

Aus der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt
Hämatologie und Onkologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Eine Analyse zur Prädiktion und Prävention von
thromboembolischen Ereignissen bei ambulanten Patienten mit
inoperablem Pankreaskarzinom

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von
Marja Franziska Frank (geb. Linke)

aus Thedinghausen

Datum der Promotion: 04. Juni 2021

Inhaltsverzeichnis

Deckblatt.....	1
Inhaltsverzeichnis.....	3
Zusammenfassung	6
Abstract	7
1 Einleitung.....	8
1.1 Das Pankreaskarzinom	9
1.1.1 Definition und Epidemiologie	9
1.1.2 Ätiologie	10
1.1.3 Genetische und hereditäre Aspekte.....	10
1.1.4 Molekulare Grundlagen.....	11
1.1.5 Diagnostik	12
1.1.6 Klassifikation	13
1.1.7 Histologische Differenzierung	14
1.1.8 Therapeutisches Vorgehen.....	14
1.2 Das krebsassoziierte venös thromboembolische Ereignis (VTE)	15
1.3 VTE im Rahmen einer Pankreaskarzinomerkrankung	18
1.4 Khorana-Score.....	19
1.5 Internationaler Leitlinienstand	20
1.6 Zugrundeliegende Studie und vergleichbare Studien	21

1.7	Motivation.....	23
2	Zielstellung	25
2.1	Primärziel	25
2.2	Sekundärziel	25
3	Material und Methoden	26
3.1	CONKO-004-Studie: A Prospective, Randomized trial Of Simultaneous Pancreatic cancer treatment with Enoxaparin and ChemoTherapy (PROSPECT)	26
3.1.1	Patientengut.....	26
3.1.2	Behandlungsplan und Therapieschema	27
3.1.3	Enoxaparin (Handelsname: Clexane®)	30
3.2	Basisdatenerhebung	30
3.3	Thromboseerfassung	31
3.4	Statistische Auswertung	32
3.5	Datenverarbeitung	32
3.5.1	Variablen.....	33
3.6	Modellberechnung	37
3.7	Der Khorana-Score	43
3.8	Blutungsereignisse	43
4	Ergebnisse	45
4.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	45

4.2	Inzidenz venös-thromboembolischer Ereignisse	48
4.2.1	Abhängigkeit eines VTE von Therapie-Arm und NMH.....	55
4.3	Modell-Ergebnisse	57
4.4	Ergebnisse Khorana Variablen	66
4.5	Klinisch relevante Blutungsereignisse	67
5	Diskussion	69
5.1	Alternativen zu Enoxaparin	73
5.2	Patientencharakteristika	74
5.3	Modell	78
	Literaturverzeichnis	89
	Eidesstattliche Versicherung	107
	Lebenslauf	108
	Danksagung	109

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung: Die primäre Prophylaxe eines venösen thromboembolischen Ereignisses (VTE) bei ambulanten Pankreaskarzinompatienten obliegt aktuell der individuellen Entscheidung des behandelnden Arztes. Seit 2008 wurden diverse Scores entwickelt, die mittels einer Risikoeinteilung Ärzte darin unterstützen sollen, systematisch Patienten ausfindig zu machen, die von einer primären VTE-Prophylaxe am stärksten profitieren würden. Keiner der derzeitig verfügbaren Scores zeigt die Fähigkeit, speziell Pankreaskarzinompatienten zu identifizieren, bei denen die VTE-Prophylaxe das erhöhte Risiko einer Antikoagulation hinreichend rechtfertigt. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, ein individuelles Modell zu entwickeln, das speziell für das Pankreaskarzinom im ambulanten Anwendungsfall genutzt werden kann.

Patienten und Methodik: In dieser Arbeit wurden Daten jener Patienten der CONKO-004-Studie verwendet, die keine niedermolekularen Heparine (NMH) erhielten (n=152), um mit Hilfe der logistischen Regressionsanalyse ein Modell zur VTE-Prävention für Pankreaskarzinompatienten zu entwickeln. Weiterhin wurde am gesamten Patientenkollektiv (n=312) analysiert, wie sich die NMH-Medikation auf die Rate von Blutungsereignissen auswirkt.

Ergebnisse: Untergewichtige (BMI < 18,5) und Patienten älter als 60 Jahre wurden als besonders VTE gefährdet identifiziert. Basierend auf Parametern aus dem logistischen Regressionsmodell wurde ein Modell mit zwei Risikokategorien erstellt. Die VTE-Rate in der Niedrigrisiko-Kategorie war 2,0%, die in der Hochrisiko-Kategorie 13,9%.

Folgerung: Durch das Modell wurde eine für diese Kohorte signifikante Trennung der Pankreaskarzinompatienten erreicht, die außerordentlich gefährdet sind, ein VTE in den ersten drei Monaten der Therapie zu erleiden. Die Einteilung in die Risikokategorien zeigte kein signifikant erhöhtes Risiko für die Hochrisikopatienten im Auftreten klinisch relevanter Blutungen. Das Modell basiert auf standardmäßig erhobenen Parametern. Daher könnte das hier erstellte Modell, nach Validierung durch weitere Patientenkollektive, insbesondere auch im ambulanten Rahmen unmittelbar verwendet werden.

Abstract

Background and Objective: Currently the primary prophylaxis for a venous thromboembolic event (VTE) in outpatient pancreatic cancer patients is the individual decision of the responsible physician. Since 2008, several models have been developed with the aim to help physicians to systematically identify patients who would benefit most from primary VTE prophylaxis. However, none of the presently available models has the ability to identify those pancreatic cancer patients for whom VTE prophylaxis sufficiently justifies the increased risk of anticoagulation. The objective of the present work was to develop a new model which can be used specifically for pancreatic cancer in the outpatient setting.

Patients and methods: In this study, data from patients in the CONKO-004 study who were not receiving low molecular weight heparin (LMWH) (n=152) were used to develop a risk model for VTE prophylaxis using logistic regression. Additionally, the entire patient collective of the CONKO-004 study (n=312) was used to analyze how LMWH medication affects the rate of bleeding events.

Results: Underweight patients (BMI < 18.5) and patients older than 60 years were identified as being particularly at risk of VTE. Based on parameters from the logistic regression model, a two-risk categories score was developed. The VTE rate in the low-risk category was 2.0%, while that in the high-risk category was 13.9%.

Conclusion: The model created was able to significantly separate those pancreatic cancer patients of the cohort who were in substantial danger of suffering a VTE during the first 3 months of treatment. The classification into the two risk categories showed no significant danger for patients in the high-risk category for the occurrence of clinically relevant bleeding events. The model is based on standard data typically collected in the outpatient setting. Therefore, after validation in independent pancreatic cancer cohorts, the model developed in this study could be adopted in outpatient settings immediately.

1 Einleitung

In der Todesursachenstatistik befinden sich bösartige Neubildungen mit zirka 25% auf Platz zwei. Herz-Kreislauf Erkrankungen stehen auf Platz eins und Krankheiten des Atmungssystems auf Platz drei [1]. Betrachtet man die unterschiedlichen Karzinomentitäten, tritt bei Männern Lungen-, Darm-, Prostata- und Pankreaskrebs und bei Frauen Brustdrüsen-, Darm-, Lungen- und Pankreaskrebs am häufigsten auf [2].

Bei der Therapie einer Krebserkrankung muss nicht nur die Erkrankung selbst, sondern auch die assoziierten Symptome wie unter anderen Anämie, Depression oder Fatigue adäquat therapiert werden, da die Lebensqualität sich entscheidend auf die Prognose auswirkt [3]. Zudem müssen auftretende Therapienebenwirkungen wie Immunschwäche, thromboembolische Ereignisse oder gastrointestinale Beschwerden umfassend behandelt und ihnen bestenfalls bereits präventiv begegnet werden. Gerade bei radikaler Chemotherapie können die Nebenwirkungen zum Abbruch der Therapie führen [4]. Um eine optimale Therapie zu gewährleisten, ist es nötig, Patientengruppen so weit zu differenzieren, dass eine möglichst individuelle Therapie der primären Krebserkrankung und auch der Nebenwirkungen erfolgen kann.

Zur besseren Vorhersage und Therapie eines thromboembolischen Ereignisses, einer häufigen Begleiterkrankung und Nebenwirkung bei Krebserkrankungen, entwickelten Khorana et al. (2008) einen Score, der Krebspatienten verschiedener solider Krebsentitäten anhand eines Punktesystems in drei Risikogruppen einteilt [5]. In der letzten Dekade wurde der Khorana-Score reevaluiert, mit verschiedenen Kohorten auf der ganzen Welt validiert und kontrovers diskutiert. Eine aktuelle Metaanalyse mit über 30000 Patienten stellt in Frage, dass der Khorana-Score sicher anzuwenden ist, da Patienten einem zu niedrigen Thromboserisiko zugeordnet werden könnten [6,7]. Für die spezifische Gruppe der Patienten mit Pankreaskarzinom kann mit dem Khorana-Score keine sichere Vorhersage gemacht werden [8,9]. Daher ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, ein individuelles Modell zu entwickeln, das speziell für das Pankreaskarzinom im ambulanten Setting genutzt werden kann.

1.1 Das Pankreaskarzinom

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Das duktales Adenokarzinom ist mit 80-90% der Fälle die häufigste maligne Entartung des Pankreas [10,11]. Etwa 10% der Pankreaskarzinome sind Azinuszellkarzinome, Zystadenokarzinome, Riesenzellkarzinome und intraduktales papilläres muzinöses Neoplasien. Weitere zirka 10% sind Insulinome, Gastrinome und „nonfunctioning“ neuroendokrine Tumore (NET), welche alle drei zu den NETs gezählt werden [10].

Am häufigsten manifestiert sich eine bösartige Neubildung am Caput pancreatis (60-70%), 10-15% finden sich an der Cauda pancreatis und 5-10% am Corpus pancreatis [11]. Auf histologischer Ebene liegt das karzinöse Gewebe eingebettet in fibrinreichem Stroma, Zellen des zellulären Immunsystems und extrazellulärer Matrix [12]. Diese Komposition erlaubt ein komplexes Zusammenspiel, welches zu einem nahezu dynamischen Mikromilieu führt, das den Tumor beim weiteren Wachsen, Invasion und Metastasierung unterstützt [13,14].

In Deutschland liegt das Lebenszeitrisiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken bei 1,7% [15] und weltweit bei zirka 1% [16]. Die Tendenz, in Deutschland an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, ist seit Jahren ansteigend. 2010 lag die Anzahl der Neudiagnosen bei 16080 Patienten, 2014 bei 17100 und für 2018 wurde eine weiter steigende Tendenz von 19000 Patienten prognostiziert [15]. Die Letalitätsrate veränderte sich dabei jedoch nicht und liegt weiterhin bei 0,99 [17]. Die Inzidenzerhöhung hängt mit der steigenden Lebenserwartung zusammen. Deutsche erreichen mit höherer Wahrscheinlichkeit das Alter, in dem die Pankreaskarzinomerkrankung am häufigsten auftritt [15]. Damit ist das Pankreaskarzinom eine Krebsart, für die sich die Überlebensrate in den letzten 30 Jahren nicht grundlegend verbessert hat [18]. Das Pankreaskarzinom liegt in der Todesursachenstatistik, bezogen auf maligne Neubildungen, in Deutschland an vierter Stelle [1,18]. Aufgrund der unterschiedlichen Bevölkerungsstruktur [19] ist es weltweit hingegen nicht unter den zehn häufigsten Krebsarten [20] zu finden.

Das Verhältnis von erkrankten Männern zu Frauen ist nahezu 1:1 [10], unterliegt jedoch einer stetigen Varianz. Männer erkranken im Durchschnitt in jüngeren Jahren (72 Jahre), während das mittlere Erkrankungsalter bei Frauen bei 75 Jahren liegt [15,21].

1.1.2 Ätiologie

Derzeit wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen. In zirka 5-10% der Pankreaskarzinomfälle konnten genetische Faktoren nachgewiesen werden [22].

Für Nikotinkonsum konnte ein kontributinaler Zusammenhang nachgewiesen werden [23]. In einem großen Teil der Studien wird von einem zwei- bis dreifach erhöhten Risiko von Rauchern ausgegangen, das sich erst nach 15-jähriger Abstinenz dem Risiko von Nichtrauchern wieder angleicht. Wiederkehrend diskutiert werden Hypothesen, nach denen das Pankreaskarzinom mit Koffeinkonsum, Alkoholmissbrauch und chronischer Pankreatitis zusammenhängen soll, die bisher aber nicht signifikant bestätigt werden konnten. Während eine gemüse- und fruchtreiche Diät das Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken senkt, ist eine Korrelation zwischen einer fettreichen Ernährung und dem Pankreaskarzinom festgestellt worden [24,25]. Außerdem zeigten Wolpin et al. 2009, dass Patienten mit den Blutgruppen A, B und AB gegenüber Patienten mit der Blutgruppe 0 ein erhöhtes Risiko haben zu erkranken [26].

1.1.3 Genetische und hereditäre Aspekte

In den letzten Jahrzehnten wurden über 12 Keimbahnmutationen gefunden, die mit dem Pankreaskarzinom in Verbindung gebracht werden. Die vier wichtigsten meist mutierten Onkogene sind KRAS (90%), DPC4, CDKN2A und TP53 [13]. Sind Patienten von einer Mutation im BRCA1 und 2 Gen betroffen steigt das Risiko weiter [17]. Eine erhöhte Rate an Pankreaskarzinomerkrankungen lässt sich außerdem beim familiären atypischen multiplen Muttermal- und Melanomsyndrom (FAMMM) nachweisen, wenn dieses gemeinsam mit einer Mutation im CDKN2A/p16/MTS1 Gen (einem Zell-Zyklus-Inhibitor auf Chromosom 9) auftritt. Außerdem zeigt sich eine erhöhte Rate an Pankreaskarzinomerkrankungen beim Peutz-Jeghers Syndrom [27], Li-Fraumeni Syndrom, hereditären non-polypösen kolorektalen Karzinom (HNPCC),

bei familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) und Ataxia telangiectasia [16]. Abgesehen von den oben genannten Syndromen konnten Brune et al. 2010 aufzeigen, dass Verwandte ersten Grades eines Pankreaskarzinompatienten ein 6,8-fach erhöhtes Risiko haben, in ihrem Leben ebenfalls an einem Pankreaskarzinom zu erkranken [28].

1.1.4 Molekulare Grundlagen

Die genauen molekularen Grundlagen des Pankreaskarzinoms konnten bislang nicht vollständig geklärt werden. Derzeit geht die Forschung davon aus, dass es sich bei der Entstehung eines Pankreaskarzinoms um die Akkumulation von Genmutationen handelt [22,29]. Zu Beginn finden sich prämaligne Läsionen, die vom Pankreasgangepithel der kleinen Pankreasgänge ausgehen. Zu diesen prämaligen Läsionen werden intraepitheliale Neoplasien (PanIN), intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien (IPMN) und muzinöse zystische Neoplasien (MCN) gezählt [12]. Am weitesten erforscht sind die PanINs. Sie entdifferenzieren sich über drei Schweregrade, bis es zur Invasion der noch intakten Basalmembran kommt und es sich somit definitionsgemäß um ein Pankreaskarzinom handelt. In der folgenden Tabelle 1 werden die Schweregrade der Entdifferenzierung dargestellt [12].

Tabelle 1 Schweregrade der Entdifferenzierung (übernommen aus [12])

Schweregrade der Entdifferenzierung	
Grad I	Auftreten eines säulenartigen, muzinösen Epithel; architektonische Desorganisation
Grad II	Säulenartiges muzinöses Epithel; architektonische Desorganisation; Kernatypien
Grad III	Säulenartiges, muzinöses Epithel; architektonische Desorganisation; schwere Kernatypien

Von einer PanIN Grad I zu einem Pankreaskarzinom steigt die Anzahl der Mutationen [30]. Charakteristisch für den histologischen Aufbau des Pankreaskarzinoms ist das dichte Stroma, das die Krebszellen umgibt [12,13]. Das Verhältnis zwischen Stroma zu Karzinom beträgt 3:1 [31]. Das den Tumor umgebende

Gewebe wird als desmoplastische Reaktion (tumorinduzierte Bindegewebsbildung) angesehen [14]. Die desmoplastische Reaktion zeichnet sich durch anormal geringe Vaskularisation mit kleinen permeablen Blutgefäßen [32] und auffallend üppigem Bindegewebe, das auch Mesenchym- und Entzündungszellen enthält, aus [14].

1.1.5 Diagnostik

Die Diagnostik eines Pankreaskarzinoms entspricht vorherrschend einer Tumorklassifizierung. Die Computertomographie (CT) ist Mittel der ersten Wahl und kann mit einer Genauigkeit von 80-90% vorhersagen, ob der Tumor resezierbar ist oder nicht [33]. Neben der Einschätzung der Resezierbarkeit stellt die CT die Umgebung des Tumors und gegebenenfalls den Einbruch in Lymph- oder Blutgefäße dar [34]. Zusätzlich kann eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) durchgeführt werden, die Aussagen zu Tumorperfusion und metabolischer Aktivität zulässt [35]. Weitere diagnostische Verfahren bei Verdacht auf ein Pankreaskarzinom stellen die endoskopische Sonographie, die Endoskopisch Retrograde Cholangio-Pankreatikoskopie (ERCP) die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Magnetresonanztomographie (MRCP) dar [36]. Neben bildgebender Diagnostik wird auch Labordiagnostik durchgeführt, die allgemeine und spezifische Blutwerte wie Carbohydrat-Antigen 19-9 (CA 19-9) und Carcinoembryonales Antigen (CEA) enthält. CA 19-9 ist ein organunspezifischer Tumormarker [37]. CA 19-9 ist ein tumorassoziertes Glykoprotein, das aus der Lewis-a-Blutgruppen-Determinante abgeleitet wurde [38]. Eine Erhöhung findet sich bei verschiedenen Karzinomentitäten sowie im Rahmen von Cholestase, Leberzirrhose oder akuter beziehungsweise chronischer Pankreatitis [39,40]. Gemäß Harsha et al. sollte CA 19-9 nicht zum Screening, sondern nur zum Monitoring während der Chemotherapie oder nach erfolgter Operation verwendet werden [41], da es mit einer Sensitivität von 80% und einer Spezifität von 43% bei einem Trennwert von 37U/ml nicht ausreichend akkurat zur Diagnostik geeignet ist [42]. CEA ist eine Familie aus Glykoproteinen, die aus der Immunglobulinsuperfamilie stammt. Es wird als Tumormarker zum Monitoring und in der Nachsorge verwendet und hauptsächlich in Tumoren des Verdauungstraktes (insbesondere Kolon und Magen), der Mammæ und auch beim Adenokarzinom der Lunge gefunden [43]. Benigne Ursachen für eine CEA-Wert-Erhöhung sind akute sowie chronische Pankreatitis, Hepatitis,

alkoholbedingte Leberzirrhose [39] und positive Nikotinmissbrauchsanamnese [44]. Die Sensitivität bei der Diagnostik des Pankreaskarzinoms ist mit 45% noch geringer als die von CA 19-9, während die Spezifität mit 75% höher ist [42]. Der Trennwert lag im Rahmen der Studie von X.G. Ni et al. bei 5mg/nl [42]. Weiterhin ergab die Studie von X.G. Ni et al., dass die Kombination von CEA und CA 19-9 beim Pankreaskarzinom zwar zu einer noch niedrigeren Sensitivität führt (37%), die Spezifität jedoch auf 84% steigt [42].

1.1.6 Klassifikation

Die Klassifikation (Staging) des Ausbreitungsmusters und die Stadieneinteilung erfolgt gemäß der zum Studienzeitraum aktuellen TNM-Klassifikation [45] (Tabelle 2). Für die vorliegende Arbeit wurde das Pankreaskarzinom in ein Stadium IVa (nicht metastasiert) und IVb (metastasiert) unterteilt (gemäß UICC, 2002) [45].

Tabelle 2 TNM-Klassifikation (übernommen aus [45])

TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms gemäß UICC	
T- Primärtumor	
Tis	Carcinoma in situ (inklusive Pan IN- 3- Läsionen)
T1	Tumor begrenzt auf das Pankreas mit ≤ 2cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor begrenzt auf das Pankreas mit > 2cm in größter Ausdehnung
T3	Tumorausbreitung jenseits des Pankreas, jedoch ohne Infiltration von Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior
T4	Tumorinfiltration von Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior
N- regionäre Lymphknoten a), b)	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M- Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
<p>M Metastase, N „node“, PanIN pankreatische intraepitheliale Neoplasie, T Tumor, UICC „Union for International Cancer Control“ a) Zu den regionären Lymphknoten (LK) zählen die peripankreatischen LK inklusive der proximalen mesenterialen LK, der LK am Ductus choledochus, der LK am Truncus coeliacus (bei Kopftumoren) und der LK im Milzhilus (bei Schwanztumoren). b) Eine pN0-Klassifizierung erfordert mindestens 10 untersuchte LK.</p>	

1.1.7 Histologische Differenzierung

Die histologische Differenzierung (Grading) eines Tumors wird neben dem Staging verwendet, um das Karzinom histologisch in vier Kategorien einzuteilen (Tabelle 3) [46].

Tabelle 3 Grading von Tumoren (übernommen aus [46])

Bezeichnung	Differenzierungsgrad
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Wenig differenziert
G4	Undifferenziert

1.1.8 Therapeutisches Vorgehen

Wurde bei den diagnostischen Verfahren ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Geschehen ausgeschlossen, ist die chirurgische Resektion das Behandlungsverfahren der ersten Wahl [22]. Auch wenn eine R0-Resektion erfolgreich durchgeführt werden konnte, liegen die Rezidivraten in den folgenden zwei Jahren bei 90%. In 20% treten alleinig Metastasen auf, in weiteren 20% kommt es zum lokalen Wiederauftreten des Pankreaskarzinoms und in 60% treten Metastasen und lokale Rezidive auf [21]. Seit die ESPAC-1-Studie, die ESPAC-3-Studie und die CONKO-001-Studie eine signifikante Verlängerung des Überlebens durch eine adjuvante Chemotherapie zeigen konnten, gehört diese zur Standardtherapie nach R0- und R1-Resektionen [47–50]. Ergebnisse der ESPAC-4-Studie zeigen vielversprechende Ergebnisse bezüglich einer Kombinationstherapie von Gemcitabin mit Capecitabin in der adjuvanten Situation. Diese gilt es in weiteren Studien zu validieren [51].

Ist durch eine operative Resektion keine Tumorfreiheit (R0/R1) zu erreichen, stehen palliative chemotherapeutische Behandlungskonzepte zur Verfügung. Die Standardtherapie bei Patienten in mäßigem Allgemeinzustand ist weiter eine Monochemotherapie mit Gemcitabin [52]. Kombinationen von Gemcitabin und

Platinsalzen oder Fluoropyrimidinen konnten zwar das progressionsfreie Überleben, jedoch nicht das Gesamtüberleben verlängern [53]. Zwei palliative Therapieregime, die aktuell bei Patienten in gutem Allgemeinzustand im Vordergrund stehen, sind die Therapie mit nanoliposomalem Paclitaxel in Kombination mit Gemcitabin (Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Clinical Trial, MPACT-Studie) und das unter anderem in der ACCORD-11-Studie untersuchte FOLFIRINOX (Kombinationschemotherapie aus Oxaliplatin, Irinotecan, Leucovorin, 5-Fluoruracil (5-FU)) [52]. FOLFIRINOX zeigte in der ACCORD-11-Studie bei Patienten mit sehr gutem bis gutem Allgemeinzustand einen klinisch bedeutsamen Überlebensvorteil (11,1 Monate vs 6,8 Monate) [54]. Die Kombination von Gemcitabin und nanoliposomalem Paclitaxel (Abraxane) wurde in der MPACT-Studie geprüft und konnte ebenfalls einen klinisch bedeutsamen Überlebensvorteil (8,5 Monate vs 5,7 Monate) bei Patienten in gutem Allgemeinzustand erzielen [55].

Kommt es während oder nach der Erstlinientherapie zu einem Fortschreiten der Tumorerkrankung kann bei ausreichendem Allgemeinzustand eine Zweitlinientherapie angeboten werden. Patienten, die sich nach der Erstlinientherapie in einem guten Allgemeinzustand befinden, profitieren von einer Zweitlinientherapie, die in der Lage ist, das progressionsfreie Überleben und auch das Gesamtüberleben zu verlängern [21]. Die CONKO-003-Studie arbeitete mit dem OFF-Regime (Oxaliplatin/ Folinsäure/ 5-FU), die Überlebenszeit verdoppelte sich im Gegensatz zu Gemcitabin-resistenten Patienten ohne weiterführende oder alleinige Behandlung mit 5-FU [21,56]. Die Kombination von Fluoropyrimidinen mit liposomalem Irinotecan konnte ebenfalls signifikante Ergebnisse in der Zweitlinientherapie zeigen [57]. Hierdurch erhöht sich die Varianz der verfügbaren Sequenztherapien.

1.2 Das krebsassoziierte venös thromboembolische Ereignis (VTE)

Die VTE-Rate ist bei Krebspatienten deutlich erhöht. In 1-8% der Fälle tritt bei Krebspatienten im Laufe der Erkrankung ein VTE auf [58]. Das VTE ist bei Krebspatienten die zweithäufigste Todesursache nach der Krebserkrankung selbst [59] und wird als unabhängiger Prädiktor für kürzeres Überleben diskutiert [60], insbesondere bei symptomatischen VTE [8]. Seit den 90er Jahren hat das krebsassoziierte VTE stetig zugenommen [61]. Ursächlich scheint eine multifaktorielle

Genese. Diese führt zur Entstehung einer hyperkoagulativen Situation durch Interaktion zwischen Krebszellen und dem Gerinnungssystem [62].

Zu den Risikofaktoren eines krebsassoziierten VTE zählen zum einen patientenbezogene Charakteristika wie Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Fettleibigkeit, vorangegangene VTE und Allgemeinzustand, sowie die krebsbezogenen Risikofaktoren wie zum Beispiel Lokalisation, Klassifikation, histologische Differenzierung und Zeit seit Diagnosestellung. Des Weiteren gibt es therapiebezogene Risikofaktoren wie das verwendete Chemotherapieagens, erythropoietinstimulierende Agenzien (ESA), Operationen, Interventionen, Verweilkatheter und Immobilisierung. Die Gabe von ESA führt einerseits zur Erhöhung des Hämoglobinwertes bei Tumorpatienten, was mit einer besseren Tumoroxygenierung und dadurch geringeren Rezidivrate und Metastasierung assoziiert wurde [63], andererseits zeigte sich ein erhöhtes VTE-Risiko je mehr ESA einem Krebspatienten verabreicht wurden [4,64]. Diverse Biomarker wie zum Beispiel prätherapeutische Leukozyten- und Thrombozytenzahl, Hämoglobinwert und Gewebefaktor (engl. Tissue Factor (TF)) können zudem Risikofaktoren darstellen [60]. TF initiiert die Koagulation in vivo. TF kann auf vielen Krebszellen und Mikropartikeln (MP) von Krebszellen, die in die Blutbahn abgegeben werden, gefunden werden. Die zirkulierenden TF-exprimierenden MPs steigern in Tiermodellen die Entstehung eines Thrombus [65]. Insbesondere erhöhte Leukozyten- und Thrombozytenzahlen sowie ein niedriger Hämoglobinwert sind Anzeichen für ein gesteigertes Krankheitsgeschehen, welches mit einem aggressiveren Tumor, Entzündungsreaktionen oder Komorbiditäten einhergehen könnte [4]. Eine Zusammenfassung der Risikofaktoren ist in Tabelle 4 dargestellt.

Bei Nachweis eines VTE erfolgt eine entsprechende therapeutische Antikoagulation. Bei Tumorpatienten hat sich die Therapie mit niedermolekularem Heparin (NMH) gegenüber der Therapie mit oralen Vitamin-K-Antagonisten als vorteilhaft herausgestellt [66]. In aktuellen Studien zeigten sich direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) als gleich effektiv und sicherer im Vergleich zu Warfarin [67]. Zu den DOAK zählen die drei Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban und der Thrombininhibitor Dabigatran [68]. In zwei aktuell durchgeführten Studien, die eine krebsassoziierte VTE-Therapie mit NMH gegenüber Edoxaban beziehungsweise

Rivaroxaban untersuchten, zeigte sich jeweils eine vergleichbare VTE-Rekurrenz, jedoch mit erhöhten Blutungsereignissen in den DOAK Kohorten [69].

Tabelle 4 Risikofaktoren (RF) und Biomarker für eine krebsassoziierte VTE (angelehnt an [4,66])

Krebsbezogene RF	Therapiebezogene RF	Patientenbezogene RF	Biomarker
Lokalisation	Chemotherapie	Alter > 60 Jahre	Thrombozyten (>350000/ul)
Stage	Antiangiogenetische Medikamente (zB. Thalidomide, Lenalidomide)	Geschlecht	Leukozyten (>11000/ul)
Histologie	Hormontherapie	Rasse	Hämoglobin (<10g/dl)
Zeit seit Diagnosestellung	ESA	Übergewicht	
	Transfusionen	VTE in der Vorgeschichte	
	Intravenöse Katheter	Erberkrankungen	
	Radiotherapie	Niedriger Karnofsky Performance Status (KPS)/ Immobilität	
	Operationen >60min	Medizinische Komorbiditäten	
		Rauchen	

In der prophylaktischen Therapie wird unterschieden zwischen hospitalisierten und ambulanten Krebspatienten. Hospitalisierte Krebspatienten erhalten eine zusätzliche pharmakologische VTE-Prophylaxe. Zur Prophylaxe verwendet wird sowohl NMH als auch unfraktioniertes Heparin (UFH). NMH sollten aufgrund des besseren Nebenwirkungsprofils den UFH vorgezogen werden [70]. Aktuelle Studien adressieren den Vorteil von DOAK auch in der prophylaktischen Therapie. So zeigte sich in der Studie von Carrier et al. 2018 ein signifikanter Vorteil in der prophylaktischen Therapie von VTE mit Apixaban gegenüber Plazebo [71].

1.3 VTE im Rahmen einer Pankreaskarzinomerkrankung

Das Pankreaskarzinom ist mit einer VTE-Rate von 5,2-26,0%, die am häufigsten mit VTE in Verbindung gebrachte Krebsform [72–75]. In Autopsien findet sich eine weitaus höhere VTE-Rate von zirka 60%, während bei Patienten mit anderen soliden Tumoren in Autopsien nur 15-25% entdeckt werden konnten [74,76].

Der genaue Mechanismus des Zusammenhangs zwischen dem Pankreaskarzinom und dem VTE ist weiterhin nicht ausreichend verstanden. Wie auch bei anderen Krebsformen zeigt sich der Trend, dass ein VTE bei Pankreaskarzinompatienten mit einer kürzeren Überlebenszeit korreliert [77]. In diesem Zusammenhang wurden drei Hypothesen aufgestellt, wie das Pankreaskarzinom, VTE und reduziertes Überleben zusammenhängen könnten [77]:

- (1) Das VTE selbst ist für die Letalität verantwortlich einhergehend mit dem Einfluss der Chemotherapie, Angiogenese hemmenden Medikamenten und teilweise Erythropoieitingaben.
- (2) Maligne Zellen und Tumormikropartikel gelangen in den Blutkreislauf. Da dies mit einer fortgeschrittenen Erkrankung assoziiert ist, steigt auch die Letalität.
- (3) Die anormale Koagulation verschärft den malignen Phänotyp, indem endlos Faktoren bereitgestellt werden, die Transport, Verankerung und Invasion von Tumorzellen steigern und so Tumorwachstum und Metastasierung fördern [77].

Ein identifizierter Risikofaktor dafür, dass insbesondere beim Pankreaskarzinom die VTE-Rate erhöht ist, ist der TF. Physiologisch ist die Hauptaufgabe des TF die Initiation des extrinsischen Weges der Gerinnungskaskade. Im Falle des Pankreaskarzinoms spielt er eine große Rolle in der Angiogenese und im Tumorwachstum unter anderem durch Hochregulation von vaskulärem, endothelalem Wachstumsfaktor (VEGF) und Herabregulation von Thrombospondin [77]. Pathologisch erhöhte TF-Konzentrationen korrelieren positiv mit einem VTE [77–79]. Außerdem scheinen die onkogenetischen Veränderungen im Tumorumfeld und die Tumorzellen selbst zu einer prokoagulatorischen Situation zu führen [4]. Basierend auf der Hypothese, dass die NMH-Therapie das Gesamtüberleben beeinflussen könnte,

wurden unter anderen von Maraveyas et al. und Pelzer et al. Studien durchgeführt, in denen eine Gruppe von Pankreaskarzinompatienten eine Chemotherapie oder Kombinationschemotherapie zusammen mit der täglichen Gabe eines NMH wie Dalteparin oder Enoxaparin erhielten [63,80].

1.4 Khorana-Score

Mit dem Khorana-Score (Tabelle 5) lassen sich Krebspatienten in Hochrisiko-, Mittelrisiko- und Niedrigrisikopatienten einteilen. Um diese Einteilung zu ermöglichen, werden fünf Parameter verwendet, die entsprechend ihren Regressionskoeffizienten Bewertungspunkte zugewiesen bekommen haben [5].

Tabelle 5 Score zur Vorhersage von Chemotherapieassoziierten VTE (übernommen aus [5])

Patientencharakteristika	Risiko score
Lokalisation	
Höchstrisiko-Lokalisation (Magen, Pankreas)	2
Hochrisiko-Lokalisation (Lunge, Lymphom, Gynäkologisch, Blase, Keimzelltumore)	1
Prächemotherapeutische Thrombozytenzahl > 350 000/mm ³	1
Hb < 10g/dl oder ESA-Gabe	1
Prächemotherapeutische Leukozytenzahl > 11 000/mm ³	1
BMI > 35kg/m ²	1

Statistische Analysen der Validierungskohorte zeigten eine Sensitivität von 35,7%, eine Spezifität von 89,6%, einen positiven prädiktiven Wert von 6,7% und einen negativen prädiktiven Wert von 98,5%. Diese Werte decken sich mit den Ergebnissen der Derivationskohorte (2701 Patienten), mit der der Score anfangs entwickelt wurde. In Tabelle 6 sind die VTE-Raten der Derivations- und Validierungskohorte der Khorana-Studie dargestellt [5].

Tabelle 6 VTE-Raten Derivations- und Validierungskohorte (übernommen aus [5])

	VTE-Raten	
	Derivationskohorte	Validierungskohorte
Niedrigrisiko (0P.)	0,8%	0,3%
Mittelrisiko (1-2P.)	1,8%	2%
Hochrisiko (≥ 3 P.)	7,1%	6,7%

Aktuell zeigen mehrere Studien, dass der Khorana-Score Hochrisiko und Niedrigrisikopatienten unzureichend differenziert [81]. Weiterhin werden die von Khorana et al. verwendeten Variablen kontrovers diskutiert, um die Differenzierbarkeit zu optimieren und Patienten optimal zu identifizieren [7,81].

1.5 Internationaler Leitlinienstand

Die primäre VTE-Prophylaxe bei ambulanten Pankreaskarzinompatienten obliegt weiterhin der Entscheidung des behandelnden Arztes [4]. Ohne evidenzbasierte Entscheidungshilfe seitens der Leitlinien bleibt das Resultat eine mangelnde VTE-Prophylaxe im ambulanten Patientenumfeld [4]. Die im folgenden Text genannten Leitlinien befinden sich seit 2013 beziehungsweise 2015 in Überarbeitung. Eine umfassende Aktualisierung wird zeitnah erwartet. Die Europäische Gesellschaft für klinische Onkologie (ESMO) und die Internationale Gesellschaft für Thrombose und Hämostase (ISTH) befürworten die primäre pharmakologische VTE-Prophylaxe bei ambulanten Patienten, die an einem Pankreaskarzinom oder einem Lungenkarzinom erkrankt sind [4]. Im Falle eines Khorana-Scores ≥ 3 oder einer Krebserkrankung des Pankreas, der Lunge oder des Magens empfehlen die Amerikanische Gesellschaft für klinische Onkologie (ASCO) und das amerikanische Krebsnetzwerk (NCCN, National Comprehensive Cancer Network) in ihren aktuellen Leitlinien eine Individualentscheidung gemeinsam mit dem Patienten. Ausnahmen werden bei Patienten mit einem multiplen Myelom gemacht, das mit Thalidomid oder Lenalidomid in Verbindung mit Dexamethason therapiert wird. Für jegliche andere Krebsform empfehlen beide Organisationen keine VTE-Prophylaxe bei ambulanten Patienten.

Zusammenfassend empfiehlt keine Leitlinie die routinemäßige primäre ambulante VTE-Prophylaxe [4,70,82]. Lyman et al. verdeutlichen weiterhin, dass besonders im

ambulanten Bereich Patienten sich der Gefahr eines VTE nicht ausreichend bewusst sind (< 50% der befragten Patienten) [66]. Ein besonderes Augenmerk sollte daher auch auf die intensivere Aufklärung und Schulung des Patienten über Symptome und Warnsignale gelegt werden [66].

1.6 Zugrundeliegende Studie und vergleichbare Studien

In der CONKO-004-Studie war das primäre Studienziel, die VTE-Rate in den ersten drei Monaten von zehn Prozent auf drei Prozent zu senken. Gleichzeitig wurde beobachtet, ob unterdessen die Blutungsrate ansteigen würde. Dazu wurden 312 ambulante Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom zunächst für die Intensivität der Therapie stratifiziert (GEM vs GFFC) und dann randomisiert in die Behandlung mit oder ohne NMH. Die Randomisierung wurde nach 312 Patienten aufgrund einer vordefinierten Ereignisrate beendet. Das Studienziel wurde nach drei Monaten erreicht, ohne signifikant erhöhte Blutungsereignisse festzustellen [83].

Die Ergebnisse der CONKO-004-Studie lassen sich am ehesten mit der UK-FRAGEM-Studie, einer retrospektiven Analyse von Muñoz Martín et al., der PROTECT-Studie und der SAVE-ONCO-Studie vergleichen. In der UK-FRAGEM-Studie und der retrospektiven Analyse von Muñoz Martín et al. befinden sich allein Pankreaskarzinompatienten. Die UK-FRAGEM-Studie war eine randomisierte kontrollierte Phase-IIb-Studie mit 123 Patienten, die zeigen sollte, dass die Behandlung mit gewichtsadaptiertem Dalteparin die VTE-Rate bei inoperablen ambulanten Pankreaskarzinompatienten signifikant senkt [80]. Primäres Studienziel war die Reduktion sämtlicher VTE-Formen in den 99 Tagen beziehungsweise über den gesamten Nachsorgezeitraum. „Alle VTE-Formen“ wurde definiert als tiefe Venenthrombose (TVT), Lungenarterienembolie (LAE), zerebrovaskulärer Insult (CVA) und Myokardinfarkt (MI). Weiterhin zählten zu „alle VTE-Formen“ alle viszerale thromboembolischen Ereignisse, die symptomatisch auftraten, zufällig entdeckt wurden oder post-mortem festgestellt werden konnten [80]. In der UK-FRAGEM-Studie hatten 21% ein VTE. Die VTE-Inzidenz konnte im Versuchs-Arm gegenüber dem Kontroll-Arm signifikant von 23% auf 3,4% reduziert werden [80]. Die retrospektive Analyse, durchgeführt von Muñoz Martín et al., betrachtete 84 ambulante Pankreaskarzinompatienten. Diese Patienten hatten bei Analysenbeginn alle bereits

einen Chemotherapiezyklus hinter sich. VTE wurde wie in der UK-FRAGEM-Studie definiert. Die Patienten erhielten eine Gemcitabin-basierte, Platinumbasierte oder 5-FU-basierte Chemotherapie. 35,7% der Patienten hatten ein VTE. 66% der VTE traten in den ersten sechs Monaten nach Chemotherapiebeginn auf. Im Patientenkollektiv von Muñoz Martín et al. wurde keine Thromboseprophylaxe durchgeführt. Muñoz Martín et al. wendeten den Khorana-Score auf ihre Patienten an. Es zeigte sich keine sinnvolle Einteilung der Patienten in die verschiedenen Risikogruppen [9]. Die PROTECHT-Studie (PROphylaxis of ThromboEmbolism during CHemoTherapy) ist eine randomisierte, gruppensequenzielle, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische, klinische Studie, in die 1177 ambulante Patienten mit verschiedenen soliden Tumorformen eingeschlossen und in zwei Arme im Verhältnis 2:1 (Nadroparin:Placebo) eingeteilt wurden [84]. Weiterhin wurden die Patienten in drei Untergruppen (1) Gemcitabin-Monotherapie, (2) Cisplatin-basierte Monotherapie und (3) Kombinationstherapie Gemcitabin und Platinumbasiertes Chemotherapieagens eingeteilt. Gemäß des Khorana-Scores wurden die Patienten in verschiedene Risikokategorien eingeteilt [84]. An der PROTECHT-Studie nahmen 53 Patienten mit Pankreaskarzinom teil, davon 36 im Nadroparin-Arm und 17 im Placebo-Arm. In der PROTECHT-Studie erkrankten 5,9% der Pankreaskarzinompatienten im Placebo-Arm und 8,3% im Nadroparin-Arm an einem VTE [85]. Die SAVE-ONCO-Studie ist eine doppelblinde Studie, in der 3212 Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder bereits metastasierten Tumorerkrankungen (Spektrum: Lunge, Kolon/Rektum, Magen, Ovarien, Pankreas und Blase) zusätzlich zur Chemotherapie Semuloparin (50,1%) oder Placebo (49,9%) erhielten [86]. 254 der 3212 Patienten hatten ein Pankreaskarzinom. 128 Patienten mit Pankreaskarzinom wurden in den Placebo-Arm eingeteilt und 126 Patienten in den Semuloparin-Arm. Von den 128 Patienten im Placebo-Arm erlitten 14 Patienten (10,9%) ein VTE im Gegensatz zu drei Patienten (2,4%) im Semuloparin-Arm [87]. Der Antrag, Semuloparin als Ultra-NMH zur VTE-Prophylaxe bei Chemotherapiepatienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankungen zuzulassen, wurde von der FDA abgelehnt [88].

VTE stellen bei Krebspatienten in den letzten zehn Jahren aus mehreren Gründen ein immer weiter intensiviertes Thema in der Wissenschaft dar. Einer der Gründe hierfür könnte die Zunahme des VTE bei Krebspatienten sein. Dies könnte bedingt sein durch ein insgesamt längeres Überleben von Krebspatienten, durch pharmakologischen und

medizinischen Fortschritt, genauso wie durch die alternde Population im Allgemeinen. Gemeinsam mit dem längeren Überleben werden aggressivere Therapieformen verwendet, die häufig prokoagulatorisch wirken [89]. Zudem wurden in den letzten Jahren immer exaktere bildgebende Techniken entwickelt, die eine Zunahme der inzidentell diagnostizierten VTE bewirken [90].

1.7 Motivation

Seit 2008 wurden diverse Scores veröffentlicht, die eine Risikoeinteilung bezüglich VTE von Patienten mit soliden Krebserkrankungen vornehmen. Die Scores sollen Ärzte unterstützen, jene Patienten ausfindig zu machen, die von einer primären VTE-Prophylaxe am stärksten profitieren. Meist basierten diese Risiko-Scores auf dem Khorana-Score von 2008. Der Khorana-Score wird zunehmend kontrovers diskutiert. Insbesondere für inzidentelle VTE zeigte eine Studie von 2014, dass er nicht in der Lage war, Hochrisikopatienten ausreichend zu identifizieren [91]. Kürzlich verglichen Pabinger et al. 2018 den CONKO-Score (modifizierter Khorana-Score mit KPS statt Body Mass Index (BMI)), den modifizierten Wien-Khorana-Score (modifizierter Khorana-Score durch Hinzufügen von D-Dimer und sP-Selektin) und den PROTECHT-Score (modifizierter Khorana-Score durch Hinzufügen von Platin- oder Gemcitabin-basierter Chemotherapie als Variable) [92] und entwickelten einen neuen Score, um das VTE-Risiko bei ambulanten Krebspatienten in den ersten sechs Monaten zu senken. Sie verwendeten dafür als Derivationskohorte 1423 Patienten der Wiener Krebs und Thrombose Studie (CATS) und als Validierungskohorte 832 Patienten der „Multinational Cohort Study to Identify Cancer Patients at High Risk of Venous Thromboembolism“ (MICA). Eingeschlossene Variablen waren Tumorentität (basierend auf einer Khorana-Score Einteilung) und D-Dimer Konzentration [92]. Eine Vergleichsstudie von van Es et al. bestätigte zuvor konstatierte Mängel der vier erwähnten Scores. Lediglich der modifizierte Wien-Khorana-Score und der PROTECHT-Score zeigten die Qualifikation, zwischen Hoch- und Niedrigrisikopatienten zu unterscheiden [81].

Der im Speziellen mit Pankreaskarzinompatienten durch Pelzer et al. 2013 entwickelte CONKO-Score [93] konnte laut mehrerer Analysen nicht den gewünschten klaren Trenneffekt von Niedrigrisiko- und Hochrisikopatienten liefern [7,8]. Weiterhin besteht

jeder der oben genannten Scores auf der Basis des Khorana-Score, dessen Variablen insgesamt kontrovers diskutiert werden und einer zu geringen Validierung unterliegen [7,81]. Aus diesem Grund wurden in dieser Arbeit die im Rahmen der CONKO-004-Studie gesammelten Daten verwendet, um ein pragmatisches Modell zu entwickeln, welches nicht auf der Grundlage des Khorana-Score basiert. Es soll Werte enthalten, die in der herkömmlichen Praxis routinemäßig erhoben werden.

2 Zielstellung

2.1 Primärziel

Für die vorliegende Analyse zur Prädiktion von VTE bei ambulanten Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom wird die generelle Arbeitshypothese aufgestellt, dass aus sachlogisch ausgewählten Basisdatenvariablen eine Voraussage getroffen werden kann, welche Pankreaskarzinompatienten besonders VTE-gefährdet sind. Das Hauptaugenmerk dieser Studie lag auf den ersten drei Monaten, da in diesem Zeitraum das VTE-Risiko von Krebspatienten am höchsten ist [94]. Ziel der vorliegenden Arbeit war es dementsprechend, ein Modell zu entwickeln, das die Patienten in verschiedene Risikogruppen einteilt, um die Entscheidung für oder gegen eine primäre VTE-Prophylaxe zu erleichtern beziehungsweise zu standardisieren. In Abbildung 1 ist dargestellt, welchen schematischen Weg das Vorhersagemodell nimmt.

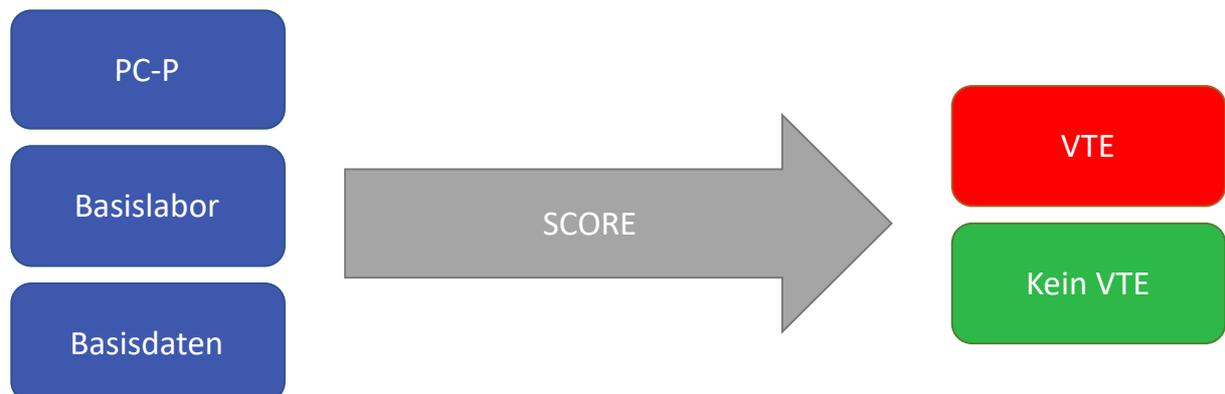


Abbildung 1 Vorhersagemodell Erstellung

2.2 Sekundärziel

Sekundär wurde analysiert, wie sich die NMH-Medikation auf die Rate von Blutungsereignissen auswirkt.

3 Material und Methoden

3.1 CONKO-004-Studie: A Prospective, Randomized trial Of Simultaneous Pancreatic cancer treatment with Enoxaparin and ChemoTherapy (PROSPECT)

Die CONKO-004-Studie ist eine prospektive, randomisierte Studie, die eine Kombinationstherapie aus Enoxaparin und Chemotherapie untersucht. Es ist eine Phase-IIb-Studie, die gruppensequenziell und multizentrisch an 33 Zentren in Deutschland durchgeführt wurde. Die Studienmedikation Enoxaparin wurde von der Firma Sanofi-Aventis Pharma Deutschland zur Verfügung gestellt. Die Randomisierung erfolgte von April 2004 bis Januar 2009. Die Randomisierung wurde im Januar 2009 beendet, da die vordefinierte Ereignisrate erreicht wurde. Das primäre Studienziel der CONKO-004-Studie war die Reduktion symptomatischer VTE (TVT und/oder LAE) innerhalb der ersten drei Monate von 10% auf 3%. Das sekundäre Studienziel war die Reduktion der VTE-Rate innerhalb der ersten sechs, neun und zwölf Monate, Erfassung der progressionsfreien Zeit/Gesamtüberleben, Lebensqualität, Remissionsraten und Toxizität des Therapieschemas [63].

3.1.1 Patientengut

312 Patienten der CONKO-004-Studie.

Einschlusskriterien CONKO-004-Studie (Studienprotokoll) [63]

- Histologisch oder zytologisch gesichertes, inoperables Pankreaskarzinom
- Keine vorangegangene Radio- oder Chemotherapie des Primarius oder der Referenzläsionen
- Karnofsky Performance Status $\geq 60\%$
- Messbare Tumorkläsion belegt durch Spiral-CT oder MRT nicht älter als 14 Tage
- Kein VTE innerhalb der letzten zwei Jahre
- Patientencompliance und geographische Nähe des Wohnorts, die ein adäquate Nachsorge ermöglichen
- Ausreichende Knochenmarkreserve (Leukozyten $\geq 3,5 \times 10^9/l$, Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$)

- Unterschriebene Einverständniserklärung des Patienten
- Mindestalter von 18 Jahren
- Frauen/Männer in zeugungsfähigem Alter müssen für eine ausreichende Empfängnisverhütung während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung sorgen

Ausschlusskriterien CONKO-004-Studie (Studienprotokoll) [63]

- Indikation zur vorbestehenden Antikoagulation
- Zustand nach Blutung in den letzten zwei Wochen oder erhöhte Blutungsgefahr (z.B. schwerwiegende Gerinnungsstörung, aktive Magen-Darm-Ulzera oder stattgehabte operative Eingriffe in den letzten zwei Wochen)
- Körpergewicht < 45kg bzw. > 100kg
- Schwangerschaft/Stillzeit oder unzureichende Verhütungsmethoden im Studienverlauf
- Schwerwiegende Begleiterkrankungen, die mit einer Studienteilnahme unvereinbar sind
- Überempfindlichkeit gegenüber einem eingesetzten Medikament oder artverwandten Substanzen
- Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30ml/min)

3.1.2 Behandlungsplan und Therapieschema

Der Allgemeinzustand wurde anhand des KPS beschrieben. Der KPS ist eine subjektive Skala, in welche der behandelnde Arzt anhand des Allgemeinzustandes Patienten einstuft (Tabelle 7). Die Organfunktion wurde anhand des Kreatininwertes bestimmt [63]. Die Patienten wurden gemäß ihres Allgemeinzustandes und der Organfunktion stratifiziert (Arm A/B) und dann bezüglich der zusätzlichen Prophylaxe mit NMH randomisiert (Abbildung 2).

Tabelle 7 KPS (übernommen aus [95])

KPS (%)	Zustand des Patienten
100	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit
90	Normale Leistungsfähigkeit. Minimale Krankheitssymptome
80	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung möglich. Geringe Krankheitssymptome
70	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit. Arbeitsunfähig. Kann sich selbst versorgen
60	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit. Braucht gelegentlich fremde Hilfe
50	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit. Braucht krankpflegerische und ärztliche Betreuung. Nicht dauernd bettlägerig
40	Patient ist bettlägerig. Braucht spezielle Pflege
30	Patient ist schwerkrank. Krankenhauspflege notwendig
20	Patient ist schwerkrank. Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich
10	Patient ist moribund. Krankheit schreitet rasch fort
0	Tod

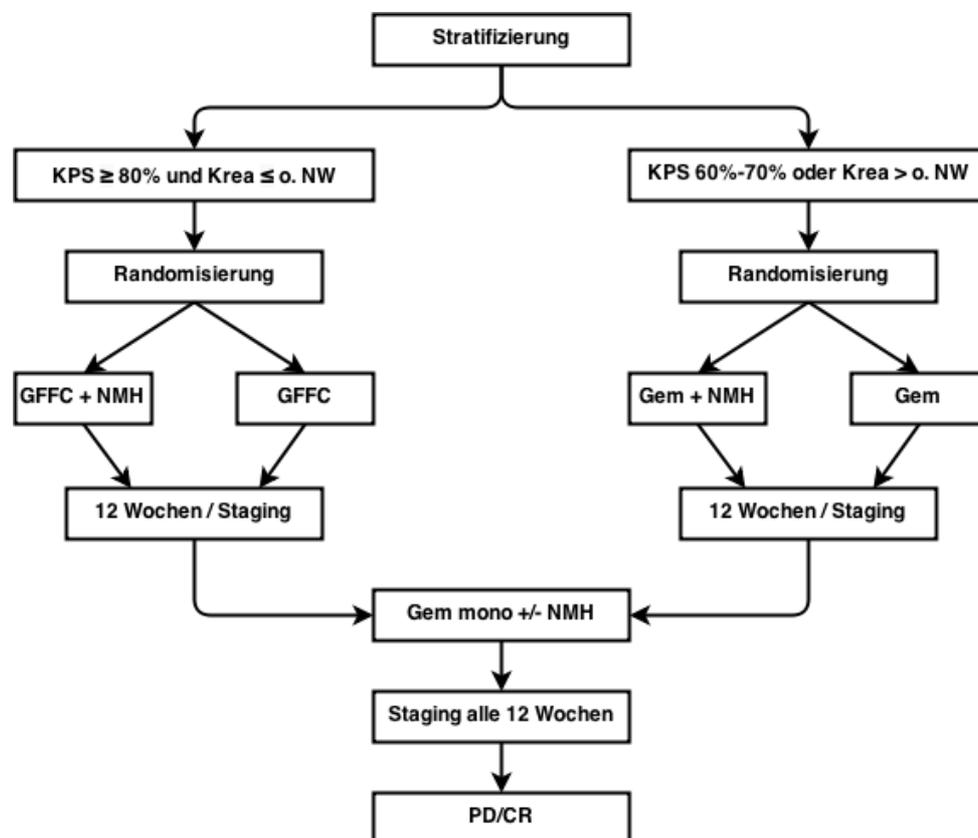


Abbildung 2 Studiendesign CONKO-004-Studie [63]

Die Therapie erfolgte ambulant für zunächst 12 Wochen (Arm A vier Zyklen/ Arm B drei Zyklen). Patienten in Arm A erhielten aufgrund des besseren KPS eine intensivierete Kombinationstherapie aus Gemcitabin, 5-Fluorouracil/Folinsäure und Cisplatin (GFFC) mit oder ohne NMH-Therapie. Patienten in Arm B erhielten die Standardtherapie mit Gemcitabin mit oder ohne NMH-Therapie. Als NMH wurde Enoxaparin in einer halbtherapeutischen Dosierung von 1mg/kg Körpergewicht (gewichtsadaptiert in den ersten drei Monaten) 1x täglich subkutan (s.c.), verwendet (Dosierungsschema siehe Tabelle 8). Nach Ablauf der initialen 12 Wochen erfolgte für alle Patienten ein Staging mit erneuter CT- oder MRT-Untersuchung [63]. Bei erfolgreicher Therapie ohne Progression der Tumorerkrankung wurde die Therapie weitergeführt, wobei Patienten im Arm A auf eine Gemcitabin-Monotherapie umgestellt wurden. Patienten, die zuvor NMH gewichtsadaptiert erhielten, setzten die NMH-Medikation mit 40mg Enoxaparin einmal täglich s.c. fort. Patienten, die zuvor kein NMH erhielten, bekamen weiterhin keine NMH-Medikation. Ergab die CT- oder MRT-Untersuchung eine Progression oder traten schwerwiegende Komplikationen/Unverträglichkeiten auf, wurde die Behandlung abgebrochen, angepasst oder umgestellt [63].

Tabelle 8 Therapieablaufschemata (übernommen aus [63])

Guter Allgemeinzustand (KPS 80-100%, Krea ≤ NB)	Gemcitabin (1g/m ² ; 30min)	±Enoxaparin
	Folinsäure (200mg/m ² ; 30min)	(gewichtsadaptiert) tägl. s.c. für 12 Wochen
	5-FU (750mg/m ² ; 24 Stunden)	
	Cisplatin (30mg/m ² ; 90min)	
	<i>Tag 1, 8, Whd. Tag 22</i>	
Schlechter Allgemeinzustand (KPS 60-70%, Krea > NB)	Gemcitabin (1g/m ² , 30min)	±Enoxaparin
	<i>Tag 1, 8, 15, Whd. Tag 29</i>	(gewichtsadaptiert) tägl. s.c. für 12 Wochen
Antiemese	GFFC: z.B.: Tropisetron (5mg) und Dexamethason (12mg), ggf. zusätzlich Alizaprid (100mg) an den Tagen 0, 1, 2, 8, 9, 10	
	GEM: z.B.: Alizaprid (100mg); Dexamethason (8mg)	
Begleittherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Alle Patienten mit einem Hb-Wert < 10,5mg/dl sollten Darbepoetin (ESA) erhalten (150µg/Woche) • Enterale/parenterale Zusatzernährung • Schmerztherapie (NCI- Stufenschema) • Vitaminsubstitution (Folsäure und Vit. B12) 	

3.1.3 Enoxaparin (Handelsname: Clexane®)

Enoxaparin ist ein wasserlösliches Mischpolymer aus Glucosamin und Uronsäure. Es gehört zu der Wirkstoffgruppe der Antikoagulantien und wird zu den niedermolekularen Heparinen gezählt. Enoxaparin hat eine kleinere durchschnittliche Molekülgröße als unfraktioniertes Heparin, weist aber gleiche Strukturelemente auf. Enoxaparin hemmt Faktor Xa und wirkt somit gerinnungshemmend [96].

3.2 Basisdatenerhebung

Bei Studienbeginn wurden protokollgerechte Eingangsuntersuchungen durchgeführt. Hierzu zählte neben der spezifischen Anamnese die körperliche Untersuchung, das Staging der Erkrankung und ein festgelegter Satz von Laborparametern

(Hämoglobin (Hb), Leukozyten (Lk), Thrombozyten (Thr), Natrium, Kalium, Bilirubin T, Bilirubin C, Aspartin-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), alkalische Phosphatase (AP), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), Lipase, Kreatinin, Harnstoff (HST), INR und die partielle Thromboplastinzeit (PTT)). Die Zeitspanne bis zur Tumorprogression, das mediane Überleben und das Gesamtüberleben wurden in der CONKO-004-Studie erfasst, in dieser Arbeit jedoch nicht im Speziellen ausgearbeitet [97]. Da mehrere Fachzentren an dieser Studie beteiligt waren, kam es zu verschiedenen Einheitenangaben im Rahmen der Laborwerte. Diese Unterschiede wurden nach Möglichkeit behoben und alle Daten eines Laborwertes auf eine identische Einheit umgerechnet. War die Umrechnung nicht möglich, wurde der Laborwert aus der Berechnung ausgeschlossen. Im Falle der Enzyme AST, ALT, GGT und Lipase war es aufgrund zu großer Differenzen aus den verschiedenen an der Studie teilnehmenden Kliniken nicht möglich, eine einheitliche Einheit festzulegen. Weiterhin war die Dokumentation dieser vier Enzyme so lückenhaft, dass sie aus der Auswertung und Statistik dieser Arbeit ausgeschlossen wurden. Ferner wurden die erhobenen Laborwerte für HST, Natrium, Kalium, INR, Bilirubin T, Bilirubin C und AP nicht zur Patientencharakteristik verwendet, sondern für das Nebenwirkungs-Management erfasst. Folgende Laborwerteneinheiten wurden analysiert: Hämoglobin in g/l, Leukozyten in 1/nl, Thrombozyten in 1/nl, PTT in Sekunden [sec], CEA in ng/ml und CA 19-9 in U/ml. Hämoglobin-Werte, Leukozyten-Werte und Thrombozyten-Werte wurden primär verwendet, um die Patienten dieser Studie auf den Khorana-Score anzuwenden. PTT, CEA und CA 19-9 kamen nach sachlogischer Überlegung und statistischer Analyse als Modellvariablen nicht in Frage. In einer kategorialen Variable wurde festgehalten, ob Kreatinin normwertig oder erhöht war (KREATININ; 0: normwertig und 1: erhöht) [63].

3.3 Thromboseerfassung

Nur bei klinischem Verdacht auf ein VTE wurde nach gültigen radiologischen Kriterien wie zum Beispiel Venenflussgeschwindigkeit, Aussparungen und/oder Verschluss eine dopplersonographische Untersuchung durchgeführt. Bestätigte symptomatische VTE wurden als solche festgehalten. Im Rahmen dieser Studie wurde nicht spezifisch dokumentiert, ob das VTE für den Patienten fatal war [63].

3.4 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen wurden mit dem Programm SPSS® (Version 22.0, SPSS Inc.) durchgeführt. Ein Signifikanzniveau (p-Wert) von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Ein Signifikanzniveau von $p < 0,1$ wurde als Tendenz zur statistischen Signifikanz angesehen.

Zur Berechnung der Mediane oder der Mittelwerte metrischer Variablen wurde die explorative Datenanalyse verwendet. Um eine Normalverteilung zu belegen beziehungsweise zu widerlegen, wurde der Shapiro-Wilk Test durchgeführt. Zeigte sich bei diesem Test ein Signifikanzniveau $p > 0,05$, bestand eine Normalverteilung. Zum Vergleich von Mittelwerten bei unabhängigen Stichproben wurde bei normalverteilten Daten der t-Test für unabhängige Stichproben und bei nicht normalverteilten Daten der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Zum Vergleich von Medianen wurde bei nicht normalverteilten Daten der Mediantest bei unabhängigen Stichproben verwendet. Ein Signifikanzniveau $< 5\%$ zeigte bei diesen beiden Tests an, dass die Nullhypothese (Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied der zentralen Tendenz zwischen zwei Fallgruppen) abgelehnt werden konnte [98]. Zur Analyse der Unabhängigkeit zweier Variablen bzw. der Homogenität eines Merkmals in zwei Stichproben wurde der Fisher-Test verwendet. Die Nullhypothese H_0 der Kontingenzanalyse lautete: Variablen X_1 und X_2 sind voneinander unabhängig. Die Nullhypothese H_0 der Homogenitätsanalyse lautete: Der Anteil des Merkmals ist in beiden Stichproben gleich. Mit einem Signifikanzniveau $< 5\%$ (2-seitig) konnte die Nullhypothese abgelehnt werden. Als Zusammenhangsmaß bei der Kontingenzanalyse wurde Cramer's V verwendet [98]. Das Zusammenhangsmaß bei der Homogenitätsanalyse war das relative Risiko. Zur Verlaufsdatenanalyse wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet [99].

3.5 Datenverarbeitung

Bei der im folgenden Abschnitt beschriebenen Unterteilung einiger Variablen in Kategorien wurde unter anderem mit den Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) [100] und Normwerten in der Labordiagnostik von 2003 [101] gearbeitet.

3.5.1 Variablen

In der Variable VTE_event wurde festgehalten, welche Patienten eine Thrombose hatten. Aus den beiden Variablen NMH und VTE_event wurde die Variable NMH_VTE berechnet. Da in der Variable VTE_event kein zeitlicher Bezug enthalten ist, wurden anhand des festgehaltenen Datums der Thrombose zwei weitere Variablen erstellt VTE_within_3months und VTE_over_3months. In Tabelle 9 ist die genaue Übersicht über die genannten thrombosespezifischen Variablen dargestellt.

Tabelle 9 Thrombosespezifische Variablen

Numerische Variable	Kategoriale Variable	Wert
Thrombosedatum	VTE_event ($\hat{=}$ VTE_gesamt)	0: Keine Thrombose im gesamten Studienzeitraum 1: Aufgetretene Thrombose im gesamten Studienzeitraum
NMH-Medikation	NMH_VTE	0: keine Thrombose + keine NMH_Medikation 1: Thrombose + NMH-Medikation
Thrombosedatum	VTE_within_3months	1: Thrombose in den ersten drei Monaten 0: keine Thrombose in den ersten drei Monaten
Thrombosedatum	VTE_over_3months	1: Thrombose nach den ersten drei Monaten 0: Keine Thrombose nach den ersten drei Monaten

Die erhobenen Variablenwerte von Geschlecht, Alter und KPS wurden in Kategorien unterteilt (Tabelle 10). Mit den Variablen Körpergröße und Körpergewicht wurde der BMI nach der Formel $BMI = \text{kg}/\text{m}^2$ berechnet und gemäß der World Health Organisation (WHO) in Kategorien eingeteilt (Tabelle 10) [46].

Tabelle 10 Metrische, kategoriale Variablen

Metrische Variable	Kategoriale Variable	Wert
	Geschlecht	0: weiblich 1: männlich
Alter	Alter_klassiert60	1: ≤ 59 Jahre 2: ≥ 60 Jahre
BMI	BMI_klassiert	1: < 18,5kg/m ² (untergewichtig) 2: 18,5-24,99kg/m ² (normal) 3: ≥ 25,0kg/m ² (übergewichtig) 4: ≥ 30,0kg/m ² (adipös)
	KPS	1: 60-70% 2: 80-100%

Die Patienten wurden zu Thrombosen in der Vorgeschichte (>2 Jahre) befragt und eine Variable Thrombose_Vorgeschichte wurde erstellt. Zur Unterscheidung der Patienten mit Metastasen von Patienten ohne Metastasen dient die Variable M0_M1. PRIM_REZ gibt Auskunft darüber, welche Patienten nach einer primären Operation ein Rezidiv hatten beziehungsweise primär inoperabel waren. In der Variable STADIUM wurde festgehalten, in welchem Erkrankungsstadium sich der Patient zum Zeitpunkt der Randomisierung befand. Entsprechend der histologischen Differenzierung wurde eine Variable „GRADING“ erstellt. In Tabelle 11 finden sich die patientenhistorischen Variablen.

Tabelle 11 Patientenhistorische, kategoriale Variablen

Kategoriale Variable	Wert
Thrombose_Vorgeschichte	0: keine
	1: Thrombose in der Vorgeschichte
M0_M1	0: M0
	1: M1
PRIM_REZ	0: primär
	1: Rezidiv
STADIUM	-1: unbekannt
	0: IVa
	1: IVb
GRADING	1: gut differenziert
	2: mäßig differenziert
	3: wenig differenziert
	4: undifferenziert
	5: unbekannt

Die erhobenen Laborwerte wurden ebenfalls in Kategorien unterteilt (Tabelle 12). Für Hb wurde die Variable Hb_klassiert, für Lk die Variable LK_2003, für Thr die Variable THR_2003, für PTT die Variable PTT_2003, für CA 19-9 die Variable CA199_klassiert und für CEA die Variable CEA_klassiert erstellt. Der Zusatz 2003 bezieht sich auf die zu Grunde liegende Terminologie, die Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) von 2003 [100], und Normwerte in der Labordiagnostik von 2003 [101].

Tabelle 12 Laborwertbezogene Variablen

Metrische Variable	Kategoriale Variable	Wert
Hb	Hb_klassiert	0: ≥ 100
		1: < 100
Lk	LK_2003	1: < 4
		2: 4-10
		3: > 10
Thr	THR_2003	1: < 150
		2: 150-350
		3: > 350
PTT	PTT_2003	1: < 20
		2: 20-38
		3: > 38
Kreatinin	KREATININ	0: normwertig
		1: erhöht
CA19-9	Ca199_klassiert	0: < 1000
		1: ≥ 1000
CEA	CEA_klassiert	1: < 5
		2: 5-15
		3: > 15

Wie aus dem Studiendesign zu entnehmen ist, gab es mit GEM, GFFC, GEM+NMH und GFFC+NMH vier maßgebliche Therapieoptionen. Für jede dieser Therapieoptionen wurde eine einzelne Variable erstellt (Tabelle 13). Außerdem wurde eine Variable mit dem Namen „treatment“ kreiert, in der die vier verschiedenen Schemata vereint wurden, sowie eine Variable mit dem Namen „NMH“, die differenzierte, welche Patienten Enoxaparin erhielten und welche nicht. Da, wie in

3.1.2 beschrieben, die Patienten in einen Arm A und einen Arm B eingeteilt wurden, gab es auch für diese Verteilung eine Variable Arm_A_B. Weiterhin wurde eine Variable kreiert, die zeigte ob ein Patient ESA erhielt.

Tabelle 13 Therapieoptionen Variablen

Kategoriale Variable	Wert
GEM, GFFC, GEM_NMH, GFFC_NMH	0: alle anderen 1: jeweiliges Therapieschema
Therapieschema (treatment)	1: GEM 2: GFFC 3: GEM_NMH 4: GFFC_NMH
NMH	1: GEM_NMH und GFFC_NMH 0: GEM und GFFC
Arm_A_B	1: GFFC und GFFC_NMH 2: GEM und GEM_NMH
Erythrostimagenzen (esa)	0: keine ESA erhalten 1: 1-3x ESA erhalten 2: ≥4x ESA erhalten

3.6 Modellberechnung

Die Berechnung des Vorhersagemodells erfolgte in mehreren Schritten. Initial wurde zur Überprüfung der Hypothese eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Es wurden hier nur Patienten in die Analyse einbezogen, die im Verlauf der Studie kein NMH erhielten. Die logistische Regressionsanalyse bestimmt über einen Regressionsansatz, mit welcher Wahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von

verschiedenen Einflussgrößen ein Ereignis bei einer Person „i“ zu erwarten ist [99]. Berechnet wird dies anhand der Beobachtung, ob das Ereignis für diese Person „i“ eintrat oder nicht. Im Gegensatz zu der linearen Regressionsanalyse werden bei der logistischen Regressionsanalyse Eintrittswahrscheinlichkeiten der Beobachtungswerte abgeleitet [98].

$$P(Y) = \frac{1}{1 + e^{-b_0 + b_1 X_{1i}}}$$

mit $P(Y)$: Regressionsansatz; b_0 : Konstante; b_1 : Regressionsparameter; X_i : Variable

Gleichung 1 Logistische Regressionsanalyse (übernommen aus [98])

Der Regressionsansatz $P(Y)$ kann zwischen „0“ und „1“ liegen. Liegt $P(Y)$ nahe „0“ ist es sehr unwahrscheinlich das Y eintrat. Liegt $P(Y)$ nahe „1“ ist es wahrscheinlich dass Y eintrat. Die Parameter b wurden mittels der Maximum-Likelihood-Methode geschätzt [98]. Die Variablen für die logistische Regressionsanalyse wurden anhand sachlogischer Überlegungen ausgewählt. In dieser Arbeit wurde die Variable $VTE_within_3months$ als abhängige Variable sowie BMI_kl_Ref und $Alter_klassiert60$ als unabhängige Variablen angesehen. Um Multikolarität zu vermeiden, wurden die Variablen BMI_kl_Ref und $Alter_klassiert60$ mittels der Kontingenzanalyse auf einen statistisch signifikanten Zusammenhang untersucht. Autokorrelation konnte ausgeschlossen werden, da die Patientencharakteristika dieser Studie im Verlauf nicht wiederholend erhoben wurden. Außerdem wurden weitere Kontingenzanalysen und Homogenitätsanalysen durchgeführt, um Konfundierungseffekte zu identifizieren. Ein Konfundierungseffekt ist eine Störvariable, die sowohl die unabhängige als auch die abhängige Variable beeinflusst und so einen Scheinzusammenhang vortäuschen kann. Primär kann Konfundierung durch Randomisierung abgeschwächt werden [99]. Um trotzdem auf Konfundierung zu testen, wird sachlogisch geprüft, welche Variablen eine Rolle spielen könnten. Diese Variablen werden separat mittels eines Chi-Quadrat-Tests mit der unabhängigen und abhängigen Variable auf stochastische Abhängigkeit getestet. Besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang muss die potenzielle Störvariable dem binär logistischen Regressionsmodell hinzugefügt werden. Verändert sich bei der Berechnung der Zusammenhang zwischen der unabhängigen und der abhängigen Variable liegt eine Störvariable vor [98].

Eine erste logistische Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um aus der Klassifikationstabelle des Anfangsblocks den Klassifikationstrennwert zu erhalten. Alle Fälle, deren Schätzwert mindestens so groß ist wie der Klassifikationstrennwert, werden bei der Klassifizierung nach Schätzwert der Ausprägung „1“ der abhängigen Variablen zugeordnet. Dieser Anfangsblock sagt das Ereignis voraus, das in der Kohorte häufiger auftrat. In diesem Falle $P(Y) = 0$ [99].

Tabelle 14 Klassifikationstabelle

Beobachtet		Vorhersagewert			
		VTE_within_3months		Prozentsatz richtig	
		0	1		
Schritt 0	VTE_within_3months	0	125	0	100,0
		1	15	0	,0
Gesamtprozentsatz					89,3

Die Konstante ist im Modell enthalten. Der Trennwert ist ,500

Durch den aus Tabelle 14 ersichtlichen Gesamtprozentsatz richtig vorhergesagter nicht aufgetretener VTE von 89,3% wurde der Klassifikationstrennwert bei 0,1 angesetzt und in die Befehlssyntax eingesetzt. Die logistische Regressionsanalyse wurde mit der ENTER-Methode durchgeführt. Dabei werden alle Variablen gleichzeitig in die Berechnung aufgenommen und berechnet [102].

Mittels der Ausgabe der logistischen Regressionsanalyse konnte die Anpassungsgüte des gesamten Modells anhand der Devianz, der Chi-Quadrat-Statistik im Omnibus-Test der Modellkoeffizienten, der Pseudo-R-Quadrat-Statistik (Nagelkerke- R^2) und des Hosmer-Lemeshow-Tests beurteilt werden. Die Devianz, der -2LL-Wert, ist ein Maß der Modellgüte. Mit der Aufnahme der unabhängigen Variablen sollte die Devianz sinken [102]. Der Nagelkerke- R^2 ist der Anteil der Varianzerklärung der abhängigen Variablen durch die unabhängigen Variablen. Der Hosmer-Lemeshow-Test überprüft die Differenz zwischen den beobachteten und den vorhergesagten Werten [98]. Weiterhin wurden anhand der Ausgabe die einzelnen Regressionskoeffizienten (b) interpretiert (Gleichung 1). Die Regressionskoeffizienten ergaben sich aus der Regressionsgleichung. Sie zeigen die Richtung des Einflusses einer unabhängigen Variablen an. Positive Regressionskoeffizienten implizieren mit steigenden Werten der unabhängigen Variablen (zum Beispiel von 0 auf 1) einen nicht

linearen Anstieg der Wahrscheinlichkeit $P(Y=1)$. Negative Regressionskoeffizienten führen bei steigenden Werten der unabhängigen Variablen zu einem nicht-linearen Abfall der Wahrscheinlichkeit $P(Y=1)$. Die Einflussstärke kann nicht abgelesen werden [98].

Des Weiteren wurde eine Klassifikationstabelle erstellt, die vorhergesagte Werte und beobachtete Werte in einer 4-Feldertafel auflistet. Aus der Klassifikationstabelle konnte die maximale Zufallswahrscheinlichkeit abgelesen werden. Die maximale Zufallswahrscheinlichkeit entspricht dem Anteil der größten Gruppe an der Gesamtstichprobe. Die proportionale Zufallswahrscheinlichkeit wurde als Vergleichsmaß berechnet. Die proportionale Zufallswahrscheinlichkeit berechnet sich nach der Gleichung $a^2 + (1 - a^2)$, wobei a der Anteil einer der zwei Gruppen an der Gesamtzahl der Beobachtungen ist. Das Klassifikationsmodell hat das Ziel, eine bessere Trefferquote zu haben als die proportionale Zufallswahrscheinlichkeit. Das erstellte Histogramm zeigt graphisch die vorhergesagten Eintrittswahrscheinlichkeiten ($P(Y=1)$). Auf der X-Achse ist die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Fall $P(Y=1)$ eintritt, abgebildet. Auf der Y-Achse ist die absolute Häufigkeit des Auftretens der Eintrittswahrscheinlichkeit abgebildet. Im Falle eines perfekt angepassten Modells fänden sich alle Patienten $P(Y=0)$ auf der linken Seite des Histogramms und alle Patienten $P(Y=1)$ auf der rechten Seite. Der Trennwert entsprach dem in der Syntax festgelegten Klassifikationstrennwert [98,99].

Die Tabelle „Variablen in der Gleichung“ (Tabelle 29) beinhaltet neben den Regressionskoeffizienten B , den Standardfehler von B , die Wald-Statistik mit Signifikanzniveau und Freiheitsgraden (df) und den Effekt-Koeffizienten ($\text{Exp}(B)$) (englisch: Odds Ratio) mit 95% Konfidenzintervall. Das Wahrscheinlichkeitsverhältnis von $P(Y=1)$ und $P(Y=0)$ ist dabei die Chance (Odd), dass ein Ereignis eintritt. Der Effekt-Koeffizient wird durch die Gleichung $\left[\frac{P(Y=1)}{P(Y=0)} \right]$ berechnet. Über den Effekt-Koeffizienten ($\text{Exp}(B)$) kann eine Aussage über die Höhe der Einflussstärke einer unabhängigen Variablen auf $P(Y=1)$ gemacht werden. Ein Effekt-Koeffizient besagt, dass sich bei Erhöhung des Wertes um eine Einheit das Chancenverhältnis $\left[\frac{P(Y=1)}{P(Y=0)} \right]$ um eben diesen Faktor verändert. Werte nahe 1 zeigen dabei kaum eine Veränderung an. Die jeweiligen Konfidenzintervalle der Effekt-Koeffizienten geben den

Wertebereich an, in dem sich bei gegebener Vertrauenswahrscheinlichkeit die Effekt-Koeffizienten tatsächlich bewegen. Werden Werte < 1 oder > 1 eingeschlossen, kann nicht mit 95-prozentiger Vertrauenswahrscheinlichkeit gesagt werden, dass der angezeigte positive Effekt tatsächlich eintritt. Effekt-Koeffizienten verschiedener unabhängiger Variablen können, im Gegensatz zu Regressionskoeffizienten, untereinander verglichen werden [98,99].

Um herauszufinden welchen Effekt einzelne Fälle auf die Gesamtgüte des Modells hatten, wurde eine Ausreißerdiagnostik im Rahmen der logistischen Regressionsanalyse durchgeführt. Einzelne Fälle können besondere Variablenausprägungen haben, die das Ergebnis deutlich beeinflussen. Dies wird unter anderem erkannt, indem die Diskrepanz zwischen den empirischen Beobachtungen und den durch die logistische Regressionsanalyse geschätzten Wahrscheinlichkeiten beobachtet wird. Diese Residuenwerte liegen bei einer binären abhängigen Variablen immer zwischen -1 und $+1$. Werte $> 0,5$ wiesen auf Ausreißerfälle hin. Zur genaueren Unterscheidung wurden nicht die Residuenwerte, sondern standardisierte Residuen verwendet. Standardisierte Residuen mit absoluten Werten $> 3,29$, standardisierte Residuenwerte $> 1\%$ mit absoluten Werten $> 2,58$ und standardisierte Residuenwerte $> 5\%$ mit absoluten Werten $> 1,96$ wurden genauer untersucht. Weitere Diagnostik zu Ausreißern und zur Influenzstatistik boten DfBeta, Hebelwert und Cook-Distanz. Ein DfBeta-Wert wird für jeden Fall und jede Variable in der Gleichung erstellt. Es ist die Differenz zwischen dem vorhergesagten Wert, wenn alle Fälle in die Berechnung miteinbezogen werden und dem vorhergesagten Wert, wenn ein Fall ausgeschlossen wird. Werte > 2 bedeuten, dass der Regressionskoeffizient außerordentlich stark von diesem einen Fall beeinflusst wird [98]. Der Hebelwert gibt den Einfluss des beobachteten Wertes der abhängigen Variablen über den vorhergesagten Wert an. Berechnet wird der durchschnittliche Hebelwert nach $\frac{(k+1)}{n}$ mit k =Anzahl der Variablen in der Gleichung und n =Anzahl der Fälle. Es empfiehlt sich Fälle mit Hebelwerten $\geq 3 \times \left(\frac{(k+1)}{n}\right)$ genauer zu untersuchen. Die Cook-Distanz misst den gesamten Einfluss eines Falles auf die logistische Regressionsanalyse. Werte > 1 sollten näher betrachtet werden [98].

Zur Erstellung des Vorhersagemodells wurden nur Patienten mit NMH=0 in die Berechnungen mit einbezogen. Die gerundeten Regressionskoeffizienten der Variablen Alter_klassiert60 und BMI_kl_Ref aus der logistischen Regressionsanalyse wurden zur Schaffung des Vorhersagemodells verwendet. Weiterhin wurden die Variablen V13_Alterkl60 und V13_BMIklRef kreiert (Tabelle 15).

Tabelle 15 Kategoriale Variablen

Kategoriale Variable	
V13_Alterkl60	1,5: ≥ 60 Jahre 0: Andere
V13_BMI_kl_Ref	2: Untergewichtig ($< 18,5$) 0: Andere
V13_Modell	1: V13_Summe: 0-1,5 2: V13_Summe: $> 1,5$

Die summierten Werte bilden die Variable V13_Summe. Mit der Variable V13_Summe wurde bezüglich der Variable VTE_within_3months eine Homogenitätsanalyse durchgeführt. Anschließend konnte die Variable V13_Summe umkodiert werden in die Variable V13_Modell. Die Variable V13_Modell mit zwei Kategorien ist ebenfalls in Tabelle 15 dargestellt. Mit der Variable V13_Modell wurde bezüglich der Variable VTE_within_3months eine Homogenitätsanalyse durchgeführt. Verifiziert wurde die Punkteverteilung durch die Variablen Ver_V13_Alterkl60 und Ver_V13_BMIklRef. Diese Variablen wurden mit den exakten Werten der Regressionskoeffizienten aus der logistischen Regressionsanalyse erstellt. Das Vorgehen der Verifizierung war mit dem Vorgehen der Entwicklung des Modells V13_Modell identisch. Weiterhin wurden Homogenitätsanalysen mit NMH, V13_Modell und VTE_within_3months durchgeführt und das relative Risiko als Zusammenhangsmaß berechnet. Diese letzten Homogenitätsanalysen wurden ohne Filter durchgeführt, das heißt alle gültigen Patienten wurden in die Berechnungen mit aufgenommen.

3.7 Der Khorana-Score

Die Auswertung des Khorana-Scores wurde anhand der Variablen „Khorana_Pkt“ vorgenommen. Die Berechnung erfolgte aus den Variablen THR_2003, LK, Hb_klassiert und BMI. Im Falle von THR_2003=3 oder LK > 11/nl oder Hb_klassiert=1 oder BMI \geq 35 kg/m² ist Khorana_Pkt=1. Alle restlichen waren Khorana_Pkt=0. Dargestellt ist die Verteilung der Punkte in Tabelle 16. Die Auswertung erfolgte mittels Kreuztabellen und damit einhergehenden Homogenitätsanalysen bezüglich VTE_within_3months.

Tabelle 16 Auswertung des Khorana-Scores

Kategoriale Variable	
Khorana_Pkt	1: THR_2003=3 OR LK>11/nl OR Hb_klassiert=1 OR BMI \geq 35 kg/m ²
	0: Andere

3.8 Blutungsereignisse

Zur Betrachtung des Blutungsrisikos unter NMH-Medikation wurden die Variablen majorbleeding_event für klinisch relevante Blutungen und bleedings_3months für Blutungen in den ersten drei Monaten aus der Variablen time_to_bleedings für Zeitraum bis zu einer Blutung kreiert. Eine klinisch relevante Blutung stellt eine Blutung dar, die zu einem Hämoglobinwertabfall von \geq 2g/dl in 48 Stunden führt (ohne Beweis einer anderen Ursache) und/oder zum Benötigen von zwei oder mehr Blutkonserven und/oder zu deutlich sichtbaren Einblutungen in Parenchym, Muskel oder Cerebrum [97]. Dargestellt sind diese Variablen in Tabelle 17.

Tabelle 17 Variablen zur Blutungsrisikobetrachtung

Metrische Variable	Kategoriale Variable	
Time_to_bleedings	Majorbleeding_event	0: Keine Blutung im gesamten Studienzeitraum 1: Blutung während des gesamten Studienzeitraumen
Time_to_bleedings	Bleedings_3months	0: Keine Blutung in den ersten drei Monaten 1: Blutung in den ersten drei Monaten

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Alle 312 Patienten erfüllten zum Zeitpunkt der Aufnahme die Einschlusskriterien oder wurden unter besonderen Konditionen und nach gesonderter Absprache trotz vorliegenden Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen. Bei 46 (14,7%) Patienten handelte es sich um das Rezidiv einer Pankreaskarzinomerkrankung. Die restlichen 266 (85,3%) Patienten wurden primär mit einer Pankreaskarzinomerkrankung diagnostiziert. Sechs (2%) der 312 Patienten gaben an, eine Thrombose in der Vorgeschichte gehabt zu haben. Diese Thrombosen lagen so weit in der Vorgeschichte (> 2 Jahre), dass sie nicht zum Ausschluss aus der Studie führten. 75 Patienten (24,0%) befanden sich bei Randomisierung in Stadium IVa, 237 Patienten (76,0%) in Stadium IVb. In der histologischen Untersuchung wurden 16 Patienten (5%) mit einem gut differenzierten, 124 (39,7%) mit einem mäßig differenzierten, 89 (28,5%) mit einem wenig differenzierten und sechs (2%) mit einem undifferenzierten Pankreaskarzinom diagnostiziert.

Der Median der Altersverteilung lag bei 63 Jahren. Die Spannbreite lag zwischen 27 und 83 Jahren, mit einem Mittelwert von 61,3 Jahren (Abbildung 3).

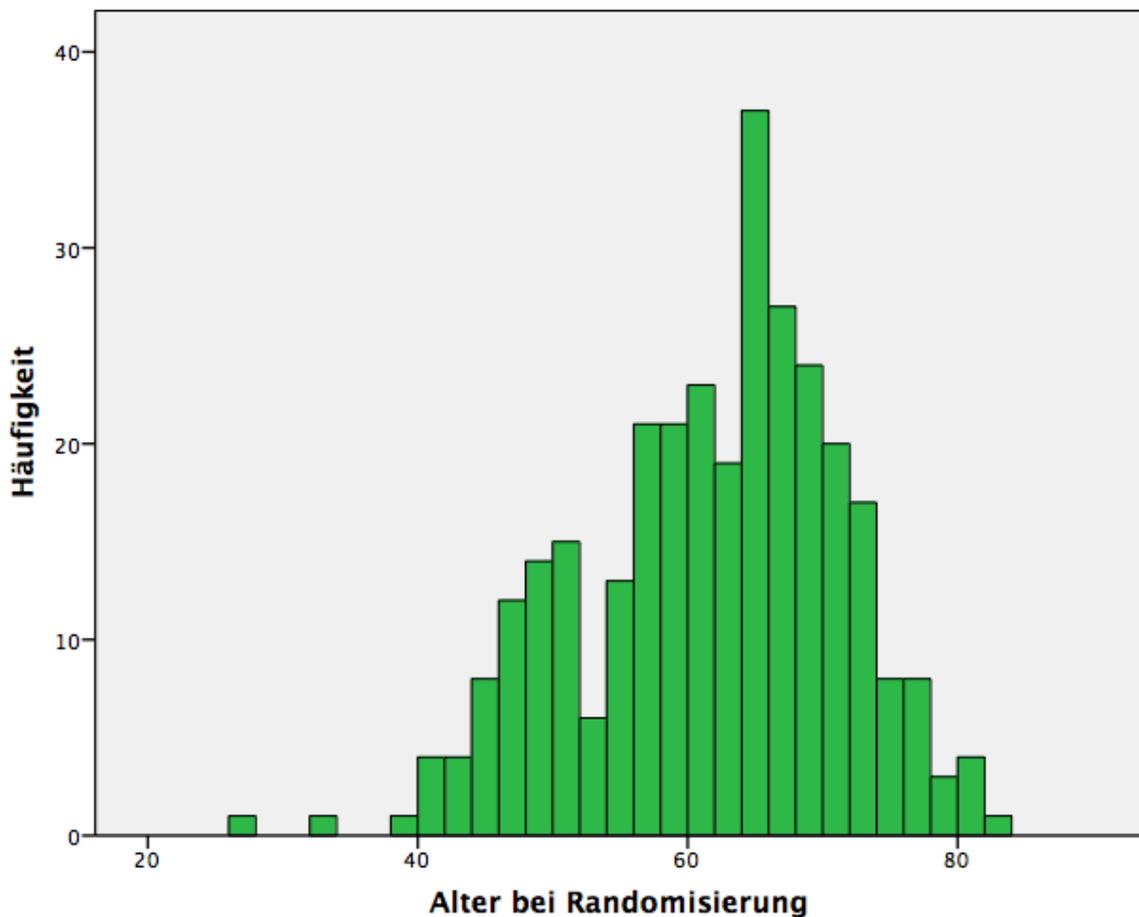


Abbildung 3 Altersverteilung bei Randomisierung

127 (40,7%) der Patienten waren weiblich und 185 (59,3%) männlich.

Der Median der BMI-Verteilung lag bei 23,96kg/m². Betrachtet man die vier BMI-Gruppierungen waren 16 Patienten (5,1%) untergewichtig, 163 (52,2%) normalgewichtig, 85 (27,2%) übergewichtig und 24 (7,7%) adipös.

75 Patienten (24,0%) waren bei Aufnahme in die Studie frei von Metastasen, während bei 237 (76,0%) Patienten bereits Metastasen diagnostiziert wurden.

Bei der Randomisierung hatten 14 Patienten (4,5%) einen erhöhten Kreatininwert. Bei 298 (95,5%) Patienten war der Kreatininwert normwertig. 49 Patienten (15,7%) wurden einem KPS-Index von 60-70%, 263 (84,3%) einem KPS von 80-100% zugeordnet.

161 Patienten (51,6%) erhielten über den Studienzeitraum keine ESA, während 42 Patienten (13,5%) ein- bis dreimal ESA und 109 Patienten (34,9%) häufiger als viermal ESA erhielten.

Nach Prüfung der Kriterien wurden 57 Patienten (18,3%) Arm B und 255 Patienten (81,7%) Arm A zugeordnet. 30 Patienten in Arm B und 130 Patienten in Arm A erhielten zusätzlich NMH.

Insgesamt wurden 160 Patienten zusätzlich zur Chemotherapie mit NMH behandelt während 152 Patienten die Kontrollgruppe bildeten. Die Verteilung der Patienten sowohl auf Arm A und B als auch nach NMH/kein-NMH ist in Abbildung 4 dargestellt.

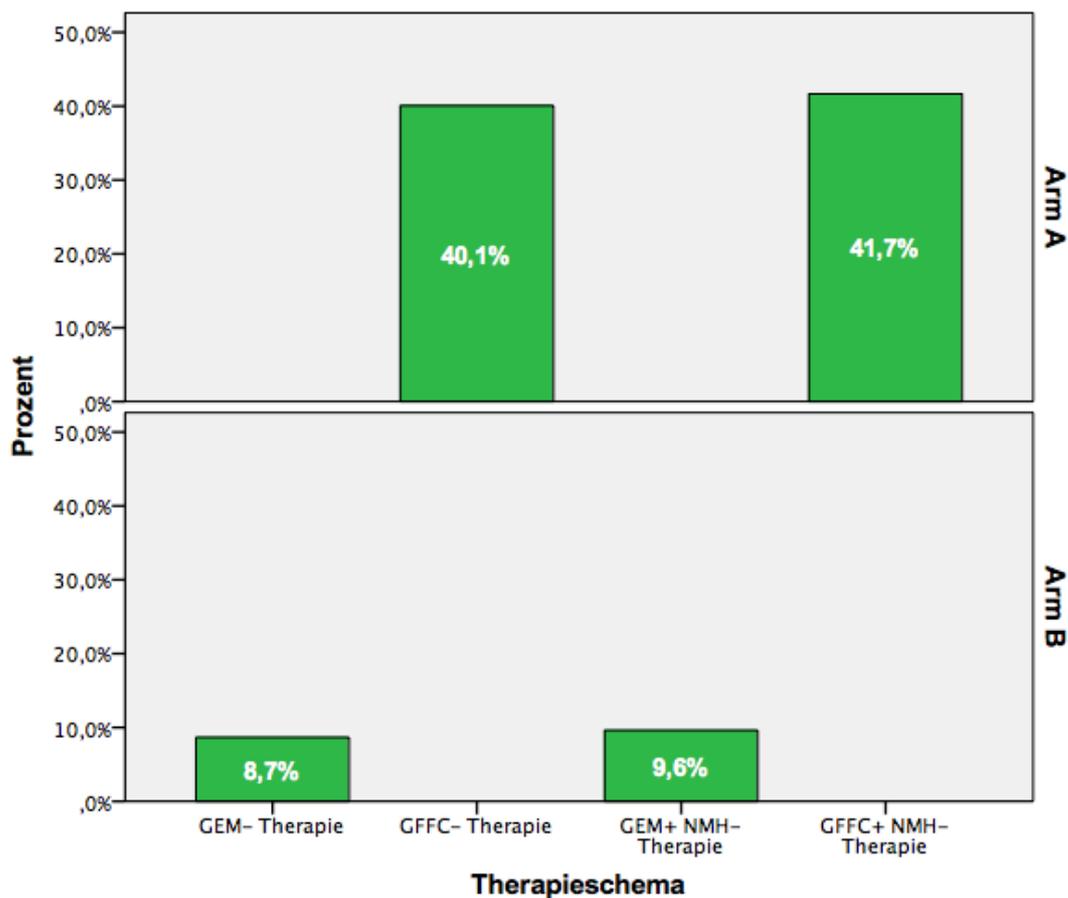


Abbildung 4 Verteilung der Patienten auf Arme A und B als auch nach NMH bzw. kein-NMH

In Tabelle 18 wird für jede Basisdatenvariable aufgeführt, wie viele Patienten auswertbar waren, wo der Median lag und in welchem 95%-Konfidenzintervall sich die auswertbaren Patienten bewegten. Keine der Variablen zeigte sich nach Shapiro-Wilk normalverteilt ($p < 0,05$).

Tabelle 18 Auswertbare Patienten

		Anzahl der auswertbaren Patienten	Median	95%-Konfidenzintervall für Mittelwert	
				Untergrenze	Obergrenze
Hb	(Hämoglobin) [g/l]	300	125,0	122,0	126,6
Lk	(Leukozyten) [1/nl]	302	7,6	7,7	8,5
Thr	(Thrombozyten) [1/nl]	302	252,5	261,3	284,5
PTT	[sec]	268	32,3	31,9	33,2
CA199	[U/ml]	292	600,0	11727,8	59177,5
CEA	[ng/ml]	276	3,4	19,4	76,2

Im vorangegangenen Ergebnisteil handelt es sich um Patientendaten, die sich auf die erste Laboruntersuchung bei Randomisierung oder auf den gesamten Studien- und Nachsorgezeitraum beziehen.

4.2 Inzidenz venös-thromboembolischer Ereignisse

Von insgesamt 312 Patienten hatten 17 Patienten (5,4%) ein VTE innerhalb der ersten drei Monate nach Randomisierung. Im weiteren Studienverlauf ereigneten sich 15 weitere VTE. Insgesamt traten 32 VTE während des Erfassungszeitraumes auf (10,3%). Werden nur die ersten drei Monate betrachtet, betrug die mediane Zeitspanne bis zu einem VTE 1,9 Monate (Min.: 0,1 Monate; Max.: 2,9 Monate; 95%-Konfidenzintervall 0,055-3,685). Über den gesamten Studienzeitraum gesehen 2,7 Monate (Min.: 0,1 Monate; Max.: 12,3 Monate; 95%-Konfidenzintervall 1,780-3,674).

Wie aus Tabelle 19 ersichtlich, handelte es sich bei den 17 Patienten, die in den ersten drei Monaten ein VTE erlitten, um neun weibliche und acht männliche Patienten ($p_{VTE_within_3months}=0,318$).

Tabelle 19 VTE-Anzahl nach Geschlecht

Gruppe	# Patienten	Summe Patienten	Anteil [%]	Zeitspanne [Monate]	p-Wert
VTE_within_3m	17	312	5,4	1,9	
Männlich	8	185	4,3	-	0,318
Weiblich	9	127	7,1	-	

Die VTE-Patienten der ersten drei Monate waren im Durchschnitt vier Jahre älter (Mittelwert: 65,0 Jahre) als Patienten ohne VTE (Mittelwert: 61,0). Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p_{VTE_within_3months}=0,119$). Betrachtet man den Trennwert 60 Jahre waren 121 Patienten (38,8%) ≤ 59 Jahre und 191 Patienten (61,2%) ≥ 60 Jahre alt. Aus Tabelle 20 lässt sich ablesen, dass von den 17 Patienten, die in den ersten drei Monaten ein VTE erlitten drei Patienten (2,5%) ≤ 59 Jahre und 14 Patienten (7,3%) ≥ 60 Jahre alt ($p_{VTE_within_3months}=0,076$) waren. Patienten ≥ 60 Jahre hatten ein 2,92-fach höheres Risiko ein VTE zu bekommen als Patienten ≤ 59 Jahre. Dieses Ergebnis zeigt die Tendenz eines signifikanten Zusammenhanges ($p_{VTE_within_3months}=0,076$).

Tabelle 20 Altersverteilung

Gruppe	# Patienten	Summe	Anteil [%]	Mittelwert	p-Wert
VTE_within_3m					
0				61,0	0,119
1				65,0	
≤ 59 Jahre	3	121	2,5		0,076
≥ 60 Jahre	14	191	7,3		

Der mittlere BMI eines Patienten, der in den ersten drei Monaten an einem VTE erkrankte, betrug $23,4\text{kg/m}^2$, der eines Patienten ohne VTE in den ersten drei Monaten: $24,4\text{kg/m}^2$. Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant

($p_{VTE_within_3months}=0,166$). Tabelle 21 präsentiert das VTE-Auftreten der ersten drei Monate in den vier BMI-Kategorien

Tabelle 21 VTE-Auftreten der ersten drei Monate

Gruppe	# Patienten	Summe	Anteil [%]	Mittelwert [kg/m ²]	p-Wert
VTE_within_3m					
0				24,4	0,166
1				23,4	
<18,5	4	16	25,0		0,023
18,5-24,9	7	163	4,3		
≥25,0	4	85	4,7		
≥30,0	2	24	8,3		

Eingeteilt in die vier BMI-Kategorien zeigte sich in Hinblick auf die ersten drei Monate ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem BMI und einem auftretenden VTE ($p_{VTE_within_3months}=0,023$). Hierbei trat die Mehrzahl der VTE bei untergewichtigen Patienten auf (25,0%), gefolgt von 8,3% bei adipösen Patienten, 4,7% bei übergewichtigen Patienten und 4,3% bei normalgewichtigen Patienten.

Untergewichtige Patienten hatten bezüglich eines VTE gegenüber normalgewichtigen Patienten ein 5,8-fach erhöhtes relatives Risiko. Im Vergleich zu adipösen Patienten war dieses Risiko um das 3,0-fache erhöht. Zusammengefasst sind diese Ergebnisse in Tabelle 21.

Unter den 49 Patienten mit einem KPS von 60-70% zum Zeitpunkt der Randomisierung traten sechs VTE (12,2%) in den ersten drei Monaten auf. Von den 263 Patienten mit einem KPS $\geq 80\%$ erkrankten in den ersten drei Monaten 11 Patienten (4,2%). Dieses Ergebnis war statistisch signifikant ($p_{VTE_within_3months}=0,035$). Patienten mit einem KPS von 60-70% hatten ein 2,9-fach erhöhtes Risiko, ein VTE zu bekommen im Vergleich zu Patienten mit einem KPS von 80-100%.

Ein Patient, der angab, in der Vorgeschichte ein VTE gehabt zu haben, erkrankte in den ersten drei Monaten erneut an einem VTE. Kein weiterer der sechs Patienten, die

in der Vorgeschichte ein VTE angaben, erkrankte an einem weiteren VTE. Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p_{VTE_within_3months}=0,287$).

Drei der 75 Patienten (4%), die bei Randomisierung keine Metastasen aufzeigten, erlitten in den ersten drei Monaten ein VTE. 14 Patienten (6%) der 237 Patienten, die bei Randomisierung Metastasen hatten, erlitten ein VTE. Die Nullhypothese, dass die VTE-Häufigkeit bei Patienten mit beziehungsweise ohne Metastasen identisch ist, wurde beibehalten ($p_{VTE_within_3months}=0,771$).

In den ersten drei Monaten traten 15 VTE (5,6%) unter den 266 Patienten mit Primärtumor und zwei VTE (4,3%) unter den 46 Patienten mit Rezidiv auf. Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p_{VTE_within_3months}=1,000$).

75 Patienten befanden sich bei Randomisierung in Stadium IVa und 237 Patienten in Stadium IVb. Drei der Patienten (4%) in Stadium IVa und 14 der Patienten (6%) in Stadium IVb erkrankten in den ersten drei Monaten an einem VTE. Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p_{VTE_within_3months}=0,771$).

Tabelle 22 Verteilung der VTE_within_3months anhand des Gradings

Gruppe	GRADING				p-Wert
	Gut differenziert	Mäßig differenziert	Wenig differenziert	undifferenziert	
VTE_within_3m					1,000
0	16	117	84	6	
1	0	7	5	0	
Summe	16	124	89	6	
% in GRADING	0,0%	5,6%	5,6%	0,0%	

Wie aus Tabelle 22 ersichtlich, traten in den ersten drei Monaten mit jeweils 5,6% anteilig gleich viele VTE bei Patienten mit mäßig differenziertem Pankreaskarzinom und wenig differenziertem Pankreaskarzinom auf ($p_{VTE_within_3months}=1,000$). In den beiden anderen Kategorien erkrankte kein Patient. Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p_{VTE_within_3months}=1,000$).

Bezüglich der ersten drei Monate hatten Patienten ohne VTE einen mittleren Hb von 123,9g/l und Patienten mit VTE von 130,4g/l. Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p_{\text{VTE_within_3months}}=0,237$). Klassiert in $< 100\text{g/l}$ und $\geq 100\text{g/l}$ zeigte sich, dass nur 21 Patienten einen Hb $< 100\text{g/l}$ hatten. Von diesen 21 Patienten hatte ein Patient (4,8%) in den ersten drei Monaten ein VTE. Von 279 Patienten mit einem Hb $\geq 100\text{g/l}$ hatten 16 Patienten (5,7%) in den ersten drei Monaten ein VTE. Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p_{\text{VTE_within_3months}}=1,000$).

Die mittlere Leukozytenzahl der Patienten, die in den ersten drei Monaten an einem VTE erkrankten, war mit 8,7/nl geringfügig höher als die mittlere Leukozytenzahl der Patienten, die nicht in den ersten drei Monaten an einem VTE erkrankten (8,1/nl). Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p_{\text{VTE_within_3months}}=0,100$). 224 (74,2%) aller Patienten hatten eine Leukozytenzahl von 4-10/nl. 15 Patienten (5,0%) wiesen Leukozytenzahlen unter 4/nl auf und bei 63 Patienten (20,9%) wurde eine Leukozytenzahl über 10/nl gemessen. In den ersten drei Monaten hatten 14 Patienten (6,3%) mit einem Leukozytenwert von 4-10/nl, drei Patienten (4,8%) mit einem Leukozytenwert über 10/nl und kein Patient mit einer Leukozytenzahl unter 4/nl ein VTE. Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p_{\text{VTE_within_3months}}=1,000$).

Die mittlere Thrombozytenzahl lag bei Patienten, die in den ersten drei Monaten kein VTE hatten, bei 272/nl. Im Falle von Patienten, die ein VTE bekamen, lag die mittlere Thrombozytenzahl bei 283/nl. Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p_{\text{VTE_within_3months}}=0,778$). In den ersten drei Monaten traten numerisch mit 13 Patienten (5,9%) die meisten VTE in der Patientengruppe auf, die eine Thrombozytenzahl $> 350\text{/nl}$ hatte. Prozentual traten die meisten VTE (4 von 58 Patienten (6,9%)) in der Gruppe der Patienten auf, die eine Thrombozytenzahl von 150-350/nl hatten. Keiner der 25 Patienten mit einer Thrombozytenzahl unter 150/nl erkrankte an einem VTE. Die Ergebnisse für die drei Thrombozytenzahlgruppen waren statistisch nicht signifikant ($p_{\text{VTE_within_3months}}=0,532$).

Zwischen PTT und einem VTE in den ersten drei Monaten bestand ein signifikanter Zusammenhang. Unter den Patienten, die in den ersten drei Monaten an einem VTE litten, war die mittlere PTT 29,2sec im Gegensatz zu 32,7sec bei den restlichen Patienten. Keiner der Patienten hatte einen PTT-Wert unter 20sec. 236 von 312

Patienten (88,7%) hatten eine PTT von 20-38sec. Die restlichen 30 Patienten (11,3%) hatten eine PTT über 38sec. Von den 236 Patienten mit einer PTT von 20-38sec erkrankten 15 Patienten (6,4%) in den ersten drei Monaten an einem VTE. Unter den restlichen 30 Patienten erkrankte kein weiterer Patient in den ersten drei Monaten an einem VTE. Diese Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant (Tabelle 23).

Tabelle 23 PTT Auswertung

Gruppe	PTT- Mittelwert	p-Wert	PTT_2003 [sec]			p-Wert
			<20	20-38	>38	
VTE_within_3m		0,008				0,389
0	32,7		0	221	30	
1	29,2		0	15	0	
Summe			0	236	30	
% in PTT_2003			0,0%	6,4%	0,0%	

Aufgrund der hohen Standardabweichung wurde im Falle des CA 19-9-Wertes nicht der Mittelwert, sondern der Median in der Basisdatenergebnisauswertung verwendet. Patienten, die in den ersten drei Monaten an einem VTE erkrankten, hatten mit einem CA 19-9 Medianwert von 1633U/ml einen höheren CA 19-9-Median als Patienten, die nicht an einem VTE erkrankten (578U/ml). Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p_{VTE_within_3months}=0,596$). 161 Patienten (55,1%) hatten bei Randomisierung einen CA 19-9-Wert < 1000U/ml. Von diesen 161 Patienten erkrankten in den ersten drei Monaten sechs Patienten (3,7%) an einem VTE. Von den restlichen 131 Patienten mit einem CA 19-9-Wert \geq 1000U/ml erkrankten neun Patienten (6,9%) in den ersten drei Monaten an einem VTE. Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p_{VTE_within_3months}=0,289$). Zusammenfassend dargestellt sind die Ergebnisse in Tabelle 24.

Tabelle 24 Auswertung des CA 19-9-Wertes

Gruppe	Median CA199[U/ml]	p-Wert	CA199_klassiert		p-Wert
			<1000U/ml	≥1000U/ml	
VTE_within_3m		0,596			0,289
0	578		155	122	
1	1633		6	9	
Summe			161	131	
% in CA199_klassiert			3,7%	6,9%	

Ähnlich wie bei den CA 19-9-Werten kam es bei CEA zu einer starken Standardabweichung, weshalb anstatt des Mittelwertes der Median betrachtet wurde. In den ersten drei Monaten war der Median bei den Patienten, die an einem VTE erkrankten, mit 4,9ng/ml versus 3,4ng/ml höher als bei Patienten, die kein VTE erlitten. Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p_{VTE_within_3months}=0,720$). 164 Patienten (59,6%) hatten einen CEA-Wert < 5ng/ml, 54 Patienten (19,6%) hatten einen CEA-Wert von 5-15ng/ml, und bei 57 Patienten (20,7%) wurde ein CEA-Wert > 15ng/ml gemessen. Numerisch traten die häufigsten VTE in den ersten drei Monaten (7 Patienten (4,3%)) in der Gruppe der Patienten auf, die einen CEA-Wert <5 ng/ml bei Randomisierung hatten. Prozentual zeigte sich, dass mit 7,0% am häufigsten ein VTE bei Patienten mit einem CEA-Wert >15ng/ml auftrat. Im Falle eines CEA-Wertes von 5-15ng/ml erkrankten aus diesem Patientenkollektiv drei Patienten (5,6%) in den ersten drei Monaten. Diese Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p_{VTE_within_3months}=0,640$).

Kreatinin wurde von vornherein eingeteilt in „normwertig“ und „erhöht“. 14 Patienten (4,5%) hatten einen erhöhten Kreatininwert bei Randomisierung. Bei 298 Patienten (95,5%) war der Kreatininwert normwertig. In den ersten drei Monaten erkrankten zwei Patienten (14,3%) mit einem erhöhten Kreatininwert an einem VTE. 15 (5,0%) der Patienten die einen normwertigen Kreatininwert hatten erlitten in den ersten drei Monaten ein VTE. Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p_{VTE_within_3months}=0,173$).

Acht Patienten (5%), die keine ESA erhielten, erlitten ein VTE in den ersten drei Monaten. Im Gegensatz dazu erlitten unter den Patienten, die ein- bis dreimal ESA erhielten, vier Patienten (9,5%) und unter den Patienten, die häufiger als viermal ESA erhielten, fünf Patienten (4,6%) ein VTE in den ersten drei Monaten nach Randomisierung. Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p_{VTE_within_3months}=0,437$).

4.2.1 Abhängigkeit eines VTE von Therapie-Arm und NMH

In Arm A erkrankten in den ersten drei Monaten der Studie 11 (4,3%) von 255 Patienten an einem VTE, während in Arm B sechs von 57 Patienten (10,5%) ein VTE bekamen. Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p_{VTE_within_3months}=0,098$) und ist in Abbildung 5 graphisch dargestellt.

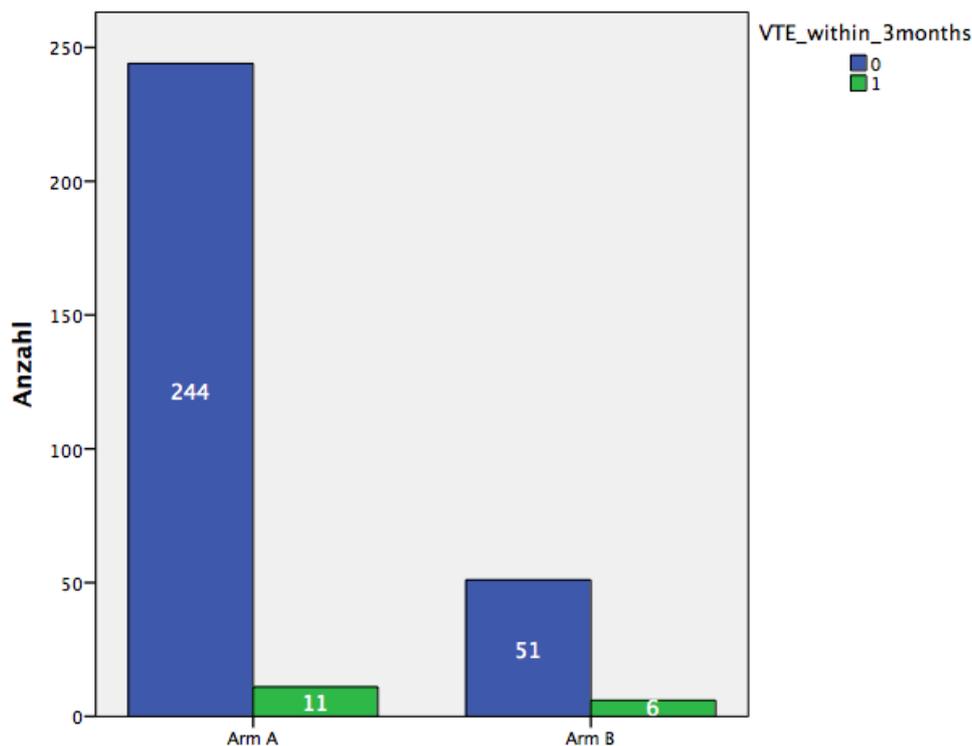


Abbildung 5 Abhängigkeit eines VTE von der Therapieart

Wie in Tabelle 25 veranschaulicht, erhielten 15 der 17 Patienten (9,9%), die in den ersten drei Monaten an einem VTE erkrankten, kein NMH. Im Falle der 160 Patienten, die NMH erhielten, erkrankten in den ersten drei Monaten zwei Patienten (1,3%) an

einem VTE ($p_{\text{VTE_within_3months}}=0,001$). Dieses Ergebnis war statistisch signifikant. Patienten, die kein NMH erhielten, hatten ein 7,9-fach erhöhtes Risiko.

Tabelle 25 NMH Abhängigkeit

Gruppe	NMH = 0	NMH = 1	p-Wert
VTE_within_3m			0,001
0	137	158	
1	15	2	
Summe	152	160	
% in NMH	9,9%	1,3%	

Ein signifikanter Zusammenhang bestand zwischen den vier Therapiearten und dem Auftreten eines VTE ($p_{\text{VTE_within_3months}}=0,001$) innerhalb der ersten drei Monate.

Prozentual traten in den ersten drei Monaten mit 18,5% die häufigsten VTE bei Patienten, die GEM erhielten, auf. Darauf folgten 8,0% unter GFFC, 3,3% unter GEM+NMH und 0,8% unter GFFC+NMH (Tabelle 26). Patienten, die GEM erhielten, hatten im Vergleich zu Patienten, die GFFC erhielten, ein 2,3-fach erhöhtes Risiko eines VTE. Patienten, die GEM im Vergleich zu GEM+NMH erhielten, hatten ein 5,6-fach erhöhtes Risiko eines VTE. Im Vergleich zu GFFC+NMH hatten Patienten, die GFFC erhielten, ein 10-fach erhöhtes Risiko eines VTE und Patienten, die GEM+NMH erhielten, ein 4,1-fach erhöhtes Risiko eines VTE.

Tabelle 26 Vergleich des VTE-Auftretens der verschiedenen Behandlungsgruppen

Gruppe	GEM	GFFC	GEM+NMH	GFFC+NMH	p-Wert
VTE_within_3m					0,001
0	22	115	29	129	
1	5	10	1	1	
Summe	27	125	30	130	
% in Therapieschema	18,5%	8,0%	3,3%	0,8%	

4.3 Modell-Ergebnisse

Für die logistische Regressionsanalyse mit den sachlogisch ausgewählten Variablen Alter_klassiert60 und BMI_kl_Ref waren die Daten von 12 Patienten nicht vollständig. Sie wurden aufgrund fehlender Werte aus der Berechnung ausgeschlossen. Die Kontingenzanalyse auf einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Alter_klassiert60 und BMI_kl_Ref war mit einem Signifikanzwert von $p=0,473$ statistisch nicht signifikant. Aufgrund dessen konnte auf die Aufnahme eines Interaktionsterms zwischen Alter_klassiert60 und BMI_kl_Ref verzichtet werden. Mittels weiterer Kontingenz- und Homogenitätsanalysen zur Untersuchung auf Störvariablen wurden KPS, GEM und GFFC als solche identifiziert. Nach hierarchischem Einschluss der Variablen in die binär logistische Regressionsanalyse konnte keine der drei Variablen als Störvariable identifiziert werden. Aus diesem Grund war die Aufnahme in das finale binär logistische Regressionsmodell nicht angebracht.

Der gewählte Klassifikationstrennwert war 0,1. In Tabelle 27 ist die Zusammenfassung der Fallverarbeitung dargestellt.

Tabelle 27 Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Ungewichtete Fälle		H	Prozent
Ausgewählte Fälle	Einbezogen in Analyse	140	92,1
	Fehlende Fälle	12	7,9
	Gesamtsumme	152	100,0
Nicht ausgewählte Fälle		0	0
Gesamtsumme		152	100,0

Die Kodierung der abhängigen Variablen (VTE_within_3months) konnte beibehalten werden. Im Rahmen der SPSS®-Analyse wurden für die kategorialen Variablen in der Gleichung Stellvertretervariablen erstellt (Tabelle 28). Damit als Referenzkategorie „Normalgewicht“ gewählt werden konnte, wurde die Variable BMI_klassiert umcodiert in BMI_kl_Ref (1: normalgewichtig, 2: untergewichtig, 3: übergewichtig, 4: adipös). Als Referenzkategorie bei Alter_klassiert60 wurde ≤ 59 Jahre gewählt.

Tabelle 28 Codierung kategorialer Variablen

	Wert	Häufigkeit	Parameterkodierung		
			(1)	(2)	(3)
BMI_kl_Ref	1	83	0	0	0
	2	8	1	0	0
	3	35	0	1	0
	4	14	0	0	1
Alter_klassiert60	≤59	49	0		
	≥60	91	1		

Im Anfangsblock (Block 0) ist nur die Konstante enthalten. Die Nullhypothese, dass alle Regressionskoeffizienten gleich Null sind, konnte mit 0,001 verworfen werden (Tabelle 29).

Tabelle 29 Variablen in der Gleichung

Variablen in der Gleichung						
	B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Schritt 0 Konstante	-2,120	,273	60,208	1	,000	,120

Im Block 1 wurden im Falle der ENTER-Methode BMI_kl_Ref und Alter_klassiert60 gleichzeitig in die Berechnung aufgenommen. Der Iterationsverlauf in Tabelle 30 zeigt, dass sechs Schritte benötigt wurden, um die Regressionsparameter zu schätzen.

Tabelle 30 Iterationsverlauf

Iteration	-2 Log-Likelihood	Koeffizienten				
		Konstante	Alter_klassiert60 (1)	BMI_kl_Ref (1)	BMI_kl_Ref(2)	BMI_kl_Ref(3)
1	94,107	-1,993	0,442	1,272	0,160	0,217
2	86,134	-3,017	0,992	1,989	0,349	0,452
3	85,133	-3,617	1,449	2,321	0,473	0,587
4	85,086	-3,783	1,595	2,393	0,495	0,609
5	85,086	-3,794	1,605	2,397	0,496	0,610
6	85,086	-3,794	1,605	2,397	0,496	0,610

^a Methode: Einschluss

^b Die Konstante ist im Modell enthalten.

^c Ursprüngliche -2 Log-Likelihood: 95,340

^d Die Schätzung wurde bei Iteration Nummer 6 beendet, da Parameterschätzungen sich um weniger als ,001 geändert haben.

Der ursprüngliche -2LL-Wert, der nur mit der Konstanten in der Gleichung berechnet wurde, betrug 95,340. Mit der Aufnahme von BMI_kl_Ref und Alter_klassiert60 war der -2LL-Wert 85,086. Dies war mit $p=0,036$ statistisch signifikant.

Das Pseudo-R-Quadrat nach Nagelkerke erklärte mit Aufnahme der Variablen BMI_kl_Ref und Alter_klassiert60 einen Varianzanteil von 14,3%.

Im Hosmer-Lemeshow-Test kann die Nullhypothese, dass die Differenz zwischen vorhergesagten und beobachteten Werten gleich Null ist, mit einem Signifikanzwert von 0,841 bestätigt werden. Die Differenz zwischen vorhergesagten und beobachteten Werten betrug 0,835.

In der Klassifikationstabelle (Tabelle 31) mit einem Klassifikationstrennwert von 0,1 konnten 14 VTE korrekt vorhergesagt werden. 81 VTE wurden falsch positiv und eins falsch negativ vorhergesagt. 44 Patienten, die kein VTE erlitten, wurden durch das Modell korrekt identifiziert. Aus diesen numerischen Werten ergab sich eine Sensitivität von 93,3%, eine Spezifität von 35,2%, ein positiv prädiktiver Wert von 14,7% und ein negativ prädiktiver Wert von 97,8%. Durch Aufnahme der Variablen BMI_kl_Ref und Alter_klassiert60 in die Gleichung konnte die Trennung von 10,7% auf

41,4% verbessert werden. Die maximale Zufallswahrscheinlichkeit für diese Stichprobe lag bei 89,3%. Die proportionale Zufallswahrscheinlichkeit lag bei 80,9%.

Tabelle 31 Klassifikationstabelle

Beobachtet	VTE_within_3months		Richtig (%)
	= 0	= 1	
VTE_within_3months = 0	44	81	35,2
VTE_within_3months = 1	1	14	93,3
Gesamt (%)			41,4

Die Regressionskoeffizienten der unabhängigen Variablen Alter_klassiert60 und BMI_kl_Ref waren mit $p > 0,05$ nicht signifikant ($p_{\text{Alter_klassiert60}}=0,055$; $p_{\text{BMI_kl_Ref}}=0,079$). Beide Variablen zeigten mit $p < 0,1$ eine Tendenz dazu, eine signifikante Trennkraft zu haben. BMI_kl_Ref(1) (untergewichtige Patienten) hatte mit $p_{\text{VTE_within_3months}}=0,009$ einen signifikanten Einfluss auf $P(Y=1)$, verglichen mit der Referenzkategorie (normalgewichtige Patienten). Der Effekt-Koeffizient mit Konfidenzintervallen für Alter_klassiert60 und BMI_kl_Ref(1) ist in Tabelle 32 aufgelistet.

Tabelle 32 Variablen in der Gleichung

	B	Standard- fehler	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenz- intervall für EXP(B)	
							Unterer	Oberer
Alter_klassiert60(1)	1,605	0,838	3,673	1	0,055	4,979	0,964	25,704
BMI_kl_Ref			6,774	3	0,079			
BMI_kl_Ref(1)	2,397	0,923	6,749	1	0,009	10,987	1,801	67,012
BMI_kl_Ref(2)	0,496	0,689	0,517	1	0,472	1,641	0,425	6,338
BMI_kl_Ref(3)	0,610	0,885	0,476	1	0,490	1,841	0,325	10,426
Konstante	-3,794	0,854	19,758	1	0,000	0,023		

In Tabelle 33 sind die Fälle aufgelistet, deren standardisierte Residuen $> 2,0$ waren. Es wurden Variablen zur Ausreißerdiagnostik im Datenset gespeichert. Die Analyse der standardisierten Residuen (Variable ZRE_V13) zeigt, dass 13 Patienten (9,3%)

ein standardisiertes Residuum > 2 hatten. Ein Patient hatte mit 6,666 ein standardisiertes Residuum $> 3,29$. Dieser Patient (Fall 22) wurde über einen Vorhersagewert von 0,022 falsch negativ als $P(Y=0)$ vorhergesagt. 4,3% haben ein absolutes standardisiertes Residuum $> 2,58$.

Vier DfBeta Variablen wurden erstellt. DfBeta(1) für Alter_klassiert60(1), DfBeta(2) für BMI_kl_Ref(1), DfBeta(3) für BMI_kl_Ref(2) und DfBeta(4) für BMI_kl_Ref(3). Kein Fall hatte einen DfBeta-Wert > 2 .

Tabelle 33 Zusammenfassung von Fällen

	Fall- nummer	Normali- sirtes Residuum	Vorhergesagte Wahrschein- lichkeit	Vorherge- sagte Gruppe	VTE_within_3 months
1	22	6,66606	,02201	0	1
2	23	2,20204	,17097	1	1
3	24	2,33195	,15533	1	1
4	28	2,98757	,10075	1	1
5	42	2,20204	,17097	1	1
6	51	2,98757	,10075	1	1
7	95	2,01108	,19824	1	1
8	98	2,98757	,10075	1	1
9	105	2,98757	,10075	1	1
10	114	2,33195	,15533	1	1
11	115	2,33195	,15533	1	1
12	123	2,33195	,15533	1	1
13	126	2,98757	,10075	1	1
Gesamt- summe H		13	13	13	13

Der durchschnittliche Hebelwert bei diesen 140 Patienten betrug 0,021. 19 Fälle hatten einen Hebelwert $\geq 3 \times 0,021$. Fünf dieser 19 Patienten hatten ein VTE in den ersten drei Monaten. 15 Patienten waren ≥ 60 Jahre und vier ≤ 59 Jahre. Neun Patienten waren weiblich und zehn männlich. Der Großteil der Patienten (12 Patienten) hatte einen CA 19-9-Wert ≥ 1000 U/ml. Sieben Patienten hatten einen CA 19-9-Wert < 1000 U/ml. Von den 19 Patienten mit einem Hebelwert $\geq 0,064$ bekamen fünf GEM

und die restlichen 14 GFFC. Alle 19 Patienten wurden bei der logistischen Regressionsanalyse $P(Y=1)$ zugeordnet.

Kein Patient hatte einen Cook-Distanz-Wert > 1 .

Zusammenfassend sind die statistischen Werte in Tabelle 34 dargestellt.

Tabelle 34 Statistische Werte

Statistik Methode	Ergebnis
-2LL	95,34
Erklärter Varianzanteil nach Nagelkerke	14,3%
Hosmer-Lemeshow-Test	84,1%
Trefferquote des Modells	41,1%
Proportionale Zufallswahrscheinlichkeit	80,9%
Signifikanz des Omnibustests	0,036
Standardisierte Residuen	13 Patienten mit > 2
Hebelwert	19 Patienten mit $\geq 0,021$
Cook-Distanz	0 Patienten mit > 1

Um ein Modell zu entwickeln, wurden anhand der logistischen Regressionsanalyse Punkte vergeben. Je höher die Punktzahl war, desto größer war das VTE-Risiko. 97 Patienten waren bei Randomisierung ≥ 60 Jahre alt. Anhand des ermittelten Regressionskoeffizienten von 1,605 bekamen die 97 Patienten ≥ 60 Jahre 1,5 Punkte. Acht Patienten hatten bei Randomisierung einen BMI $< 18,5$ und erhielten daher anhand des Regressionskoeffizienten von 2,397 zwei Punkte. Zusammengefasst in der Summe Variable V13_Summe hatten 51 Patienten 0 Punkte, 93 Patienten 1,5 Punkte, vier Patienten zwei Punkte und vier Patienten 3,5 Punkte. Aus Tabelle 35 ist die Häufigkeit eines VTE für die verschiedenen Punkteverteilungen abzulesen. Das relative Risiko eines Patienten und der Effekt-Koeffizient ($\text{Exp}(B)$), jeweils im Vergleich zu einem Patienten mit 0 Punkten, ist in Klammern angegeben. Diese Ergebnisse sind nach Fisher mit $p_{\text{VTE_within_3months}}=0,008$ statistisch signifikant.

Tabelle 35 Häufigkeit eines VTE für die verschiedenen Punkteverteilungen

		VTE_within_3months		Gesamt	
		0	1		
V13_Summe	0,0	Anzahl	50	1	51
		(RR; Exp(B))			
	1,5		82	11	93
				(6,0; 6,7)	
	2,0		3	1	4
				(17;16,7)	
	3,5		2	2	4
				(51;50)	

Wie aus Tabelle 36 abzulesen, wurden zwei Kategorien erstellt. Patienten in Kategorie 1 erhielten null Punkte. Patienten in Kategorie 2 erhielten $\geq 1,5$ Punkte. Demnach befanden sich 51 Patienten in Kategorie 1 und 101 Patienten in Kategorie 2. Ein Patient in Kategorie 1 erkrankte in den ersten drei Monaten nach Randomisierung an einem VTE. In Kategorie 2 waren es 14 Patienten. Das relative Risiko eines Patienten aus Kategorie 2, in den ersten drei Monaten an einem VTE zu erkranken, gegenüber einem Patienten in Kategorie 1, lag beim 7-fachen. Der Effekt-Koeffizient lag bei acht. Diese Ergebnisse waren statistisch signifikant ($p_{VTE_within_3months}=0,021$). Wurden nur die Patienten in das Modell miteingeschlossen, die kein NMH erhielten, ergab sich eine Sensitivität von 93,3%, eine Spezifität von 36,5%, ein positiv prädiktiver Wert von 13,9% und ein negativ prädiktiver Wert von 98,0%.

Tabelle 36 Kategorieübersicht

			VTE_within_3months		Gesamt
			0	1	
V13_Modell	Kategorie	Anzahl	50	1	51
	1				
		% in V13_Modell	98,0	2,0	100
	Kategorie	Anzahl	87	14	101
	2				
		% in V13_Modell	86,1	13,9	100

Als Negativkontrolle wurde das Modell auf die Patienten angewandt, die NMH erhielten (Tabelle 37). 160 Patienten wurden in diese Homogenitätsanalyse eingeschlossen. Zwei dieser 160 Patienten erkrankten in den ersten drei Monaten an einem VTE. 64 Patienten befanden sich nach dem V13_Modell in Kategorie 1. Keiner dieser Patienten erlitt ein VTE. 96 Patienten wurden der Kategorie 2 zugeordnet. Von diesen Patienten hatten zwei ein VTE in den ersten drei Monaten. Im Falle der Negativkontrolle konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Kategorieeinteilung und einem VTE in den ersten drei Monaten festgestellt werden ($p_{VTE_within_3months}=0,517$). Die Negativkontrolle ergab eine Sensitivität von 100,0%, eine Spezifität von 40,5%, einen positiv prädiktiven Wert von 2,1% und einen negativ prädiktiven Wert von 97,9%.

Tabelle 37 Negativkontrolle

			VTE_within_3months		Gesamt
			0	1	
V13_Modell	Kategorie	Anzahl	64	0	64
	1				
		% in V13_Modell	100,0	0,0	100,0
	Kategorie	Anzahl	94	2	96
	2				
		% in V13_Modell	98,8	1,3	100,0

Anschließend wurden alle 312 Patienten der Studie einer Homogenitätsanalyse unterzogen. Geschichtet wurde dabei nach Kategorie 1 und 2 und aufgeteilt nach

NMH=0 und NMH=1 (Tabelle 38). Für die 197 Patienten, die in Kategorie 2 eingeteilt wurden, lag das relative Risiko, in den ersten drei Monaten an einem VTE zu erkranken, gegenüber den 115 Patienten, die in Kategorie 1 eingeteilt wurden, beim 9,3-fachen. Der Effekt-Koeffizient für den gleichen Fall lag beim 10,1-fachen.

Die Homogenitätsanalyse zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen NMH-Gabe und einem VTE in den ersten drei Monaten ($p_{VTE_within_3months}=0,001$). Weiterhin bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang für Kategorie 2 zwischen NMH-Gabe und einem VTE in den ersten drei Monaten ($p_{VTE_within_3months}=0,003$). Dieser Zusammenhang konnte für Kategorie 1 nicht bestätigt werden ($p_{VTE_within_3months}=0,433$).

Tabelle 38 Patientengruppierung nach Kategorie und NMH

					VTE_within_3months		Gesamt
					0	1	
V13_Modell	Kategorie	NMH	0	Anzahl	50	1	51
	1		1		64	0	64
	Gesamt				114	1	115
V13_Modell	Kategorie	NMH	0	Anzahl	87	14	101
	2		1		94	2	96
	Gesamt				181	16	197

Das relative Risiko von Patienten, die kein NMH erhielten, gegenüber Patienten, die NMH erhielten, betrug in dieser Studienpopulation 7,9. Der Effekt-Koeffizient betrug 8,6. Die Verteilung der Patienten ist in Tabelle 39 dargestellt.

Tabelle 39 Verteilung der Patienten nach NMH-Medikation und VTE

			VTE_within_3months		Gesamt
			0	1	
V13_Modell	NMH=0	Anzahl	137	15	152
	NMH=1		158	2	160

4.4 Ergebnisse Khorana Variablen

Keiner der 312 Patienten konnte in die Niedrigrisiko-Kategorie eingeordnet werden, da die Patienten in dieser Studie alle zwei Punkte für „Pankreaskarzinom“ erhielten. 219 Patienten befanden sich mit zwei Punkten in der Mittelrisiko-Kategorie. 93 Patienten konnten in die Hochrisiko-Kategorie eingeordnet werden. Zehn Patienten (4,6%) aus der Mittelrisiko-Kategorie erkrankten in den ersten drei Monaten an einem VTE. Aus der Hochrisiko-Kategorie erkrankten sieben Patienten (7,5%) in den ersten drei Monaten an einem VTE (Tabelle 40). Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p_{\text{VTE_within_3months}}=0,288$).

Tabelle 40 VTE bezogen auf die Khorana- Risikokategorien

	Khorana_Pkt		p-Wert
	Mittelrisiko	Hochrisiko	
VTE_within_3m			0,288
0	209	86	
1	10 (4,6%)	7 (7,5%)	
Summe	219 (70,2%)	93 (29,8%)	

Wie aus Abbildung 6 abzulesen, bekam keiner der sieben Hochrisiko Patienten dieser Studie mit einem VTE innerhalb der ersten drei Monate zusätzlich NMH. In der Mittelrisiko-Kategorie erhielten zwei der zehn Patienten NMH, die in den ersten drei Monaten ein VTE hatten. In der Gruppe der Patienten, die kein NMH erhielten, gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Risikokategorie und einem VTE in den ersten drei Monaten ($p_{\text{VTE_within_3months}}=0,124$), genauso wie bei den Patienten, die NMH erhielten ($p_{\text{VTE_within_3months}}=1,000$).

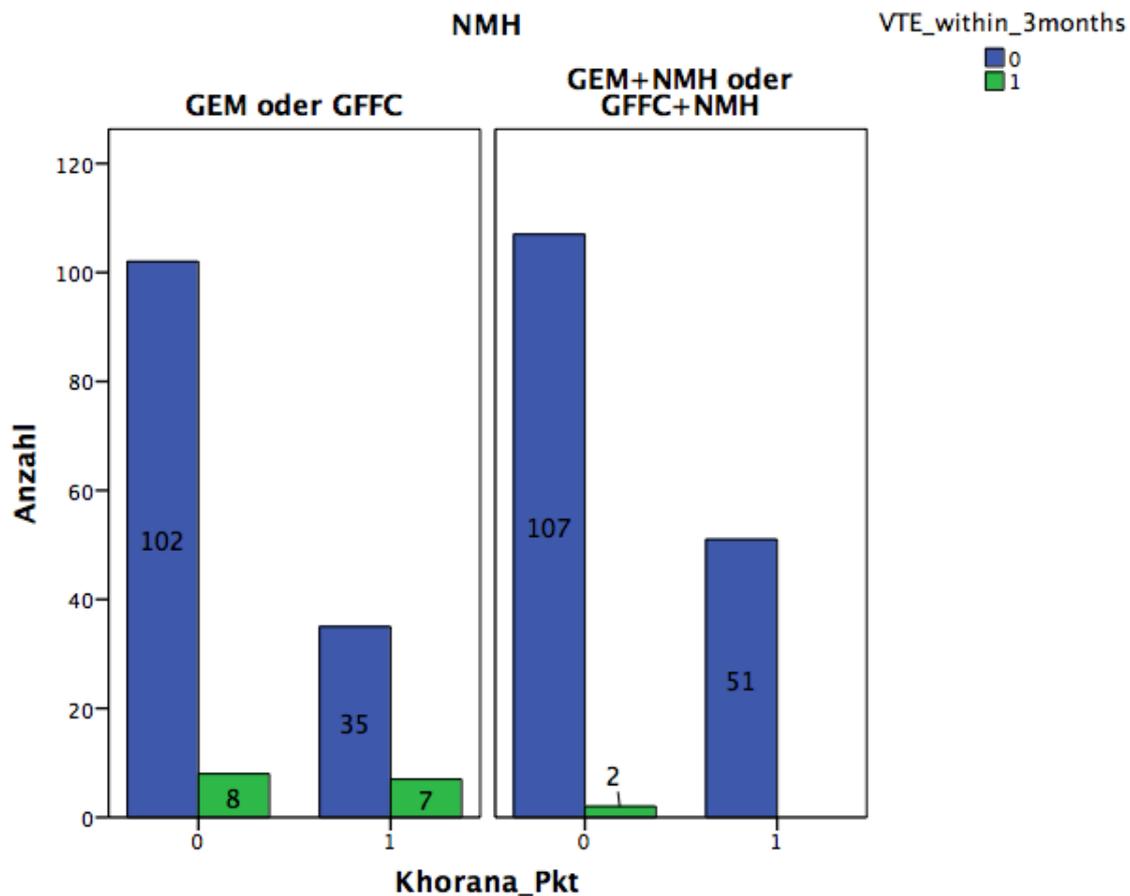


Abbildung 6 Verteilung der VTE nach NMH-Medikation und Khorana-Risikokategorie

4.5 Klinisch relevante Blutungsereignisse

In dieser Studienpopulation hatten 23 der 312 Patienten (7,4%) im Verlauf der Studie eine klinisch relevante Blutung. Von den 23 klinisch relevanten Blutungen traten 11 in den ersten drei Monaten des Studienzeitraumes auf. Die erste Blutung ereignete sich nach 0,1 Monaten, die letzte wurde nach 10,7 Monaten registriert. Die mediane Zeitspanne bei diesen Patienten betrug 3,1 Monate (95% KI 2,630-3,570). Zwei Patienten, die an einem VTE erkrankten, hatten im Verlauf der Studie auch eine klinisch relevante Blutung ($p=1,000$). Einer dieser zwei Patienten hatte sowohl ein VTE als auch die Blutung in den ersten drei Monaten nach Randomisierung ($p_{VTE_within_3months} = 0,466$). Bezüglich der NMH-Therapie zeigte sich, dass 13 der Patienten (8,1%) unter NMH-Therapie eine klinisch relevante Blutung erlitten, während ohne NMH-Therapie zehn Patienten (6,6%) von einer klinisch relevanten Blutung betroffen waren. Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p=0,668$). Bei

Patienten mit NMH-Medikation ereignete sich die klinisch relevante Blutung nach einer medianen Zeitspanne von 3,1 Monaten (95% KI 2,307-3,893). Bei den restlichen Patienten ereignete sich die klinisch relevante Blutung nach 3,0 Monaten (95% KI 2,535-3,465). Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant ($p=0,524$). Von den 11 klinisch relevanten Blutungen in den ersten drei Monaten des Studienzeitraumes erhielten sechs Patienten (3,8%) NMH und fünf Patienten (3,3%) eine alleinige Chemo- oder Multichemotherapie ($p_{VTE_within_3months}=1,000$).

5 *Diskussion*

Für die vorliegende Analyse zur Prädiktion von VTE bei ambulanten Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom wurde die generelle Arbeitshypothese aufgestellt, dass aus sachlogisch ausgewählten Basisdatenvariablen eine Voraussage getroffen werden kann, welche Pankreaskarzinompatienten besonders VTE gefährdet sind. Als Zeitraum wurden die ersten drei Monate nach Randomisierung verwendet, da in diesen drei Monaten das Thromboserisiko am höchsten ist [94]. Im Laufe der Datenanalyse konnte bestätigt werden, dass ein VTE gehäuft in den ersten drei Monaten nach Randomisierung auftritt. Die Ergebnisse stimmen überein mit der 2014 veröffentlichten CATS. In der CATS zeigte sich eine mittlere Zeitspanne von 103,5 Tagen (3,4 Monate) bis zu einem VTE [103]. Zudem wurde das erhöhte Risiko in den ersten drei Monaten durch die UK-FRAGEM-Studie und Sud et al. bekräftigt [80,104]. Martin et al. zeigten eine erhöhte VTE-Inzidenz in den ersten sechs Monaten [9]. Werden die Ergebnisse dieser Arbeit betrachtet, zeigt sich, dass in diesem Patientenkollektiv nicht nur die ersten drei Monate, sondern insbesondere die ersten zwei Monate klinisch relevant sind. Weitere Studien werden benötigt um den Hochrisikozeitraum eines VTE weiter einzugrenzen. Das Primärziel der vorliegenden Arbeit war ein individuelles Modell zu entwickeln, das speziell für das Pankreaskarzinom im ambulanten Setting genutzt werden kann. Es sollten dabei nur Werte miteingeschlossen werden, die insbesondere für ambulante Praxen finanziell und organisatorisch tragbar sind.

2013 führten Lyman et al. eine systematische Durchsicht von Veröffentlichungen durch, die zwischen Juli 2007 und Dezember 2012 publiziert wurden (ASCO-Leitlinie). Basierend auf den Erkenntnissen dieser Durchsicht galt weiterhin die Empfehlung, keine allgemeine routinemäßige Thromboseprophylaxe im ambulanten Tumorpatientensetting durchzuführen [82]. Matzdorff et al. sichteten die Literatur der Jahre 2007 bis 2013 und dokumentierten 31 Publikationen für Leitlinien im genannten Zeitraum. Für Matzdorff et al. schien es, als würden sich Ärzte aufgrund der hohen Anzahl an Leitlinien und deren schnellen Änderungen in zu geringem Maße für eine Thromboseprophylaxe entscheiden [4]. Dies hat sich im Wesentlichen nicht geändert. Keine offizielle Leitlinie empfiehlt aktuell die routinemäßige Verordnung einer Thromboseprophylaxe bei ambulanten Krebspatienten.

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Khorana-Scores 2008 entwickelten Studiengruppen weitere Risikoscores zur Entscheidungshilfe. Kürzlich untersuchten mehrere Studiengruppen den Khorana-Score und weitere Scores auf ihre Anwendbarkeit und stellten Ergebnisse vor, die zeigen, dass insbesondere die Differenzierbarkeit zwischen niedrigem VTE-Risiko und hohem VTE-Risiko schwierig bleibt [81,92]. Trotz der weiteren verfügbaren Scores bleibt der Khorana-Score der bekannteste und entsprechend auch in dieser Arbeit eine Vergleichsgrundlage. 2010 wurde der Khorana-Score von Ay et al. modifiziert, indem sie die Variablen sP-Selectin und D-Dimer hinzufügten (modifizierter Wien-Khorana-Score) [105]. Der modifizierte Score enthält sieben Variablen. Durch das Hinzufügen der Variablen verfolgten Ay et al. das Ziel, eine individuellere Einteilung der VTE gefährdeten Patienten zu erreichen. Sie zeigten in ihrer Studie, dass im Vergleich zu ihrer Niedrigrisiko-Kategorie die Patienten in der Höchstisiko-Kategorie ein 26-fach erhöhtes VTE-Risiko hatten [105]. Weitere in den letzten Jahren veröffentlichte Scores sind der CONKO-Score (modifizierter Khorana-Score mit KPS statt BMI), PROTECHT-Score (modifizierter Khorana-Score durch das Hinzufügen von Platin- oder Gemcitabin-basierter Chemotherapie als Variable) und ein 2018 von Pabinger et al. entwickelter Score (enthaltene Variablen Tumorentität und D-Dimer Konzentration) [92].

Im Gegensatz zu Khorana et al., Ay et al., Pabinger et al., der PROTECHT-Studie und SAVE-ONCO-Studie wurde in vorliegender Arbeit nur eine Krebsform betrachtet. Nur das Pankreaskarzinom als Krebsentität wurde auch in der UK-FRAGEM-Studie mit 123 Patienten, einer retrospektiven Analyse von Muñoz Martín et al. mit 84 Patienten, der Analyse von Pelzer et al. (CONKO-Score) mit dem gleichen Patientenkollektiv wie in dieser Arbeit und einer retrospektiven Analyse von Kruger et al. mit 172 Pankreaskarzinompatienten betrachtet. In Khoranas Studie befanden sich 73 Patienten mit Pankreas- oder Magenkarzinom. In Ays Studie befanden sich 47 Patienten, in der PROTECHT-Studie 53 und in der SAVE-ONCO-Studie 254 Patienten mit Pankreaskarzinom. Pabinger et al. verwendeten für ihren Vergleich und die Entwicklung ihres Scores die Kohorten der CATS (118 Pankreaskarzinompatienten) und der MICA (116 Pankreaskarzinompatienten).

Im Gegensatz zur CONKO-004-Studie hatten die Patienten, die für die Studie von Khorana et al. randomisiert wurden, sowie die Patienten von Muñoz Martín et al., bereits einen Chemotherapiezyklus hinter sich [5,9]. Pabinger et al. schlossen Patienten aus, die in den letzten drei Monaten Chemotherapie erhalten hatten [92]. Verschiedene Studienbedingungen führen immer dazu, dass Vergleiche nur eingeschränkt möglich sind. Hinzu kommt dann im Falle der Pankreaskarzinompatienten die geringe Anzahl der Patienten, die häufig in die Studien nur eingeschlossen werden. In einer Vergleichsstudie von van Es et al. befanden sich die eingeschlossenen Patienten vor ihrer Chemotherapie oder hatten bereits eine Chemotherapie in den letzten drei Monaten begonnen [81]. Insgesamt komplex ist der Vergleich zwischen verschiedenen Studien, wenn der Zeitraum, das Patientenkollektiv und die Definition von VTE in die Betrachtung miteinbezogen werden. Der Zeitraum der Erhebung betrug bei Khorana et al. 2,5 Monate, bei Ay et al. zirka 22 Monate, in der UK-FRAGEM-Studie zirka drei Monate, in der PROTECHT-Studie zirka vier Monate, in der SAVE-ONCO-Studie im Median 3,5 Monate und in der retrospektiven Analyse von Muñoz Martín et al. zirka drei Jahre (2008-2011). Bei dieser Arbeit betrug der Zeitraum der Erhebung drei Monate beziehungsweise bis zur Progression der Pankreaskarzinomerkrankung. Die neueren Studien unter anderen von Pabinger et al., sowie van Es et al. konzentrierten sich häufig auf einen Zeitraum von 180 Tagen (6 Monaten) [92]. Van Es et al. führten weiterhin eine gesonderte Analyse nach 90 Tagen durch [81].

In der CONKO-004-Studie wurden nur symptomatische VTE (TVT und LAE) dokumentiert. In den Studien von Khorana et al., Ay et al. und Pabinger et al. wurden allein symptomatische und anschließend instrumentell gesicherte Ereignisse durch den behandelnden Arzt festgehalten. Inzidentell gefundene LAE wurden bei Pabinger et al. ebenfalls als stattgehabtes VTE gewertet aufgrund der Schwere des Befundes. In der PROTECHT und der SAVE-ONCO-Studie wurden ebenfalls symptomatische thromboembolische Ereignisse dokumentiert, zu denen allerdings zusätzlich viszerale und zerebrale Thrombosen, Myokardinfarkt, ischämische Schlaganfälle, akute arterielle Thrombosen und auch ungeklärte Todesfälle mit möglichen thromboembolischen Ereignissen als Ursache zählten. Indem zum Teil nur symptomatische Ereignisse dokumentiert wurden, könnte die Dunkelziffer an nicht erfassten aber stattgehabten asymptomatischen VTE hoch sein. Dies zeigt erneut die

Problematik, dass durch die unterschiedlichen Dokumentationsarten und die unterschiedliche Definition eines symptomatischen VTE die Studien nur eingeschränkt untereinander verglichen werden können. Allein die UK-FRAGEM-Studie und die retrospektive Analyse von Muñoz Martín et al. dokumentierten und analysierten alle, inklusive asymptomatische, stattgehabten VTE. Insgesamt gibt es keine ausreichende Studienlage inwiefern asymptomatische VTE die Prognose des Patienten beeinflussen. Mehrere Studien zeigen, dass asymptomatische VTE keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten haben [8]. Eine schlechtere Prognose zeigte sich hingegen sowohl bei symptomatischen als auch bei asymptomatischen VTE in einer Studie von Agnelli et al. [106].

Durch eine primäre Thromboseprophylaxe mit NMH sollte die Thromboserate bei Pankreaskarzinompatienten gesenkt werden können. Andernfalls würde man ohnehin bereits schwer kranke Pankreaskarzinompatienten einem weiteren Risiko aussetzen. Dies konnte in Ergebnissen der CONKO-004-Studie gezeigt werden. Die VTE-Rate wurde in diesem Patientenkollektiv in den ersten drei Monaten von 9,9% auf 1,3% gesenkt. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der UK-FRAGEM und der SAVE-ONCO-Studie. In der UK-FRAGEM-Studie konnte die Thromboserate im Dalteparin-Arm gegenüber dem Kontroll-Arm von 23% auf 3,4% reduziert werden, allerdings wurden in der UK-FRAGEM-Studie auch asymptomatische VTE dokumentiert [80,87]. Die Dokumentation auch von asymptomatischen VTE führt zu einer wesentlich höheren Rate und somit gegebenenfalls auch zu einer deutlicheren Reduktion. Auf der anderen Seite könnte die Dokumentation von symptomatischen und asymptomatischen Ereignissen getreuer zeigen, wie hoch eine VTE-Reduktion durch NMH wirklich ist. In der SAVE-ONCO-Studie hatten 10,9% im Placebo-Arm und 2,4% im Semuloparin-Arm ein VTE [87]. Dem widersprach das Ergebnis der Pankreaskarzinompatienten in der PROTECHT-Studie. Patienten im Nadroparin-Arm erkrankten in 8,3% an einem VTE gegenüber dem Placebo-Arm, in dem 5,9% erkrankten [85]. Aus der Zusammenschau der oben genannten Studien lässt sich ableiten, dass die nicht stattgehabte VTE-Reduktion in der PROTECHT-Studie eher auf ein Ausreißerergebnis schließen lässt, das gegebenenfalls auch auf die geringe Anzahl an Pankreaskarzinompatienten zurückzuführen ist.

Das wesentliche Risiko bei der Gabe einer primären Thromboseprophylaxe sind Blutungsereignisse. Daher musste geprüft werden, ob NMH die VTE-Rate senkt, ohne dass es das Blutungsvorkommen ansteigen lässt. Die Blutungskomplikationen zeigten sich im Enoxaparin-Patientenkollektiv dieser Arbeit mit 3,8% nicht signifikant erhöht gegenüber mit 3,3% im NMH-Patientenkollektiv. Unterstützt wurde dieses Ergebnis durch die Ergebnisse der UK-FRAGEM-, der SAVE-ONCO- und der PROTECHT-Studie [80,85,87]. In der CONKO-004-Studie wurden nur klinisch relevante Blutungen dokumentiert. Diese waren vergleichbar mit „großen Blutungsereignissen“ in der UK-FRAGEM- und der PROTECHT-Studie. Die UK-FRAGEM-, PROTECHT- und SAVE-ONCO-Studie dokumentierten auch „kleine Blutungsereignisse“ wie Hämatome oder leichtes Nasenbluten [85]. In der UK-FRAGEM-Studie traten kleine Blutungsereignisse im Dalteparin-Arm bei 9% der Patienten auf. Im Kontroll-Arm waren es im Gegensatz dazu nur 3%. In der PROTECHT-Studie zeigte sich eine ähnliche Verteilung auf den Nadroparin-Arm gegenüber dem Plazebo-Arm (7,4% gegenüber 7,9%). Das Ergebnis zu kleineren Blutungsereignissen der PROTECHT-Studie wurde durch die SAVE-ONCO-Studie bestätigt (Semuloparin-Arm 2,8% versus Plazebo-Arm 2,0%) [80,85,87]. Daraus kann gefolgert werden, dass NMH vermehrt zu kleineren Blutungsereignissen führt. Die oben beschriebenen Ergebnisse konnten durch neue Studien nicht vollständig bestätigt oder widerlegt werden. Ein 2016 durchgeführtes Cochrane Review zeigte neben einer VTE-Reduktion auch einen nicht-signifikanten Anstieg relevanter Blutungsereignisse [81]. Aufgrund dieser kontroversen Ergebnisse gilt es den Sachverhalt in separaten Studien weiter zu untersuchen.

5.1 Alternativen zu Enoxaparin

Das Design der Phase-IIb-Studie CONKO-004 wurde ab 2002 entworfen. Zu diesem Zeitpunkt setzte sich die NMH Therapie gegen die UFH und Vitamin K Antagonisten (VKA) Therapie immer stärker durch. Studien bestätigten, dass durch den Einsatz von NMH bei Tumorpatienten die Mortalität nach einer TVT nach drei Monaten um 50% geringer war als bei Patienten die UFH oder kein Heparin erhielten [107]. Außerdem zeigten Merli et al., dass Enoxaparin eine gleichwirksame Thromboseprophylaxe bewirkt wie UFH ohne klinisch relevant stärkere oder quantitativ häufigere Blutungsereignisse [108]. Ein weiterer Grund, warum Enoxaparin

in dieser Studie ausgewählt wurde, waren die vorläufigen Ergebnisse einer nicht randomisierten Phase-II-Studie, die 2003 auf dem Kongress der ASCO vorgestellt wurden. Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom erhielten zusätzlich zu einer Kombinationschemotherapie NMH oder Placebo. Sowohl Ansprechrate als auch das mediane Überleben konnten durch die NMH-Gabe verbessert werden [109]. Ben-Aharon et al. zeigten 2014 in einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse, dass kein signifikanter Unterschied zwischen verschiedenen NMH Präparaten lag [110]. Somit stellte die Auswahl von Enoxaparin keinen wesentlichen Vor- oder Nachteil gegenüber anderen NMH Präparaten dar.

Aktuell gibt es neuere Medikamente, die in Betracht kämen. Dazu zählen insbesondere die DOAK. Studien zeigen, dass DOAK genauso effektiv, aber sicherer sind im Gegensatz zu Warfarin. Weiterhin zeigen Edoxaban und Rivaroxaban im Vergleich zu NMH eine analoge VTE-Rekurrenz. Wichtig ist jedoch, dass es zu erhöhten Blutungsereignissen in den DOAK Kohorten kam [8]. Carrier et al. präsentierten Ergebnisse, die sowohl die Effektivität der Thromboseprophylaxe mit DOAK (Apixaban) bestätigten als auch die erhöhte Rate von Blutungskomplikationen [71]. 13,6% der Patienten waren Pankreaskarzinompatienten. Zusätzlich sollte genauer untersucht werden, inwiefern die Compliance insbesondere bei Krebspatienten einzuhalten ist, da häufige medikamentöse Nebenwirkungen wie Nausea oder Erbrechen sowie Begleiterscheinungen wie Schluckstörungen in dieser Klientel eine große Rolle spielen und die Einnahme einer oralen Medikation deutlich beeinflussen würden. Da die Studienlage zum Thema DOAK im ambulanten Tumorpatientenkollektiv weiter gering ist, wird auch zum gegenwärtigen Zeitpunkt NMH den DOAK allgemein vorgezogen [111].

5.2 Patientencharakteristika

Die Einteilung der 312 Patienten in die zwei Studienarme A und B war notwendig, um Patienten mit niedrigem KPS und erhöhtem Kreatinin von den restlichen Patienten zu trennen. Patienten in Arm A erhielten eine intensivierete Chemotherapie mit GFFC, Patienten in Arm B erhielten die derzeitige Standardtherapie GEM. Heinemann et al. zeigten, dass Patienten mit einem guten KPS einen statistisch signifikanten Vorteil durch eine Kombinationschemotherapie haben. Patienten mit einem schlechten KPS

profitierten eher von einer Monotherapie [53,112]. Viele Studien schließen Patienten mit einem KPS < 90% initial aus. Aufgrund dessen wäre der Vergleich derartiger Studien untereinander verfälscht [113,114]. In dieser Studie erhielten im Anschluss an die bewusste Patientenselektion in Arm A und Arm B sowohl eine zufällig ausgewählte Hälfte des Armes A als auch eine zufällig ausgewählte Hälfte des Armes B eine NMH-Medikation. NMH-Patienten wurden für die Modellberechnung ausgeschlossen. Dadurch war das Patientenkollektiv vergleichbar mit denen von Khorana et al., Ay et al. und Muñoz Martín et al., die keine NMH-Therapie als primäre Prophylaxe vorsahen. Auch in der Studie von Kruger et al. von 2017 wurden nur Patienten in die Bewertung der Scores eingeschlossen, die vor der palliativen Therapie keine Antikoagulation erhielten.

Die Konfundierung durch erythropoietinstimulierende Agenzien in diesem Patientenkollektiv wurde untersucht. Studien der letzten Jahre zeigten, dass die Prognose von Krebspatienten durch die Anhebung des Hämoglobinwertes sowohl unter Chemo- als auch unter Strahlentherapie signifikant verbessert werden konnte [115]. Demgegenüber wurden erythropoietinstimulierende Agenzien als Risikofaktor für das Thromboseauftreten bei ambulanten Krebspatienten identifiziert [4,64,116]. In Folge der Gabe erythropoietinstimulierender Agenzien kommt es zu einer vermehrten Bildung von Erythrozyten und somit zu einer Erhöhung des Hämatokritwertes [117]. Eine Metaanalyse zeigte, dass der Gebrauch von erythropoietinstimulierenden Agenzien mit einem 1,7-fachen Thromboserisiko verbunden ist [118]. Erythropoietinstimulierende Agenzien wurden als Ersatz rezidivierender Bluttransfusionen propagiert, da diese höhere Risiken im Sinne von Unverträglichkeiten oder Infektionen bergen [63]. Ay et al. nahmen nur Patienten in ihre Studie auf, die zuvor keine erythropoietinstimulierenden Agenzien erhalten hatten. Khorana et al. zeigten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Wachstumsfaktoren der Erythrozyten und dem Auftreten eines symptomatischen VTE [116]. Im Gegensatz dazu zeigten die stochastischen Ergebnisse dieser Arbeit, dass erythropoietinstimulierende Agenzien keinen Störfaktor darstellten und dass kein statistisch signifikanter Zusammenhang zum Auftreten eines VTE in den ersten drei Monaten bestand. Aus diesem Grund mussten Patienten dieser Studie, die erythropoietinstimulierende Agenzien erhielten, nicht explizit ausgeschlossen werden.

Der in gänzlich allen Studien bekundete signifikante Zusammenhang zwischen einer Chemotherapie und einer erhöhten Thromboserate konnte auch in diesem Patientenkollektiv bestätigt werden [9,80,85,119]. Aus diesem Grund wurde der Einfluss von GEM und GFFC zur Erstellung des Modells auf Konfundierung untersucht. Es konnte keine Beeinflussung der unabhängigen oder der abhängigen Variablen im binär logistischen Regressionsmodell festgestellt werden. In diesem Patientenkollektiv zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines VTE in den ersten drei Monaten und GEM beziehungsweise GFFC. 18,5% der Patienten mit GEM und 8,0% der Patienten mit GFFC erlitten ein VTE. Dies deckte sich mit Ergebnissen der UK-FRAGEM-Studie bei der im GEM-Arm eine VTE-Rate von 23% beobachtet wurde. Jedoch muss hier in die Betrachtung miteinbezogen werden, dass in der UK-FRAGEM-Studie alle thromboembolischen Ereignisse dokumentiert wurden. Die retrospektive Analyse von Muñoz Martín et al. macht zum Auftreten von VTE im jeweiligen Chemotherapieregimen keine Angabe. Aus diesem Grund ist ein direkter Vergleich nicht möglich [9]. Obwohl ein Großteil der Patienten in der Studie von Kruger et al. ebenfalls eine Gemcitabin oder Gemcitabin-basierte Chemotherapie erhielten, konnten die Ergebnisse nicht ohne weiteres verglichen werden, da Kruger et al. nicht hinreichend Daten offenlegten, die einen Zusammenhang zwischen der verabreichten Therapie und dem Auftreten eines VTE lieferten [8]. Im Patientenkollektiv dieser Arbeit hatten Patienten, die GEM erhielten, gegenüber Patienten, die GFFC bekamen, ein 2,3-fach erhöhtes VTE-Risiko. Zusätzlich zeigte sich, dass GEM+NMH im Gegensatz zu GFFC+NMH ein 4,13-fach erhöhtes VTE-Risiko birgt. Diese Ergebnisse führen zu der Annahme, dass Patienten, die GEM erhielten, ein höheres Risiko hatten, ein VTE zu bekommen, als Patienten, die GFFC erhielten. Diese Annahme wurde unterstützt durch die Ergebnisse der UK-FRAGEM-Studie und Barni et al. [80,84]. Barni et al. führten 2011 eine retrospektive Analyse der PROTECHT-Studienergebnisse durch. Bestätigt wurde der Zusammenhang zwischen einem erhöhten VTE-Risiko und Krebspatienten, die eine Chemotherapie erhalten, sowie im Speziellen das erhöhte VTE-Risiko, das von GEM ausgeht. Wie die erhöhte VTE-Rate unter GEM genau zustande kommt ist derzeit noch nicht bekannt, da eine erhöhte VTE-Rate keine bekannte Nebenwirkung von GEM ist. Allein verantwortlich kann GEM nicht sein, da es in GFFC als Kombinationschemotherapie enthalten ist und unter dieser Therapie weniger VTE

verzeichnet werden. Erhalten Patienten GEM tritt häufig als Nebenwirkung eine Abnahme der Thrombo-, Leuko- und/oder Granulozytenzahl auf. Diese Nebenwirkung tritt jedoch bei GFFC noch häufiger auf, weshalb es nicht verantwortlich für eine erhöhte VTE-Rate unter GEM sein kann. In sehr seltenen Fällen wird eine Thrombozytose als Nebenwirkung von GEM beobachtet [120]. Im Rahmen einer Thrombozytose liegt definitionsgemäß eine erhöhte Thrombozytenzahl $> 600000/\mu\text{l}$ vor [121]. Da eine erhöhte Thrombozytenzahl $> 350000/\mu\text{l}$ als Risikofaktor für das Auftreten einer Thrombose bei Krebspatienten gilt, ist wiederum ein Zusammenhang nicht sicher auszuschließen. Ein Grund für die erhöhte VTE-Rate bei Patienten dieser Studie, die GEM erhielten, könnte der schlechtere Allgemeinzustand sein. Es wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem KPS eines Patienten und dem Auftreten eines VTE in den ersten drei Monaten festgestellt. Dabei hatten 12,2% der Patienten mit einem KPS von 60-70% in den ersten drei Monaten ein VTE gegenüber 4,2% der Patienten mit einem KPS von 80-100%. Aus diesem Grund nahmen Pelzer et al. 2013 in ihren CONKO-Score (modifizierter Khorana-Score, in dem KPS den BMI ersetzte) den KPS als Variable mit auf [93]. Der statistisch signifikante Zusammenhang deckte sich mit den Ergebnissen von Khorana et al., die eine höhere VTE-Rate bei Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Score ≥ 2 fanden gegenüber Patienten mit einem ECOG-Score von 0-1 [5]. Der ECOG-Score ist neben dem KPS ein System zur Klassifizierung des physischen Zustandes eines Krebspatienten. Ein ECOG-Score von ≥ 2 entspricht einem KPS von $\leq 60\%$. Wie in zuvor erwähnten Studien kommen weitere Analysen der letzten Jahre überein, dass eine Verbindung zwischen dem Allgemeinzustand und dem Auftreten eines VTE besteht. Königsbrügge et al. und Young et al. belegten, dass ein schlechter Allgemeinzustand zu einem häufigeren Auftreten eines VTE führt [103,119]. Patienten in einem schlechten Allgemeinzustand haben in vielen Fällen eine höhere Belastung durch Begleiterkrankungen, unerwünschte Nebenwirkungen von Medikamenten und durch diese Faktoren ein steigendes Risiko für Bettlägerigkeit und Immobilität. Weiterführend kann es durch diese Faktoren zu venöser Stase und reduziertem Abbau von Gerinnungsparametern kommen. Dies sind summiert bekannte Risikofaktoren für eine erhöhte VTE-Rate bei hospitalisierten und ambulanten Patienten. Trotz dieser übereinstimmenden Ergebnisse ist der Allgemeinzustand aufgrund der verschiedenen Erhebungsmöglichkeiten schwer zwischen einzelnen Studien zu vergleichen.

Außerdem ist die Beurteilung des Allgemeinzustandes eines Patienten eine subjektive Einschätzung des behandelnden Arztes. Dies führt zu variierenden Ergebnissen und mindert die Vergleichbarkeit. Viele Studien nehmen Patienten in schlechtem Allgemeinzustand gar nicht erst auf. Die genannten Studienergebnisse und das beobachtete 5,6-fach erhöhte VTE-Risiko im Falle von GEM+NMH gegenüber GFFC+NMH in dieser Studie sprechen dafür, dass der ausschlaggebende Faktor die Morbidität der unterschiedlichen Patientengruppen ist.

5.3 Modell

Das Vorhersagemodell soll Patienten in Kategorien einteilen, die es ermöglichen, so wenige Patienten wie möglich mit NMH als zusätzlichem Medikament zu behandeln und gleichzeitig das VTE-Risiko zu senken.

In diesem Patientenkollektiv wurden BMI < 18,5 und Alter \geq 60 Jahre in der Regressionsanalyse als Faktoren identifiziert, die, eingeschlossen in ein Vorhersagemodell, zu einer statistisch signifikanten Trennung der Patienten führen. Daraus resultierend teilte das Vorhersagemodell die Patienten in zwei Kategorien ein, die dem VTE-Risiko entsprechen.

Der BMI ist ein allgemein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung eines VTE. Auch in diesem Patientenkollektiv bestätigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Auftreten eines VTE in den ersten drei Monaten nach Randomisierung. Diverse Studien stimmen überein, dass ein BMI > 30kg/m² das Risiko eines VTE erhöht [5]. Wenige Studien wurden dazu speziell an Krebspatienten oder Pankreaskarzinompatienten durchgeführt. Ein hoher BMI ist ätiologisch ein etablierter Risikofaktor für das Pankreaskarzinom [25]. In diesem Patientenkollektiv befanden sich wenig adipöse Pankreaskarzinompatienten. Aus diesem Grund erstellten Pelzer et al. 2013 den CONKO-Score. Der CONKO-Score ist ein modifizierter Khorana-Score, in dem BMI durch KPS ersetzt wurde. Durch diese Änderung, insbesondere abgestimmt auf die Kohorte der Pankreaskarzinompatienten, konnte die Anzahl der notwendigen Behandlungen (Number needed to treat, NNT) von 12 auf neun gesenkt werden [93]. Mehrere Vergleichsstudien prüften den CONKO-Score auf Anwendbarkeit und fanden keine wesentliche Verbesserung gegenüber dem Khorana-Score [7,81]. Eine Erklärung für die wenigen Patienten mit

hohem BMI in der Kohorte der Pankreaskarzinompatienten könnten die krebsassoziierten Symptome wie Gewichtsverlust sein. Das Pankreaskarzinom wird häufig erst im fortgeschrittenen Stadium zum Beispiel aufgrund einer B-Symptomatik (Nachtschweiß, Gewichtsverlust, subfebrile Temperaturen) diagnostiziert. Studien, die prüfen, ob Patienten vor Diagnosestellung gegebenenfalls adipös waren und nur aufgrund der Erkrankung abnahmen und ob dies wiederum mit einem erhöhten Risiko behaftet ist, könnten in Zukunft initiiert werden. Khorana et al. nahmen einen BMI $\geq 35\text{kg/m}^2$ in ihren Score mit auf. Sie bestätigten für ambulante Krebspatienten die Begutachtung von Ageno et al., dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ und der Häufigkeit eines VTE bestand [122]. In der Studienpopulation dieser Arbeit zeigte sich, dass die Mehrzahl der VTE nicht bei adipösen Patienten auftraten, sondern bei untergewichtigen Patienten. Adipositas zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten eines VTE in den ersten drei Monaten. Demzufolge wurde Adipositas nicht als Faktor in das Vorhersagemodell aufgenommen. Untergewichtige Patienten hatten hingegen ein 5,8-fach erhöhtes relatives Risiko, ein VTE in den ersten drei Monaten zu bekommen, als normalgewichtige Patienten. Die Studienlage zu untergewichtigen Patienten ist rar. Das vermehrte Auftreten von VTE bei untergewichtigen Patienten könnte mit einem allgemein schlechteren Zustand der Patienten zusammenhängen und damit, dass untergewichtige Patienten insgesamt eine höhere Komplikationsrate aufweisen [123]. Das war in diesem Patientenkollektiv nicht der Fall, da erstens mehr als ein Drittel der untergewichtigen Patienten einen KPS $\geq 80\%$ hatten und zweitens zwischen KPS und BMI kein signifikanter Zusammenhang bestand. Die Universität von Wisconsin, Madison veröffentlichte Ergebnisse, die zeigten, dass sowohl untergewichtige als auch übergewichtige Patienten nach Pankreasresektion ein erhöhtes Morbiditätsrisiko haben. Dabei hatten Untergewichtige ein erhöhtes Risiko für respiratorische Komplikationen und thromboembolische Ereignisse [124]. Im Gegensatz dazu veröffentlichte eine andere Studie Ergebnisse, nach denen Untergewicht vor einem VTE schützt [125]. Ebenso zeigten Epstein et al. in ihrem Patientenkollektiv, dass untergewichtige Patienten im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten eine signifikant längere Zeitspanne bis zu einem thromboembolischen Ereignis hatten [126]. Der Vergleich ist wiederum nur eingeschränkt möglich, da nicht nur Pankreaskarzinompatienten untersucht wurden. Die Vielzahl an unterschiedlichen

Ergebnissen zeigt, dass es weitere Studien braucht, in denen das VTE-Risiko von untergewichtigen und übergewichtigen Patienten im Speziellen betrachtet und verglichen wird.

Ähnlich wie der BMI ist auch das Alter in Zusammenhang mit dem Thromboserisiko ein bekannter Risikofaktor. Studien berichten von einem steigenden VTE-Risiko im Zusammenhang mit dem Alter [4,119]. Gesunde Menschen haben < 60 Jahre ein Thromboserisiko von 1:100000/Jahr. Gesunde Menschen > 60 Jahre haben ein Thromboserisiko von 1:100/Jahr [46]. White et al. veröffentlichten Daten, wonach das Thromboserisiko exponentiell mit dem Alter ansteigt. Dabei spielte insbesondere die Volkszugehörigkeit eine Rolle. Vollständig erklärt ist das erhöhte Auftreten von VTE in Kaukasiern gegenüber Asiaten aktuell nicht. Gegebenenfalls ist für das signifikant erhöhte Risiko eine genetische Prädisposition verantwortlich [127,128]. Basierend auf der Altersschwelle von 60 Jahren wurde die Altersvariable in zwei Gruppen (≤ 59 Jahre und ≥ 60 Jahre) eingeteilt. Mehr als das Doppelte der Patienten, die in den ersten drei Monaten ein VTE erlitten, waren ≥ 60 Jahre alt. Patienten ≥ 60 Jahre hatten gegenüber Patienten ≤ 59 Jahre ein 2,9-fach erhöhtes Risiko, in den ersten drei Monaten ein VTE zu erleiden. Der Zusammenhang erklärt sich höchstwahrscheinlich aus zunehmenden Komorbiditäten im höheren Alter und einem sich verschlechternden Allgemeinzustand der Patienten. Durch einen schlechteren Allgemeinzustand steigt der Anteil an immobilen Patienten. Diese Immobilität stellt ein zusätzliches VTE-Risiko dar [129]. Der angenommene Zusammenhang bestätigt sich in diesem Patientenkollektiv. Das Ergebnis war signifikant. 84% der Patienten mit einem KPS von 60-70% waren ≥ 60 Jahre alt. Obwohl ein höheres Alter fast immer als Risikofaktor für ein VTE bei Krebspatienten genannt wird, konstatierten Königsbrügge et al., dass in den meisten Studien keine signifikanten Ergebnisse vorliegen [103]. Auch Khorana et al. bestätigten dies in ihrer Studie von 2008 [5]. Während andere Studien einen signifikanten Zusammenhang zwischen Alter und dem VTE-Auftreten feststellen konnten [58,94], zeigte sich in diesem Patientenkollektiv lediglich die Tendenz, dass das Alter und das Auftreten eines VTE innerhalb der ersten drei Monate zusammenhing. Dies sollte durch weitere Studien untersucht werden, um eine sichere Bestätigung oder Widerlegung zu erreichen. Neben den ausgewählten betrachteten Risikofaktoren BMI und Alter sind allgemeine und karzinomspezifische Risikofaktoren in Tabelle 4 dargestellt. Im Falle der Risikofaktoren Geschlecht, Thrombose in der

Vorgeschichte, Stadium, Fernmetastasenstatus, Grading, Hämoglobinwert, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl und CEA stellte sich in dieser Studie kein signifikanter Zusammenhang heraus. Andere Risikofaktoren wie die PTT und der CA 19-9-Wert zeigten in diesem Patientenkollektiv einen signifikanten Zusammenhang zu einem VTE. Die PTT dient normalerweise der Auskunft über das intrinsische System der Blutgerinnung und wird unter anderem zur Kontrolle einer Heparintherapie eingesetzt [121]. Eine niedrige PTT konnte als unabhängiger Wert in einer größeren Studie von Ay et al. 2015 als Risikofaktor für das Auftreten eines VTE bei Krebspatienten identifiziert werden [8]. Kruger et al. untersuchten die Vorhersagefähigkeit für ein VTE des Khorana-Scores, CONKO-Scores und der PTT allein sowie des Khorana-Score beziehungsweise CONKO-Scores gemeinsam mit der PTT auf ein Kollektiv von zirka 120 Pankreaskarzinompatienten. Im Patientenkollektiv von Kruger et al. zeigte sich die Tendenz, dass eine kürzere PTT zu vermehrtem Auftreten von VTE führt. Kruger et al. konstatierten weiterhin in ihrer Arbeit, dass durch das Hinzufügen der PTT zum Khorana-Score beziehungsweise CONKO-Score die Differenzierbarkeit wesentlich und signifikant verbessert werden könne [8]. Die signifikante Assoziation zwischen dem PTT-Wert und einem VTE in den ersten drei Monaten wurde nach aktuellem Stand in der Form noch nicht ausreichend untersucht. In welcher Art der Zusammenhang im Patientenkollektiv dieser Arbeit vorlag, konnte durch die geringen Patientenzahlen nicht genauer untersucht werden, genauso wie die Frage, ob gegebenenfalls eine Konfundierung durch andere Faktoren vorlag.

In diesem Patientenkollektiv konnte über den gesamten Nachsorgezeitraum ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem erhöhten CA 19-9-Wert > 1000U/ml und dem Auftreten eines VTE festgestellt werden. In den ersten drei Monaten lag dieser Zusammenhang nicht vor. Übereinstimmend mit ersteren Erkenntnissen veröffentlichten Tas et al. Untersuchungsergebnisse, die zeigten, dass erhöhte CA 19-9-Werte signifikant im Zusammenhang mit einem erhöhten D-Dimer-Wert, der gemäß Ay et al. ein unabhängiger Prognosefaktor für ein VTE bei Pankreaskarzinompatienten ist, stehen [129,130]. In der Studie wurden Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas aufgenommen und mit GEM, in einigen Fällen kombiniert mit Cisplatin, behandelt [130]. Eine weitere Studie mit asiatischen Patienten aus Südkorea mit Fokus auf fortgeschrittene Magenkarzinome dokumentierte erhöhte CA 19-9-Werte als unabhängigen Prädiktor für ein VTE [131].

Die andere Tumorentität, die andere Nationalität und die divergenten Therapieregime müssen berücksichtigt werden. Infolge der erwähnten Studien sollte in Zukunft untersucht werden, ob CA 19-9 insbesondere bei ambulanten Pankreaskarzinompatienten einen unabhängigen Prädiktor für ein VTE darstellt oder eine Scheinkorrelation vorliegt. Da in dieser Studie D-Dimer-Werte nicht erfasst wurden, war eine Analyse dieser Beziehung nicht möglich. Nachdem sowohl der modifizierte Wien-Khorana-Score als auch der kürzlich entwickelte Score von Pabinger et al. D-Dimer als Vorhersagevariable in ihre Scores mit aufgenommen haben, gilt es diese weiter zu validieren [92,105]. Weiterhin muss beachtet werden, dass nicht im Speziellen erfasst wurde, ob Patienten mit dem negativen Blutgruppenmerkmal Lewis a/b an der CONKO-004-Studie teilnahmen, da Patienten mit dem negativen Blutgruppenmerkmal Lewis a/b kein CA 19-9 bilden können [38].

Wie bei Khorana et al. und Ay et al. wurde die gesellschaftlich akzeptierte Regel befolgt, dass ein Vorhersagemodell zehnmal so viele Ereignisse haben sollte wie Variablen. Da in dieser Studienpopulation 17 VTE dokumentiert wurden, wurden zwei unabhängige Variablen ausgewählt. Eine Validierung des Modells dieser Arbeit war mangels einer zweiten Studienpopulation nicht möglich. Die Holdout-Sample-Methode [99], bei der ein Patientenkollektiv in zwei gleiche Gruppen geteilt wird, um mit der einen das Modell zu entwickeln und es mit der anderen zu validieren, war aufgrund der geringen Ereigniszahl nicht möglich. Diese Methode wurde von Khorana et al. angewandt. Da für die vorliegende Arbeit keine Validierung möglich war, ist es zweifellos wichtig, dass Studien, die derzeit Daten ambulanter Pankreaskarzinompatienten erheben, das Modell prüfen.

Der Vergleich von statistischen Methoden mit anderen Studien war äußerst schwierig, da kaum statistische Werte in angemessener Detailliertheit offengelegt wurden. Die sinkende Devianz in diesem binär logistischen Regressionsmodell zeigte, dass die Variable BMI_kl_Ref und die Variable Alter_klassiert60 eine Bedeutung für die Trennung hatten, ob Patienten ein VTE erlitten oder nicht. Die Devianz ist abhängig von der Verteilung der Merkmalsträger und muss daher mit Vorsicht betrachtet werden. Die Verteilung der Fälle in den Variablen BMI_kl_Ref und Alter_klassiert60 war sehr uneinheitlich. Ein Zusammenlegen einzelner Gruppen war aus inhaltlichen Gründen nicht möglich. Bei schiefer Verteilung der Merkmalsträger nimmt die Devianz

in der Regel bessere Werte an als bei ungefähr gleicher Verteilung. Der erklärte Varianzanteil war im Gegenteil zur Devianz mit 14,3% nicht valide und sprach dafür, dass das Modell als solches nicht zufriedenstellend war. Annehmbare Werte der Varianzerklärung sind $\geq 20\%$ ($\geq 40\%$: gut; $\geq 50\%$: sehr gut). Der Hosmer-Lemeshow-Test bestätigte wiederum, dass keine signifikante Differenz zwischen vorhergesagten und beobachteten Werten vorlag, und war mit einem Signifikanzniveau von 0,84 dem von Khorana et al. überlegen. Konträr waren weiterhin die quantitativen Maße zur Beurteilung der Klassifikationsfähigkeit und die Wahrscheinlichkeitswerte. Während die Trefferquote bei diesem Modell unter der proportionalen Zufallswahrscheinlichkeit lag, ähnelten die quantitativen Maße zur Beurteilung der Klassifikationsfähigkeit dieses Modells denen von Khorana et al. und Ay et al. Die Analyse und Entwicklung des Vorhersagemodells wurde aufgrund des signifikanten Gesamtfit des Modells fortgesetzt, obwohl sich während der binären logistischen Regressionsanalyse nur bei den beiden Variablen Alter_klassiert60 und BMI_kl_Ref eine Tendenz zur statistischen Signifikanz zeigte. Potentielle Ausreißer wurden aufgezeigt, die das Ergebnis der binär logistischen Regressionsanalyse relevant beeinflussen könnten. Bei der Analyse stellte sich heraus, dass 13 der 15 VTE-Patienten durch die binär logistische Regressionsanalyse als Ausreißer deklariert wurden. Es wurde geschlussfolgert, dass durch die schiefe Verteilung der Fälle und durch den geringen Anteil an VTE in diesem Patientenkollektiv diese Fälle allein aufgrund des VTE als Ausreißer geltend gemacht wurden. Weiter durchgeführte Analysen bestätigten, dass kein Fall die Regressionskoeffizienten außerordentlich stark beeinflusste. Der bei 19 Patienten ermittelte erhöhte Hebelwert zeigte an, dass der beobachtete Wert der abhängigen Variablen den vorhergesagten Wert der abhängigen Variablen beeinflusste. Bei diesen Fällen konnte nach genauer Untersuchung keine außergewöhnliche Merkmalskonstellation festgestellt werden. Da sie jedoch alle als $P(Y=1)$ vorhergesagt wurden, wurden sie nicht aus der Analyse ausgeschlossen. Konträr zu den Hebelwert-Ergebnissen und standardisierten Residuen fand sich bei Analyse der Cook-Distanz kein Fall, der insgesamt außerordentlich die logistische Regressionsanalyse beeinflusste. Die sich widersprechenden Ergebnisse sprachen ein weiteres Mal dafür, dass zur Bestätigung dieser Ergebnisse ein größeres Patientenkollektiv benötigt würde. Die Sensitivität und Spezifität des Modells dieser Arbeit waren vergleichbar mit dem Khorana-Score. Dem

Modell dieser Arbeit zufolge wurden ein Drittel der Patienten der Risikokategorie 1 zugeordnet und zwei Drittel der Patienten der Risikokategorie 2. Dem Modell dieser Arbeit nach hatten Patienten in Kategorie 2 ein 7-fach erhöhtes relatives Risiko, ein VTE zu erleiden, im Vergleich zu Patienten in Kategorie 1. Außerdem hätten 93,3% der VTE durch die Anwendung des Modells dieser Arbeit gegebenenfalls verhindert werden können. Das VTE-Risiko der Patienten in Kategorie 2 war doppelt so hoch wie das VTE-Risiko der Patienten in der Hochrisiko-Kategorie des Khorana-Scores [5]. Ay et al. ermittelten in ihrer höchsten Risikokategorie ein 26-fach erhöhtes Risiko gegenüber ihrer Niedrigrisiko-Kategorie. Das Risiko eindeutig definierter Gruppen, wie hospitalisierte Patienten und Patienten nach chirurgischen Eingriffen, war vergleichbar mit dem Risiko, dem diese ambulanten Pankreaskarzinompatienten ausgesetzt waren [105]. Kürzlich wurden vorhandene Scores (Khorana-Score, PROTECHT-Score, CONKO-Score, modifizierter Wien-Khorana-Score) reevaluiert. Dabei ergaben sich kontroverse Ergebnisse, die zeigen, dass keiner der vorhandenen Scores zweifelsfrei die Fähigkeit besitzt, Krebspatienten aber auch Pankreaskarzinompatienten risikofrei in Niedrig- und Hochrisiko-Kategorien für ein VTE einzuteilen [7,8,81,92]. Van Es et al. erhielten beim Anwenden der verschiedenen Scores in der Niedrigrisiko-Kategorie ein VTE-Risiko von 5-6% und in der Hochrisiko-Kategorie von 8-10% [81]. Diese Werte erlauben keine klare Empfehlung zur Thromboseprophylaxe bei den Hochrisikopatienten. Die geringe Differenzierbarkeit der Scores kritisieren auch Mulder et al. in ihrer großen Metaanalyse mit über 30000 ambulanten Krebspatienten. Mulder et al. vermerken, dass durch vorhandene Scores Patienten fälschlicherweise einem zu niedrigen VTE-Risiko zugeordnet werden [6]. Auf der anderen Seite vertreten sie eine zurückhaltende VTE-Prophylaxe aufgrund der Blutungsgefahr, was wiederum den Konflikt der aktuellen Ärzte widerspiegelt [6]. Wie in dieser Arbeit wurden durch Studiengruppen Veränderungen der Variablen, der Gruppeneinteilungen und verschiedene einzelne Tumorentitäten geprüft, die einen verbesserten Score erschaffen sollten [7,92]. Zuletzt entwickelten Pabinger et al. einen Score, der die Variablen D-Dimer und Tumorentität einschließt. Sie präsentierten einen vielversprechenden positiv prädiktiven Wert von 12% in der Derivationskohorte (Patienten aus der CATS) und 9% in der Validierungskohorte (Patienten aus der MICA-Studie), sowie einem negativ prädiktiven Wert von jeweils 95%. Somit könnte

der Score nach weiteren Tests der Anwendbarkeit auf neue Patientenkohorten wertvoll für die VTE-Risiko Einteilung werden [92].

Wurden alle Patienten inklusive der Patienten mit NMH-Medikation in das Modell dieser Arbeit eingeschlossen, wurden 94,1% der VTE-Fälle richtig in Kategorie 2 des Modells dieser Arbeit eingeordnet. Diese Patienten hätten NMH in den ersten drei Monaten erhalten, wodurch voraussichtlich ein VTE vermieden worden wäre. Das Anwenden des Modells auf die Gesamtheit der Patienten ähnelt einer Validierung, hat aber natürlich seine Limitationen dadurch, dass Derivations- und Validierungskohorte partiell gleich sind. Nur für Patienten der Kategorie 2 dieses Modells bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der NMH-Gabe und dem Auftreten eines VTE. Sie hatten im Vergleich zu Patienten der Kategorie 1 ein 9,3-faches VTE-Risiko. Der signifikante Zusammenhang von Kategorie-2-Patienten gegenüber Kategorie-1-Patienten in dieser Arbeit zeigt die Sinnhaftigkeit und sollte mit größeren Patientenkollektiven weiterverfolgt werden.

Die Patientenkohorte dieser Arbeit wurde in zwei Risikokategorien eingeteilt. Durch die Einteilung in diese zwei Risikokategorien hätte rein statistisch der Großteil der VTE verhindert werden können. Eine Validierung zur Anwendung auf die Grundgesamtheit war aufgrund der wenigen Patienten und geringen Anzahl der Ereignisse in dieser Arbeit nicht möglich. Eine durchgeführte Anwendung des Modells auf alle Patienten dieses Patientenkollektivs zeigte jedoch gemeinsam mit einer durchgeführten Negativkontrolle, dass die Einteilung durch das Modell sinnvoll und zulässig war. Verglichen mit den Scores von Khorana et al. und Ay et al. enthielt die Kategorie 2, für die eine NMH-Medikation empfehlenswert gewesen wäre, mehr Patienten als die Kategorie 1, für die keine NMH-Medikation empfehlenswert gewesen wäre. Eine Verfeinerung der Gruppen war in dieser Arbeit, wiederum aufgrund der geringen Ereigniszahlen, nicht ausführbar. Die Studienpopulation von Khorana et al. wurde in drei Risikogruppen, die von Ay et al. in fünf Risikogruppen aufgeteilt. Unterstützend für das breiter angelegte Konzept dieser Arbeit kritisierten Matzdorff et al. und auch Pabinger et al. die in den letzten Jahren entwickelten Scores (unter anderen CONKO-Score, modifizierten Wien-Khorana-Score und PROTECHT-Score). Laut ihren Ergebnissen traten die häufigsten VTE nicht bei Patienten der höchsten Risikokategorie, sondern bei Patienten niedrigerer Risikokategorien auf [4,92].

Konform zu zuvor angesprochener Kritik konstatierten Di Nisio et al., dass durch die vorhandenen Scores die Gefahr bestünde, dass Patienten einem zu geringen Risiko zugeordnet würden. Sie zeigten in ihrer Arbeit, dass durch Absenken der Hochrisikogrenze von drei Punkten auf zwei Punkte in allen von ihnen untersuchten Scores eine Verbesserung eintreten würde [7]. Dies gilt es in weiterführenden Studien und sich unterscheidenden Patientenkollektiven zu prüfen. Betrachtet man die Ergebnisse dieser Arbeit liegt in exakt dem Punkt der Vorteil einer groben Einteilung der Patienten, zumal das Pankreaskarzinom an sich bereits ein signifikant erhöhtes Risiko für ein VTE darstellt. Kontrovers bleibt, ob das erhöhte Blutungsrisiko einer breit umfassenden Thromboseprophylaxe positiv oder negativ gegenübersteht. Auch dieser Aspekt ist noch nicht ausreichend durch eine vollumfassende Studienlage geklärt.

Der Khorana-Score wurde auf das Patientenkollektiv der CONKO-004-Studie angewandt. Ein Drittel der Khorana-Patienten war einem VTE-Risiko ausgesetzt, dass vergleichbar ist mit dem von hospitalisierten Patienten (Tabelle 40). Hospitalisierte Patienten erhalten standardisiert eine Thromboseprophylaxe [66]. In diesem Patientenkollektiv zeichnete sich die Tendenz ab, dass bei Patienten, die kein NMH erhielten, ein Zusammenhang zwischen der Risikokategorie und einem späteren VTE bestand. Dies bestätigte entfernt die Resultate der Khorana-Arbeitsgruppe. Demgegenüber konnten, wie bereits zuvor diskutiert, Studiengruppen unter anderem Muñoz Martín et al. und auch Mulder et al. keinen oder unzureichende Zusammenhänge zwischen der Risikokategorie des Khorana-Scores und der VTE-Rate herstellen [6,9]. Erklärt werden könnten diese Unterschiede unter anderem aufgrund der verschiedenen Auslegung des Begriffes „VTE“ und der unterschiedlichen Tumorentitäten [9].

Ein wichtiger Aspekt ist außerdem, ob eine breit aufgestellte primäre Thromboseprophylaxe einem gegebenenfalls eintretenden VTE und einem damit verbundenen Krankenhausaufenthalt und nachfolgender Therapie finanziell positiv gegenübersteht. Zu Kosteneffektivität und Kostenvergleich zum VTE im ambulanten Patientenkollektiv gibt es wenige veröffentlichte Fakten. Eine Studie von 2013 analysierte die wirtschaftlichen Kosten, die bei ambulanten Krebspatienten mit VTE entstehen, gegenüber ambulanten Krebspatienten, die kein VTE erlitten. Diese Daten beziehen sich auf die Vereinigten Staaten von Amerika (USA). Die wenigen

veröffentlichten Daten zu diesem Thema in den USA suggerieren, dass ein VTE durch die zusätzlich benötigten Ressourcen kostenintensiv ist. Die Kosten entstehen unter anderem durch die hohe VTE-Rate im Krebspatientenkollektiv, Komplikationen während der antikoagulatorischen Therapie und der Krankenhausaufenthaltsdauer [132]. Ambulante Krebspatienten mit einem VTE befanden sich im Durchschnitt öfter (1,4 versus 0,6/Patient) und länger (10,2 versus 3,4 Tage/Patient) im Krankenhaus als ambulante Krebspatienten ohne VTE. Diese Ergebnisse waren statistisch hoch signifikant. Jeder stationäre Aufenthalt aufgrund einer TVT und einer LAE kostete im Durchschnitt 6654 USD beziehungsweise 10753 USD [132]. Die durch ein VTE entstandenen Kosten konnten verständlicherweise nur für Patienten mit VTE erhoben werden. Diese beliefen sich insgesamt auf 9247 USD pro Patienten über den 12 Monate langen VTE Nachsorgezeitraum. Die insgesamt angefallenen Kosten betragen für ambulante Krebspatienten mit VTE im Durchschnitt 74959 USD im Gegensatz zu 41691 USD in der Vergleichsgruppe ohne VTE [132]. Die Studie untersuchte im Jahr 2013 neben spezifischen soliden Tumoren unter anderem auch das Pankreaskarzinom. Die Schätzungen der Studie gingen von zunehmenden Kosten für ein VTE aus. Diese Kosten reichten von durchschnittlich 4524 USD/Blasenkrebspatient bis 17205 USD/Pankreaskarzinompatient. Die routinemäßige Thromboseprophylaxe im Patientenkollektiv der schwer erkrankten, hospitalisierten, internistischen Patienten wurde im Anschluss an die Veröffentlichung der MEDENOX (MEDical patients with ENOXaparin) Ergebnisse eingeführt [133]. Die 1999 durchgeführte MEDENOX Studie verglich unter anderem die Thromboseprophylaxe mit 40mg Enoxaparin gegenüber einem Placebo. MEDENOX war die erste Studie die signifikant belegte, dass das Thromboserisiko nicht-chirurgischer Patienten mit schwerer internistischer Erkrankung dem von chirurgischen Patienten gleicht. Eine tägliche Prophylaxe mit 40 mg Enoxaparin s.c. über 10 ± 4 Tage senkte das VTE-Risiko bei weitgehend immobilisierten Patienten um 63% [134]. 14,9% der Plazebo-Patienten erlitten eine Thrombose gegenüber 5,5% im Enoxaparin-Arm. Diese Ergebnisse entsprechen der Ereignisrate dieses Patientenkollektivs in Hinblick auf die Wirkung von Enoxaparin auf ein VTE. Eine andere Studie von 2012 verglich die durchschnittlichen Kosten für das VTE-Management mit den Kosten der Thromboseprophylaxe. Im Gegensatz zu zuvor beschriebenen Ergebnissen handelt es sich hierbei um internistische, hospitalisierte

Patienten. Die Ergebnisse zeigten, dass insbesondere durch höhere Personalkosten die Ausgaben für ein VTE viermal höher waren als die für eine Prophylaxe [135]. De Lissovoy et al. bestätigten die Resultate ebenfalls an internistischen, hospitalisierten Patienten. Sie erarbeiteten in ihrer Studie, dass die VTE-Prophylaxe mit Enoxaparin 1,2-2,4% der Kosten ausmacht, die im Falle einer Krankenhausaufnahme aufgrund eines VTE entstehen würden [136]. Neben dem Schutz des Patienten vor einem VTE soll die primäre Thromboseprophylaxe die Kosteneffektivität verbessern.

Diverse Studien, diese Arbeit eingeschlossen, zeigten, dass die Thromboseprophylaxe mit NMH im Falle eines Pankreaskarzinompatienten sicher und kosteneffektiv ist. Nachdem bereits Leitlinien die individuelle Entscheidung zur Thromboseprophylaxe befürworten, wäre es erstrebenswert, diese Empfehlung zur Routine werden zu lassen und statt reaktiv präventiv zu agieren.

Inwieweit das Modell dieser Arbeit zur Entscheidungsfindung beitragen kann, wird die Zukunft zeigen und sollte prospektiv validiert werden.

Literaturverzeichnis

- [1] Statistisches Bundesamt. Gesundheit: Todesursachen in Deutschland. vol. 49. Wiesbaden, Germany: 2012.
- [2] Baumann FT, Jäger E, Bloch W. Krebs im Überblick. Sport und körperliche Aktivität in der Onkologie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012, p. 7–17. doi:10.1007/978-3-642-25066-8.
- [3] Coates A, Porzsolt F, Osoba D. Quality of Life in Oncology Practice : Prognostic Value of EORTC QLQ-C30 Scores in Patients with Advanced Malignancy. Eur J Cancer (Oxford, Engl 1997) 1997;33:1025–30.
- [4] Matzdorff AC, Green D. Management of venous thromboembolism in cancer patients. Rev Vasc Med 2014;2:24–36. doi:10.1016/j.rvm.2013.10.005.
- [5] Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood 2008;111:4902–7. doi:10.1182/blood-2007-10-116327.
- [6] Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bossuyt PM, Guman N, Smit K, Büller HR, van Es N. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Haematologica 2019;104:1277–87. doi:10.3324/haematol.2018.209114.
- [7] Di Nisio M, van Es N, Rotunno L, Anzoletti N, Falcone L, De Tursi M, Natoli C, Tinari N, Cavallo I, Valeriani E, Candeloro M, Guglielmi MD, Rutjes AWS, Porreca E. Long-term performance of risk scores for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients. J Thromb Thrombolysis 2019;48:125–33. doi:10.1007/s11239-019-01845-6.

- [8] Kruger S, Haas M, Burkl C, Goehring P, Kleespies A, Roeder F, Gallmeier E, Ormanns S, Westphalen CB, Heinemann V, Rank A, Boeck S. Incidence, outcome and risk stratification tools for venous thromboembolism in advanced pancreatic cancer – A retrospective cohort study. *Thromb Res* 2017;157:9–15. doi:10.1016/j.thromres.2017.06.021.
- [9] Muñoz Martín AJ, García Alfonso P, Rupérez Blanco AB, Pérez Ramírez S, Blanco Codesido M, Martín Jiménez M. Incidence of venous thromboembolism (VTE) in ambulatory pancreatic cancer patients receiving chemotherapy and analysis of Khorana's predictive model. *Clin Transl Oncol* 2014;16:927–30. doi:10.1007/s12094-014-1165-y.
- [10] Krejs GJ. Pancreatic Cancer: Epidemiology and Risk Factors. *Dig Dis* 2010;28:355–8. doi:10.1159/000319414.
- [11] Stathis A, Moore MJ. Advanced pancreatic carcinoma: current treatment and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:163–72. doi:10.1038/nrclinonc.2009.236.
- [12] Chu GC, Kimmelman AC, Hezel AF, Depinho RA. Stromal biology of pancreatic cancer. *J Cell Biochem* 2007;101:887–907. doi:10.1002/jcb.21209.
- [13] Ormanns S. Personalisierte Krebsmedizin. Biomarker zur molekularen Therapiestratifizierung im Pankreaskarzinom. *Pathologe* 2018;39:221–4. doi:10.1007/s00292-018-0539-2.
- [14] Mahadevan D, Hoff DD Von. Tumor-stroma interactions in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mol Cancer Ther* 2007;6:1186–97. doi:10.1158/1535-7163.MCT-06-0686.
- [15] Zentrum für Krebsregisterdaten, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland: Bauchspeicheldrüse. vol. 11. 2017.
- [16] Chappuis PO, Ghadirian P, Ph D, Foulkes WD. The Role of Genetic Factors in the Etiology of Pancreatic Adenocarcinoma : An Update. *Cancer Invest* 2001;19:65–75.

- [17] Ghadirian P, Lynch H., Krewski D. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Cancer Detect Prev* 2003;27:87–93. doi:10.1016/S0361-090X(03)00002-3.
- [18] Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. The Impact of Eliminating Socioeconomic and Racial Disparities on Premature Cancer Deaths. *Cancer Stat* 2011;61:212–36. doi:10.3322/caac.20121.
- [19] Mack TM, Peters JM, Yu MC, Hanisch R, Wright WE, Henderson BE. Pancreas Cancer is Unrelated to the Workplace in Los Angeles. *Am J Ind Med* 1985;7:253–66.
- [20] Jemal A, Bray F, Ferlay J. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69–90. doi:10.3322/caac.20107.Available.
- [21] Oettle H, Pelzer U, Stieler J, Riess H. Adjuvante und palliative Therapie des Pankreaskarzinoms. *Der Onkol* 2010;16:595–603. doi:10.1007/s00761-010-1851-5.
- [22] Hidalgo M. Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2012;362:1605–17. doi:10.1056/NEJMra0901557.
- [23] Hassan MM, Bondy ML, Wolff R a, Abbruzzese JL, Vauthey J, Pisters PW, Evans DB, Khan R, Chou T-H, Lenzi R, Jiao L, Li D, Ph D. Risk factors for pancreatic cancer: case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2696–707. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01510.x.
- [24] Farrow DC, Davis S. Diet and the risk of pancreatic cancer in men. *Am J Epidemiol* 1990;132:423–31.
- [25] Lyon J, Slattery M, Mahoney A, Robison L. Dietary intake as a risk factor for cancer of the exocrine pancreas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2:513–8.
- [26] Wolpin BM, Chan AT, Hartge P, Chanock SJ, Kraft P, Hunter DJ, Giovannucci EL, Fuchs CS. ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:424–31. doi:10.1093/jnci/djp020.

- [27] Giardiello F, Welsh S, Hamilton S, Offerhaus G, Gittelsohn A, Booker S, Krush A, Yardley J, Luk G. Increased Risk of Cancer in the Peutz-Jeghers Syndrome. *N Engl J Med* 1987;316:1511–4. doi:10.1056/NEJM198706113162404.
- [28] Brune KA, Lau B, Palmisano E, Canto M, Goggins MG, Hruban RH, Klein AP. Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:119–26. doi:10.1093/jnci/djp466.
- [29] Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med* 2004;10:789–99. doi:10.1038/nm1087.
- [30] Maitra A, Adsay NV, Argani P, Iacobuzio-Donahue C, De Marzo A, Cameron JL, Yeo CJ, Hruban RH. Multicomponent Analysis of the Pancreatic Adenocarcinoma Progression Model Using a Pancreatic Intraepithelial Neoplasia Tissue Microarray. *Mod Pathol* 2003;16:902–12. doi:10.1097//01.MP.0000086072.56290.FB.
- [31] Bhowmick NA, Neilson EG, Moses HL. Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression. *Nature* 2004;432:332–7. doi:10.1038/nature03096.
- [32] Cruickshank AH, Benbow EW. *Pathology of the Pancreas*. 2nd ed. London: Springer London; 1995. doi:10.1007/978-1-4471-3005-5.
- [33] Karmazanovsky G, Fedorov V, Kubyshkin V, Kotchatkov A. Pancreatic head cancer: accuracy of CT in determination of resectability. *Abdom Imaging* 2005;30:488–500. doi:10.1007/s00261-004-0279-z.
- [34] Miura F, Takada T, Amano H, Yoshida M, Furui S, Takeshita K. Diagnosis of pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 2006;8:337–42. doi:10.1080/13651820500540949.
- [35] Kysucan J, Lovecek M, Klos D, Tozzi I, Koranda P, Buriánková E, Neoral C, Havlík R. Benefit of PET/CT in the preoperative staging in pancreatic carcinomas. *Rozhl Chir* 2010;89:433–40.

- [36] Seufferlein T, Porzner M, Becker T, Budach V, Ceyhan G, Esposito I, Fietkau R, Follmann M, Friess H, Galle P, Geiler M, Glanemann M, Gress T, Heinemann V, Hohenberger W, Hopt U, Izbicki J, Klar E, Kleeff J, Kopp I, Kullmann F, Langer T, Langrehr J, Lerch M, Löhner M, Lüttges J, Lutz M, Mayerle J, Michl P, Möller P, Molls M, Münter M, Nothacker M, Oettle H, Post S, Reinacher-Schick A, Röcken C, Roeb E, Saeger H, Schmid R, Schmiegel W, Schoenberg M, Siveke J, Stuschke M, Tannapfel A, Uhl W, Unverzagt S, Van Oorschot B, Vashist Y, Werner J, Yekebas E. S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom. *Z Gastroenterol* 2013;51:1395–440. doi:10.1055/s-0033-1356220.
- [37] Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990;85:350–5.
- [38] Tempero MA, Uchida E, Takasaki H, Burnett DA, Steplewski Z, Pour PM. Relationship of Carbohydrate Antigen 19-9 and Lewis Antigens in Pancreatic Cancer. *Cancer Res* 1987;47:5501–3.
- [39] Maestranzi S, Przemioslo R, Mitchell H, Sherwood RA. The effect of benign and malignant liver disease on the tumour markers CA19-9 and CEA. *Ann Clin Biochem* 1998;35:99–103. doi:10.1177/000456329803500113.
- [40] Marrelli D, Caruso S, Pedrazzani C, Neri A, Fernandes E, Marini M, Pinto E, Roviello F. CA19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions. *Am J Surg* 2009;198:333–9. doi:10.1016/j.amjsurg.2008.12.031.
- [41] Harsha HC, Kandasamy K, Ranganathan P, Rani S, Ramabadran S, Gollapudi S, Balakrishnan L, Dwivedi SB, Telikicherla D, Selvan LDN, Goel R, Mathivanan S, Marimuthu A, Kashyap M, Vizza RF, Mayer RJ, Decaprio JA, Srivastava S, Hanash SM, Hruban RH, Pandey A. A compendium of potential biomarkers of pancreatic cancer. *PLoS Med* 2009;6:e1000046. doi:10.1371/journal.pmed.1000046.

- [42] Ni XG, Bai XF, Mao YL, Shao YF, Wu JX, Shan Y, Wang CF, Wang J, Tian YT, Liu Q, Xu DK, Zhao P. The clinical value of serum CEA, CA19-9, and CA242 in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:164-9. doi:10.1016/j.ejso.2004.09.007.
- [43] Hammarström S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Semin Cancer Biol* 1999;9:67-81. doi:10.1006/scbi.1998.0119.
- [44] Alexander JC, Silverman NA, Chretien PB. Effect of Age and Cigarette Smoking on Carcinoembryonic Antigen Levels. *J Am Med Assoc* 1976;235:1975-9. doi:10.1001/jama.1976.03260440027017.
- [45] Wittekind C WG. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 5. Auflage. AHeidelberg: Springer Verlag; 1997.
- [46] Herold G. Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung. Köln: Eigenverl.; 2012.
- [47] Chromik AM, Ritter PR, Adamietz IA, Tannapfel A, Uhl W. Interdisziplinäre Behandlung des Pankreaskarzinoms. *C Weiterbildung · Zertifizierte Fortbildung* 2012;18:269-82. doi:10.1007/s00761-011-2205-7.
- [48] Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, Beger H, Fernandez-Cruz L, Dervenis C, Lacaine F, Falconi M, Pederzoli P, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Büchler MW. A Randomized Trial of Chemoradiotherapy and Chemotherapy after Resection of Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1200-10.
- [49] Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, Schramm H, Fahlke J, Zuelke C, Burkart C, Gutberlet K, Kettner E, Schmalenberg H, Weigang-Koehler K, Bechstein W-O, Niedergethmann M, Schmidt-Wolf I, Roll L, Doerken B, Riess H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:267-77. doi:10.1001/jama.297.3.267.

- [50] Neoptolemos J, Dunn J, Stocken D, Almond J, Link K, Beger H, Bassi C, Falconi M, Pederzoli P, Dervenis C, Fernandez-Cruz L, Lacaine F, Pap A, Spooner D, Kerr D, Friess H, Büchler M. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;358:1576–85. doi:10.1016/S0140-6736(01)06651-X.
- [51] Neoptolemos JP, Palmer D, Ghaneh P, Valle JW, Cunningham D, Wadsley J, Meyer T, Anthony A, Glimelius B, Falk S, Segersvard R, Izbicki JR, Middleton GW, Ross PJ, Wasan H, McDonald A, Crosby TDL, Psarelli EE, Hammel P, Buchler MW. ESPAC-4: A multicenter, international, open-label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcin. *J Clin Oncol* 2016;34:LBA4006–LBA4006. doi:10.1200/JCO.2016.34.18_suppl.LBA4006.
- [52] Fessler B. Auch das Pankreaskarzinom differenzierter betrachten. *Im Focus Onkol* 2017;20:53–53. doi:10.1007/s15015-017-3317-8.
- [53] Heinemann V, Boeck S, Hinke A, Labianca R, Louvet C. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008;8:82. doi:10.1186/1471-2407-8-82.
- [54] Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevis C, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Boige V, Bérille J, Conroy T. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: Results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol* 2013;31:23–9. doi:10.1200/JCO.2012.44.4869.
- [55] Kaddis N, Saif MW. Second-line treatment for pancreatic cancer. *J Pancreas* 2014;15:344–7. doi:10.6092/1590-8577%2F2691.

- [56] Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwaner I, Seraphin J, Görner M, Mölle M, Greten TF, Lakner V, Bischoff S, Sinn M, Dörken B, Pelzer U. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: Outcomes from the CONKO-003 Trial. *J Clin Oncol* 2014;32:2423–9. doi:10.1200/JCO.2013.53.6995.
- [57] Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Shan Y-S, Jameson G, Macarulla T, Lee K-H, Cunningham D, Blanc JF, Hubner RA, Chiu C-F, Schwartzmann G, Siveke JT, Braiteh F, Moyo V, Belanger B, Dhindsa N, Bayever E, Von Hoff DD, Chen L-T. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:545–57. doi:10.1016/S0140-6736(15)00986-1.
- [58] Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166:458–64. doi:10.1001/.458.
- [59] Liebman HA, York N. Clinical Roundtable Monograph The Oncologist's Role in the Management of Venous Thromboembolism Moderator. *Clin Adv Hematol Oncol* 2011;9:1–15.
- [60] Connolly GC, Khorana AA. Risk stratification for cancer-associated venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22:35–47. doi:10.1016/j.beha.2008.12.006.
- [61] Sousou T, Khorana AA. Identifying cancer patients at risk for venous thromboembolism. *Hamostaseologie* 2009;29:121–4.
- [62] Ay C, Dunkler D, Simanek R, Thaler J, Koder S, Marosi C, Zielinski C, Pabinger I. Prediction of venous thromboembolism in patients with cancer by measuring thrombin generation: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* 2011;29:2099–103. doi:10.1200/JCO.2010.32.8294.

- [63] Oettle H, Hanno R, Graeven U, Heinemann V, A H, Langrehr J, Löhner M, Lutz M, Niederle, Pelzer U, Stroszczyński C. Phase IIb Studie : A Prospective , Randomized trial Of Simultaneous Pancreatic cancer treatment with Enoxaparin and ChemoTherapy (PROSPECT) - Studienprotokoll. Berlin: 2006.
- [64] Kornreich D a, Saif MW. Pancreatic cancer and thromboembolism in the ambulatory community. *J Pancreas* 2012;13:185–6.
- [65] Zwicker JI, Liebman HA, Bauer KA, Caughey T, Campigotto F, Rosovsky R, Mantha S, Kessler CM, Eneman J, Raghavan V, Lenz H-J, Bullock A, Buchbinder E, Neuberg D, Furie B. Prediction and prevention of thromboembolic events with enoxaparin in cancer patients with elevated tissue factor-bearing microparticles: a randomized-controlled phase II trial (the Microtec study). *Br J Haematol* 2013;160:530–7. doi:10.1111/bjh.12163.
- [66] Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, Clarke JM, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Key NS, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Wong SL, Prestrud AA, Falanga A. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31:2189–204. doi:10.1200/JCO.2013.49.1118.
- [67] van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Harry RB, Van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Harry RB. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism : evidence from phase 3 trials. *Blood* 2015;124:1968–76. doi:10.1182/blood-2014-04-571232.The.
- [68] Haas S, Schellong S. Neue orale direkte Antikoagulanzen. *Internist* 2014;55:537–46. doi:10.1007/s00108-013-3424-3.
- [69] Kruger PC, Eikelboom JW, Douketis JD, Hankey GJ. Deep vein thrombosis: update on diagnosis and management. *Med J Aust* 2019;210:516–24. doi:10.5694/mja2.50201.

- [70] Mandalà M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011;22 Suppl 6:vi85-92. doi:10.1093/annonc/mdr392.
- [71] Marc Carrier, M.D., Karim Abou-Nassar, M.D., Ranjeeta Mallick, Ph.D., Vicky Tagalakis, M.D., Sudeep Shivakumar, M.D., Arian Schattner, M.D., Philip Kuruvilla, M.D., Danny Hill, M.D., Silvana Spadafora, M.D., Katherine Marquis, M.D., Mateya Trinkaus, M.D., MD, Agnes Y.Y. Lee, M.D., Peter L. Gross, M.D., Alejandro Lazo-Langner, M.D., Robert El-Maraghi, M.D., Glenwood Goss, M.D., Gregoire Le Gal, M.D., David Stewart, M.D., Timothy Ramsay, Ph.D., Marc Rodger MD, Debra Witham, B.Sc.N., and Philip S. Wells, M.D. for the AVERT Investigators. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:711–9. doi:10.1056/NEJMoa1814468.
- [72] Lyman GH. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer* 2011;117:1334–49. doi:10.1002/cncr.25714.
- [73] Mandalà M, Reni M, Cascinu S, Barni S, Floriani I, Cereda S, Berardi R, Mosconi S, Torri V, Labianca R, Mandala M. Venous thromboembolism predicts poor prognosis in irresectable pancreatic cancer patients. *Ann Oncol* 2007;18:1660–5. doi:10.1093/annonc/mdm284.
- [74] Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. High risk of venous thrombosis in patients with pancreatic cancer: a cohort study of 202 patients. *Eur J Cancer* 2006;42:410–4. doi:10.1016/j.ejca.2005.09.013.
- [75] Pinzon R, Drewinko B, Trujillo J, Guinee V, Giacco G. Pancreatic carcinoma and Trousseau's syndrome: experience at a large cancer center. *J Clin Oncol* 1986;4:509–14. doi:10.1200/JCO.1986.4.4.509.
- [76] Khorana AA, Fine RL. Pancreatic cancer and thromboembolic disease. *Lancet Oncol* 2004;5:655–63. doi:10.1016/S1470-2045(04)01606-7.

- [77] Echrish H, Madden L a., Greenman J, Maraveyas A. The Hemostasis Apparatus in Pancreatic Cancer and Its Importance beyond Thrombosis. *Cancers (Basel)* 2011;3:267–84. doi:10.3390/cancers3010267.
- [78] Khorana AA, Francis CW, Menzies KE, Wang J-G, Hyrien O, Hathcock J, Mackman N, Taubman MB. Plasma tissue factor may be predictive of venous thromboembolism in pancreatic cancer. *J Thromb Haemost* 2008;6:1983–5. doi:10.1111/j.1538-7836.2008.03156.x.
- [79] Mandalà M, Moro C, Labianca R. Venous thromboembolism and pancreatic cancer: incidence, pathogenesis and clinical implications. *Onkologie* 2008;31:129–35. doi:10.1159/000113533.
- [80] Maraveyas A, Waters J, Roy R, Fyfe D, Propper D, Lofts F, Sgouros J, Gardiner E, Wedgwood K, Ettelaie C, Bozas G. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2011;48:1283–92. doi:10.1016/j.ejca.2011.10.017.
- [81] van Es N, Di Nisio M, Cesarman G, Kleinjan A, Otten HM, Mahé I, Wilts IT, Twint DC, Porreca E, Arrieta O, Stépanian A, Smit K, de Tursi M, Bleker SM, Bossuyt PM, Nieuwland R, Kamphuisen PW, Büller HR. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: A prospective cohort study. *Haematologica* 2017;102:1494–501. doi:10.3324/haematol.2017.169060.
- [82] Lyman GH, Eckert L, Wang Y, Wang H, Cohen A. Venous thromboembolism risk in patients with cancer receiving chemotherapy: a real-world analysis. *Oncologist* 2013;18:1321–9. doi:10.1634/theoncologist.2013-0226.
- [83] Pelzer U, Opitz B, Deutschinoff G, Stauch M, Reitzig PC, Hahnfeld S, Müller L, Grunewald M, Stieler JM, Sinn M, Denecke T, Bischoff S, Oettle H, Dörken B, Riess H. Efficacy of Prophylactic Low-Molecular Weight Heparin for Ambulatory Patients With Advanced Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-004 Trial. *J Clin Oncol* 2015;33:2028–34. doi:10.1200/JCO.2014.55.1481.

- [84] Barni S, Labianca R, Agnelli G, Bonizzoni E, Verso M, Mandalà M, Brighenti M, Petrelli F, Bianchini C, Perrone T, Gasparini G. Chemotherapy-associated thromboembolic risk in cancer outpatients and effect of nadroparin thromboprophylaxis: results of a retrospective analysis of the PROTECHT study. *J Transl Med* 2011;9:179. doi:10.1186/1479-5876-9-179.
- [85] Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandalà M, Cavanna L, Barni S, Labianca R, Buzzi F, Scambia G, Passalacqua R, Ricci S, Gasparini G, Lorusso V, Bonizzoni E, Tonato M. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009;10:943–9. doi:10.1016/S1470-2045(09)70232-3.
- [86] Agnelli G, George DJ, Fisher W, Kakkar AK, Lassen MR, Mismetti P, Mouret P, Chaudhari U, Turpie AGG. The ultra-low molecular weight heparin (ULMWH) semuloparin for prevention of venous thromboembolism (VTE) in patients with cancer receiving chemotherapy: SAVE ONCO study. *ASCO Meet Abstr* 2011;29:LBA9014.
- [87] Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, Fisher W, Lassen MR, Mismetti P, Mouret P, Chaudhari U, Lawson F, Turpie AGG. Semuloparin for Thromboprophylaxis in Patients Receiving Chemotherapy for Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:601–9. doi:10.1056/NEJMoa1108898.
- [88] Khorana AA. Venous Thromboembolism Prevention in Cancer Outpatients. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:1431–8.
- [89] Hiller E. Venöse Thromboembolien bei Tumorpatienten. *Facharzt* 2010;3:10–7.
- [90] Connors JM. Prophylaxis against Venous Thromboembolism in Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2014;370:2515–9. doi:10.1056/NEJMra1401468.

- [91] De Souza A, Saif MW. Thromboembolism and pancreatic cancer. *J Pancreas* 2014;15:292–4. doi:10.6092/1590-8577%2F2574.
- [92] Pabinger I, van Es N, Heinze G, Posch F, Riedl J, Reitter EM, Di Nisio M, Cesarman-Maus G, Kraaijpoel N, Zielinski CC, Büller HR, Ay C. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. *Lancet Haematol* 2018;5:e289–98. doi:10.1016/S2352-3026(18)30063-2.
- [93] Pelzer U, Sinn M, Stieler J, Riess H. Primäre medikamentöse Thromboembolieprophylaxe bei ambulanten Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom unter Chemotherapie? *Dtsch Medizinische Wochenschrift* 2013;138:2084–8. doi:10.1055/s-0033-1349608.
- [94] Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293:715–22. doi:10.1001/jama.293.6.715.
- [95] Pilge H, Holzapfel BM, Prodinger PM, Hadjamu M, Gollwitzer H, Rechl H. Diagnostik und Therapie von Wirbelsäulenmetastasen. *Orthopäde* 2011;40:185–93. doi:10.1007/s00132-010-1738-6.
- [96] Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 20. Köln: Thomas Karow; 2012.
- [97] Pelzer U, Hilbig A, Stieler JM, Bahra M, Sinn M, Gebauer B, Dörken B, Riess H. Intensified chemotherapy and simultaneous treatment with heparin in outpatients with pancreatic cancer – the CONKO 004 pilot trial. *BMC Cancer* 2014;14:204. doi:10.1186/1471-2407-14-204.
- [98] Field A. *Discovering Statistics using IBM SPSS Statistics*. 4th ed. London: SAGE Publications; 2013.
- [99] Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R. *Multivariate Analysemethoden: Eine anwendungsorientierte Einführung*. 13. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2011.

- [100] DCTD, NCI, NIH, DHHS. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0 Published 12.12.2013. vol. 3. 2003.
- [101] Hahn J-M. Checkliste Innere Medizin. 4. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003.
- [102] Fromm S. Binäre logistische Regressionsanalyse Eine Einführung für Sozialwissenschaftler mit SPSS für Windows. Bamberger Beiträge zur Empirischen Sozialforsch 2005;11:1–35.
- [103] Königsbrügge O, Pabinger I, Ay C. Risk factors for venous thromboembolism in cancer: novel findings from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Thromb Res* 2014;133:39–43. doi:10.1016/S0049-3848(14)50007-2.
- [104] Sud R, Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: risk factors, candidate biomarkers and a risk model. *Thromb Res* 2009;123:S18–21. doi:10.1016/S0049-3848(09)70137-9.
- [105] Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac A-L, Vormittag R, Simanek R, Quehenberger P, Zielinski C, Pabinger I. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010;116:5377–82. doi:10.1182/blood-2010-02-270116.
- [106] Agnelli G, Verso M, Mandalà M, Gallus S, Cimminiello C, Apolone G, Di Minno G, Maiello E, Prandoni P, Santoro A, Crinò L, Labianca R. A prospective study on survival in cancer patients with and without venous thromboembolism. *Intern Emerg Med* 2014;9:559–67. doi:10.1007/s11739-013-0985-z.
- [107] Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Low-Molecular-Weight Heparins Compared with Unfractionated Heparin for Treatment of Acute Deep Venous Thrombosis. A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Ann Intern Med* 1999;130:800–9.
- [108] Merli GJ. Low-Molecular-Weight Heparin in the Treatment of Acute Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Adv Stud Med* 2002;2:445–51.

- [109] Icli F, Akbulut H, Utkan G, Yalcin B, Dincol D, Isikdogan A, Demirkazik A, Onur H, Cay F, Büyükcelik A. Low molecular weight heparin (LMWH) increases the efficacy of cisplatin plus gemcitabine combination in advanced pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 2007;95:507–12. doi:10.1002/jso.20728.
- [110] Ben-Aharon I, Stemmer SM, Leibovici L, Shpilberg O, Sulkes A, Gafter-Gvili A. Low molecular weight heparin (LMWH) for primary thrombo-prophylaxis in patients with solid malignancies – systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2014;53:1230–7. doi:10.3109/0284186X.2014.934397.
- [111] Kreher S, Riess H. Prophylaxe und Therapie venöser Thromboembolien bei Tumorerkrankungen. *Internist* 2014;55:448–54. doi:10.1007/s00108-014-3476-z.
- [112] Makowski M. Gemcitabin versus Gemcitabin/5-Fluorouracil/Folinsäure beim inoperablen Pankreaskarzinom. Eine randomisierte Phase III Studie. Erste Zwischenauswertung. 2008.
- [113] Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schönekas H, Rost A, Neuhaus H, Haag C, Clemens M, Heinrich B, Vehling-Kaiser U, Fuchs M, Fleckenstein D, Gesierich W, Uthgenannt D, Einsele H, Holstege A, Hinke A, Schalhorn A, Wilkowski R. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3946–52. doi:10.1200/JCO.2005.05.1490.
- [114] Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Bajetta E, Schüller J, Saletti P, Bauer J, Figer A, Pestalozzi B, Köhne C-H, Mingrone W, Stemmer SM, Tàmas K, Kornek G V, Koeberle D, Cina S, Bernhard J, Dietrich D, Scheithauer W. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25:2212–7. doi:10.1200/JCO.2006.09.0886.
- [115] Littlewood T. The impact of hemoglobin levels on treatment outcomes in patients with cancer. *Semin Oncol* 2001;28:49–53. doi:10.1016/S0093-7754(01)90213-1.

- [116] Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005;104:2822–9. doi:10.1002/cncr.21496.
- [117] Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, Barnato SE, Elverman KM, Courtney DM, McKoy JM, Edwards BJ, Tigue CC, Raisch DW, Yarnold PR, Dorr DA, Kuzel TM, Tallman MS, Trifilio SM, West DP, Lai SY, Henke M. Venous Thromboembolism and Mortality Associated With Recombinant Erythropoietin and Darbepoetin Administration for the Treatment of Cancer-Associated Anemia. *JAMA* 2008;299:914–24. doi:10.1001/jama.299.8.914.
- [118] Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, Trelle S, Weingart O, Bayliss S, Djulbegovic B, Bennett CL, Langensiepen S, Hyde C, Engert A. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:708–14. doi:10.1093/jnci/djj189.
- [119] Young A, Chapman O, Connor C, Poole C, Rose P, Kakkar AK. Thrombosis and cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9:437–49. doi:10.1038/nrclinonc.2012.106.
- [120] Rote Liste Online. Rote Liste Online 2015. <http://online.rote-liste.de/suche/stoff/201850> (accessed April 2, 2015).
- [121] Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T. *Duale Reihe Innere Medizin*. 2. Stuttgart: Thieme; 2009.
- [122] Ageno W, Squizzato A, Garcia D, Imberti D. Epidemiology and Risk Factors of Venous Thromboembolism. *Am J Hematol* 2006;32:651–9. doi:10.1055/s-2006-951293.
- [123] Hoffmann M, Rueger JM. Traumatologisches Outcome in Abhängigkeit vom Ernährungszustand. *Unfallchirurg* 2011;114:968–72. doi:10.1007/s00113-011-2034-6.

- [124] Zyromski NJ, Baker MS. Summary of at the 45th annual Pancreas Club meeting proceedings. *J Gastrointest Surg* 2012;16:935–45. doi:10.1007/s11605-012-1842-5.
- [125] Delluc A, Mottier D, Le Gal G, Oger E, Lacut K. Underweight is associated with a reduced risk of venous thromboembolism. Results from the EDITH case-control study. *J Thromb Haemost* 2009;7:728–9. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03280.x.
- [126] Epstein AS, Soff G a, Capanu M, Crosbie C, Shah M a, Kelsen DP, Denton B, Gardos S, O'Reilly EM. Analysis of incidence and clinical outcomes in patients with thromboembolic events and invasive exocrine pancreatic cancer. *Cancer* 2011;118:3053–61. doi:10.1002/cncr.26600.
- [127] White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:14-8. doi:10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66.
- [128] Nicole Tran H, Klatsky AL. Lower risk of venous thromboembolism in multiple Asian ethnic groups. *Prev Med Reports* 2019;13:268–9. doi:10.1016/j.pmedr.2019.01.006.
- [129] Aikens GB, Rivey MP, Hansen CJ. Primary venous thromboembolism prophylaxis in ambulatory cancer patients. *Ann Pharmacother* 2013;47:198–209. doi:10.1345/aph.1R335.
- [130] Tas F, Karabulut S, Bilgin E, Kılıc L, Ciftci R, Duranyildiz D. Clinical significance of coagulation assays in metastatic pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Cancer* 2013;44:404–9. doi:10.1007/s12029-013-9512-8.
- [131] Kang MJ, Ryoo B-Y, Ryu M-H, Koo D-H, Chang HM, Lee J-L, Kim TW, Kang Y-K. Venous thromboembolism (VTE) in patients with advanced gastric cancer: an Asian experience. *Eur J Cancer* 2012;48:492–500. doi:10.1016/j.ejca.2011.11.016.

- [132] Khorana AA, Dalal MR, Lin J, Connolly GC. Health care costs associated with venous thromboembolism in selected high-risk ambulatory patients with solid tumors undergoing chemotherapy in the United States. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013;5:101–8. doi:10.2147/CEOR.S39964.
- [133] Avorn J, Winkelmayr WC. Comparing the costs, risks, and benefits of competing strategies for the primary prevention of venous thromboembolism. *Circulation* 2004;110:IV25-32. doi:10.1161/01.CIR.0000150642.10916.ea.
- [134] Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Olsson C-G, Turpie AGG. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med* 2004;164:963–8. doi:10.1001/archinte.164.9.963.
- [135] Gussoni G, Foglia E, Frasson S, Casartelli L, Campanini M, Bonfanti M, Colombo F, Porazzi E, Ageno W, Vescovo G, Mazzone A. Real-world economic burden of venous thromboembolism and antithrombotic prophylaxis in medical inpatients. *Thromb Res* 2013;131:17–23. doi:10.1016/j.thromres.2012.10.008.
- [136] de Lissovoy G, Subedi P. Economic evaluation of enoxaparin as prophylaxis against venous thromboembolism in seriously ill medical patients: a US perspective. *Am J Manag Care* 2002;8:1082–8.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Marja F. Frank, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Eine Analyse zur Prädiktion und Prävention von thromboembolischen Ereignissen bei ambulanten Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, 10. Juli 2019

Marja F. Frank

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Ich bedanke mich für die vielfältig erfahrene Hilfe von zahlreichen Personen, ohne die ich diese Arbeit nicht hätte realisieren können.

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Dr. Uwe Pelzer für seine fachliche Unterstützung und seine große Geduld.

Ich danke meinen Eltern, die stets an mich geglaubt haben und meine Arbeit mit großem Engagement begleitet haben.

Besonderer Dank gebührt meiner Schwester und meinem Mann, die meine Analysen über Jahre mit großem Interesse begleitet haben und ohne deren unermüdliche Motivation die vorliegende Arbeit um einiges beschwerlicher gewesen wäre.

Berlin, Juli 2019

Marja Frank