

Aus der Klinik und Poliklinik für Onkologie, Hämatologie und
Knochenmarktransplantation mit der Sektion Pneumologie des
Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

Direktor: Prof. Dr. Carsten Bokemeyer

**Venöse thrombembolische Komplikationen bei Patienten
mit fortgeschrittenem Keimzelltumor unter Platin-basierter
Chemotherapie – Inzidenz und Risikofaktoren**

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

vorgelegt von

Anna Donata Luhmann, geb. Kamischke
aus Selk, Schleswig-Holstein

Hamburg, Januar 2013

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 29.07.2013

Veröffentlicht mit der Genehmigung der medizinischen Fakultät der
Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Carsten Bokemeyer

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: PD Dr. Hendrik Isbarn

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/in: PD Dr. Axel Larena-Avellaneda

Meinen Eltern

Gliederung

1	Zusammenfassung.....	1
2	Einleitung	3
2.1	Hodentumore.....	3
2.1.1	Ätiologie von Hodentumoren.....	4
2.1.2	Tumormarker	4
2.1.3	Stadieneinteilung	6
2.1.4	Therapie.....	8
2.1.4.1	Stadium I	8
2.1.4.2	Stadium II und III	10
2.2	Thrombembolische Komplikationen	11
2.2.1	Thrombembolische Komplikationen bei malignen Erkrankungen.....	13
2.2.2	Thrombembolische Komplikationen bei Patienten mit Hodentumoren.....	15
2.2.3	Chemotherapie-induzierte thrombembolische Komplikationen.....	18
2.2.4	Cisplatin-induzierte thrombembolische Komplikationen	20
2.3	Zielsetzung der Analyse	23
3	Patienten, Material und Methodik.....	24
3.1	Erhebung der Patientendaten.....	25
3.2	Statistische Auswertung	26
4	Ergebnisse	28
4.1	Charakteristika sowie potentielle Risikofaktoren im Gesamtkollektiv	28
4.1.1	Hodentumorerkrankung	28
4.1.2	Patientenbezogene Risikofaktoren	31
4.1.3	Onkologische Vortherapie von Rezidivpatienten.....	31
4.1.4	Aktuelle onkologische Therapie	32
4.1.5	Supportive Therapie.....	33
4.1.6	Therapieerfolg und Überleben	34
4.2	Charakteristika und potentielle Risikofaktoren bei Patienten mit thrombembolischen Komplikationen.....	35

4.2.1	Hodentumorerkrankung	35
4.2.2	Patientenbezogene Risikofaktoren	37
4.2.3	Onkologische Therapie einschließlich supportiver Maßnahmen.....	37
4.3	Lokalisation der venösen thrombembolischen Ereignisse	38
4.4	Univariate Analyse	39
4.4.1	Charakteristika der Tumorerkrankung.....	39
4.4.2	Patientenbezogene Risikofaktoren	41
4.4.3	Therapie und supportive Maßnahmen	41
4.4.4	Therapieerfolg und Überleben	44
4.5	Multivariate Analyse	44
4.6	Vergleich der Charakteristika von Patienten mit thrombembolischen Komplikationen vor und während Chemotherapie.....	46
4.6.1	Charakteristika der Tumorerkrankung.....	46
4.6.2	Patientenbezogene Risikofaktoren	48
4.6.3	Therapie und supportive Maßnahmen	49
4.6.4	Lokalisation und Art der thrombembolischen Ereignisse in Korrelation mit dem Zeitpunkt des Auftretens.....	50
5	Diskussion.....	53
6	Zusammenfassung und Schlussfolgerung	68
7	Literatur	70
8	Danksagung	79
9	Lebenslauf.....	80
10	Erklärung.....	81

1 Zusammenfassung

Tumorpatienten haben verglichen mit der übrigen Bevölkerung ohne Krebserkrankung ein erhöhtes Risiko, an einer venösen thrombembolischen Komplikation zu erkranken. Dies scheint auch für Patienten mit Keimzelltumoren des Hodens zu gelten. Desweiteren scheint sich das Risiko durch die Verabreichung einer Platin-haltigen Chemotherapie noch zu erhöhen.

Das Ziel dieser Studie war daher, die Inzidenz von venösen thrombembolischen Ereignissen sowie mögliche Risikofaktoren für das Auftreten dieser Komplikation im Zusammenhang mit einer Platin-basierten Chemotherapie bei Hodentumorpatienten zu untersuchen.

Es wurden in einer retrospektiven Studie die Daten von allen 193 Hodentumorpatienten, die im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2009 eine Platin-haltige Chemotherapie in der Klinik und Poliklinik für Onkologie, Hämatologie und Knochenmarktransplantation mit der Sektion Pneumologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf und der Klinik für Urologie des Albertinen Krankenhauses Hamburg erhalten haben, untersucht. Die Platin-basierte Chemotherapie konnte dabei als Erstlinientherapie bei Primärerkrankung oder als Zweitlinientherapie im ersten Rezidiv appliziert worden sein.

Die Analyse der Daten zeigte, dass es bei 22 von 193 Patienten (11%, 95%CI 6.9-15.9%) zu mindestens einem venösen thrombembolischen Ereignis gekommen war.

Dieses Ereignis trat bei 16 Patienten (16/141; 11%) im Rahmen der Erstdiagnose eines Hodentumors auf, bei 6 Patienten (6/52; 12%) beim ersten Rezidiv der Erkrankung.

Von den betroffenen 22 Patienten wiesen 18 Patienten (82%) die thrombembolische Komplikation bereits vor Applikation der Platin-basierten Chemotherapie auf. Lediglich bei 4 Patienten (18%) trat die

Thrombembolie erst während der chemotherapeutischen Behandlung auf; diese Patienten erhielten alle eine Erstlinientherapie.

Das Auftreten einer thrombembolischen Komplikation hatte keine Auswirkungen auf das Gesamtüberleben der Patienten.

Mittels univariater Analyse konnten eine rein seminomatöse Histologie des Tumors, retroperitoneale und supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen, eine erhöhte Laktatdehydrogenase, die Verwendung eines zentralen Venenkatheters zur Applikation der Chemotherapie, ein vorbestehender arterieller Hypertonus, die supportive Verabreichung von G-CSF (Granulocyte-colony stimulating factor) und die Applikation von mehr als drei Zyklen Cisplatin-basierter Chemotherapie als Risikofaktoren für die Entwicklung einer venösen Thrombembolie identifiziert werden.

Die multivariate Analyse bestätigte die Verwendung eines zentralen Venenkatheters und das Vorhandensein von supraklavikulären Lymphknotenmetastasen als unabhängige Risikofaktoren.

Zusammenfassend traten im Kollektiv der von uns untersuchten Hodentumorpatienten bei 11% venöse thrombembolische Komplikationen auf. Bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten (82%) manifestierte sich die Thrombembolie bereits vor Applikation einer Chemotherapie und ist somit auf die Erkrankung selbst zurückzuführen. Supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen und die Verwendung eines zentralen Venenkatheters zur Applikation der Chemotherapie konnten als unabhängige Risikofaktoren identifiziert werden.

2 Einleitung

2.1 Hodentumore

Der Hodentumor macht ca. 2% aller Krebserkrankungen bei Männern aus und gehört damit zu den eher selteneren bösartigen Erkrankungen (1). Hodentumore treten im Gegensatz zu vielen anderen Krebserkrankungen vorwiegend im Alter zwischen 15 und 34 Jahren auf. In dieser Altersgruppe ist er der häufigste bösartige Tumor bei Männern (2, 3).

Hodentumore teilen sich bezüglich ihres Ursprungsgewebes in Keimzell- und Nichtkeimzelltumore auf. Dabei sind die Keimzelltumore mit etwa 95% die häufigsten Hodentumore (4). Zu den knapp 5% der intraskrotalen Nichtkeimzelltumore gehören Tumore des Nebenhodens und Samenstranges. Da die Keimzelltumore des Hodens den überwiegenden Anteil der Hodentumore ausmachen, werden sie im folgenden Text subsummierend als „Hodentumor“ bezeichnet.

Die Keimzelltumore des Hodens unterteilen sich histologisch in reine Seminome und die Gruppe der Nicht-Seminome. Bei den Nicht-Seminomen können ihrerseits wiederum fünf Subtypen unterschieden werden: das embryonale Karzinom, der Dottersacktumor, das Chorion-Karzinom, das Teratom und der Misch tumor aus verschiedenen histologischen Anteilen, wie anderen Subtypen des Nicht-Seminoms und / oder mit Anteilen eines Seminoms.

Etwa 60% der Hodentumore sind Seminome und 40% sind Nicht-Seminome. Hodentumore treten meist primär gonadal auf, sie können sich jedoch auch primär retroperitoneal oder primär mediastinal manifestieren. Dabei haben die Nicht-Seminome mit 20–30 Jahren einen signifikant früheren Altersgipfel als die Seminome mit 30–40 Jahren (4).

Weltweit ist in den vergangenen 40 Jahren die Inzidenz bösartiger Hodentumore gestiegen (5, 6). In den meisten Populationen ist hierbei die Inzidenz von seminomatösen Tumoren etwas größer als von nicht-seminomatösen Tumoren (7). Im Gegensatz allerdings zum Trend der

Inzidenz ist die Mortalitätsrate in den meisten europäischen Ländern deutlich gesunken. Dieser Umstand ist vor allem der Verwendung Platin-basierter Chemotherapieregimes und dem multidisziplinären Krankheitsmanagement zu verdanken (8).

2.1.1 Ätiologie von Hodentumoren

Bisher ist die Entstehung bösartiger Hodentumore noch nicht vollständig geklärt. Allerdings konnten einige klinische und epidemiologische Risikofaktoren identifiziert werden, die mit einem deutlich erhöhten Erkrankungsrisiko einhergehen.

Diese Risikofaktoren sind der Maldescensus testis, ein vorangegangener kontralateraler Hodentumor und das Vorkommen eines Hodentumors bei einem erst- oder zweitgradig Verwandten (9). Dabei ist der Maldescensus testis der häufigste Risikofaktor, der mit einem 4- bis 8-fach erhöhten Erkrankungsrisiko einhergeht. Diese erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit ist dabei unabhängig von dem Grad der Fehllage des Hodens und dem Alter bei der korrigierenden Orchidopexie. Weitere Risikofaktoren sind wahrscheinlich die Subfertilität, die Erkrankung eines Geschwisters, das Vorliegen eines Klinefelter-Syndroms und die Atrophie des Hodens (10, 11).

2.1.2 Tumormarker

Tumormarker spielen für die histologische Zuordnung, Risikoklassifizierung sowie für die Therapieverlaufsbeobachtung und Nachsorge von bösartigen Hodentumoren eine große Rolle.

Die onkofetalen Marker alpha-Fetoprotein (AFP) und β -Humanes-Chorion-Gonadotropin (β -HCG) sowie die Laktatdehydrogenase (LDH) sind hierbei die zentralen Tumormarker. Auftreten und Ausmaß der Erhöhung hängen

von der Histologie des Primärtumors ab sowie von der Tumorlast und der Aktivität der Tumorzellen (12).

Insgesamt lassen sich bei etwa 51% aller Hodentumorpatienten erhöhte Tumormarker messen (13). Bei etwa 90% aller nicht-seminomatöser Tumore finden sich erhöhte Werte für die Tumormarker AFP und β -HCG.

Beim AFP handelt es sich um ein Glykoprotein, das während der Schwangerschaft physiologisch vom Dottersack, vom Gastrointestinaltrakt und in der Leber gebildet wird. Dottersacktumoren und embryonale Karzinome bilden in ihren Zellen AFP. Eine Erhöhung des AFPs deutet somit – unter anderem – auf Anteile dieser Tumore hin. Reine Seminome und reine Chorionkarzinome produzieren kein AFP. Insgesamt ist AFP bei etwa 50-70% aller Patienten mit einem nicht-seminomatösen Keimzelltumor erhöht (12).

Auch das β -HCG ist ein Glykoprotein. Es wird physiologisch von trophoblastischen Zellen gebildet. So wird das β -HCG beim malignen Hodentumor vor allem von den synzytiotrophoblast-ähnlichen Zellen des Chorionkarzinoms gebildet und kann dann sehr hohe Serumkonzentrationen von >100 000 U/l erreichen; der Normwert reicht bis 5 U/l. Ein Anstieg des β -HCG kann bei 40-60% aller Patienten mit einem nicht-seminomatösen Tumor beobachtet werden. Bis zu 30% aller Seminome zeigen oder entwickeln im Krankheitsverlauf erhöhte Serumkonzentrationen von β -HCG (14).

Die Laktatdehydrogenase (LDH) ist ein unspezifischer Marker für einen vermehrten Zellumsatz. Erhöhte Serumspiegel finden sich bei bis zu 80% aller Hodentumorpatienten.

Negative Tumormarker schließen einen Hodentumor jedoch nicht aus. Es gibt weitere Marker, so z. B. die plazentare alkalische Phosphatase (PLAP), die bei Vorliegen eines reinen Seminoms erhöht sein kann.

Internationaler Standard ist es, präoperativ AFP, β -HCG und LDH im Serum zu bestimmen. Im weiteren Verlauf dienen die ermittelten Werte zum Therapiemonitoring: So wird der postoperative Abfall der Tumormarker ebenso wie der Verlauf während der Chemotherapie

überwacht. Zudem dienen die Tumormarker in der Nachsorge der Früherkennung eines eventuellen Rezidivs (15).

2.1.3 Stadieneinteilung

Es gibt zahlreiche, über Jahrzehnte entwickelte Klassifikationen zur Stadieneinteilung von Hodentumoren. Heute sind im Wesentlichen zwei Klassifikationen im klinischen Gebrauch: die Stadieneinteilung von Lugano (1979) und die TNM-Klassifikation der UICC (Union internationale contre le cancer) (16). Eine Risikoklassifizierung für Patienten in metastasierten Stadien wurde durch die International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) hinsichtlich prognostisch relevanter Faktoren entwickelt (17).

Stadieneinteilung nach Lugano (1979): Ausbreitung:

- I** Tumor auf Hoden beschränkt
- II** Lymphknotenmetastasen unterhalb des Zwerchfells
 - II a** Lymphknoten < 2 cm Durchmesser
 - II b** Lymphknoten 2 - 5 cm Durchmesser
 - II c** Lymphknoten 5 - 10 cm Durchmesser
 - II d** Lymphknoten > 10 cm Durchmesser
- III** Metastasen oberhalb des Zwerchfells
 - III a** supraklavikuläre / mediastinale Lymphknoten
 - III b** Lungenmetastasen
 - III c** weitere Metastasen außerhalb der Lunge

Das von der UICC nach pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten entwickelte TNM-System bildet eine wichtige Grundlage des klinischen Stagings. Es beschreibt den Primärtumor (T) in Größe, Ausdehnung und Blut- oder Lymphgefäßinvasion, das Ausmaß der retroperitonealen/mediastinalen Lymphknotenmetastasierung (N) und das etwaige Vorliegen von Fernmetastasen (M).

Die Risikoklassifikation der IGCCCG unterteilt das Kollektiv der metastasierten Hodentumorpatienten hinsichtlich ihrer Prognose in 3 Gruppen: „good risk“, „intermediate risk“ und „poor risk“.

Tabelle 1: Risikoklassifizierung metastasierter Keimzelltumore (17)

Prognosegruppe	Charakterisierung	Tumormarker / Prognose
“Good Risk”		
Nicht-Seminom	testikulärer / retroperi - tonealer Primärtumor, keine extrapulmonale viszerale Metastasierung	AFP < 1000 ng/ml, β -HCG < 5000 U/l, LDH < 1,5 x normal 5J-PFS 98%, OS 92%
Seminom	jede Primärlokalisation, keine extrapulmonale viszerale Metastasierung	AFP normal, jedes β -HCG, jede LDH 5J-PFS 82%, OS 86%
“Intermediate Risk”		
Nicht-Seminom	Testikulärer / retroperi - tonealer Primärtumor, keine extrapulmonale viszerale Metastasierung	AFP 1000 – 10 000 ng/ml, β -HCG 5000 – 50 000 U/l, LDH 1,5 – 10 x normal 5J-PFS 75%, OS 80%
Seminom	jede Primärlokalisation, extrapulmonale viszerale Metastasierung	AFP normal, jedes β -HCG, jede LDH 5J-PFS 67%, OS 72%
“Poor Risk”		
Nicht-Seminom	mediastinaler Primärtumor, extrapulmonale viszerale Metastasierung	AFP > 10 000 ng/ml, β -HCG > 50 000 U/l 5J-PFS 41%, OS 48%

Abkürzungen Tab. 1: AFP: alpha-Fetoprotein, β -HCG: β -Humanes-Chorion-Gonadotropin, LDH: Laktatdehydrogenase, PFS: progressionsfreies Überleben, OS: Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weisen im Allgemeinen etwa 60% der Hodentumorpatienten eine prognostisch „gute“ Erkrankungssituation auf und können mit den aktuellen Standardtherapien eine 5-Jahresüberlebensrate von etwa 98% erreichen. Etwa 25% der Patienten weisen eine „intermediäre“ Prognose auf und können heute in bis zu 80% ein langfristiges Überleben erreichen. Etwa 15% der Patienten mit nicht-seminomatösem Hodentumor befinden sich im Stadium der „ungünstigen“ Prognose und erreichen mit den aktuellen Standardchemotherapien weiterhin nur in 40-45% ein langfristiges Überleben.

2.1.4 Therapie

Das grundsätzliche Therapieprinzip besteht darin, dass unmittelbar nach Diagnosestellung bzw. bei einem dringenden Verdacht auf einen bösartigen Hodentumor eine Orchiektomie durchgeführt wird. Anschließend wird mittels radiologischer Bildgebung – in der Regel mittels einer Computertomographie – die Ausdehnung des Tumors untersucht. Wird eine Metastasierung ausgeschlossen und liegt somit ein Stadium I vor, schließt sich dem operativen Eingriff im Folgenden eine adjuvante Therapie oder ein Vorgehen nach der sogenannten Surveillance-Strategie – eine engmaschigen Überwachungsstrategie mit aktiver Therapie erst bei einem möglichen Rezidiv – an. Bei weiter fortgeschrittenen Erkrankungen mit einer radiologisch diagnostizierten Metastasierung erfolgt die Therapie stadienadaptiert.

2.1.4.1 Stadium I

Die Therapieoptionen im Stadium I unterscheiden sich je nachdem, ob es sich bei dem Primärtumor um ein reines Seminom oder um ein Nicht-Seminom handelt.

Bei einem reinen Seminom im Stadium I gibt es drei alternative, gleichwertige Therapieverfahren. Zum einen ist dies die Surveillance-

Strategie, die auch als „watch-and-wait“-Strategie bezeichnet wird. Bei dieser Überwachungsstrategie erfolgt keine aktive adjuvante Therapie, sondern es werden engmaschige Verlaufskontrollen mit körperlicher Untersuchung, Kontrolle der Tumormarker und einer radiologischen Bildgebung durchgeführt. Bei dieser Form der Nachbeobachtung kommt es in 12-16% zu einem Rezidiv. Bei Hochrisiko-Patienten, also mit einem Primärtumor > 4 cm und einer Invasion des Tumors in das Rete testis, kann es in bis zu 32% der Fälle zu einem Rezidiv kommen. In diesem Fall wird zu einer Therapie mit einem Zyklus Carboplatin – dosiert nach AUC 7 – geraten, worunter die Rezidivrate bei nur etwa 3-4% liegt. Die dritte, am längsten in Studien beobachtete Therapiestrategie ist die der adjuvanten Radiotherapie des Retroperitoneums mit 20 Gray (Gy). Auch bei diesem Verfahren kommt es zu einer Rezidivrate von 3-4%. Allerdings zeichnen sich hierbei zunehmend erhöhte Raten an schwerwiegenden Langzeittoxizitäten wie maligne Zweittumore ab, so dass die adjuvante Strahlentherapie allmählich an Bedeutung verliert.

Sollte es zu einem Rezidiv kommen, können bei allen drei Strategien durch eine platinhaltige Kombinations-Chemotherapie – entweder mit drei Zyklen Cisplatin, Etoposid und Bleomycin (PEB) oder vier Zyklen Cisplatin und Etoposid (PE) – Heilungsraten von etwa 99% erreicht werden (18).

Auch bei einem Nicht-Seminom im Stadium I bestehen grundsätzlich drei Therapieoptionen.

Im Falle der Surveillance-Strategie kommt es in ca. 14-22% zu einem Rezidiv, sofern keine vaskuläre Invasion vorliegt. Hat jedoch eine vaskuläre Invasion des Primärtumors stattgefunden, so liegt die Rezidivrate ohne aktive Therapie in diesem Fall bei bis zu 48%, so dass bei diesen Patienten in der Regel die Durchführung von zwei Zyklen adjuvanter Chemotherapie nach dem PEB-Regime empfohlen wird. Danach liegt die Rezidivrate noch bei etwa 2-7%.

Es gibt im Weiteren auch die Option der nervenschonenden retroperitonealen Lymphadenektomie; hiernach kommt es in ca. 10% der Fälle zu einem Rezidiv.

Entscheidend für die Wahl der Therapiestrategie ist aber auch bei Nicht-Seminomen, dass im Falle eines Rezidivs unter Surveillance oder nach adjuvanter Therapie noch immer etwa 98% der Patienten mit einer platinhaltigen Kombinations-Chemotherapie (3-4 Zyklen) geheilt werden (18).

2.1.4.2 Stadium II und III

Patienten mit einem reinen Seminom im Stadium IIA oder B, also Patienten mit einem isolierten retroperitonealen Lymphknotenbefall bis maximal 5 cm Größe, wird derzeit eine Bestrahlung des Retroperitonealraums mit 30 Gy im Stadium IIA und 36 Gy im Stadium IIB empfohlen. Die Strahlendosis wird jeweils in homogenen Gaben von zwei Gy pro Tag an fünf Tagen pro Woche appliziert. Diese Therapiestrategie führt in einem Beobachtungszeitraum von sechs Jahren zu einer Rezidivfreiheit von etwa 95%. Allerdings deuten Daten der Langzeitbeobachtung ein erhöhtes Risiko für Spättoxizitäten an, insbesondere für Zweitmalignome im ehemaligen Bestrahlungsfeld, so dass vor allem im Stadium IIB auch die Option einer systemischen cisplatinhaltigen Kombinations-Chemotherapie erwogen werden kann.

Alle anderen Patienten in metastasierten Stadien, also Patienten mit einem Nicht-Seminom im Stadium II und III bzw. Patienten mit reinem Seminom ab Stadium IIB bzw. C, werden entsprechend ihrer Prognoseeinschätzung durch die IGCCCG Klassifikation (17) mit einer systemischen Cisplatin-basierten Kombinationstherapie behandelt. Die Prognoseeinschätzung mittels der IGCCCG-Klassifikation bestimmt dabei vor allem die Zyklenzahl der Chemotherapie. Bei „guter“ Prognose erhalten die Patienten drei Zyklen Cisplatin, Etoposid und Bleomycin (3 x PEB) oder, bei Kontraindikationen gegen Bleomycin (z. B. eine vorbestehende Lungenfunktionseinschränkung), vier Zyklen Cisplatin und Etoposid (4 x PE). Patienten mit „intermediärer“ oder „ungünstiger“ Prognose erhalten vier Zyklen PEB oder Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid (4 x PEI). Bei ausgewählten Patienten mit „schlechter Prognose“ kann

eine Hochdosis-Chemotherapie (HD-PEI) verbunden mit einer autologen peripheren Stammzellreinfusion empfohlen werden. Nicht-randomisierte Studien deuten höhere Überlebensraten für Patienten mit primärer Hochdosischemotherapie mit einem 5-Jahres-Überleben von 60-70% an, randomisierte Phase III-Studien konnten diesen Vorteil aber nicht abschließend bestätigen (19).

Liegen nach abgeschlossener Chemotherapie in der radiologischen Bildgebung ein Resttumor von > 1 cm und eine Normalisierung der Tumormarker vor, wird bei Patienten mit Nicht-Seminom derzeit grundsätzlich eine Resektion des Resttumors empfohlen. Bei Patienten mit reinem Seminom kann die Vitalität eines Resttumors mit hoher Sicherheit durch eine PET-CT-Untersuchung (Positronen-Emissions-Computertomographie) vorausgesagt werden. Bei diesen Patienten wird eine sekundäre Resektion nur bei Resttumoren ab 3 cm Größe und einer im PET-CT erhöhten FDG-Aufnahme im Resttumor empfohlen (19).

2.2 Thrombembolische Komplikationen

Thrombembolische Komplikationen lassen sich in venöse und arterielle Ereignisse unterteilen.

Bei einer Thrombose handelt es sich um eine vollständige oder teilweise Verlegung des Gefäßlumens durch ein intravasales Gerinnsel aus Blutbestandteilen. Venöse Thrombosen sind häufig in den tiefen Bein- oder Beckenvenen lokalisiert. Von einem in einer tiefen Beinvene entstandenen Thrombus gehen zwei zentrale Gefahren aus: die Ausschwemmung in die Lungenstrombahn als Lungenarterienembolie und die Entstehung eines postthrombotischen Syndroms bei ungenügender Rekanalisation der Vene mit daraus resultierender chronisch-venöser Insuffizienz.

Es gibt zahlreiche prädisponierende Risikofaktoren für die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose bzw. einer Lungenarterienembolie. Der größte Risikofaktor ist eine bereits gehabte venöse Thrombembolie. Das

Risiko ist hier ca. um den Faktor 30 erhöht. Weitere wichtige Risikofaktoren sind Immobilisation, insbesondere nach chirurgischen Eingriffen, Adipositas, Rauchen, Schwangerschaft, Thrombophilien wie beispielsweise die Faktor-V-Leiden-Mutation oder Protein-C-Mangel, Exsikkose, Herzinsuffizienz vom Grad NYHA III und IV, aktive Malignome, insbesondere wenn sie im Abdominalbereich lokalisiert sind, Hormontherapie mit Östrogenen oder Ovulationshemmern und ein Alter über 60 Jahre. (20, 21, 22, 23, 24, 25).

Die Diagnostik erfolgt bei anamnestischem und klinischem Verdacht zunächst mittels Dopplersonographie. Typisch ist hierbei eine verminderte Komprimierbarkeit der betroffenen Vene, bei komplettem Venenverschluss ist keine Blutströmung mehr nachweisbar. Bei Verdacht auf eine Lungenarterienembolie bringt eine Mehrschicht-Spiral-Computertomographie Aufschluss. Hierbei lassen sich Lungenarterienembolien mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% entdecken (26). Ebenso können eine Ventilations-Perfusions-Szintigraphie, eine Magnetresonanztomographie (MRT) oder eine Magnetresonanz-Angiographie (MRA) durchgeführt werden.

Arterielle Gefäßverschlüsse sind zumeist akut. Häufigster Auslöser eines arteriellen Verschlusses sind Thrombembolien, bei denen korpuskuläre Elemente innerhalb der Blutbahn verschleppt werden. Emboliequelle ist häufig das Herz durch Störungen wie beispielsweise Vorhofflimmern, Mitralklappenfehler, Klappenersatz, Aneurysmen usw. Weitere Emboliequellen sind Plaques in der Aorta oder anderen großen Arterien sowie arterielle Aneurysmen.

Auf dem Boden einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit können sich ebenfalls Thromben bilden, weitere Ursachen sind noch beispielsweise Arteriitiden, Thromben als Folge von Arterienpunktionen, Gefäßkompressionen von außen usw.

Arterielle Thrombembolien können sowohl zu inkompletten wie auch kompletten Gefäßverschlüssen führen. Letzteres tritt mit einem klinischen

Symptomkomplex nach Pratt auf, der durch Schmerz, Blässe, Missempfindung, Pulslosigkeit, Bewegungsunfähigkeit und Schock gekennzeichnet ist (27).

Die Diagnostik erfolgt analog zur venösen Thrombose, wobei bei anamnestischen und klinischen Hinweisen zunächst ein Pulsstatus zur Etagenlokalisation erhoben wird. Im Folgenden wird ebenfalls eine Dopplersonographie durchgeführt, bei Unsicherheit eventuell zusätzlich eine digitale arterielle Subtraktionsangiographie.

Therapeutisch erfolgt bei beiden Arten des Gefäßverschlusses zunächst eine vollständige Antikoagulation mit niedermolekularem oder unfractioniertem Heparin. In der Folge wird bei Bedarf die Antikoagulation langfristig fortgesetzt, beispielsweise mit Phenprocoumon. Es erfolgt bedarfsabhängig eine Rekanalisation des betroffenen venösen Gefäßes. Bei arteriellen Gefäßverschlüssen wird eine Revaskularisation in der Regel angestrebt, beispielsweise unter der Verwendung eines Fogarty-Katheters zur Embolektomie oder durch eine lokale Fibrinolyse (28, 29, 30, 31, 32).

2.2.1 Thrombembolische Komplikationen bei malignen Erkrankungen

Bereits im Jahr 1865 beschrieb Trousseau einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten thrombembolischer Komplikationen und einer Krebserkrankung. Er postulierte sogar, dass vermutlich die Krebserkrankung an sich zu Modifikationen des Blutes führe und somit eine idiopathische Thrombose ein Hinweis für eine bis dahin unbekannte Krebserkrankung sein könne (33).

Es ergibt sich die Frage, welche Eigenschaften der Krebserkrankung zu diesem erhöhten Risiko führen. Die Auswertung epidemiologischer Daten durch Rickles et al. beschäftigte sich mit folgenden Fragen: Welches

Risiko hat ein Patient, an einer bisher unerkannten Krebserkrankung zu leiden, wenn er eine idiopathische oder eine sekundäre, risikoassoziierte Thrombembolie aufweist? Wie groß ist das Risiko eines Thrombembolie-Rezidivs für einen Krebspatienten mit einer initialen Thrombose im Gegensatz zu einem Patienten ohne maligne Erkrankung? Wie groß ist grundsätzlich das Risiko für einen Krebspatienten, eine thrombembolische Komplikation zu entwickeln? (34).

Es konnte gezeigt werden, dass bei Auftreten einer idiopathischen Thrombose das Risiko, an einer bisher unerkannten Krebserkrankung zu leiden, um das 4- bis 7-fache erhöht war. Dieser Umstand wurde in retrospektiven Studien an unselektierten Patienten, populationsbasierten retrospektiven Kohortenanalysen und durch prospektive Beobachtung von Patienten mit idiopathisch aufgetretenen thrombembolischen Komplikationen im Verlauf ermittelt (35, 36, 37, 38, 39, 40, 41).

Bei chirurgischen Patienten mit einer zeitgleich vorliegenden Krebserkrankung ließ sich ein etwa 2-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer thrombembolischen Komplikation im Vergleich zu kreisfreien Patienten nachweisen, die nach dem gleichen Vorgehen behandelt wurden. Ungefähr das gleiche Risiko zeigte sich für das Wiederauftreten einer Thrombose innerhalb von drei Monaten nach Entwicklung der ersten idiopathischen thrombembolischen Komplikation bei Krebspatienten trotz der Behandlung mit Heparin oder Warfarin (34).

Blom et al. konnten 2005 in einer populationsbasierten Studie mit mehr als 3000 Patienten nachweisen, dass das Risiko für einen Krebspatienten, an einer thrombembolischen Komplikation zu erkranken, um den Faktor 7 erhöht ist; bei bestimmten Malignomen, beispielsweise bösartigen hämatologischen Erkrankungen wie einer akuten Leukämie, kann dieses Risiko sogar um den Faktor 28 ansteigen (42).

Mittels einer großen Kohortenstudie mit mehr als 60 000 Patienten aus dem niederländischen Krebsregister und der klinischen Antikoagulations-Datenbank konnten Blom et al. 2006 bestätigen, dass die Inzidenz

thrombembolischer Komplikationen bei Krebspatienten im Allgemeinen erhöht ist. Die jährliche Inzidenz einer thrombembolischen Komplikation bei Tumorpatienten lag ungefähr bei 0,5%. In der übrigen Bevölkerung ohne eine bekannte Krebserkrankung hingegen lag das Risiko eines vergleichbaren Ereignisses bei etwa 0,1% pro Jahr (43, 44). Dabei variiert die Inzidenz einer Thrombembolie beträchtlich zwischen den verschiedenen Krebsentitäten. Am häufigsten mit einer Thrombembolie assoziiert waren bei den durchgeführten Analysen maligne Tumore des Knochens, gefolgt von Ovarialkarzinomen, Hirntumoren und Pankreaskarzinomen; die Inzidenz thrombembolischer Komplikationen lag zwischen 37,7/1000/halbem Jahr bei Tumoren des Knochens und 22/1000/halbem Jahr bei Pankreaskarzinomen. Patienten mit Fernmetastasen wiesen ein 1,9-fach erhöhtes Risiko auf (43).

Insgesamt konnten vaskuläre Komplikationen, wie z.B. venöse Thrombembolien, als führende Gründe für Sekundärerkrankungen sowie eine Verlängerung der stationären Krankenhausbehandlung von Krebspatienten identifiziert werden. Zudem ist es sogar die zweitwichtigste Ursache der Mortalität von Patienten, die an einer malignen Grunderkrankung leiden (45, 46, 47, 48).

Die wahre Inzidenz thrombembolischer Ereignisse bei Krebspatienten liegt jedoch vermutlich noch deutlich höher, als sie klinisch erkennbar ist und somit in Studien abgebildet wird. Bei der pathologischen Untersuchung verstorbener Krebspatienten fanden sich sogar in ca. 50% Hinweise für thrombembolische Ereignisse (49, 50).

2.2.2 Thrombembolische Komplikationen bei Patienten mit Hodentumoren

Da sich Hodentumore durch eine insgesamt gute Prognose mit einem stadienabhängigen Gesamtüberleben von 50-95% (17) auszeichnen, ist

es umso wichtiger, krankheits- und therapieassoziierte Komplikationen, wie beispielsweise thrombembolische Ereignisse, zu minimieren.

Bereits 1988 berichteten Cantwell et al. über thrombembolische Ereignisse bei Hodentumorpatienten unter Platin-basierter Chemotherapie. Bei der Suche nach prädisponierenden Faktoren für die sowohl venösen als auch arteriellen Komplikationen postulierten Cantwell et al. für venöse Ereignisse die Möglichkeit einer mechanischen Obstruktion der unteren Vena Cava durch Lymphknotenmetastasen mit einer Größe > 5 cm, da alle von ihnen betrachteten Patienten mit einer venösen thrombembolischen Komplikation dieses Tumorstadium aufwiesen. Der Nachweis einer solchen Metastasierung erfolgte mittels Computertomographie. Cantwell et al. empfahlen daher bei Identifizierung dieser Risikokonstellation eine prophylaktische Antikoagulation (51).

Die Studie von Cantwell et al. wurde im selben Jahr durch zwei Fallvorstellungen von Hall et al. bestätigt, die den beobachteten Zusammenhang von retroperitonealen Tumormassen und thrombembolischen Komplikationen im Bereich der Vena Cava inferior und der Beckenvenen unterstützten. Sie wiesen auch darauf hin, dass in einem Fall die Vena-Cava-Obstruktion nur durch eine Ultraschalluntersuchung entdeckt wurde, die keine Routineuntersuchung bei Hodentumorpatienten ist, und empfahlen diese daher (52).

Obstruktionen der Vena Cava waren auch Gegenstand einer Untersuchung von Hassan et al. (53). Sie beobachteten bei einem Kollektiv von 333 Hodentumorpatienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium das Vorliegen einer Vena-Cava-inferior-Obstruktion in 9,3% der Fälle. Diese Obstruktion wurde entweder klinisch evident oder computertomographisch nachgewiesen. Klinische Anzeichen der Vena-Cava-Obstruktion waren geschwollene Beine oder deutlich dilatierte Bauchwandvenen. Alle Patienten, die diese Art der Obstruktion zeigten, hatten abdominelle Tumormassen von > 5 cm Durchmesser.

Rechtsseitige Hodentumore waren häufiger mit Obstruktionen der Vena Cava assoziiert als linksseitige. Außerdem befanden sich mehr Seminom-Patienten in der Gruppe mit retroperitonealen Raumforderungen > 5 cm als Patienten mit nicht-seminomatösem Hodentumor. Ungefähr 29% dieser Patienten entwickelten eine thrombembolische Komplikation, eine Lungenarterienembolie verlief tödlich. Die genannten Thrombembolien zeigten sich in 67% der Fälle als einseitige tiefe Beinvenenthrombose und in 33% der Fälle als Lungenarterienembolie. Besonders auffällig war der Umstand, dass 67% der Patienten mit Obstruktion der Vena Cava diese bereits bei initialer klinischer Präsentation – entweder klinisch oder computertomographisch nachweisbar – aufwiesen (53).

Im Jahr 2000 analysierten Weijl et al. (54) im Rahmen einer retrospektiven Studie die Inzidenz und Mortalität von thrombembolischen Komplikationen bei 179 Hodentumorpatienten. Ihr Ziel war es festzustellen, welche krankheits- und behandlungsassoziierten Risikofaktoren sich mit diesen lebensbedrohlichen Komplikationen in Zusammenhang bringen ließen. Es wurden nur thrombembolische Ereignisse analysiert, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Erstlinientherapie ab Beginn der Chemotherapie bis 42 Tage nach Abschluss der Therapie auftraten. 8,4% der betrachteten Patienten entwickelten eine thrombembolische Komplikation, davon wiesen wiederum 20% mehr als ein Ereignis auf. Ein Ereignis – zerebralvaskulärer Natur – verlief dabei tödlich. Bei 87% der betroffenen Patienten kam es zu venösen Ereignissen. Die übrigen zeigten arterielle Ereignisse, beispielsweise zerebralvaskuläre Komplikationen. In allen Fällen, bei denen sich die betrachtete Komplikation in den unteren Extremitäten oder im Abdomen manifestierte, hatte ein „bulky disease“-Stadium mit retroperitonealen Metastasen > 5 cm Durchmesser vor Beginn der Chemotherapie vorgelegen. Als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer thrombembolischen Komplikation identifizierten Weijl et al. das Vorliegen von Lebermetastasen und die Verabreichung von hohen Dosen (> 80mg) von Dexamethason als Antiemetikum (54).

2.2.3 Chemotherapie-induzierte thrombembolische Komplikationen

Das grundsätzlich erhöhte Risiko eines Krebspatienten, eine thrombembolische Komplikation zu entwickeln, variiert nicht nur zwischen den unterschiedlichen Krebsarten, sondern kann durch die Applikation einer Chemotherapie zusätzlich noch gesteigert werden (41, 34, 43, 56, 57).

In einer populationsbasierten Fall-Kontrollstudie mit 625 Patienten ermittelten Heit et al. im Jahr 2000 allgemeine Risikofaktoren für die Entstehung tiefer Beinvenenthrombosen und Lungenarterienembolien. Ihre Untersuchung führte zu dem Ergebnis, dass sich für Krebspatienten im allgemeinen ein um den Faktor 4 erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Thrombembolie ergibt, das durch die Applikation einer chemotherapeutischen Behandlung auf den Faktor 6,5 gesteigert wird (41).

Blom et al. bestätigten die Assoziation von Chemotherapie und dem Auftreten thrombembolischer Komplikationen. Sie konnten zeigen, dass Krebspatienten mit vorliegenden Fernmetastasen, die sich einer Chemotherapie unterzogen, ein 2,2-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Thrombembolie hatten im Vergleich zu Patienten ohne Chemotherapie (43).

Im darauffolgenden Jahr untersuchten Khorana et al. das Risiko tödlicher thrombembolischer Komplikationen während ambulant applizierter Chemotherapie bei 4466 Krebspatienten in einer prospektiven Studie. Es zeigte sich dabei, dass 9,2% der während des Beobachtungszeitraumes verstorbenen Patienten aufgrund thrombembolischer Ereignisse gestorben waren. 38% der eingetretenen thrombembolischen Komplikationen waren venöser Natur, die übrigen teilten sich in verschiedene arterielle Ereignisse, wie beispielsweise Herzinfarkt und Schlaganfall, auf. Im

Vergleich zur Normalbevölkerung konnte anhand dieser Daten eine um den Faktor 47 erhöhte Sterblichkeitsrate für venöse thrombembolische Ereignisse unter chemotherapeutischer Behandlung ermittelt werden; das Risiko, an einem arteriellen Ereignis wie einem Herzinfarkt zu versterben, war um das 2,7-fache erhöht (58).

Im Jahr 2008 entwickelten Khorana et al. ein Vorhersagemodell für das Auftreten thrombembolischer Ereignisse im Zusammenhang mit der Applikation von Chemotherapien. Die Basis dafür bildeten klinische und labormedizinische Erkenntnisse im Rahmen einer Studie mit 2701 Patienten. Es konnten dabei in einem Multivarianz-Modell fünf unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung einer Chemotherapie-assoziierten Thrombembolie gefunden werden: Primärlokalisation des malignen Tumors, Thrombozytenanzahl von $350 \times 10^9/L$ oder mehr vor Beginn der Chemotherapie, Hämoglobingehalt unter 100 g/l und/oder der Gebrauch von Wachstumsfaktoren wie Erythropoetin (EPO), Leukozytenanzahl $> 11 \times 10^9/L$ und ein Body Mass Index von 35 kg/m^2 oder mehr. Anhand dieses Vorhersagemodells können Patienten mit einem annähernd 7%-igem Kurzzeit-Risiko für die Entwicklung einer thrombembolischen Komplikation ermittelt werden, bei denen dann eine prophylaktische Antikoagulation empfohlen werden kann (59).

Noble und Pasi bestätigten 2010 in einer Übersichtsarbeit, dass eine Chemotherapie das Risiko eines Krebspatienten für ein thrombembolisches Ereignis zusätzlich steigert. Sie bezogen sich dabei auf eine prospektive Studie (60), die eine Gesamtinzidenz von 1,94% über eine mediane Follow-up Periode von 2,4 Monaten ab Beginn einer Chemotherapie ermittelte. Das ohnehin schon beträchtliche Risiko für Patienten bestimmter Krebsarten, an einem thrombembolischen Ereignis zu erkranken – beispielsweise ein 20-fach erhöhtes Risiko für Lungenkrebs-Patienten (42) – kann sich durch die Applikation einer Chemotherapie noch verdreifachen (56).

Lyman et al. zeigten 2011 in einer Literaturübersichtsarbeit, dass die Kombination von Thalidomid mit einer Chemotherapie, beispielsweise bei der Therapie des Multiplen Myeloms, einen Thrombose-begünstigenden Effekt zu haben scheint; so konnten die Autoren ein 2-3-fach erhöhtes Risiko für Patienten unter genannter Doppeltherapie ermitteln und empfahlen daher, eine prophylaktische Antikoagulation bei Patienten dieses Risikoprofils zu erwägen (57). Zum gleichen Ergebnis kamen auch schon Yeh und Bickford; sie ermittelten, dass das Thromboserisiko unter Thalidomidtherapie bei Kombination mit einer Chemotherapie dramatisch ansteigt (3-58%) (61).

2.2.4 Cisplatin-induzierte thrombembolische Komplikationen

Verschiedene Studien deuten an, dass insbesondere Cisplatin-basierte Chemotherapien mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Thrombembolie einhergehen. Die Inzidenz thrombembolischer Komplikationen im Zusammenhang mit Cisplatin-basierter Chemotherapie lag hierbei zwischen 7,8 und 18,1% (62, 63, 64, 65).

Numico et al. untersuchten in ihrer prospektiven Studie bei einem Kollektiv von 108 Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom die Inzidenz Cisplatin-assoziiierter Thrombembolien ab Beginn der chemotherapeutischen Behandlung für den Zeitraum von einem Jahr. In dem betrachteten Kollektiv traten bei 17,6% der Patienten thrombembolische Komplikationen auf: 45,5% dieser Ereignisse waren arterieller und 54,5% venöser Art. Von den venösen Ereignissen manifestierten sich 50% wiederum als Thrombosen der unteren Extremitäten. Es starben 21% der betroffenen Patienten aufgrund ihrer thrombembolischen Komplikation. Numico et al. schlussfolgerten, dass eine chemotherapeutische Behandlung, insbesondere unter der Verwendung von Cisplatin, einen ausgeprägten Risikofaktor für die Entwicklung eines thrombembolischen Ereignisses darstellt und dass diese Gefahr bei der Entscheidung für eine Cisplatin-basierte

Chemotherapie beachtet und ggf. eine prophylaktische Antikoagulation durchgeführt werden sollte (62).

Im Rahmen einer retrospektiven Studie von Moore et al. wurden 932 Patienten verschiedener Krebsarten unter Cisplatin-basierter Chemotherapie analysiert. Eine Thrombembolie wurde in dieser Studie dann als Therapie-assoziiert betrachtet, wenn sie zwischen der ersten Applikation von Cisplatin bis 4 Wochen nach der letzten Dosis eintrat. Es zeigten 18,1% aller Patienten ein thrombembolisches Ereignis im genannten Zeitraum. 49,7% der beobachteten Thrombembolien bestanden aus tiefen Beinvenenthrombosen. Lungenarterienembolien zeigten einen Anteil von 25,4%, die Kombination aus tiefer Beinvenenthrombose und Lungenarterienembolie trat in 13,6% der Fälle auf, arterielle Thrombembolien in 8,3% der Fälle und die Kombination von tiefer Beinvenenthrombose und arterieller Komplikation bei 3%.

Die thrombembolischen Ereignisse traten bei 88% der betroffenen Patienten in der ersten 100 Tagen nach Beginn der Cisplatin-basierten Chemotherapie auf. Unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung einer venösen Thrombembolie unter Cisplatin waren: Alter des Patienten, Karnofsky-Status, Verwendung eines zentralen Venenkatheters zur Applikation der Chemotherapie und Risikoklassifizierung nach dem Khorana-Score (65).

Zwei prospektive Studien verglichen Cisplatin mit dem Platinderivat Oxaliplatin hinsichtlich ihres Risikos für thrombembolische Ereignisse (63, 64).

Al-Batran et al. untersuchten bei ihrer Studie 220 Patienten mit einem metastasierten Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Überganges unter Therapie mit u. a. entweder Cisplatin oder Oxaliplatin. Es konnte eine Inzidenz thrombembolischer Komplikationen unter Oxaliplatin von 0,9% versus 7,8% unter Cisplatin-basierter Therapie gezeigt und somit Cisplatin als Risikofaktor für das Auftreten eines thrombembolischen Ereignisses identifiziert werden (63).

Die prospektive Studie von Starling et al. betrachtete im Zeitraum von 2000 bis 2005 fast 1000 Patienten mit einem fortgeschrittenem Adeno-

oder Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, des gastroösophagealen Überganges oder des Magens, die mit einer chemotherapeutischen Kombination aus Anthrazyklinen, Cisplatin bzw. Oxaliplatin und Fluoropyrimidinen behandelt wurden. Die Gesamtinzidenz von venösen und arteriellen Komplikationen betrug 12,1%, die sich wiederum aufteilte in 10,1% venöse thrombembolische Komplikationen und 2,2% arterielle Ereignisse. Es zeigte sich hierbei, dass in der Cisplatin-Gruppe die Inzidenz thrombembolischer Ereignisse bei 15,1% lag versus 7,6% in der Oxaliplatin-Gruppe. Die Untersuchung mittels einer multivariaten Analyse bestätigte, dass Cisplatin einen unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung eines thrombembolischen Ereignisses darstellt (64).

Das Risiko für Hodentumorpatienten, im Verlauf der Cisplatin-basierten Therapie eine thrombembolische Komplikation zu entwickeln, wurde 2005 von Piketty et al. analysiert.

Diese Analyse ergab im Vergleich zu Patienten mit anderen Tumorerkrankungen unter Cisplatin-basierter Chemotherapie zwei unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer Thrombembolie: eine Körperoberfläche $> 1,9 \text{ m}^2$ und erhöhte Serumspiegel von Laktatdehydrogenase. Basierend darauf entwickelte er einen Prognose-Score zur Erkennung von Patienten, die durch diese Komplikation potentiell gefährdet sind (66).

Im Jahr 2008 veröffentlichten Jafri und Protheroe drei Fallvorstellungen, bei denen alle drei Patienten im Rahmen ihrer ausschließlich Cisplatin-basierten Chemotherapie bei fortgeschrittenem Hodentumor arterielle thrombembolische Komplikationen entwickelten. Sie beurteilten die Pathogenese Cisplatin-assoziiierter Thrombosen als multifaktoriell. Cisplatin habe einen direkten Effekt auf das endovaskuläre Milieu und sei über Veränderungen von Zytokinen, Prostaglandinen usw. für akute thrombembolische Komplikationen verantwortlich. Auf längere Sicht gesehen sei Cisplatin für verschiedene chronische endotheliale, endokrine und autonome Störungen verantwortlich. Die beiden Autoren empfahlen daher, insbesondere bei Hodentumor-Patienten mit einer guten Heilungsaussicht ihrer Tumorerkrankung, das Risiko einer

thrombembolischen Komplikation durch prophylaktische Antikoagulation zu minimieren und sie während der Cisplatin-basierten Therapie sorgfältig zu überwachen (55).

2.3 Zielsetzung der Analyse

Das Ziel der hier vorliegenden Studie war es, die Inzidenz thrombembolischer Komplikationen unter Platin-basierter Chemotherapie bei Hodentumorpatienten systematisch zu untersuchen. Zusätzlich wurde versucht, unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung solcher thrombembolischen Komplikationen zu charakterisieren.

Dabei sollte vor allem auch der Zeitpunkt des Auftretens der beobachteten Thrombembolien betrachtet werden und mit möglichen Risikofaktoren korreliert werden. Durch die Identifizierung von Risikofaktoren soll für die Zukunft eine leichtere Erkennbarkeit gefährdeter Patienten ermöglicht werden, so dass sie dann möglicherweise entsprechend überwacht oder einer Prophylaxe zugeführt werden können.

3 Patienten, Material und Methodik

In diese systematische retrospektive Analyse an einem fortlaufenden Kollektiv von Hodentumorpatienten wurden alle Patienten der Klinik und Poliklinik für Onkologie, Hämatologie und Knochenmarktransplantation mit der Sektion Pneumologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf sowie der Klinik für Urologie des Albertinen Krankenhauses Hamburg mit der gesicherten Diagnose eines bösartigen Keimzelltumors des Hodens eingeschlossen, die in kurativer Absicht eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten haben. Die Chemotherapie musste dabei im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2009 appliziert worden sein.

Eingeschlossen wurden alle Patienten mit Seminom und Nicht-Seminom, die entweder im Stadium I eine adjuvante oder bei fortgeschrittenen Tumorstadien eine Platin-basierte Chemotherapie als Erst- oder Zweitlinientherapie erhielten.

Carboplatin wurde entweder bei Patienten mit seminomatösem Tumor im Stadium I als adjuvante Monotherapie oder bei Patienten mit Tumorprogression oder Auftreten eines Tumorrezidivs nach Cisplatin-basierter Chemotherapie als Teil der ersten Salvage-Therapie mit drei Zyklen Hochdosis-Carboplatin und Etoposid (HD-CE) zusammen mit autologer peripherer Stammzellreinfusion appliziert.

Cisplatin-basierte Kombinationsschemata wurden entweder als adjuvante Therapie bestehend aus zwei Zyklen zusammen mit Etoposid und Bleomycin (PEB) bei nicht-seminomatösem Hodentumor im Stadium I, oder in drei bis vier Zyklen kombiniert mit Etoposid und Bleomycin (PEB), Etoposid und Ifosfamid (VIP) oder Ifosfamid und Paclitaxel (TIP) bei metastasiertem Krankheitsstadium appliziert.

Die Patienten, die bereits primär ein entsprechend IGCCCG als „poor risk“ klassifiziertes metastasiertes Krankheitsstadium aufwiesen, erhielten in der Regel als Erstlinientherapie eine Hochdosis-Chemotherapie mit drei Zyklen hochdosiertem Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid (HD-PEI) mit autologer peripherer Stammzellreinfusion.

Die Behandlung der beobachteten thrombembolischen Komplikationen bestand aus einer unverzüglichen vollständigen Antikoagulation mit unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin. Die Antikoagulation wurde bei entsprechender Indikation mit einer oralen Einnahme von Phenprocoumon fortgesetzt.

3.1 Erhebung der Patientendaten

Alle Krankenakten von Patienten mit den oben genannten Einschlusskriterien wurden analysiert, um Patienten, die eine thrombembolische Komplikation vor, während oder nach Applikation der Platin-basierten Chemotherapie aufwiesen, zu erfassen. Dabei wurde besonderes Augenmerk auf Informationen aus bildgebenden Verfahren wie Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Ventilations-/Perfusionsszintigraphie, venöser Doppler-Sonographie und Angiographie gerichtet. Insbesondere bei Vorliegen einer therapeutischen Antikoagulation oder Berichten über akute abnorme Ereignisse wie z.B. plötzlicher Tod, plötzliche Veränderung des Gesundheitszustandes oder Krankenhausaufnahme wurden die Krankenakten studiert, um mögliche vaskuläre Komplikationen in diesen Zusammenhängen nicht zu übersehen.

Ein thrombembolisches Ereignis wurde dann als therapieassoziiert betrachtet, wenn es im Zeitraum zwischen der ersten Gabe der Chemotherapie und der Abschlussuntersuchung 4-6 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie auftrat und es auf einer vorangehenden Bildgebung nicht zu erkennen gewesen war.

3.2 Statistische Auswertung

Es wurde eine retrospektive Datenbankanalyse unter Verwendung von Microsoft Excel angefertigt. Darin wurden die Daten von 193 Patienten bezüglich der Prävalenz venöser thrombembolischer Komplikationen vor, während und nach Applikation einer Platin-basierten Chemotherapie aufgenommen. Es wurden detaillierte Informationen zu den aufgetretenen thrombembolischen Ereignissen, Charakteristika der Grunderkrankung, potentielle patienteneigene Risikofaktoren, vorherige und aktuelle onkologische Therapie inklusive supportiver Maßnahmen und Informationen zum weiteren Krankheitsverlauf erfasst. Betrachtet wurde jeweils die Therapielinie, die zum Einschluß in die vorliegende Analyse führte, also bei Patienten mit neu diagnostizierter Erkrankung die Primärtherapie und bei Patienten im ersten Rezidiv die Salvage-Therapie. Bei Patienten mit Rezidiv zum Untersuchungszeitpunkt wurden ebenfalls die Charakteristika der Vortherapie als mögliche weitere Risikofaktoren untersucht.

Es erfolgte ein statistischer Vergleich der beiden Kollektive – Patienten mit versus Patienten ohne venöse Thrombembolie – bezüglich verschiedener potentieller Risikofaktoren für die Entwicklung einer Thrombembolie. Insbesondere wurden hierbei das Stadium der Tumorerkrankung, die Höhe der Tumormarker, die Therapie unter Berücksichtigung der Applikation unterschiedlicher Medikamente, Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Vorerkrankungen, prophylaktische Antikoagulation, zentrale Venenzugänge, Immobilität und die Applikation von G-CSF (Granulocyte-colony stimulating factor) dokumentiert und miteinander verglichen.

Alle statistischen Analysen wurden unter der Verwendung von SPSS Software Version 16 (IBM, USA) ausgeführt.

Es wurden Korrelationen zwischen Patienten, Behandlungscharakteristika und Vorhandensein einer venösen thrombembolischen Komplikation unter Verwendung des Chi-Quadrat Tests für definierte Variablen und des

Wilcoxon-Rang-Summentests für konstante Variablen untersucht. Alle Variablen, die sich in der univariaten Analyse ($p < 0,05$) als statistisch signifikant erwiesen, wurden zur genaueren Untersuchung einer multivariaten Regressionsanalyse unterzogen.

Des Weiteren wurden die Überlebenszeiten jedes Patienten mit der Kaplan-Meier Methode bestimmt. Hierzu wurde der aktuelle Status des Patienten zum letzten Nachbeobachtungszeitpunkt im Juni des Jahres 2011 ermittelt.

4 Ergebnisse

4.1 Charakteristika sowie potentielle Risikofaktoren im Gesamtkollektiv

Es wurden die Daten von 193 Patienten ausgewertet, bei denen im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2009 entweder eine Neuerkrankung eines Hodentumors auftrat (141 Patienten = 73%) oder die erstmalig ein Rezidiv eines Hodentumors erlitten (52 Patienten = 27%) und die eine Platin-basierte Chemotherapie entsprechend der Einschlusskriterien erhielten.

Das mediane Alter der Patienten lag bei 35 Jahren (Streuung: 18-83 Jahre).

4.1.1 Hodentumorerkrankung

Die weit überwiegende Anzahl der untersuchten Hodentumorpatienten (94%) wies einen gonadalen Primärtumor auf. Die zweithäufigste Lokalisation bei knapp 5% aller Betroffenen war die primär retroperitoneale Lokalisation des Keimzelltumors und 2% zeigten eine primär mediastinale Tumorlokalisierung.

Die häufigste Tumorhistologie war der nicht-seminomatöse Misch tumor mit einem Anteil von 53%. Ein reines Seminom trat mit einem Anteil von 28% auf und das embryonale Karzinom stellte mit 12% die dritthäufigste diagnostizierte Tumorhistologie dar. Malignes Teratom, Dottersack tumor und Chorionkarzinom waren seltener und traten mit einer Häufigkeit zwischen 1 - 4% auf.

Zum Zeitpunkt der analysierten Therapielinien wies der überwiegende Teil der Patienten Metastasen im Retroperitoneum auf (72%). Die Lunge war in 24% der Fälle betroffen, das Mediastinum in 21% der Fälle. Weitere

Metastasenlokalisationen waren die Leber, das zentrale Nervensystem, Knochen, supraklavikuläre Lymphknoten und andere bei jeweils etwa 2 – 8% aller Patienten.

Die Tumormarker zeigten eine Erhöhung des β -Humanen-Chorion-Gonadotropins (β -HCG) bei 52%, eine Erhöhung des alpha-Fetoprotein (AFP) bei 34% aller Patienten und eine Erhöhung des unspezifischen Markers für Zellumsatz Laktatdehydrogenase (LDH) bei 23% der Patienten.

Die genauen Details zur Charakteristik der Hodentumorerkrankung der Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses, also der zugrunde liegenden Erst- oder Rezidiv-Diagnose, zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2: Charakteristika der Hodentumorerkrankung der Gesamtkollektivs

		Pat. insgesamt n = 193	Prozentualer Anteil
Lokalisation des Primärtumors	Gonadal	181	(94%)
	Mediastinal	3	(2%)
	Retroperitoneal	9	(5%)
Histologie des Primärtumors	Seminom	54	(28%)
	Nicht-Seminom	139	(72%)
	Mischtumor	102	(53%)
	Embryonales Karzinom	24	(12%)
	Chorionkarzinom	2	(1%)
	Dottersacktumor	4	(2%)
	Teratom	7	(4%)
Lokalisation Metastasen zum Zeitpunkt des beobachteten Ereignisses	Retroperitoneal	138	(72%)
	Mediastinal	40	(21%)
	Pulmonal	46	(24%)
	Hepatisch	14	(7%)
	Ossär	3	(2%)
	ZNS	8	(4%)
	Supraklavikulär	15	(8%)
	andere	13	(7%)
Tumormarker - Erhöhung zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses	AFP	66	(34%)
	β-HCG	100	(52%)
	LDH	45	(23%)

Abkürzungen Tab. 2: AFP: alpha-Fetoprotein, β-HCG: β-Humanes-Chorion-Gonadotropin, LDH: Laktatdehydrogenase, ZNS: Zentrales Nervensystem

4.1.2 Patientenbezogene Risikofaktoren

Bei der Untersuchung patienteneigener Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für ein venöses thrombembolisches Ereignis einher gehen können, zeigte sich, dass der mediane Body-Mass-Index des Gesamtkollektivs bei 24 kg/m² lag, sich die Patienten im Median also im normalgewichtigen Bereich befanden. Der normalgewichtige Bereich liegt bei 18,5-25 kg/m². Allerdings litten 16% aller Patienten an einer Adipositas.

Als weitere potentielle Risikofaktoren lag bei 3% der Patienten ein arterieller Hypertonus und bei 4% der Patienten ein Diabetes Mellitus vor. Nur 2% der Patienten waren aufgrund von Komorbiditäten oder der Grunderkrankung in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt. Insgesamt 14 Patienten (7%) gaben an, regelmäßig zu rauchen.

4.1.3 Onkologische Vortherapie von Rezidivpatienten

Von den untersuchten 193 Hodentumorpatienten lag bei der Mehrzahl der Patienten (141 Patienten = 73%) eine Ersterkrankung ihres Hodentumors vor, so dass sie sich keiner vorherigen onkologischen Behandlung unterzogen hatten.

Bei insgesamt 52 Patienten unseres Kollektivs handelte es sich jedoch um Patienten, die ein erstes Rezidiv ihrer Hodentumorerkrankung erlitten hatten. Von diesen 52 Patienten waren 47 (90%) primär chirurgisch mittels Orchiektomie behandelt worden. Nur ein Patient hatte eine einmalige Carboplatin-Gabe als adjuvante Therapie erhalten, dagegen hatten 41 Patienten (76% / 22% des Gesamtkollektivs) eine Cisplatin-basierte Chemotherapie über 2-4 Zyklen erhalten. Eine sekundäre Chirurgie zur

Resektion von Resttumoren nach Chemotherapie war bei 22 Patienten (42%, 11% des Gesamtkollektivs) durchgeführt worden.

4.1.4 Aktuelle onkologische Therapie

Die aktuelle onkologische Therapie bestand meist aus einer Applikation von drei bis vier Zyklen Chemotherapie nach dem PEB-Regime (Cisplatin, Etoposid, Bleomycin). Diese Kombinationstherapie hatten 57% der Hodentumorpatienten des Gesamtkollektivs erhalten. Bei 19% der Patienten wurden ein bis zwei Zyklen PEB in adjuvanter Indikation appliziert. Eine adjuvante Therapie bei einem reinen Seminom im Stadium I A mit einem Zyklus Carboplatin hatten 4 Patienten (2%) erhalten.

Andere eingesetzte Chemotherapieschemata waren das PEI- (Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid) oder TIP-Regime (Cisplatin, Ifosfamid, Paclitaxel), die jeweils über drei bis vier Zyklen appliziert wurden (PEI 7%; TIP 3%).

Insgesamt 21 Patienten (11%) erhielten eine Salvage-Hochdosischemotherapie mit Cisplatin und Etoposid (HD-CE) im Rezidiv. Eine primäre Hochdosischemotherapie mit Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid (HD-PEI) bei bereits initialer „poor prognosis“-Erkrankung erhielten 2 Patienten (1%).

Die mediane über alle Zyklen applizierte absolute Cisplatin-Dosis lag für das Gesamtkollektiv bei 630 mg, (Streuung: 210-960 mg).

Von den 193 analysierten Patienten wurden 72 (37%) sekundär chirurgisch, also nach Abschluss der Chemotherapie, behandelt. Nur 2% der Patienten erhielten eine zusätzliche Strahlentherapie.

Weitere Details zur onkologischen Therapie in der zum Untersuchungszeitpunkt durchgeführten Therapielinie sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Charakteristika der Therapie des Gesamtkollektivs

		Patienten gesamt n = 193	Prozentualer Anteil
Chemo- therapie	1 Zyklus Carboplatin	4	(2%)
	1-2 Zyklen PEB	37	(19%)
	3-4 Zyklen PEB	109	(57%)
	3-4 Zyklen PEI	14	(7%)
	3-4 Zyklen TIP	5	(3%)
	HD-PEI	2	(1%)
	HD-CE	21	(11%)
Sekundäre Resektion		72	(37%)
Radiotherapie		3	(2%)

Abkürzungen Tab. 3: PEB: Cisplatin, Etoposid, Bleomycin; PEI: Cisplatin, Etoposid, Ifosphamid; TIP: Cisplatin, Ifosphamid, Paclitaxel; HD: Hochdosis-Regime

4.1.5 Supportive Therapie

Die Platin-basierte Chemotherapie wurde bei 61 Patienten (32%) über einen zentralen Venenkatheter appliziert.

Als supportive Medikation erhielt ein Drittel der Patienten (33%) den Wachstumsfaktor G-CSF (Granulocyte-colony stimulating factor). Nur 18 Patienten (9%) wurden während der onkologischen Behandlung entsprechend der individuellen Entscheidung des behandelnden Arztes prophylaktisch antikoaguliert.

Bei der antiemetischen Medikation lag die über alle Zyklen absolut applizierte mediane Dexamethason-Dosis bei 168 mg (Streuung: 24-224 mg), und die mediane Granisetron-Dosis bei 45 mg (Streuung: 15-60 mg).

Eine Übersicht über die supportiven Maßnahmen ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Supportive Therapie des Gesamtkollektivs

	Patienten gesamt n = 193	Prozentualer Anteil / Streuung
G-CSF	64	(33%)
Prophylaktische Antikoagulation	18	(9%)
Zentraler Venenkatheter	61	(32%)
Mediane absolute Dexamethason Dosis (mg)	168	(24-224)
Mediane absolute Granisetron Dosis (mg)	45	(15-60)

Abkürzungen Tab. 4: G-CSF: Granulocyte-colony stimulating factor

4.1.6 Therapieerfolg und Überleben

Von allen 193 Patienten erlitten 28 (15%) im Anschluss an die betrachtete Behandlung ein weiteres Rezidiv ihres Hodentumors. Das progressionsfreie Überleben über die zwei folgenden Jahre lag bei 89%. Das Zwei-Jahres-Gesamtüberleben aller betrachteten Patienten lag bei 93%.

4.2 Charakteristika und potentielle Risikofaktoren bei Patienten mit thrombembolischen Komplikationen

Es kam in dem von uns untersuchten Gesamtpatientenkollektiv bei 22 von 193 Patienten zu einer venösen thrombembolischen Komplikation, die Inzidenz lag somit bei 11%.

Das Alter der 22 Patienten mit einem venösen thrombembolischen Ereignis lag zwischen 20 und 59 Jahren; der Median lag hier bei 39 Jahren.

4.2.1 Hodentumorerkrankung

Die weit überwiegende Anzahl ($21/22 = 95\%$) der untersuchten Hodentumorpatienten, bei denen es zu einer thrombembolischen Komplikation gekommen war, wies einen gonadalen Primärtumor auf. Nur ein Patient (5%) hatte einen primär retroperitoneal lokalisierten Keimzelltumor.

Histologisch ließ sich bei jeweils 11 Patienten (50%) ein reines Seminom bzw. ein nicht-seminomatöser Misch tumor nachweisen.

Der überwiegende Anteil der Patienten mit thrombembolischer Komplikation wies bei Diagnosestellung Metastasen im Retroperitoneum auf ($20/22 = 91\%$). Das Mediastinum war in 32% der Fälle von Fernmetastasen betroffen, die Lunge in 27% der Fälle. Ebenfalls bei 27% der Patienten waren die supraklavikulären Lymphknoten betroffen. Weitere Metastasenlokalisationen waren die Leber (9%), Knochen (5%), und andere (14%).

Bei 64% der Patienten mit thrombembolischer Komplikation lag zum Zeitpunkt der untersuchten Erkrankungssituation eine Erhöhung des β -Humanen-Chorion-Gonadotropins (β -HCG) vor. Bei 32% der Patienten

imponierte eine Erhöhung des alpha-Fetoprotein (AFP) und 45% wiesen eine Erhöhung der Laktatdehydrogenase (LDH) auf.

Weitere Details zur Grunderkrankung der Patienten mit thrombembolischer Komplikation zum Untersuchungszeitpunkt sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Charakteristika der Hodentumorerkrankung bei Patienten mit thrombembolischen Komplikationen

		Pat. mit vTEK n = 22	Prozentualer Anteil
Lokalisation Primärtumor	Gonadal	21	(95%)
	Retroperitoneal	1	(5%)
Histologie des Primärtumors	Seminom	11	(50%)
	Nicht-Seminom (Mischtumor)	11	(50%)
Lokalisation Metastasen zum Zeitpunkt des beobachteten Ereignisse	Retroperitoneal	20	(91%)
	Mediastinal	7	(32%)
	Pulmonal	6	(27%)
	Hepatisch	2	(9%)
	Ossär	1	(5%)
	Supraklavikulär	6	(27%)
	andere	3	(14%)
Tumormarker- Erhöhung	AFP	7	(32%)
	β-HCG	14	(64%)
	LDH	10	(45%)

Abkürzungen Tab. 5: vTEK: venöse thrombembolische Komplikation, AFP: alpha-Fetoprotein, β-HCG: β-Humanes-Chorion-Gonadotropin, LDH: Laktatdehydrogenase

4.2.2 Patientenbezogene Risikofaktoren

Die Gruppe der Patienten mit einem thrombembolischen Ereignis wies einen medianen BMI von 25 kg/m² (Streuung: 18-32) auf.

Die weiteren untersuchten Risikofaktoren, die das Entstehen einer venösen Thrombembolie begünstigen können, zeigten das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus bei 14% der Patienten mit einem thrombembolischen Ereignis. Die übrigen untersuchten Risikofaktoren wie Rauchen, Adipositas, Diabetes mellitus, Immobilität usw. waren jeweils bei weniger als 10% der Patienten vertreten.

4.2.3 Onkologische Therapie einschließlich supportiver Maßnahmen

Der überwiegende Anteil (20/22; 91%) der Patienten im Kollektiv der Thrombembolie-Patienten erhielt eine Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie. Bei den übrigen zwei Patienten (9%) war die Chemotherapie Carboplatin-basiert.

Ebenfalls mehr als die Hälfte der betroffenen Patienten (12/22; 55%) hatte im Verlauf ihrer Therapie den Wachstumsfaktor G-CSF (Granulocyte-colony stimulating factor) appliziert bekommen.

Die Platin-basierte Chemotherapie war bei 13 von 22 Patienten (59%), die im Verlauf ihrer Hodentumorerkrankung ein thrombembolisches Ereignis erlitten, über einen zentralen Venenkatheter appliziert worden.

Ein einziger Patient (5%) war prophylaktisch antikoaguliert worden und erlitt im weiteren Verlauf dennoch eine thrombembolische Komplikation.

4.3 Lokalisation der venösen thrombembolischen Ereignisse

Bei den oben genannten 22 betroffenen Patienten traten insgesamt 26 venöse thrombembolische Ereignisse auf. Bei vier Patienten trat also mehr als ein Ereignis auf.

Die Mehrzahl der thrombembolischen Ereignisse (58%) bestand aus venösen Thrombembolien in der unteren Körperhälfte bzw. in den unteren Extremitäten.

Zehn Ereignisse (38%, 10 von 26 Ereignissen) manifestierten bei den betroffenen Patienten als tiefe Beinvenenthrombosen. Bei der Hälfte dieser Patienten, also 5 Patienten, waren gleichzeitig auch die Iliakalvenen betroffen. Ebenfalls 5 thrombembolische Ereignisse (19%) manifestierten sich in der unteren Vena cava. Eine Lungenarterienembolie wurde bei ebenfalls fünf Patienten (19%) beobachtet. Bei jeweils einem Patienten (jeweils 4%) kam es zu einer Vena-mesenterica- bzw. zu einer Sinusvenen-Thrombose. Es konnten vier (15%) Arm- oder Jugularvenenthrombosen beobachtet werden.

Die vier Patienten, bei denen jeweils zwei thrombembolische Ereignisse aufgetreten waren, zeigten unterschiedliche Kombinationen der Ereignisse: Bei einem Patienten war es sowohl zu einer Armvenen- als auch einer Vena-jugularis-Thrombose gekommen, bei einem zweiten lagen gleichzeitig eine Vena-Cava-Thrombose und eine Lungenarterienembolie vor, bei einem dritten Patienten war es zur Thrombose einer Iliakalvene mit gleichzeitiger Lungenarterienembolie gekommen und der vierte Patient mit zwei thrombembolischen Ereignissen wies die Kombination einer Thrombose einer Vena subclavia und einer Vena jugularis auf.

Eine Übersicht über die Lokalisationen der venösen thrombembolischen Komplikationen zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6: Lokalisation der thrombembolischen Komplikationen

	vTEK insgesamt n = 26	Prozentualer Anteil
Lungenarterienembolie	5	(19%)
Untere Extremitäten (< V. iliaca)	5	(19%)
Untere Extremitäten ($\geq$ V. iliaca)	5	(19%)
V. cava (+/- untere Extremitäten)	5	(19%)
Obere Extremitäten	4	(15%)
Andere	2	(8%)
Klassifizierte Analyse:		
Untere Extremitäten (+/- V.cava)	15	(58%)
Alle anderen	11	(42%)

Abkürzungen Tab. 6: vTEK: venöse thrombembolische Komplikation, V. : Vena

4.4 Univariate Analyse

4.4.1 Charakteristika der Tumorerkrankung

In einer univariaten Analyse wurden die beiden Patientenkollektive – die Patienten mit versus Patienten ohne venöse Thrombembolie – miteinander verglichen, um so Risikofaktoren für die Entstehung einer thrombembolischen Komplikation identifizieren zu können.

Als statistisch signifikanter Risikofaktor erwies sich zunächst das Vorliegen eines reinen Seminoms in der Histologie des Tumors. Der Anteil der Seminom-Patienten betrug im Kollektiv der an einer Thrombembolie erkrankten Patienten 50%, im Kollektiv der Patienten ohne Thrombembolie lag der Anteil der Seminom-Patienten lediglich bei 25% ($p=0,01$).

Das Vorliegen retroperitonealer Metastasen erwies sich ebenfalls als statistisch signifikantes Merkmal mit einem Anteil von 91% bei Patienten, die von einem thrombembolischen Ereignis betroffen waren, im Vergleich zu 69% bei Nicht-Thrombembolie-Patienten ($p=0,03$).

Weiter ließen sich das Vorliegen von supraklavikulären Lymphknotenmetastasen mit 27% bei Thrombembolie-Patienten versus 5% bei Patienten ohne Ereignis ($p<0,01$) und eine Erhöhung der Laktatdehydrogenase im Serum mit 45% versus 20% ($p<0,01$) als statistisch signifikante Unterscheidungsmerkmale identifizieren.

Die detaillierten Ergebnisse der univariaten Analyse potentieller von der Grunderkrankung ausgehender Risikofaktoren zeigt Tabelle 7.

Tabelle 7: Vergleich der Charakteristika der Tumorerkrankung

		Pat. ohne vTEK n = 171	Pat. mit vTEK n = 22	p-Wert
Lokalisation des Primär- tumors	Gonadal	160	21	0,73
	Mediastinal	3	0	0,53
	Retroperitoneal	8	1	0,97
Histologie	Seminom	43 (25%)	11 (50%)	0,01*
	Nicht-Seminom	128 (75%)	11 (50%)	0,01*
Lokalisation Metastasen zum Zeitpunkt des beob. Ereignisses	Retroperitoneal	118 (69%)	20 (91%)	0,03*
	Mediastinal	33	7	0,17
	Pulmonal	40	6	0,68
	Hepatisch	12	2	0,72
	Supraklavikulär	9 (5%)	6 (27%)	< 0,001*
Tumormarker- Erhöhung	AFP	59	7	0,80
	β-HCG	86	14	0,24
	LDH	35 (20%)	10 (45%)	0,003*

Abkürzungen Tab. 7: Pat. = Patienten, vTEK: venöse thrombembolische Komplikation, AFP: alpha-Fetoprotein, β -HCG: β -Humanes-Chorion-Gonadotropin, LDH: Laktatdehydrogenase

4.4.2 Patientenbezogene Risikofaktoren

Die Auswertung von kardiovaskulären Risikofaktoren wie beispielsweise Rauchen, Body-Mass-Index, Adipositas, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus und Immobilität zeigte, dass das Auftreten einer Thrombembolie im Krankheitsverlauf in signifikanter Weise mit dem Vorhandensein eines arteriellen Hypertonus ($p < 0,001$) assoziiert war.

Die übrigen vermuteten Risikofaktoren erwiesen sich in der univariaten Analyse als statistisch nicht signifikant (Rauchen $p = 0,72$; Adipositas $p = 0,13$; Diabetes Mellitus $p = 0,81$; Immobilität $p = 0,23$; Body-Mass-Index $p = 0,80$).

4.4.3 Therapie und supportive Maßnahmen

Vergleichspunkte zwischen beiden Kollektiven waren die applizierte Chemotherapie und Anzahl der Zyklen, die Verwendung eines zentralen Venenkatheters (ZVK), eine eventuelle prophylaktische Antikoagulation und die mögliche Verabreichung von G-CSF (Granulocyte-colony stimulating factor).

Signifikante Unterschiede zeigte die univariate Analyse der oben genannten Faktoren bezüglich eines zentralen Venenkatheters: von den betrachteten Thrombembolie-Patienten hatten 59% der Patienten einen ZVK erhalten, in der Vergleichsgruppe der Nicht-Thrombembolie-Patienten hingegen nur 28%. Dieser Unterschied war statistisch mit $p = 0,003$ signifikant.

Ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede erbrachte der Vergleich einer möglichen supportiven G-CSF-Applikation; 55% der Thrombembolie-Patienten hatten den Wachstumsfaktor im Verlauf der Therapie erhalten, aber nur 30% der Nicht-Thrombembolie-Patienten ($p=0,02$).

Zusätzlich konnte die Verabreichung von mindestens drei Zyklen Cisplatin-basierter Chemotherapie ($p=0,048$) als signifikanter Risikofaktor identifiziert werden.

Signifikante Unterschiede in der absoluten, über alle Zyklen applizierten Cisplatinmenge ergaben sich ebenso wenig wie beim Vergleich der kumulativen Gesamtdosen der antiemetischen Prophylaxen mit Granisetron oder Dexamethason.

Die detaillierten Ergebnisse der univariaten Analysen zu potentiellen Risikofaktoren aus der aktuellen Chemotherapie und Supportivtherapie zeigt Tabelle 8.

Tabelle 8: Vergleich der Charakteristika der Therapie und supportiven Prophylaxe

		Pat. ohne vTEK n = 171	Pat. mit vTEK n = 22	p-Wert
Chemotherapie zum Zeitpunkt d. beobachteten Ereignisses	1-2 Zyklen Cisplatin	35 (20%)	2 (9%)	0,20
	3-4 Zyklen Cisplatin	112 (65%)	19 (86%)	0,048*
	Carboplatin	24 (14%)	1 (5%)	0,21
Zentraler Venenkatheter		48 (28%)	13 (59%)	0,003*
G-CSF		52 (30%)	12 (55%)	0,02*
Prophylaktische Antikoagulation		17 (10%)	1 (5%)	0,41
Mediane absolute Cisplatin Dosis (mg)		600 (210- 960)	690 (420- 880)	n.s.
Mediane absolute Dexamethason Dosis (mg)		168 (24- 224)	168 (112- 224)	n.s.
Mediane absolute Granisetron Dosis (mg)		45 (15-60)	45 (30-60)	n.s.

Abkürzungen Tab. 8: Pat. = Patient, vTEK: venöse thrombembolische Komplikation, G-CSF: Granulocyte-colony stimulating factor, mg: Milligramm, * : statistisch signifikant, n.s.: nicht signifikant

4.4.4 Therapieerfolg und Überleben

Es kam bei keinem der in dieser Studie erfassten Patienten mit thrombembolischen Ereignissen zu Langzeitkomplikationen nach adäquater antikoagulatorischer Therapie.

Die Zwei-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug 94% für das Kollektiv der Patienten ohne Thrombembolie und 91% für die Gruppe der Patienten mit dieser Komplikation; der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Als ebenfalls statistisch nicht signifikant erwies sich das progressionsfreie Überleben nach zwei Jahren mit 77% für die Patienten mit einer Thrombembolie im Vergleich zu 91% bei den Patienten ohne venöse thrombembolische Komplikation.

Das etwas verminderte progressionsfreie Überleben in dem Kollektiv der Patienten mit einem thrombembolischen Ereignis während des Krankheitsverlaufs ist vermutlich dem häufig deutlich weiter fortgeschrittenen Erkrankungsstadium in dieser Gruppe geschuldet.

4.5 Multivariate Analyse

Als signifikant mit der Entstehung von thrombembolischen Ereignissen assoziierte Risikofaktoren konnten also durch die univariate Analyse das Vorliegen eines reinen Seminoms in der Tumorhistologie, retroperitoneal und supraklavikulär lokalisierte Lymphknotenmetastasen, eine Erhöhung der Laktatdehydrogenase im Serum, das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus, die Verwendung eines zentralen Venenkatheters zur Applikation der Chemotherapie, die supportive Gabe von G-CSF und eine Applikation von mehr als drei Zyklen Cisplatin-basierter Chemotherapie ermittelt werden.

Alle genannten Parameter wurden im Folgenden mit einer multivariaten Analyse überprüft.

Als Ergebnis dieser Untersuchung verblieben die Verwendung eines zentralen Venenkatheters und das Vorhandensein von supraklavikulären Metastasen als einzige unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung einer venösen thrombembolischen Komplikation im Krankheitsverlauf (jeweils $p=0,03$).

Die supportive Verabreichung von G-CSF und die Applikation von mehr als drei Zyklen Cisplatin-basierter Chemotherapie erreichten bei dieser Analyse nur grenzwertige Signifikanz (jeweils $p=0,06$).

Die vollständigen Ergebnisse der multivariaten Analyse potentieller Risikofaktoren zeigt Tabelle 9.

Tabelle 9: Multivarianzanalyse der potentiellen Risikofaktoren

Histologie: reines Seminom	P = 0,10
Metastasen retroperitoneal	P = 0,28
Metastasen supraklavikulär	P = 0,03 *
LDH-Erhöhung	P = 0,12
Arterieller Hypertonus	P = 0,06
G-CSF Applikation	P = 0,69
Zentraler Venenkatheter	P = 0,03 *
3 – 4 Zyklen Cisplatin	P = 0,06

Abkürzungen Tab. 9: *: statistisch signifikant, LDH: Laktatdehydrogenase, G-CSF: Granulocyte-colony stimulating factor

4.6 Vergleich der Charakteristika von Patienten mit thrombembolischen Komplikationen vor und während Chemotherapie

4.6.1 Charakteristika der Tumorerkrankung

Die 22 von einer thrombembolischen Komplikation betroffenen Patienten unterteilen sich in 18 Patienten (82%), die die Thrombembolie vor Applikation der Platin-basierten Chemotherapie – also bereits bei Diagnosestellung – aufwiesen und 4 Patienten (18%), die die Thrombembolie während des Zeitraumes der chemotherapeutischen Behandlung erlitten.

Bei den 18 Patienten (82%), die das thrombembolische Ereignis bereits vor Chemotherapie-Einleitung aufwiesen, handelte es sich in 67% der Fälle um Patienten mit einer Ersterkrankung eines Hodentumors. 33% der Patienten zeigten die thrombembolische Komplikation bei Diagnose eines Hodentumor-Rezidivs.

Bei den vier Patienten (18%), die die thrombembolische Komplikation während Chemotherapie entwickelten, handelte es sich in allen Fällen um Patienten mit einer Erstlinientherapie zur primären Behandlung eines Hodentumors.

Im Kollektiv der 18 Patienten, die ihre thrombembolische Komplikation vor Chemotherapie-Gabe erlitten, teilt sich die Tumorhistologie in 56% reine Seminome und 44% nicht-seminomatöse Mischtumore auf. Anders hingegen gestaltet es sich in der Gruppe der Patienten, die die Thrombembolie während ihrer Chemotherapie entwickelten: nur 25% der Hodentumore waren reine Seminome, nicht-seminomatöse Mischtumore hingegen waren zu 75% vertreten.

Auch bei Betrachtung der Metastasenlokalisation fallen signifikante Unterschiede auf. In der Gruppe der Patienten mit der Thrombembolie vor

Therapiebeginn zeigten alle Patienten Lymphknotenmetastasen im Retroperitoneum, in der anderen Gruppe, die ihre Komplikation während der Chemotherapie erlitten, wiesen nur 50% diese Metastasierung auf. Dieser Unterschied war statistisch signifikant mit $p=0,002$.

67% der Patienten, die vor Beginn einer Chemotherapie betroffen waren, zeigten bei Diagnosestellung eine Erhöhung des β -HCG, bei 39% war das AFP und bei 50% die LDH erhöht. Bei 50% der Patienten, die die Thrombembolie während der Therapie erlitten, lag eine Erhöhung des β -HCG und bei 25% eine Erhöhung der LDH vor. Bei keinem Patienten aus dieser Gruppe wurde initial eine Erhöhung des AFPs gemessen.

Weitere Details zum Vergleich der Tumorcharakteristika zwischen Patienten mit thrombembolischer Komplikation vor und während Chemotherapie stellt Tabelle 10 dar.

Tabelle 10: Charakteristika der Tumorerkrankung innerhalb des Kollektivs der Patienten mit einer thrombembolischen Komplikation

		vTEK vor CTX n = 18	vTEK während CTX n = 4	p-Wert
Histologie	Seminom	10 (56%)	1 (25%)	0,27
	Nicht-Seminom	8 (44%)	3 (75%)	0,27
Lokalisation	Retroperitoneal	18 (100%)	2 (50%)	0,002*
Metastasen	Mediastinal	6 (33%)	1 (25%)	0,75
Zum Zeitpunkt des Studienein- schlusses	Pulmonal	6 (33%)	0	0,18
	Supraklavikulär	3 (17%)	0	0,38
Tumormarker- Erhöhung	AFP	7 (39%)	0	0,13
	β -HCG	12 (67%)	2 (50%)	0,53
	LDH	9 (50%)	1 (25%)	0,36

Abkürzungen Tab. 10: vTEK: venöse thrombembolische Komplikation, * : statistisch signifikant, CTX: Chemotherapie, AFP: alpha-Fetoprotein, β -HCG: β -Humanes-Chorion-Gonadotropin, LDH: Laktatdehydrogenase

4.6.2 Patientenbezogene Risikofaktoren

Betrachtet man die Patienten mit venöser Thrombembolie vor versus während Chemotherapie hinsichtlich ihrer kardiovaskulären Risikofaktoren, so zeigt sich, dass keiner der vier Patienten mit Thrombembolie während Chemotherapie einen Risikofaktor aufwies. Aufgrund der geringen Patientenzahlen ergaben sich aber keine statistischen Signifikanzen (Details siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Patientenbezogene Risikofaktoren

		vTEK vor CTX n = 18	vTEK während CTX n = 4	p-Wert
Kardiovaskuläre Risikofaktoren Und Lebensumstände	Rauchen	2 (11%)	0	0,48
	Adipositas	1 (6%)	0	0,63
	Diabetes mellitus	1 (6%)	0	0,63
	Hypertonus	3 (17%)	0	0,38
	Immobilität	1 (6%)	0	0,63
	andere	1 (6%)	0	0,63

Abkürzungen Tab. 11: vTEK: venöse thrombembolische Komplikation, CTX: Chemotherapie

4.6.3 Therapie und supportive Maßnahmen

In der Gruppe der 18 Patienten, die vor Applikation einer Chemotherapie bereits die thrombembolische Komplikation aufwiesen, hatten 88% eine Cisplatin-basierte und 11% eine Carboplatin-basierte Chemotherapie erhalten. Dagegen war bei allen vier Patienten, die ihr thrombembolisches Ereignis während der Chemotherapie erlitten, eine Cisplatin-basierte Chemotherapie appliziert worden.

Ebenfalls auffällig ist, dass in der Gruppe der Patienten mit Thrombembolie während Chemotherapie alle Patienten die Chemotherapie über einen zentralen Venenkatheter erhalten hatten (4/4 = 100%). In der Gruppe der Patienten mit Thrombembolie vor Chemotherapie waren es hingegen nur 50% der Patienten, die einen zentralen Venenzugang zur Applikation der Platin-basierten Chemotherapie erhalten hatten.

Eine prophylaktische Antikoagulation war lediglich bei 25% der Patienten mit einem thrombembolischen Ereignis während Chemotherapie durchgeführt worden.

Insgesamt zeigte keiner der untersuchten Risikofaktoren bezüglich aktueller Therapie und supportiver Maßnahmen, die in Tabelle 12 dargestellt sind, eine statistische Signifikanz.

Tabelle 12: Potentielle Risikofaktoren aus onkologischer Therapie und der supportiven Prophylaxe

		vTEK vor CTX n = 18	vTEK während CTX n = 4	p-Wert
Chemo - therapie	Cisplatin	16 (88%)	4 (100%)	0,48
	Carboplatin	2 (11%)	0	0,48
Zentraler venöser Katheter		9 (50%)	4 (100%)	0,07
G-CSF		10 (56%)	2 (50%)	0,84
Prophylaktische Antikoagulation		0	1 (25%)	0,32

Abkürzungen Tab. 12: vTEK: venöse thrombembolische Komplikation, CTX: Chemotherapie, G-CSF: Granulocyte-colony stimulating factor

4.6.4 Lokalisation und Art der thrombembolischen Ereignisse in Korrelation mit dem Zeitpunkt des Auftretens

Ausgehend von den insgesamt 26 thrombembolischen Ereignissen bei 22 Thrombembolie-Patienten zeigte sich, dass 85% (22 von 26) dieser Ereignisse vor Applikation einer Chemotherapie auftraten und nur 15% (4 von 26) während der chemotherapeutischen Behandlung.

Bei Betrachtung der Lokalisationen der eingetretenen thrombembolischen Ereignisse fällt auf, dass keine der vier Thrombembolien, die sich während Chemotherapie manifestierten, in den unteren Gliedmaßen oder der unteren Vena cava auftrat. Sie konzentrierten sich ausschließlich auf die obere Körperhälfte. In zwei Fällen (50%) war es zu Thrombembolien in Armvenen gekommen; es manifestierte sich in einem Fall eine

Lungenarterienembolie (25%) und in einem weiteren Fall (25%) war es zu einer Sinusvenenthrombose gekommen.

Im Gegensatz dazu waren die 22 Thrombembolien, die vor Applikation der Chemotherapie bereits auffällig geworden waren, zu 68% (15 Ereignisse) in der unteren Körperhälfte einschließlich Vena cava lokalisiert. Bei weiteren 20% (4 Ereignisse) manifestierte sich eine Lungenarterienembolie und drei Thrombembolien (12%) zeigten sich an anderer Lokalisation in der oberen Körperhälfte.

Interessanterweise wiesen alle vier Patienten, die ihre thrombembolische Komplikation während der Chemotherapie entwickelten, jeweils lediglich einen der oben genannten vermutlichen Risikofaktoren auf. Diese Risikofaktoren waren jeweils ein reines Seminom in der Tumor-Histologie, bei einem Patienten eine Erhöhung der Laktatdehydrogenase und Vorliegen von retroperitonealen Metastasen bei zwei Patienten.

Auf der anderen Seite betrafen 80% der aufgetretenen thrombembolischen Komplikationen bei Patienten mit retroperitonealen Metastasen und einem Seminom in der Tumorphistologie die untere Körperhälfte und/oder die untere Vena Cava. Bei weiteren 20% manifestierte sich eine Lungenarterienembolie, ohne dass der Nachweis einer tiefen Beinvenenthrombose erbracht werden konnte.

Es zeigte sich, dass die Lokalisation der thrombembolischen Ereignisse mit dem Auftretenszeitpunkt korrelierte. Diese Korrelation zwischen dem Auftreten einer thrombembolischen Komplikation vor Applikation einer Chemotherapie und der Lokalisation der thrombembolischen Komplikation in den unteren Extremitäten, einschließlich unterer Hohlvene, zeigte eine Signifikanz von $p=0,01$.

Die Details des Vergleichs von Lokalisation des thrombembolischen Ereignisses mit dem Zeitpunkt des Auftretens sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Lokalisation und Art aller thrombembolischen Ereignisse innerhalb des Kollektivs der Patienten mit einer thrombembolischen Komplikation

	vTEK insgesamt n = 26 (100%)	vTEK vor CTX n = 22 (85%)	vTEK während CTX n = 4 (15%)	p-Wert
Lungenarterienembolie	5 (19%)	4 (20%)	1 (25%)	0,90
Untere Extremitäten (< V. iliaca)	5 (19%)	5 (25%)	0	0,23
Untere Extremitäten ($\geq$ V. iliaca)	5 (19%)	5 (25%)	0	0,23
V. cava (+/- untere Extremitäten)	5 (19%)	5 (25%)	0	0,23
Obere Extremitäten	4 (15%)	2 (10%)	2 (50%)	0,07
Andere	2 (8%)	1 (5%)	1 (25%)	0,22
Klassifizierte Analyse:				
Untere Extremitäten (+/- V.cava)	15 (58%)	15 (68%)	0	0,01*
Alle anderen	11 (42%)	7 (32%)	4 (100%)	0,01*

Abkürzungen Tab. 13: vTEK: venöse thrombembolische Komplikation, CTX: Chemotherapie, V.: Vena, * : statistisch signifikant

5 Diskussion

In der hier vorliegenden retrospektiven Studie wurden Patienten mit fortgeschrittenem Hodentumor analysiert, die sich im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2009 in zwei Hamburger Zentren einer Platin-basierten Chemotherapie unterzogen haben. Es wurde die Inzidenz der in diesem Zusammenhang aufgetretenen venösen thrombembolischen Komplikationen untersucht und versucht, daraus Risikofaktoren für das potentielle Auftreten einer venösen thrombembolischen Komplikation zu ermitteln.

Bei dieser Analyse zur Häufigkeit von thrombembolischen Komplikationen bei Hodentumorpatienten unter Platin-basierter Chemotherapie handelt es sich vermutlich um die bisher umfassendste Analyse dieser Art.

Bei dem in unserer Studie untersuchten Kollektiv von Hodentumorpatienten lag die Inzidenz venöser thrombembolischer Komplikationen bei 11%. In vorherigen Untersuchungen, die sich ebenfalls mit dem Risiko für die Entstehung thrombembolischer Ereignisse im Zusammenhang mit einer Platin-basierten Chemotherapie bei Hodentumorpatienten auseinandersetzen, wurden Inzidenzen in einer Spannbreite von 8,4 bis 19% gefunden (65, 67, 66, 54). Die in dieser Studie ermittelte Inzidenz von 11% liegt damit harmonisch innerhalb dieses vorbeschriebenen Bereichs.

In der Studie von Weijl et al. waren bei 8,4% der retrospektiv analysierten Hodentumorpatienten eine oder mehrere thrombembolische Komplikationen aufgetreten. Das Gesamtkollektiv der Studie betrug knapp 180 Patienten, bei 15 Patienten manifestierten sich 18 thrombembolische Ereignisse. Nur drei der Thrombembolien waren arterieller, dagegen 15 (83%) venöser Art. Die Gesamtinzidenz rein venöser thrombembolischer Komplikation lag bei 7,3%, da sich bei 13 Patienten venöse Thrombembolien manifestierten.

Der Beobachtungszeitraum umfasste allerdings nicht den Zeitpunkt der Diagnose der Hodentumorerkrankung, sondern begann erst mit der

Applikation einer Platin-basierten Chemotherapie und erstreckte sich bis sechs Wochen nach der letzten Gabe (54). Auch wurden im Rahmen dieser Studie lediglich Patienten, die eine Primärtherapie erhielten, betrachtet; in unserer Studie wurden auch Daten von Patienten mit einer Zweitlinientherapie bei Rezidiv analysiert.

In der Studie von Piketty et al. wurden zwei Kollektive von je 100 Patienten, die eine Cisplatin-basierte Erstlinientherapie bei metastasierter Tumorerkrankung erhielten, miteinander verglichen. Bei dem einen Kollektiv handelte es sich um Hodentumorpatienten, bei dem anderen Kollektiv handelte es sich um Patienten mit unterschiedlichen onkologischen Erkrankungen. Auch hier wurden sowohl arterielle als auch venöse Ereignisse beachtet, sogar oberflächliche Thrombophlebitiden wurden in die Analyse miteinbezogen. Der Beobachtungszeitraum umfasste die Zeit vom ersten Tag der Chemotherapie bis sechs Monate nach Abschluss der Therapie.

Im Kollektiv der Hodentumorpatienten wurde eine Thrombembolie-Inzidenz von 19% ermittelt, während im Vergleichskollektiv die Inzidenz bei 6% lag. In der Gruppe der Hodentumorpatienten waren die Ereignisse in 95% der Fälle venös und lediglich in 5% arteriell. Die Inzidenz der rein venösen thrombembolischen Ereignisse lag somit bei 18% (66).

Nuver et al. untersuchten 65 Hodentumorpatienten vor Beginn und innerhalb von zehn Wochen nach Abschluss ihrer Chemotherapie. Die Inzidenz der im Verlauf dieser Studie aufgetretenen thrombembolischen Komplikationen betrug insgesamt 11%. Dabei waren die Mehrzahl (71%) der Komplikationen venöser Art. Arterielle thrombembolische Ereignisse traten bei 29% der Patienten in Form eines Herzinfarktes auf. Die Inzidenz der ausschließlich venösen Thrombembolien lag damit bei 7,7% (67).

Moore et al. ermittelten eine Inzidenz von 18,1% thrombembolischer Ereignisse bei knapp eintausend Patienten mit unterschiedlichen Tumorerkrankungen unter Cisplatin-basierter Chemotherapie. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich von der ersten Cisplatin-Gabe bis

vier Wochen nach der letzten Applikation. Es kam bei 150 von 169 (89%) der von einer Thrombembolie betroffenen Patienten zu einem rein venösen Ereignis und bei 8% zu einem arteriellen. Die übrigen 3% zeigten eine venöse Thrombembolie in Verbindung mit einer arteriellen. Die Gesamtinzidenz der rein venösen thrombembolischen Ereignisse lag bei 16% (65).

Insgesamt lag die Inzidenz rein venöser thrombembolischer Komplikationen in bisher veröffentlichten Arbeiten somit in einer Spannbreite von 7,7 bis 18% (65, 67, 66, 54), worin sich die Inzidenz für venöse Ereignisse unserer Studie mit 11% weiterhin gut einfügt.

Ein weiterer Aspekt beim Vergleich der verschiedenen Studien ist der jeweilige Beobachtungszeitraum. Unsere Studie ist neben der Studie von Nuvér et al. von den Vorgestellten die einzige, in der auch Thrombembolien Beachtung finden, die bereits bei Diagnose der Tumorerkrankung vorlagen. Dieser Aspekt ist insofern von Bedeutung, als dass eine Therapieassoziation eines Ereignisses nur schlussgefolgert werden kann, wenn sichergestellt ist, dass diese Komplikation nicht eventuell schon vor Therapiebeginn bestanden hat.

In der von uns vorgestellten Studie gab es bezüglich des Auftretenszeitpunktes der Thrombembolie entscheidende Unterschiede: Die Mehrzahl unserer betroffenen Patienten (82%) wiesen die thrombembolische Komplikation bereits vor Therapiebeginn bei Diagnose des bösartigen Hodentumors auf. Lediglich 18% der betroffenen Patienten entwickelten erst im Verlauf ihrer Platin-basierten Chemotherapie die thrombembolische Komplikation.

Die meisten bisher publizierten Studien konzentrierten sich in ihrer Analyse dagegen erst auf Ereignisse ab dem ersten Tag der Chemotherapieapplikation (65, 67, 66, 54).

In der Studie von Weijl et al. wurden thrombembolische Ereignisse, die außerhalb des betrachteten Zeitraumes lagen, zumindest erwähnt. So waren bei der initialen Diagnose der Tumorerkrankung schon bei zwei Patienten tiefe Beinvenenthrombosen vorhanden gewesen. Bei drei Patienten traten innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der Therapie tiefe Venenthrombosen auf, wie auch bei einem Patienten in der Zweitlinientherapie bei Rezidiv des Hodentumors (54). Piketty et al. berichteten von fünf Patienten (26%), bei denen es während des Nachbeobachtungszeitraums von sechs Monaten nach Abschluss der Therapie zu einer thrombembolischen Komplikation gekommen war (66). Nuvér et al. hingegen vermerkten bei einem Patienten eine bereits bei Tumordiagnose bestehende tiefe Venenthrombose (67).

Bei der Analyse der Ereignisse, die im Verlauf der Platin-basierten Chemotherapie auftraten, zeigten sich bei Weijl et al. die beobachteten Thrombembolien im Median 52 Tage nach Beginn der Platin-basierten Chemotherapie. Nur zwei Ereignisse traten bereits am ersten Tag nach Cisplatin-Applikation auf (54). In der Studie von Moore et al. zeigte sich, dass 88% der eingetretenen thrombembolischen Ereignisse innerhalb der ersten 100 Tage nach Initiation der Chemotherapie auftraten. Der mediane Zeitraum bis zum Auftreten der Thrombembolie betrug 48 Tage (65).

Die Daten der dargestellten Studien lassen deutliche Unterschiede zu der von uns durchgeführten Analyse erkennen. Während in unserer Studie der überwiegende Teil der thrombembolischen Ereignisse (82%) eindeutig bereits vor Applikation einer Platin-basierten Chemotherapie bestanden hatte, wurde in den zum Vergleich herangezogenen Studien die überwiegende Anzahl der Ereignisse erst im Verlauf einer Chemotherapie beobachtet.

Da die Gesamtinzidenz venöser thrombembolischer Komplikationen in unserer Studie (11%) dennoch vergleichbar ist mit derjenigen der anderen erwähnten Studien (7,7 – 18%), könnte vermutet werden, ob nicht auch bei den anderen Analysen eine Reihe der erst im Verlauf der

Chemotherapie evident gewordenen thrombembolischen Ereignisse bereits im Vorwege bestanden haben.

Die vermeintliche Unterschätzung thrombembolischer Ereignisse vor Chemotherapie-Gabe könnte auch auf die unterschiedlichen bildgebenden Verfahren zurückzuführen sein, die im Zuge der Hodentumor-Diagnostik durchgeführt wurden. Moderne Spiral-Computertomographen sind heutzutage eher in der Lage, selbst kleinste intravasale Gerinnsel darzustellen, als es bei älteren Geräten möglich war (73, 74, 75).

Die Mehrzahl der in unserer Analyse aufgetretenen thrombembolischen Komplikationen (58%) war in der unteren Körperhälfte bzw. den unteren Extremitäten lokalisiert. Von den Ereignissen, die sich vor Applikation der Chemotherapie manifestierten, war ebenfalls der überwiegende Anteil (68%) in den unteren Extremitäten lokalisiert. Im Gegensatz dazu trat keine der Thrombembolien während Chemotherapie in den unteren Extremitäten auf, sondern sie manifestierten sich als Arm- oder Jugularvenenthrombose bzw. als Lungenarterienembolie ohne Nachweis einer tiefen Beinvenenthrombose.

Bei den in der Studie von Weijl et al. unter Chemotherapie aufgetretenen venösen Thrombembolien handelte es sich in der Mehrzahl (61%) um Lungenarterienembolien. In jeweils 11% kam es zu abdominellen Venenthrombosen und zu tiefen Beinvenenthrombosen. Venöse Thrombembolien der oberen Körperhälfte wurden dagegen nicht beschrieben (54).

Von den 18 venösen Ereignissen, über die Piketty et al. berichteten, zeigten sich zwei als oberflächliche Thrombophlebitiden, die übrigen 16 waren tiefe Venenthrombosen. Der überwiegende Anteil der tiefen Venenthrombosen (62,5%) war in der unteren Körperhälfte lokalisiert, entweder als tiefe Beinvenenthrombose bei sechs Patienten oder als Thrombose der unteren Vena cava bei vier Patienten. Zu einer Lungenarterienembolie und einer Thrombose der Nierenvene kam es jeweils nur bei einem Patienten. In vier Fällen waren Armvenen betroffen (66).

In der Untersuchung von Nuvér et al. wiesen zwei Patienten eine Lungenarterienembolie auf, bei einem Patienten war es – bereits vor Therapiebeginn – zu einer tiefen Beinvenenthrombose gekommen und zwei weitere Patienten zeigten Thrombosen der Vena subclavia bei einliegendem Portsystem (67).

Dagegen beobachteten Moore et al. wie wir das überwiegende Vorliegen von tiefen Venenthrombosen: bei 63% der betroffenen Patienten war es zu einer tiefen Beinvenenthrombose gekommen, davon zeigten 21% Patienten gleichzeitig eine Lungenarterienembolie. Weitere 25% wiesen eine Lungenarterienembolie ohne Nachweis einer tiefen Beinvenenthrombose auf (65).

Die Ergebnisse der hier vorgestellten Studie bestätigen die bereits von Piketty et al. und Moore et al. beobachtete überwiegende Anzahl von venösen thromboembolischen Komplikationen in der unteren Körperhälfte bzw. den unteren Extremitäten. Allerdings hatten bei unserer Untersuchung die meisten dieser thromboembolischen Ereignisse bereits vor Initiation einer Platin-basierten Chemotherapie bestanden, wohingegen sie in den beiden anderen Analysen erst während der Therapie auftraten oder eventuell erst zu diesem Zeitpunkt bemerkt wurden (66, 65). In der Analyse von Nuvér et al. wurde zwar nur eine tiefe Beinvenenthrombose registriert, diese war jedoch analog zu unserer Analyse bereits vor Beginn der Chemotherapie eingetreten (67).

Bei Weijl et al. war es in überwiegender Anzahl zu Lungenarterienembolien gekommen. Der Nachweis einer gleichzeitigen tiefen Beinvenenthrombose erfolgte hierbei jedoch nur in zwei Fällen, ebenfalls in zwei Fällen war es zu abdominalen venösen Thromboembolien gekommen. In allen Fällen von Beinvenen- oder Abdominalvenenthrombosen bei Weijl et al. hatte vor Beginn der Chemotherapie eine ausgedehnte retroperitoneale Metastasierung vorgelegen (54).

Die Betrachtung unserer Ergebnisse lässt die Vermutung zu, dass eine ausgedehnte retroperitoneale Metastasierung vor Beginn einer Chemotherapie zu einer mechanischen Obstruktion der Vena cava inferior und somit einer verminderten Rückflussgeschwindigkeit des Blutes aus

der unteren Körperhälfte geführt haben könnte. Diese Theorie der Vena-cava-Obstruktion wurde bereits 1988 von Cantwell et al. postuliert (51). Sie waren bei einer Untersuchung von 52 Hodentumorpatienten mit 7 thrombembolischen Ereignissen ebenfalls zu dem Ergebnis gekommen, dass eine Kompression der Vena cava inferior durch retroperitoneale Lymphknotenmetastasen eine mögliche Ursache für die Komplikationen sein könnte.

Es gibt allerdings auch andere Faktoren, die vor Applikation einer Chemotherapie zu einer erhöhten Thromboseneigung von Krebspatienten führen können. Khorana (70) setzte sich 2009 in seiner Übersichtsarbeit mit thrombogenen Eigenschaften von malignen Tumoren auseinander. Er beschreibt, dass die Expression des Tissue Faktor von Tumoren zu einem generell prokoagulatorischen Umfeld führt. Durch den Tissue Faktor kann direkt eine Aktivierung von Faktor X erfolgen oder, wenn er von Monozyten oder Makrophagen sezerniert wird, eine Aktivierung von Faktor VII. Die Expression des Tissue Faktors in Krebszellen korrelierte seiner Arbeit zufolge mit Ausprägung eines Wachstumsfaktors für Gefäßendothel und erhöhter Dichte kleiner Gefäße, was einen Hinweis für die Entstehung neuer Blutgefäße gibt (70).

Im weiteren entwickelten Ay et al. 2010 eine Modifikation des Khorana-Scores, indem sie ihn um die Laborparameter D-Dimere und lösliches P-Selektin ergänzten. Bei P-Selektin handelt es sich um ein Zelladhäsionsmolekül, das proinflammatorische Eigenschaften besitzt und Monozyten sowie Endothelzellen direkt stimulieren kann. Der modifizierte Khorana-Score erlaubt nun eine gute Einschätzung des Thrombembolie-Risikos bei Krebspatienten vor Chemotherapieeinleitung und kann dabei zwischen einem hohen und niedrigen Risiko unterscheiden (77).

Die Zahl der Thrombembolie-Patienten in unserer Analyse, bei denen aufgrund einer retroperitonealen Lymphadenopathie von einer Vena-cava-Obstruktion ausgegangen werden kann, umfasst 90% aller Patienten mit thrombembolischer Komplikation und 100% der betroffenen Patienten mit Auftreten der Thrombembolie vor Chemotherapieeinleitung. Des Weiteren wiesen in der hier vorgestellten Studie Patienten mit einem Vena-cava-Obstruktionssyndrom zudem überwiegend ein reines Seminom in der

Histologie und eine erhöhte Laktatdehydrogenase im Serum auf. Diese Parameter entsprechen den in der univariaten Analyse unserer Studie ermittelten Risikofaktoren für das Auftreten einer thrombembolischen Komplikation.

Allerdings erreichten die seminomatöse Histologie und die Erhöhung der Laktatdehydrogenase keine statistische Signifikanz in der Unterscheidung zwischen Krankheits-bedingter Ursache durch Auftreten vor Chemotherapie und Therapie-assoziiierter Ursache. Die fehlende Signifikanz mag aber mit der geringen Zahl an Ereignissen zusammen hängen.

Den Zusammenhang einer vermehrten Thrombembolieneigung und einer Erhöhung der Laktatdehydrogenase (LDH) vor Chemotherapiestart erkannten bereits Piketty et al. 2005 (66). In der multivariaten Analyse ihrer Daten erwiesen sich die Erhöhung der LDH bei Diagnose und eine große Körperoberfläche ($> 1,9 \text{ m}^2$) als unabhängige Risikofaktoren. Sie beobachteten, dass das Risiko für die Entwicklung einer Thrombembolie ohne einen der Risikofaktoren bei 4% lag und bei Vorliegen mindestens eines Risikofaktors bei 26%. Die Erhöhung der LDH im Serum korreliert mit der Masse des Tumors und ist ein Marker für erhöhten Zellumsatz. Piketty et al. postulierten, dass es offen bleibt, ob die LDH-Sekretion durch die Tumorzellen einen direkten prokoagulatorischen Effekt hat oder ob die Sekretion von LDH mit einer erhöhten Produktion prokoagulatorischer Faktoren assoziiert ist (66).

Auf der anderen Seite gab es in dem von uns untersuchten Kollektiv auch eine zweite Patientengruppe, bei der sich die Entwicklung einer thrombembolischen Komplikation im Verlauf der chemotherapeutischen Behandlung manifestierte. Diese Gruppe ist mit 4 von 22 Patienten (18%) deutlich kleiner, insgesamt entwickelten also nur 2% (4 von 193) aller von uns analysierten Patienten eine venöse Thrombembolie, die im direkten Zusammenhang mit der Platin-basierten Chemotherapie zu interpretieren ist.

Kardiovaskuläre Komplikationen, die im Zusammenhang mit einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie auftraten, wurden 2009 in einer

Übersichtsarbeit von Yeh und Bickford (61) untersucht. Sie zeigten, dass die Verwendung von Cisplatin mit einem erhöhten Risiko für thrombembolische Ereignisse einhergeht. Sie vermuteten als Pathogenese, dass Cisplatin eine Plättchenaktivierung und –aggregation induziert, eventuell durch einen Mechanismus, der die prokoagulatorische Aktivität von Monozyten mit einbezieht. Des Weiteren äußerten sie den Verdacht, dass Cisplatin die Zellintegrität des Gefäßendothels verändert. Zusätzlich kann Cisplatin zu einer Erhöhung des von-Willebrand-Faktors im Blut und zu Hypomagnesiämie-induzierten Gefäßspasmen führen sowie eine antiangiogenetische Aktivität aufweisen (61).

Patienten mit thrombembolischer Komplikation unter Platin-basierter Chemotherapie zeichnen sich in unserer Studie durch die Verabreichung der Chemotherapie über einen zentralen Venenkatheter und die Applikation einer Cisplatin-basierten Chemotherapie aus. Bei der Hälfte dieser Patienten lagen zusätzlich vergrößerte supraklavikuläre Lymphknoten vor. In dieser Gruppe mit vermutlich eher Therapie-assoziiierter Ursache der thrombembolischen Komplikation trat das Ereignis vorwiegend in den oberen Gliedmaßen auf. Dies lässt einen Zusammenhang mit der Verwendung eines zentralen Venenkatheters erahnen, insbesondere bei Patienten mit Blutflussminderung durch zusätzlich komprimierende supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen.

Bereits 1996 hatte Lemmers eine 8,1%-ige Inzidenz thrombembolischer Ereignisse für Hodentumorphaten berichtet. Alle von ihm berichteten Fälle hatten über einen venösen Portzugang verfügt, über den die Chemotherapie appliziert wurde (68). In einer weiteren Übersichtsarbeit kamen Verso und Agnelli 2003 ebenfalls zu einem erhöhten Thrombembolie-Risiko für Krebspatienten bei der Verwendung von langstreckigen zentralen Venenkathetern, die Inzidenz der in diesem Zusammenhang aufgetretenen Thrombembolien lag zwischen 0,3% und 28,3% (69). Andere in der Literatur bekannte Untersuchungen konnten dagegen kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer symptomatischen venösen Thrombembolie im Zusammenhang mit der Verwendung von zentralen Venenkathetern aufzeigen (66).

In unserer Analyse konnten mittels einer Univarianzanalyse insgesamt acht Risikofaktoren identifiziert werden, die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer thrombembolischen Komplikation einhergingen. Dies waren das Vorliegen eines reinen Seminoms in der Tumorhistologie, retroperitoneale und supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen, die initiale Erhöhung der Laktatdehydrogenase bei Diagnose des Hodentumors, das Vorbestehen eines arteriellen Hypertonus, die Verwendung eines zentralen Venenkatheters zur Verabreichung der Chemotherapie, die Applikation des Wachstumsfaktors G-CSF (Granulocyte-colony stimulating factor) und die Gabe von mindestens drei Zyklen Chemotherapie nach dem PEB-Schema (Cisplatin, Etoposid, Bleomycin).

In der Studie von Weijl et al. zeigte die univariate Analyse vier Risikofaktoren, die sich von den von uns ermittelten Risikofaktoren unterschieden und die wir nicht bestätigen konnten. Dies waren das Vorliegen eines embryonalen Karzinoms in der Tumorhistologie, eine Lebermetastasierung, die Erhöhung der Tumormarker ohne messbare Krankheit und hohe Dosen von Kortikosteroiden als antiemetische Therapie (>80 mg Dexamethason pro Chemotherapiezyklus) (54).

Piketty et al. ermittelten insgesamt sechs Risikofaktoren für ein erhöhtes Thrombembolie-Risiko bei Hodentumorpatienten. Entsprechend unserer Studie konnten sie das Vorliegen eines reinen Seminoms in der Tumorhistologie und die Erhöhung des Tumormarkers LDH als signifikant mit einem erhöhten Thrombembolie-Risiko verbunden definieren. Zusätzlich zeigten sie signifikante Effekte für ein Alter > 30 Jahre, Gewicht > 70 kg, eine Körperoberfläche > 1,9 m² sowie eine erhöhte alkalische Phosphatase im Serum. Während die alkalische Phosphatase in unserer Analyse nicht untersucht wurde, fanden wir für das Alter keinen signifikanten Unterschied. Auch der Body-Mass-Index, in den Körpergröße und Gewicht einfließen, konnte in unserer Studie nicht als Risikofaktor nachvollzogen werden (66).

Bei Moore et al. wurden in der univariaten Analyse Alter, Geschlecht, Rassenzugehörigkeit, Karnovsky-Performance-Status, die Verabreichung eines Erythrozyten-stimulierenden Wachstumsfaktors, die Verwendung eines zentralen Venenkatheters, Art der Tumorerkrankung, Leukozyten-Anzahl und Hämoglobin-Wert sowie ein Khorana-Score, der ein erhöhtes Thrombembolie-Risiko identifiziert hatte, als signifikante Risikofaktoren identifiziert. Damit zeigten Moore et al. analog zu uns, dass sowohl ein zentraler Venenkatheter als auch die Applikation eines supportiven Wachstumsfaktors wie G-CSF zu einem erhöhten Risiko für Thrombembolien führen (65).

Die Lokalisation des Primärtumors war Gegenstand der Untersuchung, als Khorana et al. (59) ihr Vorhersage-Modell für das Risiko der Entwicklung einer Thrombembolie erstellten. Sie unterschieden zwei Gruppen von Primärtumoren: die eine Gruppe mit sehr hohem Risiko und die andere mit hohem Risiko. Dabei ermittelten sie für Tumoren des Urogenitaltraktes, zu denen die Hodentumoren gehören, ein hohes Risiko, das dementsprechend in das Vorhersage-Modell mit einfließt. Diese Risikoeinschätzung des Primärtumors unterstreicht die Wichtigkeit der Anwendung des Khorana-Scores bei Hodentumorpatienten, da er glaubwürdig ermitteln kann, ob das Risiko für die Entwicklung einer Thrombembolie erhöht ist oder nicht (59).

Interessanterweise hatte keine der genannten Studien supraklavikuläre Metastasen als potentiellen Risikofaktoren, insbesondere in Kombination mit der Verwendung von zentralvenösen Zugängen, untersucht.

Bei der multivariaten Analyse der in unserer Univarianzanalyse identifizierten Risikofaktoren zeigten nur die Verwendung eines zentralen Venenkatheters und das Vorhandensein von supraklavikulären Metastasen eine statistische Signifikanz, so dass sie als unabhängige Risikofaktoren bestimmt werden konnten.

In der Arbeit von Weijl et al. hatte die Multivarianzanalyse das Vorliegen von Lebermetastasen und die Verabreichung von > 80 mg Dexamethason pro Zyklus als unabhängige Risikofaktoren bestätigt (54), während sich bei Piketty et al. die Erhöhung der Laktatdehydrogenase und eine Körperoberfläche > 1,9 m² als unabhängige Risikofaktoren erwiesen (66). Bei Moore et al. verblieben von der großen Anzahl potentieller Risikofaktoren das Alter, der Karnovsky-Performance-Status, die Risikoklassifizierung nach Khorana und ebenfalls die Verwendung eines zentralen Venenkatheters als unabhängige Risikofaktoren (65).

Somit scheint der Einsatz eines zentralen Venenkatheters tatsächlich ein bestätigter unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer thrombembolischen Komplikation unter Platin-basierter Chemotherapie zu sein.

Betrachtet man jedoch die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF-Leitlinie) (76) zur Prophylaxe der venösen Thrombembolie, so sieht man, dass die Verwendung eines zentralen Venenkatheters bzw. eines Portsystems prinzipiell als geringes Thrombembolie-Risiko klassifiziert wird. Es werden jedoch stationär behandlungsbedürftige maligne Erkrankungen als mittleres Thrombembolie-Risiko eingeschätzt, so dass sich das Risiko für einen Hodentumorpatienten eher im mittleren Risikobereich bewegen dürfte. Als Prophylaxe wird bei einem geringen Thrombembolie-Risiko die Durchführung sog. Basismaßnahmen empfohlen; diese umfassen Frühmobilisation, Bewegungsübungen und evtl. das Tragen von medizinischen Thromboseprophylaxestrümpfen. Bei einem mittleren Risikoprofil für die Entwicklung einer venösen Thrombembolie wird zusätzlich eine medikamentöse Prophylaxe, vorzugsweise mit niedermolekularem Heparin, empfohlen (76).

Insgesamt gibt es aber auch Einschränkungen in der Wertigkeit der hier vorgestellten Studie. Bedingt durch den retrospektiven Charakter dieser Analyse ist nicht auszuschließen, dass die tatsächliche Anzahl von thrombembolischen Ereignissen innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs unterschätzt wurde bzw. nicht alle Ereignisse

dokumentiert worden sind. Zudem sind in unserer Studie nur Ereignisse erfasst worden, die in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit der Behandlung standen, also nur bis 4-6 Wochen nach Abschluß der Chemotherapie. Eventuelle vaskuläre Spätfolgen können sich daher der Dokumentation entzogen haben und finden somit in dieser Studie keine Beachtung.

Für die klinische Praxis ergibt sich aus der vorliegenden retrospektiven Studie zu venösen thrombembolischen Komplikationen bei Hodentumorpatienten die Frage nach einer möglichen prophylaktischen Antikoagulation unter Platin-basierter Chemotherapie.

Die unter Chemotherapie aufgetretenen Ereignisse lassen sich recht eindeutig auf Therapie-assoziierte Faktoren, wie den Einsatz von zentralvenösen Kathetern und die Applikation von Cisplatin, zurückführen. Andererseits geht aus dieser Analyse hervor, dass mit einer Inzidenz von 2% nur sehr wenige Hodentumorpatienten im Verlauf ihrer Platin-basierten Therapie eine venöse thrombembolische Komplikation erlitten. Dieser Umstand ist vermutlich der Tatsache geschuldet, dass bei diesen zumeist jungen und mobilen Patienten kein durch Co-Faktoren bedingt erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer thrombembolischen Komplikation bestanden hatte.

Etablierte Leitlinien für die Behandlung onkologischer Patienten empfehlen derzeit, in bestimmten Hochrisikosituationen, wie beispielsweise Hospitalisation oder im Zuge größerer chirurgischer Eingriffe, eine prophylaktische Antikoagulation durchzuführen (70, 71, 72). Die aktuelle Leitlinie der ASCO (American Society of Clinical Oncology) empfiehlt sogar eine prophylaktische Antikoagulation für selektierte Krebspatienten im ambulanten Behandlungssetting, wenn die Patienten eine Therapie mit bestimmtem Hochrisikoprofil erhalten. Dies ist beispielsweise der Fall bei Myelompatienten unter Thalidomidtherapie in Verbindung mit Dexamethason (71).

Für die von uns analysierte Population der Hodentumorpatienten gibt es bisher keine prospektiven und randomisierten Studien, die spezifische

Risikoprofile definieren und sichere Therapieempfehlungen begründen können. Insbesondere unter diesem Aspekt kann die hier vorliegende Studie einen Beitrag dazu leisten, Hodentumorpatienten mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer venösen thromboembolischen Komplikation zu erkennen und daraus folgernd auch prophylaktisch zu antikoagulieren.

Tabelle 14: Überblick vorangegangener Analysen bezüglich der Inzidenz thrombembolischer Komplikationen und der Charakteristika betroffener Hodentumorpatienten.

Referenz	Patienten (n)	Inzidenz %	VTEK vor CTX	vTEK während CTX	vTEK nach CTX	Nachbeobachtung vTEK, Wochen	Art der Studie	Risiko - Faktoren (Univarianz-Analyse)	Risiko - Faktoren (Multivarianz-Analyse)
Cantwell et al., 1988	52	13	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	retrospektiv	n.b.	n.b.
Weijl et al., 2000	179	8.4	2	n.b.	n.b.	6	retrospektiv	Lebermetastasen, DXM >80mg, EC, TM, MLK	Lebermetastasen, DXM >80mg
Nuver et al., 2005	65	7.7	1	6.2	n.b.	10	prospektiv	n.b.	n.b.
Piketty et al., 2005	100	18	n.b.	13	5	27	prospektiv	Alter, AP, BSA, LDH, SE, Gewicht >70kg	Gewicht >70kg, LDH
Moore et al., 2011	39	18	n.b.	n.b.	n.b.	4	retrospektiv	n.b. für Hodentumorpatient.	n.b. für Hodentumorpatient.
Vorliegende Studie	194	11	18	4	n.b.	6-8	retrospektiv	ZVK, SKLM, RPLM, SE, Hypertonus, LDH, G-CSF, DDP	ZVK, SKLM

Abkürzungen Tab. 14: vTEK: venöse Thrombembolie, CTX: Chemotherapie, DXM: Dexamethason, TM: Tumormarker, n.b.: nicht bekannt, LDH: Laktatdehydrogenase, ZVK: zentraler Venenkatheter, SKLM: supraklavikuläre Metastasen, G-CSF: Granulocyte-colony stimulating factor, RPLM: retroperitoneale Lymphknotenmetastasen, AP: alkalische Phosphatase, SE: Seminom, BSA: Body surface area, MLK: mediastinale Lymphknotenmetastasen, EC: embryonales Karzinom, DDP: Cisplatin

6 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Die zentrale Fragestellung der hier vorliegenden retrospektiven Studie war es, die Inzidenz venöser thrombembolischer Ereignisse bei Hodentumormpatienten unter Platin-basierter Chemotherapie zu ermitteln. Ein weiterer wichtiger Gegenstand der Untersuchung war es zu prüfen, ob sich unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung solcher Komplikationen eruieren lassen.

Der erste Aspekt der Fragestellung lässt sich zusammenfassend dahingehend beantworten, dass die hier vorliegenden Daten ein 10 – 15%iges Risiko für die Entwicklung einer venösen thrombembolischen Komplikation bei Hodentumormpatienten bestätigen.

Es lassen sich hierbei zwei verschiedene Risikogruppen ermitteln. Bei dem einen Kollektiv mit thrombembolischer Komplikation vor Chemotherapie ist das Hauptrisiko assoziiert mit einem durch Tumormassen verminderten venösen Blutrückfluss. Beim zweiten Kollektiv mit thrombembolischer Komplikation während der Chemotherapie ist das Risiko für die Entwicklung einer Thrombembolie vermutlich durch intravasale Besonderheiten oder eine Platin-basierte Chemotherapie bedingt.

Als unabhängige Risikofaktoren für eine vermehrte Auftretenswahrscheinlichkeit venöser thrombembolischer Komplikationen ließen sich mittels einer multivariaten Analyse lediglich die Verwendung eines zentralen Venenkatheters und das Vorliegen von supraklavikulären Lymphknotenmetastasen identifizieren.

Ärzte, die in die Behandlung von Hodentumormpatienten involviert sind, müssen sich also über das 10 – 15%ige Risiko dieses Patientenkollektivs für die Entwicklung einer venösen thrombembolischen Komplikation bewusst sein. Dieses Risiko ist dabei aber vor allem durch die

Grunderkrankung selbst bedingt und besteht daher bereits vor Beginn einer systemischen Platin-basierten Chemotherapie.

Bei Patienten, die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie über einen zentralen Venenzugang erhalten sollen, ist aufgrund der hier vorgelegten Daten eine prophylaktische Antikoagulation zu erwägen.

7 Literatur

1. Bosl, G., Motzer, R.J. (1997) Testicular germ-cell cancer. *N Eng J Med*, 337: 242–54.
2. Parkin, D.M., Whelan, S.L., Ferlay, J., Storm, H. (2009) *Cancer Incidence in Five Continents, Vol I to VIII* .IARC Cancerbase No. 7, Lyon.
3. Wu, X., Groves, F.D., McLaughlin, C.C., Jemal, A., Martin, J., Chen, V.W. (2005) Cancer incidence patterns among adolescents and young adults in the United States. *Cancer Causes Control* 16: 309–20.
4. Stone, J.M., Sandeman, T.F., Ironside, P., Cruickshank, D.G., Mathews, J.P. (1992) Timetrends in accuracy of classification of testicular tumours, with clinical and epidemiological implications. *Br J Cancer*, 66: 396–401.
5. Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., et al. (2009) *Cancer Statistics, 2009*. *CA Cancer J Clin*, 59(4):225-49.
6. Huyghe, E., Matsuda, T., Thonneau, P. (2003) Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. *J Urol*, 170(1):5-11.
7. Chia, V.M., Quraishi, S.M., Devesa, S.F., Purdue, M.P., Cook, M.B., McGlynn, K.A. (2010) International Trends in the Incidence of Testicular Cancer, 1973-2002, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 19; 1151.
8. Bray, F., Richiardi, L., Ekbom, A., Pukkala, E., Cununkova, M., Moller, H. (2006) Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: continuing increases in incidence and declines in mortality. *Int J Cancer*, 118: 3099–111.
9. Møller, H., Prener, A., Skakkebaek, N.E. (1996) Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy and genital malformations: case-control studies in Denmark. *Cancer Causes Control*, 7(2):264-74.

10. Dieckmann, K.P., Pichlmeier, U. (2004) Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors World Journal of Urology, Volume 22, Number 1, 2-14.
11. Moller, H., Cortes, D., Engholm, G., Thorup, J. (1998) Risk of testicular cancer with cryptorchidism and with testicular biopsy: cohort study, BMJ 317:729.
12. Klein, E.A. (1993) Tumour markers in testis cancer. Urol Clin North Am, 20(1):67-73.
13. Germa-Lluch, J.R., Garcia del Muro, X., Maroto, P., et al. Spanish Germ-Cell Cancer Group (2002) Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). Eur Urol, 42(6):553-62.
14. Javadpour, N. (1980) The role of biologic markers in testicular cancer. Cancer, 45(7Suppl):1755-61.
15. Albers P., Albrecht, W., Algaba, F., Bokemeyer, C., Cohn-Cedermark, G., Fizazi, K., Horwich, A., Laguna, M.P. (2011) Guidelines on Testicular Cancer, European Association of Urology.
16. International Union against Cancer, 2002.
17. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group, J Clin Oncol. 1997 Feb;15(2):594-603.
18. Krege, S., Beyer, J., Souchon, R. et al. (2008) European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part I. Eur Urol 2008 53: 497-513.
19. Krege, S., Beyer, J., Souchon, R. et al. (2008) European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. Eur Urol 2008 53: 497-513.

20. Lindhoff-Last, E., Luxembourg, B.: Evidence-based indications for thrombophilia screening. *Vasa* 2008;37:19-30.
21. Marik, P.E., Plante, L.A.: Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008;359:2025-2033.
22. Piccioli, A., Lensing, A.W., Prins, M.H., Falanga, A., Scannapieco, G.L., Lera, M., Cigolini, M., Ambrosio, G.B., Monreal, M., Girolami, A., Prandoni, P.: Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost* 2004;2:884-889.
23. Kearon, C.: Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:122-130.
24. Carrier, M., Le Gal, G., Wells, P.S., Fergusson, D., Ramsay, T., Rodger, M.A.: Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med* 2008;149:323-333.
25. White, R.H.: The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:14-18.
26. Schoepf, U.J., Holzknecht, N., Helmberger, T.K., Crispin, A., Hong, C., Becker, C.R., Reiser, M.F.: Subsegmental pulmonary emboli: improved detection with thin collimation multi-detector row spiral CT. *Radiology* 2002;222:483-490.
27. Pratt, 1954.
28. Collins, R., Burch, J., Cranny, G., Aguiar-Ibanez, R., Craig, D., Wright, K., Berry, E., Gough, M., Kleijnen, J., Westwood, M.: Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review. *Bmj* 2007;334(7606):1257.
29. Bostrom, A., Karacagil, S., Lofberg, A.M., Ljungman, C., Nyman, R., Logason, K., Hellberg, A.: Selection of patients with lower limb arterial occlusive disease for endovascular treatment of the iliac arteries with duplex scanning. *Vasc Surg* 2001;35(6):437-42.

30. Rothwell, P.M., Coull, A.J., Silver, L.E., Fairhead, J.F., Giles, M.F., Lovelock, C.E., Redgrave, J.N., Bull, L.M., Welch, S.J., Cuthbertson, F.C., Binney, L.E., Gutnikov, S.A., Anslow, P., Banning, A.P., Mant, D., Mehta, Z.; Oxford Vascular Study. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories, *Lancet*. 2005 Nov 19;366(9499):1773-83.
31. Halter, G., Orend, K.H., Sunder-Plassmann, L. *Chirurg*. 2003 Dec;74(12):1118-27.
32. Alfke, H., Geks, J., Wagner, H.J. *Chirurg*. 2003 Dec;74(12):1110-7. Epub 2003 Oct 22.
33. Trousseau, A. (1865) Phlegmasia alba dolens. *Clinique Medicale de l'Hotel-Dieu* 1865; 3:654-712.
34. Rickles, F.R., Levine, M.N. (2001) Epidemiology of thrombosis in cancer. *Acta Haematol.*, 106(1-2):6-12.
35. Monreal, M., Fernandez-Llamazares, J., Perandreu, J., Urrutia, A., Sahuquillo, J.C., Contel, E. (1997) Occult cancer in patients with venous thromboembolism: which patients, which cancers. *Thromb Haemost.*, 78(5):1316-8.
36. Monreal, M., Prandoni, P. (1999) Venous thromboembolism as first manifestation of cancer. *Semin Thromb Hemost.*, 25(2):131-6.
37. Sørensen, H.T., Mellekjaer, L., Steffensen, F.H., Olsen, J.H., Nielsen, G.L. (1998) The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med.*, 338(17):1169-73.
38. Baron, J.A., Gridley, G., Weiderpass, E., Nyrén, O., Linet, M., (1998) Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 351(9109):1077-80.
39. Prandoni, P., Lensing, A.W., Büller, H.R., Cogo, A., Prins, M.H., Cattelan, A.M., Cuppini, S., Noventa, F., ten Cate, J.W. (1992) Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med.*, 327(16):1128-33.

40. Monreal, M., Lafoz, E., Casals, A., Inaraja, L., Montserrat, E., Callejas, J.M., Martorell, A. (1991) Occult cancer in patients with deep venous thrombosis. A systematic approach. *Cancer*, 67(2):541-5.
41. Heit, J.A., Silverstein, M.D., Mohr, D.N., Petterson, T.M., O'Fallon, W.M., Melton, L.J. 3rd. (2000) Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.*, 160(6):809-15.
42. Blom, J.W., Doggen, C.J., Osanto, S., Rosendaal, F.R. (2005) Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.*, 293(6):715-22.
43. Blom, J.W., Vanderschoot, J.P., Oostindiër, M.J., Osanto, S., van der Meer, F.J., Rosendaal, F.R. (2006) Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 4(3):529-35.
44. White, R.H., Chew, H.K., Zhou, H., Parikh-Patel, A., Harris, D., Harvey, D., Wun, T. (2005) Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. *Arch Intern Med.*, 165(15):1782-7.
45. Sørensen, H.T., Mellemkjaer, L., Olsen, J.H., Baron, J.A. (2000) Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.*, 343(25):1846-50.
46. Lee, A.Y. (2005) Management of thrombosis in cancer: primary prevention and secondary prophylaxis. *Br J Haematol.* 2005 Feb;128(3):291-302.
47. Chew, H.K., Wun, T., Harvey, D., Zhou, H., White, R.H. (2006) Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med.*, 166(4):458-64.
48. Khorana, A.A., Francis, C.W., Culakova, E., Kuderer, N.M., Lyman, G.H. (2007) Frequency, risk factors, and trends for venous

- thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007 Nov 15;110(10):2339-46.
49. Bredael, J.J., Vugrin, D., Whitmore, W.F. Jr. (1982) Autopsy findings in 154 patients with germ cell tumors of the testis. *Cancer*, 50(3):548-51.
 50. Walsh-McMonagle, D., Green, D. (1997) Low-molecular-weight heparin in the management of Trousseau's syndrome. *Cancer*, 80(4):649-55.
 51. Cantwell, B.M., Mannix, K.A., Roberts, J.T., Ghani, S.E., Harris, A.L. (1988) Thromboembolic events during combination chemotherapy for germ cell-malignancy. *Lancet*, 2(8619):1086-7.
 52. Hall, M.R., Richards, M.A., Harper, P.G. (1988) Thromboembolic events during combination chemotherapy for germ cell malignancy. *Lancet*, 2(8622):1259.
 53. Hassan, B., Tung, K., Weeks, R., Mead, G.M. (1999) The management of inferior vena cava obstruction complicating metastatic germ cell tumors. *Cancer*, 85(4):912-8.
 54. Weijl, N.I., Rutten, M.F., Zwinderman, A.H., Keizer, H.J., Nooy, M.A., Rosendaal, F.R., Cleton, F.J., Osanto, S. (2000) Thromboembolic events during chemotherapy for germ cell cancer: a cohort study and review of the literature. *J Clin Oncol*. 2000 May;18(10):2169-78.
 55. Jafri, M., Protheroe, A. (2008) Cisplatin-associated thrombosis. *Anticancer Drugs*, 19(9):927-9.
 56. Noble, S., Pasi, J. (2010) Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *BrJ Cancer*, 102 Suppl 1:S2-9.
 57. Lyman, G.H. (2007) ASCO Clinical Practice Guidelines and Beyond. *J Oncol Pract*., 3(6):330-1.
 58. Khorana, A.A., Francis, C.W., Culakova, E., Kuderer, N.M., Lyman, G.H. (2007) Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*, 5: 632–4.

59. Khorana, A.A., Kuderer, N.M., Culakova, E., Lyman, G.H., Francis, C.W. (2008) Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*, 111(10):4902-7.
60. Blom, J.W., Osanto, S., Rosendaal, F.R. (2004) The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. *J Thromb Haemost.*, 2(10):1760-5.
61. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun 16;53(24):2231-47.
62. 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. (2005) Prospective evaluation of major vascular events in patients with nonsmall cell lung carcinoma treated with cisplatin and gemcitabine. *Cancer*, 103(5):994-9.
63. Al-Batran, S.E., Hartmann, J.T., Probst, S., Schmalenberg, H., Hollerbach, S., Hofheinz, R., Rethwisch, V., Seipelt, G., Homann, N., Wilhelm, G., Schuch, G., Stoehlmacher, J., Derigs, H.G., Hegewisch-Becker, S., Grossmann, J., Pauligk, C., Atmaca, A., Bokemeyer, C., Knuth, A., Jäger, E.; Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (2008) Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol.*, 26(9):1435-42.
64. Starling, N., Rao, S., Cunningham, D., Iveson, T., Nicolson, M., Coxon, F., Middleton, G., Daniel, F., Oates, J., Norman, A.R. (2009) Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum, and fluoropyrimidine combination chemotherapy: a report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group. *J Clin Oncol.*, 27(23):3786-93.

65. Moore, R.A., Adel, N., Riedel, E., Bhutani, M., Feldman, D.R., Tabbara, N.E., Soff, G., Parameswaran, R., Hassoun, H. (2011) High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol.*, 29(25):3466-73.
66. Piketty, A.C., Fléchon, A., Laplanche, A., Nouyrigat, E., Droz, J.P., Théodore, C., Fizazi, K. (2005) The risk of thrombo-embolic events is increased in patients with germ-cell tumours and can be predicted by serum lactate dehydrogenase and body surface area. *Br J Cancer.*, 93(8):909-14.
67. Nuver, J., Lutke Holzik, M.F., van Zweeden, M., Hoekstra, H.J., Meijer, C., Suurmeijer, A.J., Groen, H.J., Hofstra, R.M., Sluiter, W.J., Groen, H., Sleijfer, D.T., Gietema, J.A. (2005) Genetic variation in the bleomycin hydrolase gene and bleomycin-induced pulmonary toxicity in germ cell cancer patients. *Pharmacogenet Genomics.*, 15(6):399-405.
68. Lemmers, N.W., Gels, M.E., Sleijfer, D.T., Plukker, J.T., van der Graaf, W.T., de Langen, Z.J., Droste, J.H., Koops, H.S., Hoekstra, H.J. (1996) Complications of venous access ports in 132 patients with disseminated testicular cancer treated with polychemotherapy. *J Clin Oncol.* 1996 Nov;14(11):2916-22.
69. Verso, M., Agnelli, G. (2003) Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol.*, 21(19):3665-75.
70. Khorana, A.A. (2009) Cancer and thrombosis: implications of published guidelines for clinical practice. *Ann Oncol.*, 20(10):1619-30. Epub 2009 Jun 26.
71. Lyman, G.H. (2007) ASCO Clinical Practice Guidelines and Beyond. *J Oncol Pract.*, 3(6):330-1.
72. Streiff, M.B. (2010) The National Comprehensive Cancer Center Network (NCCN) guidelines on the management of venous thromboembolism in cancer patients. *Thromb Res.*, 125 Suppl 2:S128-33.

73. Van Strijen, M.J., De Monye, W., Kieft, G.J., Pattynama, P.M., Prins, M.H., Huisman, M.V. (2005) Accuracy of single-detector spiral CT in the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective multicenter cohort study of consecutive patients with abnormal perfusion scintigraphy. *J Thromb Haemost.* 2005 Jan;3(1):17-25.
74. Blanke, P., Apfaltrer, P., Ebersberger, U., Schindler, A., Langer, M., Schoepf, U.J. (2012) CT detection of pulmonary embolism and aortic dissection. *Cardiol Clin.* 2012 Feb;30(1):103-16. doi: 10.1016/j.ccl.2011.11.006. Epub 2011 Dec 12.
75. Thomas, S.M., Goodacre, S.W., Sampson, F.C., van Beek, E.J. (2008) Diagnostic value of CT for deep vein thrombosis: results of a systematic review and metaanalysis. *Clin Radiol* 2008;63:299-304.
76. AWMF-S3-Leitlinie: „Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE)“ (2009), http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-001l_S3_Thromboembolie-Prophylaxe_2010.pdf
77. Ay, C., Dunkler, D., Marosi, C., Chiriac, A.L., Vormittag, R., Simanek, R., Quehenberger, P., Zielinski, C., Pabinger, I. (2010) Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood.* 2010 Dec 9;116(24):5377-82. doi: 10.1182/blood-2010-02-270116. Epub 2010 Sep 9.

8 Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Carsten Bokemeyer, für die Überlassung des Themas und die freundliche Betreuung.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner sehr geschätzten Doktorarbeits-Betreuerin, Frau PD Dr. Karin Oechsle, für die umfassende Begleitung meiner Dissertation. Die vorliegende Arbeit geht auf ihre Anregung zurück. Sie hat mich bei der Planung und Durchführung von Anfang an unterstützt und mir stets mit wertvollen Anregungen und hilfreichem Rat zur Seite gestanden. Sehr geschätzt habe ich auch ihre ausgesprochen persönliche und verlässliche Art der Betreuung zu jeder Zeit.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. Klaus-Peter Dieckmann aus dem Albertinen Krankenhaus Hamburg für die freundliche und unkomplizierte Zusammenarbeit.

Meinen Eltern Antje und Jörg-Dietrich Kamischke danke ich sehr, dass sie mich mein ganzes Leben lang vorbehaltlos unterstützt und gefördert haben und dass sie meine gesamte Ausbildung ermöglicht haben.

Meinem Bruder Jesko danke ich für sein stets offenes Ohr, seine liebevolle Unterstützung und für seine technische Hilfe.

Schließlich danke ich von ganzem Herzen meinem Mann Philipp, der immer für mich da war und mich in jeder Hinsicht gestärkt und unterstützt hat.

9 Lebenslauf

ANNA DONATA LUHMANN, GEB. KAMISCHKE

ÄRZTLICHE TÄTIGKEIT

Mai 2012	Beginn der dermatologischen Facharztausbildung im Dermatologikum Hamburg
Mai 2013	Tabea Krankenhaus Hamburg

AUSBILDUNG

Okt – Nov 2011	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Aug 2010 – Juli 2011	Praktisches Jahr
Okt 2007 – Nov 2011	Universität Hamburg, Humanmedizin Klinischer Abschnitt der Ärztlichen Ausbildung
März 2007	Physikum an der Georg-August-Universität Göttingen
Apr 2005 – März 07	Georg-August-Universität Göttingen, Humanmedizin, Vorklinischer Abschnitt der Ärztlichen Ausbildung
Sept 1995 – Juni 2004	Humanistisches Gymnasium Domschule

PRAKTISCHE AUSBILDUNG

März 2011 – Juli 2011	Altonaer Kinderkrankenhaus, Hamburg
Jan 2011 – März 2011	Kantonsspital Luzern, Schweiz
Dez 2010 – Jan 2011	Asklepios Klinikum Altona, Hamburg
Aug 2010 – Dez 2010	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

10 Erklärung

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG:

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: