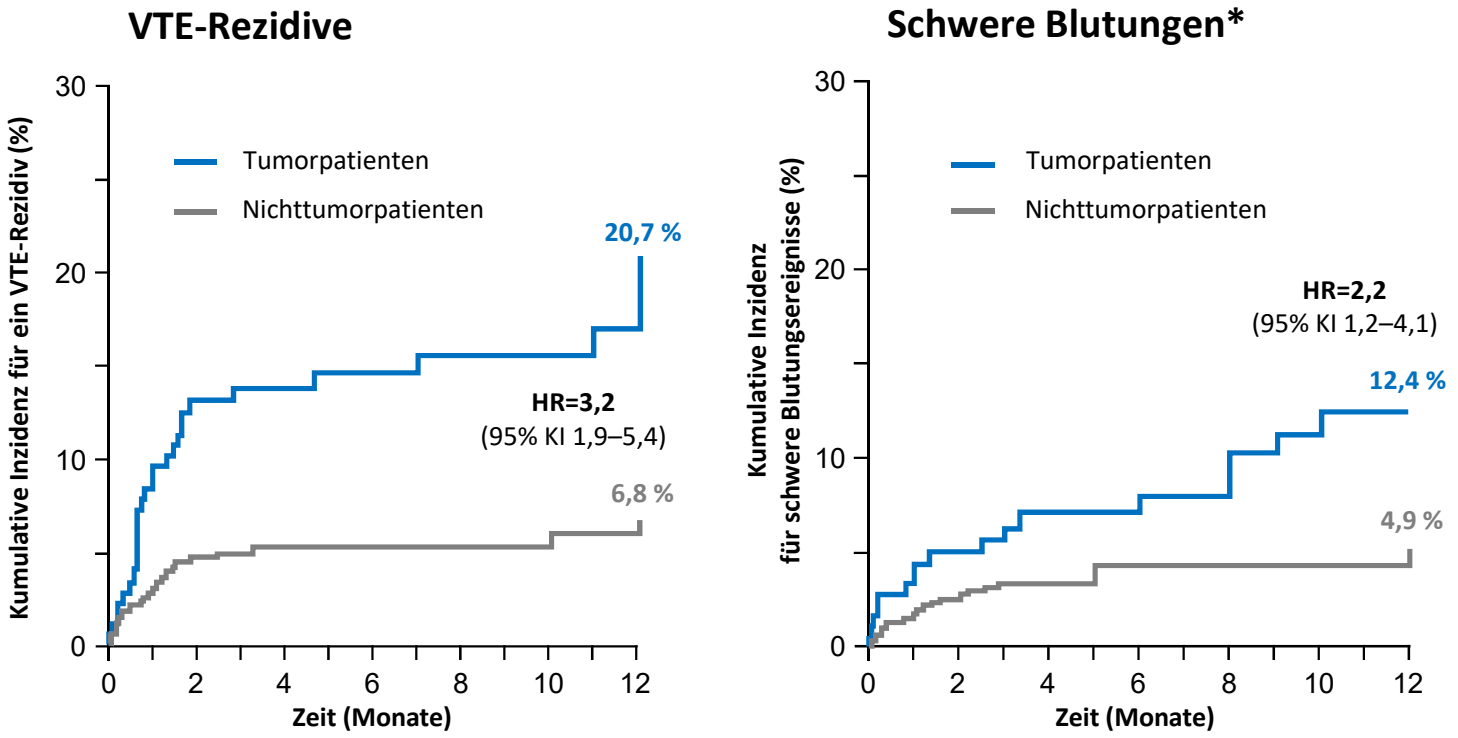
# Besonderheiten der VTE-Therapie bei **Tumorpatienten**




**GI** Gastrointestinal
**GU** Genitourethral
**VTE** Venöse Thromboembolie

# Krebspatienten mit VTE sind ein **vulnerables Patientenkollektiv**

## Thromboembolische Rezidivereignisse und schwere Blutungen unter VKA-Therapie

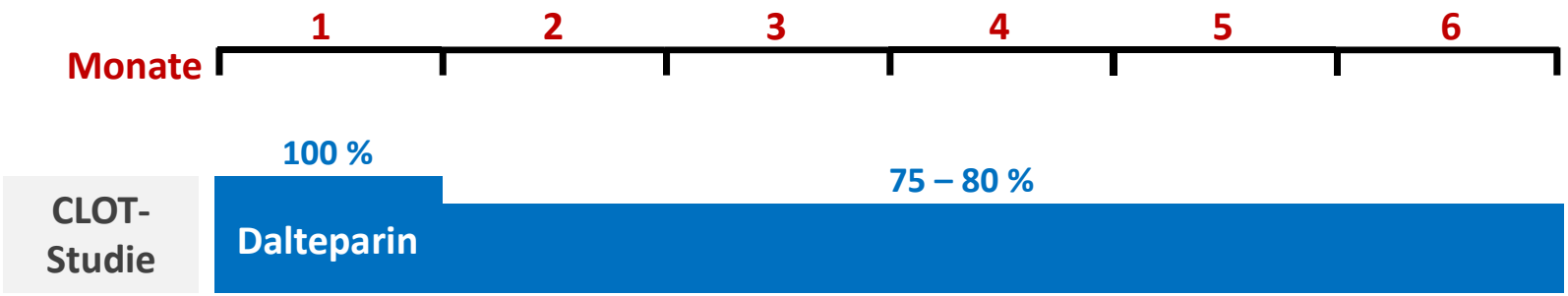


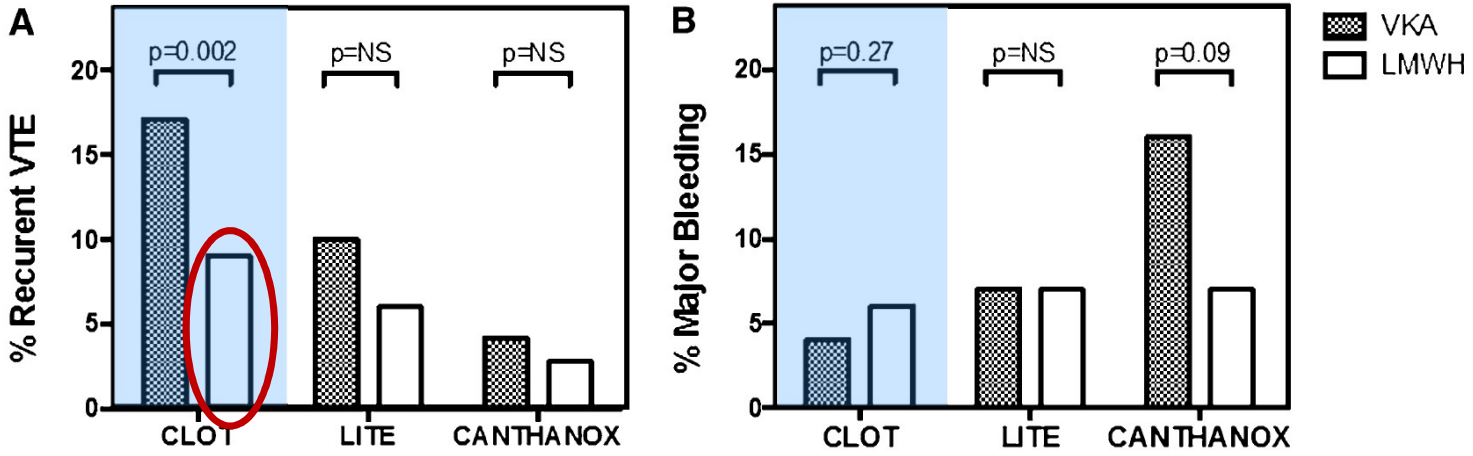

* Definiert als sichtbare Blutung, die entweder mit einem Hämoglobin-Abfall (mind. 2,0 g/dl) oder einem Transfusionsbedarf (≥ 2 Bluteinheiten) einherging, die retroperitoneal oder intrakranial lokalisiert war oder die zu einer endgültigen Beendigung der Behandlung führte.

**VKA** Vitamin-K-Antagonist
**VTE** Venöse Thromboembolie

Prandoni et al. Blood 2002; 100: 3484–8

# Behandlung der tumorassoziierten VTE mit **niedermolekularem Heparin**

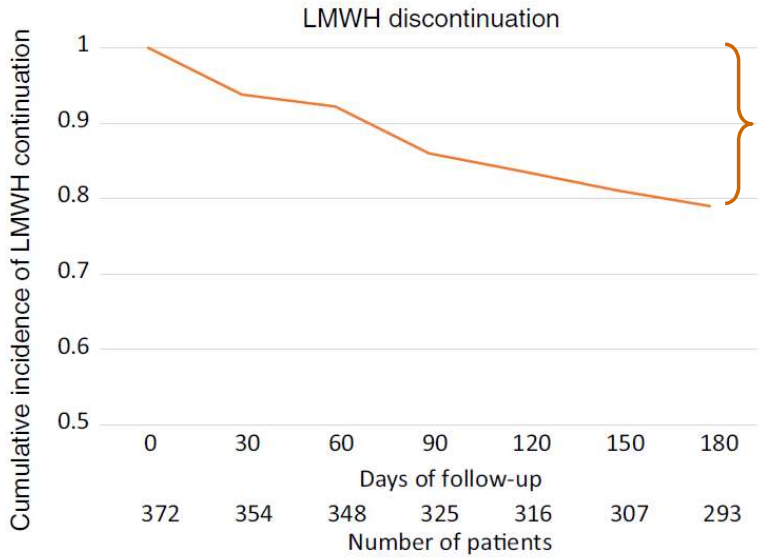



**VKA** Vitamin-K-Antagonist
**LMWH** Niedermolekulares Heparin (*low-molecular-weight heparin*)

Lee & Petersen. Blood 2013; 122: 2310–7

# **Verminderte Therapiepersistenz** durch lokale Komplikationen der Heparintherapie




**21 %**

https://www.medical-tribune.de (© fotolia/vchalup)

**Schmerz**
8.9 %

https://reference.medscape.com

**Hämatome**
7.3 %

- Prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie an 372 Patienten mit tumorassoziierter VTE
- Leitlinienkonforme Therapie mit niedermolekularem Heparin (LMWH) über bis zu 180 Tage
- Studienziel: Häufigkeit des Therapieabbruchs aufgrund von LMWH-Nebenwirkungen

https://www.uni-luebeck.de (Foto: Ludwig)

**Allergische Reaktionen**
4.0 %

**LMWH** Niedermolekulares Heparin (*low-molecular-weight heparin*)

van der Wall et al. J Thromb Haemost 2017; 15: 74–9

# **DOAK-Studien** zur VTE-Therapie und -Rezidivprophylaxe

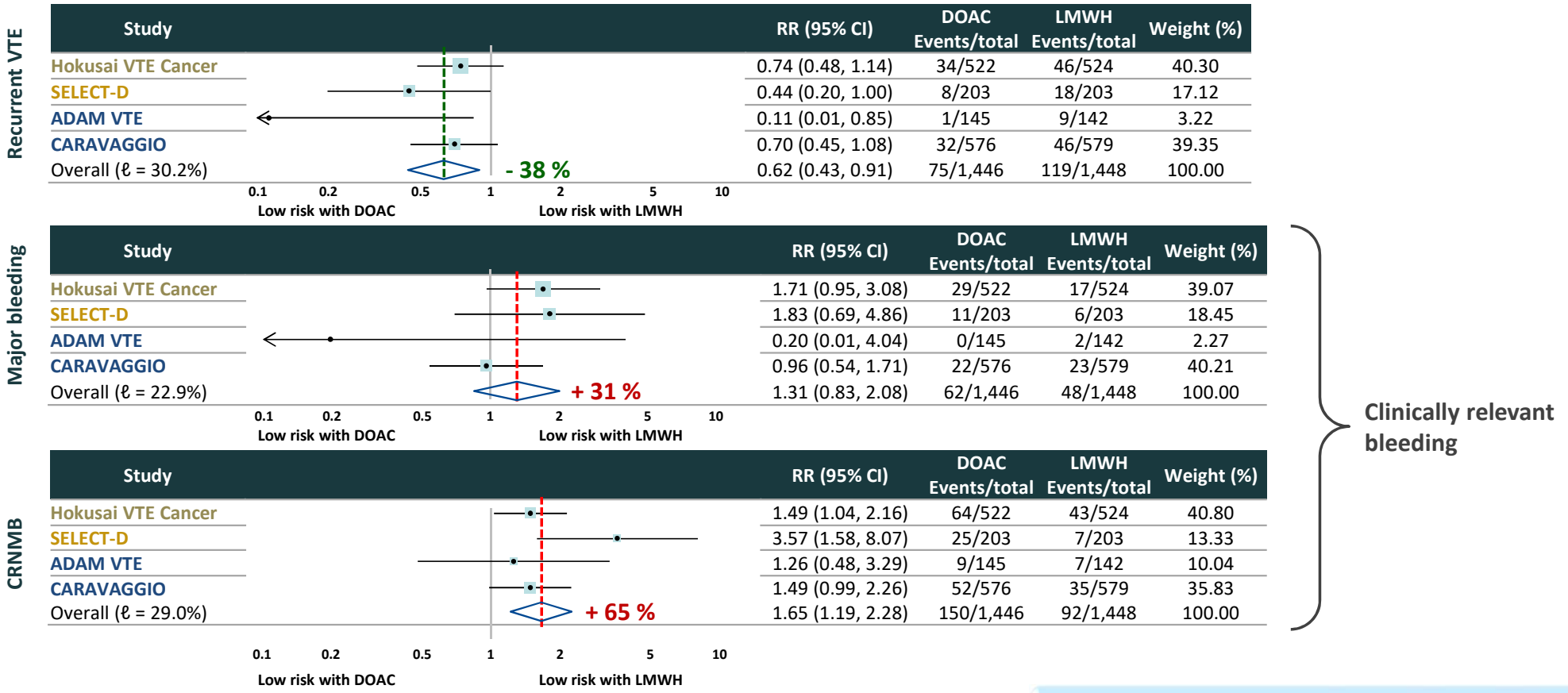
| Primärtherapie | Frühe Erhaltung | Langzeiterhaltung/ Rezidivprophylaxe |
|---|---|---|
| **Apixaban** | | |
| 2 × 10 mg (7 d) | 2 × 5 mg (6 Monate)[1] | 2 × 5 mg/2,5 mg* (vs. Placebo)[2] |
| **Rivaroxaban** | | |
| 2 × 15 mg (21 d) | 1 × 20 mg (3,6,12 Monate)[3,4] | 1 × 20 mg/10 mg# (vs. Placebo[5]/ASS[6]) |
| **Dabigatran** | | |
| NMH, UFH oder Fondaparinux (≥ 5 d) | 2 × 150 mg (6 Monate)[7,8] | 2 × 150 mg (vs. Placebo[9]/VKA[10]) |
| **Edoxaban** | | |
| Enoxaparin oder UFH (≥ 5 d) | 1 × 60 mg (3 – 12 Monate)[11] | keine Daten |

* Ab dem 7. Monat ist Apixaban in der Dosierung 2,5 mg 2 x täglich zur Prophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen und Lungenarterienembolien bei Erwachsenen zugelassen.

\# Rivaroxaban ist in der Dosierung 10 mg 1 x täglich zur verlängerten Rezidivprophylaxe seit November 2017 zugelassen.


1. AMPLIFY: Agnelli G et al. N Engl J Med 2013: 369: 799-808
2. AMPLIFY-EXT: Agnelli G et al. N Engl J Med 2013; 368: 699-708
3. EINSTEN-DVT: The EINSTEIN Investigators. N Engl J Med 2010; 363: 2499-510
4. EINSTEIN-PE: The EINSTEIN-PE Investigators. N Engl J Med 2012; 366: 1287-97
5. EINSTEIN-Extension: The EINSTEIN Investigators. N Engl J Med 2010; 363: 2499-510
6. EINSTEIN CHOICE: The EINSTEIN CHOICE Investigators. N Engl J Med 2017; 376: 1211-22
7. RE-COVER: Schulman S et al. N Engl J Med 2009; 361: 2342-52
8. RE-COVER II: Schulman S et al. Circulation 2014; 129: 764-72
9. RE-SONATE: Schulman S et al. N Engl J Med 2013; 368: 709-18
10. RE-MEDY: Schulman S et al. N Engl J Med 2013; 368: 709-18
11. HOKUSAI-VTE: The HOKUSAI-VTE Investigators. N Engl J Med 2013; 369: 1406-15

# DOAKs vs. NMH bei tumorassoziierter VTE: **Metaanalyse**

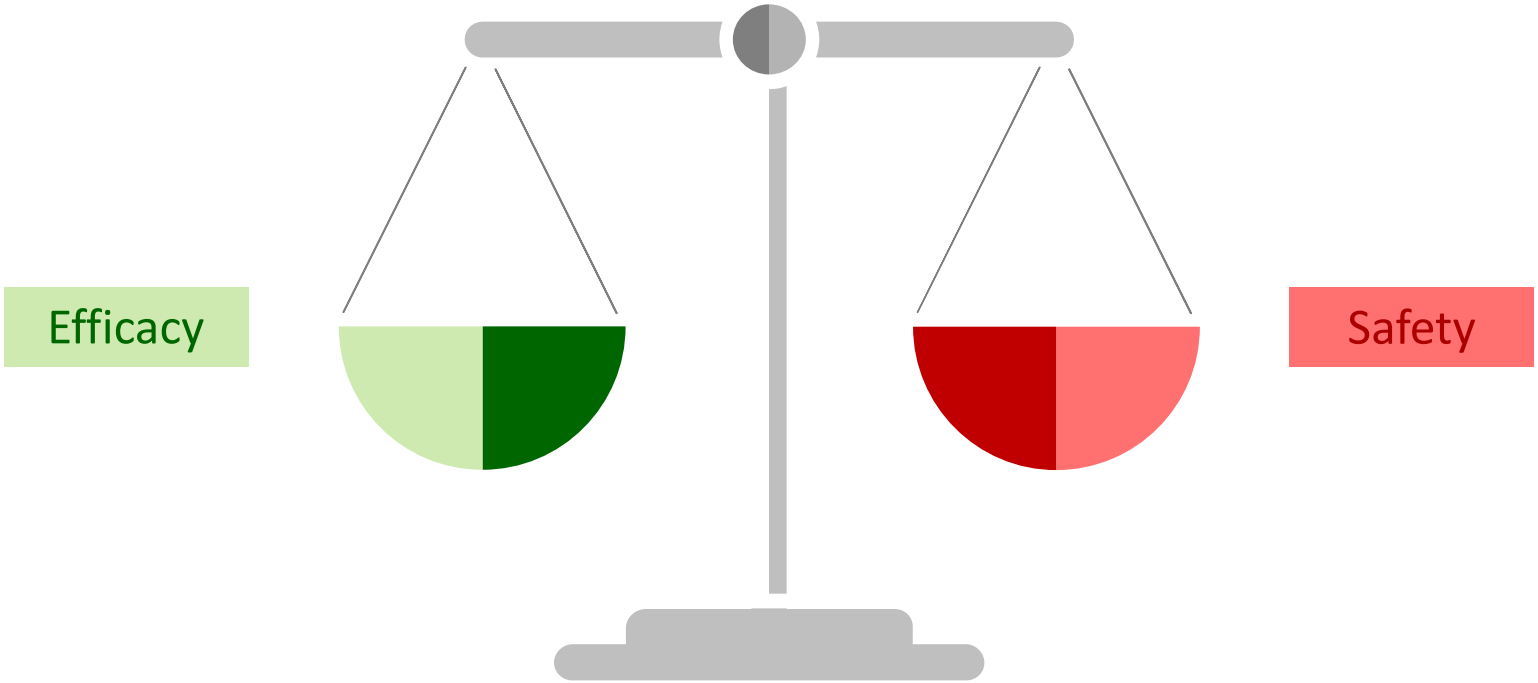



Direkte Vergleichsstudien zwischen den DOAKs gibt es nicht, und es können keine direkten Vergleiche zwischen den Wirkstoffen gemacht werden.

**VTE** venous thromboembolism
**LMWH** low-molecular-weight heparin
**DOAC** direct oral anticoagulant
**CI** confidence interval
**RR** risk ratio
**CRNMB** clinically relevant non-major bleeding

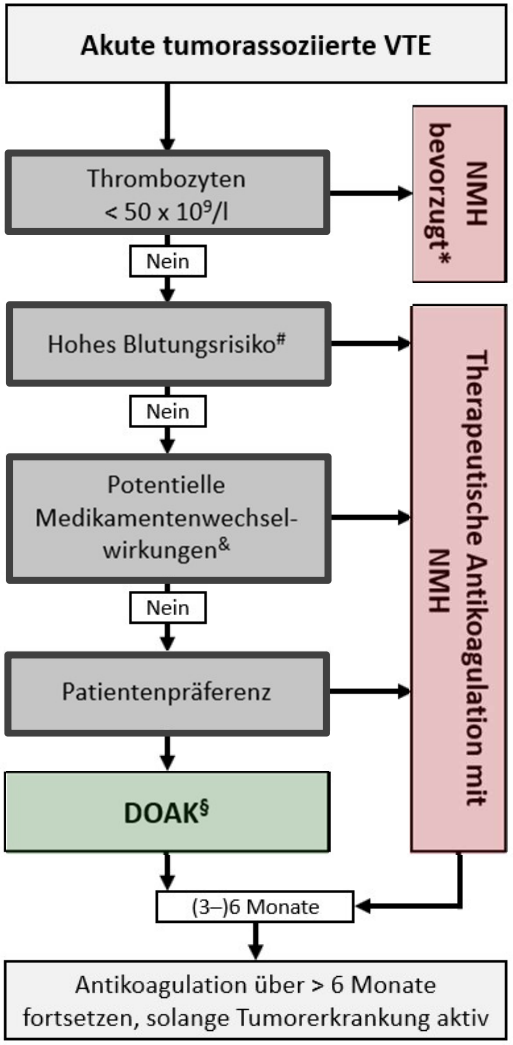
Moik et al. Best Pract Thromb Haemost 2020; 4: 550–561

# **CAT-Therapie im Praxisalltag:** Abwägung zwischen Wirksamkeit und Sicherheit




**CAT** *cancer-associated thromboembolism*

# Behandlungsalgorithmus bei tumorassoziierter VTE: **Abwägung DOAKs vs. NMH**




*Dosisanpassung in Abhängigkeit von Thrombozytenzahl und Risiko der Thrombusprogression.

# Hohes Blutungsrisiko z.B. bei nichtresezierten intraluminalen GI oder urogenitalen Tumoren, aktiven Schleimhautläsionen im GI Trakt (peptische Ulzera, erosive Gastritis, toxische Enterokolitis, Ösophagitis), Therapie mit Aggregationshemmern, eingeschränkter Nierenfunktion.

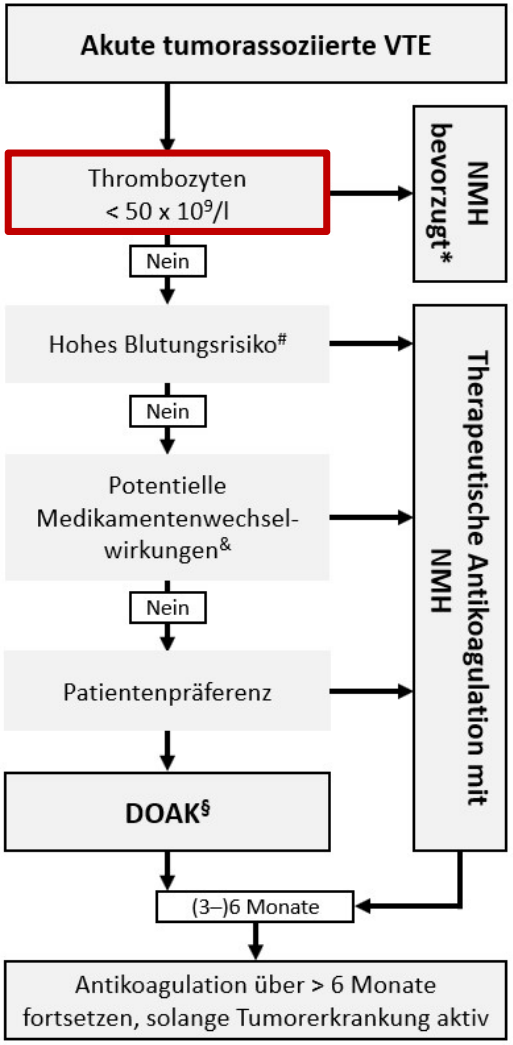
& Begleitmedikation mit starken Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4/P-Glykoprotein.

§ Apixaban, Rivaroxaban (beide Substanzen primär oral möglich) oder Edoxaban (nach parenteraler Antikoagulation über ≥ 5 Tage).

**DOAK** Direktes orales Antikoagulanz
**NMH** Niedermolekulares Heparin
**GI** Gastrointestinal

Modifiziert nach Moik & Ay. Hamostaseologie 2020; 40: 38–46

# Behandlungsalgorithmus bei tumorassoziierter VTE: **Abwägung DOAKs vs. NMH**




*Dosisanpassung in Abhängigkeit von Thrombozytenzahl und Risiko der Thrombusprogression.

# Hohes Blutungsrisiko z.B. bei nichtresezierten intraluminalen GI oder urogenitalen Tumoren, aktiven Schleimhautläsionen im GI Trakt (peptische Ulzera, erosive Gastritis, toxische Enterokolitis, Ösophagitis), Therapie mit Aggregationshemmern, eingeschränkter Nierenfunktion.

& Begleitmedikation mit starken Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4/P-Glykoprotein.

§ Apixaban, Rivaroxaban (beide Substanzen primär oral möglich) oder Edoxaban (nach parenteraler Antikoagulation über ≥ 5 Tage).

**DOAK** Direktes orales Antikoagulanz
**NMH** Niedermolekulares Heparin
**GI** Gastrointestinal

Modifiziert nach Moik & Ay. Hamostaseologie 2020; 40: 38–46

# Behandlung der tumorassoziierten VTE bei **Thrombozytopenie**

- Full-dose, therapeutic anticoagulation in patients with platelet counts > $50 \times 10^9$/l
- No guidance on DOAC dose adjustment in patients with platelet counts ≤ $50 \times 10^9$/l

| Risk of VTE progression/recurrence | Platelet count > $50 \times 10^9$/l | Platelet count $50 – 25 \times 10^9$/l | Platelet count < $25 \times 10^9$/l |
|---|---|---|---|
| **High**[a] | Full-dose, therapeutic anticoagulation (LMWH or DOAC) | Full-dose, therapeutic anticoagulation (LMWH or DOAC) with platelet transfusion support (target platelet count, > $40 – 50 \times 10^9$/l)[b,c] | |
| **Low** | Full-dose, therapeutic anticoagulation (LMWH or DOAC) | Reduced-dose, e.g., half-therapeutic or prophylactic anticoagulation (LMWH) | No or prophylactic anticoagulation (LMWH) |

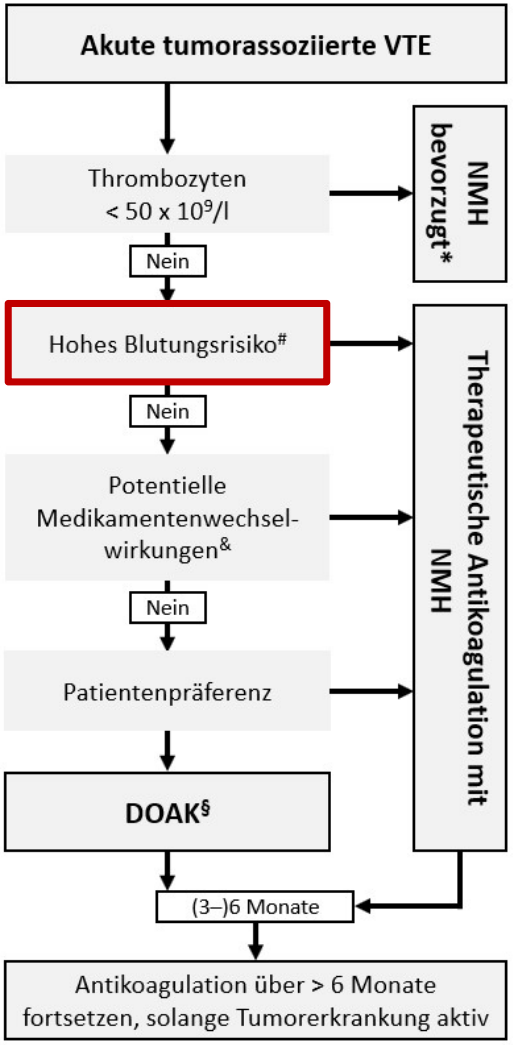
[a] Risk of VTE progression/recurrence is considered high in patients with acute VTE (< 4 weeks), particularly in those with large thrombus burden and/or significant clinical symptoms.
[b] If a transfusion strategy is not feasible or effective, dose-adapted anticoagulation with LMWH should be used.
[C] On rare occasions (i.e., in highly symptomatic patients with large thrombus burden), insertion of a retrievable inferior vena cava filter may be considered.

**DOAC** direct oral anticoagulant
**LMWH** low-molecular-weight heparin
**VTE** venous thromboembolism

Apixaban ist in den klinischen Studien zur Therapie der krebsassoziierten VTE bis zu einer Thrombozytenzahl von $50 \times 10^9$/l untersucht worden.

Modified from Voigtländer & Langer. Hämostaseologie 2022; 42: 19–28
Modified from Samuelson Bannow et al. J Thromb Haemost 2018; 16: 1246–9

# Behandlungsalgorithmus bei tumorassoziierter VTE: **Abwägung DOAKs vs. NMH**




*Dosisanpassung in Abhängigkeit von Thrombozytenzahl und Risiko der Thrombusprogression.

# Hohes Blutungsrisiko z.B. bei nichtresezierten intraluminalen GI oder urogenitalen Tumoren, aktiven Schleimhautläsionen im GI Trakt (peptische Ulzera, erosive Gastritis, toxische Enterokolitis, Ösophagitis), Therapie mit Aggregationshemmern, eingeschränkter Nierenfunktion.

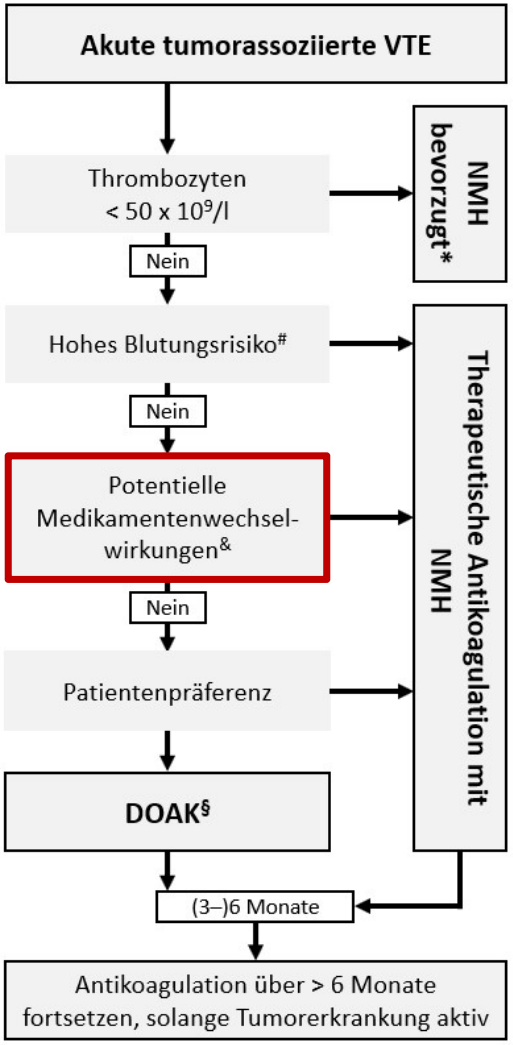
& Begleitmedikation mit starken Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4/P-Glykoprotein.

§ Apixaban, Rivaroxaban (beide Substanzen primär oral möglich) oder Edoxaban (nach parenteraler Antikoagulation über ≥ 5 Tage).

**DOAK** Direktes orales Antikoagulanz
**NMH** Niedermolekulares Heparin
**GI** Gastrointestinal

Modifiziert nach Moik & Ay. Hamostaseologie 2020; 40: 38–46

# Behandlungsalgorithmus bei tumorassoziierter VTE: **Abwägung DOAKs vs. NMH**




*Dosisanpassung in Abhängigkeit von Thrombozytenzahl und Risiko der Thrombusprogression.

# Hohes Blutungsrisiko z.B. bei nichtresezierten intraluminalen GI oder urogenitalen Tumoren, aktiven Schleimhautläsionen im GI Trakt (peptische Ulzera, erosive Gastritis, toxische Enterokolitis, Ösophagitis), Therapie mit Aggregationshemmern, eingeschränkter Nierenfunktion.

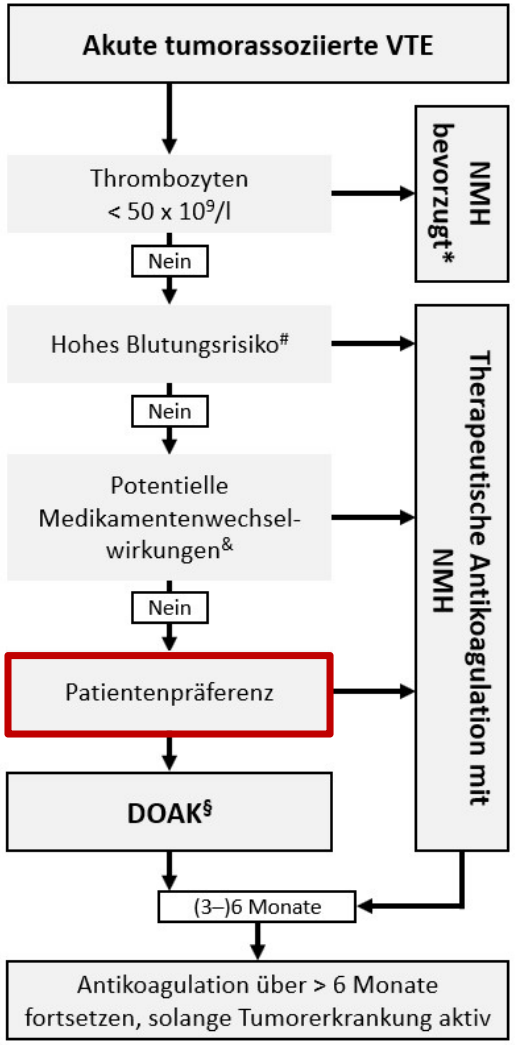
& Begleitmedikation mit starken Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4/P-Glykoprotein.

§ Apixaban, Rivaroxaban (beide Substanzen primär oral möglich) oder Edoxaban (nach parenteraler Antikoagulation über ≥ 5 Tage).

**DOAK** Direktes orales Antikoagulanz
**NMH** Niedermolekulares Heparin
**GI** Gastrointestinal

Modifiziert nach Moik & Ay. Hamostaseologie 2020; 40: 38–46

# Behandlungsalgorithmus bei tumorassoziierter VTE: **Abwägung DOAKs vs. NMH**




*Dosisanpassung in Abhängigkeit von Thrombozytenzahl und Risiko der Thrombusprogression.

# Hohes Blutungsrisiko z.B. bei nichtresezierten intraluminalen GI oder urogenitalen Tumoren, aktiven Schleimhautläsionen im GI Trakt (peptische Ulzera, erosive Gastritis, toxische Enterokolitis, Ösophagitis), Therapie mit Aggregationshemmern, eingeschränkter Nierenfunktion.

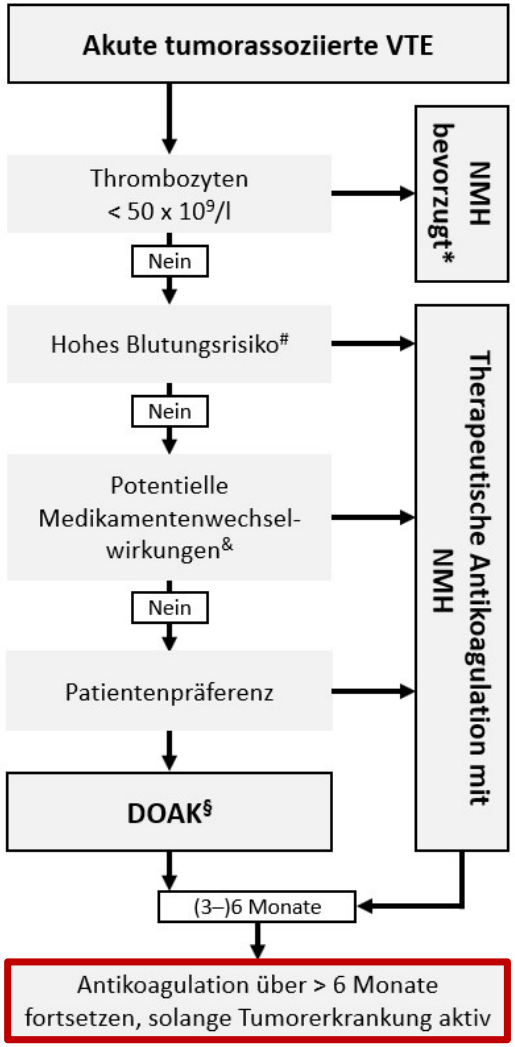
& Begleitmedikation mit starken Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4/P-Glykoprotein.

§ Apixaban, Rivaroxaban (beide Substanzen primär oral möglich) oder Edoxaban (nach parenteraler Antikoagulation über ≥ 5 Tage).

**DOAK** Direktes orales Antikoagulanz
**NMH** Niedermolekulares Heparin
**GI** Gastrointestinal

Modifiziert nach Moik & Ay. Hamostaseologie 2020; 40: 38–46

# Behandlungsalgorithmus bei tumorassoziierter VTE: **Abwägung DOAKs vs. NMH**




*Dosisanpassung in Abhängigkeit von Thrombozytenzahl und Risiko der Thrombusprogression.

# Hohes Blutungsrisiko z.B. bei nichtresezierten intraluminalen GI oder urogenitalen Tumoren, aktiven Schleimhautläsionen im GI Trakt (peptische Ulzera, erosive Gastritis, toxische Enterokolitis, Ösophagitis), Therapie mit Aggregationshemmern, eingeschränkter Nierenfunktion.

& Begleitmedikation mit starken Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4/P-Glykoprotein.

§ Apixaban, Rivaroxaban (beide Substanzen primär oral möglich) oder Edoxaban (nach parenteraler Antikoagulation über ≥ 5 Tage).

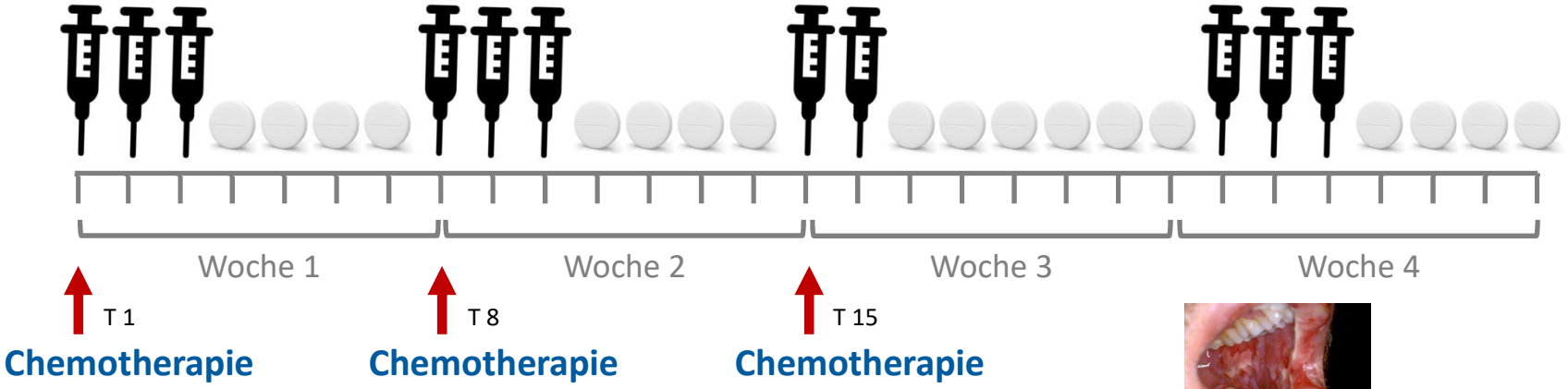
**DOAK** Direktes orales Antikoagulanz
**NMH** Niedermolekulares Heparin
**GI** Gastrointestinal

Modifiziert nach Moik & Ay. Hamostaseologie 2020; 40: 38–46

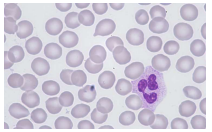
# Anpassung der Antikoagulation an die **individuelle Situation** des Patienten

Halbwertszeiten von DOAKs und NMH sind vergleichbar

→ Switchen von DOAK ( ) auf NMH ( ) oder NMH auf DOAK jederzeit möglich



http://www.myhealth.gov.my/mukositis-mulut/

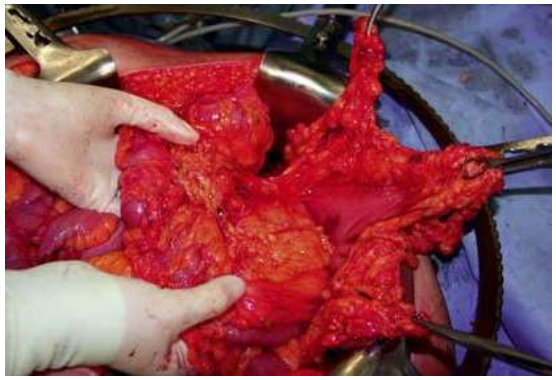


Referenzinstitut für Bioanalytik (Ringversuch für Differentialblutbild DF2/13)

**NMH** Niedermolekulares Heparin
**DOAKs** Direkte orale Antikoagulantien

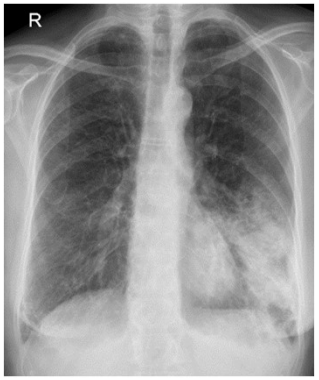
Modifiziert nach
Priv.-Doz. Dr. med. Christina Hart, Regensburg

# Pharmakologische **VTE-Prophylaxe** in der Hämatologie/Onkologie



http://www.journalonko.de

Surgical cancer patients




http://www.lecturio.de

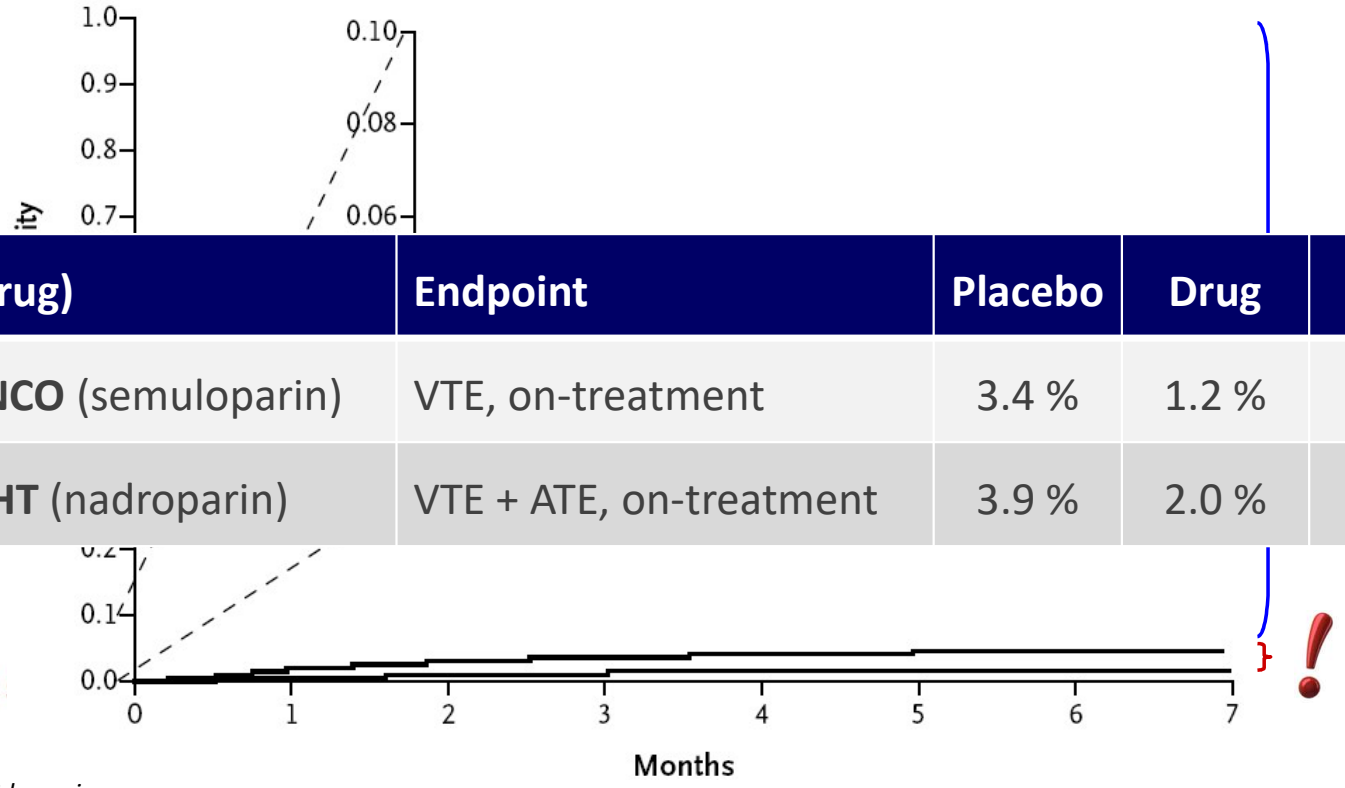
Acutely ill medical cancer patients

© PhotoDisc/ RYF

Ambulatory cancer patients

# **SAVE-ONCO-Studie** mit Semuloparin

- ULMWH (2.000 - 3.000 Da), Anti-Xa >>> Anti-IIa, HWZ 16 - 20 h
- Lokal fortgeschrittene oder metastasierte Malignome




| Study (drug) | Endpoint | Placebo | Drug | NNT |
|---|---|---|---|---|
| **SAVE-ONCO** (semuloparin) | VTE, on-treatment | 3.4 % | 1.2 % | **46** |
| **PROTECHT** (nadroparin) | VTE + ATE, on-treatment | 3.9 % | 2.0 % | **53** |

**ULMWH** *ultra-low-molecular-weight heparin*
**HWZ** Halbwertszeit

Agnelli et al. N Engl J Med 2012; 366: 601–9

# **Khorana-Score:** Stratifizierung des VTE-Risikos

| | Khorana score [86] | CATS score [88] | PROTECHT score [89] | CONKO score [87] |
|---|---|---|---|---|
| Site of cancer | | | | |
| Stomach, pancreas* | 2 | 2 | 2 | 2[a] |
| Lung, lymphoma, gynecologic, genitourinary excluding prostate† | 1 | 1 | 1 | 1[a] |
| Pre chemotherapy platelet count ≥ 350 x $10^9$/L | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Pre chemotherapy leukocyte count > 11 x $10^9$/L | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Haemoglobin level < 10 g/dL or use of red cell growth factors | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Body mass index ≥ 35 kg/m² | 1 | 1 | 1 | |
| Soluble P-selectin ≥ 53.1 ng/mL | | 1 | | |
| D-Dimer ≥ 1.44 µg/mL | | 1 | | |
| Cisplatin or carboplatin-based chemotherapy | | | 1 | |
| Gemcitabine-based chemotherapy | | | 1 | |
| Karnofsky performance status < 80 % | | | | 1 |

* In the CATS score, primary brain tumour is added as a very high-risk cancer site.
† In the CATS score, myeloma and cancer of the kidney are added as high-risk cancer sites.
[a] The CONKO score was originally developed in 312 patients with pancreatic cancer only.

Patients with a summary score of 0–2 are considered to be at low-to-intermediate risk for venous thromboembolism, while patients with a summary score of ≥ 3 are considered to be at high risk for venous thromboembolism.

Voigtländer & Langer. VASA 2018; 47: 77–89

# **VTE-Prophylaxe** mit Rivaroxaban (CASSINI) oder Apixaban (AVERT)

| | CASSINI | AVERT |
|---|---|---|
| Antikoagulans/Dosis | Rivaroxaban 10 mg 1-mal tgl. | Apixaban 2,5 mg 2-mal tgl. |
| Patientenzahl | 841 | 563 |
| Khorana-Score | ≥ 2 | ≥ 2 |
| Screening Kompressionsultraschall | ja | nein |
| geplante Studiendauer | 6 Monate | 6 Monate |
| mediane Behandlungsdauer | 4,3 Monate | 5,2 Monate |
| Anmerkung zur Tumorentität in der gesamten Studienpopulation | Lymphome: 7,0 %<br>Mamma/Ovar: 2,1 %/6,4 %<br>Pankreas: 32,6 %<br>Magen/distaler Ösophagus: 20,9 % | Lymphome: 25,2 %<br>gynäkologische Tumoren: 25,7 %<br>Pankreas: 13,6 %<br>Magen: 7,6 % |
| **Ergebnisse** | | |
| VTE | R: 6,0 % vs. P: 8,8 % | A: 4,2 % vs. P: 10,2 % |
| On-treatment-VTE | R: 2,6 % vs. P: 6,4 % | A: 1,0 % vs. P: 7,3 % |
| NNT-VTE on treatment | 26 | 16 |
| Major-bleeding (MB) | N/A | A: 3,5 % vs. P: 1,8 % |
| On-treatment-MB | R: 2,0 % vs. P: 1,0 % | A: 2,1 % vs. P: 1,1 % |
| Mortalität | R: 20,0 % vs. P: 23,8 % | A: 12,2 % vs. P: 9,8 % |
| NNH on treatment | 101 | 100 |

**VTE** Venöse Thromboembolie
**R** Rivaroxaban
**A** Apixaban
**P** Placebo
**NNT** *number needed to treat*
**NNH** *number needed to harm*

Hart et al. Dtsch Med Wochenschr 2020; 145: 130–134

# **ITAC-Leitlinienempfehlungen** zur VTE-Prophylaxe/Therapie bei Krebspatienten

Policy Review

## 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19

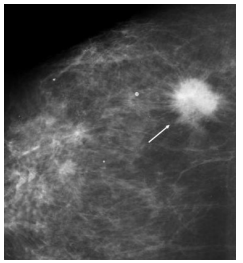
*Dominique Farge*, Corinne Frere*, Jean M Connors, Alok A Khorana, Ajay Kakkar, Cihan Ay, Andres Muñoz, Benjamin Brenner, Pedro H Prata, Dialina Brilhante, Darko Antic, Patricia Casais, María Cecilia Guillermo Esposito, Takayuki Ikezoe, Syed A Abutalib, Luis A Meillon-García, Henri Bounameaux, Ingrid Pabinger, James Douketis, the International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel*

**VTE** Venöse Thromboembolie
**ITAC** *International Initiative on Thrombosis and Cancer*

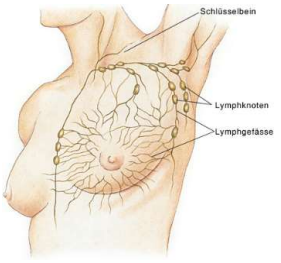
Farge et al. Lancet Oncol 2022; 23: e334–47

# **VTE-Prophylaxe** bei tumorchirurgischen Patienten

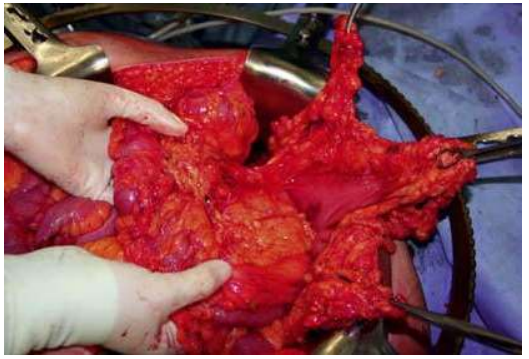
- Pharmakologische Prophylaxe
  - NMH 1 ×/Tag (bei Kr.-Cl. ≥ 30 ml/min) oder niedrigdosiertes UFH 3 ×/Tag ab 12–2 h vor der OP über mindestens 7–10 Tage postoperativ (Grad 1A)
  - Ungenügende Evidenz bezüglich des alternativen Einsatzes von Fondaparinux (Grad 2C) oder DOAKs (Grad 2B)
  - NMH-Dosis für Hochrisikoprophylaxe empfohlen (Grad 1A)
  - Nach größerer Bauch- oder Beckenchirurgie (Laparotomie oder Laparoskopie) verlängerte NMH-Prophylaxe über 4 Wochen bei nicht erhöhtem Blutungsrisiko (Grad 1A)
- Nichtpharmakologische Prophylaxe
  - Mechanische Methoden nicht als Monotherapie empfohlen außer bei Kontraindikationen zur Antikoagulation (Grad 2A)
  - Cava-Filter zur Routineprophylaxe nicht empfohlen (Grad 1A)



www.ma.uni-heidelberg.de




www.eesom.com



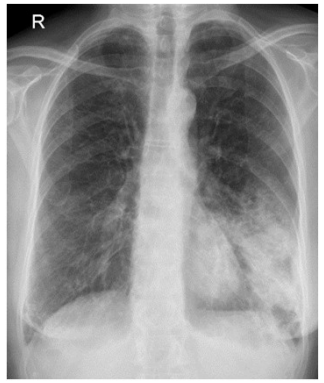
http://www.journalonko.de

**DOAKs** Direkte orale Antikoagulantien
**Kr.-Cl.** Kreatinin-Clearance
**UFH** Unfraktioniertes Heparin
**NMH** Niedermolekulares Heparin

Farge et al. Lancet Oncol 2022; 23: e334–47

# **VTE-Prophylaxe** bei internistischen Tumorpatienten

- Stationär
  - VTE-Prophylaxe mit NMH oder Fondaparinux (bei Kr.-Cl. ≥ 30 ml/min) oder UFH bei Hospitalisierung mit reduzierter Mobilität (Grad 1B)
  - DOAKs in dieser Indikation nicht routinemäßig empfohlen (Expertenmeinung)
- Ambulant
  - Bei niedrigem Blutungsrisiko VTE-Prophylaxe mit NMH (Grad 1B) oder DOAKs (Rivaroxaban, Apixaban) (Grad 1B) bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom unter Systemtherapie
  - Außerhalb klinischer Studien keine routinemäßige Indikation zur VTE-Prophylaxe mit NMH bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Bronchialkarzinom unter Systemtherapie (Expertenmeinung)
  - VTE-Prophylaxe mit Rivaroxaban oder Apixaban unter Systemtherapie bei intermediär-hohem Risiko (Khorana-Score ≥ 2) in Abwesenheit von aktiver Blutung oder hohem Blutungsrisiko (Grad 1B)
  - VTE-Prophylaxe unter Therapie mit IMiDs (z.B. Lenalidomid) in Kombination mit Kortikosteroiden oder anderer Systemtherapie (Grad 1A)
  - In dieser Situation VKAs (INR 1,5 oder 2–3 ), Apixaban (2 × 2,5 mg/Tag), NMH (prophylaktisch) und ASS (100 mg/Tag) gleichwertige Optionen (Grad 2B)



http://www.lecturio.de

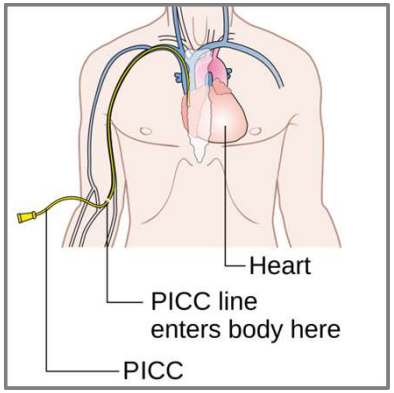
© PhotoDisc/ RYF

**Kr.-Cl.** Kreatinin-Clearance
**UFH** Unfraktioniertes Heparin
**NMH** Niedermolekulares Heparin
**VKAs** Vitamin-K-Antagonisten
**IMiDs** Immunmodulatorische Substanzen
**DOAKs** Direkte orale Antikoagulantien
**ASS** Acetylsalicylsäure
**INR** International normierte Ratio

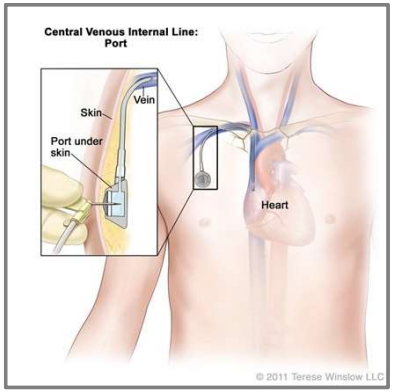
Farge et al. Lancet Oncol 2022; 23: e334–47

# **Prophylaxe** und **Therapie** katheterassoziierter Thrombosen

- Prophylaxe
  - Keine Indikation zur routinemäßigen prophylaktischen Antikoagulation (Grad 1A)
  - ZVK-Anlage rechte V. jugularis mit Lage Katheterspitze Übergang V. cava superior rechter Vorhof (Grad 1B)
  - Implantierbare Portsysteme gegenüber peripher eingebrachten ZVKs zu bevorzugen (Expertenmeinung)
- Therapie
  - Bei symptomatischer Thrombose therapeutische Antikoagulation, bevorzugt mit NMH, über ≥ 3 Monate und solange sich der Katheter *in situ* befindet (Expertenmeinung)
  - Katheter kann belassen werden bei Funktionstüchtigkeit, regelrechter Lage, fehlenden Infektionszeichen und Symptombesserung (Expertenmeinung)
  - Fortsetzung der Antikoagulation über 6–12 Wochen nach Katheterentfernung



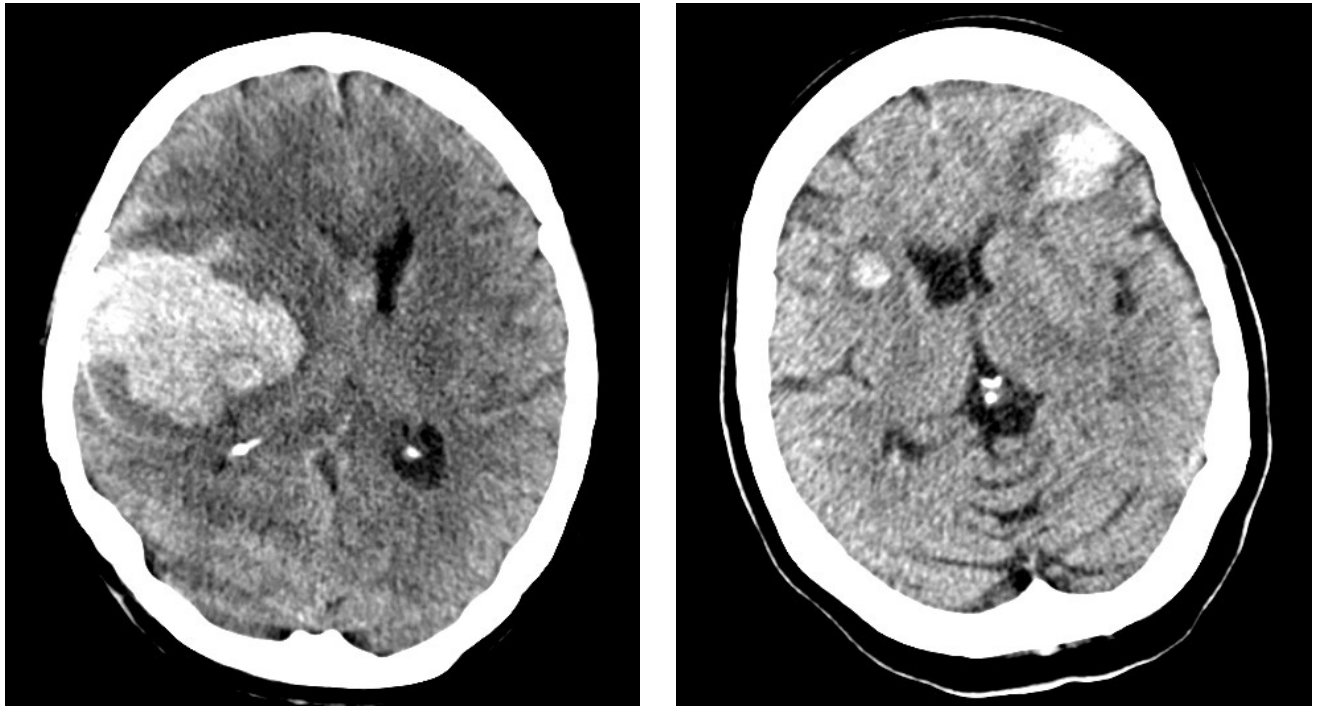

https://www.md-health.com/PICC-Line-Complications.html




AWMF S2k-Leitlinie vom 1. September 2015
Farge et al. Lancet Oncol 2022; 23: e334–47

**ZVK** Zentraler Venenkatheter

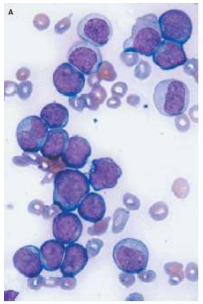
# Intrazerebrale Blutungen bei **akuter myeloischer Leukämie** (AML)

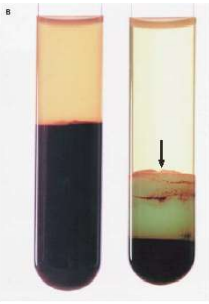


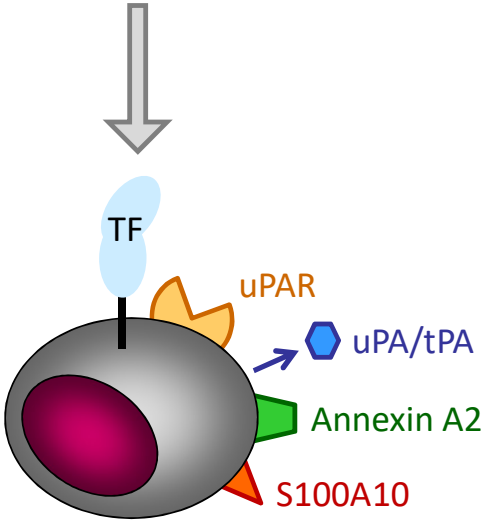
Thrombohämorrhagisches Syndrom

# **Grunderkrankungen** bei DIC

- sepsis/severe infection (any micro-organism)
- trauma (e.g. polytrauma, neurotrauma, fat embolism)
- organ destruction (e.g. severe pancreatitis)
- malignancy
  - solid tumors
  - myeloproliferative/lymphoproliferative malignancies
- obstetrical calamities
  - amniotic fluid embolism
  - abruptio placentae
- vascular abnormalities
  - Kasabach-Merrit Syndrome
  - large vascular aneurysms
- severe hepatic failure
- severe toxic or immunologic reactions
  - snake bites
  - recreational drugs
  - transfusion reactions
  - transplant rejection








**DIC** Disseminierte intravasale Gerinnung

Taylor et al. Thromb Haemost 2001; 86: 1327–30

# **Fall 1:** Patientin mit thrombotischem Sturm

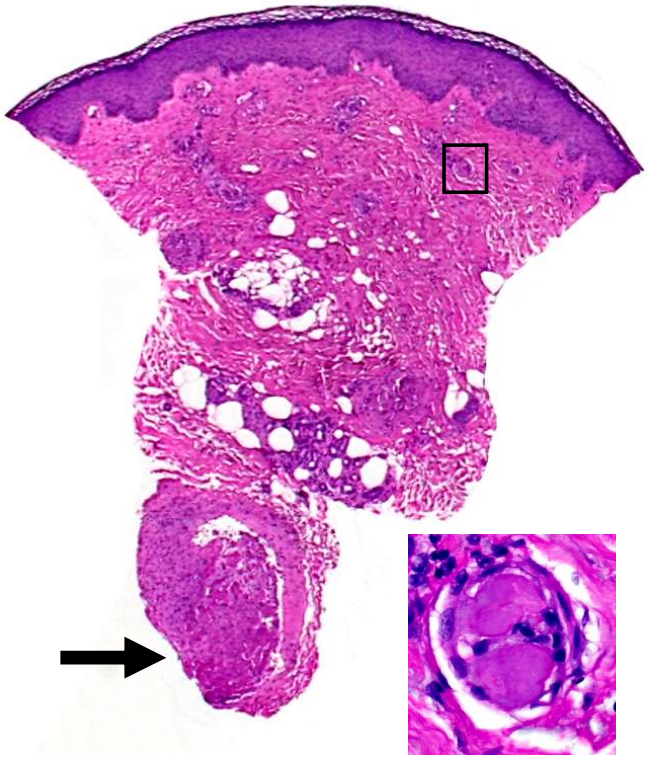
- 88-jährige Patientin
  - Initial V. a. katastrophales Antiphospholipidsyndrom
  - Orale Antikoagulation mit Phenprocoumon (Marcumar®) bei Vorhofflimmern
  - Schmerzhafte livide Verfärbung des linken Fußes, marmorierte Haut
  - Beidseitige Bein-/Beckenvenenthrombosen mit Lungenarterienembolie
  - Intrakardiale Thromben, multiple Nieren- und Milzinfarkte

| | |
|---|---|
| Thrombozyten | 80 × $10^9$/l |
| APTT | 45 s |
| Quick | 36 % |

- Fibrinogen 0,5 g/l (1,5 – 3,8 g/l)
- D-Dimere > 6.500 µg/l (50 – 190 µg/l)
- Antithrombin o.B.

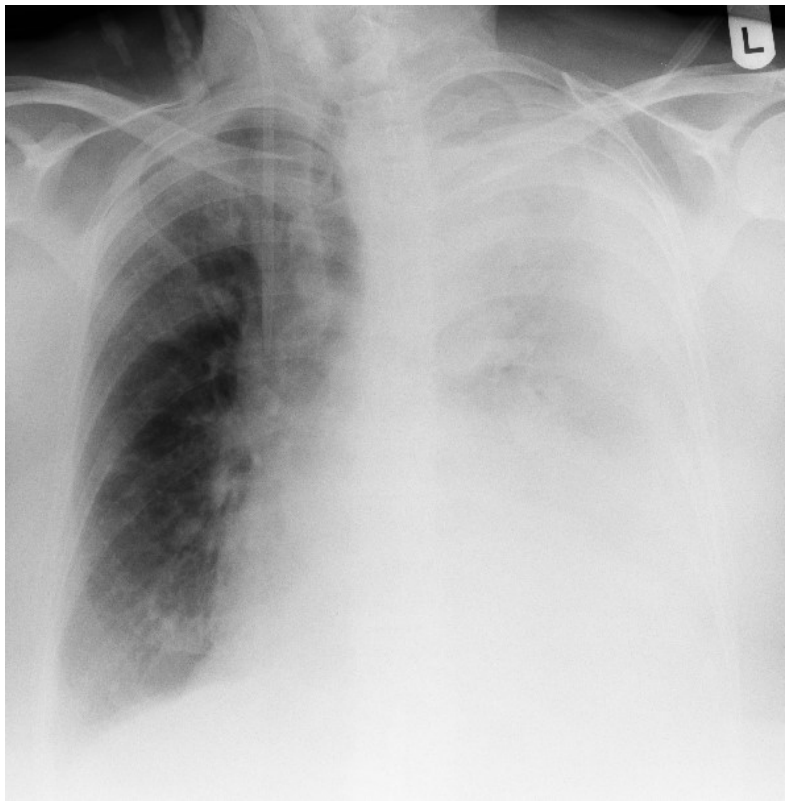
DIC mit Mikro- und Makrothrombosen

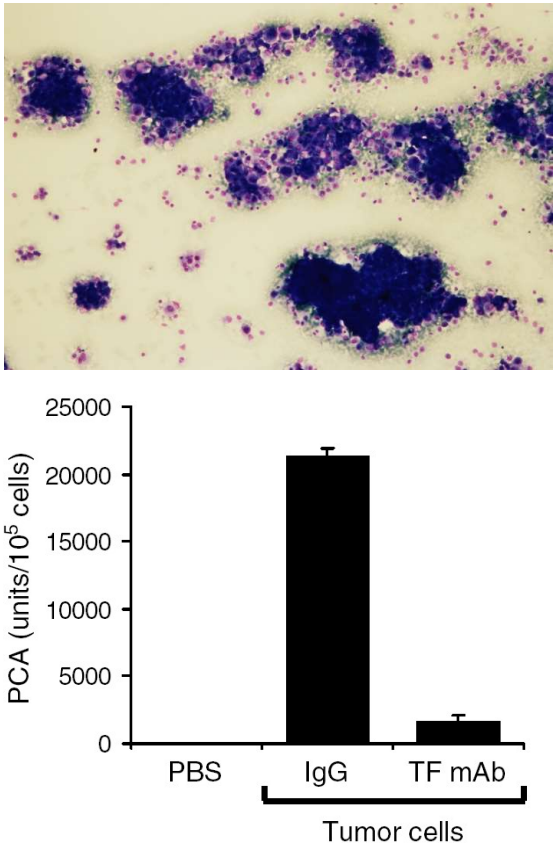
# Nekrotisierende **livedoide Vaskulitis**



Langer et al. Ann Hematol 2008; 87: 451–7

# **Bronchialkarzinom** mit Pleuraerguss




**TF** Tissue-Faktor
**PCA** Prokoagulatorische Aktivität

Langer et al. Ann Hematol 2008; 87: 451–7

## **Fall 2:** Patient mit hämorrhagischer Diathese

- 66-jähriger Patient
  - Unklare Lumboischialgien
  - Großes paravertebrales Hämatom nach Schmerzspritze
  - Diffuse Haut- und Schleimhautblutungen
  - Melanomexzision vor 5 Jahren ohne Nachblutung

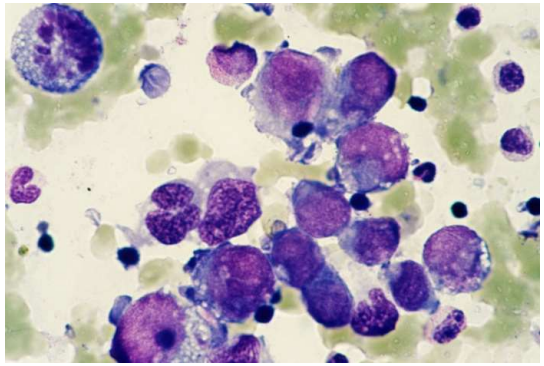
| | |
|---|---|
| Thrombozyten | 84 × $10^9$/l |
| APTT | 53 s |
| Quick | 30 % |

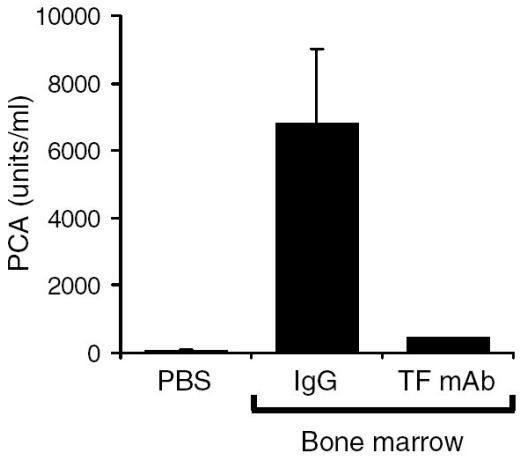
- Fibrinogen < 0,2 g/l (1,5 – 3,8 g/l)
- D-Dimere > 6.500 µg/l (50 – 190 µg/l)
- FXIII:C 14 % (70 – 130 %)
- Antithrombin o.B.

**DIC mit Hyperfibrinolyse**

**DIC** Disseminierte intravasale Gerinnung

# **Metastasiertes Melanom** mit Knochenmarkkarzinose






**TF** Tissue-Faktor
**PCA** Prokoagulatorische Aktivität

Langer et al. Ann Hematol 2008; 87: 451–7

# DIC-Score nach SSC/ISTH

| | Normalbereich | # 1 | # 2 |
|---|---|---|---|
| → **Thrombozyten (× $10^9$/l)** | 150 – 400 | 80 | 84 |
| → **Quick (%)** | 80 – 130 | 36 | 30 |
| **APTT (s)** | 25 – 38 | 45 | 53 |
| → **Fibrinogen (g/l)** | 1,8 – 3,5 | 0,5 | < 0,2 |
| → **D-Dimer (µg/l)** | 50 – 190 | > 6.500 | > 6.500 |
| **Antithrombin (%)** | 70 – 130 | 105 | 85 |
| **Faktor V (%)** | 70 – 130 | 50 | 47 |
| **Faktor XIII (%)** | 70 – 130 | - | 14 |
| **TAT (µg/L)** | 1 – 4 | 236 | 642 |
| **PAP (µg/L)** | 120 – 700 | 4.855 | 16.722 |

**TAT** Thrombin-Antithrombin-Komplex
**PAP** Plasmin-Antiplasmin-Komplex

# **Pathophysiologie** + **Therapie** der DIC

Tissue-Faktor → Thrombin → Fibrin

D-Dimer ← Plasmin ← Plasminogen

**# 1**

Tissue-Faktor ⟹ Thrombin ⟹ Fibrin

D-Dimer ⟸ Plasmin ⟸ Plasminogen

Thrombose → antikoagulatorische Therapie

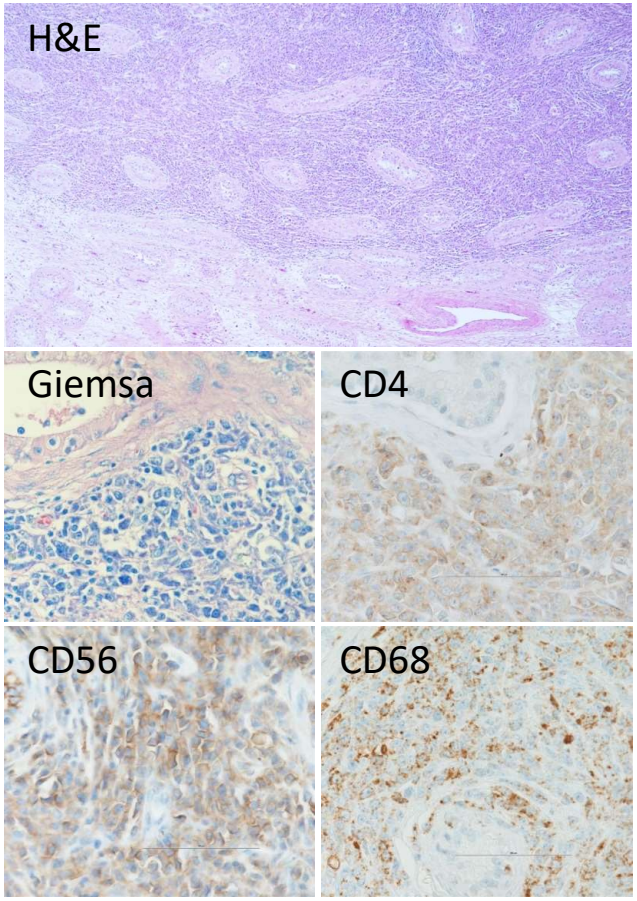
**# 2**

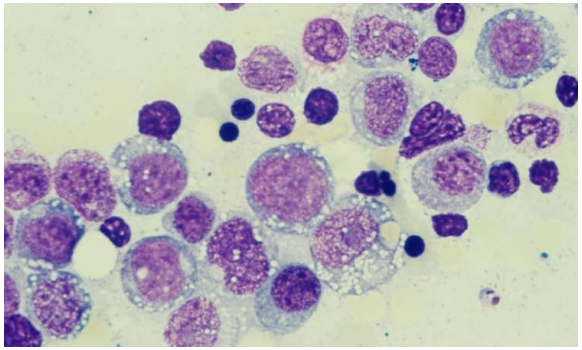
Tissue-Faktor → Thrombin → Fibrin

D-Dimer ⟸ Plasmin ⟸ Plasminogen

Hyperfibrinolyse → antifibrinolytische Therapie

# Patient mit akuter **Monozytenleukämie** (FAB M5) und **Hyperfibrinolyse**

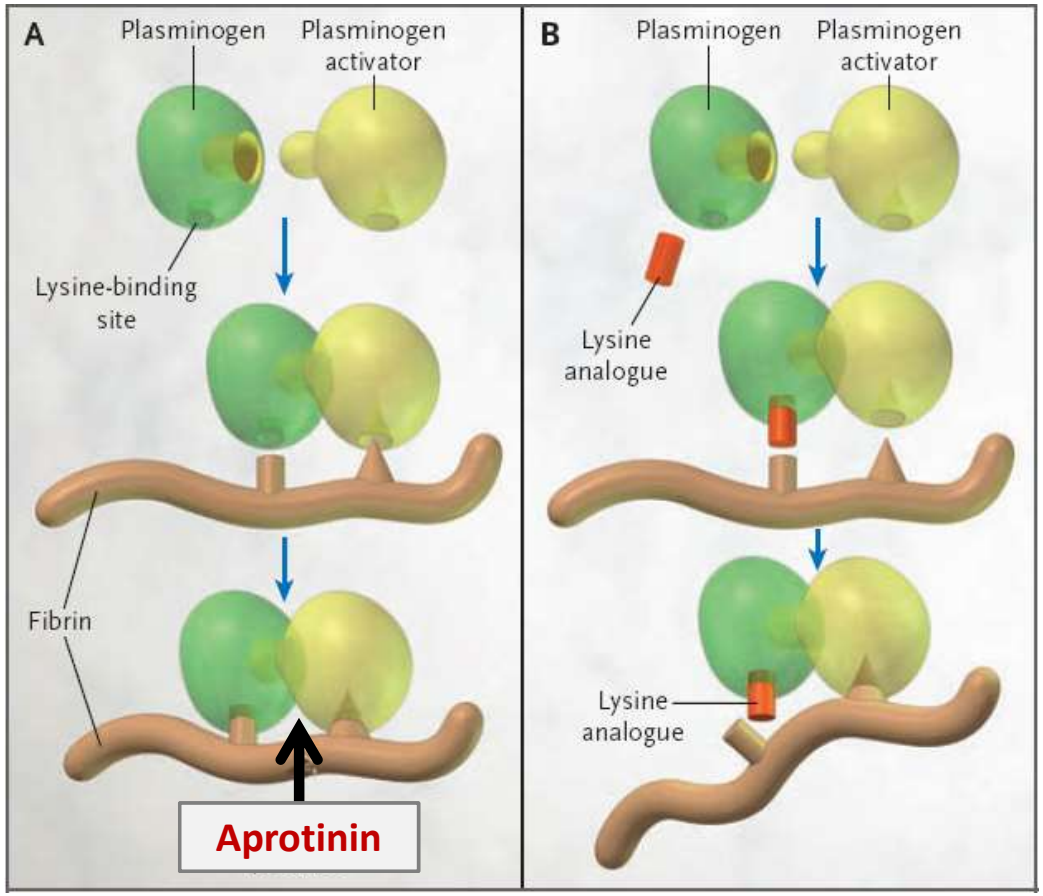


| | | |
|---|---|---|
| | **Hämoglobin** | 15 g/dl |
| | **Leukozyten** | 5,5/nl |
| → | **Thrombozyten** | 113 × $10^9$/l |
| → | **INR** | 2,5 |
| | **APTT** | 42 s |
| → | **Fibrinogen** | 0,3 g/l |
| → | **D-Dimer** | > 3.000 µg/l |
| | **LDH** | 1.663 U/l |

Langer et al. Am J Hematol 2007; 82: 1122–4

# Wirkmechanismus der **Antifibrinolytika**

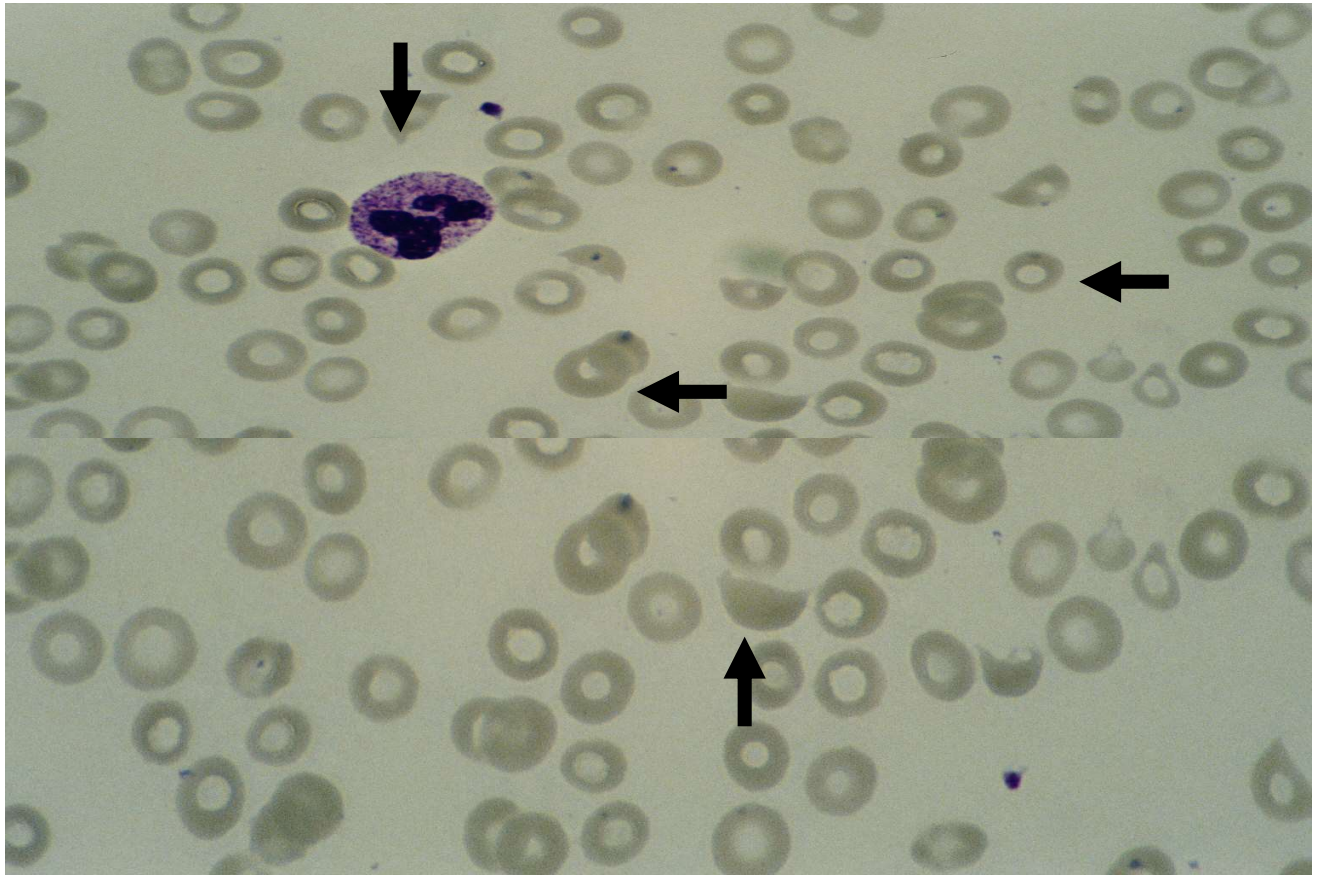



Mannucci & Levi. N Engl J Med 2007; 356: 2301–11

# **Livedo reticularis** (racemosa)

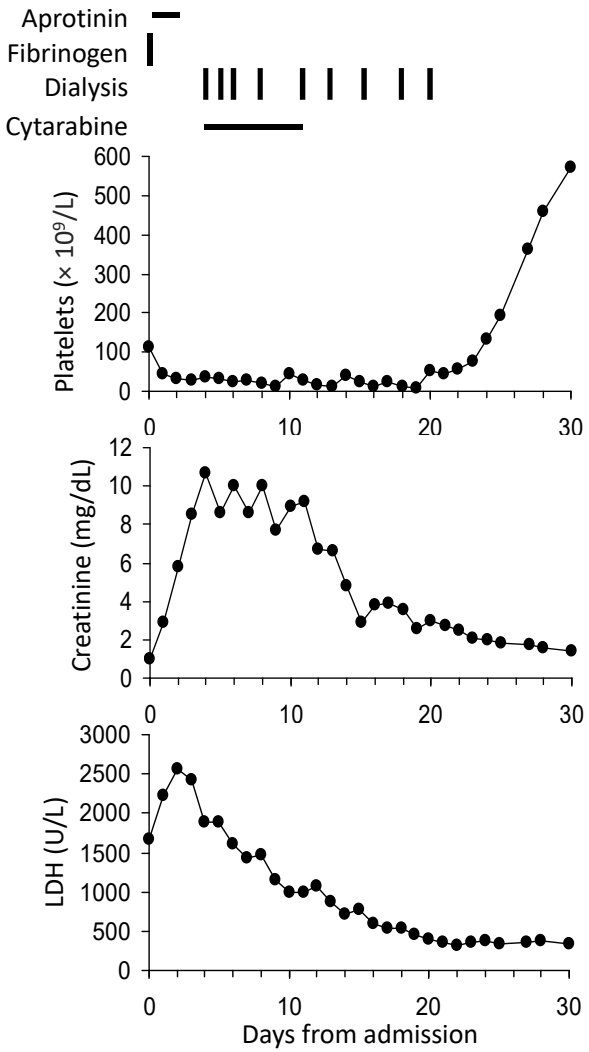
Langer et al. Am J Hematol 2007; 82: 1122–4

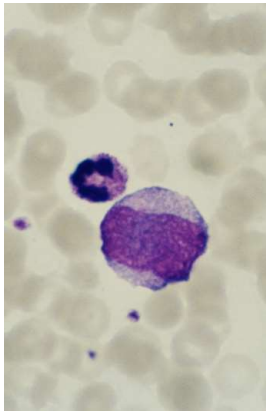
# Fragmentierte Erythrozyten

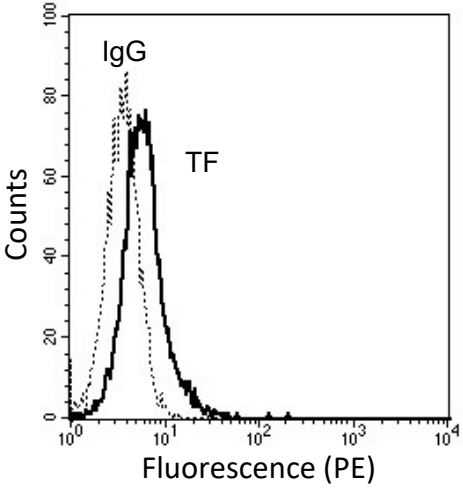


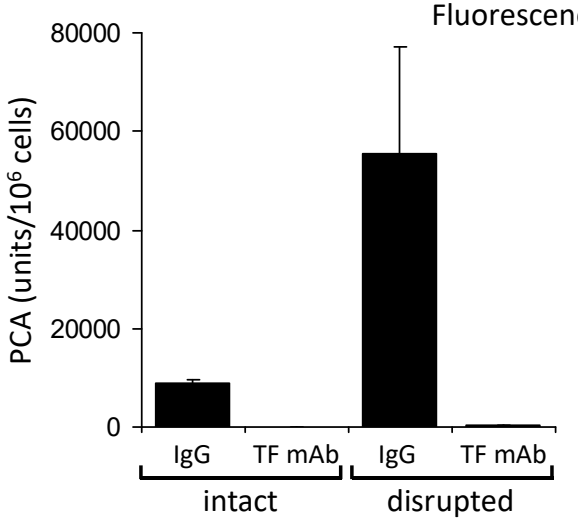
Langer et al. Am J Hematol 2007; 82: 1122–4

# Aprotinin-induziertes **hämolytisches urämisches Syndrom (HUS)**



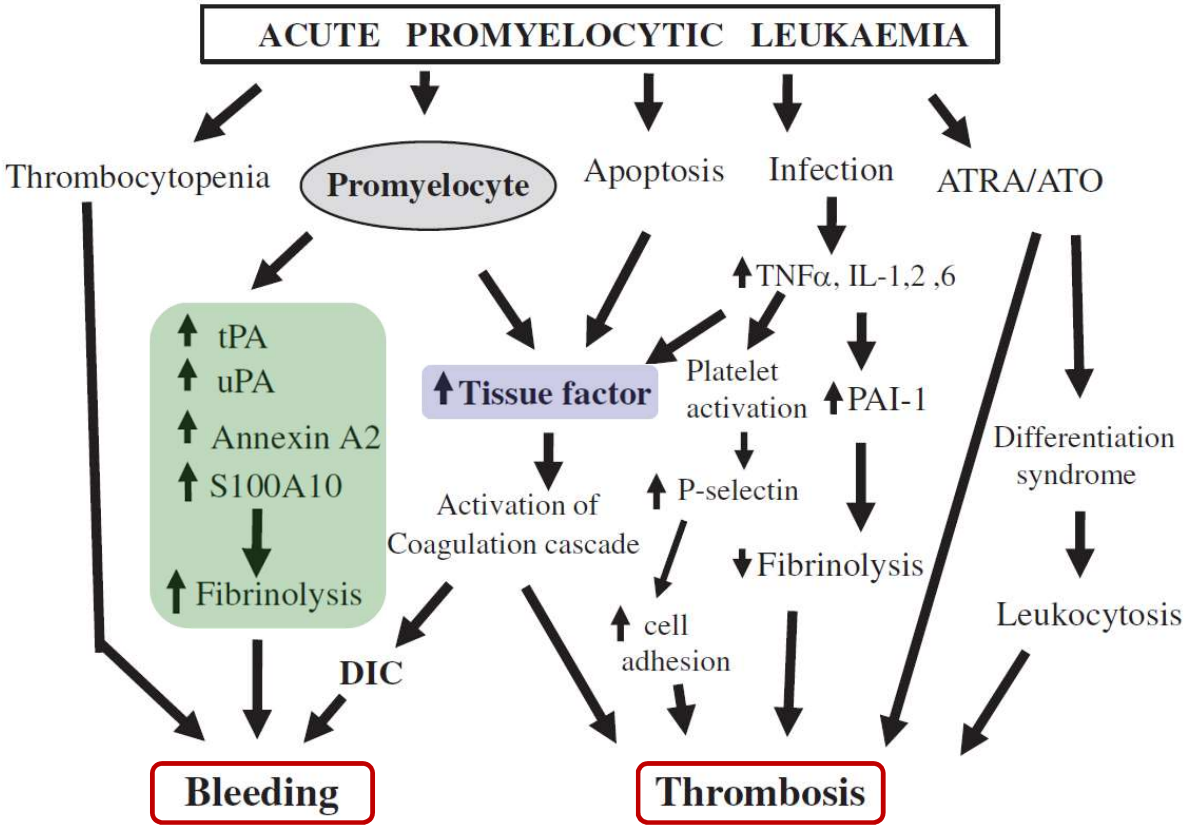






Langer et al. Am J Hematol 2007; 82: 1122–4

# **Pathophysiologie** der DIC bei APL




**APL** Akute Promyelozytenleukämie
**DIC** Disseminierte intravasale Gerinnung

Kwaan & Cull. Best Pract Res Clin Haematol 2014; 27: 11–8

# **Gerinnungsmanagement** bei akuter Promyelozytenleukämie (AML mit DIC)

## Basisdiagnostik

- Quick/INR, APTT, TZ, Fibrinogen (nach Clauss)
- Antithrombin, D-Dimere
- 1 – 2 ×/Tag (+ Blutbild)

?

## Blutungsprophylaxe

- Thrombozyten < 30 – 50/nl → TKs
- Fibrinogen < 1,0 – 1,5 g/l → Humanfibrinogen (z.B. Haemocomplettan® P)

## Blutungsbehandlung

- Thrombozyten < 50 – 80/nl → TKs
- Fibrinogen < 1,5 g/l → Humanfibrinogen (z.B. Haemocomplettan® P)
- FXIII:C < 50 – 60 % → Faktor XIII (Fibrogammin® P)
- Ggf. Tranexamsäure (Cyklokapron®) und niedrigdosiertes UFH (3.000 – 5.000 IE/24 h)

**TZ** Thrombinzeit
**TK** Thrombozytenkonzentrat
**FXIII:C** Faktor XIII-Aktivität
**UFH** Unfraktioniertes Heparin

# Klinische Manifestationen und Pathophysiologie der **disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC)**

| **Bleeding Type** or **Hyperfibrinolysis Predominance Type** | **Organ Failure Type** or **Hypercoagulation Predominance Type** or **Hypofibrinolysis Type** | **Massive Bleeding Type** or **Consumptive Type** | **Nonsymptomatic Type** or **Pre-DIC** |
|---|---|---|---|
| – Acute promyelocytic leukemia, aortic aneurysms<br>– Inadequate (reactive) plasmin generation and fibrinolysis<br>– Diffuse bleeding tendency | – Bacterial sepsis<br>– Multifactorial pathogenesis (e.g., TF, PAI-1, DNA, histones, NETs)<br>– Impaired fibrinolysis with formation of microthrombi and organ dysfunction | – Traumatic, surgical, peripartum hemorrhages with extensive tissue damage<br>– Massive concomitant activation of coagulation and fibrinolysis<br>– Consumptive coagulopathy with life-threatening bleeding | – Solid malignancies<br>– Weak and more chronic activation of coagulation and fibrinolysis<br>– No or little symptoms |
| **TXA, FXIII**<br>**Fibrinogen, PCC** | **Anticoagulation**<br>(LMWH/UFH)<br>**Antithrombin (?)** | **Blood products**<br>(RBCs, platelets, FFP)<br>**Fibrinogen, PCC, TXA, FXIII** | **Anticoagulation**<br>(LMWH/UFH) |

**TXA** tranexamic acid
**UFH** unfractionated heparin
**LMWH** low-molecular-weight heparin
**FXIII** factor XIII
**RBCs** red blood cells
**PCC** prothrombin complex concentrate
**FFP** fresh frozen plasma

Wada et al. J Intensive Care 2014; 2: 15

# **Fallbeispiel:** Patientin mit massiver Thrombozytose

- 78-jährige Patientin
  - Keine relevante Blutungsanamnese
  - Bekannter Morbus Cushing
  - Schmerzhaftes Wirbelsäulenleiden
  - Auffälliges präoperatives Labor

| | |
|---|---|
| Thrombozyten | $1.529 \times 10^9/l$ |
| APTT | o.B. |
| Quick | o.B. |

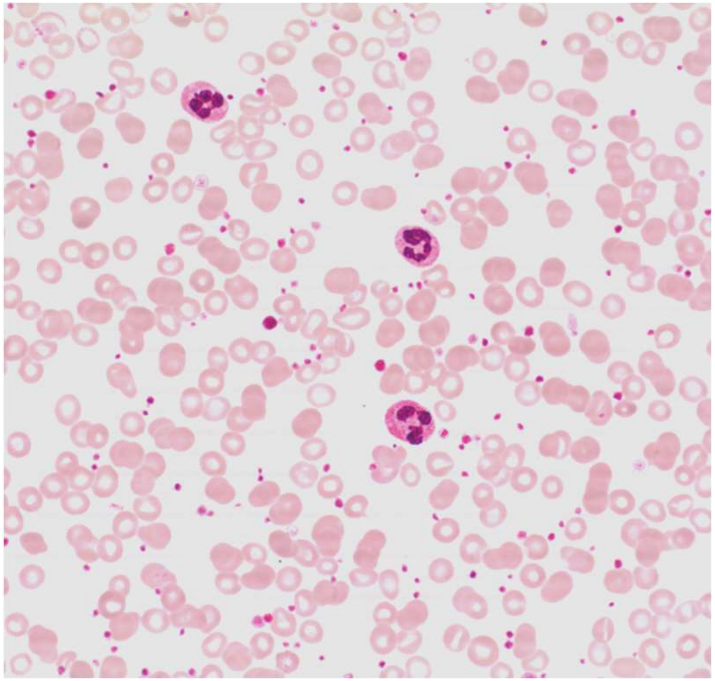
OP freigeben?
Weitere Diagnostik?

# **Fallbeispiel:** Patientin mit massiver Thrombozytose

- 78-jährige Patientin
  - Keine relevante Blutungsanamnese
  - Bekannter Morbus Cushing
  - Schmerzhaftes Wirbelsäulenleiden
  - Auffälliges präoperatives Labor

| | |
|---|---|
| Thrombozyten | 1.529 × $10^9$/l |
| APTT | o.B. |
| Quick | o.B. |

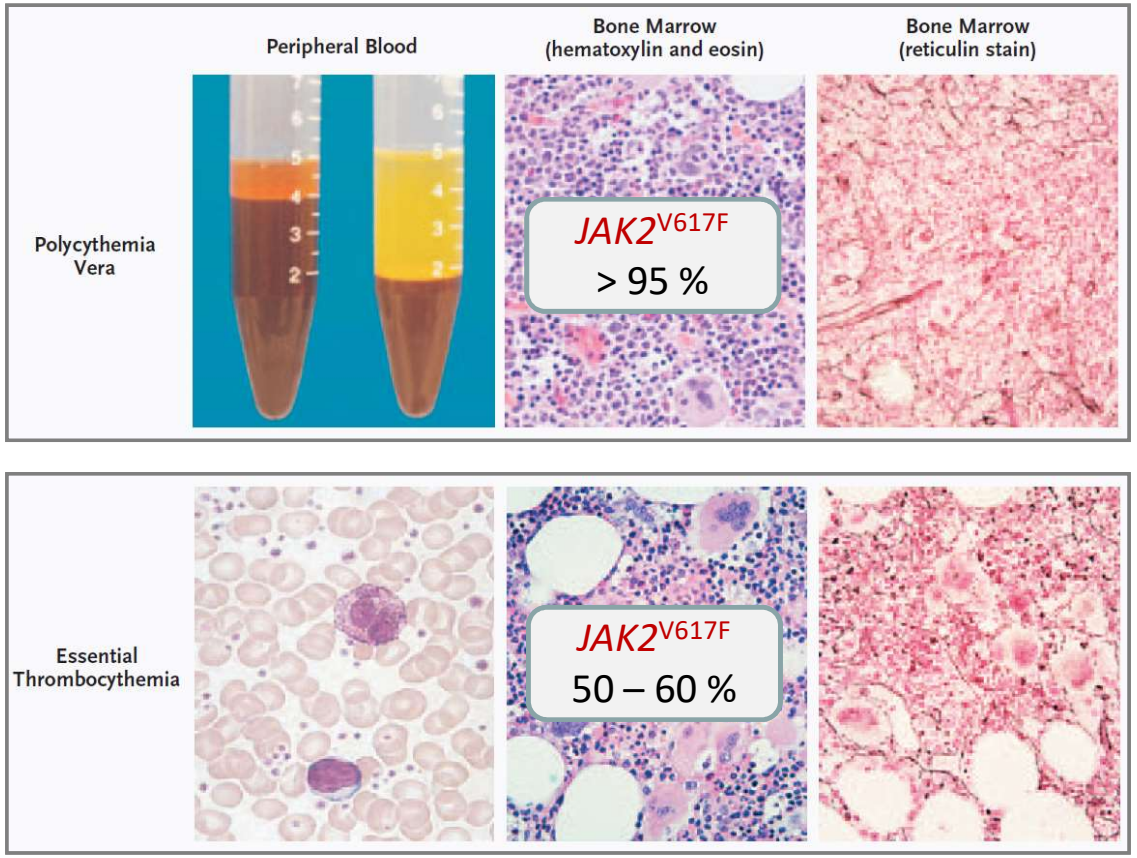
- FVIII-Aktivität 127 % (60 – 160 %)
- VWF-Antigen 102 % (60 – 200 %)
- VWF-Aktivität 35 % (70 – 189 %)
- VWF-Aktivität/Antigen 0,34 (≥ 0,7)



Nachweis *JAK2*$^{V617F}$-Mutation

**FVIII** Faktor VIII
**VWF** Von-Willebrand-Faktor

# *JAK2*$^{V617F}$-**Mutation** bei PV und ET




**PV** Polycythaemia vera
**ET** Essentielle Thrombozythämie

Campbell & Green. N Engl J Med 2006; 355: 2452–66

# Arterielle und venöse Thrombosen bei *JAK2*$^{V617F}$-positiver MPN

### Arterial thrombosis

- Myocardial infarction
- Unstable angina
- Ischemic stroke
- Transient ischemic attack
- Acute peripheral and visceral thromboembolism

### Venous thrombosis

- Deep venous thrombosis (legs and arms)
- Pulmonary embolism
- Unusual sites venous thrombosis (visceral vein thrombosis and cerebral sinus and venous thrombosis)
- Superficial venous thrombosis

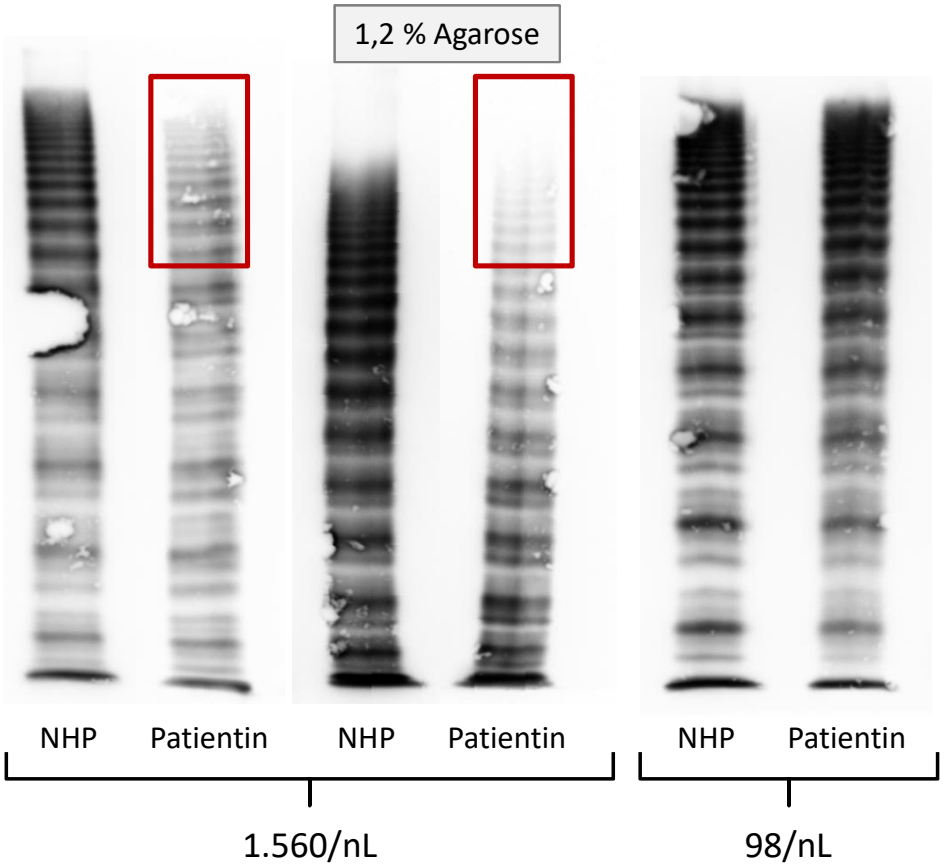
### Microcirculatory disturbancies

- Erythromelalgia
- Seizures
- Migraine
- Vertigo
- Tinnitus
- Scintillating scotomas
- Amaurosis fugax

**JAK2** Janus-Kinase 2
**MPN** Myeloproliferative Neoplasie

Falanga & Marchetti. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012; 2012: 571–81

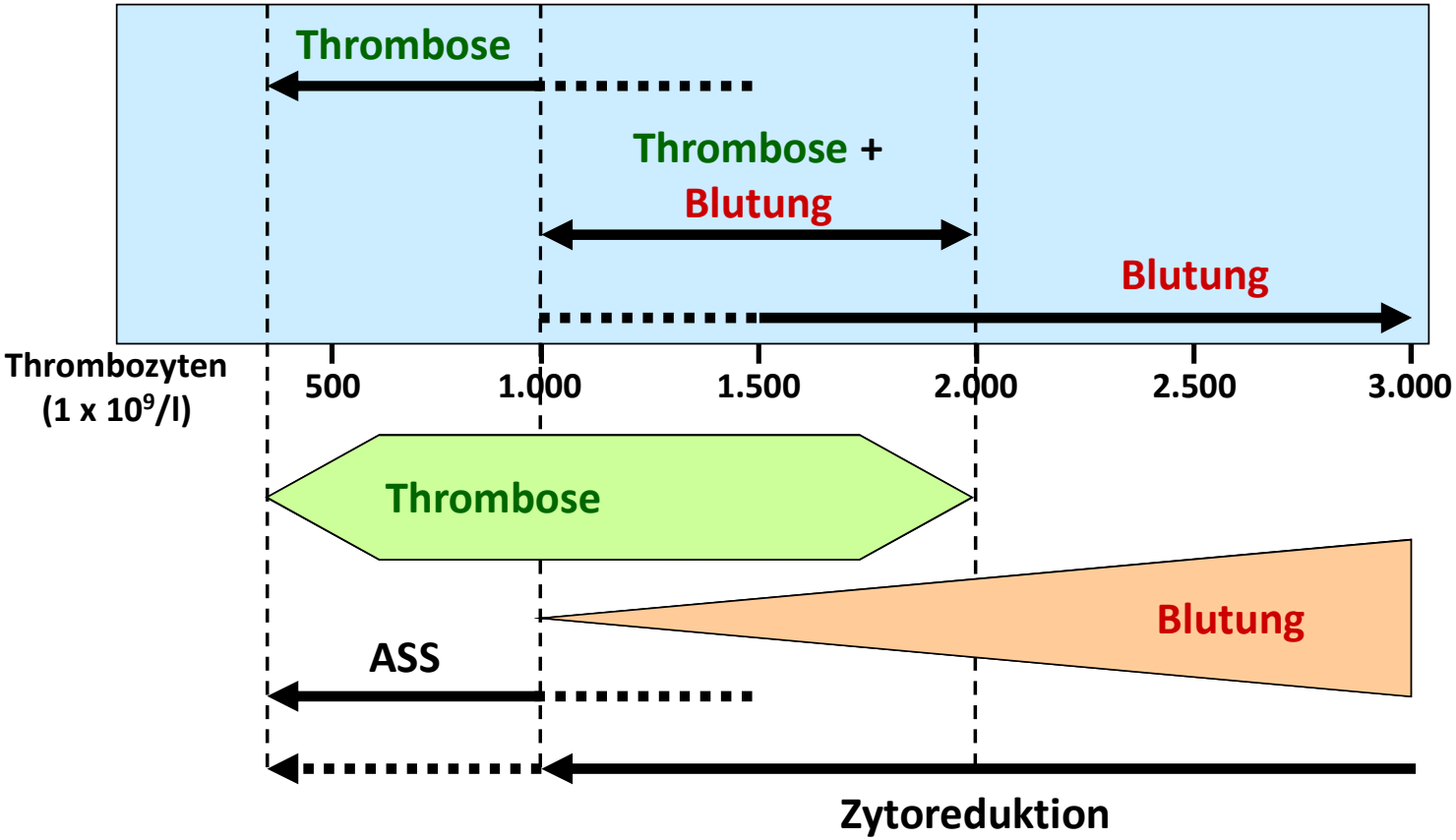
# **Erworbenes Von-Willebrand-Syndrom** bei ET




**ET** Essentielle Thrombozythämie
**NHP** Normales Humanplasma

Langer. Hämostaseologie 2015; 35: 97–204

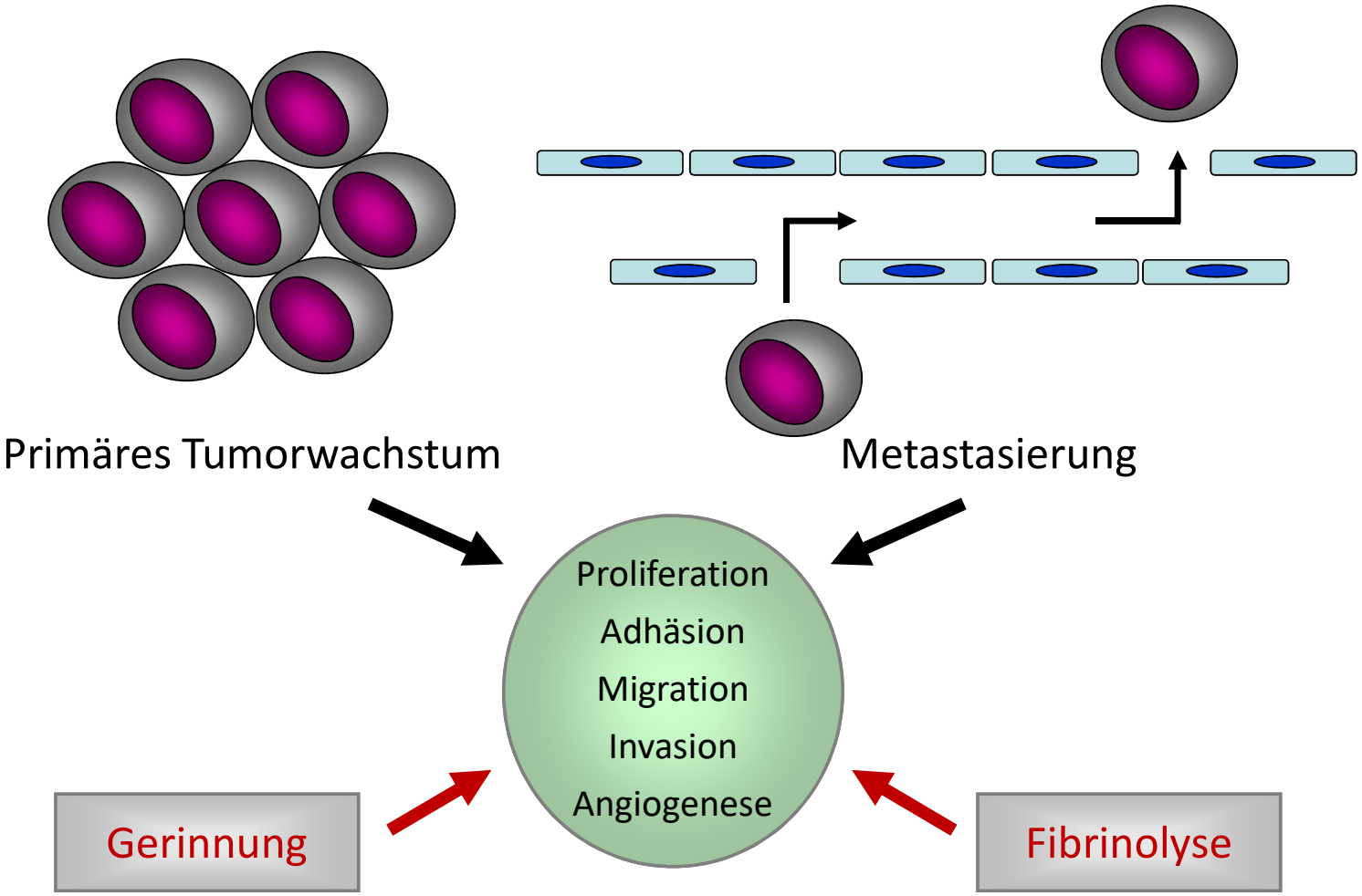
# Essentielle Thrombozythämie



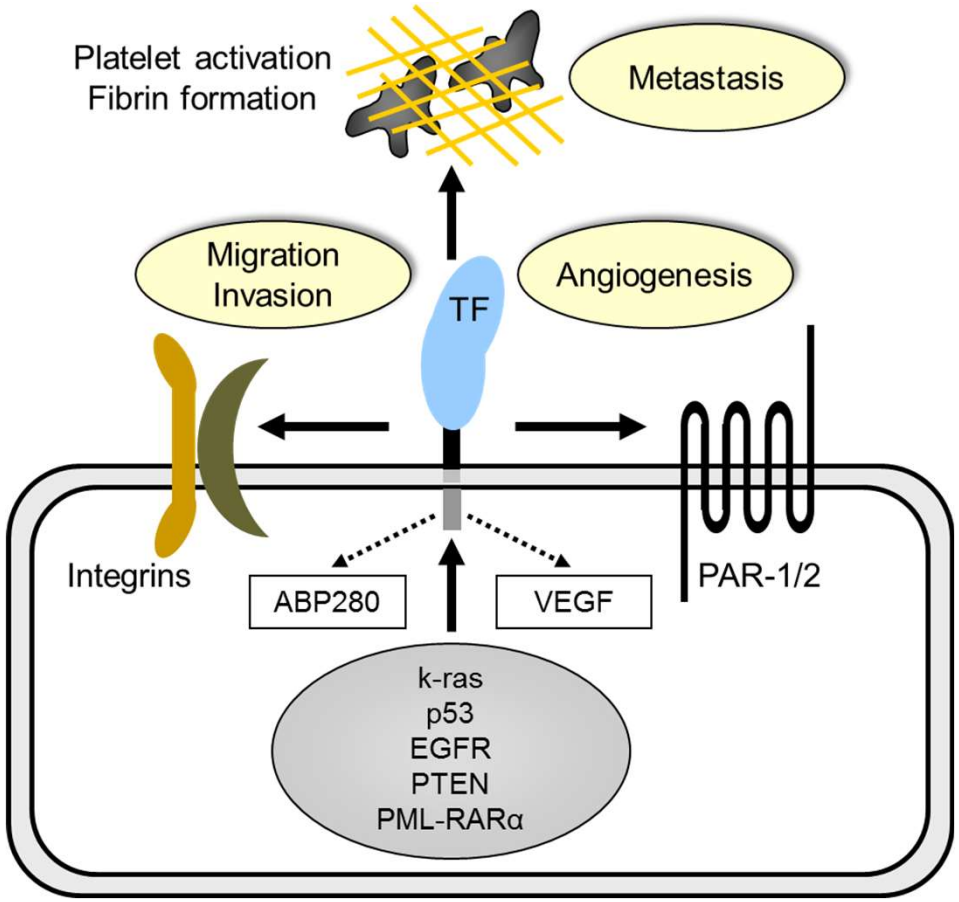

**ASS** Acetylsalicylsäure (z.B. Aspirin®)

Modifiziert nach Schneppenheim & Budde. UNI-MED 2010

# **Tumorbiologie** und **Blutgerinnung/Fibrinolyse**



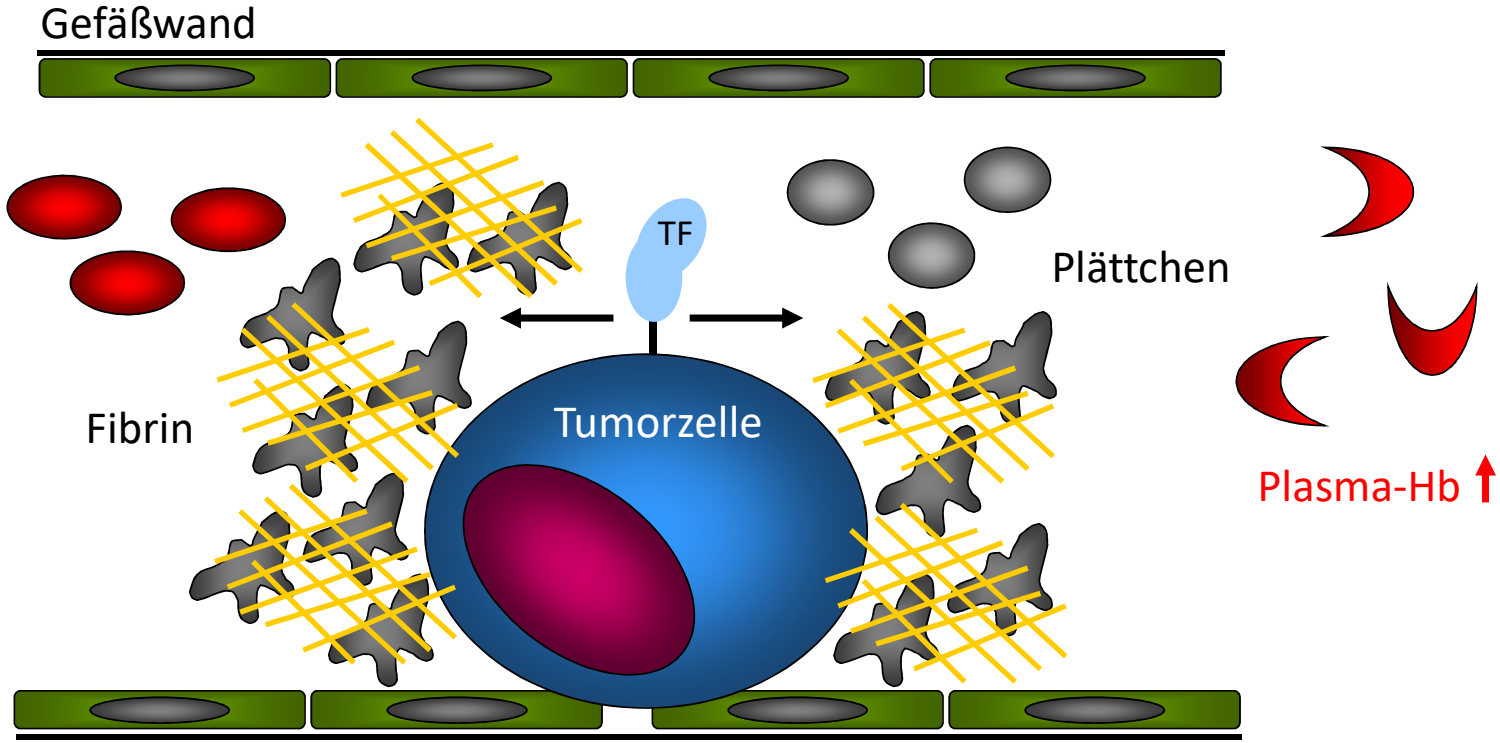
# Funktionen von TF in der **Tumorprogression**




**TF** Tissue-Faktor

Langer & Bokemeyer. Hämostaseologie 2012; 32: 95–104

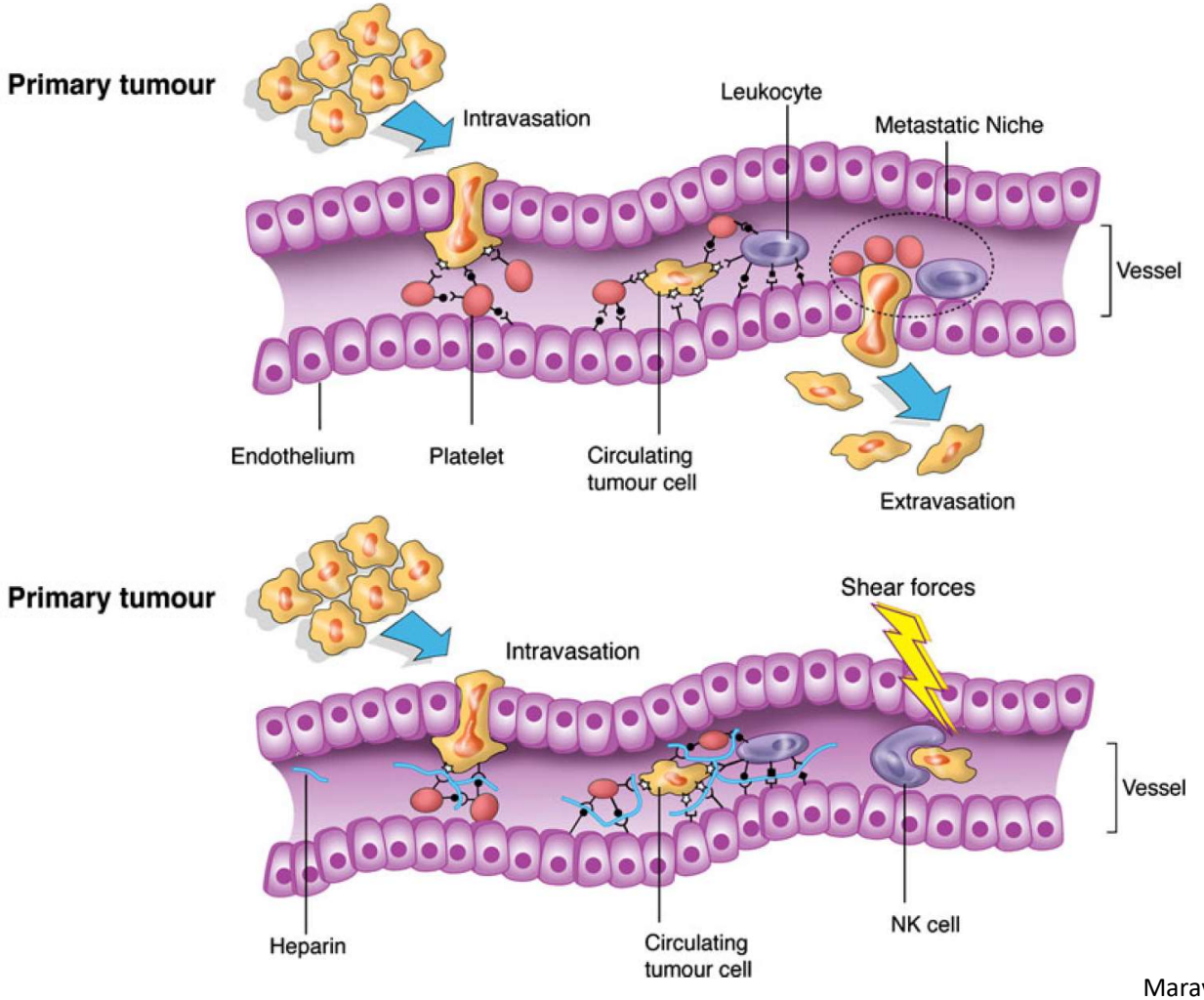
# Rolle von **TF**, **Thrombozyten** und **Fibrin** in der Metastasierung




**Verlängerte pulmonale Retention der Tumorzellen durch**

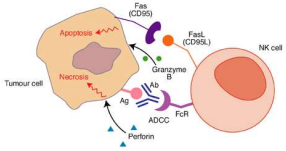
- Ausbreitung auf dem Gefäßendothel — Im et al. Cancer Res 2004; 64: 8613-9
- Schutz vor der Immunabwehr (NK-Zellen) — Palumbo et al. Blood 2005; 105: 178-85

# Haben Heparine eine **antimetastatische Wirkung** ?




Maraveyas et al. Cancer Metastasis Rev 2010; 29: 777–84

# (Potentielle) Effekte von NMH auf **Entzündung** und **Tumorbiologie**

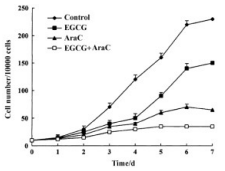



## Immunabwehr ↑

- NK-Zellaktivität ↑

## Proliferation ↓

- Endothel- und Epithelzellen
- Fibroblasten
- Gefäßmuskelzellen

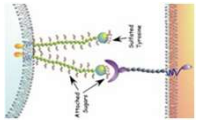



## Angiogenese ↓

- Thrombin + Fibrin ↓
- Hemmung von VEGF + bFGF
- TF-Expression ↓

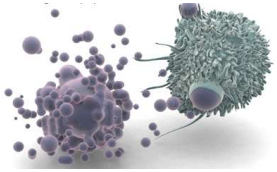
**NMH**

## Adhäsion ↓



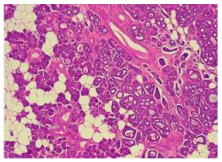
- Hemmung von P- und L-Selektin

## Apoptose + Differenzierung ↑



## Migration + Invasion ↓

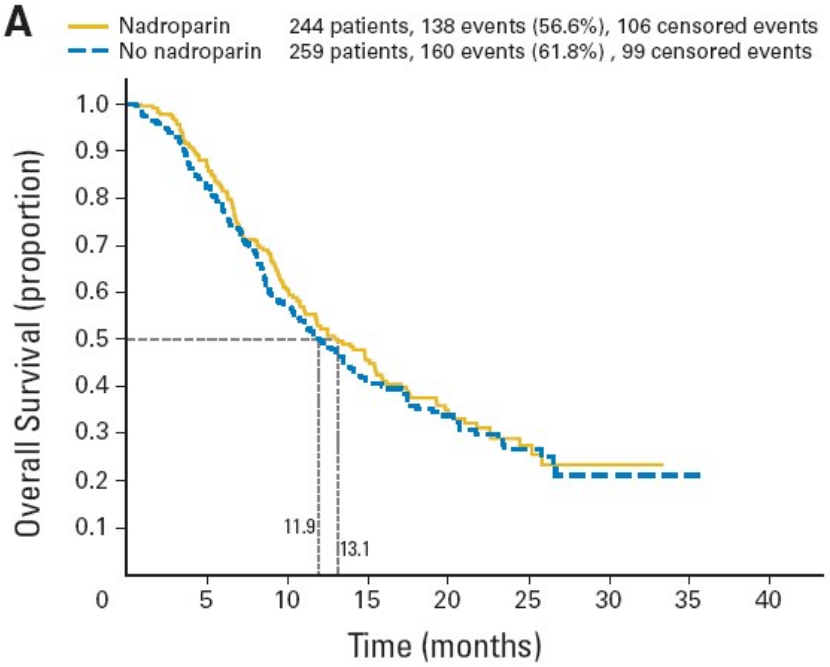
- Hemmung von Heparinase
- Blockierung von ECM-Proteinen



**NMH** Niedermolekulares Heparin

# **INPACT-Studie:** NMH in der Tumortherapie

- 503 Patienten mit NSCLC (Stadium IIIB), Pankreaskarzinom oder hormonrefraktärem Prostatakarzinom
- Nadroparin für maximal 6 Zyklen in therapeutischer Dosierung




**NMH** Niedermolekulares Heparin
**NSCLC** Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom

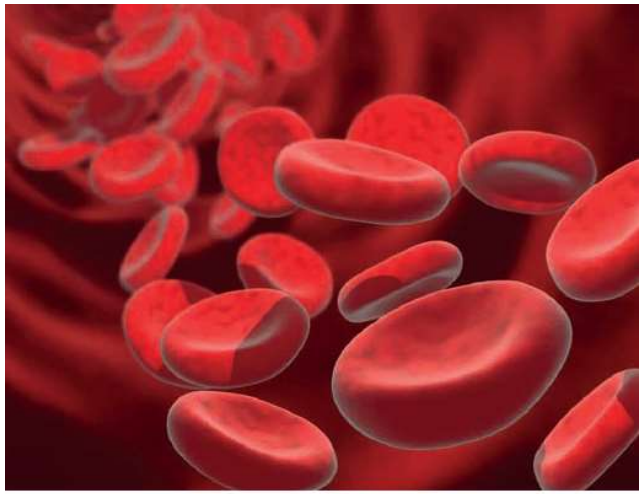
van Doormaal et al. J Clin Oncol 2011; 29: 2071–6

# **Zusammenfassung:** Tumor und Thrombose

Armand Trousseau
1801 – 1867

Theodor Billroth
1829 – 1894

# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



12. Eppendorfer Gerinnungssymposium

## Praktische Aspekte der Hämostaseologie

**Sonnabend, 17. Dezember 2022 um 9 Uhr**

Dorint Hotel Hamburg-Eppendorf

### Veranstaltungsort

**Dorint Hotel Hamburg-Eppendorf**

Martinistr. 72 | 20251 Hamburg

Tel.: (040) 570150-0 | E-Mail: Info.hamburg@dorint.com