

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III der
Ludwigs-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. W. Hiddemann

**Überwachung der myokardialen Funktion
unter potenziell kardiotoxischer
antineoplastischer Therapie**
Erfahrungen mit dem USCOM-System

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Veronika Sophie Lange
aus
Landshut

2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Hans-Joachim Stemmler
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Matthias Jakob Priv. Doz. Dr. Paolo Brenner
Dekan:	Prof. Dr. Dr.h.c. Maximilian Reiser FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	24.03.2011

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Kardiotoxizität antineoplastischer Therapie	1
1.1.1	Anthrazyklin-induzierte Kardiotoxizität	1
1.1.2	Kardiotoxizität monoklonaler Antikörper	3
1.2	Überwachung der myokardialen Integrität	5
1.2.1	Goldstandard: Herzmuskelbiopsie	5
1.2.2	Klinischer Standard: Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF)	6
1.2.3	Verfahren in der experimentellen Anwendung	8
1.2.4	Biochemische Marker	9
1.3	Rationale der Studie	10
2	PATIENTEN UND METHODEN	12
2.1	Studienziel	12
2.2	Studiencharakteristik	12
2.3	Patientenauswahl	12
2.4	USCOM®	13
2.5	Laborparameter	14
2.6	Studienablauf	14
2.7	Statistische Methoden	15
3	ERGEBNISSE	16
3.1	Beschreibung der Stichprobe	16
3.2	Zeitdauer der USCOM®-Untersuchung	17
3.3	Analyse der Subpopulationen	19
3.3.1	Anthrazyklin-Therapie (Gruppe A)	19
3.3.2	Trastuzumab-Therapie (Gruppe H)	21
3.3.3	Bevacizumab-Therapie (Gruppe B)	23
3.3.4	Cetuximab-Therapie (Gruppe C)	26
3.4	Besondere Fälle	28
4	DISKUSSION	31
4.1	Primäres Studienziel: Eignet sich die Methodik zur Erfassung der Kardiotoxizität?....	31
4.1.1	USCOM®	31
4.1.2	Laborparameter	34
4.2	Sekundäres Studienziel: Aussagen über das Toxizitätsprofil	35
4.2.1	USCOM®	35
4.2.2	Biochemische Marker	36
4.3	Limitationen der Studie	37
4.4	Zusammenfassung, Ausblick	38
5	ZUSAMMENFASSUNG	39
6	ANHANG	40
6.1	Literaturverzeichnis	40
6.2	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	48
6.2.1	Abbildungen	48
6.2.2	Tabellen	48
6.3	Formulare	50
6.4	Danksagung	57

Abkürzungsverzeichnis

Abb.		Abbildung
ACC	<i>American College of Cardiology</i>	
AHA	<i>American Heart Association</i>	
ALL		Akute Lymphatische Leukämie
AML		Akute Myeloische Leukämie
ASE	<i>American Society of Echocardiography</i>	
BNP		B-Typ Natriuretisches Peptid
bpm	<i>Beats per minute</i>	Schläge pro Minute
CA		Karzinom
CI	<i>cardiac index</i>	Herzindex
CT		Computer Tomographie
cTnl	<i>cardiac Troponin I</i>	Kardiales Troponin I
CUP	<i>cancer of unknown primary</i>	Krebs bei unbekanntem Primärtumor
CW	<i>continous wave</i>	
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i>	Desoxyribonukleinsäure
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>	
EDTA	<i>ethylenediaminetetraacetic acid</i>	
EGFR	<i>epidermal growth factor receptor</i>	
EKG		Elektrokardiogramm
ET%	<i>ejection time</i>	Prozentuale Auswurfszeit
FT	<i>flow Time</i>	Flusszeit
Her2/neu	<i>human epidermal growth factor receptor 2</i>	
HF		Herzfrequenz
HMV		Herzminutenvolumen
HNO		Hals-Nasen-Ohren
HWZ		Halbwertszeit
ICR		Intercostalraum
LVEF		(linksventrikuläre) Ejektionsfraktion
MD	<i>minute distance</i>	Minutenabstand
MIBG		Meta-Iod-Benzylguanidin
NHL		Non-Hodgkin-Lymphom
NP		Natriuretische Peptide
NT-proBNP	<i>N-terminales pro brain natriuretic peptide</i>	
NYHA	<i>New York Heart Association</i>	
PAC	<i>pulmonary artery catheterisation</i>	
PiCCO	<i>Pulscontour Continous Cardiac Output</i>	
Pkt.		Punkt(e)
Pmn		Mittlerer Druckgradient
RAAS		Renin-Angiotensin-Aldosteron System
RVG	<i>radionuclide ventriculography</i>	Radionuklidventrikulographie
SD	<i>standard deviation</i>	Standardabweichung
SPECT	<i>single photon emission computed tomography</i>	
SV		Schlagvolumen
SVI	<i>stroke volume index</i>	Schlagarbeitsindex
SVV	<i>stroke volume variability</i>	Schlagvolumenvariabilität
USCOM	<i>Ultrasonic Cardiac Output Monitor</i>	
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>	
Vpk		Geschwindigkeitsspitze
VTI	<i>velocity time integral</i>	Geschwindigkeits-Zeit-Integral

1 Einleitung

Kardiale Toxizität ist eine bekannte Nebenwirkung antineoplastischer Therapie. Nachdem unter den modernen Antitumorthérapien teilweise deutliche Überlebenszeitverlängerungen erreicht werden, können sich kardiale Langzeitnebenwirkungen zu einem manifesten klinischen Problem für die betroffenen Patienten entwickeln. In Anbetracht dessen ist ein frühzeitiges Erkennen von Kardiotoxizität im klinischen Alltag von entscheidender Bedeutung, um das Therapieregime rechtzeitig an die Herzleistung anzupassen.

1.1 Kardiotoxizität antineoplastischer Therapie

1.1.1 Anthrazyklin-induzierte Kardiotoxizität

Nach Beginn des Einsatzes von Anthrazyklinen im onkologischen Alltag wurde bald bekannt, dass Anthrazykline kumulativ und dosisabhängig irreversible Herzfunktionsstörungen verursachen können. Obwohl größere Untersuchungsreihen die relative Sicherheit einer Therapie mit niedriger kumulativer Dosis zeigen [1] ist ihr Einsatz durch das Potenzial zu Herzschädigungen bis heute limitiert. Neuere Studien zeigen, dass Anthrazyklin-induzierte kardiale Toxizität wahrscheinlich sogar häufiger auftritt als bisher angenommen [2]. Die klinische Manifestation der Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie ist sehr variabel und reicht vom akuten kardiogenen Schock bis zu einer über Jahre progredienten Einschränkung der Herzfunktion [1].

Akute Toxizität

Akute kardiale Reaktionen auf die Anthrazyklin-Gabe sind selten [3] und zumeist innerhalb einer Woche reversibel [4, 5]. Betroffene Patienten fallen durch EKG-Veränderungen, plötzliche Hypotonie oder ein Perikarditis-Myokarditis-Syndrom auf. In seltenen Fällen kommt es zur akuten Herzinsuffizienz [6-10]. Das Auftreten akuter kardialer Komplikationen erlaubt keine Rückschlüsse auf ein erhöhtes Risiko des Patienten, später an der chronischen Form zu erkranken [3].

Chronische Toxizität

Die chronische Form der Anthrazyklin-induzierten Kardiotoxizität manifestiert sich typischerweise einige Monate bis Jahre nach Therapieende [11, 12]. Charakteristisch ist ein langsam progredienter Abfall der Herzfunktion [13], der sich als Resultat myokardialer Fibrose und Hypertrophie der überlebenden Myozyten zu einer restriktiven oder dilativen Kardiomyopathie mit besonders schlechter Prognose und Potenzial zur

Dekompensation entwickeln kann [4, 14, 15]. Häufige Begleiterscheinungen sind lebensbedrohliche Arrhythmien [16] und eine Schädigung der Herzklappen [17].

Risikofaktoren

In der langjährigen klinischen Erfahrung mit Anthrazyklinen konnte eine Reihe von Risikofaktoren für die Entwicklung kardialer Nebenwirkungen identifiziert werden.

Eine wichtige Rolle spielt das angewandte Therapieregime. Als günstig haben sich die Vermeidung hoher Spitzenkonzentrationen des Medikaments im Blut [18, 19], die Verwendung liposomaler Anthrazykline [20, 21] und die zusätzliche Verordnung protektiver Substanzen wie des Eisen-Chelators Dexrazoxane [22] erwiesen. Am bedeutendsten ist allerdings die Einhaltung einer kumulativen Höchstdosis von maximal 550mg/m² Doxorubicin [23]. Diese Dosierung wird als Kompromiss zwischen antineoplastischer Wirksamkeit und einem noch akzeptablen Risiko für Herzfunktionsstörungen angesehen. Die publizierten Inzidenzen von Kardiomyopathie unter Einhaltung dieser Vorgabe variieren zwischen 7% [3] und 26% [2]. Diese Varianz spiegelt die Anwendung sowohl unterschiedlicher Methoden der kardialen Evaluation als auch verschiedener Therapieschemata und Studiendesigns wider [24]. Eine asymptomatische Einschränkung der ventrikulären Funktion tritt sogar bei bis zu 50% der Behandelten auf [14].

Einfluss nehmen außerdem Patientenfaktoren: Neben Kindern, Frauen und älteren Menschen (>65 Jahre) [4] sind durch kardiale Vor- und systemische Begleiterkrankungen, Kombinationschemotherapie (Trastuzumab, Paclitaxel) oder mediastinale Bestrahlung geschwächte Herzen vulnerabler für Schädigungen [25, 26]. Gegenstand der aktuellen Forschung sind genetische Varianten, die das Individuum für eine Anthrazyklin-induzierte kardiale Schädigung prädisponieren [27].

Pathophysiologie

Die Mechanismen, die der Anthrazyklin-induzierten Toxizität zu Grunde liegen, konnten bis heute nicht vollständig aufgeklärt werden. Der Ausgangspunkt der Schädigung sind freie Radikale [28], die enzymatisch oder durch Komplexierung von dreiwertigen Eisenionen [3] entstehen. Kardiomyozyten sind durch ihr relativ schwach ausgebildetes antioxidatives System für diese Art von Stress besonders anfällig [29]. Die Gefährlichkeit dieser reaktiven Bestandteile besteht in der Peroxidation von Lipiden und dem oxidativen Schaden an Proteinen und DNA [30]. Durch eine Störung von wichtigen Enzymen [31-34] und Signalwegen [35-37] wird der kardiale Energiestoffwechsel [3, 38, 39] beeinträchtigt. Durch die schwer gestörte Kalzium-

Homöostase [40-42] wird die elektromechanische Kopplung moduliert [43], das kontraktile Protein Titin abgebaut [44] und Apoptose und Nekrose in den Myozyten induziert [45-47]. Außerdem scheinen die Anthrazykline einen direkten toxischen Effekt auf das adrenerge Neurotransmittersystem des Myokards zu haben, was die Kontraktilität des Myokards zusätzlich beeinträchtigt [48].

1.1.2 Kardiotoxizität monoklonaler Antikörper

Fortschritte im Verständnis der Tumorentstehung haben einen komplett neuen Therapieansatz ermöglicht: Durch monoklonale Antikörper, die definierte molekulare Angriffspunkte hochselektiv inhibieren, können Tumorzellen gezielt bekämpft werden. Nachdem manche der auf diese Weise geblockten Signalwege für die Aufrechterhaltung der zellulären Homöostase von entscheidender Bedeutung sind, weisen auch diese neuen Therapeutika ein nicht zu unterschätzendes Nebenwirkungspotenzial auf.

Trastuzumab

Kardiale Nebenwirkungen treten unter Trastuzumab-Monotherapie bei 3% bis 7% der Behandelten auf [49]. Bei Patienten, deren Kompensationsfähigkeit durch Anthrazykline oder Strahlentherapie in der Vorbehandlung, kardiale Vorerkrankungen oder höheres Alter beeinträchtigt ist, liegt die Inzidenz noch höher [50]. Eine Kombinationstherapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamid lässt das Risiko weiter bis auf 16% bis maximal 27% ansteigen [50, 51]. Nachdem in der klinischen Anwendung mittlerweile die linksventrikuläre Funktion unter der Trastuzumab-Behandlung überwacht wird und potenziell gefährliche Therapiekombinationen vermieden werden, ist die Inzidenz kardiotoxischer Nebenwirkungen gesunken [50]. Trastuzumab ist mit der Entwicklung einer Kardiomyopathie assoziiert, die entweder nur unspezifische Symptome wie Tachykardie, Palpitationen, Dyspnoe [52] und Arrhythmien [49] zeigt oder trotz nachweisbar eingeschränkter Ejektionsfraktion asymptomatisch bleibt [51]. Nur in seltenen Fällen kommt es zur klinisch manifesten Herzinsuffizienz [49].

Die Trastuzumab-induzierte Kardiotoxizität hat nur wenig mit der durch Anthrazykline verursachten Variante gemeinsam: Sie ist weder dosisabhängig noch mit ultrastrukturellen Veränderungen assoziiert [51, 53, 54] und die Patienten profitieren zumeist von der Leitlinientherapie für Herzinsuffizienz [51, 52].

Die Annahme einer uneingeschränkten Reversibilität der Schädigungen [54] konnte in aktuellen Studien [55] nicht bestätigt werden. Es ist jedoch anzunehmen, dass die

Schädigungen zumindest nicht das ausgeprägte Chronifizierungspotenzial der Anthrazyklin-Toxizität aufweisen.

Die der Trastuzumab-induzierten Kardiotoxizität zu Grunde liegenden Mechanismen sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Entgegen erster Hypothesen steht jedoch mittlerweile fest, dass sie weder nur eine Exazerbation einer durch Anthrazykline verursachten Schädigung darstellt noch rein immun-mediiert ist [49]. Der ErbB2-Signalweg ist für die Aufrechterhaltung der myokardialen Struktur und Funktion unter Stressbedingungen verantwortlich [56-59]. Seine Hemmung durch Trastuzumab macht das Myokard deshalb für irreversible Zellschädigungen, wie durch eine begleitende Anthrazyklintherapie, anfälliger. Über eine Modulation von Proteinen der Bcl2-Familie wird die mitochondriale Apoptose aktiviert [60].

Mit zunehmender klinischer Erfahrung ergaben sich Hinweise auf assoziierte kardiovaskuläre Toxizität auch anderer monoklonaler Antikörpertherapien. Durch massive Freisetzung von Zytokinen verursachen sie reversible hypotensive Episoden. Zusätzlich weisen sie die für den jeweils geblockten Rezeptor spezifischen Toxizitätsprofile auf [50]. Als Beispiele seien Bevacizumab und Cetuximab [49, 50, 61] genannt.

Bevacizumab und Cetuximab

Bevacizumab bindet an den VEGF (*vascular endothelial growth factor*) und blockt seine Aktivität spezifisch. Die häufigste kardiovaskuläre Nebenwirkung von Bevacizumab sind Episoden schwerer Hypertension bei 3% bis 16% der Patienten. Außerdem treten Thrombembolien, Hämorrhagien und myokardiale Ischämien auf [4, 49, 50, 61-66]. 2% der monotherapeutisch behandelten Patienten entwickeln eine linksventrikuläre Dysfunktion [49].

Cetuximab bindet an den EGF-Rezeptor und blockt dadurch die Interaktion mit dem Liganden. Bei 3% der Patienten wurden schwere Infusionsreaktionen, wie unter anderem hypotensive Krisen, beobachtet [49, 50, 61].

Es gibt bislang keine Studien, die das Schädigungsprofil oder die Ätiopathologie der Kardiotoxizität dieser Substanzen untersucht haben. Auf Grund des ähnlichen Entstehungsmechanismus ist jedoch anzunehmen, dass sie Gemeinsamkeiten mit der Trastuzumab-induzierter Schädigung aufweisen. *Tabelle 1* bietet eine Übersicht über die beiden postulierten Formen der Kardiotoxizität antineoplastischer Substanzen.

Tab. 1: Chemotherapie-induzierte Kardiotoxizität [54]

	Typ I:	Typ II:
Leitsubstanz	<i>Doxorubicin</i>	<i>Trastuzumab</i>
Myokard	Schädigung ultrastrukturelle Veränderungen	Dysfunktion keine ultrastrukturellen Veränderungen
Charakteristika	- kumulativ, dosisabhängig - irreversibel, progredient	- nicht kumulativ, nicht dosisabhängig - reversibel, nicht progredient
Pathophysiologie	freie Radikale	Blockade des ErbB2-Signalwegs
Therapie	kein Ansprechen	Leitlinientherapie für Herzinsuffizienz

1.2 Überwachung der myokardialen Integrität

Die regelmäßige Kontrolle der myokardialen Funktion ist unter potenziell kardiotoxischer Therapie von großer Bedeutung. Sie ermöglicht es, kardiale Funktionsminderungen frühzeitig zu erkennen und die Schädigung über Dosisreduktion, Therapieabbruch oder begleitende kardiale Medikation einzugrenzen. Auch nach Therapieende ist eine kontinuierliche Überwachung notwendig, da erste Anzeichen der Schädigung auch erst nach Jahren auftreten können [11, 12]. Die Differenzierung zwischen einer vorübergehenden und einer irreversiblen kardialen Dysfunktion wäre für die Weiterführung der onkologischen Therapie von großer Bedeutung, ist aber bisher nur im zeitlichen Verlauf zu treffen.

Die Methoden zur Überwachung der myokardialen Funktion unter potenziell kardiotoxischer Therapie sind bislang nur für die Anwendung unter Anthrazyklin-Therapie validiert.

1.2.1 Goldstandard: Herzmuskelbiopsie

Die rechtsventrikuläre Endomyokardbiopsie ist der spezifischste Test zur Diagnose Anthrazyklin-induzierter Herzscheidigungen [48, 67]. Das Probenmaterial wird im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung gewonnen und anhand einer validierten Klassifikation semiquantitativ bewertet [68]: Myofibrillenschwund, intramyozytäre Vakuolisierung, Zerstörung der Z-Linien und Degeneration der Mitochondrien dominieren das elektronenmikroskopische Bild [68]. In Arealen schwerer Schädigung findet man zusätzlich eine auf Reparaturvorgänge hinweisende interstitielle Fibrose [69]. Durch den inhomogenen Befall des Myokards und die daraus resultierende Gefahr falsch-negativer Ergebnisse ist die Sensitivität der Endomyokardbiopsie limitiert [70]. Die Befunde korrelieren mit der kumulativen Anthrazyklindosis [69] und haben eine prädiktive Bedeutung [48, 68, 71].

Die Verfügbarkeit des Verfahrens ist durch den hohen technischen und personellen Aufwand der Probengewinnung und die anspruchsvolle Analyse des bioptischen Ma-

terials eingeschränkt. Die Invasivität der Probengewinnung schließt die Herzmuskel-biopsie als Routineverfahren aus [5].

1.2.2 Klinischer Standard: Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF)

Im klinischen Alltag haben sich Verfahren zur nicht-invasiven Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) als Standard in der Überwachung der Herzfunktion etabliert. Für ihre Anwendung wurden Leitlinien entwickelt, deren Einhaltung die Inzidenz von Herzinsuffizienz unter kardiotoxischer Chemotherapie hochsignifikant reduzierte (siehe Tab. 2, 3) [24, 72]. Serielle Messungen sollten vor, während und nach einer potenziell kardiotoxischen Therapie durchgeführt werden.

Tab. 2: Leitlinien für die Überwachung der Herzfunktion unter Anthrazyklintherapie [5]

LVEF-Ausgangswert $\geq 50\%$
<ul style="list-style-type: none">- Wiederholte Messung nach Applikation einer kumulativen Dosis von 450 mg/m².- Patienten mit Risikofaktoren: Wiederholte Messungen nach 250 bis 300 mg/m² und erneut nach 400 mg/m².- Bei Verabreichung höherer kumulativer Dosen: Messung vor <u>jeder</u> Dosis.
Abbruch der Anthrazyklintherapie:
<ul style="list-style-type: none">- Absoluter Abfall der LVEF um $\geq 10\%$-Einheiten- Abfall auf LVEF $\leq 50\%$.
LVEF-Ausgangswert 30-50%
<ul style="list-style-type: none">- Serielle Messungen vor <u>jeder</u> Dosis.
Abbruch der Anthrazyklintherapie
<ul style="list-style-type: none">- Absoluter Abfall der LVEF um $\geq 10\%$-Einheiten- Abfall auf LVEF $\leq 30\%$.
LVEF-Ausgangswert $\leq 30\%$
<ul style="list-style-type: none">- Keine Anthrazyklin-Therapie

Echokardiographie

Die Echokardiographie wird von ACC (*American College of Cardiology*), AHA (*American Heart Association*) und der ASE (*American Society of Echocardiography*) zur Überwachung von Anthrazyklin-behandelten Patienten empfohlen (Klasse I) [74, 75]. Sie ermöglicht die Darstellung der Hauptmanifestationsformen kardialer Toxizität beim Krebspatienten. Klappenschädigungen [17], Perikardbeteiligung [9, 10] und vor allem regionale oder globale Wandbewegungsstörungen [10] können diagnostiziert werden. Die Ejektionsfraktion kann semi-quantitativ abgeschätzt und klassifiziert werden diese Einschätzung anschließend durch eine quantitative Berechnung aus planimetrisch gemessenen linksventrikulären Volumina bestätigt werden (Methode nach Simpson) [76].

Wie bei allen Ultraschallverfahren schränken Luftüberlagerungen, Adipositas und muskuloskeletale Deformitäten die diagnostischen Möglichkeiten ein [77]. Außerdem ist das Ergebnis entscheidend von der fachlichen und technischen Kompetenz des

Untersuchers und der Genauigkeit der geometrischen Messung beeinflusst. Die eingeschränkte Reproduzierbarkeit und die untersucherabhängige Variabilität limitieren die Aussagekraft des Verfahrens [55].

Tab. 3: Leitlinien für die Überwachung der Herzfunktion unter Trastuzumab-Therapie [73]

Wöchentliche Messungen von Herzfrequenz und Körpergewicht:

	LVEF-Abfall	Therapie	LVEF-Monitoring	Management
Asymptomatisch (*)	LVEF normal	fortsetzen	nach 4 Wochen	
	≥10%-Einheiten, LVEF normal	fortsetzen	nach 4 Wochen	β-Blocker
	≥10%-Einheiten, LVEF 40-50%	fortsetzen	nach 2 bis 4 Wochen → LVEF verbessert: weiterhin überwachen → LVEF <u>nicht</u> verbessert: absetzen	Standardtherapie für Herzinsuffizienz
	≥10%-Einheiten, LVEF <40% <u>oder</u> LVEF <30%	pausieren	nach 2 Wochen → LVEF verbessert (>45%): Therapie wiederaufnehmen → LVEF nicht verbessert: absetzen	Standardtherapie für Herzinsuffizienz
Symptomatisch (**)	≥10%-Einheiten, LVEF normal	fortsetzen		Suche nach einer nicht-kardialen Pathologie (z.B. Anämie)
	≥10%-Einheiten, LVEF < 50%	fortsetzen	Nach 2 bis 4 Wochen → LVEF stabil/verbessert: weiterhin überwachen → LVEF verschlechtert: absetzen	Standardtherapie für Herzinsuffizienz
	>30%-Einheiten	absetzen		Standardtherapie für Herzinsuffizienz

(*) "asymptomatisch" ist definiert als Veränderung von Herzfrequenz und/oder Körpergewicht ohne Symptome.

(**) "symptomatisch" ist definiert als vom Patienten spontan berichtetes Auftreten von Symptomen (Dyspnoe, Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit, pulmonalvenöse Stauung, Ödeme).

Radionuklidventrikulographie (RVG)

Die Radionuklidventrikulographie bedient sich intravenös applizierter Radionuklide (⁹⁹Technetium), die an Erythrozyten binden und so über eine γ-Kamera die Visualisierung des kardialen Pools ermöglichen. Dabei wird entweder unmittelbar nach der Injektion der erste Durchfluss des Bolus durch das Herz verfolgt („First-pass-RVG“) oder EKG-getriggert kontinuierlich über fünf bis zehn Minuten gemessen („Equilibrium-RVG“). Durch Kombination beider Techniken ist die Bestimmung verschiedener kardialer Indizes für sowohl die systolische als auch die diastolische Funktion möglich [77]. Das Verfahren ist für die Überwachung der Herzfunktion unter potenziell kardiotoxischer Chemotherapie validiert [48, 78], gut reproduzierbar und wenig un-

tersucherabhängig [77, 79]. Es ermöglicht die akkurate Bestimmung der EF und lässt zu einem gewissen Grad Rückschlüsse auf die Wandbewegung zu [77].

Das Verfahren ist technisch aufwendig und deshalb nicht in so umfassend wie die Echokardiographie verfügbar. Durch die Strahlenbelastung (6,2 mSv) und die intravenöse Zufuhr eines exogenen Agens ist der Patient einem erhöhten Risiko ausgesetzt. Dabei erlaubt die RVG keine Rückschlüsse auf Klappenstruktur und -funktion und liefert nur minimale Informationen über die Herzanatomie. Bei Arrhythmie ist die Triggerung der Messung zum EKG problematisch [77].

Versuche der Verfahrensoptimierung

Ein großer Nachteil beider Verfahren ist, dass die linksventrikuläre Funktionseinschränkung ein fortgeschrittenes Stadium der Kardiotoxizität darstellt und erst ab einem gewissen Grad der Myokardschädigung manifest wird [4]. Außerdem ist die Sensitivität beider Verfahren limitiert [80]. Versuche, die kardiale Reserve unter Dobutamin-induziertem Stress zu bestimmen und mit ihr als Marker subklinische Kardiotoxizität zu demaskieren, lieferten nur unzureichende oder kontroverse Ergebnisse [48, 61], stets auf Kosten einer verringerten Spezifität [80].

Nachdem der systolischen häufig eine diastolische Dysfunktion vorausgeht [81, 82], könnte die Bestimmung der diastolischen Funktion eine frühzeitige Erkennung von Kardiotoxizität ermöglichen [48]. Um den prognostischen Wert abschätzen zu können, sind allerdings noch umfassende Studien notwendig.

1.2.3 Verfahren in der experimentellen Anwendung

¹¹¹Indium-Antimyosin-SPECT (*single photon emission computed tomography*)

Dieses Verfahren bedient sich der myokardialen Aufnahme von intravenös applizierten ¹¹¹Indium-markiertem Antimyosin. Die Antikörper können an das intrazellulär gelegene Myosin nur binden, wenn Zellen irreversibel geschädigt sind [48]. Die Intensität der Anreicherung im Myokard korreliert mit der kumulativen Anthrazyklindosis und der linksventrikulären Funktionsbeeinträchtigung [14] und identifiziert Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz [83, 84].

¹²³Iodine-Meta-Iod-Benzylguanidin-SPECT

Der radioaktiv markierte Isotopenindikator Meta-Iod-Benzylguanidin (MIBG) reichert sich nach intravenöser Applikation selektiv in neuroektodermalen Geweben an und spürt Schädigungen des myokardialen adrenergen Neurotransmittersystems auf [85]. Störungen von Speicherung und Ausschwemmrate scheinen bei der Anthrazyklin-

induzierten Kardiotoxizität mit der kumulativen Dosis und der linksventrikulären Funktion zu korrelieren. Erste Veränderungen treten schon vor Entwicklung einer systolischen Dysfunktion auf [14].

Herzfrequenzvariabilität

Die Variationsbreite des Intervalls zwischen zwei aufeinanderfolgenden Herzschlägen stellt einen Indikator für die suffiziente Funktion des Herzens dar und scheint auch prognostischen Wert zu besitzen [48, 86]. Die Analyse erfolgt computergestützt aus Langzeit-EKG-Aufzeichnungen. Auch in der Anwendung für die Diagnostik der onkologischen Kardiotoxizität zeigten sich in ersten Studien vielversprechende Ergebnisse [86, 87]. Um den prädiktiven Wert und die Spezifität einschätzen zu können, wäre eine umfassende Evaluation notwendig.

1.2.4 Biochemische Marker

Kardiales Troponin I (cTnI)

cTnI ist ein sensitiver und spezifischer Marker myokardialer Schädigung [88-93], der eine frühe Aussage über die spätere Entwicklung und das Ausmaß einer linksventrikulären Dysfunktion erlaubt [90, 94-97]. Allerdings reagiert der Troponin-Spiegel erst nach einigen Tagen auf die Chemotherapie [95, 98]. Starke Anstiege nach Hochdosischemotherapie sind mit einem erhöhten Risiko für spätere persistierende systolische Dysfunktion und Herzinsuffizienz assoziiert [94, 99]. Der prädiktive Wert moderater Anstiege innerhalb des Referenzbereichs wird kontrovers diskutiert [90, 95, 100].

Natriuretische Peptide: BNP, NT-proBNP

Das natriuretische Peptid BNP (*brain natriuretic peptide*) wird zusammen mit seinem inaktiven Aminofragment NT-proBNP (*N-terminales pro brain natriuretic peptide*) bei Volumen- oder Druckbelastung des Ventrikels [101] von den Myozyten produziert und freigesetzt [102]. Es verbessert die Myokardrelaxation [101] und induziert Vasodilatation, Natriuresis und Diurese [103, 104]. Die Referenzbereiche liegen bei jungen, gesunden Männern bei <25 pg/ml (BNP) und <70 pg/ml (NT-proBNP). Die Grenzen sind allerdings sehr variabel: Frauen, alte Menschen und Nierenerkrankte haben physiologisch erhöhte und Adipöse erniedrigte Spiegel [101]. Wegen seiner sehr kurzen Halbwertszeit von nur 20 Minuten fluktuiert das BNP auch intraindividuell erheblich. Der NT-proBNP-Spiegel ist auf Grund des langsameren Abbaus konstanter [101, 105]. Deswegen ist bei seriellen Messungen ein Anstieg um mindestens

70% (BNP) bzw. 50% (NT-proBNP) notwendig, um daraus eine signifikante Verschlechterung ablesen zu können [101].

Natriuretische Peptide (NP) sind nützliche Marker und Prognosefaktoren der linksventrikulären Dysfunktion [101, 106, 107] und haben einen negativ-prädiktiven Wert [101]. Es scheint eine Assoziation zwischen Chemotherapie-induzierter linksventrikulärer Dysfunktion und erhöhten Serumspiegeln zu bestehen [102, 108-112] und die Erkennung bereits subklinischer Schädigungen möglich zu sein [97, 106, 113-115]. In neueren Studien waren die Ergebnisse von BNP und NT-proBNP in diesem Zusammenhang allerdings weniger überzeugend [100, 116, 117].

1.3 Rationale der Studie

Eine frühzeitige Erkennung und Behandlung kardiotoxischer Nebenwirkungen kann die Entwicklung klinisch manifester irreversibler Schädigungen merklich reduzieren [72]. Allerdings steht gegenwärtig kein geeignetes diagnostisches Verfahren zur Verfügung, das einerseits einfach anzuwenden ist und andererseits eine sensitive und spezifische Diagnose präklinischer Stadien von Kardiomyopathie erlaubt.

Die Messung des Herzminutenvolumens (HMV) mit *cw(continuous-wave)*-Doppler lieferte in Studien in den 1980er Jahren auf diesem Gebiet vielversprechende Ergebnisse. Sie wurden allerdings durch Probleme bei der transthorakalen Detektion akzeptabler Flusssignale, bei der korrekten Bestimmung der Flussquerschnittsfläche und bei der Definition der Ejektionsperiode limitiert [118]. Im Jahr 2002 ermöglichten Weiterentwicklungen von Schallköpfen, Signalverarbeitung und Software die Minimierung dieser Probleme. Mit dem USCOM[®] (*ultrasonic cardiac output monitor*) steht nun ein nicht-invasives, *cw*-Doppler-basiertes und damit für den Patienten praktisch risikofreies Verfahren zur Verfügung, das funktionelle hämodynamische Parameter ohne größeren apparativen Aufwand in Echtzeit bestimmt (*siehe Abb. 1*) [119]. Es bietet die Möglichkeit, kostengünstig bereits frühe Veränderungen der Hämodynamik zu erfassen. Bisher publizierte Daten zeigen eine gute bis sehr gute Übereinstimmung mit etablierten invasiven [120-128] und nicht-invasiven Verfahren [129-131].

Es soll evaluiert werden, ob sich diese Methode in Kombination mit biochemischen Markern eignet, das klinische Standardverfahren Echokardiographie in der Überwachung von Patienten unter potenziell kardiotoxischer Therapie zu ergänzen und ob

durch die engmaschigere Erhebung hämodynamischer Parameter eine frühzeitige Erfassung der Kardiotoxizität möglich ist.



Abb. 1: USCOM® mit Schallkopf

Auf dem Monitor ist das charakteristische Bild einer aortalen Messung zu erkennen. Ein einzelnes Flussprofil ist durch die rote Linie des „Flow Tracers“ markiert (a). Darunter befinden sich die Bedienelemente des Touchscreens (b) und die Tabelle, in der alle erhobenen Parameter angezeigt werden (c). Im rechten Fenster kann der individuelle Verlauf eines ausgewählten Wertes (in diesem Fall CO) angezeigt werden (d).

2 Patienten und Methoden

2.1 Studienziel

Primäres Studienziel war die Evaluation des USCOM[®]-Verfahrens und der Laborparameter BNP, NT-proBNP und cTnI in der Überwachung der Herzfunktion unter potenziell kardiotoxischer antineoplastischer Therapie.

Sekundäres Studienziel war die Quantifizierung einer kardialen Funktionseinschränkung in Abhängigkeit von der onkologischen Therapie.

2.2 Studiencharakteristik

Die vorliegende Studie ist eine offene, prospektive, monozentrische Phase-II-Studie. Sie wurde gemäß der letzten Revision der Deklaration von Helsinki [132] durchgeführt und von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwigs-Maximilians-Universität München genehmigt. Die Empfehlungen der „guten Klinischen Praxis“ wurden berücksichtigt [133].

2.3 Patientenauswahl

Im Rekrutierungszeitraum von Dezember 2006 bis Dezember 2007 wurden volljährige Patienten, die in der Medizinischen Klinik III des Klinikums der Universität München mit einer der folgenden Substanzen therapiert wurden, in die Studie aufgenommen:

- Anthrazykline
- Anti-HER2/neu (Trastuzumab / Herceptin[®])
- Anti-VEGF (Bevacizumab / Avastin[®])
- Anti-EGFR (Cetuximab / Erbitux[®])

Vorzugsweise in die Studie eingeschlossen wurden die vergleichsweise leistungsfähigen Patienten der onkologischen Ambulanz oder Tagesklinik, um potenzielle klinische Veränderungen unabhängig von den Auswirkungen der Tumorerkrankung beobachten zu können. Voraussetzung für die Teilnahme war das nach gründlicher Aufklärung gegebene schriftliche Einverständnis der Probanden (*Patientenaufklärung, Einverständniserklärung und Formblätter der Studie befinden sich im Anhang*). Nicht eingeschlossen wurden Patienten, deren Wohnort, Lebenserwartung oder psychologische Situation eine Einhaltung des Studienprotokolls voraussichtlich nicht erlauben würden.

Die erhobenen Daten wurden pseudonymisiert, indem jedem Teilnehmer eine zweiteilige Codierung, bestehend aus dem Buchstaben der Gruppe (A, H, B, C) und einer innerhalb der Gruppe fortlaufenden Teilnehmerzahl zugeteilt wurde.

2.4 USCOM[®]

Das USCOM[®] ist ein cw-Doppler-basiertes Verfahren zur nicht-invasiven Bestimmung verschiedener hämodynamischer Parameter. Im Folgenden werden nur die für diese Studie relevanten Funktionen des Geräts beschrieben.

Das USCOM[®]-Gerät ist transportabel und erlaubt die bettseitige Untersuchung der Patienten (*siehe Abb. 2*). Es wird über einen Touchscreen bedient und ermöglicht die Speicherung und Verwaltung der erhobenen Patientendaten. Hämodynamische Berichte jedes Patienten können ausgedruckt oder mit Hilfe eines USB-Speichermediums heruntergeladen werden (*siehe Anhang*).

Der 2,2 MHz-Schallkopf wird beim liegenden Probanden in der suprasternalen Grube aufgesetzt und der Blutstrom in der Aorta ascendens angelotet. Die korrekte Lage kann durch die grafische Darstellung der Messung auf dem Bildschirm überprüft und anhand eines charakteristischen akustischen Dopplersignals optimiert werden.

Der sogenannte „Flow Tracer“ verfolgt und definiert das Messsignal (*siehe Abb. 2*) und ermöglicht so die automatische Erkennung geeigneter Messungen und deren Auswertung zu Geschwindigkeits-Zeit-Integralen (VTI).

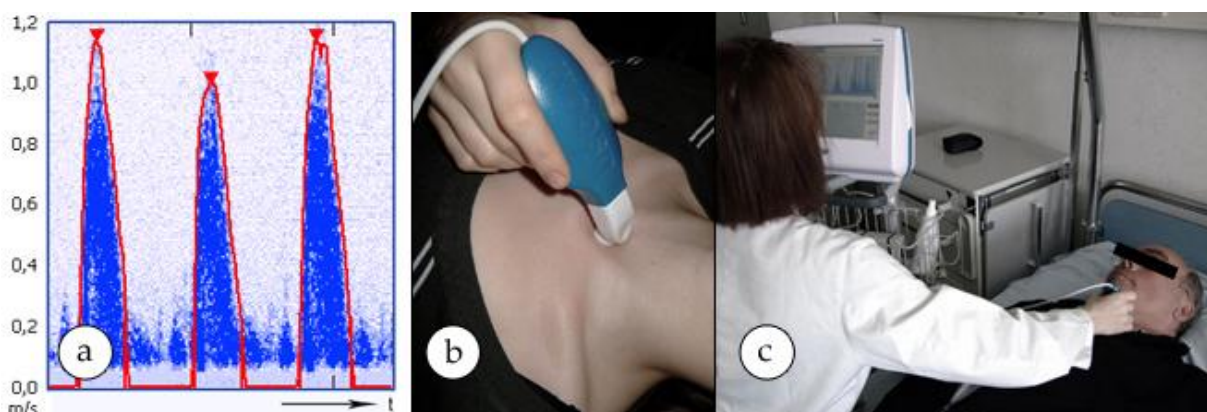


Abb. 2: USCOM[®]-Untersuchung

Bild (a) zeigt drei ausgewählte Flusssignale, die durch die rote Linie des „Flow Tracers“ definiert sind. Sie begrenzt die Fläche des VTI. Bild (b) und (c): Für die Messung wird der Schallkopf beim liegenden Patienten in der suprasternalen Grube aufgesetzt. Die Untersuchung kann bettseitig im Patientenzimmer durchgeführt werden (USCOM[®]: 31 cm x 35 cm x 18 cm; 6 kg)

Die Multiplikation dieses Integrals mit der Querschnittsfläche des aortalen Ausflusstrakts ergibt das Schlagvolumen (SV). Die Querschnittsfläche der Klappe

kann, sofern sie aus anderen Untersuchungen bekannt ist, manuell eingegeben werden oder wird automatisch anhand eines im Gerät integrierten, validierten größenabhängigen Normogramms [134] bestimmt.

Die hämodynamischen Parameter können für einzelne Herzschläge oder – wie in dieser Studie angewendet - gemittelt über ein Zeitintervall bestimmt werden. Dabei können einzelne ungenaue Herzschläge selektiv von der Berechnung ausgeschlossen werden. *Tabelle 4* zeigt eine Übersicht über die im Rahmen dieser Studie erhobenen hämodynamischen Parameter.

Tab. 4: Hämodynamische Parameter USCOM®

Hämodynamische Parameter		Einheit
Vpk	Geschwindigkeitsspitze	(m/s)
Pmn	Mittlerer Druckgradient	(mmHg)
vti	Geschwindigkeits-Zeit-Integral	(cm)
HF	Herzfrequenz	(bpm)
MD	Minutenabstand	(m/min)
ET%	Prozentuale Auswurfzeit	(%)
FT	Ausflusszeit	(ms)
SV	Schlagvolumen	(cm ³)
SVI	Schlagvolumenindex	(ml/m ²)
CO	Herzminutenvolumen	(l/min)
CI	Herzindex	(l/min/m ²)
SVV	Schlagvolumenvariabilität	(%)

2.5 Laborparameter

Daten für BNP, proBNP und Troponin I wurden aus EDTA-Blut und Serum am Institut für Klinische Chemie des Klinikums der Universität München erhoben.

2.6 Studienablauf

Jeder Patient wurde viermal untersucht. Die beiden ersten Untersuchungen fanden unmittelbar vor (T0) und nach (T1) der Infusion des potenziell kardiotoxischen Medikaments statt. Im weiteren Verlauf wurden nach einer Woche (T2) und abschließend drei Monaten (T3) Messungen durchgeführt (*siehe Tab. 5*).

An jedem dieser Zeitpunkte wurden hämodynamische Parameter mit dem USCOM® gemessen, laborchemisch proBNP, BNP und cTnI bestimmt und der aktuelle Leistungsstatus des Patienten erhoben und anhand der NYHA-Klassifikation [135], des KPS (*Karnofsky performance status scale*) [136] und der ECOG-Skala [137] operationalisiert. Hinweise auf toxische Reaktionen oder andere unerwünschte Ereignisse wurden dokumentiert. Als Vergleichsparameter für die erhobenen Messdaten wurde

zu den Zeitpunkten T0 und T3 eine Echokardiographie durch die Medizinische Klinik I des Klinikums der Universität München durchgeführt.

Tab. 5: Studienablauf

	T0 (*)	T1	T2	T3
Echokardiographie	x			x
USCOM®	x	x	x	x
Laborchemie (**)	x	x	x	x
Leistungsstatus (NYHA, KPS, ECOG)	x	x	x	x
Patienteneinwilligung	x			
Krankengeschichte	x			
Körperliche Untersuchung	x			x
Anamnese, Toxizitätsevaluation, Erfassung der Begleitmedikation	x	x	x	x

(*) T0: unmittelbar vor Infusion (Eingangsuntersuchung)

T1: unmittelbar nach Infusion

T2: nach einer Woche

T3: nach drei Monaten

(**) NT-proBNP, BNP, CK, CK-MB, CK-Masse, Troponin I, Myoglobin

2.7 Statistische Methoden

Nachdem es sich um eine Pilotstudie mit geringer Fallzahl handelt, erfolgte eine rein deskriptiv-statistische Auswertung der Ergebnisse. Die erhobenen Daten wurden mit deskriptiven statistischen Methoden verglichen. Die graphische Darstellung erfolgte mit dem Programm Microsoft Excel 2003.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Stichprobe

Im Rekrutierungszeitraum konnten insgesamt 68 Patienten mit einem mittleren Karnofsky-Index von 91,32 (SD 13,16) in die Studie eingeschlossen werden (siehe Tab. 6) und anhand ihrer antineoplastischen Behandlung auf vier Gruppen verteilt werden. Kein Patient entwickelte im Studienverlauf klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz. Zwei Patienten beendeten ihre Therapie vorzeitig, so dass der Studienablauf bei ihnen nicht vollständig eingehalten werden konnte. Bei 10,29% (T0) bzw. 7,35% (T3) der Echokardiographien wurde die systolische Funktion nur umschrieben und kein genauer EF-Wert bestimmt. Diese Ergebnisse konnten deshalb nicht in die Berechnungen eingehen.

Tab. 6: Beschreibung der Stichprobe

	Median \pm SD	Anzahl (n=68)	
Alter	57,5 \pm 12,51		
KPS	100 \pm 13,16		
Geschlecht			
- ♂		43	63,24%
- ♀		25	36,76%
Zu Grunde liegende Tumorentität			
- Neoplasien des Gastrointestinaltrakts		30	44,12%
- Neoplasien der Mamma		11	16,17%
- Neoplasien des hämatopoetisch/lymphatischen Systems		11	16,17%
- Sarkom		9	13,24%
- Neoplasien des HNO-Trakts		5	7,35%
- CUP		1	1,47%
- Spinozelluläres CA		1	1,47%

Anthrazykline (Gruppe A)

Die Anthrazyklin-Gruppe umfasste 21 Patienten mit einem mittleren Karnofsky-Index von 90,67 (SD 10,33). Es handelte sich hierbei um acht Frauen (38,1%) und 13 Männer (61,9%). Das mediane Alter zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses betrug 57 Jahre (24 bis 79 Jahre, SD 16,57). Die der Therapie zu Grunde liegenden Erkrankungen waren Sarkome (42,86%), NHL (23,81%), AML (19,05%), ALL (9,52%) und in einem Fall ein Mammakarzinom (4,76%). Alle Patienten wurden zum Zeitpunkt der Anthrazyklin-Erstgabe in die Studie eingeschlossen. Ein Patient (A3) verstarb am Tag der T2-Untersuchung im septischen Schock (siehe auch Absatz 3.3).

Trastuzumab (Gruppe H)

Die Trastuzumab-Gruppe umfasste zehn Patientinnen, die alle an einem Mammakarzinom erkrankt waren. Der mittlere Karnofsky-Index zum Zeitpunkt des

Einschlusses betrug 83,75 (SD 22,64) bei einem Altersmedian von 48,5 Jahren (37 bis 67 Jahre, SD 9,02). Drei Patientinnen konnten zum Zeitpunkt der Trastuzumab-Erstgabe in die Studie eingeschlossen werden. Eine Patientin (H10) verstarb wenige Tage nach der T2-Untersuchung (*siehe auch Absatz 3.3*).

Bevacizumab (Gruppe B)

Die Bevacizumab-Gruppe umfasste 19 Patienten, vier Frauen (21,05%) und 15 Männer (78,95%). Der mittlere Karnofsky-Index zum Zeitpunkt des Einschlusses betrug 95,63 (SD 6,29) bei einem medianen Alter von 60,0 Jahren (42 bis 72 Jahre, SD 8,09). Die der Therapie zu Grunde liegenden Erkrankungen waren Kolon- (68,42%) und Rektumkarzinome (31,58%). Sechs Patienten konnten zum Zeitpunkt der Bevacizumab-Erstgabe in die Studie eingeschlossen werden. Zwei Patienten erlitten im Verlauf einen apoplektischen Insult. Während bei Patient B1 die Therapie daraufhin abgebrochen wurde, verstarb Patient B8 an den Folgen dieser kardiovaskulären Komplikation (*siehe auch Absatz 3.3*).

Cetuximab (Gruppe C)

Die Cetuximab-Gruppe umfasste 18 Patienten mit einem mittleren Karnofsky-Index von 91,43 (SD 14,06). Es handelte sich hierbei um drei Frauen (16,67%) und 15 Männer (83,33%) mit einem Altersmedian von 58,5 Jahren (43 bis 86 Jahre, SD 11,58). Die der Therapie zu Grunde liegenden Erkrankungen waren Kolon- (44,44%), Rektum- (11,11%) und Ösophaguskarzinome (5,56%), Tumoren des HNO-Trakts (27,78%) und jeweils ein Fall (5,56%) von spinozellulärem Karzinom und CUP (*cancer of unknown primary*). Acht Patienten konnten zum Zeitpunkt der Cetuximab-Erstgabe in die Studie eingeschlossen werden. Patient B2 reagierte auf die erste Cetuximab-Infusion anaphylaktisch. Die Therapie konnte aber unter adäquater Überwachung und Prophylaxe fortgeführt werden, so dass das Untersuchungsprotokoll bei allen Patienten vollständig durchgeführt wurde.

3.2 Zeitdauer der USCOM[®]-Untersuchung

Bei 50 Patienten (73,53%) dauerte die USCOM[®]-Untersuchung nur maximal eine Minute. Bei drei Patienten (4,41%) war es an nur einem der Zeitpunkte problematisch, geeignete Werte zu erheben. Bei den restlichen 15 Probanden (22,06%) wurden bei allen Messungen zwei bis maximal fünf Minuten benötigt.

Tab. 7: Charakteristika der schwer zu untersuchenden Patienten

	Anzahl (n=15)	
Männer	14	93,33%
„eingeschränkte Schallbedingungen“ in der Echokardiographie	7	46,67%
HNO-Tumore, vorbehandelt mit Radiotherapie + Operation	5	33,34%
- davon Tracheostoma	2	13,33%
Skoliose	1	6,67%
>90 kg / >190cm / sehr muskulös	7	46,67%

In zwei Fällen war der offensichtliche Grund hierfür ein Tracheostoma, welches die korrekte Positionierung des Schallkopfes erschwerte. Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten mit HNO-Tumoren gestalteten sich die Messungen schwieriger. *Tabelle 7* bietet eine Übersicht über die möglichen Ursachen für die Untersuchungsschwierigkeiten.

Alle schwer zu untersuchenden Patienten wiesen mindestens eines dieser Charakteristika auf. Ihre hämodynamischen Parameter sind im Folgenden von weiteren Untersuchungen ausgeschlossen, um zuverlässige Werte zu garantieren. Auch wenn die erhobenen Werte bei diesen Patienten durch die problematischen Messbedingungen zum Großteil falsch-niedrig waren, so ließ sich doch unabhängig von den Absolutwerten eine Aussage über den individuellen Verlauf treffen (*siehe Abb. 3*).

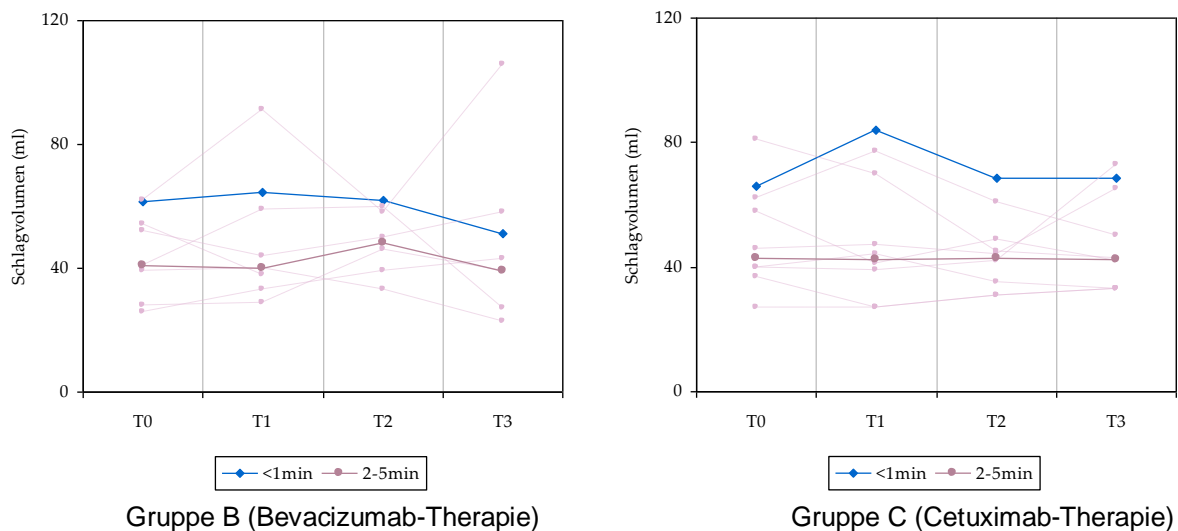


Abb. 3: Medianes SV in Abhängigkeit von der benötigten Untersuchungszeit

Gezeigt wird das mediane SV_{USCOM} der Patienten, deren Messung mehr als zwei Minuten in Anspruch nahm, im Vergleich zum medianen SV der einfach zu messenden Patienten. Die gestrichelten Linien stellen die individuellen Verläufe der schwer zu messenden Patienten dar.

3.3 Analyse der Subpopulationen

3.3.1 Anthrazyklin-Therapie (Gruppe A)

Hämodynamische Parameter

Die mediane EF_{ECHO} bewegte sich im Normbereich und sank nach drei Monaten minimal ab. Dieselbe Tendenz zeigte das mediane SV_{USCOM} (siehe Tab. 8).

Unmittelbar nach der Erstgabe stiegen das mediane SV_{USCOM} ($\Delta 12,75\%$) und das mediane HMV_{USCOM} ($\Delta 29,52\%$) an (siehe Abb. 4). Der mittlere Karnofsky-Index sank innerhalb der ersten Woche von 90,67 (SD 10,33) auf 84,67 (SD 17,67) ab.

Die EF lag vor der Erstgabe bei allen Patienten bei $\geq 50\%$. Nach drei Monaten erfüllten von den neun Patienten (42,86%) mit absinkender EF sechs (28,57%) die in den Leitlinien (siehe Abschnitt 1.2.2) geforderten Grenzen ($\Delta \geq 10\%$) für eine therapeutische Konsequenz. Diese Entwicklung wurde auch durch das SV_{USCOM} wiedergegeben (siehe Abb. 5).

Abb. 4: Hämodynamische Entwicklung im Studienverlauf (Gruppe A)

Gezeigt werden die Mediane von SV_{USCOM} , HMV_{USCOM} , HF_{USCOM} und EF_{ECHO} . Die gestrichelten Linien kennzeichnen die linearen Trends von EF_{ECHO} bzw. SV_{USCOM} .

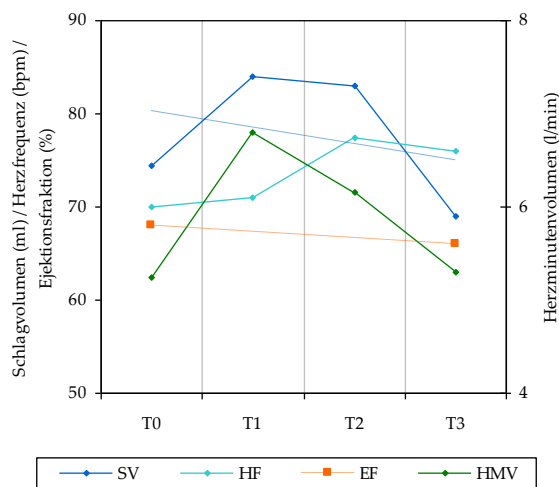
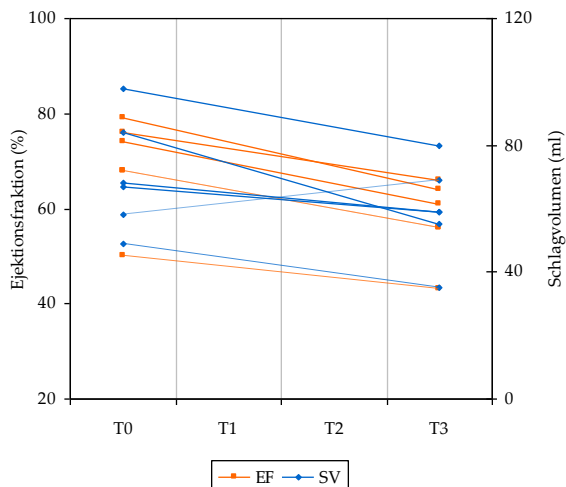


Abb. 5: Zusammenhang zwischen signifikantem EF-Abfall und SV (Gruppe A)

Gezeigt werden alle Patienten, deren EF_{ECHO} um $\geq 10\%$ absank. Nur ein Patient bildet hier die Ausnahme (gestrichelte Linie). Bei Patient A5 fiel die EF_{ECHO} im Studienverlauf auf $\leq 50\%$ ab (unterbrochene Linie).



Tab. 8: Mediane von EF_{ECHO} und SV_{USCOM} (Gruppe A)

ECHOKARDIOGRAPHIE	T0	T1	T2	T3	$\Delta T0 - T3$
EF (%) \pm SD	68,00 \pm 7,15			66,00 \pm 8,70	- 2,94%
USCOM®	T0	T1	T2	T3	$\Delta T0 - T3$
SV (ml) \pm SD	74,50 \pm 30,66	84,00 \pm 26,41	83,00 \pm 25,71	69,00 \pm 30,64	- 7,38%
HF (bpm) \pm SD	70,00 \pm 19,17	71,00 \pm 22,18	77,50 \pm 12,44	76,00 \pm 13,63	+ 8,57%
HMV (l/min) \pm SD	5,25 \pm 3,11	6,80 \pm 2,28	6,15 \pm 1,68	5,30 \pm 1,91	+ 0,95%

Biochemische Marker

Das Troponin I war initial bei allen Probanden der Gruppe unauffällig. Die Werte stiegen im Studienverlauf bei fünf Patienten an, wovon zwei auch eine Verschlechterung der EF aufwiesen ($\Delta 7,04\%$, $\Delta 17,65\%$). Ein Patient (A3) verstarb am Tag des Troponin-Anstiegs, so dass kein EF-Vergleichswert existiert (siehe Abschnitt 3.3).

Unmittelbar nach der Erstinfusion stiegen die Spiegel von NT-proBNP ($\Delta 37,5\%$) und BNP ($\Delta 79,27\%$) im Median an. Sie erholten sich in der ersten Woche wieder (siehe Abb. 6). In der Dreimonatsbetrachtung erfüllten die Werte die in Abschnitt 1.2.4 beschriebenen Kriterien einer signifikanten Veränderung nicht (siehe Tab. 9).

Tab. 9: Mediane der biochemischen Marker (Gruppe A)

LABORPARAMETER	T0	T1	T2	T3	Δ T0 – T3
cTnl ($\mu\text{g/l}$) \pm SD	$<0,05 \pm 0$	$<0,05 \pm 0$	$<0,05 \pm 0$	$0,09 \pm 0,03$	+ 80,00%
BNP (pg/ml) \pm SD	$23,40 \pm 36,56$	$41,95 \pm 43,35$	$34,60 \pm 75,35$	$36,50 \pm 102,69$	+ 55,98%
NT-proBNP (pg/ml) \pm SD	$208,00 \pm 335,00$	$286,00 \pm 355,34$	$168,50 \pm 2009,27$	$172,50 \pm 413,82$	- 17,07%

Bei der gesonderten Betrachtung der Patienten mit signifikantem Anstieg des NT-proBNP-Spiegels ($\Delta \geq 50\%$) zeigte sich ein gegengleicher Abfall der EF, im Median von 66% (SD 7,39) auf 63% (SD 9,53; siehe Abb. 7). Nur in einem Fall stand dabei einem starken Anstieg des Laborparameters ($\Delta 500\%$) eine Verbesserung der EF gegenüber.

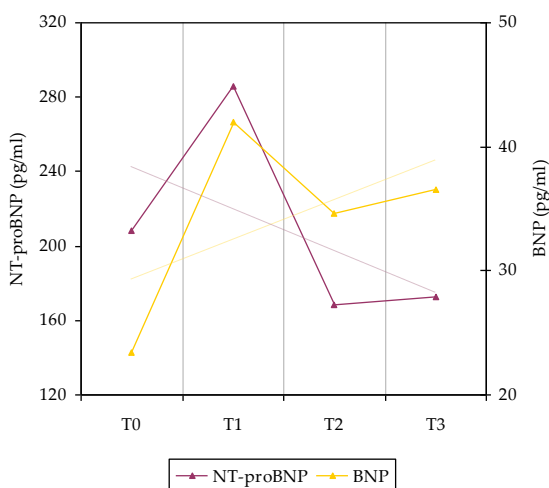


Abb. 6: NT-proBNP und BNP (Gruppe A)

Gezeigt werden die Mediane der NP zu den Untersuchungszeitpunkten. Die gestrichelten Linien kennzeichnen den linearen Trend über das Dreimonatsintervall.

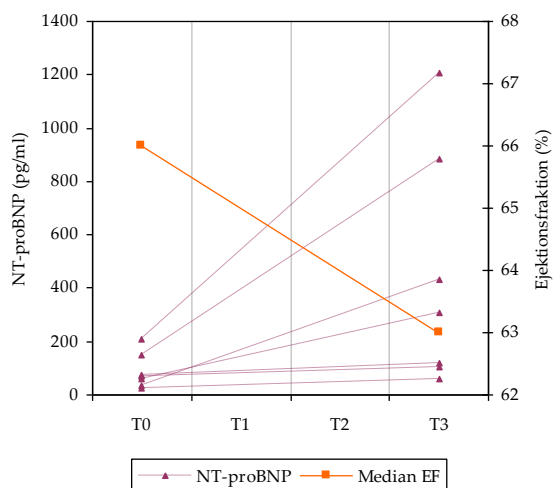


Abb. 7: Zusammenhang zwischen signifikantem NT-proBNP-Anstieg und EF (Gruppe A)

Gezeigt werden diejenigen Patienten, deren NT-proBNP im Studienverlauf um $\geq 50\%$ angestiegen ist. Zum Vergleich ist die mediane EF_{ECHO} dieser Patienten eingezeichnet.

Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko

Bei der gesonderten Betrachtung der Patienten mit einer den Richtlinien (*siehe Tab. 2*) nach auffälligen Verschlechterung der EF zeigte sich, dass alle diese Patienten entweder auffällige Labor- oder USCOM[®]-Werte aufwiesen (*siehe Tab. 10*).

Tab. 10: Identifizierung von Patienten mit auffälligem EF-Abfall (Gruppe A)

	EF↓	USCOM [®] auffällig	NT-proBNP auffällig	BNP auffällig
A5	Δ14,00%	x	x	x
A7	Δ13,16%	x		o (*)
A8	Δ17,65%		x	
A9	Δ17,57%	x	o	o
A12	Δ18,99%	x		
A13	Δ17,65%	x		x

(*) Wert konnte nicht bestimmt werden.

3.3.2 Trastuzumab-Therapie (Gruppe H)

Hämodynamische Parameter

Die mediane EF_{ECHO} bewegte sich im Normbereich und stieg innerhalb der drei Monate minimal an. Auch der mittlere Karnofsky-Index verbesserte sich in dieser Zeit diskret von 90 (SD 15,28) auf 92,22 (SD 10,93). Das SV_{USCOM} fiel in diesem Zeitraum nur marginal ab (*siehe Tab. 11*).

Unmittelbar nach der Infusion des Trastuzumab fielen das mediane SV_{USCOM} (Δ20,71%), die HF_{USCOM} (Δ12,5%) und das mediane HMV_{USCOM} (Δ27,88%) ab (*siehe Abbildung 8*). Diese Veränderung wirkte sich nicht auf den Karnofsky-Index aus.

Tab. 11: Mediane von EF_{ECHO} und SV_{USCOM} (Gruppe H)

ECHOKARDIOGRAPHIE	T0	T1	T2	T3	Δ T0 – T3
EF (%) ± SD	63,50 ± 7,41			69,00 ± 4,75	+ 8,66%
USCOM [®]	T0	T1	T2	T3	Δ T0 – T3
SV (ml) ± SD	70,00 ± 21,77	55,50 ± 14,31	78,00 ± 19,74	64,00 ± 16,35	- 8,57%
HF (bpm) ± SD	80,00 ± 11,56	70,00 ± 14,32	76,00 ± 7,66	75,00 ± 10,01	- 6,25%
HMV (l/min) ± SD	5,20 ± 2,09	3,75 ± 1,50	5,90 ± 1,59	4,80 ± 1,66	- 7,69%

Bei der gesonderten Betrachtung der Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstgabe in die Studie eingeschlossen worden waren, zeigten sich keine Unterschiede in der hämodynamischen Reaktion auf die Trastuzumab-Therapie (*siehe Abbildung 9*).

Alle Patientinnen wiesen zu Studienbeginn eine EF ≥50% auf. Nach drei Monaten hatte sich dieser Wert bei nur einer Probandin (10%) verschlechtert. Der Abfall lag

mit 7 Punkten ($\Delta 9,33\%$) unterhalb der in den Richtlinien (*siehe Tab. 3*) geforderten Grenzen für eine therapeutische Konsequenz ($\Delta \geq 10$ Punkte). In der USCOM[®]-Untersuchung zeigte sich diese Verschlechterung ausgeprägter ($\Delta 38,46\%$; *siehe Absatz 3.3*).

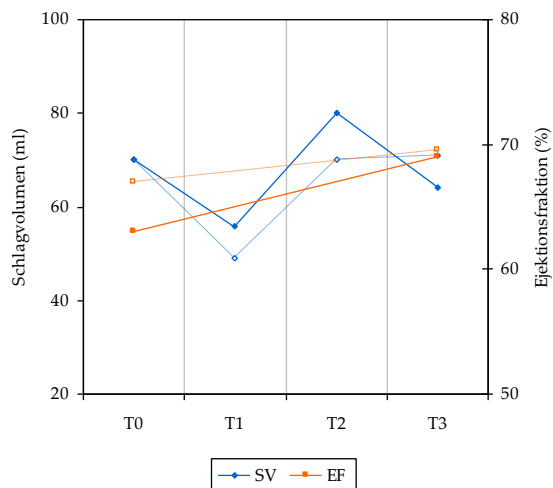


Abb. 8: Hämodynamische Entwicklung im Studienverlauf (Gruppe H)

Gezeigt werden die Mediane von SV_{USCOM} , HMV_{USCOM} , HF_{USCOM} und EF_{ECHO} . Unmittelbar nach der Trastuzumab-Infusion fielen die Werte ab. Die gestrichelten Linien kennzeichnen die linearen Trends von EF_{ECHO} bzw. SV_{USCOM} .

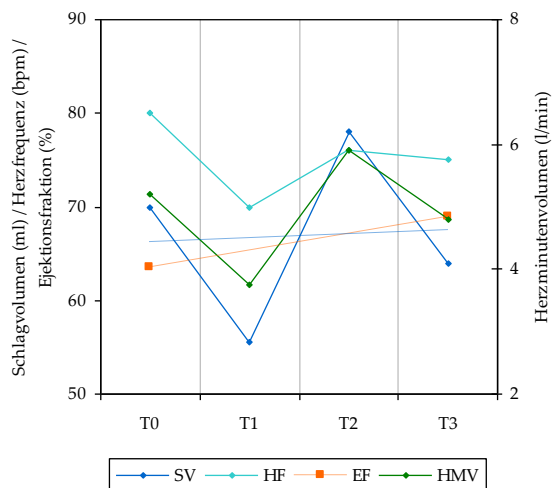


Abb. 9: Hämodynamische Entwicklung nach Erstgabe (Gruppe H)

Gezeigt werden die Mediane von SV_{USCOM} und EF_{ECHO} , getrennt nach Messung zum Zeitpunkt der Erstgabe (gestrichelte Linien) und Messung nach längerer Trastuzumab-Therapie (durchgezogene Linien).

Biochemische Marker

Das Troponin I war initial bei allen Probanden unauffällig und wurde auch im Studienverlauf bei keinem Patienten positiv (*siehe Tab. 12*).

Die NP stiegen unmittelbar nach der Trastuzumab-Erstgabe im Median stark an (NT-proBNP $\Delta 135,29\%$, BNP $\Delta 9,89\%$) und erholten sich im weiteren Studienverlauf vollständig. Die medianen Spiegel der „therapieerfahrenen“ Patientinnen reagierten dagegen auf das Ereignis der Infusion nicht (*siehe Abbildung 10*).

Bei der gesonderten Betrachtung der Patienten mit signifikantem Anstieg des NT-proBNP-Spiegels ($\Delta \geq 50\%$) zeigte sich kein Zusammenhang mit einer Veränderung der Ejektionsfraktion.

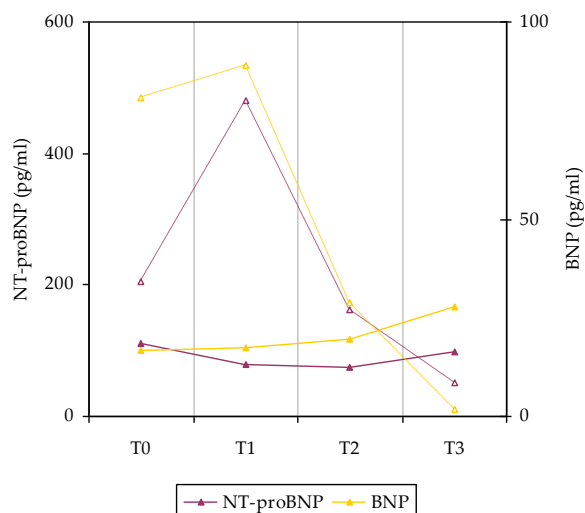


Abb. 10: Entwicklung von NT-proBNP und BNP nach Erstgabe (Gruppe H)

Gezeigt werden die Mediane der NP, getrennt nach Messung zum Zeitpunkt der Erstgabe (gestrichelte Linien) und Messung nach längerer Trastuzumab-Therapie (durchgezogene Linien).

Tab. 12: Mediane der biochemischen Marker (Gruppe H)

LABORPARAMETER	T0	T1	T2	T3	Δ T0 – T3
Troponin ($\mu\text{g/l}$) \pm SD	$<0,05 \pm 0$	$<0,05 \pm 0$	$<0,05 \pm 0$	$<0,05 \pm 0$	0
BNP (pg/ml) \pm SD	$23,70 \pm 43,15$	$18,70 \pm 37,13$	$24,90 \pm 39,92$	$19,65 \pm 16,90$	- 17,09%
NT-proBNP (pg/ml) \pm SD	$126,00 \pm 141,92$	$116,00 \pm 212,17$	$143,00 \pm 151,06$	$79,50 \pm 71,00$	- 36,90%

Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko

Kein Proband erfüllte die in den Richtlinien (*siehe Tab. 3*) geforderten Kriterien eines interventionsbedürftigen EF-Abfalls. Die einzige Patientin mit einer EF-Verschlechterung ($\Delta 9,33\%$) zeigte einen signifikanten Anstieg des BNP ($\Delta 185,37\%$) und einen starken Abfall des SV_{USCOM} ($\Delta 38,46\%$) (*siehe Tab. 13*).

Tab. 13: Identifizierung von Patienten mit auffälligem EF-Abfall (Gruppe H)

	EF ↓	USCOM® auffällig	NT-proBNP auffällig	BNP auffällig
H9	$\Delta 9,33\%$	x		x

3.3.3 Bevacizumab-Therapie (Gruppe B)

Hämodynamische Parameter

Die mediane EF_{ECHO} veränderte sich im Dreimonatsverlauf nicht. Der mittlere Karnofsky-Index ($\Delta 4,50\%$) und das mediane Schlagvolumen verschlechterten sich in dieser Zeit (*siehe Tab. 14*).

Tab. 14: Mediane von EF_{ECHO} und SV_{USCOM} (Gruppe B)

ECHOKARDIOGRAPHIE	T0	T1	T2	T3	Δ T0 – T3
EF (%) ± SD	69,00 ± 11,76			69,00 ± 7,43	0
USCOM®	T0	T1	T2	T3	Δ T0 – T3
SV (ml) ± SD	61,50 ± 24,15	64,50 ± 22,94	62,00 ± 25,48	51,00 ± 24,29	- 17,07%
HF (bpm) ± SD	71,00 ± 16,15	68,00 ± 11,60	72,00 ± 14,15	76,00 ± 11,58	+ 7,04%
HMV (l/min) ± SD	4,10 ± 1,83	4,30 ± 1,56	4,60 ± 2,15	3,70 ± 1,63	- 9,76%

Unmittelbar nach der Infusion stiegen sowohl das mediane SV_{USCOM} (Δ4,88%) als auch das mediane HMV_{USCOM} (Δ4,88%) an, während die mediane HF_{USCOM} (Δ4,23%) absank. Im weiteren Verlauf stieg die HF_{USCOM} stetig kompensatorisch an, während HMV_{USCOM} und SV_{USCOM} absanken (siehe Abb. 11).

Bei der gesonderten Betrachtung der Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstgabe in die Studie eingeschlossen worden waren, zeigten sich keine Unterschiede in der hämodynamischen Reaktion auf die Bevacizumab-Therapie.

Die EF war vor Studienbeginn bei allen Patienten ≥50%. Nachdem für die Bevacizumab-Therapie keine Richtlinien existieren, wurden im Folgenden alle Patienten mit absinkender EF betrachtet. Nach drei Monaten war die EF bei acht Patienten (42,11%) abgesunken. Diese Entwicklung wurde auch durch das SV_{USCOM} wiedergegeben (siehe Abb. 12).

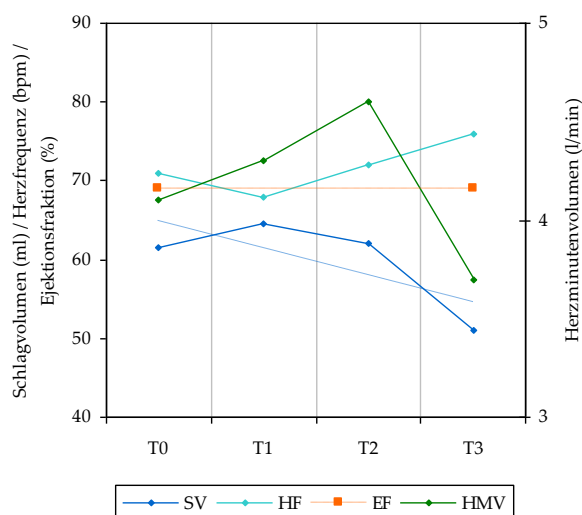


Abb. 11: Hämodynamische Entwicklung im Studienverlauf (Gruppe B)

Gezeigt werden die Mediane von SV_{USCOM}, HMV_{USCOM}, HF_{USCOM} und EF_{ECHO}. Die gestrichelten Linien kennzeichnen die linearen Trends von EF_{ECHO} bzw. SV_{USCOM}.

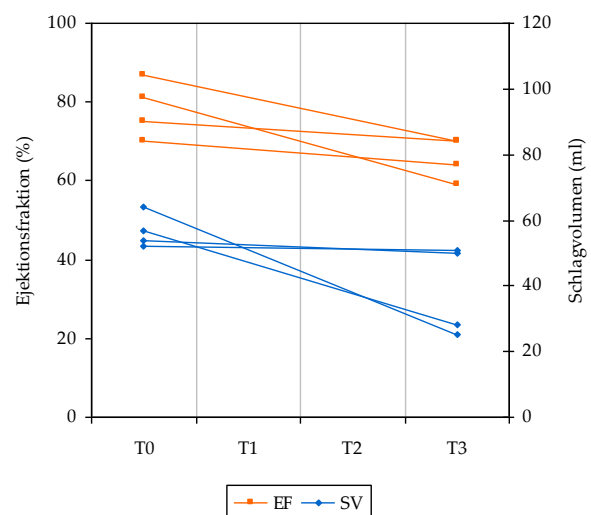


Abb. 12: Zusammenhang zwischen signifikantem EF-Abfall und SV (Gruppe B)

Gezeigt werden alle Patienten, deren EF_{ECHO} im Studienverlauf absank. Nicht dargestellt sind die Werte der Patienten, deren USCOM®-Messung problematisch war.

Biochemische Marker

Ein Patient wies bei den Erhebungen T0 und T1 positive Troponin I-Spiegel auf, die sich allerdings wieder normalisierten (siehe Tab. 15). Das mediane BNP stieg im Studienverlauf an (siehe Tab. 15, Abb. 13).

Die Medianwerte der NP reagierten auf die Erstgabe des Bevacizumab nicht anders als auf das Ereignis der Infusion nach längerer Therapie.

Tab. 15: Mediane der biochemischen Marker (Gruppe B)

LABORPARAMETER	T0	T1	T2	T3	Δ T0 – T3
Troponin ($\mu\text{g/l}$) \pm SD	$<0,05 \pm 0,01$	$<0,05 \pm 0,01$	$<0,05 \pm 0$	$<0,05 \pm 0$	0
BNP (pg/ml) \pm SD	$15,95 \pm 44,47$	$14,85 \pm 58,57$	$16,20 \pm 32,84$	$18,40 \pm 12,96$	+ 15,36%
NT-proBNP (pg/ml) \pm SD	$89,10 \pm 301,14$	$84,90 \pm 314,76$	$52,10 \pm 138,41$	$62,10 \pm 106,48$	- 30,30%

Bei der gesonderten Betrachtung der Patienten mit signifikantem Anstieg des NT-proBNP-Spiegels ($\Delta \geq 50\%$) zeigte sich ein gegengleicher Abfall der EF, im Median von 75% (SD 7,27) auf 70% (SD 11,54; siehe Abb. 14).

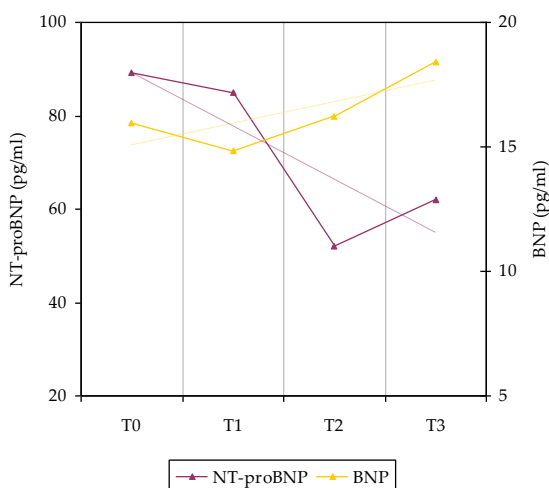


Abb. 13: NT-proBNP und BNP (Gruppe B)

Gezeigt werden die Mediane der NP zu den Untersuchungszeitpunkten. Die gestrichelten Linien kennzeichnen den linearen Trend über das Dreimonatsintervall.

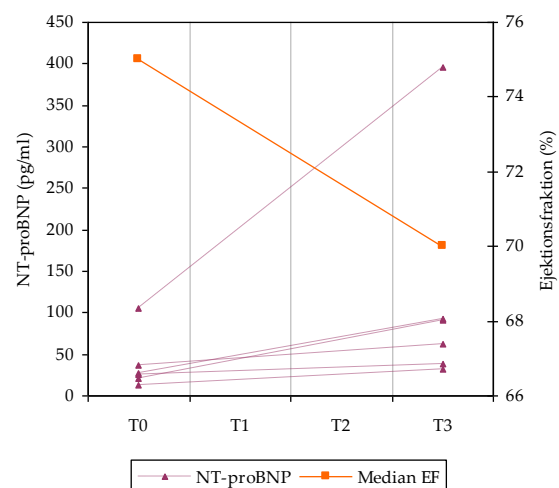


Abb. 14: Zusammenhang zwischen signifikantem NT-proBNP-Anstieg und EF (Gruppe B)

Gezeigt werden diejenigen Patienten, deren NT-proBNP im Studienverlauf um $\geq 50\%$ angestiegen ist. Zum Vergleich ist die mediane EF_{ECHO} dieser Patienten eingezeichnet.

Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko

Bei der gesonderten Betrachtung der Patienten, die in der Echokardiographie einen EF-Abfall (≥ 5 Pkt.) aufgefallen waren, zeigte sich, dass sie alle auch entweder auffälligen Labor- oder USCOM[®]-Werten aufwiesen (siehe Tab. 16).

Tab. 16: Identifizierung von Patienten mit auffälligem EF-Abfall (Gruppe B)

	EF↓	USCOM® auffällig	NT-proBNP auffällig	BNP auffällig
B2	Δ6,67%	x	x	
B3	Δ8,57%	(x) (**)		ø (*)
B4	Δ27,16%	(x)	x	
B19	Δ19,54%	x	(x)	x

(*) Wert konnte nicht bestimmt werden.

(**) Veränderung gering: SV <10% / NT-proBNP <50% / BNP <70%

3.3.4 Cetuximab-Therapie (Gruppe C)

Hämodynamische Parameter

Die mediane EF_{ECHO} bewegte sich im Normbereich und stieg nach drei Monaten dezent an. Der mittlere Karnofsky-Index (Δ3,61%) und das mediane SV_{USCOM} blieben in dieser Zeit konstant (siehe Tab. 17).

Unmittelbar nach der Cetuximab-Infusion stiegen sowohl das mediane SV_{USCOM} (Δ27,27%) als auch das mediane HMV_{USCOM} (Δ24,75%) an, während die mediane HF_{USCOM} (Δ13,41%) absank (siehe Abb. 15).

Tab. 17: Mediane von Echokardiographie und USCOM® (Gruppe C)

ECHOKARDIOGRAPHIE	T0	T1	T2	T3	Δ T0 – T3
EF (%) ± SD	65,00 ± 7,98			73,50 ± 9,92	+ 13,08%
USCOM®	T0	T1	T2	T3	Δ T0 – T3
SV (ml) ± SD	66,00 ± 27,44	84,00 ± 51,59	68,50 ± 25,52	68,50 ± 18,96	+ 3,79%
HF (bpm) ± SD	82,00 ± 16,97	71,00 ± 16,12	74,00 ± 14,37	73,00 ± 18,41	- 10,98%
HMV (l/min) ± SD	5,05 ± 1,76	6,30 ± 2,45	4,85 ± 1,65	5,05 ± 1,68	- 0

Die EF lag vor Studienbeginn nur bei einem Patienten unter 50% (Pat. C6, EF 41%). Nachdem für die Cetuximab-Therapie keine Richtlinien existieren, wurden im Folgenden alle Patienten mit absinkender EF betrachtet. Bei den beiden Patienten, deren EF im Studienverlauf leicht (Δ8,43%, Δ7,69%) absank, fiel das SV bei dem einen parallel ab (Δ9,95%), bei dem anderen blieb es auf einem konstanten Niveau (Δ2,67%).

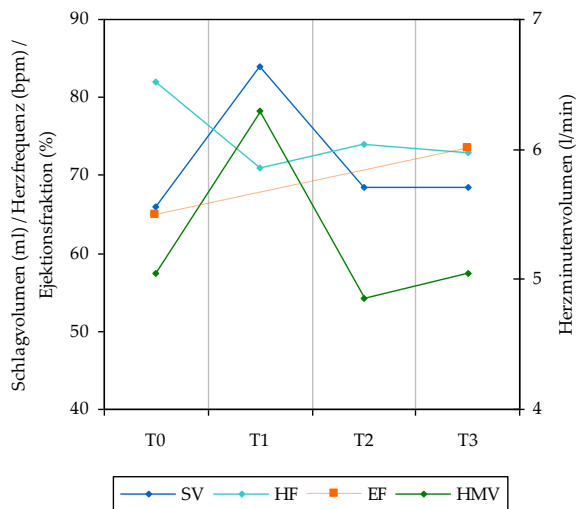


Abb. 15: Hämodynamische Entwicklung im Studienverlauf (Gruppe C)

Gezeigt werden die Mediane von SV_{USCOM} , HMV_{USCOM} , HF_{USCOM} und EF_{ECHO} im Zeitverlauf.

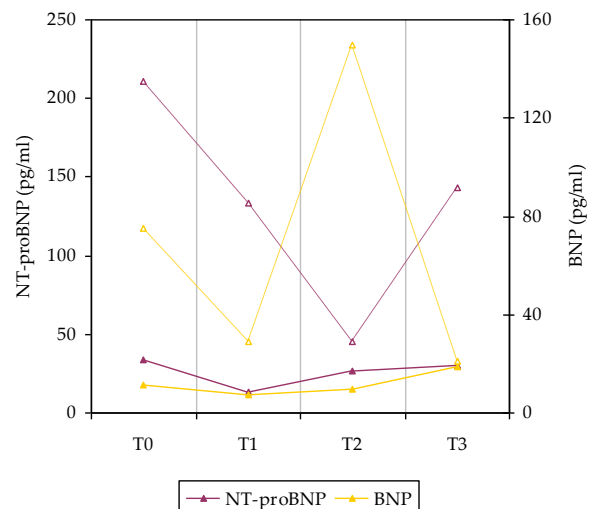


Abb. 16: Entwicklung von NT-proBNP und BNP nach Erstgabe (Gruppe C)

Gezeigt werden die Mediane der Natriu-retischen Peptide, getrennt nach Messung zum Zeitpunkt der Erstgabe (gestrichelte Linien) und Messung nach längerer Trastuzumab-Therapie (durchgezogene Linien).

Biochemische Marker

Das Troponin I war initial unauffällig und wurde auch im Studienverlauf bei keinem Patienten positiv (*siehe Tab. 18*). Eine Woche nach der Cetuximab-Erstgabe stieg der mediane BNP-Spiegel stark an ($\Delta 413,70\%$) und erholte sich im Studienverlauf vollständig. Die medianen Spiegel der „therapieerfahrenen“ Patienten reagierten dagegen auf das Ereignis der Infusion nicht (*siehe Abb. 16*).

Tab. 18: Mediane der biochemischen Marker (Gruppe C)

LABORPARAMETER	T0	T1	T2	T3	$\Delta T0 - T3$
Troponin ($\mu\text{g/l}$) \pm SD	$<0,05 \pm 0$	$<0,05 \pm 0$	$<0,05 \pm 0$	$<0,05 \pm 0$	0
BNP (pg/ml) \pm SD	$26,30 \pm 58,84$	$18,60 \pm 54,21$	$10,10 \pm 48,53$	$20,85 \pm 61,71$	- 20,72%
NT-proBNP (pg/ml) \pm SD	$76,90 \pm 666,73$	$94,30 \pm 795,23$	$39,30 \pm 565,79$	$108,00 \pm 494,29$	+ 40,44%

Betrachtet man diejenigen vier Patienten gesondert, deren NT-proBNP im Studienverlauf die bereits beschriebenen Kriterien eines signifikanten Anstiegs erfüllt ($\Delta 50\%$), so zeigte sich nur bei einem dieser Patienten eine absinkende EF.

Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko

Bei der gesonderten Betrachtung der Patienten, die in der Echokardiographie einen EF-Abfall (≥ 5 Punkte) aufgefallen waren, fiel einer der beiden durch hohe NT-proBNP-Werte und ein leichte Veränderung des SV auf (*siehe Tab. 19*).

Tab. 19: Identifizierung von Patienten mit auffälligem EF-Abfall (Gruppe H)

	EF↓	USCOM® auffällig	NT-proBNP auffällig	BNP auffällig
C1	Δ8,43%	(x) (*)	x	
C11	Δ7,69%			ø (**)

- (*) Veränderung gering:
SV <10% / NT-proBNP <50% / BNP <70%
- (**) Wert konnte nicht bestimmt werden.

3.4 Besondere Fälle

Patient A3 (Anthrazyklintherapie)

Der Patient verschlechterte sich klinisch akut und verstarb am Tag der T2-Messung nach Verlegung auf die onkologische Intensivstation im septischen Schock. Dieser Verlauf wird durch den steilen Anstieg der Laborparameter (BNPΔ4409,09%; NT-proBNPΔ2243,89%) und den Abfall des SV_{USCOM} (Δ51,72%) verdeutlicht (siehe Abb. 17). Troponin I war bei der T2-Erhebung positiv (0,08 ng/ml).

Patient B17 (Bevacizumab-Therapie)

Parallel zur Verschlechterung des Allgemeinzustands des Patienten sanken sowohl die EF_{ECHO} (Δ22,03%) als auch SV_{USCOM} (Δ41,03%) ab (siehe Abb. 18).

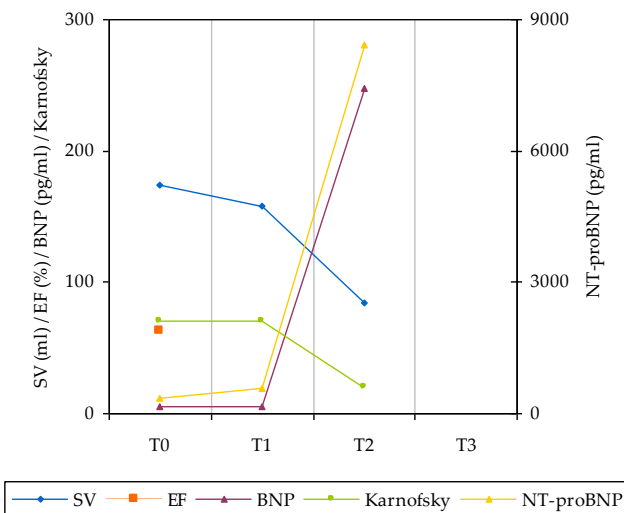


Abb. 17: Übersicht Patient A3

Gezeigt werden die erhobenen Parameter von Patient A3. Er verstarb am Tag der T2-Messung im septischen Schock.

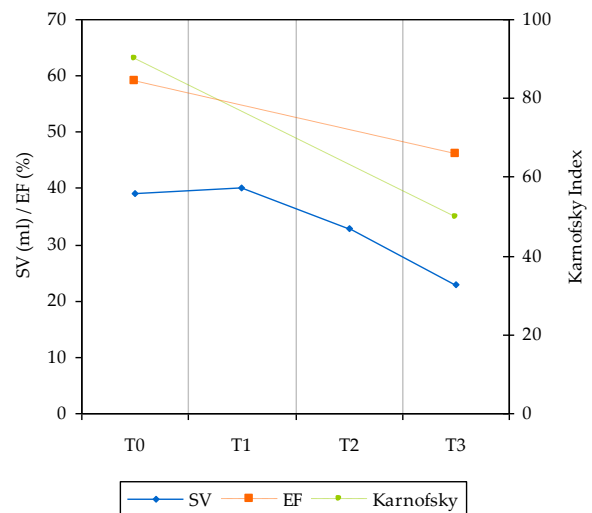


Abb. 18: Übersicht Patient B17

Gezeigt werden die erhobenen Parameter von Patient B17. Die gestrichelten Linien kennzeichnen den linearen Trend über das Dreimonatsintervall.

Patient B2 (Bevacizumab-Therapie)

Parallel zum Abfall des SV_{USCOM} ($\Delta 60,94\%$) stieg das NT-proBNP im Studienverlauf an ($\Delta 242,28\%$). Die EF_{ECHO} sank um $6,67\%$ ab (siehe Abb. 19).

Patient C10 (Cetuximab-Therapie)

Parallel zum Anstieg der EF_{ECHO} ($\Delta 15,07\%$) verbesserte sich auch das SV_{USCOM} ($\Delta 45,16\%$; siehe Abb. 20).

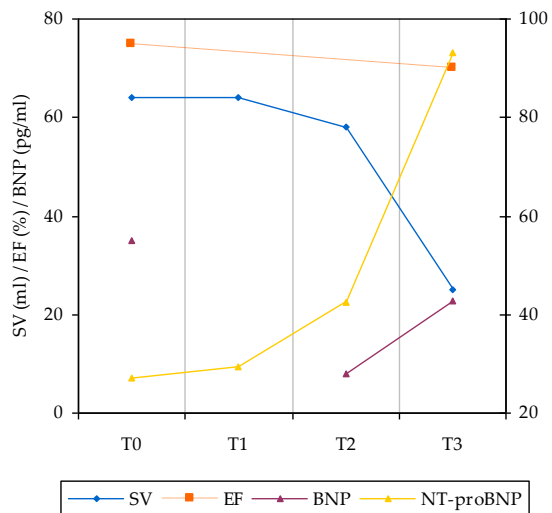


Abb. 19: Übersicht Patient B2

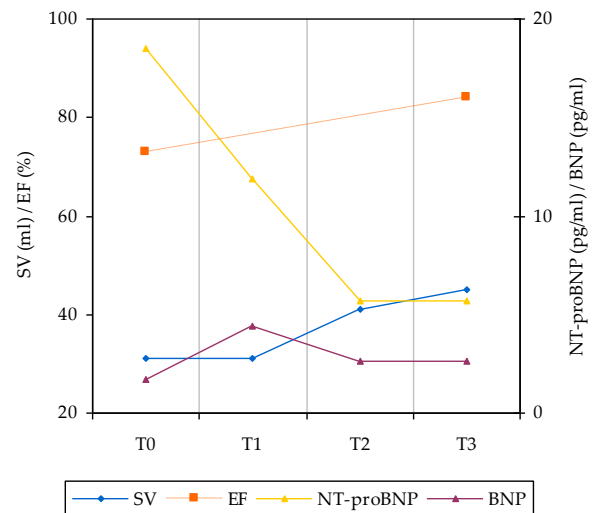


Abb. 20: Übersicht Patient C10

Patient A17

Bei diesem Patienten sanken stets parallel zu einem Anstieg des SV_{USCOM} die NP ab und umgekehrt (siehe Abb. 21).

Patient H9

Parallel zum Abfall des SV_{USCOM} ($\Delta 38,46\%$) sank die EF_{ECHO} um $9,33\%$ ab. Die Laborwerte stiegen gegengleich an (siehe Abbildung 22).

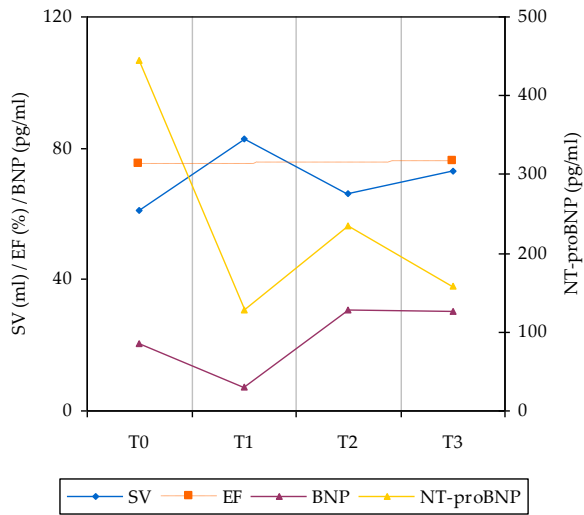


Abb. 21: Übersicht Patient A17

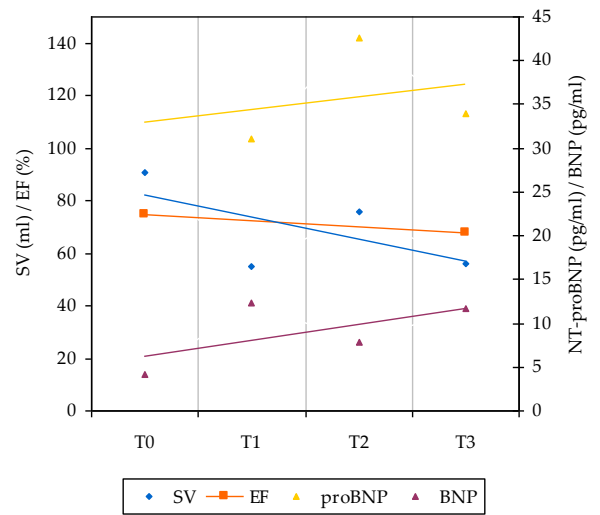


Abb. 22: Übersicht Patient H9

Die durchgezogenen Linien kennzeichnen den linearen Trend über das Dreimonatsintervall.

4 Diskussion

Die frühzeitige Erkennung und Behandlung kardiotoxischer Nebenwirkungen kann die Entwicklung klinisch manifester irreversibler Schädigungen durch antineoplastische Therapien merklich reduzieren [72]. Ziel dieser Pilotstudie war die Evaluation des nicht-invasiven USCOM[®]-Verfahrens und der Laborparameter BNP, NT-proBNP und cTnI für die Überwachung der Herzfunktion unter potenziell kardiotoxischer onkologischer Therapie.

4.1 Primäres Studienziel: Eignet sich die Methodik zur Erfassung der Kardiotoxizität?

4.1.1 USCOM[®]

Limitationen

Das USCOM[®]-Verfahren setzt eine Reihe von Annahmen voraus:

Der Anlotungswinkel, in dem die Ultraschallwellen auf den Blutstrom treffen, beeinflusst die gemessene Spitzenflussgeschwindigkeit und dadurch auch errechnete Herzzeitvolumen (siehe Abb. 23). Bei manchen Patienten kann es auf Grund z.B. anatomischer Anomalien schwierig sein, bei der Messung einen geeigneten Winkel einzuhalten. In diesen Fällen sind zwar die Absolutwerte falsch-niedrig, es kann jedoch trotzdem der individuelle Verlauf verfolgt werden.

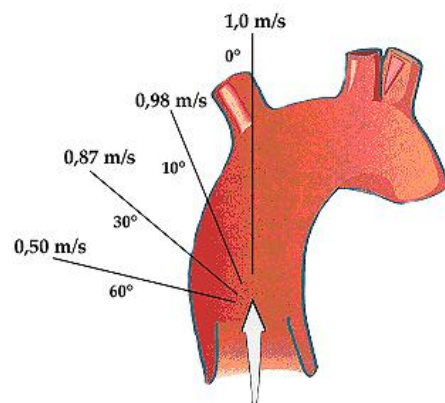


Abb. 23: Anlotungswinkel

Der Anlotungswinkel, in dem die Ultraschallwellen auf den Blutstrom treffen, beeinflusst die gemessene Spitzenflussgeschwindigkeit und damit auch das daraus errechnete Herzzeitvolumen. Aus einer Abweichung von 20° resultiert ein Fehler <6% in der Geschwindigkeitsberechnung.

Die USCOM[®]-Berechnungen basieren auf einer Schätzung der Aortenklappenöffnungsfläche durch einen sehr zuverlässigen körpergrößenabhängigen Algorithmus [134]. Allerdings bringen bereits minimale Abweichungen der zu Grunde gelegten Klappenfläche, sei es auf Grund nicht bekannter Klappenanomalien oder durch ungenaue Körpergrößenangabe, weitreichende systematische Fehler mit sich. So führt bereits ein Unterschied von 10cm in der Körpergröße zu einem Unterschied von 1mm im errechneten Klappendurchmesser. Deshalb stellt die normogrammbasierte Schätzung der Klappenöffnungsfläche eine Quelle systematischer Fehler dar [138]. In einer Tierstudie, in der die Aortenklappenfläche invasiv gemessen wurde und des-

halb das Normogramm als Fehlerquelle ausgeschlossen wurde, zeigte sich kein Unterschied (<3%) zwischen den USCOM[®]-Messungen und den Messergebnissen einer invasiv platzierten Strömungssonde [118]. Um die Messgenauigkeit zu erhöhen und das Normogramm als Quelle systematischer Fehler auszuschließen, kann eine bereits echokardiographisch bestimmte Klappenöffnungsfläche den weiteren hämodynamischen Berechnungen des USCOM[®] zu Grunde gelegt werden.

Außerdem können Herzrhythmusstörungen das Messergebnis verfälschen [124]. Auch diese potentielle Fehlerquelle kann in Grenzen gehalten werden, indem die hämodynamischen Parameter, wie in dieser Studie, gemittelt über ein Zeitintervall bestimmt werden.

Das USCOM[®] hat ähnliche Limitationen wie jedes konventionelle Ultraschallverfahren: Ultraschallwellen werden durch Luft und Knochen schlecht geleitet, so dass Überlagerungen die Signalqualität beeinträchtigen können. Allerdings ist das USCOM[®] durch die Verwendung eines stabileren cw-Dopplersignals („*divergent beam*“-Technologie) für derartige Störungen weniger anfällig.

Die Auffindung des geeigneten akustischen Fensters kann in manchen Fällen erschwert sein. Bisher publizierte Studien geben eine Rate nicht-messbarer Patienten von 5% [138] bis 10% [139] in der aortalen Messung an. In dieser Studie waren alle Patienten messbar, allerdings dauerte die Untersuchung bei 22,06% davon zwei bis maximal fünf Minuten. Dieser relativ hohe Anteil schwer messbarer Probanden ist durch eine große Anzahl an Patienten mit HNO-Tumoren, die im Untersuchungsgebiet voroperiert und -bestrahlt waren, begründet. Die bei diesen Patienten erhobenen Daten lieferten aber, unabhängig von den Absolutwerten, präzise Aussagen über den individuellen Verlauf. Um diese potenzielle Einschränkung einzugrenzen, kann bei erschwerten suprasternalen Untersuchungsbedingungen alternativ über der Pulmonalarterie (3.-4. ICR links parasternal) gemessen werden.

Reproduzierbarkeit

Wie andere ultraschallbasierte Verfahren ist das USCOM[®], insbesondere in der Lernphase, untersucherabhängig [122, 140]. Schon das konventionelle cw-Doppler-Verfahren war reproduzierbarer als andere echokardiographische Messverfahren mit einer annehmbaren Intra- und Inter-Untersucher-Variabilität [141]. Der „*Flow Tracer*“ verbessert diese Ergebnisse zusätzlich, indem die Signaldefinierung untersucherunabhängig geschieht. Bisher veröffentlichte Studien bescheinigen dem USCOM[®] eine annehmbare bis sehr gute Inter-Untersucher-Variabilität [118, 139, 142].

Evaluation

Bisher publizierte Daten zum Vergleich des USCOM[®] mit etablierten invasiven (PAC, PiCCO[®]) [120-128] und nicht-invasiven (Echokardiographie) Bestimmungsmethoden [129-131] zeigen trotz aller genannten möglichen Fehlerquellen eine gute bis sehr gute Übereinstimmung. Auch eine Tierstudie, die USCOM[®]-Messwerte mit Messungen einer invasiv platzierten aortalen Strömungssonde verglich, stufte die USCOM[®]-Ergebnisse als zuverlässig ein [118]. Bei herz- und thoraxchirurgischen Patienten konnten keine überzeugenden Ergebnisse erzielt werden [138, 143]. Dies liegt vermutlich daran, dass in der akuten postoperativen Phase im Operationsgebiet die Bedingungen für eine störungsfreie Ultraschallmessung möglicherweise nicht gegeben sind.

In der vorliegenden Studie konnten in allen Gruppen die Patienten mit im Studienverlauf absinkender EF in der Echokardiographie auch mit dem USCOM[®] identifiziert werden. Besonders die in *Kapitel 3.4* aufgeführten Patientendaten zeigen eindrücklich, dass der individuelle Verlauf des SV_{USCOM} parallel zur Entwicklung der EF_{ECHO} verlief.

Kosteneffizienz

Neben den einmaligen Investition von 29000 € fallen durch das USCOM[®] im weiteren Verlauf nur noch die zu vernachlässigenden Kosten für handelsübliches Ultraschallgel und die Desinfektion des Geräts an. Es entstehen keine Mehrkosten durch die Behandlung von messinduzierten Schädigungen und die Untersuchung verursacht durch den geringen Zeitaufwand nur minimale Personalkosten. Durch eine sehr schnelle Lernkurve ultraschallunerfahrener Untersucher von nur 20 Fällen unter Supervision [122, 144, 145] und die einfache Bedienung ist das Verfahren schnell zu erlernen und kann auch vom Pflegepersonal [145-147] angewendet werden.

Anwendung

Wie bereits in *Kapitel 2.4* beschrieben ist das USCOM[®] einfach, schnell und bettseitig anwendbar. Nachdem der Zeitaufwand für eine Untersuchung gering ist und für den Patienten keine Risiken bestehen, kann die Messung beliebig oft wiederholt werden, um einen genaueren Einblick in die hämodynamische Entwicklung des Patienten zu erhalten oder die Therapie individuell anpassen zu können.

Fazit: Das USCOM® ist ein nahezu risikofreies Verfahren zur schnellen, nicht-invasiven Analyse des Herzzeitvolumens in Echtzeit. Die Methode ist nach einer kurzen Lernphase leicht durchzuführen und kosteneffizient. Die Messwerte korrelieren gut mit den mittels Echokardiographie bestimmten Parametern. Es scheint geeignet zu sein, den klinischen Standard Echokardiographie zu ergänzen.

4.1.2 Laborparameter

Biochemische Marker könnten, zusätzlich zur Echokardiographie angewandt, zur frühzeitigen Erkennung Chemotherapie-induzierter kardialer Schädigung beitragen. Von Vorteil wäre dabei neben der Kosteneffizienz die leichte und zeitsparende Bestimmung der Parameter im Rahmen der regulären Blutentnahme. So wäre bei erwiesener Sensitivität und Spezifität ein regelmäßigeres Basismonitoring möglich, welches im Verdachtsfall u.a. durch Echokardiographie überprüft und ergänzt werden könnte und somit ein frühzeitiges Eingreifen, sei es durch medikamentöse Intervention oder Therapieumstellung, ermöglicht.

Kardiales Troponin I

Kardiale Troponine werden als Marker und Prognosefaktoren subklinischer myokardialer Schädigung angesehen [88-97, 99]. Ihr prädiktiver Wert wird bei moderaten Anstiegen innerhalb des Referenzbereichs allerdings noch kontrovers diskutiert [90, 95, 100]. In der vorliegenden Studie reagierte der cTnI-Spiegel auf die Infusion monoklonaler Antikörper nicht.

In der Anthrazyklin-Gruppe dagegen waren nach drei Monaten die Spiegel von fünf Patienten angestiegen. In zwei Fällen korrelierte dies mit einem Abfall der EF. Dass bei keinem Probanden frühe Veränderungen durch das akute Ereignis der Infusion nachzuweisen waren, liegt an der Tatsache, dass das Troponin typischerweise erst einige Tage nach der Chemotherapie ansteigt, und somit in unseren Messintervallen nicht erfasst wurde [95, 98].

Natriuretische Peptide

Es gibt bislang nur wenige Studien, die die Rolle der NP unter Chemotherapie untersucht haben. Einige Autoren schlossen, dass eine Assoziation zwischen linksventrikulärer Dysfunktion und erhöhten Konzentrationen natriuretischer Peptide besteht [102, 108-112, 148]. Es existieren auch Berichte, die BNP [97, 113, 114] und NT-proBNP [106, 115] als nützliche Marker zur Erkennung bereits subklinischer kardialer Dysfunktion beschreiben. Aktuelle Studien lieferten allerdings weniger überzeugende Ergebnisse [100, 116, 117].

Die vorliegende Studie evaluierte den Wert von NT-proBNP und BNP als frühe Marker subklinischer Kardiotoxizität sowohl bei Anthrazyklin-behandelten Patienten als auch unter potenziell kardiotoxischen Antikörper-Therapien. Nachdem die Spiegel der NP durch Alter, Geschlecht, Nierenerkrankungen und Adipositas beeinflusst sein können [101], wurden die Werte in ihrem intraindividuellen Verlauf und unabhängig von Absolutwerten betrachtet.

Unsere Ergebnisse unterstützen vorangehende Berichte über eine enge Beziehung zwischen den Spiegeln der NP und kardialer Toxizität bei Anthrazyklin-behandelten Patienten. Bei den durch einen signifikanten Anstieg der NP auffälligen Patienten verschlechterte sich die EF im weiteren Studienverlauf.

Außerdem verschlechterte sich die EF bei allen Patienten, deren NT-proBNP-Spiegel unmittelbar nach der Anthrazyklin-Infusion angestiegen war, im weiteren Studienverlauf. So könnte die unmittelbare Veränderung des NT-proBNPs ein prognostischer Marker zur Identifizierung von durch Kardiotoxizität besonders gefährdeter Patienten sein.

Auf den Langzeitverlauf der EF der mit Trastuzumab und Cetuximab behandelten Patienten ließen die NP keine Rückschlüsse zu, lieferten allerdings interessante Hinweise zum Toxizitätsprofil der monoklonalen Antikörper (*siehe Kapitel 4.2*). Bei den Probanden der Bevacizumab-Gruppe korrelierte ein signifikanter Anstieg der natriuretischen Peptide mit einem späteren Abfall der EF.

Fazit: Für die Anthrazyklintherapie scheinen neben cTnI insbesondere die Natriuretischen Peptide vielversprechende Marker früher myokardialer Schädigungen zu sein. Auch in der Überwachung der kardialen Funktion unter monoklonaler Antikörpertherapie, insbesondere bei Bevacizumab, könnten die Natriuretischen Peptide eine Rolle spielen.

4.2 Sekundäres Studienziel: Aussagen über das Toxizitätsprofil

4.2.1 USCOM[®]

Die Reaktion der mit dem USCOM[®] messbaren hämodynamischen Parameter auf die Infusion der potenziell kardiotoxischen Therapien unterschied sich in den verschiedenen Gruppen: Auf die Anthrazyklin-Erstgabe stiegen sowohl Herzfrequenz als auch Schlagvolumen an - und damit das Herzzeitvolumen. In der Bevacizumab- und Cetuximab-Gruppe stiegen SV und HMV trotz gesunkener HF an. Nach der Trastuzumab-Infusion sanken dagegen alle Parameter ab.

Dies zeigt deutlich, wie unterschiedlich die akute hämodynamische Reaktion auf die verschiedenen Therapeutika ist. Um Rückschlüsse auf das Toxizitätsprofil ziehen zu können wären allerdings selbstverständlich Studien an größeren, definierten Patientengruppen notwendig.

4.2.2 Biochemische Marker

Insbesondere aus der Betrachtung der zum Teil sehr deutlichen Laborwertveränderungen auf das akute Ereignis der Infusion ließen sich interessante Rückschlüsse auf das Toxizitätsprofil der einzelnen Therapien treffen. Sie unterstützen die Theorie (siehe Tab. 1), dass der Anthrazyklin-induzierten Toxizität eine Integritätsstörung des Myokards mit ultrastrukturellen Veränderungen zu Grunde liegt (welche durch die ansteigenden Spiegel von cTnI und der NP nachzuvollziehen sind), während die durch monoklonale Antikörper hervorgerufenen Toxizität eine myokardiale Dysfunktion darstellt, bei der auf Grund der erhaltenen Integrität kein kardiales Troponin freigesetzt wird, sondern lediglich NP als Marker der Dysfunktion nachweisbar sind.

In der Trastuzumab-Gruppe zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen therapieerfahrenen und -unerfahrenen Patientinnen in der Reaktion auf das Ereignis der Infusion. Die Patientinnen reagierten auf die Erstgabe mit einem Anstieg der NP, welcher im weiteren Studienverlauf komplett rückläufig war. Therapieerfahrene Patientinnen zeigten auf das akute Infusionsereignis keine laborchemische Reaktion. Ihre Laborspiegel stiegen im weiteren Studienverlauf dagegen stetig an. Dies legt die Vermutung nahe, dass eine gewisse Gewöhnung an die akute kardiale Beanspruchung durch das Trastuzumab eintritt. Studienergebnisse, nach denen die Trastuzumab-induzierte Form der kardialen Toxizität nicht im bisher angenommenen Rahmen reversibel ist [55], werden unterstützt.

Betrachtet man die beiden im Zusammenhang mit kardialer Toxizität bisher weniger untersuchten monoklonalen Antikörper Cetuximab und Bevacizumab, so reagierten die Cetuximab-behandelten Patienten auf die Infusion stark, während bei den Bevacizumab-behandelten Probanden die Reaktion auf das Ereignis der Infusion unspezifisch war.

Fazit: Die Untersuchung der biochemischen Marker unterstützte die Theorie zweier verschiedener Typen von Kardiotoxizität.

4.3 Limitationen der Studie

Stichprobenumfang

Die Stichprobe ist mit 68 Probanden verteilt auf vier Gruppen nur von geringem Umfang. Dies limitiert insbesondere die Subgruppenanalysen und die Anwendung komplexerer statistischer Verfahren.

Tatsächlich bewegt sich die Gruppengröße der vorliegenden Studie aber im Bereich vergleichbarer Untersuchungen: In der bereits dargestellten Literatur betragen die Stichprobengrößen zwischen zehn [131] und 50 [120] Patienten.

Repräsentativität der Stichprobe

Die Stichprobe entstammt der Population der hämatoonkologischen Abteilung einer Universitätsklinik. Mit einem mittleren Karnofsky-Index von 91,32 (SD 13,16) handelte es sich um ein für die Hämatoonkologie überdurchschnittlich leistungsfähiges Patientengut. Die Auswahl der einzuschließenden Patienten war nicht auf die Erstgabe der jeweiligen Substanz eingeengt. Diese Bedingungen schränken die Repräsentativität der Stichprobe ein, was bei Verallgemeinerungen zu berücksichtigen ist.

Auswahl der Untersuchungszeitpunkte

Die Patienten wurden über einen Zeitraum von drei Monaten untersucht. In Anbetracht dessen, dass die gefürchtete chronische Kardiotoxizität im Allgemeinen erst einige Monate bis Jahre nach Therapiebeginn auftritt [11, 12], ist dieser Beobachtungszeitraum relativ kurz. Die Untersuchung erlaubt keine Rückschlüsse darauf, ob Veränderungen der Hämodynamik frühe und damit reversible Erscheinungen darstellen oder mit einer späteren Kardiomyopathie assoziiert sind.

Für die Erfassung kardialer Schädigungen durch Troponin I waren die Zeitpunkte ungünstig gewählt. Nachdem das Troponin erst einige Tage nach der Chemotherapie ansteigt [95, 98] ist die gewählte Untersuchungsfrequenz (unmittelbar nach der Infusion und nach einer Woche) für die Erfassung eventueller Anstiege des Troponins wenig sensibel. Auf Grund der Gegebenheiten des klinischen Alltags einer Universitätsklinik war es nicht immer möglich, die Echokardiographien unmittelbar zeitnah zur USCOM[®]-Untersuchung durchzuführen.

Laboruntersuchungen

Nachdem die Spiegel der NP durch jede Veränderung des Volumenstatus oder des linksventrikulären Drucks beeinflusst werden, könnte jede therapeutische Maßnahme mit Einfluss auf den Volumenstatus des Patienten zu einem gewissen Maß Einfluss auf die erhobenen Werte genommen haben.

Fazit: Die wichtigsten Limitationen der vorliegenden Studie ergeben sich aus dem begrenzten Stichprobenumfang, der Patientenauswahl und der Frequenz der Untersuchungszeitpunkte.

4.4 Zusammenfassung, Ausblick

Das USCOM[®] ist ein nahezu risikofreies Verfahren zur schnellen, nicht-invasiven Analyse des HMV in Echtzeit. Die Methode ist nach einer kurzen Lernphase leicht durchzuführen, kosteneffizient und die Messwerte korrelieren gut mit den mittels Echokardiographie erhobenen Parametern. Es scheint zur Überwachung der kardialen Funktion unter potenziell kardiotoxischer antineoplastischer Therapie geeignet zu sein. Neben konventionellen Parametern ermöglicht das USCOM[®] die Bestimmung einer Reihe fortschrittlicher Parameter (z.B. SVR), deren Wert für die hämodynamische Diagnostik noch zu ermitteln ist.

Auch die biochemischen Marker lieferten in dieser Pilotstudie vielversprechende Ergebnisse. Für die Anthrazyklintherapie scheinen neben cTnI vor allem die NP Marker früher myokardialer Schädigung zu sein. Hier könnte insbesondere die frühe Veränderung des NT-proBNP-Spiegels bei der Anthrazyklin-Erstgabe eine wichtige Rolle spielen. Doch auch in der Überwachung der kardialen Funktion unter monoklonaler Antikörpertherapie könnten die NP eine Rolle spielen.

Zur weiteren Evaluation beider Verfahren sind umfangreichere Studien innerhalb definierter Patientengruppen notwendig und bereits initiiert.

5 Zusammenfassung

Hintergrund

Klinisches Standardverfahren zur Überwachung der linksventrikulären Funktion unter potenziell kardiotoxischer antineoplastischer Therapie ist die transthorakale Echokardiographie. Ziel dieser Studie war die Evaluation des USCOM[®] und der Laborparameter BNP, NT-proBNP und cTnI in der Überwachung der Herzfunktion unter potenziell kardiotoxischer antineoplastischer Therapie.

Patienten und Methoden

Bei insgesamt 68 Patienten [Anthrazykline (A) n=21, Trastuzumab (T) n=10, Bevacizumab (B) n=19, Cetuximab (C) n=18] wurde vor (T0) und nach (T1) der Infusion des potenziell kardiotoxischen Agens, nach einer Woche (T2) und nach drei Monaten (T3) eine Untersuchung mit dem USCOM[®] durchgeführt und die Laborspiegel bestimmt. Parallel dazu erfolgte eine echokardiographische Untersuchung vor und drei Monate nach Therapiebeginn. Die Ergebnisse von USCOM[®] (SV_{USCOM}), Echokardiographie (EF_{Echo}) und die Laborspiegel wurden zu den jeweiligen Zeitpunkten korreliert.

Ergebnisse

Kein Patient entwickelte klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz. Innerhalb der Patientengruppen korrelierten die in der Echokardiographie erhobenen Befunde (EF_{Echo}) direkt mit den im USCOM[®] erhobenen Parametern (SV_{USCOM}) und indirekt mit den Spiegeln der natriuretschen Peptide. Der zeitliche Aufwand einer USCOM[®]-Untersuchung betrug dabei weniger als eine Minute.

Zusammenfassung

Das Doppler-basierte USCOM[®]-Verfahren ist ein nahezu risikofreies Verfahren zur schnellen, nicht-invasiven Analyse des HMV in Echtzeit und scheint zur Überwachung der kardialen Funktion unter potenziell kardiotoxischer antiproliferativer Therapie geeignet zu sein. Die Methode ist nach einer kurzen Lernphase leicht durchzuführen und kosteneffizient. Für die Anthrazyklintherapie scheinen die natriuretischen Peptide Marker früher myokardialer Schädigung zu sein.

Zur weiteren Evaluation beider Verfahren sind umfangreichere Studien innerhalb definierter Patientengruppen notwendig und bereits initiiert.

6 Anhang

6.1 Literaturverzeichnis

1. Von Hoff, D.D., M. Rozenzweig, and M. Piccart, *The cardiotoxicity of anti-cancer agents*. Semin Oncol, 1982. 9(1): p. 23-33.
2. Swain, S.M., F.S. Whaley, and M.S. Ewer, *Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials*. Cancer, 2003. 97(11): p. 2869-79.
3. Tokarska-Schlattner, M., et al., *New insights into doxorubicin-induced cardiotoxicity: the critical role of cellular energetics*. J Mol Cell Cardiol, 2006. 41(3): p. 389-405.
4. Zuppinger, C., F. Timolati, and T.M. Suter, *Pathophysiology and diagnosis of cancer drug induced cardiomyopathy*. Cardiovasc Toxicol, 2007. 7(2): p. 61-6.
5. Floyd, J., J.P. Morgan, and M.C. Perry, *Cardiotoxicity of anthracycline-like chemotherapy agents*, in <http://www.uptodate.com>. 06.05.2008.
6. Olson, R.D. and P.S. Mushlin, *Doxorubicin cardiotoxicity: analysis of prevailing hypotheses*. Faseb J, 1990. 4(13): p. 3076-86.
7. Jain, D., *Cardiotoxicity of doxorubicin and other anthracycline derivatives*. J Nucl Cardiol, 2000. 7(1): p. 53-62.
8. Schimmel, K.J., et al., *Cardiotoxicity of cytotoxic drugs*. Cancer Treat Rev, 2004. 30(2): p. 181-91.
9. Dazzi, H., K. Kaufmann, and F. Follath, *Anthracycline-induced acute cardiotoxicity in adults treated for leukaemia. Analysis of the clinico-pathological aspects of documented acute anthracycline-induced cardiotoxicity in patients treated for acute leukaemia at the University Hospital of Zurich, Switzerland, between 1990 and 1996*. Ann Oncol, 2001. 12(7): p. 963-6.
10. Krupicka, J., et al., *Echocardiographic evaluation of acute cardiotoxicity in the treatment of Hodgkin disease according to the German Hodgkin's Lymphoma Study Group*. Leuk Lymphoma, 2002. 43(12): p. 2325-9.
11. Goorin, A.M., et al., *Initial congestive heart failure, six to ten years after doxorubicin chemotherapy for childhood cancer*. J Pediatr, 1990. 116(1): p. 144-7.
12. Steinherz, L.J., et al., *Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy*. Jama, 1991. 266(12): p. 1672-7.
13. Elliott, P., *Pathogenesis of cardiotoxicity induced by anthracyclines*. Semin Oncol, 2006. 33(3 Suppl 8): p. S2-7.
14. Goethals, I., et al., *The clinical value of nuclear medicine in the assessment of irradiation-induced and anthracycline-associated cardiac damage*. Ann Oncol, 2002. 13(9): p. 1331-9.
15. Felker, G.M., et al., *Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy*. N Engl J Med, 2000. 342(15): p. 1077-84.
16. Shan, K., A.M. Lincoff, and J.B. Young, *Anthracycline-induced cardiotoxicity*. Ann Intern Med, 1996. 125(1): p. 47-58.
17. Allen, J., et al., *Mitral regurgitation after anthracycline treatment for childhood malignancy*. Heart, 2001. 85(4): p. 430-2.
18. Legha, S.S., et al., *Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion*. Ann Intern Med, 1982. 96(2): p. 133-9.
19. Torti, F.M., et al., *Reduced cardiotoxicity of doxorubicin delivered on a weekly schedule. Assessment by endomyocardial biopsy*. Ann Intern Med, 1983. 99(6): p. 745-9.

20. Valero, V., et al., *Phase II trial of liposome-encapsulated doxorubicin, cyclophosphamide, and fluorouracil as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer*. J Clin Oncol, 1999. 17(5): p. 1425-34.
21. Berry, G., et al., *The use of cardiac biopsy to demonstrate reduced cardiotoxicity in AIDS Kaposi's sarcoma patients treated with pegylated liposomal doxorubicin*. Ann Oncol, 1998. 9(7): p. 711-6.
22. Chen, B., et al., *Molecular and cellular mechanisms of anthracycline cardiotoxicity*. Cardiovasc Toxicol, 2007. 7(2): p. 114-21.
23. Dresdale, A., et al., *Prospective evaluation of doxorubicin-induced cardiomyopathy resulting from postsurgical adjuvant treatment of patients with soft tissue sarcomas*. Cancer, 1983. 52(1): p. 51-60.
24. Appel, J.M., et al., *Anthracycline-induced chronic cardiotoxicity and heart failure*. Acta Oncol, 2007. 46(5): p. 576-80.
25. Singal, P.K. and N. Iliskovic, *Doxorubicin-induced cardiomyopathy*. N Engl J Med, 1998. 339(13): p. 900-5.
26. Barry, E., et al., *Anthracycline-induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention and management*. Expert Opin Pharmacother, 2007. 8(8): p. 1039-58.
27. Deng, S. and L. Wojnowski, *Genotyping the risk of anthracycline-induced cardiotoxicity*. Cardiovasc Toxicol, 2007. 7(2): p. 129-34.
28. Xu, M.F., et al., *Effects by doxorubicin on the myocardium are mediated by oxygen free radicals*. Life Sci, 2001. 68(8): p. 889-901.
29. Hrdina, R., et al., *Anthracycline-induced cardiotoxicity*. Acta Medica (Hradec Kralove), 2000. 43(3): p. 75-82.
30. Escriba, P.V., M. Sastre, and J.A. Garcia-Sevilla, *Disruption of cellular signaling pathways by daunomycin through destabilization of nonlamellar membrane structures*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995. 92(16): p. 7595-9.
31. Papadopoulou, L.C., et al., *Structural and functional impairment of mitochondria in adriamycin-induced cardiomyopathy in mice: suppression of cytochrome c oxidase II gene expression*. Biochem Pharmacol, 1999. 57(5): p. 481-9.
32. Lebrecht, D., et al., *Time-dependent and tissue-specific accumulation of mtDNA and respiratory chain defects in chronic doxorubicin cardiomyopathy*. Circulation, 2003. 108(19): p. 2423-9.
33. Jeyaseelan, R., et al., *Molecular mechanisms of doxorubicin-induced cardiomyopathy. Selective suppression of Reiske iron-sulfur protein, ADP/ATP translocase, and phosphofructokinase genes is associated with ATP depletion in rat cardiomyocytes*. J Biol Chem, 1997. 272(9): p. 5828-32.
34. Aries, A., et al., *Essential role of GATA-4 in cell survival and drug-induced cardiotoxicity*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. 101(18): p. 6975-80.
35. Tokarska-Schlattner, M., et al., *Acute toxicity of doxorubicin on isolated perfused heart: response of kinases regulating energy supply*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005. 289(1): p. H37-47.
36. Wang, S., et al., *Doxorubicin induces apoptosis in normal and tumor cells via distinctly different mechanisms. intermediacy of H(2)O(2)- and p53-dependent pathways*. J Biol Chem, 2004. 279(24): p. 25535-43.
37. Kalivendi, S.V., et al., *Doxorubicin activates nuclear factor of activated T-lymphocytes and Fas ligand transcription: role of mitochondrial reactive oxygen species and calcium*. Biochem J, 2005. 389(Pt 2): p. 527-39.

38. Zhou, S., et al., *Cumulative and irreversible cardiac mitochondrial dysfunction induced by doxorubicin*. *Cancer Res*, 2001. 61(2): p. 771-7.
39. Wallace, K.B., *Doxorubicin-induced cardiac mitochondrionopathy*. *Pharmacol Toxicol*, 2003. 93(3): p. 105-15.
40. Arai, M., et al., *Sarcoplasmic reticulum genes are selectively down-regulated in cardiomyopathy produced by doxorubicin in rabbits*. *J Mol Cell Cardiol*, 1998. 30(2): p. 243-54.
41. Goldhaber, J.I., *Free radicals enhance Na⁺/Ca²⁺ exchange in ventricular myocytes*. *Am J Physiol*, 1996. 271(3 Pt 2): p. H823-33.
42. Kapelko, V.I., et al., *Abnormal myocardial calcium handling in the early stage of adriamycin cardiomyopathy*. *Arch Physiol Biochem*, 1996. 104(2): p. 185-91.
43. Campbell, D.L., J.S. Stamler, and H.C. Strauss, *Redox modulation of L-type calcium channels in ferret ventricular myocytes. Dual mechanism regulation by nitric oxide and S-nitrosothiols*. *J Gen Physiol*, 1996. 108(4): p. 277-93.
44. Lim, C.C., et al., *Anthracyclines induce calpain-dependent titin proteolysis and necrosis in cardiomyocytes*. *J Biol Chem*, 2004. 279(9): p. 8290-9.
45. Kang, Y.J., Y. Chen, and P.N. Epstein, *Suppression of doxorubicin cardiotoxicity by overexpression of catalase in the heart of transgenic mice*. *J Biol Chem*, 1996. 271(21): p. 12610-6.
46. Maeda, A., et al., *Doxorubicin cardiotoxicity: diastolic cardiac myocyte dysfunction as a result of impaired calcium handling in isolated cardiac myocytes*. *Jpn Circ J*, 1998. 62(7): p. 505-11.
47. Hasinoff, B.B., *Chemistry of dexrazoxane and analogues*. *Semin Oncol*, 1998. 25(4 Suppl 10): p. 3-9.
48. Meinardi, M.T., et al., *Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity*. *Cancer Treat Rev*, 1999. 25(4): p. 237-47.
49. Floyd, J., J.P. Morgan, and M.C. Perry, *Cardiotoxicity of nonanthracycline cancer chemotherapy agents*, in <http://www.uptodate.com>. 06.05.2008.
50. Yeh, E.T., et al., *Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management*. *Circulation*, 2004. 109(25): p. 3122-31.
51. Seidman, A., et al., *Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience*. *J Clin Oncol*, 2002. 20(5): p. 1215-21.
52. Keefe, D.L., *Trastuzumab-associated cardiotoxicity*. *Cancer*, 2002. 95(7): p. 1592-600.
53. Perez, E.A. and R. Rodeheffer, *Clinical cardiac tolerability of trastuzumab*. *J Clin Oncol*, 2004. 22(2): p. 322-9.
54. Ewer, M.S. and S.M. Lippman, *Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity*. *J Clin Oncol*, 2005. 23(13): p. 2900-2.
55. Telli, M.L., et al., *Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility*. *J Clin Oncol*, 2007. 25(23): p. 3525-33.
56. Crone, S.A., et al., *ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy*. *Nat Med*, 2002. 8(5): p. 459-65.
57. Erickson, S.L., et al., *ErbB3 is required for normal cerebellar and cardiac development: a comparison with ErbB2-and heregulin-deficient mice*. *Development*, 1997. 124(24): p. 4999-5011.
58. Lee, K.F., et al., *Requirement for neuregulin receptor erbB2 in neural and cardiac development*. *Nature*, 1995. 378(6555): p. 394-8.
59. Speyer, J., *Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical experience*. *J Clin Oncol*, 2002. 20(5): p. 1156-7.

60. Grazette, L.P., et al., *Inhibition of ErbB2 causes mitochondrial dysfunction in cardiomyocytes: implications for herceptin-induced cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2004. 44(11): p. 2231-8.
61. Galderisi, M., et al., *Cancer therapy and cardiotoxicity: the need of serial Doppler echocardiography*. Cardiovasc Ultrasound, 2007. 5: p. 4.
62. Force, T., D.S. Krause, and R.A. Van Etten, *Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition*. Nat Rev Cancer, 2007. 7(5): p. 332-44.
63. Drimal, J., et al., *Cardiovascular toxicity of the first line cancer chemotherapeutic agents: doxorubicin, cyclophosphamide, streptozotocin and bevacizumab*. Neuro Endocrinol Lett, 2006. 27 Suppl 2: p. 176-9.
64. Kabbinavar, F., et al., *Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2003. 21(1): p. 60-5.
65. Hurwitz, H., et al., *Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med, 2004. 350(23): p. 2335-42.
66. Saif, M.W. and R. Mehra, *Incidence and management of bevacizumab-related toxicities in colorectal cancer*. Expert Opin Drug Saf, 2006. 5(4): p. 553-66.
67. Cooper, L.T., et al., *The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology*. Circulation, 2007. 116(19): p. 2216-33.
68. Bristow, M.R., et al., *Dose-effect and structure-function relationships in doxorubicin cardiomyopathy*. Am Heart J, 1981. 102(4): p. 709-18.
69. Torti, F.M., et al., *Cardiotoxicity of epirubicin and doxorubicin: assessment by endomyocardial biopsy*. Cancer Res, 1986. 46(7): p. 3722-7.
70. Isner, J.M., et al., *Clinical and morphologic cardiac findings after anthracycline chemotherapy. Analysis of 64 patients studied at necropsy*. Am J Cardiol, 1983. 51(7): p. 1167-74.
71. Mason, J.W., et al., *Invasive and noninvasive methods of assessing adriamycin cardiotoxic effects in man: superiority of histopathologic assessment using endomyocardial biopsy*. Cancer Treat Rep, 1978. 62(6): p. 857-64.
72. Schwartz, R.G., et al., *Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. Seven-year experience using serial radionuclide angiocardiology*. Am J Med, 1987. 82(6): p. 1109-18.
73. Perez, E. and J. Morgan, *Cardiotoxicity of trastuzumab*, in <http://www.uptodate.com>. 23.07.2008.
74. Cheitlin, M.D., et al., *ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography)*. Circulation, 2003. 108(9): p. 1146-62.
75. Cheitlin, M.D., et al., *ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography*. Circulation, 1997. 95(6): p. 1686-744.
76. Breithardt, O.A. and F.A. Flachskampf, *[Echocardiography: assessment of global systolic left ventricular function]*. Dtsch Med Wochenschr, 2008. 133(13): p. 650-3.

77. Danias, P. and G. Heller, *Noninvasive methods for measurement of left ventricular systolic function*, in <http://www.uptodate.com>. 06.05.2008.
78. Kremer, L.C. and H.N. Caron, *Anthracycline cardiotoxicity in children*. N Engl J Med, 2004. 351(2): p. 120-1.
79. Wackers, F.J., et al., *Multiple gated cardiac blood pool imaging for left ventricular ejection fraction: validation of the technique and assessment of variability*. Am J Cardiol, 1979. 43(6): p. 1159-66.
80. McKillop, J.H., et al., *Sensitivity and specificity of radionuclide ejection fractions in doxorubicin cardiotoxicity*. Am Heart J, 1983. 106(5 Pt 1): p. 1048-56.
81. Kuecherer, H.F., et al., *Doppler echocardiographic assessment of left ventricular filling dynamics in patients with coronary heart disease and normal systolic function*. Eur Heart J, 1988. 9(6): p. 649-56.
82. Zarich, S.W., et al., *Diastolic abnormalities in young asymptomatic diabetic patients assessed by pulsed Doppler echocardiography*. J Am Coll Cardiol, 1988. 12(1): p. 114-20.
83. Carrio, I., et al., *Detection of doxorubicin cardiotoxicity in patients with sarcomas by indium-111-antimyosin monoclonal antibody studies*. J Nucl Med, 1993. 34(9): p. 1503-7.
84. Carrio, I., et al., *Indium-111-antimyosin and iodine-123-MIBG studies in early assessment of doxorubicin cardiotoxicity*. J Nucl Med, 1995. 36(11): p. 2044-9.
85. Sisson, J.C., et al., *Metaiodobenzylguanidine to map scintigraphically the adrenergic nervous system in man*. J Nucl Med, 1987. 28(10): p. 1625-36.
86. Tjeerdsma, G., et al., *Early detection of anthracycline induced cardiotoxicity in asymptomatic patients with normal left ventricular systolic function: autonomic versus echocardiographic variables*. Heart, 1999. 81(4): p. 419-23.
87. Postma, A., et al., *Late cardiotoxicity after treatment for a malignant bone tumor*. Med Pediatr Oncol, 1996. 26(4): p. 230-7.
88. Antman, E.M., *Decision making with cardiac troponin tests*. N Engl J Med, 2002. 346(26): p. 2079-82.
89. Herman, E.H., et al., *Correlation between serum levels of cardiac troponin-T and the severity of the chronic cardiomyopathy induced by doxorubicin*. J Clin Oncol, 1999. 17(7): p. 2237-43.
90. Lipshultz, S.E., et al., *Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury*. Circulation, 1997. 96(8): p. 2641-8.
91. Herman, E.H., et al., *The use of serum levels of cardiac troponin T to compare the protective activity of dexrazoxane against doxorubicin- and mitoxantrone-induced cardiotoxicity*. Cancer Chemother Pharmacol, 2001. 48(4): p. 297-304.
92. Herman, E.H., et al., *Use of cardiac troponin T levels as an indicator of doxorubicin-induced cardiotoxicity*. Cancer Res, 1998. 58(2): p. 195-7.
93. Specchia, G., et al., *Monitoring of cardiac function on the basis of serum troponin I levels in patients with acute leukemia treated with anthracyclines*. J Lab Clin Med, 2005. 145(4): p. 212-20.
94. Cardinale, D., et al., *Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy*. Ann Oncol, 2002. 13(5): p. 710-5.
95. Auner, H.W., et al., *Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies*. Ann Hematol, 2003. 82(4): p. 218-22.

96. Cardinale, D., et al., *Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy*. *Circulation*, 2004. 109(22): p. 2749-54.
97. Koh, E., T. Nakamura, and H. Takahashi, *Troponin-T and brain natriuretic peptide as predictors for adriamycin-induced cardiomyopathy in rats*. *Circ J*, 2004. 68(2): p. 163-7.
98. Kremer, L.C., et al., *Troponin T in the first 24 hours after the administration of chemotherapy and the detection of myocardial damage in children*. *Eur J Cancer*, 2002. 38(5): p. 686-9.
99. Cardinale, D., et al., *Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy*. *J Am Coll Cardiol*, 2000. 36(2): p. 517-22.
100. Dodos, F., et al., *Usefulness of myocardial performance index and biochemical markers for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults*. *Clin Res Cardiol*, 2008.
101. Daniels, L.B. and A.S. Maisel, *Natriuretic peptides*. *J Am Coll Cardiol*, 2007. 50(25): p. 2357-68.
102. Chircop, R. and G.A. Jelinek, *B-type natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in the emergency department*. *Emerg Med Australas*, 2006. 18(2): p. 170-9.
103. Nakao, K., et al., *Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: Natriuretic peptide receptors*. *J Hypertens*, 1992. 10(10): p. 1111-4.
104. Nakao, K., et al., *Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. I: Natriuretic peptides*. *J Hypertens*, 1992. 10(9): p. 907-12.
105. O'Hanlon, R., et al., *The biologic variability of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in stable heart failure patients*. *J Card Fail*, 2007. 13(1): p. 50-5.
106. Sandri, M.T., et al., *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction?* *Clin Chem*, 2005. 51(8): p. 1405-10.
107. Gardner, R.S., et al., *N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure*. *Eur Heart J*, 2003. 24(19): p. 1735-43.
108. Nousiainen, T., et al., *Natriuretic peptides during the development of doxorubicin-induced left ventricular diastolic dysfunction*. *J Intern Med*, 2002. 251(3): p. 228-34.
109. Nousiainen, T., et al., *Natriuretic peptides as markers of cardiotoxicity during doxorubicin treatment for non-Hodgkin's lymphoma*. *Eur J Haematol*, 1999. 62(2): p. 135-41.
110. Snowden, J.A., et al., *Assessment of cardiotoxicity during haemopoietic stem cell transplantation with plasma brain natriuretic peptide*. *Bone Marrow Transplant*, 2000. 26(3): p. 309-13.
111. Meinardi, M.T., et al., *Prospective evaluation of early cardiac damage induced by epirubicin-containing adjuvant chemotherapy and locoregional radiotherapy in breast cancer patients*. *J Clin Oncol*, 2001. 19(10): p. 2746-53.
112. Hayakawa, H., et al., *Plasma levels of natriuretic peptides in relation to doxorubicin-induced cardiotoxicity and cardiac function in children with cancer*. *Med Pediatr Oncol*, 2001. 37(1): p. 4-9.
113. Suzuki, T., et al., *Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration*. *Am Heart J*, 1998. 136(2): p. 362-3.

114. Okumura, H., et al., *Brain natriuretic peptide is a predictor of anthracycline-induced cardiotoxicity*. Acta Haematol, 2000. 104(4): p. 158-63.
115. Germanakis, I., et al., *Correlation of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels with left ventricle mass in children treated with anthracyclines*. Int J Cardiol, 2006. 108(2): p. 212-5.
116. Pichon, M.F., et al., *Drug-induced cardiotoxicity studied by longitudinal B-type natriuretic peptide assays and radionuclide ventriculography*. In Vivo, 2005. 19(3): p. 567-76.
117. Daugaard, G., et al., *Natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline induced reduction in left ventricular ejection fraction*. Eur J Heart Fail, 2005. 7(1): p. 87-93.
118. Critchley, L.A., et al., *Testing the reliability of a new ultrasonic cardiac output monitor, the USCOM, by using aortic flowprobes in anesthetized dogs*. Anesth Analg, 2005. 100(3): p. 748-53, table of contents.
119. Tan, H.L., et al., *Clinical evaluation of USCOM ultrasonic cardiac output monitor in cardiac surgical patients in intensive care unit*, in *Br J Anaesth*. 2005. p. 287-91.
120. Chand, R., Y. Mehta, and N. Trehan, *Cardiac output estimation with a new Doppler device after off-pump coronary artery bypass surgery*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2006. 20(3): p. 315-9.
121. Knobloch, K., et al., *Non-invasive cardiac output determination by two-dimensional independent Doppler during and after cardiac surgery*. Ann Thorac Surg, 2005. 80(4): p. 1479-83.
122. Tan, H.L., et al., *Clinical evaluation of USCOM ultrasonic cardiac output monitor in cardiac surgical patients in intensive care unit*. Br J Anaesth, 2005. 94(3): p. 287-91.
123. Wan, L., et al., *A pilot study of pulse contour cardiac output monitoring in patients with septic shock*. Crit Care Resusc, 2005. 7(3): p. 165.
124. Zhao, X., et al., *Comparison of thermodilution bolus cardiac output and Doppler cardiac output in the early post-cardiopulmonary bypass period*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2003. 17(2): p. 193-8.
125. Stemmler, H.J., et al., *Nicht-invasives hämodynamisches Monitoring bei Intensivpatienten: Erfahrungen mit dem Doppler-basierten USCOM-System und Korrelation zu invasiven Bestimmungsmethoden*. Intensivmed, 2007. 44(6): p. 366-371.
126. Arora, D., et al., *Cardiac output estimation after off-pump coronary artery bypass: a comparison of two different techniques*. Ann Card Anaesth, 2007. 10(2): p. 132-6.
127. O'Driscoll, G., et al., *Cardiac output measurement with the USCOM ultrasonic cardiac output monitor*: presented at "2nd Asian Pacific Congress of Heart Failure (APCHF)", Singapore 2005.
128. Haas, L.E.M., et al., *Validation of the USCOM-1A cardiac output monitor in hemodynamic unstable intensive care patients*: presented at "Annual Intensive Care Society Congress", Netherlands, 2006.
129. Phillips, R., et al., *CO Measurement in preterm neonates: validation of USCOM against echocardiography*: presented at "International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine", Brussels 2006.
130. Eguchi, J.H., et al., *ultrasonic cardiac output monitor measurements in pediatric cardiac transplant patients*: presented at "The International Society for

- Heart and Lung Transplantation 27th Annual Meeting and Scientific Sessions", San Francisco 2007.
131. Lichtenthal, P.R., J.A. Sloniger, and J.G. Copeland: presented at "ASA - Anesthesiology", San Francisco 2007.
 132. *World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects.* Bull World Health Organ, 2001. 79(4): p. 373-4.
 133. *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) adopts Consolidated Guideline on Good Clinical Practice in the Conduct of Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use.* Int Dig Health Legis, 1997. 48(2): p. 231-4.
 134. Nidorf, S.M., et al., *New perspectives in the assessment of cardiac chamber dimensions during development and adulthood.* J Am Coll Cardiol, 1992. 19(5): p. 983-8.
 135. Colucci, W., *Predictors of survival in heart failure due to systolic dysfunction,* in <http://www.uptodate.com>. 23.07.2008.
 136. Lamont, E. and N. Christakis, *Survival estimates in advanced cancer,* in <http://www.uptodate.com>. 23.07.2008.
 137. Oken, M.M., et al., *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.* Am J Clin Oncol, 1982. 5(6): p. 649-55.
 138. Van den Oever, H.L., E.J. Murphy, and G.A. Christie-Taylor, *USCOM (Ultrasonic Cardiac Output Monitors) lacks agreement with thermodilution cardiac output and transoesophageal echocardiography valve measurements.* Anaesth Intensive Care, 2007. 35(6): p. 903-10.
 139. Nguyen, H.B., et al., *Interrater reliability of cardiac output measurements by transcutaneous Doppler ultrasound: implications for noninvasive hemodynamic monitoring in the ED.* Am J Emerg Med, 2006. 24(7): p. 828-35.
 140. Steel, L., et al., *Non Invasive Ultrasonic Cardiac Output (USCOM): Assessment of Ease of Use and Inter-operator Reproducibility:* presented at "31st ANZICS Conference", Hobart 2006.
 141. Gardin, J.M., et al., *Reproducibility of Doppler aortic blood flow measurements: studies on intraobserver, interobserver and day-to-day variability in normal subjects.* Am J Cardiol, 1984. 54(8): p. 1092-8.
 142. Stewart, G., et al., *Inter-rater reliability of transcutaneous Doppler ultrasound measurements of cardiac output and stroke volume in the pediatric emergency department:* presented at "Academic Emergency Medicine Consensus Conference 2007", Chicago 2007.
 143. Chan, J.S., D. Segara, and P. Nair, *Measurement of cardiac output with a non-invasive continuous wave Doppler device versus the pulmonary artery catheter: a comparative study.* Crit Care Resusc, 2006. 8(4): p. 309-14.
 144. Dey, I. and P. Sprivulis, *Emergency physicians can reliably assess emergency department patient cardiac output using the USCOM continuous wave Doppler cardiac output monitor.* Emerg Med Australas, 2005. 17(3): p. 193-9.
 145. Phillips, R.A., et al., *Feasibility of Transcutaneous Cardiac Output Monitoring Using Continuous Wave Doppler Ultrasound; Ultrasonic Cardiac Output Monitor (USCOM):* presented at "5th World Congress of Echocardiography and Vascular Ultrasound", Seoul 2001.
 146. Lau, C.P., et al., *A Rapid Ultrasonic Cardiac Output Monitor Method for Optimization of Atrioventricular Interval in Cardiac Resynchronization Therapy:*

presented at "North American Society of Pacing and Electrophysiology Conference", San Francisco, 2004.

147. Siu, C.W., et al., *Cardiac resynchronization therapy optimization by ultrasonic cardiac output monitoring (USCOM) device*. Pacing Clin Electrophysiol, 2007. 30(1): p. 50-5.
148. Clerico, A., et al., *Comparison of the diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide (BNP) and the N-terminal part of the propeptide of BNP immunoassays in chronic and acute heart failure: a systematic review*. Clin Chem, 2007. 53(5): p. 813-22.

6.2 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

6.2.1 Abbildungen

Abb. 1: USCOM [®] mit Schallkopf.....	11
Abb. 2: USCOM [®] -Untersuchung.....	13
Abb. 3: Medianes SV in Abhängigkeit von der benötigten Untersuchungszeit	18
Abb. 4: Hämodynamische Entwicklung im Studienverlauf (Gruppe A)	19
Abb. 5: Zusammenhang zwischen signifikantem EF-Abfall und SV (Gruppe A).....	19
Abb. 6: NT-proBNP und BNP (Gruppe A).....	20
Abb. 7: Zusammenhang zwischen signifikantem NT-proBNP-Anstieg und EF (Gruppe A)	20
Abb. 8: Hämodynamische Entwicklung im Studienverlauf (Gruppe H)	22
Abb. 9: Hämodynamische Entwicklung nach Erstgabe (Gruppe H).....	22
Abb. 10: Entwicklung von NT-proBNP und BNP nach Erstgabe (Gruppe H).....	23
Abb. 11: Hämodynamische Entwicklung im Studienverlauf (Gruppe B)	24
Abb. 12: Zusammenhang zwischen signifikantem EF-Abfall und SV (Gruppe B).....	24
Abb. 13: NT-proBNP und BNP (Gruppe B).....	25
Abb. 14: Zusammenhang zwischen signifikantem NT-proBNP-Anstieg und EF (Gruppe B)	25
Abb. 15: Hämodynamische Entwicklung im Studienverlauf (Gruppe C)	27
Abb. 16: Entwicklung von NT-proBNP und BNP nach Erstgabe (Gruppe C).....	27
Abb. 17: Übersicht Patient A3.....	28
Abb. 18: Übersicht Patient B17.....	28
Abb. 19: Übersicht Patient B2.....	29
Abb. 20: Übersicht Patient C10	29
Abb. 21: Übersicht Patient A17.....	30
Abb. 22: Übersicht Patient H9	30
Abb. 23: Anlotungswinkel	31

6.2.2 Tabellen

Tab. 1: Chemotherapie-induzierte Kardiotoxizität.....	5
Tab. 2: Leitlinien für die Überwachung der Herzfunktion unter Anthrazyklintherapie	6
Tab. 3: Leitlinien für die Überwachung der Herzfunktion unter Trastuzumab- Therapie.....	7
Tab. 4: Hämodynamische Parameter USCOM [®]	14
Tab. 5: Studienablauf.....	15
Tab. 6: Beschreibung der Stichprobe	16
Tab. 7: Charakteristika der schwer zu untersuchenden Patienten.....	18
Tab. 8: Mediane von EF _{ECHO} und SV _{USCOM} (Gruppe A)	19

Tab. 9: Mediane der biochemischen Marker (Gruppe A)	20
Tab. 10: Identifizierung von Patienten mit auffälligem EF-Abfall (Gruppe A)	21
Tab. 11: Mediane von EF_{ECHO} und SV_{USCOM} (Gruppe H)	21
Tab. 12: Mediane der biochemischen Marker (Gruppe H)	23
Tab. 13: Identifizierung von Patienten mit auffälligem EF-Abfall (Gruppe H)	23
Tab. 14: Mediane von EF_{ECHO} und SV_{USCOM} (Gruppe B)	24
Tab. 15: Mediane der biochemischen Marker (Gruppe B)	25
Tab. 16: Identifizierung von Patienten mit auffälligem EF-Abfall (Gruppe B)	26
Tab. 17: Mediane von Echokardiographie und $USCOM^{\circledR}$ (Gruppe C)	26
Tab. 18: Mediane der biochemischen Marker (Gruppe C)	27
Tab. 19: Identifizierung von Patienten mit auffälligem EF-Abfall (Gruppe H)	28

6.3 Formulare

Klinikum der Universität München

Medizinische Klinik und Poliklinik III – Großhadern

Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Hiddemann

Marchionistr. 15, 81377 München

Studienleitung: Priv.-Doz. Dr. med. H. J. Stemmler Tel.: 089 7095 5258

Patienteninformation und Einverständniserklärung

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

- Bitte lesen Sie dieses Informationsblatt sorgfältig durch, es enthält wichtige Informationen über diese Studie. Sie können sich vollkommen frei entscheiden, ob Sie an der Studie teilnehmen möchten oder nicht, und Sie können Ihre Teilnahme jederzeit beenden. Wenn Sie sich gegen eine Teilnahme entscheiden, hat dies keinerlei Einfluss auf Ihre weitere medizinische Versorgung. Sie wollen vielleicht auch erst mit einem Familienangehörigen/Freund sprechen, bevor Sie sich zu einer Teilnahme entschließen. Bitten Sie Ihren Arzt oder das betreuende Personal, Ihnen alles, was Sie nicht verstehen, zu erklären.

Stempel der Klinik:

Pat.-Nr.:

Kardiotoxizität bei onkologischen Patienten unter modernen „targeted Therapien“: Evaluation einer neuen Methode (USCOM)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen liegt eine Tumorerkrankung vor, die mit Medikamenten (Anthrazykline, Trastuzumab, Bevacizumab oder Cetuximab) behandelt wird. Von einzelnen dieser Medikamente ist bekannt, dass sie insbesondere nach längerfristiger Anwendung, zu einer Einschränkung der Herzfunktion führen können. Damit dies möglichst verhindert wird, wird bei Ihnen in regelmäßigen Abständen ein EKG und eine Herzechokardiographie (Herzschall) durchgeführt.

In dieser Studie möchten wir nun untersuchen, inwieweit die Ihnen verordnete systemische Therapie bestehend aus den o.g. Wirkstoffen die Herzfunktion beeinträchtigt und ob wir mit einer zusätzlichen ultraschall-basierten Untersuchungsmethode (USCOM) solche Veränderungen frühzeitiger als bisher erfassen können.

Das ultraschall-basierte USCOM-Verfahren ist eine nicht-invasive und unschädliche Methode, um bestimmte Parameter der Herzfunktion zuverlässig zu erfassen.

Ablauf

Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien werden Sie für die Studie rekrutiert. **Alle Patienten erhalten Ihre verordnete Tumorthherapie wie gewohnt in der bisherigen Dosierung.**

Das Wesen der Studie besteht in einer zusätzlichen Untersuchung (USCOM) unmittelbar vor- und nach der Erstinfusion sowie nach 1 Woche. Nach 3 Monaten erfolgt die letzte

Untersuchung um Spätveränderungen zu erfassen. Diese Ultraschalluntersuchung des Herzens wird zusätzlich zu allen standardmäßig durchgeführten Untersuchungen durchgeführt. Nebenwirkungen und Risiken einer USCOM Untersuchung sind keine bekannt und auch nicht zu erwarten.

Im Rahmen dieser Studie fällt 1 zusätzliche Blutuntersuchung (ca. 5 ml) an. Ziel dieser Blutentnahme ist die Erfassung früher Laborveränderungen die auf eine Beeinträchtigung der Herzfunktion hinweisen können.

Nutzen der Studienteilnahme

Der Nutzen Ihrer Teilnahme an dieser Studie besteht in der Möglichkeit Informationen über die Nebenwirkungsrate der Ihnen verordneten Medikamente zu erhalten, die in der Zukunft für Patienten hilfreich sein könnten, welche an einer ähnlichen Krankheit leiden.

Freiwillige Teilnahme

Die Teilnahme an diesem Behandlungsplan ist vollständig freiwillig und Sie können jederzeit von der Zusage zur Teilnahme an dieser Studie zurücktreten. Wenn Sie das tun, wird der behandelnde Arzt Sie nach bestem Wissen und Gewissen weiter behandeln. Es entstehen Ihnen hierdurch keinerlei Nachteile. Sie haben die Möglichkeit, zu jeder Zeit mit den verantwortlichen Ärzten dieses Projektes über den Fortgang der Therapie zu sprechen.

Welche Verantwortlichkeiten haben Sie?

Es ist unbedingt erforderlich, dass Sie Ihren Arzt vor Beginn der Prüfung über bisherige Erkrankungen und von Ihnen eingenommene Medikamente informieren. Geben Sie auch an, ob und wogegen Sie allergisch oder besonders empfindlich sind. Ebenso ist es notwendig, alle während der Prüfung auftretenden Gesundheitsbeeinträchtigungen, Störungen des Wohlbefindens oder Behandlungsänderungen dem Arzt mitzuteilen, auch wenn Sie einen Zusammenhang für unwahrscheinlich halten.

Was geschieht nun?

Wenn Sie Interesse haben, an dieser Studie teilzunehmen, wird Sie Ihr Arzt bitten, eine Einverständniserklärung zu unterzeichnen. Damit bestätigen Sie, dass Sie über die Studie ausreichend aufgeklärt worden sind, diese verstanden haben und einer Teilnahme zustimmen. Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit ohne Nennung von Gründen und ohne Nachteile für Ihre künftige Behandlung Ihr Einverständnis zur Teilnahme zurückziehen.

Die Prüfergebnisse werden *verschlüsselt*, d.h. ohne Nennung Ihres Namens an den Studienleiter weitergeleitet. Die richtige Aufzeichnung der Daten ist besonders wichtig für den Forschungszweck. Zur Überprüfung dürfen deshalb durch den Studienleiter bevollmächtigte Personen sowie Vertreter inländischer Behörden beim Prüfarzt Einblick in die persönlichen Krankheitsdaten/Originalaufzeichnungen des Prüfungsteilnehmers nehmen. Hierfür ist Ihre ausdrückliche Zustimmung vor Studienbeginn durch Unterzeichnung der schriftlichen Einwilligungserklärung erforderlich. Auch bei einer Veröffentlichung der Studienergebnisse wird die Identität des Studienteilnehmers nicht bekannt.

Im Falle eines Widerrufs der Einwilligung werden die gespeicherten Daten weiter verwendet. Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt (Studienleiter: PD Dr. H. J. Stemmler, Vertretung: Frau cand. med. V. Lange). Die Unterlagen werden im Studiensekretariat der Arbeitsgruppe „Onkologie“ 15 Jahre aufbewahrt. Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit meiner persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet, wenn überhaupt, werden die Daten in verschlüsselter Form verwendet.

Sollten im Verlauf der Studie neue Erkenntnisse bekannt werden, die Ihr Einverständnis zur Teilnahme beeinflussen könnten, wird Ihr Arzt Sie sofort darüber informieren.

Kontaktpersonen

Wenn Sie noch weitere Fragen im Zusammenhang mit der Studie oder der Medikation haben, wenden Sie sich bitte an:

Herrn/Frau Dr. Tel. Nr.:

Bitte bewahren Sie dieses Informationsblatt auf.

Patientenregistrierung

**Kardiotoxizität bei onkologischen Patienten unter modernen „targeted Therapien“:
Evaluation einer neuen Methode (USCOM)**

Studienleiter/Leiter der klinischen Prüfung (LKP): Priv. - Doz. Dr. med. H. J. Stemmler

Studiennummer: KardioScreen-USCOM

Klinik: _____

Station: _____

Diagnose: _____

1st-line Therapie:

€ Anthrazykline € Avastin € Herceptin € EGF (Cetuximab)

Tel.: _____

Fax: _____

Patienteninitialen : _____ / _____
(Vorname, Nachname)

Geburtsdatum: ____ / ____ / ____
Tag Monat Jahr

Datum der Registrierung: ____ / ____ / ____
Tag Monat Jahr

Senden Sie diese Seite unmittelbar nach Aufnahme bitte an:

Fax: 089 - 7095 - 8828

Antwort der Studienzentrale:

Patient kann in die Studie eingeschlossen werden

Patientennummer: _____

Patientengruppe: _____

Patient kann **nicht** in die Studie eingeschlossen werden.

Begründung: _____

Datum: _____ Unterschrift: _____

**Kardiotoxizität bei onkologischen Patienten unter modernen „targeted Therapien“:
Evaluation einer neuen Methode (USCOM)**

Patientenidentifikation :

Patienten-Initialen: _____ Geburtsdatum: _____

Tumordiagnose: _____ Datum der Erstdiagnose: _____

Gewicht: _____ kg Aktivitätsindex Karnofsky: _____% WHO: _____

Größe: _____ cm

KOF _____ m²

Tumorstadium (TNM-Klassifikation siehe Anlage) T..... N..... M.....

Histologie _____ Rezeptorstatus: ER PR HER-2/neu DAKO

Systemische Metastasen 0 ja wenn ja, wo: _____
0 nein

Aktuelle Therapie

€ Anthrazykline € EGF (Cetuximab)
€ Bevacizumab (Avastin)
€ Trastuzumab (Herceptin)

Datum erste Gabe: _____

Chemotherapie 0 nein 0 ja wenn ja, Schema: _____

Strahlentherapie 0 nein 0 ja wenn ja, Datum: _____

Dosis: _____ Gy GHD

Vorbehandlung

Operation 0 nein 0 ja wenn ja, Datum: _____

Immuntherapie 0 nein 0 ja

Strahlentherapie 0 nein 0 ja wenn ja, Datum: _____

Dosis: _____ GHD

Chemotherapie 0 nein 0 ja wenn ja, 0 adjuvant 0
metastasiert

Kardiales Monitoring

Patientenidentifikation: _____ Geburtsdatum: _____

	T 0	T 1	T 2	T 3
Datum				
Beginn				
Ende				

Therapie				
Dosis (mg/m ²)				
Begleitmedikation				

Klinik				
KPS				
ECOG				
NYHA				
Beschwerden				

Herzecho				
Datum				
HF (bpm)				
RR (sys./dia.)				
EF (%)				
FS (%)				
Besonderheiten				

USCOM				
HF (bpm)				
RR (sys./dia.)				
Zeitdauer USCOM (min.)				
CO (l/min)				
CI (l/min/m ²)				
SV (ml)				

Labor				
BNP				
CK				
CK-MB				
CK-Masse				
Myoglobin				
Troponin I				

Sonstiges				
------------------	--	--	--	--

Bemerkungen: _____

Hämodynamischer Bericht

F2B

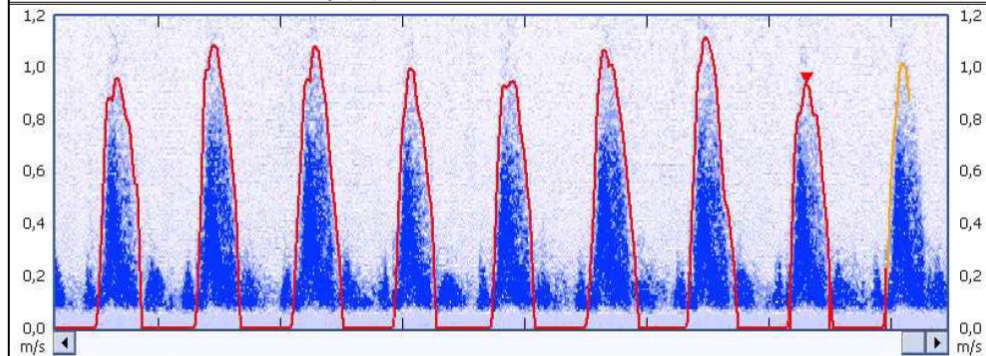
Angaben zum Patienten

Name: XXXXXXXX
 Patientenkennung:
 Geschlecht: Männlich G-Datum: XX.XX.19XX
 Grösse: 167cm OTD: 1,97cm Aortal
 Gewicht: 79kg BSA: 1,95m²
 BP sys / dia: - / -mmHg MAP / CVP: - / 0mmHg

Bediener: LANGE
 Standort: F2B

Unters-Zeit: 23.05.2007 12:47:45
 Transducer: 2,2MHz
 Karte: 1

	V	Chg	Avg
Vpk Geschwindigkeitsspitze (m/s)	0,94	0,00	0,00
Pmn Mittlerer Druckgradient (mmHg)	2	0,00	0,00
vti Geschwindigkeit-Zeit Integral (cm)	22	0,00	0,00
HR Pulszahl (bpm)	77	0,00	0,00
MD Minutenabstand (m/min)	17	0,00	0,00
ET% Prozentuale Auswurfszeit (%)	41	0,00	0,00
FT Flow Time (ms)	320	0,00	0,00
SV Schlagvolumen (cm ³)	68	0,00	0,00
SVI Stroke Volume Index (ml/m ²)	35	0,00	0,00
CO Herzleistung (l/min)	5,2	0,00	0,00
CI Herzindex (l/min/m ²)	2,7	0,00	0,00
SVR Systemic Vascular Resistance (ds cm-5)	-	0,00	0,00
SVRI SVR Index (ds cm-5m2)	-	0,00	0,00
SVV Stroke Volume Variability (%)	0,00	0,00	0,00



Bemerkungen:

23.05.2007 12:47:45

USCOM - www.uscom.com.au

6.4 Danksagung

Diese Arbeit entstand zwischen Dezember 2006 und August 2008 unter der wissenschaftlichen Leitung von Herrn PD Dr. med. H. J. Stemmler. Ich möchte mich an dieser Stelle ganz herzlich für das mir entgegengebrachte Vertrauen und die zu jeder Zeit exzellente und engagierte Betreuung bedanken.

Außerdem danke ich Frau Dr. med. S. Geiger und Herrn M. Wolff sowie meinem Kommilitonen und Mit-Doktoranden Herrn Dr. med. F. Brettner für die freundschaftliche Zusammenarbeit und Unterstützung.

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet habe. Die Stellen, die anderen Werken wörtlich oder sinngemäß entnommen sind, sind als solche kenntlich gemacht. Ich versichere weiterhin, dass die Arbeit in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegen hat.