

Risikofaktoren für Chemotherapie-assoziierte venöse Thrombosen bei gynäkologischen Patientinnen

Risk Factors for Chemotherapy-Associated Venous Thromboses in Gynaecological Oncology Patients



Autoren

Sandra Nezi-Cahn, Isabel Sicking, Kathrin Almstedt, Marco Battista, Anne-Sophie Heimes, Slavomir Krajnak, Joscha Steetskamp, Annette Hasenburg, Marcus Schmidt

Institut

Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit, Universitätsmedizin Mainz, Mainz

Schlüsselwörter

Thrombose, gynäkologische Tumoren, Chemotherapie, Operationen

Key words

thrombosis, gynaecological cancer, chemotherapy, operations

eingereicht 28.5.2018

revidiert 9.1.2019

akzeptiert 15.1.2019

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0834-6468>

Online-publiziert 5.6.2019 | Geburtsh Frauenheilk 2019; 79: 1100–1109 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

Dr. med. Sandra Nezi-Cahn
Universitätsmedizin Mainz, Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit
Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz
sandranezi@web.de

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung Venöse Thrombosen und deren Folgen zählen zu den Haupttodesursachen bei Patienten mit Tumorerkrankungen. Ziel dieser Studie ist die Analyse von Risikofaktoren sowie die Evaluation der Anwendbarkeit zweier Risikoscores an einem rein gynäkologischen Patientinnenkollektiv. Mit der Identifikation von Hochrisikopatientinnen für das Auftreten von venösen Thrombosen könnte die Durchführung einer gezielten medikamentösen Thromboseprophylaxe mit hohem Nutzen bei gleichzeitig geringem Risiko ermöglicht werden.

Material und Methoden In einer retrospektiven Fallkontrollstudie an 152 Patientinnen, die sich zwischen 2006 und 2013 in onkologischer Behandlung an der Frauenklinik der Universitätsmedizin Mainz befanden, wurden die Daten von 104 Patientinnen mit Mamma-, 26 mit Ovarial- und 22 mit Zervixkarzinom untersucht. 76 Probandinnen der Fallgruppe, die während der Chemotherapie eine venöse Thrombose erlitten haben, wurde eine Kontrolle zugeordnet, die in den Punkten Tumorklassifikation, Alter, Lymphknotenbefall, Metastasierung und Zeitpunkt der Erstdiagnose übereinstimmt. Mittels χ^2 -Test, t-Test, Mann-Whitney-U-Test und einer logistischen Regressionsanalyse wurden die Gruppenunterschiede analysiert.

Ergebnisse Für eine fehlende stationäre Thromboseprophylaxe ($p = 0,014$), erhöhte Leukozytenzahlen ($p = 0,018$) vor Beginn der Chemotherapie und Portsyste ($p = 0,032$) zeigten sich deutliche Gruppenunterschiede. Operative Eingriffe wurden als unabhängiger Risikofaktor bestätigt ($p \leq 0,001$). Khorana- und Protecht-Score gingen nicht als unabhängige Prädiktoren für eine Thrombose aus der Analyse hervor. In der Fallgruppe sind mehr Patientinnen verstorben als in der Kontrollgruppe ($p = 0,028$; OR: 8,1; KI: 1,254–52,162).

Fazit Operationen stellen in diesem Patientenkollektiv einen unabhängigen Risikofaktor für venöse Thrombosen dar. Daneben zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einer stationären Thromboseprophylaxe, Leukozytose sowie Portsystemen und einem erhöhten Thromboserisiko. Weder Khorana noch Protecht-Score waren unabhängige Risikofaktoren für venöse Thrombosen. Deutlich mehr Thrombosepatientinnen sind im Beobachtungszeitraum verstorben.

ABSTRACT

Introduction Venous thromboses and their consequences are among the main causes of death in patients with tumour diseases. The objective of this study is the analysis of risk factors and the evaluation of the applicability of two risk scores in a purely gynaecological oncology patient collective. The identification of patients at high risk for the occurrence of venous thromboses could enable the implementation of tar-

geted medication-based thrombosis prophylaxis which has a significant benefit and, simultaneously, a low risk.

Materials and Methods A retrospective case-control study on 152 patients who were undergoing oncological treatment in the Department of Gynaecology of the Mainz University Medical Centre between 2006 and 2013 investigated the data from 104 patients with breast, 26 with ovarian and 22 with cervical cancer. A control was assigned to 76 subjects in the case group who suffered a venous thrombosis during chemotherapy and this control coincided in the points of tumour location, age, lymph node involvement, metastasis and time of initial diagnosis. The group differences were analysed using the χ^2 test, t test, Mann-Whitney-U test and a logistic regression analysis.

Results There were clear group differences in the lack of inpatient thrombosis prophylaxis ($p = 0.014$), elevated leukocyte

counts ($p = 0.018$) prior to the start of chemotherapy and port systems ($p = 0.032$). Surgical interventions were confirmed to be an independent risk factor ($p \leq 0.001$). The Khorana and Protecht scores did not emerge from the analysis as independent predictors for a thrombosis. More patients died in the case group than in the control group ($p = 0.028$; OR: 8.1; CI: 1.254–52.162).

Conclusion In this patient collective, surgeries represent an independent risk factor for venous thromboses. In addition, a correlation was seen between inpatient thrombosis prophylaxis, leukocytosis as well as port systems and an increased risk of thrombosis. Neither the Khorana nor the Protecht score were independent risk factors for venous thromboses. Significantly more thrombosis patients died during the observation period.

Einleitung

Venöse Thrombosen (VT) und deren Folgen zählen zu den Haupttodesursachen bei Patienten mit Tumorerkrankungen [1]. Etwa 20% aller neu diagnostizierten VT sind mit einem Tumorleiden assoziiert [2]. Schon seit einigen Jahren ist das Verständnis des Zusammenhangs zwischen malignen Erkrankungen und der gesteigerten Inzidenz von VT im Fokus der Forschung. Sowohl die vermehrte Expression von prokoagulatorischen Proteinen als auch krankheits- und behandlungsassoziierte äußere Faktoren scheinen einen wechselseitigen Effekt auf das Blutgerinnungssystem zu vermitteln [3]. Sowohl das Vorliegen einer malignen Erkrankung selbst als auch die damit einhergehenden Therapien beeinflussen das Thromboserisiko. Unter Zytostatikabehandlung wird von einer 2- bis 6-fachen Risikosteigerung für VT berichtet [4, 5]. Für die Prävention und gezielte Therapie von thrombotischen Ereignissen ist das Verständnis dieses Zusammenhangs essenziell und kann folglich ausschlaggebend sein für das Überleben der Patienten. Die möglichst frühzeitige Identifikation von Patienten mit hohem Risiko in der ambulanten oder hospitalisierten Situation ist für eine gezielte medikamentöse Thromboseprophylaxe von großer Bedeutung. Abgesehen vom multiplen Myelom wird die Durchführung einer ambulanten Thromboseprophylaxe in Leitlinien derzeit nicht empfohlen [6–10]. Als Grundlage für die Einteilung der Tumorpatienten in Risikogruppen können Scores dienen, die sich u.a. aus verschiedenen Blutparametern zusammensetzen. Neben dem im Jahr 2008 von Khorana et al. publizierten Khorana-Risikoscore [11] wurde 2012 der Protecht-Score (Prophylaxis-of-thromboembolism-during-chemotherapy) von Verso und Kollegen vorgestellt [12]. Für den Khorana-Score werden anhand von Leukozyten-, Thrombozyten-, Hämoglobinwerten und Body-Mass-Index (BMI) vor Chemotherapiebeginn sowie Tumorlokalisation Punkte vergeben, mit denen das Thromboserisiko abgeschätzt werden kann. Für den Protecht-Score erfolgt eine zusätzliche Punktevergabe bei Anwendung einer Platin- und/oder Gemcitabin-haltigen Therapie (► **Tab. 1**).

Beide Scores konnten zur Abschätzung des Thromboserisikos bereits an Patientengruppen mit Tumoren verschiedener Entitäten validiert werden. In der klinischen Praxis finden diese Scores

► **Tab. 1** Parameter der Khorana- und Protecht-Risiko-Scores.

Patientencharakteristika	Punktewert
Tumorlokalisation:	
▪ sehr hohes Risiko (Magen, Pankreas)	2
▪ hohes Risiko (Blase, Hoden, Lunge, Lymphome, gynäkologische Malignome)	1
▪ Thrombozytenwerte vor Chemotherapiebeginn $\geq 350 \times 10^9/l$	1
▪ Hämoglobinwerte vor Chemotherapiebeginn $< 10 \text{ g/dl}$ oder Anwendung von Erythrozytenwachstumsfaktoren	1
▪ Leukozytenwerte vor Chemotherapiebeginn $> 11 \times 10^9/l$	1
▪ Body-Mass-Index $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1
Protecht-Score	
▪ Platin- oder Gemcitabin-haltige Chemotherapie	1
▪ Platin- und Gemcitabin-haltige Chemotherapie	2

zur Risikoeinschätzung bisher jedoch kaum routinemäßige Anwendung. Darüber hinaus wird eine Thromboseprophylaxe im ambulanten Bereich bisher nicht empfohlen [9].

Ziele unserer Studie waren sowohl die Analyse und prätherapeutische Feststellung von weiteren Risikofaktoren für das Auftreten von VT unter Chemotherapie als auch die Anwendung des Khorana- sowie des Protecht-Risikoscores an einem rein gynäkologischen Patientinnenkollektiv. Mit der Identifikation von Hochrisikopatientinnen könnte die Durchführung einer gezielten medikamentösen Thromboseprophylaxe – auch im ambulanten Setting – mit hohem Nutzen bei gleichzeitig geringem Risiko ermöglicht werden.

Material und Methoden

Wir führten eine retrospektive Fallkontrollstudie mit Patientinnen durch, die im Zeitraum von Januar 2005 bis Dezember 2013 aufgrund eines Mamma-, Ovarial- oder Zervixkarzinoms in der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz in Behandlung waren.

Studienkollektiv

Das Kollektiv mit VT (VT-Fallgruppe) setzte sich aus Patientinnen zusammen, die im Rahmen einer Chemotherapie eine venöse Thrombose erlitten haben. Eingeschlossen wurden alle Lokalisationen von VTs bis auf Thrombosen im Portsystem. Patientinnen, bei denen schon vor der zytostatischen Behandlung eine Thrombose vorlag, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Da bei nur 3 Patientinnen mit Endometriumkarzinom unter Chemotherapie eine Thrombose diagnostiziert wurde, wurde diese Tumorentität nicht mit in die Analysen eingeschlossen. Für die Durchführung einer explorativen Datenanalyse wurde jeder Patientin aus der VT-Fallgruppe eine Kontrollpatientin zugeordnet, die sich ebenfalls einer zytostatischen Therapie unterzogen hat und von keiner Thrombose betroffen war. Ein Matching zwischen beiden Gruppen ist in folgenden Punkten erfolgt (► **Tab. 2**): Tumorart; Alter der Patientin zum Zeitpunkt der VT; Vorliegen von Metastasen oder – falls keine Metastasen vorhanden waren – Lymphknotenbefall und Vorliegen eines Rezidivs zum Zeitpunkt der Thrombose gemäß TNM-Klassifikation; Jahr der Erstdiagnose oder falls die Chemotherapie bei Thrombose wegen Rezidiv/Metastasierung stattfand, Jahr des Rezidivs/der Metastasierung, die zur erneuten Chemotherapie geführt hat.

Die Patientinnen wurden anhand der ICD-10-Diagnoseschlüssel identifiziert. Alle weiteren relevanten Informationen konnten den Patientenakten entnommen werden. Die Diagnose der Thrombose erfolgte durch radiologische Bildgebung mittels Doppler-Sonografie, CT oder MRT.

Die Kontrollen wurden anhand von Tumorboard-Protokollen ausgewählt. Die klinisch-pathologischen Tumordaten der Stichprobe wie Tumorgöße, Lymphknotenbefall, Vorliegen von Metastasen oder eines Rezidivs finden sich in ► **Tab. 2**. Patientinnen, die sich nicht während der Chemotherapie, sondern aufgrund eines Gefäßverschlusses in Behandlung befanden, wurden nicht in die Fallgruppe integriert. Bei den Fällen wurden die Laborwerte vor Beginn der Chemotherapielinie, während der die Thrombose auftrat (vom letzten Blutbild vor Therapiebeginn, meist am Tag oder Morgen vor der 1. Chemotherapie), dokumentiert. Bei den Kontrollen wurden die Laborwerte vor Beginn der Chemotherapie, die mit der Therapielinie des entsprechenden Falls gleichzusetzen ist, betrachtet.

Statistische Methoden

Anhand der Statistik- und Analysesoftware SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Version 22, IBM Deutschland GmbH, 71139 Ehningen) wurden die patientenbezogenen Daten erfasst und statistische Berechnungen durchgeführt.

► **Tab. 2** Klinisch-pathologische Tumordaten der Stichprobe.

klinisch-pathologische Tumordaten	VT-Fallgruppe (n = 76)	Kontrollgruppe (n = 76)
Tumorgöße		
▪ T1	20	30
▪ T2	28	27
▪ T3	12	14
▪ T4	6	0
▪ fehlend	10	5
Lymphknotenbefall		
▪ ja	59	54
▪ nein	17	22
Metastasierung		
▪ M0	44	44
▪ M1	32	32
Rezidiv		
▪ ja	22	22
▪ nein	54	54

Die Analyse erfolgte mittels deskriptiver Statistik zur Ermittlung der Standardabweichung, des Mittelwerts bzw. Medians.

Um Unterschiede zwischen beiden Gruppen im Hinblick auf mögliche Risikofaktoren für VTs festzustellen, wurde der χ^2 -Test für die kategorialen Variablen durchgeführt. Bei Variablen mit zu geringer Häufigkeitsanzahl wurden alternativ die Resultate aus dem – in diesem Fall – genaueren exakten Fisher-Test verwendet. Die stetigen und normalverteilten Variablen wurden mithilfe des unverbundenen, 2-seitigen t-Tests sowie vorgeschaltetem Levene-Test, der die Gleichheit der Varianzen prüft, auf Gruppenunterschiede hin untersucht und die entsprechenden p-Werte und 95%-Konfidenzintervalle (KI) ermittelt. Im Gegensatz dazu wurden die Variablen mit schiefer Verteilung mit dem unverbundenen Mann-Whitney-U-Test analysiert.

Zur multivariaten Datenanalyse fand die binär-logistische Regression unabhängiger Variablen statt, die als Ergebnisse die Odds Ratios (OR) sowie die zugehörigen p-Werte und 95%-KI für die betrachteten Parameter liefert. Da die Korrektur nach Bonferroni für multiples Testen nicht durchgeführt wurde, sind die Ergebnisse der statistischen Untersuchungen rein explorativ zu beurteilen. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt.

Ergebnisse

Deskription der Stichprobe

► **Tab. 3** zeigt die absolute und prozentuale Verteilung der VT-Patientinnen und entsprechender Kontrollen in Bezug auf die erhobenen Variablen. Jede Gruppe weist 52 Patientinnen mit Mamma- und 13 Patientinnen mit Zervixkarzinom und 11 Patientinnen mit Ovarialkarzinom auf, sodass insgesamt die Daten von 152 Patientinnen analysiert wurden.

► **Tab. 3** Personen- und therapiebezogene Charakteristika der Stichprobe.

Charakteristika der Stichprobe	VT-Fallgruppe (n = 76) Anzahl (%)	Kontrollgruppe (n = 76) Anzahl (%)	p-Wert
Tumorlokalisation			
Brust	52 (68,4)	52 (68,4)	
Gebärmutterhals	13 (17,1)	13 (17,1)	
Eierstock	11 (14,5)	11 (14,5)	
Alter im Beobachtungszeitraum			
< 65 Jahre	56 (73,7)	56 (73,7)	
≥ 65 Jahre	20 (26,3)	20 (26,3)	
BMI			0,462 ¹
< 35 kg/m ²	65 (85,5)	68 (89,5)	
≥ 35 kg/m ²	11 (14,5)	8 (10,5)	
ECOG-Performance-Status vor Therapie			
▪ 0	62 (81,6)	74 (97,4)	
▪ 1	9 (11,8)	2 (2,6)	
▪ 2	4 (5,3)	0	
▪ 3	1 (1,3)	0	
▪ 4	0	0	
Nikotinabusus	16 (21,1)	14 (18,4)	0,684 ¹
Laborwerte			
Thrombozytenzahl ≥ 350 × 10 ⁹ /L	26 (34,7)	16 (21,1)	0,062 ¹
Leukozytenzahl > 11 × 10 ⁹ /L	7 (9,3)	5 (6,6)	0,532 ¹
Hämoglobinwert < 100 g/L	3 (4)	7 (9,2)	0,226 ¹
Nebendiagnosen (ja/nein)	40 (52,6)	36 (47,4)	0,516 ¹
arterielle Hypertonie	30 (39,5)	33 (43,4)	
Diabetes mellitus Typ II	9 (11,8)	6 (7,9)	
Hypercholesterinämie	6 (7,9)	5 (6,6)	
koronare Herzkrankheit	4 (5,3)	1 (1,3)	
Varikosis	2 (2,6)	1 (1,3)	
arterielle Verschlusskrankheit	2 (2,6)	0	
dilatative Kardiomyopathie	0	2 (2,6)	
Faktor-V-Leiden	2 (2,6)	0	
Von-Willebrand-Syndrom	1 (1,3)	0	
Thrombozythämie	1 (1,3)	0	
Operationen			
in den 6 Monaten vor Thrombose (Fälle) bzw. in den 4 Wochen vor und während der Chemotherapie (Kontrollen)	62 (81,6)	32 (42,1)	<0,001 ¹
Anzahl der Operationen			
▪ 0	14 (18,4)	44 (57,9)	
▪ 1	28 (36,8)	29 (38,2)	
▪ 2	23 (30,3)	3 (3,9)	
▪ 3	10 (13,2)	0	
▪ 4	1 (1,3)	0	
Vorliegen eines Portsystems	51 (67,1)	38 (50)	0,032 ¹
zytostatische Chemotherapie			
neoadjuvant	4 (5,3)	4 (5,3)	
adjuvant	40 (52,6)	40 (52,6)	
palliativ	32 (42,1)	32 (42,1)	

Fortsetzung nächste Seite

► **Tab. 3** Personen- und therapiebezogene Charakteristika der Stichprobe. (Fortsetzung)

Charakteristika der Stichprobe	VT-Fallgruppe (n = 76) Anzahl (%)	Kontrollgruppe (n = 76) Anzahl (%)	p-Wert
Bestrahlung			
parallel zur Chemotherapie	4 (5,3)	5 (6,6)	
EK-Gabe	16 (21,1)	15 (19,7)	0,840 ¹
Erythropoetin-Applikation	15 (19,7)	20 (26,3)	0,226 ¹
G-CSF-Applikation	20 (26,3)	18 (23,7)	0,708 ¹
Hospitalisierung			
in den 3 Wochen vor Thrombose (Fälle) oder während der Chemotherapie (Kontrollen)	39 (51,3)	38 (50)	0,871 ¹
stationäre Thromboseprophylaxe	29 (74,4)	36 (94,7)	0,014 ¹
Versterben	29 (38,2)	14 (18,4)	

¹ χ^2 -Test

Bei 14,5% der Fälle und bei 10,5% der Kontrollen lag eine Adipositas mit einem BMI von 35 kg/m² oder mehr vor (Median der Fälle: 27,4 kg/m²; Median der Kontrollen: 25,7 kg/m²). Im ECOG-Performance-Status vor Therapiebeginn lagen in der VT-Fallgruppe Werte von 0 bis 3 vor, wobei der Großteil (81,6%) einen Status von 0 hatte. In der Kontrollgruppe werden Werte von 0 bis 1 erreicht. Auch hier hatte der überwiegende Teil (97,4%) der Patientinnen einen Wert von 0. In den Patientenakten war bei etwa einem Fünftel der Patientinnen aus der VT-Fallgruppe (21,1%) und 18,4% aus der Kontrollgruppe ein Nikotinkonsum vermerkt.

Laborwerte

Bei den VT-Patientinnen wurden die Laborwerte vor Beginn der Chemotherapielinie, während der die VT auftrat, dokumentiert. Bei den Kontrollen wurden die Laborwerte vor Beginn der Chemotherapie, die mit der Therapielinie des entsprechenden Falls gleichzusetzen ist, betrachtet. 34,7% der VT-Patientinnen und 21,1% der Kontrollen wiesen zu diesem Zeitpunkt Thrombozytenzahlen von $350 \times 10^9/l$ oder mehr auf (Median der Fälle: $306 \times 10^9/l$; Median der Kontrollen: $292 \times 10^9/l$). Erhöhte Leukozytenzahlen über $11 \times 10^9/l$ hatten 9,3% der Fälle und 6,6% der Kontrollen (Median der Fälle: $7,8 \times 10^9/l$; Median der Kontrollen: $6,9 \times 10^9/l$). Ein Hb unter einem Wert von 100 g/l ist bei 4% der VT-Fälle und bei 9,2% der Kontrollen zu verzeichnen gewesen (Mittelwert der Fälle: 122,3 g/l, Standardabweichung der Fälle: 14,0 g/l; Mittelwert der Kontrollen: 125,1 g/l, Standardabweichung der Kontrollen: 16,6 g/l). Bei 1 Patientin der Fallgruppe lagen keine Laborwerte vor.

Nebendiagnosen

Die in beiden Gruppen häufigste Nebendiagnose war die arterielle Hypertonie, gefolgt von Diabetes mellitus Typ II und Hypercholesterinämie. Vier Patientinnen aus der VT-Fallgruppe und 1 Patientin aus der Kontrollgruppe hatten eine koronare Herzkrankheit als Vorerkrankung. Bei lediglich 2 Patientinnen aus der Fallgruppe und 1 Patientin aus der Kontrollgruppe war ein Krampfaderleiden vorbekannt. Zu den selteneren Nebendiagnosen zählten eine periphere arterielle Verschlusskrankheit und eine dilatative Kardio-

myopathie. Eine Patientin der VT-Fallgruppe wies als Einzige sowohl das Faktor-V-Leiden und das Von-Willebrand-Syndrom als auch eine Thrombozythämie auf.

Versterben und Operationen

Innerhalb der VT-Fallgruppe sind im Beobachtungszeitraum 38,2% (n = 29) der Patientinnen verstorben. Bei den Kontrollen lebten 18,4% (n = 14) nicht mehr. Mehr als drei Viertel der VT-Fälle wurden in dem entsprechenden Zeitraum operiert, wohingegen sich weniger als die Hälfte der Kontrollen einem operativen Eingriff unterzogen. Die Anzahl der Operationen reichte bei den VT-Fällen von 0 bis 4, bei den Kontrollen dagegen von 0 bis 2. Bei etwa 45% der VT-Patientinnen fanden 2 oder mehr Operationen statt. Bei den Kontrollen waren es nur rund 4%.

Onkologische und supportive Therapie

Die Chemotherapie fand sowohl bei den VT-Fällen (n = 38; 50%) als auch bei den Kontrollen (n = 40; 52,6%) zu einem Großteil in adjuvanter Absicht statt. In palliativer Intention wurde die Chemotherapie bei jeweils 42,1% der Fälle (n = 32) und Kontrollen (n = 32) durchgeführt. Sowohl in der VT- als auch in der Kontrollgruppe erhielten 4 Patientinnen eine neoadjuvante Therapie. Vier Patientinnen aus der VT-Fallgruppe und 5 Patientinnen aus der Kontrollgruppe mit Zervixkarzinom erhielten parallel zur Chemotherapie eine Bestrahlung des Tumorareals. Ein Portsystem lag bei 67,1% der VT-Fälle zum Zeitpunkt der Thrombose vor, bei den Kontrollen waren es 50%, bei denen ein solches Kathetersystem implantiert war. Im Rahmen der zytostatischen Therapie und den oftmals damit einhergehenden unerwünschten Wirkungen war bei 21,1% der VT-Fälle und 19,7% der Kontrollen die Gabe von Erythrozytenkonzentraten notwendig. Erythropoetin wurde bei 19,7% der VT-Fälle und 26,3% der Kontrollen appliziert. Die Verabreichung von Granulozytenkolonie stimulierenden Faktoren (G-CSF) fand bei etwa einem Viertel aller Patientinnen statt. Außerdem war bei ungefähr der Hälfte der Patientinnen ein stationärer Aufenthalt ≥ 1 Nacht erforderlich. Betrachtet wurde der stationäre Aufenthalt in den 3 Wochen vor VT. Die Gründe für die sta-

tionäre Aufnahme waren vielseitig, z. B. infektbedingt, bei febriler Neutropenie, zur EK-Transfusion bei Anämie, bei Radiochemotherapie (sofern Anästhesie erforderlich oder bei Niedrigdosis-Radiochemotherapie für mehrere Tage am Stück), bei Cyclophosphamid-Gabe im Rahmen von dosisdichter ETC-Therapie, bei vermindertem Allgemeinzustand, Subileus-Symptomatik. Demnach variiert auch der Zeitpunkt bzw. die Häufigkeit der stationären Aufnahmen. Es wurde nicht aufgeschlüsselt, weshalb sich die Patientin im Krankenhaus befand.

Von den hospitalisierten Patientinnen haben etwa drei Viertel der VT-Fallgruppe und nahezu alle Patientinnen der Kontrollgruppe eine antithrombotische, stationäre Prophylaxe erhalten.

Risiko-Scores

Aus den erhobenen Parametern lässt sich der Punktwert des Khorana-Scores errechnen (► **Tab. 4**). Ab einem Punktwert von ≥ 3 wird eine ambulante prophylaktische Antikoagulation empfohlen. Der Score nimmt bei über 90% der Patientinnen aus der VT-Fallgruppe und annähernd 90% der Kontrollpatientinnen Werte von 0 bis 2 an. Der höchstmögliche Punktwert von 5 wird bei keiner Patientin erreicht. Unter Hinzunahme der Variablen des Protecht-Scores ergeben sich bei etwa 21% der VT-Fälle und bei etwa 17% der Kontrollen Werte von 3 oder mehr. Keiner Patientin kann ein Punktwert von 6 oder 7 zugewiesen werden.

Analyse der Risikofaktoren für eine Chemotherapie-assoziierte Thrombose

Die p-Werte der χ^2 -Testung sind in ► **Tab. 3** aufgeführt.

In der statistischen Datenanalyse zeigten sich für das Vorliegen eines Portsystems (p-Wert: 0,032) und für die Durchführung einer stationären Thromboseprophylaxe (p-Wert: 0,014) signifikante Gruppenunterschiede im χ^2 -Test. Mit einem p-Wert von 0,532 bei Leukozytose liegt zwar kein relevanter Gruppenunterschied vor. Allerdings ergibt sich aus dem nicht tabellarisch aufgeführten Mann-Whitney-U-Test, der die stetige Variable „Leukozytenwerte“ beurteilt, ein signifikanter p-Wert von 0,018 (mittlerer Rang 84,5 VT-Fallgruppe; 67,6 Kontrollgruppe). Der deutlichste Gruppenunterschied ergab sich für die Durchführung von Operationen. Für diese Variable lagen sowohl im χ^2 -Test (p-Wert: $< 0,001$) als auch im t-Test in Bezug auf die OP-Anzahl (p-Wert $< 0,001$; 95%-Konfidenzintervall $-1,22$ bis $-0,7$) signifikante Gruppenunterschiede vor. Darüber hinaus kann die Durchführung von Operationen in der multivariaten Analyse als unabhängiger Risikofaktor gewertet werden (binär logistische Regressionsanalyse: p-Wert 0,001, OR: 32,8). Die Resultate aus der binär-logistischen Regression finden sich in ► **Tab. 5**. Für alle weiteren untersuchten Variablen wie BMI, Nikotinabusus, Thrombozythämie, Anämie, Nebendiagnosen, Hospitalisierung, Radiatio ergaben sich keine statistischen Signifikanzen. Weiterhin konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede im Khorana- und Protecht-Score ermittelt werden.

► **Tab. 4** Verteilung der Punktwerte in den Khorana- und Protecht-Risikoscores.

Risikoscores	VT-Fallgruppe (n = 76) Anzahl (%)	Kontrollgruppe (n = 76) Anzahl (%)	p-Werte
Khorana-Score			0,415 ¹
▪ 0	19 (25)	28 (36,8)	
▪ 1	35 (46,1)	29 (38,2)	
▪ 2	16 (21,1)	10 (13,2)	
▪ 3	5 (6,5)	7 (9,2)	
▪ 4	1 (1,3)	2 (2,6)	
▪ 5	0	0	
Protecht-Score			0,536 ¹
▪ 0	17 (22,4)	27 (35,5)	
▪ 1	28 (36,8)	27 (35,5)	
▪ 2	15 (19,7)	9 (11,8)	
▪ 3	13 (17,1)	6 (7,9)	
▪ 4	2 (2,6)	4 (5,3)	
▪ 5	1 (1,3)	3 (3,9)	
▪ 6	0	0	
▪ 7	0	0	
¹ χ^2 -Test			

Diskussion

Aus der retrospektiven Fallkontrollstudie an 152 Patientinnen, die sich zwischen 2005 und 2013 in onkologischer Behandlung in der Frauenklinik der Universitätsmedizin Mainz befanden, lag für die Anwendung einer stationären Thromboseprophylaxe, eine Leukozytose und das Vorhandensein eines Portsystems ein signifikanter Zusammenhang mit dem Thromboserisiko vor. Die Durchführung operativer Eingriffe stellte sich als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung venöser Thrombosen heraus.

Für weitere untersuchte Variablen ließ sich kein statistischer Unterschied zwischen den beiden Gruppen ausmachen, ebenso wenig wie für die Werte im Khorana- und Protecht-Score.

Hospitalisierung als Risikofaktor

Das Risiko einer venösen Thrombose steigt sowohl durch die maligne Erkrankung selbst als auch durch eine damit einhergehende Zytostatikabehandlung an [4, 5]. In dieser Untersuchung konnte – im Gegensatz zu anderen Studien [13, 14] – kein eindeutiger Einfluss einer Hospitalisierung während der Chemotherapie auf die Entwicklung einer VT nachgewiesen werden. Die Ergebnisse dieser Studie legen jedoch nahe, dass Patientinnen, die beim stationären Aufenthalt keine Prophylaxe erhalten haben, signifikant häufiger innerhalb von 3 Wochen eine VT erlitten haben. In beiden Gruppen handelt es sich um eine große Anzahl an Hospitalisierungen im Beobachtungszeitraum (VT-Fallgruppe: 39; Kontrollgruppe: 38 Hospitalisierungen). Dieser Gruppenunterschied kann das Gesamtergebnis der Untersuchung beeinflusst haben. In der

► **Tab. 5** Einfluss der Variablen auf das Auftreten einer VT – Ergebnisse der multivariaten, binär-logistischen Regressionsanalyse.

Variablen	p-Wert	OR	95%-KI	
			von	bis
BMI \geq 35 kg/m ²	0,267	3,433	0,390	30,261
Laborwerte (stetige Variablen)				
Thrombozytenzahl	0,704	1,001	0,994	1,009
Leukozytenzahl	0,429	1,148	0,816	1,614
Hämoglobin	0,082	0,637	0,384	1,058
Nebendiagnosen (ja/nein)	0,421	0,556	0,133	2,324
Nikotinabusus (ja/nein)	0,102	5,948	0,703	50,366
Operationen (ja/nein)	0,001	32,750	4,233	253,400
Vorliegen eines Portsystems (ja/nein)	0,152	0,306	0,060	1,546
EK-Gabe (ja/nein)	0,898	1,099	0,258	4,676
GCSF-Applikation (ja/nein)	0,947	0,940	0,152	5,826
stationäre Thromboseprophylaxe (ja/nein)	0,220	0,228	0,021	2,426
Risikoscores				
Punkte im Khorana-Score	0,334	0,368	0,049	2,791
Punkte im Protecht-Score	0,874	0,905	0,263	3,112

vorliegenden Untersuchung wurden Patientinnen aus den Jahren 2005 bis 2013 eingeschlossen. Zu dieser Zeit lag die stationäre Antikoagulation im Ermessen des behandelnden Arztes und auch postoperativ wurde eine Antikoagulation nur individuell verordnet.

Gemäß den Empfehlungen der American Society of Clinical Oncology und der AWMF erhalten in unserem Haus seit etwa 3 Jahren alle onkologischen Patientinnen eine stationäre prophylaktische Antikoagulation, wogegen die Anwendung von Thrombosestrümpfen als zweitrangig eingestuft wird. Bei Blutungszeichen oder Thrombozyten $< 30\,000/\text{mm}^3$ wird i. d. R. keine Antikoagulation verabreicht. Weiterhin ist die Mobilisation auf Stationsebene ein essenzieller Bestandteil der stationären Prophylaxe.

Postoperativ erhalten Patientinnen mit Mammakarzinom 7 Tage lang ambulant eine postoperative Prophylaxe mit niedermolekularen Heparinen. Bei größeren intraabdominellen Eingriffen wird für 4 Wochen postoperativ auch nach Entlassung eine Antikoagulation verordnet. Zu beachten ist, dass diese interne Leitlinie mit der Sensibilisierung auf das Thema und den internationalen Empfehlungen entsprechend [9, 15] erst seit etwa 3 Jahren konsequent umgesetzt wird.

Ein wichtiger zu untersuchender Punkt für eine prospektive, multizentrische Folgestudie wäre der Grund für die Hospitalisierung, der ebenfalls Hinweise auf ein gesteigertes Thromboserisiko geben könnte.

Leukozytose als Risikofaktor

In unserer Untersuchung konnte zwar kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Leukozytose $> 11 \times 10^9/\text{L}$ und dem Auftreten einer VT gefunden werden. Dennoch zeigt der Mann-Whitney-U-Test, dass in der VT-Fallgruppe signifikant höhere Leukozytenwerte vor Beginn der Chemotherapie bestanden. Der Zusammenhang zwischen erhöhten Leukozytenzahlen und einer VT

scheint bei Patienten ohne malignes Geschehen nicht zu bestehen. In einer Studie an 20 000 gesunden Probanden waren weder erhöhte Leukozytenzahlen noch andere Entzündungsmarker mit VT in Verbindung zu bringen [16].

Ähnlich wie in unserer Untersuchung fanden Connolly et al. vor der zytostatischen Therapie die höchsten Leukozytenzahlen bei den Patienten, die im Verlauf eine VT entwickelten. Ebenso war in dieser Gruppe die Mortalität mit 20% am größten [17]. In einer weiteren aktuellen Studie stellte sich das Vorliegen einer Leukozytose von $> 11 \times 10^9/\text{L}$ als unabhängiger Risikofaktor heraus [18]. Die für die Thrombosierung ursächlichen Prozesse und Interaktionen zwischen Leukozyten und Thrombozyten sind noch unklar. Connolly et al. vermuteten, dass die Leukozytose entweder einen aggressiveren malignen Prozess und Komorbiditäten wie entzündliche Erkrankungen widerspiegelt oder aber direkt verantwortlich für die Krankheitsprogression und die karzinomassoziierte Thrombose ist [17]. Außerdem wurde beschrieben, dass in den Leukozyten von Tumorpatienten sowohl der Tissue Factor als auch der VEGF um ein Vielfaches erhöht ist [19, 20]. Bei Patienten mit Pankreaskarzinom konnte eine Verbindung zwischen erhöhten Leukozytenwerten und Tissue-Factor-Plasmaaktivität nachgewiesen werden [21]. Aufgrund dessen vermuten die Autoren eine direkte Beteiligung der Leukozyten an der Thrombusformation [17]. Als weiterer Erklärungsansatz ist P-Selektin, ein auf der Oberfläche von aktivierten Thrombozyten exprimiertes Protein, an der Interaktion zwischen Leukozyten und Thrombozyten beteiligt und gilt als Biomarker für das erhöhte Risiko einer tumorassoziierten Thrombose [22]. Darüber hinaus sezernieren Leukozyten zytotoxische Mediatoren wie Tumor-Nekrose-Faktor- α , Interleukin-1 und Interferone, die ihren Beitrag zur körpereigenen Abwehr und Zerstörung der Tumorzellen leisten [23]. Die von den weißen Blutzellen sezernierten Produkte können möglicherweise jedoch auch eine optimale Umgebung für Tumorwachstum, Thrombusbil-

dung, Metastasierung und Chemotherapieresistenz schaffen [24, 25].

In unserer Untersuchung zeigten sich vor Therapiebeginn signifikant höhere Leukozytenzahlen bei den Patientinnen mit Thrombose. In der binär-logistischen Regressionsanalyse relativierte sich unter Einschluss mehrerer potenzieller Risikofaktoren dieser Trend jedoch.

Portkatheter als Risikofaktor

Bereits in zurückliegenden Untersuchungen anderer Forschungsgruppen konnte gezeigt werden, dass sich bei Vorliegen zentralvenöser Katheter- bzw. Portsysteme ein gesteigertes Thromboseisiko ergibt. In der Studie von De Cicco et al. traten Thrombosen bei 66% der Studienteilnehmer auf [26], wogegen Cortelezzi und Kollegen eine Rate von 12% nachweisen konnten [27]. Zu berücksichtigen ist, dass in beiden Studien kein rein gynäkologisches, sondern ein gemischtes bzw. hämatoonkologisches Patientenkollektiv untersucht und Patienten mit zentralvenösen Kathetern (ZVKs) einbezogen wurden. Da sowohl bei Ports als auch bei den ZVKs eine Endothelläsion sowie ein intravenöser Fremdkörper vorliegt, über den sich beim Anstechen des Ports bzw. bei liegendem Schlauch ebenfalls ein Infektionsrisiko ergibt, wurden die Studien trotz der methodischen Differenzen herangezogen.

In einer anderen multizentrischen prospektiven Studie an 3032 Patienten differieren die Risikofaktoren für das Auftreten einer katheterassoziierten (an der oberen Extremität in der Umgebung des Ports) Thrombose von denen für das Auftreten einer nicht katheterassoziierten Thrombose [18]: Ein unabhängiger Risikofaktor für die portassoziierten VTs war die Implantation des Ports in die V. cephalica. Bei den nicht portassoziierten VTs ergaben sich u. a. das Vorliegen einer Anämie (Hb-Wert < 10 g/dl) sowie einer Leukozytose ($> 11 \times 10^9/L$) als unabhängige Risikofaktoren [18]. In unserer Studie zeigte sich im χ^2 -Test ein auffällig starker Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines Ports und dem Auftreten eines Gefäßverschlusses, wobei die genaue Lokalisation der VT (z. B. Beinvenen oder Armvenen) nicht in der Untersuchung berücksichtigt wurde. In weiteren prospektiven Untersuchungen an gynäkologischen Tumorpatientinnen sollte die exakte Lokalisation der VT in die statistische Analyse einbezogen werden.

Operationen als Risikofaktor

Neben den implantierten zentralen Portkathetern führen ebenfalls Operationen zu lokalisierten Endothelläsionen und werden an vielen Stellen als unabhängiger Risikofaktor eingestuft [28–30]. So ereignet sich bei Patienten ohne Neoplasie laut einer Metaanalyse von Prandoni et al. [31] eine postoperative VT in 20% der Fälle [4], wogegen das Risiko bei Tumorpatienten auf 37% ansteigt [31]. Die Forschungsgruppe um Heit konnte in ihrer Studie an 625 Patienten chirurgische Maßnahmen mit darauffolgender Hospitalisierung als stärksten Risikofaktor mit einer annähernd 22-fach erhöhten Thrombosewahrscheinlichkeit deklarieren [4].

In der vorliegenden Studie konnte ein starker Zusammenhang zwischen Operationen und dem thrombotischen Ereignis belegt werden. Sowohl für die Durchführung von Operationen im Allgemeinen als auch für die Anzahl der Operationen ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Patientinnen, die eine VT

erlitten, und den Patientinnen ohne VT. Laut der logistischen Regressionsanalyse steigt bei diesem Kollektiv an Tumorpatientinnen nach vorheriger Operation die Wahrscheinlichkeit, eine VT zu erleiden, stark an. Zur Interpretation dieser Ergebnisse ist allerdings zu berücksichtigen, dass bei den beiden Patientinnengruppen eine Anpassung der Beobachtungszeiträume erfolgen musste, um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Bei den Patientinnen, die eine VT erlitten, wurden die Operationen in den 6 Monaten vor der VT dokumentiert. Bei den Patientinnen, die keinen Gefäßverschluss erlitten, wurden die Operationen in den 4 Wochen vor und während der entsprechenden Chemotherapie erfasst. Da sich die zytostatische Therapie in der Regel über mehrere Monate erstreckt, sollte die Beobachtungsdauer bei beiden Gruppen nahezu übereinstimmen. Dennoch können sich auch aufgrund des retrospektiven Designs Gruppendifferenzen ergeben haben. Das errechnete OR in Höhe von 32,75 besitzt aufgrund der geringen Fallzahl von 152 nur eine begrenzte Aussagekraft. Zu beachten ist weiterhin, dass die Art der Operation (Laparotomie, Laparoskopie, Mastektomie, Portimplantation, etc.) das VT-Risiko unterschiedlich beeinflussen kann. In dieser Studie hat jedoch keine Untergruppenanalyse in Bezug auf die Variable „Operationen“ stattgefunden. Insgesamt ist mit einem p-Wert von 0,001 die Auswirkung von Operationen auf das Ereignis einer VT in der vorliegenden Untersuchung sehr auffällig. Es zeigt sich, dass Operationen jeder Art auch in einer rein gynäkologischen Patientengruppe als relevanter Risikofaktor gewertet werden sollten.

Weitere potenzielle Risikofaktoren

Die weiteren untersuchten Variablen (► **Tab. 3**) lassen keine Rückschlüsse auf ein gesteigertes Thromboseisiko zu, wenngleich aus vorhergehenden Studien ein Zusammenhang bekannt ist. So wurden erhöhte Thrombozytenzahlen [32], Adipositas [4, 33–35], Nikotinabusus [36] und die Gabe von Granulozytenwachstumsfaktoren [37][34] bereits als ursächlich für venöse Gefäßverschlüsse beschrieben. Bezüglich des Vorliegens einer Anämie sind die Ergebnisse nicht eindeutig [37, 38]. Weiterhin ließ sich in der vorliegenden Studie kein Zusammenhang zwischen erhöhten Werten im Khorana- und Protecht-Score und der Thrombosierung feststellen.

Gründe für die differierenden Ergebnisse können im verhältnismäßig kleinen Patientenkollektiv sowie dem retrospektiven Studiendesign liegen. Weiterhin handelt es sich bei dieser Studie um die bislang einzige Untersuchung, die eine rein weibliche Stichprobe mit Mamma-, Ovarial- oder Zervixkarzinomen analysiert. Operationen in den zurückliegenden 6 Monaten waren der einzige unabhängige Risikofaktor für das Auftreten von VTs bei Patientinnen unter zytostatischer Therapie. Der sich daraus ergebende statistisch relevante Gruppenunterschied kann als Störfaktor gedeutet werden, der die Auswertung der weiteren potenziellen Risikofaktoren verfälschen kann.

Die Daten aus mehreren anderen Studien zeigen, dass die Mortalität bei Tumorpatienten nach Auftreten einer Thrombose deutlich ansteigt [1, 39, 40]. Dementsprechend sollte ein Ziel der ärztlichen Intervention die Prävention einer Thrombosierung sein – sowohl auf direktem Weg durch medikamentöse antithrombotische Maßnahmen als auch indirekt durch eine mögliche Verringerung der Tumorprogression [41–44].

Ein neuer, vielversprechender Ansatz stellt der TiC-Onko-Score dar, der klinische Marker wie BMI, familiäre Vorbelastung und Tumorklassifikation sowie genetische Marker einschließt, um das Thromboserisiko zu bewerten [45]. Dieser sollte in weiteren Untersuchungen an gynäkologoonkologischen Kollektiven evaluiert werden.

Empfehlung zur VT-Prophylaxe

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie ist eine prophylaktische Antikoagulation im stationären Setting sowohl postoperativ als auch im Rahmen einer Hospitalisierung unter Chemotherapie nach Ausschluss von Kontraindikationen dringend zu empfehlen. Patienten mit großen, intraabdominellen onkologischen Eingriffen sollen eine verlängerte VT-Prophylaxe für 4 Wochen erhalten. Eine generelle Empfehlung für die rein prophylaktische Antikoagulation ambulanter Patientinnen unter Chemotherapie wird aktuell im Rahmen von gynäkologoonkologischen Tumorerkrankungen nicht ausgesprochen [15].

Fazit

Bei gynäkologoonkologischen Patientinnen besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen einer VT während der Chemotherapie und der fehlenden Durchführung einer stationären Thromboseprophylaxe, dem Vorhandensein eines Portsystems und einer Leukozytose. Der Einfluss vorangegangener Operationen auf das Thromboserisiko bei Patientinnen mit Chemotherapie ist in diesem rein gynäkologischen Kollektiv deutlich. Zur Validierung von Risikomodellen sollten prospektive Studien an gynäkologoonkologischen Patientinnen unter Chemotherapie initiiert werden, welche die Art der durchgeführten Operationen sowie die VT-Lokalisation in die Risikobewertung mit einbeziehen.

Um die Patientenmortalität als Folge einer venösen Thrombose zu minimieren, müssen zusätzliche Untersuchungen den Nutzen einer prophylaktischen Antikoagulation im ambulanten Bereich bei Risikopatientinnen prospektiv prüfen.

Danksagung

Wir bedanken uns für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung bei Frau Veronika Weyer aus dem IMBEI Mainz. Weiterhin geht ein Dank an Frau Sabine Günter aus dem Medizin-Controlling sowie an Frau Heike Kaltenbach aus dem Archiv.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Khorana AA, Francis CW, Culakova E et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 632–634
- [2] Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1245–1248
- [3] Falanga A, Russo L, Verzeroli C. Mechanisms of thrombosis in cancer. *Thromb Res* 2013; 131 (Suppl. 1): S59–S62
- [4] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809–815
- [5] Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 529–535
- [6] Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (Suppl. 6): 381S–453S
- [7] Mandala M, Falanga A, Piccioli A et al. Venous thromboembolism and cancer: guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 59: 194–204
- [8] Mandala M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22 (Suppl. 6): vi85–vi92
- [9] Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2189–2204
- [10] Lee AYY. Overview of VTE treatment in cancer according to clinical guidelines. *Thromb Res* 2018; 164 (Suppl. 1): S162–S167
- [11] Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902–4907
- [12] Verso M, Agnelli G, Barni S et al. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. *Intern Emerg Med* 2012; 7: 291–292
- [13] Kroger K, Weiland D, Ose C et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol* 2006; 17: 297–303
- [14] Khorana AA, Francis CW, Culakova E et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 484–490
- [15] Fachgesellschaften AAdWM. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). 2015. Online: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-0011_S3_VTE-Prophylaxe_2015-12.pdf; Stand: 23.02.2019
- [16] Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD et al. Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE). *Am J Med* 2002; 113: 636–642
- [17] Connolly GC, Khorana AA, Kuderer NM et al. Leukocytosis, thrombosis and early mortality in cancer patients initiating chemotherapy. *Thromb Res* 2010; 126: 113–118
- [18] Decousus H, Bourmaud A, Fournel P et al. Cancer-associated thrombosis in patients with implanted ports: a prospective multicenter French cohort study (ONCOCIP). *Blood* 2018; 132: 707–716
- [19] Lwaleed BA, Chisholm M, Francis JL. The significance of measuring monocyte tissue factor activity in patients with breast and colorectal cancer. *Br J Cancer* 1999; 80: 279–285
- [20] Kut C, Mac Gabhann F, Popel AS. Where is VEGF in the body? A meta-analysis of VEGF distribution in cancer. *Br J Cancer* 2007; 97: 978–985
- [21] Thaler J, Koder S, Kornek G et al. Microparticle-associated tissue factor activity in patients with metastatic pancreatic cancer and its effect on fibrin clot formation. *Transl Res* 2014; 163: 145–150
- [22] Ay C, Simanek R, Vormittag R et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood* 2008; 112: 2703–2708
- [23] di Carlo E, Iezzi M, Pannellini T et al. Neutrophils in anti-cancer immunological strategies: old players in new games. *J Hematother Stem Cell Res* 2001; 10: 739–748

- [24] Mantovani A, Schioppa T, Porta C et al. Role of tumor-associated macrophages in tumor progression and invasion. *Cancer Metastasis Rev* 2006; 25: 315–322
- [25] Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860–867
- [26] De Cicco M, Matovic M, Balestreri L et al. Central venous thrombosis: an early and frequent complication in cancer patients bearing long-term silastic catheter. A prospective study. *Thromb Res* 1997; 86: 101–113
- [27] Cortelezzi A, Moia M, Falanga A et al. Incidence of thrombotic complications in patients with haematological malignancies with central venous catheters: a prospective multicentre study. *Br J Haematol* 2005; 129: 811–817
- [28] De Cicco M. The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 50: 187–196
- [29] Lip GY, Chin BS, Blann AD. Cancer and the prothrombotic state. *Lancet Oncol* 2002; 3: 27–34
- [30] Rickles FR, Falanga A. Activation of clotting factors in cancer. *Cancer Treat Res* 2009; 148: 31–41
- [31] Prandoni P, Piccioli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Haematologica* 1999; 84: 437–445
- [32] Jensvoll H, Blix K, Braekkan SK et al. Platelet count measured prior to cancer development is a risk factor for future symptomatic venous thromboembolism: the Tromso Study. *PLoS One* 2014; 9: e92011
- [33] Linhardt RJ, Gunay NS. Production and chemical processing of low molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25 (Suppl. 3): 5–16
- [34] Walenga JM, Lyman GH. Evolution of heparin anticoagulants to ultra-low-molecular-weight heparins: a review of pharmacologic and clinical differences and applications in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 88: 1–18
- [35] Warkentin TE, Pai M, Sheppard JI et al. Fondaparinux treatment of acute heparin-induced thrombocytopenia confirmed by the serotonin-release assay: a 30-month, 16-patient case series. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 2389–2396
- [36] Sweetland S, Parkin L, Balkwill A et al. Smoking, surgery, and venous thromboembolism risk in women: United Kingdom cohort study. *Circulation* 2013; 127: 1276–1282
- [37] Khorana AA, Francis CW, Culakova E et al. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005; 104: 2822–2829
- [38] Riedl J, Posch F, Konigsbrugge O et al. Red cell distribution width and other red blood cell parameters in patients with cancer: association with risk of venous thromboembolism and mortality. *PLoS One* 2014; 9: e111440
- [39] Gussoni G, Frasson S, La Regina M et al. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res* 2013; 131: 24–30
- [40] Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1846–1850
- [41] Tyrrell DJ, Horne AP, Holme KR et al. Heparin in inflammation: potential therapeutic applications beyond anticoagulation. *Adv Pharmacol* 1999; 46: 151–208
- [42] Pukac LA, Castellot JJ jr., Wright TC jr. et al. Heparin inhibits c-fos and c-myc mRNA expression in vascular smooth muscle cells. *Cell Regul* 1990; 1: 435–443
- [43] Pukac LA, Ottlinger ME, Karnovsky MJ. Heparin suppresses specific second messenger pathways for protooncogene expression in rat vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1992; 267: 3707–3711
- [44] Lean QY, Patel RP, Stewart N et al. Identification of pro- and anti-proliferative oligosaccharides of heparins. *Integr Biol (Camb)* 2013; 6: 90–99
- [45] Munoz Martin AJ, Ortega I, Font C et al. Multivariable clinical-genetic risk model for predicting venous thromboembolic events in patients with cancer. *Br J Cancer* 2018; 118: 1056–1061