

Urologe
DOI 10.1007/s00120-017-0489-y

© Springer Medizin Verlag GmbH 2017



L.-M. Krabbe^{1,2} · B. Krabbe³

¹Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

²UroEvidence, Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland

³Abteilung für Angiologie, UKM-Marienhospital, Steinfurt, Deutschland

Primärprophylaxe zur Vermeidung thrombembolischer Ereignisse bei ambulanten Tumorpatienten unter Chemotherapie

Originalpublikation

Di Nisio M, Porreca E, Candeloro M, De Tursi M, Russi I, Rutjes AW. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Dec 1;12:CD008500.

Übersetzung

Hintergrund

Venöse Thrombembolien (VTE) stellen häufige Komplikationen im Krankheitsverlauf von Tumorerkrankungen dar. Das Risiko, eine VTE zu erleiden, wird durch die Applikation einer Chemotherapie weiter erhöht. Dabei ist die Nutzen-Schaden-Relation zwischen Sicherheit und Wirksamkeit einer primären Thromboseprophylaxe bei Tumorpatienten unter Chemotherapie bisher nicht geklärt. Dies ist die zweite Aktualisierung eines systematischen Reviews, welches erstmalig im Februar 2012 veröffentlicht wurde.

Ziele

Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von primärer Thromboseprophylaxe zur Vermeidung von VTE bei ambulan-

ten Tumorpatienten unter Chemotherapie im Vergleich zu Placebo oder keiner Thromboseprophylaxe.

Suchmethodik

Für diese Aktualisierung wurden das „Cochrane Vascular Group Specialised Register“ (Juni 2016), das „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ (CENTRAL, 2016, Issue 5), sowie weitere klinische Studienregister bis Juni 2016 durchsucht.

Auswahlkriterien

Es wurden randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen, welche orale, parenterale oder mechanische Antikoagulation mit keiner Antikoagulation, Placebo oder einem anderen Antikoagulans verglichen.

Datensammlung und Analyse

Die Daten wurden bzgl. methodischer Qualität, Patientencharakteristika, Interventionen und Endpunkte (symptomatische VTE und klinisch relevante Blutungsereignisse als primärer Wirksamkeits- bzw. Sicherheitsendpunkt) ausgewertet.

Hauptergebnisse

Für diese Aktualisierung wurden fünf zusätzliche randomisierte, kontrollierte Studien (2491 Teilnehmer) identifiziert, sodass insgesamt 26 Studien mit 12.352 Teilnehmern eingeschlossen wurden, die alle pharmakologische Interventionen bei zumeist lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankungen untersuchten. Die Qualität der Evidenz wurde für die verschiedenen Endpunkte und Vergleiche von hoch bis sehr niedrig bewertet, wobei die hauptsächlichsten Limitationen fehlende Präzision und Bias-Risiko waren.

In einer großen Studie mit 3212 Teilnehmern zeigte die Intervention mit dem ultraniedrig molekularen Heparin (UNMH) Semuloparin im Vergleich zu Placebo eine 64 %ige Risikoreduktion für symptomatische VTE (relatives Risiko [RR] 0,36; 95 %-Konfidenzintervall [-KI] 0,22–0,60) ohne Unterschied bei klinisch relevanten Blutungsereignissen (RR 1,05; 95 %-KI 0,55–2,00). Im Vergleich zu keiner Thromboseprophylaxe zeigte in einer anderen Studie niedrig molekulares Heparin (NMH), eine signifikant reduzierte Inzidenz von symptomatischen VTE (RR 0,54, 95 %-KI 0,38–0,75, keine Heterogenität, $\tau^2 = 0,00\%$) mit einem nicht statistisch signifikant höheren Risiko für schwere Blutungsereignisse (RR 1,44; 95 %-KI 0,98–2,11). Bei Pa-

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation.

tienten mit multiplem Myelom war die Applikation von NMH im Vergleich zum Vitamin-K-Antagonisten Warfarin mit einer signifikanten Reduktion von symptomatischen VTE assoziiert (RR 0,33; 95 %-KI 0,14–0,83), wohingegen die Differenz zwischen NMH und Aspirin nicht statistisch signifikant war (RR 0,51; 95 %-KI 0,22–1,17). Schwere Blutungsereignisse wurden in keinem der mit NMH oder Warfarin behandelten Patienten und bei <1 % der mit Aspirin behandelten Patienten festgestellt. In nur einer Studie wurde unfraktioniertes Heparin gegen keine Thromboseprophylaxe untersucht, allerdings wurden auch keine Daten bzgl. VTE oder schweren Blutungsereignissen berichtet. Im Vergleich zu Placebo zeigte Warfarin eine nicht statistisch signifikante Reduktion symptomatischer VTE (RR 0,15; 95 %-KI 0,02–1,20). Antithrombin zeigte in einer Studie mit pädiatrischen Patienten keinen signifikanten Effekt auf VTE oder schwere Blutungsereignisse. Der oral verfügbare direkte Faktor-Xa-Inhibitor Apixaban wurde in einer Dosisfindungsstudie (Phase II) untersucht und zeigte im Vergleich zu Placebo eine niedrige Rate schwerer Blutungsereignisse (2,1 % vs. 3,4 %) und symptomatischer VTE (1,1 % vs. 13,8 %).

Schlussfolgerung der Autoren

Diese zweite Aktualisierung eines systematischen Reviews bestätigte die signifikante Reduktion von symptomatischen VTE durch prophylaktische Gabe von NMH bei ambulanten Tumorkranken, die mit Chemotherapie behandelt werden. Weiterhin zeigte das UNMH Semuloparin ebenfalls eine signifikante Reduktion von symptomatischen VTE, allerdings ist es nicht kommerziell verfügbar. Das Risiko, unter NMH schwere Blutungsereignisse zu erleiden, war in diesen systematischen Reviews nicht statistisch signifikant erhöht, sollte aber zur Vorsicht aufrufen, da weitere Studien zur genauen Bestimmung der Nutzen-Schaden-Relation in diesem Setting notwendig sind. Trotz der vielversprechenden Ergebnisse dieses Reviews kann eine routinemäßige Thromboseprophylaxe bei ambulanten Tumorkranken nicht empfohlen

werden, bis die Sicherheitsaspekte hinreichend geklärt sind. Weitere Studien, welche die primäre Thromboseprophylaxe bei Patienten mit erhöhtem VTE-Risiko bei spezifischen Tumorerkrankungen und Tumorstadien untersuchen, sind notwendig.

Kommentar

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit hat die Wirksamkeit und Sicherheit von verschiedenen Interventionen zur primären Thromboseprophylaxe bei ambulanten Tumorkranken unter Chemotherapie untersucht [4]. Diese Arbeit ist das zweite Update einer initial 2012 veröffentlichten systematischen Übersichtsarbeit und es wurden insgesamt 26 Studien, die zwischen 1981 und 2016 veröffentlicht wurden, in das Review eingeschlossen. Die meisten Studien ($n = 18$) untersuchten niedrig molekulares Heparin (NMH) als Intervention. Weitere Interventionen waren die Gabe von UNHM ($n = 1$), Vitamin-K-Antagonisten (VKA) ($n = 4$) sowie unfraktioniertem Heparin (UFH, $n = 1$), Antithrombin ($n = 1$) und einem oralen direkten Faktor-Xa-Inhibitor ($n = 1$).

Insgesamt wurden 12.352 Teilnehmer in diese Arbeit eingeschlossen, wobei die einzelnen Studien zwischen 34 und 3212 Teilnehmer hatten. Die meisten Studien nutzten Placebo oder keine Thromboseprophylaxe in der Vergleichsgruppe. Bei 3 Studien wurde eine aktive Kontrolle (ASS, verschiedene Dosierungen von NMH) genutzt. Es wurden Teilnehmer mit zumeist fortgeschrittenem oder metastasiertem Tumorleiden verschiedener Entitäten inkludiert, wobei die meisten Studien Patienten mit soliden Karzinomen, wie Lungenkarzinomen, Pankreaskarzinomen oder Ovarialkarzinomen, aber auch hämatologische Tumorerkrankungen, wie multiple Myelome, eingeschlossen haben. Die geplante Dauer der Intervention betrug generell zwischen 3 und 12 Monaten.

Die Autoren haben den primären Effektivitätspunkt als symptomatische VTE (symptomatische venöse Thrombose oder symptomatische Lungenarterienembolie [LAE]) diagnostiziert und mittels Kompressionsultraschall oder

Phlebographie für eine venöse Thrombose sowie Spiralcomputertomographie, Ventilationsperfusionsscan oder pulmonale Angiographie für eine LAE definiert. Der primäre Sicherheitsendpunkt wurde als schweres Blutungsereignis (Blutung mit Hb-Abfall von ≥ 2 g/dl, Blutung mit Notwendigkeit einer Transfusion von ≥ 2 Erythrozytenkonzentraten, Blutung in einer kritischen Lokalisation [intrakraniell, intraspinal, intraokular, perikardial, intraartikulär, retroperitoneal oder intramuskulär mit Kompartmentsyndrom]) sowie Blutung mit Todesfolge definiert [20]. Sekundäre Endpunkte waren u. a. symptomatische LAE, symptomatische tiefe Beinvenenthrombose (TVT), inzidentelle VTE, klinisch relevante Blutung, klinisch nicht relevante Blutung, 1-Jahres-Mortalität, Lebensqualität sowie Anzahl der Patienten mit einer schweren Nebenwirkung. Das Risiko einer VTE wurde nach Khorana in ein niedriges (<2 %), mittleres (2–7 %) und hohes (>7 %) VTE-Risiko stratifiziert (Khorana 9).

Die größte Einzelstudie untersuchte den Effekt des UNMH Semuloparin vs. Placebo an 3212 Teilnehmern mit verschiedenen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankungen, u. a. Blasenkarzinome und einem intermediärem VTE-Risiko [1]. Es zeigte sich, dass die Applikation von Semuloparin das Risiko einer VTE signifikant senkte (RR 0,36; 95 %-KI 0,22–0,60), wobei das Risiko einer schweren Blutung nicht statistisch signifikant erhöht war (RR 1,05; 95 %-KI 0,55–2,00). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der 1-Jahres-Mortalitätsrate. Trotz dieser sehr positiv wirkenden Ergebnisse muss angemerkt werden, dass das Konfidenzintervall des Endpunktes der schweren Blutungsereignisse sehr breit ist und deshalb diesbezüglich eine Unsicherheit besteht, was zu einer niedrigen Qualitätsbewertung der Evidenz durch die Autoren führte. Weiterhin ist zu beachten, dass die Marktbemühungen für Semuloparin weltweit eingestellt wurden und dieses Präparat somit wahrscheinlich nie kommerziell verfügbar sein wird.

Insgesamt 18 Studien untersuchten den Effekt von NMH vs. Placebo oder

keine Thromboseprophylaxe ($n = 16$), wovon eine Studie unterschiedliche Dosierungen untersuchte [2, 3, 7, 8, 10, 11, 13, 15, 16, 18, 19, 21–24]. Zwei weitere Studien untersuchten NMH gegenüber ASS oder VKA [12, 17]. Insgesamt 3 Studien schlossen Patienten mit urologischen Tumoren (Prostata- und Blasenkarzinome) ein. Bei Patienten mit einem hohen VTE-Risiko senkte die Gabe von NMH das Risiko einer symptomatischen VTE um 46 % (RR 0,54; 95 %-KI 0,38–0,75), welches einer Reduktion von 33 Ereignissen pro 1000 Patienten entspricht (95 %-KI 18–44/1000 weniger). Es zeigte sich keine Heterogenität zwischen den Studien und die Qualität der Evidenz für diesen Endpunkt wurde als hoch eingestuft. Das Risiko für eine schwere Blutung war nicht statistisch signifikant erhöht (RR 1,44; 95 %-KI 0,98–2,11), was 8 Ereignissen pro 1000 Patienten (95 %-KI 0–19/1000) mehr entspricht. Durch die relative Seltenheit des Ereignisses ist die Qualität der Evidenz niedrig, sodass zukünftige Studien einen signifikanten Einfluss auf diesen Endpunkt haben könnten. Die primärprophylaktische Gabe von NMH zeigt aber einen statistisch signifikanten Anstieg von klinisch relevanten Blutungen (RR 3,40; 95 %-KI 1,20–9,63) bei moderater Qualität der Evidenz. Die 1-Jahres-Mortalität war hingegen nicht statistisch signifikant verändert (RR 0,93; 95 %-KI 0,80–1,09; 41/1000 Ereignisse weniger; 95 %-KI 117 weniger bis 53 mehr/1000). Auch hier wurde die Qualität der Evidenz als niedrig eingestuft.

Eine Studie ($n = 77$) untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit prophylaktischer Dosierung von NMH gegenüber intermediärer und therapeutischer Dosierung bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom und intermediärem VTE-Risiko, allerdings sind die Vergleichsgruppen zu klein, um definitive Schlussfolgerungen bzgl. VTE- und Blutungsrisiko zu ziehen und die Evidenzqualität ist niedrig [5]. Bei Patienten mit multiplem Myelom und intermediärem VTE-Risiko reduzierte die prophylaktische Gabe von NMH die Rate von symptomatischen VTE und schweren Blutungen im Vergleich zu Aspirin [12]. Bei Patienten mit multiplem Myelom und hohem VTE-Ri-

siko zeigte die prophylaktische Gabe von NMH gegenüber dem VKA Warfarin ein reduziertes Risiko von symptomatischen VTE (RR 0,33; 95 %-KI 0,14–0,83) mit hoher Evidenzqualität [17]. Keiner der über 400 Teilnehmer hatte ein schweres Blutungsereignis, sodass hier kein Vergleich durchgeführt werden konnte.

Eine Studie ($n = 125$) untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit des oralen direkten Faktor-Xa-Inhibitors Apixaban gegenüber Placebo bei Patienten mit verschiedenen Tumorentitäten und hohem VTE-Risiko, u. a. mit Blasen- und Prostatakarzinomen, die eine Erst- oder Zweitlinienchemotherapie erhielten [14]. Die Gabe von Apixaban zeigte eine signifikante Reduktion symptomatischer VTE (RR 0,08; 95 %-KI 0,01–0,67) ohne signifikanten Unterschied von schweren Blutungen (RR 0,62; 95 %-KI 0,06–6,63). Die Qualität der Evidenz wurde mit moderat und niedrig für die jeweiligen Endpunkte bewertet. Die Studie machte keine Angaben bezüglich des Effekts der Intervention auf die 1-Jahres-Mortalität.

Diese systematische Übersichtsarbeit zeigt, dass die Gabe von UNMH, NMH sowie wahrscheinlich auch Apixaban gegenüber keiner Thromboseprophylaxe oder Placebo zu einer signifikanten Reduktion von VTE bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankungen und intermediärem oder hohem VTE-Risiko führt. Allerdings ist die Qualität der Evidenz für den Endpunkt schwerer Blutungsereignisse niedrig, sodass das Risiko für diesen Endpunkt mehr als verdoppelt sein könnte. Klinisch relevante Blutungen waren unter Gabe von NMH 3-fach erhöht. Daten zum Effekt auf die 1-Jahres-Mortalität waren in vielen Studien nicht verfügbar. Eine Subgruppenanalyse für Patienten mit Pankreas und Lungenkarzinomen zeigte einen signifikanten Nutzen durch die Gabe von NMH ohne Erhöhung des Risikos für signifikante Blutungen.

Die Autoren schlussfolgern, dass trotz der signifikanten Risikoreduktion von VTE, aufgrund der Unsicherheit des Effekts auf schwere und klinisch-relevante Blutungsereignisse, eine Thromboseprophylaxe bei ambulanten Patienten mit

Tumorerkrankungen nicht routinemäßig empfohlen werden kann.

Eine Limitation dieser Übersichtsarbeit ist die hohe Anzahl der Vergleiche die „keinen signifikanten Unterschied“ zeigen, da aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen für den jeweiligen Endpunkt, bei einer limitierten Anzahl von verfügbaren randomisierten Studien sowie Teilnehmern, keine sichere Einordnung erfolgen kann, ob tatsächlich kein signifikanter Unterschied besteht oder dieser aus rechnerischen Gründen nicht erreicht wurde. Besonders für den Endpunkt „schweres Blutungsereignis“ waren die Konfidenzintervalle sehr breit, sodass hier keine hohe Evidenzqualität erreicht werden konnte. Die Autoren diskutieren, ob ggf. in zukünftigen Studien eher ein kombinierter Endpunkt, bestehend aus Reduktion von VTE sowie Rate schwerer Blutungsereignisse, im Sinne eines „klinischen Netto-Nutzens“ sinnvoller sein könnte, als die separate Untersuchung dieser Endpunkte.

Eine gemeinschaftliche Leitlinie verschiedener deutscher Fachgesellschaften (u. a. der DGU) empfehlen für nicht hospitalisierte Patienten keine routinemäßige Thromboseprophylaxe [6]. Bei Patienten mit Pankreaskarzinom oder soliden Tumoren und zusätzlichen Risikofaktoren (vorherige VTE, Immobilisation sowie Behandlung mit Angiogeneseinhibitoren, Anthrazyklinen, Thalidomid oder Lenalidomid) und niedrigem Blutungsrisiko ist eine Thromboseprophylaxe mit UFH und NMH gerechtfertigt [6]. Bei der Beurteilung des individuellen Risikos können spezifische Risikofaktoren oder deren Kombination in Summenscores hilfreich sein (Khorana 2008, Abrufbar unter: <http://vtesimplified.ca/khorana-risk-score-calculator>).

Beurteilung der methodischen Qualität

Methodisch liegen der vorliegenden Arbeit die stringenten Vorgaben der „Cochrane Collaboration“ zugrunde. Es wurde eine sehr umfassende Literatursuche durchgeführt, sodass es unwahrscheinlich ist, dass relevante Studien übersehen wurden. Allerdings zeigten die eingeschlossenen Studien eine große

Heterogenität bzgl. der Erkrankungen der eingeschlossenen Patienten sowie auch der Interventionen, Dosierungen und Dauer der Anwendungen. Weiterhin besteht Unsicherheit bezüglich des Effekts der Interventionen auf den Endpunkt schwerer oder klinisch relevanter Blutungsereignisse, sodass hier weiterer Forschungsbedarf besteht. Die führenden Limitationen sind fehlende Präzision und Biasrisiko der vorhandenen Studien.

Die Arbeit spiegelt die wissenschaftliche Evidenz bis Juni 2016 wieder, sodass in den kommenden Jahren ein Update vorgesehen ist. Es bleibt abzuwarten, ob die Qualität der Evidenz gerade zu den oral verfügbaren Antikoagulanzen verbessert werden kann.

Fazit für die Praxis

- Die vorliegenden Daten bzgl. einer Thromboseprophylaxe bei ambulanten Tumorpatienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankungen unter Chemotherapie zeigen einen signifikanten Nutzen für den Endpunkt Reduktion von VTE, allerdings besteht Unsicherheit für den Endpunkt Risiko von signifikanten Blutungen.
- Eine routinemäßige Thromboseprophylaxe wird von den Autoren aufgrund dieser Unsicherheit nicht empfohlen.
- Durch die geringe Anzahl der in dieser systematischen Übersichtsarbeit eingeschlossenen Patienten mit urologischen Tumorerkrankungen müssen weiterhin individuelle Entscheidungen unter Berücksichtigung von VTE- sowie Blutungsrisiko getroffen werden.

Korrespondenzadresse

PD Dr. L.-M. Krabbe
UroEvidence, Deutsche Gesellschaft für Urologie
Nestorstraße 8–9, 10709 Berlin, Deutschland
uroevidence@dgu.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. L.-M. Krabbe ist Mitglied von UroEvidence. L.-M. Krabbe und B. Krabbe geben an, dass kein Interessenskonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, Fisher W, Lassen MR, Mismetti P, SAVE-ONCO Investigators et al (2012) Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 366(7):601–609
2. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandala M, Cavanna L et al (2009) Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, doubleblind study. *Lancet Oncol* 10(10):943–949
3. Altinbas M, Coskun HS, Er O, Ozkan M, Eser B, Unal A et al (2004) A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer. *J Thromb Haemost* 2(8):1266–1271
4. Di Nisio M, Porreca E, Candeloro M, De Tursi M, Russi I, Rutjes AW (2016) Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD008500
5. Elit LM, Lee AY, Parpia S, Swystun LL, Liaw PC, Hoskins P et al (2012) Dalteparin low molecular weight heparin (LMWH) in ovarian cancer: a phase II randomized study. *Thromb Res* 130:894–900
6. Haas S, Encke A, Kopp I (2016) German S3 guideline for the prevention of venous thromboembolism updated Comment on *Vasa Supplement* 92. *Vasa* 45(5):347–348
7. Haas SK, Freund M, Heigener D, Heilmann L, Kemkes-Matthes B, von Tempelhoff GF, TOPIC Investigators (2012) Lowmolecular-weight heparin versus placebo for the prevention of venous thromboembolism in metastatic breast cancer or stage III/IV lung cancer. *Clin Appl Thromb Hemost* 18(2):159–165
8. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK et al (2004) Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 22(10):1944–1948
9. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW (2008) Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 111(10):4902–4907
10. Khorana AA, Francis CW, Kuderer N, Carrier M, Ortel TL, Wun T et al (2015) Dalteparin thromboprophylaxis in cancer patients at high risk for venous thromboembolism: a randomized trial. *Blood* 126:427
11. Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM, Lensing AW, Prins MH, Piovella F et al (2005) The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 23(10):2130–2135
12. Larocca A, Cavallo F, Brighen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A et al (2012) Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood* 119(4):933–939
13. Lecumberri R, Lopez VG, Font A, Gonzalez BE, Gurrupide A, Gomez CJ et al (2013) Adjuvant therapy with bemiparin in patients with limited-stage small cell lung cancer: Results from the ABEL study. *Thromb Res* 132:666–670
14. Levine MN, Gu C, Liebman HA, Escalante CP, Solymoss S, Deitchman D et al (2012) A randomized phase II trial of Apixaban for the prevention of thromboembolism in patients with metastatic cancer. *J Thromb Haemost* 10(5):807–814
15. Macbeth F, Noble S, Evans J, Ahmed S, Cohen D, Hood K et al (2016) Randomized phase III trial of standard therapy plus low molecular weight heparin in patients with lung cancer: FRAGMENT trial. *J Clin Oncol* 34:488–494
16. Maraveyas A, Waters J, Roy R, Fyfe D, Propper D, Lofts F et al (2012) Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 48(9):1283–1292
17. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F et al (2011) Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 29:986–993
18. Pelzer U, Opitz B, Deuschinoff G, Stauch M, Reitzig PC, Hahnfeld S et al (2015) Efficacy of prophylactic low-molecular weight heparin for ambulatory patients with advanced pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-004 Trial. *J Clin Oncol* 33:2028–2034
19. Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ, Geerts W, Agnelli G, Rogers LR et al (2010) PRODIGE: a randomized placebocontrolled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *J Thromb Haemost* 8(9):1959–1965
20. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on control of anticoagulation of the Scientific and Standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (2005) Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. Scientific and Standardization Committee Communication. *J Thromb Haemost* 3:692–694
21. Sideras K, Schaefer PL, Okuno SH, Sloan JA, Kutteh L, Fitch TR et al (2006) Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: a phase 3 clinical trial. *Mayo Clin Proc* 81(6):758–767
22. Vadhan-Raj S, Zhou X, Varadhachary GR, Milind J, Fogelman D, Shroff R et al (2013) Randomized controlled trial of dalteparin for primary thromboprophylaxis for venous thromboembolism (VTE) in patients with advanced pancreatic cancer (APC): risk factors predictive of VTE. In: 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Bd. 21.
23. van Doormaall FF, Di Nisio M, Otten H-M, Richel DJ, Prins M, Buller HR (2011) Randomized trial of the effect of the low molecular weight heparin nadroparin on survival in patients with cancer. *J Clin Oncol* 29(15):2071–2076
24. Zwicker JI, Liebman HA, Bauer KA, Caughey T, Campigotto F, Rosovsky R et al (2013) Prediction and prevention of thromboembolic events with enoxaparin in cancer patients with elevated tissue factor-bearing microparticles: a randomized-controlled phase II trial (the Microtec study). *Br J Haematol* 160(4):530–537

Weitere Leseempfehlungen

1. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culkun D, Wheeler T, Aronson WJ, Brawer MK. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Jul 13;377(2):132-142.

Schwerpunkt: Surgery – Urology

— Relevanz für die Praxis: ■■■■■■□

— Ist das neu?: ■■■■■■□

2. Drake T, Grivas N, Dabestani S, Knoll T, Lam T, MacLennan S, Petrik A, Skolarikos A, Straub M, Tuerk C, Yuan CY, Sarica K. What are the Benefits and Harms of Ureteroscopy Compared with Shock-wave Lithotripsy in the Treatment of Upper Ureteral Stones? A Systematic Review. *Eur Urol.* 2017 Apr 26. pii: S0302-2838(17)30324-X.

Schwerpunkt: Surgery – Urology

— Relevanz für die Praxis: ■■■■■■□

— Ist das neu?: ■■■■■■□□

Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)