Universität Ulm
Klinik für Innere Medizin II
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Rottbauer

Risikofaktoren für das Auftreten venöser Thromboembolien bei Patienten mit ambulant behandeltem Bronchialkarzinom

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Julian Benedikt Siegfried Schwermer

Geboren in Bonn

2014

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christian Schumann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Lars Bullinger

Tag der Promotion: 22. Mai 2015

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis....I
Abkürzungsverzeichnis....II
1 Einleitung.... 1
1.1 Historisches.... 1
1.2 Medizinische Relevanz von venösen Thromboembolien.... 1
1.3 Pathophysiologie der tiefen Venenthrombose und der Lungenembolie....2
1.4 Diagnostik und Therapie der tiefen Venenthrombose....6
1.5 Diagnostik und Therapie der Lungenarterienembolie.... 9
1.5.1 Diagnostik.... 9
1.5.2 Therapie....11
1.6 Prophylaxe von venösen Thromboembolien bei Tumorpatienten....13
1.7 Fragestellung.... 14
2 Material und Methoden.... 15
2.1 Studiendesign....15
2.2 Systematik und Informationsgehalt der erhobenen Befunde....16
2.3 Erhobene Daten.... 16
2.4 Ausschlusskriterien.... 17
2.5 Ethikantrag....17
2.6 Datenbank.... 18
2.7 Statistik.... 18
3 Ergebnisse.... 22
3.1 Beschreibung der Gesamtstichprobe.... 22
3.2 Venöse Thromboembolien in der Gesamtstichprobe....22
3.3 Analyse der Plattenepithel-, Adenokarzinome und SCLC in Stadium III und IV....24
3.4 Der Einfluss der Chemotherapie auf die Rate an venösen Thromboembolien 35
3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse....40
4 Diskussion.... 42
4.1 Inzidenz.... 42
4.2 Unvermutete Lungenembolien bei Bronchialkrebspatienten....42
4.3 Zeitpunkt der venösen Thromboembolien im Therapieverlauf....43
4.4 Allgemeine Risikofaktoren für das Auftreten einer venösen Thromboembolie....44
4.5 Der Einfluss der Chemotherapie....49
4.6 Auswirkungen auf das Patientenüberleben....53
4.7 Weitere Parameter zum Risikoassessment....54
4.8 Prophylaxe von Venösen Thromboembolien....55
5 Zusammenfassung....56
6 Literaturverzeichnis....58
Danksagung....70
Lebenslauf....71

Abkürzungsverzeichnis

AK	Antikörper
AT III	Antithrombin III
BCA	Bronchialkarzinom
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CP	Cancer Procoagulant
CT	Computertomographie
CUP	Cancer of unknown primary
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EKG	Elektrokardiogramm
ICD	International Classification of Diseases
IL-1β	Interleukin 1β
INR	International Normalized Ratio
KI	Konfidenzintervall
LAE	Lungenarterienembolie
MOT	Medizinisch Onkologische Tagesklinik
NMH	Niedermolekulares Heparin
NSCLC	Non small cell lung cancer
PGI2	Prostaglandin I2
SCLC	Small Cell Lung Cancer
TF	Tissue Factor
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor

TNFα	Tumor Nekrose Faktor α
TVT	Tiefe Venenthrombose
UFH	Unfraktioniertes Heparin
UICC	Union Internationale contre le cancer
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VTE	Venöse Thromboembolie / venöses thromboembolisches Ereignis
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

1.1 Historisches

Schon im Jahre 1865 beschrieb der französische Arzt Armand Trousseau in mehreren Kasuistiken das Auftreten von tiefen Venenthrombosen (TVT) bei einer zugrunde liegenden Tumorerkrankung: „Diejenigen, welche meine Clinik regelmäßig besuchen, haben das häufige Vorkommen jener ganz besonderen und ziemlich wichtigen Affektion bemerkt, welche man die Phlegmasia alba dolens nennt. Sie erinnern sich wohl, dass wir diese weiße ödematöse und schmerzhafte Geschwulst […] [bei] tief gelegenen Krebsleiden beobachtet haben.“ Weiter führte er aus: „Schon seit langer Zeit war mir die Häufigkeit eines solchen schmerzhaften Ödems an der oberen oder untere Extremität bei Krebskranken aufgefallen, und zwar war es hier ganz gleichgültig, wo der Krebs seinen Sitz hatte […]“ (Trousseau 1868a). Wenige Seiten später schrieb er: „Die Phlegmasia kann Anlass zu einem der gefährlichsten Zufälle werden, nämlich zur Zerstückelung der obliterierenden Pfropfen, und diese können dann in das Herz und von da in die Lungenarterie gelangen, wie dies namentlich durch die Arbeiten von Virchow […] unter dem Namen der venösen Embolie studirt worden ist […]“ (Trousseau 1868b). Knapp 150 Jahre sind nunmehr seit den Arbeiten von Trousseau und Virchow vergangen. Zwar änderte sich im Laufe der Jahre die Terminologie, so spricht man heute statt von einer Phlegmasia alba dolens von einer tiefen Venenthrombose (TVT), die Erkenntnisse der beiden Wissenschaftler bestätigten sich jedoch. Der Zusammenhang zwischen einer malignen Erkrankung und der Entstehung einer venösen Thromboembolie (VTE), also einer TVT oder einer Lungenarterienembolie (LAE), gilt heute als gesichert und hat Eingang in die klinische Praxis gefunden. Nichtsdestotrotz gibt es noch immer viele offene Fragen, die vor allem die Prophylaxe von VTE bei Tumorpatienten betreffen.

1.2 Medizinische Relevanz von venösen Thromboembolien

Tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien stellen ein großes medizinisches Problem in den industrialisierten Ländern dar. Eine populationsbasierte Studie mit Daten aus dem Jahre 1998 fand bei Analyse der VTE der letzten 25 Jahre eine jährliche Inzidenz von

1.17 Fällen pro 1000 Einwohner (Silverstein et al. 1998). Dieser Relevanz wurde in den Vereinigten Staaten von Amerika im Jahre 2008 mit einem „Call to action“ des Gesundheitsministeriums Rechnung getragen, dessen erklärtes Ziel es ist, das Auftreten sowie Morbidität und Mortalität von VTE zu reduzieren. In der hierzu erstellten Literaturübersicht gehen die Autoren, mit Blick auf die USA, von jährlich über 100.000 Todesfällen aus, die auf VTE zurückgeführt werden können. (U.S. Departement of Health 2008)

Wie bereits von Armand Trousseau und Rudolf Virchow beobachtet, besteht bei Krebspatienten ein deutlich erhöhtes Risiko, eine venöse Thromboembolie zu erleiden. So ereignen sich 20% aller diagnostizierten VTE bei Tumorpatienten, die ein bis zu siebenfach erhöhtes VTE-Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung aufweisen (Lee et al. 2003, Heit et al. 2000). Die jährliche VTE Inzidenz unter Tumorpatienten errechnet sich mit 1 auf 200 Patienten deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung (Lee et al. 2003). Mit einer zunehmend alternden Bevölkerung, ausgeprägter Diagnostik und Therapie hat sich diese Zahl in den letzten Jahren noch weiter erhöht, und man beobachtet einen Anstieg der VTE Inzidenz (Chew et al. 2006, Khorana et al. 2007a, Khorana et al. 2009).

Die Auswirkungen der venösen Thromboembolien auf Mortalität und Morbidität sind immens: Nach der Tumorprogression stellen VTE die zweithäufigste Todesursache von ambulant behandelten Krebspatienten dar (Khorana et al. 2007b). Auch die Tumorprognose von Krebspatienten, die eine VTE erleiden, ist deutlich schlechter, als die einer Vergleichsgruppe mit entsprechend angepassten Tumoren und Risikofaktoren (Sorensen et al. 2000).

1.3 Pathophysiologie der tiefen Venenthrombose und der Lungenembolie

Unter dem Begriff der tiefen Venenthrombose oder auch Phlebothrombose versteht man den vollständigen oder teilweisen Verschluss einer tief gelegenen Vene. In den meisten Fällen ist dabei eine Vene der unteren Extremität betroffen. Nicht selten resultiert durch die Verschleppung von Thrombusmaterial in eine der Lungenarterien eine Lungenembolie. Bei 90% der Patienten findet sich dabei der Ursprungsthrombus in den tiefen Oberschenkel- und Beckenvenen (Riede et al. 2004a). In der neueren Forschung werden die zwei Krankheitsentitäten Lungenembolie und tiefen Venenthrombose zunehmend als ein

zusammenhängendes Krankheitsbild aufgefasst. Eine solche Betrachtung scheint nicht nur wegen der Pathophysiologie, sondern auch aufgrund gleicher Risikofaktoren, hoher Koinzidenz und ähnlicher Therapieprinzipien sinnvoll (Monreal et al. 2006). Der entscheidende Punkt bei der Entstehung beider Erkrankungen liegt in der Bildung eines venösen Thrombus. Die Ursachen hierfür beschrieb Rudolph Virchow bereits 1856 mit der sogenannten Virchow Trias: Stase oder Turbulenz des Blutflusses, Hyperkoagulabilität und Gefäßwandveränderungen (Kumar et al. 2007).

Gefäßwandveränderungen

Klassischerweise bestehen die Gefäßwandveränderungen in einer Schädigung der Endothelzellen mit Freilegung der subendothelialen Matrix. Diese Schädigung bewirkt ein Anhaften von Thrombozyten, eine Freisetzung von lokal wirksamen Mediatoren wie Tissue Factor und einen Verbrauch von antikoagulatorisch wirksamen Stoffen (z.b. PGI2 oder Plasminogen Aktivator) (Kumar et al. 2007). Eine Thrombusbildung kann allerdings auch ohne physische Verletzung des Endothels ablaufen. Endothelzellen verhindern normalerweise durch Oberflächenexpression und Sekretion diverser Proteine, Proteoglykane und Gerinnungsfaktoren die Anheftung von Thrombozyten. Bei Aktivierung des Endothels ändert sich das Expressionsmuster, und die Wirkung von gerinnungsfördernden Stoffen überwiegt. Für Störungen in diesem fragilen Gleichgewicht aus pro- und antikoagulatorischen Faktoren finden sich viele Ursachen. So können physikalische Faktoren wie Bluthochdruck oder eine Hypercholesterinämie genauso wie im Blut zirkulierende Mediatoren zu einer Endothelzellaktivierung führen (Kumar et al. 2007).

Im Rahmen eines Tumorleidens spielt die Endothelzellaktivierung eine entscheidende Rolle bei der Thrombusentstehung. Tumorzellen produzieren und sezernieren eine Reihe von Zytokinen mit pro-inflammatorischer (z.B. TNF-α, IL-1β) und angiogener Wirkung (z.B. VEGF). Dazu gesellen sich körpereigene Zytokine, die im Rahmen der durch den Tumor ausgelösten Entzündungsreaktion produziert werden. Viele dieser Stoffe sorgen für eine Aktivierung der Endothelzellen mit Expression von prokoagulatorisch wirksamen Oberflächenmolekülen (Falanga et al. 2009). Ähnliche Effekte auf die Zytokinexpression sind auch für verschiedene Chemotherapeutika beschrieben worden. Darüber hinaus können diese auch direkt die Zellwand schädigen und für eine Endothelzellaktivierung

sorgen (Lechner et al. 2009). Ein anderer Baustein in der Therapie maligner Tumore ist die Strahlentherapie. Auch für diese gibt es Hinweise, dass durch sie Endothelzellen aktiviert und geschädigt werden (Hallahan et al. 1999). Gefäßwandveränderungen resultieren darüber hinaus durch vermehrte invasive Maßnahmen in der Tumortherapie. So ist bereits die Verwendung von zentralvenösen Kathetern oder Portsystemen, die bei Krebspatienten für die Applikation der Chemotherapie verwendet werden, mit einer erhöhten Thromboserate assoziiert (Falanga et al. 2012, Piccioli et al. 2006).

Hyperkoagulabilität

Unter Hyperkoagulabilität versteht man eine gesteigerte Gerinnungsbereitschaft des Blutes. Hierfür finden sich verschiedene angeborene und erworbene Gründe, die alle in irgendeiner Form mit einer Überaktivität der Gerinnungskaskade einhergehen. Darunter fallen zum Beispiel hereditäre Ursachen wie die Faktor-V-Leiden-Mutation oder erworbene Formen wie ein Verlust von Antithrombin III (AT III) bei Nephrotischem Syndrom (Kumar et al. 2007). Tumorzellen sind hochaktive Zellen, die eine Vielzahl von Mediatoren und Zytokinen exprimieren und sezernieren. Hierzu gehören Stoffe (wie z.B. Tissue Factor), die zu einer Aktivierung der Gerinnungskaskade mit Bildung von Thrombin und Fibrin und somit zum Thrombus führen (Falanga et al. 2013, Varki 2007). Folglich lassen sich bei vielen Tumorpatienten Laborparameter nachweisen, die für eine veränderte Gerinnung sprechen. Darunter fällt z.B eine veränderte Prothrombinzeit oder eine veränderte Konzentration an D-Dimeren. Biochemisch kommen dafür mehrere Mechanismen in Frage. Tumorzellen sind in der Lage Moleküle zu produzieren, die entweder selbst oder durch Auslösung einer Entzündungsreaktion prokoagulatorisch wirksam sind (Lee 2002). Am besten untersucht sind hier bisher Tissue Factor (TF) und Cancer Procoagulant (CP). TF ist ein Transmembran-Rezeptor der normalerweise nur von Fibroblasten und Stromazellen exprimiert wird und den extrinsischen Weg der Gerinnungskaskade aktiviert. Bei vielen soliden Tumoren konnte eine Oberflächenexpression von TF nachgewiesen werden. CP ist eine Protease, die ausschließlich in Tumorzellen zu finden ist. Sie ist in der Lage, direkt den Faktor X der Gerinnungskaskade zu aktivieren. Darüber hinaus können Tumorzellen mit Bausteinen der Fibrinolyse sowie mit anderen Blutzellen interagieren und so das Gerinnungssystem beeinflussen. Für CP vermutet man beispielsweise auch, dass es, über einen ähnlichen

Mechanismus wie Thrombin, direkt in der Lage ist, Thrombozyten zu aktivieren (Lee 2002, Prandoni et al. 2005).

Doch nicht nur der Tumor allein, sondern auch die zur Therapie eingesetzten Medikamente sorgen für eine Hyperkoagulabilität. In einer prospektiven Studie konnte der Einfluss einer Polychemotherapie auf diverse Blutgerinnungsparameter nachgewiesen werden. Hierbei fiel auf, dass bereits nach 24 Stunden Indizien einer Hyperkoagulabilität, wie die Verkürzung der Partiellen Thromboplastin Zeit, nachzuweisen waren. Im Verlauf der Beobachtung zeigte sich dann sogar ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung dieses Parameters und dem Auftreten einer VTE (Kirwan et al. 2008). Ein zugrundeliegender Mechanismus dabei scheint die durch Chemotherapie vermehrte Freisetzung von prokoagulatorisch wirksamen Mikropartikeln durch aktivierte oder in Apoptose befindliche Zellen zu sein (Lechner et al. 2009, Lechner et al. 2007). Auch direkte Interaktionen mit der Gerinnungskaskade, wie zum Beispiel der verstärkte Abbau des antikoagulatorisch wirksamen Protein C, sind beschrieben (Anders et al. 2006).

Veränderungen des Blutflusses

Die Entstehung einer VTE wird durch Veränderung des Blutflusses begünstigt. Normalerweise fließt das Blut laminar. Das heißt, dass sich die Thrombozyten im Zentrum des Blutflusses befinden und durch eine, sich langsamer bewegende, Schicht Blutplasma vom Endothel abgeschirmt werden. Störung dieses Flussbildes können z.B. durch Turbulenzen nach Stenosen, aber auch durch einen stark verlangsamten Blutfluss entstehen. Bei gewöhnlichem Gehen sorgt die Kontraktion der, den Venen anliegenden, Muskeln für eine Förderung des venösen Rückflusses (Silbernagel et al. 2012). Durch Gefäßerweiterungen und defekte Venenklappen bei Varikose oder durch Immobilität kommt es zum Verklumpen von Erythrozyten und zur Thrombozytenaggregation. Darüber hinaus kann eine Rechtsherzinsuffizienz eine weitere Blutstromverlangsamung bewirken und das Geschehen verstärken (Riede et al. 2004a).

Tumorpatienten stellen ein spezielles Patientenklientel dar, das viele Charakteristika aufweist, die mit einer Veränderung des Blutflusses assoziiert sein können. Hierzu zählen unter anderem eine alters-, krankheits- oder körpergewichtsbedingte Immobilität, eine vermehrte Prävalenz von Komorbiditäten wie Herzinsuffizienz, Infekte oder Niereninsuffizienz und vermehrte Krankenhausaufenthalte (Heit et al. 2000, Khorana et al.

2006, Prandoni et al. 2002). In einer prospektiven Studie an Lungenkrebspatienten fand sich so beispielsweise eine höhere VTE-Rate bei Patienten mit niedrigem WHO Performance Status (Numico et al. 2005). Ebenso zeigen Daten ein erhöhtes VTE-Risiko bei wegen ihrer Krebserkrankung hospitalisierten Patienten (Khorana et al. 2007a, Khorana et al. 2006). Speziell bei Lungentumoren ist noch an ein Vena cava superior Syndrom zu denken. Hierbei handelt es sich um eine Kompression der Vena cava superior durch verdrängendes oder invasives Wachstum eines intrathorakalen Tumors. Dies kann zu einem verlangsamten und nicht laminaren Blutfluss mit seinen beschriebenen Folgen führen (Lepper 2011, Rice et al. 2006).

Zur Handhabung im Klinikalltag lassen sich die Risikofaktoren, die bei Tumorpatienten eine höhere VTE-Inzidenz bedingen, drei Kategorien zuordnen. Einen Überblick hierzu gibt Tabelle 1 nach (Falanga et al. 2013).

Tabelle 1.1: ***Risikofaktoren für Thromboembolien bei Krebspatienten nach Falanga et al. 2013.***

Patientenassoziiert	**Tumorassoziiert**	**Therapieassoziiert**
Höheres Lebensalter Übergewicht Statt-gehabte Thrombosen Hohe Leukozytenzahlen Komorbiditäten	Lokalisation Histologie Fortgeschrittenes Stadium	Krankenhausaufenthalte Reduzierte Mobilität Zentralvenöse Katheter Operationen Chemotherapie Bestrahlung

1.4 Diagnostik und Therapie der tiefen Venenthrombose

Die klassischen Symtome einer tiefen Venenthrombose umfassen Schmerz, Spannungsgefühl und Überwärmung der betroffenen Extremität, sowie eventuell eine verstärkte Venenzeichnung. Darüber hinaus kann eine Druckempflindlichkeit im Verlauf der betroffenen Venen auffallen. Mittels spezieller körperlicher Untersuchungstechniken wie dem Mayr-, Homans- oder Peyer-Zeichens kann die Diagnose weiter eingegrenzt werden. Bei immobilisierten, bettlägerigen und Tumorpatienten verlaufen TVT jedoch oft asymptomatisch (Beck-Razi et al. 2010). Hier erreichen die genannten Zeichen nur eine

Spezifität von maximal 20% (Blättler et al. 2010, Goodacre et al. 2005). Im klinischen Alltag findet häufig der Wells Score Verwendung um die Wahrscheinlichkeit für ein TVT abschätzen zu können. Hierbei wird durch Kombination der Symptomatik mit der Patientenanamnese und den genannten Untersuchungstechniken die Wahrscheinlichkeit ausreichend gut abgeschätzt, um gegebenenfalls eine aufwändigere Diagnostik einzuleiten.

Tabelle 1.2: ***Wells-Score zur klinischen Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer tiefen Venenthrombose***

Charakteristik	**Score**
Aktive Krebserkrankung	1
Immobilisation der Beine	1
Bettruhe > 3 Tage, große OP < 3 Wochen	1
Schmerz / Verhärtung entlang der tiefen Venen des Beines	1
Schwellung des Beines	1
Eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein	1
Vorhandensein von Kollateralvenen	1
Statt-gehabte, frühere tiefe Venenthrombose	1
Alternative Diagnose ebenso wahrscheinlich wie tiefe Venenthrombose	-2

Gesamtscore ≥ 2: hohe Wahrscheinlichkeit für eine tiefe Venenthrombose
Gesamtscore < 2: niedrige Wahrscheinlichkeit für eine tiefe Venenthrombose

Zur weiteren Diagnostik empfiehlt die deutschsprachige S2-Leitlinie zu TVT und LAE bei niedriger Wahrscheinlichkeit einen Ausschluss mittels D-Dimer Test, bei hoher Wahrscheinlichkeit eine Bestätigung des klinischen Verdachts mittels Venenkompressionssonographie (Blättler et al. 2010).

D-Dimere sind Spaltprodukte, die beim Abbau des, bei der Blutgerinnung entstehenden, Fibrins nachweisbar sind. Erhöhte Werte zeigen somit eine unspezifische Aktivierung des Gerinnungssystems an. Diese kann als Begleitphänomen bei einer Vielzahl von möglichen Ursachen wie z.B. nach Operation, Trauma, Schwangerschaft, Blutung oder aber auch bei einer aktiven Tumorerkrankung auftreten. Somit findet dieser Test vor allem zum Ausschluss einer TVT Verwendung und ein positives Testergebnis ist nicht mit einer thromboembolischen Erkrankung gleichzusetzen (Dörner 2009). Bei Tumorpatienten ist die Aussagekraft des Tests äußerst fragwürdig, da sich allein aufgrund des Tumors schon eine erhöhte Konzentration an D-Dimeren im Blut nachweisen lässt (Wells et al. 1995).

Methode der Wahl zur Diagnosestellung einer TVT ist die Kompressionssonographie. Dies

trifft umso mehr auf Tumorpatienten zu (Beck-Razi et al. 2010). Bei der Venenkompressionssonographie werden die tiefen Venen mittels Dopplersonographie und Komprimierbarkeit auf ihre Durchgängigkeit geprüft. Abhängig vom Untersucher lässt sich hier eine Sensitivität von bis zur 95% bei einer Spezifität von 94% erreichen (Blättler et al. 2010). Bei nicht eindeutigen Befunden in der Venenkompressionssonographie wird eine Phlebographie oder eine erneute Ultraschallkontrolle im Abstand von vier bis sieben Tagen empfohlen (Blättler et al. 2010).

Therapie

Ziel der Therapie der tiefen Venenthrombose ist es, Komplikationen wie die Entstehung einer Lungenembolie oder die Ausbildung einer chronisch venösen Insuffizienz zu verhindern. Dahingehend ist direkt im Anschluss an die Diagnosestellung eine therapeutische Antikoagulation indiziert, um ein weiteres Thrombuswachstum zu verhindern und die Vorraussetzungen für eine Thrombusauflösung zu verbessern. Dieses Ziel wird initial am besten durch eine Therapie mit niedermolekularem Heparin (NMH) erreicht. Am ersten oder zweiten Tag wird dann, parallel zur Therapie mit NMH, eine Sekundärprophylaxe mit einem Vitamin-K Antagonisten begonnen. Nach Erreichen einer INR (International Normalized Ratio) von zwei bis drei kann, nach mindestens 5 Tagen, die Therapie mit NMH abgesetzt werden, und es schließt sich eine alleinige Sekundärprophylaxe mittels Vitamin-K Antagonisten an. Die Dauer dieser Sekundärprophylaxe richtet sich je nach Patientengut und Genese der TVT. Sie beträgt allerdings in jedem Fall mindestens drei Monate.

Tumorpatienten weisen, im Vergleich zur Normalbevölkerung, deutlich höhere Rezidivraten für ein VTE auf. Ebenso zeigen sie jedoch auch höhere Blutungsraten (Prandoni et al. 2002, Hutten et al. 2000, Palareti et al. 2000). Unter Berücksichtigung dieser speziellen Charakteristik empfehlen die aktuelle Leitlinien eine sofortige Therapie mit NMH, an die sich eine drei bis sechsmonatige Prophylaxe mit NMH anschließt (Blättler et al. 2010, Farge et al. 2013). Diese Empfehlung fußt auf drei Metaanalysen, die für dieses Therapieregime eine niedrigere VTE-Rezidivrate bei gleicher oder sogar niedrigerer Blutungsrate fanden (Louzada et al. 2009, Akl et al. 2011, Akl et al. 2008).

1.5 Diagnostik und Therapie der Lungenarterienembolie

1.5.1 Diagnostik

Die klinische Symptomatik der Lungenarterienembolie (LAE) reicht von plötzlich einsetzender Dyspnoe oder Tachypnoe, Thorax-Schmerzen, Tachykardie und Husten bis zur Synkope oder zum Kreislaufstillstand. Der Auskultationsbefund ist dabei charakteristischerweise unauffällig. Tumorpatienten und vor allem Patienten mit Lungenkarzinom stellen dabei ein spezielles Patientenklientel dar. 10 bis 15% der Patienten präsentieren sich bereits bei Tumordiagnose mit Dyspnoe. Bei 65% der Patienten tritt dieses Symptom im weiteren Verlauf der Erkrankung auf (Bredin et al. 1999, Reuben et al. 1986). Die klinische Diagnose ist also bei Tumorpatienten deutlich erschwert. Im Verdachtsfall wird das klinische Bild durch die Vitalparameter, eine Blutgasanalyse, ein EKG sowie Röntgen-Thorax-Aufnahmen als Basisdiagnostik ergänzt (Herold 2010). Abhängig davon empfiehlt die S2-Leitlinie zur LAE und TVT (Blättler et al. 2010) ein unterschiedliches diagnostisches Vorgehen.

Bei **hämodynamisch instabilem** Patienten mit Verdacht auf eine LAE stellt die transthorakal durchgeführte Echokardiographie den entscheidenden diagnostischen Schritt dar. Sollte sich hier eine akute rechtsventrikuläre Dysfunktion bestätigen, wird eine LAE als wahrscheinlichster Auslöser der Instabilität angesehen, und es kann sofort eine Therapie eingeleitet werden (Blättler et al. 2010).

Bei **hämodynamisch stabilem** Patienten wird in der zitierten Leitlinie ein anderer Algorithmus empfohlen. Dieser zielt darauf ab, die wirklichen LAE-Patienten aus der großen Gruppe der Verdachtsfälle herauszufiltern ohne die Patienten durch unnötige diagnostische Maßnahmen zu schädigen (Blättler et al. 2010). Hintergrund hierfür ist die Erkenntnis, dass bei Patienten mit klinischem LAE-Verdacht, die tatsächliche Prävalenz nur bei 10 bis 35% liegt (Perrier et al. 2005, Wells et al. 2001, van Belle et al. 2006, Kearon et al. 2001). Ausgangspunkt ist, wie schon bei der Diagnostik einer TVT, die klinische Abschätzung der Wahrscheinlichkeit für eine LAE bei diesem Patienten. Hierfür empfiehlt sich der Revidierte Genfer Score von Le Gal (siehe Tabelle 3 nach Le Gal et al. 2006).

Tabelle 1.3: ***Revidierter Genfer Score von Le Gal et al. 2006***

Prädisponierende Faktoren	**Punkte**
Alter > 65 Jahre	1
Frühere Lungenembolie oder Thrombose	3
OP oder Fraktur innerhalb des letzten Monats	2
Aktive Krebserkrankung	2
Symptome	
Einseitiger Beinschmerz	3
Hämoptysen	2
Klinische Zeichen	
Herzfrequenz 75-94 Schläge pro Minute	3
Herzfrequenz ≥ 95 Schlägen pro Minute	5
Schmerz bei Palpation entlang einer tiefen Beinvene, einseitiges Ödem	4

Wahrscheinlichkeit niedrig: 0-3 Punkte, mittel: 4-10 Punkte, hoch: ≥11 Punkte

Stabile Patienten mit niedrigem oder mittlerem klinischen Risiko (0-10 Punkte)

Bei Patienten mit niedrigem oder mittlerem klinischen Risiko nach revidiertem Genfer Score wird als nächste diagnostische Maßnahme ein D-Dimer-Test empfohlen. Bei negativem Test ist eine LAE unwahrscheinlich und es wird von einer Therapie abgesehen. Ein positives Ergebnis des D-Dimer-Tests zeigt, wie in 1.4 beschrieben, eine unspezifische Aktivierung des Gerinnungssystems an. Sie beweist jedoch keine LAE. Somit ist im Anschluss an ein positives Testergebnis, eine Mehrschicht-Spiral-CT-Angiographie zum sicheren Nachweis oder Ausschluss indiziert (Blättler et al. 2010). In der Kombination mit der Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit kann so eine hohe diagnostische Zuverlässigkeit erreicht werden (Perrier et al. 2005). Wie schon bei der Diagnostik der TVT ist der D-Dimer-Test bei Tumorpatienten nur selten zielführend, da sich allein aufgrund des Tumors schon eine erhöhte Konzentration an D-Dimeren im Blut nachweisen lässt (Wells et al. 1995). Eine praktikable Empfehlung, wie der diagnostische Algorithmus bei Tumorpatienten anzuwenden ist, unterbleibt allerdings auch in der aktuell gültigen Leitlinie zur LAE und TVT der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (Pabinger et al. 2011). Die Mehrzahl der Lungenembolien findet sich bei Tumorpatienten ohnehin zufällig ohne das Vorliegen eines klinischen Verdachts. Dies resultiert unter anderem daher, dass bei diesen Patienten aus verschiedenen Gründen vermehrt CT-Untersuchungen durchgeführt werden. So zeigt sich in 2,6 bis 4,4% der

eigentlich zum Assessment (Staging, Restaging und Surveillance) eines Tumors durchgeführten CT-Untersuchungen als Nebenbefund eine Lungenembolie (Browne et al. 2010, Sebastian et al. 2006).

Stabile Patienten mit hohem klinischen Risiko (≥11 Punkte)

Bei Patienten mit hohem klinischen Risiko kann auf den D-Dimer-Test verzichtet werden und sofort eine Mehrschicht-Spiral-CT-Angiographie durchgeführt werden. Die Kombination dieser beiden Verfahren reicht hier bereits aus, um eine hohe diagnostische Sicherheit zu erzielen (Blättler et al. 2010).

1.5.2 Therapie

Abhängig vom klinischen Bild des Patienten werden, gemäß Blättler et al. 2010, bei der Therapie der akuten Lungenarterienembolie drei Risikogruppen unterschieden (Blättler et al. 2010). Für hämodynamisch instabile Patienten ist eine aggressive und nebenwirkungsreiche Therapie in Form einer systemischen Thrombolyse erforderlich. Bei stabilen Patienten ohne rechtsventrikuläre Dysfunktion reicht hingegen eine Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin (NMH) aus. Für Patienten mit mittlerem Risiko ist die Studienlage bisher nicht eindeutig und ein individuelles Vorgehen gefragt.

Hämodynamisch instabiler Patient

Befindet sich der zu behandelnde Patient im Schockzustand (Herzfrequenz > 100 Schläge pro min, Blutdruck systolisch < 100 mmHg), zielt die Therapie auf die Auflösung des Embolus mit Rekanalisierung des verschlossenen Gefäßes ab. Hierzu kommen vorrangig Plasminogenaktivatoren wie Alteplase oder Streptokinase zum Einsatz. Diese führen zur Bildung von Plasmin, einer körpereigenen Protease, die das im Thrombus enthaltene Fibrin zu löslichen Spaltprodukten abbaut. Um ein weiteres Thrombuswachstum zu unterbinden, erfolgt gleichzeitig eine Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin (UFH). Bei Kontraindikationen zur genannten Therapie kann auf operative oder kathetergestützte Methoden ausgewichen werden. Hierbei erfolgt beispielsweise eine mechanische Fragmentierung des Thrombus mittels Katheterverfahren oder eine operative

Embolektomie (Blättler et al. 2010, Herold et al. 2010).

Krebspatienten weisen neben einer erhöhten Thromboseneigung auch eine erhöhte Blutungsrate auf (Prandoni et al. 2002, Hutten et al. 2000, Palareti et al. 2000). Vor diesem Hintergrund ist eine thrombolytische Therapie sehr kritisch zu diskutieren. Die Studienlage hierzu ist äußerst dürftig und rechtfertig keine allgemein gültigen Empfehlungen. Vor allem beim Vorliegen von Hirnmetastasen wird in den Leitlinien explizit von einer thrombolytischen Therapie abgeraten. Zum Einsatz kommt auch hier, wie bei der TVT, eine Therapie mit niedermolekularem Heparin (NMH) (Farge et al. 2013). Die anschließende Prophylaxe richtet sich maßgeblich nach der Genese der Lungenembolie. Für Tumorpatienten wird eine drei bis sechsmonatige Sekundärprophylaxe empfohlen. In ausgewählten Fällen kann sich hieran eine lebenslange Prophylaxe mit NMH anschließen. (siehe Punkt 1.6)

Hämodynamisch stabiler Patient mit rechtsventrikulärer Dysfunktion

Unter rechtsventrikulärer Dysfunktion versteht man eine Beeinträchtigung des rechten Ventrikels, die durch eine hämodynamisch relevante Lungenembolie ausgelöst werden kann. Als Nachweis hierfür dient vor allem die Echokardiographie, bei der sich eine Volumenbelastung des rechten Ventrikels zeigt. Alternativ kann diese auch durch eine Dilatation des rechten Ventrikels in der, zur Diagnostik der LAE angefertigten, Computertomographie sichtbar sein. Darüber hinaus können verschiedene biochemische Marker wie Troponin und BNP (Brain Natriuretic Peptide) eine Belastung des Herzens anzeigen. Bei dieser Patientengruppe ist bis dato unklar, in welchen Fällen eine Thrombolyse erfolgen sollte und in welchen eine Antikoagulation ausreichend ist. Eine vorrangig zitierte Arbeit sieht bei dem Vergleich einer Lysetherapie mit einer alleinigen Antikoagulation zwar eine Verbesserung des klinischen Verlaufs bei der Lysetherapie, jedoch keine Reduktion der Patientenmortalität (Konstantinides et al. 2002). Eine eindeutige Empfehlung für oder gegen eine thrombolytische Therapie unterbleibt somit in der zu Rate gezogenen Leitlinie (Blättler et al. 2010).

Hämodynamisch stabiler Patient ohne rechtsventrikulärer Dysfunktion

Bei Diagnose einer LAE bei hämodynamisch stabilen Patienten ohne Nachweis einer rechtsventrikulären Dysfunktion ist, analog zur Therapie einer TVT, eine sofortige Therapie mit NMH einzuleiten (Barritt et al. 1960, Buller et al. 2003, Simonneau et al. 1997). Parallel zur Therapie mit NMH sollte am zweiten Tag eine Sekundärprophylaxe mit einem Vitamin-K Antagonisten begonnen werden. Nach Erreichen einer INR (International Normalized Ratio) von zwei bis drei kann, nach mindestens fünf Tagen, die Therapie mit NMH abgesetzt werden und es schließt sich eine alleinige Sekundärprophylaxe mittels Vitamin-K Antagonisten an (Kearon et al. 2008). Die Länge dieser Sekundärprophylaxe richtet sich, wie bei der TVT, nach Patientengut und Genese der LAE. Sie beträgt allerdings in jedem Fall mindestens drei Monate. Für Tumorpatienten wird ein analoges Vorgehen wie bei einer TVT empfohlen: An die Initialtherapie mit NMH schließt sich eine drei bis sechsmonatige Prophylaxe mit NMH an, die gegebenenfalls lebenslang fortgeführt werden kann (siehe Punkte 1.4 sowie 1.6) (Blättler et al. 2010, Farge et al. 2013).

1.6 Prophylaxe von venösen Thromboembolien bei Tumorpatienten

Zur Prophylaxe einer venösen Thromboembolie bei Tumorpatienten stehen bereits eine Reihe an Therapeutika zur Verfügung. Gemeinsam ist diesen Stoffen, dass sie zwar thromboembolische Ereignisse effizient verhindern können, die Gabe jedoch vor allem bei Krebspatienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergeht (Prandoni et al. 2002, Hutten et al. 2000). Fraglich ist es daher, ob durch eine Prophylaxe eine niedrigere VTE-Rate durch eine höhere Blutungsrate erkauft wird. Insgesamt betrachtet könnte sich eine Prophylaxe dann sogar negativ auf das Patientenüberleben auswirken. Nicht nur deswegen ist es sinnvoll, diejenigen Patienten, die von einer VTE-Prophylaxe am meisten profitieren können, zu identifizieren.

Tumorpatienten weisen nach einem VTE, im Vergleich zur Normalbevölkerung, ein zwei bis fünffach erhöhtes Rezidivrisiko auf. Zur Sekundärprophylaxe nach stattgehabter VTE empfehlen internationale Leitlinien daher eine drei bis sechsmonatige Gabe eines NMH (Blättler et al. 2010, Farge et al. 2013). Hierdurch kann das erneute Auftreten eines

VTE um etwa 50% gesenkt werden ohne dabei ein erhöhtes Blutungsrisiko auszulösen (Louzada et al. 2009, Akl et al. 2011, Akl et al. 2008).

Stationär behandelte internistische Patienten haben bereits ein hohes Risiko, während des Krankenhausaufenthaltes ein VTE zu erleiden. Bei Tumorpatienten wird dieses Risiko durch patienten-, tumor- und therapieassoziierte Risikofaktoren noch weiter erhöht (Details siehe Tabelle 1 unter Punkt 1.3) (Prandoni et al. 2008). Daher empfehlen deutsche und internationale Leitlinien bei allen stationär behandelten Tumorpatienten eine Thromboembolie-Prophylaxe mit NMH (Farge et al. 2013, Lyman et al. 2007, Encke et al. 2009).

Im ambulanten Setting herrscht noch Uneinigkeit: Obwohl die Wirksamkeit und Sicherheit einer VTE-Prophylaxe bei ambulanten Krebspatienten bereits nachgewiesen wurden, ist nicht klar, bei welchen Patienten diese tatsächlich indiziert ist (Agnelli et al. 2012, Aikens et al. 2013, Di Nisio et al. 2012, Khorana 2012). Aktuelle Leitlinien empfehlen ausdrücklich keine routinemäßige Antikoagulation bei chemotherapierten Krebspatienten (Farge et al. 2013, Lyman et al. 2007, Encke et al. 2009). Die aktuellste dieser drei Leitlinien sieht allerdings in bestimmten Fällen eine Prophylaxe als indiziert an und spricht folgende Empfehlung aus: Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom, die eine Chemotherapie erhalten und ein niedriges Blutungsrisiko aufweisen, können von einer Prophylaxe mit NMH profitieren (Evidenzgrad 1B). Ebenso kann eine Prophylaxe bei chemotherapierten Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Lungenkarzinom sinnvoll sein (Evidenzgrad 2B) (Farge et al. 2013). An diesen Empfehlungen merkt man, welchen Stellenwert eine genaue Patientenselektion für die Sicherheit und den Erfolg der Primärprophylaxe von VTE bei Krebspatienten hat.

1.7 Fragestellung

Der Großteil der Tumortherapie findet heute im ambulanten Bereich statt (Halpern et al. 2008). Für diese Patientengruppe existieren aktuell kaum Empfehlungen, ob und wann eine Prophylaxe von VTE erfolgen soll. Ziel dieser Arbeit ist es, die Prävalenz von VTE bei ambulant behandelten Lungenkrebspatienten und zugehörige Risikofaktoren zu ermitteln. Damit soll die Arbeit einen Beitrag leisten, diejenigen Patienten für eine VTE-Prophylaxe auszuwählen, die davon am meisten profitieren können.

Nach Vorstellung des Studiendesigns und der zum statistischen Verständnis nötigen Grundlagen unter Punkt 2 werden die Ergebnisse der Arbeit unter Punkt 3 präsentiert. Es folgt unter Punkt 4 eine ausführliche Diskussion der gewonnenen Erkenntnisse vor dem Hintergrund aktueller Daten aus der Literatur. Punkt 4.8 wirft abschließend einen Blick auf die Frage der prophylaktischen Antikoagulation von Patienten mit Bronchialkarzinom.

2 Material und Methoden

In diesem Abschnitt wird der detaillierte Ablauf der retrospektiven Datenerhebung sowie die statistische Auswertung der Daten beschrieben.

2.1 Studiendesign

Studienkollektiv stellten Patienten dar, die im Zeitraum vom 1.1.2008 bis 31.12.2011 in der Medizinisch Onkologischen Tagesklinik (MOT) der Universitätsklinik Ulm bezüglich der Diagnose eines Lungenkarzinoms behandelt wurden. Hierzu wurde eine Anfrage an den EDV Bereich der Klinik gestellt, eine Liste sämtlicher Patienten zu generieren, für die Arztbriefe der MOT mit den ICD-10 Diagnosen C34.x oder C45.0 (Bösartige Neubildung der Bronchien/Lunge sowie Pleuramesotheliom) aus dem entsprechenden Zeitraum vorlagen. Anhand dieser Liste wurden die Patientenakten über das SAP-System der Uniklinik Ulm ermittelt und die vorliegenden Befunde gezielt, nach vorher in einem Studienplan festgelegten Kriterien, durchsucht. Als Datenquelle dienten hierbei Patientenarchive wie z.B. Arztbriefe der MOT, sowie andere, an der Uniklinik Ulm generierte Befunde, die über die Patienten im Dokumentations-System der Klinik vorlagen. Zusätzlich wurden die der Klinik bekannten ICD-10 Diagnosen auf eine aufgetretene Lungenarterienembolie (LAE) oder tiefe Venenthrombose (TVT) geprüft. Es wurden stets die aktuellsten Befunde, die zum Zeitpunkt der Abfrage von Mai bis Juli 2013 über den Patienten vorlagen, miteinbezogen. Als zusätzliche Datenquelle wurde eine Anfrage an die Einwohnermeldeämter des Landes Baden-Württemberg gestellt, um Informationen zu Melde-/Sterbedaten der Patienten zu gewinnen. In Bayern ist ein solches Vorgehen leider unzulässig und unterblieb für die dort gemeldeten Patienten.

2.2 Systematik und Informationsgehalt der erhobenen Befunde

Die Medizinisch Onkologische Tagesklinik hat die Aufgabe, Patienten mit Tumorerkrankungen im Verlauf ihrer Erkrankung ambulant zu betreuen. Hierzu zählen die Durchführung der Chemotherapie sowie die Nachsorge nach überstandener Erkrankung (adjuvante Chemotherapie und Tumornachsorge). Bei fortgeschrittenen Bronchialkarzinomen im Stadium III und IV ist in nahezu allen Fällen eine Chemotherapie indiziert. Die hierfür nötigen Besuche in der MOT, jeweils mit klinischer Untersuchung der Patienten, sichert eine engmaschige Kontrolle und ermöglicht somit auch eine zeitnahe Diagnosestellung von auftretenden Komplikationen wie einer tiefen Venenthrombose (TVT) oder einer Lungenembolie (LAE).

Dem Standard entsprechend werden bei fortgeschrittenen Bronchialkarzinomen in einem dreimonatigen Intervall CT-Thorax-Untersuchungen zur Beurteilung der Tumorkinetik und der lokalen Ausdehnung durchgeführt. Diese erfolgen nach Kontrastmittelinjektion in arterieller und pulmonal-venöser Phase. Die befundenden Kollegen der Radiologie sind dabei ausdrücklich dazu angehalten, auf den radiologischen Verdacht einer Lungenembolie zu achten. Bei Diagnose einer solchen wurde, zur weiteren Abklärung, eine Kompressionssonographie der Beinvenen durch den angiologischen Fachbereich der Klinik durchgeführt um eine eventuell zusätzlich vorliegende TVT zu diagnostizieren.

Klinische Beschwerdebilder entsprechend einer TVT oder LAE wurden ebenfalls an die entsprechenden Fachbereiche verwiesen und dort abgeklärt.

2.3 Erhobene Daten

Im Rahmen der Arbeit wurden dem aktuellsten MOT-Befund der Zeitpunkt der Erstdiagnose, die Histologie, die Lokalisation, das Staging und Grading des Bronchialkarzinoms beziehungsweise des Pleuramesothelioms entnommen. Hierbei wurde auch bestimmt, ob bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt Hirnmetastasen bei dem Patienten diagnostiziert worden waren. Ebenso wurden die bisher erhaltenen Chemotherapieschemata ausgelesen und deren Zeitfenster ermittelt. Sofern eine venöse Thromboembolie (VTE), also eine TVT oder eine LAE aufgetreten waren, wurde deren

Auftretenszeitpunkt bestimmt, und die zu diesem Zeitpunkt verabreichte Chemotherapie notiert. Bei Fehlen von Teilen der oben genannten Daten, wurden die Punkte anhand von Arztbriefen anderer stationärer Aufenthalte soweit möglich vervollständigt. Darüber hinaus wurde bei jedem Patienten das Datum des letzten Kontaktes mit der Uniklinik Ulm festgehalten. Es wurde ermittelt, ob der Patient zum Zeitpunkt der Recherche (Mai bis Juli 2013) noch am Leben war. Hierzu dienten zunächst die an der Universitätsklinik Ulm ausgestellten Arztbriefe über den letzten stationären Aufenthalt in der Klinik oder andere Vermerke über den Verbleib der Patienten. Vervollständigt wurden die Daten dann durch einen Abgleich mit den Tumorregisterdaten, wenn möglich ergänzt durch Anfragen bei den zugehörigen Einwohnermeldeämtern, die Auskunft über das Überleben der Patienten gaben.

2.4 Ausschlusskriterien

Vorab wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme eines Patienten in die retrospektive Erhebung festgelegt. Der Zustand nach einer Organtransplantation oder eine terminale Niereninsuffizienz schränken das therapeutische Spektrum entscheidend ein und üben einen großen Einfluss auf das Überleben aus. Patienten mit diesen beiden Krankheitsentitäten wurden von der Beobachtung ausgeschlossen. Patienten mit anderen Zweiterkrankungen sowie Zweittumoren, wurden jedoch berücksichtigt. Einige Patienten, die aufgrund anderer Diagnosen in der MOT behandelt wurden, kategorisierte man fälschlicherweise in die ICD Ziffer C34.- (Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge). Hierunter fielen auch Patienten bei denen zu Beginn der Diagnostik ein Lungenherd festgestellt wurde, der sich im Verlauf der weiteren Abklärung jedoch als Metastase eines anderen Primarius oder eines CUP (Cancer of Unknown Primary) herausstellte. Diese Patienten wurden ebenfalls von der Untersuchung ausgeschlossen.

2.5 Ethikantrag

Am 4.2.2013 wurde ein Antrag an die Ethikkommission der Universität Ulm gestellt, das Projekt nach ethischen Gesichtspunkten zu bewerten. Die Komission schloss die Begutachtung des Auftrages Nr. 13/13 – „Identifizierung von Risikofaktoren für das

Auftreten thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit Lungenkarzinom“ am 9.4.2013 mit einer positiven Bewertung ab. Es bestanden somit keine ethisch begründeten Bedenken gegen die Durchführung der Untersuchung.

2.6 Datenbank

Die gewonnen Daten wurden vom Autor in einer Open Office Excel Datei erfasst. Nach der Erhebung wurde diese anonymisiert und verschlüsselt gespeichert.

2.7 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistik Programm SPSS für Mac OS in der Version 21. Im Rahmen der Planung und Auswertung der Arbeit wurde eine mehrmalige Konsultation der statistischen Beratung am Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie der Universität Ulm in Anspruch genommen. Zum Einsatz kam neben deskriptiven statistischen Methoden vor allem der Pearson's χ^2 Test für Vier sowie für 2*l Felder. Darauf aufbauend wurde eine binär logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um Stärke und Richtung der ermittelten Effekte herauszuarbeiten. Die Überlebenszeitanalyse erfolgte mit Hilfe der Kaplan-Meier-Schätzung. Anschließend wurde für die Testung auf einen Unterschied der Lebensdauerkurven zweier Gruppen der Log-Rank-Test nach Mantel und Cox verwendet. Bei allen durchgeführten Tests kommt, sofern nicht anders bezeichnet, ein Signifikanzniveau von 5% zur Anwendung ($\alpha = 0,05$).

2.7.1 Pearson's χ^2 Test für Vier sowie für 2*l Felder

Der χ^2 Test untersucht die statistische Unabhängigkeit der Häufigkeitsverteilung von verschiedenen Merkmalen. Sofern es sich dabei um zwei Alternativmerkmale handelt, spricht man auch vom Vierfeldertest. Das Prinzip basiert darauf, dass beobachtete mit erwarteten Häufigkeiten verglichen werden. Wenn die Merkmale dabei unabhängig von einander auftreten, sollten sich keine Unterschiede in den verglichenen Gruppen ergeben. Sofern die Merkmalsausprägungen jedoch in Zusammenhang stehen, ergeben sich für erwartete und beobachtete Häufigkeiten Unterschiede. Aus den Differenzen errechnet sich

dann die Prüfgröße χ^2, die sich wiederum in einen p-Wert transformieren lässt (Weiß 2013a).

2.7.2 Binäre logistische Regression

Die binäre logistische Regressionsanalyse ist ein Verfahren, das die Analyse mehrerer erklärender Variablen ($X_1,...,X_m$) auf eine Zielgröße Y mit zwei komplementären Ausprägungen (dichotom) erlaubt. Dabei wird eine Modellgleichung generiert, die die Wahrscheinlichkeit p für das Eintreten einer der beiden Ausprägungen (Y=0 oder 1) abbildet. Da die unabhängigen Variablen, die in das Modell eingehen, alle Zahlen oder auch Ausprägungen zwischen minus und plus unendlich [- ∞;+∞] annehmen können, eine Wahrscheinlichkeit aber nur im Bereich von [0;1] definiert ist, sind zwei Transformationen nötig. So geht nicht die Wahrscheinlichkeit p=P(Y=1), sondern die Odds Ratio in das Modell ein, die Werte von [0; +∞] annehmen kann.

$$Odds\ Ratio = \frac{p}{(1-p)}$$

In einem weiteren Schritt wird diese Odds Ratio logarithmiert; dies erweitert den Wertebereich auf [- ∞;+∞]. Es wird anschließend nach p aufgelöst und die logistische Regressionsgleichung lautet damit folgendermaßen:

$$p = \frac{\exp(a + b_1 X_1 + ... + b_m X_m)}{1 + \exp(a + b_1 X_1 + ... + b_m X_m)}$$

exp steht hierbei für die Exponentialfunktion, die Umkehrfunktion des Logarithmus. X_1 bis X_m bezeichnen die erklärenden Variablen. b_1 bis b_m werden als Regressionskoeffizienten bezeichnet (Bender et al. 2002, Fromm 2005a).

Aus den einzelnen Regressionskoeffizienten b lassen sich Aussagen zur Effektstärke der Einflussgrößen machen. Da gilt: exp(b)=Odds Ratio, ist es sinnvoll $\exp(b_i)$ für i=1,..,m zu betrachten. Der Wert von $\exp(b_i)$ gibt den Faktor an, mit dem sich die Odds Ratio vervielfacht, wenn sich x um eine Einheit (z.b. das Staging des Tumors von III auf IV) verändert und dabei alle anderen Einflussgrößen des Modells konstant gehalten werden. Um auch kategoriale Variablen (z.b. Histologie des Tumors) in das Modell aufnehmen zu

können, werden die Kategorien in mehreren Dummy Variablen kodiert. So entspricht anschließend das Wertepaar der Dummyvariablen $x_1=0$ $x_2=0$ der Kategorie A (beziehungsweise der Histologie A), $x_1=0$ $x_2=1$ der Kategorie B , $x_1=1$ $x_2=0$ der Kategorie C. Dadurch ergeben sich Konsequenzen für den Faktor b_i in unserem Modell und somit für die Interpretation von $\exp(b_i)$. So drückt b_i nun den Unterschied beim Vergleich der Kategorien B oder C mit der Referenzkategorie A aus. Die Bedeutung von $\exp(b_i)$ ändert sich insofern, dass es nun den Faktor angibt, mit dem sich die Odds Ratio der abhängigen Variable (also des dichotomen Ereignisses) gegenüber der Odds Ratio der Referenzkategorie verändert (Fromm 2005b). exp(b) drückt nun also die Stärke des Einflusses aus, wenn an Stelle der Referenzkategorie A, die Kategorie B oder C vorliegt.

2.7.3 Ereigniszeitanalyse mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode

Der Kaplan-Meier-Schätzer ist eine Methode, die zur Überlebenszeitanalyse bei zensierten Daten eingesetzt wird. So ist dem Datensatz, durch begrenzte Dauer der Beobachtung, ein Zeitrahmen gegeben. Dadurch wird bei manchen Individuen der Todeszeitpunkt nicht erfasst und das zugehörige Ereignis gilt, da es außerhalb des Beobachtungszeitraumes auftritt oder sich das Individuum der Beobachtung entzieht, als zensiert. Registriert wurde bei zensierten Patienten der Zeitpunkt, an dem sie das letzte Mal in der MOT behandelt wurden. Der von Kaplan und Meier erarbeitete Ansatz errechnet nun für jeden vorliegenden Zeitabschnitt der Beobachtung das Sterberisiko, bezogen auf die zum konkreten Zeitpunkt beobachtete Personenanzahl. Zensierte Individuen fließen also bis zum Zeitpunkt ihrer Zensierung mit in die Berechnung ein. Demnach werden die Daten aller Patienten so weit wie möglich berücksichtigt und es lassen sich Aussagen zur Überlebenszeit einer oder mehrerer Kohorten treffen. (Weiß 2013b)

2.7.4 Log-Rank-Test

Den Log-Rank Test kann man als Erweiterung der Idee von Kaplan und Meier betrachten, um Unterschiede in der Verteilung der Lebensdauer von zwei Gruppen mit zensierten Daten festzustellen. Das Prinzip ähnelt dem unter 2.7.1 vorgestellten χ^2 Test und basiert auf dem Vergleich von beobachteten und erwarteten Häufigkeiten. Als Nullhypothese wird angenommen, dass alle Todesfälle (oder Ereignisse) unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit auftreten. Nun errechnen sich die erwarteten Todesfälle und somit

das Sterberisiko zum Zeitpunkt t nach dem Prinzip der Kaplan-Meier-Statistik aus der Summe der beobachteten Todesfälle in beiden Gruppen. Dabei werden nach der Kaplan-Meier-Methode zensierte Daten bis zum Eintritt des nächsten gesicherten Todesfalles im Sterberisiko berücksichtigt. Die Prüfgröße vergleicht dann das beobachtete Sterberisiko der einzelnen Gruppen mit dem erwarteten Sterberisiko aller Gruppen. Mit Hilfe des Prüfwertes und den aus der Anzahl der Gruppen hervorgehenden Freiheitsgraden lässt sich dann auf Basis der χ^2 Verteilung ein P-Wert berechnen. Dieser erlaubt eine Aussage, ob der Unterschied der Sterberisiken der beiden Gruppen zufällig bedingt ist oder sich die Risiken signifikant unterscheiden (Mittlböck, Ziegler et al. 2007).

3 Ergebnisse

Vom 1.1.2008 bis 31.12.2011 (4 Jahre) wurden in der MOT der Uniklinik Ulm 584 Patienten mit einer der ICD-10 Diagnosen C34.x oder C45.0 (Bösartige Neubildung der Bronchien/Lunge sowie Pleuramesotheliom) behandelt. Bei genauerer Auswertung zeigte sich, dass 30 dieser Patienten irregulär diesen ICD-10 Code erhalten hatten. Dazu zählten Fälle mit unklaren Raumforderungen der Lunge oder CUP (Cancer of Unknown Primary) beziehungsweise pulmonalen Metastasen. Diese 30 Patienten wurden in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt.

3.1 Beschreibung der Gesamtstichprobe

Im genannten Zeitraum wurden somit 554 Patienten mit einer bösartigen primären Neubildung der Bronchien, der Lunge und der Pleura (ICD-10 Diagnose C34.x und C45.0) von der MOT betreut. Hierunter fanden sich 179 Frauen (32%) und 375 Männer (68%). Das Durchschnittsalter betrug 66.8 ± 10.1 Jahre. Die Verteilung dieser Stichprobe im Bezug auf die Histologie kann der Spalte „Häufigkeit der Histologie“ der Tabelle 3.1 entnommen werden. Das UICC Stadium der Tumorerkrankung konnte bei allen Histologien mit Ausnahme der Mesotheliome (20/554) ermittelt werden. Die Stadien, mit denen sich diese 534 Patienten (96.4%) in der MOT zur Therapie und Nachsorge vorstellten, können der Tabelle 3.2 entnommen werden.

3.2 Venöse Thromboembolien in der Gesamtstichprobe

In der hier beschriebenen Stichprobe erlitten 103 der 554 Patienten (18.6%) im Verlauf der Tumorerkrankung eine oder mehrere venöse Thromboembolien (VTE). Genauer betrachtet fanden sich bei 81 von 554 Patienten (14.6%) eine Lungenembolie (LAE) und bei 70 von 554 Patienten (12.6%) eine tiefe Venenthrombose (TVT). Bei 48 von 554 Patienten (8.7%) traten beide Krankheitsbilder gleichzeitig oder nacheinander auf. Mit Hilfe der vorliegenden Arztbriefe wurde geprüft, ob die Diagnose einer VTE durch das Auftreten von akuten Symptomen oder zufällig bei einer der regelmäßigen CT-Thorax-Untersuchungen gestellt wurde. Bei 68 der 81 LAE-Patienten (84%) verlief das eigentliche Ereignis dabei asymptomatisch und die Diagnose erfolgte unerwartet bei einer der

Routine-CT-Untersuchungen. Nach asymptomatischen TVTs wurde in der Routinediagnostik der MOT nicht gezielt gesucht. Eine Aussage hierzu kann also nicht getroffen werden. Nur bei 35 der 103 Patienten mit VTE (34.0%) führten akute Symptome wie Dyspnoe, Tachykardien oder pleuritische Schmerzen bei der LAE bzw. Schwellung und Schmerzen bei der TVT zu weiterer Diagnostik und Diagnosestellung.

Ein Blick auf Tabelle 3.1 und Tabelle 3.2 zeigt die ungleiche Verteilung der VTE-Patienten auf Histologie und Stadium der Tumorerkrankung. So trat eine VTE bei Patienten mit Adenokarzinom in 24.8% der Fälle auf, wohingegen Patienten mit Plattenepithelkarzinom nur eine VTE-Rate von 15.4% aufwiesen. Ebenso auffällig war eine mit 23.3% im Vergleich zum Durchschnitt erhöhte VTE-Rate bei Patienten mit einem Tumor im UICC Stadium IV unabhängig von der Histologie.

Tabelle 3.1: ***Beobachtete Tumorhistologien und innerhalb dieser Subgruppen registrierte venöse Thromboembolien bei ambulant behandelten Bronchialkrebspatienten. (Universitätsklinik Ulm, 1.1.2008 bis 31.12.2011)***

Histologie		Kein VTE aufgetreten	LAE/TVT oder beides aufgetreten	beobachtete Häufigkeit der Histologie
Adenokarzinom	n (% der Histologie)	185 (75.2%)	61 (24.8%)	246 (44.4%)
Plattenepithel Karzinom	n (% der Histologie)	143 (84.6%)	26 (15.4%)	169 (30.5%)
SCLC	n (% der Histologie)	47 (87.0%)	7 (13.0%)	54 (9.7%)
Pleuramesotheliom	n (% der Histologie)	19 (95.0%)	1 (5.0%)	20 (3.6%)
zusätzliches Zweitkarzinom	n (% der Histologie)	14 (87.5%)	2 (12.5%)	16 (2.9%)
Karzinoid	n (% der Histologie)	11 (100%)	0 (0.0%)	11 (2%)
großzelliges Karzinom	n (% der Histologie)	5 (62.5%)	3 (37.5%)	8 (1.4%)
anaplastisches Karzinom	n (% der Histologie)	8 (100%)	0 (0%)	8 (1.4%)
unbekannte Histologie	n (% der Histologie)	7 (100%)	0 (0%)	7 (1.3%)
bronchiolo-alveoläres Karzinom	n (% der Histologie)	5 (71.4%)	2 (28.6%)	7 (1.3%)
neuroendokrines Karzinom	n (% der Histologie)	5 (83.3%)	1 (16.7%)	6 (1.1%)
sarkomatoides Karzinom	n (% der Histologie)	2 (100%)	0 (0%)	2 (0.4%)
Total	n (% der Histologie)	451 (81.4%)	103 (18.6%)	554 (100%)

VTE: Venöse Thromboembolie, LAE: Lungenarterienembolie, TVT: Tiefe Venenthrombose,
SCLC: Small Cell Lung Cancer

Tabelle 3.2: ***Verteilung der venösen Thromboembolien auf die Tumorstadien bei ambulant behandelten Bronchialkrebspatienten. (Universitätsklinik Ulm, 1.1.2008 bis 31.12.2011)***

Stadium nach UICC-7		Kein VTE aufgetreten	LAE/TVT oder beides aufgetreten	Gesamt
I	n (% innerhalb Stadium I)	39 (83%)	8 (17%)	47 (8.8%)
II	n (% innerhalb Stadium II)	43 (89.6%)	5 (10.4%)	48 (9.0%)
III	n (% innerhalb Stadium III)	110 (87.3%)	16 (12.7%)	126 (23.6%)
IV	n (% innerhalb Stadium IV)	240 (76.7%)	73 (23.3%)	313 (58.6%)
Alle Stadien	n (% innerhalb aller Stadien)	432 (80.9%)	102 (19.1%)	534 (100%)

VTE: Venöse Thromboembolie, LAE: Lungenarterienembolie, TVT: Tiefe Venenthrombose, UICC: Union internationale contre le cancer
Bei Patienten mit Mesotheliom (n=20, 3,6%) konnte das Stadium nicht bestimmt werden, die Gesamtzahl reduziert sich somit auf 534 Patienten.

Die einzelnen histologischen Entitäten unterschieden sich in Bezug auf Therapie und Prognose deutlich voneinander. Darüber hinaus waren die Fallzahlen der seltenen Ausprägungen zu gering, um zuverlässige Aussagen treffen zu können. Unklar in dieser rein tabellarischen Auswertung blieb außerdem die Verteilung der Histologien auf die jeweiligen Tumorstadien. So ist denkbar, dass ein histologischer Typus häufiger im Stadium IV diagnostiziert wird und es so zu einer gegenseitigen, nicht registrierten Beeinflussung kommt. Aus diesen Gründen schließt sich im Folgenden eine statistisch komplexere Detailanalyse an.

3.3 Analyse der Plattenepithel-, Adenokarzinome und SCLC in Stadium III und IV

Um das Kollektiv für die Auswertung gleichmäßig und vor allem vergleichbarer zu gestalten, werden im folgenden Abschnitt nur die drei großen Histologien: Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom und SCLC in den Stadien III und IV betrachtet.

Diese Untergruppe umfasste 387 Patienten, bei denen in 21.2% der Fälle (82/387) im Verlauf ihrer Tumorerkrankung eine venöse Thromboembolie registriert wurde. Hierbei handelte es sich in 68 Fällen um eine LAE (17.6%) und in 56 Fällen um eine TVT (14.5%). In 42 Fällen (13.8%) traten beide Ereignisse gleichzeitig oder nacheinander auf.

Die genannten Raten lagen dabei alle leicht über denen der Gesamtstichprobe (LAE: 14.6%, TVT: 12.6%, kombiniert: 18.6%, siehe auch Punkt 3.2). Gründe hierfür sind wohl vor allem eine niedrigere VTE Inzidenz in den niedrigeren Tumorstadien sowie bei selteneren Histologien.

Mehr als 75% der VTE traten innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung auf. So lag der Median des Auftretenszeitpunktes der VTE bei 132.5 Tagen nach Diagnosestellung, die 25% Perzentile bei 64 Tagen und die 75% Perzentile bei 344 Tagen.

3.3.1 Der Einfluss von allgemeinen Faktoren auf die Rate an venösen Thromboembolien

Zuerst wurde der Einfluss des Patientenalters und des Tumor-Gradings auf die VTE-Rate untersucht. Hinsichtlich des Alters wurden, angeregt durch den revidierten Genfer Score von Le Gal, zwei Gruppen mit einem cut off von 65 Jahren gebildet (Le Gal et al. 2006). Im Bezug auf diese Gruppen zeigte sich jedoch keinerlei Unterschiede in der VTE-Rate (Tabelle 3.3).

Tabelle 3.3: ***Einfluss der Altersklassen auf die Rate an venösen Thromboembolien bei ambulant behandelten Patienten mit Adeno-, Plattenepithelkarzinom und Small Cell Lung Cancer in Stadium III und IV (Universitätsklinik Ulm, 1.1.2008 bis 31.12.2011)***

Alterklasse		Kein VTE aufgetreten	LAE/TVT oder beides aufgetreten	Gesamt
<65	n (% innerhalb Altersklasse)	116 (78.4%)	32 (21.6%)	148 (38.2%)
≥65	n (% innerhalb Altersklasse)	189 (79.1%)	50 (20.9%)	239 (61.8%)
Gesamt	n (% innerhalb Altersklasse)	305 (78.8%)	82 (21.2%)	387 (100%)

VTE: Venöse Thromboembolie, LAE: Lungenarterien Embolie, TVT: tiefe Venenthrombose,

Tabelle 3.4 zeigt die Verteilung der Patienten hinsichtlich des Tumorgrading. Hier erkannte man zwar einen Anstieg der LAE-Rate mit steigendem Grading. Der mittels Chi-Quadrat-Test überprüfte Unterschied in den Gruppen war jedoch nicht signifikant.

Tabelle 3.4: ***Einfluss des Tumorgradings auf die Rate an venösen Thromboembolien bei ambulant behandelten Patienten mit Adeno-, Plattenepithel und SCLC in Stadium III und IV (Universitätsklinik Ulm, 1.1.2008 bis 31.12.2011)***

Grading		Kein VTE aufgetreten	LAE/TVT oder beides aufgetreten	Gesamt
nicht bestimmt	n (% inn. nicht bestimmt)	73 (83.9%)	14 (16.1%)	87 (22.5%)
1	n (% innerhalb 1)	7 (100%)	0 (0%)	7 (1.8%)
2	n (% innerhalb 2)	85 (78.0%)	24 (22.0%)	109 (28.2%)
3	n (% innerhalb 3)	127 (76.5%)	39 (23.5%)	166 (42.8%)
4	n (% innerhalb 4)	13 (72.2%)	5 (27.8%)	18 (4.7%)
Insgesamt	n (% innerhalb allen)	305 (78.8%)	82 (21.2%)	387 (100%)

VTE: Venöse Thromboembolie, LAE: Lungenarterienembolie, TVT: tiefe Venenthrombose

Chi Quadrat Test	Prüfwert	Signifikanz (2 seitig)
	4.277_a	0.37

a. Zwei Zellen (20.0%) haben einen erwarteten Wert <5. Somit ist die Teststatistik formal nicht zugelassen. Zur weiteren Überprüfung der Signifikanz wurden zwei Gruppen (Grading 1/2 sowie Grading 3/4) gebildet, um größere Fallzahlen zu erreichen. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang. Somit unterbleibt an dieser Stelle die Präsentation dieses Folgetests.

Weiter wurde geprüft, ob das Vorliegen von Hirnmetastasen einen Einfluss auf die VTE-Rate zeigt. Bei drei Patienten war im Zuge der Recherche nicht sicher zu klären, ob Hirnmetastasen vorlagen. So bezieht sich diese Analyse nur auf 384 Patienten. Wie man Tabelle 3.5 entnehmen kann, zeigten sich unterschiedliche VTE-Raten, die sich jedoch bei statistischer Prüfung als nicht signifikant erwiesen.

Tabelle 3.5: ***Einfluss von Hirnmetastasen auf die Rate an venösen Thromboembolien bei ambulant behandelten Patienten mit Adeno-, Plattenepithel und SCLC in Stadium III und IV (Universitätsklinik Ulm, 1.1.2008 bis 31.12.2011)***

Hirnmetastasen		Kein VTE aufgetreten	LAE/TVT oder beides aufgetreten	Gesamt
Ja	n (% innerhalb Nein)	255 (79.9%)	64 (20.1%)	319 (83.1%)
Nein	n (% innerhalb Ja)	48 (73.8%)	17 (26.2%)	65 (16.9%)
insgesamt	n (% innerhalb insgesamt)	303 (78.9%)	81 (21.1%)	384 (100%)

Bei 3 Patienten (0.8%) konnte nicht zweifelsfrei geklärt werden, ob Hirnmetastasen vorlagen.
VTE: Venöse Thromboembolie, LAE: Lungenarterienembolie, TVT: tiefe Venenthrombose

Chi Quadrat Test	Prüfwert	Signifikanz (2-seitig)
	1.204	0.273

Erst bei Betrachtung der Tumorhistologie und des UICC Stadiums zeigten sich jeweils deutliche und statistisch signifikante Unterschiede in den Gruppen der Patienten mit oder ohne Diagnose einer VTE. Auffällig war hier, dass bei Patienten in Stadium III und IV deutlich mehr VTE in der Subgruppe der Patienten mit Adenokarzinom auftraten. Dieser Unterschied ist selbst bei einem zweiseitigen Test hochsignifikant (Tabelle 3.6). So erlitten in Stadium III und IV 28% der Patienten mit Adenokarzinom ein VTE. Darüber hinaus zeigte sich eine Zunahme der VTE-Rate mit Anstieg des Stadiums von III auf IV. Auch der Unterschied zwischen diesen Gruppen war bei Prüfung hochsignifikant. Auf die statistische Stärke beider Zusammenhänge wird im Folgenden mit einer binär logistischen Regressionsanalyse eingegangen.

Tabelle 3.6: ***Einfluss der Histologie auf die Rate an venösen Thromboembolien bei ambulant behandelten Patienten mit Adeno-, Plattenepithel und Small Cell Lung Cancer in Stadium III und IV (Universitätsklinik Ulm, 1.1.2008 bis 31.12.2011)***

Histologie		Kein VTE aufgetreten	LAE/TVT oder beides aufgetreten	Gesamt
Plattenepithelkarzinom	n (% innerhalb Plattenepithelkarzinom)	116 (85.9%)	19 (14.1%)	135 (34.9%)
Adenokarzinom	n (% innerhalb Adenokarzinom)	143 (71.9%)	56 (28.1.%)	199 (51.4%)
SCLC	n (% innerhalb SCLC)	46 (86.8%)	7 (13.2%)	53 (13.7%)
	Insgesamt	305 (78.8%)	82 (21.2%)	387 (100%)

VTE: Venöse Thromboembolie, LAE: Lungenarterienembolie, TVT: tiefe Venenthrombose, SCLC: Small Cell Lung Cancer

Chi Quadrat Test	Prüfwert	Signifikanz (2 seitig)
	11.873[a]	.003

a. 0 Zellen haben einen erwarteten Wert < 5.

Tabelle 3.7: ***Einfluss des Tumorstadiums auf die Rate an venösen Thromboembolien bei ambulant behandelten Patienten mit Adeno-, Plattenepithel und SCLC in Stadium III und IV (Universitätsklinik Ulm, 1.1.2008 bis 31.12.2011)***

UICC-7 Stadium		Kein VTE aufgetreten	LAE/TVT oder beides aufgetreten	Gesamt
III	n (% innerhalb III)	95 (88.0%)	13 (12.0%)	108 (27.9%)
IV	n (% innerhalb IV)	210 (75.3%)	69 (24.7%)	279 (72.1%)
Insgesamt		305 (78.8%)	82 (21.2%)	387 (100%)

VTE: Venöse Thromboembolie, LAE: Lungenarterienembolie, TVT: tiefe Venenthrombose
UICC: Union international contre le cancer

Chi Quadrat Test	Prüfwert	Signifikanz (2-seitig)
	7.513[a]	.006

Wie im Abschnitt 2.6.2 beschrieben, wird mit Hilfe der binär logistischen Regressionsanalyse versucht, eine Modellgleichung zu generieren, um den Einfluss der einzelnen Faktoren (Regressoren) auf die Ausprägung eines binären Ereignisses zu klären. In der vorliegenden Arbeit wurde zuerst eine univariate Analyse mit den kategorialen Regressoren Histologie und Staging durchgeführt (Tabelle 3.8 und Tabelle 3.9). Wichtig für die Interpretation des Ergebnisses ist hier die Größe exp(b). So gibt der Wert von exp(b) den Faktor an, mit dem sich die Odds Ratio vervielfacht, wenn sich x um eine Einheit (z.B. das Alter des Patienten um ein Jahr) verändert. Ein Wert größer 1 deutet hierbei auf einen positiven Zusammenhang, also eine Begünstigung des Auftretens einer VTE hin. Histologie und Staging flossen dabei als kategoriale Variablen in die Regressionsanalyse ein. Wie in 2.7 beschrieben ist es nötig, eine Referenzkategorie zu definieren, zu der die anderen beiden Kategorien in Bezug gesetzt werden. In dieser Analyse wurde die Ausprägung Plattenepithelkarzinom sowie Stadium III als Referenzkategorien gewählt. Die erhaltenen Werte von exp(b) geben nun den Unterschied der anderen Kategorien zu dieser Referenzkategorie an.

Mit diesem Wissen kann man Tabelle 3.8 und Tabelle 3.9 entnehmen, dass Patienten mit Plattenepithel-, Adenokarzinom oder SCLC im UICC Stadium IV ein signifikant höheres Odds Ratio hatten, im Verlauf ihrer Erkrankung ein VTE zu erleiden, als Patienten mit selber Histologie im UICC Stadium III. Der für exp(b) errechnete Wert lag bei 2.401 (95%

KI 1.266 - 4.555) und gibt eine deutliche Zunahme der Odds Ratio an. Im Hinblick auf die Histologien zeigte ein exp(b) von 2.391 (95% KI 1.345-4.249) beim Adenokarzinom eine deutlich erhöhte Odds Ratio für ein VTE bei dieser Histologie an. Bei Betrachtung von Plattenepithel-, Adenokarzinom und SCLC in Stadium III und IV haben also Patienten mit Adenokarzinom ein signifikant erhöhtes Risiko, während ihrer Erkrankung ein VTE zu erleiden. Für Patienten mit SCLC konnte, bei Vergleich mit Plattenepithelkarzinom-Patienten, kein Unterschied in der VTE-Rate festgestellt werden.

Tabelle 3.8: ***Einfluss der Histologie auf das Auftreten von venösen Thromboembolien bei ambulant behandelten Patienten mit Plattenepithel-, Adenokarzinom oder Small Cell Lung Cancer in Stadium III und IV. (Universitätsklinik Ulm, 1.1.2008 bis 31.12.2011)***

Histologie	Signifikanz	exp(b)	95% Konfidenzintervall für exp(b)	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Plattenepithelkarzinom		1	Referenzkategorie	
Adenokarzinom	.003	2.391	1.345	4.249

SCLC: Small Cell Lung Cancer

Tabelle 3.9: ***Einfluss des Stadiums auf das Auftreten von venösen Thromboembolien bei ambulant behandelten Patienten mit Plattenepithel-, Adenokarzinom oder Small Cell Lung Cancer in Stadium III und IV. (Universitätsklinik Ulm, 1.1.2008 bis 31.12.2011)***

UICC Stadium	Signifikanz	exp(b)	95% Konfidenzintervall für exp(b)	
			Untere Grenze	Obere Grenze
III		1	Referenzkategorie	
IV	.007	2.401	1.266	4.555

UICC: Union international contre le cancer

Um den Effekt der Regressoren im Gesamtzusammenhang beurteilen zu können, schließt sich eine multivariate Regressionsanalyse an. Hierbei wurden weitere Variablen in das Modell aufgenommen, die mutmaßlich im Zusammenhang mit der VTE Rate stehen könnten. So fanden neben dem Staging und der Histologie auch das Patientenalter, das Patientengeschlecht, das Grading des Tumors und eine eventuell erfolgte Tumorresektion Eingang in die Analyse. Durch die Aufnahme der genannten Variablen in das Modell wurden mögliche Interaktionseffekte zwischen den einzelnen Regressoren berücksichtigt. Denkbar ist zum Beispiel, dass Tumoren in einem niedrigeren UICC Stadium vermehrt

reseziert werden, und sich deshalb bei Patienten in Stadium III weniger VTEs ereignen. Der im Gesamtmodell errechnete Wert von exp(b) berücksichtigt diese Interaktion und ermöglicht eine Trennung der aufgeführten Effekte.

Es fiel auf, dass das Staging, bei Berücksichtigung der weiteren Regressoren, keine Signifikanz mehr erreicht. Die Histologie hatte jedoch immer noch einen signifikanten Einfluss auf die VTE-Rate: Bei Vorliegen eines Adenokarzinoms verdoppelte sich die Odds Ratio für ein VTE. Eine Resektion des Tumors hingegen, verminderte das Risiko für das Auftreten eines VTE. Für andere Faktoren errechnete sich in diesem Modell kein signifikanter Zusammenhang mit der VTE-Rate.

Tabelle 3.10: ***Einfluss verschiedener Faktoren auf venösen Thromboembolien bei ambulant behandelten Patienten mit Adeno-, Plattenepithelkarzinom und Small Cell Lung Cancer in Stadium III und IV. (Universitätsklinik Ulm, 1.1.2008 bis 31.12.2011)***

Regressor	Signifikanz	exp(b)	95% Konfidenzintervall für exp(b)	
			Untere Grenze	Obere Grenze
Lebensalter	.712	.995	.971	1.021
Geschlecht	.793	.930	.540	1.602
Histologie	.040	Referenzkategorie: Plattenepithelkarzinom		
Adenokarzinom	.021	2.047	1.113	3.766
SCLC	.948	.961	.294	3.139
Grading	.219	1.182	.906	1.542
Resektion	.045	.417	.177	.982
Hirnmetastasen	.811	1.083	.563	2.082
UICC Stadium	.109	1.760	.882	3.510

Die Ausprägungen dieser Variablen lagen für 384 Patienten vor und fanden Eingang in das Modell.
SCLC: Small Cell Lung Cancer, UICC: Union international contre le cancer

3.3.2 Der Einfluss von venösen Thromboembolien auf das Überleben von ambulant behandelten Patienten mit Plattenepithel-, Adenokarzinom oder Small Cell Lung Cancer in Stadium III und IV

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode und dem Log-Rank-Test wurde die verbleibende Lebensdauer nach Diagnosestellung zwischen den Patienten mit und ohne venöse Thromboembolie verglichen. Ein höheres UICC Stadium bezeichnet den Fortschritt und die Ausbreitung der Erkrankung und wirkte sich stark auf die Überlebenszeit aus. Folglich wurde das UICC Stadium als stratifizierende Variable gewählt und die Effekte getrennt für das UICC Stadium III und IV untersucht. Tabelle 3.11 zeigt die Anzahl an zensierten Ereignissen für die beiden Stadien. Auffällig ist hier eine höhere Zensierungs-Rate in Stadium III. Dies war wohl durch die längere Überlebenszeit in Stadium III bedingt, die dazu führte, dass einige Ereignisse nicht mehr im Beobachtungszeitraum lagen. Die Datenerhebung erstreckte sich über 17 Monate bzw. genau über 518,5 Tage nach der letztmöglichen Rekrutierung. Bei einem höheren mittleren Überleben in Stadium III lagen also mehr Ereignisse außerhalb des Beobachtungszeitraumes als in Stadium IV.

Tabelle 3.11: ***Zensierte Ereignisse der Überlebenszeitanalyse von ambulant behandelten Patienten mit Adeno-, Plattenepithelkarzinom und Small Cell Lung Cancer in Stadium III und IV. (Universitätsklinik Ulm, 1.1.2008 bis 31.12.2011)***

UICC Stadium		Gesamtzahl	Anzahl an Ereignissen	Zensierte Ereignisse	
				Anzahl	in %
III	Kein VTE aufgetreten	95	57	38	40.0%
	LAE/TVT oder beides	13	9	4	30.8%
	zusammen	108	66	42	38.9%
IV	Kein VTE aufgetreten	210	168	42	20.0%
	LAE/TVT oder beides	69	48	21	30.4%
	zusammen	279	216	63	22.6%
Insgesamt		387	282	105	27.1%

VTE: Venöse Thromboembolie, LAE: Lungenarterienembolie, TVT: tiefe Venenthrombose

Der Tabelle 3.12 kann man die nach Kaplan-Meier geschätzten Mittelwerte und Mediane der beiden Gruppen (VTE versus nicht-VTE) und Stadien (III und IV) entnehmen. Wie erwartet fiel das mediane Überleben nach Diagnosestellung in Stadium III mit 690 Tagen

(95% KI: 396.5 – 983.5 Tage) deutlich höher aus als mit 435 Tagen (95% KI 371.3 – 498.7 Tage) in Stadium IV. Weiter auffällig war, dass VTE-Patienten in Stadium III mit 325.0 Tagen (95% KI: 87.4 – 562.6) ein kürzeres medianes Überleben zeigten, als Patienten ohne VTE des selben Stadiums (826 Tage, 95% KI: 534.4 – 1117.6 Tage). Dieser Unterschied ist jedoch, aufgrund des hohen Standardfehlers, nicht signifikant. In Stadium IV ist das Verhältnis umgekehrt: Patienten mit VTE zeigen ein längeres Überleben (571 Tage) als Patienten, die kein VTE (400 Tage) erleiden. Auch die Kaplan-Meier-Diagramme (Abbildung 1 und 2) spiegeln diese Ergebnisse wieder.

Tabelle 3.12*: Überlebenszeit nach Diagnosestellung in Abhängigkeit des Vorliegens einer VTE bei ambulant behandelten Patienten mit Adeno-, Plattenepithelkarzinom und Small Cell Lung Cancer in Stadium III und IV. (Universitätsklinik Ulm, 1.1.2008 bis 31.12.2011)*

UICC Stadium	Vorliegen einer VTE	Median des Patientenüberleben		
		Schätzwert	95% Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
III	Kein VTE aufgetreten	826.000	534.375	1117.625
	LAE/TVT aufgetreten	325.000	87.363	562.637
	Zusammen	690.000	396.462	983.538
IV	Kein VTE aufgetreten	400.000	316.711	483.289
	LAE/TVT aufgetreten	571.000	469.143	672.857
	Zusammen	435.000	371.265	498.735
Insgesamt		497.000	429.839	564.161

LAE: Lungenarterienembolie, TVT: tiefe Venenthrombose, VTE: Venöse Thromboembolie

Abbildung 1: ***Kaplan-Meier-Diagramm zum Überleben von ambulant behandelten Patienten mit Adeno-, Plattenepithelkarzinom und SCLC in Stadium III in Abhängigkeit des Auftretens einer venösen Thromboembolie. (Universitätsklinik Ulm, 1.1.2008 bis 31.12.2011)***

LAE: Lungenarterienembolie, TVT: Tiefe Venenthrombose

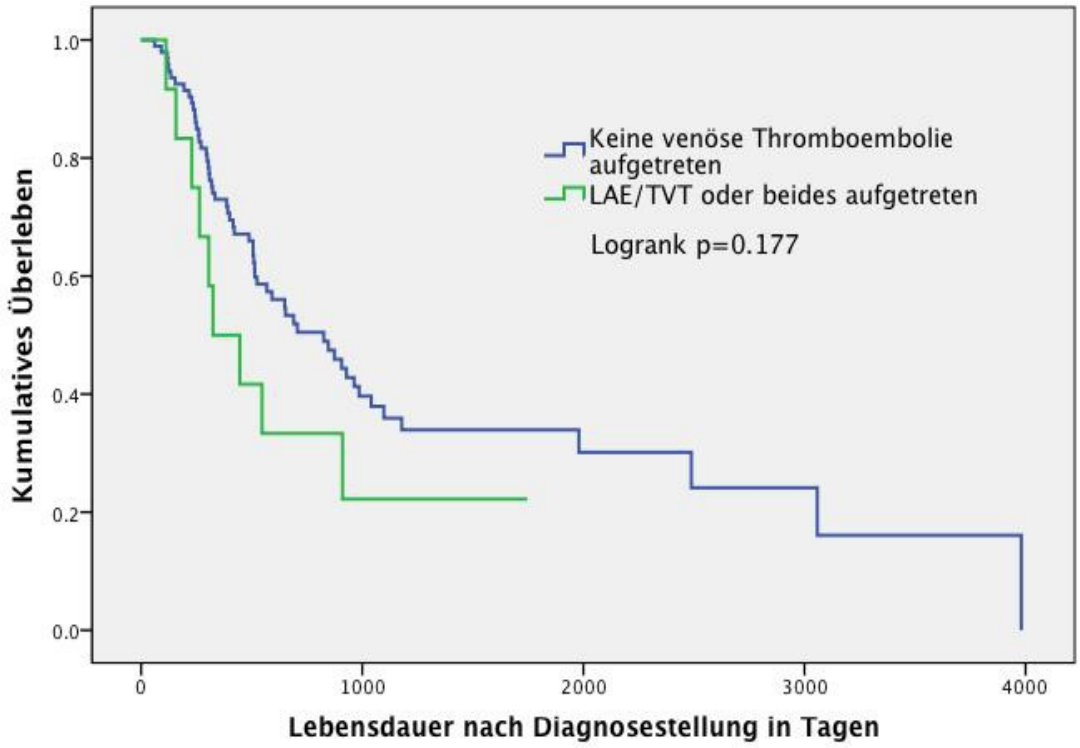
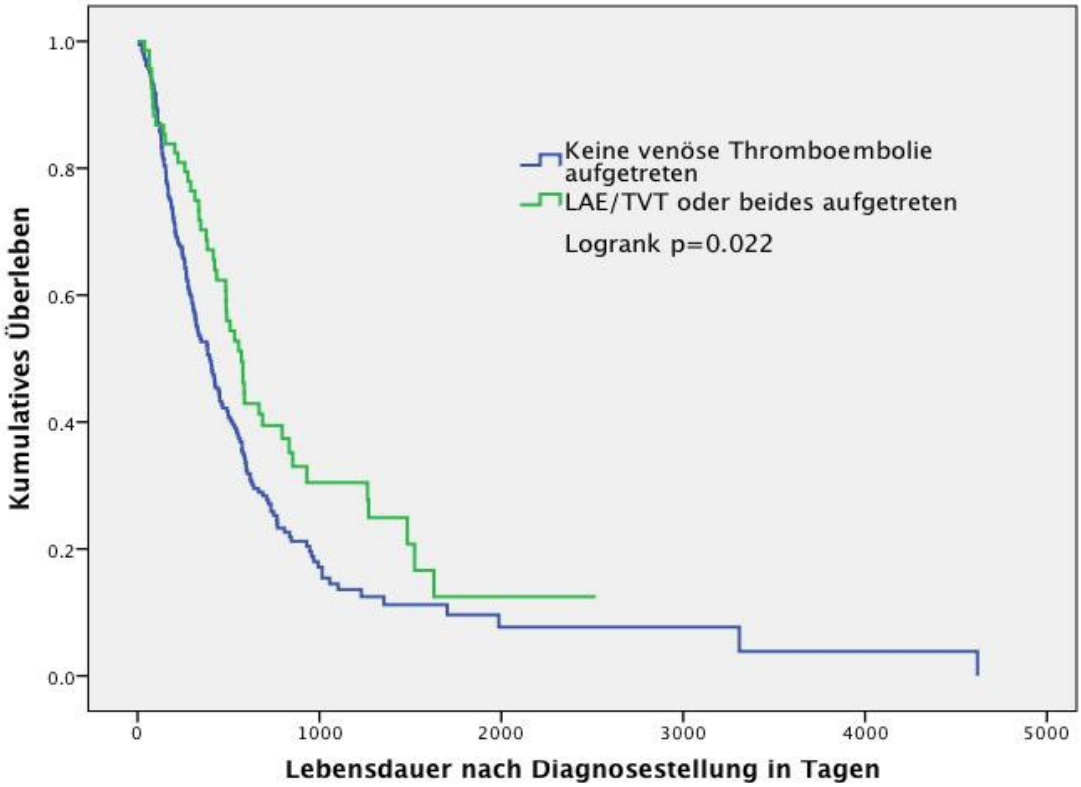


Abbildung 2: ***Kaplan-Meier-Diagramm zum Überleben von ambulant behandelten Patienten mit Adeno-, Plattenepithelkarzinom und SCLC in Stadium IV in Abhängigkeit des Auftretens einer venösen Thromboembolie. (Universitätsklinik Ulm, 1.1.2008 bis 31.12.2011)***

LAE: Lungenarterienembolie, TVT: Tiefe Venenthrombose



Um die Unterschiede in der Überlebenszeit von Patienten mit und ohne VTE weiter zu spezifizieren, wurde auf den Log-rank-Test zurückgegriffen. Hierbei wurden die Sterberisiken der jeweiligen Gruppen miteinander verglichen und auf Signifikanz geprüft. Der Test wurde wiederum getrennt für beide Strata UICC Stadium III und IV durchgeführt. Abbildung 1 und 2 kann man entnehmen, dass der Unterschied zwischen der Überlebenszeit der VTE-Patienten nur in der Gruppe der Stadium IV-Patienten Signifikanz erreichte. Dies ist unter anderem durch die größere Stichprobe in Stadium IV (279 Patienten) gegenüber Stadium III (108 Patienten) bedingt. Patienten mit einem Adeno-, Plattenepithelkarzinom oder SCLC in Stadium IV, die während ihrer Therapie ein VTE erlitten, leben also gemäß des Ergebnisses dieses Test signifikant länger als Patienten ohne VTE. Gründe für dieses überraschende Ergebnis werden im Diskussionsteil auf Seite 53 unter 4.6 Auswirkungen auf das Patientenüberleben diskutiert.

3.4 Der Einfluss der Chemotherapie auf die Rate an venösen Thromboembolien

Hinsichtlich der Pathophysiologie und folglich der Therapie gibt es große Unterschiede innerhalb der untersuchten Histologien. So unterscheidet man bei der Therapie der Bronchialkarzinome vornehmlich zwischen Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) und Small Cell Lung Cancer (SCLC). Für die NSCLC Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom steht eine Reihe von Substanzen bereit, die bei der Therapie des SCLC keine Anwendung finden. Um den Einfluss der Chemotherapie auf die VTE-Rate herauszuarbeiten, ist es demnach sinnvoll, diese Entitäten getrennt zu betrachten. Leider fiel die in dieser Erhebung registrierte Anzahl an SCLC in Stadium III und IV mit 53 Fällen relativ klein aus. Zudem fanden sich in dieser Gruppe nur sieben VTE Patienten. Diese kleine Stichprobe erlaubt keine statistisch validen Aussagen bezüglich der Therapieunterschiede. So wurde im Folgenden auf eine Detailanalyse der SCLC verzichtet und nur auf den Einfluss der Chemotherapie auf die NSCLC Adeno- und Plattenepithelkarzinom in Stadium III und IV eingegangen.

Für jeden VTE-Patienten mit einem Plattenepithel- und Adenokarzinom in Stadium III und IV wurde recherchiert, ob er sich zum Zeitpunkt der VTE unter Chemotherapie befand oder ob diese noch nicht eingeleitet bzw. pausiert war. Venöse Thromboembolien wurden allerdings nur dann als chemotherapieassoziiert registriert, wenn sie während eines Therapiezyklus auftraten. Solche die sich kurz nach Ende der Therapie ereigneten wurden nicht als therapieassoziiert aufgefasst. Bei der Auswertung zeigte sich, dass bei 36 von 75 Patienten (48.0%) das VTE im chemotherapiefreien Intervall auftrat. 39 von 75 Patienten (52.0%) erhielten dagegen zum Zeitpunkt des Auftretens der VTE eine Chemotherapie. Bei 74.4% (29 von 39 Patienten) trat das VTE unter der First-line-Chemotherapie auf, die restlichen 10 Fälle ereigneten sich während der Folgetherapien (Tabelle 3.13). Ein gehäuftes Auftreten der VTE unter der First-line-Chemotherapie korreliert gut mit dem in 3.3.0 vorgestellten Befund über den medianen Auftretenszeitpunkt der VTE. Hier war aufgefallen, das sich 75% der VTE innerhalb der ersten 344 Tage nach Diagnosestellung ereigneten.

Tabelle 3.13: ***Therapielinien der ambulant behandelten Patienten mit Adeno- und Plattenepithelkarzinom im Stadium III und IV zum Auftretenszeitpunkt einer venösen Thromboembolie (Universitätsklinik Ulm, 1.1.2008 bis 31.12.2011)***
Dieser Tabelle ist zu entnehmen, unter welcher Therapielinie sich die Patienten zum Zeitpunkt einer venösen Thromboembolie befanden.

Therapielinie	Patientenzahl	in %	Anteil der VTE-Patienten in %
nicht unter Chemotherapie	36	10.8	48.0
1st line Chemotherapie	29	8.7	
2nd line Chemotherapie	3	.9	
3rd line Chemotherapie	5	1.5	52.0
4th line Chemotherapie	1	.3	
5th line Chemotherapie	1	.3	
VTE aufgetreten	75	22.5	100
Kein VTE aufgetreten	259	77.5	
Gesamt	334	100.0	

VTE: Venöse Thromboembolie, 1st line: First-line

Um dem Einfluss der einzelnen Chemotherapeutika auf venöse Thromboembolien auf den Grund zu gehen, wurden nun die Regime der First-line-Chemotherapie derjenigen Patienten, die darunter ein VTE erlitten hatten, mit den Therapeutika einer Kontrollgruppe verglichen. Als Kontrollgruppe fungierten diejenigen Patienten, bei denen unter der First-line-Therapie kein VTE aufgetreten war. Die Patienten, die erst unter einer späteren Therapie oder in einem therapiefreien Intervall ein VTE erlitten, wurden der Kontrollgruppe (Kein VTE unter 1st line Chemotherapie) zugerechnet. So wurden im Folgenden nur die VTE analysiert, die unter der First-line-Chemotherapie aufgetreten waren. Tabelle 3.14 zeigt die Verteilung der zur First-line-Chemotherapie erhaltenen Substanzen und die darunter beobachteten VTE.

Tabelle 3.14: ***Verteilung von zur First-line-Chemotherapie eingesetzten Therapeutika und darunter beobachtete venöse Thromboembolien bei ambulant behandelten Patienten mit Plattenepithel- und Adenokarzinom in Stadium III und IV. (Universitätsklinik Ulm, 1.1.2008 bis 31.12.2011)***

Chemotherapeutika		VTE unter 1st line Therapie				
		nein		ja		Total
		n	%	n	%	n
Platinhaltig	nicht erhalten	95	94.1%	6	5.9%	101
	erhalten	210	90.1%	23	9.9%	233
Nicht-platinhaltige Kombinations-partner:	nicht erhalten	61	93.8%	4	6.2%	65
	erhalten	244	90.7%	25	9.3%	269
Antikörper	nicht erhalten	224	91.4%	21	8.6%	245
	erhalten	81	91.0%	8	9.0%	89
Tyrosinkinase-inhibitor	nicht erhalten	284	91.9%	25	8.1%	309
	erhalten	21	84.0%	4	16.0%	25

Legende:	**Platinhaltig:**	Carboplatin, Cisplatin
	nichtplatinhaltige Kombinations-partner:	Vinorelbin, Gemcitabin, Paclitaxel, Docetaxel, Permetrexed, Mitomycin,
	Antikörper:	Cetuximab, Bevacizumab, Necitumumab, Ramucirumab, Panitumumab, MM-121, ASA404
	Tyrosinkinaseinhibitoren:	Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Vandetanib

Wie in Abschnitt 3.3.1 auf S. 25 (Der Einfluss von allgemeinen Faktoren auf die Rate an venösen Thromboembolien) gezeigt, nehmen mehrere Faktoren Einfluss auf das Auftreten eines VTE. Diese Faktoren mußten, um den alleinigen Einfluss der Chemotherapie errechnen zu können, in der Analyse berücksichtigt werden. So wurde erneut eine multivariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um die Effekte voneinander trennen zu können (Tabelle 3.15).

Tabelle 3.15: Einflussfaktoren für eine venöse Thromboembolie unter First-line-Chemotherapie bei ambulant behandelten Patienten mit Plattenepithel- und Adenokarzinom in Stadium III und IV. (Universitätsklinik Ulm, 1.1.2008 bis 31.12.2011)

Regressoren	Signifikanz	exp(b)	95% Konfidenzintervall für exp(b)	
			Obere Grenze	Untere Grenze
Lebensalter	.798	1.005	.964	1.048
Adenokarzinom	.460	.726	.310	1.699
UICC Stadium IV	.050	3.650	1.000	13.325
Anstieg des Tumorgrading um +1	.016	1.986	1.137	3.467
Resektion des Tumors	.062	.143	.018	1.102
nichtplatinhaltige Kombinationspartner	.194	1.201	.911	1.582
Platinhaltige Chemotherapie	.244	2.144	.594	7.741
Antikörper	.687	.824	.321	2.116
Tyrosinkinaseinhibitor	.047	11.396	1.030	126.067

Legende:	**Platinhaltig:**	Carboplatin, Cisplatin
	nichtplatinhaltige Kombinations-partner:	Vinorelbin, Gemcitabin, Paclitaxel, Docetaxel, Permetrexed, Mitomycin,
	Antikörper:	Cetuximab, Bevacizumab, Necitumumab, Ramucirumab, Panitumumab, MM-121, ASA404
	Tyrosinkinaseinhibitoren:	Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Vandetanib

Bei der Analyse der VTE-Risikofaktoren bezogen auf den gesamten Krankheitsverlauf zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Histologie und des Stadiums auf die VTE-Rate (siehe Seite 27 und 28). Betrachtete man jedoch die VTE-Rate unter der First-line-Chemotherapie stellte das Vorliegen eines Adenokarzinoms im Vergleich zum Plattenepithelkarzinom keinen Risikofaktor mehr für das Auftreten eines VTE dar. Hier überwiegen offensichtlich andere Pathomechanismen in der Entstehung. Ein Tumor im UICC Stadium IV war allerdings weiterhin ein Prädiktor für ein VTE. Als neuer Risikofaktor trat nun doch ein höheres Tumorgrading hinzu, das gesehen auf den gesamten Krankheitsverlauf keinen Einfluss auf die VTE-Rate gezeigt hatte. So ist ein Anstieg des Tumorgrading um eine Ratingeinheit mit einem Anstieg der Odds Ratio um 1.986 (95% KI 1.137-3.467) assoziiert. Eine Resektion des Tumors wirkte sich weiterhin protektiv aus. (Odds Ratio: 0.143, 95% KI: 0.018-1.102)

Bezüglich des Einflusses der Chemotherapie wurde folgendes festgestellt: Patienten, die im Rahmen der First-line-Chemotherapie mit platinhaltigen Therapeutika behandelt wurden, zeigten eine um 2.144 (95% Ki: 0.594 -7.741) erhöhte Odds Ratio, ein VTE unter der First-line-Therapie zu erleiden. Dieser Effekt erreicht allerdings keine Signifikanz. Bei den Patienten, die im Rahmen der First-line-Therapie Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) erhielten, zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Odds Ratio für ein VTE um 11.396 (95% KI: 1.030-126.067). Das relativ große Konfidenzintervall errechnet sich durch die geringe Patientenzahl (25), die in der First-line-Therapie einen TKI erhalten hatten.

3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die wichtigsten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind folgende:

1. In der beschriebenen Stichprobe von 554 Bronchialkrebspatienten (NSCLC + SCLC), die vom 1.1.2008 bis 31.12.2011 ambulant an der Universitätsklinik Ulm behandelt wurden, erlitten 18.6% im Verlauf der Tumorerkrankung eine oder mehrere venöse Thromboembolien (Lungenarterienembolie und/oder tiefe Venenthrombose).
2. 84% der Diagnosen einer Lungenembolie wurden zufällig im Rahmen einer der Routine-CT-Untersuchungen gestellt.
3. Mehr als 75% der venösen Thromboembolien (VTE) traten innerhalb des ersten Jahres nach Tumordiagnose auf.
4. Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer VTE wurde bei Patienten mit Adenokarzinom sowie bei fortgeschrittenen Tumorstadien gefunden.
5. Eine Tumorresektion wirkte sich bei Patienten mit Adeno-, Plattenepithelkarzinom oder SCLC im UICC Stadium III und IV protektiv auf die Entstehung einer VTE aus.
6. Im Hinblick auf das Patientenalter konnte kein Zusammenhang mit dem Auftreten einer VTE nachgewiesen werden. Unklar blieb die Rolle von Hirnmetastasen, die in dieser Studie mit keinem signifikanten Anstieg der VTE-Rate assoziiert waren.
7. 48% der venösen Thromboembolien ereigneten sich in einem chemotherapiefreien Intervall. Von den restlichen 52% der unter Therapie aufgetretenen VTE fanden sich 74% während der First-line-Chemotherapie.
8. Die Risikofaktoren für das Auftreten einer VTE unter First-Line-Chemotherapie unterschieden sich von den unter 4. beschriebenen Faktoren. Ein höheres Tumorgrading und eine Erkrankung im UICC Stadium IV erhöhten das Risiko für eine VTE, eine Resektion senkte es. Die Tumorhistologie hatte hingegen keinen Einfluss mehr.

9. Die Rolle der Chemotherapie war nicht abschließend zu klären. So erhöhte eine Therapie mit platinhaltigen Medikamenten das Risiko, unter der First-Line-Chemotherapie eine VTE zu erleiden. Dieser Einfluss war jedoch in dieser Untersuchung nicht signifikant. Ebenso beobachtetete man bei mit Tyrosinkinaseinhibitor behandelten Patienten ein höheres VTE-Risiko.
10. Die Auswirkung einer VTE auf das Patientenüberleben ist unklar. So zeigte sich bei Adeno-, Plattenepithelkarzinom und SCLC in Stadium IV sogar ein signifikant längeres Überleben in der Gruppe der VTE-Patienten. In Stadium III verkürzte ein VTE hingegen die Überlebenszeit.

4 Diskussion

4.1 Inzidenz

Die in der Literatur beschriebenen Inzidenzen, eine venöse Thromboembolie bei Bronchialkarzinom zu erleiden, variieren je nach Studienpopulation, Nachbeobachtungszeitraum und Therapieansatz erheblich (Khorana et al. 2009). So reicht die Spannweite von 1,8% bei Patienten mit reseziertem Tumor bis 17,6% bei NSCLC-Patienten in Stadium III oder IV unter Chemotherapie (Numico et al. 2005, Dentali et al. 2008). Wie im Ergebnisteil gezeigt, hing die VTE-Rate vor allen Dingen von Stadium und Histologie der Tumorerkrankung ab. Ein Vergleich von Inzidenzen ist also nur bei in etwa gleicher Studienpopulation möglich. Zu berücksichtigen ist darüber hinaus die Dauer der Nachbeobachtung. Auch diese variiert innerhalb der in der Literatur zu findenden Studien stark. Um die Daten vergleichbarer zu machen, werden in mehreren Studien die Inzidenzen bezogen auf die Summe an nachbeobachteten Patientenjahren angegeben (Huang et al. 2011). Problematisch hierbei ist es jedoch, dass die meisten VTE in dieser Studie in der Frühphase der Erkrankung auftraten (Siehe 4.3). Folglich führt eine längere Nachbeobachtung zu einer Abnahme der Inzidenz pro Patientenjahr. In diesem Kontext erscheint ein Vergleich von Inzidenzen über unterschiedliche Studiendesigns, Nachbeobachtungszeiträume und Studienpopulationen wenig sinnvoll.

Festzuhalten ist aber, dass die in dieser Arbeit über alle Histologien und Stadien ermittelte Inzidenz mit 18,6% sehr hoch ausfiel. Der Nachbeobachtungszeitraum lag dabei, je nach Rekrutierungszeitpunkt, zwischen 17 und 67 Monaten. Die Gründe für die hohe Zahl an venösen Thromboembolien ist wohl vor allem durch das Kollektiv der Universitätsklinik Ulm mit einem vergleichsweise hohem Anteil an Patienten mit Adenokarzinom und fortgeschrittenen Tumorerkrankungen bedingt.

4.2 Unvermutete Lungenembolien bei Bronchialkrebspatienten

Als unvermutet oder auch inzidentell werden Lungenembolien bezeichnet, die in CT-Untersuchungen diagnostiziert werden, die nicht zu Diagnose oder Ausschluss einer solchen durchgeführt wurden. Durch bessere diagnostische Möglichkeiten, breitere

Indikationen für CT-Untersuchungen und eine höhere Aufmerksamkeit für thromboembolische Komplikationen kommt es immer häufiger zur Diagnose von klinisch unvermuteten Lungenembolien (Desai 2007). Vor allem bei Tumorpatienten treten unvermutete Lungenembolien häufiger auf als in anderen Studienpopulationen (Engelke et al. 2006, Storto et al. 2005). Hierbei ist allerdings noch unklar, ob dies nicht vor allem durch häufigere CT-Untersuchungen bedingt ist. Festzuhalten ist, dass in 2,6 – 4,4% der zum Assessment (Staging, Restaging und Surveillance) eines Tumors durchgeführten CT-Untersuchungen eine unvermutete Lungenembolie auffällt (Browne et al. 2010, Sebastian et al. 2006). In einer retrospektiven Untersuchung an 34 Patienten zeigte sich, dass bei nachträglicher Begutachtung 40% der unvermuteten LAEs komplett asymptomatisch verlaufen, sich bei 40% jedoch vorab Dyspnoe und bei 15% Brustschmerzen zeigten (Abdel-Razeq et al. 2011). Bei Vergleich der Symptomatik von unvermuteten mit vermuteten LAEs fällt auf, das sich bei unvermuteten LAEs deutlich weniger klassische Symptome einer LAE zeigen. Dennoch finden sich bei genauer Anamnese auch dort Symptome (Shteinberg et al. 2012). Da Patienten im Endstadium eines Bronchialkarzinoms oder auch während einer Chemotherapie häufig an Dyspnoe oder Brustschmerzen leiden, liegt der Schluss nahe, dass diese Symptome in einer nicht unerheblichen Zahl als tumorbedingt fehlgedeutet werden (Malgor et al. 2012). Vor diesem Hintergrund wird verständlicher warum 84% der 81 LAEs in der vorliegenden Studie inzidentell, also im Rahmen einer Routineuntersuchung, diagnostiziert wurden. Eine retrospektive Studie von Sun JM et al. an 8000 Lungenkrebspatienten beschreibt mit 103 inzidentellen LAEs (63%) bei einer Gesamtzahl von 180 diagnostizierten LAEs eine ähnlich hohe Rate (Sun et al. 2010).

4.3 Zeitpunkt der venösen Thromboembolien im Therapieverlauf

Der vorliegenden Studie nach, ereigneten sich mehr als 75% der VTEs im ersten Jahr nach Diagnose der Lungenkrebserkrankung. Dieser Befund korreliert gut mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen. Eine populationsbasierte Fall-Kontroll-Studie an 3220 Patienten mit VTE gab eine Odds Ratio von 53.5 (95% Konfidenzintervall: 8.6 bis 334.3) an, in den ersten 3 Monaten nach Diagnose einer Tumorerkrankung ein VTE zu erleiden. Diese Odds Ratio sank für den Zeitraum von 3-12 Monaten nach Tumordiagnose auf 14.3 (95%

Konfidenzintervall, 5.8 bis 35.2) und erreichte für den Zeitraum von 1-3 Jahren nach Diagnose einen Wert von 3.6 (95% Konfidenzintervall, 2.0 bis 6.5) (Blom et al. 2005). Das Risiko, eine VTE zu erleiden, war also kurz nach Diagnosestellung im Vergleich zum sonstigen Krankheitsverlauf deutlich erhöht. Mit Blick auf das Lungenkarzinom fanden sich ähnliche Daten in zwei retrospektiven Fall-Kontroll-Studien. Chuang, Y.M. et al. beschrieben einen medianen Zeitraum von 268 Tagen zwischen Diagnose der Lungenkrebserkrankung und dem Auftreten einer Lungenarterienembolie (Chuang et al. 2009). Auch hier schien die Studienpopulation von großem Einfluss zu sein. Lee, J.W et al. errechneten an einer Stichprobe mit einer Prädominanz an Patienten in Stadium IIIb (37.5%) und IV (47.5%) einen Median von 100 Tagen zwischen Lungenkrebsdiagnose und LAE. Mehr als 85% der Ereignisse lagen im ersten Jahr nach Diagnosestellung (Lee et al. 2009).

Gründe für die Häufung von VTE unter der First-Line-Chemotherapie sind bisher noch nicht genauer untersucht worden. Allerdings trifft in der Anfangsphase nach Diagnose eines inoperablen Bronchialkarzinoms eine aggressive Chemotherapie auf einen stark proliferierenden und chemotherapiesensiblen Tumor. Die bei diesem Erstschlag vermehrt freigesetzten Stoffwechselprodukte könnten möglicherweise einen prothrombotischen Zustand begünstigen. Im jedem Fall aber stellt die Frühphase kurz nach der Tumordiagnose einen Zeitraum mit höherem VTE-Risiko dar (Khorana et al. 2009). Eine Therapie mit Antikoagulantien wäre also vermutlich genau in diesem Zeitraum am effektivsten.

4.4 Allgemeine Risikofaktoren für das Auftreten einer venösen Thromboembolie

Histologie

Die Tumorhistologie hat einen entscheidenden Einfluss auf das Auftreten von VTE. Vor allem bei Tumorentitäten, deren hauptsächliche Präsentationen ein Adenokarzinom darstellt, finden sich vermehrt VTE. So weisen Pankreas- und Magenkarzinome die höchsten VTE-Raten aller Tumorentitäten auf (Khorana et al. 2009, Baron et al. 1998). Ebenso diagnostizierte man, bei VTE-Patienten, bei denen in der Folgezeit eine Tumorerkrankung erkannt wurde, in 50% ein Prostata- oder ein Kolonkarzinom

(Adenohistologie) (Monreal et al. 1997). Auch auf molekularer Ebene werden zusehends Erklärungen für die Assoziation von Adenokarzinomen mit einer aktivierten Gerinnung gefunden. Man vermutet zum Beispiel, dass Adenokarzinome durch die Produktion von abnormal glykosylierten Muzinen die an Selektine binden können, Thrombozyten aktivieren und diese zum Anhaften an die Gefäßwand bringen (Varki 2007, Wahrenbrock et al. 2003). Beim Fokus auf das Lungenkarzinom finden sich in der wissenschaftlichen Literatur nur wenige Arbeiten, die den Trend aber bestätigen: Eine große registerbasierte Studie zeigte eine signifikant höhere VTE-Rate bei Adenokarzinom-Patienten (Chew et al. 2008). In einem adjustierten Vergleich der VTE-Raten von Adeno- und Plattenepithelkarzinomen bei Lungenkrebs Patienten errechneten Blom, J.M. et al. eine Hazard Ratio von 3.1 (95% Konfidenzintervall: 1.4 bis 6.9), bei einem Adenokarzinom ein VTE zu erleiden (Blom et al. 2004). Eine retrospektive Studie an Patienten mit Lungenkarzinom bestätigte dies indirekt und sah Plattenepithelkarzinome in der Gruppe von Patienten mit arteriellen und venösen Embolien als unterrepräsentiert an. Ein erhöhte Rate beim Adenokarzinom fand diese Studie jedoch nicht (Crolow et al. 2013). Die in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Daten untermauern die These, dass eine Tumorhistologie vom Adenotyp auch beim Lungenkarzinom mit einer erhöhten Rate an VTE einhergeht. Interessant ist allerdings, dass sich der Einfluss der Tumorhistologie erst bei einem längeren Beobachtungszeitraum auswirkte. In der Frühphase nach Diagnose der Erkrankung, zum Beispiel während der First-line-Chemotherapie, überwogen andere Mechanismen und die Histologie trat in den Hintergrund. (Siehe Risikofaktoren während der First-line-Chemotherapie auf Seite 48)

Tumorstadium

In großen Kohortenstudien wurde bereits mehrfach ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von VTE und dem Tumorstadium beschrieben. Fortgeschrittene Tumorerkrankungen in Stadium III und IV wiesen hier signifikant höhere VTE-Raten auf (Sallah et al. 2002). Vor allem das Vorliegen von Metastasen war mit einem erhöhten Risiko verknüpft (Chew et al. 2006, Blom et al. 2006). Bedacht werden muss aber, dass ein höheres Stadium tendenziell mit einem schlechteren WHO Perfomancestatus einhergeht und so die VTE-Rate mit beeinflusst. So wies eine prospektive Studie von Khorana et al. an ambulanten Krebspatienten von denen 90% einen WHO Performance Status von 1-2 aufwiesen, keinen Einfluss des Stadiums auf die Rate an VTE nach (Khorana et al. 2005).

Viel entscheidender also scheint das vorliegen von Metastasen zu sein. Bei Einengung der Tumorentitäten auf das Lungenkarzinom, setzt sich dieser Eindruck fort: So zeigte eine große registerbasierte Studie an 91933 Lungenkrebspatienten eine 4-fach erhöhte Hazardrate für Patienten mit metastasiertem Karzinom im Vergleich zu rein lokalen Erkrankungen. Eine retrospektive Studie beschrieb an 678 Patienten ein sechsfach erhöhtes Risiko bei metastasiertem Lungenkrebs ein VTE zu erleiden (Blom et al. 2004). Crolow et al. sahen das Tumorstadium als unabhängigen Risikofaktor an und konstatierten eine signifikant unterschiedliche VTE-Rate bei Lungenkrebspatienten in Stadium I und II (3-4%) verglichen mit Stadium III und IV (12-13%) (Crolow et al 2013). Operierte Patienten zeigten deutlich niedrigere VTE-Raten (Khorana et al. 2009). Dies mag zum Einen an der Entfernung des Tumors und somit der Reduktion des thrombogenen Argens gelegen haben. Zum Anderen spielte dabei aber sicher auch eine große Rolle, dass eine Operation nur für Patienten mit nicht fortgeschrittener Tumorerkrankung (vorwiegend Stadium I und II) in Betracht kam.

In der vorliegenden Studie wurden Patienten in Stadium III mit Stadium IV-Patienten verglichen. Es zeigte sich eine signifikant höhere VTE-Rate in Stadium IV. Dieses Stadium unterscheidet sich von dem vorangehenden durch das Vorliegen von Fernmetastasen. Eine molekulare Erklärung für eine erhöhte VTE-Rate könnte in der, durch höhere Tumorlast und Tumoraktivität bedingte, Sekretion von gerinnungsfördernden Stoffen liegen (Lee 2002, Wahrenbrock et al. 2003). Zudem können Fernmetastasen Gefäße komprimieren und hier durch Strömungsveränderungen prokoagulatorisch wirken. Unklar bleibt allerdings, ob nicht auch andere Faktoren als Confounder wirken. So könnte auch die Mobilität bzw. Gebrechlichkeit des Patienten eine Rolle bei der VTE-Entstehung spielen. In einer Arbeit erlitten Patienten mit einem niedrigeren WHO Performancestatus vermehrt VTE (Khorana et al. 2005). Dieser Risikofaktor wurde in der hier vorliegenden Arbeit nicht mit erhoben und könnte als Confounder gewirkt haben.

Hirnmetastasen

Nicht nur die Tumorerkrankung selbst beeinflusst die Aktivität des Patienten, auch durch Hirnmetastasen kann die Autonomie des Patienten stark eingeschränkt werden. Unter anderem deswegen gelten bei Hirntumoren VTE als häufige Komplikation (Khorana et al. 2009, Hamilton et al. 1994). Auch bei Patienten mit Hirnmetastasen fanden sich relativ

hohe VTE-Raten (Levi et al. 1991, Sawaya et al. 1992, Schiff et al. 1994). In der hier vorliegenden Studienpopulation konnte ebenfalls eine erhöhte Rate an VTE bei Patienten mit Hirnmetastasen beobachtet werden. Der beobachtete Unterschied zu Patienten ohne Hirnmetastasen erreichte jedoch keine Signifikanz. Dieser Sachverhalt deckt sich mit Ergebnissen aus einer anderen Studie an Lungenkrebspatienten (Numico et al. 2005). Das Vorliegen von Hirnmetastasen steht aber weiterhin sehr im Verdacht, als Risikofaktor für VTE zu wirken. Ein eindeutiges Urteil hierzu konnte allerdings noch nicht getroffen werden.

Alter

Eine Assoziation zwischen dem Patientenalter und dem Auftreten von VTE gilt mittlerweile als weitgehend gesichert (Ageno et al. 2006, White 2012). Selbst in den etablierten Genfer Score zur LAE-Diagnostik fließt ein Patientenalter von über 65 Jahren als Risikofaktor ein. Bei dem speziellen Patientenkollektiv der Tumorpatienten scheint sich dieser Zusammenhang allerdings nicht zu bestätigen. So fand sich zwar in einer Studie im stationären Setting eine leicht erhöhte VTE-Rate bei Patienten über 65 Jahren (OR 1.1; 95% KI: 1.0 - 1.1) (Khorana et al. 2007a). Unter ambulanter Chemotherapie zeigte sich jedoch kein signifikanter Einfluss des Alters (Khorana et al. 2005). Weitere Studien stützen diesen Eindruck (Chew et al. 2008, Blom et al. 2006, Johnson et al. 1999). Möglicherweise stellt also das Patientenalter nur einen Surrogatparameter für andere Risikofaktoren dar, wie z.B. das Vorliegen einer Tumorerkrankung oder einer reduzierten Mobilität und Patientenperformance.

Resektion

Die Arbeit zeigte eine niedrigere VTE-Rate bei Patienten, deren Stadium III und IV Tumor reseziert wurde. Dies könnte daran liegen, dass eine Resektion nur in Stadium III und bei gewissen Tumorausbreitungen indiziert war. So unterschied bis Dato die TNM-Klassifikation die technisch resektablen, jedoch prognostisch ungünstigen, Tumorausbreitungen im Stadium IIIa von technisch inoperablen Ausbreitungen im Stadium IIIb (Goeckenjan et al. 2010). In der Regressionsanalyse wurde berücksichtigt, ob ein Stadium III oder IV vorlag. So zeigt die Odds Ratio den alleinigen Einfluss der Resektion unabhängig vom Stadium an. Unklar ist allerdings, ob innerhalb des Stadium III Unterschiede in der VTE-Rate bestehen. Ein IIIa Tumor könnte immer, sei es mit oder

ohne Resektion, eine niedrigere VTE Rate aufweisen. In der Vergangenheit ging man von sehr hohen VTE Raten nach Tumorresektionen bei Bronchialkarzinom aus (Kalweit et al. 1996). In aktuellen Publikationen ließen sich diese Raten aber nicht mehr reproduzieren (Dentali et al. 2008). Dank ausgereifterer OP-Techniken und einer obligaten Heparinprophylaxe stellen VTE nach Resektionen also heute kein gravierendes Problem mehr dar. Vielmehr scheint eine Resektion protektiv im Hinblick auf VTE zu wirken. Für eine gesteigerte Gerinnung bei Krebspatienten kommen viele Faktoren in Betracht. Tumoren sezernieren prokoagulatorische Stoffe und lösen über Zytokinproduktion eine Entzündungsantwort beim Patienten aus (Lee 2002). Eine Tumorresektion, selbst mit einem palliativen Therapieziel, begrenzt zumindest für eine gewisse Zeit diese Prozesse und sorgte so möglicherweise für eine niedrige Rate an VTE bei Patienten deren Tumor reseziert wurde.

Risikofaktoren während der First-line-Chemotherapie

Interessanterweise fanden sich in dieser Studie unter First-line-Chemotherapie etwas abweichende Risikofaktoren für eine venöse Thromboembolie als unter der gesamten Therapie. Zu den Prädiktoren Stadium und Resektion trat zusätzlich das Grading. Die Histologie, die sich bei der Analyse über den Gesamtzeitraum als hochsignifikanter Prädiktor erwiesen hatte, zeigte keinen Einfluss mehr. Für die Assoziation von Adenokarzinomen und VTE wird unter anderem die Produktion von prokoagulatorischen Stoffen wie Tissue Factor oder von Muzinen verantwortlich gemacht (Varki 2007, Wahrenbrock et al. 2003). Wahrscheinlich wird diese Sekretion, durch den Chemotherapie induzierten Untergang zahlreicher Tumorzellen, unterbunden und andere Mechanismen für die VTE Entstehung treten in den Vordergrund. Bei einem schwach ansprechenden Tumor, der weiter in der Lage ist prokoagulatorische Stoffe, wie z.B. Muzine, zu sezernieren ist der Effekt der First-line-Chemotherapie wesentlich geringer und der Einfluss der Histologie kann sich stärker auswirken.

In Einklang mit dem Modell der freigesetzten Tumorlyseprodukte, ist auch der Befund zu bringen, dass sich das Tumorgrading auf das VTE-Risiko unter First-line-Chemotherapie auswirkt. Ein höheres Tumorgrading geht mit einer zunehmenden Entdifferenzierung des Tumors und mit einer höheren Wachstumsgeschwindigkeit einher (Riede et al. 2004b). Der Mechanismus der klassischen Zytostatika beruht auf deren Wirkung auf sich schnell

teilendes Gewebe. Entdifferenzierte und sich schnell teilende Tumore werden also stärker von der Therapie getroffen als besser differenzierte. Es kommt zur vermehrten Freisetzung von prokoagulatorischen Stoffen aus den geschädigten Tumorzellen und somit zu einer stärkeren Gerinnungsaktivierung.

4.5 Der Einfluss der Chemotherapie

Bereits vor geraumer Zeit wurde festgestellt, dass Tumorpatienten im Rahmen einer Chemotherapie ein nochmals erhöhtes Risiko für ein VTE aufweisen (Silverstein et al. 1998, Levine et al. 1988, Saphner et al. 1991). Eine populationsbasierte Fall-Kontroll-Studie präzisiert diesen Zusammenhang und berichtete über eine Anstieg des VTE-Risikos von einem bereits 4-fach erhöhten Risiko bei Krebspatienten auf ein bis zu 6-fach erhöhtes Risiko unter Chemotherapie. Da ein Vergleich mit gleich schwer erkrankten aber nicht therapierten Patienten nicht durchzuführen ist, war anfangs noch unklar, ob diese Effekte wirklich der Therapie selbst zugeschrieben werden können oder durch Selektionseffekte bedingt waren. Mittlerweile hat sich allerdings die Erkenntnis durchgesetzt, dass die Chemotherapie selbst das VTE-Risiko erhöht (Chew et al. 2008, Khorana et al. 2005, Otten et al. 2004). Auch bei Patienten mit Bronchialkrebs beobachtet man diesen Zusammenhang (Huang et al. 2011). Auf molekularer Ebene werden für den potentiell prothrombotischen Zustand während einer Chemotherapie verschiedene Mechanismen verantwortlich gemacht. So kommen Veränderungen in der Zusammensetzung der Gerinnungsfaktoren, an antikoagulatorischen Proteinen und an den Endothelzellen selbst in Betracht. Der Anteil dieser Einflüsse an der letztendlich gesteigerten Gerinnung bleibt aber noch immer unverstanden (Lechner et al. 2009, Falanga et al. 2012, Lee 2002).

Platinhaltige Chemotherapie

Eine große Säule in der Therapie des Bronchialkarzinoms sind platinhaltige Chemotherapeutika. Für diese wird ein sehr hohes thrombogenes Potential angenommen (Moore et al. 2011). Eine Metaanalyse anhand von prospektiv randomisierten Phase-II- und Phase-III-Studien bestätigte, bei einem Vergleich von Cisplatin mit anderen Therapeutika, eine signifikant erhöhte VTE-Rate (Seng et al. 2012). Von den 35 Studien,

die in die genannte Analyse eingingen, bezogen sich 18 auf Patienten mit einem Lungenkarzinom. Auch eine weitere retrospektive Studie an Patienten mit Bronchialkarzinom sah bei 62% der Patienten mit einer thromboembolischen Komplikation einen Zusammenhang zu einer platinhaltigen Chemotherapie (Crolow et al. 2013).

In der hier vorliegenden Arbeit konnte dieser Zusammenhang nicht eindeutig belegt werden. In der Tendenz aber schien er sich zu bestätigen: Patienten, die in der First-line-Chemotherapie mit platinhaltigen Medikamenten behandelt wurden, zeigten ein höheres Risiko unter der First-line Chemotherapie ein VTE zu erleiden als Patienten, die mit anderen Zytostatika therapiert wurden. Signifikanz wurde allerdings nicht erreicht. Ein Grund dafür könnte sein, dass VTE nur dann als chemotherapieassoziiert registriert wurden, wenn sie während eines Therapiezyklus auftraten. Andere Studien fassten den zeitlichen Rahmen wesentlich weiter und zählten auch VTEs bis vier Wochen nach der letzten Dosis als Chemotherapie-assoziiert. Die Rate der sich unter platinhaltiger Therapie ereigneten VTE könnte also mutmaßlich höher liegen.

Schwierig ist es, den Einfluss der Therapie klar von anderen Risikofaktoren abzugrenzen. Die Auswahl der Chemotherapie erfolgt heute individualisiert und mit Blick auf den einzelnen Patienten. In dieser Studie wurden neben der Therapie zusätzlich die Histologie, Staging und Grading, eine erfolgte Resektion sowie Alter und Geschlecht erhoben. Andere Arbeiten bezogen noch weitere Einflussfaktoren wie den ECOG Performance Status oder die Ethnie mit ein (Khorana et al. 2007b). Diese wurden hier nicht betrachtet und somit auch in der Regressionsanalyse nicht vom Effekt der Therapie getrennt. Möglicherweise kam es hier also zum Selection Bias, weil der ECOG-Status die Wahl der Therapeutika mit beeinflusst hatte.

Antikörper

Zu den konventionellen Chemotherapeutika traten in den letzten Jahren mehr und mehr sogegannte „targeted therapies“, die gezielt in den Stoffwechsel der Tumorzellen eingreifen um deren Wachstum zu stören. Ein Therapieansatz hierbei ist der Einsatz von monoklonalen Antikörpern, die auf für Wachstum und Stoffwechsel des Tumors wichtige Rezeptoren abzielen. Als Zielpunkte bei Bronchialkarzinomen vom Adenotypus kommen vor allem der EGFR (Epithelial Growth Factor Receptor) und der VEGF (Vascular

Endothelial Growth Factor) in Frage. Cetuximab und Necitumumab greifen am EGFR an, Bevacizumab und Ramucirumab haben VEGF oder den zugehörigen Rezeptor zum Ziel. Für den VEGF-Hemmer Bevacizumab, der zunehmend beim Bronchialkarzinom Anwendung findet, wurde bereits eine deutlich erhöhte Rate an VTE nachgewiesen (Nalluri et al. 2008, Zangari et al. 2009, Crino et al. 2010). Die molekularen Hintergründe dieser, durch die Hemmung von VEGF vermittelten, Gerinnungsneigung werden zunehmend verstanden. So wurde gezeigt, dass Bevacizumab auf Endothelzellen apoptoseinduzierend wirkt und so für eine Freilegung der thrombogenen subendothelialen Matrix sorgt. Darüber hinaus kann es einen Wegfall der, durch Stickstoffmonoxid (NO) und Prostaglandin I2 vermittelten, Aggregationshemmung bewirken (Lechner et al. 2009, Tam et al. 2006, Ferroni et al. 2010). In einer prospektiven Studie an 2212 NSCLC-Patienten fanden sich venöse Thromboembolien als die häufigste beobachtete Komplikation unter der First-line-Chemotherapie mit diesem Medikament (Crino et al. 2010). In einer Metaanalyse wurde auch Cetuximab und Panitumumab ein erhöhtes thrombogenes Potential attestiert (Petrelli et al. 2012). Dieser Effekt wirkte sich bei Cetuximab auch beim Bronchialkrebs aus: An 1100 NSCLC-Patienten beobachtete man einen nicht signifikanten Anstieg der Rate an Lungenembolien von 2.8% auf 4.1% (Pirker et al. 2009).

In der vorliegenden Studie konnte die in der Literatur beschriebene thrombogene Wirkung von Antikörpern nicht belegt werden. Ein Grund hierfür könnte sein, dass sieben verschiedene Substanzen in der Klasse der Antikörper zusammengefasst wurden (siehe Legende Tabelle 18 im Ergebnissteil unter 3.4). Das thrombogene Potential dieser Stoffe scheint je nach Wirkmechanismus unterschiedlich zu sein (Lechner et al. 2009). Dahingehend ließen sich die sehr hohen VTE Raten bei Therapie mit Bevacizumab unter den anderen Stoffen nicht in diesem Ausmaß beobachten. Zu bedenken ist ausserdem, dass sich viele der Antikörper im Beobachtungszeitraum vom 1.1.2008 bis 31.12.2011 noch in der Studien- und Zulassungsphase befanden.

Tyrosinkinaseinhibitoren

Unter der Klasse der Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) werden Substanzen subsummiert, die an der Rezeptor-Tyrosinkinase des Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) angreifen. Da sich beim NSCLC häufig eine Überexpression des EGFR findet, erhalten dort

spezifisch ansetzende TKI wie Erlotinib, Gefitinib und Afatinib zunehmend Einzug in die Therapie (Doroshow et al. 2005, Maemondo et al. 2010). Auch zur First-line-Chemotherapie sind sie seit kurzer Zeit zugelassen (Hoffmann-La Roche 2013). Während des Beobachtungszeitraumes erfolgte die First-line-Chemotherapie mit TKI noch im Rahmen von experimentellen Studien, um die Wirksamkeit dieser neuen Substanzklasse als First-Line Therapeutikum zu belegen. Bei Blick in die medizinische Fachinformation eines TKI (Erlotinib) wird bereits vor einem erhöhten VTE-Risiko gewarnt (Hoffmann-La Roche 2012). Die bereits zitierte Metaanalyse attestiert diesen Stoffen ebenfalls eine geringgradige Erhöhung der VTE-Rate (Petrelli et al. 2012). Diese liegt jedoch unterhalb der Rate die bei anderen auf den EGFR abzielenden Therapien beobachtet wird.

In dieser Arbeit errechnete sich für das Auftreten eines VTE unter Therapie mit Thyronsinkinaseinhibitoren eine sehr hohe Odds Ratio von 11 (95% KI: 1 – 126). Die Anzahl an Patienten die einen TKI zur First-line-Chemotherapie erhalten hatten war mit 21 Patienten im Vergleich zu den anderen Therapieschemata jedoch äußerst gering und bedingte dieses immense Konfidenzintervall. So ist das Ergebnis sehr kritisch zu werten. Erst ein breiteres Indikationsspektrum mit vermehrtem Einsatz wird in der Lage sein, genaue Daten zum Thromboserisiko dieser Substanzklasse zu liefern.

4.6 Auswirkungen auf das Patientenüberleben

Die wichtigste Frage, die sich bei Krebspatienten mit einer venösen Thromboembolie stellt, ist, ob diese Ereignis deren Überleben weiter verkürzt. Dies ist allerdings nicht so einfach zu beantworten: Unklar war nämlich lange Zeit, ob wirklich das VTE selbst mit einer höheren Mortalität einhergeht oder ob dieses nur einen Surrogatparameter für einen sehr aggressiven Tumor darstellt (Khorana 2010). Eine der ersten registerbasierten Arbeiten zu diesem Thema beschrieb ein kürzeres Überleben bei Patienten, deren Tumor im Anschluss an eine VTE diagnostiziert wurde (Sorensen et al. 2000). Kritisch zu sehen ist hier allerdings, dass die Kontrollgruppe nur auf Alter, Geschlecht und Tumorart adjustiert wurde, das Tumorstadium jedoch keine Berücksichtigung fand. Eine spätere Arbeit adjustierte auch für das Tumorstadium und kam zu dem Ergebnis, dass ein VTE das Überleben vor allem im ersten Jahr nach Diagnosestellung signifikant verkürzt (Chew et al. 2006). Dieser Trend bestätigte sich auch beim Lungenkarzinom (Chew et al. 2006, Huang et al. 2011, Chew et al. 2008). Denkbar wäre, dass nur symptomatisch verlaufende Lungenembolien einen Einfluss auf das Überleben haben. In der hier durchgeführten Studie wurden allerdings 84% der registrierten Lungenembolien bei einer der Routine CT-Untersuchungen festgestellt ohne das vorher ein konkreter Verdacht vorlag. Mehrere Arbeiten fanden für asymptomatische Embolien bei Krebspatienten einen ähnlichen Einfluss auf das Überleben wie bei symptomatischen Fällen (Piatek et al. 2012, Sun et al. 2010). Selbst Tumorpatienten mit asymptomatischer tiefer Venenthrombose zeigten im adjustierten Vergleich ein kürzeres Überleben (Gary et al. 2012). Interessanterweise waren die Auswirkungen eines VTE auf das Überleben bei niedrigeren Tumorstadien ohne Metastasierung wesentlich ausgeprägter. Patienten mit Fernmetastasen hingegen zeigten unabhängig von dem Auftreten eines VTE eine fast gleiche Überlebensdauer (Khorana 2010, Alcalay et al. 2006, Chew et al. 2007). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die hier durchgeführte Studie. Patienten in UICC Stadium III, die ein VTE erleiden, versterben früher als Vergleichspatienten ohne VTE. In Stadium IV allerdings überleben Patienten mit VTE sogar länger als Patienten ohne diese Komplikation. Alle Patienten, bei denen man eine VTE diagnostizierte, wurden zur Therapie und Rezidivprophylaxe mit einem Niedermolekularen Heparin (NMH) behandelt. In einigen Studien wurde für diese Therapeutika selbst, neben der Wirkung als VTE-Prophylaxe, ein antineoplastischer Effekt

nachgewiesen (Falanga et al. 2013, Kuderer et al. 2009). Pathophysiologisch wird dies über die Wirkung der NMH auf Zelladhäsion und Invasion, Angiogenese, Metastasierung sowie auf das Immunsystem erklärt (Kuderer et al. 2009). Dieser Effekt ist auch bei fortgeschrittenen Tumorstadien relevant (Klerk et al. 2005, Lazo-Langner et al. 2007). Beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen zum Beispiel erhöhte eine Gabe von NMH zusätzlich zu einer Cisplatin- und Gemcitabinhaltigen Chemotherapie das Patientenüberleben von vier auf sieben Monate (Icli et al. 2007). Mit Blick auf das Lungenkarzinom liegen vor allem für SCLC Daten vor. Diese weisen ein deutlich längeres Überleben bei einer zusätzlichen Therapie mit NMH nach, das nicht allein auf deren Wirkung als VTE-Prophylaxe zurückzuführen ist (Kuderer et al. 2009, Altinbas et al. 2004). Am ausgeprägtesten war dieser Effekt allerdings in niedrigen Stadien des SCLC (Akl et al. 2008). Eventuell waren also zwei Einflussfaktoren für das längere Überleben der Patienten, die in Stadium IV ein VTE erleiden, verantwortlich: Das Überleben der Patienten war vor allem abhängig von der Aggressivität des Tumors, daran verändert ein, meist asymptomatisches VTE, nichts. Zusätzlich wirkte eine Therapie mit NMH antineoplastisch und verlängerte das Patientenüberleben. In Stadium III allerdings beeinflusste ein VTE das Überleben so stark negativ, dass der prophylaktische Effekt der NMH-Therapie dies nicht kompensieren konnte.

Mehr Klarheit in dieser Frage wird es wohl erst nach Abschluss der FRAGMATIC-Studie geben. Diese Studie untersucht aktuell an 2200 Patienten mit NSCLC und SCLC den Einfluss einer 24-wöchigen NMH-Prophylaxe zusätzlich zur Standardtherapie (Griffiths et al. 2009).

4.7 Weitere Parameter zum Risikoassessment

Neben der Evaluation der bereits diskutierten Risikokonstellationen eignen sich einige leicht bestimmbare Blutwerte zum weiteren Assessment der Thromboseneigung bei ambulant behandelten Krebspatienten. Von Khorana et al. 2009 wurde gezeigt, dass eine Thrombozytenzahl > 350.000 / µl, eine Leukozytenzahl > 10.000 / µl vor Chemotherapie, ein Hämoglobinwert < 10 g/dl oder ein Body Mass Index ≥ 35 kg/m² mit einem erhöhten VTE-Risiko einhergehen und das Auftreten eines VTE zu gewissem Grad vorhersagen können (Khorana et al. 2009).

4.8 Prophylaxe von Venösen Thromboembolien

Eine VTE-Prophylaxe mit Niedermolekularem Heparin (NMH) ist, bei guter Patientenselektion, in der Lage VTE effizient und sicher zu verhindern (Agnelli et al. 2012, Aikens et al. 2013, Barni et al. 2011, Verso et al. 2010, Zhang et al. 2013). Dieser Sachverhalt bestätigte sich auch beim Lungenkarzinom (Verso et al. 2010). Eine aktuelle Leitlinie zur VTE-Prophylaxe bei Krebspatienten empfiehlt daher eine Primärprophylaxe mit NMH bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Lungenkrebs, die eine Chemotherapie erhalten und ein niedriges Blutungsrisiko aufweisen (Evidenzgrad 2b) (Farge et al. 2013). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stützen diese Empfehlung. Ob eine VTE-Prophylaxe allerdings mit einem längeren Überleben einhergeht ist bis Dato noch unklar (Noble 2012). Klärung dürften hier zwei aktuell laufende Studien zur VTE-Prophylaxe bei Lungenkarzinom liefern. (Griffiths et al. 2009, Meyer et al. 2011)

5 Zusammenfassung

Venöse Thromboembolien (VTE), also Lungenembolien und Tiefe Venen Thrombosen, stellen ein zunehmendes medizinisches Problem in den industrialisierten Ländern dar. Besonders gefährdet hierfür sind Patienten mit Tumorleiden, bei denen VTE als eine der häufigsten Todesursachen ausgemacht wurden. Gründe für die gesteigerte Gerinnungsneigung bei Tumorpatienten liegen neben einem spezifischen Patientenklientel mit verschiedenen Komorbiditäten auch an tumorassoziierten und therapiebedingten Risikofaktoren. Im klinischen Kontext ist es daher sinnvoll, spezielle Risikogruppen zu identifizieren, um sie mit prophylaktischen Maßnahmen vor der Entwicklung eines VTE schützen zu können.

Ziel dieser Arbeit war es, Risikofaktoren für die Entwicklung einer venösen Thromboembolie und deren Inzidenz bei Patienten mit ambulant behandeltem Bronchialkarzinom zu erforschen. Hierzu wurden die Arztbriefe von 554 Patienten ausgewertet, die im Zeitraum vom 1.1.2008 bis 31.12.2011 an der Universitätsklinik Ulm wegen einer bösartigen Neubildung der Bronchien/Lunge oder einem Pleuramesotheliom ambulant behandelt wurden.

Dabei zeigte sich, dass 18.6% (103/554) der behandelten Patienten im Verlauf ihrer Tumorerkrankung ein VTE entwickelten. 75% der beobachteten Ereignisse traten innerhalb des 1. Jahres nach der Tumordiagnose auf. Ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten eines VTE wurde bei Patienten mit Adenokarzinom sowie bei fortgeschrittenen Tumorstadien gefunden. So erlitten 28% (56 von 199) der Patienten mit einem Adenokarzinom in Stadium III und IV eine tiefe Venenthrombose oder eine Lungenembolie. Auch die Chemotherapie trug zu diesem hohen Risiko bei. Der Einfluss der einzelnen Substanzen blieb dabei aber, bis auf wenige Ausnahmen, weiterhin unklar. In der vorliegenden Untersuchung zeigten Patienten, die in der First-Line-Chemotherapie mit platinhaltigen Medikamenten behandelt wurden, ein höheres Risiko unter dieser Therapie ein VTE zu erleiden als Patienten, die mit anderen Zytostatika therapiert wurden. Signifikanz wurde dabei allerdings nicht erreicht.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung unterstreichen die hohe Relevanz von VTE in der Gruppe der ambulant behandelten Patienten mit Bronchialkarzinom. Die Risikofaktoren für ein solches Ereignis deckten sich dabei weitestgehend mit denen, die auch bei anderen

Neoplasien beobachtet wurden. Allerdings war die VTE-Inzidenz in dieser Untersuchung weitaus höher, als bei Sichtung der bisherigen Literatur zu erwarten gewesen wäre. Patienten, bei denen ein Bronchialkarzinom in einem hohen Stadium (III oder IV) und mit Adenohistologie diagnostiziert wurde, waren äußerst gefährdet ein VTE zu erleiden. Besonders ausgeprägt war dieser Zusammenhang unter einer First-Line Chemotherapie mit platinhaltigen Medikamenten.

Eine Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin ist auch beim Bronchialkarzinom in der Lage, VTEs effizient und sicher zu verhindern. Dementsprechend sollte sie bei der ermittelten Risikogruppe insbesondere zu Beginn der First-Line Chemotherapie und bei geringem Blutungsrisiko in Erwägung gezogen werden. Weitere Studien müssen nun klären, ob eine VTE-Prophylaxe mit einem positiven Einfluss auf das Patientenüberleben einhergeht.

6 Literaturverzeichnis

1. Abdel-Razeq H N, Mansour A H, Ismael Y M: Incidental pulmonary embolism in cancer patients: clinical characteristics and outcome - a comprehensive cancer center experience. Vasc.Health.Risk Manag., 7: 153-158 (2011)

2. Ageno W, Squizzato A, Garcia D, Imberti D: Epidemiology and risk factors of venous thromboembolism. Semin.Thromb.Hemost., 32: 651-658 (2006)

3. Agnelli G, George D J, Kakkar A K, Fisher W, Lassen M R, Mismetti P, Mouret P, Chaudhari U, Lawson F, Turpie A G, SAVE-ONCO Investigators: Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. N.Engl.J.Med., 366: 601-609 (2012)

4. Aikens G B, Rivey M P, Hansen C J: Primary venous thromboembolism prophylaxis in ambulatory cancer patients. Ann.Pharmacother., 47: 198-209 (2013)

5. Akl E A, Barba M, Rohilla S, Terrenato I, Sperati F, Muti P, Schunemann H J: Low-molecular-weight heparins are superior to vitamin K antagonists for the long term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a cochrane systematic review. J.Exp.Clin.Cancer Res., 27: 21 (2008)

6. Akl E A, Labedi N, Barba M, Terrenato I, Sperati F, Muti P, Schunemann H: Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. Cochrane Database Syst.Rev., 6: DOI CD006650 (2011)

7. Akl E A, van Doormaal F F, Barba M, Kamath G, Kim S Y, Kuipers S, Middeldorp S, Yosuico V, Dickinson H O, Schunemann H J: Parenteral anticoagulation may prolong the survival of patients with limited small cell lung cancer: a Cochrane systematic review. J.Exp.Clin.Cancer Res., 27: 4 (2008)

8. Alcalay A, Wun T, Khatri V, Chew H K, Harvey D, Zhou H, White R H: Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. J.Clin.Oncol., 24: 1112-1118 (2006)

9. Altinbas M, Coskun H, Er O, Ozkan M, Eser B, Unal A, Cetin M, Soyuer S: A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer. J.Thromb.Haemost., 2: 1266-1271 (2004)

10. Anders J C, Grigsby P W, Singh A K: Cisplatin chemotherapy (without erythropoietin) and risk of life-threatening thromboembolic events in carcinoma of the uterine cervix: the tip of the iceberg? A review of the literature. Radiat.Oncol., 1: 14 (2006)

11. Barni S, Labianca R, Agnelli G, Bonizzoni E, Verso M, Mandala M, Brighenti M, Petrelli F, Bianchini C, Perrone T, Gasparini G: Chemotherapy-associated thromboembolic risk in cancer outpatients and effect of nadroparin thromboprophylaxis: results of a retrospective analysis of the PROTECHT study J.Transl.Med., 9: 179 (2011)

12. Baron J A, Gridley G, Weiderpass E, Nyren O, Linet M: Venous thromboembolism and cancer. Lancet, 351: 1077-1080 (1998)

13. Barrit D W, Jordan S C: Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. Lancet, 1: 1309-1312 (1960)

14. Beck-Razi N, Kuzmin A, Koren D, Sarig G, Brenner B, Haim N, Gaitini D: Asymptomatic deep vein thrombosis in advanced cancer patients: the value of venous sonography. J.Clin.Ultrasound, 38: 232-237 (2010)

15. Bender R, Ziegler A, Lange S: Logistische Regression. Dtsch.Med.Wochenschr., 127 (Suppl. Statistik): 11-13 (2002)

16. Blättler W, Gerlach H, Hach-Wunderle V, Konstantinides, Noppeney T, Pillny, Riess, Schellong, Stiegler, Wildberger: Interdisziplinäre S2 Leitlinie - Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. VASA, 39: 10 (2010)

17. Blom J W, Doggen C J, Osanto S, Rosendaal F R: Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA, 293: 715-722 (2005)

18. Blom J W, Osanto S, Rosendaal F R: The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. J.Thromb.Haemost., 2: 1760-1765 (2004)

19. Blom J W, Vanderschoot J P, Oostindier M J, Osanto S, van der Meer F J, Rosendaal F R: Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. J.Thromb.Haemost., 4: 529-535 (2006)

20. Bredin M, Corner J, Krishnasamy M, Plant H, Bailey C, A'Hern R: Multicentre randomised controlled trial of nursing intervention for breathlessness in patients with lung cancer. BMJ, 318: 901-904 (1999)

21. Browne A M, Cronin C G, English C, NiMhuircheartaigh J, Murphy J M, Bruzzi J F: Unsuspected pulmonary emboli in oncology patients undergoing routine computed tomography imaging. J.Thorac.Oncol., 5: 798-803 (2010)

22. Buller H R, Davidson B L, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins M H, Raskob G, van den Berg-Segers A E, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing A W, Matisse Investigators: Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. N.Engl.J.Med., 349: 1695-1702 (2003)

23. Chew H K, Davies A M, Wun T, Harvey D, Zhou H, White R H: The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. J.Thromb.Haemost., 6: 601-608 (2008)

24. Chew H K, Wun T, Harvey D, Zhou H, White R H: Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. Arch.Intern.Med., 166: 458-464 (2006)

25. Chew H K, Wun T, Harvey D J, Zhou H, White R H: Incidence of venous thromboembolism and the impact on survival in breast cancer patients. J.Clin.Oncol., 25: 70-76 (2007)

26. Chuang Y M, Yu C J: Clinical characteristics and outcomes of lung cancer with pulmonary embolism. Oncology, 77: 100-106 (2009)

27. Crino L, Dansin E, Garrido P, Griesinger F, Laskin J, Pavlakis N, Stroiakovski D, Thatcher N, Tsai C M, Wu Y L, Zhou C: Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study. Lancet Oncol., 11: 733-740 (2010)

28. Crolow C, Samulowski M, Blum T, Kollmeier J, Schönfeld N, Bittner R. C, Behr J, Bauer T. T, Grüning W,: Haufigkeit thromboembolischer Komplikationen bei Patienten mit Lungenkarzinom. Pneumologie, 67: 442-447 (2013)

29. Dentali F, Malato A, Ageno W, Imperatori A, Cajozzo M, Rotolo N, Douketis J, Siragusa S, Crowther M: Incidence of venous thromboembolism in patients undergoing thoracotomy for lung cancer. J.Thorac.Cardiovasc.Surg., 135: 705-706 (2008)

30. Desai S R: Unsuspected pulmonary embolism on CT scanning: yet another headache for clinicians? Thorax, 62: 470-472 (2007)

31. Di Nisio M, Porreca E, Ferrante N, Otten H M, Cuccurullo F, Rutjes A W: Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. Cochrane Database Syst.Rev., 2: CD008500 (2012)

32. Dörner K: Taschenlehrbuch Klinische Chemie und Hämatologie. 7, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, S. 331 (2009)

33. Doroshow J H: Targeting EGFR in non-small-cell lung cancer. N.Engl.J.Med., 353: 200-202 (2005)

34. Encke A, Kopp I, Sauerland S: AWMF: S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE), 18. 3.2009 (mit eingearbeitetem Addendum vom 8. Mai 2010, abgerufen am 2.2.2014) URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-001l_S3_Thromboembolie-Prophylaxe_2010.pdf (2009)

35. Engelke C, Rummeny E J, Marten K: Pulmonary embolism at multi-detector row CT of chest: one-year survival of treated and untreated patients. Radiology, 239: 563-575 (2006)

36. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A: Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. J.Thromb.Haemost., 11: 223-233 (2013)

37. Falanga A, Panova-Noeva M, Russo L: Procoagulant mechanisms in tumour cells. Best Pract.Res.Clin.Haematol., 22: 49-60 (2009)

38. Falanga A, Marchetti M: Anticancer treatment and thrombosis. Thromb.Res., 129: 353-359 (2012)

39. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs R M, Brenner B, Brilhante D, Falanga A, Gerotzafias G T, Haim N, Kakkar A K, Khorana A A, Lecumberri R, Mandala M, Marty M, Monreal M, Mousa S A, Noble S, Pabinger I, Prandoni P, Prins M H, Qari M H, Streiff M B, Syrigos K, Bounameaux H, Büller H R: International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. J.Thromb.Haemost., 11: 56-70 (2013)

40. Ferroni P, Formica V, Roselli M, Guadagni F: Thromboembolic events in patients treated with anti-angiogenic drugs. Curr.Vasc.Pharmacol., 8: 102-113 (2010)

41. Fromm S: Binäre logistische Regressionsanalyse – Eine Einführung für Sozialwissenschaftler mit SPSS für Windows In: Schulze G and Akremi L (Hrsg) Bamberger Beiträge zur empirischen Sozialforschung. Bd 11, Bamberg : Professur für Methoden der Empirischen Sozialforschung, Otto-Friedrich-Univ., S. 6, (abgerufen am 15.1.2014 unter http://www.uni-bamberg.de/fileadmin/uni/fakultaeten/sowi_lehrstuehle/empirische_sozialforschung/pdf/bambergerbeitraege/Log-Reg-BBES.pdf) (2005a)

42. Fromm S: Binäre logistische Regressionsanalyse – Eine Einführung für Sozialwissenschaftler mit SPSS für Windows. In: Schulze G and Akremi L (Hrsg) Bamberger Beiträge zur empirischen Sozialforschung. Bd 11, Bamberg : Professur für Methoden der Empirischen Sozialforschung, Otto-Friedrich-Univ., S. 14-15 (abgerufen am 15.1.2014 unter http://www.uni-bamberg.de/fileadmin/uni/fakultaeten/sowi_lehrstuehle/empirische_sozialforschung/pdf/bambergerbeitraege/Log-Reg-BBES.pdf) (2005b)

43. Gary T, Belaj K, Steidl K, Pichler M, Eisner F, Stoger H, Hafner F, Froehlich H, Samonigg H, Pilger E, Brodmann M: Asymptomatic deep vein thrombosis and superficial vein thrombosis in ambulatory cancer patients: impact on short-term survival. Br.J.Cancer, 107: 1244-1248 (2012)

44. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, Niederle N, Stuschke M, Blum T, Deppermann K M, Ficker J H, Freitag L, Lubbe A S, Reinhold T, Spath-Schwalbe E, Ukena D, Wickert M, Wolf M, Andreas S, Auberger T, Baum R P, Baysal B, Beuth J, Bickeboller H, Bocking A, Bohle R M, Bruske I, Burghuber O, Dickgreber N, Diederich S, Dienemann H, Eberhardt W, Eggeling S, Fink T, Fischer B, Franke M, Friedel G, Gauler T, Gutz S, Hautmann H, Hellmann A, Hellwig D, Herth F, Heussel C P, Hilbe W, Hoffmeyer F, Horneber M, Huber R M, Hubner J, Kauczor H U, Kirchbacher K, Kirsten D, Kraus T, Lang S M, Martens U, Mohn-Staudner A, Muller K M, Muller-Nordhorn J, Nowak D, Ochmann U, Passlick B, Petersen I, Pirker R, Pokrajac B, Reck M, Riha S, Rube C, Schmittel A, Schonfeld N, Schutte W, Serke M, Stamatis G, Steingraber M, Steins M, Stoelben E, Swoboda L, Teschler H, Tessen H W, Weber M, Werner A, Wichmann H E, Irlinger Wimmer E, Witt C, Worth H, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Deutsche Krebsgesellschaft: Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer. Pneumologie, 64 Suppl 2: 1-164 (2010)

45. Goodacre S, Sutton A J, Sampson F C: Meta-analysis: The value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis. Ann.Intern.Med., 143: 129-139 (2005)

46. Griffiths G O, Burns S, Noble S I, Macbeth F R, Cohen D, Maughan T S: FRAGMATIC: a randomised phase III clinical trial investigating the effect of fragmin added to standard therapy in patients with lung cancer. BMC Cancer, 9: 355 (2009)

47. Hallahan D E, Chen A Y, Teng M, Cmelak A J: Drug-radiation interactions in tumor blood vessels. Oncology (Williston Park), 13: 71-77 (1999)

48. Halpern M T, Yabroff K R: Prevalence of outpatient cancer treatment in the United States: estimates from the Medical Panel Expenditures Survey (MEPS). Cancer Invest., 26: 647-651 (2008)

49. Hamilton M G, Hull R D, Pineo G F: Venous thromboembolism in neurosurgery and neurology patients: a review. Neurosurgery, 34: 280-96 (1994)

50. Heit J A, Silverstein M D, Mohr D N, Petterson T M, O'Fallon W M, Melton L J,3rd: Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. Arch.Intern.Med., 160: 809-815 (2000)

51. Herold G: Tiefe Venenthrombose. In: Herold G (Hrsg) Innere Medizin, Auflage 2010, S. 785-790 (2010)

52. Hoffmann-La Roche: Pressemitteilung von Hoffmann-La Roche: http://www.roche.com/de/media/media_releases/med-cor-2013-05-15b.htm (Abgerufen am 24.11.2013). (2013)

53. Hoffmann-La Roche: Tarceva Fachinformation: http://www.gene.com/download/pdf/tarceva_prescribing.pdf (Abgerufen am 24.11.2013). (2012)

54. Huang H, Korn JR, Mallick R, Friedman M, Nichols C, Menzin J: Incidence of venous thromboembolism among chemotherapy-treated patients with lung cancer and its association with mortality: A retrospective database study. J.Thromb.Thrombolysis., 34: 446-456 (2012)

55. Hutten B A, Prins M H, Gent M, Ginsberg J, Tijssen J G, Buller H R: Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. J.Clin.Oncol., 18: 3078-3083 (2000)

56. Icli F, Akbulut H, Utkan G, Yalcin B, Dincol D, Isikdogan A, Demirkazik A, Onur H, Cay F, Buyukcelik A: Low molecular weight heparin (LMWH) increases the efficacy of cisplatinum plus gemcitabine combination in advanced pancreatic cancer. J.Surg.Oncol., 95: 507-512 (2007)

57. Johnson M J, Sproule M W, Paul J: The prevalence and associated variables of deep venous thrombosis in patients with advanced cancer. Clin.Oncol.(R.Coll.Radiol), 11: 105-110 (1999)

58. Kalweit G, Huwer H, Volkmer I, Petzold T, Gams E: Pulmonary embolism: a frequent cause of acute fatality after lung resection. Eur.J.Cardiothorac.Surg., 10: 242-246 (1996)

59. Kearon C, Ginsberg J S, Douketis J, Crowther M, Brill-Edwards P, Weitz J I, Hirsh J: Management of suspected deep venous thrombosis in outpatients by using clinical assessment and D-dimer testing. Ann.Intern.Med., 135: 108-111 (2001)

60. Kearon C, Kahn S R, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob G E, Comerota A J, American College of Chest Physicians: Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest, 133: 454-545 (2008)

61. Khorana A A, Francis C W, Culakova E, Fisher R I, Kuderer N M, Lyman G H: Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. J.Clin.Oncol., 24: 484-490 (2006)

62. Khorana A A: Cancer-associated thrombosis: updates and controversies. Hematology Am.Soc.Hematol.Educ.Program., 2012: 626-630 (2012)

63. Khorana A A: Venous thromboembolism and prognosis in cancer. Thromb.Res., 125: 490-493 (2010)

64. Khorana A A, Connolly G C: Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. J.Clin.Oncol., 27: 4839-4847 (2009)

65. Khorana A A, Francis C W, Culakova E, Kuderer N M, Lyman G H: Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. Cancer, 110: 2339-2346 (2007a)

66. Khorana A A, Francis C W, Culakova E, Kuderer N M, Lyman G H: Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. J.Thromb.Haemost., 5: 632-634 (2007b)

67. Khorana A A, Francis C W, Culakova E, Lyman G H: Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. Cancer, 104: 2822-2829 (2005)

68. Kirwan C C, McDowell G, McCollum C N, Kumar S, Byrne G J: Early changes in the haemostatic and procoagulant systems after chemotherapy for breast cancer. Br.J.Cancer, 99: 1000-1006 (2008)

69. Klerk C P, Smorenburg S M, Otten H M, Lensing A W, Prins M H, Piovella F, Prandoni P, Bos M M, Richel D J, van Tienhoven G, Buller H R: The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. J.Clin.Oncol., 23: 2130-2135 (2005)

70. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W, Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators: Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. N.Engl.J.Med., 347: 1143-1150 (2002)

71. Kuderer N M, Ortel T L, Francis C W: Impact of venous thromboembolism and anticoagulation on cancer and cancer survival. J.Clin.Oncol., 27: 4902-4911 (2009)

72. Kumar V, Abbas K, Fausto N: Thrombosis. In: Kumar V, Abbas K, Fausto N (Hrsg) Robbins Basic Pathology, 8. Aufl, Saunders Elsevier, Philadelphia, S. 94-95 (2007)

73. Lazo-Langner A, Goss G D, Spaans J N, Rodger M A: The effect of low-molecular-weight heparin on cancer survival. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. J.Thromb.Haemost., 5: 729-737 (2007)

74. Le Gal G, Righini M, Roy P M, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A: Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. Ann.Intern.Med., 144: 165-171 (2006)

75. Lechner D, Kollars M, Gleiss A, Kyrle P A, Weltermann A: Chemotherapy-induced thrombin generation via procoagulant endothelial microparticles is independent of tissue factor activity. J.Thromb.Haemost., 5: 2445-2452 (2007)

76. Lechner D, Weltermann A: Pathophysiology of chemotherapy-associated thrombosis. Hamostaseologie, 29: 112-120 (2009)

77. Lee A Y: Cancer and thromboembolic disease: pathogenic mechanisms. Cancer Treat.Rev., 28: 137-140 (2002)

78. Lee A Y, Levine M N: Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. Circulation, 107: 17-21 (2003)

79. Lee J W, Cha S I, Jung C Y, Choi W I, Jeon K N, Yoo S S, Kim C H, Park J Y, Jung T H: Clinical course of pulmonary embolism in lung cancer patients. Respiration, 78: 42-48 (2009)

80. Lepper P M, Ott S R, Hoppe H, Schumann C, Stammberger U, Bugalho A, Frese S, Schmücking M, Blumstein N M, Diehm N, Bals R, Hamacher J: Superior vena cava syndrome in thoracic malignancies. Respir.Care, 56: 653-666 (2011)

81. Levi A D, Wallace M C, Bernstein M, Walters B C: Venous thromboembolism after brain tumor surgery: a retrospective review. Neurosurgery, 28: 859-863 (1991)

82. Levine M N, Gent M, Hirsh J, Arnold A, Goodyear M D, Hryniuk W, De Pauw S: The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. N.Engl.J.Med., 318: 404-407 (1988)

83. Louzada M L, Majeed H, Wells P S: Efficacy of low-molecular-weight-heparin versus vitamin K antagonists for long term treatment of cancer-associated venous thromboembolism in adults: a systematic review of randomized controlled trials. Thromb.Res., 123: 837-844 (2009)

84. Lyman G H, Khorana A A, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, Kakkar A, Kuderer N M, Levine M N, Liebman H, Mendelson D, Raskob G, Somerfield M R, Thodiyil P, Trent D, Francis C W, American Society of Clinical Oncology: American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. J.Clin.Oncol., 25: 5490-5505 (2007)

85. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Ogura T, Ando M, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T, North-East Japan Study Group: Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N.Engl.J.Med., 362: 2380-2388 (2010)

86. Malgor R D, Bilfinger T V, Labropoulos N: A systematic review of pulmonary embolism in patients with lung cancer. Ann.Thorac.Surg., 94: 311-316 (2012)

87. Meyer G, Besse B, Friard S, Girard P, Corbi P, Azarian R, Monnet I, Alifano M, Chouaid C, Descourt R, Dennewald G, Taillade L, De Luca K, Giraud F, Pichon E, Chatellier G: Effect of tinzaparin on survival in non-small-cell lung cancer after surgery. TILT: tinzaparin in lung tumours. Rev.Mal.Respir., 28: 654-659 (2011)

88. Mittlböck M: Skriptum: Analyse von medizinischen Lebensdauerdaten, Version 2006-11, S. 29-40. Institut für Medizinische Statistik und Informatik, MedUni Wien http://www.meduniwien.ac.at/imc/biometrie/Lehre/Medizin/Skripten/biometrische %20software%20III/SPSS_Skriptum_Lebensdaueranalyse.pdf (Abgerufen am 1.9.2013)

89. Monreal M, Barba R, Tolosa C, Tiberio G, Todoli J, Samperiz A L, RIETE Investigators: Deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the same disease? Pathophysiol.Haemost.Thromb., 35: 133-135 (2006)

90. Monreal M, Fernandez-Llamazares J, Perandreu J, Urrutia A, Sahuquillo J C, Contel E: Occult cancer in patients with venous thromboembolism: which patients, which cancers. Thromb.Haemost., 78: 1316-1318 (1997)

91. Moore R A, Adel N, Riedel E, Bhutani M, Feldman D R, Tabbara N E, Soff G, Parameswaran R, Hassoun H: High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. J.Clin.Oncol., 29: 3466-3473 (2011)

92. Nalluri S R, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S: Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. JAMA, 300: 2277-2285 (2008)

93. Noble S: Low-molecular-weight heparin and survival in lung cancer. Thromb.Res., 129 Suppl 1: 114-118 (2012)

94. Numico G, Garrone O, Dongiovanni V, Silvestris N, Colantonio I, Di Costanzo G, Granetto C, Occelli M, Fea E, Heouaine A, Gasco M, Merlano M: Prospective evaluation of major vascular events in patients with nonsmall cell lung carcinoma treated with cisplatin and gemcitabine. Cancer, 103: 994-999 (2005)

95. Otten H M, Mathijssen J, ten Cate H, Soesan M, Inghels M, Richel D J, Prins M H: Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. Arch.Intern.Med., 164: 190-194 (2004)

96. Pabinger I, Alt-Epping B, Demarmels Biasiutti F, Langer F: Venöse Thrombembolien (VTE) bei Tumorpatienten. http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/venoese-thrombembolien-vte-bei-tumorpatienten/venapse-thrombembolien-vte-bei-tumorpatienten.pdf (Abgerufen am 20.12.2013). (2011)

97. Palareti G, Legnani C, Lee A, Manotti C, Hirsh J, D'Angelo A, Pengo V, Moia M, Coccheri S: 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., 84: 805-810 (2000)

98. Perrier A, Roy P M, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier A L, Furber A, Revel M P, Howarth N, Davido A, Bounameaux H: Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. N.Engl.J.Med., 352: 1760-1768 (2005)

99. Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, Barni S: Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials. Ann.Oncol., 23: 1672-1679 (2012)

100. Piatek C, O'Connell C: Unsuspected pulmonary embolism: impact on mortality among cancer patients. Curr.Opin.Pulm.Med., 18: 406-409 (2012)

101. Piccioli A, Falanga A, Baccaglini U, Marchetti M, Prandoni P: Cancer and venous thromboembolism. Semin.Thromb.Hemost., 32: 694-699 (2006)

102. Pirker R, Pereira J R, Szczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R, Vynnychenko I, Park K, Yu C, Ganul V, Roh J, Bajetta E, O'Byrne K, de Marinis F, Eberhardt W, Goddemeier T, Emig M, Gatzemeier U: Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. Lancet, 373: 1525-1531 (2009)

103. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A: Cancer and venous thromboembolism. Lancet Oncol., 6: 401-410 (2005)

104. Prandoni P, Lensing A W, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, Marchiori A, Sabbion P, Prins M H, Noventa F, Girolami A: Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood, 100: 3484-3488 (2002)

105. Prandoni P, Samama M M: Risk stratification and venous thromboprophylaxis in hospitalized medical and cancer patients. Br.J.Haematol., 141: 587-597 (2008)

106. Reuben D B, Mor V: Dyspnea in terminally ill cancer patients. Chest, 89: 234-236 (1986)

107. Rice T W, Rodriguez R M, Light R W: The superior vena cava syndrome: clinical characteristics and evolving etiology. Medicine (Baltimore), 85: 37-42 (2006)

108. Riede U, Schaefer H: Thrombose. In: Riede U, Schaefer H (Hrsg) Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme Verlag, Stuttgart New York, S. 406-407 (2004a)

109. Riede U, Schaefer H: Störungen des Zellwachstums. In: Allgemeine und spezielle Pathologie, Thieme Verlag, Stuttgart New York, S. 372-373 (2004b)

110. Sallah S, Wan J Y, Nguyen N P: Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. Thromb.Haemost., 87: 575-579 (2002)

111. Saphner T, Tormey D C, Gray R: Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer J.Clin.Oncol., 9: 286-294 (1991)

112. Sawaya R, Zuccarello M, Elkalliny M, Nishiyama H: Postoperative venous thromboembolism and brain tumors: Part I. Clinical profile. J.Neurooncol., 14: 119-125 (1992)

113. Schiff D, Deangelis L M: Therapy of venous thromboembolism in patients with brain metastases. Cancer, 73: 493-498 (1994)

114. Sebastian A J, Paddon A J: Clinically unsuspected pulmonary embolism--an important secondary finding in oncology CT. Clin.Radiol., 61: 81-85 (2006)

115. Seng S, Liu Z, Chiu S K, Proverbs-Singh T, Sonpavde G, Choueiri T K, Tsao C K, Yu M, Hahn N M, Oh W K, Galsky M D: Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with Cisplatin: a systematic review and meta-analysis. J.Clin.Oncol., 30: 4416-4426 (2012)

116. Shteinberg M, Segal-Trabelsy M, Adir Y, Laor A, Vardi M, Bitterman H: Clinical characteristics and outcomes of patients with clinically unsuspected pulmonary embolism versus patients with clinically suspected pulmonary embolism. Respiration, 84: 492-500 (2012)

117. Silbernagel S, Despopulos A: Herz und Kreislauf. In Silbernagel S, Despopulos A (Hrsg) Taschenatlas Physiologie, 8. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart New York, S. 216 (2012)

118. Silverstein M D, Heit J A, Mohr D N, Petterson T M, O'Fallon W M, Melton L J:Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. Arch.Intern.Med., 158: 585-593 (1998)

119. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban J P, Azarian R, Laurent M, Hirsch J L, Ferrari E, Bosson J L, Mottier D, Beau B: A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire. N.Engl.J.Med., 337: 663-669 (1997)

120. Sorensen H T, Mellemkjaer L, Olsen J H, Baron J A: Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. N.Engl.J.Med., 343: 1846-1850 (2000)

121. Storto M L, Di Credico A, Guido F, Larici A R, Bonomo L: Incidental detection of pulmonary emboli on routine MDCT of the chest. AJR.American Journal of Roentgenology, 184: 264-267 (2005)

122. Sun J M, Kim T S, Lee J, Park Y H, Ahn J S, Kim H, Kwon O J, Lee K S, Park K, Ahn M J: Unsuspected pulmonary emboli in lung cancer patients: the impact on survival and the significance of anticoagulation therapy. Lung Cancer, 69: 330-336 (2010)

123. Tam B Y, Wei K, Rudge J S, Hoffman J, Holash J, Park S K, Yuan J, Hefner C, Chartier C, Lee J S, Jiang S, Nayak N R, Kuypers F A, Ma L, Sundram U, Wu G, Garcia J A, Schrier S L, Maher J J, Johnson R S, Yancopoulos G D, Mulligan R C, Kuo C J: VEGF modulates erythropoiesis through regulation of adult hepatic erythropoietin synthesis. Nat.Med., 12: 793-800 (2006)

124. Trousseau A: Medizinische Klinik des Hôtel Dieu in Paris. Deutsch bearbeitet v. Dr. L. Culmann, Bd 2, 2. Aufl., Stahel'sche Buch- und Kunsthandlung, Würzburg, S. 490-491 (1868a)

125. Trousseau A: Medizinische Klinik des Hôtel Dieu in Paris. Deutsch bearbeitet v. Dr. L. Culmann, Bd 2, 2. Aufl., Stahel'sche Buch- und Kunsthandlung, Würzburg, S. 498 (1868b)

126. U.S. Departement of Health: The Surgeon General’s Call to Action to Prevent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. http://www.surgeongeneral.gov/library/calls/deepvein/index.html (Abgerufen am 4.1.2014). (2008)

127. van Belle A, Buller H R, Huisman M V, Huisman P M, Kaasjager K, Kamphuisen P W, Kramer M H, Kruip M J, Kwakkel-van Erp J M, Leebeek F W, Nijkeuter M, Prins M H, Sohne M, Tick L W, Christopher Study Investigators: Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. JAMA, 295: 172-179 (2006)

128. Varki A: Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. Blood, 110: 1723-1729 (2007)

129. Verso M, Gussoni G, Agnelli G: Prevention of venous thromboembolism in patients with advanced lung cancer receiving chemotherapy: a combined analysis of the PROTECHT and TOPIC-2 studies. J.Thromb.Haemost., 8: 1649-1651 (2010)

130. Wahrenbrock M, Borsig L, Le D, Varki N, Varki A: Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas. J.Clin.Invest., 112: 853-862 (2003)

131. Weiß C: Chi Quadrat Tests. In: Basiswissen medizinische Statistik, 6. Aufl, Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 200-205 (2013a)

132. Weiß C: Kaplan-Meier-Methode. In: Basiswissen medizinische Statistik, 6.Aufl, Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 288-289 (2013b)

133. Wells P S, Anderson D R, Rodger M, Stiell I, Dreyer J F, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs M J: Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. Ann.Intern.Med., 135: 98-107 (2001)

134. Wells P S, Hirsh J, Anderson D R, Lensing A W, Foster G, Kearon C, Weitz J, D'Ovidio R, Cogo A, Prandoni P: Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. Lancet, 345: 1326-1330 (1995)

135. White R H: Identifying risk factors for venous thromboembolism. Circulation, 125: 2051-2053 (2012)

136. Zangari M, Fink L M, Elice F, Zhan F, Adcock D M, Tricot G J: Thrombotic events in patients with cancer receiving antiangiogenesis agents. J.Clin.Oncol., 27: 4865-4873 (2009)

137. Zhang J, Zhang Y L, Ma K X, Qu J M: Efficacy and safety of adjunctive anticoagulation in patients with lung cancer without indication for anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. Thorax, 68: 442-450 (2013)

138. Ziegler A, Lange S, Bender R: Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test. Dtsch.Med.Wochenschr., 132: 39-41 (2007)

Danksagung

Für die Überlassung des Themas und die engagierte Betreuung der Arbeit bedanke ich mich vielmals bei Herrn PD. Dr. med. Christian Schumann.

Weiterer Dank gilt meinen Eltern Joachim und Juliane Schwermer sowie Fabia Lührmann für das Korrekturlesen der Arbeit.

Darüber hinaus danke ich der Studienstiftung des deutschen Volkes für die Unterstützung und Förderung meines Studiums.

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.