

Aus dem
Institut für Klinische und Experimentelle Transfusionsmedizin
der Universität Tübingen

**Immuntherapie-induzierte Immunthrombozytopenie unter der
Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren
Eine retrospektive Studie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Jamal, Kinan

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter: Professor Dr. T. Bakchoul
2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. F. Konrad

Tag der Disputation: 16.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis..... I

Tabellenverzeichnis.....IV

Abbildungsverzeichnis.....X

Abkürzungsverzeichnis.....XXV

1. Einleitung 1

1.1 Immuncheckpoint-Inhibitoren 1

1.1.1 Wirkmechanismus, Einteilung und Klinik der Immuncheckpoint-Inhibitoren..... 2

1.1.2 Immunologische Nebenwirkungen unter Behandlung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren 6

1.1.3 Medikamentenassoziierte Thrombozytopenie 8

1.1.4 Immunthrombozytopenie als Nebenwirkung unter Behandlung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren 11

1.2 Zielsetzung der Studie 15

2. Material und Methoden 16

2.1 Allgemeine Patientenkohorte 16

2.2 Allgemeine Datenerfassung 16

2.3 Kohorte aller verwertbaren Patienten 18

2.4 Selektion und Einteilungskriterien der einzelnen Patientenkollektive 18

2.5 Datenerfassung der Gesamtkohorte und der Kollektive 20

2.6 Zusätzliche Datenerfassung der einzelnen Kollektive 20

2.7 Analyse der Daten 22

2.7.1 Analyse der Gesamtkohorte 22

2.7.2 Analyse der einzelnen Kollektive 23

3. Ergebnisse 24

3.1 Übersicht über die Einteilung und Struktur der Ergebnisse 24

3.2 Patientencharakteristik der Gesamtkohorte 25

3.2.1 Geschlechterverteilung 25

3.2.2 Altersverteilungen	25
3.2.3 Therapiedauer.....	26
3.2.4 Eingesetzte Immuncheckpoint-Inhibitoren.....	27
3.3 Patientencharakteristiken der einzelnen Kollektive.....	28
3.4 Vergleich der Blutwerte der Gesamtkohorte.....	33
3.4.1 Vergleich der Thrombozytenwerte.....	33
3.4.2 Vergleich der Erythrozytenwerte	36
3.4.3 Vergleich des mittleren Plättchenvolumens (MPV).....	38
3.4.4 Vergleich ausgewählter Blutzellen.....	40
3.4.5 Vergleich weiterer organspezifischer Parameter	45
3.4.6 Übersicht über die Korrelationen unter der Gesamtkohorte.....	61
3.5 Analyse der einzelnen Kollektive.....	62
3.5.1 Kollektiv 1	62
3.5.1.1 Subkohorte des ersten Kollektivs	93
3.5.2 Kollektiv 2	99
3.5.3 Kollektiv 3	128
3.5.4 Kollektiv 4	154
3.5.5 Kollektiv 5	180
4. Diskussion der Ergebnisse	208
4.1 Demographische Daten und Patientencharakteristik.....	208
4.1.1 Gesamtkohorte	208
4.1.2 Kollektive	209
4.2 Diskussion der Laborparameter	212
4.2.1 Thrombozytenwerte und Verläufe	212
4.2.2 Erythrozytenwerte und Hämoglobinwerte.....	218
4.2.3 MPV-Werte	219
4.2.4 Weitere ausgewählte Blutzellen	220
4.2.5 Leberparameter	222

4.2.6 Gerinnungsparameter	223
4.2.7 Nierenparameter	224
4.2.8 Entzündungsparameter	225
4.2.9 Cholestaseparameter	226
4.3 Klinische Ereignisse	227
4.4 Einordnung der Kollektive in den Kontext der Dissertation	230
4.5 Subkohorte	233
5. Zusammenfassung und Ausblick	241
6. Literaturverzeichnis	243
7. Erklärung zum Eigenanteil	252
8. Danksagungen	253

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Immunthrombozytopenie laut ASCO¹¹⁵ 13

Tabelle 2: Laut ASCO empfohlene Therapie der ir-TCP nach Gradeinteilung^{115,116}
 14

Tabelle 3: Entnommene demographische Patientendaten, jeweils pro Patient der
 Gesamtkohorte (n = 323) 17

Tabelle 4: Entnommene Blutwerte der Patienten der Gesamtkohorte..... 18

Tabelle 5: Einzelne Patientenkollektive der Patienten, welche vollständige Daten
 aufwiesen und kein Thrombozyten Baselinelevel von < 150000 * μL^{-1} aufwiesen
 19

Tabelle 6: Berechnung weiterer Daten aus den ursprünglichen Werten 20

Tabelle 7: Weitere Daten, welche für die Kollektive 1 und 2 aufgenommen wurden
 21

Tabelle 8: Weitere Daten, welche für die Kollektive 3, 4 und 5 aufgenommen
 wurden..... 21

Tabelle 9: Parameter, die aus den Thrombozytenverläufen der Kollektive 1 – 4
 entnommen wurden..... 22

Tabelle 10: Eingesetzte Präparate der Gesamtkohorte (n = 323) 27

Tabelle 11: Patientencharakteristik im Kollektiv 1 (n = 15) 30

Tabelle 12: Patientencharakteristik im Kollektiv 2 (n = 23) 30

Tabelle 13: Patientencharakteristik im Kollektiv 3 (n = 19) 31

Tabelle 14: Patientencharakteristik im Kollektiv 4 (n = 17) 31

Tabelle 15: Patientencharakteristik im Kollektiv 5 (n = 179) 32

Tabelle 16: Thrombozytenwerte der Gesamtkohorte 34

Tabelle 17: Erythrozytenwerte der Gesamtkohorte. ¹ = Messung am Tag des
 Thrombozyten-Nadirs..... 36

Tabelle 18: MPV-Werte der Gesamtkohorte. ¹ = Messung am Tag des
 Thrombozyten-Nadirs..... 38

Tabelle 19: Leuko-, Lympho- und neutrophile Granulozytenwerte der
 Gesamtkohorte. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs. 40

Tabelle 20: GOT- und GPT-Werte der Gesamtkohorte. ¹ = Messung am Tag des
 Thrombozyten-Nadirs..... 45

Tabelle 21: Quick- und aPTT-Werte der Gesamtkohorte. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.	49
Tabelle 22: GFR- und Kreatininwerte der Gesamtkohorte. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.	52
Tabelle 23: CRP-Werte der Gesamtkohorte. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.	55
Tabelle 24: γ -GT- und Bilirubinwerte der Gesamtkohorte. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.	57
Tabelle 25: Korrelationen zwischen dem Thrombozyten-Nadirs und den zugehörigen Blutparametern der Gesamtkohorte.	61
Tabelle 26: Thrombozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1}	63
Tabelle 27: Erythrozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} . ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.	65
Tabelle 28: MPV-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} . ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.	67
Tabelle 29: Leuko- und neutrophile Granulozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} . ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.	69
Tabelle 30: Lymphozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} . ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.	71
Tabelle 31: Hämoglobinwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} . ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.	74
Tabelle 32: GOT- und GPT-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} . ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.	76
Tabelle 33: Quick- und aPTT-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} . ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.	79
Tabelle 34: GFR- und Kreatininwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} . ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.	82
Tabelle 35: CRP-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} . ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.	85

Tabelle 36: γ -GT- und Bilirubinwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs. 87

Tabelle 37: Analyse der Thrombozytenverläufe der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ 90

Tabelle 38: Blutproduktverbrauch des ersten Kollektivs. 92

Tabelle 39: Charakteristik der Patienten mit einem längeren, unerklärlichen Thrombozytenabfall $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ (Subkohorte)..... 94

Tabelle 40: Blutparameter der Patienten mit einem längeren, unerklärlichen Thrombozytenabfall $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ (Subkohorte) jeweils am Tage der Messung des Thrombozyten-Nadirs 98

Tabelle 41: Thrombozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir $100000 - 150000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ 100

Tabelle 42: Erythrozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von $100000 - 150000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs. 102

Tabelle 43: MPV-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von $100000 - 150000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs. 104

Tabelle 44: Leukozyten- und neutrophile Granulozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von $100000 - 150000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs. 106

Tabelle 45: Lymphozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von $100000 - 150000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs. 107

Tabelle 46: Hämoglobinwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von $100000 - 150000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs. 110

Tabelle 47: GOT- und GPT-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von $100000 - 150000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs. 112

Tabelle 48: Quick- und aPTT-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von $100000 - 150000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs. 115

Tabelle 49: GFR- und Kreatininwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} . ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 118

Tabelle 50: CRP-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} . ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 121

Tabelle 51: γ -GT-Werte und Bilirubinwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} . ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 123

Tabelle 52: Analyse der Thrombozytenverläufe der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} 126

Tabelle 53: Blutproduktverbrauch der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} 127

Tabelle 54: Thrombozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP..... 129

Tabelle 55: Erythrozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 131

Tabelle 56: MPV-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 133

Tabelle 57: Leukozyten- und neutrophile Granulozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 135

Tabelle 58: Lymphozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 136

Tabelle 59: GOT- und GPT-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs. 139

Tabelle 60: Quick- und aPTT-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs. 142

Tabelle 61: GFR- und Kreatininwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.....	144
Tabelle 62: CRP-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.....	147
Tabelle 63: γ -GT- und Bilirubinwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.....	149
Tabelle 64: Analyse der Thrombozytenverläufe der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP.....	152
Tabelle 65: Blutproduktverbrauch der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP.....	153
Tabelle 66: Thrombozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP.....	155
Tabelle 67: Erythrozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.	157
Tabelle 68: MPV-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.....	159
Tabelle 69: Leukozyten- und neutrophile Granulozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.....	161
Tabelle 70: Lymphozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.....	162
Tabelle 71: GOT- und GPT-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.	165
Tabelle 72: Quick- und aPTT-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.	168
Tabelle 73: GFR- und Kreatininwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.....	171

Tabelle 74: CRP-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 174

Tabelle 75: γ -GT- und Bilirubinwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 176

Tabelle 76: Analyse der Thrombozytenverläufe der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP..... 179

Tabelle 77: Blutproduktverbrauch d der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP. 179

Tabelle 78: Thrombozytenwerte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP..... 181

Tabelle 79: Erythrozytenwerte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 183

Tabelle 80: MPV-Werte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs. 185

Tabelle 81: Leukozyten- und neutrophile Granulozytenwerte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 187

Tabelle 82: Lymphozytenwerte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 188

Tabelle 83: GOT- und GPT-Werte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 192

Tabelle 84: Quick- und aPTT-Werte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 195

Tabelle 85: GFR- und Kreatininwerte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs. 198

Tabelle 86: CRP-Werte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs. 201

Tabelle 87: γ -GT- und Bilirubinwerte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 203

Tabelle 88: Korrelationen zwischen dem Thrombozyten-Nadirs und den zugehörigen Blutparametern der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP..... 206

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zweiteiliger Mechanismus zur T-Zell-Aktivierung (adaptiert nach Tarhini, Lo et al. 2010). TCR= T-Zell-Rezeptor, MHC= major history complex Molekül, CD28= cluster of differentiation 28, B7= cluster of differentiation 80 und 86, schwarz= Antigen..... 3

Abbildung 2: Inhibierung der T-Zell-Aktivität durch Bindung von CTLA-4 an B7 (adaptiert nach Tarhini, Lo et al. 2010). TCR= T-Zell-Rezeptor, MHC= major history complex Molekül, CD28= cluster of differentiation 28, B7= cluster of differentiation 80 und 86, schwarz= Antigen..... 3

Abbildung 3: Mechanismus des Checkpoint-Inhibitors Ipilimumab (adaptiert nach Tarhini, Lo et al. 2010). TCR= T-Zell-Rezeptor, MHC= major history complex Molekül, CD28= cluster of differentiation 28, B7= cluster of differentiation 80 und 86, schwarz= Antigen..... 4

Abbildung 4: Übersicht über die Einteilung der Patienten..... 25

Abbildung 5: Altersverteilung der Gesamtkohorte (n = 323)..... 26

Abbildung 6: Therapiedauer der Gesamtkohorte (n = 323). 26

Abbildung 7: Darstellung der eingesetzten Präparate der Gesamtkohorte..... 27

Abbildung 8: Einteilung der Patienten in die Kollektive..... 29

Abbildung 9: Thrombozytenwerte jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test..... 35

Abbildung 10: Erythrozytenwerte jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 37

Abbildung 11: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem Erythrozyten-Nadir. 37

Abbildung 12: Werte des MPV jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 39

Abbildung 13: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem MPV-Nadir. Rote Linie = Trendlinie bei vorhandener Korrelation..... 39

Abbildung 14: Leukozytenwerte jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 43

Abbildung 15: Lymphozytenwerte jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich=Normbereich. Signifikanz: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 43

Abbildung 16: Neutrophile Granulozytenwerte jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 44

Abbildung 17: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem Leukozyten-Nadir. Rote Linie = Trendlinie bei vorhandener Korrelation 44

Abbildung 18: GOT-Werte jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 47

Abbildung 19: GPT-Werte jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 48

Abbildung 20: Quick-Wert jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 51

Abbildung 21: aPTT-Werte jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 51

Abbildung 22: GFR-Werte jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 54

Abbildung 23: Kreatinin-Werte jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 54

Abbildung 24: CRP-Werte jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 56

Abbildung 25: Gesamtbilirubin-Werte jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 59

Abbildung 26: γ -GT-Werte jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 60

Abbildung 27: Thrombozyten der Patienten mit einem Nadir $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test..... 64

Abbildung 28: Erythrozyten der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 66

Abbildung 29: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem Erythrozyten-Nadir der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$. Korrelation getestet durch: Spearman-Test/Pearson-Test 66

Abbildung 30: MPV-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 68

Abbildung 31: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem MPV-Nadir der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$. Korrelation getestet durch: Spearman-Test/Pearson-Test..... 68

Abbildung 32: Leukozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 72

Abbildung 33: Lymphozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich.

Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 72

Abbildung 34: Neutrophile Granulozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 73

Abbildung 35: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem Leukozyten-Nadir der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} . Korrelation getestet durch: Spearman-Test/Pearson-Test. 73

Abbildung 36: Hämoglobinwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 75

Abbildung 37: GOT-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 77

Abbildung 38: GPT-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 78

Abbildung 39: Quick-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 80

Abbildung 40: aPTT-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 81

Abbildung 41: GFR-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich.

Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.....	84
Abbildung 42: Kreatininwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.....	84
Abbildung 43: CRP-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.....	86
Abbildung 44: γ -GT-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.....	88
Abbildung 45: Bilirubinwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.....	89
Abbildung 46: Mediankurve mit Interquartilsabstand der Thrombozytenmessungen der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1}	91
Abbildung 47: Thrombozytenverlauf der ersten vier Patienten mit einem längeren, unerklärlichen Thrombozytenabfall < 100000 * μL^{-1} (Subkohorte). Roter Bereich = Normbereich.....	96
Abbildung 48: Thrombozytenverlauf der letzten vier Patienten mit einem längeren, unerklärlichen Thrombozytenabfall < 100000 * μL^{-1} (Subkohorte). Roter Bereich = Normbereich.....	96
Abbildung 49: Thrombozyten der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney Test/paired t- Test/Wilcoxon-Test.....	101

Abbildung 50: Erythrozyten der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 103

Abbildung 51: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem Erythrozyten-Nadir der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} . Korrelation getestet durch: Spearman-Test/Pearson-Test..... 103

Abbildung 52: MPV-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 105

Abbildung 53: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem MPV-Nadir der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} . Korrelation getestet durch: Spearman-Test/Pearson-Test. 105

Abbildung 54: Leukozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 108

Abbildung 55: Lymphozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 108

Abbildung 56: Neutrophile Granulozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 109

Abbildung 57: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem Leukozyten-Nadir der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} . Korrelation getestet durch: Spearman-Test/Pearson-Test..... 109

Abbildung 58: Hämoglobinwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich =

Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 111

Abbildung 59: GOT-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 113

Abbildung 60: GPT-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 114

Abbildung 61: Quick-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 116

Abbildung 62: aPTT-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 117

Abbildung 63: GFR-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 119

Abbildung 64: Kreatininwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 120

Abbildung 65: CRP-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 122

Abbildung 66: γ -GT-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich =

Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 124

Abbildung 67: Bilirubinwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 125

Abbildung 68: Mediankurve mit Interquartilsabstand der Thrombozytenmessungen der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} 127

Abbildung 69: Thrombozyten der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. 130

Abbildung 70: Erythrozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 132

Abbildung 71: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem Erythrozyten-Nadir der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP. Korrelation getestet durch: Spearman-Test/Pearson-Test..... 132

Abbildung 72: MPV-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 134

Abbildung 73: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem MPV- der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP. Korrelation getestet durch: Spearman-Test/Pearson-Test..... 134

Abbildung 74: Leukozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 137

Abbildung 75: Lymphozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich =

Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 137

Abbildung 76: Neutrophile Granulozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 138

Abbildung 77: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem Leukozyten-Nadir des der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP. Korrelation getestet durch: Spearman-Test/Pearson-Test. 138

Abbildung 78: GOT-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 140

Abbildung 79: GPT-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 141

Abbildung 80: Quick-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 143

Abbildung 81: aPTT-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 143

Abbildung 82: GFR-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 145

Abbildung 83: Kreatininwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich.

Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.....	146
Abbildung 84: CRP-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.....	148
Abbildung 85: γ -GT-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.....	150
Abbildung 86: Bilirubinwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.....	151
Abbildung 87: Mediankurve mit Interquartilsabstand der Thrombozytenmessungen der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP.....	153
Abbildung 88: Thrombozyten der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test.....	156
Abbildung 89: Erythrozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.....	158
Abbildung 90: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem Erythrozyten-Nadir der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP. Korrelation getestet durch: Spearman-Test/Pearson-Test.....	158
Abbildung 91: MPV-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.....	160

Abbildung 92: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem MPV-Nadir der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP. Korrelation getestet durch: Spearman-Test/Pearson-Test. 160

Abbildung 93: Leukozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 163

Abbildung 94: Lymphozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 163

Abbildung 95: Neutrophile Granulozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 164

Abbildung 96: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem Leukozyten-Nadir der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP. Korrelation getestet durch: Spearman-Test/Pearson-Test..... 164

Abbildung 97: GOT-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 166

Abbildung 98: GPT-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 167

Abbildung 99: Quick-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 169

Abbildung 100: aPTT-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 170

Abbildung 101: GFR-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 172

Abbildung 102: Kreatininwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 173

Abbildung 103: CRP-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 175

Abbildung 104: γ -GT-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 177

Abbildung 105: Bilirubinwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 178

Abbildung 106: Mediankurve mit Interquartilsabstand der Thrombozytenmessungen der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP..... 179

Abbildung 107: Thrombozyten der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. 182

Abbildung 108: Erythrozytenwerte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich.

Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ =
Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 184

Abbildung 109: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem
Erythrozyten-Nadir der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP.
Korrelation getestet durch: Spearman-Test/Pearson-Test. 184

Abbildung 110: MPV-Werte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %,
keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich.
Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ =
Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 186

Abbildung 111: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem MPV-
Nadir der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP. Korrelation
getestet durch: Spearman-Test/Pearson-Test..... 186

Abbildung 112: Leukozytenwerte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30
%, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich.
Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ =
Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 189

Abbildung 113: Lymphozytenwerte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30
%, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich.
Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ =
Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 189

Abbildung 114: Neutrophile Granulozytenwerte der Patienten ohne
Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter
Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-
Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 190

Abbildung 115: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem
Leukozyten-Nadir der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP.
Korrelation getestet durch: Spearman-Test/Pearson-Test. 191

Abbildung 116: GOT-Werte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %,
keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich.
Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ =
Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 193

Abbildung 117: GPT-Werte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 194

Abbildung 118: Quick-Werte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 196

Abbildung 119: aPTT-Werte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 197

Abbildung 120: GFR-Werte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 199

Abbildung 121: Kreatininwerte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 200

Abbildung 122: CRP-Werte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 202

Abbildung 123: γ -GT-Werte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 204

Abbildung 124: Bilirubinwerte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs..... 205

Abbildung 125: Mediankurve mit Interquartilsabstand der
Thrombozytenmessungen der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine
TZP..... 207

Abkürzungsverzeichnis

AEs	adverse events (Nebenwirkungen)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AML	Akute myeloische Leukämie
APC	antigenpräsentierende Zelle
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASCO	American Society of Clinical Oncology
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CD 28	cluster of differentiation 28
CD 80/86	cluster of differentiation 80 und 86 (B7-1 und B7-2)
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	cluster of differentiation 4/8 positiv
CI	Konfidenzintervall
CTLA-4	cytotoxic t lymphocyte antigen-4
ddAbs	medikamenten-abhängige Antikörper
DITCP	medikamenten-assoziierte Thrombozytopenie
DITP	medikamenten-assoziierten Immunthrombozytopenie
EBV	Epstein-Barr-Virus
FDA	United States Food and Drug Administration
ggf.	gegebenenfalls
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GP Ib/IX	Glykoprotein Ib/IX
GP IIb/IIIa	Glykoprotein IIb/IIIa
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb	Hämoglobin
HIT	Heparin induzierte Thrombozytopenie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HUS	Hämolytisch-urämisches Syndrom
ICI	Immuncheckpoint-Inhibitor
IgG	Immunglobulin G
irAEs	Immune related adverse events

Abkürzungsverzeichnis

ir-TCP	ICI-induzierte Immunthrombozytopenie
ITP	Immunthrombozytopenie
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
LMWH	low molecular weight heparin
max	Maximum
MHC I/II	Major history complex I bzw. II
min	Minimum
n/a	Nicht möglich (not available)
NK-Zelle	Natürliche Killer-Zelle
NK-Zellen	Natürliche Killer-Zellen
PD-1	Programmed death protein 1
PD-L1	Programmed death protein ligand 1
PD-L2	Programmed death protein ligand 2
PF4	Platelet factor 4
TCR	T-Zell-Rezeptor
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen
TZP	Thrombozytopenie
UFH	unfraktioniertes Heparin
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Immuncheckpoint-Inhibitoren

Mit der Einführung von Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) als Therapie hat sich das Behandlungsfeld der Onkologie grundlegend verändert. Neben den klassischen adjuvanten Behandlungsmöglichkeiten der Tumorerkrankungen, zu denen die Chemotherapie oder die Bestrahlung gehören, ermöglichen die ICIs völlig neue Therapieoptionen. Während die Zulassung des ersten ICIs Ipilimumab im Jahr 2011 durch die United States Food and Drug Administration (FDA) in den Vereinigten Staaten von Amerika lediglich für eine geringe Anzahl solider Tumore erfolgte, wie z.B. das maligne Melanom, hat sich das Spektrum der ICIs in den darauffolgenden zehn Jahren stetig erweitert. Derzeit können eine ganze Reihe an Malignitäten mit ihnen behandelt werden. Im Allgemeinen sind ICIs monoklonale Antikörper und blockieren inhibitorische Signalwege, sogenannte Immuncheckpoints, auf immunologischen Effektorzellen (meist T-Zellen).¹ Das durch die fehlende Inhibierung aktivierte Immunsystem bekämpft folglich verstärkt den Tumor.¹⁻³ Durch die Einführung der ICIs verlängerte sich die Gesamtüberlebenszeit der therapierten Patienten im Vergleich zu Standardtherapien deutlich.⁴ Trotz des bahnbrechenden Erfolges stellte sich heraus, dass lediglich ein kleiner Teil der therapierten Patienten eine dauerhafte Remission erreichte.⁵⁻⁷ Dies ist zum Großteil auf Resistenzen gegenüber den ICIs zurückzuführen, welche einerseits primär vorhanden (Nonresponder), andererseits erworben werden können.^{3,5,6} Ein weiterer Nachteil der ICIs stellen die Nebenwirkungen dar. Es handelt sich, anders als bei den klassischen Nebenwirkungen der Chemotherapie oder Bestrahlung, hauptsächlich um autoimmunologische Komplikationen, die sich durch milde Symptome äußern oder schwerwiegendere bis tödliche Verläufe verursachen können⁸.

Die bisherige Entwicklung der Immuntherapie durch monoklonale Antikörper erfolgte rasant und verbuchte beeindruckende Erfolge in der Krebstherapie, es ergaben sich jedoch ebenso Schwächen und Nebenwirkungen der Behandlung.^{9,10} Neben Kombinationen bereits zugelassener Wirkstoffe wird sich die Zukunft um die Entwicklung neuartiger Wirkstoffe drehen, die weitere inhibitorische Signalwege blockieren können.^{9,10}

1.1.1 Wirkmechanismus, Einteilung und Klinik der Immuncheckpoint-Inhibitoren

Die Erforschung der Mechanismen der immunologischen Antwort auf entartete Zellen stellte das Fundament für die Entwicklung der ICIs dar. Die momentan zugelassenen ICIs interagieren mit jeweils einem von zwei möglichen inhibitorischen Signalwegen an T-Zellen, welche die Immunantwort dämpfen.^{11,12} Der Signalweg, der immunologischer Angriffspunkt des ersten ICIs Ipilimumab ist, ist der cytotoxic t lymphocyte antigen-4 (CTLA-4)-Signalweg (Abbildung 1). Um die T-Zell-Aktivität zu regulieren und damit das Immunsystem hoch- bzw. herunterzufahren, präsentiert eine antigenpräsentierende Zelle (APC) mit ihren major history complex I/II (MHC I/II) Molekülen dem T-Zell-Rezeptor (TCR) der cluster of differentiation 4⁺ (CD4⁺) oder cluster of differentiation 8⁺ (CD8⁺) T-Zelle, ein Antigen. Dieses Signal ist jedoch nicht hinreichend, sodass ein costimulatorisches Signal nötig ist, um eine adäquate Immunantwort im Sinne einer T-Zell-Aktivierung auszulösen.^{11,13,14} Das zusätzliche Signal entsteht durch die Bindung von CD28, welches sich auf der T-Zelle befindet, mit den APC spezifischen CD80 und CD86 Membranproteinen (B7-1 und B7-2), wodurch die T-Zell-Proliferation und Zytokinfreisetzung hochreguliert wird.^{15,16} Zusätzlich wird die Expression von CTLA-4 auf der T-Zelle verstärkt, das mit CD28 um die Bindung mit CD80/86 konkurriert, jedoch eine deutlich höhere Affinität besitzt.^{15,17} Bei der Bindung von CTLA-4 mit CD80/86 entsteht ein inhibitorisches Signal (Abbildung 2), sodass die T-Zell-Aktivität verringert wird und der Zellzyklus zum Erliegen kommt^{18,19}. Dieser Mechanismus dient vor allem der Selbsttoleranz des Körpers und verhindert somit autoimmune Krankheiten.²⁰ Einige Krebszellen können der körpereigenen Immunabwehr ausweichen, indem sie die Expression von CD80/86 hochregulieren, welches sich dann vermehrt mit CTLA-4 binden kann und somit das inhibitorische Signal verstärkt.²¹

T-Zelle wird aktiviert

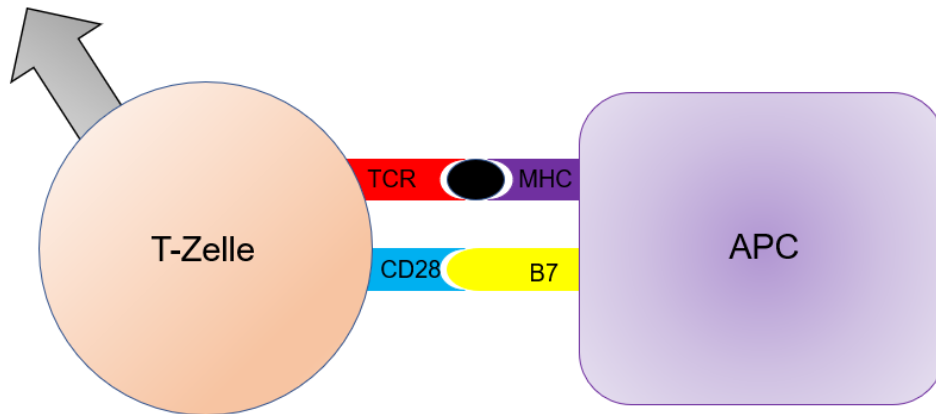


Abbildung 1: Zweiteiliger Mechanismus zur T-Zell-Aktivierung (adaptiert nach Tarhini, Lo et al. 2010). TCR= T-Zell-Rezeptor, MHC= major history complex Molekül, CD28= cluster of differentiation 28, B7= cluster of differentiation 80 und 86, schwarz= Antigen.

T-Zelle wird inaktiviert

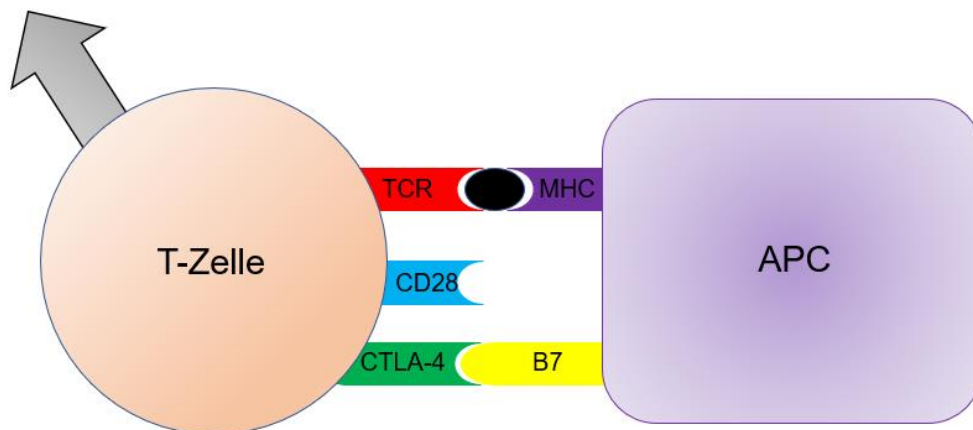


Abbildung 2: Inhibierung der T-Zell-Aktivität durch Bindung von CTLA-4 an B7 (adaptiert nach Tarhini, Lo et al. 2010). TCR= T-Zell-Rezeptor, MHC= major history complex Molekül, CD28= cluster of differentiation 28, B7= cluster of differentiation 80 und 86, schwarz= Antigen.

Mit der Erforschung und dem Wissen über den CTLA-4 Signalweg wurde dieser durch Pharmaka genutzt, um maligne Tumore zu behandeln.²² Das Medikament Ipilimumab, ein monoklonaler Antikörper von CTLA-4, markiert den Beginn der ICIs. Durch die Bindung von Ipilimumab an CTLA-4 wird der inhibitorische

Signalweg unterbrochen (Abbildung 3) und der aktivierende Weg hochgefahren, wodurch eine vermehrte T-Zell-Aktivierung resultiert und die Antitumoraktivität verstärkt wird.^{23,24} Damit stellte Ipilimumab das erste Medikament dar, das nachweislich die Überlebensrate beim metastasierenden Melanom signifikant erhöhen konnte.^{1,4}

T-Zelle wird aktiviert

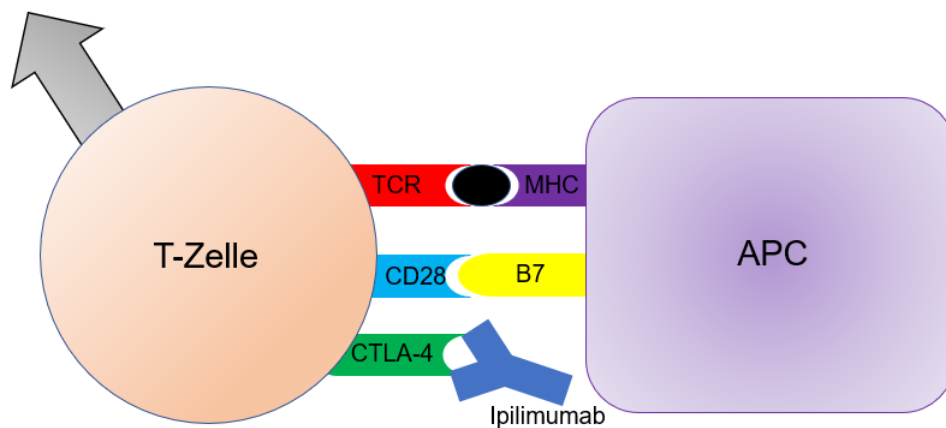


Abbildung 3: Mechanismus des Checkpoint-Inhibitors Ipilimumab (adaptiert nach Tarhini, Lo et al. 2010). TCR= T-Zell-Rezeptor, MHC= major history complex Molekül, CD28= cluster of differentiation 28, B7= cluster of differentiation 80 und 86, schwarz= Antigen.

Der PD-1 (programmed death protein 1) Weg ist neben dem CTLA-4 Signalweg ein weiterer Immuncheckpoint, der mittlerweile therapeutische Anwendung findet. Wie bereits beschrieben, benötigt die Aktivierung von T-Zellen zunächst die Präsentation eines Antigens über MHC-Moleküle am TCR der T-Zelle und zusätzlich die Costimulation durch CD28. Um ein Überschießen des Immunsystems zu verhindern, kann durch eine Expression von PD-1 die Immunantwort abgeschwächt werden.^{12,25} Während CTLA-4 nur von T-Zellen exprimiert werden kann, wird PD-1 auch von natürlichen Killer-Zellen (NK-Zellen), dendritischen Zellen, B-Zellen und Monozyten gebildet, wobei die höchste Hochregulierung auf erschöpften T-Zellen erfolgt^{5,26,27}. Programmed death 1-Ligand 1 und 2 (PD-L1, PD-L2) fungieren in diesem Signalweg als Liganden von PD-1 und werden größtenteils von T- und B-Zellen, sowie von

bspw. Mastzellen gebildet.²⁸ Durch die Bindung der Liganden mit PD-1 wird eine inhibitorische Signalkaskade aktiviert, welche verhindert, dass die T-Zelle in die S-Phase des Zellzyklus gelangt.²⁹ Damit dient die PD-1/PD-L1 Achse als negativer Regulator der Immunantwort.³⁰ Im Vergleich zur Wirkung von CTLA-4, das an einem früheren Punkt die T-Zell-Aktivierung inhibiert, erweckt es den Anschein, dass PD-1 eher zur Ermüdung der T-Zellen im Sinne von Apoptose und geringerer Proliferation im peripheren Gewebe führt.^{31,32} Tumorzellen können diesen Immuncheckpoint umgehen, indem sie PD-L1 verstärkt exprimieren, dadurch die T-Zell-Aktivität abdämpfen und nicht länger vom Immunsystem als Gefahr erkannt werden können.³

Die herausragende Bedeutung der Entdeckung dieser beiden Signalwege spiegelt sich insbesondere in der Forschung der Wissenschaftler *James P. Allison* und *Tasuku Honjo* wider, die für ihre Entdeckung des CTLA-4 respektive PD-1 in den 1990er Jahren 2018 den Nobelpreis für Medizin erhielten. Nachdem diese Mechanismen entdeckt wurden, erfolgte die Entwicklung des Ipilimumab und schließlich weiterer ICIs, die mit diesen Immuncheckpoints interferieren können. Die Forschung konzentrierte sich auf die Herstellung monoklonaler Antikörper gegen PD-1 (Nivolumab, Pembrolizumab) und PD-L1 (Atezolizumab), die klinische Erfolge im Sinne einer verlängerten Gesamtüberlebenszeit durch Steigerung der Antitumoraktivität aufwiesen.^{33–36} Wie bereits bei den Studien zu Ipilimumab auffällig wurde, ergab sich ebenfalls bei Nivolumab, Atezolizumab und weiteren Anti-PD-1/PD-L1 Antikörpern, dass der Großteil der behandelten Patienten nicht auf die Therapie ansprach.^{35,37} Die Ansprechrate der Anti-PD-1/PD-L1 Antikörper lag hingegen höher, als bei den mit Ipilimumab behandelten Patienten.^{35,37}

In den letzten 20 Jahren löste sich die Wissenschaft von der vorherrschenden Meinung, dass ein Tumor lediglich eine Anhäufung von mehr oder weniger homogenen Tumorzellen ist.³⁸ Die Individualität eines jeden Tumors ergibt sich aus unterschiedlichen Mechanismen, die Verwendung finden, um dem Immunsystem zu entkommen.³⁸ Tumore desselben Types können sich durch Expression verschiedener Onkogene oder Mutationen von Tumorsuppressorgenen grundlegend voneinander unterscheiden. Durch dieses

gewonnene Wissen liegt die Hoffnung auf möglichst tumorspezifischen, individuellen Tumorthapien, die die Ansprechraten der ICIs erhöhen können.³⁹ Trotz Hinweise auf das erhöhte Ansprechen von PD-L1 positiven Tumoren auf Therapien mit ICIs der PD-1/PD-L1 Achse, können auch PD-L1 negative Patienten von der Therapie profitieren.⁴⁰ Dies zeigt, dass die Erforschung von prädiktiven Biomarkern für eine Therapie mit ICIs in den Anfängen steckt und viele Faktoren das Ansprechen der Behandlung beeinflussen können.⁴¹

1.1.2 Immunologische Nebenwirkungen unter Behandlung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren hat die Medizin nicht nur auf der Ebene der erfolgreichen Behandlung von malignen Tumoren weiterentwickelt, sondern ebenfalls eine Bandbreite an immunologischen Nebenwirkungen hervorgebracht. Die klassischen Nebenwirkungen der Chemotherapeutika oder Bestrahlungen sind seit Jahrzehnten bekannt und trotz der zahlreichen, verschiedenen Therapeutika relativ vorhersehbar und damit kontrollierbar. Anders verhält es sich bei den immunologischen Nebenwirkungen (irAEs) der ICIs, da sie praktisch unvorhersehbar sind, jedes Organ treffen können und bei etwa 2/3 der Patienten auftreten.⁴² Die Einteilung der irAEs erfolgt in Grad 1–5 (nach: National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events 5.0), welche nach der Schwere der Nebenwirkung sortiert sind und für jedes Organ vordefiniert vorliegen.^{43,44} Obgleich der genaue Mechanismus der irAEs bislang nicht vollständig verstanden ist, liegt es nahe, dass sie durch die Immunaktivierung gegen das eigene Immunsystem entstehen und sekundär durch die Freisetzung von Zytokinen aus Immun- oder nicht-Immunzellen verstärkt werden können.⁴⁵ IrAEs treten im Rahmen der Immuntherapie mit ICIs gehäuft während der ersten Wochen bis Monate der Behandlung auf, jedoch können sie sich vereinzelt auch nach längerer Zeit oder sogar nach Beendigung der Therapie manifestieren.^{8,46–49} Trotz der Heterogenität und Unvorhersehbarkeit des Auftretens der irAEs, ergeben sich Unterschiede bzgl. der Organspezifität der Nebenwirkungen.⁴⁸ Dies ergibt sich auf Grund der verschiedenen Risikoprofile der unterschiedlichen Medikamentengruppe der ICIs (Anti CTLA-4 Antikörper bzw. Anti PD-1/PD-L1 Antikörper).^{46,48} Während bei Anti-

CTLA-4 Antikörpern Diarrhö, Kolitis und Hypophysitis gehäuft auftreten, scheinen Anti-PD-1 Antikörper gehäuft Thyreoiditis und Pneumonitis auszulösen.^{46,47,50} Zusätzlich wurde ein Zusammenhang mit der Dosierung der unterschiedlichen ICIs vermutet.⁵¹ Interessanterweise scheint eine Dosiserhöhung bei Anti-CTLA-4 Antikörpern in Korrelation mit einem vermehrten Auftreten von irAEs zu stehen, bei sämtlichen anderen ICIs hat eine Dosiserhöhung hingegen keinen Einfluss auf das Auftreten von irAEs.⁵² Trotz des häufigen Aufkommens der irAEs in 15–85 % der Fälle,^{5,47,53–55} sind die Nebenwirkungen mehrheitlich nicht fatal und unter der richtigen Therapie kontrollierbar.^{34,53,56} Durch neue Studien verdichten sich die Hinweise, dass das Auftreten von milden irAEs ein Zeichen für ein erfolgreicherer Ansprechen der Therapie sein könnte und mit einer erhöhten Überlebensrate im Vergleich zu Patienten, die keine irAEs aufwiesen, einhergeht.^{54,57}

Da das uncharakteristische Auftreten der irAEs sowohl plötzlich als auch schleichend ausfallen kann und die klinischen Symptome sowie die labordiagnostischen Werte andere autoimmunologische Ereignisse imitieren können, ist die frühe Diagnosestellung besonders wichtig und kann somit die Therapie entscheidend beeinflussen.^{43,48,58} IrAEs fallen zumeist mild aus, sodass der erste Schritt darin besteht, andere mögliche Ursachen auszuschließen, Routinelaborkontrollen der Blutparameter durchzuführen und den Patienten genau zu monitoren.^{43,44} Bei Grad 1 besteht nicht die Indikation, die Immuntherapie zu, unter- oder gar abzubrechen, da der Nutzen der Immuntherapie den Nebenwirkungen überwiegt.^{43,44,59} Ab Grad 2 besteht die Möglichkeit, die Immuntherapie kurzzeitig zu unterbrechen und bei Abklingen der Symptome wiederaufzunehmen.^{44,59} Da die meisten irAEs steroidsensitiv sind, folgt die Gabe von Glucocorticoiden als erster Behandlungsschritt, sodass die meisten irAEs therapeutisch abgefangen werden können.^{43,44,60} Sollte sich der Status des Patienten auf Grad 3 oder höher verschlechtern, reicht die Behandlung mit Glucocorticoiden ggf. nicht mehr aus, was die Verabreichung weiterer Medikamente nötig machen kann und ein organspezifisches Handeln erfordert.^{59,61} Eine Unterbrechung der Behandlung mit den ICIs wird empfohlen oder vollständig abgebrochen, falls sich der Status nach 4–6 Wochen nicht

deutlich bessert.^{43,59,61} Mit Infliximab und Adalimumab stehen für glucocorticoid-resistente Nebenwirkungen zwei monoklonale Antikörper gegen den Tumornekrosefaktor- α zur Verfügung, die dadurch die Entzündungsreaktion des geschädigten Organs verringert.⁶⁰

1.1.3 Medikamentenassoziierte Thrombozytopenie

Im klinischen Alltag spricht man bei einer Thrombozytenzahl $< 150000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ von einer Thrombozytopenie (TZP). Die Nomenklatur der TZP ist mit der Thrombozytenzahl assoziiert, folglich wird bei Werten bis $70.000 \mu\text{L}^{-1}$ von einer milden TZP und bei Werten $< 20000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ von einer schweren TZP gesprochen, wobei letztere zu schweren Blutungen führen kann.⁶² Während verschiedene Genesen der TZP existieren, erfahren TZPs, die durch Medikamente ausgelöst werden, sogenannte medikamentenassoziierte Thrombozytopenien (DITCP), einen besonders hohen Stellenwert. Mehr als 300 Medikamente stehen im Verdacht, eine DITCP auszulösen, wobei völlig verschiedene Medikamentenklassen, wie z.B. die Antibiotika Vancomycin und Penicillin oder der monoklonale Antikörper Abciximab, betroffen sind.^{63,64} Die hohe Anzahl an möglichen Therapeutika lässt vermuten, dass verschiedene Mechanismen zu einer Thrombozytopenie führen können. Neben direkten zytotoxischen Effekten (Non-immun medikamenten-assoziierte Thrombozytopenie) führen einige Therapeutika zu einer medikamenten-assoziierten Immunthrombozytopenie (DITP).⁶³ Mindestens sechs verschiedene Mechanismen der Antikörperbildung der medikamenten-induzierten Immunthrombozytopenie sind bekannt.^{63–65} Durch Bindung der Antikörper mit den Plättchen werden diese vermehrt durch das retikulohistiozytäre System entfernt.⁶⁶ Der starke Abfall der Thrombozyten beginnt typischerweise 1–2 Wochen nach Applikation des Medikaments, jedoch können bestimmte Medikamente diesen Abfall unmittelbar nach Applikation hervorrufen.⁶⁷

Die Chinin-Typ DITP gehört zu den am besten untersuchten Mechanismen und wurde bereits vor über 100 Jahren beschrieben. Obwohl die Nomenklatur sich nicht veränderte, kristallisierte sich in den letzten Jahrzehnten heraus, dass, neben dem Chinin, weitere Medikamente mit demselben Mechanismus zu einer DITP führen können.⁶⁵ Zu diesen Medikamenten gehören vor allem Antibiotika

der Klasse der Sulfonamide, jedoch ebenfalls nicht-steroidale Antiphlogistika.⁶³ Im Vergleich zu anderen Mechanismen muss das Medikament präsent sein, damit es sich mit den medikamenten-abhängigen Antikörpern (ddAbs) reversibel verbinden kann.^{66,68} Forschende gehen davon aus, dass diese Bindung zu einer Konformationsänderung des Antikörpers und damit zu einer höheren Affinität jenes zum Plättchen führt.^{65,68} Die Bindung des Antikörpers am Plättchen erfolgt am Glykoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) und am Glykoprotein Ib/IX (GP Ib/IX).^{69,70}

Kovalente Bindungen einiger niedrigmolekularer Medikamente (< 5000 Dalton) an Proteinen der Thrombozyten können ebenfalls zu einer Immunantwort und damit zu einer Thrombozytopenie führen.⁶³ Diese niedrigmolekularen Moleküle werden Haptene genannt und können erst nach Bindung an einer Zielsubstanz eine immunologische Antwort im Sinne einer Antikörperbildung auslösen, jedoch nicht alleine.^{71,72} Zu den auslösenden Substanzen zählen bspw. Penicillin oder Cephalosporine.^{63,71,72} Dieser Mechanismus der DITP wird als Hapten-Typ bezeichnet.

Die Medikamentenklasse der GP IIb/IIIa-Antagonisten, zu denen Tirofiban und Eptifibatid gehören, sind Thrombozytenaggregationshemmer und dienen der Behandlung und Vorbeugung der Angina pectoris, des akuten Koronarsyndroms und dem Myokardinfarkt. Trotz des seltenen Auftretens wurde von schweren Formen der Thrombozytopenie unmittelbar nach der Medikamentengabe berichtet.⁷³ Der Beginn der Thrombozytopenie ereignet sich typischerweise innerhalb von Stunden nach der Applikation, weshalb zunächst eine nicht-immune Ursache in den Vordergrund gerückt ist.^{72,74} Jedoch scheint durch die Bindung dieser Medikamente an die Zielstrukturen die resultierende Konformationsänderung zu einer raschen Antikörperbildung zu führen.^{75,76} Dieser Mechanismus wird in Anlehnung an die Medikamentenklasse als Fiban-Typ DITP bezeichnet.

Die Bildung von Autoantikörpern gegen körpereigene Proteine gilt als eine weitere mögliche Ursache für eine DITP.^{71,77} Vor allem goldhaltige Präparate, wie z.B. Goldsalze, können Antikörper gegen das Glykoprotein V des von-Willebrand-Faktor-Rezeptors hervorrufen.⁷⁸ Die Reaktivität der Antikörper ist, im

Gegensatz zu anderen Mechanismen der DITP, nicht abhängig von dem direkten Vorhandensein von Gold.⁷⁸ Die Thrombozytopenie tritt in diesem Fall am häufigsten in den ersten 20 Wochen der Therapie auf.⁷⁷

Nichtsdestotrotz sind die meisten DITPs auf den Mechanismus der Immunkomplexierung durch Heparin zurückzuführen, welche als Heparin induzierte Thrombozytopenie (HIT) bezeichnet wird.^{63,79} Auf Grund zwei verschiedener Genesen kann man die HIT in eine nicht-immun-Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT 1) und immun-Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT 2) einteilen. Eine HIT 1 tritt bei etwa 20 % der vollheparinisierten Patienten auf, präsentiert sich klinisch mild bzw. selbstlimitierend und ist auf eine direkte Plättchenaktivierung durch das Heparin zurückzuführen.^{63,80} Etwa 5 %, der mit unfraktioniertem Heparin (UFH) und ca. 0,8 % der mit fraktioniertem Heparin (LMWH) behandelten Patienten, entwickeln während der Behandlung eine HIT 2,^{80,81} die typischerweise nach 5–14 Tagen rasch auftritt und einen hämatologischen Notfall darstellt.^{79,82} Im Gegensatz zur HIT 1 führt bei der HIT 2 eine Komplexbildung von Heparin mit dem Heparin neutralisierenden Protein platelet factor 4 (PF4) zur Bildung von Immunglobulin G (IgG) Antikörpern gegen diesen PF4-Komplex und damit zur direkten Thrombozytenaktivierung.^{80,82,83} Unter Umständen kann diese Aktivierung derart hochgradig ausfallen, dass Thrombosen im venösen oder arteriellen System entstehen, die ultimativ in einem Apoplex enden können.⁸⁴

Die Diagnose einer DITCP stellt im klinischen Alltag eine große Herausforderung für den behandelnden Kliniker/ -in dar.⁶³ Zumeist sind multimorbide, mit mehreren Medikamenten therapierte Patienten betroffen, weshalb jene oft fehldiagnostiziert werden und eine genaue anamnestische Aufarbeitung benötigt.^{63,85,86} Klinische Hinweise, wie z.B. Petechien, spontane Mukosablutungen, gastrointestinale Blutungen oder intrakranielle Hämorrhagien sind Alarmsignale, die bei einer DITCP vorliegen können und leicht mit Symptomen der Grunderkrankung vieler Patienten verwechselt werden.⁸⁷ Die Therapie besteht zunächst aus dem Absetzen des auslösenden Medikaments und im Falle des Einsatzes mehrerer Medikamente in den letzten zwei Wochen (insbesondere Antibiotika), sollte deren Einnahme terminiert und ggf. substituiert werden.⁶³ Die Thrombozytenzahlen

steigen nach ungefähr 1–2 Tagen wieder an, jedoch können auch Thrombozytenkonzentrate, intravenöse Immunglobuline (IVIg) oder Glucocorticoide nötig sein.⁸⁷

1.1.4 Immunthrombozytopenie als Nebenwirkung unter Behandlung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Neben den in Abschnitt 1.1.3 beschriebenen Mechanismen zur medikamentenassoziierten Thrombozytopenie, können Immuncheckpoint-Inhibitoren ebenfalls zu einer ICI induzierten Immunthrombozytopenie (ir-TCP) führen.⁸⁸ Insgesamt sind hämatologische Nebenwirkungen unter Behandlung mit ICIs relativ selten, weshalb sie noch nicht ausführlich untersucht worden sind.⁸⁹ Mehrere Studien weisen darauf hin, dass diese potenziell lebensgefährlich sind.^{89,90} Die größten Gefahren einer ir-TCP sind innere Blutungen oder eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura.^{91–94} Die ir-TCP ist neben der hämolytischen Anämie und der Neutropenie eine der häufigsten hämatologischen Nebenwirkung, wobei die wenigen Studien eine Prävalenz von etwa 1 – 2 % der mit ICI behandelten Patienten beschreiben.^{89,95–97} Ähnlich der in Abschnitt 1.1.2 beschriebenen generellen immunologischen Nebenwirkungen, liegt die Durchschnittszeit für das Auftreten einer ir-TCP in den ersten Wochen bis Monaten nach Behandlungsstart, der Median liegt bei 40 – 90 Tagen.^{89,92,95,98–100} Dennoch wird ein deutlich verzögertes Auftreten, auch nach Beendigung der Therapie, in der Literatur beschrieben.¹⁰¹ Die Länge der ir-TCP wird mit durchschnittlich vier Wochen angegeben, womit sie sich nicht von anderen hämatologischen irAEs unterscheidet.⁸⁹

Die ir-TCP ist eine durch exzessive Plättchenzerstörung und reduzierter Plättchenneubildung gekennzeichnete Autoimmunerkrankung.¹⁰² Dabei können die Thrombozytenwerte deutlich über 70 % im Vergleich zum Behandlungsbeginn abfallen.¹⁰³ Da es derzeit keinen standardisierten Schwellenwert gibt, ab dem von einer ICI induzierten ir-TCP gesprochen wird, wird die Schwelle der idiopathischen Immunthrombozytopenie im Allgemeinen bei $100000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ angegeben.¹⁰⁴

Der exakte Mechanismus der ir-TCP ist nicht eindeutig bekannt, dennoch herrscht breiter Konsens, dass ICI-induzierte Autoantikörperbildung gegen Thrombozyten die Ursache für das Auftreten der ir-TCP sei.^{102,105–108} Unterstützt wird diese Annahme dadurch, dass bei einer Großzahl der ir-TCP Patienten hohe Level an plättchen-assoziierten Autoantikörpern gefunden wurden.^{96,106} Ferner werden durch die ICIs proinflammatorische Zytokine aus T-Zellen freigesetzt, welche hämatopoetische Stammzellen beschädigen und die Thrombozytopoese beschränken können.^{92,109} Trotz der geringen Anzahl an ir-TCP untersuchenden Studien, deuten Ergebnisse daraufhin, wonach bei Monotherapie mit Anti-PD-1 Antikörpern die Wahrscheinlichkeit eine ir-TCP zu entwickeln geringer ist, als bei Kombinationstherapie mit Anti-CTLA-4 Antikörpern.⁹⁷

Da sich die ir-TCP sowohl klinisch als auch labordiagnostisch ähnlich anderer Thrombozytopenien präsentieren kann, ist das Feststellen einer ir-TCP eine Ausschlussdiagnose.^{103,110,111} Zusätzlich wird die Diagnostik durch Fehlen von Tests erschwert, sodass zunächst wahrscheinlichere Gründe für das starke Abfallen der Thrombozytenwerte, wie z.B. eine HIT II, ausgeschlossen werden müssen.^{92,103,111} Typischerweise tritt eine komplikationslose, idiopathische Immunthrombozytopenie isoliert auf und weitere Blutparameter erscheinen im Normalbereich.¹¹² Inwiefern dieser Sachverhalt auf die ir-TCP zutrifft, erfordert weitere Untersuchungen. Um eine mögliche ir-TCP rechtzeitig zu diagnostizieren, kann ein Abfall der Thrombozytenwerte unter $100000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ oder ein relativer Abfall von $> 50 \%$ als Alarmsignal interpretiert werden.⁹⁶ Außerdem sollten leichte klinische Symptome, wie z.B. Epistaxis, häufig und leicht auftretende Hämatome oder Mukosablutungen genauer betrachtet werden.^{100,103} Zu den grundlegenden Untersuchungen zählen die Analyse sämtlicher relevanter Blutparameter mit besonderem Hinblick auf die Leber und Niere des Patienten, da Schäden dieser Organe oft zu einer TZP führen können.¹¹³ Des Weiteren müssen virale Infekte durch Erreger, wie z.B. Humane Immundefizienz-Viren (HIV), Epstein-Barr-Viren (EBV), Herpesviren oder Hepatitis C Viren, ausgeschlossen werden.^{43,113} Jegliche während der Therapie zusätzlich eingenommenen Medikamente sollten als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden.¹¹³ Diagnostische Verfahren, wie bspw. Knochenmarkspalten, können

hinzugezogen werden, um eine Tumordinfiltration in den Knochen oder Dysplasien im Knochenmark auszuschließen.^{43,61,111,113,114}

Wurden bei der Primärdiagnostik keine Hinweise auf eine TZP anderen Ursprungs gefunden, kann mit Vorbehalt auf eine ir-TCP geschlossen werden. Die Behandlung der ir-TCP erfolgt in verschiedenen Schritten. Zur Wahrung der Übersicht wird die ir-TCP durch die American Society of Clinical Oncology (ASCO) in verschiedene Grade eingeteilt¹¹⁵, die in Tabelle 1 gezeigt sind.

Tabelle 1: Einteilung der Immunthrombozytopenie laut ASCO.¹¹⁵

Grad	Beschreibung
Grad 1	Thrombozytenzahl von 75000 – 100000 * μL^{-1}
Grad 2	Thrombozytenzahl von 50000 – 75000 * μL^{-1}
Grad 3	Thrombozytenzahl von 25000 – 50000 * μL^{-1}
Grad 4	Thrombozytenzahl von < 25000 * μL^{-1}

Die von der ASCO empfohlene Therapie (Tabelle 2), abgeleitet von den Empfehlungen der American Society of Hematology, hängt von dem jeweiligen Grad der ir-TCP ab und ist weitgehend mit den allgemeinen Prinzipien zur Behandlung von ICI bedingten AEs vereinbar.¹¹⁶ Während bei Grad 1 zu einer Fortsetzung der ICI Behandlung mit abwartender Observation und engmaschigen Kontrollen geraten wird, wird die Immuntherapie bei Grad 2 angehalten und ggf. 4–6 Wochen orale Glucocorticoide (Prednisolon) verabreicht.¹¹⁵ Diese können, bei einem besonders starken Abfall der Thrombozyten, mit IVIG kombiniert werden.¹¹⁵ Bei einem noch drastischeren Abfall der Thrombozyten auf Grad 3 oder 4 sollte ein hämatologischer Konsult zu Rate gezogen und die Immuntherapie abgebrochen werden. Sollte eine Dosiserhöhung der Glucocorticoide und IVIG nicht erfolgreich verlaufen, werden in der nächsten Stufe Rituximab oder Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten zur weiteren Behandlung empfohlen.^{115,116} Rituximab ist ein auf das Protein CD20 gerichteter monoklonaler Antikörper, welcher vor allem auf B-Zellen exprimiert wird. Die Bindung des Antikörpers an CD20 löst die Apoptose der B-Zelle aus, weshalb der ursprüngliche therapeutische Nutzen auf B-Zell-Malignome gezielt

war.¹¹⁷ Rituximab kann damit zu B-Zell-Depletion führen und immunsuppressiv wirken,¹¹⁸ woraufhin diese Wirkung bei Therapie der ir-TCP genutzt werden kann.¹¹⁹ Romiplostim und Eltrombopag zählen zu den Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten und sind beide für die Behandlung der glucocorticoid-refraktären Immunthrombozytopenie zugelassen.¹²⁰ Das Zytokin Thrombopoietin spielt eine entscheidende Rolle bei der Thrombozytopoese und führt bei Bindung an den Thrombopoietinrezeptor zu einer gesteigerten Bildung von Thrombozyten. Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten imitieren diese Wirkung und können zu einer verstärkten Thrombozytopoese führen, welche sich in einer Erhöhung der Thrombozytenzahl widerspiegelt.¹²¹ Obwohl die meisten ir-TCPs mit den zuletzt genannten Therapeutika erfolgreich behandelt werden können, gilt die Splenektomie als ultima ratio,⁴³ die kurzzeitig die Thrombozytenzahl trotz erhöhter Thrombosegefahr enorm steigern kann.¹²²

Tabelle 2: Laut ASCO empfohlene Therapie der ir-TCP nach Gradeinteilung.^{115,116}

Grad	Empfohlene Behandlung	Stopp der Immunbehandlung
1	Abwartende Observation mit engmaschigen Kontrollen	Nein
2	Zusätzlich ggf. Prednisolon 1 mg/kg für 4 – 6 Wochen, ggf. Kombination mit IVIG	Ja (Fortsetzung jedoch möglich)
3	Hämatologischer Konsult. Höhere Dosis an Prednisolon oder Dexamethason	Ja (Fortsetzung nach strenger Abwägung möglich)
4	bzw. IVIGs, zusätzlich Rituximab, Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten oder Splenektomie	

1.2 Zielsetzung der Studie

Die Immunthrombozytopenie ist eine seltene, jedoch gefährliche hämatologische Nebenwirkung bei Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren.^{103,110} Dadurch wird ein Abfall der Thrombozyten oft fehlinterpretiert und eine ir-TCP unterdiagnostiziert.⁹⁶ Gegenstand dieser retrospektiven Studie ist die Untersuchung der mit ICI therapierten Patienten aus der Universitätsklinik Tübingen, um folgende Sachverhalte zu analysieren:

- I. Prävalenz und Zeitpunkt eines Auftretens einer ir-TCP während der Immuntherapie
- II. Prävalenz und Zeitpunkt eines Auftretens von starken Thrombozytenabfällen während der Immuntherapie
- III. Schwere der ir-TCP/Thrombozytenabfall unter Berücksichtigung der klinischen Ereignisse, wie z.B. Thrombosen, Blutungen oder dem Blutproduktverbrauch
- IV. Charakteristik der Patienten, die eine ir-TCP oder einen Abfall der Thrombozytenzahl entwickelten

Eine weitere Problematik stellt die Ungewissheit über begünstigende Faktoren und Biomarkern von Nebenwirkungen der ICI Behandlung dar.¹²³ Aus diesem Grund wurden folgende Nebenziele für diese Studie formuliert:

- i. Untersuchung weiterer Blutwerte sowie organspezifischer Parameter und Analyse einer möglichen Korrelation mit dem Abfall der Thrombozytenzahl
- ii. Unterschiede zwischen den einzelnen eingesetzten verschiedenen ICIs bzgl. klinischer Parameter der Thrombozytopenie

2. Material und Methoden

2.1 Allgemeine Patientenkohorte

Für die Datenerhebung dieser retrospektiven Studie wurden insgesamt 403 Patienten untersucht, welche im Zeitraum von 2015 bis 2021 im Universitätsklinikum Tübingen mittels Immuncheckpoint Therapie behandelt wurden. 80 der 403 Patienten konnten nicht in die Studie einbezogen werden, da während der Behandlung keine oder zu wenige Thrombozytenwerte gemessen wurden und damit insuffiziente Daten zur Verfügung stehen. Die Kohorte der verwertbaren Patienten (n = 323) beinhaltet 300 Patienten aus der Dermatologie und 23 weitere aus der neurologischen Abteilung. Die Patienten wurden mit den Immuncheckpoint–Inhibitoren Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab oder einer Kombination aus diesen behandelt. Es handelte sich in 189 Fällen um eine Monotherapie und in 134 Fällen um eine Kombinationstherapie aus Ipilimumab und Nivolumab. Diese wurde bei einigen dieser Patienten in eine Monotherapie mit Nivolumab umgestellt. Unter den Patienten der Hautklinik erhielt der Großteil die Immuntherapie aufgrund eines fortgeschrittenen malignen Melanoms, welches bereits Fernmetastasen aufwies (Stadium IV, TNM-Klassifikation nach American Joint Committee of Cancer (AJCC))¹²⁴ oder nicht resezierbar war.

Für diese retrospektive Studie wurde ein Ethikvotum (Projekt-Nummer: 720/2019BO2) bei der Ethik-Kommission der Eberhard-Karls-Universität Tübingen beantragt und bewilligt.

2.2 Allgemeine Datenerfassung

Die Datenerfassung erfolgte retrospektiv über die digitale Datenbank (ISH) des Universitätsklinikum Tübingen. Auswertungen und Berechnungen wurden über Microsoft Office Excel 365® und GraphPadPrism 8® angefertigt.

Zu jedem Patienten der Gesamtkohorte (n = 323) wurden folgende Daten erhoben (Tabelle 3).

2. Material und Methoden

Tabelle 3: Entnommene demographische Patientendaten, jeweils pro Patient der Gesamtkohorte (n = 323).

Daten	Erläuterung
Patienten ID	Patientenidentifikationsnummer
Name	Vorname, Nachname
Geburtsdatum	Geburtsdatum (tt.mm.jj)
Eintritt Stadium IV	Datum (tt.mm.jj) beim Eintritt ins Stadium IV der Tumorerkrankung (TNM-Klassifikation nach American Joint Committee of Cancer (AJCC))
Geschlecht	Geschlecht des Patienten (m/w)
Medikament	Präparatename, welches zur systemischen Therapie verabreicht wurde
Startdatum	Datum (tt.mm.jj) bei Therapiebeginn
Enddatum	Datum (tt.mm.jj) bei Therapieende
Todesdatum	Datum (tt.mm.jj) bei Todeszeitpunkt

Nachdem die demographischen Daten aus Tabelle 3 entnommen wurden, folgte eine Auswahl an Blutwerten (Tabelle 4), welche für jeden Patienten jeweils für die Baseline/den Start (Tag des Starts der Immuntherapie), das Ende (Tag des Endes der Immuntherapie) und den Tag des Thrombozyten-Nadirs bestimmt worden sind. Damit sind alle Blutwerte am Tag des Thrombozyten-Nadirs festgehalten worden. Dieser Messpunkt wird der Einfachheit halber als „Nadir“ bezeichnet. Für diesen Schritt wurde das Programm Lauris (NEXUS AG®) verwendet. Der Tag der Baseline und des Endes konnten nicht immer mit dem tatsächlichen Start und Ende der Immuntherapie in Einklang gebracht werden, weshalb eine Toleranz von +/- 10 Tagen erlaubt wurde. Lag die am nahegelegenste Start- oder Endmessung gemessene Thrombozytenzahl nicht innerhalb dieser Toleranz, so wurde der Start- bzw. Endwert als nicht vorhanden angenommen. Dieses System trifft auf alle weiteren Messungen in dieser Studie zu.

2. Material und Methoden

Tabelle 4: Entnommene Blutwerte der Patienten der Gesamtkohorte.

Blutparameter	Erklärung
Thromboz.	Thrombozyten [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]
MPV	Mittleres Plättchenvolumen [fL]
Ery	Erythrozyten [$10^6 * \mu\text{L}^{-1}$]
Leuko	Leukozyten [μL^{-1}]
Lymph	Lymphozyten [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]
Neutro	Neutrophile Granulozyten [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]
Quick	Quick-Wert [%]
INR	International Normalized Ratio
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit [s]
Kreatinin	Kreatinin [mg/dL]
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate [ml/min/1,73 m ²]
CRP	C-Reaktives Protein [mg/dL]
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase [U/L]
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase [U/L]
Bilirubin ges.	Gesamt Bilirubin [mg/dL]
GGT	Gamma-Glutamyltransferase [U/L]

Um die erhobenen Daten auch außerhalb der Universitätsklinik Tübingen auswerten zu können, wurden sämtliche, vertrauliche Patientenangaben im Sinne des Datenschutzes anonymisiert.

2.3 Kohorte aller verwertbaren Patienten

Als verwertbar wurden alle Patienten angesehen, welche mindestens einen Thrombozytenwert für den Start, das Ende oder den Tag des Thrombozyten-Nadirs aufwiesen. Daraus ergibt sich eine Anzahl von $n = 323$. Folgend, wird diese Kohorte als Gesamtkohorte bezeichnet.

2.4 Selektion und Einteilungskriterien der einzelnen Patientenkollektive

Da zunächst die Thrombozytenwerte zu Therapiebeginn (Baseline), bei Therapieende sowie der niedrigste Thrombozytenwert (Nadir) während der

gesamten Behandlung erfasst wurden, ergab sich hieraus, dass nicht alle Daten der Patienten der Gesamtkohorte vollständig waren. Als vollständig gewertet wurden diejenigen Patientendaten, welche mindestens den Startwert und den Nadir beinhalteten, da nur so der Abfall der Thrombozytenwerte während der Therapie berechnet werden konnte. Des Weiteren wurden sämtliche Patienten, welche zum Start der Behandlung bereits eine Thrombozytenzahl von $< 150000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ aufwiesen, von der Einteilung in die einzelnen Kollektiven ausgeschlossen. Die Gruppe der Patienten ($n = 70$) der Gesamtkohorte, welche unter den oben genannten Ausschlusskriterien fielen, konnte nicht in die einzelnen Kollektive eingeteilt werden (s. u.). Jedoch wurden die zugehörigen Werte für die statistische Analyse der Gesamtkohorte verwendet.

Die Menge an Patienten, welche vollständige Daten und kein Thrombozyten Baselinelevel von $< 150000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ aufwies, summiert sich auf $n = 253$ und wurde hierauf in einzelne Patientenkollektive unterteilt (Tabelle 5). Um die Patienten den einzelnen Kollektiven zuzuordnen, wurde der Abfall des Thrombozytenwertes von der Baseline zum Thrombozytenwert beim Nadir für jeden einzelnen Patienten berechnet (Baseline zu Nadir).

*Tabelle 5: Einzelne Patientenkollektive der Patienten, welche vollständige Daten aufwiesen und kein Thrombozyten Baselinelevel von $< 150000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ aufwiesen.*

Kollektiv	Anzahl	Erklärung
Kollektiv 1	$n = 15$	Patienten mit Thrombozyten Nadir $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$
Kollektiv 2	$n = 23$	Patienten mit Thrombozyten Nadir von $100000 - 150000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$, jedoch erst ab einem Thrombozytenabfall von $> 30 \%$ (Baseline zu Nadir)
Kollektiv 3	$n = 19$	Patienten mit einem Höchstabfall der Thrombozyten von $> 40 \%$ (Baseline zu Nadir)
Kollektiv 4	$n = 17$	Patienten mit einem Höchstabfall der Thrombozyten von $30 - 40 \%$ (Baseline zu Nadir)
Kollektiv 5	$n = 179$	Alle übrigen Patienten, welche vollständige Daten aufwiesen und kein Thrombozyten Baselinelevel von $< 150000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ aufwiesen

Um Dopplungen in den einzelnen Kollektiven zu vermeiden, gilt zunächst die Einteilung in das Kollektiv 1 oder 2. Ab dem Zeitpunkt, als keine Einteilung möglich war, wurde auf die Kollektive 3, 4 und 5 ausgeweitet. So wurde sichergestellt, dass kein Patient mehrfach in einzelne Kollektive eingeteilt wurde, obwohl einige Patienten Kriterien für zwei Kollektive erfüllten.

2.5 Datenerfassung der Gesamtkohorte und der Kollektive

Nachdem die Gesamtkohorte (n = 323) in Abschnitt 2.3 und die einzelnen Kollektive in Abschnitt 2.4 definiert wurden, erfolgte die Erfassung der spezifischen Daten dieser Gruppen.

Für die Gesamtkohorte und die Kollektive wurden durch die in Tabelle 3 entnommen Patientendaten weitere Daten, welche in Tabelle 6 zu sehen sind, errechnet. Ein Patient gilt als „während der Therapie“ verstorben, wenn der Todeszeitpunkt im Behandlungszeitraum oder bis zu 30 Tage nach Beendigung der Therapie liegt.

Tabelle 6: Berechnung weiterer Daten aus den ursprünglichen Werten.

Daten	Erklärung
Alter bei Therapiebeginn	Das Alter des Patienten bei Therapiebeginn in Jahren
Therapiedauer	Dauer der systematischen Immuntherapie in Tagen
Verstorben während Therapie	Der Anteil an Patienten, welche während der Behandlung verstorben sind (s.o.)

2.6 Zusätzliche Datenerfassung der einzelnen Kollektive

Für die einzelnen Kollektive wurden dieselben Berechnungen (Tabelle 6) durchgeführt. Zusätzlich zu diesen Berechnungen und den allgemeinen Parametern aus Abschnitt 2.3 erfolgte eine weitere Erfassung von Daten, die jeweils für die einzelnen Kollektive in den Tabellen 7 und 8 zu sehen sind.

2. Material und Methoden

Tabelle 7: Weitere Daten, welche für die Kollektive 1 und 2 aufgenommen wurden.

Parameter	Erklärung
Thrombozytenverlauf	Sämtliche Thrombozytenmessungen während des Behandlungszeitraumes
Blutproduktverbrauch	Verbrauch von Erythrozyten-, Thrombozyten- und Plasmapräparaten während des Behandlungszeitraums
Blutungseignisse	Dokumentierte Blutungen (jeglicher Art) während des Behandlungszeitraums
Thrombosen	Dokumentierte Thrombosen (jeglicher Art) während des Behandlungszeitraums
HIT	Heparin induzierte Thrombozytopenie (jeglicher Art) während des Behandlungszeitraums
Hb	Hämoglobingehalt [g/dL] jeweils zur Baseline, dem Ende und zum Nadir der Behandlung

Tabelle 8: Weitere Daten, welche für die Kollektive 3, 4 und 5 aufgenommen wurden.

Parameter	Erklärung
Thrombozytenverlauf	Sämtliche Thrombozytenmessungen während des Behandlungszeitraumes
Blutproduktverbrauch (nur Kollektive 3 und 4)	Verbrauch von Erythrozyten-, Thrombozyten- und Plasmapräparaten während des Behandlungszeitraums

Um den Verlauf der Thrombozytenwerte in den Kollektiven 1 – 4 genauer beschreiben zu können, wurden Parameter/Ereignisse in Tabelle 9 erhoben. Ferner wurde festgelegt, dass sofern das Ereignis in < 90 Tage stattfindet, dies als „early onset“ bezeichnet wird. Ereignisse, die nach > 90 Tage eintreten, wurden dagegen als „late onset“ gewertet.

2. Material und Methoden

Tabelle 9: Parameter, die aus den Thrombozytenverläufen der Kollektive 1 – 4 entnommen wurden.

Parameter/Ereignis	Erklärung
Erster Abfall der Thrombozyten < 150000 * μL^{-1}	Der Tag, an dem der Thrombozytenwert das erste Mal den Wert von 150000 μL^{-1} unterschreitet (Nur bei Kollektiv 1 und 2 möglich)
Erster Abfall der Thrombozyten < 100000 μL^{-1}	Der Tag, an dem der Thrombozytenwert das erste Mal den Wert von 100000 μL^{-1} unterschreitet (Nur bei Kollektiv 1 möglich)
Erster Abfall >30 % (Baseline/Nadir)	Der Tag während der Behandlung, an dem der Abfall der Thrombozyten (siehe 2.4) das erste Mal über 30 % beträgt
Erster Abfall >40 % (Baseline/Nadir)	Der Tag während der Behandlung, an dem der Abfall der Thrombozyten (siehe 2.4) das erste Mal über 40 % beträgt (Nur bei Kollektiv 3)
Erster Abfall >50 % (Baseline/Nadir)	Der Tag während der Behandlung, an dem der Abfall der Thrombozyten (siehe 2.4) das erste Mal über 50 % beträgt (Nur bei Kollektiv 1–3)

Um mögliche Ursachen eines Thrombozytenabfalls zu analysieren, wurden die klinischen Unterlagen (Anamnese, Arztbriefe, Berichte, Tumorboardkonferenzen) der Patienten des ersten Kollektivs (Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1}) während des Therapiezeitraumes untersucht.

2.7 Analyse der Daten

Nach der Erhebung der Daten fand eine statistische Datenanalyse mit Hilfe von Microsoft Office Excel 365[®] und GraphPadPrism 8[®] statt. Diagramme, Graphen und Tabellen wurden mit beiden Programmen erstellt.

2.7.1 Analyse der Gesamtkohorte

Als erster Schritt der Analyse erfolgte die deskriptive, statistische Untersuchung der Gesamtkohorte. Dazu wurden die Daten durch uni- und multivariate Analysen der in Tabelle 3 genannten Parameter untersucht. Begonnen wurde mit

den Patientencharakteristika, wozu z.B. das Alter, das Geschlecht, die verwendeten Medikamente und die Therapiedauer zählen. Die Blutwerte aus Tabelle 4 wurden zunächst hinsichtlich der drei Messpunkte (Baseline, Ende und Tag des Thrombozyten-Nadirs) verglichen, woraufhin der Vergleich mit den jeweiligen Normwerten stattfand. Es wurde dabei die Signifikanz der Abweichungen mittels Mann-Whitney, t-Test oder Wilcoxon-Test untersucht. Durch den Spearman- bzw. Pearson-Test wurde auf mögliche Korrelationen analysiert. Bei den durchgeführten Berechnungen wurden p-Werte $< 0,05$ als signifikant betrachtet. Um die Normalverteilung zu überprüfen, fand der D'Agostino-Pearson Test Anwendung. Diese statistischen Verfahren wurden für alle weiteren Analysen in dieser Studie verwendet.

2.7.2 Analyse der einzelnen Kollektive

Neben den in Abschnitt 2.7.1 erwähnten Verfahren wurden die einzelnen Kollektive zunächst separat betrachtet und bzgl. patientencharakteristischen Parametern deskriptiv analysiert. Zu den Patienten, welche unter Kollektiv 1 – 4 fallen, wurden die Parameter aus Tabelle 7 univariabel analysiert. Zusätzlich wurde der Thrombozytenverlauf der einzelnen Patienten der Kollektive 1 – 5 graphisch dargestellt, die Merkmale aus Tabelle 9 untersucht und unter den Kollektiven verglichen. Zusätzlich zu den Testungen auf signifikante Unterschiede wurden weitere Korrelationen unter den Blutwerten examiniert. Es fanden dieselben Tests Anwendung, welche in Abschnitt 2.7.1 erwähnt wurden. Daraufhin wurde analysiert, ob die einzelnen Kollektive Unterschiede hinsichtlich des Auftretens klinischer Ereignisse aufwiesen. Abschließend wurden Patientenfälle, welche unter den genannten Analysemethoden und der Fragestellung dieser Studie Auffälligkeiten aufwiesen und damit unter dem Verdacht stehen, eine ICI-induzierten Thrombozytopenie entwickelt zu haben, gesondert betrachtet und im Sinne einer Subkohorte (Abschnitt 3.5.1.1) einzeln analysiert.

3. Ergebnisse

3.1 Übersicht über die Einteilung und Struktur der Ergebnisse

Der folgende Abschnitt befasst sich mit den Ergebnissen der Datenanalyse aus Abschnitt 2. Zunächst erfolgt eine Gesamtübersicht über die Einteilung der einbezogenen Patienten (Abbildung 4). Der erste Teil dieses Abschnitts befasst sich mit der Patientencharakteristik der Gesamtkohorte ($n = 323$) und den einzelnen Kollektiven 1 – 5. Dazu gehören, neben den demografischen Daten der Patienten, die Verteilung der eingesetzten Medikamente und die Therapiedauer. Darauffolgend werden die einzelnen Blutparameter der Gesamtkohorte analysiert und miteinander verglichen. Begonnen wird mit der Darstellung der Thrombozyten an den jeweiligen Messpunkten zum Start bzw. Ende der Behandlung und dem Thrombozyten-Nadir. Die weiteren Blutparameter wurden ebenfalls für den Start und das Ende der Behandlung dokumentiert. Zusätzlich ist die Messung des jeweiligen Blutparameters am Tag des Thrombozyten-Nadirs festgehalten worden. Der Einfachheit halber wird diese Messung ebenfalls als „Nadir“ bezeichnet.

Nachdem die Analyse der Gesamtkohorte abgeschlossen ist, folgt die Untersuchung der einzelnen Kollektive. Die ersten beiden Kollektive rücken in den Vordergrund, da es sich per Definitionem um die thrombopenischen Patienten (Thrombozyten-Nadir $< 150000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$) handelt. Die Patienten aus dem ersten Kollektiv (Thrombozyten-Nadir $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$) werden zusätzlich in zwei Untergruppen geteilt. Kriterium der Einteilung ist die Erklärbarkeit der Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 3.5.1.1). Die Gruppe an Patienten, welche keine nachvollziehbaren Gründe für den Thrombozytenabfall aufweisen kann, wird gesondert als Subkohorte betrachtet. Das zweite Kollektiv beinhaltet alle Patienten, die einen Thrombozyten-Nadir $< 150000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ aufweisen. Kollektiv 3 (Thrombozytenabfall $> 40 \%$, keine TZP) und 4 (Thrombozytenabfall bei $30 - 40 \%$, keine TZP) werden analog der Gesamtkohorte analysiert. Kollektiv 5 (Kein Thrombozytenabfall $> 30 \%$, keine TZP) dient als Vergleichskollektiv.

Für einen vereinfachten Überblick ist die Einteilung der Gesamtkohorte nachfolgend abgebildet.

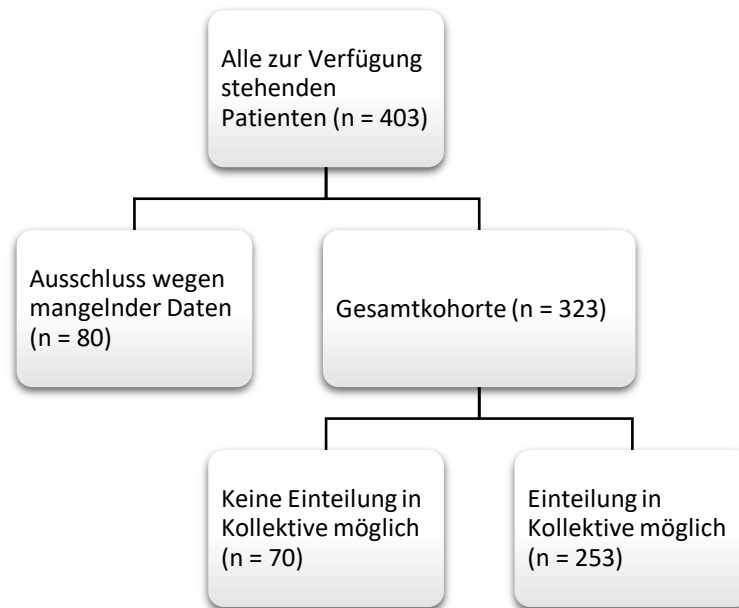


Abbildung 4: Übersicht über die Einteilung der Patienten.

3.2 Patientencharakteristik der Gesamtkohorte

Unter den Voraussetzungen, welche in Abschnitt 2.3 beschrieben sind, ergeben sich folgende demographische Daten für die Patienten der Gesamtkohorte (n = 323). Das Konfidenzintervall der Mittelwertberechnungen wurde auf 95 % festgelegt. Bei Parametern, welche keine gleichmäßige Verteilung in der Gesamtkohorte aufweisen, wurde statt des arithmetischen Mittels der Median angegeben.

3.2.1 Geschlechterverteilung

Mit 200 (61,9 %) männlichen Patienten zu 123 (38,1%) Weiblichen überwiegt der Anteil der Männer.

3.2.2 Altersverteilungen

Das mittlere Alter zu Therapiebeginn (Abbildung 5) der Gesamtkohorte liegt bei 65 Jahren (Bereich: 19 – 91 Jahre). Unter den Patienten mit dermatologischen Erkrankungen lag der Mittelwert bei 66 Jahren (Bereich: 19 – 91 Jahre), während das durchschnittliche Alter der Patienten der neurologischen Klinik bei 54 Jahren lag (Bereich: 20 – 78 Jahre).

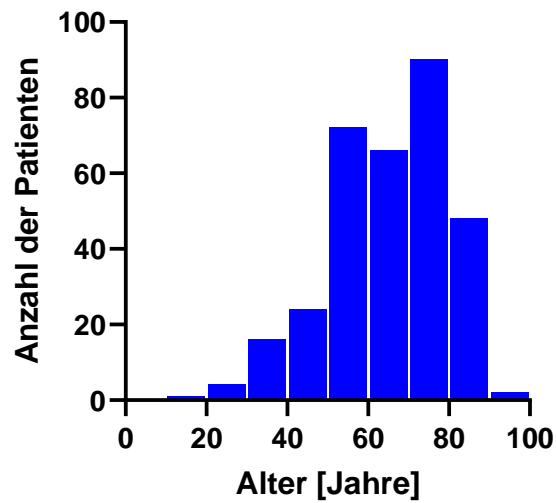


Abbildung 5: Altersverteilung der Gesamtkohorte ($n = 323$).

3.2.3 Therapiedauer

Die Therapiedauer mit den einzelnen, systemischen Immunpräparaten erstreckte sich bei der Gesamtkohorte von 13 bis 1542 Tagen und lag im Median bei 111 Tagen (Abbildung 6).

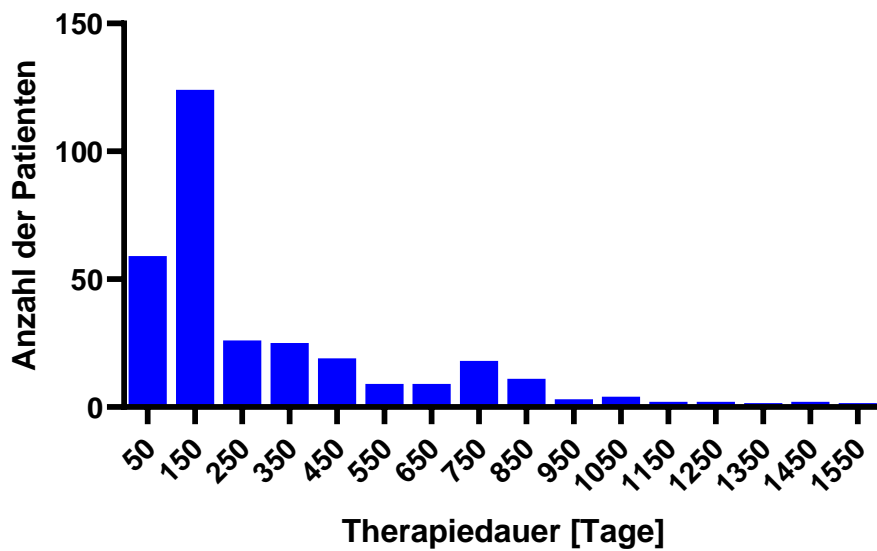


Abbildung 6: Therapiedauer der Gesamtkohorte ($n = 323$).

3.2.4 Eingesetzte Immuncheckpoint-Inhibitoren

Unter der Gesamtkohorte wurden insgesamt vier verschiedene Immuncheckpoint-Inhibitoren als Mono- oder Kombinationstherapie angewandt. In Tabelle 10 sind die verschiedenen Präparate aufgelistet. Während Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab als Monotherapie durchgeführt wurden, erfolgte die Gabe von Nivolumab und Ipilimumab als Kombinationstherapie. Diese wurde entweder vollständig als Kombination durchgeführt oder nach Beendigung durch eine Monotherapie mit Nivolumab ersetzt.

Tabelle 10: Eingesetzte Präparate der Gesamtkohorte (n = 323).

Eingesetztes Präparat	Anzahl der Patienten	Relativer Anteil an der Gesamtkohorte
Ipilimumab	24	7,43 %
Nivolumab	59	18,27 %
Pembrolizumab	104	32,2 %
Atezolizumab	2	0,62 %
Nivolumab + Ipilimumab (Kombinationstherapie)	134	41,49 %

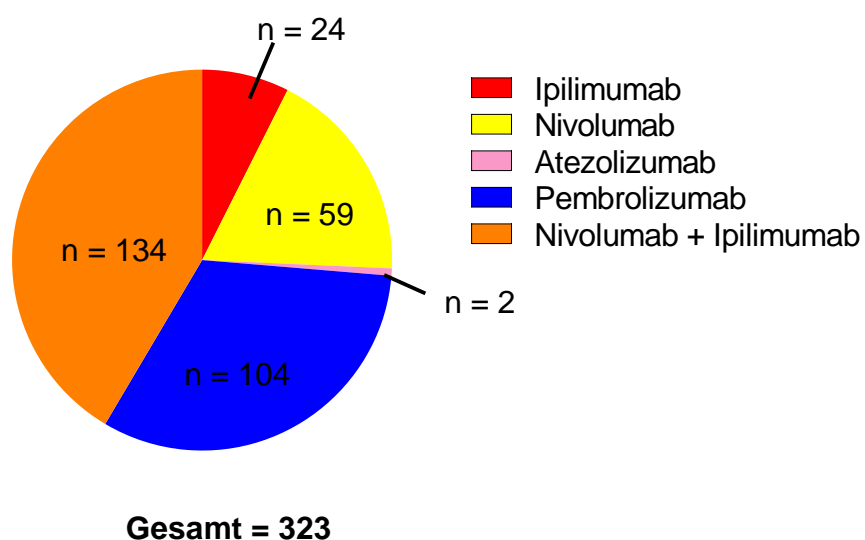


Abbildung 7: Darstellung der eingesetzten Präparate der Gesamtkohorte.

3.3 Patientencharakteristiken der einzelnen Kollektive

Die in Abschnitt 2.4 beschriebenen demographischen Daten der einzelnen Kollektive (Da zunächst die Thrombozytenwerte zu Therapiebeginn (Baseline), bei Therapieende sowie der niedrigste Thrombozytenwert (Nadir) während der gesamten Behandlung erfasst wurden, ergab sich hieraus, dass nicht alle Daten der Patienten der Gesamtkohorte vollständig waren. Als vollständig gewertet wurden diejenigen Patientendaten, welche mindestens den Startwert und den Nadir beinhalteten, da nur so der Abfall der Thrombozytenwerte während der Therapie berechnet werden konnte. Des Weiteren wurden sämtliche Patienten, welche zum Start der Behandlung bereits eine Thrombozytenzahl von $< 150000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ aufwiesen, von der Einteilung in die einzelnen Kollektiven ausgeschlossen. Die Gruppe der Patienten ($n = 70$) der Gesamtkohorte, welche unter den oben genannten Ausschlusskriterien fielen, konnte nicht in die einzelnen Kollektive eingeteilt werden (s. u.). Jedoch wurden die zugehörigen Werte für die statistische Analyse der Gesamtkohorte verwendet.

Die Menge an Patienten, welche vollständige Daten und kein Thrombozyten Baselinelevel von $< 150000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ aufwies, summiert sich auf $n = 253$ und wurde hierauf in einzelne Patientenkollektive unterteilt (Tabelle 5). Um die Patienten den einzelnen Kollektiven zuzuordnen, wurde der Abfall des Thrombozytenwertes von der Baseline zum Thrombozytenwert beim Nadir für jeden einzelnen Patienten berechnet (Baseline zu Nadir).

Tabelle 5) sind in den Tabelle 11 bis 15 aufgelistet. Um die Übersicht zu wahren, ist in Abbildung 8 die Einteilung in die einzelnen Kollektive graphisch dargestellt.

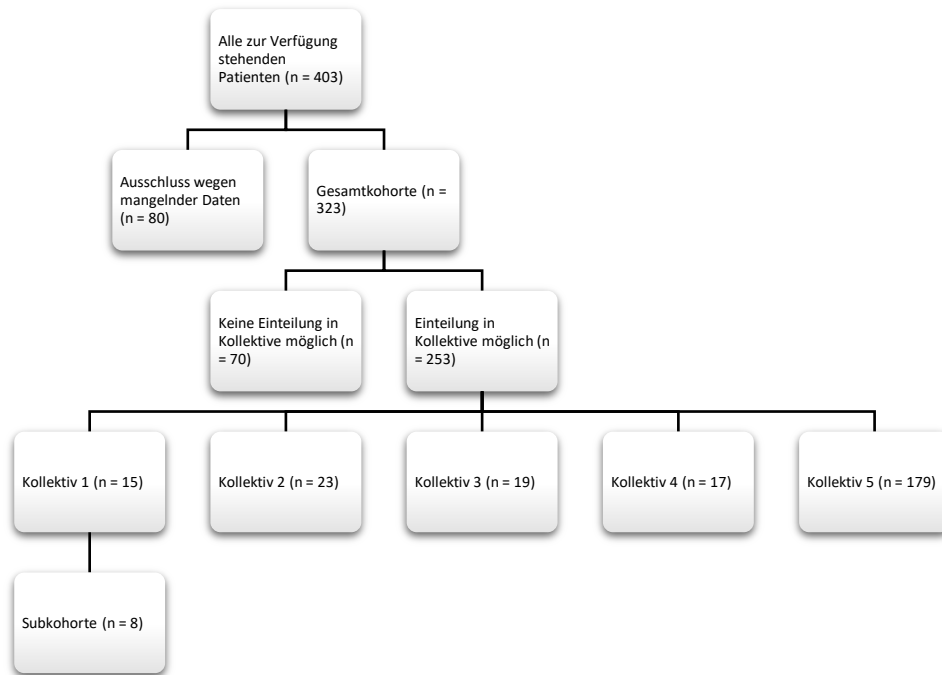


Abbildung 8: Einteilung der Patienten in die Kollektive.

Kollektiv 1

Dem ersten Kollektiv (Thrombozyten-Nadir $< 100000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$) ließen sich 15 Patienten zuordnen, die ein Durchschnittsalter von 55 Jahren (Bereich: 20 – 79 Jahre) aufwiesen, was zehn Jahre unter dem Durchschnitt der Gesamtkohorte entspricht. Wie in der Gesamtkohorte bereits zu erkennen war, überwog der Anteil der Männer im Vergleich zu den Frauen (10 zu 5). Während der Therapie verstarben fünf Patienten, was einem Anteil von 33,33 % entspricht. Diese fünf Patienten wurden zunächst mit einer Kombinationstherapie aus Ipilimumab und Nivolumab therapiert, die im weiteren Verlauf fortgeführt wurde oder auf eine Monotherapie mit Nivolumab umgestellt wurde. Weitere Charakteristiken sind in Tabelle 11 zu finden.

3. Ergebnisse

Tabelle 11: Patientencharakteristik im Kollektiv 1 (n = 15).

Charakteristik	Wert
Durchschnittsalter bei Therapiebeginn	55,3 Jahre
Geschlecht (m/w)	10/5
Durchschnittliche Therapiedauer	138 Tage
Medikament (Ipilimumab / Nivolumab / Pembrolizumab / Atezolizumab / Ipilimumab + Nivolumab)	1/1/2/0/11
Verstorben während Therapie	5 (33,33 %)

Kollektiv 2

Das zweite Kollektiv (Thrombozyten-Nadir bei 100000 – 150000 * μL^{-1}) beinhaltet 23 Patienten, wovon fünf weiblich und 18 männlich waren. Das Durchschnittsalter lag mit 68 Jahren (Bereich: 35 – 86 Jahre) knapp zwei Jahre über dem Gesamtdurchschnitt. Von den vier während der Therapie verstorbenen Patienten (17,39 %) sind zwei mit einer Kombinationstherapie aus Ipilimumab und Nivolumab und jeweils einer mit Nivolumab bzw. Ipilimumab als Monotherapie behandelt worden. Sämtliche Daten sind Tabelle 12 zu entnehmen.

Tabelle 12: Patientencharakteristik im Kollektiv 2 (n = 23).

Charakteristik	Wert
Durchschnittsalter bei Therapiebeginn	68 Jahre
Geschlecht (m/w)	18/5
Durchschnittliche Therapiedauer	337 Tage
Medikament (Ipilimumab / Nivolumab / Pembrolizumab / Atezolizumab / Ipilimumab + Nivolumab)	1/4/8/0/10
Verstorben während Therapie	4 (17,39 %)

Kollektiv 3

19 Patienten ließen sich in Kollektiv 3 (Thrombozytenabfall > 40 %, keine TZP) einordnen. Sie wiesen ein Durchschnittsalter von 61 Jahren (Bereich: 41 – 79 Jahre) auf. Die Geschlechterverteilung zeigt, dass mit 13 männlichen Patienten zu sieben Weiblichen, der Anteil an männlichen überwiegt. Von 19 Patienten sind zwei (10 %) während der Therapie verstorben. Ein verstorbener Patient wurde mit Nivolumab als Monotherapie behandelt, bei dem zweiten Verstorbenen wurde zunächst eine Kombinationstherapie aus Ipilimumab und Nivolumab durchgeführt. Tabelle 13 führt die Daten des dritten Kollektivs auf.

Tabelle 13: Patientencharakteristik im Kollektiv 3 (n = 19).

Charakteristik	Wert
Durchschnittsalter bei Therapiebeginn	61 Jahre
Geschlecht (m/w)	12/7
Durchschnittliche Therapiedauer	205 Tage
Medikament (Ipilimumab / Nivolumab / Pembrolizumab / Atezolizumab / Ipilimumab + Nivolumab)	0/3/6/0/10
Verstorben während Therapie	2 (10,5 %)

Kollektiv 4

Weitere 17 Patienten, mit einem Durchschnittsalter von 55 Jahren (Bereich: 46 – 88 Jahre), konnten in das vierte Kollektiv (Thrombozytenabfall bei 30 – 40 %, keine TZP) eingeordnet werden. Mit acht Männlichen zu neun weiblichen Patienten, überwiegt der Anteil der Weiblichen. Während der Therapie sind keine Patienten verstorben. In Tabelle 14 befindet sich die vollständige Patientencharakteristik.

Tabelle 14: Patientencharakteristik im Kollektiv 4 (n = 17).

Charakteristik	Wert
Durchschnittsalter bei Therapiebeginn	55 Jahre
Geschlecht (m/w)	8/9
Durchschnittliche Therapiedauer	416 Tage

3. Ergebnisse

Medikament (Ipilimumab / Nivolumab / Pembrolizumab / Atezolizumab / Ipilimumab + Nivolumab)	0/4/3/0/10
Verstorben während Therapie	0 (0 %)

Kollektiv 5

Mit n = 179 Patienten stellt das fünfte Kollektiv (Kein Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP) die größte Gruppe dar. Das Durchschnittsalter liegt bei 65 Jahren (Bereich: 19 – 91 Jahre). Die Geschlechterverteilung zeigt, dass der Anteil der männlichen Patienten überwiegt (103 Männer zu 75 Frauen). Während der Therapie verstarben 14 Patienten, was einen Anteil von 7,86 % ausmacht. Sieben der 14 Verstorbenen wurden mit Ipilimumab und Nivolumab als Kombinationstherapie behandelt, während fünf mit Pembrolizumab als Monotherapie therapiert wurden. Zwei weitere Verstorbene erhielten Ipilimumab als Monotherapie.

Tabelle 15: Patientencharakteristik im Kollektiv 5 (n = 179).

Charakteristik	Wert
Durchschnittsalter bei Therapiebeginn	65 Jahre
Geschlecht (m/w)	104/75
Durchschnittliche Therapiedauer	111 Tage
Medikament (Ipilimumab / Nivolumab / Pembrolizumab / Atezolizumab / Ipilimumab + Nivolumab)	12/33/58/2/74
Verstorben während Therapie	14 (7,82 %)

3.4 Vergleich der Blutwerte der Gesamtkohorte

Es folgt der Vergleich und die Analysen der Messungen der Gesamtkohorte. Neben den Thrombozyten und weiteren Blutzellen werden ebenfalls organspezifische Parameter untersucht. Die Blutwerte wurden für den Start und das Ende der Behandlung dokumentiert. Zusätzlich ist die Messung des jeweiligen Blutparameters am Tag des Thrombozyten-Nadirs festgehalten worden. Der Einfachheit halber wird diese Messung als „Nadir“ bezeichnet. Es wurde zu jedem Blutparameter der Mittelwert, der Median, das Maximum (max.) und das Minimum (min.) angegeben. Neben Testungen auf Signifikanzen zwischen den einzelnen Messpunkten werden zusätzliche Korrelationen der Parameter zum Thrombozyten-Nadir untersucht. Die Signifikanzen wurden mittels Wilcoxon-Test, paired t-Test oder Mann-Whitney-Test getestet. Um mögliche Korrelationen mit anderen Blutparametern zu untersuchen, wurde der Pearson Test (Gausverteilung vorhanden) oder der Spearman Test (Gausverteilung nicht vorhanden) angewandt (CI = 95 %). Das Signifikanzniveau liegt bei allen Analysen bei $\alpha = 0,05$. Bei den Erythrozyten, dem MPV und den Leukozyten erfolgt eine graphische Darstellung der Korrelation, da dieser Vergleich mit den genannten Blutzellen bei der Beschreibung einer möglichen Thrombozytopenie hilfreich ist. Am Ende des Abschnitts befindet sich die Tabelle, welche alle möglichen, weiteren Korrelationen zusammenfasst (Tabelle 25).

3.4.1 Vergleich der Thrombozytenwerte

Zunächst erfolgte für die Gesamtkohorte ($n = 323$) der Vergleich der Thrombozytenwerte (Abbildung 9 und Tabelle 16) für die jeweiligen drei Messpunkte (Start/Baseline, Nadir und Ende). Der D'Agostino & Pearson Test verdeutlicht, dass die Werte nicht normalverteilt sind. Die Auswertung durch den Wilcoxon-Test legt dar, dass Start- und Endwerte signifikant voneinander abweichen. Die Werte des Nadirs liegen ebenfalls signifikant unter den Werten des Starts und des Endes.

In Abbildung 9 und Tabelle 16 sind die Messungen der Thrombozyten dargestellt.

3. Ergebnisse

Tabelle 16: Thrombozytenwerte der Gesamtkohorte.

	Start	Nadir	Ende
Verfügbare Werte	298	285	272
Median [$10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$]	245	200	250
Mittelwert [$10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$]	261	202	267
Minimum [$10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$]	55	8	13
Maximum [$10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$]	756	515	929
Normalverteilung (Ja/Nein)	Nein	Nein	Nein
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	$p = 0.0146$ (*)		
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir	$p < 0.0001$ (****)		
Signifikante Abweichung Nadir zu Ende	$p < 0,0001$ (****)		

3. Ergebnisse

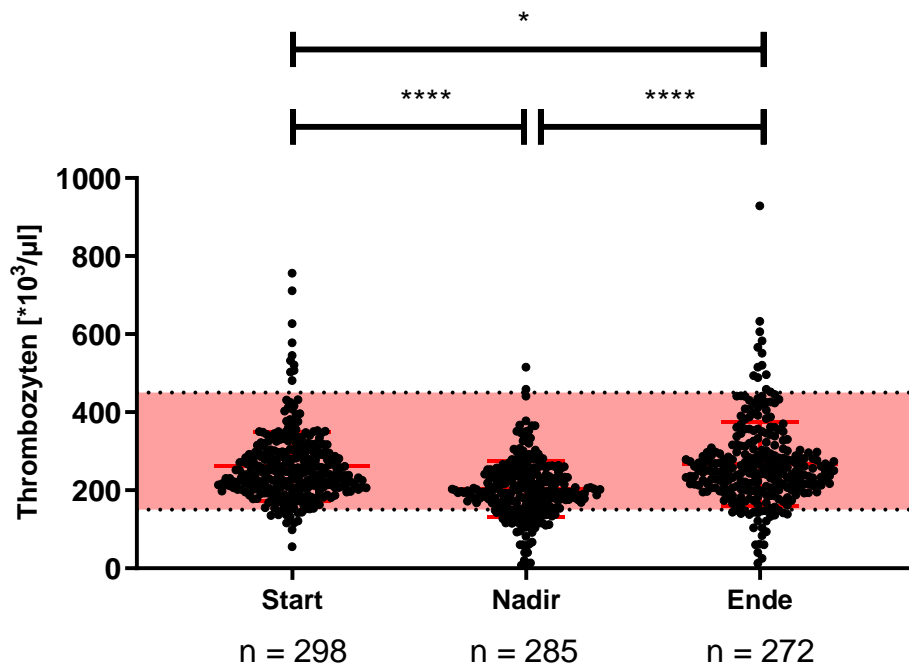


Abbildung 9: Thrombozytenwerte jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test.

3.4.2 Vergleich der Erythrozytenwerte

Der Vergleich der Erythrozytenwerte (Abbildung 10, Tabelle 17) der Gesamtkohorte (n = 323) zeigt, dass die jeweiligen Mittelwerte kaum Abweichungen untereinander aufweisen, jedoch am unteren Ende des Normbereiches ($4,2 \cdot 10^6 \cdot \mu\text{L}^{-1}$) liegen. Die statistische Analyse offenbart keine Normalverteilung der Werte der drei Messpunkte. Signifikante Abweichungen lassen sich zwischen der Baseline/Nadir und zwischen der Baseline und dem Ende finden.

Es wurde keine Korrelation zwischen den Messungen des Erythrozyten-Nadirs und dem Thrombozyten-Nadir festgestellt (Abbildung 11).

In Abbildung 10 und Tabelle 17 sind die Messungen der Erythrozyten dargestellt.

Tabelle 17: Erythrozytenwerte der Gesamtkohorte. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

	Start	Nadir ¹	Ende
Verfügbare Werte	298	286	273
Median [$10^6 \cdot \mu\text{L}^{-1}$]	4,53	4,43	4,49
Mittelwert [$10^6 \cdot \mu\text{L}^{-1}$]	4,496	4,371	4,385
Minimum [$10^6 \cdot \mu\text{L}^{-1}$]	1,91	2,27	2,33
Maximum [$10^6 \cdot \mu\text{L}^{-1}$]	5,84	6,02	6,29
Normalverteilung (Ja/Nein)	Nein	Nein	Nein
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	p = 0.0032 (**)		
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	p < 0.0001 (****)		
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.1213)		

3. Ergebnisse

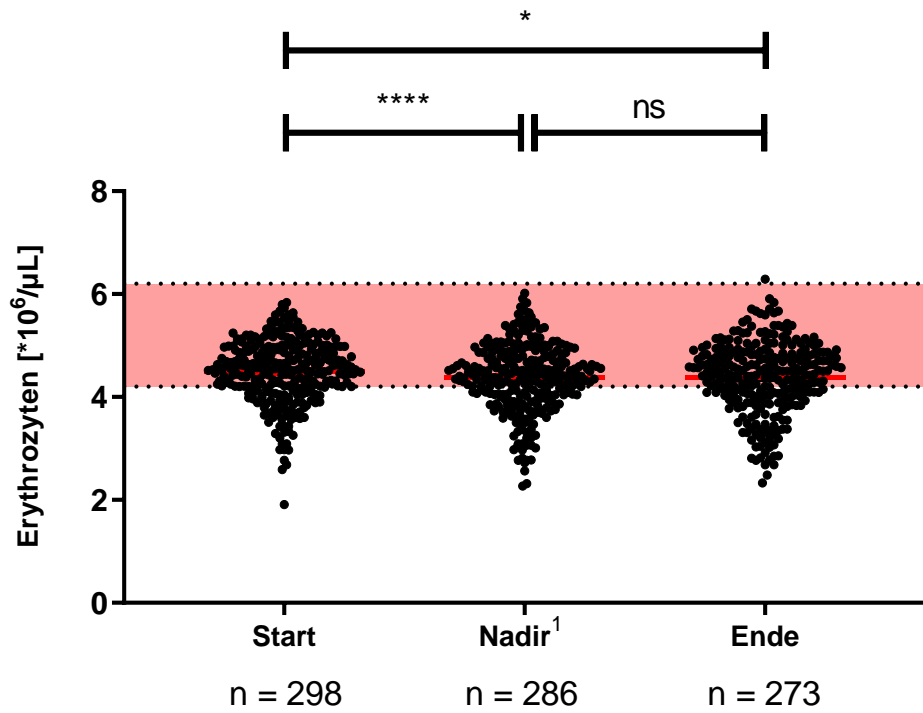


Abbildung 10: Erythrozytenwerte jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

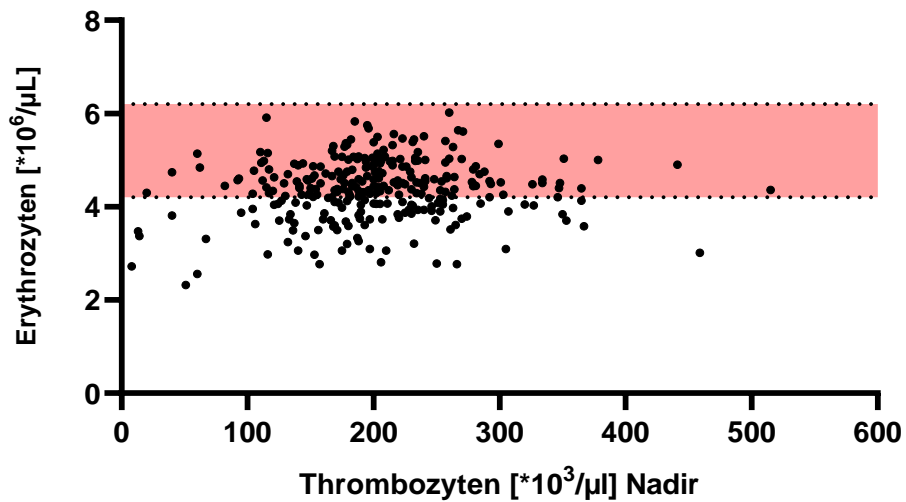


Abbildung 11: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem Erythrozyten-Nadir.

3.4.3 Vergleich des mittleren Plättchenvolumens (MPV)

Der Vergleich der MPV-Werte (Abbildung 12, Tabelle 18) der Gesamtkohorte (n = 323) zeigt, dass die Werte der drei Messpunkte nicht normalverteilt sind. Die Endwerte liegen signifikant unter denen der Baseline und des Nadirs.

Die Werte des MPV-Nadirs weisen im Vergleich zum Thrombozyten-Nadir eine negative Korrelation auf (Abbildung 13).

In Abbildung 12 und Tabelle 18 sind die Messungen des MPVs dargestellt.

Tabelle 18: MPV-Werte der Gesamtkohorte. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

	Start	Nadir ¹	Ende
Verfügbare Werte	296	281	273
Median [fL]	10,1	10,1	9,9
Mittelwert [fL]	10,15	10,25	10,02
Minimum [fL]	8,2	8	8,1
Maximum [fL]	13,30	13,60	13,2
Normalverteilung (Ja/Nein)	Nein	Nein	Nein
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	p = 0.0016 (**)		
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	ns (p = 0.0507)		
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	p < 0.0001 (****)		

3. Ergebnisse

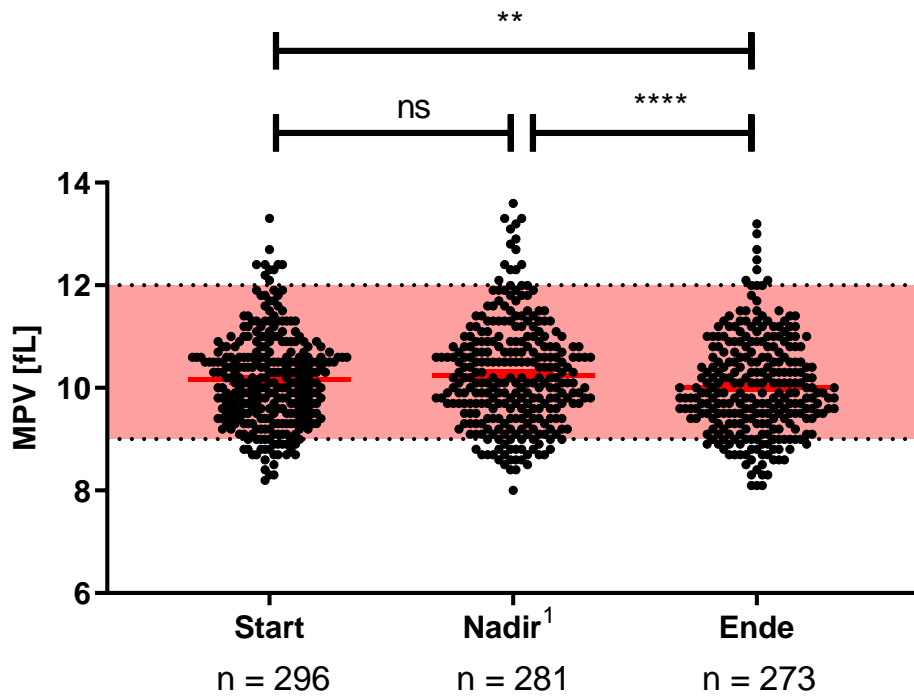


Abbildung 12: Werte des MPV jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

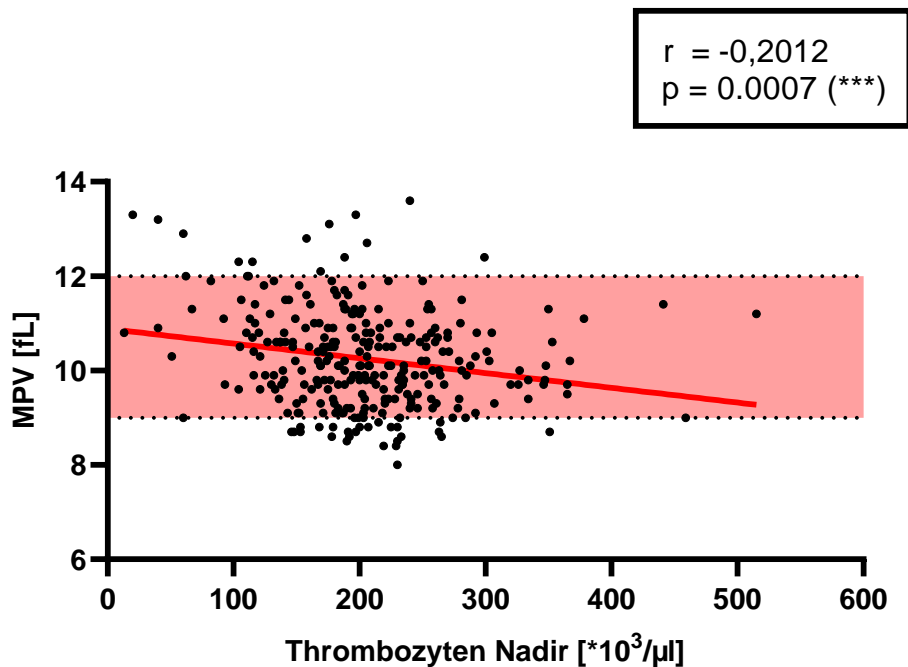


Abbildung 13: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem MPV-Nadir. Rote Linie = Trendlinie bei vorhandener Korrelation

3.4.4 Vergleich ausgewählter Blutzellen

Die Analyse der Leukozyten-, Lymphozyten- und neutrophile Granulozytenwerte ist in Tabelle 19 dargestellt. Der D'Agostino & Pearson Test fällt bei allen drei Parametern jeweils zu den drei Messpunkten negativ aus, sodass keine Normalverteilung vorliegt. Durch die Betrachtung der Leukozyten- und neutrophile Granulozytenwerte der Baseline zu den Werten des Endes ist ersichtlich, dass die Endwerte signifikant erhöht sind. Die Abweichungen der Werte der Baseline zum Nadir zeigen bei beiden Parametern keine Signifikanz, jedoch liegen die Werte des Nadirs im Vergleich zum Ende signifikant niedriger. Bei den Lymphozytenwerten ist eine signifikante Abweichung zwischen der Baseline und dem Nadir festzustellen.

In den Abbildungen 14 – 16 und Tabelle 19 sind die Messungen der Leuko-, Lympho- und neutrophile Granulozyten dargestellt. Die Abbildung 17 zeigt die positive Korrelation der Leukozyten in Bezug auf die Thrombozyten.

Tabelle 19: Leuko-, Lympho- und neutrophile Granulozytenwerte der Gesamtkohorte. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

	Leukozyten		
	Start	Nadir ¹	Ende
Median [μL^{-1}]	6930	7045	7640
Mittelwert [μL^{-1}]	7732	7384	8886
Minimum [μL^{-1}]	3150	690	1890
Maximum [μL^{-1}]	89170	23220	109560
Normalverteilung (Ja/Nein)	Nein	Nein	Nein
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	$p < 0.0001$ (****)		

3. Ergebnisse

Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir	ns (p = 0.4725)		
Signifikante Abweichung Nadir zu Ende	p < 0.0001 (****)		
	Lymphozyten		
	Start	Nadir ¹	Ende
Median [10 ³ * µL ⁻¹]	1,41	1,335	1,39
Mittelwert [10 ³ * µL ⁻¹]	1,787	1,442	1,979
Minimum [10 ³ * µL ⁻¹]	0,25	0,2	0,24
Maximum [10 ³ * µL ⁻¹]	83,9	104,3	9,07
Normalverteilung (Ja/Nein)	Nein	Nein	Nein
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.6379)		
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	p = 0.01275 (*)		
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.074)		
	Neutrophile Granulozyten		
	Start	Nadir ¹	Ende
Median [10 ³ * µL ⁻¹]	4,64	4,615	5,065

3. Ergebnisse

Mittelwert [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	5,037	4,991	5,715
Minimum [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	1,74	0,45	1,05
Maximum [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	24,01	19,6	18,21
Normalverteilung (Ja/Nein)	Nein	Nein	Nein
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	p = 0.0004 (***)		
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	ns (p = 0.5766)		
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	p < 0.0001 (****)		

3. Ergebnisse

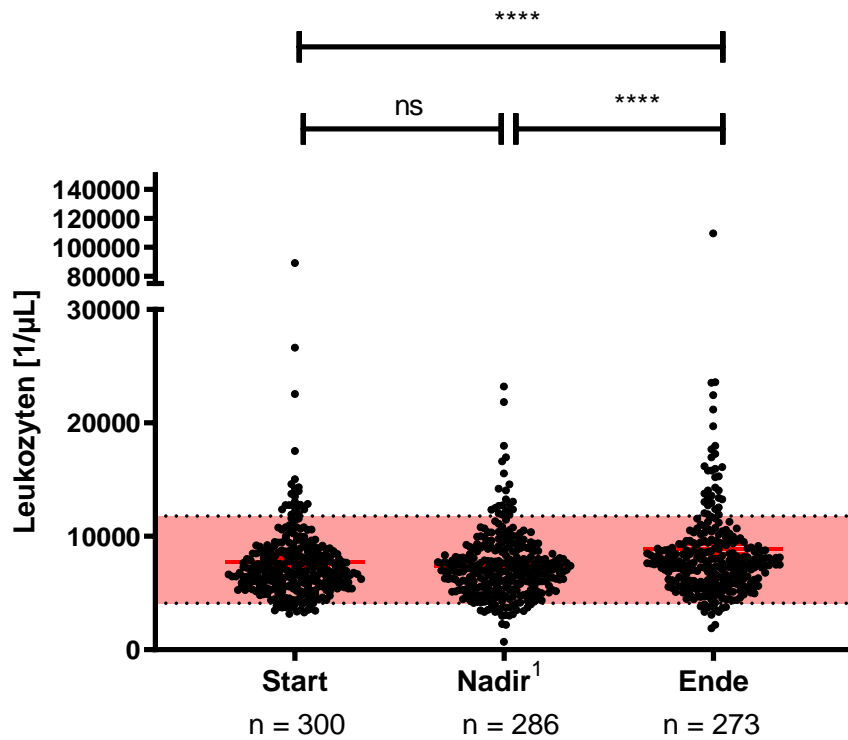


Abbildung 14: Leukozytenwerte jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

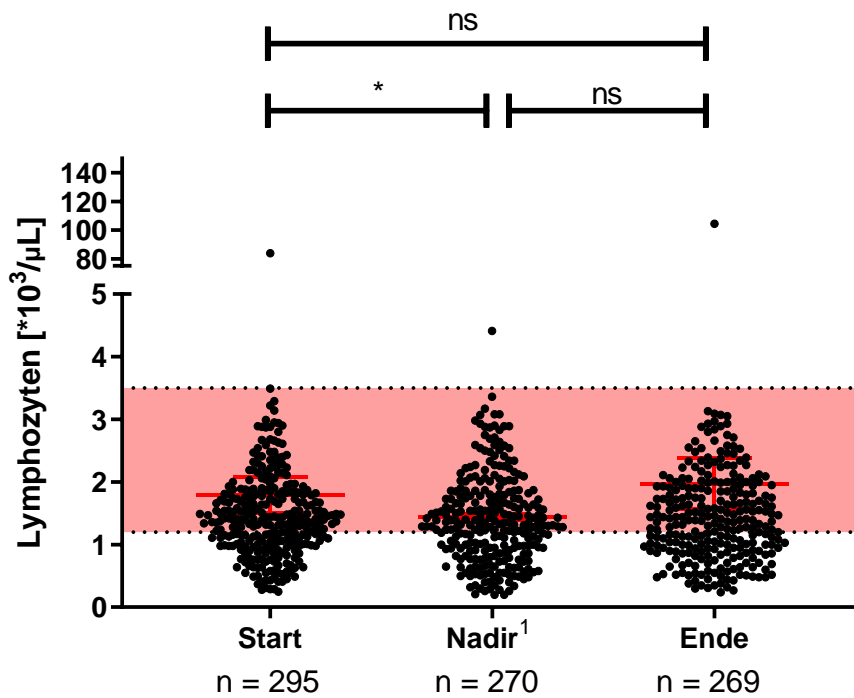


Abbildung 15: Lymphozytenwerte jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich=Normbereich. Signifikanz: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

3. Ergebnisse

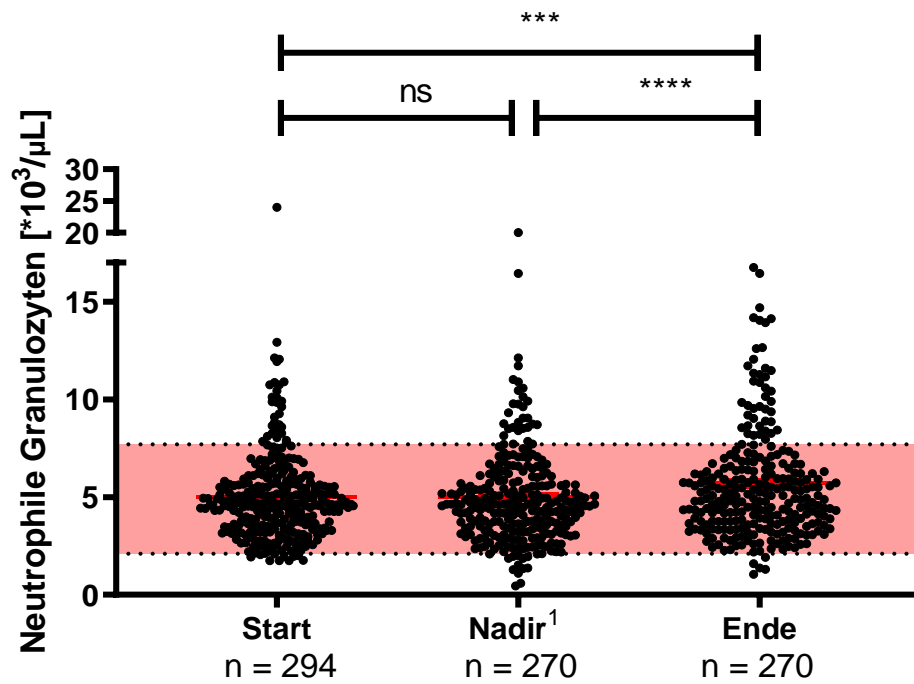


Abbildung 16: Neutrophile Granulozytenwerte jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

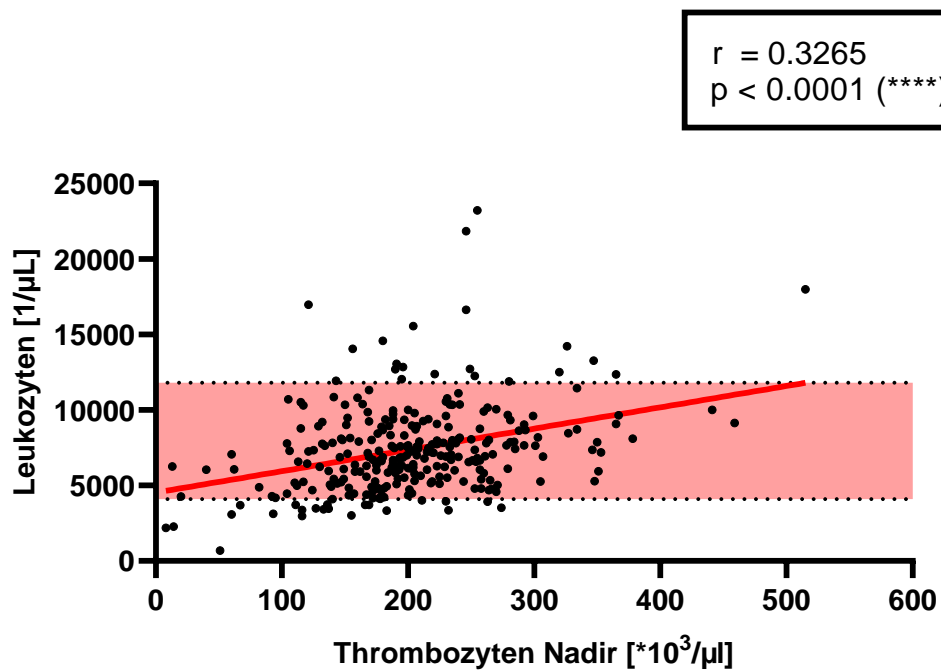


Abbildung 17: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem Leukozyten-Nadir. Rote Linie = Trendlinie bei vorhandener Korrelation

3.4.5 Vergleich weiterer organspezifischer Parameter

Leberparameter

In dieser Studie wurden die Werte der beiden Transaminasen Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) untersucht (Tabelle 20). Die Nadir- und Endwerte der GPT und GOT liegen signifikant höher als die Werte der Baseline.

In den Abbildung 18, 19 und Tabelle 20 sind die Messungen der GOT und GPT dargestellt.

Tabelle 20: GOT- und GPT-Werte der Gesamtkohorte. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

	GOT		
	Start	Nadir ¹	Ende
Median [U/L]	22	23,5	23
Mittelwert [U/L]	28	50,07	40,13
Minimum [U/L]	4	7	7
Maximum [U/L]	323	555	790
Normalverteilung (Ja/Nein)	Nein	Nein	Nein
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	p = 0.0008 (***)		
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	p < 0.0001 (****)		
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.2909)		
	GPT		

3. Ergebnisse

	Start	Nadir ¹	Ende
Median [U/L]	22,5	24,5	24
Mittelwert [U/L]	29,67	58,29	46,81
Minimum [U/L]	1	1	2
Maximum [U/L]	315	1257	1257
Normalverteilung (Ja/Nein)	Nein	Nein	Nein
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	p = 0.0083 (**)		
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	p < 0.0001 (****)		
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.1251)		

3. Ergebnisse

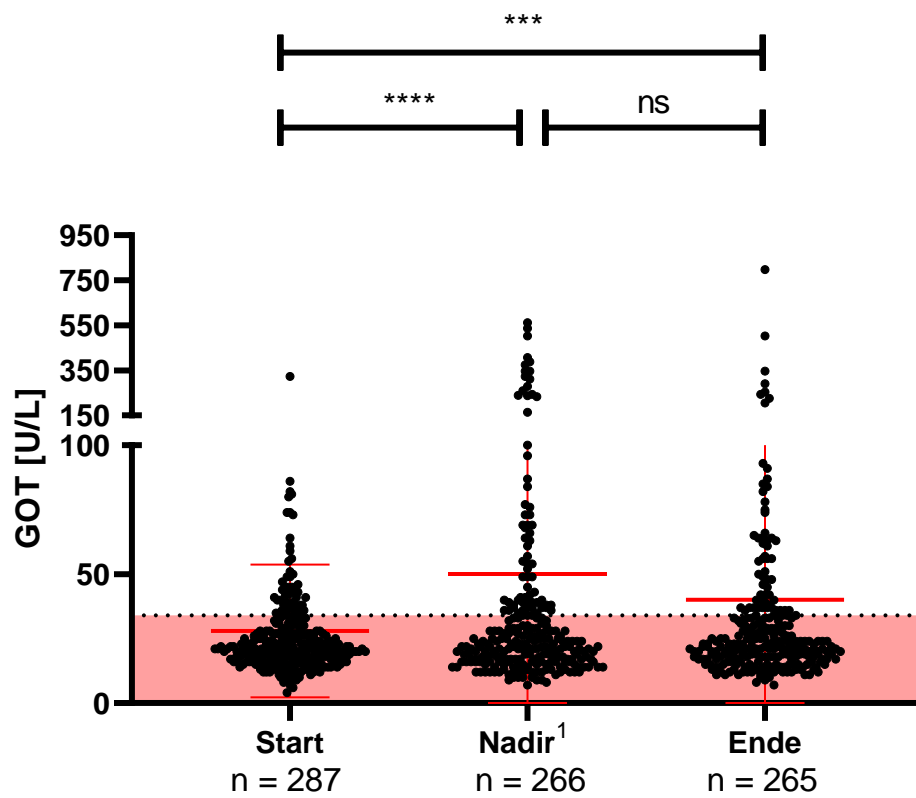


Abbildung 18: GOT-Werte jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

3. Ergebnisse

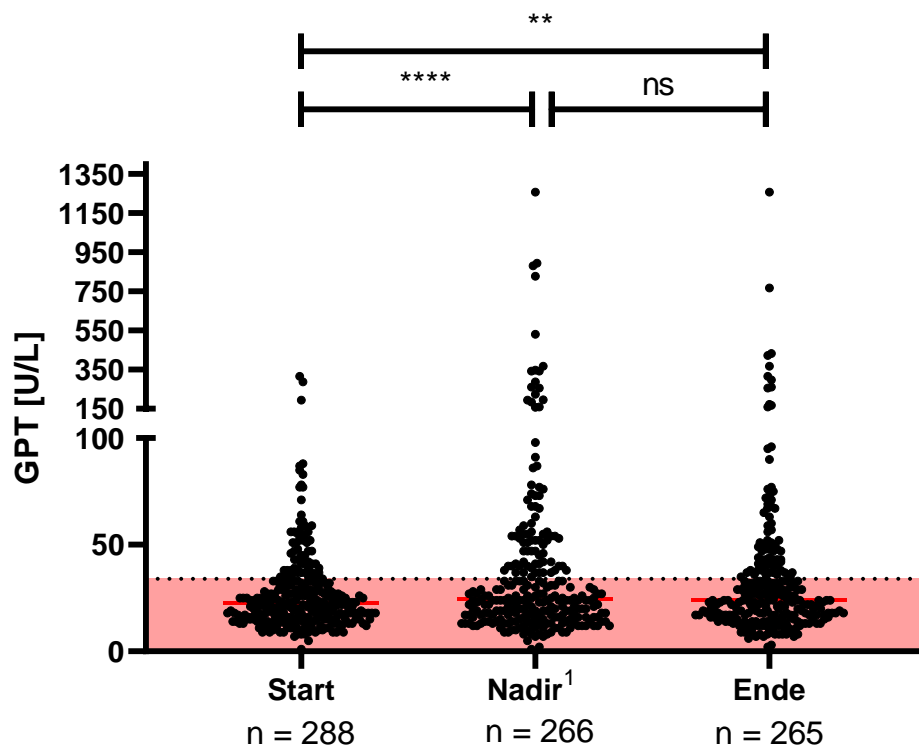


Abbildung 19: GPT-Werte jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Gerinnungsparameter

Es wurde der Quick-Wert und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) der untersuchten Patienten analysiert (Tabelle 21). Beide Gerinnungsparameter liegen unvollständig vor, da nicht bei jedem Patienten die Gerinnungsparameter erfasst wurden. Bei 109 Patienten wurde der Quick-Wert der Baseline gemessen und lediglich bei 58 fand eine Untersuchung der aPTT statt. Die Werte des Nadirs liegen sowohl beim Quick-Wert als auch bei der aPTT signifikant niedriger als die Werte der Baseline.

In den Abbildung 20, 21 und Tabelle 21 sind die Messungen des Quick-Wertes und der aPTT dargestellt.

Tabelle 21: Quick- und aPTT-Werte der Gesamtkohorte. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

	Quick		
	Start	Nadir ¹	Ende
Median [%]	106	100	101
Mittelwert [%]	103,4	97,58	97,69
Minimum [%]	32	32	24
Maximum [%]	133	133	147
Normalverteilung (Ja/Nein)	Nein	Nein	Nein
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.2371)		
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	p = 0.001 (**)		

3. Ergebnisse

Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.6986)		
	aPTT		
	Start	Nadir ¹	Ende
Median	23	22	23
Mittelwert [s]	23,05	22,86	23,85
Minimum [s]	18	18	18
Maximum [s]	30	30	51
Normalverteilung (Ja/Nein)	Ja	Ja	Nein
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.2536)		
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	p = 0.0176 (*)		
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.7504)		

3. Ergebnisse

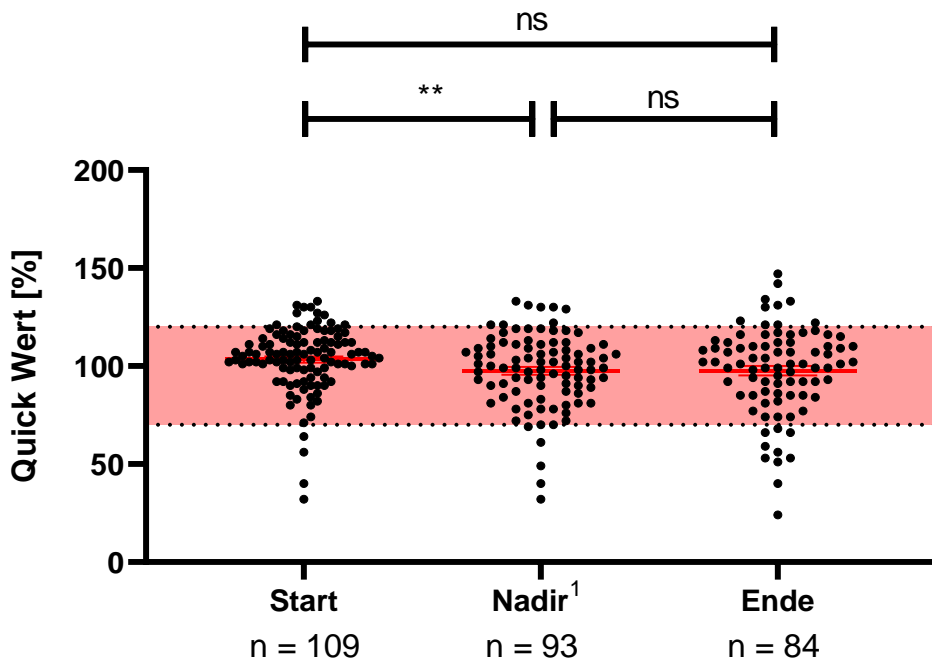


Abbildung 20: Quick-Wert jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

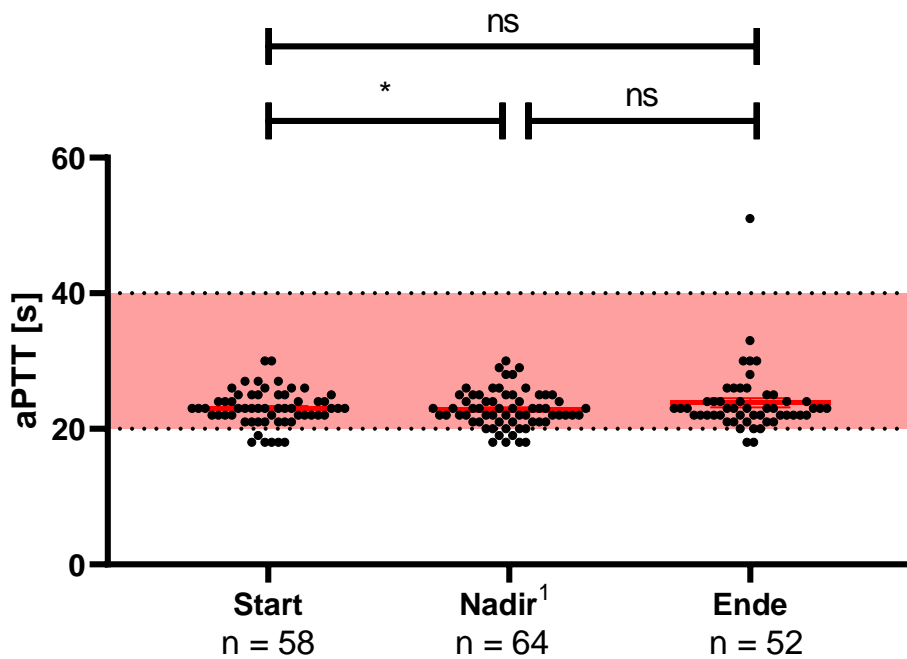


Abbildung 21: aPTT-Werte jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Nierenparameter

Um die Nierenfunktion zu beurteilen, wurde einerseits das Serumkreatinin, andererseits die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) der Patienten erhoben (Tabelle 22). Analyse der Kreatinin- und GFR-Werte ergeben, dass die Werte der Baseline signifikante Unterschiede zu den Werten des Nadirs aufweisen.

In den Abbildung 22, 23 und Tabelle 22 sind die Messungen der GFR und des Kreatinins dargestellt.

Tabelle 22: GFR- und Kreatininwerte der Gesamtkohorte. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

	Kreatinin		
	Start	Nadir ¹	Ende
Median [mg/dL]	0,8	0,8	0,8
Mittelwert [mg/dL]	0,83	1,15	1,2
Minimum [mg/dL]	0,4	0,4	0,08
Maximum [mg/dL]	2,1	2,3	4
Normalverteilung (Ja/Nein)	Nein	Nein	Nein
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	p = 0.0149 (*)		
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	p = 0.0063 (**)		
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.1624)		
	GFR		

3. Ergebnisse

	Start	Nadir ¹	Ende
Median [ml/min/1,73 m ²]	87,9	85,9	83,9
Mittelwert [ml/min/1,73 m ²]	90,83	89,18	86,88
Minimum [ml/min/1,73 m ²]	11,6	0,9	0,9
Maximum [ml/min/1,73 m ²]	171,8	212	188,7
Normalverteilung (Ja/Nein)	Nein	Nein	Nein
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.0504)		
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	p = 0.013 (*)		
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.3311)		

3. Ergebnisse

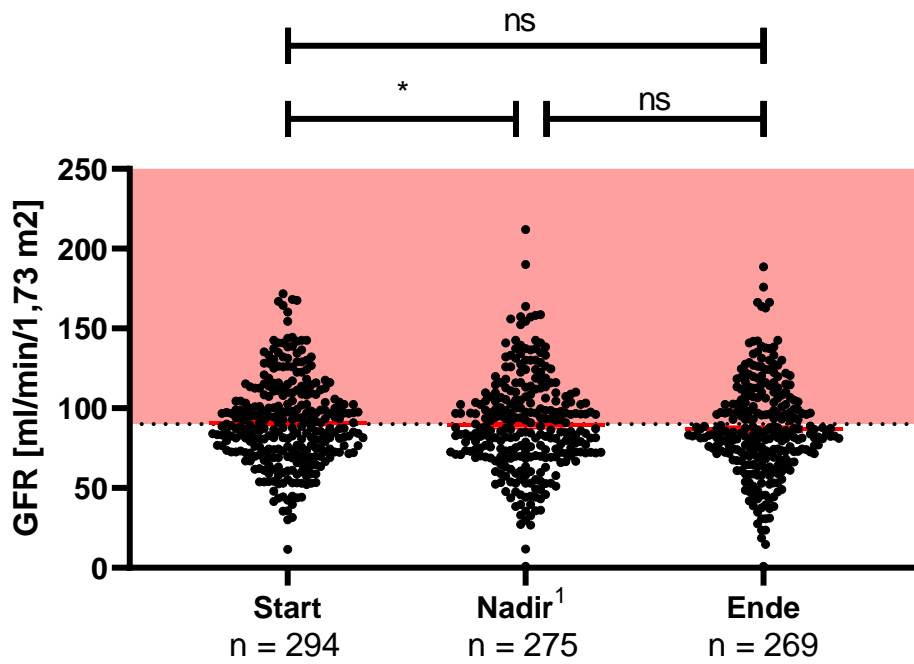


Abbildung 22: GFR-Werte jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

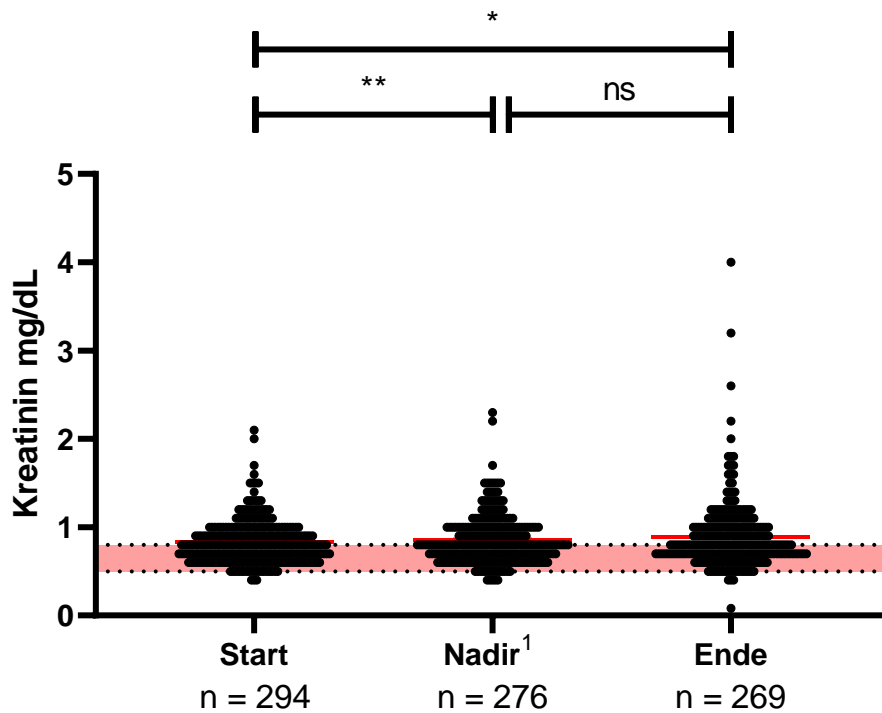


Abbildung 23: Kreatinin-Werte jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Entzündungsparameter

Lediglich bei 117 Patienten konnten Werte für das C-Reaktive Protein (CRP) gefunden werden (Tabelle 23). Sowohl die Endwerte als auch die des Nadirs liegen signifikant höher als die Werte der Baseline. Die Werte des Nadirs zeigen keine signifikante Abweichung zum Ende.

In Abbildung 24 und Tabelle 23 sind die Messungen des CRPs dargestellt.

Tabelle 23: CRP-Werte der Gesamtkohorte. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

	Start	Nadir ¹	Ende
Median [mg/dL]	0,46	1,385	1,13
Mittelwert [mg/dL]	2,038	4,071	3,169
Minimum [mg/dL]	0,01	0,01	0,01
Maximum [mg/dL]	29,65	28,03	22,25
Normalverteilung (Ja/Nein)	Nein	Nein	Nein
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	p = 0.0016 (**)		
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	p < 0.0001 (****)		
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.6574)		

3. Ergebnisse

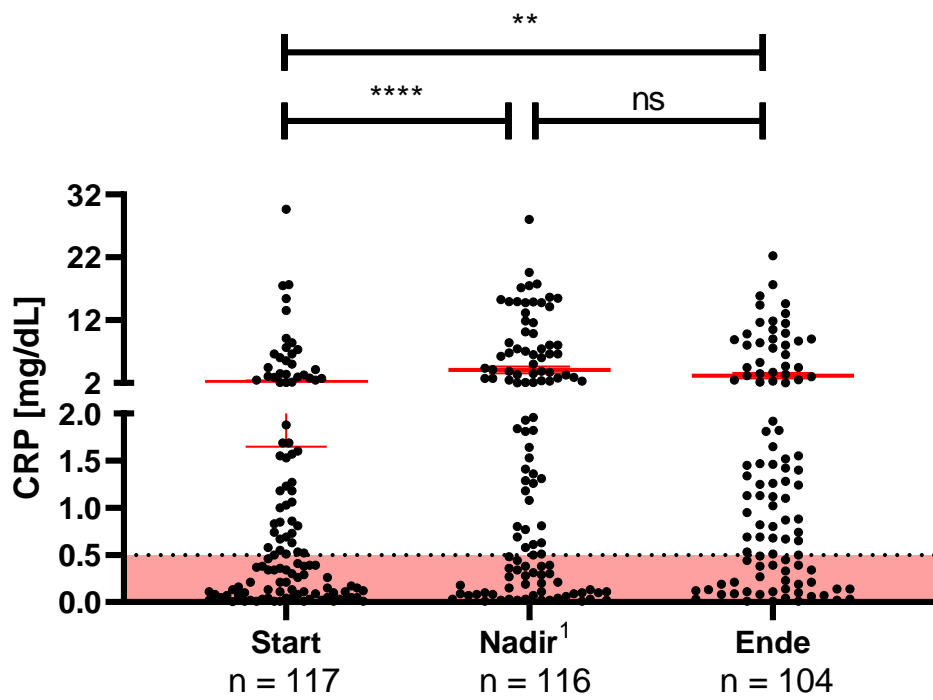


Abbildung 24: CRP-Werte jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Cholestaseparameter

Zu den gemessenen Cholestaseparametern zählen das Gesamtbilirubin und die Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT) (Tabelle 24). Bei der Messung der γ -GT liegen sowohl die Endmessungen als auch die des Nadirs signifikant höher als die Werte der Baseline. Bei der Analyse des Bilirubins liegen die Werte des Nadirs signifikant über denen der Baseline und des Endes.

In den Abbildung 25, 26 und Tabelle 24 sind die Messungen der γ -GT und des Bilirubins dargestellt.

Tabelle 24: γ -GT- und Bilirubinwerte der Gesamtkohorte. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

	Bilirubin gesamt		
	Start	Nadir ¹	Ende
Median [mg/dL]	0,5	0,6	0,5
Mittelwert [mg/dL]	0,7	0,88	0,72
Minimum [mg/dL]	0,2	0,1	0,2
Maximum [mg/dL]	18	18,6	10
Normalverteilung (Ja/Nein)	Nein	Nein	Nein
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.9984)		
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	p = 0.0137 (*)		
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	p = 0.0123 (*)		
	γ -GT		

3. Ergebnisse

	Start	Nadir ¹	Ende
Median [U/L]	38	37	37
Mittelwert [U/L]	73,64	97,37	94,97
Minimum [U/L]	0,5	0,6	0,4
Maximum [U/L]	1429	1429	1713
Normalverteilung (Ja/Nein)	Nein	Nein	Nein
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	p = 0.0181 (*)		
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	p = 0.0011 (**)		
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.8302)		

3. Ergebnisse

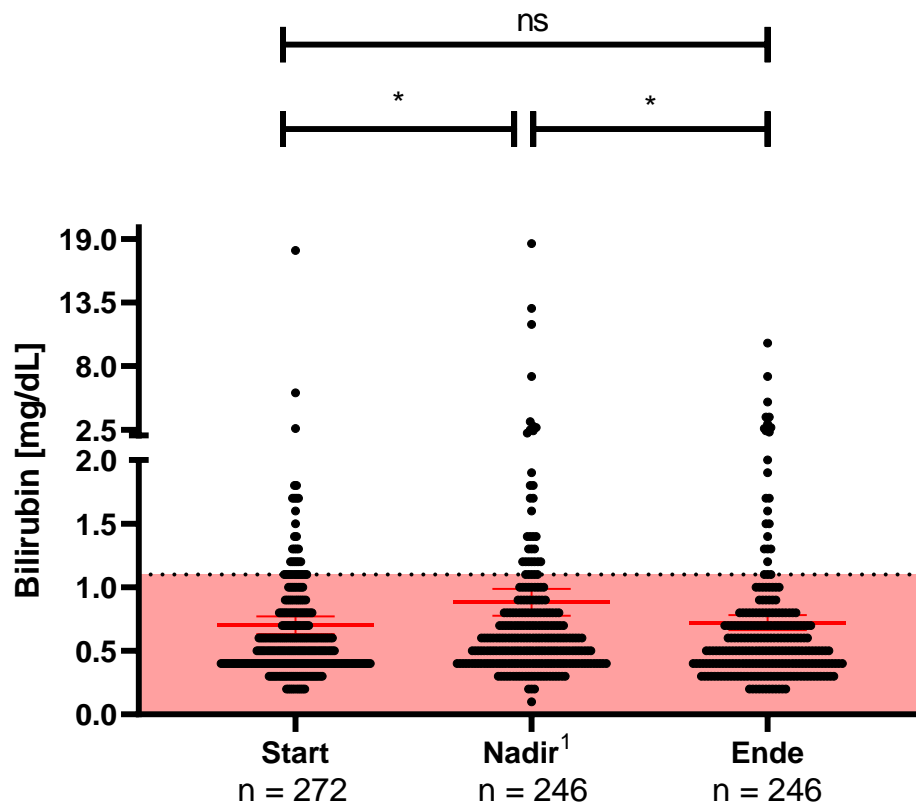


Abbildung 25: Gesamtbilirubin-Werte jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

3. Ergebnisse

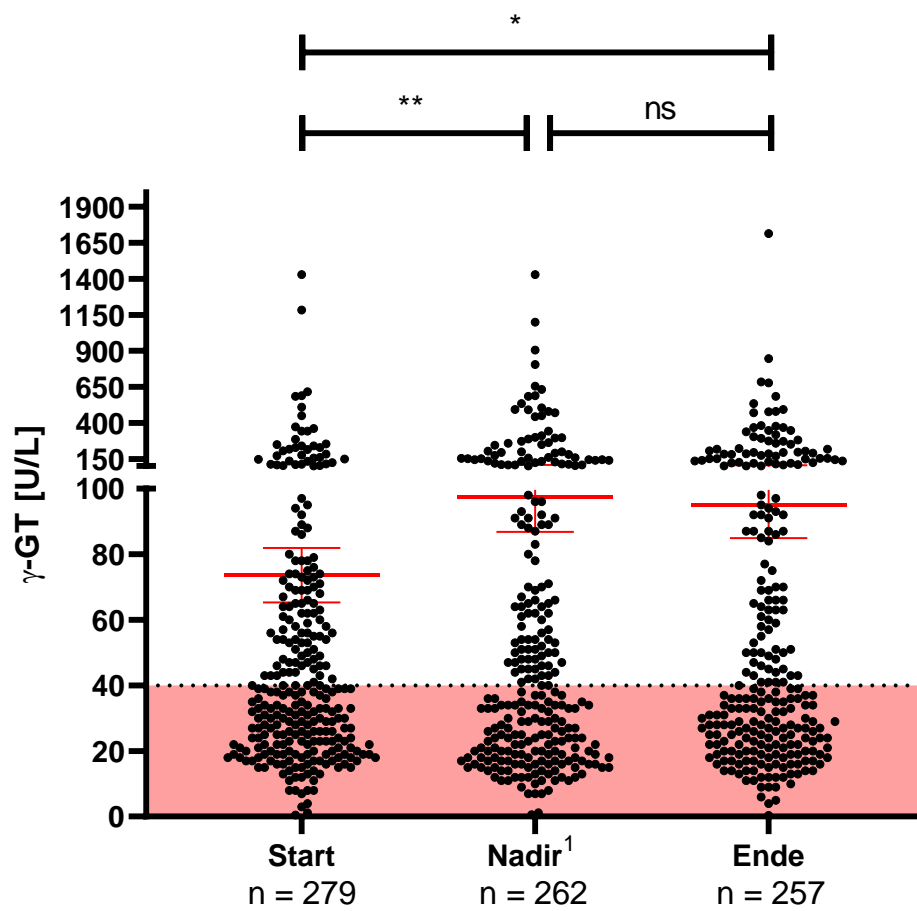


Abbildung 26: γ -GT-Werte jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

3.4.6 Übersicht über die Korrelationen unter der Gesamtkohorte

Die Ergebnisse der einzelnen Blutwerte wurden hinsichtlich möglicher Korrelationen untersucht (Tabelle 25). Bei dem Vorliegen einer Normalverteilung nach Gauß folgte der Pearson-Test. War dies nicht der Fall, fanden die Analysen mittels Spearman-Test statt. Mögliche Korrelationen wurden unter den Thrombozyten der Gesamtkohorte und den jeweils patientenspezifischen, zugehörigen Blutparametern gesucht. Die Ergebnisse der Analyse sind folgend tabellarisch dargestellt.

Tabelle 25: Korrelationen zwischen dem Thrombozyten-Nadirs und den zugehörigen Blutparametern der Gesamtkohorte.

Blutparameter	am	Korrelation mit Thrombozyten Nadir vorhanden (Ja/Nein)
Thrombozyten Nadir		
Erythrozyten		Nein
MPV		$p = 0.0007$ (***) , ($r = -0.2012$)
Leukozyten		$p < 0.0001$ (****) , ($r = 0.3265$)
Lymphozyten		$p = 0.0001$ (***) , ($r = 0.2302$)
Neutrophile Granulozyten		$p < 0.0001$ (****) , ($r = 0.2768$)
Quick-Wert		$p = 0.0443$ (*) , ($r = 0.2102$)
aPTT		$p = 0.0162$ (*) , ($r = 0.3018$)
Kreatinin		Nein
GFR		Nein
CRP		Nein
GOT		$p = 0.012$ (*) , ($r = -0.1562$)
GPT		$p = 0.005$ (**) , ($r = -0.1718$)
Bilirubin gesamt		$p = 0.0101$ (*) , ($r = -0.1636$)
GGT		$p = 0.0342$ (*) , ($r = -0.1311$)

3.5 Analyse der einzelnen Kollektive

3.5.1 Kollektiv 1

Nachdem die Analyse der Gesamtkohorte ($n = 323$) behandelt wurde, befasst sich dieser Teilabschnitt mit der Analyse des ersten Kollektivs (Thrombozyten-Nadir $< 100000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$) ($n = 15$). Sämtliche Patienten dieses Kollektivs weisen während des Behandlungszeitraums mindestens einen Thrombozytenwert unter $100000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ auf und erfüllen damit die Kriterien einer Thrombozytopenie (siehe 1.1.3). Neben der Erhebung der Thrombozytenwerte wurden weitere Blutparameter entnommen. Die Blutwerte wurden für den Start und das Ende der Behandlung dokumentiert. Zusätzlich ist die Messung des jeweiligen Blutparameters am Tag des Thrombozyten-Nadirs festgehalten worden. Der Einfachheit halber wird diese Messung als „Nadir“ bezeichnet. Die signifikanten Abweichungen und Korrelationen zwischen den einzelnen drei Messpunkten und der Bezug zur Gesamtkohorte (als „Nadir gesamt“ bezeichnet) wurden ebenfalls untersucht. Während die Signifikanzen mittels Wilcoxon-Test, paired t-Test oder dem Mann-Whitney-Test getestet wurden, erfolgte durch den Spearman- bzw. Pearson-Test die Analyse auf mögliche Korrelationen. Bei den Erythrozyten, dem MPV und den Leukozyten erfolgt eine graphische Darstellung der Korrelation mit einer Trendlinie bei bestehendem Zusammenhang. Des Weiteren werden die Verläufe der Thrombozytenwerte, die dokumentierten klinischen Zwischenfälle und der Blutproduktverbrauch in diesem Kollektiv aufgezeigt. Daraufhin erfolgte eine Aufarbeitung sämtlicher klinischer Unterlagen (Anamnese, Arztbriefe, Berichte, Tumorboardkonferenzen) aller 15 Patienten während des Therapiezeitraumes, insbesondere im zeitlichen Rahmen der Thrombozytopenie, um Informationen über mögliche Ursachen der Thrombozytopenie aufzudecken. Zuletzt wurden sämtliche gesammelten Daten in Betracht gezogen, um eine kleine separate Gruppe an Patienten gesondert zu betrachten, die keine erklärbare Ursache für eine Thrombozytopenie aufweisen (siehe Teilabschnitt 3.5.1.1).

Vergleich der Thrombozytenwerte

Im folgenden Abschnitt sind die Thrombozytenwerte des ersten Kollektivs (Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1}) dargestellt. Dokumentiert wurden die Thrombozytenwerte am Start und Ende der Behandlung. Zusätzlich ist der Thrombozyten-Nadir aufgelistet. Sowohl die Werte des Thrombozyten Nadirs als auch die Werte der Endmessung sind signifikant niedriger als die Werte der Startmessung. Die Werte der Endmessung sind ebenfalls signifikant niedriger als die der Startmessung.

In Abbildung 27 und Tabelle 26 sind die Messungen der Thrombozyten dargestellt.

Tabelle 26: Thrombozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} .

	Start	Nadir	Ende
Verfügbare Werte	15	15	14
Mittelwert [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	243,1	52,27	116,9
Minimum [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	161	8	13
Maximum [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	408	95	269
Normalverteilung (Ja/Nein)	Ja	Ja	Ja
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	p = 0.0064 (**)		
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir	p < 0.0001 (****)		
Signifikante Abweichung Nadir zu Ende	p = 0.0018 (**)		
Signifikante Abweichung Nadir zu Nadir gesamt	p < 0.0001 (****)		

3. Ergebnisse

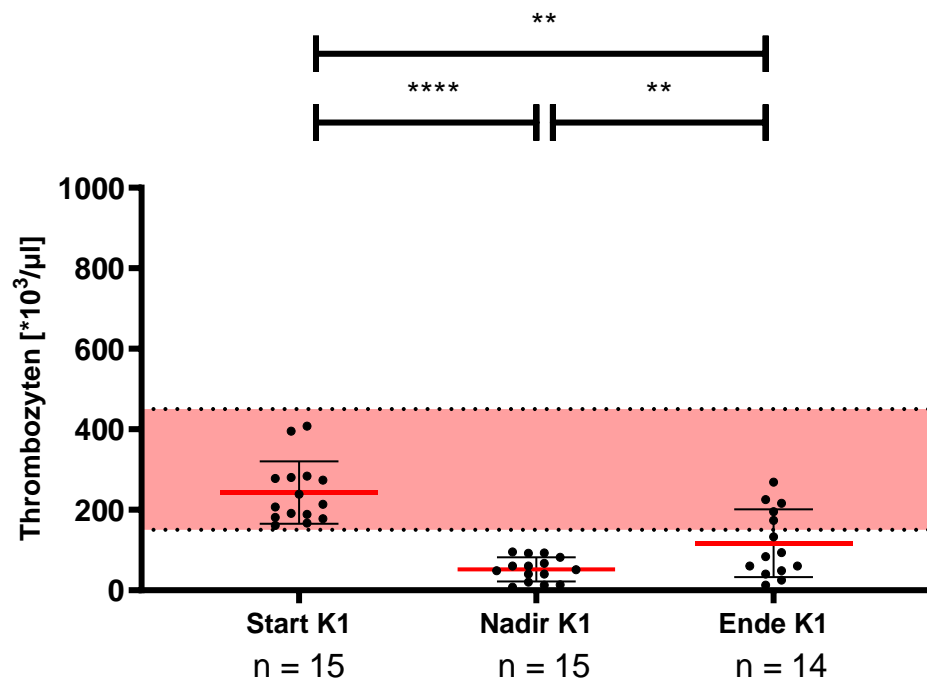


Abbildung 27: Thrombozyten der Patienten mit einem Nadir $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test.

Vergleich der Erythrozytenwerte

Die Analyse der Erythrozytenwerte spielt in der Diagnostik von Blutbildveränderungen eine wichtige Rolle. Um den Zusammenhang der Thrombozytopenie der Patienten des ersten Kollektivs (Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1}) mit möglichen Anämien oder Anomalien der Erythropoese durch Bildungsstörung (z.B. im Rahmen einer Verdrängung der Erythropoese durch einen Knochenmarksbefall während der Krebstherapie) zu untersuchen, wurden die Erythrozytenwerte für den Start, das Ende und den Tag der Messung des Thrombozyten-Nadirs bestimmt.

Signifikante Abweichungen finden sich sowohl zwischen den Messungen der Baseline und Ende als auch zwischen den Messungen der Baseline und dem Nadir. Die Werte des Nadirs dieses Kollektivs weicht vom Gesamtnadir signifikant ab.

Es wurde keine Korrelation zwischen den Messungen des Erythrozyten-Nadirs und dem Thrombozyten-Nadir festgestellt (Abbildung 29).

In Abbildung 28 und Tabelle 27 sind die Messungen der Erythrozyten dargestellt.

*Tabelle 27: Erythrozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} . ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.*

	Ø Kollektiv 1 (min – max)
Start [$10^6 * \mu\text{L}^{-1}$]	4,67 (2,97 – 5,6)
Nadir ¹ [$10^6 * \mu\text{L}^{-1}$]	3,81 (2,32 – 5,14)
Ende [$10^6 * \mu\text{L}^{-1}$]	3,87 (2,48 – 5,04)
Signifikante Abweichungen	
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	p = 0.0007 (***)
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	p = 0.0003 (***)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.3117)

3. Ergebnisse

Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	$p = 0.014$ (*)
--	-----------------

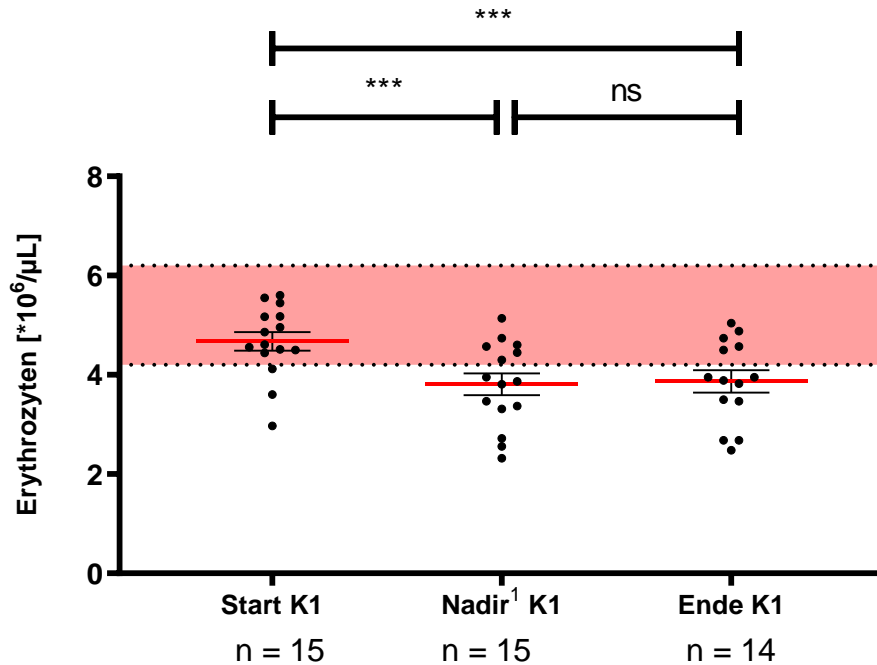


Abbildung 28: Erythrozyten der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir $< 100000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

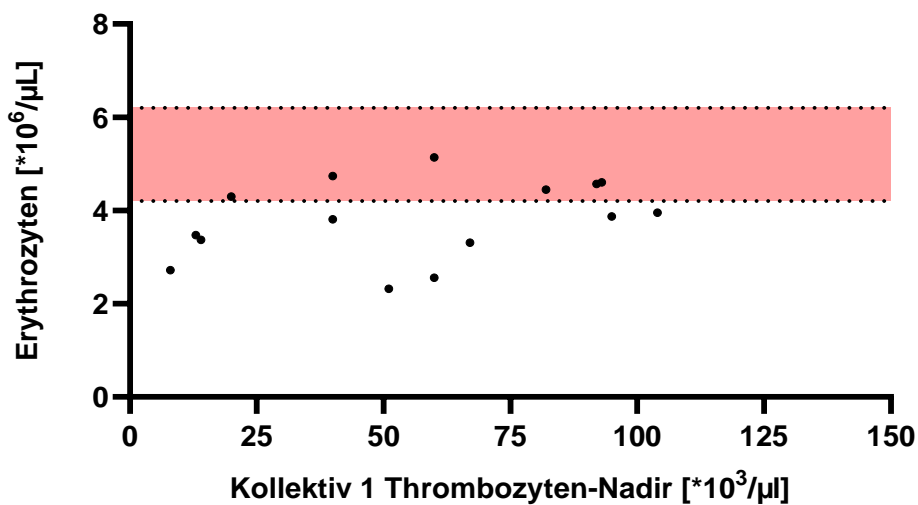


Abbildung 29: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem Erythrozyten-Nadir der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir $< 100000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$. Korrelation getestet durch: Spearman-Test/Pearson-Test

Vergleich des mittleren Plättchenvolumens (MPV)

Das MPV dient in der Labordiagnostik als wichtiges Kriterium, um die Neubildung von Thrombozyten zu charakterisieren. Ein gesteigerter Thrombozytenverbrauch kann durch ein hohes MPV angezeigt werden, wohingegen ein geringes MPV eher mit einer Bildungsstörung vergesellschaftet ist.

Lediglich die Messungen am Tag des Nadirs liegen signifikant über denen des Nadirs des Gesamtkollektivs.

Es wurde keine Korrelation zwischen den Messungen des MPV-Nadirs und dem Thrombozyten-Nadir festgestellt (Abbildung 31).

In Abbildung 30 und Tabelle 28 sind die Messungen des MPV dargestellt.

*Tabelle 28: MPV-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} . ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.*

	Ø Kollektiv 1 (min – max)
Start [fL]	10,49 (8,7 – 11,7)
Nadir ¹ [fL]	11,17 (9 – 13,3)
Ende [fL]	10,71 (8,7 – 13,2)
Signifikante Abweichungen	
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.392)
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	ns (p = 0.0796)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.191)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	p = 0.0243 (*)

3. Ergebnisse

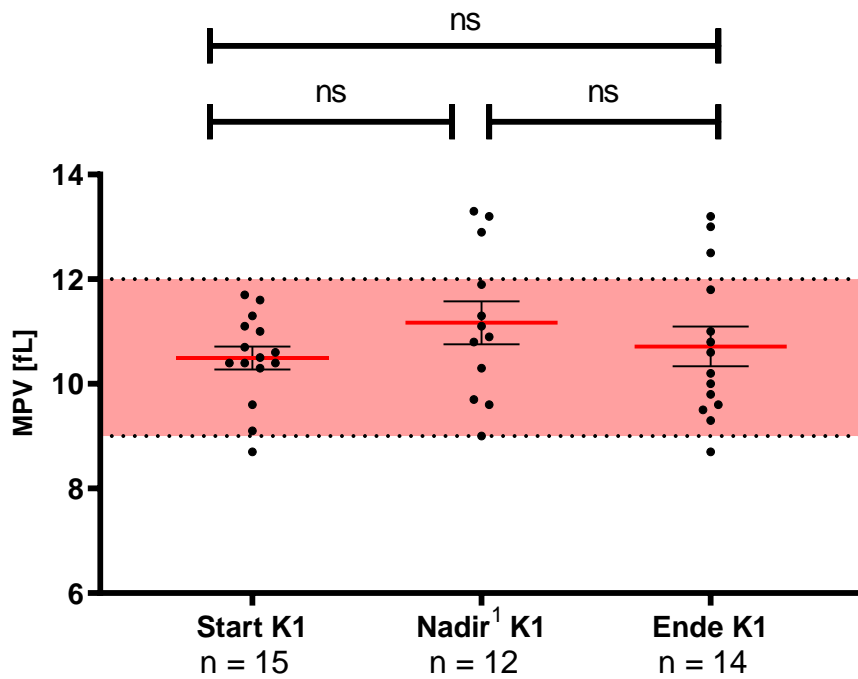


Abbildung 30: MPV-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir $< 100000 \text{ } \mu\text{L}^{-1}$ jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

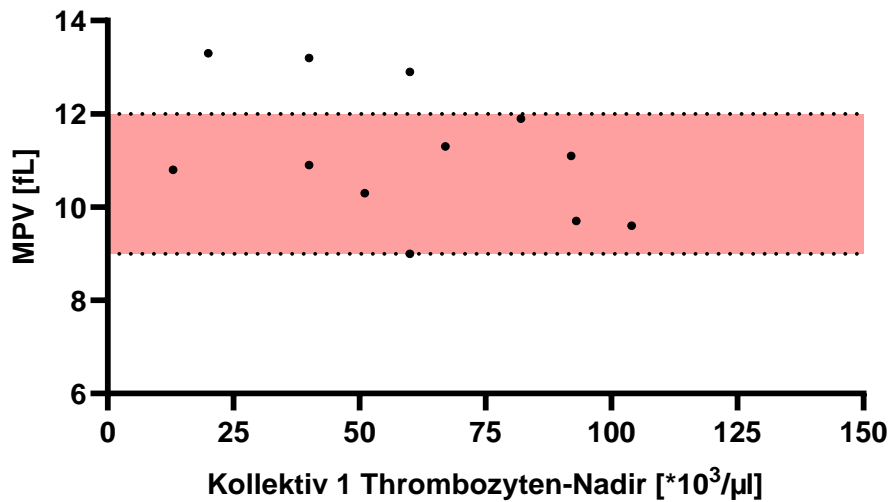


Abbildung 31: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem MPV-Nadir der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir $< 100000 \text{ } \mu\text{L}^{-1}$. Korrelation getestet durch: Spearman-Test/Pearson-Test

Vergleich der Leukozyten-, Lymphozyten und neutrophile Granulozytenwerte

Die Untersuchung der weißen Blutkörperchen, insbesondere der neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten, dient der Suche nach Anzeichen möglicher viraler/bakterieller Infektionen oder Entzündungen. Eine Erniedrigung der weißen Blutzellen kann jedoch ebenfalls auf einen Knochenmarksbefall mit Bildungsstörung im Rahmen der Grunderkrankung oder der Therapie hinweisen.

Bei den Werten der Leukozyten und den neutrophilen Granulozyten sind sowohl die Messung der Baseline zum Tag des Nadirs als auch die Messungen vom Nadir zum Ende signifikant niedriger. Die Messungen des Nadirs liegen signifikant über denen des Nadirs des Gesamtkollektivs.

Die Lymphozyten Analyse zeigt, dass die Messungen von der Baseline zum Nadir signifikante Unterschiede aufweisen.

Bei allen drei Parametern liegen die Messungen des Nadirs signifikant unter denen des Nadirs des Gesamtkollektivs.

Es wurde keine Korrelation zwischen den Messungen des Leukozyten-Nadirs und dem Thrombozyten-Nadir festgestellt (Abbildung 35).

In den Abbildung 32 – 34 und Tabelle 29, 30 sind die Messungen der Leukozyten, Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten dargestellt.

Tabelle 29: Leuko- und neutrophile Granulozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} . ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Leukozyten		Neutrophile Granulozyten	
	Ø Kollektiv 1 (min – max)		Ø Kollektiv 1 (min – max)
Start [μL^{-1}]	6976 (3290 – 12750)	Start [10^3 * μL^{-1}]	4,59 (1,75 – 10,87)
Nadir ¹ [μL^{-1}]	4387 (690 – 7770)	Nadir ¹ [10^3 * μL^{-1}]	3,2 (0,45 – 7,14)
Ende [μL^{-1}]	5994 (2200 – 9200)	Ende [10^3 * μL^{-1}]	4,16 (1,37 – 6,71)
Signifikante Abweichungen			

3. Ergebnisse

Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns 0.2476	ns (p = 0.8394)
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	p = 0.003 (**)	p = 0.0256 (*)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	p = 0.029 (**)	p = 0.0054 (**)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	p < 0.0001 (****)	p = 0.0012 (**)

3. Ergebnisse

Tabelle 30: Lymphozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} . ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Lymphozyten	
	Ø Kollektiv 1 (min – max)
Start [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	1,62 (0,41 – 2,95)
Nadir ¹ [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	0,96 (0,2 – 2,89)
Ende [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	1,1 (0,44 – 2,93)
Signifikante Abweichungen	
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.0574)
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	p = 0.0084 (**)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.5566)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	p = 0.0046 (**)

3. Ergebnisse

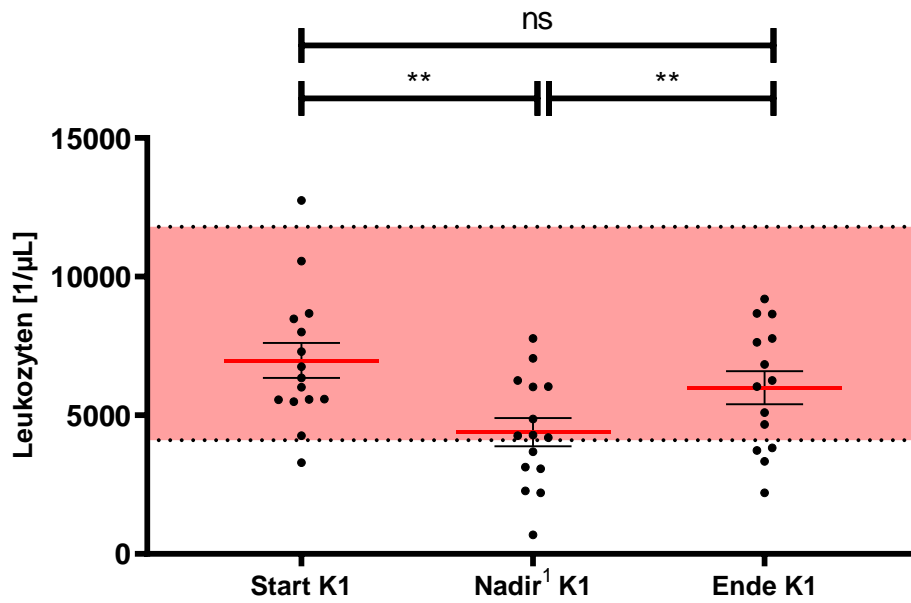


Abbildung 32: Leukozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir $< 100000 \text{ } \mu\text{L}^{-1}$ jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

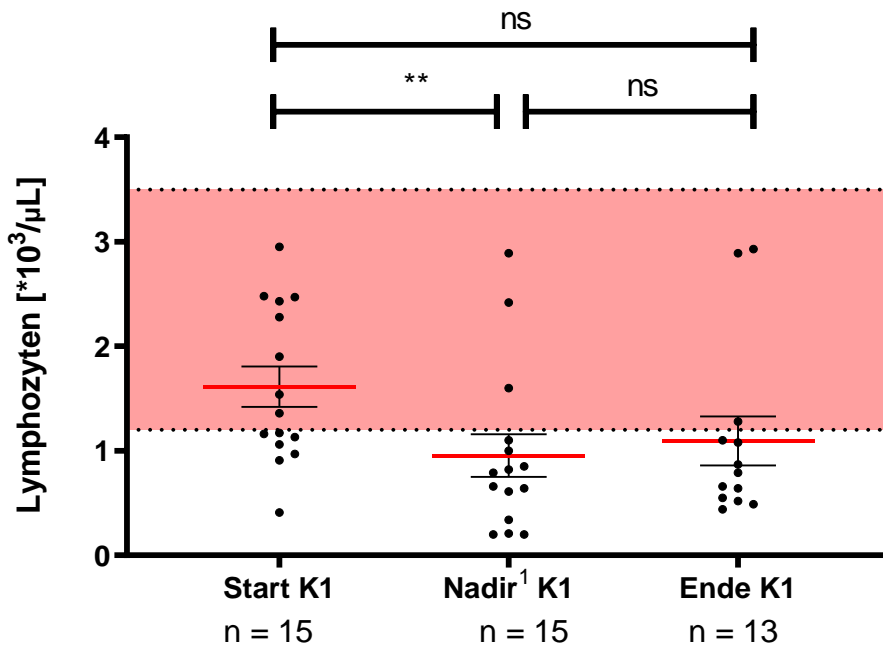


Abbildung 33: Lymphozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir $< 100000 \text{ } \mu\text{L}^{-1}$ jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

3. Ergebnisse

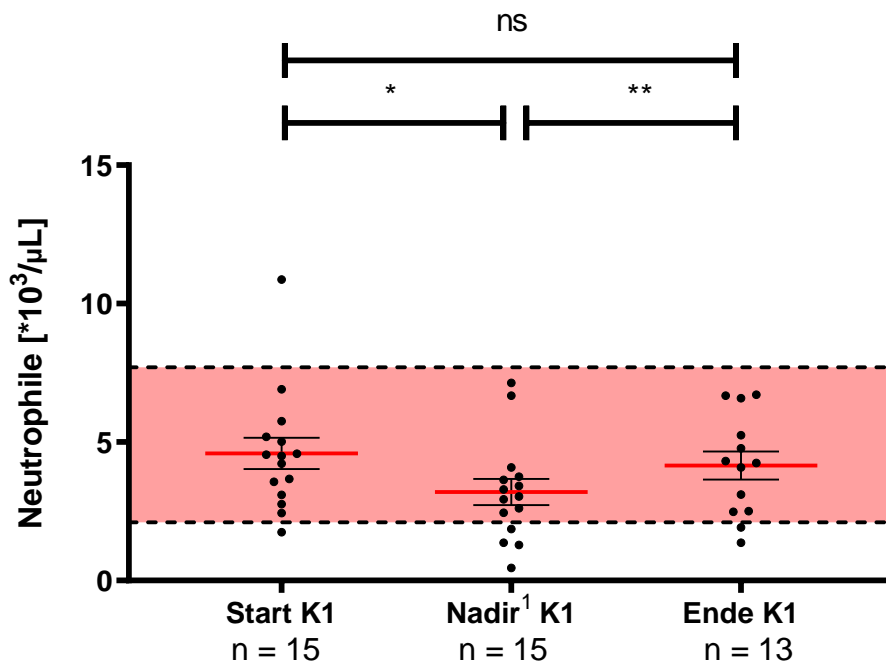


Abbildung 34: Neutrophile Granulozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir $< 100000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

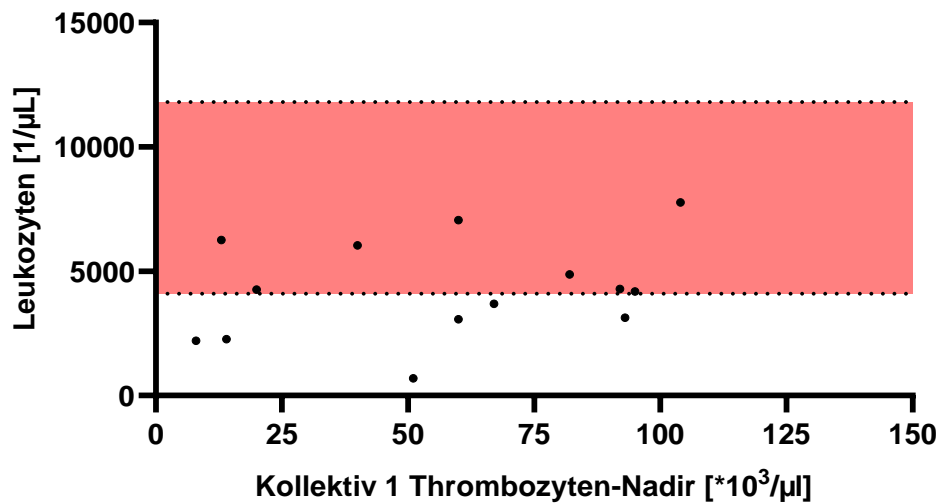


Abbildung 35: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem Leukozyten-Nadir der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir $< 100000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$. Korrelation getestet durch: Spearman-Test/Pearson-Test.

Vergleich der Hämoglobinwerte

Die Messung des roten Blutfarbstoffes Hämoglobin dient in der Routinediagnostik der Einschätzung der Sauerstofftransportkapazität des Blutes. Niedrige Hämoglobinwerte sprechen für eine Anämie. Diese kann durch eine Bildungsstörung im Rahmen der Grunderkrankung (Knochenmarksbefall oder ausgelöst durch die Therapie) erfolgen.

Sowohl die Werte der Endmessung als auch die Messungen des Nadirs liegen signifikant niedriger als die Messungen der Baseline.

In Abbildung 36 und Tabelle 31 sind die Messungen des Hämoglobins dargestellt.

*Tabelle 31: Hämoglobinwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} . ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.*

	Ø Kollektiv 1 (min – max)
Start [g/dL]	13,04 (8,5 – 15,9)
Nadir ¹ [g/dL]	10,79 (6,5 – 15,3)
Ende [g/dL]	10,87 (7,2 – 13,9)
Signifikante Abweichungen	
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	p = 0.0003 (***)
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	p = 0.001 (**)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.2283)

3. Ergebnisse

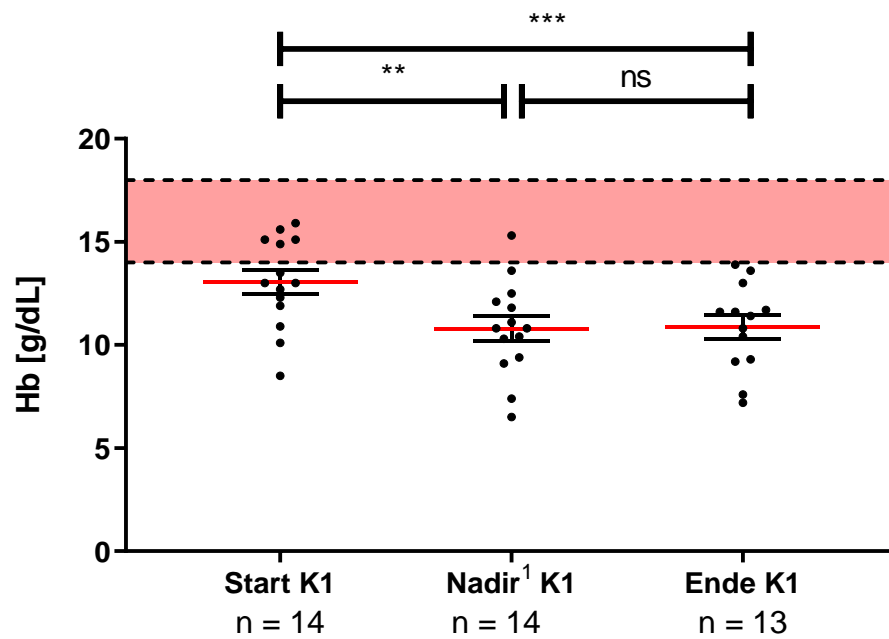


Abbildung 36: Hämoglobinwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Vergleich der Leberparameter

Die Untersuchung der beiden Leberparameter Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) dient der Einschätzung der Leberfunktion und dem Ausschluss von Hepatitiden jeglicher Genese, einer Leberzirrhose oder einer Stauungsleber. Eine Einschränkung der Leberfunktion führt zusätzlich zur erniedrigten Ausschüttung von Thrombopoietin, welches die Thrombopoese negativ beeinflussen kann.

Bei der GOT und GPT liegen die Werte der Endmessung und die Werte des Nadirs signifikant höher als die Werte der Baseline.

Bei beiden Leberparametern liegen die Werte des Nadirs signifikant höher als die des Nadirs der Gesamtkohorte.

In den Abbildung 37, 38 und Tabelle 32 sind die Messungen der GOT und GPT dargestellt.

*Tabelle 32: GOT- und GPT-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} . ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.*

GOT		GPT
	Ø Kollektiv 1 (min – max)	Ø Kollektiv 1 (min – max)
Start [U/L]	26,13 (4 – 61)	35,60 (14 – 102)
Nadir ¹ [U/L]	172,2 (14 – 503)	303,7 (18 – 1257)
Ende [U/L]	97,42 (14 – 503)	187,7 (18 – 1257)
Signifikante Abweichungen		
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	p = 0.0103 (*)	p = 0.0195 (*)
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	p = 0.0088 (**)	p = 0.0034 (**)

3. Ergebnisse

Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.0781)	ns (p = 0.1094)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	p < 0.0001 (****)	p < 0.0001 (****)

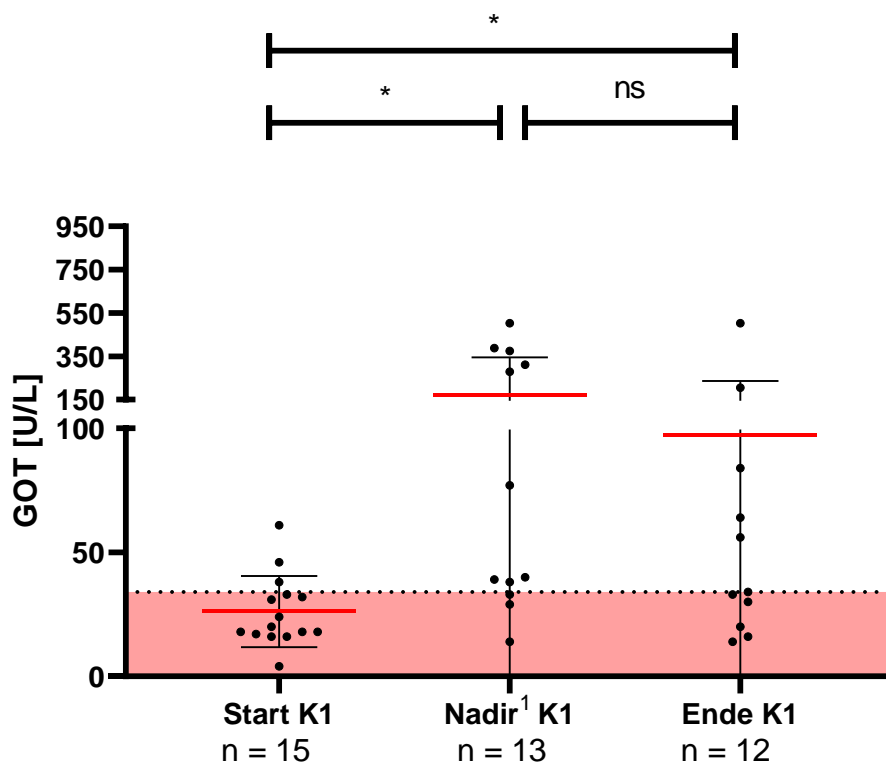


Abbildung 37: GOT-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

3. Ergebnisse

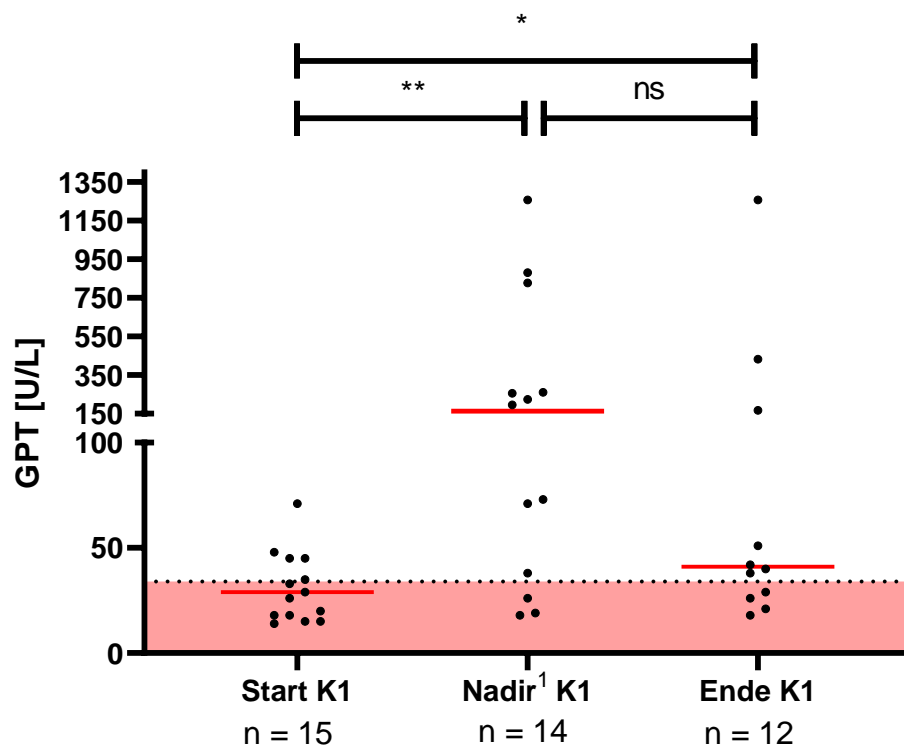


Abbildung 38: GPT-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir $< 100000 \text{ } \mu\text{L}^{-1}$ jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Vergleich der Gerinnungsparameter

Um die Gerinnung der jeweiligen Patienten zu untersuchen, wurde der Quick-Wert und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) untersucht. Ein verringerter Quick-Wert kann für Lebererkrankungen, Antikoagulantientherapie oder Verbrauchskoagulopathien sprechen. Die aPTT kann bspw. durch einen Faktor VIII oder IX Mangel, Antikoagulation oder eine Verbrauchskoagulopathie verlängert sein. Im ersten Kollektiv (Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1}) stehen wenige Daten der beiden Parameter zur Verfügung.

Bezüglich des Quick-Wertes liegen lediglich die Messungen des Nadirs signifikant niedriger als die Messungen des Gesamtnadirs.

Bei den Messungen der aPTT sind keine signifikanten Unterschiede auffällig geworden. Zwei Analysen konnten aufgrund mangelnder Datenpaare nicht durchgeführt werden.

In den Abbildung 39, 40 und Tabelle 33 sind die Messungen des Quick-Wertes und der aPTT dargestellt.

Tabelle 33: Quick- und aPTT-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} . ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Quick-Wert		aPTT	
	Ø Kollektiv 1 (min – max)		Ø Kollektiv 1 (min – max)
Start [%]	88,50 (56 – 102)	Start [s]	22 (18 – 24)
Nadir ¹ [%]	81,00 (70 – 98)	Nadir ¹ [s]	21,25 (20 – 22)
Ende [%]	83,00 (51 – 133)	Ende [s]	24,33 (18 – 33)
Signifikante Abweichungen			
Signifikante Abweichung	ns (p = 0.8125)	Nicht möglich (n/a)	

3. Ergebnisse

Baseline zu Ende		
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	ns (p = 0.5)	ns (p = 0.75)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.25)	Nicht möglich (n/a)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	p = 0.0355 (*)	ns (p = 0.1666)

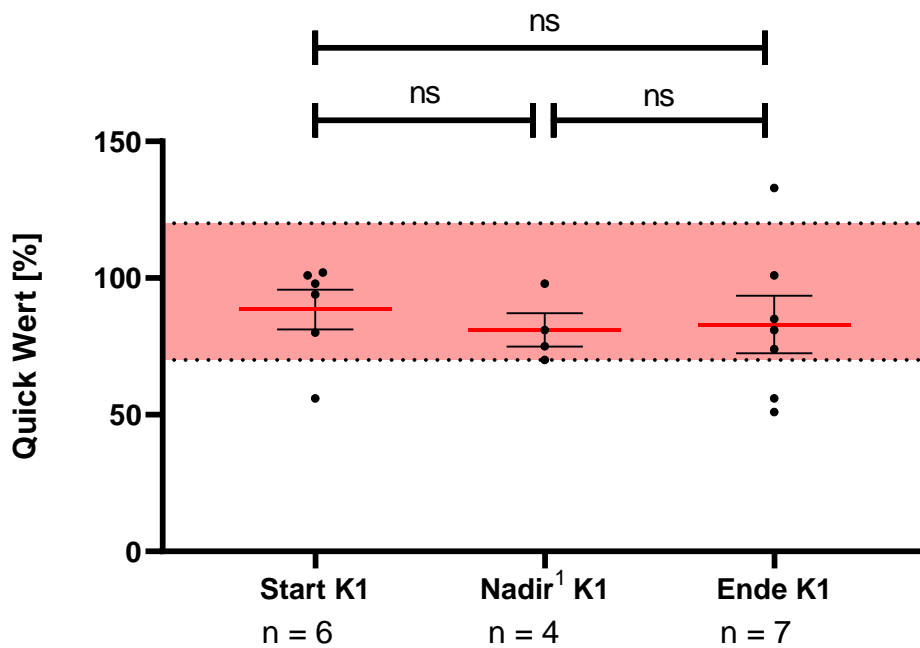


Abbildung 39: Quick-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

3. Ergebnisse

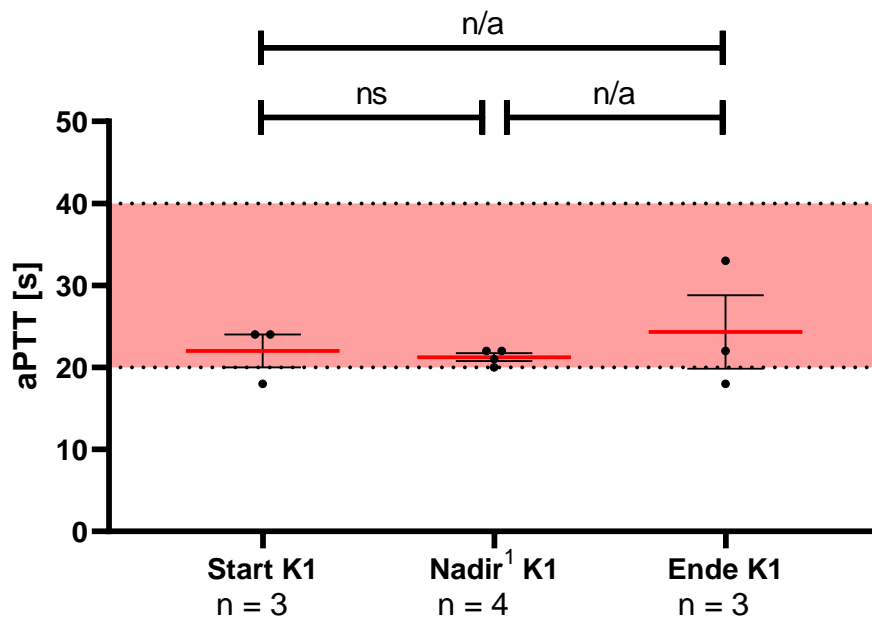


Abbildung 40: aPTT-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired *t*-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Vergleich der Nierenparameter

Zur Einschätzung der Nierenfunktion wurden die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und das Serumkreatinin analysiert. Eine dauerhaft erniedrigte GFR spricht für eine Niereninsuffizienz. Das Serumkreatinin kann ebenfalls durch Medikamente, Hämolyse oder Exikose erhöht sein. Da die Niere durch die Bildung des Erythropoietins in die Blutbildung eingreift, ist ein Ausschluss jeglicher Nierenfunktionsstörungen bei der Diagnostik der Thrombozytopenie wichtig.

Beide Nierenparameter weisen keine signifikante Unterschiede in den Messungen auf.

In den Abbildung 41, 42 und Tabelle 34 sind die Messungen der GFR und des Kreatinins dargestellt.

*Tabelle 34: GFR- und Kreatininwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} . ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.*

GFR		Kreatinin	
	Ø Kollektiv 1 (min – max)		Ø Kollektiv 1 (min – max)
Start [ml/min/1,73 m ²]	92,98 (53,8 – 171,8)	Start [mg/dL]	0,85 (0,5 – 1,3)
Nadir ¹ [ml/min/1,73 m ²]	103,5 (49,1 – 212)	Nadir [mg/dL]	0,81 (0,5 – 1,4)
Ende [ml/min/1,73 m ²]	88,58 (53,5 – 163,9)	Ende [mg/dL]	0,86 (0,5 – 1,3)
Signifikante Abweichungen			

3. Ergebnisse

Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.7334)	ns (p = 0.8884)
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	ns (p = 0.2439)	ns (p = 0.4678)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.125)	ns (p = 0.2188)
Signifikante Abweichung Nadir zu Nadir ¹ gesamt	ns (p = 0.2614)	ns (p = 0.6387)

3. Ergebnisse

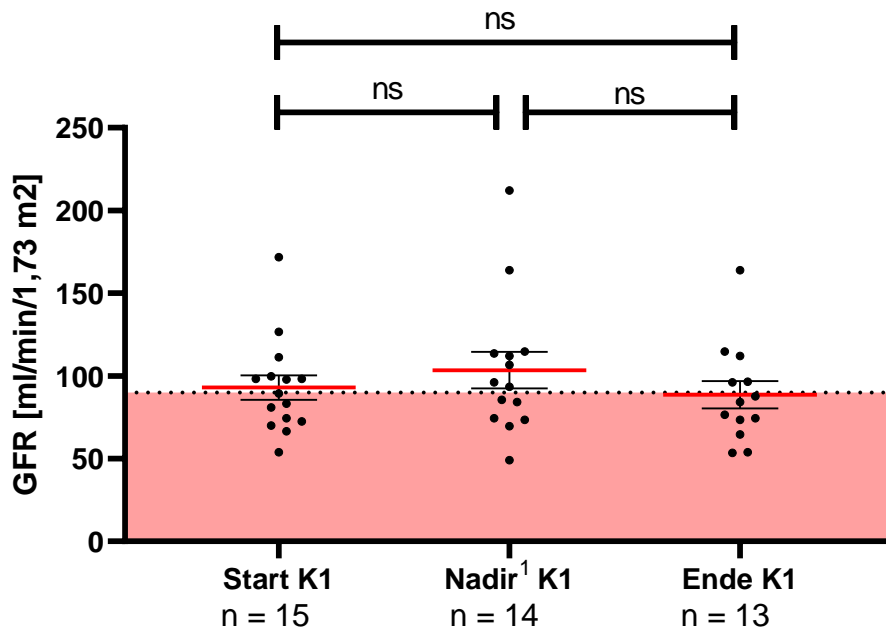


Abbildung 41: GFR-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir $< 100000 \text{ } \mu\text{L}^{-1}$ jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

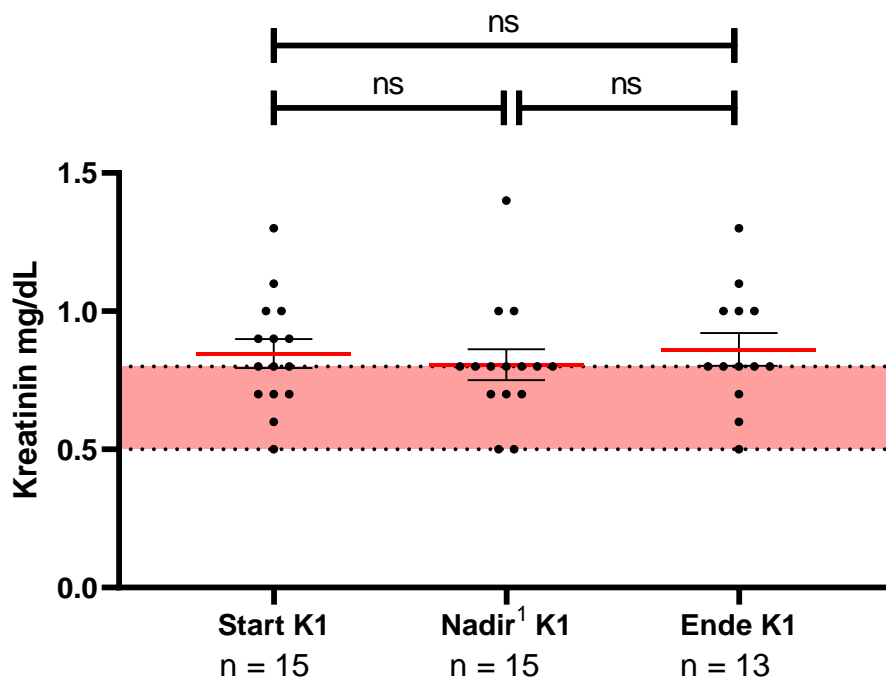


Abbildung 42: Kreatininwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir $< 100000 \text{ } \mu\text{L}^{-1}$ jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Vergleich des C-Reaktiven Proteins

Als Akute-Phase-Protein wird das C-Reaktive Protein (CRP) zu den Entzündungsparametern gezählt und dient als unspezifisches Anzeichen einer Inflammation. Neben infektiösen Ursachen, zu denen virale oder bakterielle Infektionen gehören, können ebenfalls nichtinfektiöse Entzündungen, wie z.B. Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, bösartige Neoplasien oder Autoimmunerkrankungen ursächlich für einen starken Anstieg sein.

Die Messungen des CRP weisen keine signifikanten Unterschiede auf.

In Abbildung 43 und Tabelle 35 sind die Messungen des CRPs dargestellt.

*Tabelle 35: CRP-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} . ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.*

CRP	
	Ø Kollektiv 1 (min – max)
Start [mg/dL]	3,54 (0,01 – 15,45)
Nadir ¹ [mg/dL]	5,77 (1,26 – 15,67)
Ende [mg/dL]	5,11 (1,1 – 13,06)
Signifikante Abweichungen	
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.0625)
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	ns (p = 0.4375)
Signifikante Abweichung Nadir zu Ende	ns (p > 0.9999)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	ns (p = 0.0687)

3. Ergebnisse

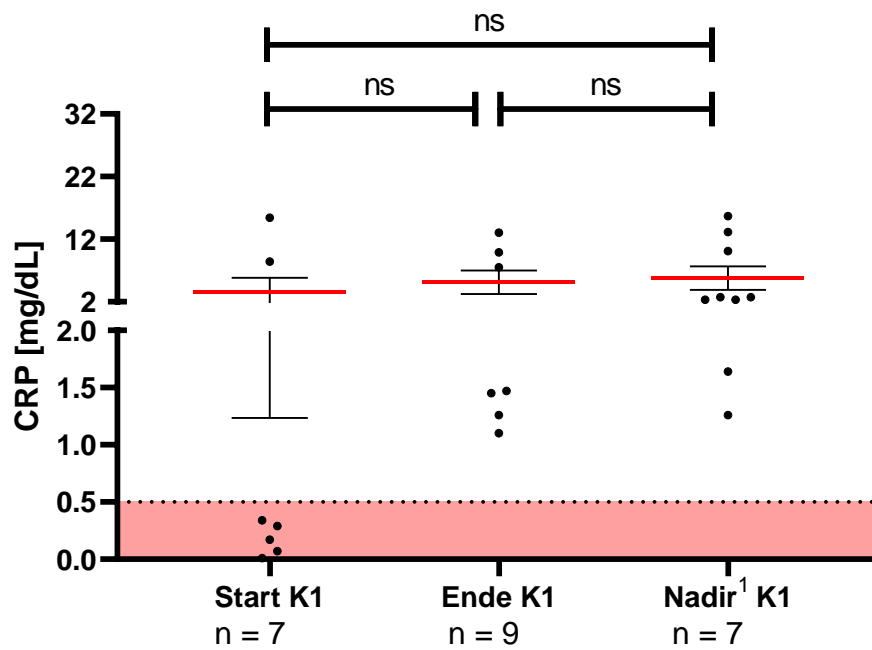


Abbildung 43: CRP-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir $< 100000 \text{ } \mu\text{L}^{-1}$ jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Vergleich der Cholestaseparameter

Um mögliche Leber- und Gallenwegserkrankungen aufzudecken, ist die Messung des Gesamtbilirubins und die Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT) Mittel der Wahl. Erhöhungen dieser Werte können für Hepatitiden, Gallengangverschlüsse oder Entzündungen der Gallenwege sprechen.

Die Werte des Nadirs und des Endes der γ -GT liegen signifikant höher als die Werte der Baseline.

Bei dem Gesamtbilirubin liegen lediglich die Wert des Nadirs signifikant höher als die der Baseline.

Bei beiden Cholestaseparametern liegen die Messungen des Nadirs signifikant höher als die Messungen des Gesamtnadirs.

In den Abbildung 44, 45 und Tabelle 36 sind die Messungen der γ -GT und des Gesamtbilirubins dargestellt.

*Tabelle 36: γ -GT- und Bilirubinwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} . ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.*

γ -GT		Bilirubin	
	Ø Kollektiv 1 (min – max)		Ø Kollektiv 1 (min – max)
Start [U/L]	69,47 (4 – 285)	Start [mg/dL]	0,58 (0,2 – 1,4)
Nadir ¹ [U/L]	312,9 (27 – 1100)	Nadir [mg/dL]	2,79 (0,4 – 18,6)
Ende [U/L]	228,8 (25 – 585)	Ende [mg/dL]	1,58 (0,3 – 7,1)
Signifikante Abweichungen			
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	$p = 0.0049 (**)$	ns ($p = 0.0625$)	

3. Ergebnisse

Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	p = 0.0024 (**)	p = 0.002 (**)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.1094)	ns (p = 0.625)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	p = 0.0001 (***)	p = 0.0114 (*)

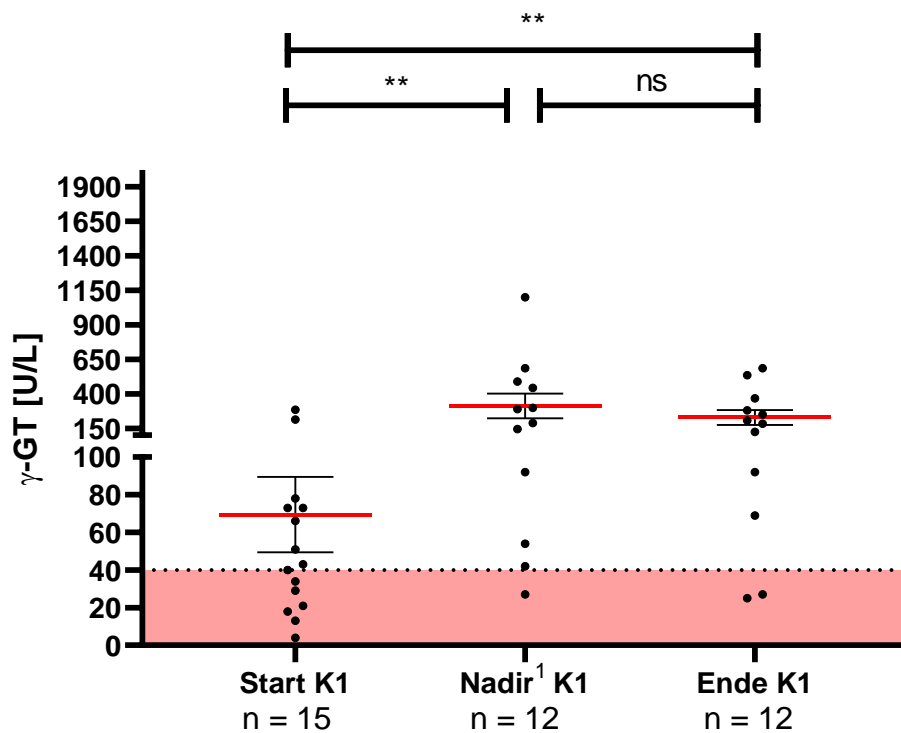


Abbildung 44: γ -GT-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir $< 100000 \text{ } \mu\text{L}^{-1}$ jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

3. Ergebnisse

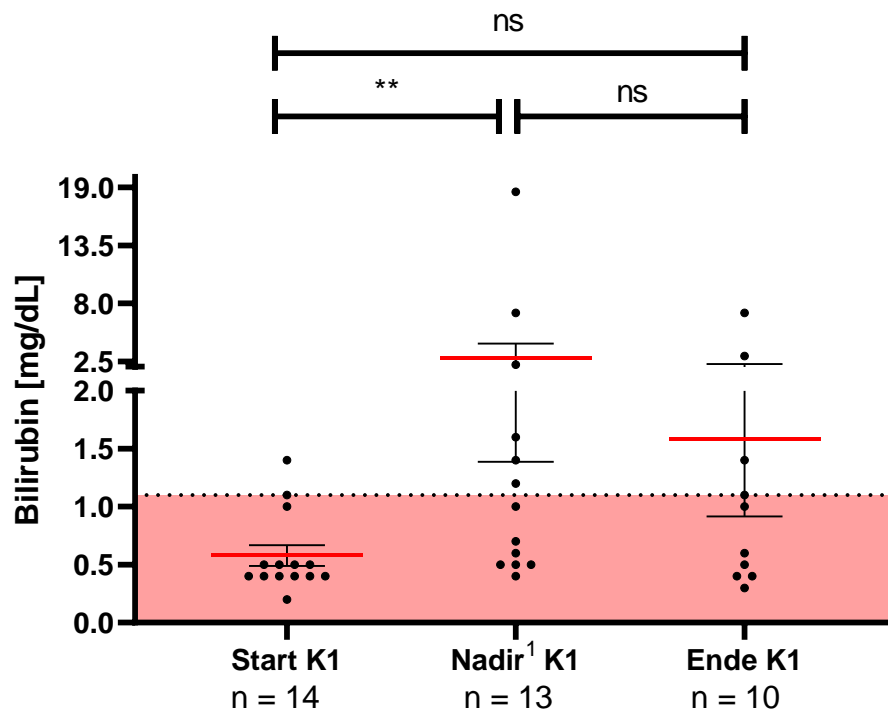


Abbildung 45: Bilirubinwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Weitere Korrelationen

Im ersten Kollektiv (Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1}) ließen sich keine Korrelationen zwischen den Blutparametern am Messpunkt des Thrombozyten-Nadirs finden.

Thrombozytenverläufe

Unter dem ersten Kollektiv (Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1}) wurde für jeden Patienten der Thrombozytenverlauf während der Behandlung analysiert. Untersucht wurde der erste Messpunkt, an dem die Thrombozytenzahl < 100000 * μL^{-1} gefallen ist. Zusätzlich wurde der erste Tag an dem die Thrombozytenwerte einen relativen Abfall von 50 %, 40 % und 30 % erfuhren festgehalten.

Die Mehrheit der Patienten weist vor dem 90. Tag nach der Baseline das erste Mal Thrombozytenwerte < 100000 * μL^{-1} auf. Diese wurden daraufhin als „early onset“ bezeichnet. Zur Gruppe „late onset“ wurden diejenigen Patienten eingeordnet, die den Abfall < 100000 * μL^{-1} nach dem 90. Tag nach der Baseline aufwiesen. In der Tabelle 37 sind die medianen Werte der Thrombozytenwerte dargestellt.

Abbildung 46 zeigt die Mediankurve der Thrombozytenwerte mit dem Interquartilsabstand der Patienten des ersten Kollektivs.

*Tabelle 37: Analyse der Thrombozytenverläufe der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1} .*

	Median	Median „early onset“	Median „late onset“
Erster Tag < 100000 μL^{-1}	68 Tage (n = 15)	47 Tage (n = 10)	351 Tage (n = 5)
Erster Tag < 150000 μL^{-1}	45 Tage (n = 15)	37 Tage (n = 10)	170 Tage (n = 5)
Erster Tag Abfall > 50 %	47 Tage (n = 15)	37 Tage (n = 10)	194 Tage (n = 5)
Erster Tag Abfall > 40 %	46 Tage (n = 15)	37 Tage (n = 11)	192 Tage (n = 4)
Erster Tag Abfall > 30 %	37 Tage (n = 15)	36 Tage (n = 13)	90 Tage (n = 2)

3. Ergebnisse

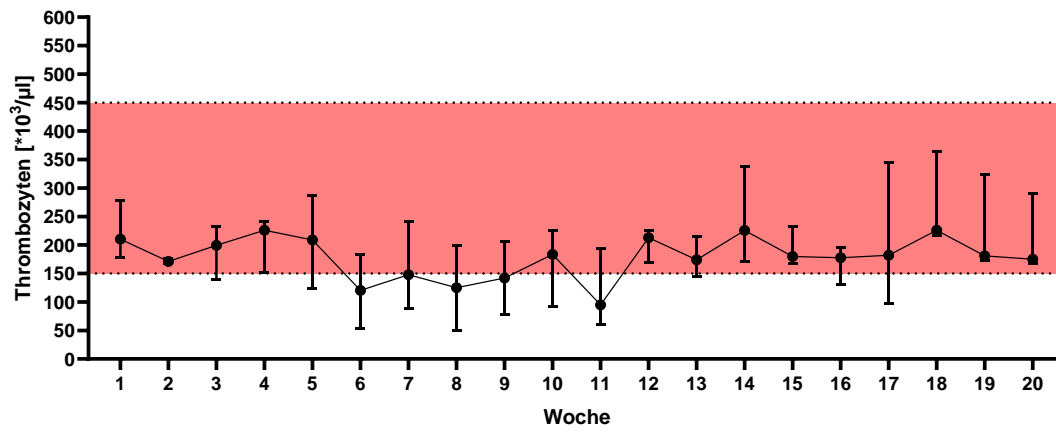


Abbildung 46: Mediankurve mit Interquartilsabstand der Thrombozytenmessungen der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir $< 100000 \text{ } \mu\text{L}^{-1}$.

Klinische Ereignisse

Thrombosen, Blutungen, HIT

Im folgenden Abschnitt wurden die in Tabelle 7 und Tabelle 8 genannten dokumentierten, klinischen Ereignisse im Behandlungszeitraum untersucht. Zunächst erfolgte die Analyse der Parameter aus Tabelle 7 für das Kollektiv 1 (Thrombozyten-Nadir $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$). Vier Patienten aus dem ersten Kollektiv rücken aus klinischer Sicht in den Vordergrund. Insgesamt wurden drei Blutungen und eine Thrombose dokumentiert. Bei der Thrombose handelte es sich um eine Mehretagenthrombose, die ultimativ zum Tode des Patienten führte. Von den drei Blutungen ließ sich eine als periinterventionelle, iatrogene Blutung einordnen. Ferner wurde bei einer weiteren Patientin eine akute myeloische Leukämie (AML) entdeckt, die zur Thrombozytopenie und damit ebenfalls zu einer Blutung führte. Das dritte Blutungsereignis, bei dem es sich um eine spontane Metastasenblutung im Lobus frontalis handelt, endete für die betroffene Patientin tödlich. Eine HIT-Testung fiel negativ aus.

Blutproduktverbrauch

Für die Kollektive 1 – 4 wurde der dokumentierte Blutproduktverbrauch während des gesamten Behandlungszeitraums untersucht. In Tabelle 38 findet sich die Anzahl an verbrauchten Erythrozyten-, Thrombozyten- und Plasmakonzentraten. Erhielt ein Patient mehrere Konzentrate einer Zellgruppe, wurde es trotz dessen als einfacher Verbrauch gewertet.

Im ersten Kollektiv (Thrombozyten-Nadir $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$) erhielten drei Patienten insgesamt 14 Erythrozytenkonzentrate, weitere drei Patienten erhielten insgesamt sieben Thrombozytenkonzentrate.

Tabelle 38: Blutproduktverbrauch des ersten Kollektivs.

	Erythrozyten- konzentrate	Thrombozyten- konzentrate	Plasmakonzentrate
Anzahl an Patienten Kollektiv 1	3	3	0

3.5.1.1 Subkohorte des ersten Kollektivs

Wie bereits in der Einleitung dieses Abschnitts beschrieben, wird im folgenden Teil eine gesonderte Gruppe an Patienten analysiert. Ein Patient wird nicht in die Gruppe zugeordnet, wenn mindestens ein nachfolgendes Kriterium zutrifft:

1. Weniger als zwei Thrombozytenmessungen $< 100000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$
2. Thrombozytopenie erklärbar/ausgelöst durch eine andere Erkrankung
3. Thrombozytopenie erklärbar/ausgelöst durch Einnahme eines anderen Medikamentes

Durch diese drei Kriterien verbleiben acht Patienten, die eine gesonderte Gruppe bilden. Bei diesen Patienten ist weder laborchemisch noch anamnestisch eine erklärbare Ursache der Thrombozytopenie nachweisbar. Dennoch unterscheiden sich die Blutanalysen der Patienten, sodass neben den Thrombozyten ebenfalls weitere Blutzellen im unphysiologischen Bereich liegen können.

Die patientenspezifischen Daten der acht Patienten sind in Tabelle 39 dargestellt. Neben den demographischen Daten sind zusätzlich die klinisch relevanten Daten und wichtige Ereignisse des Thrombozytenabfalls notiert. In Abbildung 47 und 48 sind die Verlaufskurven der Thrombozyten der acht Patienten gezeigt.

Die Patienten der Subgruppe machen 3,16 % der Patienten mit vollständigen Daten aus ($n = 253$). Unter den acht Patienten befinden sich sieben Männer und eine Frau. Das Alter der Patienten erstreckt sich von 32 bis 79 Jahren. Mit einer Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab wurden sieben Patienten behandelt. Patient 5 erhielt Ipilimumab als Monotherapie. Es wurden zwei klinische Zwischenfälle während der Behandlung dokumentiert. Zum einen handelt es sich um eine Metastasenblutung und zum anderen um eine Mehretagenthrombose. Insgesamt sind drei Patienten der Subkohorte während der Therapie verstorben.

3. Ergebnisse

Tabelle 39: Charakteristik der Patienten mit einem längeren, unerklärlichen Thrombozytenabfall $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ (Subkohorte).

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Alter	61 Jahre	30 Jahre	79 Jahre	33 Jahre
Geschlecht (m/w)	m	m	w	m
Medikament	Ipilimumab + Nivolumab	Ipilimumab + Nivolumab	Ipilimumab + Nivolumab	Ipilimumab + Nivolumab
Erster Tag $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$	69. Tag	68. Tag	48. Tag	192. Tag
Erster Tag Abfall $> 50 \%$	36. Tag	69. Tag	25. Tag	192. Tag
Erster Tag Abfall $> 40 \%$	36. Tag	67. Tag	25. Tag	192. Tag
Erster Tag Abfall $> 30 \%$	36. Tag	67. Tag	25. Tag	90. Tag
Länge der TZP	4 Tage	4 Tage	19 Tage	N/A
Relativer Abfall der Thrombozyten	85,61 %	56,61 %	95,1 %	78,1 %
Thrombose während Behandlung	Nein	Nein	Nein	Nein
Blutung während Behandlung	Nein	Nein	Ja	Nein
Blutproduktverbrauch während Therapie	Nein	Nein	Ja	Nein
Verstorben während Therapie	Nein	Nein	Ja	Nein
	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8
Alter	72 Jahre	67 Jahre	32 Jahre	68 Jahre
Geschlecht (m/w)	m	m	m	m

3. Ergebnisse

Medikament	Ipilimumab	Ipilimumab + Nivolumab	Ipilimumab + Nivolumab	Ipilimumab + Nivolumab
Erster Tag < 100000 * μL^{-1}	23. Tag	46. Tag	37. Tag	57. Tag
Erster Tag Abfall > 50 %	23. Tag	47. Tag	37. Tag	37. Tag
Erster Tag Abfall > 40 %	23. Tag	46. Tag	37. Tag	37. Tag
Erster Tag Abfall > 30 %	21. Tag	46. Tag	10. Tag	37. Tag
Mindestlänge der TZP	3 Tage	11 Tage	4 Tage	9 Tage
Relativer Abfall der Thrombozyten	67 %	75 %	76 %	83 %
Thrombose während Behandlung	Nein	Nein	Nein	Ja
Blutung während Behandlung	Nein	Nein	Nein	Nein
Blutproduktverbrauch während Therapie	Ja	Nein	Nein	Nein
Verstorben während Therapie	Ja	Nein	Nein	Ja

3. Ergebnisse

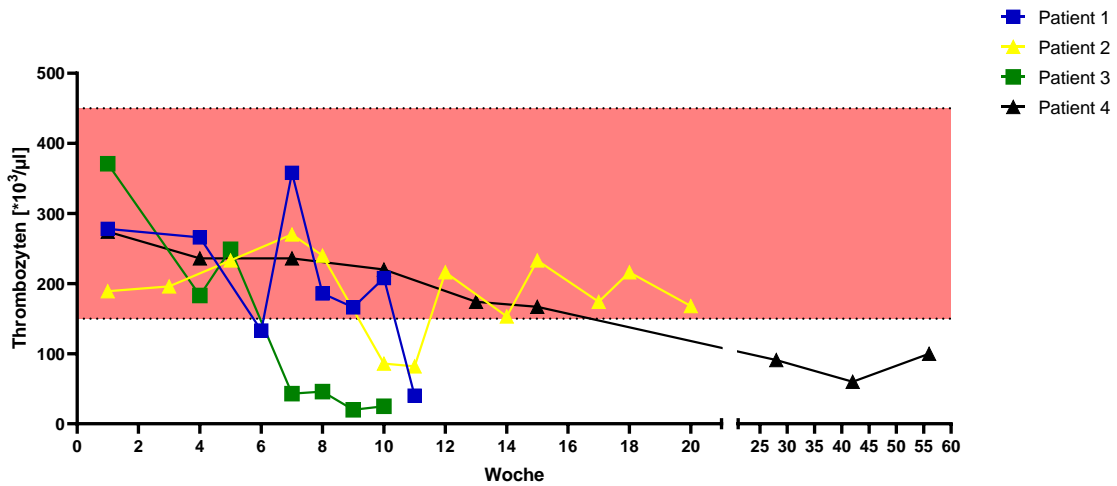


Abbildung 47: Thrombozytenverlauf der ersten vier Patienten mit einem längeren, unerklärlichen Thrombozytenabfall $< 100000 \text{ } \mu\text{L}^{-1}$ (Subkohorte). Roter Bereich = Normbereich.

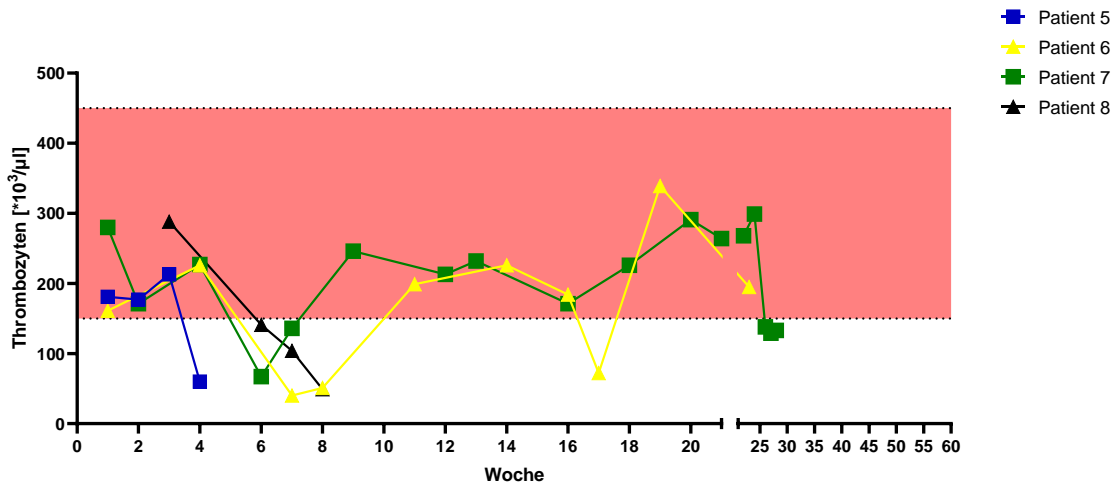


Abbildung 48: Thrombozytenverlauf der letzten vier Patienten mit einem längeren, unerklärlichen Thrombozytenabfall $< 100000 \text{ } \mu\text{L}^{-1}$ (Subkohorte). Roter Bereich = Normbereich.

Durch die Darstellung der Thrombozyten-Verlaufskurven (Abbildung 47 und 48) wird der Zeitpunkt des Auftretens der Thrombozytopenie verdeutlicht. Ein Abfall der Thrombozyten von 30 – 50 % trat im Bereich von 30 – 90 Tagen auf mit Ausnahme von Patient 4. Die absolute Thrombozyten-Schwelle von $100000 \text{ } \mu\text{L}^{-1}$ wurde bei sieben der acht Patienten im selben Zeitintervall (23 – 69 Tage) unterschritten. Patient vier fiel erstmalig nach 192 Tagen unter jene Schwelle. Der relative Abfall, ausgehend von dem Therapiebeginn/Baseline, beträgt 56,61

– 95,1 %. Bei sieben der acht Patienten konnte die minimale Länge der TZP ermittelt werden, welche sich von 3 – 19 Tagen erstreckt.

Alle Blutwerte der acht Patienten der Subkohorte sind in Tabelle 40 zum Messpunkt des Thrombozyten-Nadirs aufgelistet.

Der Thrombozyten-Nadir bewegt sich bei den acht Patienten im Bereich von $20000 - 82000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$. Bei den Erythrozyten und den Hb-Werten bewegen sich die Patienten 1 – 4 im physiologischen Bereich. Die Patienten 5 – 8 weisen erniedrigte Werte auf (Erythrozyten-Bereich: $2,56 - 5,14 \cdot 10^6 \cdot \mu\text{L}^{-1}$, Hb-Bereich: $6,9 - 15,3 \text{ mg/dL}$). Die Werte des MPVs liegen lediglich bei den Patienten 1 und 3 leicht über dem physiologischen Niveau (Bereich: $9 - 13,3 \text{ fL}$). Alle übrigen Patienten liegen diesbezüglich im Normbereich. Darauffolgend wurden die weißen Blutzellen analysiert. Die Leukozyten sind im Allgemeinen bei zwei Patienten deutlich unter dem unteren Schwellenwert von $4000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ abgesunken (Bereich: $2070 - 7050 \mu\text{L}^{-1}$). Bei fünf Patienten befinden sich die Messwerte der Lymphozyten unter der Schwelle von $1 \cdot 10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ (Bereich: $0,2 - 2,42 \cdot 10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$). Die Werte der neutrophilen Granulozyten bewegen sich bei allen acht Patienten im physiologischen Bereich (Bereich: $1,61 - 7,14 \cdot 10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$). Es folgen die organspezifischen Parameter. Die Gerinnungsparameter stehen bei drei Patienten zur Verfügung. Während die aPTT im Normbereich bei $21 - 22 \text{ s}$ liegt, ist der Quick-Wert bei zwei dieser Patienten erniedrigt (Bereich: $75 - 98 \%$). Als Nierenparameter wurden das Kreatinin und die GFR analysiert. Die GFR liegt lediglich bei Patient 4 unter dem Referenzbereich des jeweiligen Patientenalters (Bereich: $74,5 - 213,9 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Bei den Messungen des Kreatinins weisen zwei Patienten Werte auf, die niedriger als der Referenzbereich sind (Bereich: $0,4 - 1 \text{ mg/dL}$). Vier Patienten treten auf Grund erhöhter GOT-Werte in den Vordergrund (Bereich: $11 - 503 \text{ U/L}$). Die GPT ist bei fünf Patienten erhöht (Bereich: $11 - 1257 \text{ U/L}$). Die γ -GT und das Gesamtbilirubin wurden als Cholestaseparameter aufgenommen. Vier Patienten sind durch unphysiologisch hohe γ -GT Werte auffällig geworden (Bereich: $42 - 585 \text{ U/L}$). Das Gesamtbilirubin ist bei sieben Patienten aufgenommen worden. Vier dieser sieben Patienten weisen einen Wert über dem Referenzbereich auf (Bereich: $0,5 - 7,1 \text{ mg/dL}$). Als einziger Entzündungsparameter wurde das unspezifische

3. Ergebnisse

CRP festgehalten. Bei allen Patienten liegt der Wert (Bereich: 1,26 – 1567 mg/dL) über dem Referenzbereich.

*Tabelle 40: Blutparameter der Patienten mit einem längeren, unerklärlichen Thrombozytenabfall < 100000 * μL^{-1} (Subkohorte) jeweils am Tage der Messung des Thrombozyten-Nadirs.*

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8
Thrombozyten [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	40	82	20	60	60	40	67	49
Erythrozyten [$10^6 * \mu\text{L}^{-1}$]	4,74	4,45	4,3	5,14	2,56	3,81	3,31	2,58
Hb [g/dL]	13,6	12,5	12,1	15,3	7,4	11,1	10,8	6,9
MPV [fL]	13,2	11,9	13,3	12,9	9	10,9	11,3	9,7
Leukozyten [μL^{-1}]	6040	4870	4260	7050	3070	6030	3690	2070
Lymphozyten [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	1,1	0,85	0,61	2,42	0,2	1,6	0,82	0,33
Neutr. Granulozyten [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	4,08	3,75	3,42	3,64	7,14	3,29	2,61	1,61
Quick-Wert [%]	n/v	75	98	n/v	81	n/v	n/v	n/v
aPTT [s]	n/v	22	21	n/v	22	n/v	n/v	n/v
Kreatinin [mg/dL]	0,7	0,8	0,7	1	0,5	1	0,8	0,4
GFR [ml/min/1,73 m^2]	114,7	113,5	n/v	85,5	163,9	74,5	112	213,9
CRP [mg/dL]	1,26	15,67	2,31	n/v	10,11	2,75	13,14	n/v
GOT [U/L]	503	311	114	38	77	29	374	11
GPT [U/L]	1257	224	255	71	196	38	261	11
Bilirubin [mg/dL]	7,1	0,7	2,2	1,2	0,5	0,5	1,4	n/v
γ -GT [U/L]	585	189	n/v	42	289	54	444	38

3.5.2 Kollektiv 2

In folgendem Abschnitt werden die Analysen der zweiten Kohorte (n = 23) vorgestellt. Sämtliche Patienten dieses Kollektivs weisen während des Behandlungszeitraums mindestens einen Thrombozytenwert unter $150000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ auf und erfüllen damit die Kriterien einer Thrombozytopenie (siehe 1.1.3). Die Blutwerte wurden für den Start und das Ende der Behandlung dokumentiert. Zusätzlich ist die Messung des jeweiligen Blutparameters am Tag des Thrombozyten-Nadirs festgehalten worden. Der Einfachheit halber wird diese Messung als „Nadir“ bezeichnet.

Der Aufbau dieses Abschnitts erfolgt analog dem ersten Kollektiv (Thrombozyten-Nadir $< 100000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$). Da keine dramatischen Abfälle der Thrombozyten bei diesen Patienten erfolgten, wurden keine klinischen Unterlagen zu diesen Fällen untersucht. Lediglich die klinischen Ereignisse wurden festgehalten.

Vergleich der Thrombozytenwerte

Im folgenden Abschnitt sind die Thrombozytenwerte des zweiten Kollektivs dargestellt. Dokumentiert wurden die Thrombozytenwerte am Start und Ende der Behandlung. Zusätzlich ist der Thrombozyten-Nadir aufgelistet. Sowohl die Werte des Thrombozyten Nadirs als auch die Werte der Endmessung sind signifikant niedriger als die Werte der Startmessung. Die Werte des Nadirs sind ebenfalls signifikant niedriger als die des Endes. Im Vergleich zum Nadir der Gesamtkohorte sind die Werte des Nadirs des zweiten Kollektivs signifikant niedriger.

In Abbildung 49 und Tabelle 41 sind die Messungen der Thrombozyten dargestellt.

Tabelle 41: Thrombozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir 100000 – 150000 * μL^{-1} .

	Start	Nadir	Ende
Verfügbare Werte	23	23	23
Mittelwert [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	251	125,1	207,1
Minimum [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	155	104	104
Maximum [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	432	148	350
Normalverteilung (Ja/Nein)	Nein	Nein	Ja
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	p = 0.0192 (*)		
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	p < 0.0001 (****)		
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	p < 0.0001 (****)		
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	p < 0.0001 (****)		

3. Ergebnisse

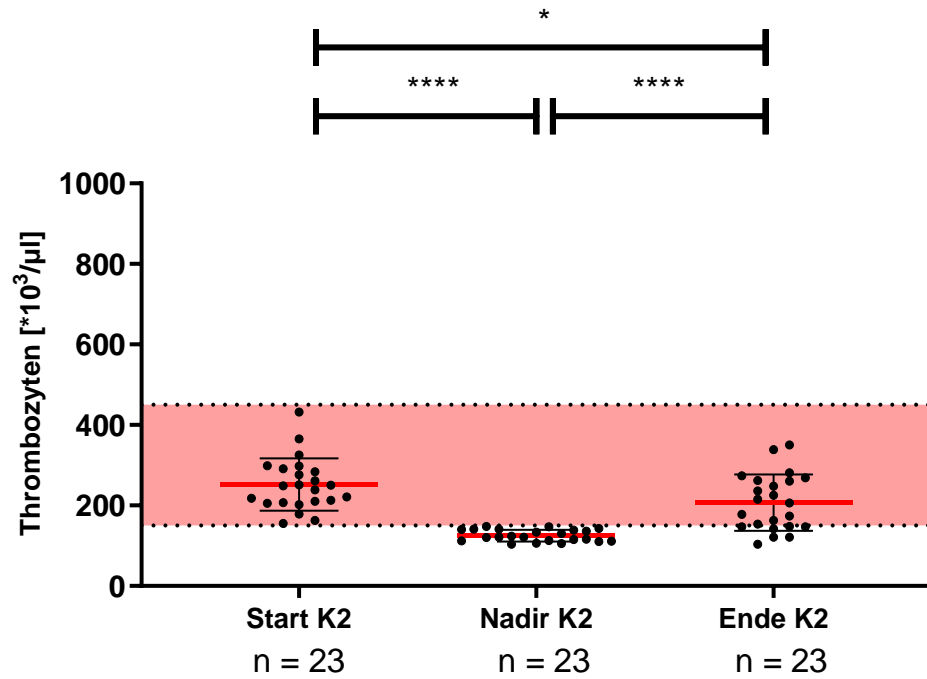


Abbildung 49: Thrombozyten der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von $100000 - 150000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test.

Vergleich der Erythrozytenwerte

Bei den Messungen der Erythrozyten sind keine signifikanten Unterschiede festzustellen.

Es wurde keine Korrelation zwischen den Erythrozyten und dem Thrombozyten-Nadir festgestellt (Abbildung 51).

In Abbildung 50 und Tabelle 42 sind die Messungen der Erythrozyten dargestellt.

*Tabelle 42: Erythrozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} .
¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.*

	Ø Kollektiv 2 (min – max)
Start [$10^6 * \mu\text{L}^{-1}$]	4,58 (3,43 – 5,84)
Nadir ¹ [$10^6 * \mu\text{L}^{-1}$]	4,41 (3,06 – 5,91)
Ende [$10^6 * \mu\text{L}^{-1}$]	4,50 (3,44 – 5,84)
Signifikante Abweichungen	
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.3508)
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	ns (p = 0.0891)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.2177)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	ns (p = 0.9976)

3. Ergebnisse

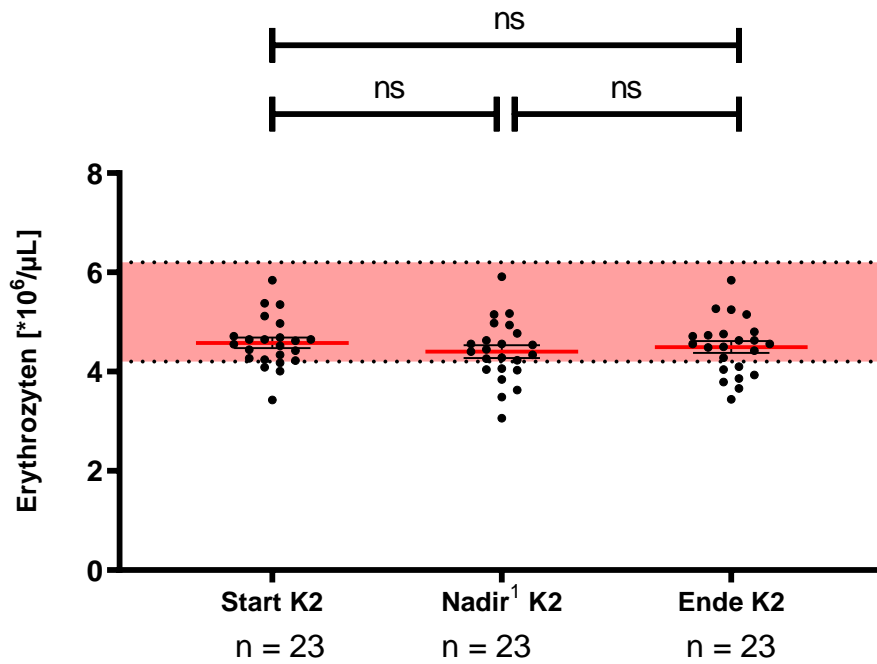


Abbildung 50: Erythrozyten der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von $100000 - 150000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

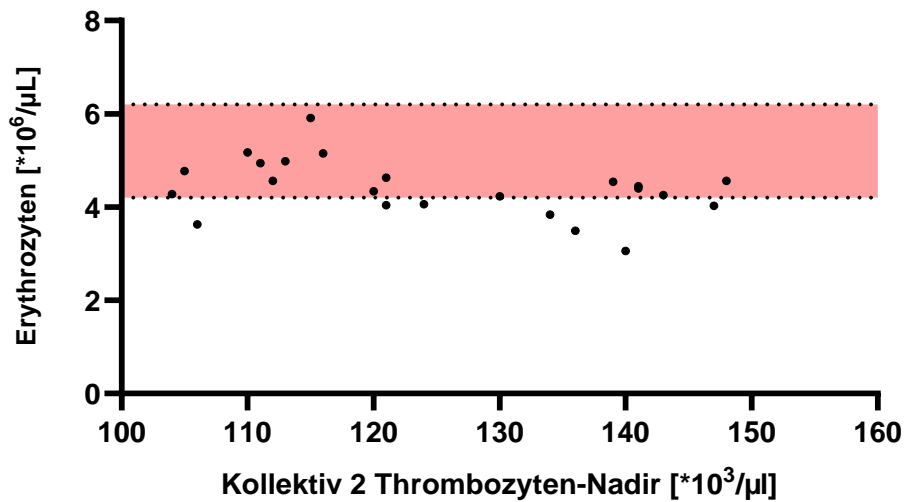


Abbildung 51: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem Erythrozyten-Nadir der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von $100000 - 150000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$. Korrelation getestet durch: Spearman-Test/Pearson-Test.

Vergleich des mittleren Plättchenvolumens (MPV)

Analysen des MPVs zeigen, dass die Werte des Nadirs signifikant über denen der Baseline liegen. Die Messungen am Tag des Nadirs liegen ebenfalls signifikant über denen des Nadirs des Gesamtkollektivs.

Zwischen den Messungen des MPV-Nadirs und dem Thrombozyten-Nadir besteht eine negative Korrelation (Abbildung 53).

In Abbildung 52 und Tabelle 43 sind die Messungen des MPV dargestellt.

Tabelle 43: MPV-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} .
¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

	Ø Kollektiv 2 (min – max)
Start [fL]	10,34 (8,7 – 11,8)
Nadir ¹ [fL]	10,71 (8,7 – 12,3)
Ende [fL]	10,43 (8,6 – 12,3)
Signifikante Abweichungen	
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.5985)
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	p = 0.0409 (*)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.099)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	p = 0.03 (*)

3. Ergebnisse

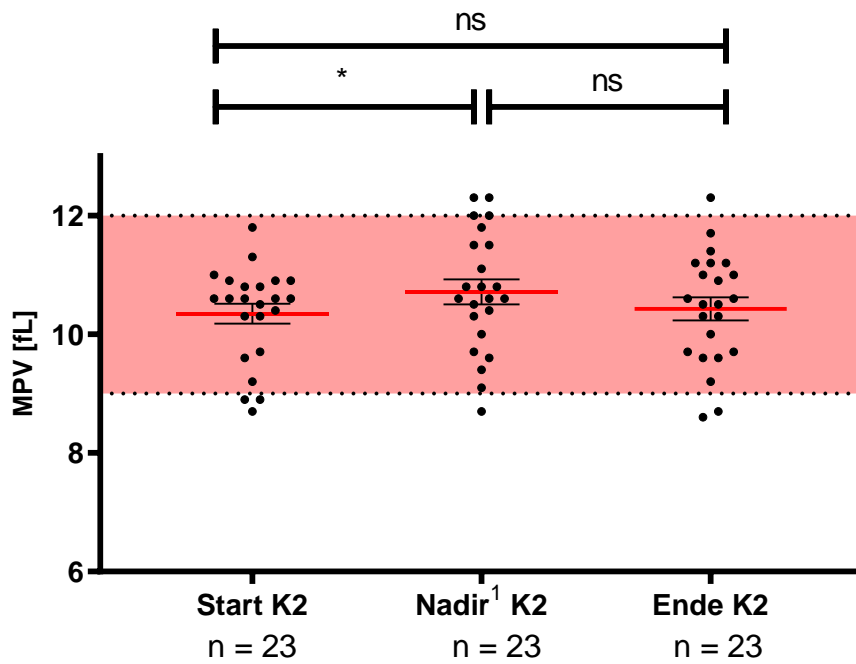


Abbildung 52: MPV-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von $100000 - 150000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

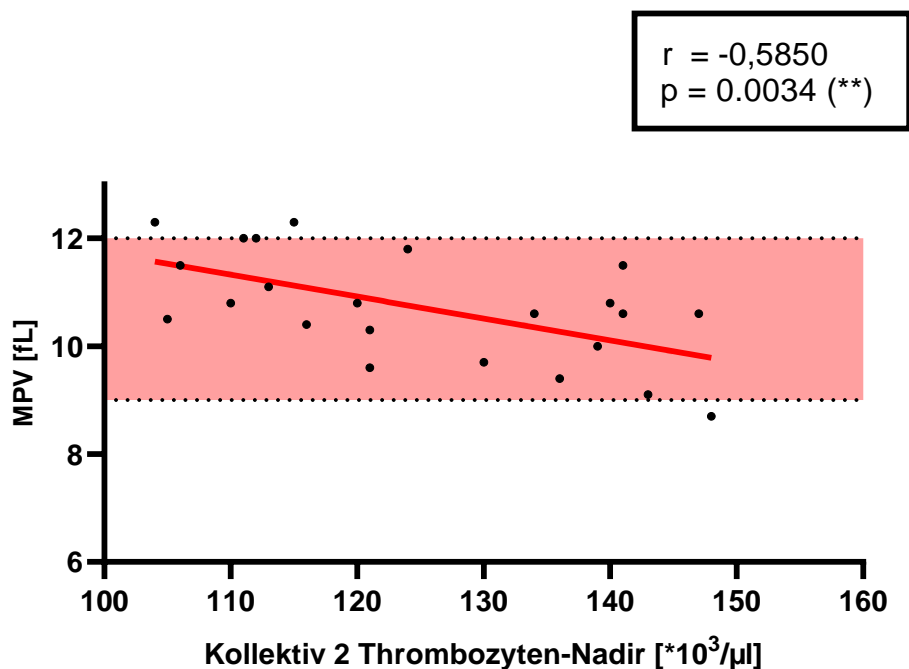


Abbildung 53: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem MPV-Nadir der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von $100000 - 150000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$. Korrelation getestet durch: Spearman-Test/Pearson-Test.

Vergleich der Leukozyten-, Lymphozyten und neutrophile Granulozytenwerte

Der Vergleich der Leukozytenwerte zeigt, dass die Werte des Nadirs signifikant unter denen der Baseline liegen.

Bei den Werten der neutrophilen Granulozyten sind keine signifikanten Unterschiede auffällig.

Die Analyse der Lymphozytenwerte stellt dar, dass die Werte des Nadirs signifikant unter denen der Baseline liegen.

Es wurde keine Korrelation zwischen den Messungen des Leukozyten-Nadirs und dem Thrombozyten-Nadir festgestellt (Abbildung 57).

In den Abbildung 54 – 56 und Tabelle 44 und 45 sind die Messungen der Leukozyten, Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten dargestellt.

*Tabelle 44: Leukozyten- und neutrophile Granulozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} . ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.*

Leukozyten		Neutrophile Granulozyten	
	Ø Kollektiv 2 (min – max)		Ø Kollektiv 2 (min – max)
Start [μL^{-1}]	7803 (3500 – 26640)	Start [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	5,56 (1,74 – 24,01)
Nadir ¹ [μL^{-1}]	7073 (2980 – 16960)	Nadir [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	5,16 (0,58 – 16,45)
Ende [μL^{-1}]	8188 (3660 – 16960)	Ende [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	6,17 (2,32 – 16,45)
Signifikante Abweichungen			
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.5009)	ns (p = 0.3209)	

3. Ergebnisse

Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	ns (p = 0.2726)	ns (p = 0.5958)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	p = 0.021 (*)	ns (p = 0.0730)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	ns (p = 0.3792)	ns (p = 0.5798)

Tabelle 45: Lymphozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} .
¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Lymphozyten	
	Ø Kollektiv 2 (min – max)
Start [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	1,35 (0,49 – 2,3)
Nadir ¹ [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	1,23 (0,32 – 3,08)
Ende [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	1,15 (0,32 – 2,37)
Signifikante Abweichungen	
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	p = 0.0412 (*)
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	ns (p = 0.416)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.4894)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	ns (p = 0.2788)

3. Ergebnisse

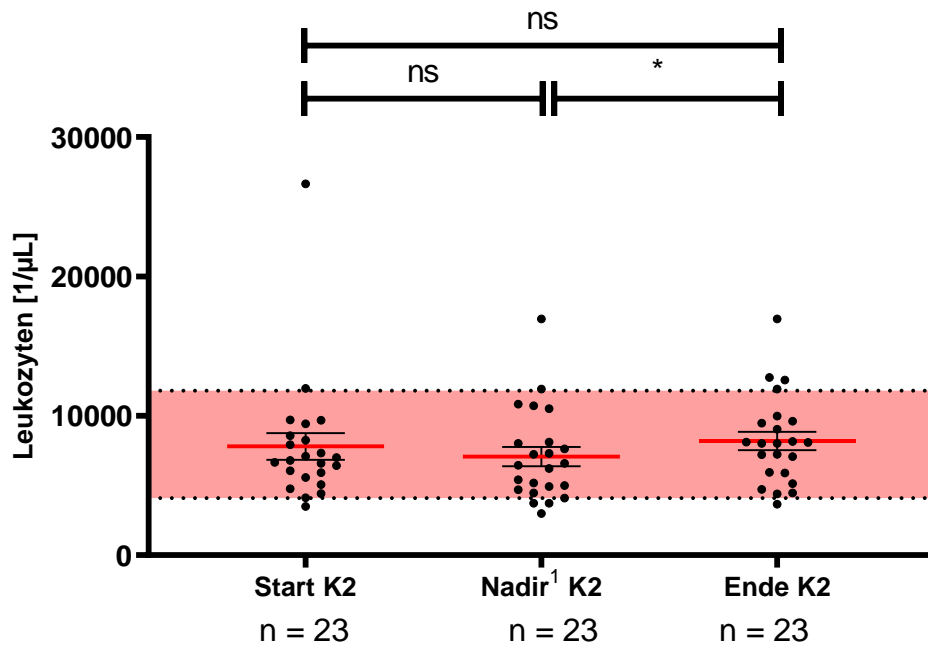


Abbildung 54: Leukozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von $100000 - 150000 \text{ } \mu\text{L}^{-1}$ jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

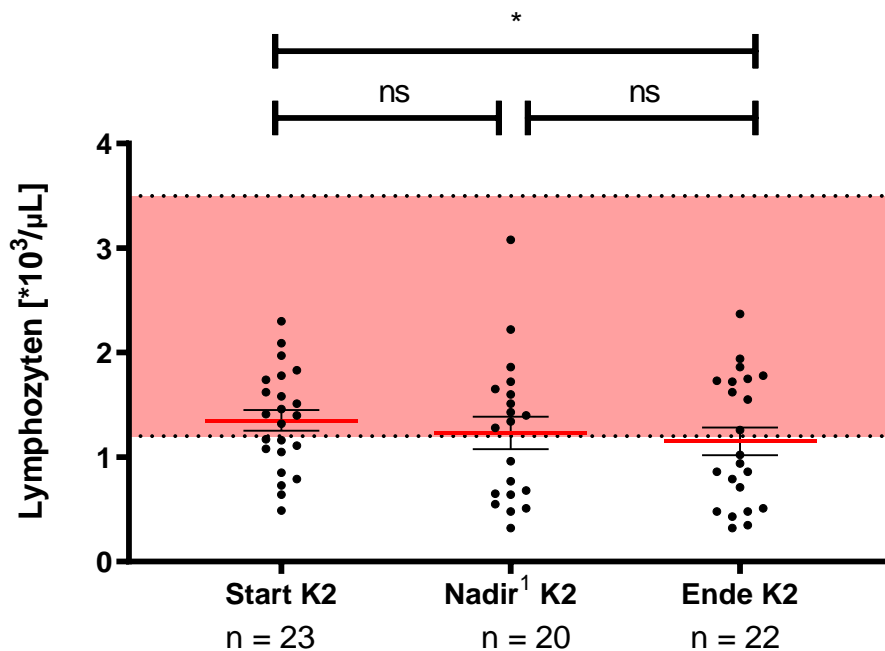


Abbildung 55: Lymphozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von $100000 - 150000 \text{ } \mu\text{L}^{-1}$ jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

3. Ergebnisse

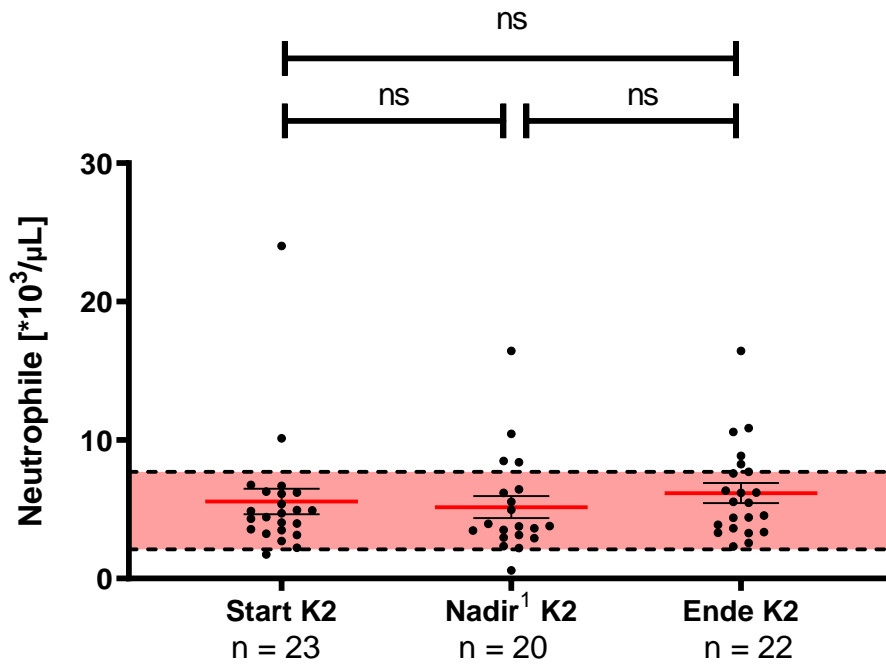


Abbildung 56: Neutrophile Granulozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von $100000 - 150000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

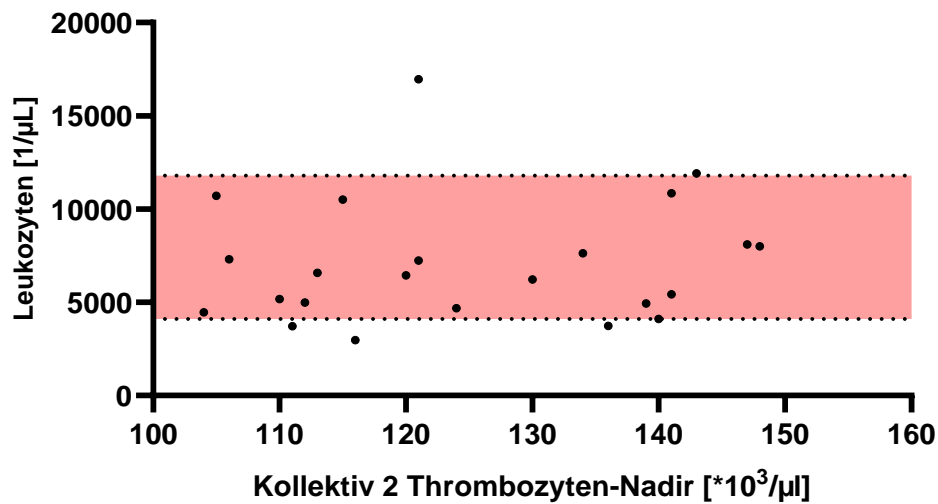


Abbildung 57: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem Leukozyten-Nadir der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von $100000 - 150000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$. Korrelation getestet durch: Spearman-Test/Pearson-Test.

Vergleich der Hämoglobinwerte

Im zweiten Kollektiv zeigen die Analysen, dass die Werte des Nadirs signifikant unter denen der Baseline liegen.

In Abbildung 58 und Tabelle 46 sind die Messungen des Hämoglobins dargestellt.

*Tabelle 46: Hämoglobinwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} .
¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.*

	Ø Kollektiv 2 (min – max)
Start [g/dL]	13,26 (8,2 – 17,1)
Nadir ¹ [g/dL]	12,58 (7,8 – 17,1)
Ende [g/dL]	12,81 (9,6 – 16,5)
Signifikante Abweichungen	
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.2086)
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	p = 0.0169 (*)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.4909)

3. Ergebnisse

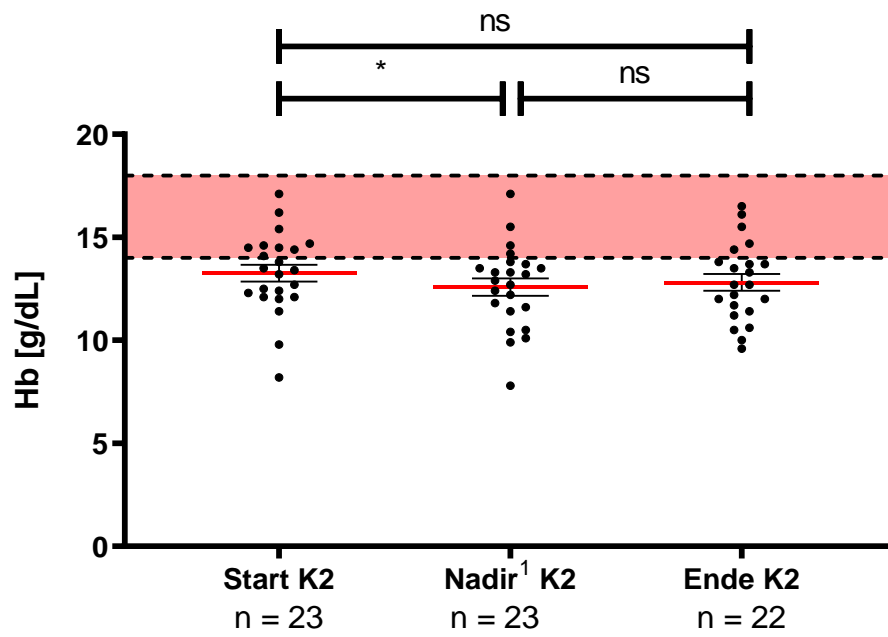


Abbildung 58: Hämoglobinwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von $100000 - 150000 \text{ } \mu\text{L}^{-1}$ jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Vergleich der Leberparameter

Der Vergleich der Messungen der Leberparameter Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) ergibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messpunkten des zweiten Kollektivs und der Gesamtkohorte.

In den Abbildung 59, 60 und Tabelle 47 sind die Messungen der GOT und GPT dargestellt.

Tabelle 47: GOT- und GPT-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} . ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

GOT		GPT
	Ø Kollektiv 2 (min – max)	Ø Kollektiv 2 (min – max)
Start [U/L]	27,48 (6 – 34)	25,90 (5 – 83)
Nadir ¹ [U/L]	33,84 (11 – 87)	29,50 (12 -106)
Ende [U/L]	27,48 (10 – 104)	27,22 (8 – 67)
Signifikante Abweichungen		
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.4373)	ns (p = 0.627)
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	ns (p = 0.144)	ns (p = 0.5767)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.1655)	ns (p = 0.6588)

3. Ergebnisse

Signifikante Abweichung zu Nadir gesamt	ns (p = 0.7132)	ns (p = 0.5254)
---	-----------------	-----------------

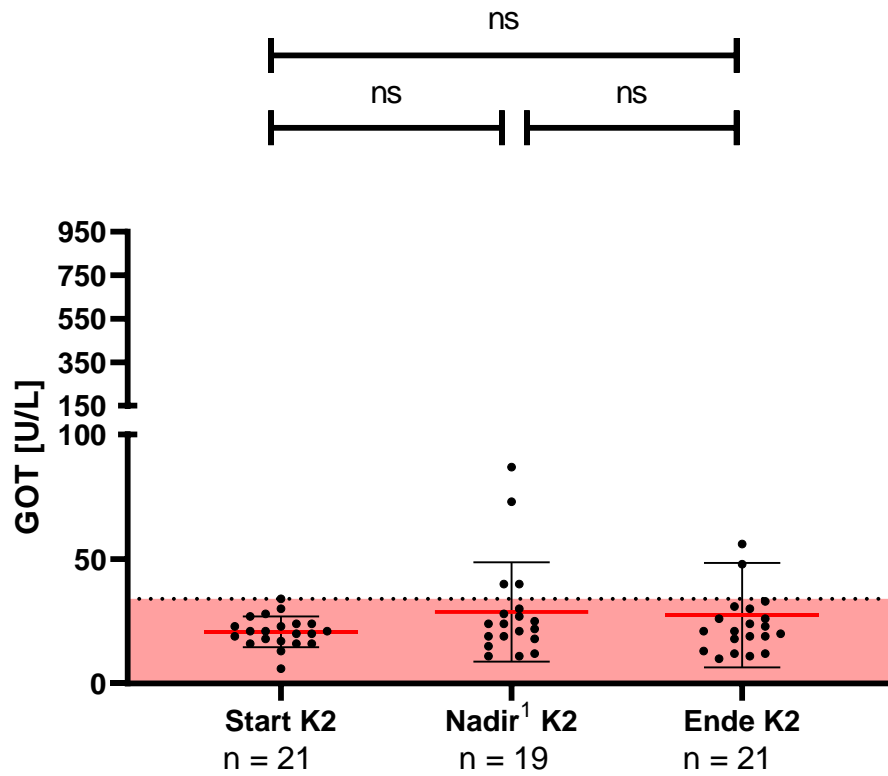


Abbildung 59: GOT-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von $100000 - 150000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

3. Ergebnisse

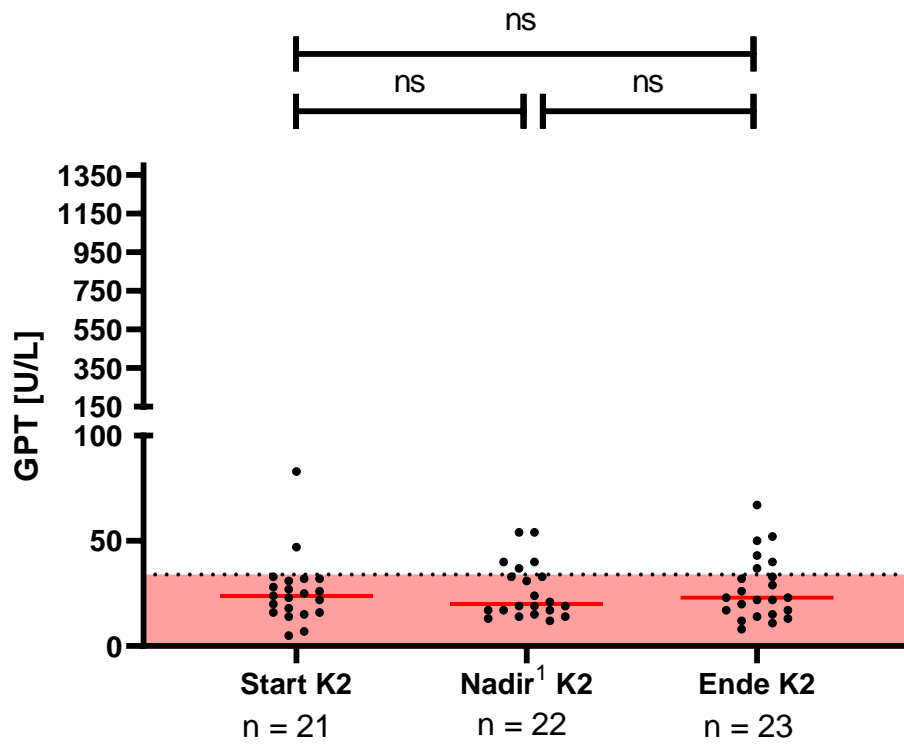


Abbildung 60: GPT-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von $100000 - 150000 \text{ } \mu\text{L}^{-1}$ jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Vergleich der Gerinnungsparameter

Sowohl bei den Messungen der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) als auch bei denen des Quick-Wertes sind keine signifikanten Unterschiede auffällig geworden, wobei zwei Analysen der aPTT aufgrund mangelnder Datenpaare nicht möglich waren.

In den Abbildung 61, 62 und Tabelle 48 sind die Messungen des Quick-Wertes und der aPTT dargestellt.

*Tabelle 48: Quick- und aPTT-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} . ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.*

Quick-Wert		aPTT	
	Ø Kollektiv 2 (min – max)		Ø Kollektiv 2 (min – max)
Start [%]	107,2 (80 – 130)	Start [s]	22 (21 – 23)
Nadir ¹ [%]	84,83 (40 – 114)	Nadir [s]	20,5 (18 – 24)
Ende [%]	88,29 (40 – 123)	Ende [s]	24,5 (21 – 30)
Signifikante Abweichungen			
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.75)	Nicht möglich (n/a)	
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	ns (p = 0.5)	Nicht möglich (n/a)	
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.75)	ns (p > 0.9999)	

3. Ergebnisse

Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	ns (p = 0.3041)	ns (p = 0.1064)
--	-----------------	-----------------

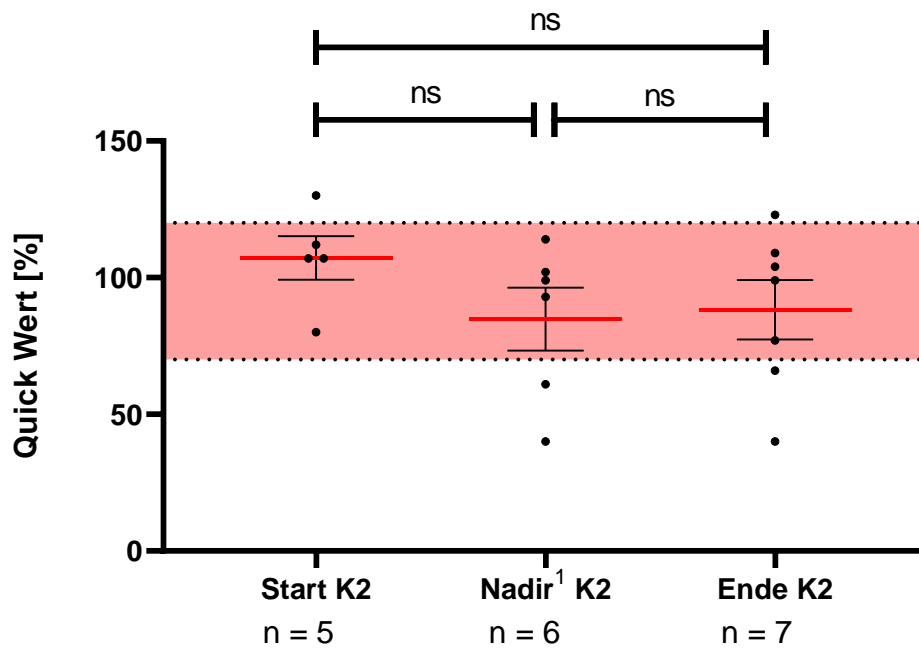


Abbildung 61: Quick-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

3. Ergebnisse

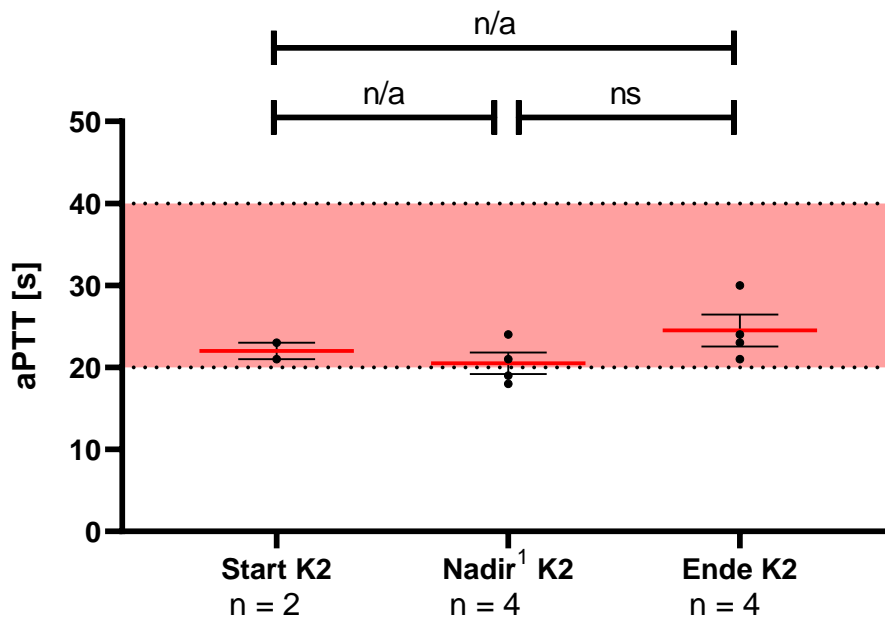


Abbildung 62: aPTT-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von $100000 - 150000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Vergleich der Nierenparameter

Die beiden Nierenparameter (glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und Serumkreatinin) weisen keine signifikante Unterschiede in den Messungen auf.

In den Abbildung 63, 64 und Tabelle 49 sind die Messungen der GFR und des Kreatinins dargestellt.

*Tabelle 49: GFR- und Kreatininwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} . ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.*

GFR		Kreatinin	
	Ø Kollektiv 2 (min – max)		Ø Kollektiv 2 (min – max)
Start [ml/min/1,73 m ²]	85,35 (44,5 – 128,3)	Start [mg/dL]	0,88 (0,6 – 1,5)
Nadir ¹ [ml/min/1,73 m ²]	84,14 (45,7 – 152,4)	Nadir [mg/dL]	0,93 (0,5 – 1,5)
Ende [ml/min/1,73 m ²]	80,95 (37,1 – 130,1)	Ende [mg/dL]	0,99 (0,5 – 1,8)
Signifikante Abweichungen			
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.2303)	ns (p = 0.1555)	
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	ns (p = 0.6672)	ns (p = 0.1975)	
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.32)	ns (p = 0.2007)	

3. Ergebnisse

Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	ns (p = 0.3632)	ns (p = 0.0967)
--	-----------------	-----------------

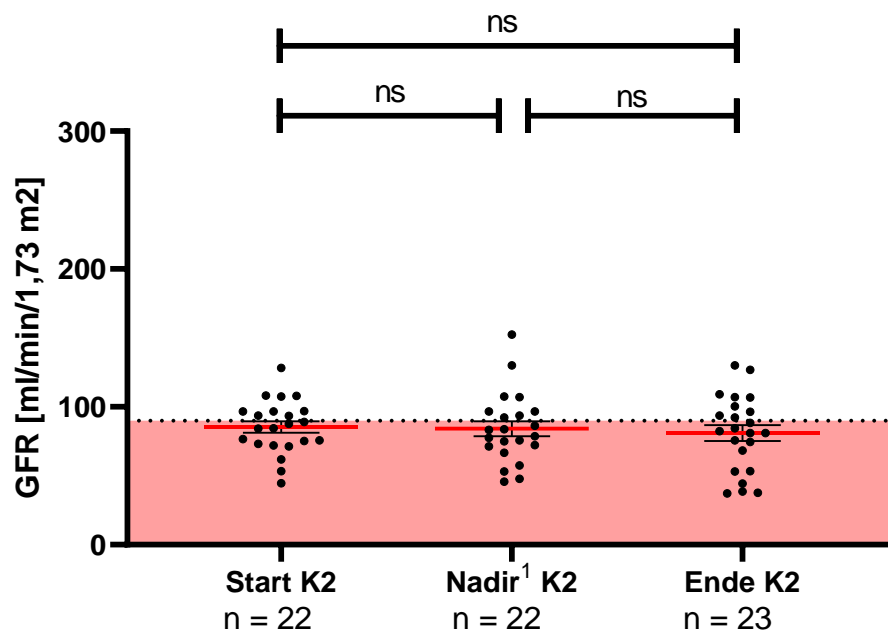


Abbildung 63: GFR-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

3. Ergebnisse

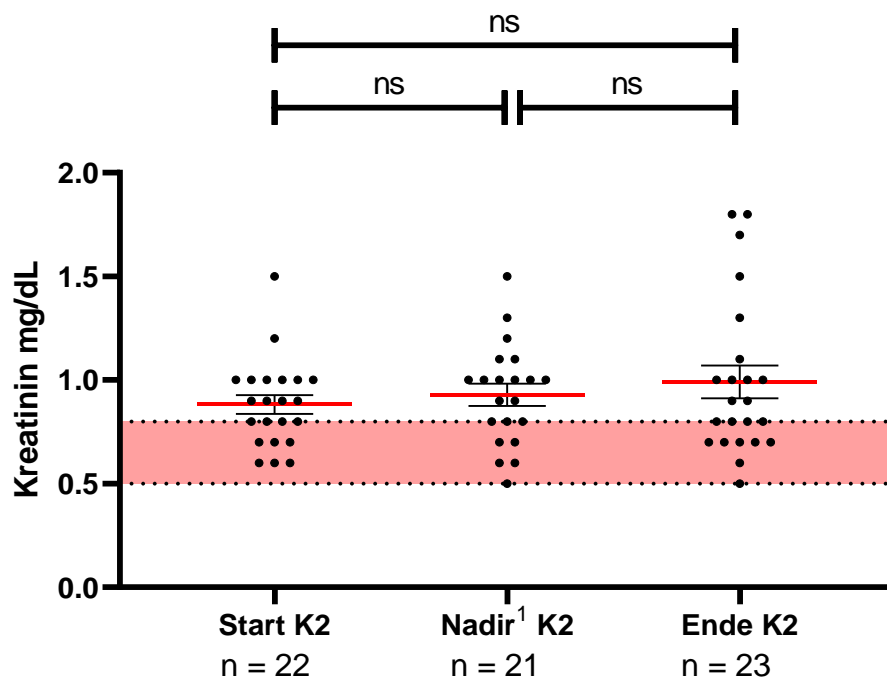


Abbildung 64: Kreatininwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von $100000 - 150000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Vergleich des C-Reaktiven Proteins

Die Messungen des C-Reaktive Proteins (CRP) weisen keine signifikanten Unterschiede auf.

In Abbildung 65 und Tabelle 50 sind die Messungen des CRPs dargestellt.

*Tabelle 50: CRP-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 * μL^{-1} . ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.*

CRP	
	Ø Kollektiv 2 (min – max)
Start [mg/dL]	2,84 (0,11 – 13,56)
Nadir ¹ [mg/dL]	6,17 (0,03 – 15,46)
Ende [mg/dL]	2,59 (0,03 – 9)
Signifikante Abweichungen	
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p > 0.9999)
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	ns (p = 0.5)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.1444)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	ns (p = 0.3044)

3. Ergebnisse

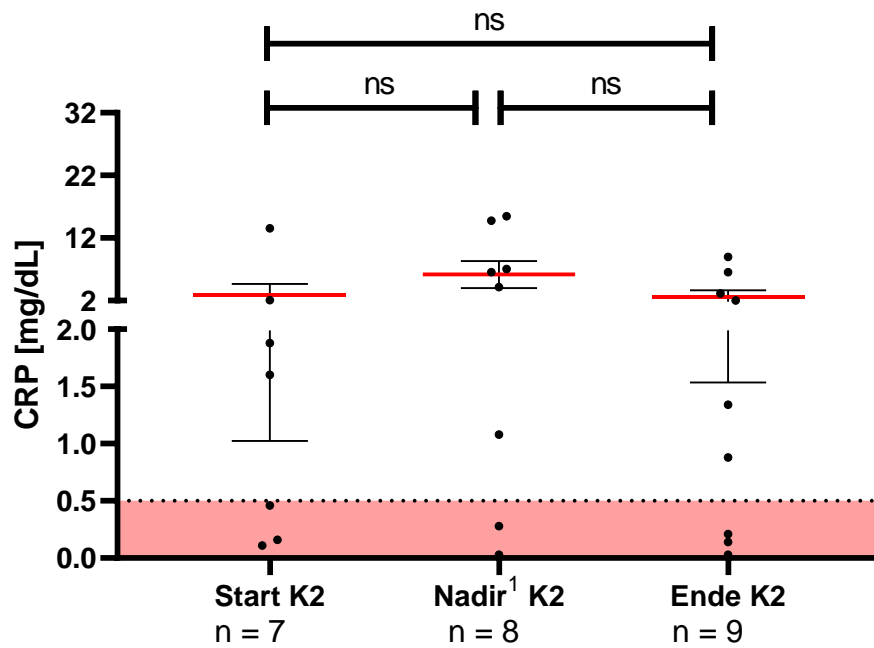


Abbildung 65: CRP-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von $100000 - 150000 \text{ } \mu\text{L}^{-1}$ jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Vergleich der Cholestaseparameter

Im zweiten Kollektiv sind bei den Messungen der Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT) die Endwerte signifikant über denen des Nadirs.

Bei den Messungen des Bilirubins dagegen liegen die Endwerte im Vergleich zur Baseline und dem Nadir signifikant höher.

In den Abbildung 66, 67 und Tabelle 51 sind die Messungen der γ -GT und des Gesamtbilirubins dargestellt.

Tabelle 51: γ -GT-Werte und Bilirubinwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 μL^{-1} . ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

γ -GT		Bilirubin	
	Ø Kollektiv 2 (min – max)		Ø Kollektiv 2 (min – max)
Start [U/L]	43,67 (12 – 87)	Start [mg/dL]	0,56 (0,3 – 1,2)
Nadir ¹ [U/L]	65,62 (13 – 295)	Nadir [mg/dL]	0,65 (0,3 – 1,3)
Ende [U/L]	162,4 (9 – 1713)	Ende [mg/dL]	0,75 (0,3 – 3,6)
Signifikante Abweichungen			
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.2608)	p = 0.03 (*)	
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	ns (p = 0.352)	p = 0.0398 (*)	
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	p = 0.0036 (**)	ns (p = 0.4453)	

3. Ergebnisse

Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	ns (p = 0.7932)	ns (p = 0.8409)
--	-----------------	-----------------

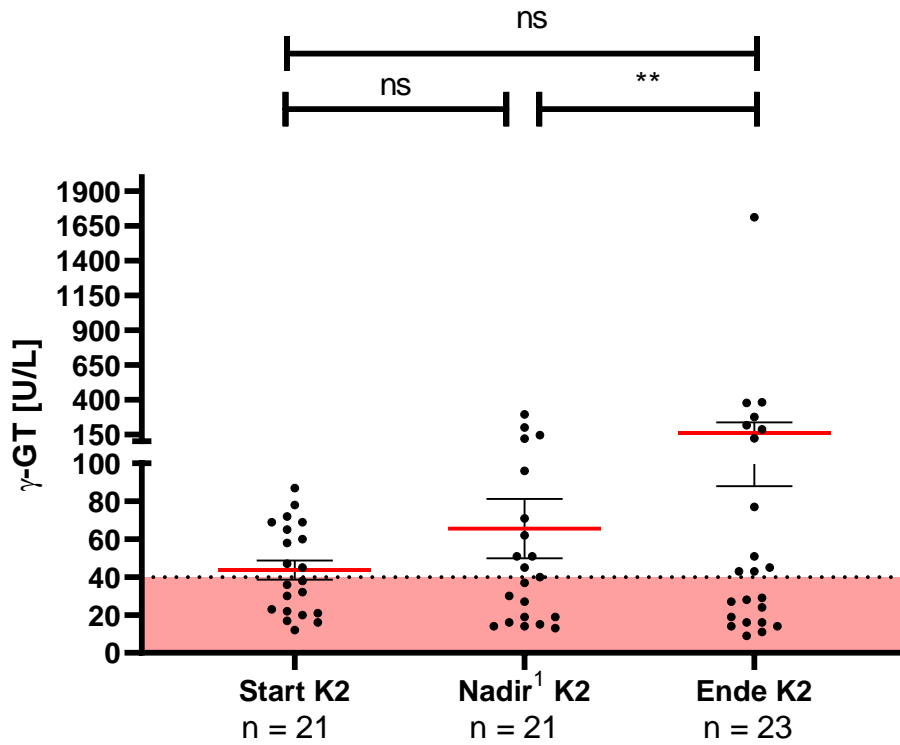


Abbildung 66: γ -GT-Werte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von $100000 - 150000 \text{ } \mu\text{L}^{-1}$ jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

3. Ergebnisse

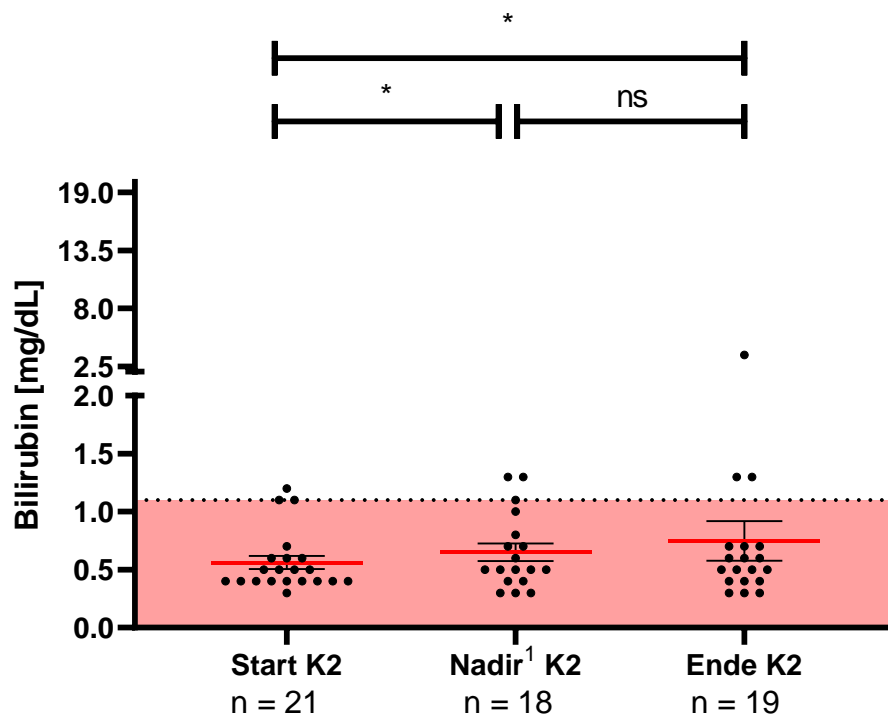


Abbildung 67: Bilirubinwerte der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von $100000 - 150000 \text{ } \mu\text{L}^{-1}$ jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Korrelationen

Neben der Korrelation des MPVs mit dem Thrombozyten-Nadir sind keine weiteren Korrelationen vorhanden.

Thrombozytenverläufe

Unter dem zweiten Kollektiv wurde ebenfalls für jeden Patienten der Thrombozytenverlauf während der Behandlung analysiert. Untersucht wurde der erste Messpunkt an dem die Thrombozytenzahl $< 150000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ gefallen ist. Zusätzlich wurde der erste Tag an dem die Thrombozytenwerte einen relativen Abfall von 50 %, 40 % und 30 % im Vergleich zur Baseline erfuhren festgehalten.

Wie bereits im ersten Kollektiv (Thrombozyten-Nadir $< 100000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$) beschrieben, wurden die Patienten in „early onset“ (< 90 Tage) und „late onset“ (> 90 Tage) eingeteilt, wobei sich die Anzahl der Tage auf das genannte Ereignis (z.B. „Erster Tag Abfall $> 50 \%$ “) bezieht. In der Tabelle 52 sind die medianen Werte der Thrombozytenwerte dargestellt.

Abbildung 68 zeigt die Mediankurve der Thrombozytenwerte mit dem Interquartilsabstand der Patienten des zweiten Kollektivs.

Tabelle 52: Analyse der Thrombozytenverläufe der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von $100000 - 150000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$.

	Median	Median „early onset“	Median „late onset“
Erster Tag $< 150000 \mu\text{L}^{-1}$	111 Tage (n =23)	26 Tage (n = 10)	209 Tage (n = 13)
Erster Tag Abfall $> 50 \%$	86 Tage (n =9)	26 Tage (n = 5)	276 Tage (n =4)
Erster Tag Abfall $> 40 \%$	44 Tage (n =16)	25 Tage (n = 8)	168 Tage (n = 8)
Erster Tag Abfall $> 30 \%$	91 Tage (n =23)	25 Tage (n = 10)	127 Tage (n = 13)

3. Ergebnisse

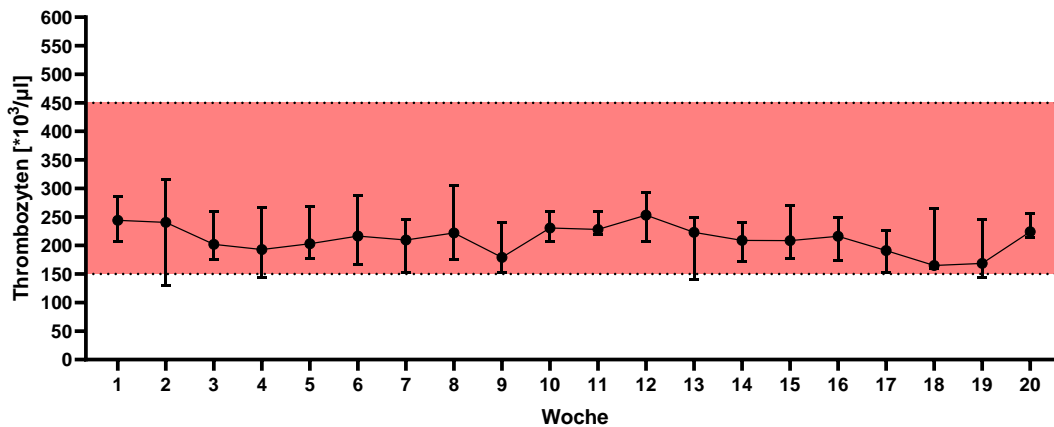


Abbildung 68: Mediankurve mit Interquartilsabstand der Thrombozytenmessungen der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 $\cdot \mu\text{L}^{-1}$.

Klinische Ereignisse

Thrombosen, Blutungen, HIT

Im folgenden Abschnitt wurden die in Tabelle 7 und Tabelle 8 genannten dokumentierten, klinischen Ereignisse im Behandlungszeitraum untersucht. Zwei Patienten hatten im untersuchten Zeitraum insgesamt mehrere klinische Zwischenfälle. Ein Patient wies eine Metastasenblutung auf, wobei ein weiterer mehrere Thrombosen während des Behandlungszeitraums erlitt.

Blutproduktverbrauch

Im zweiten Kollektiv erhielt ein Patient insgesamt zwei Erythrozytenkonzentrate (Tabelle 53).

Tabelle 53: Blutproduktverbrauch der Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von 100000 – 150000 $\cdot \mu\text{L}^{-1}$.

	Erythrozyten-konzentrate	Thrombozyten-konzentrate	Plasmakonzentrate
Anzahl an Patienten Kollektiv 2	1	0	0

3.5.3 Kollektiv 3

Im folgenden Abschnitt werden die Blutparameter des dritten Kollektivs ($n = 19$) analysiert. Patienten, welche mindestens einen relativen Thrombozytenabfall von 40 % aufweisen und nicht in Kollektiv 1 (Thrombozyten-Nadir $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$) oder 2 (Thrombozyten-Nadir bei $100000 - 150000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$) fallen, wurden dem dritten Kollektiv zugeordnet. Damit weisen sämtliche Patienten per Definitionem keine Thrombozytopenie auf. Die Blutwerte wurden für den Start und das Ende der Behandlung dokumentiert. Zusätzlich ist die Messung des jeweiligen Blutparameters am Tag des Thrombozyten-Nadirs festgehalten worden. Der Einfachheit halber wird diese Messung als „Nadir“ bezeichnet.

Der Aufbau dieses Abschnitts erfolgt analog dem ersten Kollektiv (Thrombozyten-Nadir $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$). Da keine dramatischen Abfälle der Thrombozyten bei diesen Patienten erfolgten, wurden bis auf den Blutproduktverbrauch keine klinischen Unterlagen zu diesen Fällen untersucht.

Vergleich der Thrombozytenwerte

Im folgenden Abschnitt sind die Thrombozytenwerte des dritten Kollektivs dargestellt. Dokumentiert wurden die Thrombozytenwerte am Start und Ende der Behandlung. Zusätzlich ist der Thrombozyten-Nadir aufgelistet. Die Werte des Nadirs sind signifikant niedriger als die der Baseline und die des Endes.

In Abbildung 69 und

Tabelle 54 sind die Messungen der Thrombozyten dargestellt.

Tabelle 54: Thrombozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP.

	Start	Nadir	Ende
Verfügbare Werte	19	19	18
Mittelwert [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	407,2	207,4	333,3
Minimum [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	263	153	198
Maximum [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	756	441	566
Normalverteilung (Ja/Nein)	Nein	Nein	Ja
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns ($p = 0.2137$)		
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir	$p < 0.0001$ (****)		
Signifikante Abweichung Nadir zu Ende	$p < 0.0001$ (****)		
Signifikante Abweichung Nadir zu Nadir gesamt	ns ($p = 0.6688$)		

3. Ergebnisse

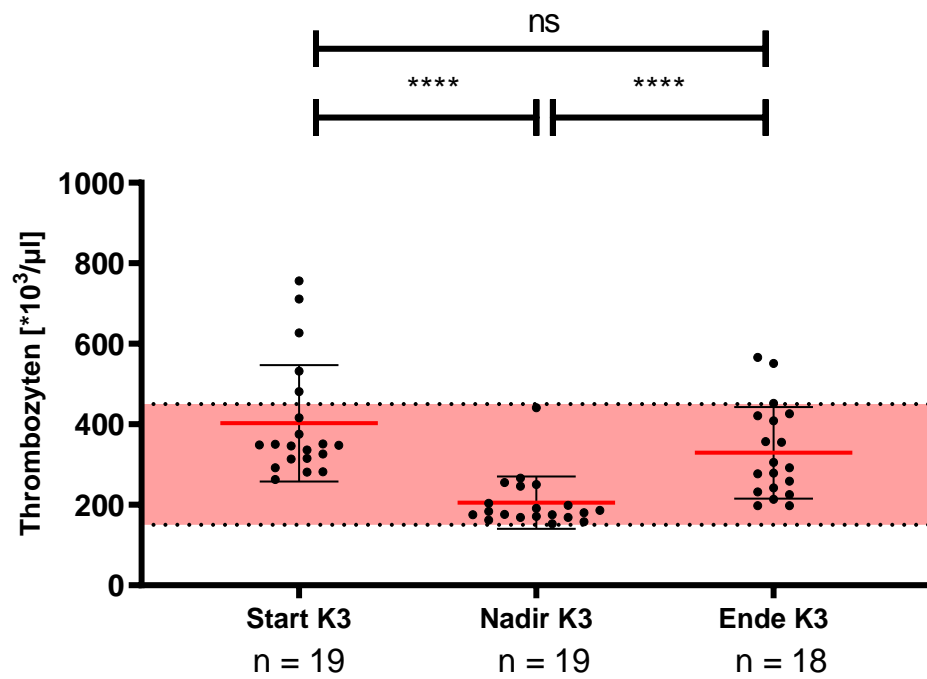


Abbildung 69: Thrombozyten der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von $> 40\%$, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test.

Vergleich der Erythrozytenwerte

Bei den Messungen der Erythrozyten sind keine signifikanten Unterschiede festzustellen.

Es wurde keine Korrelation zwischen den Messungen der Erythrozyten und dem Thrombozyten-Nadir festgestellt (Abbildung 71).

In Abbildung 70 und Tabelle 55 sind die Messungen der Erythrozyten dargestellt.

Tabelle 55: Erythrozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

	Ø Kollektiv 3 (min – max)
Start [$10^6 \cdot \mu\text{L}^{-1}$]	4,34 (1,91 – 5,21)
Nadir ¹ [$10^6 \cdot \mu\text{L}^{-1}$]	4,32 (2,77 – 5,07)
Ende [$10^6 \cdot \mu\text{L}^{-1}$]	4,66 (2,86 – 5,71)
Signifikante Abweichungen	
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.0611)
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	ns (p = 0.8596)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.2177)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	ns (p = 0.7254)

3. Ergebnisse

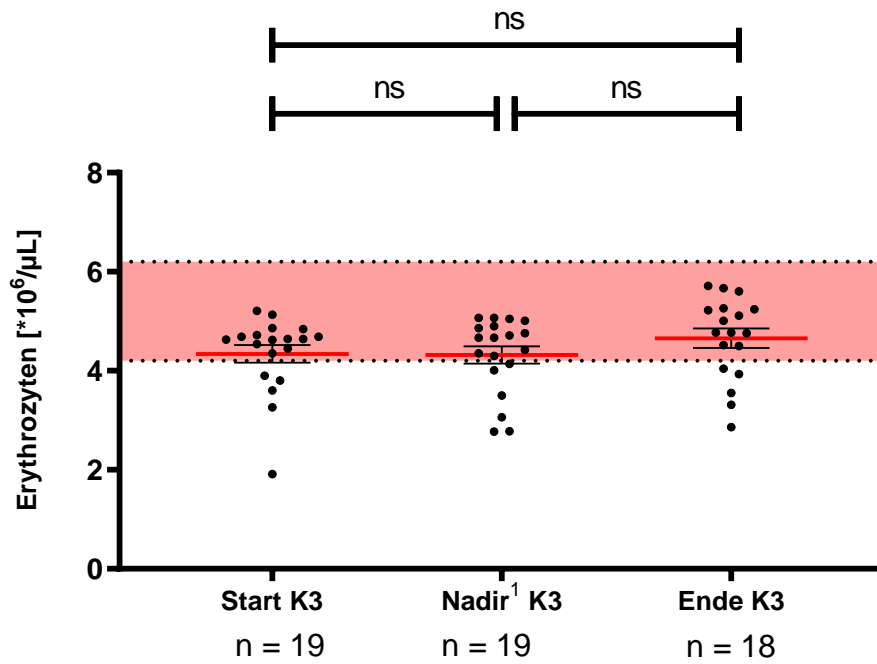


Abbildung 70: Erythrozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

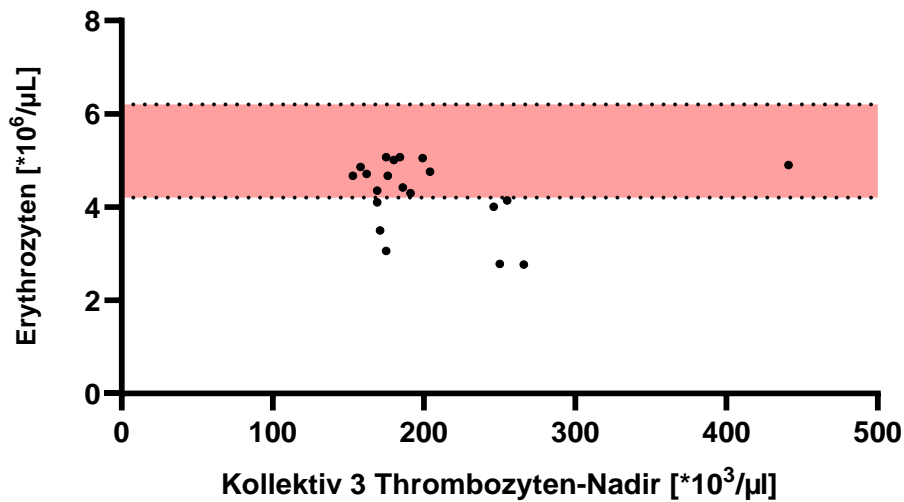


Abbildung 71: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem Erythrozyten-Nadir der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP. Korrelation getestet durch: Spearman-Test/Pearson-Test.

Vergleich des mittleren Plättchenvolumens (MPV)

Die statistische Analyse zeigt, dass die Werte des Nadirs signifikant über denen der Baseline stehen.

Es wurde keine Korrelation zwischen den Messungen des MPVs und dem Thrombozyten-Nadir festgestellt (Abbildung 73).

In Abbildung 72 und Tabelle 56 sind die Messungen des MPV dargestellt.

Tabelle 56: MPV-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

	Ø Kollektiv 3 (min – max)
Start [fL]	9,95 (8,7 – 12,2)
Nadir ¹ [fL]	10,31 8,8 – 12,8)
Ende [fL]	10,01 (8,9 – 12)
Signifikante Abweichungen	
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.9174)
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	p = 0.0391 (*)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.1109)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	ns (p = 0.9335)

3. Ergebnisse

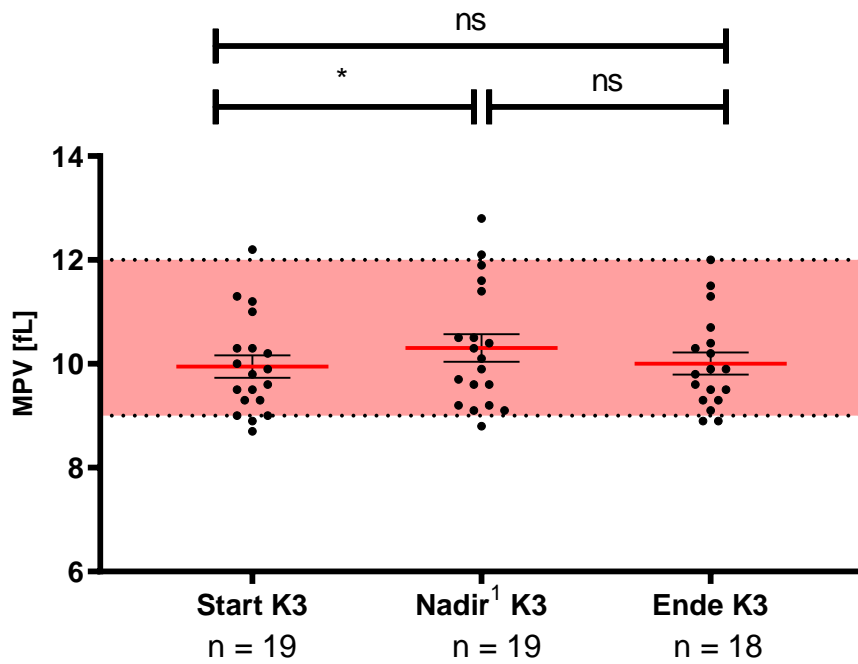


Abbildung 72: MPV-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

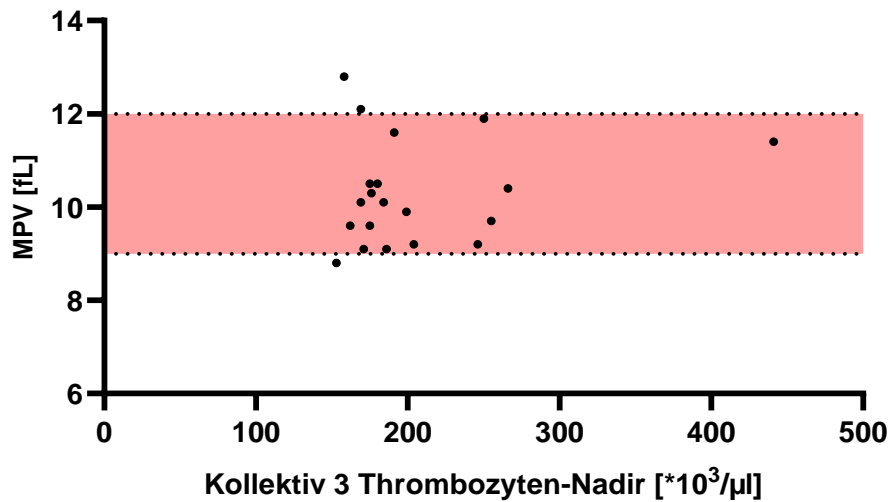


Abbildung 73: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem MPV- der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP. Korrelation getestet durch: Spearman-Test/Pearson-Test.

Vergleich der Leukozyten-, Lymphozyten und neutrophile Granulozytenwerte

Die Endwerte der Leukozyten Messungen liegen signifikant über denen des Nadirs. Die Lymphozyten und neutrophilen Granulozytenwerte zeigen keine signifikanten Unterschiede.

Es wurde keine Korrelation zwischen den Messungen der Leukozyten und dem Thrombozyten-Nadir festgestellt (Abbildung 77).

In den Abbildung 74 – 76 und Tabelle 57, 58 sind die Messungen der Leukozyten, Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten dargestellt.

Tabelle 57: Leukozyten- und neutrophile Granulozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Leukozyten		Neutrophile Granulozyten	
	Ø Kollektiv 3 (min – max)		Ø Kollektiv 3 (min – max)
Start [μL^{-1}]	9044 (5390 – 17520)	Start [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	5,98 (3,13 – 10,08)
Nadir ¹ [μL^{-1}]	8775 (4340 – 37770)	Nadir [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	5,85 (2,24 – 20,05)
Ende [μL^{-1}]	11723 (5050 – 37770)	Ende [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	6,70 (1,59 – 14,69)
Signifikante Abweichungen			
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.2288)	ns (p = 0.3309)	
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	ns (p = 0.2579)	ns (p = 0.4332)	
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	p = 0.0159 (*)	ns (p = 0.1353)	

3. Ergebnisse

Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	ns (p = 0.5069)	ns (p = 0.7201)
--	-----------------	-----------------

Tabelle 58: Lymphozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Lymphozyten	
	Ø Kollektiv 3 (min – max)
Start [$10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$]	1,75 (0,76 – 3,22)
Nadir ¹ [$10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$]	1,64 (0,63 – 4,41)
Ende [$10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$]	1,89 (0,61 – 5,95)
Signifikante Abweichungen	
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.9356)
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	ns (p = 0.1973)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.3816)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	ns (p = 0.4967)

3. Ergebnisse

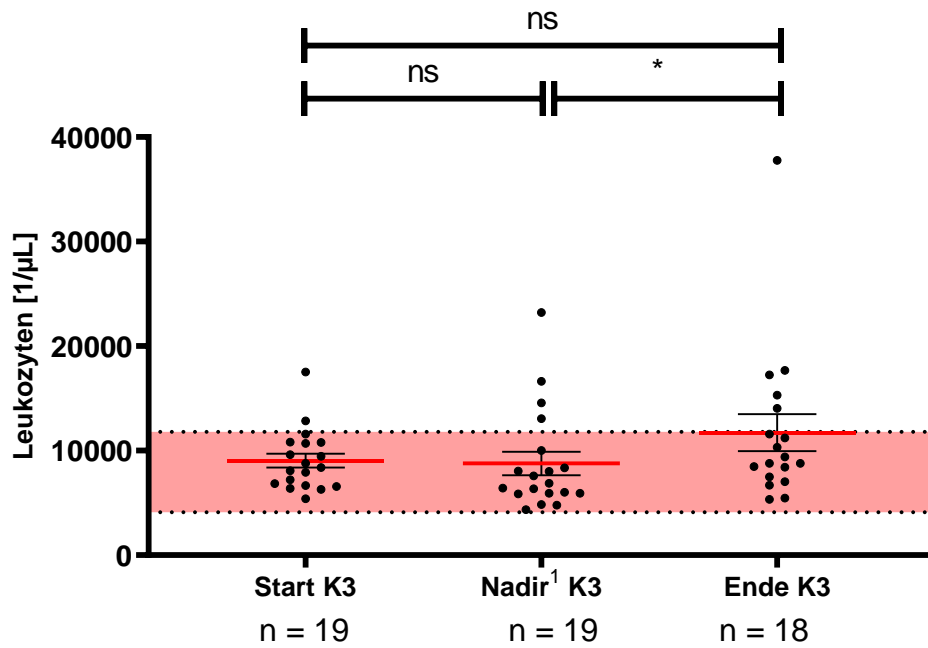


Abbildung 74: Leukozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

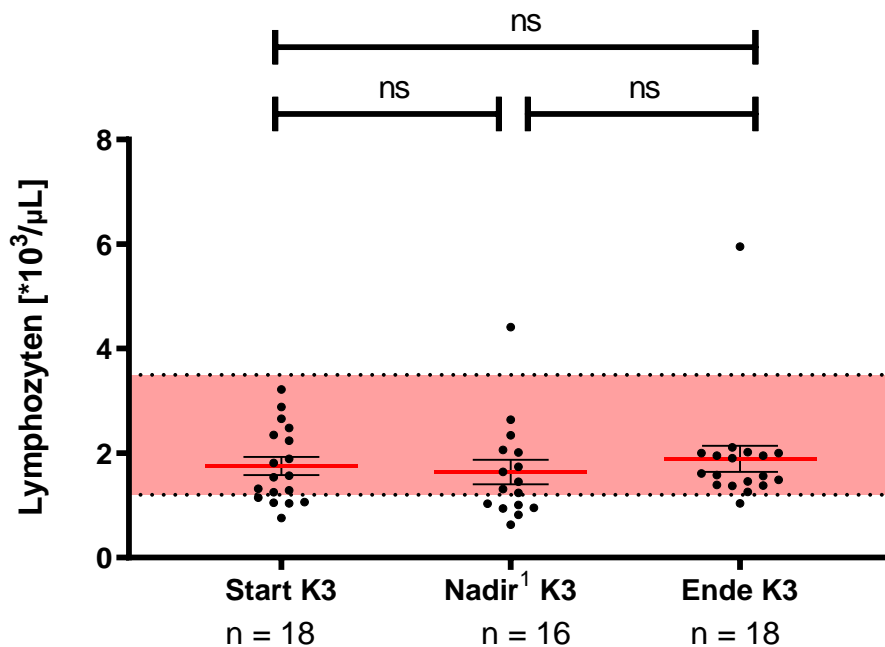


Abbildung 75: Lymphozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

3. Ergebnisse

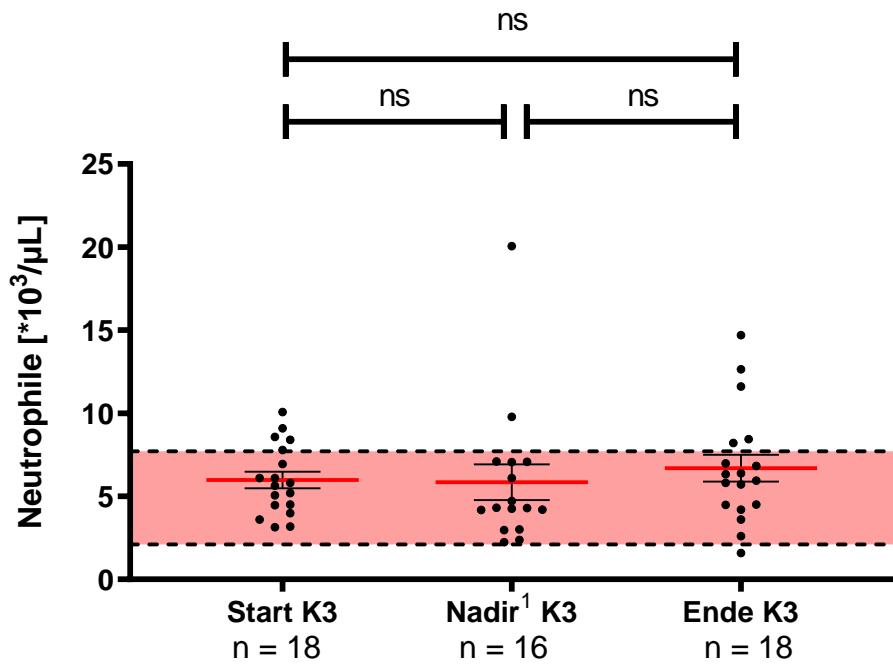


Abbildung 76: Neutrophile Granulozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

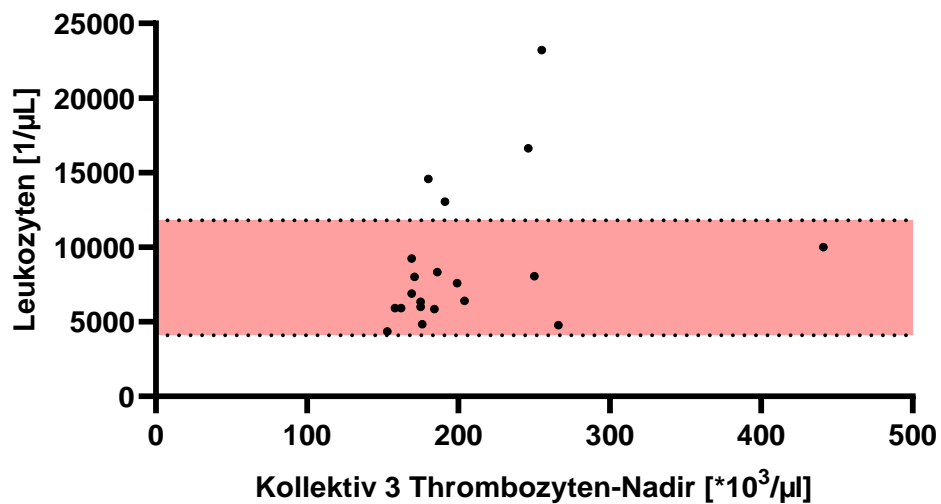


Abbildung 77: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem Leukozyten-Nadir des der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP. Korrelation getestet durch: Spearman-Test/Pearson-Test.

Vergleich der Leberparameter

Der Vergleich der Messungen der Leberparameter Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) ergibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messpunkten des Kollektivs und der Gesamtkohorte. In den Abbildung 78, 79 und Tabelle 59 sind die Messungen der GOT und GPT dargestellt.

Tabelle 59: GOT- und GPT-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP.
¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

GOT		GPT
	Ø Kollektiv 3 (min – max)	Ø Kollektiv 3 (min – max)
Start [U/L]	34,44 (14 – 81)	36,17 (11 – 113)
Nadir ¹ [U/L]	123,33 (10 – 562)	118,3 (13 – 894)
Ende [U/L]	27,18 (11 – 144)	48,53 (8 – 315)
Signifikante Abweichungen		
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.4106)	ns (p = 0.9099)
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	ns (p = 0.1932)	ns (p = 0.2882)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.8252)	ns (p = 0.3804)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	ns (p = 0.3447)	ns (p = 0.2844)

3. Ergebnisse

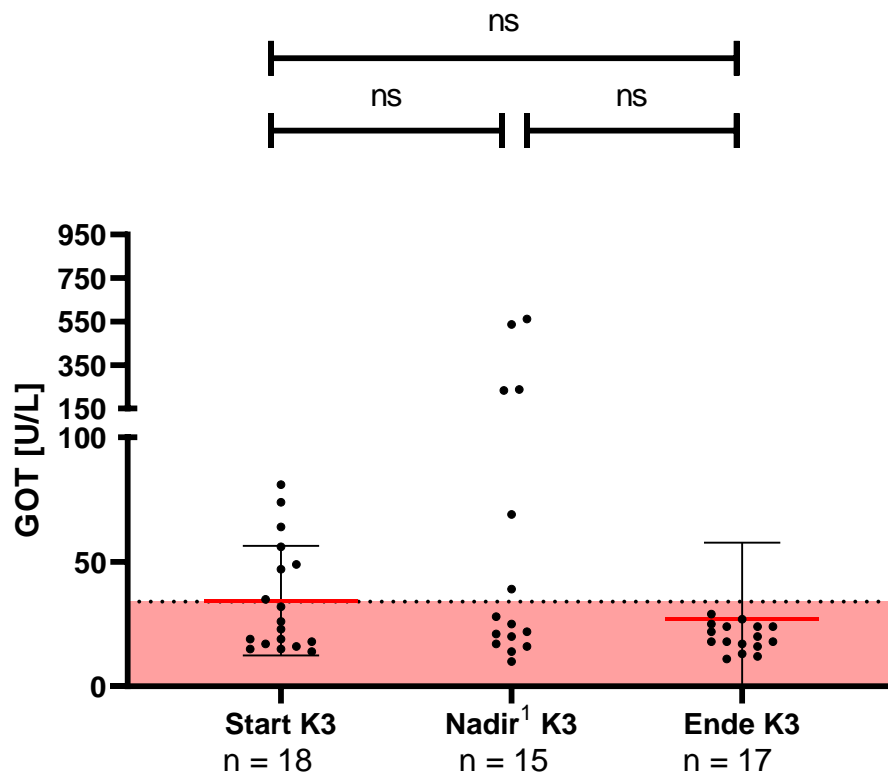


Abbildung 78: GOT-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

3. Ergebnisse

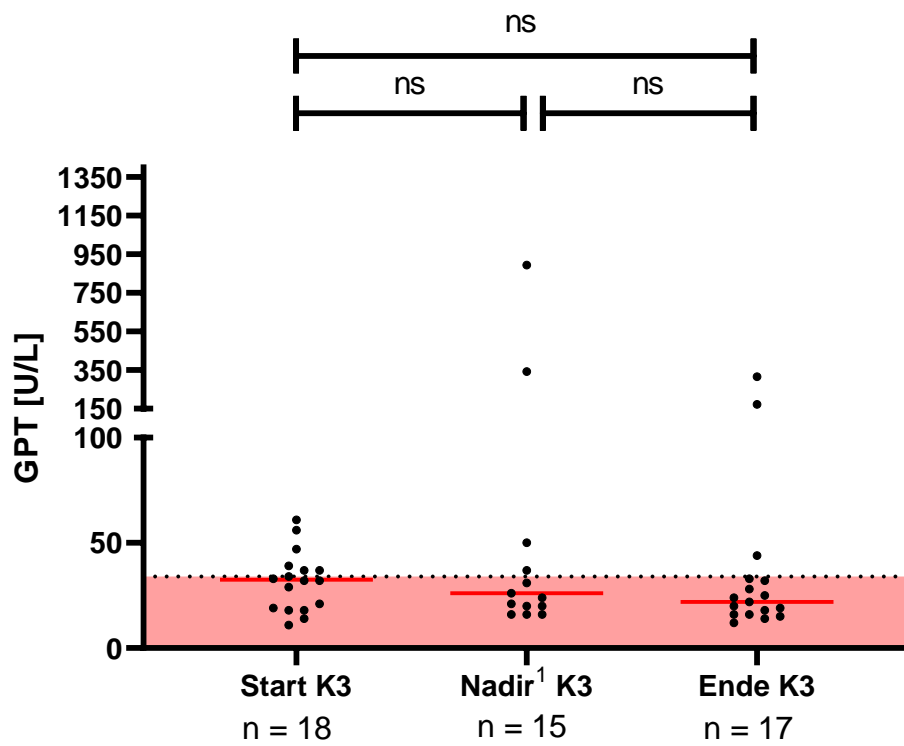


Abbildung 79: GPT-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von $> 40\%$, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Vergleich der Gerinnungsparameter

Sowohl bei den Messungen der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) als auch des Quick-Wertes sind keine signifikanten Unterschiede auffällig geworden.

In den Abbildung 80, 81 und Tabelle 60 sind die Messungen des Quick-Wertes und der aPTT dargestellt.

Tabelle 60: Quick- und aPTT-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP.
¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Quick-Wert		aPTT	
	Ø Kollektiv 3 (min – max)		Ø Kollektiv 3 (min – max)
Start [%]	92,38 (40 – 121)	Start [s]	26 (18 – 30)
Nadir ¹ [%]	82,33 (49 – 104)	Nadir [s]	23,5 (18 – 26)
Ende [%]	101,25 (66 – 116)	Ende [s]	22,67 (21 – 26)
Signifikante Abweichungen			
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.25)	ns (p = 0.5)	
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	ns (p = 0.1875)	ns (p = 0.5)	
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.25)	ns (p > 0.9999)	
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	ns (p = 0.0471)	ns (p = 0.4012)	

3. Ergebnisse

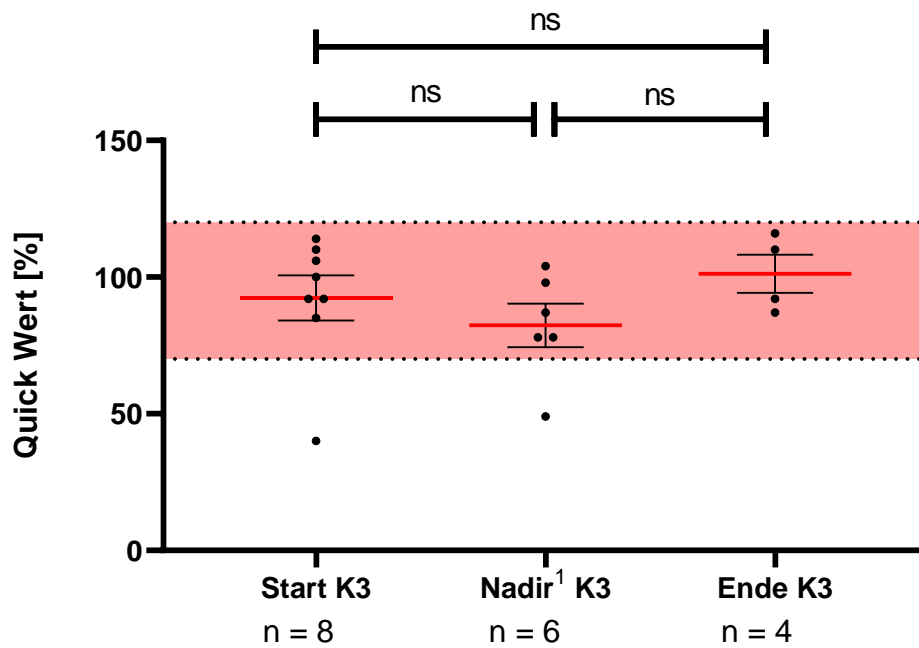


Abbildung 80: Quick-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

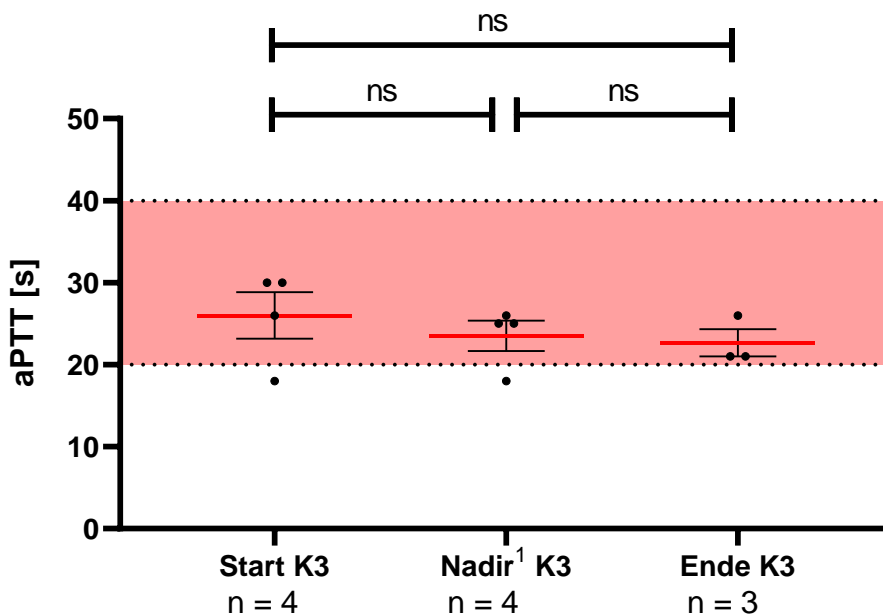


Abbildung 81: aPTT-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Vergleich der Nierenparameter

Die beiden Nierenparameter (glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und Serumkreatinin) weisen keine signifikante Unterschiede in den Messungen auf.

In den Abbildung 82, 83 und Tabelle 61 sind die Messungen der GFR und des Kreatinins dargestellt.

*Tabelle 61: GFR- und Kreatininwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP.
¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.*

GFR		Kreatinin	
	Ø Kollektiv 3 (min – max)		Ø Kollektiv 3 (min – max)
Start [ml/min/1,73 m ²]	93,51 (54,3 – 166,9)	Start [mg/dL]	0,82 (0,5 – 1,2)
Nadir ¹ [ml/min/1,73 m ²]	82,57 (51,2 – 134,8)	Nadir [mg/dL]	0,87 (0,6 – 1,4)
Ende [ml/min/1,73 m ²]	88,17 (48,7 – 188,7)	Ende [mg/dL]	0,90 (0,4 – 1,2)
Signifikante Abweichungen			
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.4543)	ns (p = 0.4619)	
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	ns (p = 0.0502)	ns (p = 0.0588)	
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.4631)	ns (p = 0.4516)	

3. Ergebnisse

Signifikante Abweichung zu Nadir gesamt	ns (p = 0.2982)	ns (p = 0.1981)
---	-----------------	-----------------

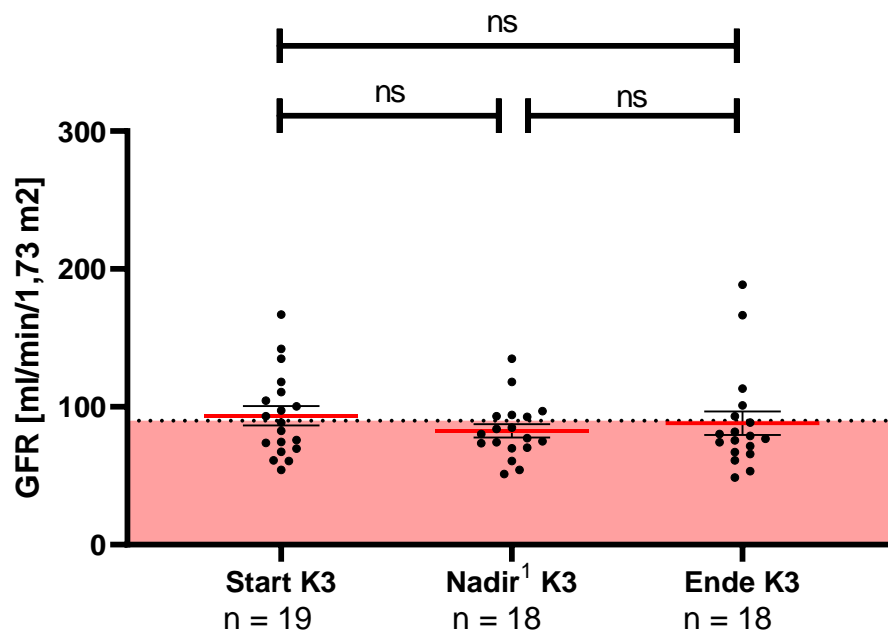


Abbildung 82: GFR-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

3. Ergebnisse

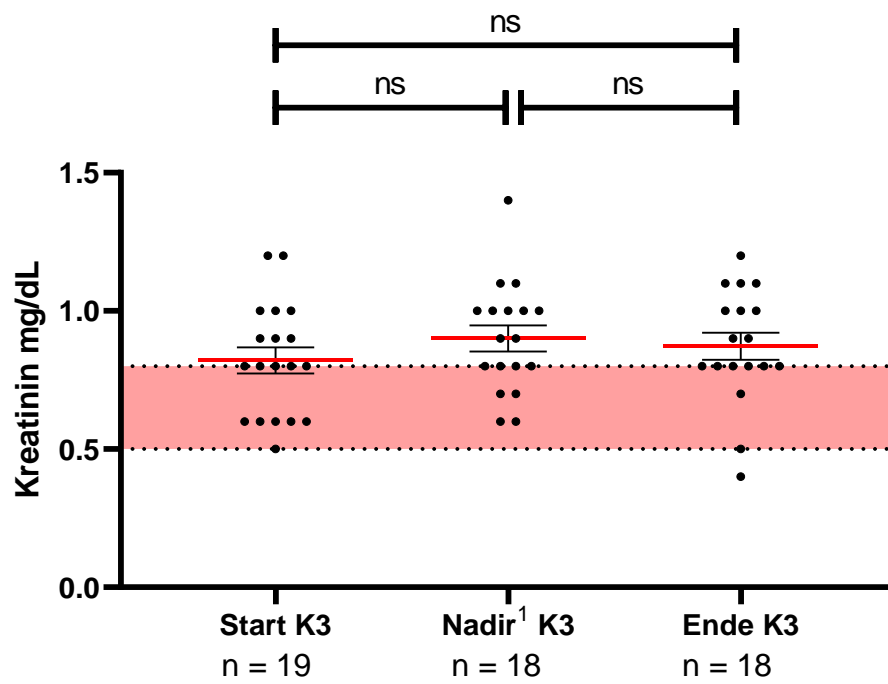


Abbildung 83: Kreatininwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Vergleich des C-Reaktiven Proteins

Die Messungen des C-Reaktive Proteins (CRP) weisen keine signifikanten Unterschiede auf.

In Abbildung 84 und Tabelle 62 sind die Messungen des CRPs dargestellt.

Tabelle 62: CRP-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

CRP	
	Ø Kollektiv 3 (min – max)
Start [mg/dL]	2,95 (0,01 – 9,13)
Nadir ¹ [mg/dL]	7,33 (0,03 – 17,17)
Ende [mg/dL]	1,98 (0,01 – 10,5)
Signifikante Abweichungen	
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.6875)
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	ns (p = 0.1213)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.0938)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	ns (p = 0.1475)

3. Ergebnisse

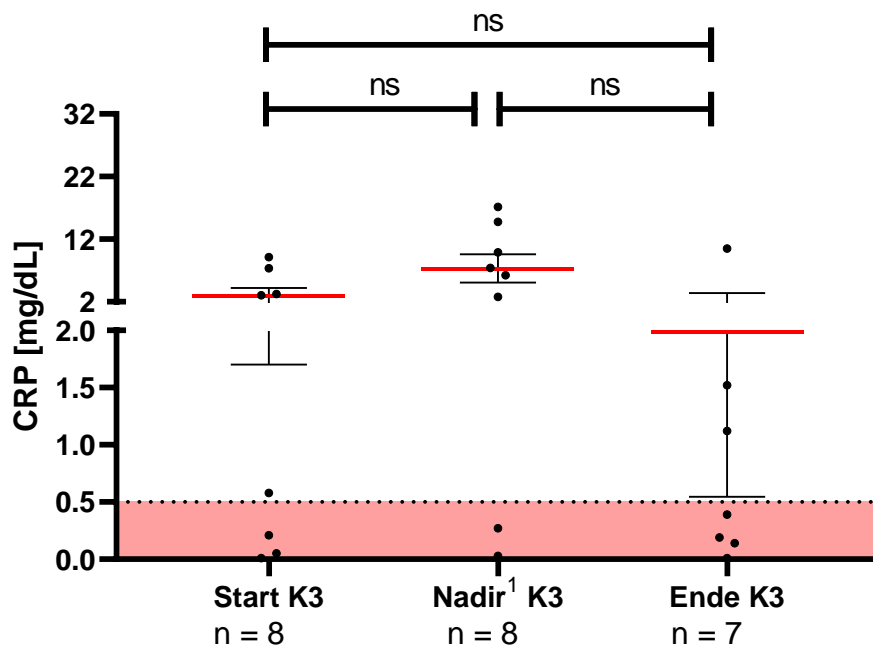


Abbildung 84: CRP-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Vergleich der Cholestaseparameter

Im dritten Kollektiv sind keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Cholestaseparameter (Gesamtbilirubin und die Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT)) festgestellt worden.

In den Abbildung 85, 86 und Tabelle 63 sind die Messungen der γ -GT und des Gesamtbilirubins dargestellt.

*Tabelle 63: γ -GT- und Bilirubinwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP.
¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.*

γ -GT		Bilirubin	
	Ø Kollektiv 3 (min – max)		Ø Kollektiv 3 (min – max)
Start [U/L]	119,11 (23 – 589)	Start [mg/dL]	0,79 (0,2 – 5,7)
Nadir ¹ [U/L]	102 (16 – 533)	Nadir [mg/dL]	1,49 (0,2 – 11,6)
Ende [U/L]	82,06 (20 – 293)	Ende [mg/dL]	0,69 (0,2 – 3,6)
Signifikante Abweichungen			
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.2743)		ns (p = 0.8289)
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	ns (p = 0.8794)		ns (p = 0.2607)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.8262)		ns (p = 0.7813)

3. Ergebnisse

Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	ns (p = 0.268)	ns (p = 0.4655)
--	----------------	-----------------

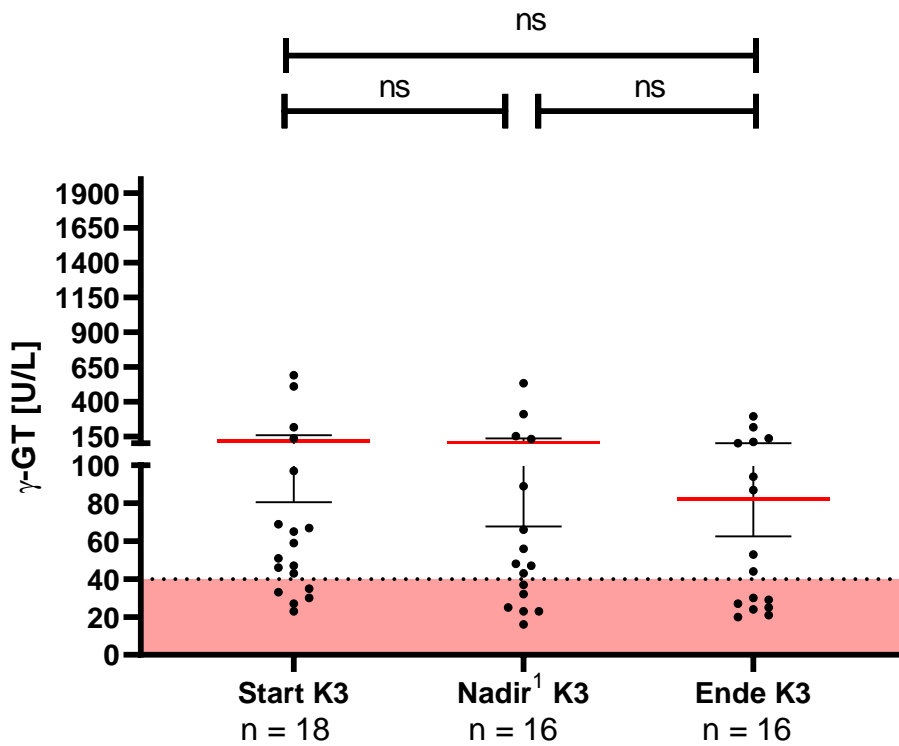


Abbildung 85: γ -GT-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von $> 40\%$, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

3. Ergebnisse

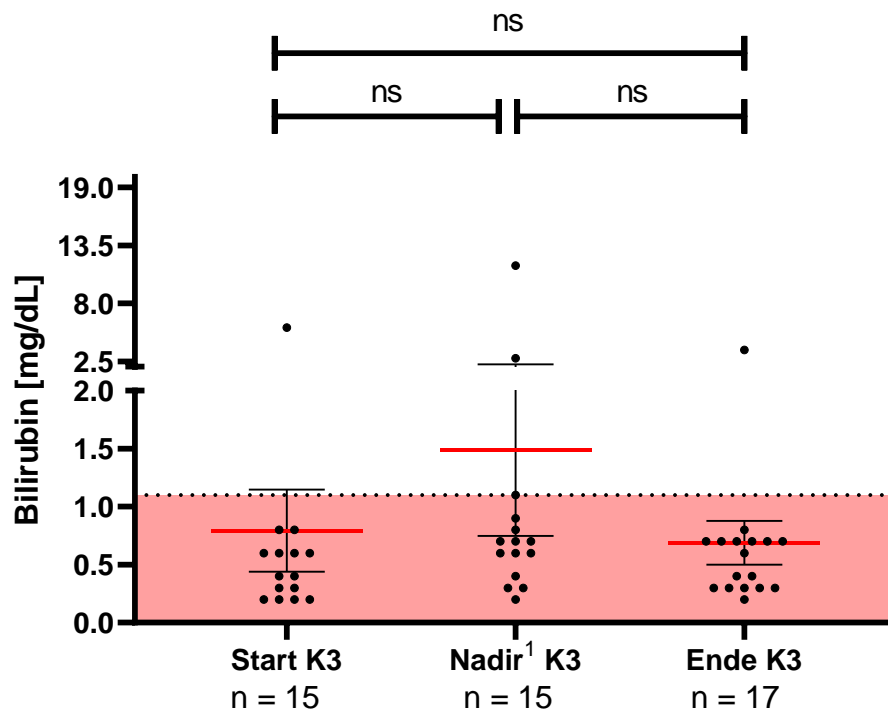


Abbildung 86: Bilirubinwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Korrelationen

Im dritten Kollektiv sind keine Korrelationen des Thrombozyten Nadirs mit den übrigen Parametern zu finden.

Thrombozytenverläufe

Die Thrombozytenverläufe des dritten Kollektivs sind im folgenden Abschnitt beschrieben. Es wurde der erste Tag an dem die Thrombozytenwerte einen relativen Abfall von 50 %, 40 % und 30 % (im Vergleich zur Baseline) erfuhren festgehalten. Drei Patienten zeigen einen Thrombozytenabfall > 50 %, sind jedoch nicht in die ersten beiden Kollektive einzuordnen, da die Thrombozytenwerte bei keiner Messung unter 150000 bzw. 100000 * μL^{-1} gefallen sind.

Wie bereits im ersten Kollektiv (Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1}) beschrieben, wurden die Patienten in „early onset“ (<90 Tage) und „late onset“ (>90 Tage) eingeteilt, wobei sich die Anzahl der Tage auf das genannte Ereignis (z.B. „Erster Tag Abfall >50 %“) bezieht. In der Tabelle 64 sind die medianen Werte der Thrombozytenwerte dargestellt.

Abbildung 87 zeigt die Mediankurve der Thrombozytenwerte mit dem Interquartilsabstand der Patienten des dritten Kollektivs.

Tabelle 64: Analyse der Thrombozytenverläufe der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP.

	Median	Median „early onset“	Median „late onset“
Erster Tag Abfall > 50 %	42 Tage (n = 3)	42 Tage (n = 3)	/
Erster Tag Abfall > 40 %	77 Tage (n = 19)	43 Tage (n = 14)	309 Tage (n = 5)
Erster Tag Abfall > 30 %	45 Tage (n = 19)	40 Tage (n = 14)	100 Tage (n = 5)

3. Ergebnisse

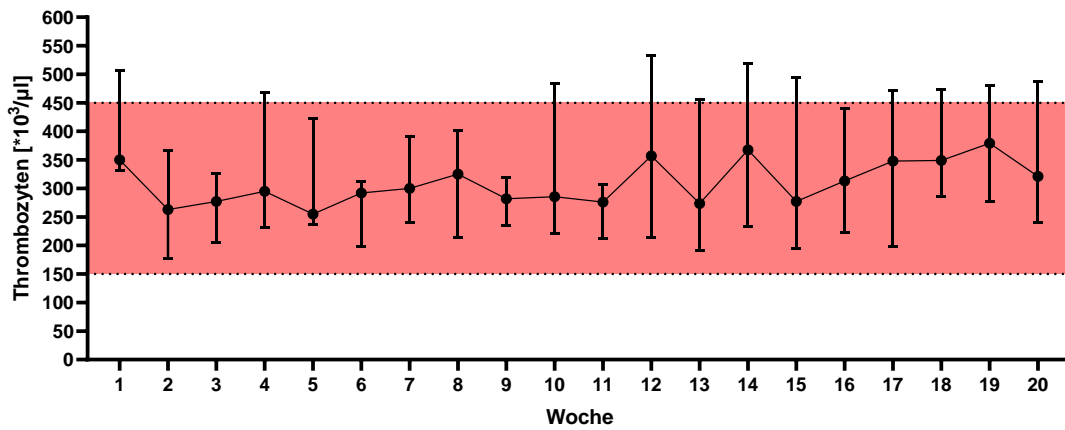


Abbildung 87: Mediankurve mit Interquartilsabstand der Thrombozytenmessungen der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP.

Klinische Ereignisse

Blutproduktverbrauch

Im dritten Kollektiv erhielt ein Patient insgesamt 4 Erythrozytenkonzentrate (Tabelle 65).

Tabelle 65: Blutproduktverbrauch der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von > 40 %, keine TZP.

	Erythrozyten- konzentrate	Thrombozyten- konzentrate	Plasmakonzentrate
Anzahl an Patienten Kollektiv 3	1	0	0

3.5.4 Kollektiv 4

Die Parameter des vierten Kollektivs ($n = 17$) werden im nachfolgenden Abschnitt analysiert. Patienten, welche mindestens einen relativen Thrombozytenabfall von 30 % aufweisen und nicht in Kollektiv 1 (Thrombozyten-Nadir $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$) oder 2 (Thrombozyten-Nadir bei $100000 - 150000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$) fallen, wurden dem vierten Kollektiv zugeordnet. Damit weisen sämtliche Patienten per Definitionem keine Thrombozytopenie auf. Die Blutwerte wurden für den Start und das Ende der Behandlung dokumentiert. Zusätzlich ist die Messung des jeweiligen Blutparameters am Tag des Thrombozyten-Nadirs festgehalten worden. Der Einfachheit halber wird diese Messung als „Nadir“ bezeichnet.

Der Aufbau dieses Abschnitts erfolgt analog dem ersten Kollektiv (Thrombozyten-Nadir $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$). Da keine dramatischen Abfälle der Thrombozyten bei diesen Patienten erfolgten, wurden keine klinischen Unterlagen, bis auf den Blutproduktverbrauch, zu diesen Fällen untersucht.

Vergleich der Thrombozytenwerte

Im folgenden Abschnitt sind die Thrombozytenwerte des vierten Kollektivs dargestellt. Dokumentiert wurden die Thrombozytenwerte am Start und Ende der Behandlung. Zusätzlich ist der Thrombozyten-Nadir aufgelistet. Die Werte des Thrombozyten Nadirs sind signifikant niedriger als auch die Werte der End- und Startmessung.

In Abbildung 88 und Tabelle 66 sind die Messungen der Thrombozyten dargestellt.

Tabelle 66: Thrombozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP.

	Start	Nadir	Ende
Verfügbare Werte	17	17	14
Mittelwert [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	306,9	201,1	297,4
Minimum [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	239	150	182
Maximum [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	425	293	489
Normalverteilung (Ja/Nein)	Ja	Ja	Ja
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns ($p = 0.6865$)		
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir	$p < 0.0001$ (****)		
Signifikante Abweichung Nadir zu Ende	$p = 0.0028$ (**)		
Signifikante Abweichung Nadir zu Nadir gesamt	ns ($p = 0.9407$)		

3. Ergebnisse

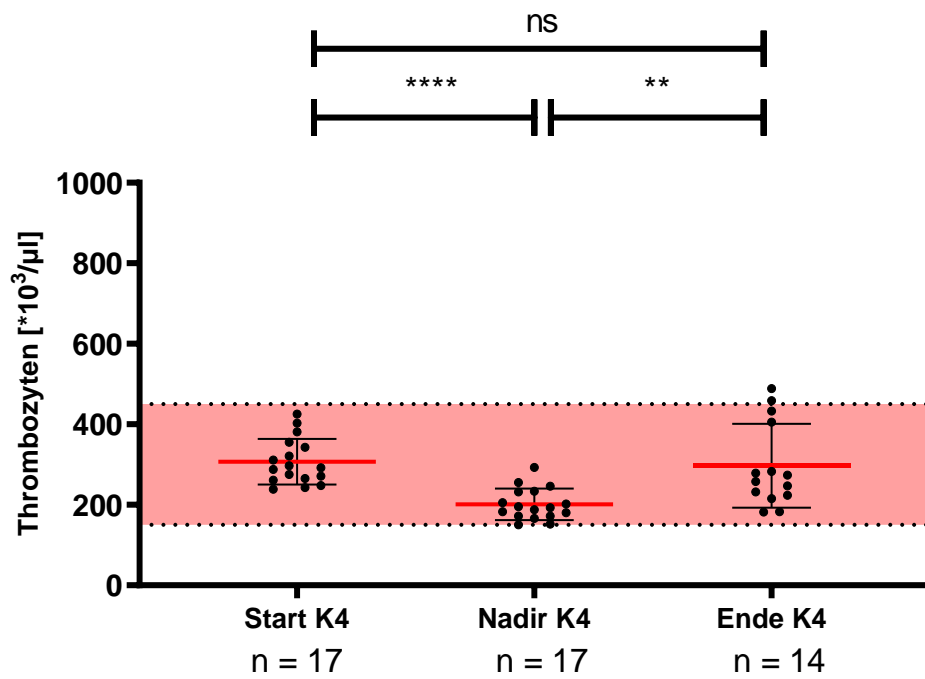


Abbildung 88: Thrombozyten der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30–40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test.

Vergleich der Erythrozytenwerte

Bei den Messungen der Erythrozyten sind keine signifikanten Unterschiede festzustellen.

Es wurde keine Korrelation zwischen den Messungen des Erythrozyten-Nadirs und dem Thrombozyten-Nadir festgestellt (Abbildung 90).

In Abbildung 89 und Tabelle 67 sind die Messungen der Erythrozyten dargestellt.

Tabelle 67: Erythrozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP.
¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

	Ø Kollektiv 4 (min – max)
Start [$10^6 \cdot \mu\text{L}^{-1}$]	4,37 (2,98 – 5,06)
Nadir ¹ [$10^6 \cdot \mu\text{L}^{-1}$]	4,25 (3,21 – 4,79)
Ende [$10^6 \cdot \mu\text{L}^{-1}$]	4,25 (3,19 – 4,96)
Signifikante Abweichungen	
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.6139)
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	ns (p = 0.3287)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.6226)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	ns (p = 0.2844)

3. Ergebnisse

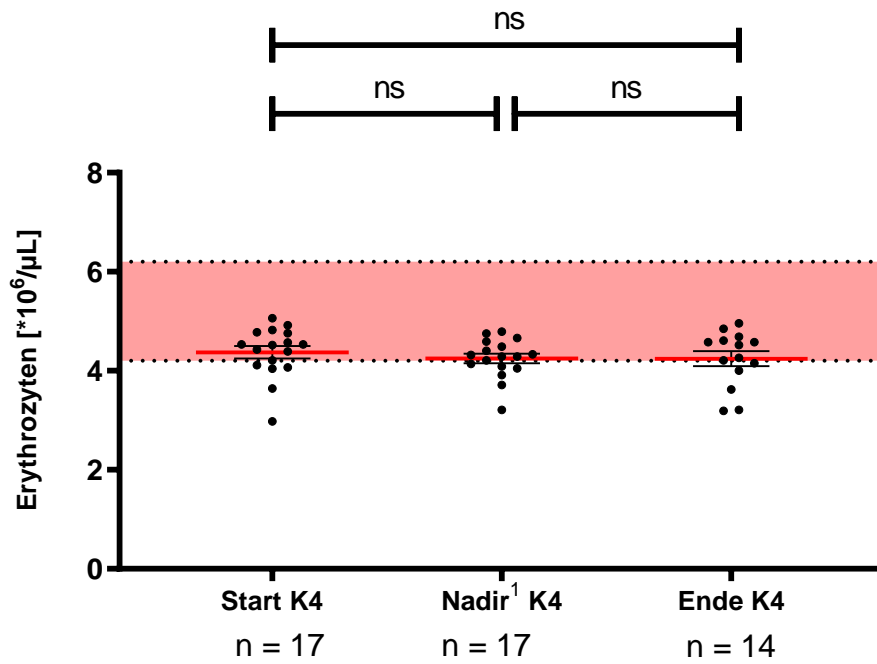


Abbildung 89: Erythrozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

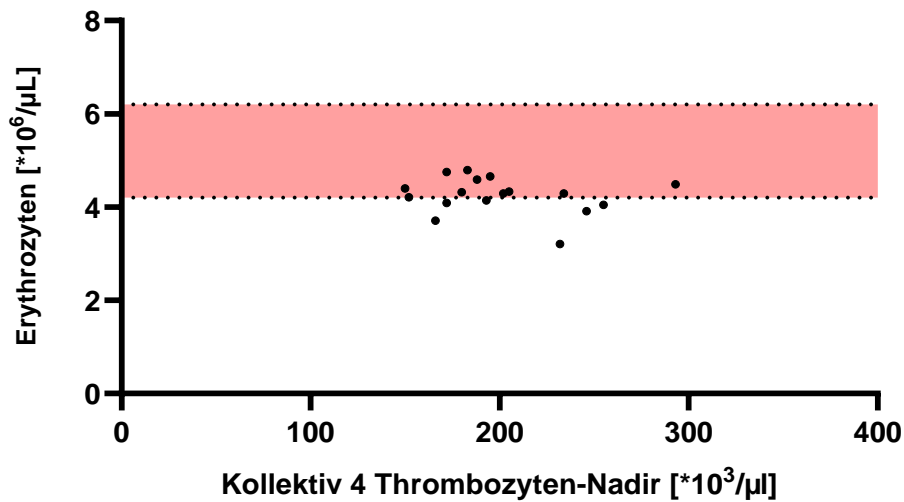


Abbildung 90: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem Erythrozyten-Nadir der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP. Korrelation getestet durch: Spearman-Test/Pearson-Test.

Vergleich des mittleren Plättchenvolumens (MPV)

Die statistische Analyse zeigt keine signifikanten Unterschiede.

Es wurde keine Korrelation zwischen den Messungen des Erythrozyten-Nadirs und dem Thrombozyten-Nadir festgestellt (Abbildung 92).

In Abbildung 91 und Tabelle 68 sind die Messungen des MPV dargestellt.

Tabelle 68: MPV-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30–40 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

	Ø Kollektiv 4 (min – max)
Start [fL]	9,78 (9,1 – 10,5)
Nadir ¹ [fL]	10,18 (9 – 11,7)
Ende [fL]	9,74 (8,1 – 11,4)
Signifikante Abweichungen	
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.9039)
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	ns (p = 0.0508)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.0981)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	ns (p = 0.8817)

3. Ergebnisse

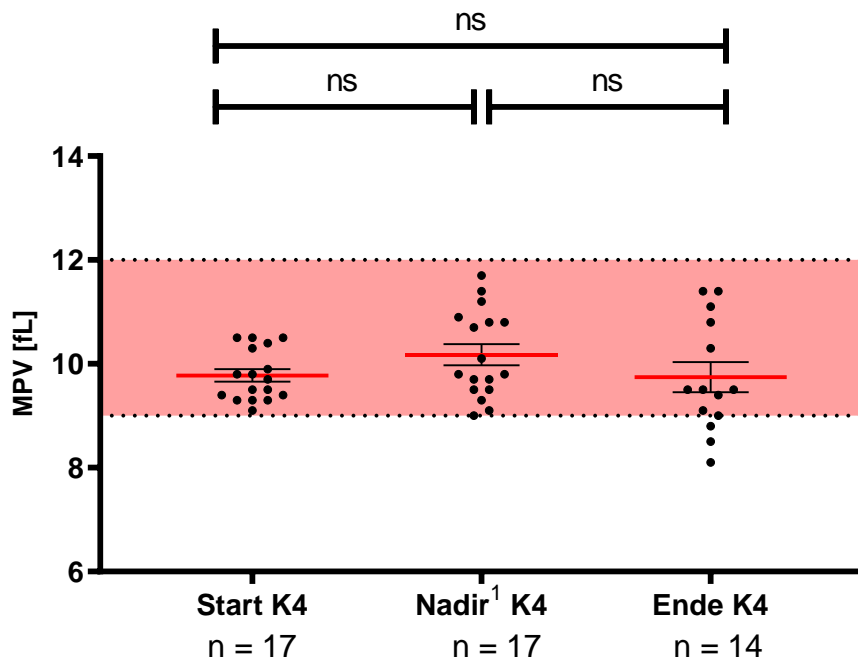


Abbildung 91: MPV-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

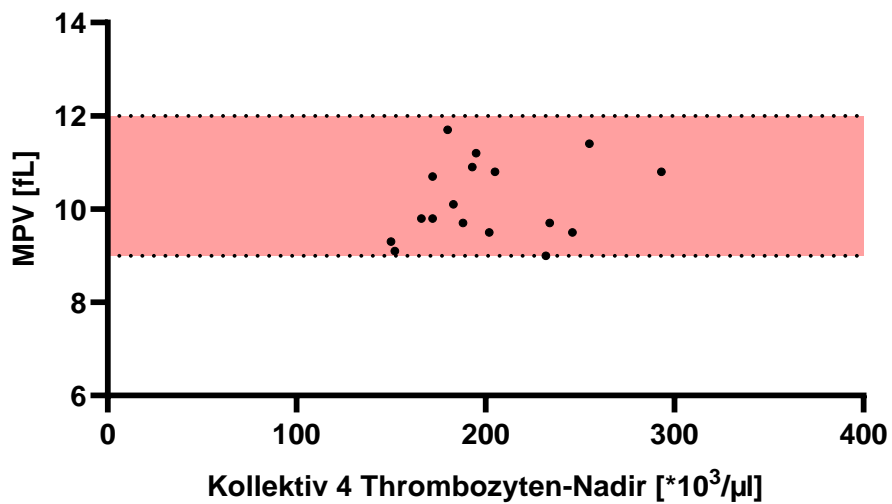


Abbildung 92: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem MPV-Nadir der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP. Korrelation getestet durch: Spearman-Test/Pearson-Test.

Vergleich der Leukozyten-, Lymphozyten und neutrophile Granulozytenwerte

Der Vergleich der Leukozyten-, Lymphozyten und neutrophilen Granulozytenwerte zeigt, dass keine signifikanten Unterschiede festzustellen sind.

Es wurde keine Korrelation zwischen den Messungen des Erythrozyten-Nadirs und dem Thrombozyten-Nadir festgestellt (Abbildung 96).

In den Abbildung 93 – 95 und den Tabelle 69, 70 sind die Messungen der Leukozyten, Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten dargestellt.

Tabelle 69: Leukozyten- und neutrophile Granulozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Leukozyten		Neutrophile Granulozyten	
	Ø Kollektiv 4 (min – max)		Ø Kollektiv 4 (min – max)
Start [μL^{-1}]	6911 (3820 – 11910)	Start [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	4,75 (1,76 – 8,04)
Nadir ¹ [μL^{-1}]	7747 (3350 – 21840)	Nadir [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	5,46 (2,34 – 19,51)
Ende [μL^{-1}]	7166 (3350 – 10190)	Ende [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	4,75 (2,23 – 8,16)
Signifikante Abweichungen			
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.7414)	ns (p = 0.9595)	
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	ns (p = 0.5399)	ns (p = 0.4307)	
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.3757)	ns (p = 0.4143)	

3. Ergebnisse

Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	ns (p = 0.5069)	ns (p = 0.9672)
--	-----------------	-----------------

Tabelle 70: Lymphozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Lymphozyten	
	Ø Kollektiv 4 (min – max)
Start [$10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$]	1,44 (0,43 – 2,8)
Nadir ¹ [$10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$]	1,39 (0,26 – 3,17)
Ende [$10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$]	1,5 (0,31 – 2,340)
Signifikante Abweichungen	
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.8031)
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	ns (p = 0.7039)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.5481)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	ns (p = 0.9637)

3. Ergebnisse

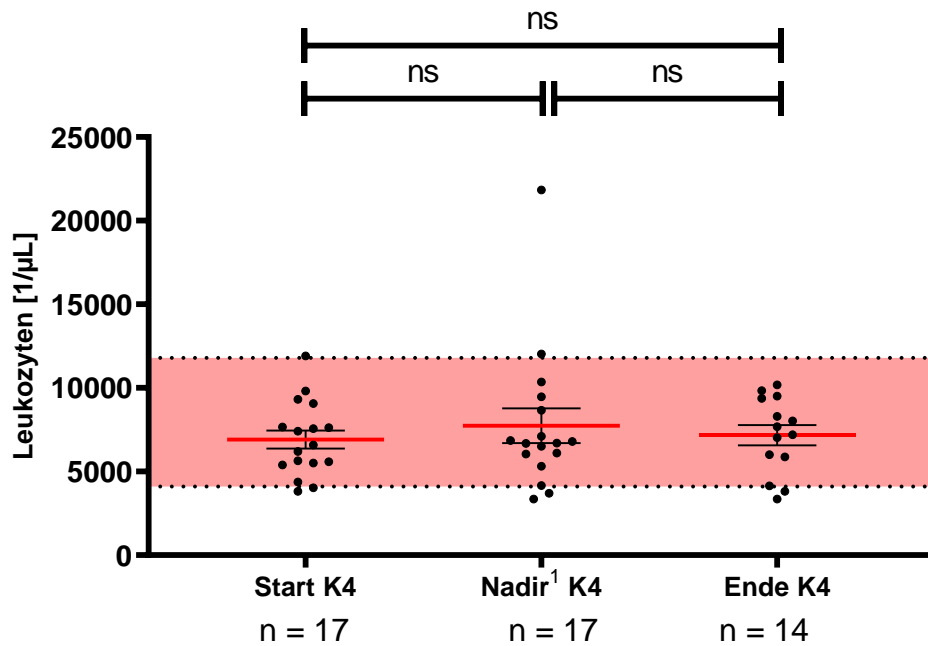


Abbildung 93: Leukozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

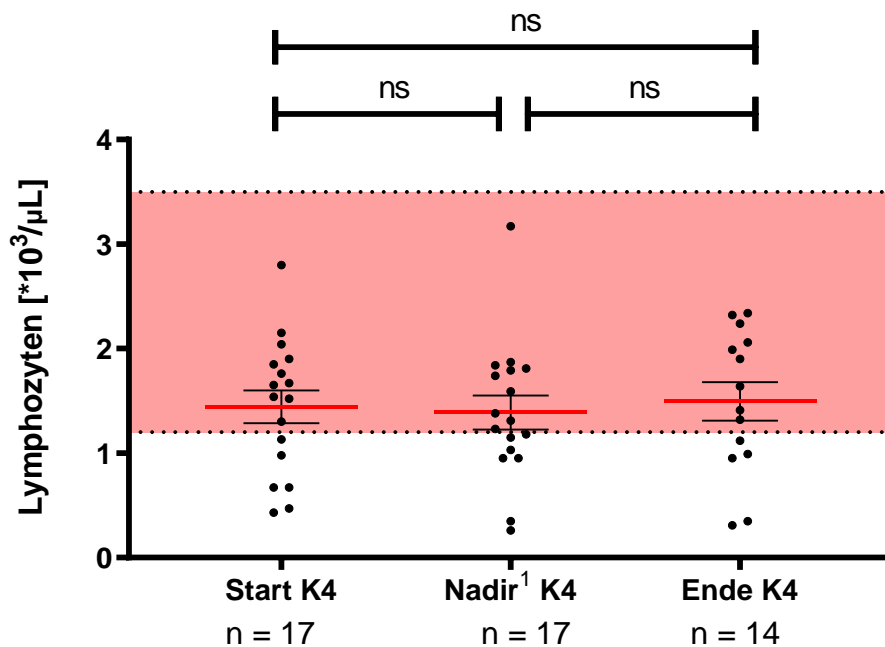


Abbildung 94: Lymphozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

3. Ergebnisse

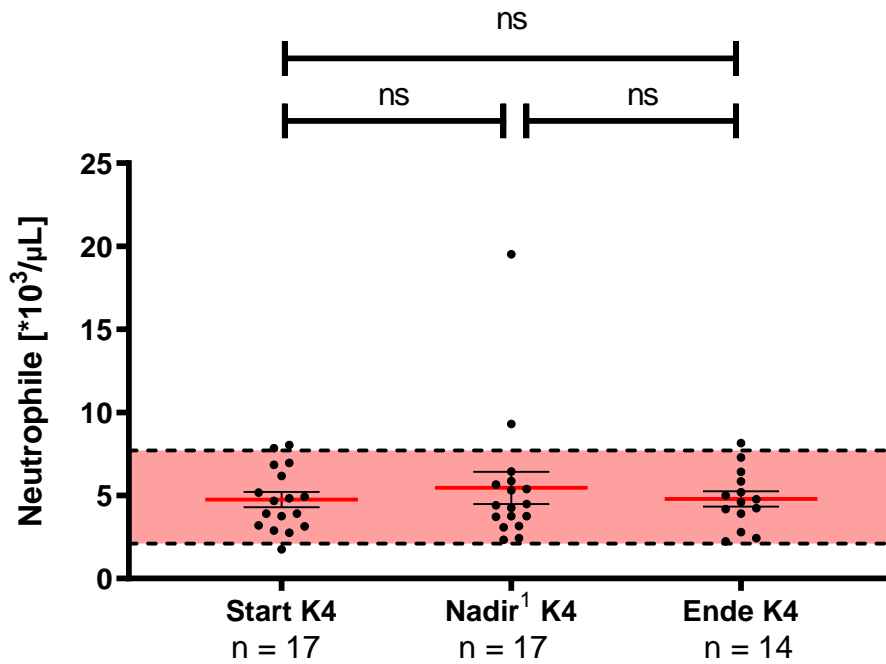


Abbildung 95: Neutrophile Granulozytenwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

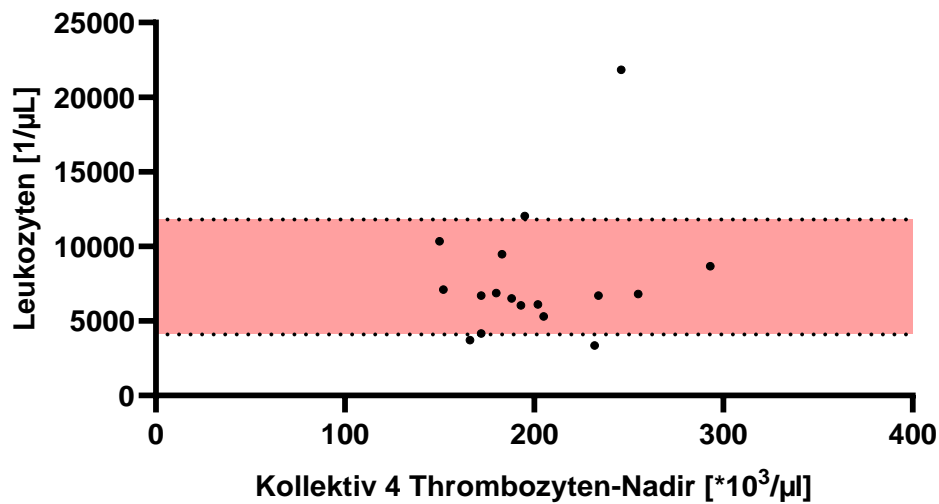


Abbildung 96: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem Leukozyten-Nadir der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP. Korrelation getestet durch: Spearman-Test/Pearson-Test.

Vergleich der Leberparameter

Die Messungen der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) ergeben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messpunkten und der Gesamtkohorte.

Bezüglich der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) liegen die Messungen des Nadirs und des Endes signifikant höher als die der Baseline.

In den Abbildung 97, 98 und Tabelle 71 sind die Messungen der GOT und GPT dargestellt.

Tabelle 71: GOT- und GPT-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP.
¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

GOT		GPT	
	Ø Kollektiv 4 (min – max)		Ø Kollektiv 4 (min – max)
Start [U/L]	26,47 (12 -136)	Start [U/L]	27,47 (9- 131)
Nadir ¹ [U/L]	50,88 (10 – 260)	Nadir [U/L]	62,25 (11 – 347)
Ende [U/L]	29,21 (9 – 87)	Ende [U/L]	35,14 (12 -72)
Signifikante Abweichungen			
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.0553)	p = 0.0474 (*)	
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	ns (p = 0.0652)	p = 0.0137 (*)	
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.0962)	ns (p = 0.3701)	

3. Ergebnisse

Signifikante Abweichung zu Nadir ¹ gesamt	ns (p = 0.3223)	ns (p = 0.07)
--	-----------------	---------------

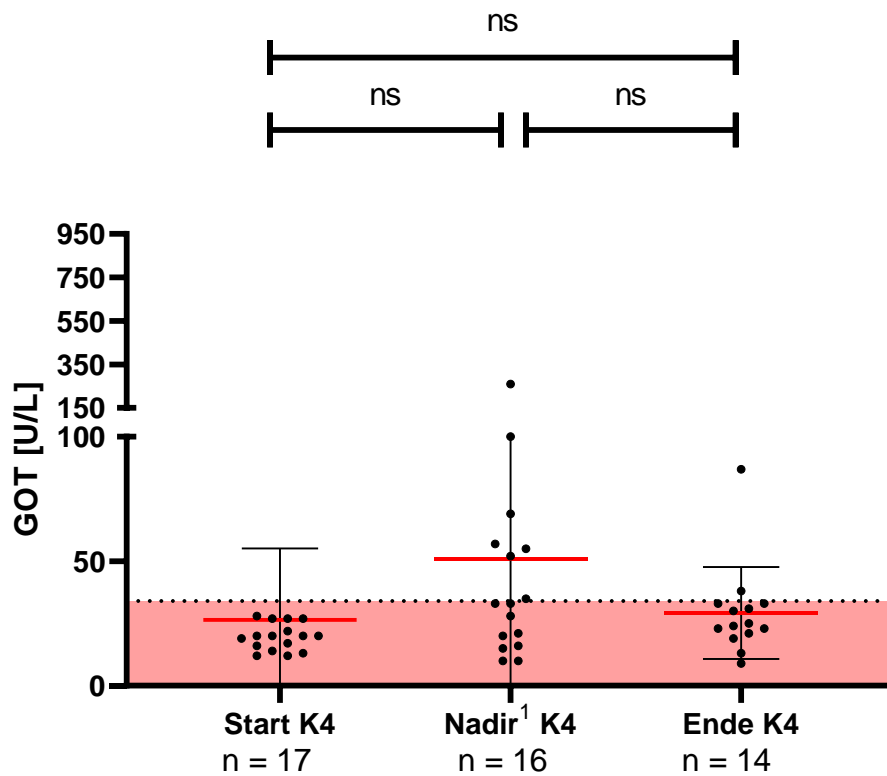


Abbildung 97: GOT-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

3. Ergebnisse

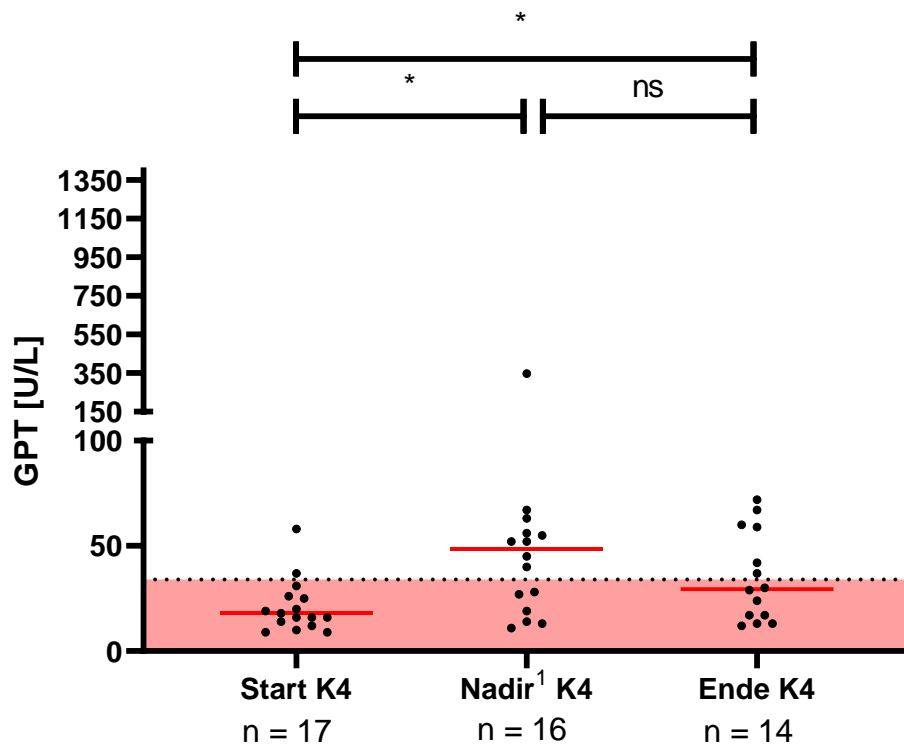


Abbildung 98: GPT-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Vergleich der Gerinnungsparameter

Die möglichen Messungen des Quick-Wertes ergeben keine signifikanten Unterschiede, wobei zwei Analysen aufgrund mangelnder Datenpaare nicht möglich waren. Bei den Messungen der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) liegen ebenfalls zu wenige Messpaare vor um die Daten zu analysieren. Lediglich der Vergleich mit dem Gesamt-Nadir war möglich.

In den Abbildung 99, 100 und Tabelle 72 sind die Messungen des Quick-Wertes und der aPTT dargestellt.

Tabelle 72: Quick- und aPTT-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP.
¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Quick-Wert		aPTT	
	Ø Kollektiv 4 (min – max)		Ø Kollektiv 4 (min – max)
Start [%]	120,8 (102 – 131)	Start [s]	22 (22 – 22)
Nadir ¹ [%]	95,50 (69 - 129)	Nadir [s]	24,25 (20 – 29)
Ende [%]	97,50 (85 – 107)	Ende [s]	23 (23 – 23)
Signifikante Abweichungen			
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	Nicht möglich (n/a)	Nicht möglich (n/a)	
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	Nicht möglich (n/a)	Nicht möglich (n/a)	
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.5)	Nicht möglich (n/a)	

3. Ergebnisse

Signifikante Abweichung zu Nadir ¹ gesamt	ns (p = 0.6186)	ns (p = 0.5405)
--	-----------------	-----------------

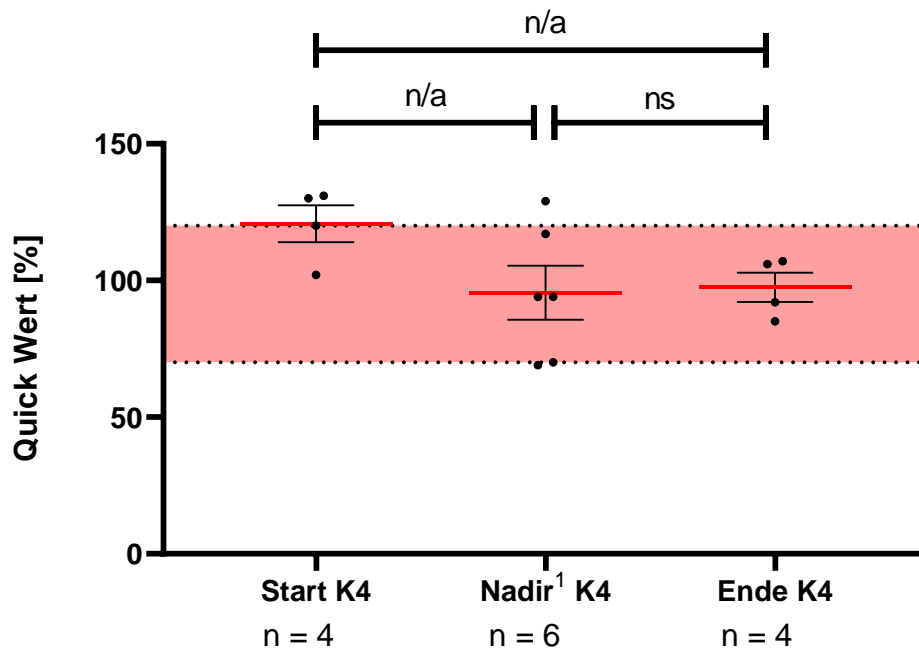


Abbildung 99: Quick-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

3. Ergebnisse

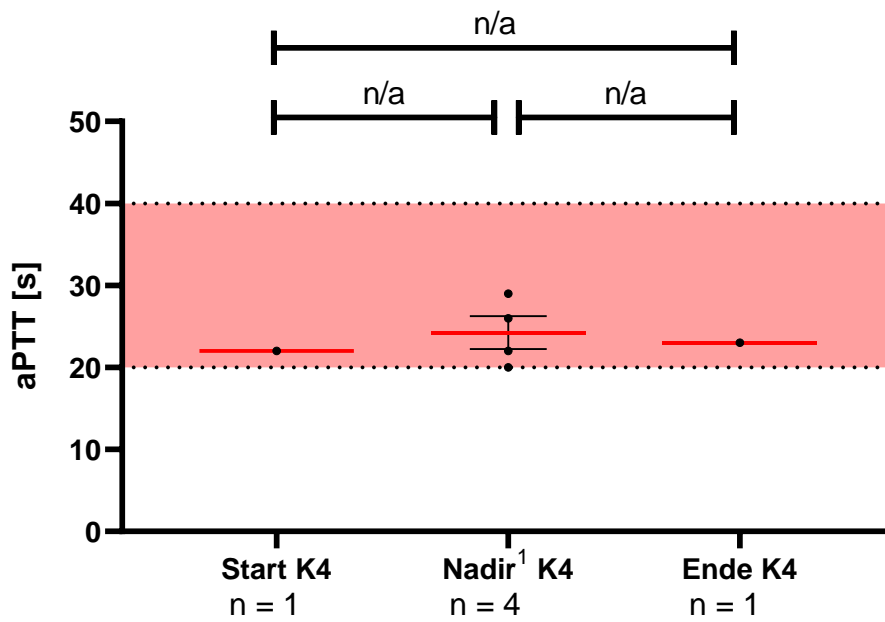


Abbildung 100: aPTT-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Vergleich der Nierenparameter

Sowohl die Messungen des Nadirs der glomeruläre Filtrationsrate (GFR) als auch die des Serumkreatinins liegen signifikant höher als die des Gesamt-Nadirs.

In den Abbildung 101, 102 und Tabelle 73 sind die Messungen der GFR und des Kreatinins dargestellt.

Tabelle 73: GFR- und Kreatininwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

GFR		Kreatinin	
	Ø Kollektiv 4 (min – max)		Ø Kollektiv 4 (min – max)
Start [ml/min/1,73 m ²]	93,68 (11,6 – 168,3)	Start [mg/dL]	0,73 (0,4 – 1,3)
Nadir ¹ [ml/min/1,73 m ²]	104,4 (49,4 – 157,3)	Nadir [mg/dL]	0,72 (0,4 – 1,4)
Ende [ml/min/1,73 m ²]	99,20 (31,1 – 166,3)	Ende [mg/dL]	0,81 (0,4 – 2,2)
Signifikante Abweichungen			
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.6073)	ns (p = 0.6787)	
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	ns (p = 0.2801)	ns (p = 0.5625)	
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.3557)	ns (p = 0.4258)	

3. Ergebnisse

Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	$p = 0.0266 (*)$	$p = 0.0181 (*)$
--	------------------	------------------

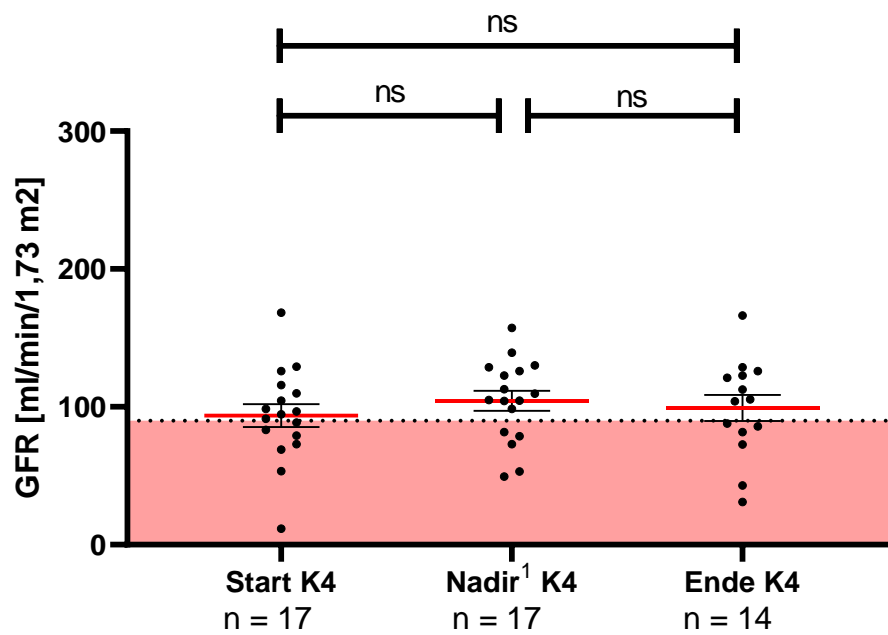


Abbildung 101: GFR-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

3. Ergebnisse

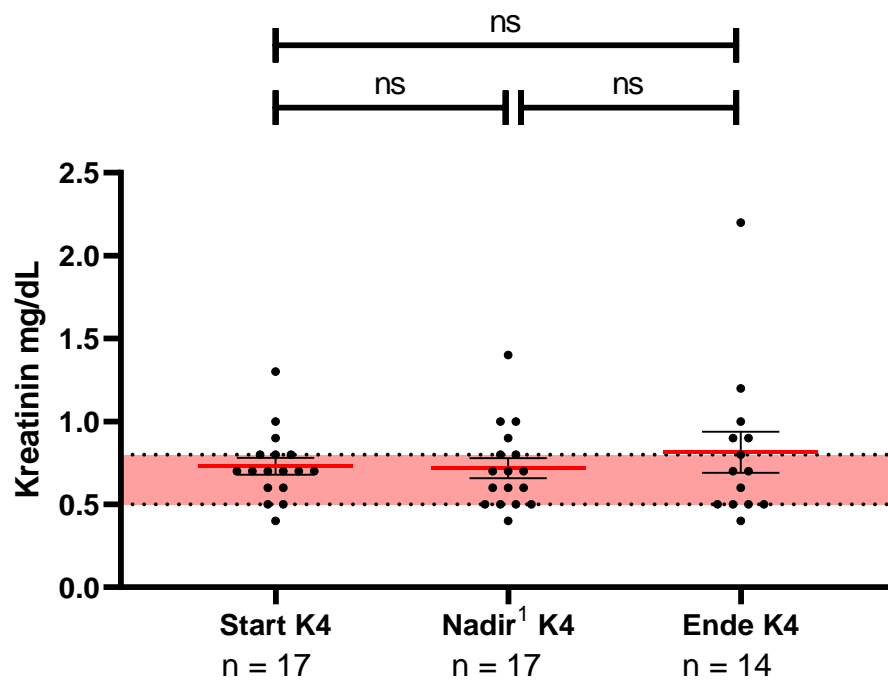


Abbildung 102: Kreatininwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Vergleich des C-Reaktiven Proteins

Die Messungen des C-Reaktive Proteins (CRP) weisen keine signifikanten Unterschiede auf. Eine der Analysen war aufgrund mangelnder Datenpaare nicht möglich.

In Abbildung 103 und Tabelle 74 sind die Messungen des CRPs dargestellt.

Tabelle 74: CRP-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30–40 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

CRP	
	Ø Kollektiv 4 (min – max)
Start [mg/dL]	5,72 (0,02 – 17,64)
Nadir ¹ [mg/dL]	6,46 (0,01 – 19,61)
Ende [mg/dL]	2,21 (0,08 – 8,04)
Signifikante Abweichungen	
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	Nicht möglich (n/a)
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	ns (p = 0.75)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.25)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	ns (p = 0.3984)

3. Ergebnisse

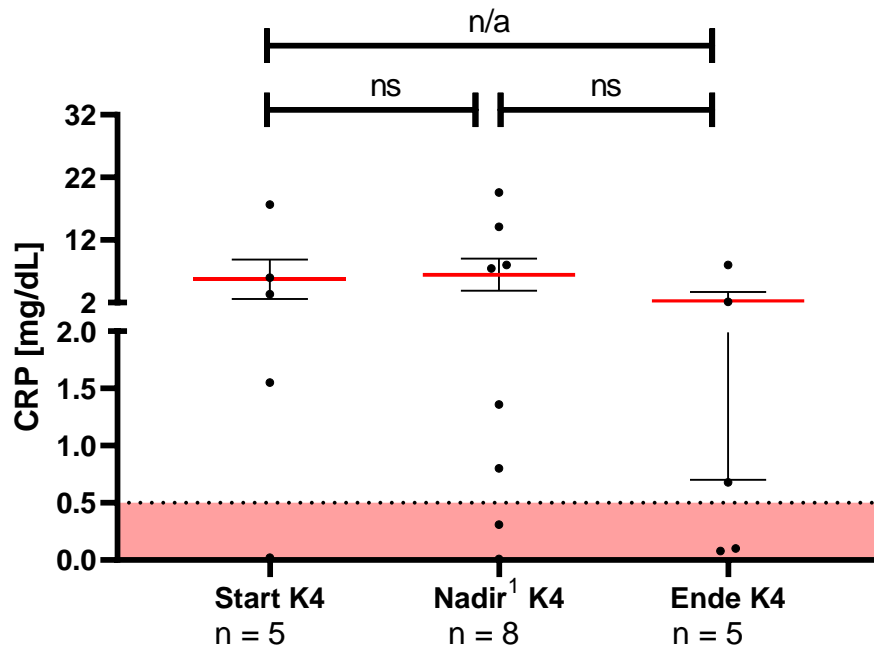


Abbildung 103: CRP-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Vergleich der Cholestaseparameter

Die Werte des Nadirs der Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT) liegen signifikant über denen der Baseline. Bezüglich der Messungen des Bilirubins sind keine signifikanten Unterschiede festgestellt worden.

In den Abbildung 104, 105 und Tabelle 75 sind die Messungen der γ -GT und des Gesamtbilirubins dargestellt.

Tabelle 75: γ -GT- und Bilirubinwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

γ -GT		Bilirubin	
	Ø Kollektiv 4 (min – max)		Ø Kollektiv 4 (min – max)
Start [U/L]	50,93 (15 – 241)	Start [mg/dL]	0,67 (0,4 – 1,3)
Nadir ¹ [U/L]	102,6 (8 – 264)	Nadir [mg/dL]	0,71 (0,3 – 1,4)
Ende [U/L]	93,93 10 – 367)	Ende [mg/dL]	0,65 (0,3 – 1,7)
Signifikante Abweichungen			
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.2573)	ns (p = 0.6719)	
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	p = 0.0283 (*)	ns (p = 0.6462)	
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.2366)	ns (p = 0.625)	
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	ns (p = 0.27789)	ns (p = 0.6269)	

3. Ergebnisse

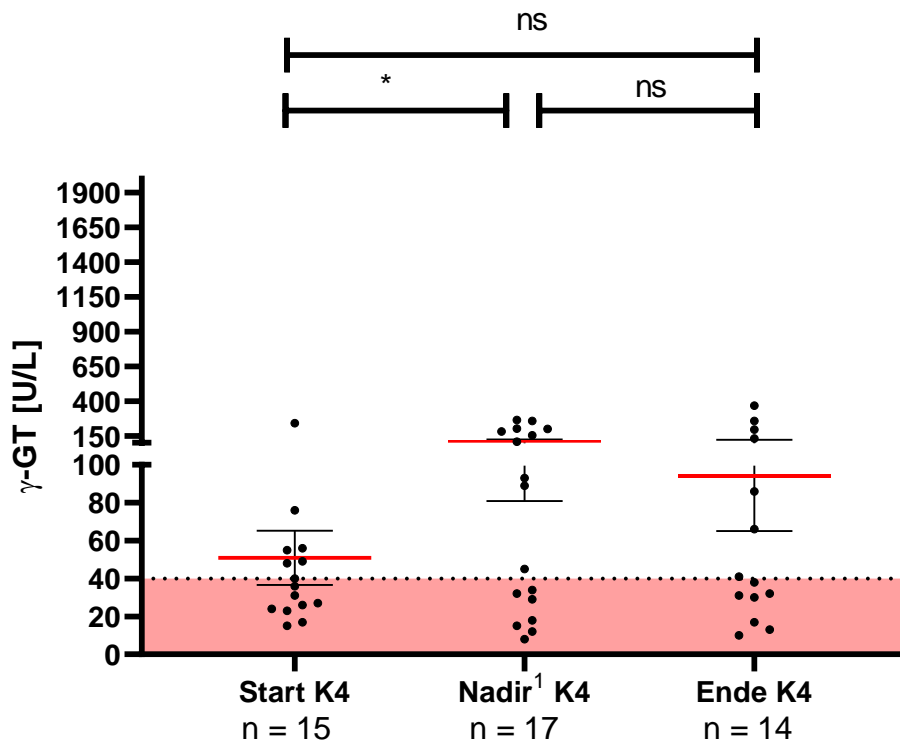


Abbildung 104: γ -GT-Werte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30–40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

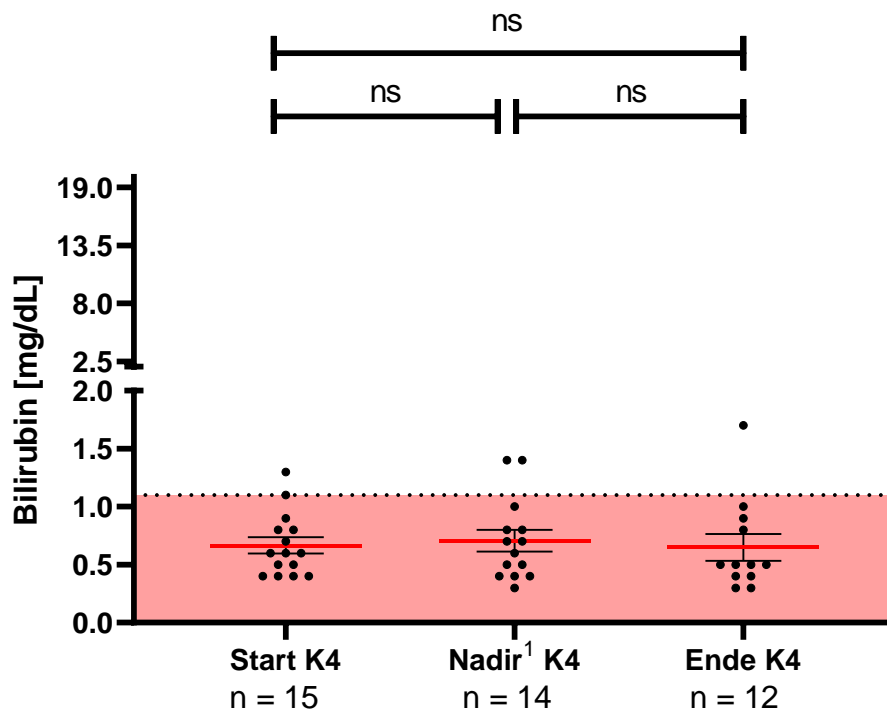


Abbildung 105: Bilirubinwerte der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30–40 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Korrelationen

Im vierten Kollektiv sind keine Korrelationen des Thrombozyten Nadirs mit den übrigen Parametern zu finden.

Thrombozytenverläufe

Zusätzlich wurden die Thrombozytenverläufe des vierten Kollektivs analysiert. Es wurde der erste Tag an dem die Thrombozytenwerte einen relativen Abfall von 30 % im Vergleich zur Baseline erfuhren festgehalten.

Ähnlich dem ersten Kollektiv (Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1}), wurden die Patienten in „early onset“ (<90 Tage) und „late onset“ (>90 Tage) eingeteilt, wobei sich die Anzahl der Tage auf das genannte Ereignis (z.B. „Erster Tag Abfall > 30 %“) bezieht. In der Tabelle 76 sind die medianen Werte der Thrombozytenwerte dargestellt.

3. Ergebnisse

Abbildung 106 zeigt die Mediankurve der Thrombozytenwerte mit dem Interquartilsabstand der Patienten des dritten Kollektivs.

Tabelle 76: Analyse der Thrombozytenverläufe der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP.

	Median	Median „early onset“	Median „late onset“
Erster Tag Abfall > 30 %	127 Tage (n =17)	29 Tage (n = 8)	361 Tage (n = 9)

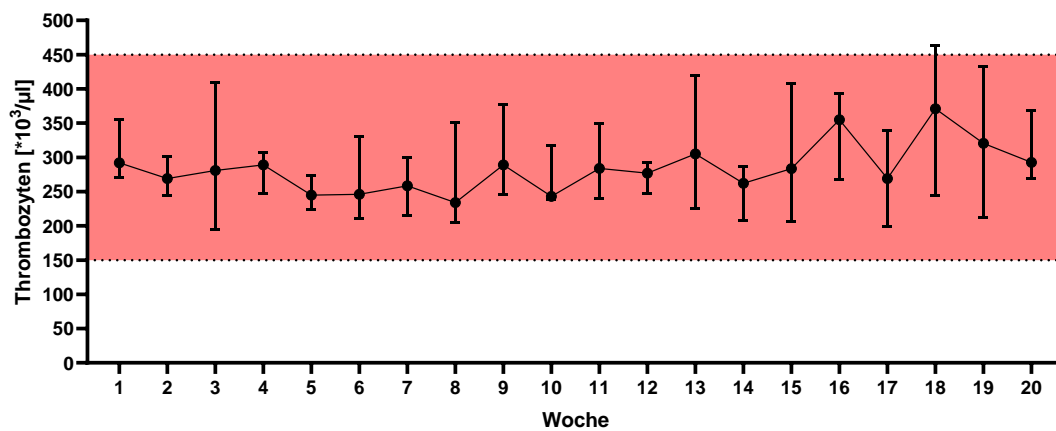


Abbildung 106: Mediankurve mit Interquartilsabstand der Thrombozytenmessungen der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP.

Klinische Ereignisse

Blutproduktverbrauch

Im vierten Kollektiv erhielt kein Patient Blutprodukte (Tabelle 77).

Tabelle 77: Blutproduktverbrauch d der Patienten mit einem Thrombozytenabfall von 30 – 40 %, keine TZP.

	Erythrozyten-konzentrate	Thrombozyten-konzentrate	Plasmakonzentrate
Anzahl an Patienten Kollektiv 4	0	0	0

3.5.5 Kollektiv 5

Zuletzt wurden die Parameter für das fünfte Kollektiv (n = 179) analysiert. Patienten, die nicht in die Kollektive 1 – 4 fallen, jedoch vollständige Daten aufwiesen, wurden dem fünften Kollektiv zugeordnet. Damit ist bei keinem dieser Patienten ein Thrombozytenabfall von über 30 % während des Behandlungszeitraums nachgewiesen. Einige wenige Patienten weisen einen Thrombozyten-Nadir von $< 150000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ auf. Da der Thrombozytenabfall geringer als 30 % ausfällt, wurden diese Patienten dennoch dem fünften Kollektiv zugeordnet. Die Blutwerte wurden für den Start und das Ende der Behandlung dokumentiert. Zusätzlich ist die Messung des jeweiligen Blutparameters am Tag des Thrombozyten-Nadirs festgehalten worden. Der Einfachheit halber wird diese Messung als „Nadir“ bezeichnet.

Der Aufbau dieses Abschnitts erfolgt analog dem ersten Kollektiv (Thrombozyten-Nadir $< 100000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$). Da keine dramatischen Abfälle der Thrombozyten bei diesen Patienten erfolgten, wurden keine klinischen Unterlagen zu diesen Fällen untersucht.

Vergleich der Thrombozytenwerte

Im folgenden Abschnitt sind die Thrombozytenwerte des fünften Kollektivs dargestellt. Dokumentiert wurden die Thrombozytenwerte am Start und Ende der Behandlung. Zusätzlich ist der Thrombozyten-Nadir aufgelistet. Die Werte des Nadirs sind signifikant niedriger als die der Baseline und die des Endes. Die Endmessungen dagegen liegen signifikant höher als die des Starts. Im Vergleich zum Gesamt-Nadir liegt der Nadir des fünften Kollektivs signifikant höher.

In Abbildung 107 und Tabelle 78 sind die Messungen der Thrombozyten dargestellt.

Tabelle 78: Thrombozytenwerte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP.

	Start	Nadir	Ende
Verfügbare Werte	179	179	163
Mittelwert [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	253,1	226,0	287,4
Minimum [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	151	127	138
Maximum [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	578	515	929
Normalverteilung (Ja/Nein)	Nein	Nein	Nein
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	p < 0.0001 (****)		
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir	p < 0.0001 (****)		
Signifikante Abweichung Nadir zu Ende	p < 0.0001 (****)		
Signifikante Abweichung Nadir zu Nadir gesamt	p < 0.0001 (****)		

3. Ergebnisse

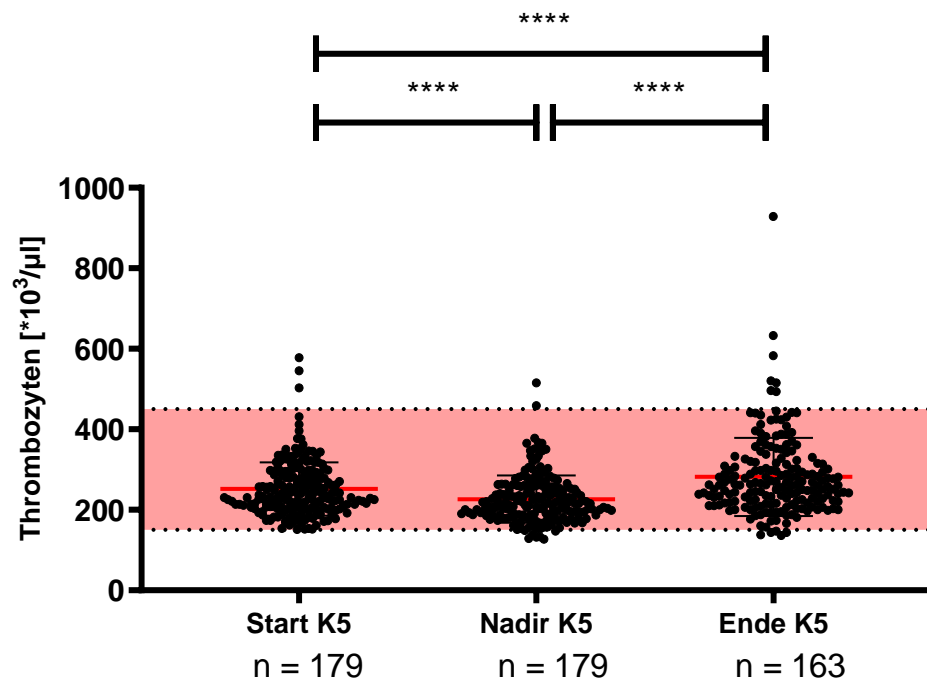


Abbildung 107: Thrombozyten der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test.

Vergleich der Erythrozytenwerte

Bei den Messungen der Erythrozyten sind sowohl die Messungen des Nadirs und dem Ende signifikant über denen der Baseline.

Es wurde keine Korrelation zwischen den Messungen des Erythrozyten-Nadirs und dem Thrombozyten-Nadir festgestellt (Abbildung 109).

In Abbildung 108 und Tabelle 79 sind die Messungen der Erythrozyten dargestellt.

Tabelle 79: Erythrozytenwerte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

	Ø Kollektiv 5 (min – max)
Start [$10^6 \cdot \mu\text{L}^{-1}$]	4,52 (2,59 – 5,8)
Nadir ¹ [$10^6 \cdot \mu\text{L}^{-1}$]	4,41 (2,77 – 6,02)
Ende [$10^6 \cdot \mu\text{L}^{-1}$]	4,4 (2,33 – 5,91)
Signifikante Abweichungen	
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	p = 0.0055 (**)
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	p = 0.0009 (***)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.9721)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	ns (p = 0.6671)

3. Ergebnisse

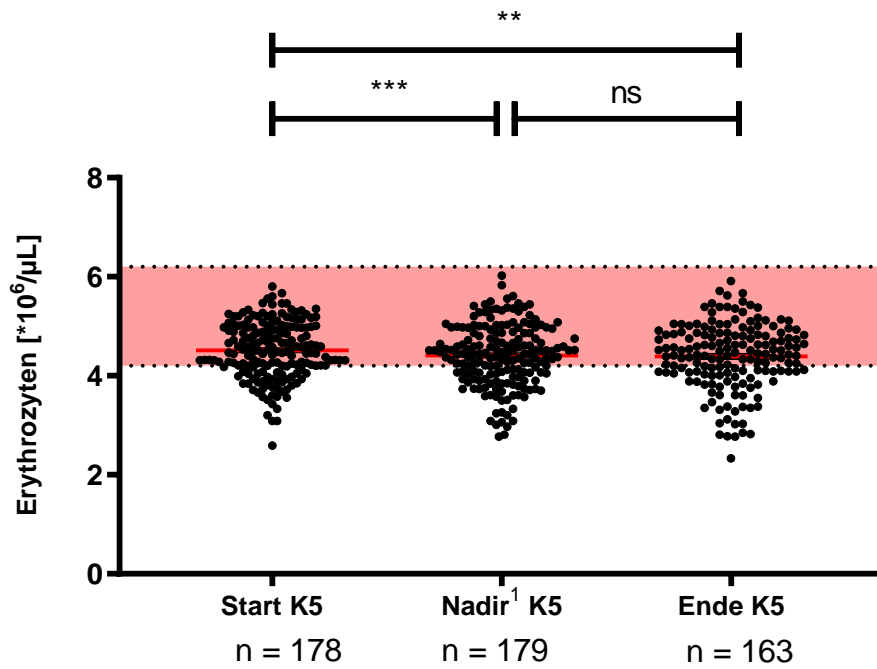


Abbildung 108: Erythrozytenwerte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

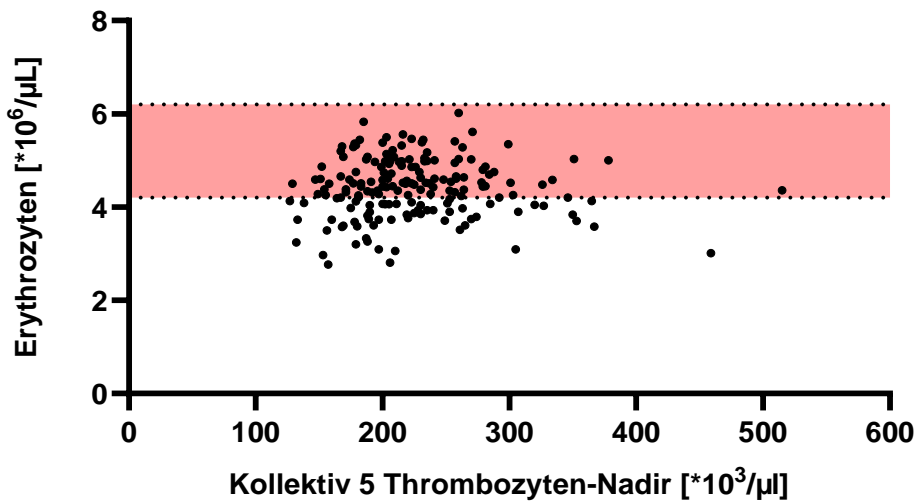


Abbildung 109: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem Erythrozyten-Nadir der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP. Korrelation getestet durch: Spearman-Test/Pearson-Test.

Vergleich des mittleren Plättchenvolumens (MPV)

Die Werte der Endmessung liegen signifikant niedriger als die der Baseline, respektive des Nadirs.

Es wurde keine Korrelation zwischen den Messungen des MPV-Nadirs und dem Thrombozyten-Nadir festgestellt (Abbildung 111).

In Abbildung 110 und Tabelle 80 sind die Messungen des MPV dargestellt.

Tabelle 80: MPV-Werte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

	Ø Kollektiv 5 (min – max)
Start [fL]	10,14 (8,2 – 13,3)
Nadir ¹ [fL]	10,09 (8 – 13,3)
Ende [fL]	9,88 (8,1 – 12,7)
Signifikante Abweichungen	
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	p < 0.0001 (****)
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	ns (p = 0.3467)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	p < 0.0001 (****)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	ns (p = 0.1608)

3. Ergebnisse

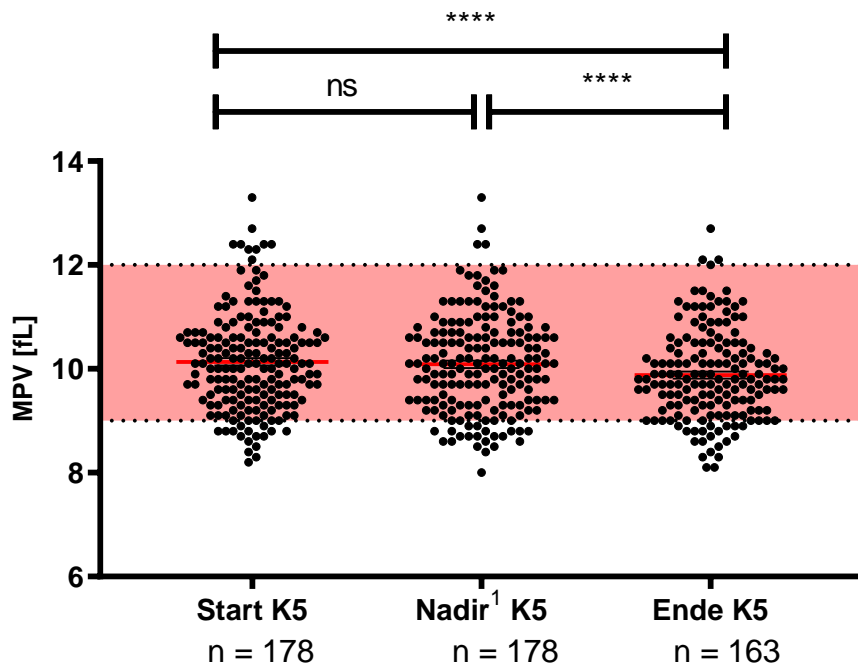


Abbildung 110: MPV-Werte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

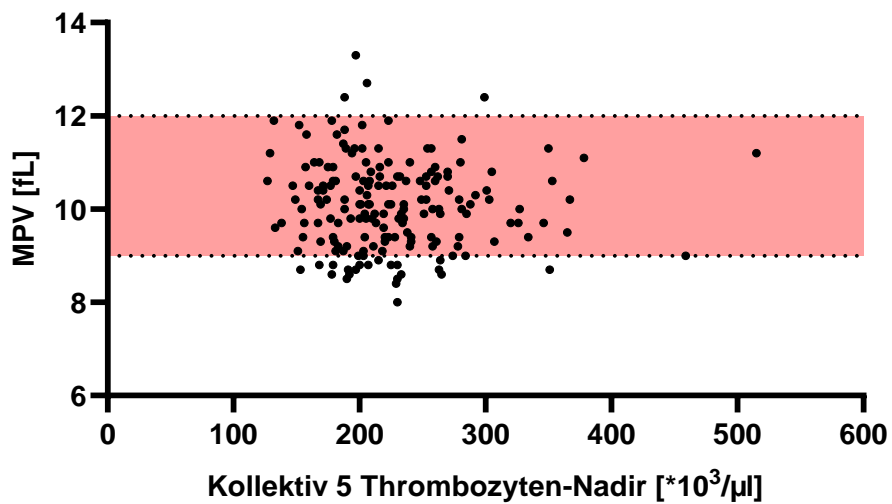


Abbildung 111: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem MPV-Nadir der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP. Korrelation getestet durch: Spearman-Test/Pearson-Test.

Vergleich der Leukozyten-, Lymphozyten und neutrophile Granulozytenwerte

Die Endwerte der Leukozyten sind signifikant höher als die des Nadirs und der Baseline.

Die Messungen der Lymphozyten weisen keine signifikanten Unterschiede auf.

Die Analyse der neutrophilen Granulozyten zeigt, dass die Werte der Endmessung signifikant über denen der Baseline und des Nadirs liegen.

Zwischen den Messungen des Leukozyten-Nadirs und dem Thrombozyten-Nadir besteht eine positive Korrelation (Abbildung 115).

In den Abbildung 112 – 114 und den Tabelle 81, 82 sind die Messungen der Leukozyten, Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten dargestellt.

Tabelle 81: Leukozyten- und neutrophile Granulozytenwerte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Leukozyten		Neutrophile Granulozyten	
	Ø Kollektiv 5 (min – max)		Ø Kollektiv 5 (min – max)
Start [μL^{-1}]	7257 (3150 – 22560)	Start [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	4,81 (1,74 – 12,12)
Nadir ¹ [μL^{-1}]	7463 (3020 – 17980)	Nadir [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	4,97 (1,1 – 12,12)
Ende [μL^{-1}]	8735 (1890 – 49450)	Ende [$10^3 * \mu\text{L}^{-1}$]	5,83 (1,05 – 19,26)
Signifikante Abweichungen			
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	p < 0.0001 (****)	p < 0.0001 (****)	
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	ns (p = 0.2792)	ns (p = 0.6805)	

3. Ergebnisse

Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	p = 0.0001 (***)	p = 0.0005 (***)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	ns (p = 0.3484)	ns (p = 0.4459)

Tabelle 82: Lymphozytenwerte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Lymphozyten	
	Ø Kollektiv 5 (min – max)
Start [10 ³ * µL ⁻¹]	1,53 (0,25 – 17,06)
Nadir ¹ [10 ³ * µL ⁻¹]	1,52 (0,26 – 9,07)
Ende [10 ³ * µL ⁻¹]	1,75 (0,24 – 40,10)
Signifikante Abweichungen	
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.06)
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	ns (p = 0.8614)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.1617)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	ns (p = 0.2702)

3. Ergebnisse

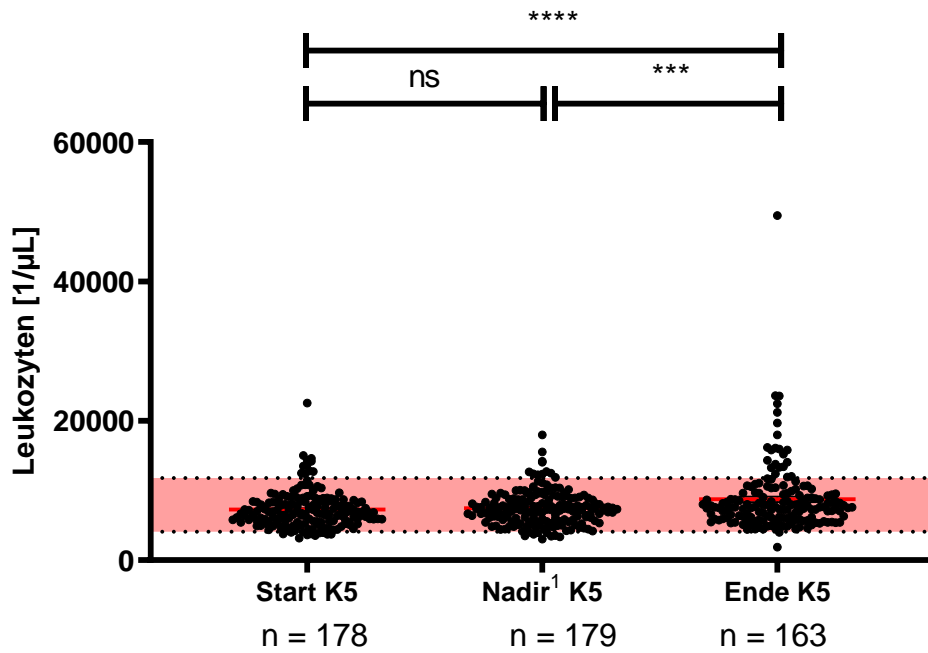


Abbildung 112: Leukozytenwerte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

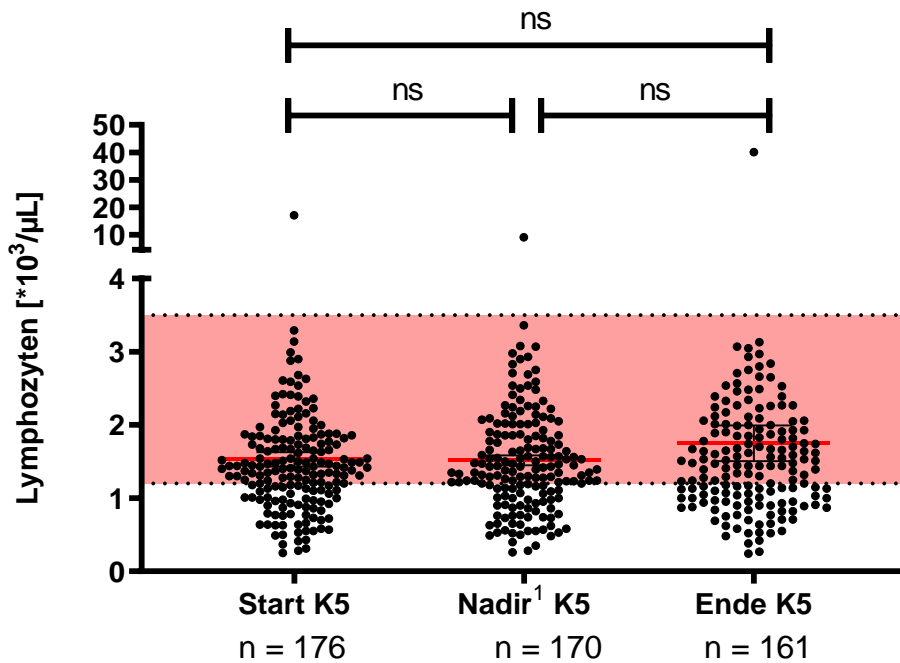


Abbildung 113: Lymphozytenwerte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

3. Ergebnisse

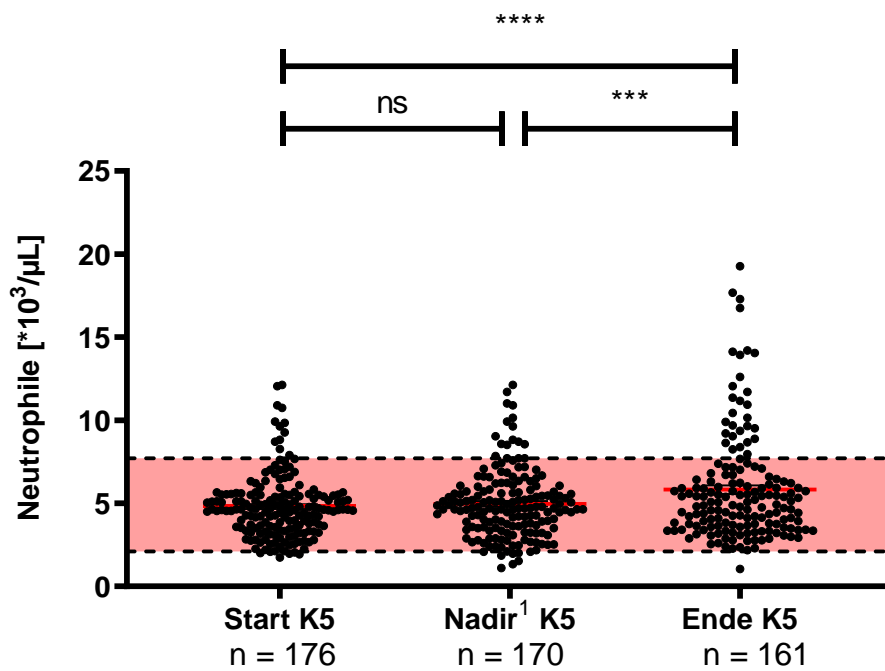


Abbildung 114: Neutrophile Granulozytenwerte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

3. Ergebnisse

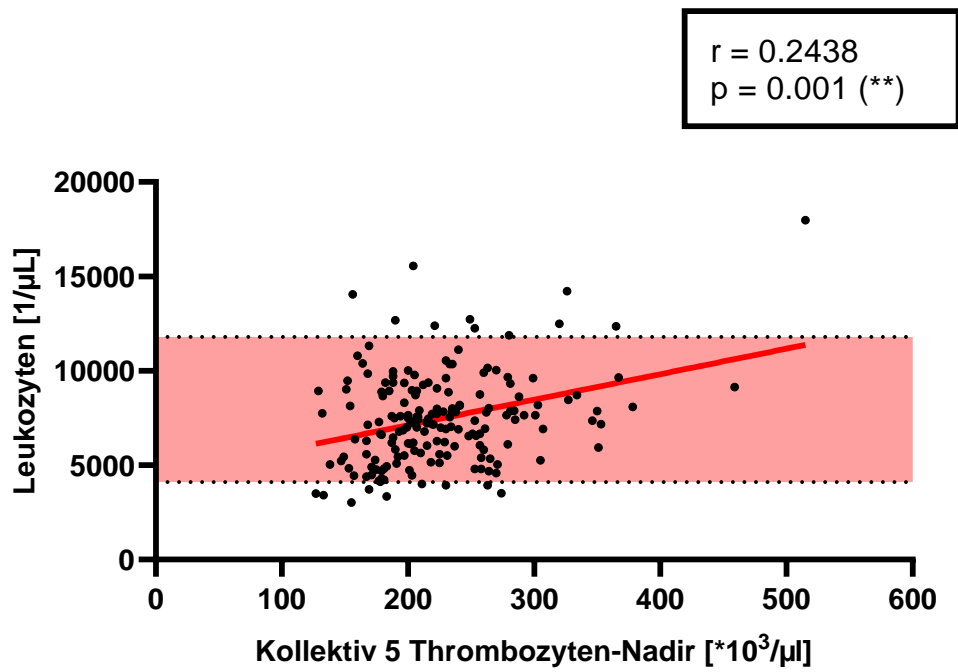


Abbildung 115: Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und dem Leukozyten-Nadir der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP. Korrelation getestet durch: Spearman-Test/Pearson-Test.

Vergleich der Leberparameter

Die Messungen der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) ergeben, dass die Werte des Nadirs signifikant über denen der Baseline liegen.

In den Abbildung 116, 117 und Tabelle 83 sind die Messungen der GOT und GPT dargestellt.

Tabelle 83: GOT- und GPT-Werte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

GOT		GPT	
	Ø Kollektiv 5 (min – max)		Ø Kollektiv 5 (min – max)
Start [U/L]	27,58 (7 – 323)	Start [U/L]	29,07 (1 – 315)
Nadir ¹ [U/L]	35,43 (7 – 347)	Nadir [U/L]	38,26 (1 – 531)
Ende [U/L]	40,89 (7 -797)	Ende [U/L]	42,11 (2 -767)
Signifikante Abweichungen			
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.0661)	ns (p = 0.21)	
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	p = 0.0428 (*)	p = 0.0117 (*)	
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.8553)	ns (p = 0.3708)	
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	ns (p = 0.1707)	ns (p = 0.1348)	

3. Ergebnisse

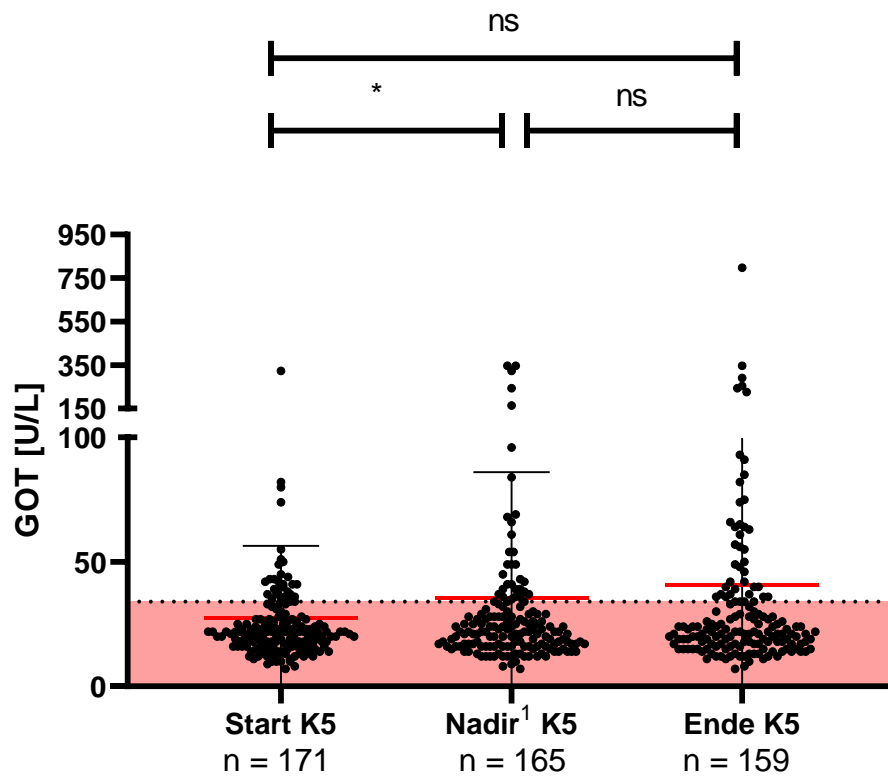


Abbildung 116: GOT-Werte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

3. Ergebnisse

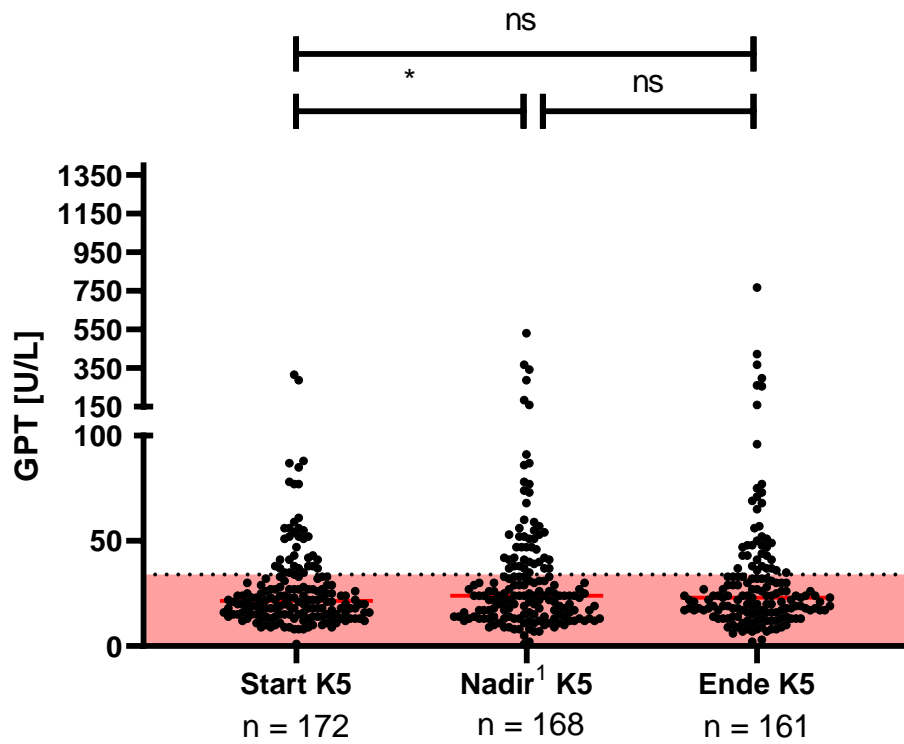


Abbildung 117: GPT-Werte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Vergleich der Gerinnungsparameter

Die Messungen des Quick-Wertes ergeben keine signifikanten Unterschiede. Analysen der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) des fünften Kollektivs zeigen jedoch, dass die Werte am Nadir signifikant niedriger sind als am Beginn der Behandlung.

In den Abbildung 118, 119 und Tabelle 84 sind die Messungen des Quick-Wertes und der aPTT dargestellt.

Tabelle 84: Quick- und aPTT-Werte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Quick-Wert		aPTT	
	Ø Kollektiv 5 (min – max)		Ø Kollektiv 5 (min – max)
Start [%]	105,6 (74 – 133)	Start [s]	23,24 (19 – 27)
Nadir ¹ [%]	103,4 (76 – 133)	Nadir [s]	23,05 (18 – 30)
Ende [%]	100,1 (24 – 147)	Ende [s]	24,29 (20 -51)
Signifikante Abweichungen			
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.9317)	ns (p = 0.4939)	
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	ns (p = 0.2295)	p = 0.0166 (*)	
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.1337)	ns (p = 0.8296)	

3. Ergebnisse

Signifikante Abweichung zu Nadir ¹ gesamt	ns (p = 0.1078)	ns (p = 0.7868)
--	-----------------	-----------------

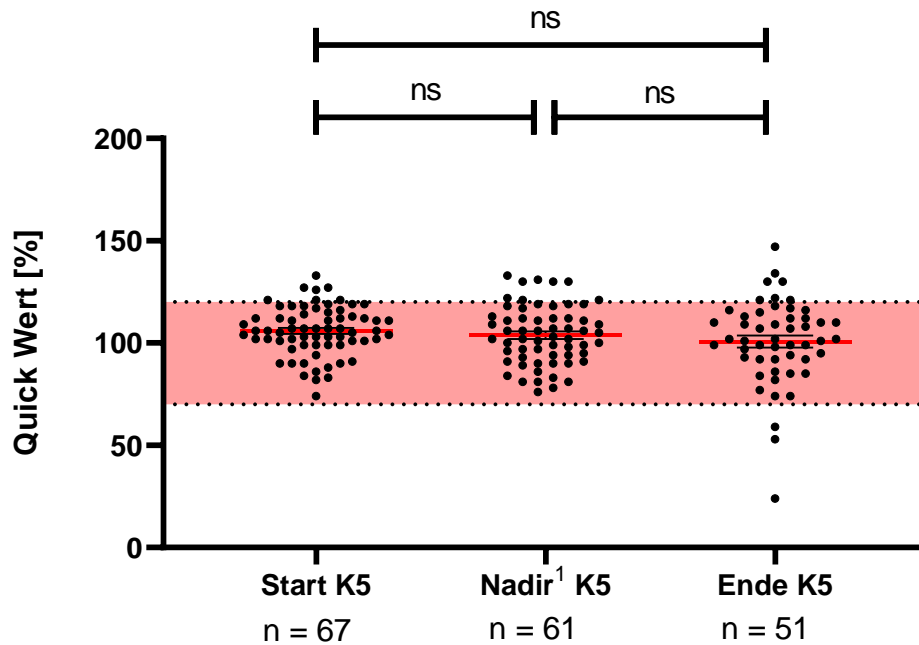


Abbildung 118: Quick-Werte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

3. Ergebnisse

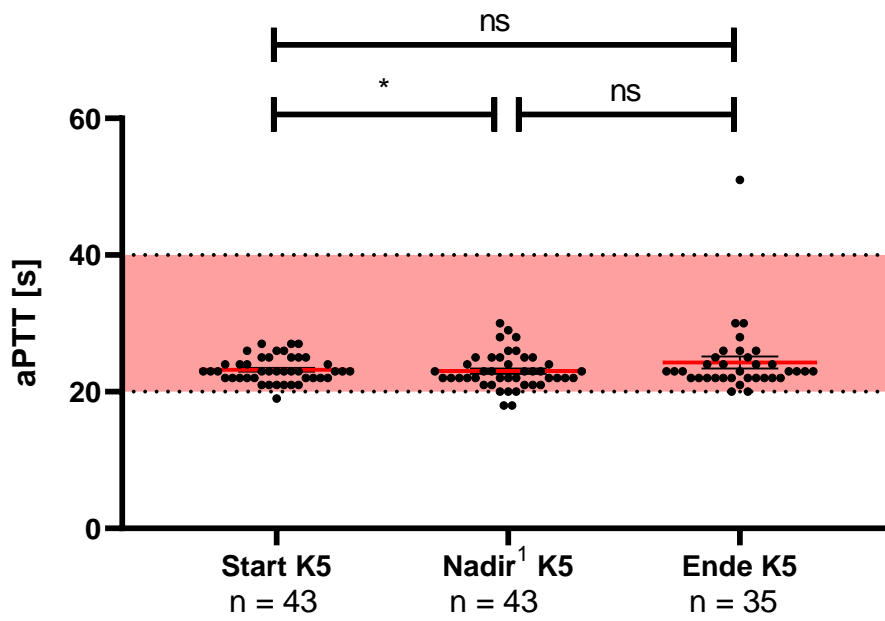


Abbildung 119: aPTT-Werte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Vergleich der Nierenparameter

Die Werte der Baseline liegen bei den Messungen der glomeruläre Filtrationsrate (GFR) signifikant höher als die des Nadirs und des Endes. Bei den Messungen des Serumkreatinins sind die Werte des Nadirs signifikant höher als die des Startes.

In den Abbildung 120, 121 und Tabelle 85 sind die Messungen der GFR und des Kreatinins dargestellt.

Tabelle 85: GFR- und Kreatininwerte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP.
¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

GFR		Kreatinin	
	Ø Kollektiv 5 (min – max)		Ø Kollektiv 5 (min – max)
Start [ml/min/1,73 m ²]	91,38 (30,2 – 167,6)	Start [mg/dL]	0,82 (0,4 – 2,1)
Nadir ¹ [ml/min/1,73 m ²]	88,07 (0,9 – 158,7)	Nadir [mg/dL]	1,33 (0,4 – 2,3)
Ende [ml/min/1,73 m ²]	86,95 (0,9 – 176)	Ende [mg/dL]	1,39 (0,8 – 3,2)
Signifikante Abweichungen			
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	p = 0.0498 (*)	ns (p = 0.1639)	
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	p = 0.0251 (*)	p = 0.0059 (**)	

3. Ergebnisse

Signifikante Abweichung zu Ende	Nadir ¹	ns (p = 0.5976)	ns (p = 0.5749)
Signifikante Abweichung zu Nadir gesamt	Nadir ¹	ns (p = 0.7818)	ns (p = 0.812)

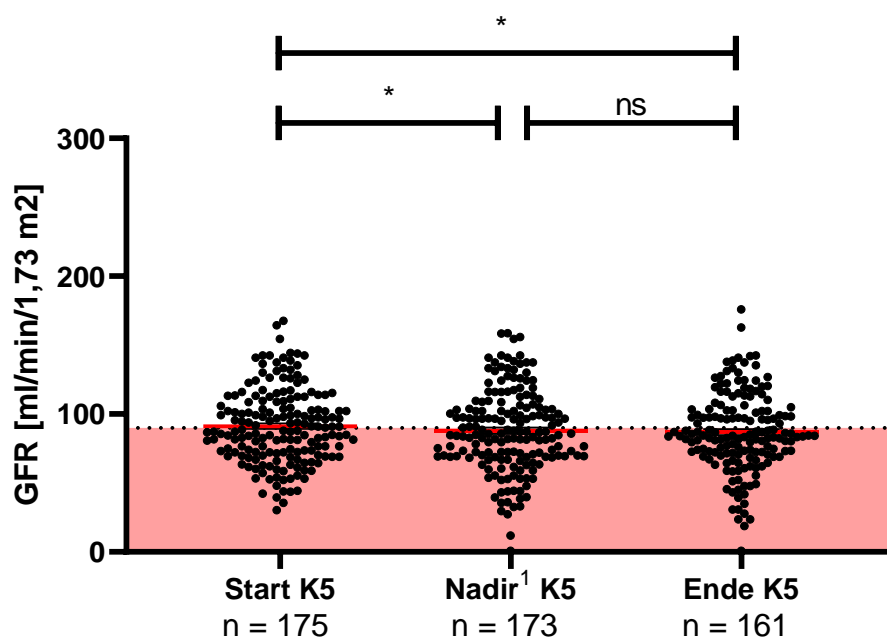


Abbildung 120: GFR-Werte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

3. Ergebnisse

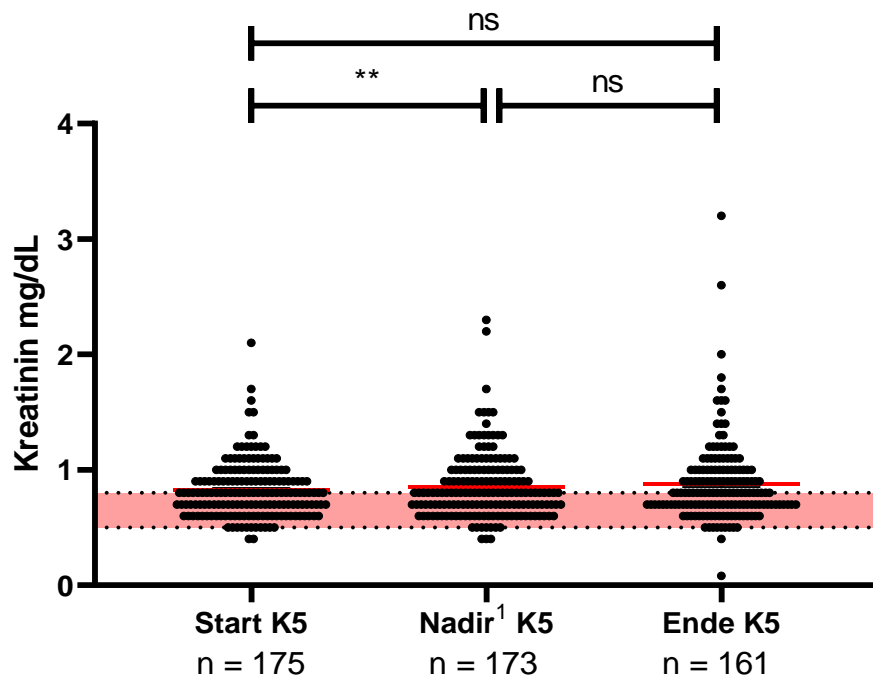


Abbildung 121: Kreatininwerte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Vergleich des C-Reaktiven Proteins

Die Messungen des C-Reaktive Proteins (CRP) zeigen, dass die Messungen am Start signifikant niedriger liegen als am Nadir und am Ende.

In Abbildung 122 und Tabelle 86 sind die Messungen des CRPs dargestellt.

Tabelle 86: CRP-Werte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

CRP	
	Ø Kollektiv 5 (min – max)
Start [mg/dL]	1,42 (0,01 – 17,46)
Nadir ¹ [mg/dL]	2,56 (0,02 – 28,03)
Ende [mg/dL]	3,26 (0,01 – 22,25)
Signifikante Abweichungen	
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	p = 0.0038 (**)
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	p = 0.0103 (*)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.114)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	ns (p = 0.0875)

3. Ergebnisse

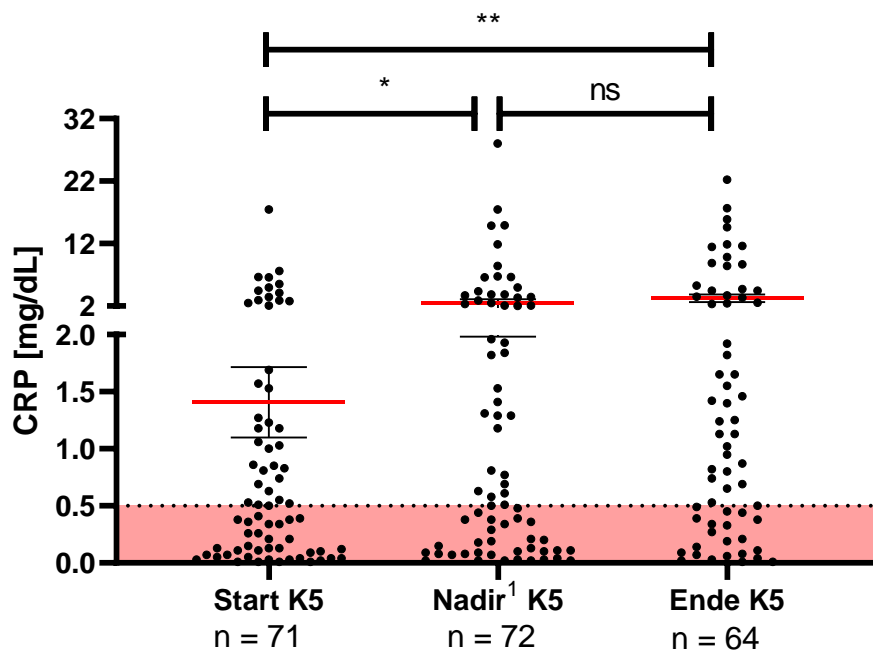


Abbildung 122: CRP-Werte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Vergleich der Cholestaseparameter

Im fünften Kollektiv sind keine signifikanten Unterschiede bei den Messungen der Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT) festgestellt worden.

Bezüglich des Bilirubins liegen die Werte des Nadirs signifikant höher als die der Endmessung.

In den Abbildung 123, 124 und Tabelle 87 sind die Messungen der γ -GT und des Gesamtbilirubins dargestellt.

Tabelle 87: γ -GT- und Bilirubinwerte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

γ -GT		Bilirubin	
	Ø Kollektiv 5 (min – max)		Ø Kollektiv 5 (min – max)
Start [U/L]	71,53 (0,5 – 1429)	Start [mg/dL]	0,73 (0,2 – 18)
Nadir ¹ [U/L]	80,40 (0,6 – 1429)	Nadir [mg/dL]	0,75 (0,1 – 13)
Ende [U/L]	79,39 (0,4 – 846)	Ende [mg/dL]	0,67 (0,2 – 10)
Signifikante Abweichungen			
Signifikante Abweichung Baseline zu Ende	ns (p = 0.5036)		ns (p = 0.0943)
Signifikante Abweichung Baseline zu Nadir ¹	ns (p = 0.1134)		ns (p = 0.4894)
Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Ende	ns (p = 0.9624)		p = 0.0042 (**)

3. Ergebnisse

Signifikante Abweichung Nadir ¹ zu Nadir gesamt	ns (p = 0.244)	ns (p = 0.2756)
--	----------------	-----------------

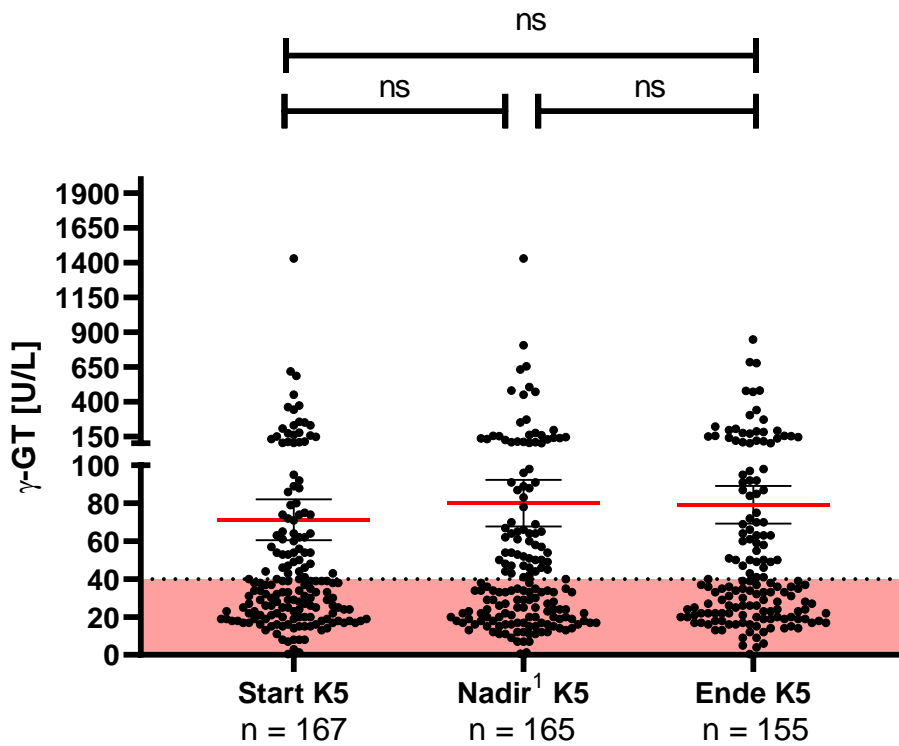


Abbildung 123: γ -GT-Werte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

3. Ergebnisse

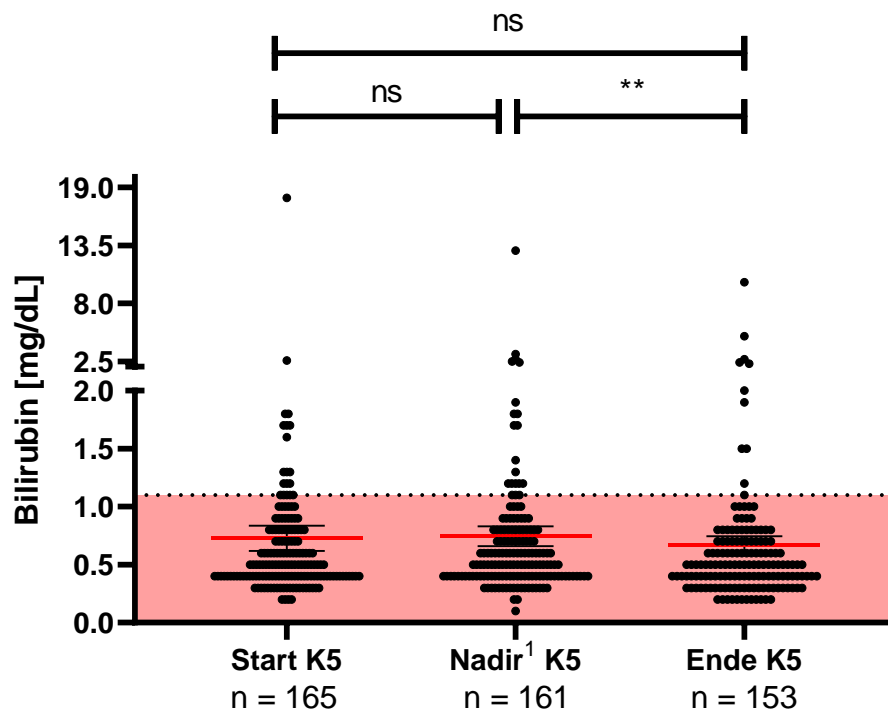


Abbildung 124: Bilirubinwerte der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP jeweils zu den 3 Messpunkten. Roter Bereich = Normbereich. Signifikanz getestet durch: Mann-Whitney-Test/paired t-Test/Wilcoxon-Test. ¹ = Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs.

Korrelationen

Im fünften Kollektiv lassen sich, neben dem bereits erwähnten Parameter, mehrere weitere Korrelationen des Thrombozyten-Nadirs mit den zugehörigen Blutparametern finden. Die Ergebnisse der Analyse sind folgend tabellarisch (Tabelle 88) dargestellt.

Tabelle 88: Korrelationen zwischen dem Thrombozyten-Nadirs und den zugehörigen Blutparametern der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP.

Blutparameter	am	Korrelation mit Thrombozyten Nadir vorhanden (Ja/Nein)
Thrombozyten Nadir		
Erythrozyten		Nein
MPV		Nein
Leukozyten		$p = 0.001 (**)$, ($r = 0.2438$)
Lymphozyten		$p = 0.0158 (*)$, ($r = 0.1854$)
Neutrophile Granulozyten		$p = 0.017 (*)$, ($r = 0.1834$)
Quick-Wert		Nein
aPTT		Nein
Kreatinin		Nein
GFR		Nein
CRP		$p = 0.0092 (**)$, ($r = 0.3071$)
GOT		Nein
GPT		Nein
Bilirubin gesamt		Nein
GGT		Nein

Thrombozytenverläufe

Folgend sind die Thrombozytenverläufe des fünften Kollektivs analysiert worden. In der Abbildung 125 ist der mediane Thrombozytenverlauf mit Interquartilsabstand des letzten Kollektivs dargestellt.

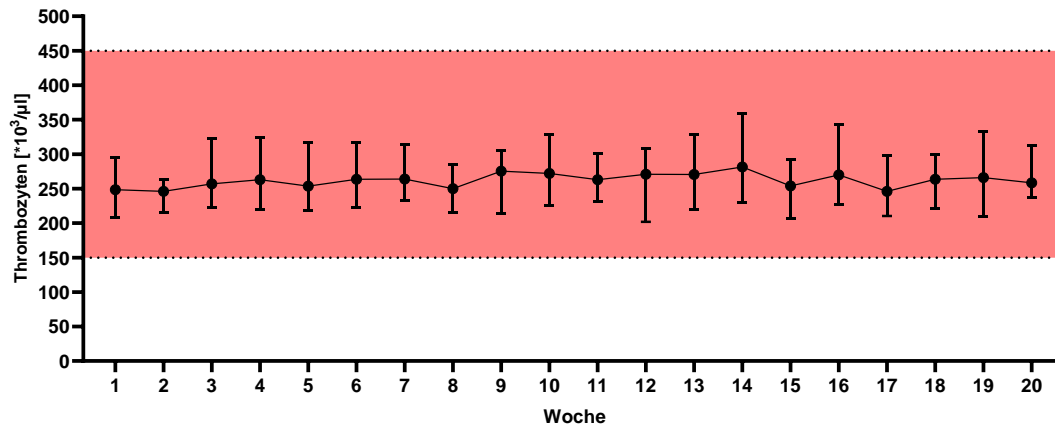


Abbildung 125: Mediankurve mit Interquartilsabstand der Thrombozytenmessungen der Patienten ohne Thrombozytenabfall > 30 %, keine TZP.

4. Diskussion der Ergebnisse

4.1 Demographische Daten und Patientencharakteristik

4.1.1 Gesamtkohorte

Die Gesamtkohorte (n = 323) beinhaltet alle Patienten, welche valide und ausreichende Daten aufwiesen. Damit dient die Gesamtkohorte als Vergleich für die Kollektive, insbesondere der Subgruppe des ersten Kollektivs (Thrombozyten-Nadir $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$). Erreicht wird diese Vergleichbarkeit durch die strukturierte Analyse der Gesamtkohorte, die zunächst mit den demographischen Daten (Abschnitt 3.2) beginnt und darauffolgend mit den Blutparametern (Abschnitt 3.4 – 3.6) fortgesetzt wird.

Das mittlere Alter der Patienten der Gesamtkohorte beträgt 65 Jahre, wobei ein Großteil der Patienten aus der dermatologischen Abteilung stammt. Diese Patienten litten fast ausschließlich unter einem Malignen Melanom. Das durchschnittliche Alter der Patienten deckt sich mit dem in der Literatur angegebenen Wert bei dieser Erkrankung. Die Geschlechterverteilung zeigt ein deutliches Übergewicht der männlichen Patienten (62 %). Im fortgeschrittenen Alter leiden vermehrt Männer unter dem Malignen Melanom, sodass die Verteilung des Geschlechts in dieser retrospektiven Studie nicht überrascht.¹²⁵

Das durchschnittliche Alter und die Geschlechterverteilung der neurologischen Klinik spielen auf Grund der geringen Anzahl an Patienten eine untergeordnete Rolle.

Da die Verteilung der Therapiedauer keiner Gauß'schen Verteilung entspricht (siehe Abbildung 6), wurde der Median zur Bestimmung des durchschnittlichen Wertes herangezogen, welcher 111 Tage beträgt. Die Grafik legt nahe, dass die meisten Patienten lediglich einige Monate behandelt worden sind, bevor die Therapie abgebrochen wurde. Die besonders große Breite der Therapiedauer (zwei Wochen bis vier Jahre) zeigt, dass einige Faktoren die Dauer beeinflussen. Zu diesen Faktoren zählen neben schwerwiegenden Nebenwirkungen und einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes ebenfalls der Tod des Patienten.

Die eingesetzten Immuncheckpoint-Inhibitoren zeigen eine heterogene Verteilung. Ein Großteil der Patienten (41,49 %) wurde mittels

Kombinationstherapie (CTLA-4 Antikörper Ipilimumab und PD-1 Antikörper Nivolumab) oder mit dem PD-1 Antikörper Pembrolizumab (32,2 %) behandelt. Monotherapien mit Ipilimumab (7,43 %) oder Nivolumab (18,27 %) wurden seltener durchgeführt. Der PD-L1 Antikörper Atezolizumab ist mit 0,62 % kaum repräsentiert und hat damit keine statistische Aussagekraft. Diese Verteilung ist durch die jeweiligen Studiendesigns zu erklären. Unterschiedliche Rekrutierungskriterien führten zu unterschiedlich großen Kohorten bei den jeweiligen Einzelstudien. Dennoch ist die Verteilung der eingesetzten Medikamente wichtig, denn sie erlaubt einen Vergleich zwischen den einzelnen Kollektiven in dieser retrospektiven Studie.

4.1.2 Kollektive

Nachfolgend wird die Analyse der demographischen Daten der Kollektive vorgenommen (Einteilung der Kollektive siehe 2.4). Die ersten beiden Kollektive rücken in den Vordergrund, da es sich bei diesen Patienten um diejenigen handelt, die eine Thrombozytopenie während der Behandlung aufwiesen. Im Vergleich dazu stehen die Kollektive 3 und 4. Die Patienten in diesen beiden Kollektiven weisen keine Thrombozytopenie auf, jedoch ist ein starker, relativer Abfall (> 40 % Kollektiv 3, 30 – 40 % Kollektiv 4) der Thrombozyten während des Therapiezeitraumes dokumentiert worden.

Das erste Kollektiv (n = 15) ist durch den absoluten Abfall der Thrombozyten unter $100000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ charakterisiert, wodurch eine Thrombozytopenie vorliegt. Die demographischen Daten zeigen, dass diese 15 Patienten im Durchschnitt elf Jahre jünger sind (55 Jahre) als der Durchschnitt der Gesamtkohorte (66 Jahre). Die Geschlechterverteilung dagegen erscheint ähnlich der Gesamtkohorte. Während der Therapie sind fünf Patienten verstorben, was einen Anteil von 33,33 % entspricht. Im Vergleich zu den anderen Kollektiven, insbesondere zu Kollektiv 5, in welchem sich die Patienten ohne Thrombozytenabfall oder TZP befinden, ist eine deutliche Übersterblichkeit festzustellen.

Das zweite Kollektiv umfasst alle Patienten mit einem Thrombozyten-Nadir von $100000 - 150000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$. Die Patienten des dritten Kollektivs weisen keine Thrombozytopenie auf, jedoch einen Thrombozytenabfall > 40 %. Die

Altersverteilung des zweiten und dritten (68 respektive 61 Jahre) Kollektivs steht in Analogie zur Gesamtkohorte (65 Jahre). Die Geschlechterverteilung des dritten Kollektivs unterscheidet sich nicht von der Gesamtkohorte. Im Gegensatz dazu überwiegt die Geschlechterverteilung des zweiten Kollektivs hingegen mit 78 % Männern. Im Vergleich zum ersten Kollektiv sind in dem zweiten und dritten Kollektiv weniger Patienten verstorben. Im zweiten Kollektiv sind vier Patienten (17,39 %) während der Therapie verstorben, im dritten Kollektiv zwei Patienten (10,5 %). Damit liegen diese Werte sichtbar niedriger unter dem ersten Kollektiv, in welchem ein Drittel der Patienten verstorben sind.

Das vierte Kollektiv (Thrombozytenabfall bei 30 – 40 %, keine TZP) unterscheidet sich grundsätzlich von der Gesamtkohorte. Sowohl das durchschnittliche Alter (55 Jahre) als auch die Geschlechterverteilung sind signifikant niedriger. Letztere weist mit 47 % männlicher Patienten eine ausgeglichene Verteilung auf. Im vierten Kollektiv sind keine Patienten während der Behandlung verstorben.

Das größte Kollektiv (n = 179) stellt das fünfte dar. Das durchschnittliche Alter (65 Jahre) ist fast identisch mit der Gesamtkohorte. Die Geschlechterverteilung unterscheidet sich ebenfalls nur geringfügig zur Gesamtkohorte (58 % Männer). In diesem Kollektiv sind 14 Patienten (7,82 %) während der Behandlung verstorben. Da das fünfte Kollektiv als Vergleichskollektiv fungiert, wird die These gestützt, dass bei niedrigeren Thrombozytenwerten die Todesrate sichtbar höher ausfällt. Dies erklärt die deutlich höheren relativen Todesfälle in Kollektiv 1 und 2.

Die Altersverteilung scheint lediglich in Kollektiv 1 mit der Schwere der Thrombozytopenie verändert. In Kollektiv 1 sind die Patienten im Durchschnitt jünger, was darauf schließen lässt, dass ältere Patienten nicht automatisch ein erhöhtes Risiko aufweisen, während er Behandlung mit ICIs an einer Thrombozytopenie zu leiden. Dennoch muss auf die geringe Anzahl an Patienten in den einzelnen Kollektiven verwiesen werden, die eine statistische Aussage erschweren. Der Extremwert aus Kollektiv 4 ist ebenfalls durch die geringe Anzahl an Patienten zu erklären und hat keine Auswirkung auf die Interpretation der Ergebnisse der Altersverteilung.

Die Geschlechterverteilung ist auf Grund der geringen Anzahl an Patienten mit Vorsicht zu interpretieren. Lediglich Kollektiv 4 weicht deutlich von der Gesamtkohorte ab. Die übrigen Kollektive weisen eine Geschlechterverteilung auf, die mit der Gesamtkohorte vereinbar sind. Damit ist keine geschlechterspezifische Auffälligkeit erkennbar.

Die durchschnittliche Therapiedauer der einzelnen Kollektive variiert. Das erste Kollektiv liegt mit 138 Tagen im Rahmen der Gesamtkohorte (111 Tage). Die Patienten der Kollektive 2 – 4 weisen eine längere durchschnittliche Behandlungszeit auf (337, 205 und 416 Tage). Das letzte und größte Kollektiv (Kollektiv 5, n = 179) liegt, mit 111 Tagen im Mittel, exakt im Durchschnitt der Gesamtkohorte. Die Interpretation dieser Ergebnisse ist infolge der geringen Patientenzahlen der Kollektive 1 – 4 eingeschränkt. Die deutlich längere Therapiedauer der Kollektive 2 – 4 könnte an einer zufälligen Verteilung liegen, wobei die kürzere Therapiedauer im ersten Kollektiv (im Vergleich zu den Kollektiven 2 – 4) für eine höhere Abbruchrate sprechen könnte.

Durch den Vergleich der Verteilung der eingesetzten Immuncheckpoint-Inhibitoren der Gesamtkohorte mit den Kollektiven fallen einige Unterschiede auf. Im ersten Kollektiv ist ein überproportionaler Anteil (73,33 %) mit einer Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab behandelt worden. In der Gesamtkohorte beträgt dieser Anteil 41,49 %. Das zweite und fünfte Kollektiv weisen bei dem Einsatz der Kombinationstherapie eine ähnliche Verteilung auf wie in der Gesamtkohorte (43 %, respektive 41 %). Das dritte und vierte Kollektiv dagegen haben einen deutlich höheren Anteil an Patienten, welche mittels Kombinationstherapie behandelt wurde (52 % respektive 58 %).

Obwohl die Ursachen der Thrombozytopenie der Patienten des ersten Kollektivs erst im späteren Verlauf der Diskussion diskutiert werden und nicht jeder Patient aus diesem Kollektiv an Nebenwirkungen durch die ICIs leidet, ist die überproportionale Repräsentation der Kombinationstherapie (Ipilimumab + Nivolumab) in diesem Kollektiv auffällig. Zum einen könnte dies für eine erhöhte Nebenwirkungsrate der Kombinationstherapie sprechen, welche in der Literatur beschrieben wird.⁹⁷ Andererseits erhöht die Kombinationstherapie die

Ansprechrate der Immuntherapie, sodass Patienten mit schlechterer Prognose profitieren könnten.¹²⁶ Die überproportionale Repräsentation dieser Therapieform läge damit an dem generell schlechteren Allgemeinzustand und Krankheitsverlauf der Patienten und nicht direkt an den eingesetzten ICIs. Auf Grund der geringen Anzahl an Patienten in den Kollektiven, ist eine zufällige Verteilung der eingesetzten ICIs nicht ausgeschlossen.

4.2 Diskussion der Laborparameter

Der folgende Abschnitt der Diskussion befasst sich mit der Interpretation der Laborparameter, welche für die einzelnen Kollektive aufgenommen worden sind. Das erste Kollektiv beinhaltet alle Patienten, welche mindestens eine Thrombozytenmessung von $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ aufweisen. Im zweiten Kollektiv befinden sich die Patienten mit mindestens einer Thrombozytenmessung von $100000 - 150000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$. Damit weisen diese Patienten per Definitionem eine Thrombozytopenie auf. Die Kollektive 3 und 4 führen die Patienten mit einem relativen Thrombozytenabfall von $> 40 \%$ respektive $30 - 40 \%$ auf, ohne dass eine Thrombozytopenie besteht. Im letzten Kollektiv befinden sich alle anderen Patienten mit vollständigen Datensätzen.

Neben den Blutzellen werden ebenfalls die organspezifischen Daten analysiert und im Sinne der Zielsetzung dieser Dissertation interpretiert. Es wurden die Start-/Endwerte und die Werte der einzelnen Blutparameter am Tag des Thrombozyten-Nadirs untersucht.

4.2.1 Thrombozytenwerte und Verläufe

Um die zentralen Fragen dieser Dissertation (Abschnitt 1.2) beantworten zu können wurden die Patienten anhand der Thrombozytenmessungen eingeteilt. Um die große Menge an Patienten screenen zu können wurden drei verschiedene Messpunkte für jeden Patienten (Start/Baseline, Ende und Thrombozyten-Nadir) aufgenommen. Die übrigen Blutparameter wurden ebenfalls für den Start, das Ende und den Tag des jeweiligen Thrombozyten-Nadirs aufgenommen. Die Einteilung in die Kollektive erfolgte nur anhand dieser Daten. Zunächst wurden in Kollektiv 1 (Thrombozyten-Nadir $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$) und 2 (Thrombozyten-Nadir $100000 - 150000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$) diejenigen Patienten untersucht,

welche einen absoluten Abfall der Thrombozyten unter bestimmte Werte aufwiesen. Der Schwellenwert der Thrombozyten von $100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ (Kollektiv 1) ergibt sich aus dem in der Literatur angegebenen Schwellenwert für eine Immunthrombozytopenie (siehe Abschnitt 1.1.4). Da bei der ICI-induzierten Immunthrombozytopenie kein allgemeiner Schwellenwert vorliegt, wurde die Schwelle von $100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ Thrombozyten als Anhaltspunkt gewählt. Für das zweite Kollektiv liegt der Thrombozytenwert bei $150000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ und entspricht damit den Literaturangaben einer Thrombozytopenie. Kollektiv 3 (Thrombozytenabfall $> 40 \%$, keine TZP) und 4 (Thrombozytenabfall bei $30 - 40 \%$, keine TZP) spiegeln dagegen die Patienten mit einem relativen Abfall der Thrombozyten ohne Unterschreiten der Schwellenwerte wider. Dem letzten Kollektiv wurden alle übrigen Patienten mit vollständigen Datensätzen zugeteilt. Diese entwickelten keinen Abfall von $> 30 \%$ der Thrombozyten.

Diese Einteilung ermöglichte ein schnelleres Bearbeiten der verfügbaren Daten. Dennoch ist die Methodik limitiert. Viele Patienten weisen große Abstände zwischen den einzelnen Messungen auf, sodass Daten über die Blutwerte über einen längeren Zeitraum nicht dokumentiert wurden und damit ggf. wertvolle Informationen über den Thrombozytenverlauf fehlen. Trotz dessen wurden durch diese Screeningmethode einige Patienten mit auffälligen Thrombozytenmessungen ausgemacht.

Die Thrombozytenmessungen der Gesamtkohorte (Tabelle 16) legen nahe, dass die Start- und Endmessungen der Thrombozyten ähnlich ausfallen. Der Thrombozyten-Nadir liegt im Durchschnitt $22,6 \%$ niedriger als zu Beginn der Behandlung. In den ersten beiden Kollektiven liegt der Nadir dagegen $78,5 \%$ respektive $50,2 \%$ unter der Baseline. Da in Kollektiv 3 und 4 der relative Abfall der Thrombozyten zur Einteilung verwendet wurde, liegt der durchschnittliche Baseline/Nadir-Abfall bei $49,1 \%$ respektive $34,5 \%$. Den niedrigsten Abfall der Thrombozyten liegt bei Kollektiv 5 (Kein Thrombozytenabfall $> 30 \%$, keine TZP) vor ($10,8 \%$), was durch die Deselektion aller Patienten, welche einen Abfall $> 30 \%$ aufwiesen, zu erklären ist.

In den Kollektiven 1, 2, und 5 ist ein signifikanter Unterschied zwischen den Start- und Endwerten der Thrombozyten festzustellen. Bei den ersten beiden Kollektiven liegt der durchschnittliche Endwert 51,9 % bzw. 17,5 % niedriger als zu Beginn der Behandlung. Da zunächst lediglich die Thrombozytenwerte in Betracht gezogen wurden und keine Ursache des Abfalls analysiert wurde, kann nicht eindeutig unterschieden werden, ob die Thrombozytopenie eine Folge der ICIs ist oder die Ursache anderen Ursprungs liegt. Nichtsdestotrotz ist ersichtlich, dass die Patienten des ersten Kollektivs unverkennbar niedrigere Thrombozytenwerte am Ende der Behandlung und damit einen schlechteren Verlauf aufweisen. Im letzten Kollektiv liegt der durchschnittliche Endwert der Thrombozyten über dem Startwert. Zusätzlich ist bei diesen drei Kollektiven (1, 2 und 5) ein signifikanter Unterschied zwischen dem Thrombozyten-Nadir des jeweiligen Kollektivs und dem Thrombozyten-Nadir der Gesamtkohorte festzustellen. Der Thrombozyten-Nadir des ersten und zweiten Kollektivs liegt 74,1 % bzw. 38,1 % unter dem Thrombozyten-Nadir der Gesamtkohorte. Diese Diskrepanz verdeutlicht, dass die Patienten im ersten Kollektiv einen überproportional höheren, relativen Thrombozyten Abfall als die Patienten des zweiten Kollektivs an den Tag legen. Im fünften Kollektiv liegt der Nadir 11,9 % über dem Gesamt-Nadir. Diese Tatsache ist durch die Deselektion der Patienten der ersten vier Kollektive zu erklären. Damit stellt das fünfte Kollektiv Patienten mit physiologischem Thrombozytenverlauf dar.

In den Kollektiven 3 und 4 ist kein signifikanter Unterschied zwischen den Thrombozytenwerten zu Beginn und am Ende der Behandlung festzustellen. Der Thrombozyten-Nadir beider Kollektive weicht nicht vom Gesamt-Nadir ab. Der mittlere bzw. mediane Thrombozyten-Startwerte des dritten und vierten Kollektivs liegt 42,4 % respektive 19,2 % über dem medianen Gesamt-Startwert der Thrombozyten. Daraus lässt sich vermuten, dass die Patienten aus dem dritten und vierten Kollektiv physiologische Thrombozyten-Nadir Werte aufweisen, die jedoch bedingt durch die relativ hohen Startwerte als größerer Verlust auffallen.

Neben den drei Messpunkten wurden für die Kollektive 1 – 5 sämtliche Thrombozytenmessungen während des gesamten Behandlungszeitraumes aufgenommen und analysiert. Daraus ergibt sich der im jeweiligen Abschnitt

beschriebenen Thrombozytenverlauf (graphisch und tabellarische Darstellung). Für die ersten vier Kollektive wurde der Median zu den analysierenden Ereignissen notiert. Dabei zählt der erste Tag, an welchem das Ereignis auftritt. Zu den Ereignissen gehören neben den relativen Abfällen von 30, 40 und 50 % ebenfalls die Unterschreitung von den Thrombozyten der beiden Schwellenwerte von 100000 bzw. 150000* μL^{-1} . Die Verlaufskurve des fünften Kollektivs dient dem Vergleich, da es sich um die „gesunde“ Kontrollgruppe handelt, in welcher keine thrombopenischen Ereignisse vorliegen. Nach den ersten Berechnungen verdichtete sich die Annahme, dass viele Patienten in den ersten Wochen nach Behandlungsbeginn das jeweilige Ereignis erreichten, weshalb die einzelnen Kollektive in ein „early onset“ (Eintritt Ereignis < 90 Tage) und „late onset“ (Eintritt Ereignis > 90 Tage) eingeteilt worden sind. Die Verlaufsgraphen der einzelnen Kollektive sind auf den Durchschnittswerten (Median) der Patienten pro Behandlungswoche aufgebaut. Da nicht jeder Patient einen Messwert pro Woche aufweist und die Kollektive 1 – 4 gering besetzt sind, ist eine gewisse Unsicherheit bei den Graphen gegeben. Dies ist durch die teils unterschiedlich breiten Interquartilsabständen zu erkennen. Besonders im späteren Verlauf der Behandlung ist dies zu beobachten. Aus diesem Grund wird in dieser Dissertation lediglich der Thrombozytenverlauf der ersten 20 Wochen dargestellt. Über diesen Zeitraum hinaus sank die Patientenzahl kontinuierlich, sodass der Interquartilsabstand und damit die Schwankung Werte zu groß wurden. Als Ausnahme ist das Kollektiv 5 zu nennen, da die Patientenzahl ($n = 179$) deutlich höher ist als in den übrigen Kollektiven. Die Interquartilsabstände sind deutlich kleiner.

Bei allen Kollektiven wurde der mediane erste Tag berechnet, an welchem der Thrombozytenabfall das erste Mal > 30 % beträgt. Im ersten und zweiten Kollektiv findet das Ereignis im Median nach 37 bzw. 91 Tagen statt. Im vierten Kollektiv liegt der Wert überdies bei 127 Tagen. Das dritte Kollektiv liegt mit 45 Tagen an zweiter Stelle. Dies beruht vermutlich darauf, dass das dritte Kollektiv hohe, teils unphysiologische Startwerten der Thrombozyten aufweist und der Abfall um 30 % in diesem Kollektiv keine unphysiologische Tatsache darstellt.

Fehlmessungen können die Startwerte des dritten Kollektivs zusätzlich verfälschen.

In den Kollektiven 1 – 3 wurde darauffolgend der mediane erste Tag berechnet, an welchem der Thrombozytenabfall das erste Mal $> 40 \%$ beträgt. Während die ersten beiden Kollektive mit im Median 46 respektive 44 Tagen nah aneinander liegen, findet das Ereignis im dritten Kollektiv erst nach 77 Tagen statt. Hieraus ergibt sich der Hinweis, dass wenn ein Patient einen drastischen Abfall der Thrombozyten entwickelt (z.B. Kollektiv 1 mit Thrombozyten-Nadir $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$), dieser schneller die relative Schwelle von 40% Thrombozytenabfall erreicht.

Darüber hinaus konnte bei diesen drei Kollektiven der mediane erste Tag berechnet werden, an welchem der Thrombozytenabfall das erste Mal $> 50 \%$ beträgt. In den ersten beiden Kollektiven beträgt dieser Wert 47 respektive 86 Tage. Im dritten Kollektiv liegt der Median bei 42 Tagen, wobei lediglich drei Patienten aus jenem Kollektiv einen Abfall $> 50 \%$ (Mittelwert: 61%) aufwiesen. Diese Diskrepanz zwischen den beiden Werten aus dem zweiten und dritten Kollektiv veranschaulicht das im vorherigen Absatz beschriebene Phänomen. Diejenigen Patienten, in diesem Fall die drei Patienten aus dem dritten Kollektiv, erreichen diese Schwelle auch deutlich schneller als die übrigen Patienten (hier: die Patienten des zweiten Kollektivs, die einen mittleren Abfall von 48% aufweisen).

Für die ersten beiden Kollektive erfolgte die Berechnung des Medians des ersten Tages, an welchem die Thrombozytenwerte das erste Mal $< 150000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ fallen. Dieser Wert beträgt im ersten Kollektiv 45 Tage und im zweiten 111 Tage. Diejenigen Patienten mit einem Thrombozytenabfall $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ erreichten demnach die Schwelle von $150000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ Thrombozyten ca. 2,5-mal schneller als die Patienten aus dem zweiten Kollektiv.

Im ersten Kollektiv wurde die Schwelle von $100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ Thrombozyten im Median nach 68 Tagen unterschritten.

Betrachtet man folglich lediglich die Patienten, welche in die Kategorie „early onset“ (s.o) fallen, werden die beschriebenen Phänomene verdeutlicht. Der Thrombozytenabfall von > 30 % wird im Median in allen vier Kollektiven bis zum 40. Tag erreicht. Bis zum 43. Tag ist im Median der Kollektive 1 – 3 ein Thrombozytenabfall von > 40 % vorzufinden. Einen Thrombozytenabfall von > 50 % weisen dieselben Kollektive bereits nach maximal 42 Tagen auf. Bei den „early onset“ Patienten der ersten beiden Kollektiven liegt der mediane Wert für das Unterschreiten der $150000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ Thrombozyten-Schwelle bei 37 respektive 47 Tagen. Daraus erschließt sich, dass Patienten, welche früh in der Behandlung (< 90 Tage) einen stärkeren Abfall an Thrombozyten aufweisen, ebenfalls schneller die nächste relative oder absolute Schwelle des Thrombozytenabfalls erreichen.

Der letzte Teil der Thrombozytenverläufe beschäftigt sich mit den Patienten der Kategorie „late onset“. Im Median liegt der erste Tag eines Thrombozytenabfalls > 30 % in den ersten drei Kollektiven bei 90 – 127 Tagen. Im vierten Kollektiv liegt der Wert bei 361 Tagen. In den ersten beiden Kollektiven wird die Schwelle von einem Thrombozytenabfall > 40 % im Median nach 192 bzw. 168 Tagen erreicht. Im dritten Kollektiv liegt der Wert bei 309 Tagen. Diese Daten zeigen, dass je später das jeweilige Ereignis auftritt, desto größer der Zeitraum bis zum nächsten Ereignis ist. Während im ersten Kollektiv zwischen dem Thrombozytenabfall > 30 % zum Abfall > 40 % im Median 102 Tage vergehen, liegt diese Spanne bei den Patienten der Kategorie „early onset“ lediglich bei einem Tag.

Zusammenfassend ergibt sich, dass diejenigen Patienten, welche in den ersten Wochen der Behandlung einen Thrombozytenabfall von > 40 % aufweisen, einer erhöhten Gefahr ausgesetzt sind, eine höhere Abnahme der Thrombozyten zu erfahren. Dies gilt unabhängig von der Genese des Thrombozytenabfalls. Dennoch wird an diesem Punkt nochmals auf die geringe Patientenzahl der einzelnen Kollektive hingewiesen, womit die genannten Zeitspannen einer gewissen Fehlertoleranz unterliegen.

4.2.2 Erythrozytenwerte und Hämoglobinwerte

Die Erythrozytenwerte stellen einen wichtigen Abschnitt dieser Dissertation dar, da die Analyse dieser Werte dazu beiträgt, eine genauere Erklärung für den möglichen Abfall der Thrombozyten zu erhalten. Bei einer allgemeinen Immunthrombozytopenie liegt lediglich ein Abfall der Thrombozyten vor, sodass weitere Blutzellen im physiologischen Bereich liegen.¹¹² Diese Tatsache ist ebenfalls bei den Patienten mit ir-TCP zu beobachten, jedoch sind weitere Untersuchungen notwendig, um dies zu bestätigen.¹¹⁰ Zu erwähnen ist jedoch, dass bedingt durch eine mögliche Blutung, laborchemische Anzeichen einer Anämie vorliegen könnten.¹²⁷ Damit schließt eine Anämie keine ir-TCP aus.

In der Gesamtkohorte liegt der Erythrozytenwert am Nadir-Messpunkt signifikant um 2,2 % niedriger als zu Beginn der Behandlung. Eine Korrelation zwischen dem Thrombozyten-Nadir und den Erythrozyten ist jedoch nicht vorhanden. Im ersten (Thrombozyten-Nadir $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$) und zweiten Kollektiv (Thrombozyten-Nadir $100000 - 150000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$) dagegen beträgt der Abfall der Erythrozyten von der Baseline zum Messpunkt am Tag des Nadirs 18,4 % bzw. 3,7 %. In beiden Kollektiven besteht trotz dessen keine Korrelation zum Thrombozyten-Nadir. Die Hb-Werte in diesen beiden Kollektiven fallen signifikant von der Baseline zum Messpunkt des Nadirs um 17,3 % bzw. 5,1 %. In diesem Fall ist ebenfalls keine Korrelation zum Thrombozyten-Nadir festzustellen. In der Summe ist ein Abfall der Erythrozyten und des Hbs neben den Thrombozyten bei den Patienten des ersten Kollektivs ersichtlich, was darauf schließen lässt, dass eine Vielzahl der Patienten keinen isolierten Blutplättchenabfall aufweist. Dies kann als Hinweis auf eine gemeinsame Ursache für die Anämie und Thrombozytopenie angesehen werden. Eine ir-TCP ist bei diesen Patienten dennoch möglich, da eine Anämie und eine Thrombozytopenie gleichzeitig vorliegen können, insbesondere mit dem Hintergrund der bösartigen Primärerkrankung der Patienten. Im zweiten Kollektiv ist der Erythrozyten bzw. Hb-Abfall deutlich geringer ausgeprägt, was durch den generell besseren Allgemeinzustand dieses Kollektivs im Vergleich zum Ersten zu erklären ist. In den Kollektiven 3 (Thrombozytenabfall $> 40 \%$, keine TZP) und 4 (Thrombozytenabfall bei $30 - 40 \%$, keine TZP) sind weder signifikante

Unterschiede noch größere Schwankungen in den Erythrozytenwerten ersichtlich. Im letzten Kollektiv (Kein Thrombozytenabfall > 30 %) liegt ein signifikanter Abfall von 2,4 % vor, der jedoch, gleichwie der Gesamtkohorte, im physiologischen Bereich liegt. Korrelationen zwischen dem Thrombozyten-Nadir und den Erythrozyten sind in den Kollektiven 3 – 5 nicht vorhanden.

4.2.3 MPV-Werte

Das MPV ist ein Blutparameter zur näheren Charakterisierung der Thrombozyten eines Patienten. Bei Thrombozytopenien können die MPV-Werte erhöht sein, da mit dem Verlust an Thrombozyten der Verbrauch gesteigert ist und die Megakaryopoese reflektorisch verstärkt wird.

Die Analyse der Gesamtkohorte zeigt, dass die Werte des MPVs zu Beginn der Behandlung bis zum Messpunkt des Nadirs keinen signifikanten Unterschied aufweisen. Es besteht jedoch eine negative Korrelation des MPVs mit dem Thrombozyten-Nadir. Ein Thrombozytenabfall ist damit mit einem erhöhten MPV vergesellschaftet. Die Patienten des ersten Kollektivs (Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1}) weisen am Punkt des Nadirs eine mittlere Erhöhung des MPVs um 6,5 % auf, womit der Nadir dieses Kollektiv signifikant über dem der Gesamtkohorte liegt. Zum Ende der Behandlung beträgt die Erhöhung des MPVs lediglich 2,1 %. Eine Korrelation zum Thrombozyten-Nadir wurde nicht festgestellt. Trotz der unphysiologisch hohen MPV-Werte einiger Patienten, ist die fehlende Korrelation dadurch zu erklären, dass alle Patienten in diesem Kollektiv einen Thrombozytenabfall aufweisen, der jedoch nicht immer mit einer Erhöhung des MPVs verbunden sein muss. Durch diese Tatsache müssen genauere Untersuchungen der Patienten des ersten Kollektivs durchgeführt werden. Im zweiten (Thrombozyten-Nadir 100000 - 150000 * μL^{-1}) und dritten Kollektiv (Thrombozytenabfall > 40 %, keine TZP) ist das MPV zwar signifikant von der Baseline zum Nadir gestiegen, jedoch beträgt der mittlere Anstieg lediglich 3,5 % respektive 3,6 %. Der MPV-Wert im zweiten Kollektiv korreliert mit den Thrombozyten-Nadir, was auf einen reflektorischen Anstieg des MPVs bei einem Thrombozytenabfall hindeutet. Dennoch liegt der höchste MPV-Wert am Nadir bei den Patienten des zweiten Kollektivs bei 12,3 fL, was sich knapp über dem physiologischen Bereich befindet und damit keinen Krankheitswert aufweist.

Im vierten (Thrombozytenabfall bei 30 – 40 %, keine TZP) und fünften Kollektiv (Kein Thrombozytenabfall > 30 %) ist keine erhebliche Abweichung des MPV-Nadirs zum Startwert zu vernehmen, wodurch keine unphysiologischen Verhältnisse vorliegen.

4.2.4 Weitere ausgewählte Blutzellen

Im Abschnitt 3.4.4 und in der Ergebnispräsentation der jeweiligen Kollektiven sind die Werte und Analysen für die Leukozyten, Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten dargestellt. Bei einer immunvermittelten Thrombozytopenie liegen, abgesehen von den Thrombozyten, alle anderen Blutzellen im Normalbereich.¹²⁷ Inwiefern dies zu Malignompatienten passt, welche mit ICIs behandelt werden, wird im folgenden Abschnitt und zusätzlich bei der Diskussion der Subkohorte (Abschnitt 4.5) genauer erörtert.

Die Patienten der Gesamtkohorte weisen sowohl am Start, dem Ende als auch am Messpunkt des Thrombozyten-Nadirs im Median physiologische Leukozyten-Werte auf. Die Endwerte liegen signifikant höher als zu Beginn der Behandlung und am Messpunkt des Nadirs, was durch den Fortschritt der Tumorerkrankung, den Einsatz der ICIs und damit durch vermehrte Entzündungsreaktionen zu erklären ist. ICI-Behandlungen führen zu einem breiten Spektrum an autoimmunen Krankheiten, vor allem Autoimmunentzündungen.^{49,51} Die Werte der Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten befinden sich ebenfalls im physiologischen Bereich. Während die neutrophilen Granulozyten durchschnittlich am Ende der Behandlung leicht angestiegen sind, liegen die Lymphozyten am Tag des Nadirs signifikant niedriger als zu Beginn der Behandlung. Dennoch ist bei allen drei Parametern eine deutliche positive Korrelation mit dem Thrombozyten-Nadir nachweisbar, was darauf schließen lässt, dass im Allgemeinen und im Durchschnitt diese weißen Blutkörperchen mit den Thrombozyten parallel abgesunken sind.

Patienten aus dem ersten Kollektiv (Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1}) zeigen bei allen drei Parametern keinen Unterschied zum Ende der Behandlung verglichen mit den Startwerten. Der Leukozytenspiegel findet sich am Nadir jedoch um 37,1 % niedriger als zu Beginn. Die Lymphozyten und neutrophilen

Granulozyten am Messtag des Nadirs bestätigen diese Tendenz und liegen im Durchschnitt 30,2 % respektive 39,5 % niedriger als zum Behandlungsbeginn. Die Messungen am Nadir befinden sich allesamt signifikant niedriger als über die die Gesamtkohorte gesehen. Diese Tatsachen bestätigt die Vermutung, dass die meisten Patienten des ersten Kollektivs ein generelles Absinken aller Zellreihen des Blutes aufweisen. Es ist aus diesem Grund davon auszugehen, dass ein Teil des ersten Kollektivs keine ir-TCP aufweist. Eine generelle Korrelation der drei Zellreihen mit dem Thrombozyten-Nadir ist nicht auffällig. Aus diesem Grund besteht die Vermutung, dass unter den Patienten des ersten Kollektivs einige Fälle existieren, in denen diese Parameter nicht mitsamt den Thrombozyten abfallen.

Die Patienten des zweiten Kollektivs (Thrombozyten-Nadir 100000 - 150000 * μL^{-1}) weisen deutlich geringere Abfälle der drei Zellreihen auf. Dennoch finden sich neun Patienten (39 % des zweiten Kollektivs) mit Lymphozytenwerten < 1000 * μL^{-1} . Bekanntermaßen können Autoimmunerkrankungen den Lymphozyten Spiegel absenken. Weitere Auffälligkeiten, insbesondere hinsichtlich der Gesamtkohorte oder Korrelationen, sind nicht nachweisbar.

In den Kollektiven 3 (Thrombozytenabfall > 40 %, keine TZP) und 4 (Thrombozytenabfall bei 30 – 40 %, keine TZP) verbleiben die Werte der weißen Blutkörperchen konstant und weisen damit kaum Schwankungen oder Korrelationen bzgl. des Thrombozyten-Nadirs auf. Lediglich die Patienten des dritten Kollektivs weisen signifikant höhere Leukozytenwerte am Ende der Behandlung auf, welche dennoch weitestgehend im physiologischen Bereich liegen. Ein genereller Abfall der Zellreihen, wie bereits im ersten Kollektiv (Thrombozyten-Nadir < 100000 * μL^{-1}) beschrieben, ist nicht zu beobachten. Damit weisen diese Patienten einen besseren Allgemeinzustand auf, als die Patienten des ersten Kollektivs.

Das letzte Kollektiv (Kein Thrombozytenabfall > 30 %) präsentiert sich ähnlich der Gesamtkohorte. Die Leukozyten und neutrophilen Granulozyten liegen zum Ende der Behandlung im Median signifikant höher als zu Beginn. Die Lymphozytenwerte weisen keine Auffälligkeiten auf. Im Vergleich zum

Messpunkt des Nadirs der Gesamtkohorte weicht keiner der drei Parameter signifikant vom Nadir ab. Insgesamt ist eine positive Korrelation der drei Parameter mit dem Thrombozyten-Nadir festgestellt worden, die jedoch geringfügiger ausfällt als bei den Werten der Gesamtkohorte. Damit fallen die drei Parameter im fünften Kollektiv parallel mit den Thrombozyten ab. Jedoch befinden sich die Werte im physiologischen Bereich, wodurch sich die Korrelation durch die natürliche Fluktuation aller Blutzellen erklären lässt.

4.2.5 Leberparameter

Die Aufnahme der Leberparameter GOT und GPT dient dem Ausschluss häufiger Lebererkrankungen, die sich negativ auf den Thrombozytenspiegel auswirken können. Eine Thrombozytopenie geht generell nicht mit einer Erhöhung der Transaminasen einher. Jener Anstieg ist bei ICI-Patienten häufig auf ICI-induzierte Autoimmunhepatitiden zurückzuführen.⁵⁰

Bei Betrachtung der Gesamtkohorte ist auffällig, dass bei beiden Transaminasen die Werte zu Beginn der Behandlung signifikant niedriger liegen als zum Zeitpunkt des Nadirs und dem Ende. Im Median ist dieser Anstieg über den Behandlungszeitraum gering, wobei eine leichte, negative Korrelation zu den Thrombozyten besteht. Diese Ergebnisse sind mit den aus der Literatur bekannten Autoimmunhepatitiden bei der Behandlung mit ICIs vereinbar.

Das erste Kollektiv (Thrombozyten-Nadir $< 100000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$) weist deutlich erhöhte Transaminasen-Werte zur Messung des Nadirs und des Endes auf. Im Median liegt die GOT am Messpunkt des Thrombozyten-Nadirs fast viermal höher als zu Beginn der Behandlung. Bei der GPT beträgt dieser Wert das fünffache. Die Endwerte beider Transaminasen liegen im Vergleich zum Beginn doppelt so hoch. Eine Korrelation zum Thrombozyten-Nadir besteht jedoch nicht, was durch die deutlich erhöhten Leberwerte einiger Patienten erklärbar ist, wodurch der Durchschnitt bzw. der Median verschoben ist. Diese Patienten weisen einen schlechteren generellen Allgemeinzustand auf. Dieser Sachverhalt ist z.B. durch den Verlauf der Krankheit oder durch die Behandlung mit den ICIs zu erklären. Die Erhöhung der Transaminasen sind zwar mit einer Autoimmunhepatitis vereinbar, die entzündliche Prozesse der Leber können jedoch anderer Genese

sein. Es besteht kein eindeutiger Zusammenhang, ob die Thrombozytopenien ein selbständiges Krankheitsbild darstellen oder im Zusammenhang mit den Lebererkrankungen auftreten.

In den übrigen Kollektiven sind keine Auffälligkeiten bzgl. der Transaminasen zu sehen. Die Patienten des ersten Kollektivs sind damit besonders von entzündlichen Prozessen der Leber betroffen. Inwiefern dies im Zusammenhang mit dem Thrombozytenabfall liegt, kann lediglich über Einzelanalysen der Patienten herausgefunden werden.

4.2.6 Gerinnungsparameter

Der Quick-Wert und die aPTT dienen der Kontrolle der plasmatischen Gerinnung. Bei einer Thrombozytopenie sind in der Regel beide Parameter unverändert, jedoch ist auf Grund mangelnder Thrombozyten die absolute Blutungszeit verlängert.

In der Gesamtkohorte ist das Niveau des Quick-Wertes annähernd gleichbleibend im physiologischen Bereich. Im Median sinkt der Quick-Wert von der Baseline zum Messpunkt des Thrombozyten-Nadirs signifikant um 5,7 %. Bei den Messungen der aPTT verhält es sich identisch, wobei der Abfall zum Nadir 4,3 % beträgt. Es besteht jedoch eine leicht signifikante Korrelation beider Parameter in Bezug auf den Thrombozyten-Nadir. Die Gesamtkohorte weist damit in Bezug auf die Gerinnungsparameter keinen Krankheitswert auf.

Wie bereits im dritten Abschnitt erwähnt, liegen die Daten des Quick-Wertes und der aPTT in den ersten vier Kollektiven begrenzt vor, weshalb die Analyse Ungenauigkeiten aufweist. Nichtsdestotrotz ist im Median der Quick-Wert im ersten Kollektiv (Thrombozyten-Nadir $< 100000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$) 9,4 % niedriger als in der Gesamtkohorte. Dieser Wert fällt zum Punkt des Nadirs um weitere 18,8 %, ehe zum Ende der Behandlung ein Abfall von 15,6 % im Vergleich zur Baseline zu nennen ist. Die verfügbaren Werte der aPTT ($n = 3$) erlauben nahezu keine statistische Auswertung. Im Vergleich zur Baseline fällt die aPTT zum Messpunkt des Nadirs um 8,3 %. Insbesondere die erniedrigten Startwerte des Quick-Wertes verdeutlichen, dass das Absinken des Quick-Wertes mit dem generell schlechteren Allgemeinzustand der Patienten zu vereinbaren ist. Mögliche

Korrelationen beider Parameter im Bezug zum Thrombozyten-Nadir sind nicht vorhanden, was die Vermutung nahelegt, dass der Abfall des Quick-Wertes durch die Haupterkrankung oder Begleiterkrankungen ausgelöst wird. Im Abschnitt 4.7 wurde die Hepatitis angesprochen, von der einige Patienten des ersten Kollektivs betroffen sind. Hepatitiden jeglicher Art können zu einem Absinken des Quick-Wertes führen, da die Leber wichtige Gerinnungsfaktoren synthetisiert, welche bei der sekundären Hämostase von eklatanter Bedeutung sind.

Im zweiten Kollektiv (Thrombozyten-Nadir $100000 - 150000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$) liegt der Quick-Wert am Start im physiologischen Bereich. Weder bei den Messungen des Quick-Wertes noch bei den Messungen der aPTT sind signifikante Unterschiede auffällig. Die verfügbaren Daten sind jedoch gering, sodass keine sichere Aussage möglich ist.

In den folgenden Kollektiven 3 – 5 sind keine Auffälligkeiten bzgl. der Gerinnungsparameter zu bemerken. In keinem Kollektiv sind Korrelationen der Gerinnungsparameter mit dem Thrombozyten-Nadir ersichtlich.

4.2.7 Nierenparameter

Zur Analyse der Nierenfunktion wurden das Serumkreatinin und die GFR der Patienten aufgenommen und analysiert. Bei Thrombozytopenien liegen die Nierenwerte im normalen Bereich.

Die Daten des Serumkreatinins der Gesamtkohorte zeigen signifikant erhöhte Werte am Messpunkt des Thrombozyten-Nadirs und an der Endmessung im Vergleich zum Behandlungsbeginn. Dennoch liegen alle Werte im Median im physiologischen Bereich. Ein leichter Anstieg ist über die Gesamtkohorte hinweg durch den progressiven Verlauf der Tumorerkrankung und die Verschlechterung des Allgemeinzustandes zu erklären. Die medianen Werte der Messungen der GFR liegen ebenfalls im physiologischen Bereich. Der Median am Tag des Nadirs liegt mit 2,3 % signifikant unter dem der Baseline, jedoch ist solch ein leichter Abfall ebenfalls durch den Verlauf des Allgemeinzustandes der Patienten zu erklären und weist keinen Krankheitswert auf. Die Annahme wird durch das

Fehlen von Korrelationen zum Thrombozyten-Nadir der beiden Parameter untermauert.

In den ersten drei Kollektiven sind keine signifikanten Unterschiede in den Messungen der GFR und des Serumkreatinins ersichtlich. Die Messungen am Messpunkt des Nadirs der einzelnen Kollektive weichen nicht von den Messungen der Gesamtkohorte ab. Es sind keine Korrelationen zum Thrombozyten-Nadir vorhanden.

Im vierten Kollektiv (Thrombozytenabfall bei 30 – 40 %, keine TZP) liegen die Werte des Kreatinins und der GFR am Messpunkt des Nadirs signifikant höher, jedoch im physiologischen Bereich, im Gegensatz zu den Patienten der Gesamtkohorte. Eine Korrelation zum Thrombozyten-Nadir ist nicht nachweisbar.

Im fünften Kollektiv (Kein Thrombozytenabfall > 30 %) verhält es sich wie bei den Messungen der Gesamtkohorte. Damit zeigen die Daten aller Patienten, dass der Abfall der Thrombozyten nach Einnahme von ICIs keine nennenswerte Auswirkung auf die Nierenparameter aufweist.

4.2.8 Entzündungsparameter

Als einziger Entzündungsparameter wurde das unspezifische CRP bei allen Patienten dieser Studie analysiert. ICIs führen zu einem breiten Spektrum an Autoimmunentzündungen⁴⁹, welche das CRP negativ beeinflussen.

In der Gesamtkohorte liegen die Startwerte im Median im physiologischen Bereich. Die Endmessung und die Messung am Tag des Thrombozyten-Nadirs liegen signifikant um das 3-fache bzw. 2,5-fache über dem Startwert. Die Interpretation des CRPs benötigt weitere Untersuchungen des jeweiligen Patienten, da jegliche Entzündungsreaktionen, unabhängig der Genese, zu einem Anstieg des Wertes führen kann. Neben der Grunderkrankung kann ebenfalls der Einsatz der ICIs zu der Erhöhung des CRPs geführt haben. Unter diesen Gesichtspunkten und der zusätzlich nicht vorhandenen Korrelation des CRPs mit dem Thrombozyten-Nadir, ist davon auszugehen, dass die Steigung des CRPs nicht im Zusammenhang mit dem Abfall der Thrombozyten steht,

sondern eine Folge der Progredienz der Grunderkrankung und der Einnahme der ICI darstellt.

In den ersten vier Kollektiven liegen die Starwerte im Median über dem physiologischen Bereich. Jedoch sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messungen der jeweiligen Kollektive und der Gesamtkohorte nachweisbar. Korrelationen zum Thrombozyten-Nadir sind ebenfalls nicht vorhanden. Dies bestätigt die zuvor getätigte Annahme, dass der Thrombozytenabfall nicht im Zusammenhang mit der Steigerung des CRPs liegt.

Im fünften Kollektiv (Kein Thrombozytenabfall > 30 %) verhalten sich die Werte ähnlich der Gesamtkohorte. Während des Behandlungszeitraumes steigt das CRP signifikant an und es lässt sich ebenfalls eine schwache, negative Korrelation zum Thrombozyten-Nadir feststellen.

Damit verdeutlichen die Ergebnisse, dass der generelle Anstieg des CRPs über alle Kollektive hinweg, entweder eine Folge der Immuntherapie oder Ursache anderer entzündlicher Prozesse ist. Es liegen keine Hinweise vor, die einen Zusammenhang zwischen dem Thrombozytenabfall und dem geringen Anstieg des CRPs nachweisen.

4.2.9 Cholestaseparameter

Zur Analyse der Cholestaseparameter wurde das Gesamtbilirubin und die γ -GT untersucht.

Die Patienten der Gesamtkohorte weisen am Tag des Thrombozyten-Nadirs signifikant erhöhte Bilirubinwerte auf, die jedoch im mittleren Normbereich zu finden sind. Die Werte der γ -GT liegen am Punkt des Nadirs und der Endmessung signifikant unter der Baseline, jedoch im Referenzbereich. Der Unterschied beträgt 2,6 %. Beide Cholestaseparameter liegen über die Gesamtkohorte hinweg im physiologischen Bereich. Trotz der Tatsache, dass beide Parameter geringfügige, negative Korrelation aufweisen, ist nicht von einer unphysiologischen Tendenz der Cholestaseparameter während der Behandlung mit ICIs auszugehen. Eine geringe Fluktuation dieser Werte ist als normal anzusehen.

Im ersten Kollektiv (Thrombozyten-Nadir $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$) zeigt die Datenauswertung der γ -GT, dass der Median der Messungen am Tag des Nadirs und der Endmessung um das 5,3-fache bzw. 4,5-fache im Vergleich zur Baseline gestiegen ist. Die Startwerte lagen dabei im Median im Referenzbereich. Das Bilirubin ist ebenfalls über den Zeitraum der Behandlung gestiegen, wobei der Median am Nadir doppelt so hoch liegt als am Tag des Behandlungsbeginns. Der deutliche Unterschied der Cholestaseparameter im Vergleich zur Gesamtkohorte ist, unter Betrachtung der Leberparameter, durch die Patienten mit Hepatitiden zu erklären, welche sich durch die Einnahme der ICIs entwickelt haben könnte. Eine Korrelation zum Thrombozyten-Nadir ist nicht gegeben, sodass die Thrombozytenzahl in keiner Abhängigkeit zu den Cholestaseparametern steht.

Die Patienten des zweiten Kollektivs (Thrombozyten-Nadir $100000 - 150000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$) weisen bei der γ -GT im Median kaum Unterschiede über den Behandlungszeitraum auf. Lediglich die Endmessung liegt signifikant über der Baseline, jedoch befinden sich alle Messpunkte im Median im Referenzbereich. Das Gesamtbilirubin liegt gleichermaßen im Median über den gesamten Behandlungszeitraum auf konstanter Höhe. Der Median der Startmessung liegt signifikant unter den Messungen am Tag des Thrombozyten-Nadirs und dem Ende der Behandlung, die Werte befinden sich im Normbereich.

Im dritten bis fünften Kollektiv sind keine Auffälligkeiten der Cholestaseparameter zu erkennen. Korrelationen mit dem Thrombozyten-Nadir ließen sich bei keinem der fünf Kollektive finden. Der Abfall der Thrombozyten steht in keinem Zusammenhang mit den Cholestaseparametern, welche im Wesentlichen einen starken Anstieg bei Patienten mit Autoimmunhepatitiden erfuhren.

Die Ergebnisse der Cholestaseparameter zeigen, dass diese weder in der Gesamtkohorte noch in den einzelnen Kollektiven im Zusammenhang mit dem Thrombozytenabfall stehen. Der starke Anstieg dieser beiden Parameter im ersten Kollektiv kann in den entzündlichen Prozessen der Leber begründet sein.

4.3 Klinische Ereignisse

Das Auftreten von klinischen Ereignissen, zu denen Thrombosen, Blutungen und die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) zählen, wurde für die Patienten

der ersten zwei Kollektive untersucht. Dabei wird der gesamte Behandlungszeitraum in Betracht gezogen. Auf Grund ausreichend hoher Thrombozytenwerten und dem damit verbundenen, geringen Risiko eines thrombozytenabhängigen, klinischen Zwischenfalls, wurden diese Daten nicht für die nachfolgenden Kollektive gesammelt. Für die Patienten der ersten vier Kollektive ist ebenfalls der dokumentierte Blutproduktverbrauch (Erythrozyten-, Thrombozyten-, und Plasmakonzentrate) analysiert worden. Da eine Thrombozytopenie zu Spontanblutungen führen kann, ist der zeitliche Rahmen des Thrombozytenabfalls mit dem klinischen Ereignis von Bedeutung.

Im ersten Kollektiv (Thrombozyten-Nadir $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$) wurden drei Blutungen und eine Mehretagenthrombose dokumentiert. Die Analyse der klinischen Unterlagen zeigt, dass es sich bei der ersten Blutung um eine iatrogene, periinterventionelle Blutung nach Agranulozytose durch die Toxizität des Zytostatikums Melphalan handelte. Der Patient wurde mit einer Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab behandelt. Diese Blutung ist im zeitlichen Rahmen des starken Thrombozytenabfalls einzuordnen. Eine weitere Patientin, die den ICI Pembrolizumab erhielt, entwickelte während des Behandlungszeitraumes eine akute myeloische Leukämie (AML), welche zu dem Thrombozytenabfall und damit zur Blutung führte. Die dritte Person erhielt Ipilimumab und Nivolumab und wies eine spontane Metastasenblutung im Lobus frontalis auf, die zum Tod der Patientin führte (siehe Patient 3 der Subkohorte). Das letzte Ereignis beschreibt eine Mehretagenthrombose, welche ebenfalls im zeitlichen Rahmen des Thrombozytenabfalls und -mangels steht. Die Therapie mit den ICIs, in diesem Fall ebenfalls eine Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab, wurde daraufhin abgebrochen.

Die Einordnung der klinischen Ereignisse kann Aufschlüsse über den Grund des Thrombozytenabfalls bzw. die Thrombozytopenie geben. Zwei von drei Blutungen sind durch andere Erkrankungen zu erklären. Bei den Erkrankungen handelt es sich zum einen um eine AML und zum anderen um eine Trizytopenie bedingt durch die Toxizität des Melphalans. Lediglich die Spontanblutung im Lobus frontalis kann durch den nicht erklärbaren Thrombozytenabfall zu begründen sein. In Abschnitt 4.4 sind weitere Informationen zu dieser Patientin

festgehalten. Der letzte Patient, der die Mehretagenthrombose entwickelte, wies im selben Zeitraum eine Anämie und Trizytopenie auf, welche in den klinischen Dokumenten nicht näher beschrieben wurde.

Im zweiten Kollektiv (Thrombozyten-Nadir $100000 - 150000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$) sind jeweils eine Blutung und eine Thrombose dokumentiert. Bei der Blutung handelt es sich um eine Metastasenblutung. Der Patient, welcher die Thrombose aufwies, entwickelte während der Behandlung mehrere Thrombosen. Da die klinischen Unterlagen keine weiteren Informationen zu diesen Patienten aufführen, kann die Ursache dieser Ereignisse abschließend nicht eindeutig bestimmt werden.

Der Blutproduktverbrauch der ersten vier Kollektive zeigt, dass im ersten Kollektiv der höchste Verbrauch vorliegt. In diesem Kollektiv erhielten drei Patienten Erythrozytenkonzentrate. Von diesen drei Patienten mussten zwei mit Thrombozytenkonzentraten behandelt werden. Eine der beiden Patienten ist die im vorherigen Absatz beschriebene Patientin, welche durch das Melphalan eine Trizytopenie entwickelte (Patient 3 der Subkohorte). Der zweite Patient zeigte ebenfalls eine hämatotoxisch bedingte Trizytopenie durch Zytostatika. Eine weitere Person erhielt ein Thrombozytenkonzentrat, wobei in diesem Fall keine klinischen Dokumente zu Blutungen oder Thrombosen gefunden worden sind.

Im zweiten Kollektiv erhielt eine Person ein Erythrozytenkonzentrat. Bei diesem Patienten wurden keine klinischen Ereignisse dokumentiert.

Im dritten Kollektiv (Thrombozytenabfall $> 40 \%$, keine TZP) ist ebenfalls ein Patient mit einem Erythrozytenkonzentrat behandelt worden, wobei es sich um eine tumorbedingte Anämie handelte.

Im vierten Kollektiv (Thrombozytenabfall bei $30 - 40 \%$, keine TZP) wurde kein Patient mit einem Blutprodukt während des Behandlungszeitraumes behandelt.

Das Auftreten eines klinischen Zwischenfalls bzw. der Einsatz von Blutprodukten ist im ersten Kollektiv wesentlich höher als in den übrigen Kollektiven. Dies ist durch die niedrigen Thrombozytenwerte zu erklären, die Gründe für die Thrombozytenabfälle fallen jedoch unterschiedlich aus. Die klinischen Ereignisse sind aus diesem Grund nicht ausschließlich durch den Einsatz von ICIs zu

erklären. Es gilt zu beachten, dass die geringe Patientenzahl in den einzelnen Kollektiven die Aussagekraft des Blutproduktverbrauches einschränkt.

4.4 Einordnung der Kollektive in den Kontext der Dissertation

Nachdem alle wichtigen demographischen Daten, Blutwerte und klinische Ereignisse diskutiert worden sind, folgt die Einordnung der Ergebnisse dieser Diskussion in den Kontext der Dissertation.

Die Einteilung in fünf Kollektive dient der Charakterisierung und der Einordnung der Thrombozytenabfälle der einzelnen Patienten. Während die ersten beiden Kollektive sich mit absoluten Thrombozytenabfällen beschäftigen, konzentrieren sich die nachfolgenden zwei Kollektive mit den relativen Blutplättchenabfällen. Das letzte Kollektiv dient als Vergleichskollektiv, da sich dort keine Patienten mit Thrombozytopenien oder starken Thrombozytenschwankungen befinden.

Das erste Kollektiv führt alle Patienten auf, welche eine Thrombozytopenie während der Behandlung mit ICIs aufweisen. Die Thrombozyten-Schwelle liegt in diesem Kollektiv bei $100000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$. Der Definition nach liegt die Thrombozyten-Schwelle bei einer Immunthrombozytopenie (jeglicher Ursache) ebenfalls bei $100000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$. Bei der ir-TCP ist kein Schwellenwert definiert, die Schwelle der Immunthrombozytopenie kann allerdings als Leitwert angesehen werden. Durch die Interpretation der Ergebnisse wird ersichtlich, dass einige Patienten aus dem ersten Kollektiv keine Thrombozytopenie auf Grund der Einnahme von ICIs aufweisen. Die Thrombozytopenie dieser Patienten ist durch Zytostatika oder durch hämatotoxische Krankheiten bedingt. Bei acht Patienten ist dies nicht der Fall, weshalb diese der Subkohorte zugeteilt werden. Die Subkohorte wird im nächsten Abschnitt gesondert diskutiert. Sinken die Thrombozyten während der Immuntherapie mit ICIs unter $100000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$, ist mit einer erhöhten Gefahr klinischer Komplikationen zu rechnen. Die Analyse der weiteren Blutzellen dieses Kollektivs veranschaulicht, dass der Abfall der weißen Blutzellen und Erythrozyten nicht im Zusammenhang mit dem Abfall der Thrombozyten stehen müssen. Der Abfall dieser Werte im ersten Kollektiv ist dennoch auffällig, weshalb die Individualanalyse der Patienten dieses Kollektivs folgerichtig ist. Die

Erhöhung der Leberwerte, Cholestaseparameter und des CRPs stehen nicht im Zusammenhang mit dem Thrombozytenabfall.

Das zweite Kollektiv beinhaltet ebenfalls Patienten, welche laut Definition eine Thrombozytopenie aufweisen. Der Thrombozyten-Nadir der Patienten liegt zwischen 100000 und $150000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$. Ein Abfall der Thrombozyten von über 50 % kann bereits in weniger als einem Monat auftreten. Dies birgt die Gefahr von Thrombosen und Blutungen. Da keine ausführliche Begutachtung der klinischen Unterlagen im zweiten Kollektiv erfolgte, ist die Einschätzung der Gründe für eine Thrombozytopenie erschwert. Dennoch ist es wahrscheinlich, dass der Großteil der Patienten einen plausiblen Grund, unabhängig der ICIs, für den Thrombozytenabfall aufweist. Eine Ursache könnte unter Hinzunahme weiterer Blutwerte die Panzytopenien sein, unter denen einige Patienten litten. Einige Patienten weisen lediglich eine Messung unter dem Schwellenwert auf, was mit einer Fehlmessung vereinbar sein könnte. Dennoch lässt sich festhalten, dass ein wiederholter oder länger andauernder Abfall der Thrombozyten unter $150000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ zu einer erhöhten Gefahr von klinischen Zwischenfällen führen kann, sodass besondere Vorsicht geboten ist.

Das dritte Kollektiv beinhaltet die Patienten, die keine Thrombozytopenie entwickelten, jedoch einen Thrombozytenabfall $> 40 \%$ aufwiesen. Diese Gruppe unterscheidet sich grundlegend von den ersten beiden, da in diesem Fall viele Patienten mit erhöhten, teils unphysiologisch hohen Thrombozytenwerten zu Beginn der Behandlung auftreten. Dabei kann es sich ebenfalls um eine Fehlmessung handeln, die eine falsche Einteilung in dieses Kollektiv verursacht. Ein Abfall $> 40 \%$ ist bei Thrombozytenwerten $> 400000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ nicht dramatisch, wenn sich der Wert im physiologischen Bereich stabilisiert. Der Verlauf des Thrombozytenabfalls unterscheidet sich in diesem Kollektiv deutlich von den ersten beiden. Im Durchschnitt fallen die Thrombozyten um $> 40 \%$ 31 Tage später als bei den Patienten des ersten Kollektivs (Thrombozyten-Nadir $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$). Dass die Patienten aus diesem Kollektiv generell einen besseren Allgemeinzustand aufweisen, ist durch die Betrachtung der weiteren Blutparameter ersichtlich. Insbesondere die organspezifischen Parameter sind weitestgehend im physiologischen Bereich. Dennoch erfolgte keine klinische

Aufarbeitung der einzelnen Patienten, weshalb die Ursache des Thrombozytenabfalls nicht eindeutig zu benennen ist.

Patienten, welche einen Thrombozytenabfall von 30 – 40 % aufweisen und nicht an einer Thrombozytopenie litten, wurden dem vierten Kollektiv zugeordnet. Auch in diesem Kollektiv zeigen sich deutliche Unterschiede im Vergleich zu den ersten beiden Kollektiven. Dennoch liegen die Thrombozytenwerte beim Start im physiologischen Bereich, ähnlich den ersten beiden Kollektiven. Da viele Patienten lediglich einen einzigen Messwert von $> 30\%$ aufweisen, muss die Möglichkeit einer Fehlmessung in Betracht gezogen werden. Der Vergleich weiterer Blutwerte und organspezifischer Parameter mit den Werten der ersten beiden Kollektive verdeutlicht, dass die Patienten einen besseren Allgemeinzustand aufweisen, da diese fast ausschließlich im physiologischen Bereich liegen. Der Abfall von den Thrombozyten um 30 % scheint nicht zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von klinischen Zwischenfällen zu führen. Ein Abfall von 30 – 40 % kann damit im Bereich der natürlichen Fluktuation der Thrombozyten eingeordnet werden, sofern sich die Werte im weiteren Verlauf stabilisieren.

Das letzte Kollektiv (Kollektiv 5) beinhaltet alle übrigen Patienten mit vollständigen Datensätzen. Damit entwickelten dieser Patienten während der Behandlung weder eine TZP noch litten sie an einem erhöhten Thrombozytenverlust von $> 30\%$. Der Vergleich mit der Gesamtkohorte legt nahe, dass beide Gruppen sich ähnlich verhalten. Signifikante Unterschiede oder Korrelationen überschneiden sich häufig. Somit dient das fünfte Kollektiv, neben der Gesamtkohorte, als Vergleichsgruppe. Die Betrachtung des mittleren Thrombozytenverlaufs dieses Kollektivs weist kaum Schwankungen auf. Dadurch kann im Durchschnitt von einem gesunden Thrombozytenlevel ausgegangen werden. Durch den Vergleich der organspezifischen Parameter zwischen dem dritten und vierten Kollektiv zum fünften sind deutliche Analogien festzustellen.

4.5 Subkohorte

Im Abschnitt 3.5.1.1 wurden die Ergebnisse der Subkohorte des ersten Kollektivs (Thrombozyten-Nadir $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$) aufgeführt. Das Ziel dieser Unterteilung dient dem Auffinden derjenigen Patienten, bei denen ein Abfall der Thrombozyten unter $100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ vorliegt, der nur auf Grund der ICI-Therapie und nicht durch andere Faktoren ausgelöst wurde. Nur diejenigen Patienten können die Thrombozytopenie auf Grund der Einnahme der ICIs entwickelt haben. Es wurden drei Kriterien festgelegt, um die 15 Patienten des ersten Kollektivs zu filtern:

1. Weniger als zwei Thrombozytenmessungen $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$
2. Thrombozytopenie erklärbar/ausgelöst durch eine andere Erkrankung
3. Thrombozytopenie erklärbar/ausgelöst durch Einnahme eines anderen Medikamentes

Der erste Punkt betrifft drei Patienten, weshalb diese nicht in die Subkohorte aufgenommen werden. Um mögliche Fehler bei den Messungen zu berücksichtigen, wurde festgelegt, dass mindestens zwei Thrombozytenmessungen in Folge $< 100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ betragen müssen.

Unter dem zweiten Punkt fällt eine Patientin. Diese ist bereits im Abschnitt 4.3 beschrieben worden. Die Patientin entwickelte während der Behandlung eine AML, weshalb die Thrombozytenwerte einen starken Abfall erfuhren.

Bei drei Patienten besteht ein Kausalzusammenhang zwischen der Einnahme von Zytostatika und der Thrombozytopenie (Punkt 3). Bei zwei dieser Patienten sind alle drei Blutzellreihen (Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten) im Sinne einer Panzytopenie parallel abgefallen.

Damit bleiben von den insgesamt 15 Patienten des ersten Kollektivs acht übrig, die einen nicht erklärbaren Thrombozytenabfall aufweisen. Diese acht Patienten wurden in Abschnitt 3.5.1.1 analysiert. Die Diagnose einer ICI induzierten Immunthrombozytopenie ist laut übereinstimmenden Erfahrungen der Autoren eine Ausschlussdiagnose.^{103,110–112} Die Untersuchung sämtlicher klinischer Dokumente und Blutwerte legt nahe, dass die betroffenen Patienten einen

solchen Thrombozytenabfall durch die ICI-Therapie erfahren haben könnten, da keine Hinweise dagegen gefunden worden sind. Der Anteil dieser Patienten in Bezug auf die Gesamtzahl aller Patienten in den Kollektiven ($n = 253$) beträgt 3,16 % und liegt damit über den in der Literatur angegebenen Werten von 1 – 2 %.^{89,95–97} Die Ursachen für den höheren Wert könnten vielfältig sein. Zum einen sind die acht Patienten lediglich durch retrospektive Daten selektiert worden, was eine Fehlerquelle darstellen könnte, da keine weiteren, nötigen Untersuchungen mit möglichen Blutkonserven durchgeführt werden konnten. Durch die geringe Anzahl an selektierten Patienten wirkt sich eine falsche Selektion deutlich auf den prozentualen Anteil und damit auf die Prävalenz dieser Kohorte aus. Darüber hinaus ist zu erwähnen, dass 70 Patienten nicht in die Kollektive eingeteilt worden sind, da nur ein Messpunkt (Start, Ende oder Nadir) zur Verfügung steht. Dies könnte für den guten Allgemeinzustand der Patienten während der Therapie sprechen, weshalb aus diesem Grund keine klinische und laborchemische Untersuchung stattfand. Durch Hinzunahme dieser Patienten schrumpft der prozentuale Anteil (Prävalenz) auf 2,47 %. Eine ir-TCP würde durch milde Symptome erst gar nicht auffallen, sodass vermeintlich gesunde Patienten darunter leiden.^{100,103} Die Angabe der Prävalenz stellt sich damit als schwierig dar, jedoch geht aus dieser Studie hervor, dass sich diese im niedrigen Prozentbereich befindet.

Im folgenden Abschnitt werden die demographischen Daten der Patienten und das klinische Erscheinungsbild der TZP mit den bekannten Merkmalen einer ir-TCP aus der Literatur verglichen. Da lediglich acht Patienten analysiert wurden, haben statistische Werte bzw. Schlüsse aus diesen Analysen eine geringere Aussagekraft als bei der Gesamtkohorte bzw. den Kollektiven.

Zunächst werden die demographischen Daten der Patienten diskutiert. Fünf Patienten weisen ein höheres Alter auf (61 – 79 Jahre), wobei die übrigen drei deutlich jünger sind (30, 32 und 33 Jahre). Die Prüfung der Literatur zeigt keine allgemeinen Angaben über die Altersverteilung einer ir-TCP, jedoch weisen die unterschiedlichen Case-Reports auf eine breite Altersverteilung hin.^{92,100,101,106–108,111} In dieser retrospektiven Studie liegt das durchschnittliche Alter der Gesamtkohorte bei 65 Jahren. Die Verteilung zeigt ein deutliches Übergewicht

der älteren Patienten, da diese häufiger von den mit ICI behandelbaren Krankheiten betroffen sind. Eine generell höhere Rate an ir-TCP bei älteren Patienten scheint nicht der Fall zu sein.

Die Geschlechterverteilung bei den Patienten der Subkohorte ist, mit sieben Männern zu einer Frau, deutlich zu Gunsten der Männer verteilt. Tiefergehende Aussagen zu der Verteilung des Geschlechts und dem Alter sind auf Grund der geringen Zahl der Patienten der Subkohorte nicht möglich.

Wie in der Einleitung beschrieben, ist die Häufigkeit bestimmter AEs von der Klasse des eingesetzten ICIs abhängig.^{47,48} Es kristallisierte sich heraus, dass Patienten, die eine Kombinationstherapie aus Ipilimumab und Nivolumab erhalten, eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Entwickeln einer ir-TCP aufweisen.⁹⁷ Sieben Patienten der Subkohorte wurden mit einer Kombinationstherapie aus Ipilimumab und Nivolumab behandelt, wobei der Anteil der Gesamtkohorte mit einer Kombinationstherapie bei 41,5 % liegt. Lediglich eine Person erhielt Ipilimumab. Eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer ir-TCP scheint bei Kombinationstherapie in dieser Studie vorhanden zu sein, jedoch sei auf die geringe Anzahl der Patienten verwiesen.

In diesem Abschnitt werden die Thrombozytenverläufe der Subkohorte mit den Daten aus der Literatur verglichen. Das zeitliche Auftreten einer ir-TCP verhält sich ähnlich den übrigen AEs und liegt im Median bei 40 – 90 Tagen, wobei auch ein deutlich verzögertes Auftreten beschrieben wurde.^{89,95,98} Die erste Unterschreitung des Thrombozyten Schwellenwertes von $100000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ liegt bei den acht Patienten der Subkohorte bei 23 – 192 Tagen. Sieben Patienten weisen diesen Abfall bereits nach 23 – 69 Tagen auf. Damit liegen diese sieben Patienten im in der Literatur angegebenen zeitlichen Rahmen. Patient 4 weist einen verspäteten Abfall auf, der dennoch mit der Einnahme von ICIs vereinbar ist.

Der relative Thrombozytenabfall vom Behandlungsbeginn bis zum Thrombozyten-Nadir variiert bei den Patienten der Subkohorte von 56,61 % bis 95,1 %. Sechs dieser Patienten weisen einen relativen Abfall von ≥ 75 % auf. Dabei ist auffällig, dass die Zeitspanne bis zum Abfall des Schwellenwertes von

100000 * μL^{-1} kurz ist, wenn die Thrombozyten bereits um 30 % gefallen sind. Diese Spanne beträgt bei sieben Patienten weniger als 34 Tage. Lediglich bei Patient 4 liegt die Spanne bei 102 Tagen. Der Thrombozyten-Abfall scheint bei diesen Patienten rasch zu erfolgen, sodass eine genaue Beobachtung der Patienten bei einem Abfall über 30 – 40 % ratsam wäre. Da die Messungen der Thrombozyten nicht regelmäßig verliefen und teilweise monatelang keine Dokumentation stattfand, handelt es sich bei den Thrombozytenverläufen um eine bestmögliche Abschätzung.

Die ungefähre Dauer der Thrombozytopenie beträgt bei den Patienten 4 bis 19 Tage. Da bei mehreren Patienten bis zur nächsten Messung mit einem physiologischen Thrombozytenwert jedoch mehrere Tage bzw. Wochen vergehen, ist davon auszugehen, dass die angegebene Dauer der TZP zu kurz ist. Patient 4 weist fast 100 Tage zwischen den einzelnen Messungen auf, sodass eine genaue Angabe des Zeitintervalls nicht möglich ist. Trotz dessen ist von einer längeren Phase der TZP auszugehen, da die Thrombozytenwerte über einen längeren Zeitraum unter 100000 * μL^{-1} lagen. Die durchschnittliche Dauer der ir-TCP wird von den Autoren der Literatur mit vier Wochen angegeben.⁸⁹ In dieser Studie ist lediglich bei fünf der acht Patienten eine genaue Angabe der Dauer der TZP zu bewerten. Diese ist kürzer als in der Literatur. Die teilweise unregelmäßigen und mit größeren Abständen abgelaufenen Messungen schränken die Aussagekraft dieser Untersuchung deutlich ein.

Das Hauptaugenmerk liegt auf den Thrombozyten und den weiteren Blutzellreihen, dennoch werden die übrigen Blutwerte der Subkohorte interpretiert. Alle diskutierten Werte beziehen sich auf den Messzeitpunkt des Thrombozyten-Nadirs. Drei Patienten weisen unphysiologisch hohe MPV-Werte am Messpunkt des Nadirs auf, was durch den starken Verlust an Thrombozyten und der reflektorisch gesteigerten Thrombopoese zu erklären ist. Bei vier Patienten liegen die weiteren Blutzellen (Erythrozyten, neutrophile Granulozyten, Leukozyten) im Normbereich. Bei den Patienten 5 bis 8 liegen die Erythrozyten und das Hb unter dem Normbereich, wobei die Werte bei zwei dieser Patienten bereits vor Behandlungsbeginn im unphysiologischen Bereich lagen. Die Erythrozyten bzw. das Hb können durch Anämien oder im Sinne einer

Knochenmarksdepression nach Tumorinfiltration abgesunken sein. Andererseits könnte ein isolierter Thrombozyten- und Erythrozytenabfall für das Evans-Syndrom sprechen, bei welchem Autoantikörper gegen die besagten Blutzellen gebildet werden.¹²⁸ Bei sieben Patienten sind die Lymphozyten abgesunken. Dies ist wahrscheinlich die Folge der Immunsuppression bei Kortikosteroidgabe, welche die Patienten bei der Verschlechterung ihres Allgemeinzustandes erhalten haben. Daneben kann die Tumorerkrankung ebenfalls zu einer Lymphozytopenie führen. Die Leukozyten sind bei fünf Patienten abgesunken. Dieser Sachverhalt könnte zum einen an der vorherrschenden Lymphozytopenie liegen, da die Lymphozyten bei einem gesunden Patienten bis zu einem Drittel der Leukozyten ausmachen kann. Zum anderen können die Leukozyten ebenfalls durch eine Knochenmarksstörung durch Tumorinfiltration abgesunken sein. Die neutrophilen Granulozytenwerte liegen bei sieben Patienten im physiologischen Bereich, sodass eine Knochenmarkdysplasie unwahrscheinlich erscheint. Die Gerinnungsparameter liegen nur bei drei Patienten vor, wobei bei einem ein geringfügig erniedrigter Quick-Wert von 75 % dokumentiert wurde. Die Nierenparameter GFR und Kreatinin sind im Normbereich, bzw. bei drei Patienten leicht abnormal, was dennoch keinen Krankheitswert darstellt. Der Entzündungsparameter CRP liegt bei sechs Patienten vor. Drei Patienten weisen höhere Werte von 10,11 – 15,67 mg/dL auf, was auf eine leichte Entzündung hinweist. Fünf von acht Patienten zeigen erhöhte Leberwerte (GOT/GPT), die mit Autoimmunhepatitiden vereinbar sind. Die Entzündung der Leber könnte ebenfalls der Grund für das Absinken des Quick-Wertes und Anstieg des CRPs sein, da die Leber wichtige Gerinnungsfaktoren synthetisiert und damit entscheidend in die Hämostase eingreift. Die Cholestaseparameter Bilirubin und γ -GT sind bei vier Patienten erhöht. Diese vier Patienten weisen ebenfalls die erhöhten Leberwerte (GOT/GPT) auf, sodass von einer Autoimmunhepatitis im Sinne in Kombination mit einer Cholestase auszugehen ist.

Insgesamt liegen die Blutzellen der ersten vier Patienten weitestgehend im Normbereich. Bei den letzten vier Patienten sind neben den Thrombozyten ebenfalls die Erythrozyten, Leukozyten und Lymphozyten abgesunken. Es ist dennoch möglich, dass diese vier Patienten unter einer ir-TCP litten, da nicht

auszuschließen ist, dass die Tumorerkrankung und Medikamentengaben für das Absinken der genannten Blutzellen verantwortlich sind. Eine generelle Knochenmarksdepression erscheint zwar bei diesen Patienten unwahrscheinlich, da die neutrophilen Granulozyten weitestgehend im Normbereich sind, ausgeschlossen ist dies jedoch nicht. Zusätzlich ist zu erwähnen, dass die Patienten auf Grund ihrer Grunderkrankung einen langandauernden, schlechten Allgemeinzustand aufweisen, sodass der Abfall der Blutzellen nicht im Zusammenhang mit dem Thrombozytenabfall stehen muss.

Die organspezifischen Parameter der Leber und die Cholestaseparameter weisen teils starke Erhöhungen auf, die wahrscheinlich durch ICI ausgelöste Autoimmunhepatitiden zu begründen sind. Dennoch ist der Thrombozytenabfall der acht Patienten nicht eindeutig durch andere Blutwerte zu erklären.

Im weiteren Verlauf von Tabelle 39 folgen die klinischen Ereignisse der Subkohorte. Zwei Patienten weisen klinische Zwischenfälle auf. Patient 3 erfuhr während der Therapie mit ICIs eine Metastasenblutung. Die besagte Patientin war zum Zeitpunkt der Behandlung 78 Jahre alt. 48 Tage nach Behandlungsbeginn ist der Thrombozytenwert auf unter $100000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ gesunken, was einen relativen Abfall von 90 % ausmacht. Der absolute Thrombozyten-Nadir Tagen lag nach 58 Tagen bei $20.000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$. Eine HIT-II Testung fiel negativ aus. Trotz der Gabe eines Thrombozytenkonzentrats verbesserte sich die Situation nicht, sodass es zu einer Metastasenblutung im Lobus frontalis kam. Die Patientin verstarb etwa zehn Wochen nach dem Beginn der Behandlung. Auf Grund des Therapieverlaufs wurden die Thrombozytenwerte der Patientin in den Monaten vor dem Behandlungsbeginn retrospektiv untersucht. Diese lagen durchgehend im mittleren Normbereich. Die übrigen Blutwerte sind weitestgehend unauffällig, lediglich die Lymphozyten und die Leberwerte weisen Anomalien auf. Die Lymphozytopenie am Nadir ist vermutlich auf die medikamentöse Immunsuppression zurückzuführen. Bei den leicht erhöhten Leberwerten handelt es sich um eine diagnostizierte Autoimmunhepatitis, welche durch die ICI-Einnahme zu erklären ist. Es wurden weder während der Behandlung noch retrospektiv Hinweise für eine Ursache der Thrombozytopenie

gefunden, sodass der hochgradige Verdacht einer ICI-induzierten Immunthrombozytopenie besteht. Der fatale Verlauf der Behandlung zeigt die Gefahr, die durch den Abfall der Thrombozyten ausgehen kann. Damit sollte jeder unerklärbare, starke Abfall der Blutplättchen kritisch hinterfragt werden und ggf. die Therapie frühzeitig unterbrochen werden. Wie bereits erwähnt, kann der Thrombozyten Schwellenwert von $100000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ oder ein relativer Abfall $> 50 \%$ als deutliches Alarmsignal interpretiert werden. Eine Unterbrechung oder gar ein Abbruch der Immuntherapie sollte in Betracht gezogen werden, da eine Blutungskomplikation tödlich enden kann.

Patient 8 ist ebenfalls in diesem Zusammenhang zu erwähnen, da dieser während der Behandlung eine Mehretagenthrombose entwickelte. Der Anfangswert der Thrombozyten ist nicht bekannt, jedoch wurden am 17. Tag der Behandlung physiologische Thrombozytenwerte von $352000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ gemessen. Bereits 20 Tage später fiel der Wert um 60% auf $141000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$. Trotz kurzzeitiger Stabilisierung verschlechterte sich der Verlauf, sodass der Patient nach 46 Tagen eine Mehretagenthrombose erlitt. Nach 49 Tagen ist der Ursprungswert um 86% auf $49000 \text{ * } \mu\text{L}^{-1}$ Thrombozyten gesunken. 17 Tage später und damit etwa zwei Monate nach Behandlungsbeginn verstarb Patient 8. Dieser schwerwiegende Verlauf zeigt, dass neben Blutungsereignissen ebenfalls Thrombosen eine Gefahr bei einem Thrombozytenabfall während ICI-Einnahme darstellen.

Neben den beiden genannten Patienten ist ebenfalls Patient 5 klinisch auffällig, da dieser vier Erythrozytenkonzentrate erhielt. Die Auswertung der klinischen Daten zeigt, dass keine Ursache für den starken Abfall der Thrombozyten bzw. Erythrozyten angegeben ist. Die geringen klinischen Unterlagen zu diesem Patienten erlauben keine tiefere Analyse des Verlaufs. Der Patient verstarb einen Monat nach Behandlungsbeginn.

Die Interpretation aller Ergebnisse der Subkohorte zeigt, dass eine ICI-induzierte Immunthrombozytopenie eine seltene, dennoch gefährliche hämatologische Nebenwirkung bei der Behandlung mit ICIs darstellen kann. Neben Blutungsereignissen ist ebenfalls das Auftreten von Thrombosen möglich, welche tödlich enden können. Ein Thrombozytenabfall von $> 40 \%$ vom Ausgangswert

oder das Absinken der Thrombozytenwerte unter $100000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ können als deutliche Warnung interpretiert werden, die zu weiteren diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen führen sollte. Die Kliniker/ -innen sollten auf die Möglichkeit einer ICI-induzierten Immunthrombozytopenie und dessen Behandlung aufmerksam gemacht werden und diese bei einem unerklärlichen Thrombozytenabfall in Betracht ziehen. Trotz dessen stellt sich die Diagnostik und Identifizierung einer ICI-induzierten Immunthrombozytopenie als schwierig dar. Anhand der Analyse der Subkohorte wird deutlich, dass zunächst alle möglichen Gründe eines Thrombozytenabfalls kritisch geprüft werden müssen, bevor die Ausschlussdiagnose einer ICI-induzierten Immunthrombozytopenie gestellt werden kann. Durch das Fehlen spezieller Biomarker oder weiterer diagnostischer Hilfsmittel wird die Untersuchung zusätzlich erschwert, wodurch nicht mit Sicherheit bestimmt werden kann, ob die Patienten der Subkohorte tatsächlich unter dieser Erkrankung litten. Das Bestimmen von Autoantikörpern gegen die eigenen Thrombozyten könnte ein diagnostisches Hilfsmittel für zukünftige Forschungen sein. Im akuten Fall eines starken Thrombozytenabfalls bleibt in der Regel wenig Zeit, um die Therapie einzuleiten. Aus diesem Grund sollte eine autoimmunologische Genese, wie sie bei der ICI-induzierten Immunthrombozytopenie vorliegt, jederzeit in Betracht gezogen werden, sofern keine andere Ursache plausibel erscheint. In Anbetracht der problematischen Diagnostik liegt ein Fokus der Forschung auf das Finden eines geeigneten Biomarkers, um die Detektion der ICI-induzierten Immunthrombozytopenie zu erleichtern. Da der vollständige Mechanismus dieser Erkrankung noch nicht bestätigt ist, liegt darin eine weitere Aufgabe für die Forschenden in der Zukunft. Erst durch ein vollständiges Verständnis über die Ätiologie, Genese, Risikofaktoren und Krankheitsmechanismen können die vorhandenen Therapiemöglichkeiten verbessert und erweitert werden.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICIs) hat eine neue Ära im Kampf gegen verschiedene Malignomentitäten eingeläutet. Trotz der positiven Ergebnisse, die diese Medikamentengruppe bei einer Vielzahl schwerkranken Tumorpatienten bewirkt haben, treten eine Reihe von autoimmunologischen Nebenwirkungen auf. Die Immuncheckpoint-Inhibitor induzierte Immunthrombozytopenie (ir-TCP) wird in der Literatur als seltene, hämatologische Nebenwirkung unter ICI-Therapie angegeben. Diese retrospektive Studie beschäftigt sich mit der Prävalenz einer ir-TCP unter ICI-Behandlung. Des Weiteren wurden sämtliche Thrombozytopenien und relative Thrombozytenabfälle, unabhängig der Genese, aufgenommen und charakterisiert. Dazu zählen neben den Analysen der demographischen Daten der Patienten, der Vergleich der eingesetzten Wirkstoffe und die Untersuchung weitere Blutwerte.

Die retrospektive Herangehensweise, welche sich lediglich mit vorhandenen Blutwerten und ärztlichen Berichten auseinandersetzen kann, stellt bei der Diagnosestellung der ir-TCP eine Hürde dar. Dennoch konnten acht Patienten identifiziert werden, die unter strengem Verdacht stehen eine ir-TCP unter ICI-Therapie entwickelt zu haben. Der Anteil dieser Patienten an der Gesamtkohorte beläuft sich somit auf eine Prävalenz von 3,16 %. Die Literatur gibt einen Wert zwischen 1 – 2 % an. Das Alter der Patienten erstreckt sich von 30 bis 79 Jahren und liefert keine Hinweise auf einen Einfluss auf die Entwicklung einer ir-TCP. In den ersten 70 Tagen fallen bei sieben von acht Patienten die Thrombozyten unter die Schwelle von $100000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$. Dieser Umstand deckt sich mit dem in der Literatur angegebenen Zeitraum von durchschnittlich 12 Wochen, ab dem das Auftreten von Nebenwirkungen durch die ICI-Therapie beginnt. Insgesamt beträgt der Abfall der Blutplättchen bis zu 95 % vom Ursprungswert, sodass ein exzessiver Verlust oder Verbrauch an Thrombozyten beobachtet worden ist. In Übereinstimmung mit aktuellen Forschungsdaten der Literatur, legt diese Studie ebenfalls nahe, dass eine Behandlung mittels Kombination aus zwei ICIs (Ipilimumab und Nivolumab) vermehrt zu einer ir-TCP führen kann.

Neben den laborchemischen Ergebnissen veranschaulichen die klinischen Ergebnisse die kritische gesundheitliche Lage der Patienten. Unter anderem litten zwei der acht Patienten an fatalen Metastasenblutungen oder Mehretagenthrombosen, drei Patienten verstarben während der Therapie. Daher muss berücksichtigt werden, dass der Thrombozytenabfall ebenso auf den insgesamt kritischen Gesundheitszustand zurückgeführt werden kann. Durch die Untersuchung aller Patientenkollektive verdichtet sich die Erkenntnis, dass ein Großteil der Patienten, welche einen Thrombozytenabfall oder eine Thrombozytopenie aufweisen, diese nicht im Zusammenhang mit den eingesetzten ICIs entwickelten. Die ir-TCP bleibt somit weiterhin eine Ausschlussdiagnose.

Eine ir-TCP stellt damit eine seltene, jedoch schwerwiegende Erkrankung dar, die durch ernstzunehmende klinische Komplikationen fatal enden kann. Den behandelnden Ärztinnen und Ärzten muss bei jeglichem, unerklärbaren Thrombozytenabfall die Möglichkeit einer ir-TCP bewusst sein, bis das Gegenteil bewiesen ist. Ein Abfall der Thrombozyten von $> 40\%$ oder unter die Schwelle von $100000 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ ist ein alarmierendes Signal, sodass diese Patienten besonders beobachtet und tiefergehend untersucht werden müssen. Es ist jedoch zu erwähnen, dass in dieser Arbeit die untersuchte Patientenzahl gering ist, sodass, insbesondere bei den acht selektierten Patienten, statistische Aussagen eingeschränkt sind.

In Zukunft liegt ein Hauptaugenmerk auf der Findung des Mechanismus der Erkrankung, um einen geeigneten Biomarker zu charakterisieren. Dadurch könnten gefährdete Patienten im Vorfeld selektiert werden. Außerdem befasst sich diese Studie mit einer kleinen Untersuchungsgruppe, sodass plötzliche Todesfälle statistische Aussagen erschweren. Zukünftig sind daher und aufgrund der geringen Prävalenz größere Patientengruppen unabdingbar. Zusätzliche Untersuchungen von Blutkonserven auf plättchenspezifische Antikörper oder von anderen Parametern können einen effizienteren Aufschluss auf ein Vorliegen einer ir-TCP geben.

6. Literaturverzeichnis

1. Pardoll, D. & Drake, C. Immunotherapy earns its spot in the ranks of cancer therapy. *The Journal of experimental medicine* **209**, 201–209; 10.1084/jem.20112275 (2012).
2. Wei, S. C., Duffy, C. R. & Allison, J. P. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer discovery* **8**, 1069–1086; 10.1158/2159-8290.CD-18-0367 (2018).
3. Wilky, B. A. Immune checkpoint inhibitors: The linchpins of modern immunotherapy. *Immunological reviews* **290**, 6–23; 10.1111/imr.12766 (2019).
4. Hodi F. Stephen *et al.* Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma (2010).
5. Bagchi, S., Yuan, R. & Engleman, E. G. Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance. *Annual review of pathology* **16**, 223–249; 10.1146/annurev-pathol-042020-042741 (2021).
6. Abdou, Y. *et al.* Mechanism-based treatment of cancer with immune checkpoint inhibitor therapies. *British journal of clinical pharmacology* **86**, 1690–1702; 10.1111/bcp.14316 (2020).
7. Antoni Ribas, Jedd D. Wolchok. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Cancer immunology, immunotherapy : CII* (2018).
8. Miguel, M. de & Calvo, E. Clinical Challenges of Immune Checkpoint Inhibitors. *Cancer cell* **38**, 326–333; 10.1016/j.ccell.2020.07.004 (2020).
9. Nowak, E. C. *et al.* Immunoregulatory functions of VISTA. *Immunological reviews* **276**, 66–79; 10.1111/imr.12525 (2017).
10. Qin, S. *et al.* Novel immune checkpoint targets: moving beyond PD-1 and CTLA-4. *Molecular cancer* **18**, 155; 10.1186/s12943-019-1091-2 (2019).
11. Craig B. Thompson, James P. Allison. The Emerging Role of CTLA-4 as an Immune Attenuator (1997).
12. Dong Haidong, Zhu Gefeng, Tamada Koji. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion **1999**.
13. Egen, J. G. & Allison, J. P. Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4 Accumulation in the Immunological Synapse Is Regulated by TCR Signal Strength. *Immunity* **16**, 23–35; 10.1016/S1074-7613(01)00259-X (2002).
14. Theresa L. Walunas, Deborah J. Lenschow, Christina Y. CTLA-4 Can Function as a Negative Regulator of T Cell Activation. **1994**.
15. Tarhini, A., Lo, E. & Minor, D. R. Releasing the brake on the immune system: ipilimumab in melanoma and other tumors. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals* **25**, 601–613; 10.1089/cbr.2010.0865 (2010).

16. Rowshanravan, B., Halliday, N. & Sansom, D. M. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. *Blood* **131**, 58–67; 10.1182/blood-2017-06-741033 (2018).
17. John J. Engelhardt, Timothy J. Sullivan. CTLA-4 Overexpression Inhibits T Cell Responses through a CD28-B7-Dependent Mechanism¹. *The Journal of Immunology* (2006).
18. Tullia Lindsten, Kelvin P. Lee, Estelle S. Harris. Characterization of CTLA-4 Structure and Expression on Human T Cells' **1993**.
19. Monika C. Brunner,^{2*} Cynthia A. Chambers,^{*} Francis Ka-Ming Chan,^{*} Jeff Hanke,[†] Astar Winoto,^{*} and James P. Allison³. CTLA-4-Mediated Inhibition of Early Events of T Cell Proliferation¹ **1999**.
20. Valk, E., Rudd, C. E. & Schneider, H. CTLA-4 trafficking and surface expression. *Trends in immunology* **29**, 272–279; 10.1016/j.it.2008.02.011 (2008).
21. Cervantes-Villagrana, R. D., Albores-García, D., Cervantes-Villagrana, A. R. & García-Acevez, S. J. Tumor-induced neurogenesis and immune evasion as targets of innovative anti-cancer therapies. *Signal transduction and targeted therapy* **5**, 99; 10.1038/s41392-020-0205-z (2020).
22. Peggs, K. S., Quezada, S. A., Korman, A. J. & Allison, J. P. Principles and use of anti-CTLA4 antibody in human cancer immunotherapy. *Current opinion in immunology* **18**, 206–213; 10.1016/j.coi.2006.01.011 (2006).
23. Jedd D Wolchok *et al.* Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study (2010).
24. Cooper, A. J., Carlino, M. S. & Kefford, R. F. Immune checkpoint inhibitors in melanoma. *Melanoma management* **2**, 267–284; 10.2217/mmt.15.17 (2015).
25. Weiping Zou, Jedd D. Wolchok, Lieping Che. PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: Mechanisms, response biomarkers, and combinations (2016).
26. Chen, J., Jiang, C. C., Jin, L. & Zhang, X. D. Regulation of PD-L1: a novel role of pro-survival signalling in cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* **27**, 409–416; 10.1093/annonc/mdv615 (2016).
27. Zerdes, I., Matikas, A., Bergh, J., Rassidakis, G. Z. & Foukakis, T. Genetic, transcriptional and post-translational regulation of the programmed death protein ligand 1 in cancer: biology and clinical correlations. *Oncogene* **37**, 4639–4661; 10.1038/s41388-018-0303-3 (2018).
28. Keir, M. E., Butte, M. J., Freeman, G. J. & Sharpe, A. H. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annual review of immunology* **26**, 677–704; 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331 (2008).
29. Ghosh, C., Luong, G. & Sun, Y. A snapshot of the PD-1/PD-L1 pathway. *Journal of Cancer* **12**, 2735–2746; 10.7150/jca.57334 (2021).

30. Gordon J. Freeman, Andrew J. Long, Yoshiko Iwai. Engagement of the PD-1 Inhibitory Receptor by a Novel B7 Family Member Leads to Negative Regulation of Lymphocyte Activation (2000).
31. Wolchok, J. D. *et al.* Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *The New England journal of medicine* **369**, 122–133; 10.1056/NEJMoa1302369 (2013).
32. Ishida, Y., Agata, Y., Shibahara, K. & Honjo, T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *The EMBO Journal* **11**, 3887–3895; 10.1002/j.1460-2075.1992.tb05481.x (1992).
33. Brahmer, J. R. *et al.* Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *The New England journal of medicine* **366**, 2455–2465; 10.1056/NEJMoa1200694 (2012).
34. Topalian, S. L. *et al.* Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *The New England journal of medicine* **366**, 2443–2454; 10.1056/NEJMoa1200690 (2012).
35. Ferris, R. L. *et al.* Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *The New England journal of medicine* **375**, 1856–1867; 10.1056/NEJMoa1602252 (2016).
36. Scott Gettinger *et al.* Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study.
37. Koppolu, V. & Rekha Vasigala, V. K. Checkpoint immunotherapy by nivolumab for treatment of metastatic melanoma. *Journal of cancer research and therapeutics* **14**, 1167–1175; 10.4103/jcrt.JCRT_1290_16 (2018).
38. Hanahan, D. & Weinberg, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* **144**, 646–674; 10.1016/j.cell.2011.02.013 (2011).
39. Meyers, D. E. & Banerji, S. Biomarkers of immune checkpoint inhibitor efficacy in cancer. *Current oncology (Toronto, Ont.)* **27**, S106-S114; 10.3747/co.27.5549 (2020).
40. Daud, A. I. *et al.* Programmed Death-Ligand 1 Expression and Response to the Anti-Programmed Death 1 Antibody Pembrolizumab in Melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **34**, 4102–4109; 10.1200/JCO.2016.67.2477 (2016).
41. Banchereau, R. *et al.* Molecular determinants of response to PD-L1 blockade across tumor types. *Nature communications* **12**, 3969; 10.1038/s41467-021-24112-w (2021).
42. Wang, Y. *et al.* Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology* **5**, 1008–1019; 10.1001/jamaoncol.2019.0393 (2019).
43. Brahmer, J. R. *et al.* Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical*

- oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **36**, 1714–1768; 10.1200/JCO.2017.77.6385 (2018).
44. Bryan J. Schneider *et al.* Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update.
45. Song, P., Zhang, D., Cui, X. & Zhang, L. Meta-analysis of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitor therapy in cancer patients. *Thoracic cancer* **11**, 2406–2430; 10.1111/1759-7714.13541 (2020).
46. Postow, M. A., Sidlow, R. & Hellmann, M. D. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *The New England journal of medicine* **378**, 158–168; 10.1056/NEJMra1703481 (2018).
47. Martins, F. *et al.* Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nature reviews. Clinical oncology* **16**, 563–580; 10.1038/s41571-019-0218-0 (2019).
48. Gelao, L., Criscitiello, C., Esposito, A., Goldhirsch, A. & Curigliano, G. Immune checkpoint blockade in cancer treatment: a double-edged sword cross-targeting the host as an "innocent bystander". *Toxins* **6**, 914–933; 10.3390/toxins6030914 (2014).
49. Chen, C., Wu, B., Zhang, C. & Xu, T. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: An updated comprehensive disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system. *International immunopharmacology* **95**, 107498; 10.1016/j.intimp.2021.107498 (2021).
50. Li, M. *et al.* Comparing organ-specific immune-related adverse events for immune checkpoint inhibitors: A Bayesian network meta-analysis. *Clinical and translational medicine* **11**, e291; 10.1002/ctm2.291 (2021).
51. Chang, C.-Y. *et al.* Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Events in Patients With Advanced Melanoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA network open* **3**, e201611; 10.1001/jamanetworkopen.2020.1611 (2020).
52. Shulgin, B. *et al.* Dose dependence of treatment-related adverse events for immune checkpoint inhibitor therapies: a model-based meta-analysis. *Oncoimmunology* **9**, 1748982; 10.1080/2162402X.2020.1748982 (2020).
53. Xu, C. *et al.* Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)* **363**, k4226; 10.1136/bmj.k4226 (2018).
54. Zhong, L., Wu, Q., Chen, F., Liu, J. & Xie, X. Immune-related adverse events: promising predictors for efficacy of immune checkpoint inhibitors. *Cancer immunology, immunotherapy : CII* **70**, 2559–2576; 10.1007/s00262-020-02803-5 (2021).
55. Darnell, E. P., Mooradian, M. J., Baruch, E. N., Yilmaz, M. & Reynolds, K. L. Immune-Related Adverse Events (irAEs): Diagnosis, Management, and

- Clinical Pearls. *Current oncology reports* **22**, 39; 10.1007/s11912-020-0897-9 (2020).
56. Tarhini, A. Immune-mediated adverse events associated with ipilimumab ctla-4 blockade therapy: the underlying mechanisms and clinical management. *Scientifica* **2013**, 857519; 10.1155/2013/857519 (2013).
57. Zhou, X. *et al.* Are immune-related adverse events associated with the efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC medicine* **18**, 87; 10.1186/s12916-020-01549-2 (2020).
58. Sharma, P. *et al.* The Next Decade of Immune Checkpoint Therapy. *Cancer discovery* **11**, 838–857; 10.1158/2159-8290.CD-20-1680 (2021).
59. Rudzki, J. D. Management of adverse events related to checkpoint inhibition therapy. *Memo* **11**, 132–137; 10.1007/s12254-018-0416-y (2018).
60. Si, X. *et al.* Management of immune checkpoint inhibitor-related adverse events: A review of case reports. *Thoracic cancer* **11**, 498–504; 10.1111/1759-7714.13315 (2020).
61. Puzanov, I. *et al.* Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *Journal for immunotherapy of cancer* **5**, 95; 10.1186/s40425-017-0300-z (2017).
62. ROBERT L. GAUER, MD, Womack Army Medical Center Family Medicine Residency, Fort Bragg, North Carolina MICHAEL M. BRAUN, DO, 1st Special Forces Group, Fort Lewis, Washington. Thrombocytopenia.
63. Tamam Bakchoul and Irene Marini. Drug-associated thrombocytopenia (2018).
64. Vayne, C. *et al.* Pathophysiology and Diagnosis of Drug-Induced Immune Thrombocytopenia. *Journal of clinical medicine* **9**; 10.3390/jcm9072212 (2020).
65. Aster, R. H. Drug-Induced Thrombocytopenia. In *Platelets* (Elsevier 2019), pp. 725–739.
66. Ahmadi, Z., Perdomo, J., Wong, R. & Chong, B. H. Drug-induced immune thrombocytopenia: Mapping of the drug binding site to the membrane-proximal region of platelet GPIIb/IIIa. *Platelets* **30**, 251–255; 10.1080/09537104.2017.1419556 (2019).
67. George, J. N. & Aster, R. H. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 153–158; 10.1182/asheducation-2009.1.153 (2009).
68. Bougie, D. W., Wilker, P. R. & Aster, R. H. Patients with quinine-induced immune thrombocytopenia have both "drug-dependent" and "drug-specific" antibodies. *Blood* **108**, 922–927; 10.1182/blood-2006-01-009803 (2006).
69. Chong, B. H., Du, X. P., Berndt, M. C., Horn, S. & Chesterman, C. N. Characterization of the binding domains on platelet glycoproteins Ib-IX and

- IIb/IIIa complexes for the quinine/quinidine-dependent antibodies. *Blood* **77**, 2190–2199; 10.1182/blood.V77.10.2190.2190 (1991).
70. Visentin, G. P., Newman, P. J. & Aster, R. H. Characteristics of quinine- and quinidine-induced antibodies specific for platelet glycoproteins IIb and IIIa. *Blood* **77**, 2668–2676; 10.1182/blood.V77.12.2668.2668 (1991).
71. Kam, T. & Alexander, M. Drug-induced immune thrombocytopenia. *Journal of pharmacy practice* **27**, 430–439; 10.1177/0897190014546099 (2014).
72. Gian Paolo Visentin, Chao Yan Liu. Drug Induced Thrombocytopenia (2007).
73. Rawala, M. S., Ahmed, A. S., Posina, K. & Sundaram, V. Tirofiban Induced Thrombocytopenia: A Rare but Severe Adverse Effect. *Journal of community hospital internal medicine perspectives* **10**, 171–173; 10.1080/20009666.2020.1747783 (2020).
74. Liu, Y.-Y., Dong, Q.-T., Guo, Y.-L., Wu, N.-Q. & Li, J.-J. Tirofiban-Induced Severe Thrombocytopenia. *American journal of therapeutics* **26**, e659-e661; 10.1097/MJT.0000000000000861 (2019).
75. Bougie, D. W., Rasmussen, M., Zhu, J. & Aster, R. H. Antibodies causing thrombocytopenia in patients treated with RGD-mimetic platelet inhibitors recognize ligand-specific conformers of α IIb/ β 3 integrin. *Blood* **119**, 6317–6325; 10.1182/blood-2012-01-406322 (2012).
76. Bougie, D. W. *et al.* Acute thrombocytopenia after treatment with tirofiban or eptifibatid is associated with antibodies specific for ligand-occupied GPIIb/IIIa. *Blood* **100**, 2071–2076; 10.1182/blood.V100.6.2071 (2002).
77. Jonathan D. Adachi, William G. Bensen, Yasmin Kassam, Peter J. Powers. Gold induced thrombocytopenia: 12 cases and a review of the literature (1987).
78. Garner, S. F. *et al.* Glycoprotein V: the predominant target antigen in gold-induced autoimmune thrombocytopenia. *Blood* **100**, 344–346; 10.1182/blood.v100.1.344 (2002).
79. Grace M. Lee, Gowthami M. Arepally. Heparin-Induced Thrombocytopenia.
80. Lovecchio, F. Heparin-induced thrombocytopenia. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)* **52**, 579–583; 10.3109/15563650.2014.917181 (2014).
81. Danese, E., Montagnana, M., Favaloro, E. J. & Lippi, G. Drug-Induced Thrombocytopenia: Mechanisms and Laboratory Diagnostics. *Seminars in thrombosis and hemostasis* **46**, 264–274; 10.1055/s-0039-1697930 (2020).
82. Greinacher, A. & Warkentin, T. E. Recognition, treatment, and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: review and update. *Thrombosis research* **118**, 165–176; 10.1016/j.thromres.2005.07.012 (2006).
83. Nazli, Y., Çolak, N., Colak, S. & Çakır, ö. Heparin induced thrombocytopenia. *J Clin Exp Invest* **5**; 10.5799/ahinjs.01.2014.01.0379 (2014).
84. Greinacher, A. CLINICAL PRACTICE. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *The New England journal of medicine* **373**, 252–261; 10.1056/NEJMc1411910 (2015).

85. Mitta, A., Curtis, B. R., Reese, J. A. & George, J. N. Drug-induced thrombocytopenia: 2019 Update of clinical and laboratory data. *American journal of hematology* **94**, E76-E78; 10.1002/ajh.25379 (2019).
86. Arnold, D. M. *et al.* A systematic evaluation of laboratory testing for drug-induced immune thrombocytopenia. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* **11**, 169–176; 10.1111/jth.12052 (2013).
87. Arnold, D. M. *et al.* Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia. *Transfusion medicine reviews* **27**, 137–145; 10.1016/j.tmr.2013.05.005 (2013).
88. Davis, E. J. *et al.* Hematologic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors. *The oncologist* **24**, 584–588; 10.1634/theoncologist.2018-0574 (2019).
89. Delanoy, N. *et al.* Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study. *The Lancet Haematology* **6**, e48-e57; 10.1016/S2352-3026(18)30175-3 (2019).
90. Zhuang, J. *et al.* Clinical diagnosis and treatment recommendations for immune checkpoint inhibitor-related hematological adverse events. *Thoracic cancer* **11**, 799–804; 10.1111/1759-7714.13281 (2020).
91. Youssef, A. *et al.* Thrombotic Thrombocytopenic Purpura due to Checkpoint Inhibitors. *Case reports in hematology* **2018**, 2464619; 10.1155/2018/2464619 (2018).
92. Liu, X., Liang, X., Liang, J., Li, Y. & Wang, J. Immune Thrombocytopenia Induced by Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Cancer: Case Report and Literature Review. *Frontiers in oncology* **10**, 530478; 10.3389/fonc.2020.530478 (2020).
93. Haddad, T. C. *et al.* Immune checkpoint inhibitor-related thrombocytopenia: incidence, risk factors and effect on survival. *Cancer immunology, immunotherapy : CII*; 10.1007/s00262-021-03068-2 (2021).
94. Nie, M. *et al.* PD-1/PD-L Pathway Potentially Involved in ITP Immunopathogenesis. *Thrombosis and haemostasis* **119**, 758–765; 10.1055/s-0039-1679909 (2019).
95. Kroll, M. H., Yee, C. & Rojas Hernandez, C. M. Hematologic complications of immune checkpoint inhibitors. *Blood*; 10.1182/blood.2020009016 (2021).
96. Calvo, R. Hematological Side Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: The Example of Immune-Related Thrombocytopenia. *Frontiers in pharmacology* **10**, 454; 10.3389/fphar.2019.00454 (2019).
97. Sui, J.-D., Wang, Y., Wan, Y. & Wu, Y.-Z. Risk of hematologic toxicities with programmed cell death-1 inhibitors in cancer patients: a meta-analysis of current studies. *Drug design, development and therapy* **12**, 1645–1657; 10.2147/DDDT.S167077 (2018).

98. Kramer, R. *et al.* Hematological immune related adverse events after treatment with immune checkpoint inhibitors. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* **147**, 170–181; 10.1016/j.ejca.2021.01.013 (2021).
99. Yılmaz, A., Mirili, C., Bilici, M. & Tekin, S. B. Possible atezolizumab-associated acute kidney injury and immune thrombocytopenia. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners* **26**, 1791–1794; 10.1177/1078155220913081 (2020).
100. Wang, R. *et al.* Severe thrombocytopenia and excellent response following combined immune checkpoint inhibition for metastatic malignant melanoma. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* **35**, e89-e92; 10.1111/jdv.16829 (2021).
101. L Leroy, X. Lafarge, L Blouin, F Bijou , F Durrieu , E Olivier , S Le Moulec. A fatal allo and immune-mediated thrombocytopenia with a PD-L1 inhibitor **2018** (2018).
102. Pang, X., Su, X., Zhang, Z. & Cui, Y. Immune thrombocytopenia of haematological immune-related adverse events in cancer immunotherapy: Most and mighty. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* **131**, 16–17; 10.1016/j.ejca.2020.02.042 (2020).
103. Shiuan, E. *et al.* Thrombocytopenia in patients with melanoma receiving immune checkpoint inhibitor therapy. *Journal for immunotherapy of cancer* **5**, 8; 10.1186/s40425-017-0210-0 (2017).
104. Rodeghiero, F. *et al.* Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* **113**, 2386–2393; 10.1182/blood-2008-07-162503 (2009).
105. Zhou, H. *et al.* Delayed thrombocytopenia as a rare but serious adverse event secondary to immune checkpoint inhibitor: a case report. *Annals of palliative medicine* **10**, 5881–5886; 10.21037/apm-21-794 (2021).
106. Hilal, T., Bansal, P., Kelemen, K. & Slack, J. Nivolumab-associated bone marrow necrosis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* **29**, 513–514; 10.1093/annonc/mdx643 (2018).
107. Hadfield, M. J. & Mui, G. A fatal case of Immune thrombocytopenia secondary to the immune checkpoint inhibitor ipilimumab in a patient with BRAF wild type metastatic melanoma. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners* **26**, 1530–1532; 10.1177/1078155220904139 (2020).
108. Jotatsu, T. *et al.* Immune-mediated thrombocytopenia and hypothyroidism in a lung cancer patient treated with nivolumab. *Immunotherapy* **10**, 85–91; 10.2217/imt-2017-0100 (2018).
109. Quirk, S. K., Shure, A. K. & Agrawal, D. K. Immune-mediated adverse events of anticytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody therapy in metastatic melanoma. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine* **166**, 412–424; 10.1016/j.trsl.2015.06.005 (2015).

110. Amanam, I., Gupta, R., Pullarkat, V. & Mei, M. Immune thrombocytopenia after immune checkpoint inhibitor therapy. *British journal of haematology* **193**, 677–681; 10.1111/bjh.17387 (2021).
111. Xie, W., Hu, N. & Cao, L. Immune Thrombocytopenia Induced by Immune Checkpoint Inhibitors in Lung Cancer: Case Report and Literature Review. *Frontiers in immunology* **12**, 790051; 10.3389/fimmu.2021.790051 (2021).
112. Provan, D. *et al.* Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood advances* **3**, 3780–3817; 10.1182/bloodadvances.2019000812 (2019).
113. Michot, J. M. *et al.* Haematological immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors, how to manage? *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* **122**, 72–90; 10.1016/j.ejca.2019.07.014 (2019).
114. Michot, J. M. *et al.* Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* **54**, 139–148; 10.1016/j.ejca.2015.11.016 (2016).
115. Bryan J. Schneider *et al.* Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* **2021**.
116. Cindy Neunert, Deirdra R. Terrell, Donald M. Arnold, George Buchanan. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia (2019).
117. Weiner, G. J. Rituximab: mechanism of action. *Seminars in hematology* **47**, 115–123; 10.1053/j.seminhematol.2010.01.011 (2010).
118. Tavakolpour, S. *et al.* A comprehensive review of rituximab therapy in rheumatoid arthritis patients. *Clinical rheumatology* **38**, 2977–2994; 10.1007/s10067-019-04699-8 (2019).
119. Deftereos, S. N. & Georganikou, D. Effectiveness of rituximab in treating immune-checkpoint-inhibitor-induced immune-related adverse events: results of a systematic review. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* **32**, 282–283; 10.1016/j.annonc.2020.12.001 (2021).
120. Ghanima, W., Cooper, N., Rodeghiero, F., Godeau, B. & Bussel, J. B. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica* **104**, 1112–1123; 10.3324/haematol.2018.212845 (2019).
121. Neunert, C. E. Thrombopoietin Receptor Agonist Use for Immune Thrombocytopenia. *Hamostaseologie* **39**, 272–278; 10.1055/s-0038-1676129 (2019).
122. Chaturvedi, S., Arnold, D. M. & McCrae, K. R. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood* **131**, 1172–1182; 10.1182/blood-2017-09-742353 (2018).
123. Xu, Y., Fu, Y., Zhu, B., Wang, J. & Zhang, B. Predictive Biomarkers of Immune Checkpoint Inhibitors-Related Toxicities. *Frontiers in immunology* **11**, 2023; 10.3389/fimmu.2020.02023 (2020).

124. Balch, C. M. *et al.* Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **27**, 6199–6206; 10.1200/JCO.2009.23.4799 (2009).
125. Rastrelli, M., Tropea, S., Rossi, C. R. & Alaibac, M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In vivo (Athens, Greece)* **28**, 1005–1011; Review (2014).
126. Kooshkaki, O. *et al.* Combination of Ipilimumab and Nivolumab in Cancers: From Clinical Practice to Ongoing Clinical Trials. *International journal of molecular sciences* **21**; 10.3390/ijms21124427 (2020).
127. Sandal, R., Mishra, K., Jandial, A., Sahu, K. K. & Siddiqui, A. D. Update on diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia. *Expert review of clinical pharmacology* **14**, 553–568; 10.1080/17512433.2021.1903315 (2021).
128. Audia, S., Griénay, N., Mounier, M., Michel, M. & Bonnotte, B. Evans' Syndrome: From Diagnosis to Treatment. *Journal of clinical medicine* **9**; 10.3390/jcm9123851 (2020).

7. Erklärung zum Eigenanteil

Hiermit versichere ich, dass ich das Manuskript selbstständig verfasst und keine weiteren Quellen als angegeben verwendet habe. Sämtliche Zitate und Paraphrasierungen sind eindeutig als solche gekennzeichnet.

Die Dissertation wurde durch die Betreuung von Herrn Prof. Dr. Bakchoul und Frau Dr. Althaus in der Transfusionsklinik der Universitätsmedizin Tübingen durchgeführt.

Das Studiendesign und der Aufbau erfolgten in Zusammenarbeit mit Dr. Althaus. Die Datenaufnahme und die statistische Auswertung habe ich eigenständig und in engem Kontakt mit Dr. Althaus getätigt.

Mainz, den 01.02.2023

(Kinan Jamal)

8. Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen Menschen bedanken, die mich während meiner Promotionsphase unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Bakchoul, der mir es ermöglichte diese Dissertation zu realisieren und mir durch einen stets konstruktiven Austausch Unterstützung geboten hat.

Ich danke insbesondere Frau Dr. Althaus für die tatkräftige Betreuung und Anregungen während der gesamten Promotion. Dem Forschungsteam der Transfusionsmedizin Tübingen danke ich für die Austauschmöglichkeiten und Hilfestellungen. Frau Dr. rer. nat Marini gilt ebenfalls besonderer Dank für die Möglichkeit der Teilhabe an aktuellen Publikationen.

Neben den oben genannten Personen des Instituts wäre diese Dissertation nicht ohne die Unterstützung meiner Familie möglich gewesen, bei der ich mich besonders bedanken möchte. Außerordentlicher Dank gilt zuletzt meiner Partnerin Diana, die mich von Beginn an unterstützt hat und mir zu jeder Zeit mit Rat zur Seite stand.