

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin II
(Schwerpunkt: Hämatologie, Onkologie,
Klinische Immunologie, Rheumatologie)

Antikoagulation während aplasierender Chemotherapie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Pöhlmann, Yano Axel

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. S. Haen
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Ebinger

Tag der Disputation: 18.10.2019

**Für meine Eltern
Martina und Axel Pöhlmann**

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
1 Einleitung	8
1.1 Die Hämostase	8
1.1.1 Primäre Hämostase	8
1.1.2 Sekundäre Hämostase	11
1.1.3 Zellbasiertes Modell der Hämostase	16
1.1.4 Antikoagulatorische Mechanismen.....	19
1.1.5 Das fibrinolytische System	22
1.2 Pathologien der Hämostase	23
1.2.1 Die venöse Thrombose	24
1.2.2 Bildung einer VTE bei maligner Grunderkrankung	27
1.2.3 Arterielle Thromboembolien	31
2 Zielsetzung der Arbeit	35
3 Materialien und Methoden	36
3.1 Patienteneinschluss	36
3.2 Datenerfassung	36
3.3 Methoden der Datenanalyse	37
3.4 Patientencharakteristika allogener und autologer Stammzelltransplantationen	37
3.4.1 Patientencharakteristika allogene Stammzelltransplantation.....	41
3.4.2 Transplantationscharakteristika allogene Stammzelltransplantation 43	
3.4.3 Patientencharakteristika autologe Stammzelltransplantation.....	45
3.5 Patientencharakteristika der Patienten mit einer ALL oder einer AML ohne Stammzelltransplantation.....	46
3.5.1 Patientencharakteristika bei AML.....	49
3.5.2 Patientencharakteristika bei ALL.....	51
4 Ergebnisse	53
4.1 Übersicht Allogener und Autologer Patienten.....	53

Inhaltsverzeichnis

4.1.1	Allogene Patienten.....	60
4.1.1.1	Allogene Patienten vor Krankenhausaufenthalt	62
4.1.1.2	Allogene Patienten während Stammzelltransplantation	66
4.1.1.3	Allogene Patienten während Aplasie	68
4.1.1.4	Allogene Patienten nach Aplasie	70
4.1.2	Autologe Patienten.....	74
4.2	Übersicht AML und ALL Patienten	77
4.2.1	AML Patienten	85
4.2.2	ALL Patienten	87
5	Diskussion	90
5.1	Überblick.....	90
5.2	Allogen transplantierte Patienten	92
5.3	Autolog transplantierte Patienten	95
5.4	AML Patienten	96
5.5	ALL Patienten	99
5.6	Kritische Hinterfragung und Einschätzung der Studienergebnisse ...	101
6	Zusammenfassung.....	103
7	Literaturverzeichnis.....	106
8	Erklärung zum Eigenanteil.....	118
9	Danksagung.....	119

Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
APC	aktiviertes Protein C
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Antithrombin
BMS	<i>bare metal stent</i>
CAM	<i>cell adhesion molecule</i>
CMF	Cyclophosphamid + Methotexat + Fluorouracil
CP	<i>cancer procoagulant</i>
DES	<i>drug eluting stent</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FP	Fibrinpeptid
GPIb α	Glykoprotein Ib α
GPVI	Glykoprotein VI
HCII	Heparin Cofaktor II
IL-1 β	Interleukin 1- β
IPK	intermittierende pneumatische Kompression
KHK	Koronare Herzerkrankung
LAE	Lungenarterienembolie
MTPS	Thromboseprophylaxestrümpfe
NHL	non-Hodgkin Lymphom
NMH	niedermolekulares Heparin
NOAC	<i>novel oral anticoagulants</i>
NSTEMI	<i>non-ST segment elevation myocardial infarction</i>
PA	Plasminogenaktivator
PAR	Protease aktivierter Rezeptor
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	<i>percutaneous coronary intervention</i>
PCI	Protein C Inhibitor
PS	Phosphatidylserin
TF	<i>tissue factor</i>

Abkürzungsverzeichnis

TNF	Tumornekrosefaktor
tPA	gewebespezifische Plasminogenaktivator
TVT	tiefe Beinvenenthrombose
TBVT	tiefe Beinvenenthrombose
TXA ₂	Thromboxan A ₂
uPA	Urokinase-Typ Plasminogenaktivator
uPAR	Urokinase-Typ Plasminogenaktivator Rezeptor
VHF	Vorhofflimmern
VTE	venöse Thromboembolie
vWF	von Willebrandfaktor
ZVK	zentral venöser Katheter

1 Einleitung

1.1 Die Hämostase

Die Hämostase beschreibt den physiologischen Vorgang der Blutstillung. Kommt es nach einer Verletzung zu einer Beschädigung des Endothels wird durch die lokale Hämostase der Blutverlust gestoppt, während der Blutfluss im Gefäßsystem aufrechterhalten wird. Diese Gerinnung breitet sich nicht aus und bleibt örtlich begrenzt, um so den allgemeinen Blutfluss zu ermöglichen (Benedict et al., 1994). Dieser Zustand wird durch zwei Systeme erreicht, die dauerhaft nebeneinander aktiv sind. Zum einen das prokoagulatorische System, welches Faktoren beinhaltet, die positiv auf die Gerinnung wirken. Den Gegenspieler bildet das antikoagulatorische System, welches durch gerinnungshemmende Faktoren negativen Einfluss auf die Gerinnung hat und somit positiv auf den Blutfluss wirkt (Benedict et al., 1994). Es besteht ein empfindliches Gleichgewicht zwischen den beiden Systemen, um den physiologischen Blutfluss zu gewähren (Bertina, 2009).

Weiter können zwei Komponenten der Hämostase unterschieden werden. Zum einen die primäre Hämostase, welche die Thrombozytenaggregation beschreibt (Sanguhl et al., 2011). Zum anderen die sekundäre Hämostase. Bei dieser entsteht als Endprodukt der Gerinnungskaskade Fibrin, welches die aggregierten Thrombozyten quervernetzt und stabilisiert (Palta et al., 2014). Einen weiteren Teil bildet das fibrinolytische System, welches am Ende der Wundheilung das Fibrin auflöst. Es besteht ein Gleichgewicht zwischen prokoagulatorischem und antikoagulatorischem System, welches eine lokalisierte Hämostase ermöglicht. Ist dieses Gleichgewicht gestört, kann es zu Thrombosen oder Blutungen kommen (Ezihe-Ejiofor & Hutchinson, 2013).

1.1.1 Primäre Hämostase

Im Gefäßsystem eines gesunden Menschen befinden sich 150.000 bis 400.000 Thrombozyten pro Mikroliter Blut. Die Thrombozytenlebensdauer beträgt circa zehn Tage (Elin, 2011). Megakaryozyten sind die Vorläuferzellen, von denen

sich die Thrombozyten abschnüren. Sie befinden sich fast ausschließlich im Knochenmark, nur ein geringer Teil ist frei im Blut (Schulze & Shivdasani, 2005). Kommt es durch eine Verletzung eines Gefäßes zum Kontakt der Thrombozyten mit subendothelialen Strukturen folgt die Thrombozytenaggregation und Aktivierung. Verschiedene Rezeptoren an der Oberfläche der Thrombozyten sind beteiligt an der Aggregation und bilden das Ziel verschiedener adhäsiver Proteine.

Die Rezeptoren befinden sich unter physiologischen Bedingungen in einem inaktiven Zustand, wodurch die spontane Aggregation verhindert wird. Durch die Aktivierung der Thrombozyten kommt es zu einer Konformationsänderung der Rezeptoren und somit zu einer Exposition ihrer Bindungsstelle (Varga-Szabo et al., 2008; Xiao et al., 2004). Bei der Aktivierung der Thrombozyten sind verschiedene Faktoren wichtig. Die primäre Aggregation und Aktivierung geschieht durch den von Willebrandfaktor (vWF). Der Oberflächenrezeptor Glykoprotein Ib α (GPIb α) der Thrombozyten, interagiert mit immobilisiertem vWF und initiiert die Thrombozytenaggregation (Ruggeri, 2007). Der vWF ist ein großes Glykoprotein, das in den Endothelzellen und Megakaryozyten gebildet wird und in der subendothelialen Matrix, im Blutplasma und in Thrombozyten vorkommt (Ruggeri, 2007). Somit gibt es freien, ungebundenen vWF im Plasma und immobilisierten vWF beispielsweise in der subendothelialen Matrix, kollagengebunden, oder auf aktivierten Thrombozyten, wobei nur der immobilisierte vWF eine Thrombozytenaggregation initiiert (Yago et al., 2008).

Neben dem vWF kommt es zu einer Aktivierung der Thrombozyten durch den Kontakt von Kollagen mit dem Oberflächenrezeptor Glykoprotein VI (GPVI) (Nieswandt et al., 2001). Die so bereits aktivierten Thrombozyten können lokal über Mediatoren in der Nähe befindliche Thrombozyten aktivieren. Die Granula der Thrombozyten, die bei Aktivierung freigesetzt wird enthält unter anderem ADP. Thrombozyten besitzen die G-Protein gekoppelten ADP Rezeptoren P2Y₁ und P2T_{AC}. Durch ADP stimulierte Thrombozyten bilden Pseudopodien aus, setzen Granula frei und produzieren Thromboxan A₂ (TXA₂). ADP und TXA₂ induzieren über verschiedene G-Protein gekoppelte Rezeptoren (G_q, G₁₂/G₁₃, G_i) die vollständige Thrombozytenaktivierung (Varga-Szabo et al., 2008). Weiter

aktiviert ADP den Fibrinogenrezeptor, der die Bindung mit Fibrinogen ermöglicht (Jin & Kunapuli, 1998). Der Fibrinogenrezeptor ist das Integrin $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$. Integrine sind Transmembranproteine, die eine Interaktion der Zelle mit extrazellulärer Matrix, sowie spezielle Zell-Zell Interaktionen ermöglichen (Barczyk et al., 2010).

Das Integrin der Thrombozyten mit der höchsten Dichte ist $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$. Es bindet Liganden, welche die Thrombozytenbindung untereinander fördern, wie den vWF, Fibrinogen und Fibronectin (Varga-Szabo et al., 2008). Fibrinogen und das nach der Spaltung durch Thrombin entstandene Fibrin sind Proteine, die verschiedene Rollen einnehmen in der Gerinnung, Fibrinolyse, Zell-Matrix Interaktionen, Inflammation und Wundheilung (Mosesson, 2005). Fibrin bildet den Endpunkt der Gerinnungskaskade und verstärkt durch Quervernetzung den entstandenen Thrombus. Fibronectin ist ein Glykoprotein, das unter anderem Einfluss auf die Zelladhäsion und Thrombogenese nimmt (Cho & Mosher, 2006). Ein weiteres Integrin ist $\alpha\text{2}\beta\text{1}$, welches die Thrombozytenadhäsion verstärkt. Dieser adhäsive Rezeptor wird aktiviert durch GPVI nach dem Kontakt der Thrombozyten mit Kollagen (Nieswandt et al., 2001).

Thrombin ist eine Serinprotease, die den Haupteffektor der Gerinnungskaskade ausmacht und direkten Einfluss auf die Thrombozytenaggregation nimmt. Thrombin ist eine Protease, die wie ein Hormon zelluläre Reaktion hervorrufen kann (Coughlin, 2000). Dies ist möglich durch eine bestimmte Art der Rezeptoren auf der Oberfläche der Thrombozyten. Es sind die G-Protein gekoppelten Protease aktivierten Rezeptoren 1 und 4 (PAR1, PAR4). PAR1 wird aktiviert durch die Spaltung seiner extrazellulären Domäne durch die Protease Thrombin (Rasmussen et al., 1991). Durch diese Spaltung wird ein neuer Amino-Terminus frei, der als Ligand am gleichen Rezeptor dient (Vu et al., 1991). PAR1 ist somit ein Rezeptor, der seinen eigenen Liganden integriert hat, der jedoch erst frei und somit aktiv wird, wenn Thrombin ihn gespalten hat. Somit übernimmt Thrombin nicht direkt die Rolle eines hormonellen Liganden, sondern ist durch seine Eigenschaft als Protease für die Spaltung des freien Amino-Terminus zuständig (Coughlin, 1999). Die Rezeptoren sind an verschiedene G-Proteine gekoppelt ($G_{12/13}$, G_q , G_i). Nach der Aktivierung des Rezeptors wer-

den die verschiedenen intrazellulären Signalwege durch die G-Proteine und ihre entsprechenden *second messenger* initiiert. So führt Thrombin bei den Thrombozyten zu einer Formänderung, durch Ausbildung von Pseudopodien, zur Degranulation mit Freiwerden von ADP, Serotonin und TXA₂, sowie zu der Aktivierung von Integrinen, wodurch die primäre Thrombusbildung ermöglicht wird (Hughes & Pfaff, 1998; Stenberg et al., 1985).

1.1.2 Sekundäre Hämostase

Der instabile Thrombus, welcher während der primären Hämostase durch die Thrombozytenaggregation entstanden ist muss verstärkt werden, um eine effiziente Gerinnung zu gewähren und den Blutverlust zu stoppen. Diese Rolle übernimmt das Fibrin, welches das Endprodukt der sekundären Hämostase darstellt. Es ist ein Protein, welches polymerisiert und durch Quervernetzung den primären Thrombus stabilisiert und so die effektive Blutstillung sicherstellt (Mosesson, 2005).

Die Grundlage zur Bildung des Fibrins sind Serinproteasen. Sie werden Gerinnungsfaktoren genannt und aktivieren sich kaskadenartig durch enzymatische Spaltung der jeweiligen inaktiven Vorstufen, sogenannter Zymogene (Di Cera, 2009). Durch die kaskadenartige, enzymatische Spaltung der Zymogene in aktive Gerinnungsfaktoren wird sie auch als Gerinnungskaskade bezeichnet. Diese Gerinnungskaskade kann in zwei Signalwege geteilt werden. Man unterscheidet den intrinsischen Signalweg vom extrinsischen Weg.

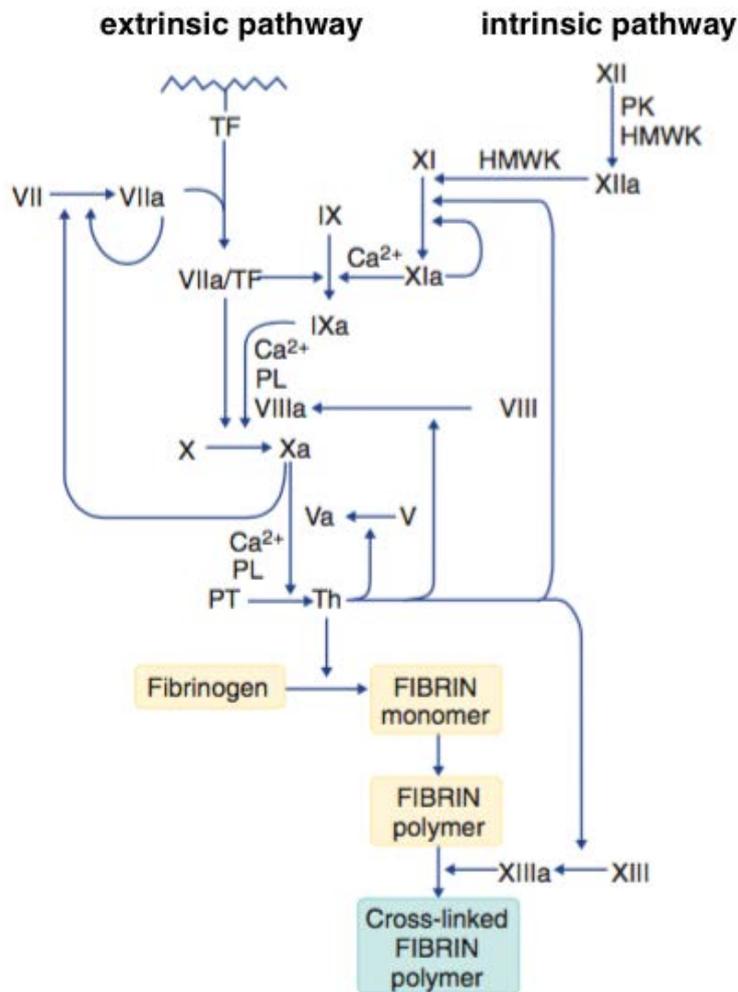


Abb. 1: Schematische Darstellung der Gerinnungskaskade. Verdeutlicht werden der extrinsische und intrinsische Signalweg, sowie die gemeinsame Endstrecke mit ihrem Endprodukt Fibrin. HMWK = *high-molecular-weight kininogen*; PK = *prekallikrein*; PL = Phospholipid; PT = Prothrombin; TF = *tissue factor*; Th = Thrombin

modifiziert nach Schafer AI, aus: Thrombosis and Hemorrhage, Blackwell Scientific Publication 1994

Das extrinsische System wird durch den Kontakt des Blutes mit dem *tissue factor* (TF) aktiviert. TF, auch Faktor III oder Gewebethromboplastin genannt, wird als der hauptsächliche Aktivator der *in vivo* Koagulation verstanden (Kirchhofer & Nemerson, 1996). Der TF ist ein Transmembranglykoprotein, welches sich zum größten Teil auf der Oberfläche extravasaler Zellen befindet. Dies sind Zellen, die sich außerhalb der Gefäße befinden und somit keinen direkten Kontakt zum Blutfluss besitzen. Es sind unter anderem Fibroblasten, welche Zellen des Bindegewebes sind, sowie glatte Muskelzellen. Diese Zellen umgeben Gefäße und dienen somit als ein hämostatischer Umschlag (Drake, Morrissey, et al., 1989). Neben den extravasalen Zellen sind auch Endothelzellen und Monozyten, als intravasale Zellen, in der Lage TF zu exprimieren. Dies geschieht, unter entzündlichen Bedingungen, wenn inflammatorische Mediatoren, wie beispielsweise Tumonekrosefaktor (TNF) oder Interleukin-1 β ausgeschüttet wer-

Einleitung

den, welche die Expression des TF von Monozyten und Endothelzellen triggern (Steffel et al., 2006).

Tab. 1: Gerinnungsfaktoren, ihre Eigennamen, Syntheseorte und Vitamin K Abhängigkeit

Gerinnungsfaktoren	Synonyme	Syntheseort	Vitamin-K abhängige Synthese
Faktor I	Fibrinogen	Leber	nein
Faktor II	Prothrombin	Leber	ja
Faktor III	Gewebefaktor/ <i>tissue factor</i>	u.a. Fibroblasten Thrombozyten	nein
Faktor IV	Kalziumionen	-	nein
Faktor V	Proaccelerin	Leber	nein
Faktor VII	Prokonvertin	Leber	ja
Faktor VIII	Antihämophiles Globulin A	Leber Thrombozyten Gefäßendothel	nein
Faktor IX	Christmas Faktor	Leber	ja
Faktor X	Stuart Prower Faktor	Leber	ja
Faktor XI	Rosenthal Faktor	Leber	nein
Faktor XII	Hageman Faktor	Leber	nein
Faktor XIII	Fibrin stabilisierender Faktor	Leber	nein

Bei einer Unterbrechung des Blutgefäßes kommt es zu direktem Kontakt des Blutes mit den TF tragenden Zellen. Der Gerinnungsfaktor aus dem Blut, welcher direkt mit dem *tissue factor* interagiert ist Prokonvertin (Faktor VII). Prokonvertin ist eine Serinprotease, die Vitamin K abhängig in der Leber synthetisiert wird (Josic et al., 2003). TF und Faktor VII bilden einen Komplex, der zu einer Aktivierung des Faktors VII zu VIIa führt (Kirchhofer et al., 1996). Dieser Komplex aus aktiviertem Prokonvertin und TF aktiviert die Faktoren IX und X. Der Faktor IX (Christmas Faktor) ist eine Serinprotease, die Vitamin K abhängig in der Leber synthetisiert wird und eine Rolle im intrinsischen System spielt (Di Scipio et al., 1978). Der Faktor X, oder Stuart-Prower Faktor, welcher ebenso vom TF/VIIa Komplex aktiviert wird, ist eine Serinprotease, die ebenfalls

Vitamin K abhängig in der Leber synthetisiert wird (Brown & Kouides, 2008). Eine Aufgabe des Faktors Xa ist die positive Rückkopplung durch Aktivierung des Faktors VII (Balandina et al., 2011). Von großer Bedeutung in der Gerinnungskaskade wird der Faktor Xa jedoch durch die Einleitung der Koagulation, da ab hier die gemeinsame Endstrecke des intrinsischen und extrinsischen Signalweges beginnt. Der Faktor X ist Teil des Prothrombinasekomplexes. Dies ist ein Phospholipid gebundener Komplex aus aktiviertem Stuart-Prower Faktor, aktiviertem Proaccelerin und Kalzium (Dahlback, 2000). Proaccelerin, der den Faktor V darstellt, wird hauptsächlich in der Leber produziert. Auch Thrombozyten und Megakaryozyten sind in der Lage ihn zu synthetisieren (Kalafatis, 2005). Proaccelerin ist ein Cofaktor des Prothrombinasekomplexes und hat somit keine eigene enzymatische Funktion, wie die meisten anderen Gerinnungsfaktoren (Asselta et al., 2006). Aktiviertes Proaccelerin erhöht die Konzentration aktivierten Stuart-Prower Faktors auf der Oberflächenmembran des Zielmoleküls des Prothrombinasekomplexes, indem es als Rezeptor für Faktor Xa dient und seine enzymatische Funktion optimiert (Huang & Koerper, 2008). Das Zielmolekül des Prothrombinasekomplexes ist Prothrombin, von dem durch den Komplex seine aktive Form, das Thrombin abgespaltet wird. Thrombin bildet das Schlüsselenzym der Gerinnungskaskade mit der Hauptaufgabe der Spaltung von Fibrinogen zu Fibrin, welches das Endprodukt der Gerinnungskaskade ist (Dahlback, 2000).

Neben dem extrinsischen Weg kann die Gerinnung auch über einen weiteren Weg eingeleitet werden. Das intrinsische System initiiert die Gerinnung durch die Aktivierung des Hageman Faktors. Der Hageman Faktor, oder Faktor XII ist eine Serinprotease, die in der Leber produziert wird und eine Rolle spielt in der Initiation des intrinsischen Systems, der Fibrinolyse und der Angiogenese (Konings et al., 2015). Faktor XII wird voraktiviert, sobald es in Kontakt mit negativ geladenen Oberflächen kommt. Diese negativ geladene Oberfläche kann *in vitro* Glas darstellen, *in vivo* werden negativ geladene Zelloberflächen vermutet (Samuel et al., 1992). Der voraktivierte Faktor XII aktiviert Präkallikrein zu Kallikrein, eine Serinprotease, die wiederum Gewebshormone, sogenannte Kininogene in ihre aktive Form die Kinine, oder in ihre Vorstufen, die hoch- bezie-

ungsweise niedermolekularen Kininogene überführt (Lundwall & Brattsand, 2008). Die entstandenen hochmolekularen Kininogene dienen als Cofaktoren und führen zusammen mit Kallikrein wiederum zu einer vollständigen Aktivierung des Hageman Faktors (Renné et al., 2012). Der nun vollständig aktivierte Hageman Faktor überführt zusammen mit dem hochmolekularen Kininogen den Rosenthal Faktor, oder Faktor XI in seine aktive Form (Gailani & Broze, 1991). Der Rosenthal Faktor ist eine Serinprotease, die mit Kalzium den nächsten Faktor in der Gerinnungskaskade aktiviert. Es ist der Christmas Faktor, oder Faktor IX, eine Serinprotease, welche Vitamin K abhängig in der Leber synthetisiert wird (Di Scipio et al., 1978). Der Christmas Faktor aktiviert zusammen mit seinen Cofaktoren Kalziumionen, Phospholipiden und aktiviertem antihämophilen Globulin A, welcher der Faktor VIII ist, den Stuart Prower Faktor (Di Scipio et al., 1978). Der Faktor VIII ist ein Glykoprotein, welches an den vWF gebunden ist und durch Thrombin aktiviert wird. Nach Aktivierung löst sich der Faktor VIIIa vom gebundenen vWF und bildet einen Komplex mit Faktor IXa auf der Oberfläche der Thrombozyten, um in die gemeinsame Endstrecke der Gerinnung zu münden (Dahlback, 2000).

Thrombin bildet das Schlüsselenzym der Gerinnungskaskade. Seine Hauptfunktion ist die Abspaltung von Fibrin aus Fibrinogen. Es werden zwei Fibrinpeptide (FP) geschnitten, FPA und FPB. Aus diesen entstehen Fibrinmonomere und Protofibrillen (Lane et al., 2005). Die höchste Thrombinkonzentration tritt nach der Bildung des Fibrinthrombus auf (Dahlback, 2000). Diese hohe Konzentration ist nötig, um den Faktor XIII zu aktivieren. Er ist eine Transglutaminase, die Fibrin im sekundären Thrombus kovalent quervernetzt und stabilisiert.

Weiter aktiviert Thrombin über einen Feedbackmechanismus die Faktoren V, VIII und XI sowie über die PAR 1 und 4 direkt die Thrombozyten. Neben den prokoagulatorischen Eigenschaften von Thrombin existieren auch antikoagulatorische Eigenschaften (Lane et al., 2005). Thrombin kann einen Komplex mit Thrombomodulin bilden. Thrombomodulin ist ein Oberflächenproteoglykan von Endothelzellen und erhöht die Aktivierung von Protein C durch Thrombin. Protein C ist ein, in der Leber, Vitamin K abhängig gebildetes Glykoprotein, was

durch Thrombomodulin gebundenes Thrombin in aktiviertes Protein C (APC) überführt wird (Hackeng et al., 1996). APC wirkt antikoagulatorisch, indem es die Faktoren Va und VIIIa zusammen mit den Cofaktoren Kalziumionen und Phospholipiden, sowie seinem Cofaktor Protein S, inaktiviert (Hackeng et al., 1996).

Weiter wird Thrombin, neben dem Faktor Xa und IXa, durch Antithrombin inaktiviert. Dies geschieht durch die Bildung eines Komplexes von Antithrombin und der entsprechenden Serinprotease. Die antikoagulatorische Aktivität von Antithrombin kann durch das Polysaccharid Heparin gravierend gesteigert werden (Olson et al., 2002).

1.1.3 Zellbasiertes Modell der Hämostase

Bei dem Modell der zellbasierten Hämostase sind die Gerinnungsfaktoren nicht frei im Blut, sondern zellgebunden. Das Modell teilt sich in drei Phasen, die an verschiedenen Zelloberflächen stattfinden. Dadurch entsteht eine örtliche Trennung der Phasen, wodurch der spontanen ungewollten Hämostase entgegen gewirkt wird. Die erste Phase ist die Initiationsphase, die auf der Oberfläche der TF-bindenden Zellen abläuft. Die Amplifikation ist die zweite Phase und findet auf der Thrombozytenoberfläche statt. Die letzte Phase bildet die Propagation und läuft wie die Amplifikationsphase auf der Thrombozytenoberfläche ab.

TF ist der Initiator der Antikoagulation (Kirchhofer et al., 1996). Es ist ein Transmembranglykoprotein, welches sich auf der Zelloberfläche der Zellen be-

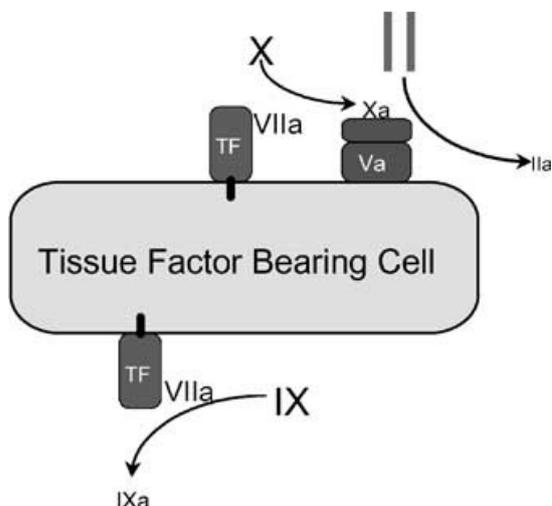


Abb. 2: Schematische Darstellung der Initiation.
TF = *tissue factor*

aus: Hoffman: Remodeling the Blood
Coagulation Cascade, © Kluwer Academic
Publishers 2004

Einleitung

findet, in denen es synthetisiert wird. Dies sind extravasale Zellen, die das Gefäß umgeben wie Fibroblasten und glatte Muskelzellen. TF kann auch von Monozyten und Endothelzellen unter inflammatorischen Bedingungen synthetisiert und exprimiert werden (M. Hoffman & Monroe, 2001). Bei einem Gefäßdefekt kommt der Faktor VII mit dem TF auf der Zellmembran der TF-tragenden Zellen in Kontakt und wird aktiviert. Der Faktor VIIa/TF Komplex auf beispielsweise dem Fibroblasten aktiviert die Faktoren IX und X. Xa aktiviert dann den im Plasma befindlichen Faktor V (M. Hoffman et al., 2001). Durch die Komplexbildung von Va/Xa wird eine geringe Menge an Thrombin synthetisiert (Monroe et al., 1996). Dieses Thrombin ist wichtig für die Initiation der Amplifikation und Aktivierung der Thrombozyten.

Die Initiationsphase mit den Faktoren VIIa, TF, Va, Xa, IXa und Thrombin spielt sich auf den TF bildenden Zellen ab. Bei der Überleitung in die nächste Phase, die sogenannte Amplifikationsphase, kommt es zu einer Überführung der Gerinnung von der Oberfläche der TF tragenden Zellen auf die Oberfläche der Thrombozyten. Thrombin und Faktor IXa sind die Vermittler und überführen die Gerinnung auf die Oberfläche der Thrombozyten, da sie im Gegensatz zum Faktor Xa nicht sofort nach Verlassen der Zelloberfläche von Antithrombin III deaktiviert werden (Maureane Hoffman, 2003).

Die Amplifikation läuft auf der Oberfläche der Thrombozyten ab. Nach der Gefäßverletzung kommen die Thrombozyten in Kontakt mit subendothelialen Strukturen wie Kollagen und adhären an diese. Neben der Thrombozytenag-

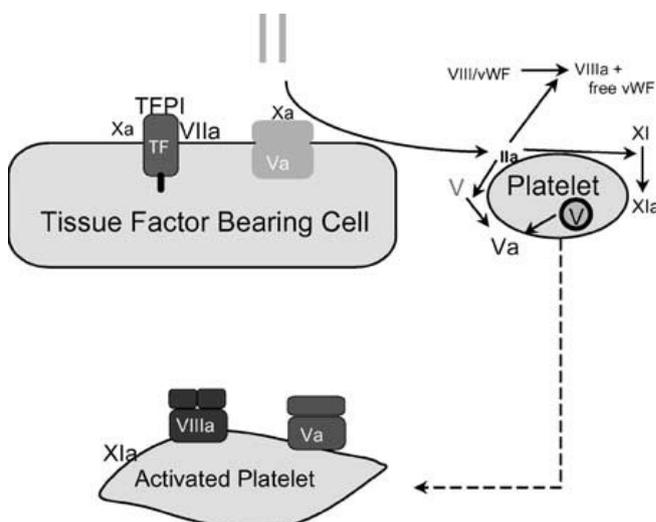


Abb. 3: Schematische Darstellung der Amplifikation. TF = Tissue factor; TFPI = Tissue factor pathway inhibitor; vWF = von Willebrand factor

aus: Hoffman: Remodeling the Blood Coagulation Cascade, © Kluwer Academic Publishers 2004

Thrombin und das daraus resultierende Fibrin. Dies geschieht durch die Tensa- und Prothrombinasekomplexe, die sich auf der Zelloberfläche der Thrombozyten befinden. Tensasen sind Komplexe, die den Faktor X spalten. Man kann die intrinsische von der extrinsischen Tenase unterscheiden. Die extrinsische Tenase besteht aus dem Komplex von TF und Faktor VIIa. Sie produziert eine geringe Menge an Faktor Xa, aus der eine geringe Menge an Thrombin resultiert, die zur Aktivierung der Thrombozyten während der Initiationsphase führt.

Während der Propagation wird die intrinsische Tenase gebildet. Sie besteht aus den Faktoren IXa und VIIIa und aktiviert eine deutlich größere Menge an Faktor Xa, wodurch eine größere Menge an Thrombin produziert wird. Die intrinsische Tenase entsteht, sobald Faktor IXa in die Nähe des, auf der Thrombozytenoberfläche gebundenen, Faktors VIIIa kommt. Der Faktor IX wird durch den Faktor XIa aktiviert.

Faktor XI kommt frei im Plasma vor, kann aber auch auf aktivierten Thrombozyten binden und seine Aktivierung durch Thrombin so erleichtern (Oliver et al., 1999). So kommt es zu der Aktivierung von Faktor IX durch Faktor XIa auf der Thrombozytenoberfläche. Der entstandene Prothrombinasekomplex aus den Faktoren Xa, Va Calciumionen und Phospholipiden stellt die große Menge an Thrombin zur Verfügung, die benötigt wird um Fibrinogen zu spalten und den Faktor XIII für die Quervernetzung zu aktivieren.

1.1.4 Antikoagulatorische Mechanismen

Serpine, was ein Akronym von Serinproteaseinhibitor ist, wurden 1980 das erste Mal von Hunt und Dayhoff beschrieben (Hunt & Dayhoff, 1980). Serpine haben unterschiedliche Eigenschaften. Sie sind die dominanten Serinproteaseinhibitoren und kontrollieren unter anderem die Koagulation und Fibrinolyse. Es gibt verschiedene Serpine, von denen nicht alle auf die Fähigkeit der Inhibition von Serinproteasen beschränkt sind. Der Großteil der Serpine ist in der Lage Serinproteasen zu inhibieren, jedoch gibt es Serpine, die zusätzlich noch Cysteinproteasen hemmen, wie beispielsweise Caspasen und Cathepsine, oder Serpine, die keine Fähigkeit der Inhibition von Proteasen besitzen, wie Ovalbumin, welches ein Speicherprotein ist (Huntington, 2011). Ser-

Einleitung

pin und Serinproteasinh inhibitor darf also nicht synonym verwendet werden, da Serpine bei ihrer Erstbeschreibung nur die Fähigkeit der Inhibition der Serpinproteasen zeigten, im Laufe der Zeit jedoch weitere Serpine entdeckt worden sind, die noch weitere Eigenschaften aufweisen, oder sogar nicht in der Lage der Inhibition von Proteasen sind.

Es wurden circa 1500 Serpine in verschiedenen Organismen mit unterschiedlichen Funktionen entdeckt, von denen 36 in Menschen bestätigt wurden (Law et al., 2006). So existieren neben den Proteaseinhibitoren auch Serpine, die eine hormonelle Funktion übernehmen wie *corticosteroid-binding globuline* (Serpine A6), *thyroid-binding globulin* (Serpine A7), oder Angiotensinogen (Serpine A8), welches eine Rolle in der Regulation des Blutdruckes spielt (Silverman et al., 2001).

Im Folgenden werden die wichtigsten Serpine behandelt, die eine regulatorische Funktion im koagulatorischen System besitzen.

Tab. 2: Ausgewählte Serpine mit regulatorischer Funktion des koagulatorischen Systems. tPA = tissue Plasminogen Aktivator; uPA = Urokinase-Typ Plasminogen Aktivator
Modifiziert nach Law RHP,
aus: An overview of the serpin superfamily, © BioMed Central Ltd 2006

Serpine	Alternativer Name	Funktion
Serpine A5	Protein C Inhibitor	Inhibition von aktivem Protein C
Serpine A10	Protein Z-dependent proteinase inhibitor	Protein Z abhängige Inhibition von aktiviertem Faktor X und XI
Serpine B2	Plasminogenaktivator Inhibitor-II	Inhibition vom uPA
Serpine C1	Antithrombin	Inhibition von Thrombin und Faktor Xa
Serpine D1	Heparin Cofaktor II	Inhibition von Thrombin
Serpine E1	Plasminogenaktivator Inhibitor-I	Inhibition vom uPA, tPA, Thrombin und Plasmin
Serpine E2	Protease nexin I	Inhibition vom uPA und tPA
Serpine F2	Alpha-2-Antiplasmin	Inhibition von Plasmin
Serpine I1	Neuroserpin	Inhibition vom tPA, uPA und Plasmin

Serpine, die bestimmte Serinproteasen inhibieren, wie beispielsweise Antithrombin (AT, Serpin C1) vorzugsweise die Serinproteasen Thrombin und Faktor Xa inhibiert, sind sogenannte Suicide Inhibitoren. Der Name kommt dadurch zustande, dass ein Serpin genau eine Protease dauerhaft inhibiert und somit für keine weitere Inhibition zur Verfügung steht (Gettins, 2002). Das Serpin bildet mit seiner entsprechenden Serinprotease eine Esterbindung, was zu einem stabilen äquimolaren Komplex führt und durch eine Konformationsänderung des Serpins das aktive Zentrum der Serinprotease stört und somit inhibiert (Huntington et al., 2000; Olson et al., 1992; Wilczynska et al., 1995). Diese kovalente Bindung zwischen Serpin und Serinprotease hält Tage bis Wochen (Huntington et al., 2000).

Antithrombin (AT, Serpin C1) ist das wichtigste Serpin in Bezug auf die Hämostase. Es inhibiert verschiedene Proteasen der Gerinnungskaskade. Den größten Effekt hat AT auf die Faktoren Xa und Thrombin. Die Inhibition von Thrombin durch AT kann beschleunigt werden durch eine Komplexbildung von Heparin und AT. Heparin ist ein Glykosaminoglykan (GAG) und induziert eine Konformationsänderung von AT, wodurch es zu einer beschleunigten Inhibition von Thrombin kommt (Olson et al., 1992).

Eine weitere Rolle in der Hämostase spielt das Serpin D1, oder Heparin Cofaktor II (HCII). Es inhibiert Thrombin glykosaminoglykanabhängig. Die Glykosaminoglykane Dermatan sulfat und Heparin können beide an HCII binden und die Inhibition von Thrombin um das 10.000-Fache steigern (Vicente et al., 2004). Dermatan sulfat befindet sich außerhalb der Blutgefäße auf Fibroblasten und glatten Muskelzellen, was der Grund für die inhibitorische Wirkung des HCII im Gewebe bei erhöhter Dermatan sulfatkonzentration sein könnte (McGuire & Tollefsen, 1987).

Ein weiterer antikoagulatorischer Faktor ist aktiviertes Protein C (APC). Die Vorstufe ist das Protein C, welches durch proteolytische Spaltung aktiviert werden muss, um seine antikoagulatorische Wirkung zu entfalten (Danese et al., 2010). Diese Aktivierung wird um das 1000-Fache beschleunigt durch die Komplexbildung von Thrombin und dem an der Endothelzellmembran gebundenen Thrombomodulin (Conway, 2012; Esmon et al., 1982). Das nun aktivierte Pro-

tein C bildet einen Komplex mit seinem Cofaktor Protein S auf der Phospholipidoberfläche von aktivierten Thrombozyten und Endothelzellen und inaktiviert die Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa (Dahlback & Villoutreix, 2005).

Das Serpin, welches direkten Einfluss auf das APC nimmt ist der Protein C Inhibitor (PCI, Serpin A5). Der PCI hat sowohl prokoagulatorische Wirkung, indem er das APC inhibiert, als auch antikoagulatorische Wirkung durch die direkte Inhibition von Thrombin, Faktor Xa, XIa und Kallikrein (Geiger, 2007). Die antikoagulatorische Wirkung überwiegt, da der PCI Thrombin stärker inhibiert als das APC (Rezaie et al., 1995). Die inhibitorischen Wirkungen können mehrere 1000 Mal verstärkt werden durch Glykosaminoglykane, wie Heparin, wodurch der PCI, neben HCII und AT, zu der Gruppe der heparinbindenden Serpine gezählt wird (Pratt & Church, 1992).

1.1.5 Das fibrinolytische System

Auflösung von Thromben während der Wundheilung und Prävention der Entstehung von Thromben in gesunden Gefäßen sind die Aufgaben des fibrinolytischen Systems. Das Schlüsselenzym der Fibrinolyse ist das Plasmin, welches Fibrin in lösliche Abbauprodukte spaltet. Plasmin entsteht durch die Aktivierung seines Zymogens Plasminogen. Es kommen zwei Plasminogenaktivatoren (PA) vor, der gewebespezifische Plasminogenaktivator (tissue-type Plasminogenaktivator, tPA) und Urokinase-Typ Plasminogenaktivator (uPA) (Lijnen, 2001). Die Aktivierung von Plasminogen durch tPA geschieht auf der Oberfläche des Fibrinthrombus. So führt die Aktivierung von Plasmin durch tPA hauptsächlich zum Abbau des Fibrins im Fibrinthrombus (Collen & Lijnen, 1991). Der Plasminogenaktivator uPA bindet an spezifische Urokinase-Typ Plasminogenaktivator Rezeptoren (uPAR), die sich auf verschiedenen Zellen wie Endothelzellen, Leukozyten, Makrophagen, Fibroblasten, glatten Muskelzellen und verschiedenen Tumorzellen befinden und somit zellgebundenes Plasminogen aktivieren (Bene et al., 2004; Blasi, 1993, 1999; Dublin et al., 2000; Dubuisson et al., 2000). Das verbreitete Vorkommen des uPAR auf unterschiedlichen Zellen, lässt neben der proteolytischen Plasminogenaktivierung auf weitere Funktionen schließen. Der Komplex aus uPA und uPAR scheint eine größere Rolle wäh-

rend der perizellulären Proteolyse, Zelladhäsion und Migration zu spielen (Cesarman-Maus & Hajjar, 2005). Weiter kommt es zu einer gesteigerten uPAR Expression während Umbauprozessen wie bei der Inflammation, Gewebeneubildung und in Tumorgeweben (Andreasen et al., 2000).

Das uPA/uPAR System spielt eine wichtige Rolle in der Tumorentwicklung. Das Enzymsystem hat Einfluss auf die Angiogenese und Bindegewebsbildung, was sich direkt auf das Tumorwachstum auswirkt (Hanahan & Folkman, 1996). Weiter wird durch die Eigenschaft der Migration und Invasion des uPA/uPAR Systems ein Zusammenhang mit der Eigenschaft des Tumors Metastasen zu bilden vermutet (Andreasen et al., 2000). Durch die verschiedenen Einflüsse dieses Enzymsystems geht eine erhöhte Konzentration vom uPAR im Tumorgewebe mit einer schlechten Prognose einher (Rasch et al., 2008). Einige Krebsarten gehen mit einem besonders schlechten Outcome bei erhöhter uPAR Konzentration einher. Hierzu zählen bei den soliden Tumoren das Mammakarzinom, das kolorektale Karzinom, das Prostatakarzinom und das Lungenkarzinom (Grondahl-Hansen et al., 1995; Pedersen et al., 1994; Seetoo et al., 2003; Shariat et al., 2007). Neben den soliden Tumoren gehört bei den Leukämien besonders die akut myeloische Leukämie zu den Erkrankungen mit schlechter Prognose (Bene et al., 2004; Knapp et al., 1994; Plesner et al., 1994)

1.2 Pathologien der Hämostase

Das prokoagulatorische System, bestehend aus Thrombozyten und der Gerinnungskaskade und das antikoagulatorische System, bestehend aus den Serpinen und der Fibrinolyse stehen in einem Gleichgewicht. Im gesunden Gefäßsystem ist dieses Gleichgewicht von großer Wichtigkeit, um einen regelrechten Blutfluss zu ermöglichen. Kommt dieses Gleichgewicht durch eine Störung in einem der beiden Systeme aus der Balance, so resultiert daraus eine Thrombose oder eine Blutung.

Die endotheliale Schädigung ist ein weiterer Faktor der Virchow Trias. Bei der durch Hypoxie oder durch Inflammation induzierten Endothelschädigung bleibt die Barrierefunktion des Endothels intakt. Hierbei kommt es zu einer gesteigerten Ausbildung von Prokoagulantien wie dem TF oder dem vWF, wodurch die Bildung der Thrombose initiiert wird (K. K. Wu & Thiagarajan, 1996). Zu einer endothelialen Schädigung mit Verlust der Barrierefunktion kann es durch den Einsatz von venösen Verweilkathetern kommen. Durch den Verlust der Barrierefunktion kommt das Blut mit subendothelialelem Gewebe in Kontakt. Im subendothelialen Gewebe befinden sich unter anderem prokoagulatorische Strukturen wie Kollagen und TF (Jacquelyn L. Baskin et al., 2009; Kuter, 2004). Die venösen Verweilkatheter können auch zu einer inflammatorischen Reaktion führen, ohne die Barrierefunktion zu stören, was in einer erhöhten Bildung von TF und vWF an der Endothelmembran führt und so die Thrombose induziert (Lopez & Chen, 2009).

Die Veränderung der Blutzusammensetzung ist der dritte Faktor der Virchow Trias. Diese Veränderung wird auch als Hyperkoagulabilität bezeichnet, was einen Zustand beschreibt, in dem das Gleichgewicht der Hämostase zur prokoagulatorischen Seite verschoben ist. Beim Zustand der Hyperkoagulabilität kann man erworbene von hereditären Störungen unterscheiden. Zu den hereditären Störungen zählt die Faktor V Leiden Mutation. Es handelt sich hierbei um eine Mutation im Gen für den Faktor V, was zu einer Resistenz des Faktors gegenüber seiner Inaktivierung durch APC führt (Kalafatis et al., 1995). Die im Folgenden erläuterten hereditären Störungen können neben der erblichen Ursache auch erworbenen Ursprungs sein. Hierzu gehören Defizite von Protein C und S, sowie ein Antithrombin Mangel und die Homocysteinämie (Chan et al., 2008).

Beim Protein C Mangel kann eine homozygote von einer heterozygoten Vererbung unterschieden werden (Marlar & Mastovich, 1990). Die heterozygoten Merkmalsträger sind häufiger als die homozygoten Merkmalsträger und haben einen milderen Verlauf. Der schwerere Verlauf zeigt sich bei der homozygoten Vererbung (Khan & Dickerman, 2006). Der erworbene Protein C Mangel hängt mit seiner Vitamin K abhängigen Synthese in der Leber zusammen. Kommt es zu Synthesestörungen in der Leber durch beispielsweise chronische Leberer-

krankungen wie einer Hepatitis, oder zu einem Vitamin K Mangel durch Medikamenteneinnahme wie Cumarinderivaten, kann es unter anderem zu einer verringerten Protein C Synthese kommen (Lipe & Ornstein, 2011). Das Protein S, welches den Cofaktor des Protein C darstellt wird wie das Protein C in der Leber Vitamin K abhängig synthetisiert. Der erworbene Protein S Mangel entsteht somit unter denselben Umständen wie der erworbene Protein C Mangel. Beim hereditären Protein S Mangel wurden 15 Punktmutationen und 3 Polymorphismen beschrieben, die zu unterschiedlichen Ausprägungen führen (Gandrille et al., 2000). Es werden die Typen I – III unterschieden, wobei der Typ I den klassischen Typ darstellt und mit einer Reduktion von Protein S um circa 50 % einhergeht, sowie mit einer Reduktion in der Funktion des Cofaktors (Simmonds et al., 1996). Der Typ II zeigt eine normale absolute Menge, jedoch ist die Funktion des Protein S eingeschränkt (Gandrille et al., 1995). Beim Typ III Mangel besteht eine verminderte Aktivität, sowie eine verminderte Menge an freiem Protein S bei einer normalen Gesamtmenge an Protein S (Zöller et al., 1994).

Die dritte Störung, die sowohl hereditär als auch erworben auftritt ist der Antithrombin Mangel. Antithrombin wird in der Leber synthetisiert, jedoch Vitamin K unabhängig. Somit spielt beim erworben Mangel vor allem eine Lebersynthese-störung durch beispielsweise eine Hepatitis eine besondere Rolle. Bei der hereditären Ursache unterscheidet man Typ I – III. Beim Typ I handelt es sich um eine Reduktion des normal funktionierenden AT (Ambruso et al., 1982). Der Typ II weist eine Funktionsstörung des AT auf und der Typ III zeigt eine Beeinträchtigung in der Interaktion von AT und Heparin (Tait et al., 1994).

Die letzte hier behandelte sowohl hereditäre, als auch erworbene Erkrankung ist die Homocysteinämie. Die Homocysteinämie beschreibt eine erhöhte Anzahl von Homocystein, einer von Methionin abgeleiteten Aminosäure, im Blut. Homocystein kann auf zwei unterschiedlichen Wegen abgebaut werden, zum einen durch die Cystathionin- β -Synthase, die als Cofaktor Pyridoxalphosphat (Vitamin B₆) benötigt. Zum anderen durch Betain-Homocystein-Methyltransferase, die als Cofaktor Methylcobalamin benötigt, dessen Vorstufe Cobalamin (Vitamin B₁₂) ist (Khan et al., 2006; Wierzbicki, 2007). Erhöhte Konzentrationen kommen durch Störungen im Abbau des Homocysteins zustande.

Es kann eine hereditäre Ursache mit einem Defekt im abbauenden Enzym vorliegen, oder eine erworbene Ursache durch beispielsweise einer Mangelnden Zufuhr von Vitamin B oder Vitamin B₁₂. Es wird davon ausgegangen, dass die erhöhte Homocysteinkonzentration zu einer endothelialen Dysfunktion führt. Aus dieser Dysfunktion resultiert unter anderem eine Aktivierung von Thrombozyten, sowie eine Inaktivierung von fibrinolytischen Mechanismen wie beispielsweise einer verringerten Ausbildung von Thrombomodulin auf der Endothelmembran, wodurch die Bildung von Thrombosen begünstigt wird (Weiss et al., 2002).

Die Veränderungen des Endothels durch die Stase und die Hypoxie bilden die Grundlage für die Zusammensetzung des Thrombus. Der venöse Thrombus besteht aus Thrombozyten, ist fibrinreich und enthält dadurch eine größere Anzahl an Erythrozyten, welche sich im Fibrinnetz ablagern (Jerjes-Sanchez, 2005). Dadurch erscheint der Thrombus makroskopisch rot, wodurch der Name des roten Thrombus zustande kommt. Durch die reduzierte Strömungsgeschwindigkeit und die resultierende Hypoxie bildet das Endothel in erhöhtem Maße TF aus, was den extrinsischen Weg der Gerinnungskaskade einleitet. Weiter bildet das Endothel vWF und P-Selektin, die in der Lage sind Leukozyten zu binden. Die Leukozyten wiederum bilden weiteren TF, wodurch mehr Fibrin als Endpunkt der Gerinnungskaskade produziert wird. Durch die verringerte Strömungsgeschwindigkeit kommt es zu einer Akkumulation von Gerinnungsfaktoren, die bei schnellerem Blutfluss wegtransportiert werden würden. So kann die Gerinnungskaskade vollständig ablaufen und sich ein fibrinreicher Thrombus bilden (Lopez et al., 2009).

1.2.2 Bildung einer VTE bei maligner Grunderkrankung

Es existiert eine erhöhte Thromboseinzidenz bei Krebs. Eine Studie zeigte ein 7-Fach erhöhtes Risiko einer Thrombose bei einer malignen Grunderkrankung. Hier war das Risiko am größten für Patienten mit hämatologischen Malignomen, vor allem bei Non-Hodgkin-Lymphomen (Blom et al., 2005). Dieses erhöhte Risiko einer Thrombose entsteht durch die vielfältigen prokoagulatorischen Mechanismen, die von der malignen Grunderkrankung ausgehen. Diese

Mechanismen haben Einfluss auf hämostatische Komponenten, wie die Koagulation und Fibrinolyse, sowie auf das Gefäßendothel, die Monozyten und Thrombozyten (Falanga, 1998). Auf die verschiedenen Mechanismen wird im Folgenden eingegangen.

Krebszellen beeinflussen die Hämostase, indem sie in der Lage sind *tissue factor* und *cancer procoagulant* (CP) zu sezernieren. Sie wirken prokoagulatorisch, indem CP den Faktor X unabhängig von den anderen Faktoren aktiviert und TF die Gerinnungskaskade initiiert (Gordon & Mourad, 1991). Weiter können Tumorzellen die Zytokine Interleukin 1- β (IL-1 β) und Tumor Nekrose Faktor (TNF) synthetisieren, die direkten Einfluss auf die Expression von prokoagulatorischen Rezeptoren der Endothelzellen haben (Falanga et al., 1996). So induzieren IL-1 β und TNF die Expression von TF und verringern die Expression von Thrombomodulin, wodurch eine Thrombose begünstigt wird. Zusätzlich sind Tumorzellen in der Lage über chemotaktische Faktoren mit Monozyten und Makrophagen zu interagieren und auch ihre TF Expression zu initiieren (Bottazzi et al., 1983; Rambaldi et al., 1986).

Ein weiterer Faktor der erhöhten Thromboseinzidenz bei malignen Grunderkrankungen ist auf die tumorzellinduzierte Thrombozytenaggregation zurückzuführen. Krebszellen sind in der Lage Thrombozyten mit der Hilfe von Matrix Metalloproteasen zu stimulieren. Matrix Metalloproteasen sind kalziumabhängige, zinkenthaltende Enzyme der extrazellulären Matrix. Durch diese kommt es zu einer Freisetzung der Thrombozytengranula, wodurch unter anderem ADP und TXA₂ freigesetzt wird, was die Thrombozytenaggregation fördert (Alonso-Escolano et al., 2004; Honn et al., 1987; Jurasz et al., 2004; Verma & Hansch, 2007).

Neben dem Einfluss auf die Thrombozytenaggregation, die Koagulation, das Endothel und die Thrombozyten und Monozyten, haben Krebszellen zusätzlich die Fähigkeit das Fibrinolytische System zu regulieren. Krebszellen tragen die uPAR, besitzen sowohl u-PA, als auch t-PA und sind in der Lage Plasminogen Aktivator Inhibitor 1 und 2 (PAI-1, PAI-2) zu synthetisieren (Kwaan & Keer, 1990). Neben der Begünstigung einer Thrombose durch den PAI-1 wird der fibrinolytischen Regulation hauptsächlich ein erhöhtes Blutungsrisiko durch die

Plasminogenaktivatoren, sowie ein positiver Einfluss durch die uPAR auf die Tumorentwicklung zugesprochen (Caine et al., 2002; Hanahan et al., 1996).

Neben den prokoagulatorischen Eigenschaften der Tumorzellen selbst, ist auch die Behandlung von Krebs mit einem erhöhten Risiko thrombembolischer Ereignisse verbunden. So ist die Immobilität nach Operationen durch lange Liegezeiten mit einem erhöhten Thromboserisiko assoziiert. Immobilität geht mit einer reduzierten Strömungsgeschwindigkeit, besonders in den Taschen hinter den Venenklappen einher, wodurch das Risiko der Bildung einer Thrombose erhöht ist (Engbers et al., 2014). Zu der reduzierten Strömungsgeschwindigkeit kommt es durch das Fehlen der sogenannten Muskelpumpe. Durch die Kontraktion der Muskulatur wird das venöse Blut aus den tiefen Beinvenen nach proximal befördert. Dieser Prozess wird als Muskelpumpe bezeichnet. Kommt es durch Immobilität beispielsweise nach Operationen zu einer fehlenden Kontraktion der Muskulatur, kann das venöse Blut nicht mehr so effektiv durch die Muskelpumpe wegtransportiert werden, woraus eine verlangsamte Strömungsgeschwindigkeit resultiert und somit das Risiko einer Thrombose steigt (Casey & Hart, 2008).

Einen weiteren Risikofaktor in der Krebsbehandlung stellt die Anlage eines zentralen Venenkatheters (ZVK) dar. Symptomatische ZVK bezogene Thrombosen treten bei Erwachsenen zu 28%, bei Kindern zu 12% auf. Zu asymptomatischen Thrombosen kommt es bei Erwachsenen bis zu 66%, bei Kindern zu 50% (J. L. Baskin et al., 2009). Zu diesen Thrombosen kommt es durch die Reizung des Katheters am Gefäßendothel, wodurch eine Inflammation auslöst werden kann. Durch die Inflammation bildet das Endothel mehr TF und vWF, wodurch die Bildung der Thrombose initiiert wird (Lopez et al., 2009). Weiter hat der Katheter negativen Einfluss auf die Strömungsgeschwindigkeit, was die Bildung einer Thrombose begünstigt (J. L. Baskin et al., 2009).

Einen weiteren Risikofaktor für die Bildung einer Thrombose ist der Einsatz von Chemotherapien. Eine retrospektive Studie zeigte ein 4-Fach erhöhtes Risiko einer Thrombosebildung bei Patienten mit maligner Neoplasie ohne Chemotherapie. Dieselbe Studie zeigte ein 6-Fach erhöhtes Risiko, bei einer chemotherapeutischen Behandlung (Heit et al., 2000). Die Inzidenz variiert abhängig von

der Art des Tumors, sowie der angewendeten Chemotherapie. Im Folgenden wird auf die prokoagulatorischen Mechanismen der Therapeutika eingegangen. Chemotherapeutika haben einen negativen Einfluss auf das Endothel. Dies wurde besonders bei dem Zytostatikum 5-Fluorouracil (5-FU) beobachtet. So wird vermutet, dass 5-FU einen direkten zytotoxischen Effekt auf das Endothel besitzt, wodurch es zur Zellyse und somit zu einer Freilegung subendothelialer Strukturen kommt, durch welche die Bildung einer Thrombose initiiert werden kann (Kinhult et al., 2001). Außerdem hat 5-FU, durch den toxischen Effekt auf das Endothel, einen negativen Einfluss auf dessen Proliferation, wodurch geschädigte Zellen langsamer ersetzt werden (Cwikiel et al., 1996).

Weiter wurde ein Einfluss von Chemotherapeutika auf die Bildung von Prokoagulantien und antikoagulatorischen Faktoren beobachtet. So wurde eine geringere Menge von den Gerinnungsfaktoren IX und XI, sowie von Fibrinogen bei der Behandlung von akut myeloischer Leukämie mit dem Zytostatikum Asparaginase beobachtet, was mit einer verlängerten Blutungszeit einherging. Maligne Zellen sind auf extrazelluläres L-Asparagin angewiesen. Durch die Asparaginase sinkt das Angebot für die malignen Zellen, jedoch hat dies auch negative Auswirkungen auf die Synthese der Gerinnungsfaktoren IX, XI und Fibrinogen (Ramsay et al., 1977). Außerdem wurde ein Rückgang der antikoagulatorisch wirksamen Proteine C und S, sowie des Gerinnungsfaktors VII und Fibrinogen bei der Behandlung von Brustkrebs mit der Kombination aus den Zytostatika Cyclophosphamid, Methotexat und Fluorouracil (CMF) beobachtet. Der genaue Grund für den Rückgang ist noch nicht bekannt, es werden verschiedene Theorien diskutiert, wie den Einfluss der Therapie auf den Vitamin K Metabolismus, die Inhibition durch CMF von der DNA und RNA Synthese. Zudem wird diskutiert, ob der Verbrauch von den Proteinen C und S durch eine tumorinduzierte disseminierte intravasale Koagulopathie entsteht (Rogers et al., 1988).

Weiter induzieren Chemotherapeutika eine Tumorzellapoptose, wodurch die TF Aktivität der Tumorzellen gesteigert wird. So zeigten verschiedene Studien, dass defekte beziehungsweise apoptotische Zellen eine vermehrte prokoagulatorische Aktivität, durch vermehrte Freisetzung von TF aufwiesen (Drake, Ruf, et al., 1989; Wang et al., 2001). Außerdem wird die TF Aktivität auf Monozyten

durch Behandlung mit den Zytostatika Doxorubicin und Epirubicin erhöht. Die genauen Mechanismen sind bisher unklar (Swystun et al., 2009).

Einen weiteren prokoagulatorischen Einfluss zeigt das Zytostatikum Cisplatin auf die Steigerung der Thrombozytenaggregation. So induziert Cisplatin die Bildung von Arachidonsäure, die unter anderem als Substrat für TXA₂ dient, was sich positiv auf die Thrombozytenaggregation auswirkt (Togna et al., 2000).

1.2.3 Arterielle Thromboembolien

Kardiovaskuläre Erkrankungen durch arteriosklerotische Veränderungen sind die Haupttodesursache in der westlichen Welt (Murray & Lopez, 1997). Eine Folge arteriosklerotischer Veränderungen ist die Bildung von arteriellen Thromboembolien, welche auf der Basis einer arteriosklerotischen Plaque entstehen. Diese arteriosklerotischen Plaques bilden somit die Grundlage für akute ischämische Syndrome, wie das Koronarsyndrom, Schlaganfall oder Durchblutungsstörungen der Extremitäten. 70 – 80 % koronarer Thromboembolien entstehen auf der Basis einer rupturierten Plaque, mit Ausdehnung des Thrombus in die Plaque, das Gefäßlumen und entgegen des Blutflusses (P. K. Shah, 2007). Bei den restlichen 20 – 30 % der Thrombosen bildet die Basis keine Ruptur einer Plaque, sondern lediglich Erosionen des Endothels (Farb et al., 1996).

Verschiedene Faktoren begünstigen die Ruptur einer Plaque. Der wichtigste Faktor für die Anfälligkeit einer Ruptur ist die Zusammensetzung der Plaques. Sie besitzen einen Lipidkern, der 30 – 40 % des Volumens einnimmt und aus freien Cholesterolkristallen, Cholesterolestern und aus oxidierten Lipiden besteht, die TF auf ihrer Oberfläche besitzen. Über diesem Lipidkern ist eine dünne Fibrinhülle mit Kollagen und wenig glatten Muskelzellen (Richardson et al., 1989; P. K. Shah, 2003).

Einleitung

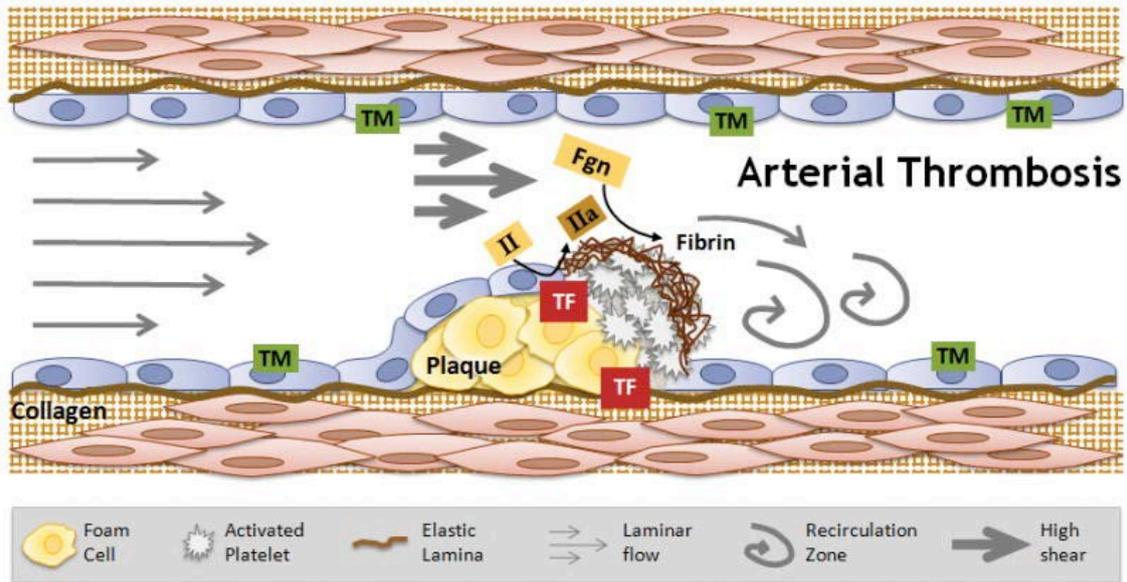


Abb. 6: Schematische Darstellung der Entwicklung einer arteriellen Thromboembolie auf der Basis einer rupturierten Plaque. II = Prothrombin; IIa = Thrombin; Fgn = Fibrinogen; foam cell = lipidreiche Makrophagen; TF = tissue factor; TM = Thrombomodulin
aus Wolberg A. S.: Thrombosis and Hemorrhage, © Anesthesia and analgesia Feb. 2012

Die Zusammensetzung dieser Fibrinhülle kann einen Faktor, für die Vulnerabilität der Plaques darstellen. So enthält die Fibrinhülle von rupturierten Plaques meist weniger extrazelluläre Matrix, wie Kollagen, Proteoglykane und glatte Muskelzellen, als die Hülle von intakten Plaques (Burleigh et al., 1992). Diese Veränderung der Matrix kommt durch ein Ungleichgewicht zwischen Synthese und Abbau zustande. Der erhöhte Abbau der Matrix wird durch Metalloproteasen (MMP) gefördert, die durch inflammatorische Zellen, wie Makrophagen gebildet werden (P. K. Shah, 2003). Es wurde beobachtet, dass rupturierte Plaques eine höhere Anzahl an inflammatorischen Zellen enthalten, als nicht rupturierte Plaques. Bei den inflammatorischen Zellen handelt es sich hauptsächlich um Makrophagen (Kovanen et al., 1995; van der Wal et al., 1994). Einen weiteren Einfluss auf das Risiko einer Plaqueruptur scheint die Auswirkung der Plaque auf den Blutfluss zu haben. Plaques die einen großen Einfluss auf die Strömungsgeschwindigkeit durch die entstandene Obstruktion des Gefäßes haben scheinen ein niedrigeres Risiko einer Ruptur aufzuweisen, als Plaques die keinen Einfluss auf die Strömungsgeschwindigkeit haben (Prediman K. Shah, 2008). Durch Erweiterung des Gefäßlumens erhöht sich der periphere

Druck auf die Plaque und erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Ruptur (Loree et al., 1992).

Neben den internen histopathologischen Faktoren gibt es auch externe Faktoren, die mit einer Plaqueruptur assoziiert sind. So kann es durch verstärkte physische Verausgabung, sexueller Aktivität, schweren emotionalen Traumen, der Einnahme von illegalen Drogen wie Kokain, Marihuana oder Amphetaminen, sowie bei einer Infektion zu einer Plaqueruptur kommen (P. K. Shah, 2003).

Nach der Ruptur einer Plaque kommt es zum Kontakt des Blutes mit den Komponenten der Plaque. Die Folge kann die Bildung eines Thrombus sein, oder eine Ruptur ohne klinische Folgen, eine sogenannte stumme Plaqueruptur (Burke et al., 2001). Die Bildung eines Thrombus nach einer Plaqueruptur ist abhängig von den prothrombotischen Faktoren der Plaque. Bei diesen Faktoren ist neben dem freien Kollagen vor allem der Lipidkern der Plaque von großer Relevanz. So aktiviert Lysophosphatidsäure aus den arteriosklerotischen Plaques direkt die Thrombozyten (Haseruck et al., 2004). Einen weiteren Faktor für die Thrombogenität des Lipidkerns stellen die apoptotischen Makrophagen dar. Sie besitzen den größten Anteil an TF im Lipidkern und erhöhen somit die Wahrscheinlichkeit der Bildung eines Thrombus nach der Ruptur einer Plaque (Mallat & Tedgui, 2000).

Der so entstandene Thrombus bildet sich unter hoher Scherkraft im arteriellen System. Er ist reich an Thrombozyten, da diese durch die Exposition von TF und Kollagen aktiviert werden und aggregieren. Dadurch besitzt der Thrombus ein makroskopisch weißliches Erscheinungsbild (Abb. 6) (Yau et al., 2015). Kommt es durch das Wachstum des Thrombus zu einem Verschluss des Gefäßes, so kann es zu einer Stase kommen. An den thrombozytenreichen Thrombus lagern sich durch die neuen Strömungsverhältnisse nun Erythrozyten an und es kann ein makroskopisch rot erscheinender Thrombus entstehen (Hirsh et al., 2001).

Die übrigen 20 – 30 % der koronaren Thromboembolien entstehen ohne eine Ruptur der Plaques, sondern nur auf der Basis endothelialer Erosionen. Diese Plaques besitzen eine Matrix, die reich an Proteoglykanen ist. Außerdem haben

sie einen kleineren Lipidkern als rupturierte Plaques. Die genauen Mechanismen der Erosionen und folgender Thrombose sind nicht bekannt, es wird von einer allgemein erhöhten Thromboseneigung ausgegangen (P. K. Shah, 2003). So werden verschiedene Hypothesen diskutiert. Unter anderem soll eine erhöhte Konzentration von im Blut zirkulierendem TF zu einer verstärkten Thromboseneigung führen. Der TF befindet sich auf Mikropartikeln, welche von aktivierten Leukozyten stammen sollen. Diese Mikropartikel sollen auf die Thrombozyten übertragen werden, wodurch die Bildung eines Thrombus auf der erodierten Oberfläche der Plaque initiiert werden soll (Mallat, Benamer, et al., 2000; Rauch et al., 2000). Weiter soll es in sklerotisch veränderten Gefäßen zu einer verminderten endothelialen Ausbildung von Thrombomodulin und Protein C Rezeptor kommen, was eine lokale Thrombusbildung begünstigt (Laszik et al., 2001).

2 Zielsetzung der Arbeit

Durch den demographischen Wandel kommt es zu einer steigenden Anzahl der Komorbiditäten. Neben dem Anstieg maligner Erkrankungen kommt es zusätzlich zu vermehrtem Auftreten thromboembolischer, beziehungsweise kardiovaskulärer Ereignisse. Das vermehrte Auftreten dieser Ereignisse wird zum einen mit dem steigenden Alter, zum anderen mit dem Auftreten von malignen Erkrankungen in Verbindung gebracht. Immer häufiger müssen Patienten, die sich einer Therapie aufgrund einer malignen hämatologischen Erkrankung unterziehen, zusätzlich eine antithrombotische Therapie, oder eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern erhalten. Für eine standardisierte thromboembolische Prophylaxe gibt es jedoch keine Empfehlung, da ein erhöhtes Blutungspotential einer solchen Therapie entgegensteht. Dieses Blutungspotential ist zum einen erhöht durch eine antithrombotische Therapie, beziehungsweise durch eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern, zum anderen ist sie durch die während einer aplasierenden Chemotherapie induzierten Thrombozytopenie erhöht.

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der verschiedenen antithrombotischen Therapieregime, beziehungsweise der Therapien mit Thrombozytenaggregationshemmern während verschiedener Zeitpunkte, unterschiedlicher Chemotherapien. Hier werden die verschiedenen Zeitpunkte der antikoagulatorischen Therapie vor, während und nach der entsprechenden Chemotherapie beleuchtet werden. Im Hauptfokus steht der Zeitpunkt während der aplasierenden Chemotherapie bei Stammzelltransplantationen. Ziel ist es die verschiedenen antithrombotischen Therapieregime zu vergleichen und *outcome*, sowie Effizienz in Bezug auf das Auftreten thromboembolischer- und kardiovaskulärer Ereignisse zu untersuchen. Weiter soll die Relevanz der Blutung als limitierender Faktor der verschiedenen antikoagulatorischen Regime dargestellt werden.

3 Materialien und Methoden

3.1 Patienteneinschluss

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Patienten mit der Indikation zur Antikoagulation während aplasierender Chemotherapie. Das Studienkollektiv umfasst alle Patienten mit

- allogener Stammzelltransplantation
- autologer Stammzelltransplantation
- akuter myeloischer Leukämie unter Induktionschemotherapie, zytoreduktiver Chemotherapie oder *best supportive care*
- akuter lymphatischer Leukämie unter Induktionschemotherapie, zytoreduktiver Chemotherapie oder *best supportive care*

die an der Medizinischen Klinik (Abteilung II für Onkologie, Hämatologie, Immunologie, Rheumatologie und Pulmologie) am Universitätsklinikum Tübingen im Zeitraum von 01/1998 – 12/2015 behandelt wurden. In diesem Erfassungszeitraum wurden keine minderjährigen Patienten transplantiert. Aus diesem Grund befinden sich keine <18 Jahre alten Patienten in dem Patientenkollektiv. Eine Ausnahme bildet die Gruppe, bei der die Diagnose vor dem 18. Lebensjahr gestellt wurde, die jedoch nach dem 18. Lebensjahr transplantiert wurden. Es wurden keine weiteren Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Von den insgesamt 1354 Patienten aller Kollektive wurden 213 Patienten mit der Indikation zur Antikoagulation während der jeweiligen Therapie identifiziert.

3.2 Datenerfassung

Die Patientenkollektive wurden nach den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien untersucht und mit Microsoft Excel (Version 365 ProPlus 2016, Microsoft Corporation, Redmond, Washington DC, Vereinigte Staaten) verwaltet. Von den 213 Patienten wurden patientenbezogene und krankheitsspezifische Daten gesichtet, die in der internen Dokumentation des Universitätsklinikums gespeichert sind. Hier wurden die Programme SAP, LAURIS und IDAS in der jeweils aktuellen Version verwendet. Außerdem wurde auf die interne Dokumentation der Abteilung II der Medizinischen Klinik Tübingen zugegriffen (z.B.

Papierdokumentation). Die gesamte Datenerfassung wurde nach Erteilung einer zustimmenden Bewertung durch die Ethikkommission (136/2019BO2) durchgeführt.

Die Patientenkollektive wurden im Hinblick auf die in den Tabellen 12, 13 und 14 dargestellten Merkmale untersucht. Die patientenbezogenen und krankheitsspezifischen Daten wurden für den Zeitraum vor, während und nach der Stammzelltransplantation, beziehungsweise der jeweiligen Therapie verarbeitet. Ergebnisse genetischer Untersuchungen wurden zur Risikostratifizierung im Hinblick auf den Krankheitsverlauf gesichtet.

3.3 Methoden der Datenanalyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics (Version 22, IBM, Armonk, New York, Vereinigte Staaten). Für metrische Merkmale wurde der Median ermittelt. Die Häufigkeitsunterschiede zweier nominaler Merkmale wurden mit dem Chi-Quadrat-Test errechnet. Die Überlebenszeit bis zu dem Eintritt eines Ereignisses wurde mit der Kaplan-Meyer-Schätzung analysiert. Mit dem p-Wert wird die Wahrscheinlichkeit angegeben, mit dem das berechnete Ereignis eintritt. Das Signifikanzniveau für den p-Wert wurde auf $< 0,05$ und das Konfidenzintervall für die Erwartungswerte auf 95 % festgelegt.

3.4 Patientencharakteristika allogener und autologer Stammzelltransplantationen

Insgesamt wurden 117 Patienten identifiziert, die zum Zeitpunkt der allogenen Stammzelltransplantation eine Indikation zur Antikoagulation aufwiesen. Weiter wurden sieben Patienten identifiziert, die während einer autologen Stammzelltransplantation die Indikation zur Antikoagulation aufwiesen. Diese Patienten sind in der nachfolgenden Tabelle 12 unter der Berücksichtigung ausgewählter Kriterien aufgeführt. Die Prozentangaben beziehen sich auf die jeweilige Population der allogenen, beziehungsweise autolog transplantierten Patienten mit einer Indikation zur Antikoagulation.

Materialien und Methoden

Tab. 12: Charakteristika allogenen und autologen transplantierten Patienten mit Indikation zur Antikoagulation. ACS = Akutes Koronarsyndrom; ALL = akut lymphatische Leukämie; AML = akut myeloische Leukämie; ASS = Acetylsalicylsäure; CML = chronisch myeloische Leukämie; CR = *complete remission*; ED = Erstdiagnose; GVHD = *graft versus host disease*; HSZT = hämatopoetische Stammzelltransplantation; KHK = koronare Herzerkrankung; LAE = Lungenarterienembolie; MDS = myelodysplastisches Syndrom; NHL = non Hodgkin Lymphom; NMH = niedermolekulares Heparin; OMF = Osteomyelofibrose; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; PR = *partial remission*; VHF = ventrikuläres Vorhofflimmern; VTE = venöse Thromboembolie

	Allogene Transplantation		Autologe Transplantation	
Patienten	n = 117	100%	n = 7	100%
Männlich	n = 75	64 %	n = 2	29 %
Weiblich	n = 42	36 %	n = 5	71 %
Alter				
Medianes Alter ED	53	(7-76)	45	(30-59)
Medianes Alter bei Transplantation	56	(18-77)	55	(32-60)
Diagnosen				
AML	n = 69	59 %		
ALL	n = 10	9 %		
CML	n = 3	3 %		
NHL	n = 15	13 %	3	43 %
MDS alle Typen	n = 5	4 %		
PMF alle Typen	n = 4	3 %		
Andere	n = 11	9 %		
Multiples Myelom			2	29 %
Seminom			1	14 %
Systemische Sklerose			1	14 %
Status nach Transplantation				
CR	n = 79	68 %	n = 6	86 %
PR	n = 6	5 %	n = 1	14 %
Progression	n = 17	15 %		
Tod	n = 10	9 %		
Nicht definiert	n = 5	4 %		
Rezidiv	n = 30	26 %	n = 5	71 %
Mediane Dauer bis Rezidiv	4,3	(1,4-44,4)	35,2	(7,5-68,9)
Last Follow-up				
Median	8	(0-92)	76	(56-252)

Materialien und Methoden

Tab. 12: fortgesetzt

Tod	n = 61	52 %	n = 1	14 %
Tod Monate nach KMT Median	5	(0-83)		
Todesursache (Zeitpunkt Auswertung)				
Andauern/Wiederauftreten der Krankheit	n = 20	17 %		
Akute GVHD	n = 3	3 %		
Chronische GVHD	n = 1	1 %		
Abstoßung Transplantat	n = 2	2 %		
Organversagen	n = 14	12 %		
Infektion bakteriell/Pilz/Virus	n = 5	4 %		
Andere Ursachen	n = 8	7 %		
Unbekannt	n = 8	7 %	n = 1	14 %
Indikation zur Antikoagulation				
KHK	n = 22	19 %		
VTE	n = 77	66 %	n = 7	100 %
TBVT	n = 17	15 %	n = 3	43 %
davon + LAE			n = 1	14 %
Katheterassoziiert	n = 35	30 %	n = 2	29 %
Mehretagenthrombus			n = 2	29 %
LAE	n = 16	14 %		
pAVK	n = 7	6 %		
VHF	n = 7	6 %		
ACS	n = 9	8 %		
HSZT				
Antikoagulation vor Krankenhaus	n = 54		n = 2	
ASS	n = 4	3 %		
ASS + Clopidogrel	n = 3	3 %		
Clopidogrel	n = 1	1 %		
Fondaparinux + Clopidogrel	n = 1	1 %		
Heparin	n = 12	10 %	n = 1	14 %
Marcumar	n = 4	3 %	n = 1	14 %
Marcumar + ASS	n = 2	2 %		
NMH	n = 26	22 %		
Rivaroxaban	n = 1	1 %		
Unbekannt	n = 62	53 %	n = 5	71 %
Antikoagulation während Konditionierung (im KH)	n = 97	83 %	n = 3	43 %
Heparin	n = 72	62 %	n = 2	29 %

Materialien und Methoden

Tab. 12: fortgesetzt

Heparin + ASS	n = 1	1 %		
NMH	n = 21	18 %	n = 1	14 %
ASS	n = 2	2 %		
Fondaparinux -> Argatroban	n = 1	1%		
Mediane Dauer	6	(0-23)	1	(1-4)
Antikoagulation während Aplasie	n = 65	56 %	n = 6	86 %
Heparin	n = 53	45 %	n = 3	43 %
Heparin + ASS	n = 2	2 %	n = 1	14 %
Heparin + NMH	n = 1	1 %		
Heparin -> ASS	n = 1	1 %		
Heparin -> NMH	n = 2	2 %		
ASS	n = 2	2 %		
NMH	n = 4	3 %	n = 2	29 %
Mediane Dauer	17	3 – 84	11	(4-18)
Antikoagulation bei Entlassung	n = 54	46 %	n = 3	43 %
Heparin	n = 4	3 %		
NMH	n = 39	33 %	n = 3	43 %
NMH + ASS	n = 1	1 %		
ASS	n = 7	6 %		
Marcumar + ASS	n = 2	2 %		
Rivaroxaban	n = 1	1 %		
Dauerhafte Gabe	n = 47	40 %		
Begrenzte Gabe	n = 7	6 %		
Thrombozyten während Aplasie				
>50.000	n = 39	33 %	n = 4	57 %
>30.000	n = 38	32 %	n = 1	14 %
<10.000	n = 36	31 %	n = 2	29 %
Zeitpunkt Thromboembolisches- /kardiovaskuläres Geschehen				
Vor HSZT	n = 78	67 %	6	86 %
Während Konditionierung	n = 9	8 %	0	0 %
Während Aplasie	n = 8	7 %	0	0 %
Nach HSZT	n = 22	19 %	1	14 %
Mediane Dauer	5,9	0,3 – 33,4	8,6	8,6
Blutung nach HSZT	n = 5	4 %		
Mediane Dauer	4,9	2,6 – 80,5		

3.4.1 Patientencharakteristika allogene Stammzelltransplantation

Von den 117 allogenen transplantierten Patienten waren 75 Patienten männlich (64 %) und 42 Patienten weiblich (36 %). Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der transplantationswürdigen Erkrankung betrug 53 Jahre, wobei das Minimum bei sieben Jahren und das Maximum bei 76 Jahren lag. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Transplantation betrug 56 Jahre (18 – 77).

Bei mehr als der Hälfte der Patienten führte eine AML zur Indikation einer allogenen Stammzelltransplantation. So wurden 69 Patienten (59 %) mit einer AML allogenen transplantiert. Die nächst größere Gruppe bildeten 15 Patienten (13 %) mit einem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL). Weiter wurde bei 10 Patienten eine ALL (9 %) diagnostiziert. Die Patienten mit einem myelodysplastischen Syndrom (4 %), einer CML (3 %) und einer Osteomyelofibrose (3 %) kamen ähnlich selten vor. Es gab noch 11 weitere Patienten (9 %) mit einer Indikation zur Stammzelltransplantation, die aufgrund ihrer seltenen Erkrankungen unter *Anderere* zusammengefasst worden sind.

Die Indikationen zur Antikoagulation waren vielfältig. Gehäuft hatten Patienten mehrere Erkrankungen, aus denen sich die Indikation zur antikoagulatorischen Therapie ergab. Mit 77 Patienten (66 %) war die venöse Thromboembolie der häufigste Grund zur Antikoagulation. Von diesen Patienten hatten 17 (15 %) eine tiefe Beinvenenthrombose und 35 Patienten (30 %) eine katheterassoziierte Thrombose. Die zweit häufigste Erkrankung, die zur Antikoagulation führte, war die koronare Herzkrankheit mit 22 Patienten (19 %), gefolgt von 16 Patienten (14 %) mit einer venösen Lungenarterienembolie. Weitere Indikationen zur Antikoagulation hatten neun Patienten (8 %) mit einem akuten Koronarsyndrom, und jeweils sieben Patienten (6 %) mit einer peripher arteriellen Verschlusskrankheit, oder einem Vorhofflimmern.

Weiter wurden die Ereignisse, die zu einer Antikoagulation führten zeitlich unterschieden. So hatten 78 Patienten (67 %) eine Indikation zur Antikoagulation vor der Stammzelltransplantation. Neun Patienten (8 %) erlitten ein solches Ereignis während der Konditionierungstherapie vor der Stammzelltransplantation, acht Patienten (7 %) während der Aplasiaphase und 22 Patienten (19 %) nach der Stammzelltransplantation. Die mediane Dauer vom Zeitpunkt der Beendi-

gung der Transplantation bis zum Eintreten des thromboembolischen Ereignisses betrug 5,9 Monate (0,3 – 33,4). Bei weiteren 5 Patienten kam es im Verlauf nach der Transplantation zu einem Blutungsereignis. Die Blutungen traten im Median nach 4,9 Monaten auf.

Zu den kardiovaskulären und thromboembolischen Ereignissen wurden die antikoagulatorischen Therapien, beziehungsweise Therapien mit Thrombozytenaggregationshemmern während der entsprechenden Zeitpunkte erfasst. So wiesen einige Patienten vor der Stammzelltransplantation eine bestehende Antikoagulation auf. Weiter erhielten sie während der Konditionierung, sowie während und nach der aplasierenden Chemotherapie eine Antikoagulation. Von den Patienten, die vor dem Krankenhausaufenthalt antikoagulatorisch therapiert worden sind, erhielten 26 Patienten (22 %) ein niedermolekulares Heparin. 12 Patienten (10 %) wurden mit unfraktioniertem Heparin therapiert und jeweils vier Patienten (3 %) bekamen eine Therapie mit Marcumar oder ASS. Weitere drei Patienten (3 %) erhielten eine doppelte Antikoagulation mit ASS und Clopidogrel. Bei 62 Patienten (53 %) war der Status der Antikoagulation vor dem Klinikaufenthalt unbekannt.

Der zweite Zeitpunkt war während des Krankenhausaufenthaltes zur Konditionierung vor der aplasierenden Chemotherapie bei dem 97 Patienten (83 %) eine Antikoagulation erhielten. Die größte Gruppe mit 72 Patienten (62 %) erhielt eine Therapie mit unfraktioniertem Heparin. 21 Patienten (18 %) wurden mit einem NMH behandelt und jeweils ein Patient mit ASS, ASS + Heparin, oder anfangs mit Fondaparinux und im Verlauf mit Argatroban.

Der nächste Zeitpunkt war während der aplasierenden Chemotherapie. Hier erhielten 65 Patienten (56 %) eine Antikoagulation. Von diesen wurden 53 Patienten (45 %) mit unfraktioniertem Heparin behandelt und vier Patienten (3 %) mit einem NMH. Weitere Patienten erhielten Kombinationen verschiedener Medikamente, oder die Therapie wurde während der Aplasie verändert.

Der letzte Zeitpunkt der Antikoagulation war nach allogener Stammzelltransplantation. Hier wurden 54 Patienten (46 %) bei Entlassung aus dem Krankenhaus mit einer Antikoagulation weiter therapiert. Unter diesen erhielt der größte Teil mit 39 Patienten (33 %) eine Behandlung mit einem NMH. Sieben Patien-

ten (6 %) wurden mit ASS weiter therapiert und vier Patienten (3 %) erhielten unfraktioniertes Heparin. Zwei Patienten erhielten eine Therapie mit Marcumar und ASS und jeweils ein Patient wurde mit Rivaroxaban oder einer Kombination aus einem NMH und ASS behandelt.

Nach Abschluss der Transplantation erreichten 79 Patienten (68 %) eine vollständige Remission. Bei sechs Patienten (5 %) kam es zu einer partiellen Remission, 17 Patienten (15 %) wiesen nach der Transplantation eine Progression der Erkrankung auf und zehn Patienten (9 %) verstarben während, oder nach der Transplantation.

Das letzte *follow-up* war im Median nach 8 Monaten. In dem Zeitraum nach der Transplantation bis zu letzten *follow-up* kam es bei 30 Patienten (26 %) zu einem Rezidiv mit einer medianen Dauer bis zum Eintreten des Ereignisses von 4,3 Monaten.

Am Ende des Beobachtungszeitraumes waren 61 Patienten (52 %) verstorben. Der Tod trat im Median nach 5 Monaten (0-83) ein. Die häufigste Todesursache war das Andauern oder Wiederauftreten der Erkrankung, was bei 20 Patienten (17 %) der Fall war. 14 Patienten (12 %) erlitten den Folgen eines Organversagens. Bei fünf Patienten (4 %) kam es zu einer Infektion mit Bakterien, Viren oder Pilzen, die zum Tode führten. Bei drei Patienten (3 %) war die Todesursache eine akute GVHD, ein Patient (1 %) erlitt eine chronische GVHD und bei zwei Patienten (2 %) kam es zu einer Abstoßung des Transplantats. Acht Patienten hatten unterschiedliche Todesursachen, die unter andere Ursachen zusammengefasst wurden. Bei weiteren acht Patienten war die Todesursache unbekannt.

3.4.2 Transplantationscharakteristika allogene Stammzelltransplantation

In der folgenden Tabelle 13 sind die Transplantationscharakteristika der Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation dargestellt. Die Prozentzahlen geben den Anteil von den 117 Patienten mit Indikation zur Antikoagulation an.

Materialien und Methoden

Tab. 13: Transplantationscharakteristika allogene transplantierte Patienten.
 CMV = Cytomegalievirus; HLA = humanes Leukozytenantigen; MM = *missmatch*;

	Allogene Transplantation	
Transplantationscharakteristika		
Geschlecht MM	n = 39	33 %
AB0 MM	n = 65	54 %
HLA Identität		
HLA matched nicht verwandt	n = 54	46 %
HLA identical Geschwister	n = 24	21 %
Haploident	n = 8	7 %
HLA mismatched nicht verwandt	n = 30	26 %
unbekannt	n = 1	1 %
CMV Status		
Mismatch	n = 36	31 %
Identisch	n = 81	69 %
Regeneration Neutrophile 500/ μ l [Tag]		
Median	19	(9-380)
Mittelwert	24	
unbekannt	n = 6	5 %
Regeneration Thrombo 20.000/ μ l [Tag]		
Mediane Dauer	15,5	(8-388)
Durchschnittsdauer	33,4	
Regeneration Thrombo 25.000/ μ l [Tag]		
Mediane Dauer	16	(8-66)
Durchschnittsdauer	19	

Es wurden spezielle Transplantationscharakteristika zwischen Spender und Empfänger erfasst, wie unter anderem das Geschlecht. Bei 39 Patienten (33 %) war das Geschlecht zwischen Spender und Empfänger unterschiedlich, was als *missmatch* bezeichnet wurde. Neben dem Geschlecht wurde die AB0-Blutgruppe untersucht. So gab es bei 65 Patienten (54 %) ein AB0 Blutgruppen *missmatch*. Weiter wurde der CMV Status erfasst. Hier wiesen 36 Patienten (31 %) ein *missmatch* auf. Als weiteres Transplantationscharakteristikum wurde die HLA Identität erfasst. 54 Patienten (46 %) hatten eine passende HLA Identität von nicht verwandten Spendern. 24 Patienten (21 %) erhielten das Transplantat durch HLA identische Geschwister, acht Patienten (7 %) waren Haploident und

30 Patienten (26 %) wiesen ein HLA *missmatch* zu ihrem nicht verwandten Spender auf. Bei einem Patienten war die HLA Identität unbekannt.

Weiter wurde die Regeneration beschrieben, die den Zeitpunkt nach der Stammzelltransplantation angibt, an dem die Stammzellen des Spenders im Knochenmark des Empfängers angewachsen sind. Die Regeneration wird als die ersten drei aufeinanderfolgenden Tage mit einer absoluten Anzahl an neutrophilen Granulozyten (*absolute neutrophil count*, ANC) von $\geq 0.5 \times 10^9/l$ (ANC500) definiert. Dies wurde im Durchschnitt nach 24 Tagen erreicht. Außerdem wird die Regeneration der Thrombozyten 20.000/ μl und 25.000/ μl definiert als die ersten drei aufeinanderfolgenden Tage mit einer absoluten Anzahl von Thrombozyten $\geq 20 \times 10^9/l$, welches im Durchschnitt nach 19 Tagen erreicht wurde und $\geq 25 \times 10^9/l$, welches im Durchschnitt nach 24 Tagen erreicht wurde.

3.4.3 Patientencharakteristika autologe Stammzelltransplantation

Von den sieben autolog transplantierten Patienten waren zwei (29 %) männlich und fünf (71 %) weiblich. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der zu transplantierenden Erkrankung betrug 45 Jahre (30-59). Die Patienten waren während der Transplantation im Median 55 Jahre alt (32-60).

Die meisten Patienten wurden aufgrund eines NHL mit einer autologen Stammzelltransplantation therapiert. So wurden drei Patienten (43 %) mit einem NHL transplantiert. Zwei Patienten mussten wegen eines Multiplen Myeloms und jeweils ein Patient aufgrund eines Seminoms, beziehungsweise einer systemischen Sklerose autolog transplantiert werden.

Die Indikation zur Antikoagulation war ausschließlich aufgrund venöser, thromboembolischer Geschehen. Drei Patienten (43 %) hatten eine TBVT, von denen einer zusätzlich eine LAE erlitt. Jeweils zwei Patienten (29 %) hatten eine kateterassoziierte Thrombose, beziehungsweise einen Mehretagenthrombus.

Weiter wurden die Ereignisse, die zu einer Antikoagulation führen zeitlich unterschieden. So hatten sechs Patienten (86 %) eine Indikation zur Antikoagulation vor der Stammzelltransplantation. Kein Patient erlitt ein solches Ereignis während der Aplasiephase und ein Patient (14 %) nach der Stammzelltransplantation.

Dann wurden Zeitpunkte bestimmt, zu denen die Patienten antikoagulatorisch therapiert wurden. Zwei Patienten wurden vor dem Krankenhausaufenthalt antikoaguliert. Einer von ihnen mit Heparin (14 %) und einer mit Marcumar (14 %). Bei den restlichen fünf Patienten war die antikoagulatorische Therapie vor dem Krankenhausaufenthalt unbekannt. Während des Krankenhausaufenthaltes vor der aplasierenden Chemotherapie wurden zwei Patienten (29 %) mit Heparin und ein Patient (14 %) mit einem NMH behandelt. Während der Aplasie erhielten sechs Patienten (86 %) eine Antikoagulation. Drei von ihnen (43 %) wurden mit Heparin behandelt, zwei (29 %) mit einem NMH und ein Patient (14 %) erhielt eine Kombination aus Heparin und ASS. Zum Zeitpunkt der Entlassung erhielten drei Patienten (43 %) eine weiterführende antikoagulatorische Therapie. Alle von ihnen wurden mit einem NMH weiter behandelt.

Im Verlauf nach der autologen Stammzelltransplantation kam es bei einem Patienten zu einem thrombembolischen Ereignis nach 8,6 Monaten, bei keinem zu einer Blutung.

Nach Abschluss der Transplantation erreichten sechs Patienten (86 %) eine vollständige Remission und einer (14 %) eine partielle Remission.

Das letzte *follow-up* war im Median vor 76 Monaten (56 – 252). In dem Zeitraum von der Entlassung, bis zum letzten *follow-up* kam es bei fünf Patienten (71 %) zu einem Rezidiv, welches im Median nach 35,2 (7,5 – 68,9) Monaten auftrat.

Am Ende des Beobachtungszeitraumes ist ein Patient (14 %) verstorben, wobei die Todesursache unbekannt war.

3.5 Patientencharakteristika der Patienten mit einer ALL oder einer AML ohne Stammzelltransplantation

Insgesamt wurden 76 Patienten mit einer AML und 13 Patienten mit einer ALL identifiziert die keiner Stammzelltransplantation unterzogen wurden und zum Zeitpunkt ihrer Therapie eine Indikation zur Antikoagulation vorwiesen. Diese Patienten sind in der nachfolgenden Tabelle 14 unter der Berücksichtigung ausgewählter Kriterien aufgeführt.

Materialien und Methoden

Tab. 14: Charakteristika der Patienten mit einer AML und ALL. ALL = akut lymphatische Leukämie; AML = akut myeloische Leukämie; ASS = Acetylsalicylsäure; ED = Erstdiagnose; CR = *complete remission*; LAE = Lungenarterienembolie; KH = Krankenhaus; KHK = koronare Herzkrankung; NMH = niedermolekulares Heparin; NSTEMI = *Non-ST-Elevated Myocardial Infarction*; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; TBVT = tiefe Beinvenenthrombose; VHF = ventrikuläres Vorhofflimmern; VTE = venöse Thromboembolie

	AML		ALL	
Patienten	n = 76	100%	n = 13	100%
Männlich	n = 47	62 %	n = 9	69 %
Weiblich	n = 29	38 %	n = 4	31 %
Alter				
Medianes Alter ED	71,5	(32-102)	69	(19-87)
Therapie				
Best supportive care	n = 9	12 %	n = 1	8 %
Induktion	n = 41	54 %	n = 10	77 %
Zytoreduktion	n = 26	34 %	n = 2	15 %
Status nach Therapie				
CR	n = 16	21 %	n = 8	62 %
Progression	n = 59	78 %	n = 4	31 %
Nicht definiert	n = 1	1 %	n = 1	8 %
Rezidiv	n = 4	5 %	n = 8	62 %
Mediane Dauer bis Rezidiv	14,2	(9,4-61,9)	11,3	(2,6-93,3)
Last Follow-up				
Dauer Median	3,5	(0-167)	10	(0-175)
Status bei Last Follow-up				
Komplette Remission	n = 14	18 %	n = 4	31 %
Partielle Remission	n = 2	3 %		
Progression	n = 39	51 %	n = 5	39 %
Tod	n = 21	28 %	n = 4	31 %
Todesursache Zeitpunkt der Auswertung	n = 58	76 %	n = 8	62 %
Sepsis	n = 5	7 %		
Multiorganversagen	n = 3	4 %		
Progress der Grunderkrankung	n = 3	4 %		
Pneumonie	n = 5	7 %	n = 1	8 %
Kardiale Dekompensation	n = 3	4 %	n = 2	15 %
Andere Ursachen	n = 2	3 %		
Panzytopenie, Hepatopathie			n = 1	8 %
Unbekannt	n = 37	47 %	n = 4	31 %

Materialien und Methoden

Tab. 14: fortgesetzt

Indikation zur Antikoagulation				
VHF	n = 19	25 %		
+ TBVT	n = 1	1 %		
+ pAVK	n = 1	1 %		
TBVT	n = 11	15 %		
+ LAE	n = 4	5 %		
pAVK	n = 8	11 %	n = 1	8 %
KHK	n = 37	49 %	n = 5	39 %
+ NSTEMI	n = 5	7 %	n = 2	15 %
LAE	n = 8	11 %		
VTE			n = 7	54 %
+ LAE			n = 2	15 %
+ Katheterassoziiert			n = 4	31 %
Therapie				
Antikoagulation vor Krankenhaus	n = 28	37 %	n = 3	23 %
ASS	n = 6	8 %		
ASS + Clopidogrel	n = 4	5 %		
Marcumar	n = 13	17 %	n = 1	8 %
NMH	n = 3	4 %	n = 1	8 %
Heparin	n = 1	1 %		
Xarelto	n = 1	1 %		
Urokinase			n = 1	8 %
Unbekannt	n = 48	63 %	n = 9	69 %
Antikoagulation während Chemoherapie	n = 17	22 %	n = 4	31 %
Heparin	n = 14	18 %	n = 2	15 %
NMH	n = 3	4 %	n = 2	15 %
Antikoagulation bei Entlassung	n = 23	30 %	n = 5	39 %
NMH	n = 8	11 %	n = 2	15 %
ASS	n = 11	15 %	n = 1	8 %
Marcumar	n = 2	3 %	n = 1	8 %
Heparin	n = 2	3 %		
Heparin + ASS			n = 1	8 %
Thrombozyten während Aplasie				
>50.000	n = 8	11 %	n = 2	15 %
>30.000	n = 6	8 %	n = 0	0 %
<10.000	n = 15	7 %	n = 2	15 %
Unbekannt	n = 5	7 %		

Tab. 14: fortgesetzt

Zeitpunkt Thromboembolisches- /kardiovaskuläres Geschehen				
Vor Krankenhaus	n = 60	79 %	n = 11	85 %
Während Chemotherapie	n = 4	5 %	n = 2	15 %
Nach Chemotherapie	n = 12	16 %	n = 0	0 %
Mediane Dauer	2,8	(0-135,7)		
Blutung nach Therapie	n = 1		n = 0	
Dauer	0			

3.5.1 Patientencharakteristika bei AML

Von den 76 Patienten mit einer AML waren 47 (62 %) männlich und 29 (38 %) weiblich. Im Median waren die Patienten bei Erstdiagnose 71,5 Jahre alt (32-102).

Die häufigste Indikation zur Antikoagulation war die KHK, mit der 37 Patienten (49 %) behandelt wurde. Von diesen hatten fünf Patienten 7 % zusätzlich einen NSTEMI. An zweiter Stelle der Indikation zur Antikoagulation waren 19 Patienten (25 %) mit einem VHF von denen jeweils ein Patient (1 %) zusätzlich eine TBVT oder eine pAVK aufwies. 11 Patienten (15 %) hatten eine TBVT wobei vier (5 %) zusätzlich eine LAE erlitten. Jeweils acht Patienten (11 %) hatten ausschließlich eine LAE oder eine pAVK.

Die Patienten wurden in drei verschiedene Arten von Therapien eingeteilt. Neun (12 %) wurden mit einer *best supportive care* behandelt, 41 (54 %) erhielten eine Induktionstherapie und 26 Patienten (34 %) mit einer zytoreduktiven Therapie behandelt. Direkt nach diesen Therapien wurde ein Status erhoben, bei dem sich 16 Patienten (21 %) in einer kompletten Remission befanden und es bei 59 Patienten (78 %) zu einer Progression der AML kam. Bei einem Patienten wurde der Status nicht erhoben.

Auch bei den AML Patienten wurden die verschiedenen Zeitpunkte des Auftretens des thromboembolischen, beziehungsweise kardiovaskulären Geschehens analysiert. So erlitten 60 Patienten (79 %) vor dem Krankenhausaufenthalt ein therapiewürdiges Ereignis. Während der entsprechenden Chemotherapie der AML erlitten 4 Patienten (5 %) ein solches Ereignis. Nach Entlassung aus dem

Krankenhaus nach der Therapie der AML erlitten 12 Patienten (16 %) ein thromboembolisches, beziehungsweise kardiovaskuläres Ereignis. Dieses trat im Median 2,8 Monate (0 – 135,7) nach Entlassung auf. Ein Patient erlitt einen Tag nach Entlassung ein Blutungsereignis.

Zu den kardiovaskulären und thromboembolischen Ereignissen wurden die antikoagulatorischen Therapien, beziehungsweise Therapien mit Thrombozytenaggregationshemmern während der entsprechenden Zeitpunkte erfasst. So wurde unterschieden zwischen der bestehenden Antikoagulation vor dem Krankenhausaufenthalt, sowie der antikoagulatorischen Therapie während der chemotherapeutischen Behandlung der AML und nach der entsprechenden Behandlung. Von den 28 Patienten (37 %) die vor dem Krankenhausaufenthalt antikoaguliert wurden erhielten 13 Marcumar (17 %), sechs ASS (8 %), vier ASS und Clopidogrel (5 %), drei ein NMH (4 %) und jeweils ein Patient (1 %) Heparin oder Xarelto. Bei 48 Patienten war die Antikoagulation unbekannt. Der nächste Zeitpunkt war während der jeweiligen Chemotherapie. Hier wurden insgesamt 17 Patienten (22 %) antikoaguliert, von denen 14 (18 %) eine Therapie mit Heparin erhielten und drei Patienten (4 %) mit einem NMH therapiert wurden. Der letzte Zeitpunkt der Bestimmung der antikoagulatorischen Therapie war bei der Entlassung. Hier erhielten 23 Patienten (30 %) eine Antikoagulation, von denen 11 Patienten (15 %) mit ASS behandelt wurden, acht Patienten (11 %) ein NMH und jeweils zwei Patienten (3 %) Marcumar oder Heparin erhielten.

Das letzte *follow-up* war im Median vor 3,5 Monaten (0 – 167). Beim letzten *follow-up* befanden sich 14 Patienten (18 %) in kompletter Remission und zwei (3 %) in partieller Remission. Bei 39 Patienten (51 %) kam es zur Progression und 21 Patienten (28 %) waren zum Zeitpunkt des letzten *follow-up* verstorben. Nach der Therapie bis zum letzten *follow-up* kam es bei vier Patienten (5 %) zu einem Rezidiv, was im Median nach 14,2 Monaten (9,4 – 61,9) auftrat.

Am Ende des Beobachtungszeitraumes waren 58 Patienten (76 %) verstorben. Jeweils fünf Patienten (7 %) erlitten eine Sepsis oder eine Pneumonie. Jeweils drei Patienten (4 %) wiesen als Todesursache ein Multiorganversagen, einen Progress der Grunderkrankung oder eine kardiale Dekompensation auf.

Weitere zwei Patienten wurden unter andere Ursachen zusammengefasst und bei 37 Patienten (47 %) war die Ursache des Todes unbekannt.

3.5.2 Patientencharakteristika bei ALL

Es wurden 13 Patienten identifiziert, die mit einer ALL eine Indikation zur Antikoagulation aufwiesen. Von diesen waren neun Patienten (69 %) männlich und vier weiblich (31 %). Das mediane Alter bei Erstdiagnose betrug 69 Jahre (19 – 87).

Die häufigste Erkrankung mit der Indikation zur Antikoagulation bildeten die sieben Patienten (54 %), welche eine VTE aufwiesen, wobei zwei (15 %) zusätzlich eine LAE erlitten. Die zweithäufigste Indikation zur Antikoagulation bildeten fünf Patienten mit einer KHK (39 %), von denen zwei Patienten zusätzlich einen NSTEMI hatten. Ein Patient (8 %) wies eine pAVK auf.

Wie auch die AML Patienten wurden die ALL Patienten in verschiedene Therapien eingeteilt. So erhielt ein Patient (8 %) eine *best supportive care*, zehn Patienten (77 %) eine Induktionstherapie und zwei Patienten (15 %) eine zytoreduktive Therapie. Nach der jeweiligen Therapie befanden sich acht Patienten (62 %) in einer kompletten Remission und vier (31 %) in einer Progression. Bei einem Patienten (8 %) wurde der Status nicht erhoben.

Es wurden die thromboembolischen-, beziehungsweise kardiovaskulären Geschehen zeitlich analysiert. Hier zeigten sich 11 Ereignisse vor dem Krankenhausaufenthalt. Zwei Patienten erlitten ein Ereignis während der Therapie der ALL und kein Patient erlitt nach Entlassung ein Ereignis. Ebenso kam es zu keiner Blutung nach der Therapie der ALL.

Dann wurde die antikoagulatorische Therapie, beziehungsweise die Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern zu verschiedenen Zeitpunkten bestimmt. Vor dem Krankenhausaufenthalt, während der jeweiligen Therapie der ALL, sowie bei Entlassung. Vor dem Krankenhausaufenthalt wurden drei Patienten (23 %) antikoagulatorisch behandelt jeweils einer (8 %) mit Urokinase, Marcumar oder einem NMH. Während der chemotherapeutischen Therapie der ALL wurden insgesamt vier Patienten (31 %) antikoaguliert. Zwei (15 %) mit Heparin + ASS und die anderen zwei mit einem NMH. Fünf Patienten (39 %)

erhielten eine Entlassantikoagulation. Jeweils einer erhielt ASS, Marcumar oder Heparin + ASS und weitere zwei erhielten ein NMH.

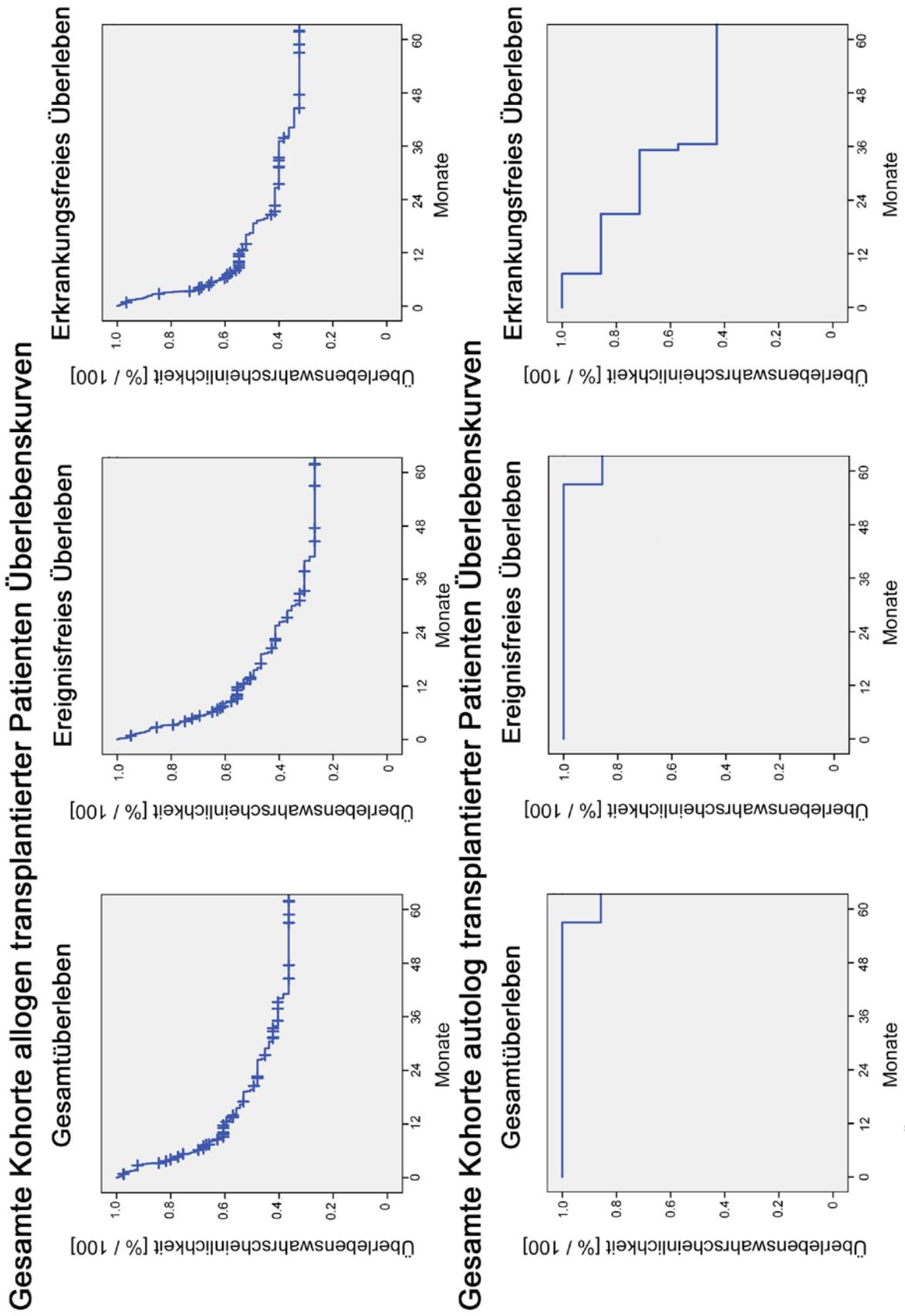
Das *last follow-up* war im Median nach 10 Monaten (1 – 175). Zu diesem Zeitpunkt befanden sich vier Patienten (31 %) in kompletter Remission, fünf Patienten (39 %) in einer Progression und weitere vier Patienten waren zu diesem Zeitpunkt verstorben. Nach der Therapie kam es bei acht Patienten (62 %) zu einem Rezidiv. Dies trat im Median nach 11,3 Monaten (2,6-93,3) auf.

Zum Zeitpunkt der Auswertung waren acht Patienten (62 %) verstorben. Ein Patient erlitt eine Pneumonie, ein weiterer erlag einer Panzytopenie und Hepatopathie und zwei (15 %) verstarben an einer kardialen Dekompensation. Bei vier Patienten (31 %) war die Todesursache unbekannt.

4 Ergebnisse

4.1 Übersicht Allogener und Autologer Patienten

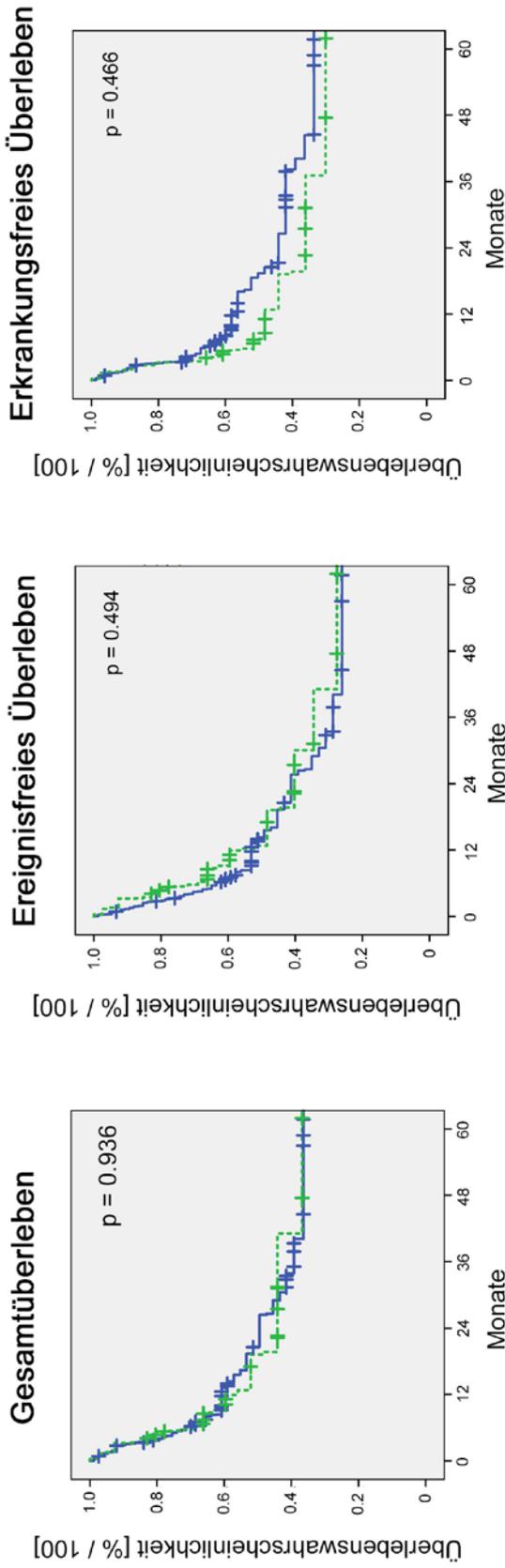
In der folgenden Abbildung 8 sind die Kaplan-Meier Überlebenskurven der gesamten Kohorte der allogenen und autologen transplantierten Patienten mit Indikation zur Antikoagulation, beziehungsweise Thrombozytenaggregationshemmung abgebildet. Hier wurde unterschieden zwischen dem Gesamtüberleben, dem ereignisfreien Überleben, wobei ein Ereignis im Folgenden für eine Blutung oder ein thromboembolisches-, beziehungsweise ein kardiovaskuläres Geschehen steht und letztendlich dem erkrankungsfreien Überleben, welches als das Rezidiv freie Überleben definiert wurde.



Ergebnisse

In der folgenden Abbildung 9 sind die Kaplan-Meier Überlebenskurven der gesamten Kohorte der allogenen transplantierten Patienten abgebildet. Diese wird verglichen in Bezug auf ein arterielles beziehungsweise venöses Geschehen als Grund für die jeweilige Therapie. Auf die gleiche Weise werden die autolog transplantierten Patienten verglichen. Wie in Abbildung 8 ist auch hier das Gesamtüberleben, das ereignisfreie-, sowie das erkrankungsfreie Überleben dargestellt.

Allogen transplantierte Patienten stratifiziert nach venösen-/arteriellen Ereignissen



Autolog transplantierte Patienten stratifiziert nach venösen-/arteriellen Ereignissen

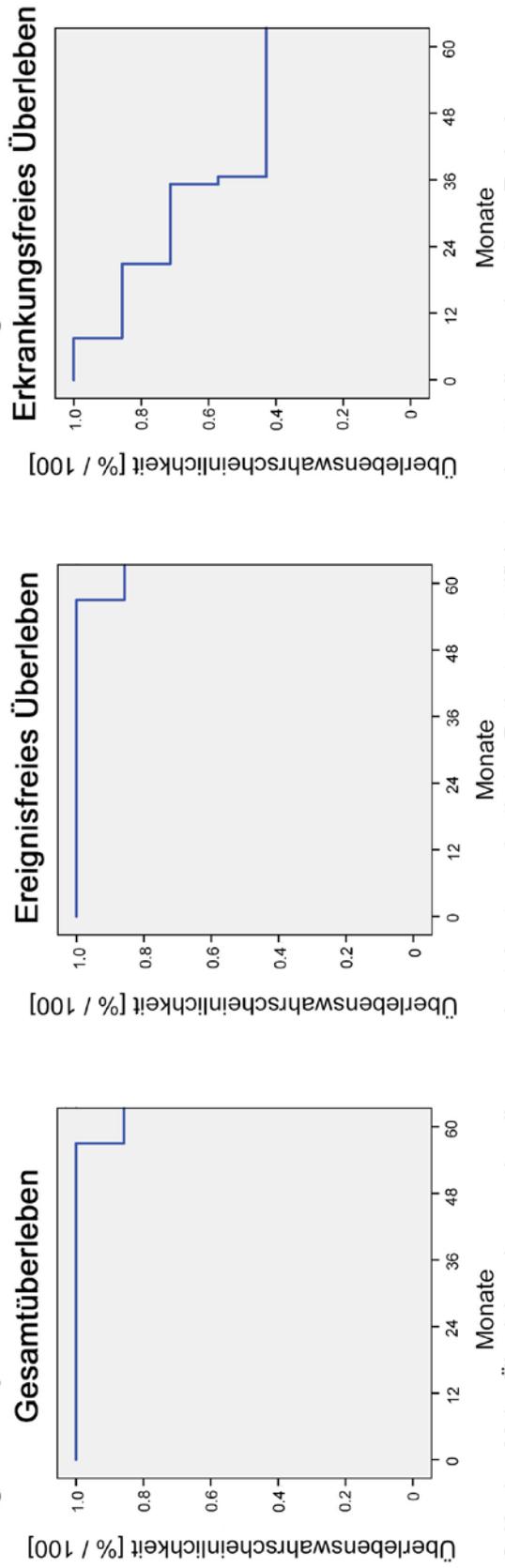


Abb. 9: Kaplan-Meier Überlebenskurven der allogenen und autolog transplantierten Patienten stratifiziert nach arteriellen und venösen Ereignissen: \blacksquare arterielles Geschehen; \blacksquare venöse Ereignisse zensiert; \blacksquare venöse Ereignisse zensiert; \blacksquare arterielle Ereignisse zensiert; \blacksquare venöse Ereignisse zensiert

Ergebnisse

Zur besseren Übersicht sind in der Tabelle 15 die Überlebensraten der allogenen und autologen Kohorte der Abbildung 8 dargestellt. Zusätzlich sind die 1-,2- und 5-Jahres Überlebensraten dargestellt, sowie das 95% Konfidenzintervall.

In der anschließenden Tabelle 16 sind die Überlebensraten in Bezug auf arterielle und venöse Ursachen aus der Abbildung 9 dargestellt. Auch hier wurden zusätzlich die 1-,2- und 5-Jahres Überlebensraten dargestellt, sowie der p-Wert, Hazard Ratio und das 95% Konfidenzintervall.

Tab. 15: Darstellung des Gesamtüberlebens, ereignisfreien- und erkrankungsfreien Überlebens der gesamten Kohorte allogenen und autologen transplantierten Patienten mit Indikation zur Antikoagulation; KI Intervall = Konfidenzintervall; Min/Max = Minimum/Maximum

Gesamte Kohorte	Median	1 Jahres Überleben	2 Jahres Überleben	5 Jahres Überleben	Min/Max	95% KI Intervall
Allogene Kohorte						
Gesamtüberleben	19,7 Monate	59,4 %	48,0 %	36,4 %	0,1 – 94,1	7,415 – 31,985
Ereignisfreies Überleben	14,3 Monate	54,4 %	41,4 %	26,8 %	0,1 – 92,4	5,576 – 23,024
Erkrankungsfreies Überleben	16,4 Monate	54,8 %	41,5 %	32,5 %	0,1 – 94,1	6,333 – 26,467
Autologe Kohorte						
Gesamtüberleben		100 %	100 %	85,7 %		
Ereignisfreies Überleben		100 %	100 %	85,7 %		
Erkrankungsfreies Überleben	36,5 Monate	85,7 %	71,4 %	42,9 %	7,5 – 77,9	33,112 – 39,955

Ergebnisse

Tab. 16: Stratifizierungen nach arteriellen und venösen Ereignissen der allogenen und autolog transplantierten Patienten mit Indikation zur Antikoagulation in Bezug auf das Gesamtüberleben, ereignisfreie- und erkrankungsfreie Überleben. KI Intervall = Konfidenzintervall; KH = Krankenhaus; Min/Max = Minimum/Maximum

Allogenes Gesamtüberleben	Median	Min/Max	1 Jahres Überleben	2 Jahres Überleben	5 Jahres Überleben	LogRank	Hazard ratio	95% KI Intervall
Grund der Antikoagulation								
Arteriell	19,2 Monate	0,3-88,0	55,9 %	44,1 %	36,8 %	p = 0,936	0,978	7,655- 30,811
Venös	20,7 Monate	0,7-94,1	60,8 %	49,4 %	36,4 %			
Allogenes Ereignisfreies Überleben								
Grund der Antikoagulation								
Arteriell	12,8 Monate	0,3-88,0	55,9 %	40,4 %	27,7 %	p = 0,494	0,838	1,752- 23,848
Venös	14,3 Monate	0,1-92,4	53,1 %	41,3 %	26,1 %			
Allogenes erkrankungsfreies Überleben								
Grund der Antikoagulation								
Arteriell	7,5 Monate	0,3-88,0	48,2 %	36,2 %	30,1 %	p = 0,466	1,205	0,000-16,322
Venös	19,4 Monate	0,1-94,1	58,3 %	44,2 %	33,6 %			
Untergruppe Autolog Analyse								
Erkrankungsfreies Überleben								
Grund der Antikoagulation								
Venös	36,5 Monate	7,5-77,9	85,7 %	71,4 %	42,9 %			33,112-39,955

4.1.1 Allogene Patienten

Bei den 117 allogenen transplantierten Patienten beträgt das Gesamtüberleben im Median 19,7 Monate (0,1-94,1 Monate), wie in der Überlebenskurve in Abbildung 8 und in der Tabelle 15 dargestellt ist. Das 1-, 2- und 5-Jahres Gesamtüberleben beträgt 59,4 %, 48,0 % und 36,4 %. Am Ende des *follow-up* waren 61 Patienten verstorben (52,1 %). Das ereignisfreie Überleben beträgt im Median 14,3 Monate (5,6-23,0 Monate) und das Erkrankungsfreie Überleben beträgt 16,4 Monate (6,3-26,5 Monate).

In der Abbildung 9 werden die allogenen transplantierten Patienten in Bezug auf ein arterielles oder venöses Geschehen verglichen, welche den Grund für die Antikoagulation darstellen. Wie in der Tabelle 16 gezeigt, beträgt das mediane Überleben der Patienten mit einem arteriellen Geschehen 19,2 Monate (0,3-88,0 Monate) und im Vergleich der Patienten mit einem venösen Geschehen 20,7 Monate (0,7-94,1 Monate) dies stellt sich als nicht signifikant heraus bei einem p-Wert von 0,936 im Log-Rank Test. In Bezug auf das ereignisfreie Überleben zeigt sich ein medianes Überleben der arteriellen Geschehen von 12,8 Monaten (0,3-88,0 Monate) und der venösen Geschehen von 14,3 Monaten (0,1-92,4 Monate). Auch hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,494$). Beim erkrankungsfreien Überleben zeigt sich ein p-Wert von 0,466 bei einem medianen Überleben der arteriellen Geschehen von 7,5 Monaten (0,3-88,0 Monate) und der venösen Geschehen von 19,4 Monaten (0,1-94,1 Monate).

In der folgenden Tabelle 17 werden die Ereignisse in Form von kardiovaskulären, beziehungsweise thromboembolischen Ereignissen dargestellt und in Bezug zum zeitlichen Auftreten vor der Stammzelltransplantation, während der Konditionierung, während der Aplasie und nach der Aplasie gesetzt. Dabei wird das Risiko dieser Ereignisse dargestellt, welches die Patienten in Bezug auf das Kollektiv aller allogenen stammzelltransplantierten Patienten haben.

Ergebnisse

Tab. 17: Anzahl der kardiovaskulären/thromboembolischen Ereignisse der allogenen transplantierten Patienten in Bezug auf die gesamte Population der allogenen transplantierten Patienten im untersuchten Zeitraum.

Zeitpunkt Ereignis	Anzahl Ereignisse	Population HSZT	Inzidenz
Vor Stammzelltransplantation	78	762	10,2 %
Während Konditionierung vor Stammzelltransplantation	9	762	1,2 %
Während Aplasie	8	762	1,1 %
Nach Aplasie	22	762	2,9 %

Von den 117 therapiepflichtigen Ereignissen entwickeln sich bei 78 Patienten diese Ereignisse vor der Stammzelltransplantation, was ein Risiko von 10,2 % der gesamten untersuchten Patienten mit einer Stammzelltransplantation ausmacht. Während des Krankenhausaufenthaltes zur Vorbereitung der Stammzelltransplantation wird eine Konditionierungstherapie durchgeführt, bei der es bei neun Patienten zu einem kardiovaskulären, beziehungsweise thromboembolischen Ereignis kommt. Während der Phase der Aplasie kommt es bei 1,1%, entsprechend acht Patienten von 762 zu einem therapiebedürftigen Ereignis. Nach der Aplasie erleiden 22 Patienten ein Ereignis.

In der folgenden Tabelle 18 sind die Ereignisse weiter differenziert in venöse und arterielle Geschehen und in Bezug auf das zeitliche Auftreten dargestellt.

Tab. 18: Anzahl kardiovaskulärer/thromboembolischer Ereignisse der allogenen transplantierten Patienten bezogen auf die verschiedenen Zeitpunkte in Bezug zur Stammzelltransplantation.

Art des Ereignisses	Vor Stammzell- transplantation	Während Konditionierung vor Stammzelltransplantation	Während Aplasie	Nach Aplasie
arteriell	31	2	1	6
venös	47	7	7	16

Hier zeigt sich, dass von den 78 Ereignissen vor der Stammzelltransplantation 31 arteriell und 47 venös sind. Während der Konditionierung erleiden drei Patienten ein arterielles- und sechs ein venöses Geschehen. Während der Aplasie zeigen sich sieben venöse und ein arterielles Geschehen. Nach der Aplasie

Ergebnisse

müssen sechs Patienten aufgrund eines arteriellen und 16 wegen eines venösen Geschehens therapiert werden.

4.1.1.1 Allogene Patienten vor Krankenhausaufenthalt

In den folgenden Tabellen 19 bis 23 werden die kardiovaskulären, beziehungsweise thromboembolischen Ereignisse zum Zeitpunkt vor dem Krankenhausaufenthalt zur Stammzelltransplantation genauer untersucht. So wird in den Tabellen 19, 20 und 21 gezeigt, ob es einen signifikanten Unterschied in der gesamten Gruppe, bei den venösen, oder arteriellen Geschehen gibt zwischen den Patienten, die eine antikoagulatorische, beziehungsweise eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern erhalten haben und den Patienten, die ohne eine solche Therapie ein Ereignis erleiden.

Tab. 19: Vergleich zwischen den allogenen transplantierten Patienten mit und ohne antikoagulatorischer Therapie/ Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern in Bezug auf die Anzahl kardiovaskulärer/thromboembolischer Ereignisse vor Krankenhausaufenthalt

	Anzahl Patienten vor Krankenhausaufenthalt	Anzahl Ereignisse gesamt	p-Wert
Mit Therapie	54	37	0,860
Ohne Therapie	63	41	

In der Tabelle 19 zeigt sich, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit oder ohne Therapie in Bezug auf die kardiovaskulären, beziehungsweise thromboembolischen Ereignisse gibt bei einem p-Wert von 0,860.

Die folgenden Tabellen 20 und 21 zeigen die Unterschiede innerhalb der venösen und arteriellen Ereignisse in Bezug auf die Patienten mit und ohne Therapie.

Ergebnisse

Tab. 20: Vergleich zwischen den allogenen transplantierten Patienten mit und ohne antikoagulatorischer Therapie/ Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern in Bezug auf die Anzahl venöser Ereignisse vor Krankenhausaufenthalt

	Anzahl Patienten vor Krankenhausaufenthalt	Anzahl venöser Ereignisse	p-Wert
Mit Therapie	54	27	0,191
Ohne Therapie	63	20	

Wie in Tabelle 20 ersichtlich gibt es keinen signifikanten Unterschied bei den venösen Ereignissen zwischen den Patienten mit oder ohne antikoagulatorischer Therapie, beziehungsweise Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern und Patienten ohne Therapie (p-Wert 0,191).

In der folgenden Tabelle 21 zeigt sich bei den arteriellen Ereignissen vor Krankenhausaufenthalt ebenso kein signifikanter Unterschied bei einem p-Wert von 0,165 zwischen den Patienten mit und ohne Therapie.

Tab. 21: Vergleich zwischen den allogenen transplantierten Patienten mit und ohne antikoagulatorischer Therapie/ Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern in Bezug auf die Anzahl arterieller Ereignisse vor Krankenhausaufenthalt

	Anzahl Patienten vor Krankenhausaufenthalt	Anzahl arterieller Ereignisse	p-Wert
Mit Therapie	54	10	0,165
Ohne Therapie	63	21	

In der Tabelle 22 werden nun die Patienten mit venösen Ereignissen dargestellt und differenziert, ob es während bestimmter Therapien signifikant häufiger zu venösen Ereignissen kommt.

Tab. 22: Vergleich zwischen den allogenen transplantierten Patienten mit und ohne spezifische Therapien in Bezug auf die Anzahl der venösen Ereignisse vor Krankenhausaufenthalt. ASS = Acetylsalicylsäure; NMH = niedermolekulares Heparin

	Anzahl Patienten vor Krankenhausaufenthalt	Anzahl venöser Ereignisse	p-Wert
NMH	26	18	0,036
Kein NMH	91	29	
Marcumar	4	3	0,396
Kein Marcumar	113	44	

Ergebnisse

Tab. 22: fortgesetzt

Marcumar + ASS	2	1	0,856
Kein Marcumar + ASS	115	46	
ASS	4	0	0,199
Kein ASS	113	47	
ASS + Clopidogrel	3	0	0,268
Kein ASS + Clopidogrel	114	47	
Clopidogrel	1	0	0,525
Kein Clopidogrel	116	47	
Heparin	12	5	0,944
Kein Heparin	105	42	
Fondaparinux + Clopidogrel	1	0	0,525
Kein Fondaparinux + Clopidogrel	116	47	
Rivaroxaban	1	0	0,525
Kein Rivaroxaban	116	47	

Es zeigt sich, dass von den 26 Patienten, die ein niedermolekulares Heparin (NMH) erhalten, 18 Patienten ein venöses Ereignis erleiden, wohingegen unter den 91 Patienten, die kein NMH erhalten, 29 Patienten ein venöses Ereignis erleiden. Hier zeigt sich ein signifikant höheres Auftreten der venösen Ereignisse bei den Patienten unter einer Therapie mit einem NMH ($p = 0,036$).

Bei den weiteren Therapien zeigt sich im Vergleich zur Gruppe ohne entsprechende Therapie kein signifikanter Unterschied im Auftreten von venösen Ereignissen.

In der folgenden Tabelle 23 werden wie in Tabelle 22 die verschiedenen antikoagulatorischen Therapien, beziehungsweise Therapien mit Thrombozytenaggregationshemmern dargestellt und das Auftreten von arteriellen Geschehen verglichen in Bezug zu den Patienten ohne der entsprechenden Therapie.

Ergebnisse

Tab. 23: Vergleich zwischen den allogenen transplantierten Patienten mit und ohne spezifische Therapien in Bezug auf die Anzahl der arteriellen Ereignisse vor Krankenhausaufenthalt. ASS = Acetylsalicylsäure; NMH = niedermolekulares Heparin

	Anzahl Patienten vor Krankenhausaufenthalt	Anzahl arterieller Ereignisse	p-Wert
NMH	26	0	0,009
Kein NMH	91	31	
Marcumar	4	0	0,297
Kein Marcumar	113	31	
Marcumar + ASS	2	0	0,464
Kein Marcumar + ASS	115	31	
ASS	4	4	0,038
Kein ASS	113	27	
ASS + Clopidogrel	3	3	0,074
Kein ASS + Clopidogrel	114	28	
Clopidogrel	1	1	0,309
Kein Clopidogrel	116	30	
Heparin	12	1	0,219
Kein Heparin	105	30	
Fondaparinux + Clopidogrel	1	0	0,605
Kein Fondaparinux + Clopidogrel	116	31	
Rivaroxaban	1	1	0,309
Kein Rivaroxaban	116	30	

Hier zeigt sich, dass von den 26 Patienten mit einem NMH kein Patient ein arterielles Ereignis erleidet. Signifikant häufiger erleiden von den 91 Patienten ohne ein NMH 31 Patienten ein arterielles Ereignis bei einem p-Wert von 0,009. Ein weiterer signifikanter Unterschied zeigt sich bei den Patienten mit der Einnahme von ASS. Bei einem p-Wert von 0,038 zeigen alle vier Patienten mit einer ASS Therapie ein arterielles Ereignis, im Gegensatz zu den 113 Patienten ohne eine Therapie mit ASS, von denen 27 ein arterielles Ereignis erleiden.

Bei den weiteren Therapien zeigt sich im Vergleich zur Gruppe ohne entsprechende Therapie kein signifikanter Unterschied im Auftreten von arteriellen Ereignissen.

4.1.1.2 Allogene Patienten während Stammzelltransplantation

In der folgenden Tabelle 24 sind die Patienten mit und ohne antikoagulatorischer Therapie, beziehungsweise Thrombozytenaggregationshemmern zum Zeitpunkt während des Krankenhausaufenthaltes zur Konditionierung vor der Stammzelltransplantation dargestellt. Diese zwei Gruppen werden auf die Häufigkeit des Auftretens thromboembolischer-, beziehungsweise kardiovaskulärer Ereignisse untersucht.

Tab. 24: Vergleich zwischen den allogenen transplantierten Patienten mit und ohne antikoagulatorischer Therapie/ Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern in Bezug auf die Anzahl kardiovaskulärer/thromboembolischer Ereignisse während der Konditionierung

	Anzahl Patienten während Konditionierung	Anzahl Ereignisse gesamt	p-Wert
Mit Therapie	97	8	0,643
Ohne Therapie	20	1	

In der Tabelle 24 zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,643$) im Auftreten der Ereignisse zwischen den Patienten mit oder ohne Therapie.

Weiter wird in den Tabellen 25 und 26 das Auftreten von venösen und arteriellen Ereignissen bei Patienten mit und ohne einer antikoagulatorischen Therapie oder der Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern untersucht.

Tab. 25: Vergleich zwischen den allogenen transplantierten Patienten mit und ohne antikoagulatorischer Therapie/Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern in Bezug auf die Anzahl der venösen Ereignisse während Konditionierung

	Anzahl Patienten während Konditionierung	Anzahl venöser Ereignisse	p-Wert
Mit Therapie	97	6	0,847
Ohne Therapie	20	1	

Bei den venösen Ereignissen zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,847$) zwischen den Patienten mit und ohne entsprechende Therapie.

In der folgenden Tabelle 26 sind die arteriellen Ereignisse in Bezug auf die entsprechende Therapie dargestellt.

Ergebnisse

Tab. 26: Vergleich zwischen den allogenen transplantierten Patienten mit und ohne antikoagulatorischer Therapie/Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern in Bezug auf die Anzahl der arteriellen Ereignisse während Konditionierung

	Anzahl Patienten	Anzahl arterieller Ereignisse	p-Wert
Mit Therapie	97	2	0,522
Ohne Therapie	20	0	

Auch hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,522$) zwischen den Patienten mit und ohne Therapie.

In der Tabelle 27 sind die verschiedenen antikoagulatorischen Therapien, beziehungsweise Therapien mit Thrombozytenaggregationshemmern dargestellt und das Auftreten von venösen Geschehen wird verglichen in Bezug zu den Patienten ohne der entsprechenden Therapie.

Tab. 27: Vergleich zwischen den allogenen transplantierten Patienten mit und ohne spezifische Therapien in Bezug auf die Anzahl der venösen Ereignisse während Konditionierung. NMH = niedermolekulares Heparin

	Anzahl Patienten	Anzahl venöser Ereignisse	p-Wert
Heparin 10.000 IE	72	2	0,084
Kein Heparin	45	5	
NMH	21	3	0,105
Kein NMH	96	4	
Fondaparinux	1	1	0,006
Kein Fondaparinux	116	6	

In der Tabelle 27 zeigt sich, dass es weder bei den zwei Patienten, die Heparin erhalten ($p = 0,084$), noch bei den drei Patienten, die ein niedermolekulares Heparin erhalten ($p = 0,105$) in Bezug auf die Patienten ohne entsprechende Therapie einen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von venösen Ereignissen gibt. Ein Patient erhält Fondaparinux, welcher signifikant häufiger ($p = 0,006$) ein venöses Ereignis erleidet, als die Patienten ohne entsprechende Therapie.

Ergebnisse

In der folgenden Tabelle 28 werden nun die Patienten, welche ein arterielles Ereignis erleiden auf die entsprechend angewandte Therapie untersucht.

Tab. 28: Vergleich zwischen den allogenen transplantierten Patienten mit und ohne spezifische Therapien in Bezug auf die Anzahl der arteriellen Ereignisse während Konditionierung.

	Anzahl Patienten	Anzahl arterieller Ereignisse	p-Wert
Heparin 10.000 IE	72	2	0,266
Kein Heparin	45	0	

Hier zeigt sich, dass die zwei Patienten, die ein arterielles Ereignis erleiden eine Therapie mit Heparin erhalten, die nicht signifikant häufiger ($p = 0,266$) zu einem Ereignis führt, als die Patienten ohne entsprechender Therapie.

4.1.1.3 Allogene Patienten während Aplasie

In den folgenden Tabellen 29 bis 31 werden die kardiovaskulären, beziehungsweise thromboembolischen Ereignisse zum Zeitpunkt während der Aplasie vor der Stammzelltransplantation genauer untersucht. Es wird gezeigt, ob es einen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens der Ereignisse der gesamten Gruppe (Tabelle 29), bei den venösen (Tabelle 30), oder arteriellen Geschehen (Tabelle 31) gibt zwischen den Patienten, die eine antikoagulatorische Therapie, beziehungsweise eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern erhalten und den Patienten, die ohne eine solche Therapie ein Ereignis erleiden.

Tab. 29: Vergleich zwischen den allogenen transplantierten Patienten mit und ohne antikoagulatorischer Therapie/ Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern in Bezug auf die Anzahl kardiovaskulärer/thromboembolischer Ereignisse während der Aplasie

	Anzahl Patienten	Anzahl Ereignisse gesamt	p-Wert
Mit Therapie	65	3	0,321
Ohne Therapie	52	5	

In der Tabelle 29 zeigt sich, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Anzahl der Ereignisse gibt zwischen den Patienten, die eine entsprechende an-

Ergebnisse

tikoagulatorische Therapie, beziehungsweise eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern und denen, die keine entsprechende Therapie hatten. In der folgenden Tabelle 30 wird das Auftreten venöser Ereignisse in Bezug auf die Patienten mit und ohne Therapie genauer untersucht.

Tab. 30: Vergleich zwischen den allogenen transplantierten Patienten mit und ohne antikoagulatorischer Therapie/Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern in Bezug auf die Anzahl der venösen Ereignisse während Aplasie

	Anzahl Patienten	Anzahl venöser Ereignisse	p-Wert
Mit Therapie	65	2	0,164
Ohne Therapie	52	5	

Hier zeigt sich bei einem p-Wert von 0,164 kein signifikanter Unterschied beim Auftreten venöser Ereignisse in Bezug auf Patienten mit und ohne Therapie.

In der Tabelle 31 werden die arteriellen Ereignisse verglichen unter den Patienten mit und ohne Therapie.

Tab. 31: Vergleich zwischen den allogenen transplantierten Patienten mit und ohne antikoagulatorischer Therapie/Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern in Bezug auf die Anzahl der arteriellen Ereignisse während Aplasie

	Anzahl Patienten	Anzahl arterieller Ereignisse	p-Wert
Mit Therapie	65	1	0,373
Ohne Therapie	52	0	

Auch hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Auftreten der arteriellen Ereignisse in Bezug auf die Patienten mit und ohne entsprechender Therapie.

In den folgenden Tabellen 32 und 33 werden nun die Ereignisse in Bezug zu den speziellen Therapien untersucht. So wird in Tabelle 32 dargestellt, ob es einen signifikanten Unterschied bei der Häufigkeit des Auftretens der venösen Gesehen zwischen den Patienten unter einer gewissen Therapie gibt und den Patienten ohne die untersuchte Therapie.

Ergebnisse

Tab. 32: Vergleich zwischen den allogenen transplantierten Patienten mit und ohne spezifische Therapien in Bezug auf die Anzahl der venösen Ereignisse während der Aplasie.

	Anzahl Patienten	Anzahl venöse Ereignisse	p-Wert
Heparin 10.000 IE	54	2	0,364
Kein Heparin	63	5	

Alle venösen Ereignisse treten entweder bei Patienten auf, die eine Therapie mit 10.000 IE Heparin, oder keine Therapie erhalten. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,364$) im Auftreten der venösen Ereignisse.

In der Tabelle 33 werden die arteriellen Geschehen in Bezug auf das Auftreten zwischen den Patienten mit und ohne entsprechender Therapie verglichen.

Tab. 33: Vergleich zwischen den allogenen transplantierten Patienten mit und ohne spezifische Therapien in Bezug auf die Anzahl der arteriellen Ereignisse während der Aplasie.

	Anzahl Patienten	Anzahl arterielle Ereignisse	p-Wert
Heparin 10.000 IE	54	1	0,282
Kein Heparin	63	0	

Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,282$) in der Häufigkeit des Auftretens von arteriellen Geschehen zwischen dem Patienten unter einer Therapie mit Heparin und den Patienten ohne Therapie.

4.1.1.4 Allogene Patienten nach Aplasie

In den folgenden Tabellen 34 bis 36 werden die kardiovaskulären, beziehungsweise thromboembolischen Ereignisse zum Zeitpunkt nach der Aplasie genauer untersucht. Es wird gezeigt, ob es einen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens der Ereignisse der gesamten Gruppe (Tabelle 33), bei den venösen (Tabelle 34), oder arteriellen Geschehen (Tabelle 35) gibt zwischen den Patienten, die eine antikoagulatorische Therapie, beziehungsweise eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern erhalten und den Patienten, die ohne eine solche Therapie ein Ereignis erleiden.

Ergebnisse

In der folgenden Tabelle 33 werden die gesamten Ereignisse in Bezug zur Therapie dargestellt.

Tab. 34: Vergleich zwischen den allogenen transplantierten Patienten mit und ohne antikoagulatorischer Therapie/ Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern in Bezug auf die Anzahl kardiovaskulärer/thromboembolischer Ereignisse nach der Aplasie

	Anzahl Patienten	Anzahl Ereignisse gesamt	p-Wert
Mit Therapie	54	14	0,132
Ohne Therapie	63	8	

Wie in der Tabelle 34 dargestellt kann kein signifikanter Unterschied ($p = 0,132$) in der Häufigkeit des Auftretens der Ereignisse zwischen den Patienten mit, oder ohne entsprechender antikoagulatorischer Therapie, beziehungsweise Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern dargestellt werden.

In der Tabelle 35 werden nun die venösen Ereignisse auf die Häufigkeit des Vorkommens mit und ohne Therapie verglichen.

Tab. 35: Vergleich zwischen den allogenen transplantierten Patienten mit und ohne antikoagulatorischer Therapie/Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern in Bezug auf die Anzahl der venösen Ereignisse nach der Aplasie

	Anzahl Patienten	Anzahl venöser Ereignisse	p-Wert
Mit Therapie	54	11	0,090
Ohne Therapie	63	5	

Auch hier kann kein signifikanter Unterschied bei einem p-Wert von 0,090 in der Häufigkeit des Auftretens von Ereignissen festgestellt werden.

In der folgenden Tabelle 36 werden die arteriellen Ereignisse in Bezug auf die Häufigkeit des Auftretens bei Patientin mit und ohne Therapie verglichen.

Ergebnisse

Tab. 36: Vergleich zwischen den allogenen transplantierten Patienten mit und ohne antikoagulatorischer Therapie/Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern in Bezug auf die Anzahl der arteriellen Ereignisse nach der Aplasie

	Anzahl Patienten	Anzahl arterielle Ereignisse	p-Wert
Mit Therapie	54	3	0,854
Ohne Therapie	63	3	

Auch die arteriellen Ereignisse treten nicht signifikant häufiger unter einer Therapie, oder ohne entsprechender Therapie auf.

In den folgenden Tabellen 37 und 38 werden nun die spezifischen antikoagulatorischen Therapien, beziehungsweise Therapien mit Thrombozytenaggregationshemmern in Bezug auf das Auftreten der venösen (Tabelle 37), oder arteriellen (Tabelle 38) Ereignisse untersucht.

Tab. 37: Vergleich zwischen den allogenen transplantierten Patienten mit und ohne spezifische Therapien in Bezug auf die Anzahl der venösen Ereignisse nach Aplasie. ASS = Acetylsalicylsäure; NMH = niedermolekulares Heparin

	Anzahl Patienten	Anzahl venöser Ereignisse	p-Wert
NMH	39	8	0,191
Kein NMH	78	8	
Heparin	4	2	0,101
Kein Heparin	113	14	
NMH + ASS	2	1	0,251
Kein NMH + ASS	115	15	
ASS + Marcumar	2	0	0,598
Kein ASS + Marcumar	115	16	

In der Tabelle 37 sind die venösen Ereignisse dargestellt. Hier zeigt sich, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von venösen Ereignissen gibt zwischen den Patienten die eine Therapie mit einem NMH ($p = 0,191$) erhalten und Patienten ohne ein NMH. Weiter zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten unter einer Therapie mit Heparin ($p = 0,101$), NMH + ASS ($p = 0,251$), oder ASS + Marcumar ($0,598$) und den Patienten ohne entsprechender Therapie.

Ergebnisse

In der folgenden Tabelle 38 werden die arteriellen Geschehen in Bezug auf die Häufigkeit des Auftretens der Ereignisse verglichen.

Tab. 38: Vergleich zwischen den allogenen transplantierten Patienten mit und ohne spezifische Therapien in Bezug auf die Anzahl der arteriellen Ereignisse nach Aplasie. ASS = Acetylsalicylsäure; NMH = niedermolekulares Heparin

	Anzahl Patienten	Anzahl arteriell Ereignisse	p-Wert
NMH	39	2	0,197
Kein NMH	78	4	
Heparin	4	0	0,212
Kein Heparin	113	6	
NMH + ASS	2	0	0,747
Kein NMH + ASS	115	6	
ASS + Marcumar	2	1	0,021
Kein ASS + Marcumar	115	5	

Hier zeigt sich, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens arterieller Ereignisse zwischen den Patienten unter der Therapie mit einem NMH ($p = 0,197$) und ohne einem NMH gibt. Auch der Vergleich zwischen den Patienten, die ein Heparin ($p = 0,212$), oder ohne Heparin behandelt werden zeigt sich kein signifikanter Unterschied. So zeigt sich auch bei den Patienten mit einem NMH + ASS ($p = 0,747$) und den Patienten ohne entsprechende Therapie kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens. Von den zwei Patienten, die mit Marcumar und ASS behandelt werden erleidet ein Patient ein arterielles Ereignis, wodurch es im Vergleich signifikant häufiger bei einem p-Wert von 0,021 zu einem Ereignis kommt im Vergleich zu den 115 Patienten, die kein ASS + Marcumar erhalten, von denen fünf Patienten ein arterielles Ereignis erleiden.

Weiter wird in Tabelle 39 untersucht, ob es bei Patienten nach der Aplasie unter antikoagulatorischer Therapie, beziehungsweise unter der Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer häufiger zu Blutungsgeschehen kommt, im Vergleich zu den Patienten, die keine Antikoagulation erhalten haben.

Ergebnisse

Tab. 39: Vergleich zwischen den allogenen transplantierten Patienten mit und ohne antikoagulatorischer Therapie/Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern zur Entlassung in Bezug auf die Anzahl Blutungsereignisse nach der Aplasie.

	Anzahl Patienten	Anzahl Blutungen	p-Wert
Mit Entlassantikoagulation	54	1	0,250
Ohne Entlassantikoagulation	63	4	

Hier kann gezeigt werden, dass es keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,250$) in der Häufigkeit des Auftretens von Blutungen nach der Aplasie unter einer entsprechenden Therapie gibt.

Die weiter untersuchten Parameter, die im Folgenden aufgezeigt werden, ergeben keine signifikanten Unterschiede im Log-Rank in Bezug auf das Gesamtüberleben, ereignisfreie Überleben und erkrankungsfreie Überleben. Dazu gehören die Thrombozytenzahlen während der aplasierenden Chemotherapie von $> 50.000/\text{ml}$, $> 30.000/\text{ml}$ und $< 10.000/\text{ml}$. Auch bei den getesteten transplantationsspezifischen Faktoren wie Unterschiede zwischen Spender und Empfänger in Bezug auf Geschlecht, AB0-Blutgruppe oder CMV-Infektionsstatus zeigen sich keine signifikanten Unterschiede im Überleben.

4.1.2 Autologe Patienten

Die Überlebenskurven der gesamten autologen Kohorte sind in der Abbildung 8 und der dazu gehörigen Tabelle 15 dargestellt. Bei den sieben autolog transplantierten Patienten mit Indikation zur Antikoagulation ist nur ein Patient nach 57 Monaten verstorben. Somit kann kein medianes Überleben errechnet werden. Das 5 Jahres Überleben beträgt 85,7 %. Es kommt bei einem der sieben Patienten zu einem Ereignis in Form eines thromboembolischen Geschehens nach der Stammzelltransplantation. Kein Patient erleidet nach der Transplantation eine Blutung. Das Erkrankungsfreie Überleben beträgt im Median 36,5 Monate (7,5-77,9 Monate).

Der Abbildung 9 kann entnommen werden, dass die autolog transplantierten Patienten nur venöse Ursachen als Grund zur Antikoagulation aufweisen. Somit sind das Gesamtüberleben, ereignisfreie Überleben und erkrankungsfreie Über-

Ergebnisse

leben in Bezug auf den Vergleich zwischen arteriellen und venösen Ursachen der Antikoagulation gleich der gesamten Autologen Kohorte, die in der Abbildung 8 dargestellt ist.

In der folgenden Tabelle 40 werden die Ereignisse in Form von kardiovaskulären, beziehungsweise thromboembolischen Ereignissen dargestellt und in Bezug zum zeitlichen Auftreten vor und während der autologen Stammzelltransplantation, sowie im Verlauf nach der Stammzelltransplantation dargestellt. Dabei wird das Risiko dieser Ereignisse dargestellt, welches die Patienten in Bezug auf das Kollektiv aller autolog stammzelltransplantierten Patienten haben.

Tab. 40: Anzahl der kardiovaskulären/thromboembolischen Ereignisse der autolog transplantierten Patienten in Bezug auf die gesamte Population der autolog transplantierten Patienten im untersuchten Zeitraum.

Zeitpunkt Ereignis	Anzahl Ereignisse	Population HSZT	Risiko
Vor Stammzelltransplantation	6	65	10,8 %
Während Stammzelltransplantation	0	65	0 %
Nach Stammzelltransplantation	1	65	1,5 %

Vor der Stammzelltransplantation erleiden sechs der 65 Patienten (10,8%) ein thromboembolisches, beziehungsweise kardiovaskuläres Ereignis. Kein Patient erleidet während der autologen Stammzelltransplantation ein Ereignis und ein Patient nach der Transplantation.

In der folgenden Tabelle 41 sind alle thromboembolischen Geschehen dargestellt und auf die Häufigkeit ihres Auftretens untersucht in Bezug auf Patienten mit oder ohne einer antikoagulatorischen Therapie zum Zeitpunkt vor der Stammzelltransplantation. Bei den autologen Patienten zeigen sich nur venöse Ereignisse.

Ergebnisse

Tab. 41: Vergleich zwischen den autolog transplantierten Patienten mit und ohne antikoagulatorischer Therapie/Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern in Bezug auf die Anzahl thromboembolischer Ereignisse vor Krankenhausaufenthalt

	Anzahl Patienten vor Krankenhausaufenthalt	Anzahl Ereignisse gesamt	p-Wert
Mit Therapie	2	2	0,854
Ohne Therapie	5	4	

Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Auftreten der Ereignisse zwischen den Patienten mit oder ohne antikoagulatorischer Therapie.

In der Tabelle 42 werden nun die venösen Ereignisse auf die Häufigkeit ihres Auftretens in Bezug auf die Patienten mit und ohne einer bestimmten antikoagulatorischen Therapie untersucht zum Zeitpunkt vor dem Krankenhausaufenthalt.

Tab. 42: Vergleich zwischen den autolog transplantierten Patienten mit und ohne spezifische Therapien in Bezug auf die Anzahl der venösen Ereignisse vor Krankenhausaufenthalt.

	Anzahl Patienten vor Krankenhausaufenthalt	Anzahl venöser Ereignisse	p-Wert
Marcumar	1	1	0,906
Kein Marcumar	6	5	
Heparin	1	1	0,906
Kein Heparin	6	5	

Hier zeigen sich keine signifikanten Unterschiede im Auftreten venöser Ereignisse, weder bei den Patienten unter einer Marcumartherapie, noch bei den Patienten unter einer Therapie mit Heparin im Vergleich zu den Patienten ohne entsprechender Therapie ($p = 0,906$).

In der Tabelle 43 werden die gesamten venösen Ereignisse unter den Patienten mit und ohne Therapie verglichen zum Zeitpunkt nach der Stammzelltransplantation.

Ergebnisse

Tab. 43: Vergleich zwischen den autolog transplantierten Patienten mit und ohne antikoagulatorischer Therapie/ Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern in Bezug auf die Anzahl thromboembolischer Ereignisse nach Krankenhausaufenthalt.

	Anzahl Patienten nach Stammzelltransplantation	Anzahl Ereignisse gesamt	p-Wert
Mit Therapie	3	0	0,408
Ohne Therapie	4	1	

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Auftreten der venösen Ereignisse bei einem p-Wert von 0,408 bei den Patienten mit einer antikoagulatorischen Therapie und die Patienten ohne einer solchen Therapie.

In der Tabelle 44 werden die Patienten mit und ohne einem NMH in Bezug auf die Häufigkeit des Auftretens von venösen Ereignissen verglichen.

Tab. 44: Vergleich zwischen den autolog transplantierten Patienten mit und ohne spezifische Therapien in Bezug auf die Anzahl der venösen Ereignisse nach Aplasie. NMH = niedermolekulares Heparin

	Anzahl Patienten	Anzahl venöser Ereignisse	p-Wert
NMH	3	0	0,408
Kein NMH	4	1	

Hier zeigt sich kein Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von venösen Ereignissen unter einem NMH ($p = 0,408$).

Weiter werden die Thrombozytenzahlen während der aplasierenden Chemotherapie von $> 50.000/\text{ml}$, $> 30.000/\text{ml}$ und $< 10.000/\text{ml}$ auf einen Vorteil im Gesamtüberleben mit dem Log-Rank Test getestet. Auch hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.2 Übersicht AML und ALL Patienten

In der folgenden Abbildung 10 sind die Kaplan-Meier Überlebenskurven der gesamten Kohorte der AML und ALL Patienten mit Indikation zur Antikoagulation, beziehungsweise Thrombozytenaggregationshemmung abgebildet. Hier wurde unterschieden zwischen dem Gesamtüberleben, dem ereignisfreien Überleben, wobei ein Ereignis im Folgenden für eine Blutung oder ein thromboemboli-

Ergebnisse

sches-, beziehungsweise ein kardiovaskuläres Geschehen steht und letztendlich dem erkrankungsfreien Überleben, welches als das Rezidiv freie Überleben definiert wurde. In der folgenden Abbildung 11 sind die Kaplan-Meier Überlebenskurven der gesamten Kohorte der AML und ALL Patienten mit einer Indikation zur Antikoagulation beziehungsweise Thrombozytenaggregationshemmung, die sich keiner Stammzelltransplantation unterzogen haben abgebildet. Hier wird unterschieden zwischen einem arteriellen, oder einem venösen Geschehen als Grund für die jeweilige Therapie. Weiter ist das Gesamtüberleben, das ereignisfreie-, sowie das erkrankungsfreie Überleben dargestellt.

Ergebnisse

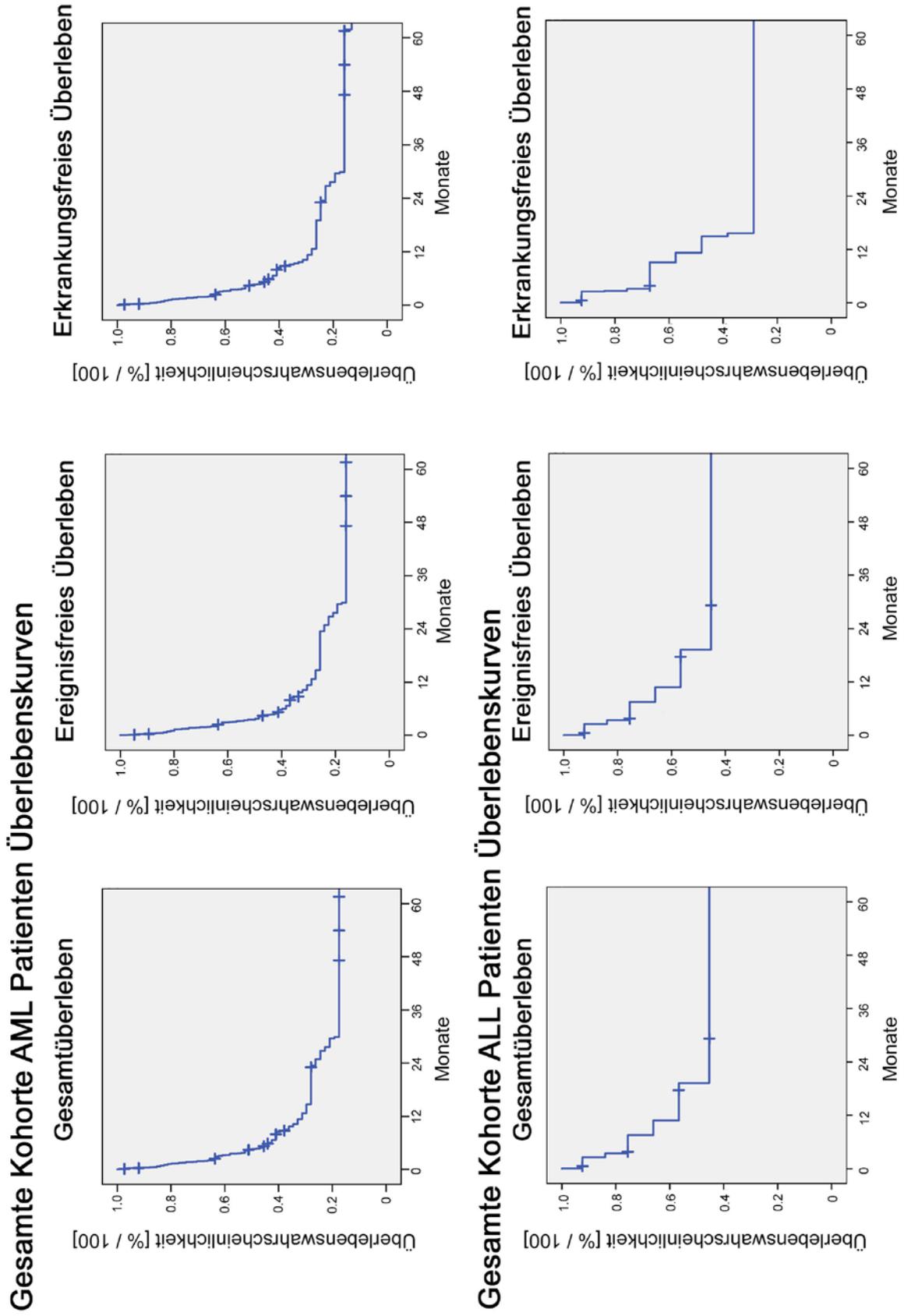
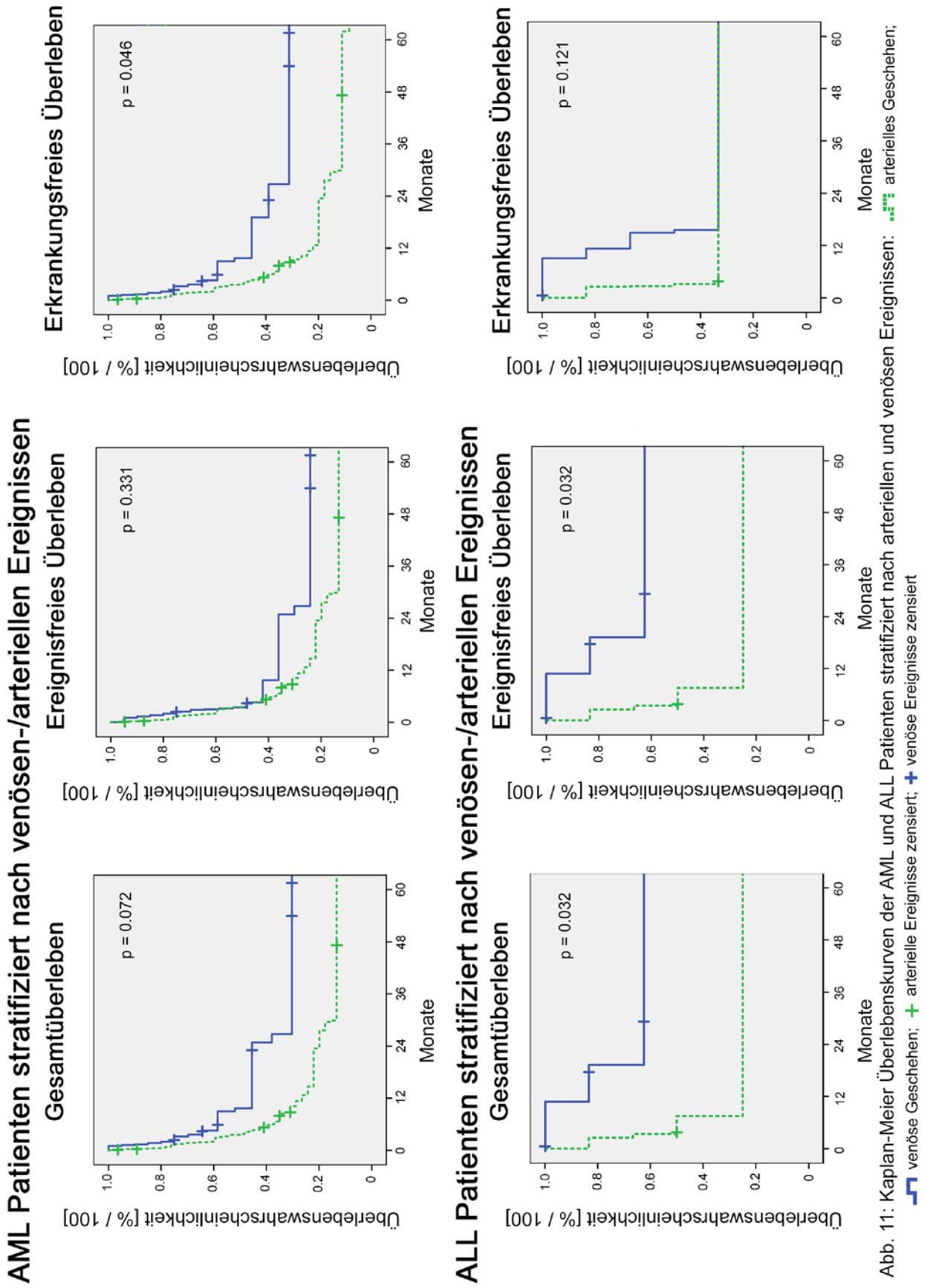


Abb. 10: Kaplan-Meier Überlebenskurven der gesamten Kohorte der AML und ALL Patienten: gesamte Kohorte; zensiert



Ergebnisse

Zur besseren Übersicht sind in der Tabelle 45 die Überlebensraten der gesamten Kohorte der AML und ALL Patienten der Abbildung 10 dargestellt. Zusätzlich sind die 1-,2- und 5-Jahres Überlebensraten dargestellt, sowie das 95% Konfidenzintervall.

In der anschließenden Tabelle 46 sind die Überlebensraten in Bezug auf arterielle und venöse Ursachen aus der Abbildung 11 dargestellt. Auch hier wurden zusätzlich die 1-,2- und 5-Jahres Überlebensraten dargestellt, sowie der p-Wert, Hazard Ratio und das 95% Konfidenzintervall.

Tab. 45: Darstellung des Gesamtüberlebens, ereignisfreien- und erkrankungsfreien Überlebens der gesamte Kohorte AML und ALL Patienten mit Indikation zur Antikoagulation, die sich keiner Stammzelltransplantation unterzogen haben. ALL = akut lymphatische Leukämie; AML = akut myeloische Leukämie; KI Intervall = Konfidenzintervall; Min/Max = Minimum/Maximum

Gesamte Kohorte	Median	1 Jahres Überleben	2 Jahres Überleben	5 Jahres Überleben	Min/Max	95% KI Intervall
AML						
Gesamtüberleben	4,6 Monate	31,2 %	26,2 %	17,5 %	0 – 170	2,303 – 6,830
Ereignisfreies Überleben	3,5 Monate	29,0 %	24,2 %	16,1 %	0 – 170	2,063 – 5,004
Erkrankungsfreies Überleben	4,6 Monate	28,0 %	22,9 %	15,9 %	0 – 104,4	2,303 – 6,830
ALL						
Gesamtüberleben	19,2 Monate	56,6 %	45,3 %	45,3 %	0 – 178,1	0 – 99,703
Ereignisfreies Überleben	19,2 Monate	56,6 %	45,3 %	45,3 %	0 – 178,1	0 – 99,703
Erkrankungsfreies Überleben	11,3 Monate	48,0 %	28,8 %	28,8 %	0 – 178,1	2,284 – 20,249

Ergebnisse

Tab. 46: Stratifizierungen nach arteriellen und venösen Ereignissen der AML und ALL Patienten ohne Stammzelltransplantation mit Indikation zur Antikoagulation in Bezug auf das Gesamtüberleben, ereignisfreie- und erkrankungsfreie Überleben. Statistisch signifikante Werte sind mit einem Stern (*) gekennzeichnet. ALL = akut lymphatische Leukämie; AML = akut myeloische Leukämie; KI Intervall = Konfidenzintervall; Min/Max = Minimum/Maximum

Untergruppe AML Analyse	Median	Min/Max	1 Jahres Überleben	2 Jahres Überleben	5 Jahres Überleben	LogRank	Hazard ratio	95% KI Intervall
Gesamtüberleben								
Grund der Antikoagulation								
Arteriell	3,7 Monate	0,0-170,0	26,5 %	19,9 %	13,2 %	p = 0,072	1,779	1,806- 5,607
Venös	9,7 Monate	1,0-87,0	45,5 %	45,5 %	30,3 %			
Ereignisfreies Überleben								
Grund der Antikoagulation								
Arteriell	3,7 Monate	0,0-170,0	26,5 %	19,9 %	13,3 %	p = 0,331	1,345	1,806- 5,606
Venös	3,4 Monate	0,0-87,0	36,2 %	36,2 %	24,1 %			
Ekrankungsfreies Überleben								
Grund der Antikoagulation								
Arteriell	3,7 Monate	0,0-104,4	22,1 %	17,7 %	11,0 %	p = 0,046*	1,887	1,806- 5,607
Venös	9,7 Monate	1,0-87,0	45,5 %	39,0 %	31,2 %			
Gesamtüberleben								
Grund der Antikoagulation								
Arteriell	3,4 Monate	0,0-100,3	25,0 %	25,0 %	25,0 %	p = 0,032*	5,576	0,000-8,169

Tab. 46 fortgesetzt: Stratifizierungen nach arteriellen und venösen Ereignissen der AML und ALL Patienten ohne Stammzelltransplantation mit Indikation zur Antikoagulation in Bezug auf das Gesamtüberleben, ereignisfreie- und erkrankungsfreie Überleben. statistisch signifikante Werte sind mit einem Stern (*) gekennzeichnet. ALL = akut lymphatische Leukämie; AML = akut myeloische Leukämie; KI Intervall = Konfidenzintervall; Min/Max = Minimum/Maximum

Untergruppe ALL Analyse	Median	Min/Max	1 Jahres Überleben	2 Jahres Überleben	5 Jahres Überleben	LogRank	Hazard ratio	95% KI Intervall
Ereignisfreies Überleben								
Grund der Antikoagulation								
Arteriell	3,4 Monate	0,3-100,3	25,0 %	25,0 %	25,0 %	p = 0,032*	5,576	0,000-8,169
Erkrankungsfreies Überleben								
Grund der Antikoagulation								
Arteriell	2,7 Monate	0,0-93,3	33,3 %	33,3 %	33,3 %	p = 0,121	2,872	1,907-3,427
Venös	14,9 Monate	0,5-178,1	66,7 %	33,3 %	33,3 %			

4.2.1 AML Patienten

Bei den 76 Patienten mit einer AML ohne einer Stammzelltransplantation beträgt das Gesamtüberleben im Median 4,6 Monate (0-170 Monate). Die gesamte Kohorte ist in der Tabelle 45 und Abbildung 10 dargestellt. Das 1-, 2- und 5-Jahres Gesamtüberleben beträgt 31,2 %, 26,2 % und 17,5 %. Am Ende des *follow-up* waren 58 Patienten verstorben (76,3 %). Das ereignisfreie Überleben beträgt im Median 3,5 Monate (0-170 Monate) und das Erkrankungsfreie Überleben beträgt 4,6 Monate (0-104,4 Monate).

In der Abbildung 11 werden die AML Patienten in Bezug auf ein arterielles oder venöses Geschehen verglichen, was den Grund für die Antikoagulation darstellte. Wie in den Tabellen 46.1 und 46.2 gezeigt beträgt das mediane Überleben der Patienten mit einem arteriellen Geschehen 3,7 Monate (0-170 Monate) und im Vergleich der Patienten mit einem venösen Geschehen 9,7 Monate (1-87 Monate). Dies stellt sich als nicht signifikant heraus bei einem p-Wert = 0,072 im Log-Rank Test. In Bezug auf das ereignisfreie Überleben, zeigt sich ein medianes Überleben der arteriellen Geschehen von 3,7 Monaten (0-170 Monate) und der venösen Geschehen von 3,4 Monaten (0-87 Monate). Auch hier zeigt sich keine Signifikanz ($p = 0,331$). Beim Erkrankungsfreien Überleben zeigt sich ein p-Wert von 0,048 bei einem medianen Überleben der arteriellen Geschehen von 3,7 Monaten (0-104,4 Monate) und der venösen Geschehen von 9,7 Monaten (1-87 Monate). Hier zeigt sich ein signifikant besseres Überleben bei den Patienten mit einem venösen Geschehen als Ursache der Antikoagulation.

In der folgenden Tabelle 47 werden die Ereignisse in Form von kardiovaskulären, beziehungsweise thromboembolischen Ereignissen dargestellt. Die Ereignisse werden unterschieden im zeitlichen Auftreten vor-, während- und nach der entsprechenden Therapie, die sich in Konditionierung, zytoreduktive Therapie und *best supportive care* unterscheiden. Dabei wird das Risiko dieser Ereignisse dargestellt, welches die Patienten in Bezug auf das Kollektiv aller Patienten mit einer AML haben, die sich keiner Stammzelltransplantation unterzogen haben.

Ergebnisse

Tab. 47: Anzahl der kardiovaskulären/thromboembolischen Ereignisse der AML Patienten ohne Stammzelltransplantation in Bezug auf die gesamte Population der AML Patienten ohne Stammzelltransplantation im untersuchten Zeitraum. AML = akute myeloische Leukämie; HSZT = hämatologische Stammzelltransplantation

Zeitpunkt Ereignis	Anzahl Ereignisse	Population AML ohne HSZT	Risiko
Vor Chemotherapie	60	423	14,2 %
Während Chemotherapie	4	423	1 %
Nach Chemotherapie	12	423	2,8 %

Von den insgesamt 76 therapiepflichtigen Ereignissen entwickeln sich bei 60 Patienten diese Ereignisse vor der entsprechenden Therapie der AML, was ein Risiko von 14,2 % der gesamten untersuchten Patienten mit einer AML ohne Stammzelltransplantation beträgt. Während der Therapie der AML kommt es bei vier Patienten (1,1%) zu einem kardiovaskulären, beziehungsweise thromboembolischen Ereignis. Nach der entsprechenden Therapie erleiden 12 von 423 Patienten ein Ereignis.

Wie im Ergebnisteil der Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation untersuchen wir die Ereignisse der AML Patienten ohne Stammzelltransplantation zu den oben genannten Zeitpunkten.

Hier stellen wir fest, dass es keine signifikanten Unterschiede im Auftreten arterieller, oder venöser Ereignisse zwischen den Patienten vor, während und nach der entsprechenden Therapie der AML gibt. Hierbei spielt es keine Rolle, ob die Patienten während des Ereignisses einer antithrombotischen Therapie, beziehungsweise einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern zugeführt werden, oder nicht.

Weiter wird in Tabelle 48 untersucht, ob es bei Patienten nach der Therapie der AML unter antikoagulatorischer Therapie, beziehungsweise unter der Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer häufiger zu Blutungsgeschehen kommt, im Vergleich zu den Patienten, die keine Antikoagulation erhalten haben.

Ergebnisse

Tab. 48: Vergleich zwischen den AML Patienten, die nicht Stammzelltransplantiert wurden mit und ohne antikoagulatorischer Therapie/Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern zur Entlassung in Bezug auf die Anzahl Blutungsereignisse nach entsprechender Chemotherapie.

	Anzahl Patienten	Anzahl Blutungen	p-Wert
Mit Entlassantikoagulation	23	0	0,511
Ohne Entlassantikoagulation	53	1	

Hier kann gezeigt werden, dass es keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,511$) in der Häufigkeit des Auftretens von Blutungen nach der Aplasie unter einer entsprechenden Therapie gibt.

Weiter werden die verschiedenen Therapieregime getestet, wobei wie anzunehmen, die *best supportive care* ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben, ereignisfreies-, sowie erkrankungsfreies Überleben aufweist im Vergleich zu den Induktionstherapien und Zytoreduktionstherapie bei einem p-Wert von 0,001.

Die nach den Zytogenetiken eingeteilten Gruppen in *poor*-, *intermediate*-, und *better risk* zeigen im Vergleich kein signifikant besseres Überleben.

4.2.2 ALL Patienten

Bei den 13 Patienten mit einer ALL ohne einer Stammzelltransplantation beträgt das Gesamtüberleben im Median 19,2 Monate (0-178,1 Monate). Die gesamte Kohorte ist in der Tabelle 45 und der Abbildung 10 dargestellt. Das 1-, 2- und 5-Jahres Gesamtüberleben beträgt 56,6 %, 45,3 % und 45,3 %. Am Ende des *follow-up* waren 7 Patienten verstorben (53,9 %). Es gibt kein Ereignis in Form eines thromboembolischen Geschehens oder einer Blutung nach Auftreten der ALL und entsprechender Therapie, wodurch der Median des ereignisfreien Überlebens mit 19,2 Monaten (0-178,1 Monate) gleich dem Gesamtüberleben ist. Das erkrankungsfreie Überleben ist im Median 11,3 Monate (0-178,1 Monate).

In der Abbildung 11 werden die ALL Patienten in Bezug auf ein arterielles oder venöses Geschehen verglichen, was den Grund für die Antikoagulation darstellte. Wie in den Tabellen 46.1 und 46.2 gezeigt beträgt das mediane Gesamt-

Ergebnisse

überleben, sowie das ereignisfreie Überleben der Patienten mit einem arteriellen Geschehen 3,4 Monate (0-100,3 Monate). Ein Median bei den venösen Geschehen konnte nicht errechnet werden, da nur zwei Patienten verstorben sind. Der Vergleich zwischen den arteriellen und venösen Geschehen stellte sich jedoch als signifikant heraus bei einem p-Wert = 0,032 im Log-Rank Test. Hier ist das Überleben der Patienten mit einem arteriellen Geschehen schlechter. Beim Erkrankungs-freien Überleben zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,121$) bei einem medianen Überleben der arteriellen Geschehen von 2,7 Monaten (0-93,3 Monate) und der venösen Geschehen von 14,9 Monaten (0,5-178,1 Monate).

In der folgenden Tabelle 49 werden die Ereignisse in Form von kardiovaskulären, beziehungsweise thromboembolischen Ereignissen dargestellt. Die Ereignisse werden unterschieden im zeitlichen Auftreten vor-, während- und nach der entsprechenden Therapie, die sich in Konditionierung, zytoreduktive Therapie und *best supportive care* unterscheiden. Dabei wird das Risiko dieser Ereignisse dargestellt, welches die Patienten in Bezug auf das Kollektiv aller Patienten mit einer ALL haben, die sich keiner Stammzelltransplantation unterzogen haben.

Tab. 49: Anzahl der kardiovaskulären/thromboembolischen Ereignisse der ALL Patienten ohne Stammzelltransplantation in Bezug auf die gesamte Population der ALL Patienten ohne Stammzelltransplantation im untersuchten Zeitraum. ALL = akute lymphatische Leukämie; HSZT = hämatologische Stammzelltransplantation

Zeitpunkt Ereignis	Anzahl Ereignisse	Population ALL ohne HSZT	Risiko
Vor Chemotherapie	11	104	9,5 %
Während Chemotherapie	2	104	1,9 %
Nach Chemotherapie	0	104	0 %

Von den insgesamt 104 Patienten mit einer ALL gibt es 13 Patienten mit einem therapiepflichtigen Ereignis. 9,5%, also 11 Patienten entwickeln dieses Ereignis vor der entsprechenden Therapie. Während der Therapie der ALL kommt es bei zwei Patienten (1,9%) zu einem kardiovaskulären, beziehungsweise thrombo-

Ergebnisse

embolischen Ereignis. Nach der Therapie erleidet kein Patient ein kardiovaskuläres, beziehungsweise thromboembolisches Ereignis.

Weiter werden die Ereignisse in venöse und arterielle Ereignisse unterschieden und in Hinblick auf die zugeführte antikoagulatorische, beziehungsweise Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern verglichen. Hier zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Therapieregimen. Es kommt weder vermehrt zu thromboembolischen, oder kardiovaskulären Ereignissen, noch entstehen häufiger Blutungen nach der Therapie.

Weiter werden die verschiedenen Therapieregime der ALL getestet, wobei wie anzunehmen, die *best supportive care* ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben, ereignisfreies-, sowie erkrankungsfreies Überleben aufweist im Vergleich zu den Induktionstherapien und Zytoreduktionstherapie bei einem p-Wert von 0,001.

Es werden weitere Parameter getestet, die im Folgenden mit dem Log-Rank Test keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Gesamtüberleben, ereignisfreie Überleben und erkrankungsfreie Überleben zeigen. Dazu gehören die Thrombozytenzahlen während der jeweiligen Therapie von $> 50.000/\text{ml}$, $> 30.000/\text{ml}$ und $< 10.000/\text{ml}$. Auch bei den Zytogenetiken zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen den Patienten mit Hochrisiko, Standardrisiko und PhBCR ABL.

5 Diskussion

5.1 Überblick

In dieser retrospektiven Studie wurde untersucht, wie die Häufigkeitsverteilung und das Überleben bei Patienten mit einer Indikation zur Antikoagulation während aplasierender Chemotherapie war. Neben der aplasierenden Chemotherapie wurden auch Patienten mit einer AML oder ALL untersucht, die sich keiner Stammzelltransplantation unterzogen. Weiter wurden die Häufigkeiten von Ereignissen in Form von thromboembolischen, beziehungsweise kardiovaskulären Geschehen und Blutungen zu verschiedenen Zeitpunkten analysiert. Diese Ereignisse wurden in Bezug auf die entsprechenden Therapieregime mit Antikoagulantien, beziehungsweise Thrombozytenaggregationshemmern analysiert, um Vor- oder Nachteile der Medikationen in Bezug auf die Häufigkeit des Auftretens von thrombotischen Ereignissen, oder Blutungsgeschehen zu ermitteln. Zudem wurden weitere Faktoren, die im Verdacht stehen Einfluss auf das Überleben zu nehmen untersucht.

Die Thematik erlangte immer mehr Relevanz durch die steigende Anzahl der Komorbiditäten im Alter. Durch den demographischen Wandel konnte man eine Zunahme der Patienten mit mehr Komorbiditäten beobachten. Wie in der Studie von Piccirillo et al. gezeigt wurde, ist besonders bei Patienten mit einem malignen Geschehen die Zunahme der Komorbiditäten zu beobachten (Piccirillo et al., 2008). Im speziellen zeigten Studien, dass Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen teilweise höhere Raten an VTE hatten, als Patienten mit soliden Tumoren und das die Thromboembolien die zweithäufigste Todesursache bei ambulanten Krebspatienten war (Rickles et al., 2007). Des Weiteren spielte das Alter neben der malignen Erkrankung eine Rolle. So hatten die älteren Patienten ein erhöhtes Risiko ein thromboembolisches Geschehen zu erleiden (Nurmohamed et al., 1994).

Unterziehen sich diese Patienten nun einer Stammzelltransplantation so wird das hämatopoetische System deutlich belastet. Hier wurden in verschiedenen Studien unterschiedliche Risikofaktoren dargestellt, die ein Ereignis in Form eines thromboembolischen Geschehens begünstigen. Zu diesen Risikofaktoren zählen myeloablative Konditionsregime, Bestrahlung, Infektionen, verlängerte

Liegezeiten in Krankenhäusern und die damit einhergehende Immobilität, sowie zentral venöse Katheter und venöse Thromboembolien in der Vorgeschichte (Chaturvedi et al., 2016; Gonsalves et al., 2008; Stoffel et al., 2010). Insbesondere eine Thromboembolie in der Vorgeschichte zeigte sich in mehreren Studien als signifikanter Risikofaktor für ein erneut thromboembolisches Geschehen (Alikhan et al., 2004; Samama, 2000). Diese Patientengruppe ist in unserer Studie von großer Bedeutung, da eine venöse Thromboembolie bei uns den häufigsten Grund zur Antikoagulation darstellte.

Die Patienten, die sich einer Stammzelltransplantation unterzogen, hatten neben dem erhöhten Risiko einer Thromboembolie auch ein erhöhtes Risiko einer Blutung aufgrund der während der Therapie auftretenden Thrombozytopenie und der antikoagulatorischen Therapie (Gerber et al., 2008). So zeigte Gerber et al. in seiner Studie, dass von 1514 Patienten nach einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation, es bei 15,2 % der Patienten zu einer Blutung kam und insgesamt 3,6 % erlitten eine fatale Blutung. Diese Blutungen waren unter anderem mit der Antikoagulation assoziiert (OR 3,1, 95 % CI 1,8 – 5,5). Hier zeigte sich das bestehende Problem der prophylaktischen Antikoagulation und dem erhöhten Risiko der Blutung während einer Stammzelltransplantation.

Wie Chaturvedi et al. dargestellt hat ist die momentane Datenlage zur prophylaktischen Antikoagulation während aplasierender Chemotherapien bei hämatopoetischen Stammzelltransplantationen sehr übersichtlich. So gibt es momentan zwei große Studien zur antikoagulatorischen Prophylaxe bei Krebspatienten, die eine Chemotherapie erhalten. Die PROTECHT Studie und die SAVE-ONCO Studie, die zeigten, dass es zu einer signifikanten Reduktion des relativen Risikos von venösen Thromboembolien kommt, das absolute Risiko jedoch nur gering besser war und kein Vorteil im Gesamtüberleben besteht (Chaturvedi et al., 2016). So sprechen momentan die Leitlinien der *American Society of Clinical Oncology* keine grundlegende antikoagulatorische Prophylaxe für Patienten mit einem malignen Geschehen aus, wobei Ausnahmen existieren wie hospitalisierte Patienten, Patienten mit einem zentral venösen Katheter oder einem multiplen Myelom (Lyman et al., 2015).

Weitere Studien wurden durchgeführt zur prophylaktischen Gabe von niedrig dosiertem Warfarin bei katheterassoziierten Thrombosen während aplasierender Chemotherapie (Boraks et al., 1998; Magagnoli et al., 2006). Es zeigte sich wiederkehrend der Konflikt der antithrombotischen Therapie in Bezug zum steigenden Blutungspotential. Das somit bestehende Problem eine geeignete thromboembolische Prophylaxe zu betreiben und das Blutungsrisiko so gering wie möglich zu halten ist von zunehmender Relevanz.

Aufgrund dieser Thematik wurde bei dieser Arbeit besonders auf die antithrombotische Therapie, beziehungsweise auf die Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern vor, während und nach der aplasierenden Chemotherapie, beziehungsweise der entsprechenden Therapieregime bei den AML und ALL Patienten, die sich keiner Stammzelltransplantation unterzogen eingegangen. Weiter wurde auf das Auftreten darauffolgender Ereignisse wie Thromboembolien und Blutungen eingegangen.

5.2 Allogen transplantierte Patienten

Die größte Gruppe dieser Studie bildeten die 117 Patienten mit einem Grund zur Antikoagulation, die eine allogene Stammzelltransplantation erhielten.

Die Häufigkeitsverteilungen bei den Geschlechtern mit einem Anteil von 64 % männlicher Patienten und 36 % weiblicher Patienten ließ sich mit den in der Literatur bestehenden Zahlen vergleichen. Hier zeigte sich in einer Metadatenanalyse von 1.111 Patienten die sich einer Stammzelltransplantation unterzogen ein Anteil von 60 % männlicher Patienten und 40 % weiblicher Patienten (CollaborativeGroup, 2005). Diese *Research Group* zeigte in ihrer Analyse, dass das mediane Alter bei 40 Jahren lag und das ein-, zwei- und fünf Jahresüberleben bei 70 %, 60 % und 55 % lag. Hier konnte man eine Diskrepanz zu unseren Daten erkennen, da bei uns das mediane Alter bei 53 Jahren und das ein-, zwei-, und fünf Jahresüberleben mit 59,4 %, 48,0 %, 36,4 % deutlich schlechter war. Man muss jedoch sehen, dass in der Studie der *Research Group* auch Kinder unter 18 Jahren miteingeschlossen wurden und somit das Feld der Patienten mit einer ALL deutlich präsenter war und dass unser Patien-

tenklientel durch die Vorauswahl der Antikoagulation wie bereits erwähnt eine erhöhte Anzahl an Komorbiditäten aufwies. Da mit 60 % die AML Patienten bei uns die größte Gruppe darstellten und in der Literatur ein-, zwei-, und fünf Jahresüberleben mit circa 50 %, 40 % und 30 % angegeben werden, können unsere Überlebensraten erklärt werden (Kassim & Savani, 2017).

Die venöse Thromboembolie stellt in unserer Studie das häufigste thromboembolische Geschehen dar. Von den insgesamt 762 Patienten die allogene transplantiert wurden haben insgesamt 77 Patienten (9,9 %) eine VTE erlitten. Davon 15 (2,0 %) nach der Transplantation, 14 (1,8 %) währenddessen und 48 (63,0 %) in der Vorgeschichte. Somit haben 3,8 % während oder nach der Stammzelltransplantation eine VTE erlitten. In der Studie von Gonsalves et al. aus 2008 wurden 589 Patienten retrospektiv analysiert, von denen 382 allogene und 207 autolog transplantiert wurden (Gonsalves et al., 2008). Hier zeigte sich eine Inzidenz von 3,7 % VTE. In der bereits erwähnten Studie von Gerber et al., die 1514 Patienten umfasste, von denen 928 autolog und 586 allogene transplantiert wurden, zeigte sich eine Inzidenz von 4,6 % VTE (Gerber et al., 2008). Somit zeigte sich unsere Inzidenz von VTE mit den bisher beschriebenen Inzidenzen vergleichbar. Sowohl bei Gerber et al. als auch bei Magagnoli et al. waren sich die meisten der VTE katheterassoziiert. Hier wird das bestehende Problem deutlich, zwischen dem Nutzen eines venösen Katheters durch die Gabe von Chemotherapeutika oder anderen Medikamenten, Blutprodukten oder parenteraler Ernährung und dem Nachteil des erhöhten Risikos der Bildung von Thrombosen (Magagnoli et al., 2006).

Eine standardisierte Prophylaxe bei zentral venösen Kathetern ist momentan nicht empfohlen. Dazu wurden verschiedene Studien durchgeführt, die unterschiedliche Prophylaxeregime mit Vitamin K Antagonisten, unfraktioniertem und fraktioniertem Heparin untersuchten und keine signifikanten Vorteile zeigten (Chaturvedi et al., 2016). In zwei weiteren Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass bei Patienten mit Risikofaktoren für eine VTE wie eine VTE in der Vergangenheit, hereditäre Thrombophilien oder nicht korrekt liegende zentral venöse Katheter, eine Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin in Betracht gezogen werden sollte (Sahin et al., 2016).

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass die Patienten, die eine antithrombotische Therapie, beziehungsweise eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern erhielten weder vor dem Krankenhausaufenthalt ($p = 0,860$), noch während der Konditionierung ($p = 0,643$), während der Aplasie ($p = 0,321$), oder nach dem Krankenhausaufenthalt ($p = 132$) signifikant seltener thromboembolische, beziehungsweise kardiovaskuläre Ereignisse erlitten.

Eine weitere Frage, die wir uns gestellt haben, ob Patienten unter Thrombozytenaggregationshemmern zur Prävention arterieller Geschehen häufiger zu venösen Geschehen tendieren konnten wir in keinem der untersuchten Zeitpunkte als signifikant ansehen. Kardiovaskuläre Ereignisse traten nicht häufiger auf bei Patienten, die eine antikoagulatorische Therapie erhielten.

Eine weitere Untersuchung die besonders auffällig war, dass es keinen Unterschied machte, ob die Patienten eine antikoagulatorische Therapie erhalten haben oder nicht in Bezug auf Blutungen. Es kam nicht häufiger zu Blutungen nach Entlassungsantikoagulation ($p = 0,250$), wie es Gerber et al. in seiner Studie, bei der bei 15,2 % der Patienten zu einer Blutung kam und insgesamt 3,6 % eine fatale Blutung erlitten, welche unter anderem mit der Antikoagulation assoziiert (OR 3,1, 95 % CI 1,8 – 5,5) waren (Gerber et al., 2008). Dies ist dahingehend von Bedeutung, dass die Blutungen in den bisherigen Studien den limitierenden Faktor darstellten in Bezug auf die Antikoagulation. Bei Gerber et al. zeigte sich ein dreifach höheres Risiko einer Blutung im Gegensatz zu einer venösen Thromboembolie und von diesen 230 relevanten Blutungen resultierten 55 Todesfälle, während es von den 70 thromboembolischen Geschehen keine Todesfolgen in Bezug auf die Thromboembolie gab.

Zusammenfassend hatten wir keine Nachteile einer thromboembolischen Prophylaxe im Hinblick auf die Risiken einer Blutung in unserer Studie feststellen können. Jedoch hatten wir auch keine Vorteile der Prophylaxe weder im Auftreten eines thromboembolischen Geschehens, noch im Überleben feststellen können.

5.3 Autolog transplantierte Patienten

Die Gruppe der autolog transplantierten Patienten bildete mit sieben Patienten die einen Grund zur Antikoagulation aufwiesen die kleinste Kohorte unserer Studie.

Von den insgesamt 65 autolog transplantierten Patienten wiesen sieben (11 %) einen Grund zur Antikoagulation auf. Davon waren fünf Patienten weiblich (71 %) und 2 männlich (29 %). Da nur venöse Geschehen den Grund zur Antikoagulation darstellten kann man unsere Kohorte gut mit der Studie von Li et al. vergleichen. Diese ist die momentan größte uns bekannten Studie zu venösen Thromboembolien während autologer Stammzelltransplantation. Hier wurden 1631 Patienten untersucht und 204 Patienten (12,5 %) mit einem vorrausgegangenen thromboembolischen geschehen wurden inkludiert (Li et al., 2017). Die Geschlechterverteilung zeigte sich in dieser Studie jedoch eher auf Seiten der männlichen Patienten mit 62 % und im Gegensatz dazu 38 % weibliche Patienten.

Die Überlebensraten unserer autologen Kohorte mit der Literatur zu vergleichen ist deutlich erschwert, da kein medianes Überleben errechnet werden konnte, da nur ein Patient nach 57 Monaten verstarb.

Innerhalb der gesamten Kohorte autolog transplantiertes Patienten, die einen Grund zur Antikoagulation aufwiesen kam es bei keinem der Patienten während der Transplantation zu einem Ereignis in Form einer Blutung oder einer Thromboembolie. Vergleichen wir dies mit der Studie von Li et al., so kam es hier zu thromboembolischen Geschehen in 1,5 % der Patienten die durchgängig eine antithrombotische Therapie erhielten und 4 % der Patienten erlitten eine Blutung nach autologer Stammzelltransplantation. Es kam zu keinem Tod, der direkt mit der Bildung einer Thromboembolie in Verbindung stand (Li et al., 2017). Die Abweichungen, die zu der umfangreicheren Studie von Li et al. bestehen können mit der deutlich kleineren Fallzahl von sieben Patienten erklärt werden. Um unseren Ergebnissen mehr Signifikanz und Aussagekraft zu verleihen sollte die Studie in einem deutlich größeren Umfang durchgeführt werden.

Wie bei den allogenen transplantierten Patienten konnten wir in der Kohorte der autolog transplantierten Patienten keinen signifikanten Unterschied im Auftreten

kardiovaskulärer Ereignisse, beziehungsweise thromboembolischer Ereignisse vor, während oder nach der aplasierenden Chemotherapie in Bezug auf die verschiedenen antikoagulatorischen Therapien, beziehungsweise Therapien mit Thrombozytenaggregationshemmern feststellen.

Zusammenfassend hatten wir auch bei der autologen Kohorte keine Nachteile in Form von Blutungen unter antithrombotischer Therapie, beziehungsweise unter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern. Es konnte jedoch auch kein Vorteil der Therapie in Bezug auf das Auftreten thromboembolischer oder kardiovaskulärer Ereignisse, oder ein signifikant besseres Gesamtüberleben feststellen.

5.4 AML Patienten

In dem Zeitraum vom 01.1998 bis zum 12.2015 wurden an der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen 423 Patienten mit einer AML behandelt, die nicht Stammzelltransplantiert wurden. Von diesen 423 Patienten wurden 76 Patienten (18 %) in unsere Studie eingeschlossen, die einen Grund zur Antikoagulation aufwiesen. Von diesen 76 Patienten waren 47 männlich (62 %) und 29 weiblich (38 %). Die Häufigkeitsverteilung der Geschlechter zeigt sich im Vergleich zu bestehenden Studien mit einem leicht höheren Anteil der männlichen Patienten. So zeigte sich bei De Sefano et al. in einer Studie zum Risiko von Thrombosen bei akuten Leukämien, die insgesamt 279 AML Patienten untersuchte, dass 56 % der Patienten männlich und 44 % weiblich waren (De Stefano et al., 2005). Bei Ziegler et al., die jedoch sowohl AML als auch ALL Patienten einschlossen, von 704 Patienten ein Anteil von 52 % männlichen und 48 % weiblichen Patienten (Ziegler et al., 2005). Unsere Patienten waren im Median 71,1 Jahre alt bei der Erstdiagnose und hatten ein 5 Jahres Gesamtüberleben von 17,5 % was im Vergleich zu anderen Studien besser war. Hier zeigte sich bei der Studie von Shah et al., die über 10.000 Patienten zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr untersuchten, ein 5 Jahres Gesamtüberleben von circa 13 % (A. Shah et al., 2013).

Da es zu diesem Zeitpunkt keine Studie gibt, die dasselbe Studiendesign aufweist, ist es schwer die Häufigkeit des Grundes einer Antikoagulation während

der verschiedenen Behandlungsregime bei Patienten mit einer AML zu vergleichen. Die meisten bestehenden Studien untersuchen das Auftreten von thromboembolischen Geschehen während der Diagnose der AML oder in einem gewissen *follow-up* Zeitraum nach der Therapie (Ku et al., 2009; Y.-Y. Wu et al., 2017). Bei unserer Studie wiesen die meisten Patienten vor der Therapie einen Grund zur Antikoagulation auf (14,2 % aller 423 AML Patienten), wodurch wir das Auftreten der Gründe zur Antikoagulation mit den in der Gesellschaft bestehenden Inzidenzen vergleichen können, jedoch nicht speziell bezogen auf die AML. 37 Patienten wiesen eine KHK auf und bildeten die größte Gruppe, die mit 8,8 % geringer ausfiel als in einer Studie von Gößwald et al. zur Inzidenz der KHK der Bevölkerung der 70 jährigen Patienten, die in 15 % auftrat (Gosswald et al., 2013). Je 19 Patienten (5,5 %) wiesen ein venöses thromboembolisches Geschehen oder ein Vorhofflimmern auf. So ist das Vorhofflimmern vergleichbar mit der in Deutschland auftretenden Prävalenz von 6 % bei den 70 jährigen Patienten (Trappe, 2012).

Insgesamt konnten wir unsere Patienten aus der AML Kohorte mit den Patienten aus den anderen Studien mit ähnlichen Studiendesignen vergleichen um somit Unterschiede bestimmter Charakteristika, die direkten Einfluss auf unsere Ergebnisse hätten zu identifizieren.

Wir untersuchten die Gründe der Antikoagulation. Hierbei unterschieden wir nach arteriellen und venösen Geschehen. Wir konnten feststellen, dass es keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben ($p = 0,072$) und ereignisfreien Überleben ($p = 0,331$) zwischen den Patienten mit einem arteriellen oder venösen Geschehen gab. Es bestand eine Tendenz zu einem besseren Gesamtüberleben bei den Patienten mit einem venösen Geschehen bei einem p-Wert von 0,072. Signifikant besser zeigte sich das erkrankungsfreie Überleben der Patienten die einen venösen Grund zur Antikoagulation aufwiesen bei einem p-Wert von 0,048. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass die Patienten in unserer Studie mit einem arteriellen Geschehen meist eine mehr Gefäß KHK mit multiplen Stents aufwiesen und somit ein prognostisch schlechteres Gesamtüberleben hatten, als die Patienten mit einer VTE, die den größten Teil der Patienten mit venösen Ursachen der Antikoagulation ausmachten.

Weiter wurde das *outcome* der verschiedenen antikoagulatorischen Therapien untersucht, da wir uns die Frage stellten, ob ein allgemeiner Unterschied zwischen den Patienten mit oder ohne einer solchen Therapie bestand. Hier wurde deutlich, dass es keinen signifikanten Unterschied auf das Gesamtüberleben in Bezug auf die Antikoagulation gibt. Weder die Patienten, die vor dem Krankenhausaufenthalt ($p = 0,486$), noch danach ($p = 0,076$) eine solche Therapie erhielten.

Nun untersuchten wir, ob es Unterschiede im Auftreten von thromboembolischen-, beziehungsweise kardiovaskulären Ereignissen gab in Bezug auf die antikoagulatorische Therapie, beziehungsweise Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern. Diese wurden auf die verschiedenen Zeitpunkte vor, während und nach der entsprechenden Therapie der AML untersucht. Hier konnten wir kein signifikant häufigeres Auftreten von thromboembolischen, oder kardiovaskulären Ereignissen in Bezug auf die verschiedenen Zeitpunkte der Therapie der AML feststellen.

In unserer Studie kam es bei 12 Patienten nach der Therapie der AML zu einem thromboembolischen Geschehen. Diese 12 Patienten bildeten 2,8 % von allen 423 AML Patienten. Verglichen wir unsere Studie mit der von De Stefano et al. in der 279 Patienten mit einer AML während und nach der Therapie auf thromboembolische Geschehen untersucht wurden, so zeigte sich hier ein Auftreten von Thrombosen bei 1,7 % der Patienten, was etwas geringer als unser Ergebnis von 2,8 % war (De Stefano et al., 2005).

Eine weitere Frage, die wir uns gestellt haben, ob Patienten unter Thrombozytenaggregationshemmern zur Prävention arterieller Geschehen häufiger zu venösen Geschehen tendieren konnten wir in keinem der untersuchten Zeitpunkte als signifikant ansehen. Kardiovaskuläre Ereignisse traten nicht häufiger auf bei Patienten, die eine antikoagulatorische Therapie erhielten.

Weiter konnte gezeigt werden, dass es keinen Unterschied machte, ob die Patienten eine antikoagulatorische Therapie, beziehungsweise eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern erhalten haben oder nicht in Bezug auf Blutungen. Es kam nicht häufiger zu Blutungen bei Entlassungsantikoagulation, oder der Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern ($p = 0,511$). Damit

konnten wir bestehende Studien bestätigen, die gleiche Ergebnisse aufwiesen, in Bezug auf die Blutungen bei antithrombotischer Therapie bei AML Patienten (Ziegler et al., 2005).

Zusammenfassend konnten wir sagen, dass die AML Patienten, die während der Chemotherapie eine antikoagulatorische Therapie erhalten hatten, keine Nachteile in Form von Blutungen aufwiesen. Weiter konnten wir keine Vorteile in Bezug auf die Vermeidung von Thrombosen antithrombotischer Therapie feststellen.

5.5 ALL Patienten

Insgesamt wurden 104 Patienten in unserer Studie erfasst, die während der Behandlung ihrer ALL über 18 Jahre alt waren, keine Stammzelltransplantation erhielten und in der Medizinischen Klinik Tübingen im Zeitraum von 01.1998 bis 12.2015 behandelt worden sind. Von diesen 104 Patienten wurden 13 (12,5 %) in unsere Studie eingeschlossen, die einen Grund zur Antikoagulation während der Therapie der ALL aufwiesen. 6,7 % unserer Patienten hatten eine VTE. Dieses Aufkommen von VTE ist leicht erhöht im Vergleich zu der Studie von Ku et al., in der 2482 Patienten mit einer ALL eine zwei Jahres Inzidenz von 4,5 % einer VTE besaßen, die besonders mit Risikofaktoren wie zentral venöse Zugänge, höheres Alter und Komorbiditäten verbunden war (Ku et al., 2009).

Von den 13 Patienten waren neun Patienten (69 %) männlich und vier Patienten (31 %) weiblich bei einem medianen Alter von 69 Jahren. Das mediane Alter unserer Kohorte zeigt sich zu dem in der Literatur dargestellten zweiten Gipfel der ALL, welcher nach der Kindheit um das 50. Lebensjahr beschrieben wird, deutlich höher (Paul et al., 2016). Dies steht mit hoher Wahrscheinlichkeit mit unserer Vorauswahl der Patienten zusammen. Diese wiesen Gründe der Antikoagulation auf, die wie bereits beschrieben mit dem höheren Lebensalter einhergehen. Das mediane Überleben unserer Patienten betrug 19,2 Monate und war damit vergleichbar mit der Studie von Ziegler et al., in der 185 Patienten mit einer ALL untersucht wurden und ein medianes Gesamtüberleben von 20,4 Monaten aufwiesen (Ziegler et al., 2005). Das 5 Jahres Gesamtüberleben unserer Kohorte betrug 45,3 % und vier Patienten (31 %) waren in kompletter

Remission. Hier zeigt sich ein besseres Gesamtüberleben verglichen mit bestehenden Daten, da adulte Patienten mit einer ALL nach dem 60. Lebensjahr ein schlechteres *outcome* mit nur 15 % Gesamtüberlebensraten aufweisen (Terwilliger & Abdul-Hay, 2017).

Auch bei den ALL Patienten begannen wir mit der Untersuchung der Überlebensraten bezogen auf die arteriellen und venösen Ereignisse. Hier zeigte sich ein signifikant besseres Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben der Patienten mit einem venösen Ereignis bei einem p-Wert von 0,032. Das ereignisfreie Überleben war gleich dem Gesamtüberleben, da es zu keinem Ereignis nach der Therapie kam. Bei der genaueren Analyse der Ereignisse fiel auf, dass die größte Gruppe der venösen Geschehen eine VTE mit 54 % und bei den arteriellen Geschehen eine KHK mit 39 % war, von denen die Hälfte einen NSTEMI aufwies. Wir gehen davon aus, dass das schlechtere *outcome* der arteriellen Kohorte auf das allgemein schlechtere Überleben zurückzuführen ist, das mit den genannten Erkrankungen einhergeht.

Weiter konnten wir in unserer Studie zeigen, dass die Patienten, die eine antithrombotische Therapie, beziehungsweise eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern erhielten weder vor dem Krankenhausaufenthalt ($p = 0,768$), noch während der Konditionierung ($p = 0,551$) signifikant seltener thromboembolische, beziehungsweise kardiovaskuläre Ereignisse erlitten. Nach der Therapie kam es zu keinem thromboembolischen-, beziehungsweise kardiovaskulären Ereignis.

Eine weitere Frage, die wir uns gestellt haben, ob Patienten unter Thrombozytenaggregationshemmern zur Prävention arterieller Geschehen häufiger zu venösen Geschehen tendieren konnten wir in keinem der untersuchten Zeitpunkte als signifikant ansehen. Ebenso traten kardiovaskuläre Ereignisse nicht häufiger bei Patienten auf, welche antikoagulatorisch therapiert worden sind.

Weiter konnten wir zeigen, dass Patienten nach der Entlassung mit einer antikoagulatorischen Therapie, beziehungsweise einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern kein Patient ein Blutungsereignis erlitt.

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich bei Ziegler et al., in deren Studie zum Aufkommen von VTE bei 185 ALL Patienten kein Patient an einer VTE verstarb

und kein Patient unter einer antikoagulatorischen Prophylaxe eine Blutungskomplikation erlitt (Ziegler et al., 2005).

Zusammenfassend konnten wir auch bei den Patienten mit einer ALL keine Nachteile einer thromboembolischen Prophylaxe im Hinblick auf die Risiken einer Blutung in unserer Studie feststellen können. Jedoch hatten wir auch keine Vorteile der Prophylaxe weder im Auftreten eines thromboembolischen Geschehens, noch im Überleben feststellen können.

5.6 Kritische Hinterfragung und Einschätzung der Studienergebnisse

Diese retrospektive Arbeit weist sowohl Stärken als auch Schwächen auf. Eine Stärke der Studie ist ihr umfangreiches Patientenkollektiv. Insbesondere das der allogenen transplantierten Patienten und der AML Patienten. Hier wurden insgesamt 762 allogene und 423 AML Patienten analysiert. Im Vergleich dazu sind die teils signifikanten Ergebnisse bei dem Patientenkollektiv der autolog transplantierten Patienten und der ALL Patientenkohorte durch ihre geringe Fallzahl von insgesamt sieben autologen und 13 ALL Patienten von keiner großen statistischen Relevanz.

Wir konnten durch unsere einheitlichen und klar strukturierten Auswahlkriterien einen hohen Grad an Reproduzierbarkeit gewährleisten. So zeigten unsere Patientenkohorten ausgewählte Charakteristika, die sich gut mit schon bestehenden Studien vergleichen ließen, um so die Relevanz unserer Ergebnisse in Bezug zu anderen Studien bewerten zu können. So waren wir in der Lage durch die Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht, oder vorbestehende Erkrankung das *outcome* unserer Patientenkohorten mit denselben Merkmalen anderer Studien mit ähnlichen Kohorten zu vergleichen. Ein Nachteil zeigte sich in der Art der Datenerhebung. So wurde der gesamte Datensatz nur einmal durch eine Person analysiert, hierbei können Patienten, die in die Studie hätten integriert werden müssen übersehen worden sein. So kann es eher zu Fehlern gekommen sein, als würde der Datensatz durch unterschiedliche Personen, die unabhängig voneinander den Datensatz bearbeitet hätten und dies bestmöglich wiederholt, um die mögliche Produktion von Fehlern so gering zu halten.

Weiter kam es infolge des retrospektiven Studiendesigns durch spezifische Auswahl der Patienten zur Stichprobenverzerrung. Insbesondere im Hinblick auf Risikofaktoren, die in unserer Studie nicht erfasst wurden, die die Bildung einer Thrombose förderten wie Thrombophilien. Eine weitere Schwäche bildete das *follow-up*. Zum einen war kein einheitlicher Zeitraum festgelegt, indem ein klar definiertes Endscreening stattgefunden hat. Insbesondere im Hinblick auf eine objektive gut reproduzierbare Untersuchungsmethode, um klinisch inapparente Thrombosen oder Blutungen auszuschließen. Diese wurden in unserer gesamten Studie nicht erfasst, da solche Untersuchungsmethoden nicht angewendet wurden. Diese klinisch inapparenten Ereignisse könnten jedoch deutlichen Einfluss auf die Inzidenz der Thrombosen oder Blutungen gehabt haben. Ein weiterer Nachteil des *follow-up* zeigte sich bei den Patienten mit einer Progression. Bei diesen Patienten war die Erkrankung zum Teil so weit fortgeschritten, dass eine palliative Situation eingetreten ist und diese Patienten in einer anderen medizinischen Einrichtung betreut wurden. Somit ist in unserer Studie die Todesursache dieser Patienten häufig nicht erfasst worden, wobei mögliche letale Blutungen oder thromboembolische Geschehen übersehen worden sein könnten. Neben dem Verlust der Endpunkte wurde jedoch die gesamte chemotherapeutische Behandlung an einer Klinik durchgeführt. Hierdurch konnten wir ein hohes Maß an Reproduzierbarkeit durch die standardisierten klinikinternen Behandlungsalgorithmen gewährleisten. Abschließend bleibt zu sagen, dass es sich bei dieser Studie um eine retrospektive Arbeit gehandelt hat. Um aus den Tendenzen, die aus dieser Arbeit entstanden sind statistisch und behandlungsrelevante Ergebnisse zu erzielen wären umfassende randomisierte kontrollierte Studien wünschenswert.

6 Zusammenfassung

Durch den demographischen Wandel wird die Bevölkerung immer älter. Mit dem steigenden Alter kommt es zu einer steigenden Anzahl von Komorbiditäten und malignen Erkrankungen (Piccirillo et al., 2008). Insbesondere die malignen hämatologischen Erkrankungen zeigen ein erhöhtes Potential der Bildung von thromboembolischen Ereignissen (Rickles et al., 2007). Weiter wurde hier eine erhöhte Inzidenz von thromboembolischen Ereignissen während der Behandlung der malignen Erkrankung durch eine Stammzelltransplantation beobachtet (Gonsalves et al., 2008; Stoffel et al., 2010). Werden diese Patienten antikoagulatorisch vor, während oder nach der Therapie behandelt, so zeigte sich ein steigendes Risiko von Blutungen (Gerber et al., 2008). Die momentane Datlage ist sehr übersichtlich und das bestehende Problem des steigenden Risikos einer Blutung während einer antikoagulatorischen Prophylaxe in Bezug auf das Risiko der Bildung eines thromboembolischen Geschehens ohne Prophylaxe ist während der Behandlung von hämatologischen malignen Geschehen präsent.

Aufgrund dieser Problematik war das Ziel dieser retrospektiven Studie die Untersuchung der Häufigkeit der Indikation zur Antikoagulation während aplasierender Chemotherapie, welche Strategien der Antikoagulation verfolgt wurden und wie die entsprechende Prognose aussah in Bezug auf das Überleben der Patienten, sowie das Auftreten von Ereignissen in Form von Thromboembolien oder Blutungen.

Hierbei wurden vier Kohorten gebildet von den über 18-jährigen Patienten die im Zeitraum vom 01.1998 bis zum 12.2015 an dem Medizinischen Universitätsklinikum Tübingen behandelt wurden. Die erste Kohorte bildeten die 762 Patienten, die in diesem Zeitraum mit einer allogenen Stammzelltransplantation behandelt wurden, von denen 117 Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, die einen Grund zur Antikoagulation aufwiesen. 65 Patienten, die mit einer autologen Stammzelltransplantation behandelt wurden, von denen sieben Patienten eingeschlossen wurden. Die dritte Kohorte bildeten die 423 AML Patienten, die keine Stammzelltransplantation erhielten, von denen 76 Patienten in die

Zusammenfassung

Studie integriert wurden und abschließend die 104 ALL Patienten ohne Stammzelltransplantation von denen 13 Patienten eingeschlossen wurden.

In unserer Studie zeigte sich in keiner der vier Kohorten ein signifikanter Unterschied im Auftreten der kardiovaskulären-, oder thromboembolischen Ereignisse zwischen den Patienten mit einer antikoagulatorischen Therapie, beziehungsweise einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern und den Patienten ohne einer solchen Therapie. Dabei machte es keinen Unterschied zu welchem Zeitpunkt die Patienten das Ereignis erlitten, ob vor, während oder nach der Aplasie, beziehungsweise der Konditionierung bei den Patienten ohne Stammzelltransplantation. Weiter zeigte sich, dass die Patienten nicht häufiger venöse Ereignisse erlitten, wenn sie mit einem Medikament behandelt wurden, welches mehr auf den arteriellen Schenkel wirkt und andersherum kam es nicht häufiger zu arteriellen Ereignissen unter der Therapie mit Medikamenten, die auf den venösen Schenkel wirken.

Der in mehreren Studien angesprochene Risiko der Blutungen unter einer antikoagulatorischen Therapie, oder unter der Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern untersuchten wir in unserer Arbeit. In keiner der vier Kohorten konnten wir ein erhöhtes Auftreten von Blutungen unter der antikoagulatorischen Therapie nach der Stammzelltransplantation beziehungsweise der angewendeten Chemotherapie feststellen.

Im Gesamtüberleben konnten wir keinen Vorteil der allogenen oder autolog transplantierten Patienten sowie der AML Patienten mit oder ohne einer antikoagulatorischen Therapie feststellen. Nur bei den ALL Patienten zeigte sich ein signifikant besseres Gesamtüberleben bei den Patienten ohne Antikoagulation. Abschließend können wir sagen, dass die bestehende Problematik der antikoagulatorischen Therapie während der Behandlung von malignen hämatologischen Erkrankungen weiterer Studien bedarf. Wir können nach den Ergebnissen unserer Studie keinen Nachteil einer thromboembolischen Therapie vor, während oder nach der Behandlung der malignen Erkrankung feststellen, müssen jedoch sowohl auf das retrospektive Studiendesign verweisen als auch auf die teilweise kleinen Fallzahlen unserer ALL und autolog transplantierten

ten Patientenkohorten. Um unseren Ergebnissen mehr Relevanz zu verleihen wären umfassende randomisierte kontrollierte Studien wünschenswert.

7 Literaturverzeichnis

- Alikhan, R., Cohen, A. T., Combe, S., Samama, M. M., Desjardins, L., Eldor, A., . . . Turpie, A. G. (2004). "Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study." Arch Intern Med, **164**(9), 963-968.
- Alonso-Escolano, D., Strongin, A. Y., Chung, A. W., Deryugina, E. I., & Radomski, M. W. (2004). "Membrane type-1 matrix metalloproteinase stimulates tumour cell-induced platelet aggregation: role of receptor glycoproteins." Br J Pharmacol, **141**(2), 241-252.
- Ambruso, D. R., Leonard, B. D., Bies, R. D., Jacobson, L., Hathaway, W. E., & Reeve, E. B. (1982). "Antithrombin III deficiency: decreased synthesis of a biochemically normal molecule." Blood, **60**(1), 78-83.
- Andre, P. (2004). "P-selectin in haemostasis." Br J Haematol, **126**(3), 298-306.
- Andreasen, P. A., Egelund, R., & Petersen, H. H. (2000). "The plasminogen activation system in tumor growth, invasion, and metastasis." Cell Mol Life Sci, **57**(1), 25-40.
- Asselta, R., Tenchini, M. L., & Duga, S. (2006). "Inherited defects of coagulation factor V: the hemorrhagic side." J Thromb Haemost, **4**(1), 26-34.
- Balandina, A., Shibeko, A., Kireev, D., Novikova, A., Shmirev, I., Panteleev, M., & Ataullakhanov, F. (2011). "Positive Feedback Loops for Factor V and Factor VII Activation Supply Sensitivity to Local Surface Tissue Factor Density During Blood Coagulation." Biophys J, **101**(8), 1816-1824.
- Barczyk, M., Carracedo, S., & Gullberg, D. (2010). "Integrins." Cell Tissue Res, **339**(1), 269-280.
- Baskin, J. L., Pui, C.-H., Reiss, U., Wilimas, J. A., Metzger, M. L., Ribeiro, R. C., & Howard, S. C. (2009). "Management of occlusion and thrombosis associated with long-term indwelling central venous catheters." The Lancet, **374**(9684), 159-169.
- Baskin, J. L., Pui, C. H., Reiss, U., Wilimas, J. A., Metzger, M. L., Ribeiro, R. C., & Howard, S. C. (2009). "Management of occlusion and thrombosis associated with long-term indwelling central venous catheters." Lancet, **374**(9684), 159.
- Bene, M. C., Castoldi, G., Knapp, W., Rigolin, G. M., Escribano, L., Lemez, P., . . . van't Veer, M. (2004). "CD87 (urokinase-type plasminogen activator receptor), function and pathology in hematological disorders: a review." Leukemia, **18**(3), 394-400.
- Benedict, C. R., Pakala, R., & Willerson, J. T. (1994). "Endothelial-dependent procoagulant and anticoagulant mechanisms. Recent advances in understanding." Tex Heart Inst J, **21**(1), 86-90.
- Bertina, R. M. (2009). "The role of procoagulants and anticoagulants in the development of venous thromboembolism." Thromb Res, **123 Suppl 4**, S41-45.
- Blasi, F. (1993). "Urokinase and urokinase receptor: a paracrine/autocrine system regulating cell migration and invasiveness." Bioessays, **15**(2), 105-111.

- Blasi, F. (1999). "The urokinase receptor. A cell surface, regulated chemokine." *Apmis*, **107**(1), 96-101.
- Blom, J. W., Doggen, C. J., Osanto, S., & Rosendaal, F. R. (2005). "Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis." *Jama*, **293**(6), 715-722.
- Boraks, P., Seale, J., Price, J., Bass, G., Ethell, M., Keeling, D., . . . Marcus, R. (1998). "Prevention of central venous catheter associated thrombosis using minidose warfarin in patients with haematological malignancies." *Br J Haematol*, **101**(3), 483-486.
- Bottazzi, B., Polentarutti, N., Acero, R., Balsari, A., Boraschi, D., Ghezzi, P., . . . Mantovani, A. (1983). "Regulation of the macrophage content of neoplasms by chemoattractants." *Science*, **220**(4593), 210-212.
- Brown, D. L., & Kouides, P. A. (2008). "Diagnosis and treatment of inherited factor X deficiency." *Haemophilia*, **14**(6), 1176-1182.
- Burke, A. P., Kolodgie, F. D., Farb, A., Weber, D. K., Malcom, G. T., Smialek, J., & Virmani, R. (2001). "Healed Plaque Ruptures and Sudden Coronary Death." *Evidence That Subclinical Rupture Has a Role in Plaque Progression*, **103**(7), 934-940.
- Burleigh, M. C., Briggs, A. D., Lendon, C. L., Davies, M. J., Born, G. V., & Richardson, P. D. (1992). "Collagen types I and III, collagen content, GAGs and mechanical strength of human atherosclerotic plaque caps: span-wise variations." *Atherosclerosis*, **96**(1), 71-81.
- Caine, G. J., Stonelake, P. S., Lip, G. Y. H., & Kehoe, S. T. (2002). "The Hypercoagulable State of Malignancy: Pathogenesis and Current Debate." *Neoplasia*, **4**(6), 465-473.
- Casey, D. P., & Hart, E. C. (2008). "Cardiovascular function in humans during exercise: role of the muscle pump." *J Physiol*, **586**(Pt 21), 5045-5046.
- Cesarman-Maus, G., & Hajjar, K. A. (2005). "Molecular mechanisms of fibrinolysis." *Br J Haematol*, **129**(3), 307-321.
- Chan, M. Y., Andreotti, F., & Becker, R. C. (2008). "Hypercoagulable states in cardiovascular disease." *Circulation*, **118**(22), 2286-2297.
- Chaturvedi, S., Neff, A., Nagler, A., Savani, U., Mohty, M., & Savani, B. N. (2016). "Venous thromboembolism in hematopoietic stem cell transplant recipients." *Bone Marrow Transplant*, **51**(4), 473-478.
- Cho, J., & Mosher, D. F. (2006). "Role of fibronectin assembly in platelet thrombus formation." *J Thromb Haemost*, **4**(7), 1461-1469.
- CollaborativeGroup. (2005). "Allogeneic Peripheral Blood Stem-Cell Compared With Bone Marrow Transplantation in the Management of Hematologic Malignancies: An Individual Patient Data Meta-Analysis of Nine Randomized Trials." *J Clin Oncol*, **23**(22), 5074-5087.
- Collen, D., & Lijnen, H. R. (1991). "Basic and clinical aspects of fibrinolysis and thrombolysis." *Blood*, **78**(12), 3114-3124.
- Conway, E. M. (2012). "Thrombomodulin and its role in inflammation." *Semin Immunopathol*, **34**(1), 107-125.
- Coughlin, S. R. (1999). "How the protease thrombin talks to cells." *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **96**(20), 11023-11027.
- Coughlin, S. R. (2000). "Thrombin signalling and protease-activated receptors." *Nature*, **407**(6801), 258-264.

- Cwikiel, M., Eskilsson, J., Albertsson, M., & Stavenow, L. (1996). "The influence of 5-fluorouracil and methotrexate on vascular endothelium. An experimental study using endothelial cells in the culture." Ann Oncol, **7**(7), 731-737.
- Dahlback, B. (2000). "Blood coagulation." Lancet, **355**(9215), 1627-1632.
- Dahlback, B., & Villoutreix, B. O. (2005). "Regulation of blood coagulation by the protein C anticoagulant pathway: novel insights into structure-function relationships and molecular recognition." Arterioscler Thromb Vasc Biol, **25**(7), 1311-1320.
- Danese, S., Vetrano, S., Zhang, L., Poplis, V. A., & Castellino, F. J. (2010). "The protein C pathway in tissue inflammation and injury: pathogenic role and therapeutic implications." Blood, **115**(6), 1121-1130.
- De Stefano, V., SorÀ, F., Rossi, E., Chiusolo, P., Laurenti, L., Fianchi, L., . . . Leone, G. (2005). "The risk of thrombosis in patients with acute leukemia: occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment." Journal of Thrombosis and Haemostasis, **3**(9), 1985-1992.
- Di Cera, E. (2009). "Serine Proteases." IUBMB Life, **61**(5), 510-515.
- Di Scipio, R. G., Kurachi, K., & Davie, E. W. (1978). "Activation of human factor IX (Christmas factor)." J Clin Invest, **61**(6), 1528-1538.
- Diaz-Ricart, M., Estebanell, E., Lozano, M., Aznar-Salatti, J., White, J. G., Ordinas, A., & Escolar, G. (2000). "Thrombin facilitates primary platelet adhesion onto vascular surfaces in the absence of plasma adhesive proteins: studies under flow conditions." Haematologica, **85**(3), 280-288.
- Drake, T. A., Morrissey, J. H., & Edgington, T. S. (1989). "Selective cellular expression of tissue factor in human tissues. Implications for disorders of hemostasis and thrombosis." Am J Pathol, **134**(5), 1087-1097.
- Drake, T. A., Ruf, W., Morrissey, J. H., & Edgington, T. S. (1989). "Functional tissue factor is entirely cell surface expressed on lipopolysaccharide-stimulated human blood monocytes and a constitutively tissue factor-producing neoplastic cell line." J Cell Biol, **109**(1), 389-395.
- Dublin, E., Hanby, A., Patel, N. K., Liebman, R., & Barnes, D. (2000). "Immunohistochemical Expression of uPA, uPAR, and PAI-1 in Breast Carcinoma : Fibroblastic Expression Has Strong Associations with Tumor Pathology." Am J Pathol, **157**(4), 1219-1227.
- Dubuisson, L., Monvoisin, A., Nielsen, B. S., Le Bail, B., Bioulac-Sage, P., & Rosenbaum, J. (2000). "Expression and cellular localization of the urokinase-type plasminogen activator and its receptor in human hepatocellular carcinoma." J Pathol, **190**(2), 190-195.
- Elin, R. (2011). Reference InterVals and Laboratory Values. In L. Goldman & A. I. Schafer (Eds.), *Cecil Medicine* (pp. 2558-2569). Philadelphia: Saunders Elsevier.
- Engbers, M. J., Blom, J. W., Cushman, M., Rosendaal, F. R., & van Hylckama Vlieg, A. (2014). "The contribution of immobility risk factors to the incidence of venous thrombosis in an older population." Journal of Thrombosis and Haemostasis, **12**(3), 290-296.
- Esmon, C. T., Esmon, N. L., & Harris, K. W. (1982). "Complex formation between thrombin and thrombomodulin inhibits both thrombin-catalyzed

- fibrin formation and factor V activation." J Biol Chem, **257**(14), 7944-7947.
- Ezihe-Ejiofor, J. A., & Hutchinson, N. (2013). "Anticlotting mechanisms 1: physiology and pathology." Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain.
- Falanga, A. (1998). "Mechanisms of Hypercoagulation in Malignancy and during Chemotherapy." Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis, **28**(suppl 3)(Suppl. 3), 50-60.
- Falanga, A., Marchetti, M., Giovanelli, S., & Barbui, T. (1996). "All-trans-retinoic acid counteracts endothelial cell procoagulant activity induced by a human promyelocytic leukemia-derived cell line (NB4)." Blood, **87**(2), 613-617.
- Farb, A., Burke, A. P., Tang, A. L., Liang, T. Y., Mannan, P., Smialek, J., & Virmani, R. (1996). "Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death." Circulation, **93**(7), 1354-1363.
- Gailani, D., & Broze, G. J., Jr. (1991). "Factor XI activation in a revised model of blood coagulation." Science, **253**(5022), 909-912.
- Gandrille, S., Borgel, D., Eschwege-Gufflet, V., Aillaud, M., Dreyfus, M., Matheron, C., . . . et al. (1995). "Identification of 15 different candidate causal point mutations and three polymorphisms in 19 patients with protein S deficiency using a scanning method for the analysis of the protein S active gene." Blood, **85**(1), 130-138.
- Gandrille, S., Borgel, D., Sala, N., Espinosa-Parrilla, Y., Simmonds, R., Rezende, S., . . . Aiach, M. (2000). "Protein S deficiency: a database of mutations--summary of the first update." Thromb Haemost, **84**(5), 918.
- Geiger, M. (2007). "Protein C inhibitor, a serpin with functions in- and outside vascular biology." Thromb Haemost, **97**(3), 343-347.
- Gerber, D. E., Segal, J. B., Levy, M. Y., Kane, J., Jones, R. J., & Streiff, M. B. (2008). "The incidence of and risk factors for venous thromboembolism (VTE) and bleeding among 1514 patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: implications for VTE prevention." Blood, **112**(3), 504-510.
- Gettins, P. G. W. (2002). "Serpins Structure, Mechanism, and Function." Chemical Reviews, **102**(12), 4751-4804.
- Gilbert, G. E., Novakovic, V. A., Shi, J., Rasmussen, J., & Pipe, S. W. (2015). "Platelet binding sites for factor VIII in relation to fibrin and phosphatidylserine." Blood, **126**(10), 1237-1244.
- Gonsalves, A., Carrier, M., Wells, P. S., McDiarmid, S. A., Huebsch, L. B., & Allan, D. S. (2008). "Incidence of symptomatic venous thromboembolism following hematopoietic stem cell transplantation." Journal of Thrombosis and Haemostasis, **6**(9), 1468-1473.
- Gordon, S. G., & Mourad, A. M. (1991). "The site of activation of factor X by cancer procoagulant." Blood Coagul Fibrinolysis, **2**(6), 735-739.
- Gosswald, A., Schienkiewitz, A., Nowossadeck, E., & Busch, M. A. (2013). "[Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40-79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]."

- Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, **56**(5-6), 650-655.
- Grondahl-Hansen, J., Peters, H. A., van Putten, W. L., Look, M. P., Pappot, H., Ronne, E., . . . Foekens, J. A. (1995). "Prognostic significance of the receptor for urokinase plasminogen activator in breast cancer." Clin Cancer Res, **1**(10), 1079-1087.
- Hackeng, T. M., Tans, G., Koppelman, S. J., de Groot, P. G., Rosing, J., & Bouma, B. N. (1996). "Protein C activation on endothelial cells by prothrombin activation products generated in situ: meizothrombin is a better protein C activator than alpha-thrombin." Biochem J, **319**(Pt 2), 399-405.
- Hamer, J. D., Malone, P. C., & Silver, I. A. (1981). "The PO₂ in venous valve pockets: its possible bearing on thrombogenesis." Br J Surg, **68**(3), 166-170.
- Hanahan, D., & Folkman, J. (1996). "Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis." Cell, **86**(3), 353-364.
- Haseruck, N., Erl, W., Pandey, D., Tigyi, G., Ohlmann, P., Ravanat, C., . . . Siess, W. (2004). "The plaque lipid lysophosphatidic acid stimulates platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation in whole blood: involvement of P2Y₁ and P2Y₁₂ receptors." Blood, **103**(7), 2585-2592.
- 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), 809-815.
- Hirsh, J., Anand, S. S., Halperin, J. L., & Fuster, V. (2001). "Guide to Anticoagulant Therapy: Heparin." A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association, **103**(24), 2994-3018.
- Hoffman, M. (2003). "Remodeling the Blood Coagulation Cascade." J Thromb Thrombolysis, **16**(1), 17-20.
- Hoffman, M., & Monroe, D. M., 3rd. (2001). "A cell-based model of hemostasis." Thromb Haemost, **85**(6), 958-965.
- Honn, K. V., Steinert, B. W., Moin, K., Onoda, J. M., Taylor, J. D., & Sloane, B. F. (1987). "The role of platelet cyclooxygenase and lipoxygenase pathways in tumor cell induced platelet aggregation." Biochem Biophys Res Commun, **145**(1), 384-389.
- Huang, J. N., & Koerper, M. A. (2008). "Factor V deficiency: a concise review." Haemophilia, **14**(6), 1164-1169.
- Hughes, P. E., & Pfaff, M. (1998). "Integrin affinity modulation." Trends in Cell Biology, **8**(9), 359-364.
- Hunt, L. T., & Dayhoff, M. O. (1980). "A surprising new protein superfamily containing ovalbumin, antithrombin-III, and alpha 1-proteinase inhibitor." Biochem Biophys Res Commun, **95**(2), 864-871.
- Huntington, J. A. (2011). "Serpin structure, function and dysfunction." J Thromb Haemost, **9 Suppl 1**, 26-34.

- Huntington, J. A., Read, R. J., & Carrell, R. W. (2000). "Structure of a serpin-protease complex shows inhibition by deformation." Nature, **407**(6806), 923-926.
- Jerjes-Sanchez, C. (2005). "Venous and arterial thrombosis: a continuous spectrum of the same disease?" European Heart Journal, **26**(1), 3-4.
- Jin, J., & Kunapuli, S. P. (1998). "Coactivation of two different G protein-coupled receptors is essential for ADP-induced platelet aggregation." Proc Natl Acad Sci U S A, **95**(14), 8070-8074.
- Josic, D., Hoffer, L., & Buchacher, A. (2003). "Preparation of vitamin K-dependent proteins, such as clotting factors II, VII, IX and X and clotting inhibitor Protein C." Journal of Chromatography B, **790**(1-2), 183-197.
- Jurasz, P., Alonso-Escolano, D., & Radomski, M. W. (2004). "Platelet-cancer interactions: mechanisms and pharmacology of tumour cell-induced platelet aggregation." Br J Pharmacol, **143**(7), 819-826.
- Kalafatis, M. (2005). "Coagulation factor V: a plethora of anticoagulant molecules." Curr Opin Hematol, **12**(2), 141-148.
- Kalafatis, M., Bertina, R. M., Rand, M. D., & Mann, K. G. (1995). "Characterization of the molecular defect in factor VR506Q." J Biol Chem, **270**(8), 4053-4057.
- Kassim, A. A., & Savani, B. N. (2017). "Hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: A review." Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy.
- Khan, S., & Dickerman, J. D. (2006). "Hereditary thrombophilia." Thromb J, **4**, 15.
- Kinhult, S., Albertsson, M., Eskilsson, J., & Cwikiel, M. (2001). "Antithrombotic treatment in protection against thrombogenic effects of 5-fluorouracil on vascular endothelium: a scanning microscopy evaluation." Scanning, **23**(1), 1-8.
- Kirchhofer, D., & Nemerson, Y. (1996). "Initiation of blood coagulation: the tissue factor/factor VIIa complex." Curr Opin Biotechnol, **7**(4), 386-391.
- Knapp, W., Strobl, H., & Majdic, O. (1994). "Flow cytometric analysis of cell-surface and intracellular antigens in leukemia diagnosis." Cytometry, **18**(4), 187-198.
- Konings, J., Hoving, L. R., Ariens, R. S., Hethershaw, E. L., Ninivaggi, M., Hardy, L. J., . . . Govers-Riemslog, J. W. (2015). "The role of activated coagulation factor XII in overall clot stability and fibrinolysis." Thromb Res, **136**(2), 474-480.
- Kovanen, P. T., Kaartinen, M., & Paavonen, T. (1995). "Infiltrates of Activated Mast Cells at the Site of Coronary Atheromatous Erosion or Rupture in Myocardial Infarction." Circulation, **92**(5), 1084-1088.
- Ku, G. H., White, R. H., Chew, H. K., Harvey, D. J., Zhou, H., & Wun, T. (2009). "Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival." Blood, **113**(17), 3911-3917.
- Kuter, D. J. (2004). "Thrombotic Complications of Central Venous Catheters in Cancer Patients." The Oncologist, **9**(2), 207-216.
- Kwaan, H. C., & Keer, H. N. (1990). "Fibrinolysis and cancer." Semin Thromb Hemost, **16**(3), 230-235.

- Lane, D. A., Philippou, H., & Huntington, J. A. (2005). "Directing thrombin." Blood, **106**(8), 2605-2612.
- Laszik, Z. G., Zhou, X. J., Ferrell, G. L., Silva, F. G., & Esmon, C. T. (2001). "Down-regulation of endothelial expression of endothelial cell protein C receptor and thrombomodulin in coronary atherosclerosis." Am J Pathol, **159**(3), 797-802.
- Law, R. H. P., Zhang, Q., McGowan, S., Buckle, A. M., Silverman, G. A., Wong, W., . . . Whisstock, J. C. (2006). "An overview of the serpin superfamily." Genome Biol, **7**(5), 216.
- Li, A., Davis, C., Wu, Q., Li, S., Kesten, M. F., Holmberg, L. A., . . . Garcia, D. A. (2017). "Management of venous thromboembolism during thrombocytopenia after autologous hematopoietic cell transplantation." Blood Advances, **1**(12), 707-714.
- Lijnen, H. R. (2001). "Elements of the fibrinolytic system." Ann N Y Acad Sci, **936**, 226-236.
- Lipe, B., & Ornstein, D. L. (2011). "Deficiencies of Natural Anticoagulants, Protein C, Protein S, and Antithrombin." Circulation, **124**(14), e365-e368.
- Lopez, J. A., & Chen, J. (2009). "Pathophysiology of venous thrombosis." Thromb Res, **123 Suppl 4**, S30-34.
- Loree, H. M., Kamm, R. D., Stringfellow, R. G., & Lee, R. T. (1992). "Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels." Circ Res, **71**(4), 850-858.
- Lundwall, A., & Brattsand, M. (2008). "Kallikrein-related peptidases." Cell Mol Life Sci, **65**(13), 2019-2038.
- Lyman, G. H., Bohlke, K., Khorana, A. A., Kuderer, N. M., Lee, A. Y., Arcelus, J. I., . . . Falanga, A. (2015). "Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014." J Clin Oncol, **33**(6), 654-656.
- Magagnoli, M., Masci, G., Castagna, L., Pedicini, V., Poretti, D., Morengi, E., . . . Santoro, A. (2006). "Prophylaxis of central venous catheter-related thrombosis with minidose warfarin in patients treated with high-dose chemotherapy and peripheral-blood stem-cell transplantation: Retrospective analysis of 228 cancer patients." American Journal of Hematology, **81**(1), 1-4.
- Mallat, Z., Benamer, H., Hugel, B., Benessiano, J., Steg, P. G., Freyssinet, J. M., & Tedgui, A. (2000). "Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in the peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndromes." Circulation, **101**(8), 841-843.
- Mallat, Z., & Tedgui, A. (2000). "Apoptosis in the vasculature: mechanisms and functional importance." Br J Pharmacol, **130**(5), 947-962.
- Marlar, R. A., & Mastovich, S. (1990). "Hereditary protein C deficiency: a review of the genetics, clinical presentation, diagnosis and treatment." Blood Coagul Fibrinolysis, **1**(3), 319-330.
- Massberg, S., Enders, G., Leiderer, R., Eisenmenger, S., Vestweber, D., Krombach, F., & Messmer, K. (1998). "Platelet-Endothelial Cell Interactions During Ischemia/Reperfusion: The Role of P-Selectin." Blood, **92**(2), 507-515.

- McGuire, E. A., & Tollefsen, D. M. (1987). "Activation of heparin cofactor II by fibroblasts and vascular smooth muscle cells." J Biol Chem, **262**(1), 169-175.
- Monkovic, D. D., & Tracy, P. B. (1990). "Functional characterization of human platelet-released factor V and its activation by factor Xa and thrombin." J Biol Chem, **265**(28), 17132-17140.
- Monroe, D. M., Hoffman, M., & Roberts, H. R. (1996). "Transmission of a procoagulant signal from tissue factor-bearing cells to platelets." Blood Coagulation & Fibrinolysis, **7**(4), 459-464.
- Mosesson, M. W. (2005). "Fibrinogen and fibrin structure and functions." J Thromb Haemost, **3**(8), 1894-1904.
- Murray, C. J., & Lopez, A. D. (1997). "Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study." Lancet, **349**(9063), 1436-1442.
- Nieswandt, B., Brakebusch, C., Bergmeier, W., Schulte, V., Bouvard, D., Mokhtari-Nejad, R., . . . Fassler, R. (2001). "Glycoprotein VI but not alpha2beta1 integrin is essential for platelet interaction with collagen." Embo j, **20**(9), 2120-2130.
- Nurmohamed, M. T., Buller, H. R., & ten Cate, J. W. (1994). "Physiological changes due to age. Implications for the prevention and treatment of thrombosis in older patients." Drugs Aging, **5**(1), 20-33.
- Oliver, J. A., Monroe, D. M., Roberts, H. R., & Hoffman, M. (1999). "Thrombin activates factor XI on activated platelets in the absence of factor XII." Arterioscler Thromb Vasc Biol, **19**(1), 170-177.
- Olson, S. T., Bjork, I., & Bock, S. C. (2002). "Identification of critical molecular interactions mediating heparin activation of antithrombin: implications for the design of improved heparin anticoagulants." Trends Cardiovasc Med, **12**(5), 198-205.
- Olson, S. T., Bjork, I., Sheffer, R., Craig, P. A., Shore, J. D., & Choay, J. (1992). "Role of the antithrombin-binding pentasaccharide in heparin acceleration of antithrombin-proteinase reactions. Resolution of the antithrombin conformational change contribution to heparin rate enhancement." J Biol Chem, **267**(18), 12528-12538.
- Palta, S., Saroa, R., & Palta, A. (2014). "Overview of the coagulation system." Indian J Anaesth, **58**(5), 515-523.
- Paul, S., Kantarjian, H., & Jabbour, E. J. (2016). "Adult Acute Lymphoblastic Leukemia." Mayo Clin Proc, **91**(11), 1645-1666.
- Pedersen, H., Brunner, N., Francis, D., Osterlind, K., Ronne, E., Hansen, H. H., . . . Grondahl-Hansen, J. (1994). "Prognostic impact of urokinase, urokinase receptor, and type 1 plasminogen activator inhibitor in squamous and large cell lung cancer tissue." Cancer Res, **54**(17), 4671-4675.
- Piccirillo, J. F., Vlahiotis, A., Barrett, L. B., Flood, K. L., Spitznagel, E. L., & Steyerberg, E. W. (2008). "The Changing Prevalence of Comorbidity Across the Age Spectrum." Crit Rev Oncol Hematol, **67**(2), 124-132.
- Plesner, T., Ralfkiaer, E., Wittrup, M., Johnsen, H., Pyke, C., Pedersen, T. L., . . . Dano, K. (1994). "Expression of the receptor for urokinase-type

- plasminogen activator in normal and neoplastic blood cells and hematopoietic tissue." Am J Clin Pathol, **102**(6), 835-841.
- Pratt, C. W., & Church, F. C. (1992). "Heparin binding to protein C inhibitor." J Biol Chem, **267**(13), 8789-8794.
- Rambaldi, A., Alessio, G., Casali, B., Passerini, C. G., Donati, M. B., Mantovani, A., & Semeraro, N. (1986). "Induction of monocyte-macrophage procoagulant activity by transformed cell lines." J Immunol, **136**(10), 3848-3855.
- Ramsay, N. K., Coccia, P. F., Krivit, W., Nesbit, M. E., & Edson, J. R. (1977). "The effect of L-asparaginase of plasma coagulation factors in acute lymphoblastic leukemia." Cancer, **40**(4), 1398-1401.
- Rasch, M. G., Lund, I. K., Almasi, C. E., & Hoyer-Hansen, G. (2008). "Intact and cleaved uPAR forms: diagnostic and prognostic value in cancer." Front Biosci, **13**, 6752-6762.
- Rasmussen, U. B., Vouret-Craviari, V., Jallat, S., Schlesinger, Y., Pages, G., Pavirani, A., . . . Van Obberghen-Schilling, E. (1991). "cDNA cloning and expression of a hamster alpha-thrombin receptor coupled to Ca²⁺ mobilization." FEBS Lett, **288**(1-2), 123-128.
- Rauch, U., Bonderman, D., Bohrmann, B., Badimon, J. J., Himber, J., Riederer, M. A., & Nemerson, Y. (2000). "Transfer of tissue factor from leukocytes to platelets is mediated by CD15 and tissue factor." Blood, **96**(1), 170-175.
- Renné, T., Schmaier, A. H., Nickel, K. F., Blombäck, M., & Maas, C. (2012). "In vivo roles of factor XII." Blood, **120**(22), 4296-4303.
- Rezaie, A. R., Cooper, S. T., Church, F. C., & Esmon, C. T. (1995). "Protein C inhibitor is a potent inhibitor of the thrombin-thrombomodulin complex." J Biol Chem, **270**(43), 25336-25339.
- Richardson, P. D., Davies, M. J., & Born, G. V. (1989). "Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques." Lancet, **2**(8669), 941-944.
- Rickles, F. R., Falanga, A., Montesinos, P., Sanz, M. A., Brenner, B., & Barbui, T. (2007). "Bleeding and thrombosis in acute leukemia: What does the future of therapy look like?" Thromb Res, **120**(Supplement 2), S99-S106.
- Rogers, J. S., 2nd, Murgo, A. J., Fontana, J. A., & Raich, P. C. (1988). "Chemotherapy for breast cancer decreases plasma protein C and protein S." J Clin Oncol, **6**(2), 276-281.
- Ruggeri, Z. M. (2007). "The role of von Willebrand factor in thrombus formation." Thromb Res, **120**(Suppl 1), S5-9.
- Sahin, U., Ataca Atila, P., Atila, E., Toprak, S. K., & Demirer, T. (2016). "An overview of hematopoietic stem cell transplantation related thrombotic complications." Crit Rev Oncol Hematol, **107**, 149-155.
- Samama, M. M. (2000). "An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study." Arch Intern Med, **160**(22), 3415-3420.
- Samuel, M., Pixley, R. A., Villanueva, M. A., Colman, R. W., & Villanueva, G. B. (1992). "Human factor XII (Hageman factor) autoactivation by dextran sulfate. Circular dichroism, fluorescence, and ultraviolet difference spectroscopic studies." J Biol Chem, **267**(27), 19691-19697.

- Sangkuhl, K., Shuldiner, A. R., Klein, T. E., & Altman, R. B. (2011). "Platelet aggregation pathway." Pharmacogenet Genomics, **21**(8), 516-521.
- Schulze, H., & Shivdasani, R. A. (2005). "Mechanisms of thrombopoiesis." J Thromb Haemost, **3**(8), 1717-1724.
- Seetoo, D. Q., Crowe, P. J., Russell, P. J., & Yang, J. L. (2003). "Quantitative expression of protein markers of plasminogen activation system in prognosis of colorectal cancer." J Surg Oncol, **82**(3), 184-193.
- Shah, A., Andersson, T. M. L., Ratchet, B., Björkholm, M., & Lambert, P. C. (2013). "Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England, 1971-2006: a population-based study." Br J Haematol, **162**(4), 509-516.
- Shah, P. K. (2003). "Mechanisms of plaque vulnerability and rupture." J Am Coll Cardiol, **41**(4 Suppl S), 15s-22s.
- Shah, P. K. (2007). "Molecular mechanisms of plaque instability." Curr Opin Lipidol, **18**(5), 492-499.
- Shah, P. K. (2008). "Inflammation and Plaque Vulnerability." Cardiovascular Drugs and Therapy, **23**(1), 31-40.
- Shariat, S. F., Roehrborn, C. G., McConnell, J. D., Park, S., Alam, N., Wheeler, T. M., & Slawin, K. M. (2007). "Association of the circulating levels of the urokinase system of plasminogen activation with the presence of prostate cancer and invasion, progression, and metastasis." J Clin Oncol, **25**(4), 349-355.
- Silverman, G. A., Bird, P. I., Carrell, R. W., Church, F. C., Coughlin, P. B., Gettins, P. G., . . . Whisstock, J. C. (2001). "The serpins are an expanding superfamily of structurally similar but functionally diverse proteins. Evolution, mechanism of inhibition, novel functions, and a revised nomenclature." J Biol Chem, **276**(36), 33293-33296.
- Simmonds, R. E., Ireland, H., Kunz, G., & Lane, D. A. (1996). "Identification of 19 protein S gene mutations in patients with phenotypic protein S deficiency and thrombosis. Protein S Study Group." Blood, **88**(11), 4195-4204.
- Steffel, J., Lüscher, T. F., & Tanner, F. C. (2006). "Tissue Factor in Cardiovascular Diseases: Molecular Mechanisms and Clinical Implications." Circulation, **113**(5), 722-731.
- Stenberg, P. E., McEver, R. P., Shuman, M. A., Jacques, Y. V., & Bainton, D. F. (1985). "A platelet alpha-granule membrane protein (GMP-140) is expressed on the plasma membrane after activation." J Cell Biol, **101**(3), 880-886.
- Stoffel, N., Rysler, C., Buser, A., Gratwohl, A., Tsakiris, D. A., & Stern, M. (2010). "Leukocyte count and risk of thrombosis in patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation or intensive chemotherapy." Thromb Haemost, **103**(6), 1228-1232.
- Swystun, L. L., Shin, L. Y. Y., Beaudin, S., & Liaw, P. C. (2009). "Chemotherapeutic agents doxorubicin and epirubicin induce a procoagulant phenotype on endothelial cells and blood monocytes." Journal of Thrombosis and Haemostasis, **7**(4), 619-626.
- Tait, R. C., Walker, I. D., Perry, D. J., Islam, S. I., Daly, M. E., McCall, F., . . . Carrell, R. W. (1994). "Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population." Br J Haematol, **87**(1), 106-112.

- Terwilliger, T., & Abdul-Hay, M. (2017). "Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update." *Blood Cancer J*, **7**(6), e577.
- Togna, G. I., Togna, A. R., Franconi, M., & Caprino, L. (2000). "Cisplatin triggers platelet activation." *Thromb Res*, **99**(5), 503-509.
- Trappe, H. J. (2012). "Atrial fibrillation: established and innovative methods of evaluation and treatment." *Dtsch Arztebl Int*, **109**(1-2), 1-7.
- van der Wal, A. C., Becker, A. E., van der Loos, C. M., & Das, P. K. (1994). "Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology." *Circulation*, **89**(1), 36-44.
- Varga-Szabo, D., Pleines, I., & Nieswandt, B. (2008). "Cell adhesion mechanisms in platelets." *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **28**(3), 403-412.
- Verma, R. P., & Hansch, C. (2007). "Matrix metalloproteinases (MMPs): chemical-biological functions and (Q)SARs." *Bioorg Med Chem*, **15**(6), 2223-2268.
- Vicente, C. P., He, L., Pavao, M. S., & Tollefsen, D. M. (2004). "Antithrombotic activity of dermatan sulfate in heparin cofactor II-deficient mice." *Blood*, **104**(13), 3965-3970.
- Vu, T. K., Hung, D. T., Wheaton, V. I., & Coughlin, S. R. (1991). "Molecular cloning of a functional thrombin receptor reveals a novel proteolytic mechanism of receptor activation." *Cell*, **64**(6), 1057-1068.
- Wang, J., Weiss, I., Svoboda, K., & Kwaan, H. C. (2001). "Thrombogenic role of cells undergoing apoptosis." *Br J Haematol*, **115**(2), 382-391.
- Weiss, N., Keller, C., Hoffmann, U., & Loscalzo, J. (2002). "Endothelial dysfunction and atherothrombosis in mild hyperhomocysteinemia." *Vasc Med*, **7**(3), 227-239.
- Wierzbicki, A. S. (2007). "Homocysteine and cardiovascular disease: a review of the evidence." *Diabetes and Vascular Disease Research*, **4**(2), 143-149.
- Wilczynska, M., Fa, M., Ohlsson, P.-I., & Ny, T. (1995). "The Inhibition Mechanism of Serpins: EVIDENCE THAT THE MOBILE REACTIVE CENTER LOOP IS CLEAVED IN THE NATIVE PROTEASE-INHIBITOR COMPLEX." *Journal of Biological Chemistry*, **270**(50), 29652-29655.
- Wolberg, A. S., Aleman, M. M., Leiderman, K., & Machlus, K. R. (2012). "Procoagulant activity in hemostasis and thrombosis: Virchow's triad revisited." *Anesth Analg*, **114**(2), 275-285.
- Wu, K. K., & Thiagarajan, P. (1996). "Role of endothelium in thrombosis and hemostasis." *Annu Rev Med*, **47**, 315-331.
- Wu, Y.-Y., Tang, L., & Wang, M.-H. (2017). "Leukemia and Risk of Venous Thromboembolism: A Meta-analysis and Systematic Review of 144 Studies Comprising 162,126 Patients." *Scientific Reports*, **7**(1), 1167.
- Xiao, T., Takagi, J., Coller, B. S., Wang, J. H., & Springer, T. A. (2004). "Structural basis for allostery in integrins and binding to fibrinogen-mimetic therapeutics." *Nature*, **432**(7013), 59-67.
- Yago, T., Lou, J., Wu, T., Yang, J., Miner, J. J., Coburn, L., . . . Zhu, C. (2008). "Platelet glycoprotein Ibalpha forms catch bonds with human WT vWF but not with type 2B von Willebrand disease vWF." *J Clin Invest*, **118**(9), 3195-3207.

Literaturverzeichnis

- Yau, J. W., Teoh, H., & Verma, S. (2015). "Endothelial cell control of thrombosis." BMC Cardiovasc Disord, **15**.
- Ziegler, S., Sperr, W. R., Knobl, P., Lehr, S., Weltermann, A., Jager, U., . . . Lechner, K. (2005). "Symptomatic venous thromboembolism in acute leukemia. Incidence, risk factors, and impact on prognosis." Thromb Res, **115**(1-2), 59-64.
- Zöller, B., Svensson, P. J., He, X., & Dahlbäck, B. (1994). "Identification of the same factor V gene mutation in 47 out of 50 thrombosis-prone families with inherited resistance to activated protein C." J Clin Invest, **94**(6), 2521-2524.

8 Erklärung zum Eigenanteil

Hiermit versichere ich die vorliegende Dissertationsschrift selbstständig und ohne weitere, als die von mir angegebenen Mittel und Quellen verfasst zu haben. Die Konzeption dieser Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit PD Dr. Sebastian Haen. Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie am Universitätsklinikum Tübingen.

Nach Einarbeitung durch Dr. Haen habe ich eigenständig die Datenrecherche in Form von digitalen Patientenunterlagen aus dem klinikinternen Verwaltungssystem SAP, sowie LAURIS und IDAS der Medizinischen Klinik Tübingen durchgeführt. Sämtliche personenbezogene Daten wurden anonymisiert und verschlüsselt. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Einarbeitung durch Dr. Haen.

Yano Pöhlmann

Hamburg, 30.10.2019

9 Danksagung

Ich möchte mich ganz besonders bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Sebastian Haen bedanken, der mir durch seine äußerst zuverlässige, kompetente und stets freundliche Betreuung diese Arbeit ermöglicht hat. Bei ihm möchte ich mich bedanken für die Unterstützung der Konzeption dieser Arbeit, sowie für die Anleitung zur Erhebung und Auswertung der Daten und für die hilfreichen Korrekturvorschläge.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Lothar Kanz und Herrn Prof. Dr. Wolfgang Bethge für die Möglichkeit an ihrer Klinik meine Doktorarbeit zu erstellen. Des Weiteren danke ich dem Team der Stammzelltransplantationseinheit und der Leukämiestationen für die Unterstützung bei der Datenerhebung, insbesondere Dr. Christoph Faul, Prof. Dr. Robert Möhle, Prof. Dr. Wichard Vogel und Prof. Dr. Katja Weisel.

Für die Pflege der Transplantationsdatenbanken und weiterführende Dokumentation danke ich Frau Diana Kilian, Dr. Susanne Renner, Sonja Liewer und Beatriz Sanchez-Navarro.

Weiter möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Martin Ebinger bedanken für die Ausarbeitung des Zweitgutachtens.