
Kardiotoxizität unter Anthrazyklinen: Evaluation einer neuen Methode (USCOM[®])

Patricia Suhl



2012

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

Kardiotoxizität unter Anthrazyklinen:
Evaluation einer neuen Methode (USCOM[®])

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

vorgelegt von
Patricia Suhl
aus
Bad Neustadt an der Saale

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H.-J. Stemmler

Mitberichterstatter: PD Dr. med. H. L. Estner

PD Dr. med. Dr. rer.nat. H. Mückter

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. S Geiger

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 15.11.2012

In Dankbarkeit meinen Großeltern

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	6
2	ANTHRAZYKLIN-INDUZIERTE KARDIOTOXIZITÄT	7
2.1	Formen der Kardiotoxizität	7
2.1.1	Akute Kardiotoxizität	7
2.1.2	Späte Kardiotoxizität	8
2.2	Relevante Einflussgrößen	8
2.2.1	Risikofaktoren	8
2.2.2	Protektive Faktoren	9
2.3	Pathophysiologie	10
2.4	Diagnoseverfahren zum myokardialen Monitoring	10
2.4.1	Myokardbiopsie	11
2.4.2	Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion	12
2.4.2.1	Echokardiographie	13
2.4.2.2	Radionuklidventrikulographie	13
2.4.3	Myokardiale Marker: Troponin und BNP	14
2.4.4	Verfahren in der experimentellen Anwendung	14
2.4.4.1	¹²³ Iodine-Meta-Iod-Benzylguanidin-Szintigraphie	14
2.4.4.2	¹¹¹ Indium-Antimyosin-SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)	15
2.4.4.3	Herzratenvariabilität	15
2.5	Therapie	15
2.6	Rationale der Studie	16
2.6.1	Das Doppler-basierte USCOM [®] -Verfahren	16
2.6.2	Labordiagnostik und Kardiotoxizität	17
3	PATIENTEN UND METHODIK	18
3.1	Studienziele	18
3.2	Studiencharakteristik	18
3.3	Patientenauswahl	18

3.4	Studienablauf	19
3.5	Ultrasonic cardiac output monitoring – USCOM [®]	20
3.5.1	Limitationen	23
3.5.2	Vorteile.....	24
3.6	Laboranalytik	26
3.6.1	NT-pro BNP	26
3.6.2	hs-Troponin T	27
3.6.3	PIGF und sFlt-1	27
3.6.4	GDF-15.....	28
3.6.5	hs-CRP	28
3.7	Statistische Methoden	29
4	ERGEBNISSE	30
4.1	Beschreibung der Stichprobe	30
4.2	Zeitlicher Aufwand für die USCOM [®] -Untersuchung.....	32
4.3	Auswertung der erhobenen Parameter.....	33
4.3.1	Hämodynamische Parameter – Vergleich $SV_{USCOM}^{\text{®}}$ (ml) und EF_{ECHO} (%).....	33
4.3.2	Hämodynamische Parameter im Verlauf	35
4.3.3	Entwicklung der EF_{ECHO} (%) in Abhängigkeit der kumulativen Anthrazyklin-Dosis	37
4.4	Auswertung der myokardialen Marker	39
4.4.1	NT-pro BNP	39
4.4.2	hs-Troponin T	42
4.4.3	PIGF und sFlt-1	45
4.4.4	GDF-15.....	46
4.4.5	hs-CRP	47
4.4.6	Fazit	47
4.5	Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko.....	48
4.5.1	Patienten mit signifikantem EF_{ECHO} (%) -Abfall	48

4.5.2	Ausnahmefälle	51
5	DISKUSSION.....	54
5.1	Primäres Studienziel: Quantifizierung einer EF-Einschränkung und weiterer hämodynamisch wirksamer Parameter mittels USCOM®	54
5.2	Sekundäres Studienziel: Erfassung myokardialer Marker unter Anthrazyklin-basierter Therapie.....	56
5.3	Limitationen der Studie.....	59
5.4	Fazit und Ausblick	61
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	62
7	ANHANG	65
7.1	Abkürzungsverzeichnis.....	65
7.2	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	67
7.2.1	Abbildungen.....	67
7.2.2	Tabellen.....	69
7.3	Formulare	70
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	78
9	ERKLÄRUNG	92
10	DANKSAGUNG.....	93

1 Einleitung

Gerade in der letzten Dekade wurden in der onkologischen Therapie enorme Fortschritte gemacht. Auf Grund ihres breiten Wirkungsspektrums kommt dabei den Anthrazyklinen als Topoisomerase-II-Inhibitoren große Bedeutung zu, da sie die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten erheblich steigern können: „Anthracycline antibiotics are among the most effective and widely used antineoplastic drugs“ [1]. Auf der anderen Seite stellt deren kardiotoxische Wirkung ein ernsthaftes Problem für eine nicht zu unterschätzende Zahl von Patienten dar: Die Prognose aus dem Jahr 2006 für 2010, dass voraussichtlich jeder 250. Erwachsene eine maligne Erkrankung überlebt hat [2] und dabei etwa zwei Drittel mit Anthrazyklinen behandelt worden sind [3], verdeutlicht die Notwendigkeit, die Kardiotoxizität von Anthrazyklinen einzudämmen bzw. zu eliminieren. Bisher konnte jedoch noch keine effektive Methode zur Risikostratifizierung von Anthrazyklinen etabliert werden. Im Folgenden werden die USCOM[®]-Methode, ultrasound cardiac output monitor, sowie neuere myokardiale Marker (NT-pro BNP, hs-Troponin T, PIGF, sFlt-1, GDF-15 und hs-CRP) auf ihren diesbezüglich sinnvollen Einsatz analysiert.

2 Anthrazyklin-induzierte Kardiotoxizität

Seit den 1960er Jahren werden Anthrazykline in der klinischen Praxis zur Behandlung zahlreicher Krebserkrankungen eingesetzt [4]. Das Problem der kardiotoxischen Nebenwirkung wurde zwar schon früh erkannt, allerdings brachte die Forschung bislang keine relevanten Ergebnisse hervor, wie dieses Risiko minimiert werden kann. In der Zwischenzeit haben viele Studien zudem bewiesen, dass die Gesamtprävalenz Anthrazyklin-induzierter Kardiotoxizität wesentlich höher liegt als bisher vermutet [5]: Bei 20 bis 30 % der Patienten kam es innerhalb von drei Jahren zu dekompensiertem Herzversagen [6, 7]. Auch subklinische Beeinträchtigungen treten häufiger als angenommen auf: Nach zweieinhalb Jahren leiden 85 % der behandelten Population unter Pulsunregelmäßigkeiten sowie 50 % unter diastolischen Dysfunktionen [8]. Verschiedene Formen der Kardiotoxizität sind auf die Anthrazyklin-Therapie zurückzuführen: Das Spektrum reicht von relativ harmlosen Herzrhythmusstörungen bis hin zu Kardiomyopathie, Myokardinfarkt oder dekompensierter Herzinsuffizienz [9].

2.1 Formen der Kardiotoxizität

2.1.1 Akute Kardiotoxizität

Die frühe Form der Kardiotoxizität tritt bei bis zu 40 % der Patienten während oder unmittelbar nach Anthrazyklin-Applikation auf, ist jedoch vorwiegend innerhalb weniger Tage reversibel und in den meisten Fällen gut tolerierbar bis klinisch nicht evident; Sinustachykardie, unspezifische EKG-Veränderungen [10], (supra-)ventrikuläre Arrhythmien [11], Perikarditis und Myokarditis [12] sowie pathologische Blutdruckwerte [13] zählen zu den häufigsten Symptomen und lassen sich in der Regel durch ein frühzeitiges Infusionsende stoppen [14]. Ob ein Zusammenhang mit einer späteren kardialen Erkrankung besteht, wird derzeit widersprüchlich diskutiert [15, 16]. Dennoch darf dieses Risiko auf Grund seines potenziell lebensbedrohlichen Ausmaßes nicht unterschätzt werden: Die Fachliteratur verzeichnet mehrere Todesfälle in unmittelbarem Zusammenhang mit der Anthrazyklin-Gabe, die sich auf Herzversagen zurückführen lassen.

Genauere Untersuchungen ergaben Ursachen wie eine dilatative Kardiomyopathie, einen Perikarderguss bzw. mikroskopische Anzeichen einer Fibrose und Nekrose [17].

2.1.2 Späte Kardiotoxizität

Im Gegensatz zu akuten Reaktionen tritt diese späte Form Dosis abhängig auf und ist klinisch wesentlich schwerer beherrschbar. Neben EKG-Veränderungen [18] und Herzklappenschädigungen [19] führen myokardiale Umbauvorgänge – Fibrose und Hypertrophie der Myozyten – Monate bis Jahre nach Therapieende [20] zu schwerwiegenden Anomalitäten. Die aus der progressiv abfallenden Herzfunktion [21] resultierende Kardiomyopathie, die sowohl eine Erweiterung des linken Ventrikels als auch eine systolische Dysfunktion impliziert [22], stellt auf Grund der Dekompensationsgefahr eine lebensbedrohliche Komplikation dar [12].

2.2 Relevante Einflussgrößen

Der Fokus jahrelanger Forschung lag zum einen auf den Risikofaktoren für die Entstehung einer kardiotoxischen Reaktion, zum anderen auf der Entwicklung protektiver Faktoren, um so die kardiale Komplikationsrate weiter einzuschränken.

2.2.1 Risikofaktoren

Als individuelle Risikofaktoren erhöhen ein Patientenalter von über 70 Jahren, Elektrolytverschiebungen, arterielle Hypertonie und kardiale Vorerkrankungen die Komplikationsrate deutlich [5, 13, 23, 24]. Der negative Einfluss einer Mediastinalbestrahlung [25-27] und weibliches Geschlecht [10, 25] werden gegenwärtig noch kontrovers diskutiert. Die große Variabilität, bei welcher Dosis – bei 200 mg/m² oder 1000 mg/m² – und in welcher Art sich die Kardiotoxizität manifestiert, lässt zudem auf eine genetische Komponente schließen [28, 29] – eine These, die experimentelle Tierstudien stützen [30-32].

Neben individuell vorgegebenen Prädispositionen scheint das Therapieregime einen großen Einfluss zu haben: Ausschlaggebend für die Anthrazyklin-Applikation ist die kumulative Schwellendosis. „Sie ist definiert als die kumulativ applizierte Dosis des jeweiligen Anthrazyklins, ab der die Kardiomyopathierate über 5 % ansteigt“ [14], allerdings noch eine ausreichende antineoplastische Wirksamkeit

garantiert wird. Studien zu Folge liegt diese bei Doxorubicin bei maximal 550 mg/m² [20, 25, 33-35]. Swain et al. eruierten jedoch, dass der Prozentsatz kardial beeinträchtigter Patienten nach Infusion oben genannter Dosis mit 26 % im Gegensatz zu bisher angenommenen 7 % enorm höher liegt [5]. Zu gleichen Konditionen können weniger kardiotoxische Anthrazyklinderivate in höheren Dosen verabreicht werden: So zum Beispiel bei Epirubicin 900 mg/m² [36-38]. Auch die Infusionsdauer scheint die negativen kardialen Auswirkungen zu verringern: Gaben über 6 bis 96 Stunden und damit geringere Peak-Plasmakonzentrationen erweisen sich günstiger im Vergleich zur Standard-Kurzzeitinfusion [39-41]. Auf Grund der damit verbundenen Notwendigkeit eines zentralen Venenkatheters und eines verlängerten Klinikaufenthalts ist dies allerdings nicht praktikabel [4, 42-45]. Eine weitere Option besteht darin, die einzelnen Zyklen wöchentlich zu verabreichen und nicht – wie üblich – nach dreiwöchiger Pause [46, 47]. Dagegen implizieren Anthrazykline in Kombination mit ebenfalls kardiotoxischen Substanzen, wie zum Beispiel Trastuzumab, im Rahmen der Polychemotherapie eine deutlich höhere Erkrankungsrate [23]: Gemäß Untersuchungen steigt hierbei die Kardiotoxizitäts-rate auf bis zu 16 % der Behandelten im Vergleich zu 3 % bei alleiniger Applikation [10].

2.2.2 Protektive Faktoren

Prophylaktisch wirkt neuen Erkenntnisse zu Folge der β -Blocker Carvedilol, der zusätzlich vasodilatatorisch und inhibierend auf den α -Rezeptor wirkt: Durch Reduktion freier Sauerstoffradikale und apoptotische Vorgänge in den Kardiomyozyten kommt es in wesentlich geringerem Ausmaß zu systolischen und diastolischen Funktionseinschränkungen des linken Ventrikels [48-50].

Im klinischen Alltag kommt der Eisen-Chelator Dexrazoxan zumindest teilweise zum Einsatz. Durch die Applikation des Eisen-Chelators kann die Entstehung freier Sauerstoffradikale und die damit verbundene Kardiotoxizität unterbunden werden [1, 51-53]. Die routinemäßige Gabe von Dexrazoxan ist allerdings auf Grund eventueller Wechselwirkung mit dem verabreichten Anthrazyklin – wodurch dessen Effektivität reduziert werden könnte – und auf Grund des erhöhten Neutropenierisikos [3] limitiert: Der Eisen-Chelator wird derzeit nur Patienten mit

kardialen Risikofaktoren und Doxorubicin-Dosen über 300 mg/m² Einsatz verabreicht [10, 54, 55].

Größere Bedeutung in der onkologischen Therapie kommt der Weiterentwicklung von Anthrazyklinen selbst zu: Studien belegen den positiven Einfluss liposomaler Formulierungen, die eine Wirkstoffverteilung vornehmlich im Tumorgewebe bewirken [56-59] – bei gleicher Effektivität und verminderter Inzidenz kardialer Vorfälle [60].

2.3 Pathophysiologie

Trotz intensiver Bemühungen konnte der genaue molekulare Mechanismus der Herzschiidung noch nicht vollstiindig aufgeklirt werden. Zwar werden verschiedene Grundlagen diskutiert [61], doch wird der Bildung freier Sauerstoffradikale die gr6iBte Bedeutung beigemessen [62-64]. iiber einen Redoxzyklus werden durch die Anthrazykline Superoxidradikale freigesetzt, die in Verbindung mit Eisen-(III)-Ionen und Wasserstoffperoxid zu iuBerst toxischen Hydroxylradikalen und -anionen weiter verstoffwechselt werden. Diese fiihren zu St6rungen wichtiger Enzyme [65] und Signalwege [66], die Schiiden im kardialen Energiestoffwechsel [67] und in der Kalzium-Hom6ostase [68-70] induzieren. Aus der gesteigerten intrazelluliren Kalziumkonzentration resultieren durch Abbau des kontraktilen Proteins Titin [71, 72] Apoptosevorgiinge in den Kardiomyozyten sowie Membranschiidiungen [73]. Am Ende all dieser Veriinderungen steht eine immer weiter fortschreitende Dilatation des linken Ventrikels, die eine mangelhafte Kontraktilitiit des Herzens und damit verbundene nachfolgende Herzerkrankungen bedingt [74]. Die besonders hohe Anfiihligkeit des Myokards wird auf den relativen Mangel antioxidativer Enzyme, beispielsweise Dismutasen oder Katalasen [75], zuriickgefiihrt, wodurch die M6glichkeit, dem oxidativen Stress entgegenzuwirken, fehlt [1].

2.4 Diagnoseverfahren zum myokardialen Monitoring

Die Einschiitzung von Bristow et al. [76], nur Patienten mit Risikofaktoren ben6tigten eine iiberwachung der Herzfunktion, hat sich als iiberholt erwiesen: Erfahrungswerte zeigen, dass durch Anthrazyklin-Applikation ausgel6ste kardiale Veriinderungen oft erst Jahre nach Therapieende auftreten [20, 74, 77], weshalb

jeder Patient in regelmäßigen Abständen kardial überwacht wird. Da Dank des myokardialen Monitorings frühzeitig interveniert werden kann – sei es Therapieabbruch oder medikamentös-supportive Maßnahmen – ist dieses auch in Zukunft im klinischen Alltag unverzichtbar. Im Folgenden werden verschiedene Diagnoseverfahren vorgestellt und auf ihren Nutzen, kardiotoxische Nebenwirkungen aufzudecken, überprüft.

2.4.1 Myokardbiopsie

Auf Grund ihrer hohen Genauigkeit, Anthrazyklin-bedingte kardiale Erkrankungen zu diagnostizieren, gilt die Endomyokardbiopsie als sensitivste Methode [78-80]. Mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung über die Jugular- oder Femoralvene werden dem Herzmuskel mehrere Gewebeproben von ein bis zwei Kubikmillimetern Größe entnommen und anschließend elektronenmikroskopisch auf folgende charakteristische Veränderungen untersucht [81]: Verschiebungen in der zytoskelettalen Filamentverteilung [82], Zerstörung der Z-Linien und Mitochondrien, Myofibrillenschwund [81] sowie myozytäre Hohlrumbildung und myokardiale Fibrosierungsvorgänge [17]. Das Schädigungsmaß lässt sich via Score klassifizieren: Sind 35 und mehr Prozent der Areale betroffen, weist dies auf eine schwerwiegende Erkrankung hin, was auch Untersuchungen von Mackay et al. [83] bestätigen konnten. Eine Korrelation besteht zudem zwischen der verabreichten Anthrazyklin-Dosis und den Biopsiebefunden [38, 84], womit der Myokardbiopsie ein durchaus aussagekräftiger prädiktiver Wert zukommen könnte [78, 85].

Hohe Kosten, die zeitintensive Vorbereitung und Durchführung [86] und eine durchaus beachtliche Komplikationsrate zwischen ein und zwei Prozent [87, 88] sprechen gegen den Einsatz der Endomyokardbiopsie als Routineverfahren. Der entscheidende Nachteil der Methode in diesem Zusammenhang besteht allerdings in der defizitären Aussagekraft des Resultats: Fehlende histologische Anzeichen schließen auf Grund der unregelmäßig verteilten Veränderungen im Herzmuskel Anthrazyklin-bedingte kardiale Schäden keineswegs aus [89].

2.4.2 Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion

Als Goldstandard etablierte sich im klinischen Alltag an Stelle der Endomyokardbiopsie die Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), um Herzschäden nach Anthrazyklin-Gaben zu diagnostizieren [90-92]. Dazu greift man auf die nicht-invasiven Verfahren Echokardiographie und Radionuklidventrikulographie zurück. Mittels Verlaufskontrolle vor und während der Anthrazyklin-Therapie kann die Inzidenz kardialer Erkrankungen Leitlinien gerecht (Tab. 1) verringert werden [93]:

LVEF-Ausgangswert \geq 50 % vor Therapiebeginn
<ul style="list-style-type: none"> • bei Erreichen der jeweiligen kumulativen Schwellendosis: Erneute Bestimmung
<ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten mit Risikofaktoren: Wiederholte LVEF-Messung schon vor Applikation der Schwellendosis
<ul style="list-style-type: none"> • bei Reduktion der LVEF um \geq 10 % im Vergleich zum Ausgangswert: Therapieabbruch
<ul style="list-style-type: none"> • bei Abfall der LVEF auf \leq 45 % in Ruhe: Therapieabbruch
LVEF-Ausgangswert \leq 50 % vor Therapiebeginn
<ul style="list-style-type: none"> • bei einem Wert \leq 30 %: Keine Anthrazyklin-Applikation
<ul style="list-style-type: none"> • bei einem Wert zwischen \geq 30 % und \leq 50 %: LVEF-Bestimmung vor jedem Zyklus
<ul style="list-style-type: none"> • bei Reduktion der LVEF um \geq 10 % im Vergleich zum Ausgangswert: Therapieabbruch
<ul style="list-style-type: none"> • bei Abfall der LVEF auf \leq 30 %: Therapieabbruch

Tab. 1: Leitlinien zur Überwachung der Herzfunktion unter Anthrazyklin-haltiger Therapie [14, 42]

Laut diverser Studienergebnisse lässt sich die Evaluierung der LVEF-Beeinträchtigung wie folgt optimieren: Unter ergometrischer oder pharmakologischer Belastung, d. h. nach körperlicher Anstrengung [94, 95] oder Dobutamin-Gabe [96], können klinisch noch nicht evident gewordene Funktionsstörungen aufgedeckt werden.

Da die diastolische Dysfunktion der systolischen in der Regel vorausgeht [97], stellt diese einen frühen Indikator kardialer Funktionsstörungen dar [98, 99]. Die Kombination von systolischer und diastolischer myokardialer Funktion, gemessen im sog. Δ Tei-Index, wies Ergebnissen von Senju et al. [100] zu Folge eine noch präzisere Aussagekraft als die rein linksventrikuläre Ejektionsfraktion auf.

2.4.2.1 Echokardiographie

Das *American College of Cardiology* (ACC), die *American Heart Association* (AHA) sowie die *American Society of Echocardiography* (ASE) empfehlen die Echokardiographie als Routineverfahren zur Überwachung der Herzfunktion im Verlauf einer Anthrazyklin-haltigen Therapie [101]. In Echtzeit ermöglicht dieses Verfahren kosten- und zeitgünstig [102] nach Applikation des Chemotherapeutikums folgende Beeinträchtigungen des Herzens zu diagnostizieren: Wandbewegungsstörungen [103], Dilatation und Hypertrophie des linken Ventrikels [104] sowie globale systolische Dysfunktion und Mitralklappeninsuffizienz [22].

Allerdings ist die Aussagekraft der Echokardiographie einerseits in hohem Maße abhängig von der Kompetenz des untersuchenden Arztes [105], andererseits eingeschränkt durch Luftüberlagerungen, Adipositas und muskuloskeletale Deformitäten des Patienten [101, 106].

Um einen nur mäßigen Abfall der LVEF genauer quantifizieren zu können, kann eine anschließende Diagnostik mittels Radionuklidventrikulographie sinnvoll sein [42].

2.4.2.2 Radionuklidventrikulographie

Während kardiotoxischer Chemotherapie bietet sich gemäß der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin [107] die Radionuklidventrikulographie zur LVEF-Bestimmung an. Dieses Verfahren liefert Aussagen über Größe und Morphologie der Ventrikel, regionale und globale Wandbewegung sowie ventrikuläre systolische und diastolische Funktion einschließlich links- und rechtsventrikulärer Ejektionsfraktion.

Bei der Äquilibrium-Radionuklidventrikulographie werden dem Patienten körpereigene Erythrozyten, die zuvor mit Technetium-99m markiert wurden, infundiert und nach gleichmäßiger Verteilung des Tracers EKG-synchronisierte szintigraphische Aufnahmen über fünf bis zehn Minuten erstellt. Problematisch wird dies jedoch bei Patienten, die unter Arrhythmien leiden. Daher können alternativ bei der sogenannten First-Pass-Radionuklidventrikulographie die markierten Erythrozyten als Bolus injiziert werden, wodurch sich die ventrikulären

Auswurfvolumina berechnen lassen. Durch die Kombination beider Verfahren lässt sich zudem die systolische sowie diastolische Funktion bestimmen [106].

Grundsätzlich sprechen eine geringe intra- und interuntersucherabhängige Variabilität [108] und eine Sensitivität von 90 % [92] für den klinischen Nutzen dieser Methode [109]. Eine durchschnittliche Strahlenbelastung von 7 mSv sowie der hohe technische und mit vier Stunden zeitintensive Aufwand limitieren jedoch den Einsatz der Radionuklidventrikulographie in der Klinik [106].

2.4.3 Myokardiale Marker: Troponin und BNP

Die Biomarker Troponin I und T können kardiotoxische Nebenwirkungen durch Anthrazyklin-haltige Chemotherapie anzeigen [110]: Der Anstieg des Plasma-Troponin-I-Spiegels – gewöhnlich erst Tage nach Applikation des Anthrazyklins [111] – erweist sich als hoch prädiktiv für einen späteren Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion [112, 113] und drohende irreversible Myokardschäden [114].

BNP, B-typisches natriuretisches Peptid, kann neben der Klassifizierung der nicht durch Chemotherapeutika ausgelösten Herzinsuffizienz auch ein wichtiger Bestandteil in der Diagnostik Anthrazyklin-bedingter Myokardschäden werden: Korrelation findet sich im Anstieg des BNP-Levels und der parallelen Verschlechterung der LVEF [115, 116].

Da nicht alle Studienergebnisse diese Marker als zuverlässiges Diagnostikinstrument identifizieren konnten [117, 118], müssen noch weitere Untersuchungen herangezogen werden, um den sinnvollen Einsatz im klinischen Alltag garantieren zu können.

2.4.4 Verfahren in der experimentellen Anwendung

2.4.4.1 ¹²³Iodine-Meta-Iod-Benzylguanidin-Szintigraphie

Grundlage dieser Methode ist die Applikation des Radiopharmazeutikums Meta-Iod-Benzylguanidin (MIBG), die Aufnahme und die Anreicherung in den noradrenergen Körperzellen, um so anschließend die Strahlung mit Hilfe einer γ -Kamera aufzeichnen zu können. Im Falle einer kardialen Erkrankung prognostizieren Läsionen des myokardialen noradrenergen Systems, die durch die

MIBG-Szintigraphie apparent werden, ein mögliches Herzversagen [91, 119]. Zudem ist durch dieses Verfahren die Detektion Anthrazyklin-verursachter kardialer Funktionsstörungen möglich: Nach Gabe der kumulativen Dosis deckt die ¹²³Iodine-Meta-Iod-Benzylguanidin-Szintigraphie sowohl zelluläre Schäden als auch die verschlechterte noradrenerge Aktivität bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion auf [120].

2.4.4.2 ¹¹¹Indium-Antimyosin-SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)

Intravenös verabreichte Antikörper, ¹¹¹Indium-markiertes Antimyosin, binden an intrazelluläres Myosin, sofern dieses irreversibel geschädigt ist [79, 91]. Da die Anreicherungsrate mit der applizierten kumulativen Dosis korreliert und somit Patienten, noch bevor sich deren Ejektionsfraktion verschlechtert, identifiziert werden können [120, 121], erweist sich dies als eine vielversprechende Methode zur Diagnostik onkologischer Kardiotoxizität.

Ob jedoch diese beiden letzt genannten Verfahren mit ihrem entscheidendem Vorteil, wesentlich weniger invasiv zu arbeiten [91], die Endomyokardbiopsie völlig ersetzen können, bedarf weiterer Evaluation.

2.4.4.3 Herzratenvariabilität

Langzeit-EKGs können unregelmäßig aufeinanderfolgende Herzschläge detektieren. Dies scheint bei asymptomatischen Patienten nach Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie ein sensibler Wert zu sein, kardiale Funktionsstörungen nachzuweisen [8, 42, 104].

Inwieweit sich dieses relativ einfach einsetzbare Instrument auch in vorliegendem Diagnostikbereich zu einer Routinemaßnahme mit aussagekräftigem prädiktivem Wert etablieren kann, müssen zusätzliche Studien belegen.

2.5 Therapie

Sofortige Beendigung der Anthrazyklin-Applikation zählt zu den primären Therapiemaßnahmen bei Patienten, die nachweislich kardiotoxische Nebenwirkungen durch diesen Wirkstoff davontrugen. Leitlinien gerechte Behandlung der Herzinsuffizienz durch Senkung der Vor- und Nachlast mittels

ACE-Hemmern und Diuretika sowie Flüssigkeitsrestriktion und körperliche Schonung stellen supportive Schritte dar. Zusätzlich belastende Faktoren wie Anämie und Elektrolytverschiebungen sollten schnellstmöglich behoben werden, um eine weitere kardiovaskuläre Einschränkung zu verhindern. [14]

87 % der Behandelten profitieren bei dekompensiertem Herzversagen vorerst von Diuretika, Herzglykosiden und Vasodilatoren [93, 122]; sprechen die Patienten nach Jahren nicht mehr auf die medikamentöse Therapie an, stellen kardiale Resynchronisationsverfahren [123] bzw. eine Herztransplantation [4, 124, 125] im Härtefall die einzige Überlebenschance dar.

2.6 Rationale der Studie

Die kardiale Toxizität ist ein wesentliches Problem bei der Therapie onkologischer Erkrankungen mit Anthrazyklinen: Durch moderne Antitumorthérapien konnte die Überlebenschance zwar erheblich gesteigert werden, doch rückt dadurch das kardiotoxische Risiko einer Therapie mehr in den Fokus und fordert zuverlässige diagnostische Verfahren zur Erkennung und Minimierung frühzeitiger, subklinischer Veränderungen.

2.6.1 Das Doppler-basierte USCOM[®]-Verfahren

Mit dieser neuartigen Methode steht ein nicht-invasives, kostengünstiges Verfahren zur Verfügung, Änderungen des Herzzeitvolumens schnell und ohne größeren technischen Aufwand aufzeichnen zu können. Das Herzzeitvolumen und weitere hämodynamische Parameter können somit beat-to-beat nicht-invasiv erfasst werden [126]. Bisher überwiegend in der Intensivmedizin durchgeführte Studien konnten die Vergleichbarkeit dieser Methode mit herkömmlichen diagnostischen Verfahren wie der Echokardiographie, dem PiCCO-System oder dem Pulmonalkatheter aufzeigen [127-129].

In der vorliegenden Arbeit sollte evaluiert werden, inwieweit sich diese Methode – gegebenenfalls optimiert durch zusätzliche Biomarker – eignet, das bisherige Standardverfahren der Echokardiographie zu ergänzen oder gar zu ersetzen. Weiterhin sollte analysiert werden, ob es möglich ist, Risikopatienten bereits in einem sehr frühen Stadium zu identifizieren, um dadurch weitere myokardiale Veränderungen abzuwenden.

2.6.2 Labordiagnostik und Kardiotoxizität

Es konnte gezeigt werden, dass die „klassischen“ Myokardmarker (CK, CK-MB und Myoglobin) nicht in der Lage sind, frühe kardiale Veränderungen während kardiotoxischer Chemotherapie zu erfassen [112, 130-132]. Im Gegensatz dazu korrelierten hohe NT-pro BNP-Spiegel am Ende einer Hochdosischemotherapie deutlich mit einer im Verlauf nachgewiesenen Einschränkung der myokardialen Pumpfunktion [130, 133, 134].

Im Rahmen dieser Studie sollten weitere Serumbiomarker wie beispielsweise NT-pro BNP, hs-Troponin T, PIGF, sFlt-1, GDF-15, und hs-CRP auf ihren sinnvollen Einsatz überprüft werden.

3 Patienten und Methodik

3.1 Studienziele

Primäres Studienziel war die Quantifizierung einer EF- bzw. SV-Einschränkung sowie weiterer hämodynamischer Parameter mittels USCOM®.

Zusätzlich wurden die myokardialen Marker NT-pro BNP, hs-Troponin T, PIGF, sFlt-1, GDF-15 und hs-CRP unter Anthrazyklin-basierter Therapie erfasst.

All diese Parameter wurden zur „Standardmethode“ Echokardiographie korreliert.

3.2 Studiencharakteristik

Bei vorliegender Studie handelte es sich um eine offene, prospektive, monozentrische Beobachtungsstudie. Diese wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität gemäß der anerkannten Revision der Deklaration von Helsinki [135] genehmigt.

3.3 Patientenauswahl

Insgesamt nahmen 50 PatientInnen, die in der Medizinischen Klinik III des Klinikums Großhadern im Rekrutierungszeitraum von Dezember 2007 bis Januar 2009 behandelt wurden, an der Studie teil.

Als Einschlusskriterien galten eine geplante First-Line-Therapie mit Anthrazyklinen, ein Patientenalter zwischen 18 und 85 Jahren, ein Karnofsky-Index von ≥ 70 % sowie eine Lebenserwartung von ≥ 16 Wochen. Nach vollständiger Erläuterung der Studie durch den behandelnden Arzt und vor Durchführung studienspezifischer Maßnahmen erklärten sich die Patienten durch Unterzeichnung der Einverständniserklärung (Patienteninformation, Einverständniserklärung und Formblätter der Studie befinden sich im Anhang) bereit, an der Studie teilzunehmen. Schwangere und stillende Frauen sowie Patienten, die auf Grund psychologischer, soziologischer oder geographischer Bedingungen nicht in der Lage waren, das Studienprotokoll einzuhalten, konnten für die Studie nicht herangezogen werden.

3.4 Studienablauf

Jeder Patient unterzog sich zu fünf verschiedenen Zeitpunkten einem kardiologischen Screening:

Nach sorgfältiger Aufklärung und Unterzeichnung der Einverständniserklärung wurde jeweils zu Beginn eine vollständige Anamnese der Krankengeschichte erhoben, in einem weiteren Schritt Körpergewicht, Größe, Blutdruck, Puls und Leistungsstatus mittels KPS und ECOG (Tab. 2) untersucht.

100 %	ECOG = 0	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit.
90 %	ECOG = 0	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome.
80 %	ECOG = 1	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.
70 %	ECOG = 1	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.
60 %	ECOG = 2	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen.
50 %	ECOG = 2	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.
40 %	ECOG = 3	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt.
30 %	ECOG = 3	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich.
20 %	ECOG = 4	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.
10 %	ECOG = 4	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
0 %	ECOG = 5	Tod.

Tab. 2: Karnofsky-Index (%) [136]

Zusätzlich erhielt jeder Teilnehmer unmittelbar vor der Anthrazyklin-basierten Therapie (T0) ein routinemäßiges Herzecho durch die Kardiologie der Medizinischen Klinik I, hämodynamische Parameter wurden mittels USCOM[®] gemessen sowie Blut entnommen. Auf dieser Basis konnte die Herzleistung vor der Chemotherapie definiert werden. Sechs Stunden nach Applikation des Anthrazyklins (T1), am Folgetag (T2), eine Woche (T3) sowie drei Monate (T4) nach der Erstinfusion erfolgte jeweils eine wiederholte Überprüfung der Herzfunktion via USCOM[®] und Serumchemie. Zu Vergleichszwecken wurde bei der Abschlusserhebung (T4) erneut ein UKG durchgeführt. Bei allen Untersuchungsterminen (T0-T4) erfolgte die Dokumentation im Patientenbogen: Der jeweilige Leistungsstand des Probanden mittels KPS und ECOG und eventuell auftretende Kardiotoxizitätserscheinungen wurden erfasst. (Tab. 3)

	Screening				Abschluss- erhebung
	T0 vor Beginn	T1 nach sechs Stunden	T2 nach einem Tag	T3 nach einer Woche	T4 nach drei Monaten
Patienteneinwilligung	X				
Krankengeschichte	X				
Histologische Diagnose	X				
Anamnese	X			X	X
Performance Status	X	X	X	X	X
CTX & Begleittherapien	X	X	X	X	X
Toxizitätsevaluation	X	X	X	X	X
Unerwünschte Ereignisse	X	X	X	X	X
Körperliche Untersuchung	X				X
Echokardiographie	X				X
USCOM [®]	X	X	X	X	X
Laborchemie (*)	X	X	X	X	X

(*) **10 ml Serum, 5 ml EDTA:** NT-pro BNP, hs-Troponin T, PIGF, sFit-1, GDF-15, hs-CRP

Tab. 3: Studienflowchart

3.5 Ultrasonic cardiac output monitoring – USCOM[®]

Im Jahr 2001 in Australien entwickelt (USCOM[®] Pty Ltd, Coffs Harbour, NSW, Australia) basiert dieses nicht-invasive Verfahren auf dem continuous-wave (CW) Dopplersignal. Mittels eines 2,2 MHz Transducers (Abb. 1) wird ein Geschwindigkeits-Zeit-Integral (VTI) über der Aorta ascendens abgeleitet, während der ca. 1 cm² große Schallkopf in der suprasternalen Grube (Abb. 2, Abb. 3) aufliegt. Das Gerät misst somit das Schlagvolumen (SV), das sich aus dem zuvor berechneten Gefäßquerschnitt der Aorta ascendens und dem VTI ergibt.



Abb. 1: 2,2 MHz Transducer und USCOM®-Monitor [137]



Abb. 2: Untersuchung mittels USCOM®

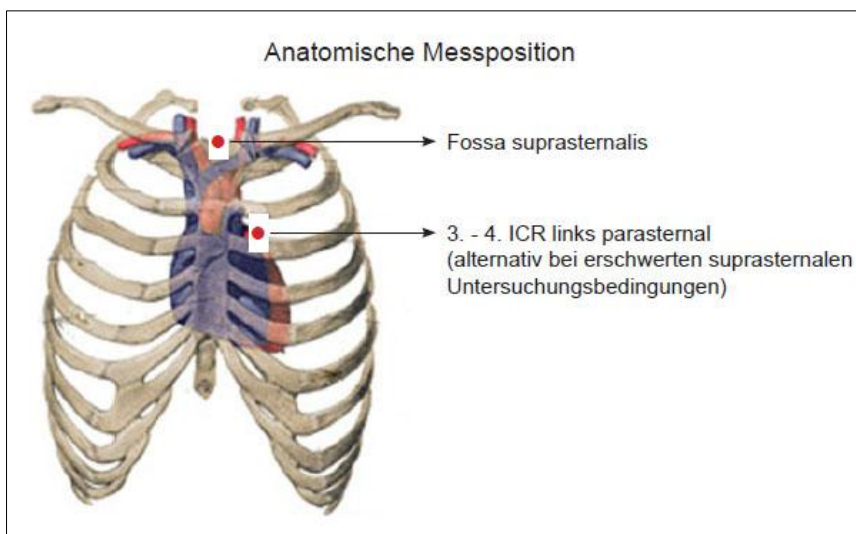


Abb. 3: Anatomische Messposition

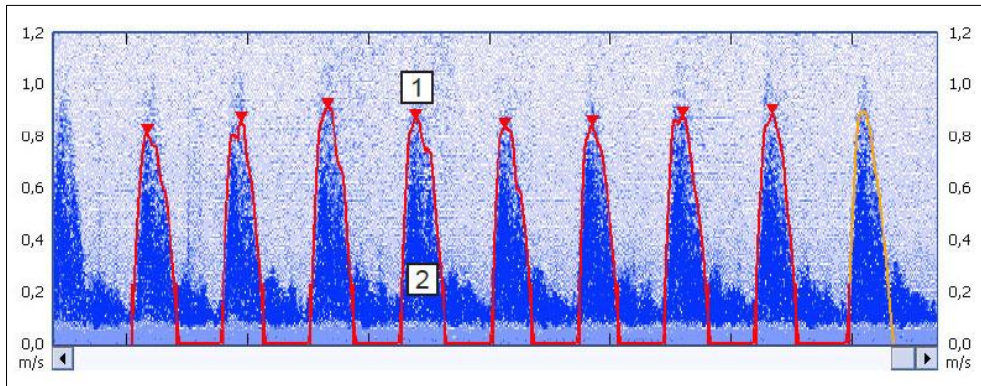
Sollte es auf Grund individueller Veränderungen (zum Beispiel auf Grund einer Aortenstenose) nicht möglich sein, den Querschnitt wie üblich an Hand eines Körpergrößen abhängigen Algorithmus exakt zu ermitteln, kann der Untersucher diesen Wert manuell verändern, so dass weiterhin richtige Messwerte garantiert sind. Durch Multiplikation mit der Herzfrequenz errechnet das Gerät aus dem Schlagvolumen das Herzzeitvolumen (HZV; cardiac output = CO).

Im Folgenden findet sich eine Übersicht (Tab. 4) über die hämodynamischen Parameter, die erhoben werden können:

VPK	Peak Velocity of Flow
VTI	Velocity Time Integral
HR	Heart Rate
MD	Minute Distance
ET %	Ejection Time Percent
SV	Stroke Volume
SVI	Stroke Volume Index
SVV	Stroke Volume Variability
CO	Cardiac Output
CI	Cardiac Index
SR	Systemic Vascular Resistance
SRI	Systemic Vascular Resistance Index
PMN	Mean Pressure Gradient
FT	Flow Time
FTc	Flow Time corrected
SW	Stroke Work
CPO	Cardiac Power

Tab. 4: Hämodynamische Parameter des USCOM®

Der Untersucher kann über akustische Dopplersignale und eine charakteristisch farbige Umrandung des dargestellten Flow-Tracers (Abb. 4) die Genauigkeit seiner Messung kontrollieren [138].



(1) VPK: Spitzengeschwindigkeit, (2) VTI: Geschwindigkeits-Zeit-Integral

Abb. 4: Flusskurve via Flow-Tracer definiert

3.5.1 Limitationen

Da der Anlotungswinkel des Blutstroms mit dem Dopplersignal die gemessene Spitzenflussgeschwindigkeit beeinflusst, ändert sich auch das errechnete Herzzeitvolumen; Abweichungen des Winkels ergeben damit falsch-niedrige Werte.

Zudem wird davon ausgegangen, dass der Gefäßquerschnitt trotz Blutdruckschwankungen konstant ist: Wie oben bereits angeführt wird dieser an Hand Körpergrößen abhängiger Normogramme bestimmt; liegen jedoch individuelle Unterschiede vor, kann dies die Messung erheblich verfälschen. Auch wenn die Möglichkeit besteht, bei bekannten anatomischen Anomalien gegebenenfalls manuell Veränderungen vorzunehmen, stellen intrakardiale Shunts, Aortenklappenfehler, Aneurysmen der Aorta ascendens, aber auch Herzrhythmusstörungen potenzielle Fehlerquellen dar [139, 140]. Werden die Daten jedoch über eine längere Messphase erhoben, lassen sich diese Ungenauigkeiten über ein Zeitintervall gemittelt minimieren.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass gerade in der – wenn auch kurzen – Lernphase die Messungen Untersucher abhängig sind [126] und ein Zusammenhang zwischen der Position des Patienten und dessen intrathorakalem Luftgehalt besteht [141]; durch die Weiterentwicklung des CW-Dopplersignals

(„divergent beam“-Technologie) kann das USCOM[®]-Verfahren diese eingeschränkte Signalqualität als Fehlerquelle jedoch erheblich reduzieren.

Die Literatur gibt in 5 [139] bis 10 % [142] aller Fälle eine erschwerte bis unmögliche Messbarkeit der untersuchten Patienten an. Die Störanfälligkeit kann jedoch umgangen werden, indem bei individuellen Anomalien alternativ der dritte bis vierte Interkostalraum über der Pulmonalarterie als akustisches Fenster für die aortale Messung herangezogen wird.

3.5.2 Vorteile

Trotz genannter Einschränkungen zeichnet sich das USCOM[®]-System gegenüber vergleichbaren Diagnostikmöglichkeiten generell durch folgende Vorzüge aus:

Im Hinblick auf Erlernbarkeit und Untersuchungsdauer erweist sich das USCOM[®] als zeitökonomisch: Spezielle sonographische Kenntnisse sind nicht von Nöten, um schon nach 20 Messungen unter Aufsicht, regelrechte Daten zu erhalten [143] – somit kann das Gerät auch vom Pflegepersonal [144-146] und selbst von geschulten Laien [147] bedient werden. Zudem haben sowohl Manganaris et al. als auch Losey et al. herausgefunden, dass die Abweichungen der Messergebnisse – durch verschiedene Untersucher erhoben – vernachlässigbar gering sind [148, 149], weshalb sich dieses Verfahren durchaus gut in den Stationsalltag integrieren lässt. Die Tatsache, dass das USCOM[®] im Durchschnitt nur weniger als eine Minute benötigt [150, 151], um die relevanten hämodynamischen Parameter zu erhalten, erweist sich als weitere nicht unbedeutende Zeitersparnis; dadurch besteht die Option, die Messung gegebenenfalls wiederholen zu können, um ein präzises Ergebnis zu ermitteln.

Sind die Anschaffungskosten von circa 30.000 € gedeckt, belaufen sich die weiteren Investitionen auf ein Minimum. So lässt nicht nur die Personal-, sondern auch die Materialeinsparung diese neue Alternative als besonders kosteneffizient erscheinen [126, 152].

Eine Reihe von Studien belegen im direkten Vergleich mit momentan angewandten Verfahren die Vorteile des USCOM[®]-Geräts:

Der bisherige Goldstandard, die Thermodilution mittels PAC (pulmonary artery catheterisation), hat durch seine Invasivität ein hohes Komplikationsrisiko, wie

zum Beispiel Pneumothorax, Blutungen, Infektionen oder Herzrhythmusstörungen [148]. Dem vorliegenden 2001 entwickelten Ultraschallverfahren gelingt es dagegen, dieses Risiko zu minimieren und damit Morbidität und vor allem Mortalität zu senken. Trotzdem ist es möglich – wie viele Testreihen gezeigt haben [128, 129, 152-155] – die hämodynamischen Daten mit vergleichbarer Genauigkeit zu erheben.

Als weniger invasive Methode ist der transoesophageale Doppler zwar risikoärmer als die PAC, doch ist sein Einsatz einerseits bei beatmeten Patienten begrenzt möglich [156], andererseits schränkt die fehlende konstante Präzision [151] seine Anwendungsmöglichkeit ein. Auch hier bietet sich die Doppler-basierte USCOM[®]-Methode als alternatives Verfahren an.

Im Vergleich zur Echokardiographie erweist sich das USCOM[®] wiederum als bessere Alternative, was vor allem im pädiatrischen Bereich belegt wurde [127, 157]: Die einfache Handhabung und die Möglichkeit, Änderungen in der Hämodynamik schnell und sensitiv zu erfassen, erleichtern die Untersuchung für beide Seiten.

Wie Abbildung 5 zeigt ist das Gerät akkubetrieben, bettseitig bedienbar und leicht transportabel; somit bietet es die Möglichkeit, schnell beim Patienten vor Ort zu sein, ohne dass dieser eine Untersuchungseinheit aufsuchen muss – vor allem bei Intensivpatienten von entscheidendem Vorteil.



Abb. 5: USCOM[®]-Gerät [158]

3.6 Laboranalytik

Da die Bestimmung üblich verwandter Laborparameter wie CK oder Troponin keinerlei Nutzen hinsichtlich früher Erfassung kardiotoxischer Nebenwirkungen zeigte, sollen nun die neueren Myokardmarker NT-pro BNP, hs-Troponin T, PIGF, sFlt-1, GDF-15 und hs-CRP bezüglich ihres prädiktiven Wertes überprüft werden.

Zu oben beschriebenen Zeitpunkten wurde den Patienten jeweils 10 ml Serum und 5 ml EDTA-Blut abgenommen; anschließend erfolgte die Bestimmung der Laborwerte durch die Klinische Chemie des Klinikums.

3.6.1 NT-pro BNP

Das Prohormon Pro-BNP (B-type natriuretic peptide) wird in Folge des Dehnungsreizes nach Volumenzunahme von den myokardialen Zellen des Ventrikels ausgeschüttet [159, 160]; anschließend wird jenes durch eine Protease in das biologisch aktive BNP und NT-pro BNP (N-terminales pro BNP) gespalten. Da dieses aminoterminalen Fragment nicht am Rezeptor für BNP angreift, liegt es in wesentlich höherer Konzentration im Serum vor und weist damit eine deutlich längere Halbwertszeit im Blut auf [26]. Dieser Aspekt und die Tatsache, dass NT-pro BNP durch große Stabilität im Serum geringe Anforderungen an die Lagerbedingungen stellt, ermöglichen eine große Präzision bei den Messungen [161]. Einer hohen Sensitivität von 95 % und einem negativen prädiktiven Wert von 97-99 % [162, 163] kommt dabei eine hohe Aussagekraft zu, chronische bzw. dekompensierte Herzinsuffizienzen zu diagnostizieren respektive auszuschließen. Eine Studie von Groening et al. zeigte, dass NT-pro BNP (Referenzbereich $\leq 70\text{pg/ml}$) einen sinnvollen Marker für die Größe des linken Ventrikels und die systolische Funktion darstellt [164]. Werte $\geq 125\text{pg/ml}$ erwiesen sich als guter Indikator für eine linksventrikuläre systolische Dysfunktion [165]. Erhöhte Konzentrationen können auch bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom als wegweisende Säule in der Diagnostik angesehen werden [166]. Das aminoterminalen pro BNP leistete auch im Hinblick auf den Nutzen bei kardiotoxischen Auswirkungen durch die Anthrazyklin-Gabe einen durchaus positiven Beitrag: Durch raschen Anstieg nach Anthrazyklin-Infusion und nachfolgender Persistenz des Parameters können subklinische Schäden früher als bisher aufgedeckt werden [131, 134, 167, 168]. Weitere Vorteile dieses

Myokardmarkers liegen im Beweis der inversen Korrelation zur Echokardiographie durch Germanakis et al. [169] und in der präzisen Differenzierungsmöglichkeit zwischen Anthrazyklinen mit mehr oder weniger (liposomales Doxorubicin) starkem kardialen Schädigungspotenzial [170].

3.6.2 hs-Troponin T

Neben der Routinediagnostik bei Myokardinfarkten [171] stellte sich das kardiale Strukturprotein Troponin T ($\leq 0,1$ ng/ml) als sensitiver Marker heraus, eine durch Anthrazyklin-Gabe ausgelöste Kardiomyopathie frühzeitig, d. h. vor der klinischen Evidenz, zu erkennen. Werte ab 0,3 ng/ml deuten auf Schädigung der Myozyten und eine im weiteren Verlauf schlechtere Pumpfunktion des Herzens hin [111, 172-176]. Neben den Vorzügen der hohen Spezifität und Sensitivität, des großen diagnostischen Fensters sowie der Möglichkeit, Troponin T jederzeit in der Klinik bestimmen lassen zu können, stehen dennoch einige Probleme im Raum: Unklarheit über den optimalen Zeitpunkt der Abnahme, ein fehlendes einheitliches Bestimmungsverfahren sowie die Notwendigkeit, auch im niedrigen Troponin-Bereich Werte erheben zu müssen [177]. Aus diesem Grund wurde mit high-sensitivity (hs) Troponin ein Verfahren entwickelt, Troponin auch in niedrigen Sphären ($\leq 0,01$ ng/ml) messen zu können [178]. Hoffmeister et al. [179] und Mingels et al. [180] arbeiteten in ihren Untersuchungen bereits den Vorzug des hs-Troponin T gegenüber des herkömmlichen Troponins heraus. Als wesentliches Kriterium, relevante Ergebnisse zu erhalten, gilt nach Wu et al. [181] die regelmäßige intraindividuelle Bestimmung des Strukturproteins. Weitere Studien [182, 183] eruierten, dass Werte ≥ 14 pg/ml möglicherweise auf Myokardschäden hinweisen. Künftig sind zusätzliche Erhebungen nötig, ob hs-Troponin T als Kardiotoxizitätsmarker nach Anthrazyklin-Gaben als sinnvoll betrachtet werden kann.

3.6.3 PIGF und sFlt-1

Luttun et al. eruierten in ihren Studienergebnissen, dass der plazentare Wachstumsfaktor PIGF (placental growth factor) in atherosklerotischen Läsionen in hohem Maße exprimiert wird und so ein Marker für eine Gefäßentzündung darstellt. Vermehrte Einwanderung von Makrophagen und Produktion

entzündlicher Botenstoffe, Wachstum glatter Gefäßmuskelzellen und Stimulation der Angiogenese stellen pathologische Folgen dar. [184, 185] Ein deutlicher Anstieg des Markers konnte bei Patienten mit akuter koronarer Herzerkrankung im Gegensatz zu gesunden Probanden nachgewiesen werden [186]. Hypoxie [187] und das Vorhandensein von Entzündungszellen [184, 188] induzieren daraufhin die Expression von sFlt-1 (soluble Fms-like tyrosine kinase-1), das freie Faktoren von PIGF abfängt und somit inaktiviert [187]. Dem zu Folge kommt dem Gleichgewicht zwischen dem pro-inflammatorischen Faktor PIGF und dem anti-inflammatorischen Rezeptor sFlt-1 eine erhebliche Bedeutung zu, um eine Aussage über den Krankheitsverlauf treffen zu können. Der Einfluss durch Anthrazyklin-haltige Infusionen und die damit verbundene Aussagekraft bedarf weiterer Testreihen.

3.6.4 GDF-15

Growth differentiation factor 15, ein Protein der TGF- β Familie, spielt eine wesentliche Rolle bei Entzündungen und Gewebsverletzungen [189]. In erhöhtem Maße wird der Marker auch bei verschiedenen kardialen Vorfällen – Volumenbelastung, oxidativer Stress, Atherosklerose bis Ischämie, Hypertrophie, dilatative Kardiomyopathie und Herzversagen – in die Blutbahn ausgeschüttet. In der Leber exprimiert reguliert er entzündliche Vorgänge, Proliferation, Apoptose und das Überleben einzelner Zellen und hat somit kardioprotektive Eigenschaften. [190-193] Der prädiktive Wert von GDF-15 bezüglich systolischer Herzinsuffizienz erwies sich als vergleichbar mit dem von NT-pro BNP [194, 195]; ebenso ermöglicht der Marker eine Unterscheidung zwischen normaler diastolischer Funktion und diastolischer Dysfunktion [196]. Inwieweit dieser Marker prädiktiver Faktor hinsichtlich der kardiotoxischen Nebenwirkungen der Anthrazykline sein kann, müssen weitere Untersuchungen belegen.

3.6.5 hs-CRP

Das Akut-Phase-Protein CRP (C-reaktives Protein) wird bei Infektionen oder Entzündungen vermehrt von der Leber in die Blutbahn abgegeben. Um den Wert auch in sehr niedrigen Bereichen ($\leq 5\text{mg/l}$) bestimmen zu können, wurde ein sensitiver Test – „high-sensitivity (hs) CRP“ – entwickelt. So können bei

Atherosklerose auch geringgradige inflammatorische Reaktionen in den Gefäßwänden erfasst werden und lassen den Myokardmarker hs-CRP bei Werten $\geq 3\text{mg/l}$ zu einem Indikator für das kardiovaskuläre Risiko werden [197]. Mehrere Studien konnten die Korrelation zwischen einem hs-CRP-Anstieg und Stenosen bzw. Remodelling in den Koronararterien beweisen [166, 198-201]. Neben Assoziationen zwischen hs-CRP und Pulsunregelmäßigkeiten [202], kardialer Hypertrophie und Dysfunktionen [203] konnte auch ein deutlicher Anstieg des Markers bei Patienten mit Herzversagen – auf Grund einer Kardiomyopathie oder Ischämie – beobachtet werden [204]. Untersuchungen von Guo lassen den Schluss zu, hs-CRP neben Troponin T zur Diagnose einer viralen Myokarditis einsetzen zu können [205]; ob es möglich ist, auf diese Weise auch eine durch Anthrazyklin-Gabe – im Rahmen akuter Kardiotoxizitätserscheinungen – ausgelöste Myokarditis erfassen zu können, ist allerdings noch fraglich. Insbesondere bei Kindern, die typischerweise nicht an einer Atherosklerose leiden, könnten ansteigende hs-CRP-Level Hinweis auf einen Anthrazyklin-induzierten Myokardschaden sein [206, 207]. Laut Studienergebnissen von Perik et al. lässt sich ein Anstieg des high-sensitivity CRP auch bei erwachsenen Patienten, die mit Anthrazyklinen therapiert wurden, nachweisen, wenngleich dieser noch genauer empirisch belegt werden muss [208].

3.7 Statistische Methoden

Auf Grund der geringen Fallzahl der Studie wurden die Ergebnisse rein deskriptiv-statistisch ausgewertet; die Darstellung erfolgte mittels Microsoft Excel 2007.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Stichprobe

In die Studie wurden im Rekrutierungszeitraum 50 PatientInnen eingeschlossen (Tab. 5):

Die Geschlechterverteilung war mit 26 männlichen und 24 weiblichen Studienteilnehmern nahezu ausgeglichen. Das mediane Alter lag bei $59 \pm 15,6$ Jahren, wobei die Altersspanne Patienten von 26 bis 84 Jahren umfasste. Das Non-Hodgkin-Lymphom (22 Patienten = 44 %) stellte die größte Gruppe der zu Grunde liegenden Tumorerkrankung dar, gefolgt vom Weichteilsarkom (17 Patienten = 34 %), der akuten myeloischen Leukämie (AML) (9 Patienten = 18 %) sowie jeweils einem Fall eines Merkelzell-Karzinoms bzw. eines undifferenzierten Karzinoms (je 1 Patient = 2 %) (Abb. 6).

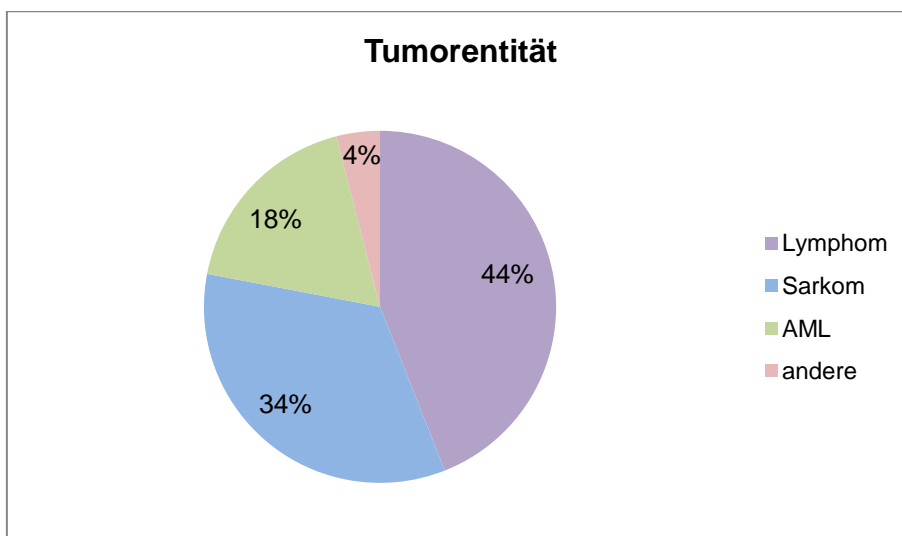


Abb. 6: Tumöröse Grunderkrankung

Der mediane Karnofsky-Index lag vor Therapiebeginn bei 100 (SD 6,4). Bei 19 Patienten (38 %) waren vor Therapiebeginn kardiovaskuläre Risikofaktoren bekannt: Bei einem Patienten (Pat. 27) bestand bereits eine Herzinsuffizienz im Stadium NYHA 1 und bei weiteren 18 Patienten (36 %) lag die Diagnose einer – zum Teil medikamentös eingestellten – arteriellen Hypertonie vor.

	Median ± SD	Anzahl	Prozent
Geschlecht			
Männlich		26	52 %
Weiblich		24	48 %
Alter	59 ± 15,6		
Karnofsky-Index	100 (SD 6,4)		
Kardiovaskuläre Vorerkrankung			
Hypertonus		18	36 %
Herzinsuffizienz (NYHA 1)		1	2 %
Tumorerkrankung			
Lymphom		22	44 %
Sarkom		17	34 %
AML		9	18 %
Merkelzell-Karzinom		1	2 %
Undifferenziertes Karzinom		1	2 %

Tab. 5: Patientencharakteristik

Zum Zeitpunkt vor Erstgabe des Anthrazyklins wurden 49 Patienten in die Studie eingeschlossen. Eine Patientin (Pat. 48) erhielt bereits im Jahre 2005 auf Grund eines metastasierten Mamma-Karzinoms eine Anthrazyklin-haltige Chemotherapie (Doxorubicin); der Verlauf ihrer kardiologischen Werte wird in der Auswertung gesondert betrachtet werden.

Das verabreichte Wirkstoff- und Dosis-Schema stellte sich bei unterschiedlichen Therapieschemata folgendermaßen dar (Tab. 6): 40 Studienteilnehmer wurden bei einer medianen Dosis von 200 mg/m² mit dem Anthrazyklin Doxorubicin, ein Patient mit 175 mg/m² der liposomalen Formulierung dieses Wirkstoffes und eine weitere Patientin mit 120 mg/m² liposomalem Daunorubicin behandelt. Bei diesen beiden Patienten (Pat. 27 und 48) wurden auf Grund bereits bestehender Herzinsuffizienz (Pat. 27) oder der Tatsache, dass sich die Patientin erneut einem Anthrazyklin-haltigen Therapiezyklus unterzog (Pat. 48), Substanzen gewählt, die durch ihre liposomale Veränderung in einem geringeren Ausmaß kardiotoxisch wirken. Zwei Patienten erhielten 40 bzw. 50 mg/m² Mitoxantron, ein

Chemotherapeutikum der Anthracenedion-Gruppe und strukturell mit den Anthrazyklinen verwandt, weitere sechs Patienten gemäß des entsprechenden Chemotherapie-Protokolls eine Kombination aus Daunorubicin (180 mg/m²) und Mitoxantron (im Durchschnitt 40 mg/m²).

Anthrazyklin-Subklasse	Kumulative Dosis	Anzahl	Prozent
Doxorubicin	200 mg/m ² im Median (50-450 mg/m ²)	40	80 %
Liposomales Doxorubin	175 mg/m ²	1	2 %
Liposomales Daunorubicin	120 mg/m ²	1	2 %
Mitoxantron	45 mg/m ² im Median (40-50 mg/m ²)	2	4 %
Mitoxantron & Daunorubicin	40 mg/m ² im Median (30-50 mg/m ²) + 180 mg/m ²	6	12 %

Tab. 6: Angewandte Anthrazyklin-Subklasse und Dosis

Während des Studienzeitraumes entwickelte kein Patient klinisch relevante Zeichen einer beginnenden Herzinsuffizienz; auch bei dem bereits diagnostizierten herzinsuffizienten Patienten (Pat. 27) im Stadium NYHA 1 verschlechterte sich die Herzfunktion nicht.

Sechs Patienten konnten für das abschließende kardiologische Monitoring nach drei Monaten nicht mehr herangezogen werden: Drei Patienten (Pat. 10, 13 und 21) verstarben noch vor Abschluss der Studie an den Folgen ihrer progredienten Tumorerkrankung; weitere drei Studienteilnehmer (Pat. 11, 25 und 28) brachen die Chemotherapie vorzeitig ab.

4.2 Zeitlicher Aufwand für die USCOM[®]-Untersuchung

Die im Durchschnitt benötigte Zeit zur Erhebung hämodynamischer Parameter mittels USCOM[®] betrug bei 49 Patienten weniger als eine Minute. Bei einem Patienten verlängerte sich die Messung auf Grund individueller Faktoren (Adipositas mit muskulären Deformitäten und damit eingeschränkte Schallbedingungen) auf fünf Minuten; die Ermittlung aussagekräftiger Werte misslang, wodurch die Parameter dieses einen Patienten nicht in die allgemeine Auswertung einbezogen werden konnten. Insgesamt ergaben vier Prozent der Messungen trotz mehrmaliger Wiederholung einen derart unrealistischen Wert, dass diese ebenfalls nicht berücksichtigt wurden.

4.3 Auswertung der erhobenen Parameter

Tabelle 7 gibt einen Überblick der mittels Echokardiographie und USCOM[®] erhobenen Parameter sowie der Leistungsfähigkeit der Patienten via Karnofsky-Index im Median:

Echokardiographie	T0				T4	$\Delta T0-T4$
EF (%) \pm SD	71 \pm 7,61				69 \pm 7,26	- 2,82 %
USCOM [®]	T0	T1	T2	T3	T4	$\Delta T0-T4$
SV (ml) \pm SD	54 \pm 19,15	62,5 \pm 23,41	61 \pm 20,26	54 \pm 22,54	50 \pm 20,27	- 7,41 %
HR (bpm) \pm SD	73 \pm 14,12	74,5 \pm 18,25	74 \pm 18,52	75 \pm 24,09	79 \pm 13,83	+ 8,22 %
CO (l/min) \pm SD	4,2 \pm 1,45	4,7 \pm 2,04	4,2 \pm 1,77	4,3 \pm 1,77	4,3 \pm 1,50	+ 2,4 %
Karnofsky-Index	T0	T1	T2	T3	T4	$\Delta T0-T4$
KPS (%)	100 (SD 6,58)	100 (SD 9,63)	100 (SD 9,1)	100 (SD 10,17)	90 (SD 9,91)	- 10 %

Tab. 7: Mediane der erhobenen Parameter von Echokardiographie, USCOM[®] und Karnofsky-Index im Verlauf

Zwei Patienten konnten für eine Bewertung der EF_{ECHO} im Verlauf ($\Delta T0-T4$) nicht herangezogen werden, da sie für eine abschließende echokardiographische Kontrolle (T4) nicht mehr zur Verfügung standen.

4.3.1 Häodynamische Parameter – Vergleich $SV_{USCOM}^{\text{®}}$ (ml) und EF_{ECHO} (%)

Das durch USCOM[®] ermittelte Schlagvolumen (SV in ml) korrelierte im Verlauf mit der Ejektionsfraktion (EF in %), die echokardiographisch errechnet wurde: Nach drei Monaten sank die EF_{ECHO} im Median um 2,82 %, das $SV_{USCOM}^{\text{®}}$ zeigte bei einer Abnahme von 7,41 % eine ähnliche Entwicklung (Abb. 7).

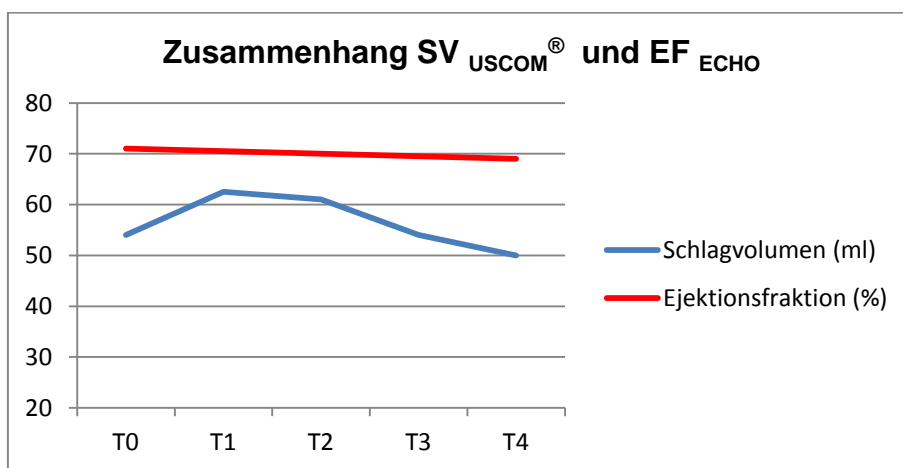


Abb. 7: Zusammenhang zwischen $SV_{USCOM}^{\text{®}}$ und EF_{ECHO}

Klinisch konnte dieser Trend – standardisiert via Karnofsky-Index erhoben – bestätigt werden: Vor allem im Zeitfenster zwischen T3, nach einer Woche, (KPS 100, SD 10,17) und der Abschlussuntersuchung T4, nach ungefähr drei Monaten, (KPS 90, SD 9,91) zeichnete sich im Median eine leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit ab (Abb. 8).

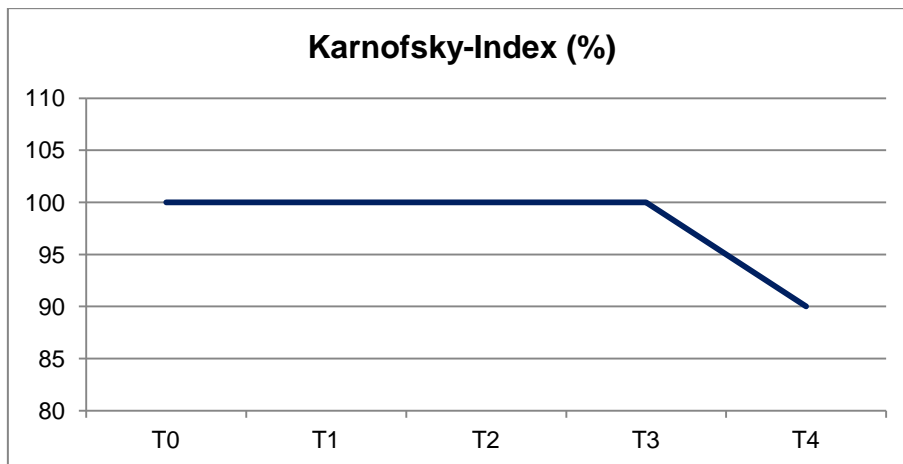


Abb. 8: Karnofsky-Index (%) im Verlauf

Exklusive zweier Patienten (Pat. 26 und 27) lag die EF_{ECHO} (%) beim Kollektiv vor der primären Applikation des Anthrazyklins bei ≥ 50 %. 21 Studienteilnehmer wiesen nach drei Monaten eine reduzierte EF_{ECHO} (%) im Vergleich zur Voruntersuchung auf, wobei diese bei keinem Patienten im Verlauf auf ≤ 45 % absank und somit gemäß der Leitlinien (siehe Kap. 2.4.2) einen Therapieabbruch nach sich ziehen musste. Elf Patienten (22 %) entwickelten während der Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie innerhalb von drei Monaten eine kardiale Beeinträchtigung, die sich in einer Reduktion der EF_{ECHO} (%) um ≥ 10 % im Vergleich zum Ausgangswert widerspiegelte und entsprechend der Empfehlungen therapeutische Konsequenzen zur Folge haben müsste. Die USCOM[®]-Untersuchung bestätigte diesen Trend mit Ausnahme zweier Berechnungen des SV_{USCOM} [®] (ml) (SV 1 und SV 7); eine Patientin (Pat. 13), deren EF_{ECHO} (%) sich um 17,3 % innerhalb des Zeitrahmens vorliegender Studie reduzierte, verstarb, noch bevor ein Vergleichswert mittels USCOM[®] erhoben werden konnte. Eine USCOM[®]_{T0}-Messung konnte auf Grund des vorübergehend nicht funktionsfähigen Geräts nicht herangezogen werden; betrachtet man stattdessen SV_{T1} wird der Trend hingegen bestätigt. (Abb. 9)

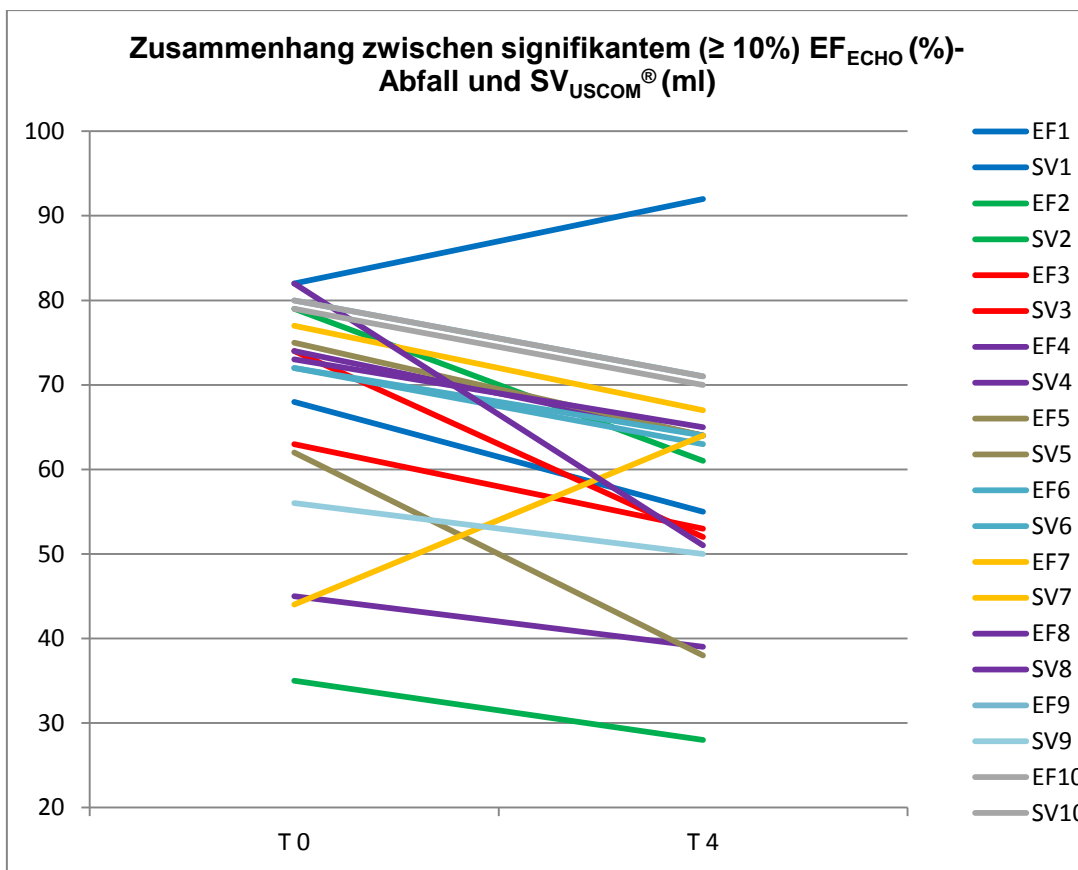


Abb. 9: Zusammenhang zwischen signifikantem ($\geq 10\%$) EF_{ECHO} (%) - Abfall und $SV_{USCOM}^{\text{®}}$ (ml)

4.3.2 Hämodynamische Parameter im Verlauf

Unmittelbar nach der Anthrazyklin-Applikation stieg die Herzfrequenz von 73/min auf 74,5/min um 2,1 % an. Dieser Trend setzte sich auch vorwiegend im Intervall zwischen T2 und T4 mit einem Anstieg um weitere 5/min fort, so dass nach drei Monaten eine Frequenz-Zunahme um 8,2 % im Vergleich zum Ausgangswert verzeichnet werden konnte. (Abb. 10)

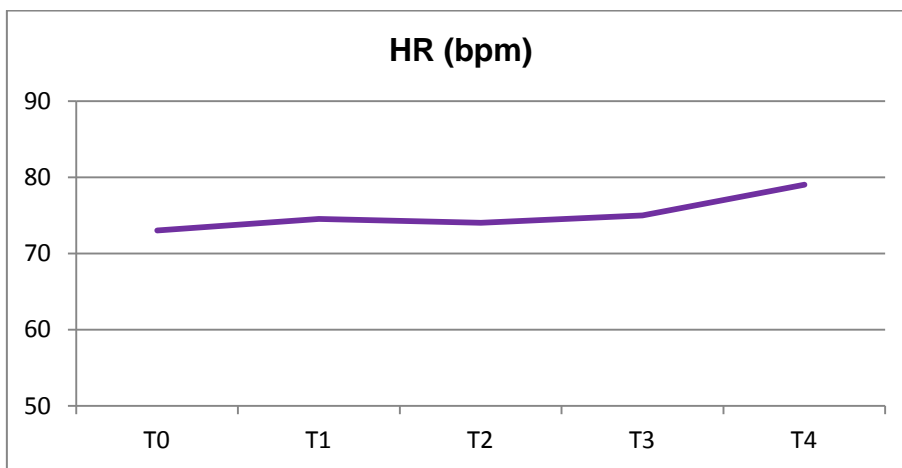


Abb. 10: Entwicklung der Herzfrequenz (bpm) im Verlauf

Im Median reagierte das Patientenkollektiv direkt im Anschluss auf das Anthrazyklin (T1) mit einer Zunahme des Herzminutenvolumens von 0,5 l/min (+ 11,9 %). Am Folgetag (T2) wurde wieder der initial erhobene Wert (T0) erreicht; im weiteren Verlauf hielt sich dieser weitgehend konstant, so dass im Abschlusscreening nach drei Monaten insgesamt noch eine Zunahme des Herzminutenvolumens von 2,4 % dokumentiert werden konnte (Abb. 11).

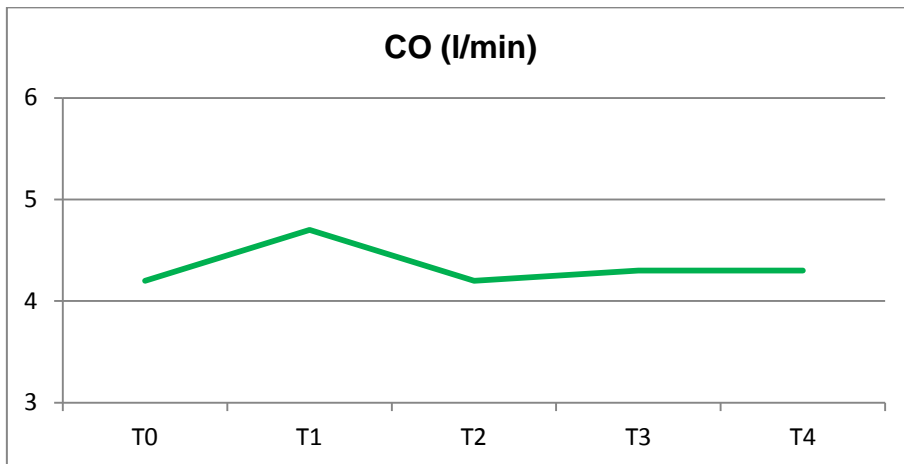


Abb. 11: Entwicklung des Herzminutenvolumens (l/min) im Verlauf

4.3.3 Entwicklung der EF_{ECHO} (%) in Abhängigkeit der kumulativen Anthrazyklin-Dosis

Wie bereits erwähnt spielt die verabreichte kumulative Dosis eine wesentliche Rolle, kardiotoxische Folgeschäden induzieren zu können. Diese Schwellendosis (bei Doxorubicin 550 mg/m^2) wurde bei dem Patientenkollektiv, das sich einem Doxorubicin-haltigen Chemotherapieschema unterzog, nicht erreicht. Gemittelt konnte vorwiegend zwar eine Einschränkung der kardialen Funktionsfähigkeit echokardiographisch identifiziert werden (Abb. 12), jedoch lässt die Menge des verabreichten Anthrazyklins unterhalb des relevanten Schwellenwertes keine korrelierenden Schlüsse auf den EF_{ECHO} (%) -Abfall zu: Abgesehen von einer Dosis von $287,5 \text{ mg/m}^2$ wird der größte EF_{ECHO} (%) -Abfall sogar bei einer verabreichten Dosis von nur 50 mg/m^2 (Pat. 45) sichtbar, während sich bei 450 mg/m^2 (Pat. 15) die kardiale Funktion mit einer EF_{ECHO} (%) -Zunahme um $4,5 \%$ sogar leicht verbesserte. Dies stützt die These, dass neben der Dosis auch die genetische Disposition sowie zusätzliche individuelle Risikofaktoren entscheidende Einflussfaktoren darstellen.

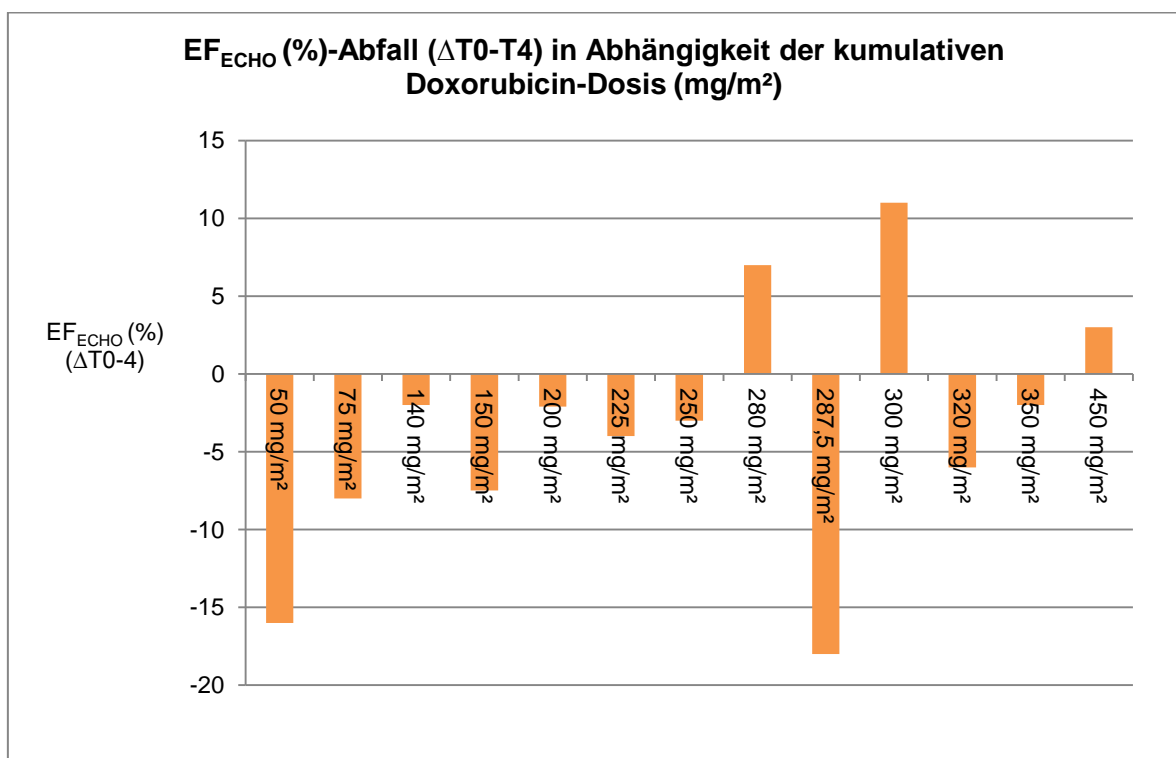


Abb. 12: Veränderung der EF_{ECHO} (%) in Abhängigkeit der kumulativen Doxorubicin-Dosis (mg/m^2)

Die Ejektionsfraktion des Patienten mit bereits vordiagnostizierter Herzinsuffizienz im Stadium NYHA 1 (Pat. 27), der mittels liposomaler Anthrazyklin-Formulierung (175 mg/m^2 liposomales Doxorubicin) therapiert wurde, hielt sich im Verlauf auf niedrigem Niveau konstant. Das weniger kardiotoxische Anthrazyklin scheint unmittelbar keinen negativen Einfluss auf die Herzleistung gehabt zu haben: Im Gegensatz zur EF_{ECHO} von 42 % vor Therapiebeginn konnte nach drei Monaten die Ejektionsfraktion mit 46 % bestimmt werden.

Der Großteil der therapierten Patienten entwickelte auch unter Daunorubicin in Kombination mit dem Anthracenedion Mitoxantron eine Abnahme der EF_{ECHO} (%). Ausnahme bildet hier der in der Graphik blau dargestellte Verlauf mit einer EF_{ECHO} (%) -Zunahme um 24,2 % (Pat. 4). (Abb. 13)

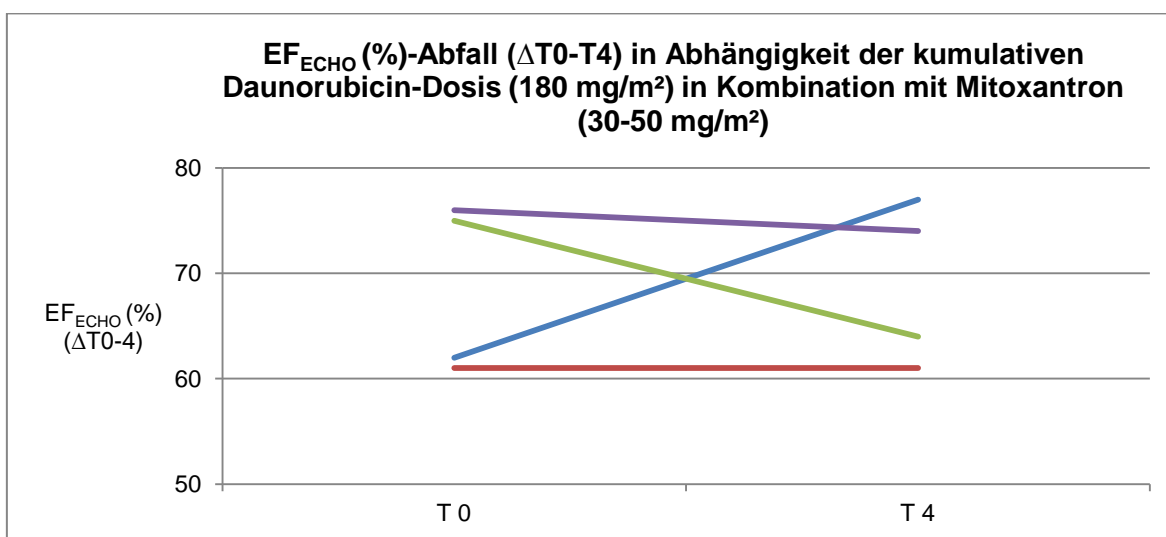


Abb. 13: Veränderung der EF_{ECHO} (%) in Abhängigkeit der kumulativen Dosis von Daunorubicin und Mitoxantron

Trotz des erhofften geringeren Risikoprofils des liposomalen Daunorubicins war bei der Patientin, die sich bereits zum zweiten Mal einem Anthrazyklin-haltigen Chemotherapieschema (Pat. 48) unterzog und daher prophylaktisch mit einer liposomalen Formulierung behandelt wurde, nach drei Monaten eine Abnahme der Ejektionsfraktion um 12,3 % im Vergleich zum Ausgangswert zu beobachten (Abb. 14). Dennoch lag diese mit dann 71 % noch über dem geforderten Wert von ≥ 50 %.

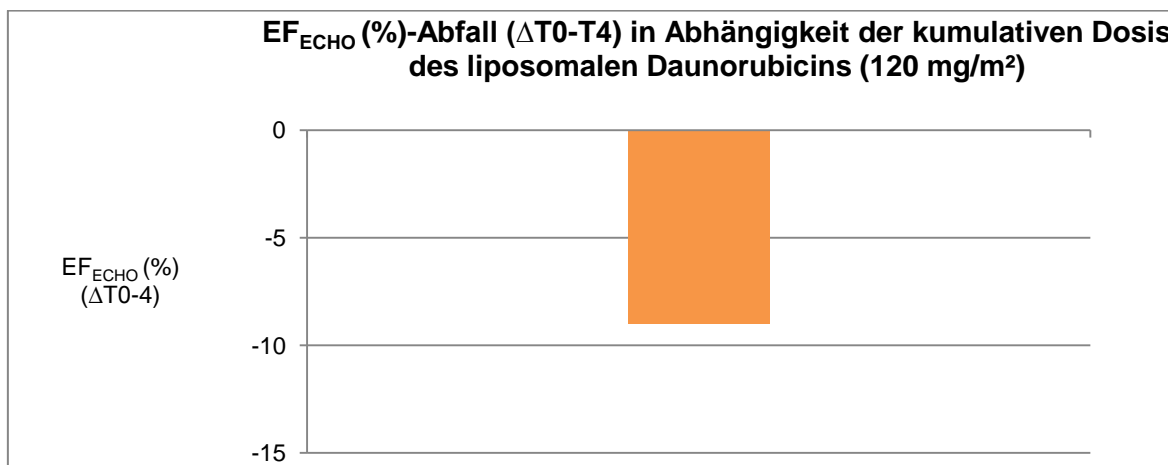


Abb. 14: Veränderung der EF_{ECHO} (%) in Abhängigkeit der kumulativen Dosis des liposomalen Daunorubicins

4.4 Auswertung der myokardialen Marker

4.4.1 NT-pro BNP

Tabelle 8 bzw. Abbildung 15 stellen den Verlauf des NT-pro BNP im Median numerisch bzw. graphisch dar:

NT-pro BNP	T0	T1	T2	T3	T4	ΔT0-T4
(pg/ml) ± SD	229,2 ± 886,1	387,9 ± 1443	417,8 ± 1866	306,9 ± 1368,1	295,4 ± 1161	+ 28,9 %

Tab. 8: Mediane der erhobenen Werte von NT-pro BNP (pg/ml) im Verlauf

Nach Erstapplikation des Anthrazyklins war bei NT-pro BNP im Median ein Anstieg bis zur Messung nach sechs Stunden (T1) zu verzeichnen, der am Folgetag (T2) seinen Höhepunkt erreichte. Im weiteren Verlauf konnte eine Regression des Wertes beobachtet werden; am finalen Messzeitpunkt lag der Spiegel noch 28,9 % oberhalb des Ausgangswertes.

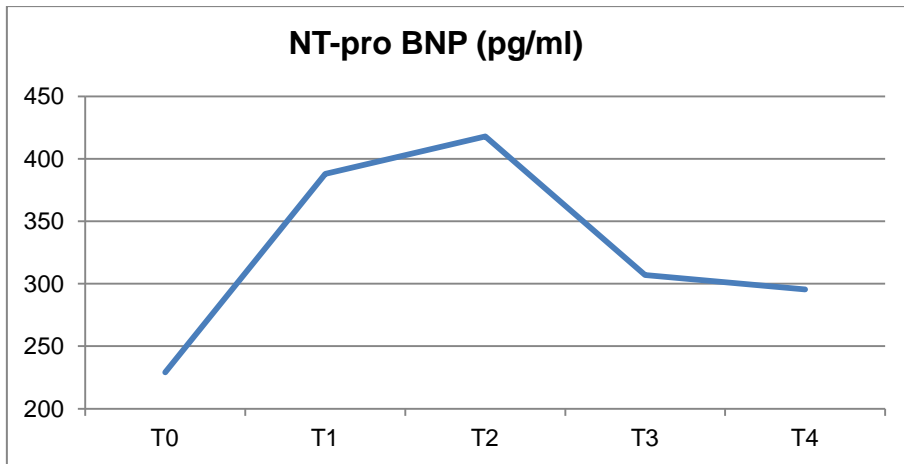


Abb. 15: Entwicklung von NT-pro BNP (pg/ml) im Median

Die Abbildungen 16 und 17 visualisieren den Verlauf des NT-pro BNP und des (Linear)-SV_{USCOM}[®] (ml) bzw. der EF_{ECHO} (%) im Median: Als Zeichen der myokardialen Schädigung besteht eine indirekte Korrelation zwischen dem Anstieg des NT-pro BNP und der Reduktion des SV_{USCOM}[®] (ml) bzw. der EF_{ECHO} (%).

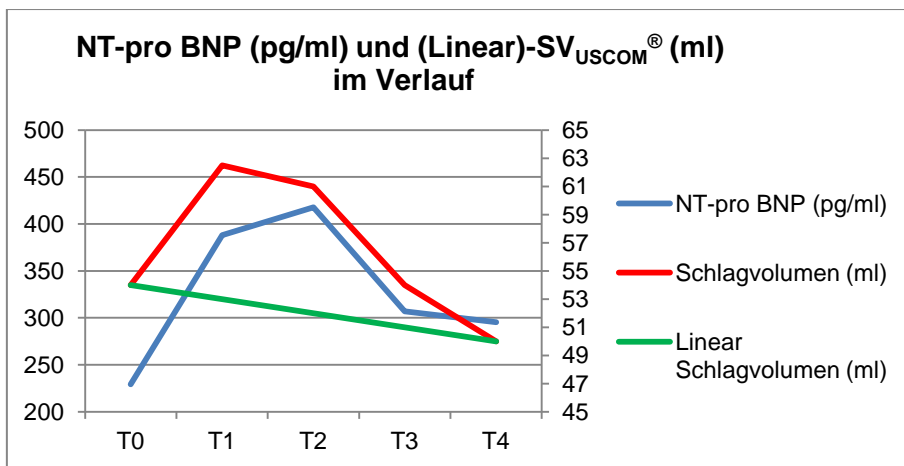
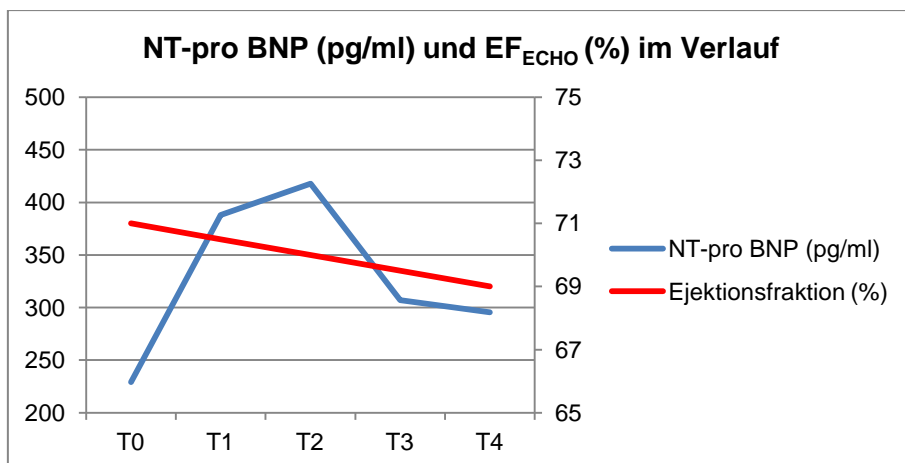
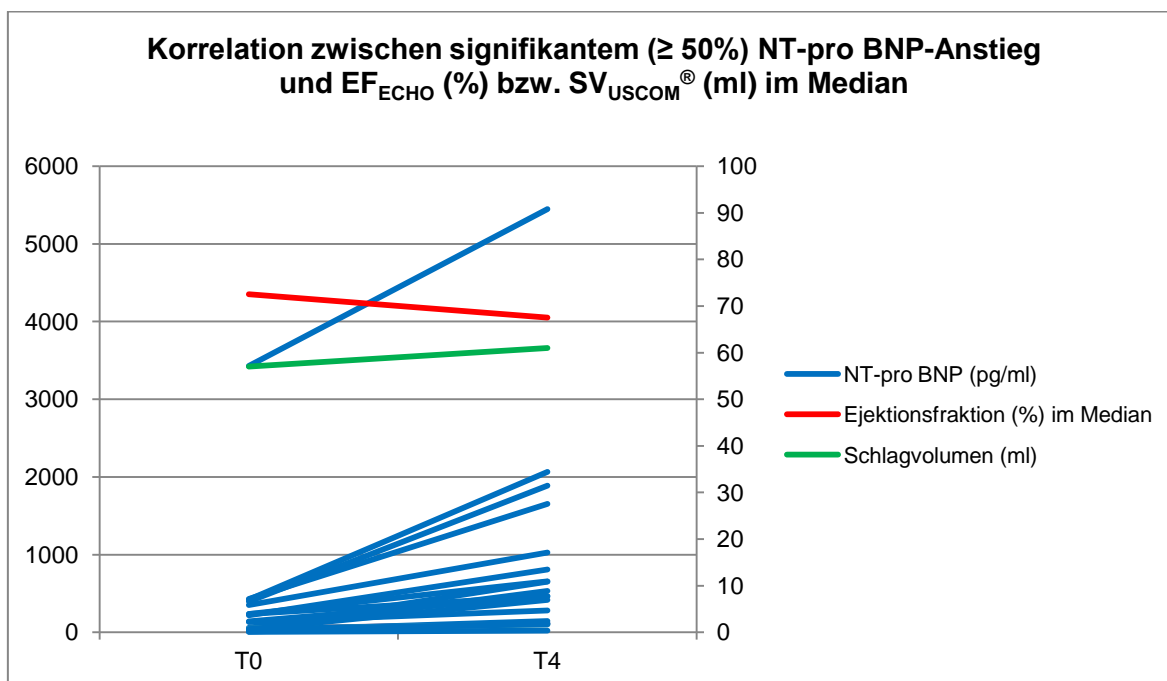


Abb. 16: NT-pro BNP (pg/ml) und (Linear)-SV_{USCOM}[®] (ml) im Verlauf

Abb. 17: NT-pro BNP (pg/ml) und EF_{ECHO} (%) im Verlauf

Die Dynamik des NT-pro BNP gestaltete sich innerhalb des Patientenkollektivs allerdings heterogen: Während 63 % der Patienten einen Anstieg des Markers im Studienintervall T0 bis T4 aufwiesen, hielt sich dieser bei den übrigen Studienteilnehmern konstant bzw. fiel über die Zeitdauer hinweg sogar ab.

Betrachtet man nun die 46 %, deren NT-pro BNP mindestens um 50 % zunahm und sich somit signifikant veränderte, so korrelierte der Anstieg indirekt im Median mit einer Reduktion der EF_{ECHO} von 72,5 % ($\pm 4,8$) auf 67,5 % ($\pm 8,1$) (Abb. 18).

Abb. 18: Korrelation zwischen signifikantem ($\geq 50\%$) NT-pro BNP-Anstieg und EF_{ECHO} (%) bzw. $SV_{USCOM}^{\text{®}}$ (ml) im Median

Das $SV_{USCOM}^{\text{®}}$ (ml) zeigte im Verlauf T0 bis T4 zwar eine leichte Zunahme von 57 ml ($\pm 23,6$) auf 61 ml ($\pm 24,4$) (Abb. 19), betrachtet man jedoch die Entwicklung des Schlagvolumens detailliert, fällt Folgendes auf: Die Abnahme des $SV_{USCOM}^{\text{®}}$, die zum Zeitpunkt T2 detektiert werden konnte, korreliert wiederum indirekt mit der größten Zunahme des NT-pro BNP-Spiegels ebenfalls zum Zeitpunkt T2 (Abb. 19).

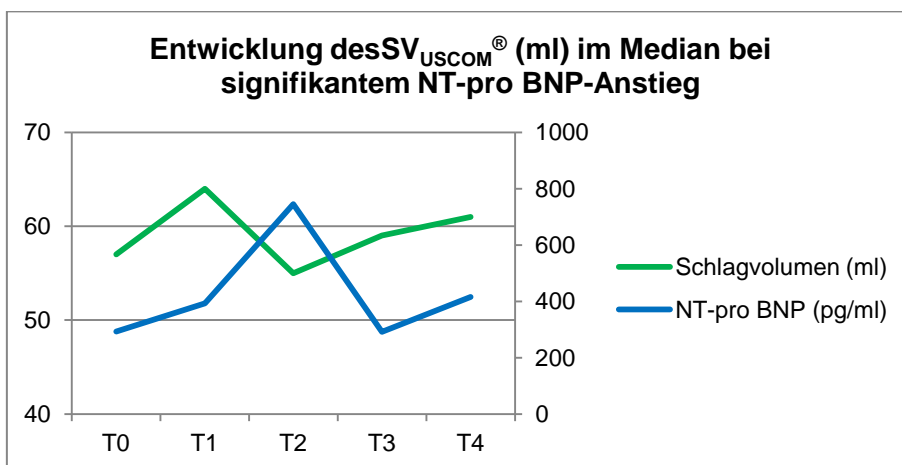


Abb. 19: Entwicklung des $SV_{USCOM}^{\text{®}}$ (ml) im Median bei signifikantem NT-pro BNP-Anstieg

4.4.2 hs-Troponin T

Das hs-Troponin T entwickelte sich nach der Anthrazyklin-Erstapplikation folgendermaßen (Tab. 9 bzw. Abb.20):

hs-Troponin T	T0	T1	T2	T3	T4	$\Delta T0-T4$
(pg/ml) \pm SD	7,7 \pm 11,5	7,1 \pm 10,6	8,9 \pm 11	8,9 \pm 13	11,7 \pm 20,5	+ 51,9 %

Tab. 9: Mediane der erhobenen Werte von hs-Troponin T (pg/ml) im Verlauf

Der Spiegel von hs-Troponin T lag im Median initial (T0) bei 7,7 pg/ml und reagierte auf die Infusion des Chemotherapeutikums zunächst mit einem minimalen Abfall (T1), ehe letztlich ein Anstieg bis zur letzten Messung nach drei Monaten detektiert werden konnte (T4). Signifikant bemerkenswert ist die Zunahme um 50 % im Vergleich zur Erhebung vor der erstmaligen Anthrazyklin-Gabe.

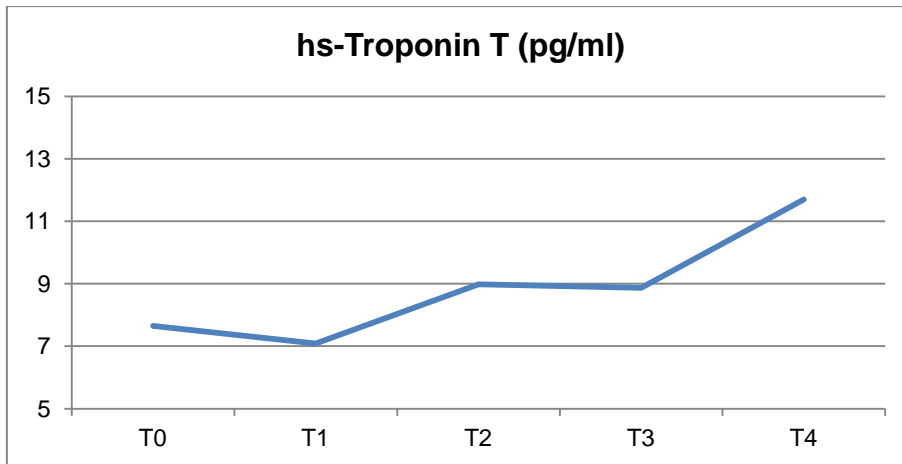


Abb. 20: Entwicklung von hs-Troponin T (pg/ml) im Median

Abbildung 21 und 22 stellen den Verlauf des hs-Troponin T und des (Linear)- $SV_{USCOM}^{\text{®}}$ (ml) bzw. des EF_{ECHO} (%) im Median dar: Auch hier zeigt sich – analog den Abbildungen 16 und 17 – die Beeinträchtigung des Myokards durch das Anthrazyklin.

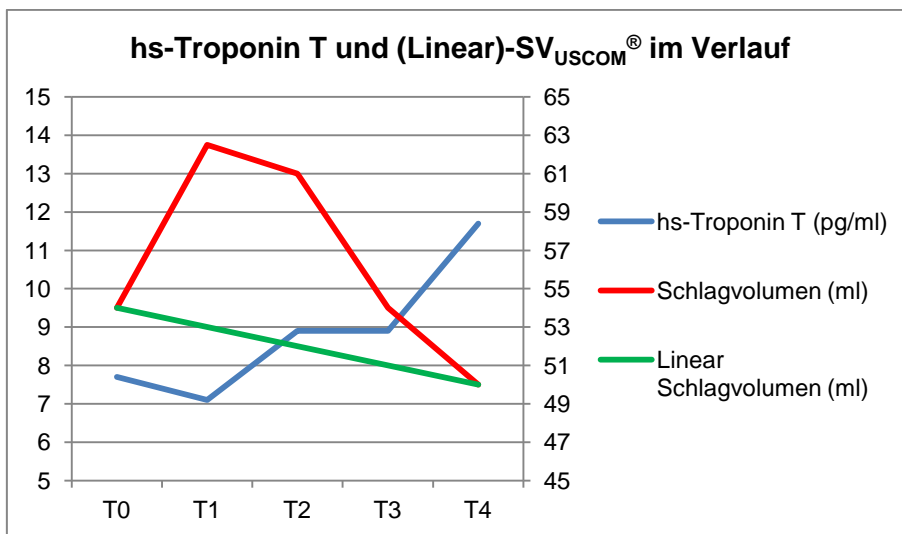
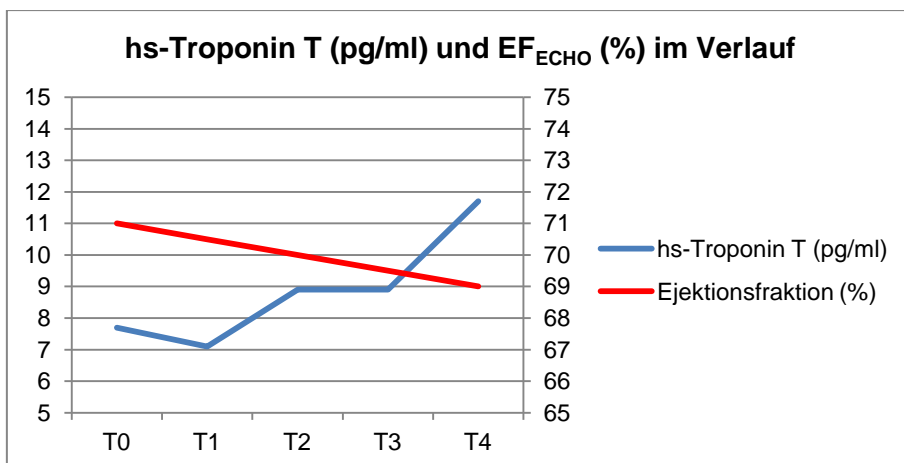
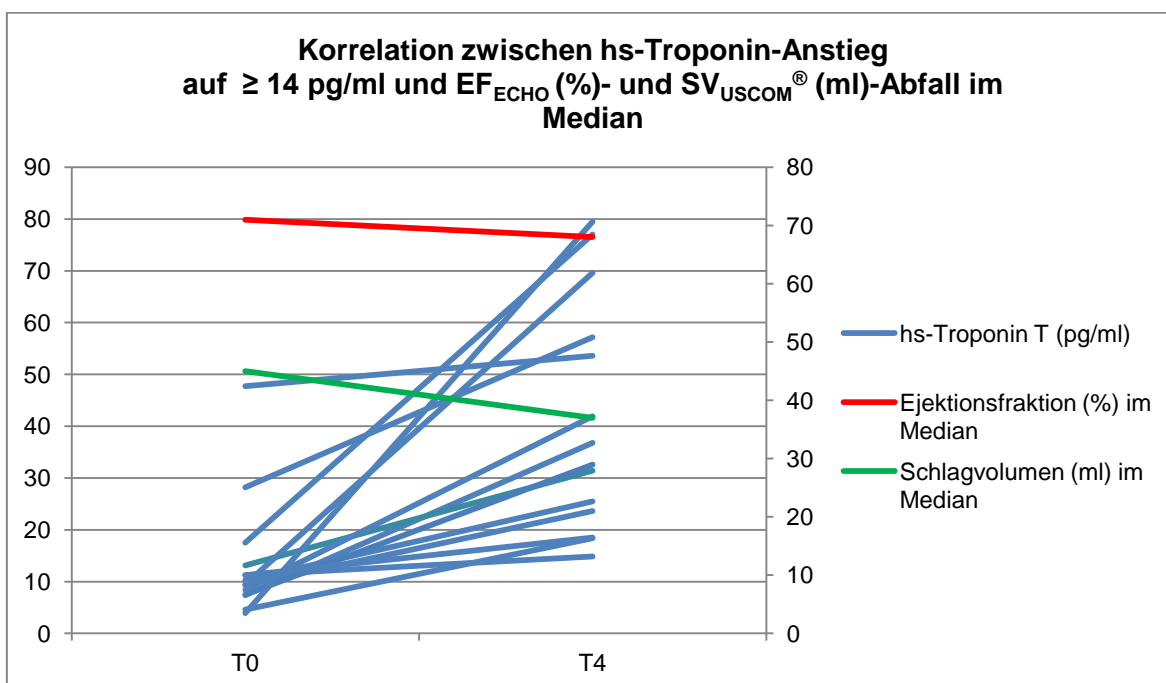


Abb. 21: hs-Troponin T (pg/ml) und (Linear)- $SV_{USCOM}^{\text{®}}$ (ml) im Verlauf

Abb. 22: hs-Troponin T (pg/ml) und EF_{ECHO} (%) im Verlauf

84,6 % aller durch diese Messung erfassten Studienteilnehmer verzeichneten eine Zunahme des hs-Troponin T. Bei 63 % aller Anstiege konnte zum Zeitpunkt der letzten Messung (T4) ein Wert von ≥ 14 pg/ml, der damit über dem Normbereich liegt, beobachtet werden; in der gesonderten Betrachtung der EF-Entwicklung dieser betroffenen Patienten zeigte sich im Median ein Abfall der EF_{ECHO} von 71 % ($\pm 8,4$) auf 68 % (± 5). Diese Reduktion um 4,3 % spiegelte sich auch im $USCOM^{\text{®}}$ wider: Im Zeitraum T0 bis T4 nahm das Schlagvolumen von 45 ml ($\pm 24,2$) auf 37 ml ($\pm 22,8$) im Median um 17,78 % ab. (Abb. 23)

Abb. 23: Korrelation zwischen hs-Troponin-Anstieg auf ≥ 14 pg/ml und EF_{ECHO} (%) - bzw. $SV_{USCOM}^{\text{®}}$ (ml)-Abfall im Median

4.4.3 PIGF und sFlt-1

Tabelle 10 bzw. Abbildung 24 visualisieren die Dynamik des pro-inflammatorischen Faktors PIGF und des anti-inflammatorischen Rezeptors sFlt-1 in Abhängigkeit des Untersuchungszeitpunktes:

PIGF	T0	T1	T2	T3	T4	$\Delta T0-T4$
(pg/ml) \pm SD	18,7 \pm 10,2	24,4 \pm 18	26,9 \pm 10,6	24,6 \pm 16,7	28,2 \pm 10,6	+ 50,8 %
sFlt-1	T0	T1	T2	T3	T4	$\Delta T0-T4$
(pg/ml) \pm SD	88,4 \pm 39,4	86,1 \pm 39,4	81,6 \pm 119	86,8 \pm 70,9	91,3 \pm 67,1	+ 3,3 %

Tab. 10: Mediane der erhobenen Werte von PIGF und sFlt-1 (pg/ml) im Verlauf

Wie bereits in Kapitel 3.6.3 beschrieben kommt dem Gleichgewicht zwischen dem pro-inflammatorischen Wachstumsfaktor PIGF und dem anti-inflammatorischen Rezeptor sFlt-1 eine entscheidende Bedeutung zu. So konnte im Median als Reaktion auf die Gabe des Anthrazyklins zunächst eine gegengleiche Entwicklung der beiden Myokardmarker dokumentiert werden: Der Wachstumsfaktor PIGF wies unmittelbar auf die Infusion des Chemotherapeutikums einen Anstieg des Wertes um 43,9 % bis zur Messung am Folgetag (T2) auf, wohingegen der anti-inflammatorische Rezeptor sFlt-1 eine Reduktion um 7,7 % im Vergleich zum Ausgangswert zeigte. Im weiteren Verlauf (T2-T3) korrelierte der Abfall von PIGF mit dem Anstieg von sFlt-1. Final stand der Zunahme des Wachstumsfaktors PIGF um 50,8 % ein mit 3,3 % deutlich geringerer Anstieg von sFlt-1 gegenüber.

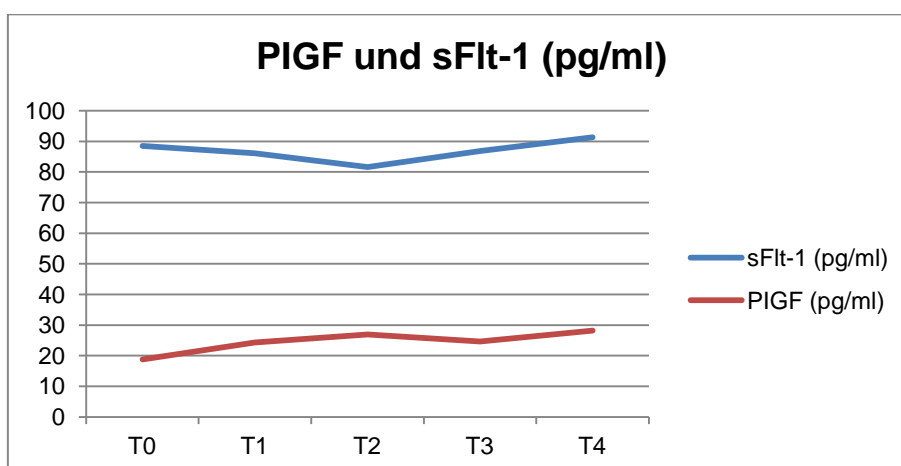


Abb. 24: Entwicklung von PIGF und sFlt-1 (pg/ml) im Median

Bei 85,3 % der PIGF-Messungen konnte eine Zunahme der Konzentration über den Studienzeitraum hinweg beobachtet werden. Auch hier fällt bei diesen

Patienten, die einen Anstieg des PIGF-Wertes aufwiesen, eine gegengleiche Entwicklung der EF_{ECHO} (%) mit einer Reduktion von 71 % ($\pm 8,2$) auf 69 % ($\pm 7,9$) im Median auf.

4.4.4 GDF-15

Tabellarisch bzw. graphisch dargestellt ergibt sich folgende Tendenz des Growth differentiation factor 15 (GDF-15) hinsichtlich der Reaktion auf die Gabe einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie (Tab. 11 bzw. Abb. 25):

GDF-15	T0	T1	T2	T3	T4	$\Delta T0-T4$
(pg/ml) \pm SD	988,7 \pm 1069,9	5589,8 \pm 7101,2	5018,6 \pm 5171,4	2381,1 \pm 5260,1	2029,7 \pm 2451,5	+ 105,3 %

Tab. 11: Mediane der erhobenen Werte von GDF-15 (pg/ml) im Verlauf

Die Gabe des Anthrazyklins zog eine sofortige Änderung des Faktors GDF-15 nach sich: Direkt nach der Applikation verfünffachte sich der Wert (T1), bevor der Spiegel wieder kontinuierlich abnahm und final eine Zunahme von knapp über 100 % zu beobachten war.

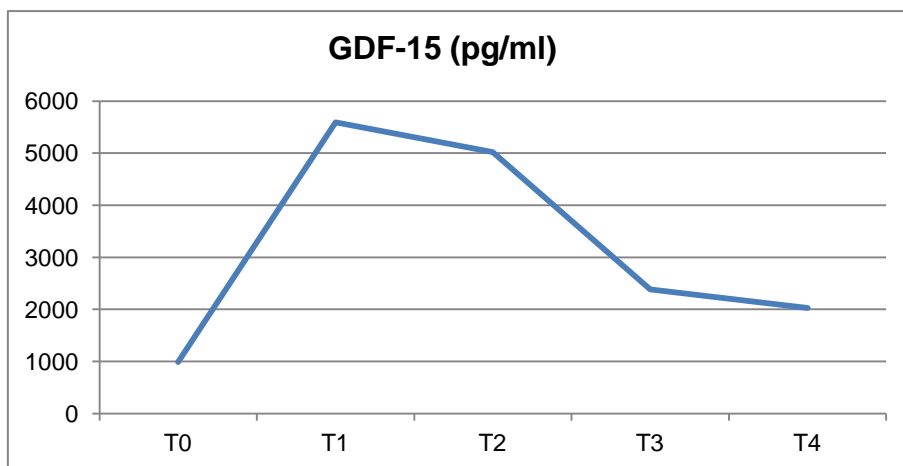


Abb. 25: Entwicklung von GDF-15 (pg/ml) im Median

4.4.5 hs-CRP

Tabelle 12 bzw. Abbildung 26 dokumentieren die Entwicklung des high-sensitivity CRP:

hs-CRP	T0	T1	T2	T3	T4	$\Delta T0-T4$
(pg/ml) \pm SD	0,8 \pm 3,9	2,2 \pm 4,9	2,4 \pm 4,2	1,6 \pm 5,3	0,7 \pm 5,6	- 12,5 %

Tab. 12: Mediane der erhobenen Werte von hs-CRP (pg/ml) im Verlauf

In den ersten beiden Tagen nach der Gabe des Anthrazyklins (T0-T2) reagierte das high-sensitivity CRP mit einer Zunahme um insgesamt 300 % im Median, ehe durch kontinuierlichen Abfall (T2-T4) wieder der Ausgangswert erreicht wurde.

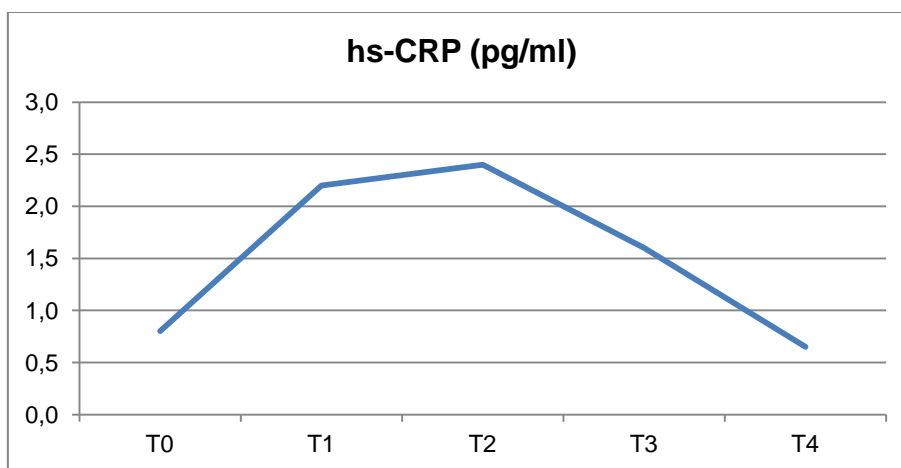


Abb. 26: Entwicklung von hs-CRP (pg/ml) im Median

4.4.6 Fazit

Die beschriebenen neueren Myokardmarker differieren in ihrer Dynamik im Studienintervall, wobei abgesehen von hs-CRP letzten Endes stets ein – wenn auch geringer – Anstieg zu verzeichnen war. Hervorzuheben ist allerdings, dass während des Studienverlaufes die Marker zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf die Anthrazyklin-haltige Chemotherapie reagierten.

Im folgenden Abschnitt 4.5 werden der Verlauf bzw. die damit verbundenen Auffälligkeiten der neueren Myokardmarker NT-pro BNP, hs-Troponin T, PIGF, sFlt-1, GDF-15 und hs-CRP bei Risikopatienten fokussiert, um so weitere Aufschlüsse zu erhalten, Myokardschäden detektieren zu können.

4.5 Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko

4.5.1 Patienten mit signifikantem EF_{ECHO} (%) - Abfall

Betrachtet man diejenigen Patienten, deren Ejektionsfraktion in der Echokardiographie um mindestens 10 % im Vergleich zum Ausgangswert abfiel, so lassen sich folgende Auffälligkeiten via USCOM[®] feststellen (Abb. 27): Im Median erhoben beide Methoden mit einer Reduktion von Δ_{T0-T4} um 14,1 % (EF_{ECHO}) bzw. Δ_{T0-T4} um 16,8 % ($SV_{USCOM}^{\text{®}}$) nahezu identische Werte. Wie bereits in Kapitel 4.3.1 näher beschrieben korrelierte der EF_{ECHO} (%) - Abfall in 80 % der Fälle mit einer Abnahme des $SV_{USCOM}^{\text{®}}$ (ml).

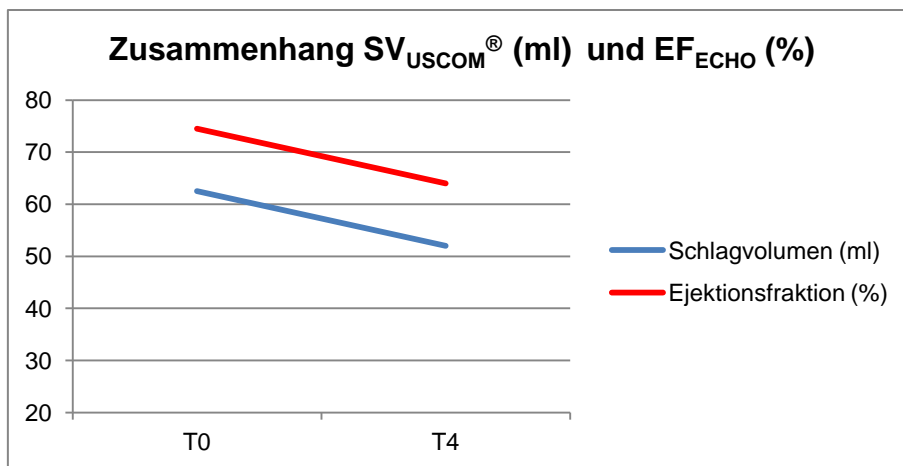


Abb. 27: EF_{ECHO} (%) und $SV_{USCOM}^{\text{®}}$ (ml) der Risikopatienten im medianen Verlauf

Stellt man nun die Patienten, die auf Grund einer signifikanten Abnahme der EF_{ECHO} (≥ 10 %) der Risikogruppe angehören, vergleichsweise allen Studienpatienten gegenüber, so fiel laborchemisch im Median Folgendes auf (Abb. 28): Initial (T0) unterschieden sich die Risikopatienten vom Gesamtpatientenkollektiv hinsichtlich ihrer Ausgangswerte aller sechs Myokardmarker nicht bzw. nur minimal. Im folgenden Verlauf allerdings wiesen die Werte der Risikopatienten zum Zeitpunkt T1 signifikante Abweichungen – hier sei auf die deutlich erhöhten Konzentrationen von PIGF, sFlt-1 und GDF 15 verwiesen – vom Gesamtkollektiv auf; zum Zeitpunkt T2 waren hier die Peaks von NT-pro BNP, hs-Troponin T und hs-CRP bemerkenswert. Eine Woche nach der Infusion (T3) wichen die Werte der Risikopatienten nur bei hs-Troponin, sFlt-1 und hs-CRP ab. Nach drei Monaten (T4) unterschieden sich die Risikopatienten vor allem

hinsichtlich der Werte von NT-pro BNP, hs-Troponin T und PIGF: Diese waren leicht erhöht und zeigten eine steigende Tendenz.

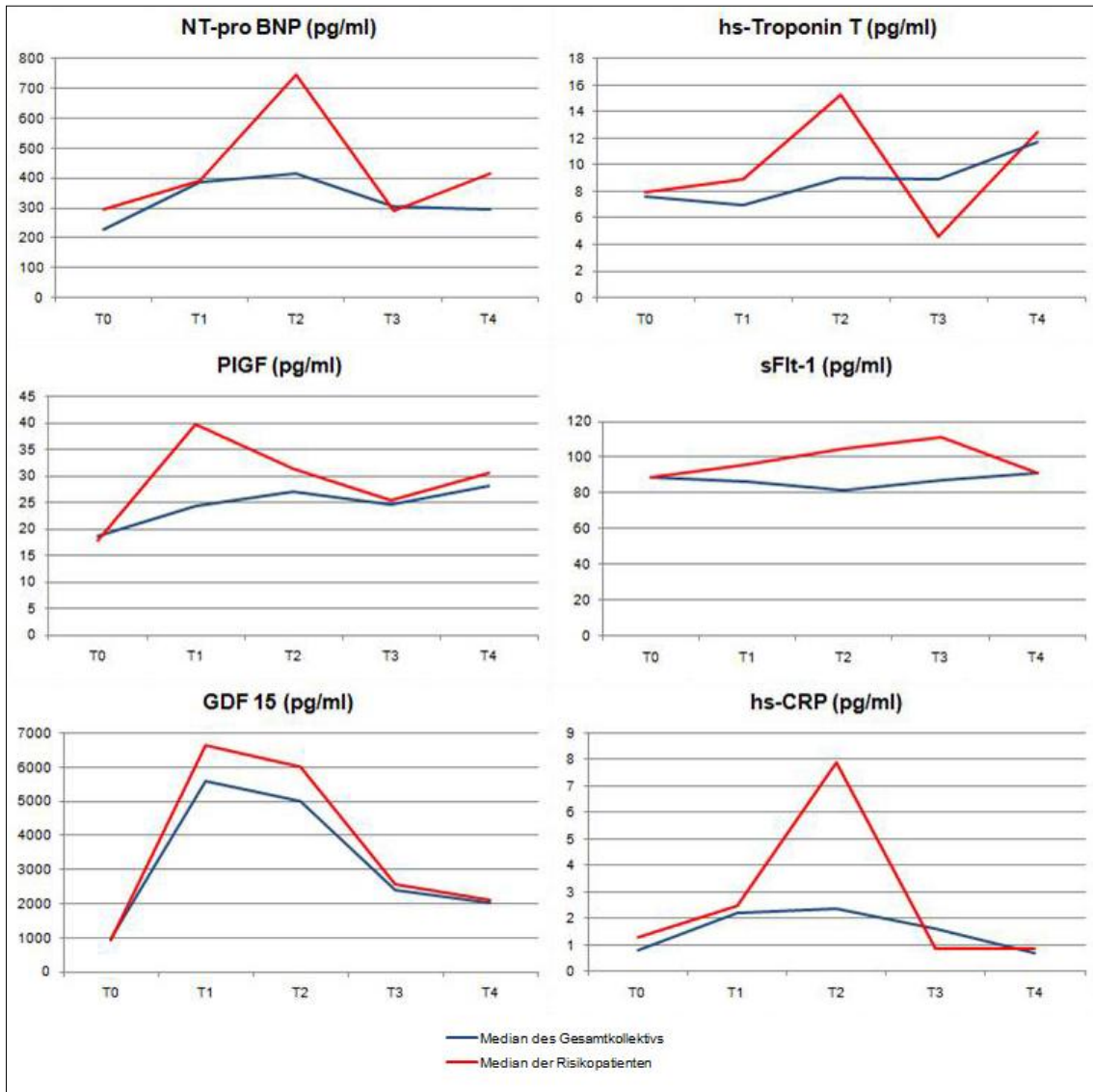


Abb. 28: Verlauf der Myokardmarker der Risikopatienten im Vergleich zum Gesamtkollektiv im Median

Vergleicht man nun den Verlauf von NT-pro BNP, $SV_{USCOM}^{\text{®}}$ (ml) und EF_{ECHO} (%) bei den Risikopatienten und den übrigen Patienten (Abb. 29 und 30), so fallen zwei Hauptunterschiede auf: Während sich $SV_{USCOM}^{\text{®}}$ (ml) im Zeitraum T0 bis T4 bei den Nicht-Risikopatienten um 1 ml reduzierte, nahm dieses bei den Risikopatienten um 10,5 ml ab. Eine weitere Diskrepanz zwischen den beiden Kollektiven besteht im Verlauf des Myokardmarkers NT-pro BNP. Dieser verzeichnete mit einer Zunahme um 254 % innerhalb der ersten beiden Tage nach der Infusion (ΔT_0 -T₂) bei den Risikopatienten eine deutlichere Änderung als dies im Kollektiv der Nicht-Risikopatienten mit einem Plus von 185 % der Fall war.

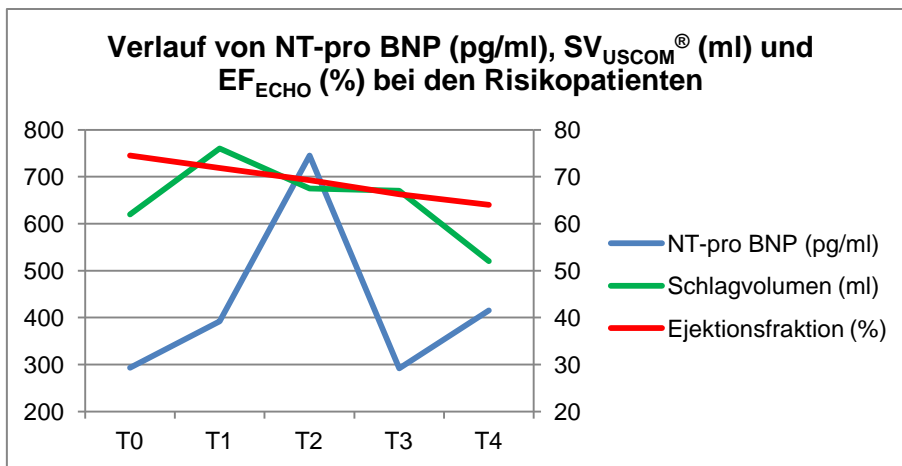


Abb. 29: Verlauf von NT-pro BNP (pg/ml), $SV_{USCOM}^{\text{®}}$ (ml) und EF_{ECHO} (%) bei den Risikopatienten

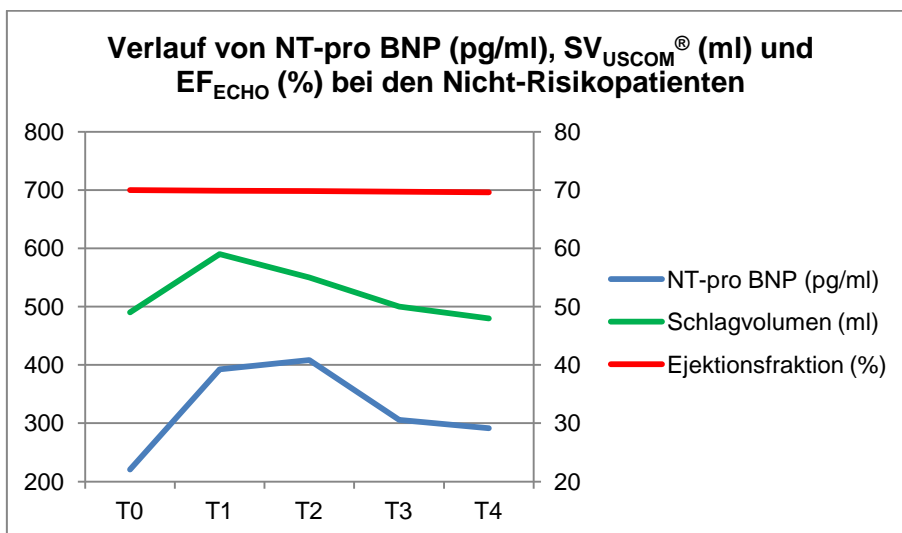


Abb. 30: Verlauf von NT-pro BNP (pg/ml), $SV_{USCOM}^{\text{®}}$ (ml) und EF_{ECHO} (%) bei den Nicht-Risikopatienten

Zusammenfassend ließ sich bei individueller Betrachtung dieser Risikopatienten nach drei Monaten (T4) die EF_{ECHO} (%) -Einschränkung nach Gabe des Chemotherapeutikums vorwiegend durch einen parallelen Abfall des Schlagvolumens, das via $USCOM^{\text{®}}$ erfasst wird, sowie durch einen Anstieg ausgewählter Myokardmarker diagnostizieren (Tab. 13):

Patient	EF_{ECHO} (%) - Abfall	$SV_{USCOM}^{\text{®}}$ (ml) - Abfall	NT-pro BNP (pg/ml) -Anstieg	hs-Troponin T (pg/ml) -Anstieg	PIGF (pg/ml) - Anstieg
2	Δ 19,11 %		*	°	*
17	Δ 14,6 %	*		*	
23	Δ 12,5 %	*	*	°	*
31	Δ 22,79 %	*	*	*	*
42	Δ 12,99 %		*	*	*
45	Δ 29,73 %	*	*		*
46	Δ 13,53 %	*	*	°	
47	Δ 10,96 %	*	*	*	*
48	Δ 11,25 %	*		*	*
50	Δ 11,4 %	*		°	

* jeweilige Aussage trifft zu, ° kein Vergleichswert vorhanden

Tab. 13: Entwicklung ($\Delta T0$ -T4) von $SV_{USCOM}^{\text{®}}$ (ml) sowie NT-pro BNP (pg/ml), hs-Troponin T (pg/ml) und PIGF (pg/ml) bei Patienten mit signifikantem EF_{ECHO} (%) -Abfall

4.5.2 Ausnahmefälle

Innerhalb des Patientenkollektivs sind zudem zwei Patienten (Pat. 27 und 48) auf Grund ihrer Anamnese gesondert zu betrachten:

Während die Ejektionsfraktion drei Monate nach Erstapplikation des Anthrazyklins auf niedrigem Niveau stabil blieb (Kap. 4.3.3) und das Schlagvolumen sich in diesem Intervall leicht verringerte, fielen laborchemisch bei dem Patienten mit bereits diagnostizierter Herzinsuffizienz im Stadium NYHA 1 (Pat. 27) folgende Besonderheiten ins Auge (Abb. 31): Die Marker PIGF, sFlt-1, GDF 15 und hs-CRP wiesen zu den Zeitpunkten T0 und T4 keine nennenswerten Abweichungen vom Gesamtkollektiv im Gegensatz zur Dynamik im Studienverlauf (T1-T3) auf. In diesem Zeitraum – unmittelbar (T1) bis eine Woche nach erstmaliger Anthrazyklin-Therapie (T3) – reagierte der Patient gegenläufig bzw. zeitverzögert mit teilweise signifikanten Peaks auf das Chemotherapeutikum. Als Indikatoren seiner

vorbestehenden Herzinsuffizienz fungierten NT-pro BNP und hs-Troponin T, die bereits zu Studienbeginn wesentlich erhöht waren und sich letztlich bis zum Zeitpunkt T4 deutlich oberhalb des Referenzbereichs bewegten. Der frühe Anstieg der NT-pro BNP-Konzentration (T2) konnte auch hier detektiert werden.

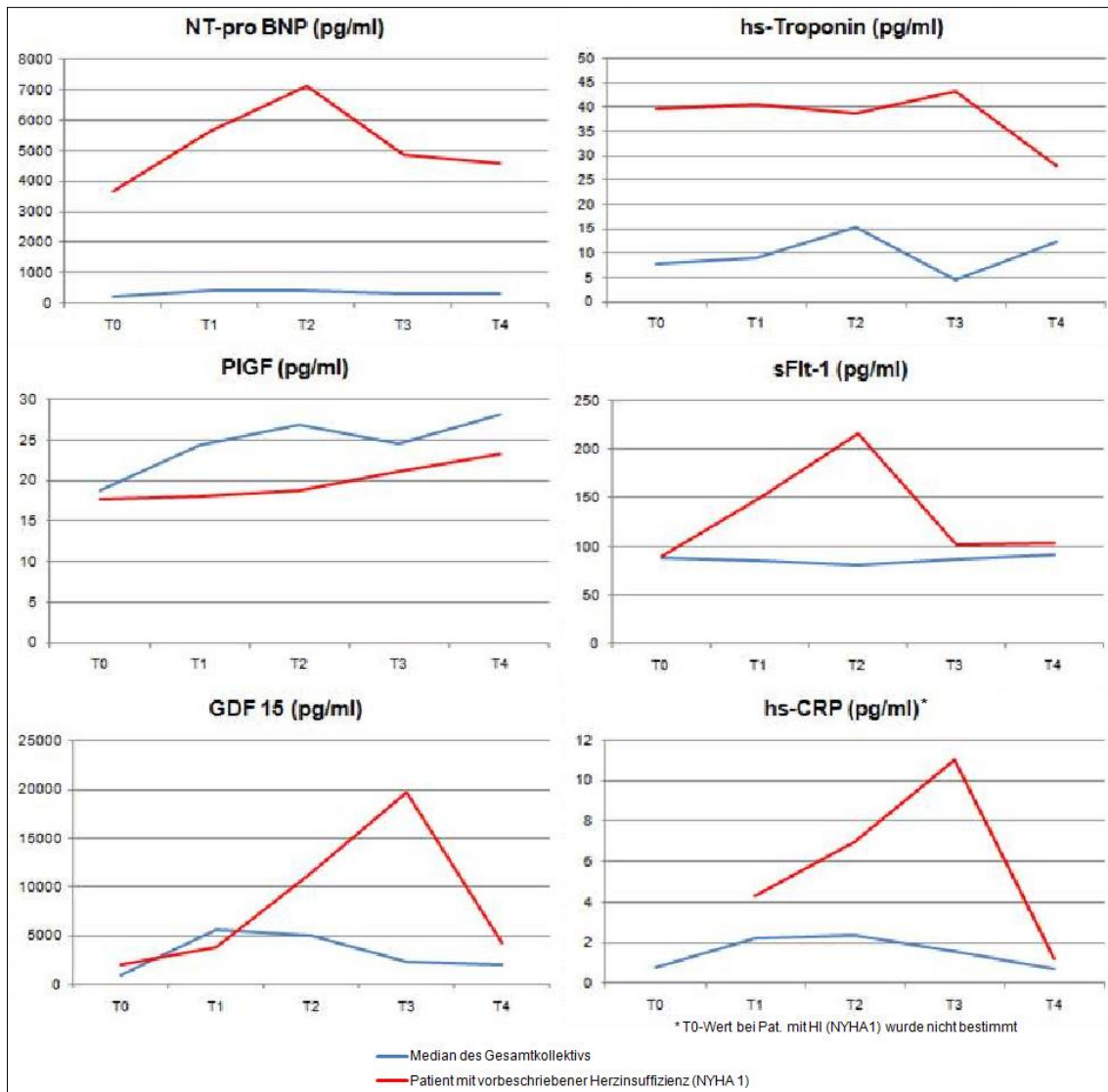


Abb. 31: Verlauf der Myokardmarker des Patienten mit vorbeschriebener Herzinsuffizienz im Vergleich zum Gesamtkollektiv im Median

Bei der bereits Anthrazyklin-vorbehandelten und damit therapieerfahrenen Patientin (Pat. 48), deren Ejektionsfraktion und Schlagvolumen sich im Verlauf – wie bereits in Kap. 4.3.3 beschrieben – deutlich reduzierten und die damit auch als Risikopatientin identifiziert wurde, sind folgende Besonderheiten zu konstatieren (Abb. 32): Die Werte von GDF15, hs-CRP und NT-pro BNP fielen vor allem im Intervall T1 bis T3 durch eine Dynamik im Kurvenverlauf auf, die deutliche Peaks verzeichnet. Analoge Verläufe zum Gesamtkollektiv der Patienten, wenn auch mit Amplituden in deutlich höheren Messbereichen, waren bei den Marker hs-Troponin T, GDF15 und hs-CRP zu detektieren. Final betrachtet war die Konzentration von hs-Troponin T und PIGF nach drei Monaten (T4) erhöht. Vergleichsmäßig unauffällige Werte lieferte dagegen der Marker sFlt-1.

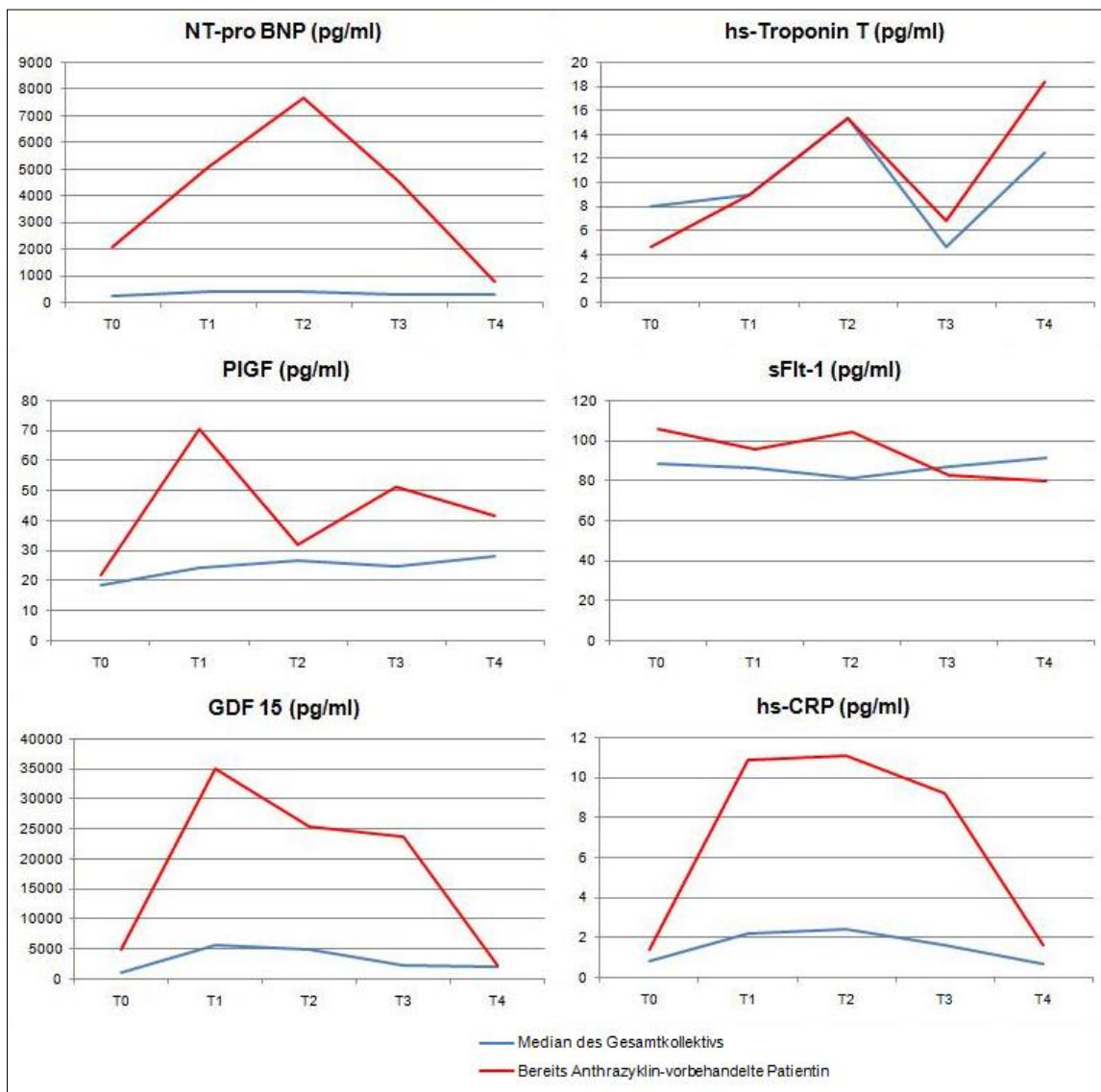


Abb. 32: Verlauf der Myokardmarker der Anthrazyklin-vorbehandelten Patientin im Vergleich zum Gesamtkollektiv im Median

5 Diskussion

Die Überwachung der myokardialen Funktion im Verlauf ist zentraler Bestandteil der Routinediagnostik während der Applikation Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie, um dadurch deren kardiotoxisches Potenzial möglichst früh detektieren und somit intervenieren zu können. Vorliegende Studie evaluierte, inwieweit die nicht-invasive Doppler-Methode USCOM[®] sowie die neueren Myokardmarker NT-pro BNP, hs-Troponin T, PIGF, sFlt-1, GDF-15 und hs-CRP in der Lage sind, kardiale Funktionseinschränkungen frühzeitig aufzudecken.

5.1 Primäres Studienziel: Quantifizierung einer EF-Einschränkung und weiterer hämodynamisch wirksamer Parameter mittels USCOM[®]

Im Folgenden sollen die bereits in Kapitel 3.5 evaluierten Limitationen und Vorteile des Doppler-basierten USCOM[®]-Verfahrens durch die vorliegenden Studienergebnisse – sofern möglich – konkretisiert werden:

Individuelle Anomalien können Störanfälligkeiten in den Messungen induzieren bzw. diese unmöglich machen; die Literatur gibt hierfür Werte zwischen 5 [139] und 10 % [142] an. In der durchgeführten Untersuchungsreihe gestaltete es sich bei 4 % aller Messungen schwierig, fehlerfreie Werte zu erhalten; dabei resultierten allerdings nur 2 % aller misslungener Messversuche aus der Adipositas und muskulären Deformität eines Patienten, die übrigen aus der Tatsache, dass das Gerät vorübergehend nicht funktionsfähig war. Der Winkel, in dem die Ultraschallwellen auf den aortalen Blutfluss treffen, ist für die Präzision des errechneten Herzzeitvolumens von essenzieller Bedeutung. Damit besteht das Risiko, bei Abweichungen des Anlotungswinkels falsch-niedrige Werte zu erhalten; Herzrhythmusstörungen und Aortenklappenfehler stellen zusätzlich potenzielle Fehlerquellen dar [139, 140]. Da im vorliegenden Studienprofil jedoch der individuelle und zusätzlich über ein bestimmtes Zeitintervall gemittelte hämodynamische Verlauf der Patienten dokumentiert wurde, konnten dennoch – im Sinne eines Folgefehlers – aussagekräftige Rückschlüsse gezogen werden.

Die in Abschnitt 3.5.2 evaluierten Vorteile der USCOM[®]-Methode bestätigten sich auch in dieser Studie: Das Verfahren zeichnete sich durch leichte Erlernbarkeit [143], einfache Handhabung und Zeitersparnis [150, 151] aus, wodurch sich die Möglichkeit ergibt, mehrere Messungen zu Gunsten eines präziseren Ergebnisses durchführen zu können. Bisherige Testreihen identifizierten mehrfach Vorzüge des USCOM[®] gegenüber momentan angewandten Verfahren, wie zum Beispiel der Thermodilution mittels PAC [152] oder der transoesophagealen Doppler-Untersuchung [151]. Auch bezüglich der Echokardiographie konnte sich das USCOM[®] – bislang vor allem im pädiatrischen Bereich belegt – als Alternative beweisen [127, 157].

Primäres Ziel vorliegender Studie war die Quantifizierung der EF- bzw. SV-Einschränkung und weiterer hämodynamisch wichtiger Parameter mittels USCOM[®] unter Anthrazyklin-haltiger Therapie. Dabei wurden folgende Ergebnisse erzielt: Unmittelbar nach Applikation des Chemotherapeutikums stieg die Herzfrequenz der in die Studie eingeschlossenen Patienten im Median an und zeigte auch im weiteren Verlauf eine steigende Tendenz. Das Schlagvolumen reagierte nach der Infusion ebenfalls mit einem Anstieg – mit folglich erhöhtem Herzzeitminutenvolumen –, fiel jedoch im weiteren Studienverlauf ab. Das Herzzeitminutenvolumen verzeichnete am Studienende auf Grund der stärkeren Zunahme der Herzfrequenz insgesamt eine leichte Zunahme. Die vor und drei Monate nach der Erstapplikation, d. h. zu den Zeitpunkten T0 und T4 parallel zur USCOM[®]-Untersuchung durchgeführte Echokardiographie zeigte ebenfalls eine Einschränkung der Ejektionsfraktion im Median. Diese Korrelation von EF_{ECHO} (%) und SV_{USCOM} [®] (ml) konnte nicht nur im Median innerhalb des gesamten Patientenkollektivs festgestellt werden, sondern auch bei den Risikopatienten, die drei Monate nach Erstapplikation einen EF_{ECHO} (%) -Abfall von ≥ 10 % aufwiesen: In 80 % der Fälle war es möglich, diese signifikante EF_{ECHO} (%) -Einschränkung auch via USCOM[®] im selben Zeitrahmen zu identifizieren.

Zusammengefasst fiel auf, dass sich mittels USCOM[®] – ergänzt durch Serumbiomarker – die akuten Auswirkungen einer Anthrazyklin-basierten Chemotherapie auf die Hämodynamik eindrucksvoll dokumentieren lassen. USCOM[®] kann daher einen wichtigen Beitrag zur Überwachung dieser Patientengruppe leisten.

5.2 Sekundäres Studienziel: Erfassung myokardialer Marker unter Anthrazyklin-basierter Therapie

Die Routinediagnostik im Verlauf unter potenziell kardiotoxischer Chemotherapie könnte in Zukunft durch die Analytik myokardialer Marker ergänzt werden, zumal letztere sich zeitlich und finanziell als günstig erweist: Mit der üblichen Blutentnahme kombiniert und parallel zur Echokardiographie oder USCOM[®]-Untersuchung durchgeführt könnten die laborchemischen Parameter damit einen wichtigen Beitrag leisten, kardiale Veränderungen frühzeitig – gegebenenfalls noch bevor sie symptomatisch werden – aufzudecken, um so im Bedarfsfall medikamentös oder durch Therapieabbruch zu reagieren.

NT-pro BNP

Auch wenn das natriuretische Peptid innerhalb eines Patientenkollektivs zum Beispiel durch Varianz im Body-Mass-Index oder Nierenfunktionseinschränkungen [160] nur bedingt aussagekräftig ist, konnte diese Fehlerquelle in der durchgeführten Studienreihe minimiert werden, da für die Auswertung lediglich der intraindividuelle Verlauf herangezogen wurde. Bisherige Untersuchungen konnten einen raschen Anstieg des Parameters nach Anthrazyklin-Applikation mit subklinischen Myokardschäden in Verbindung bringen [209, 210]. In vorliegender Studie konnten ähnliche Ergebnisse gewonnen werden: Vorwiegend in den ersten Stunden bzw. Tagen, aber auch nach drei Monaten, machte sich der wesentlich stärkere Konzentrationsanstieg des Myokardmarkers bei den Risikopatienten im Vergleich zum Gesamtkollektiv bemerkbar; analoge Ergebnisse zeigten sich beim herzinsuffizienten Patienten und der bereits therapieerfahrenen Patientin. Dies könnte als vielversprechender Hinweis interpretiert werden, myokardiale Schäden bereits vor Auffälligkeiten in der Echokardiographie prognostizieren zu können. Im Median aller Studienteilnehmer nahm das NT-pro BNP im Studienintervall um 28,9 % zu. Konnte ein Anstieg um 50 % im Intervall T0 bis T4 und damit eine signifikante Zunahme des NT-pro BNP [160] in vorliegender Untersuchungsreihe beobachtet werden, so korrelierte dies im Median auch indirekt mit einer Reduktion der Ejektionsfraktion, was wiederum auf Anthrazyklin-bedingte Myokardschäden schließen lässt. Die stärkste Zunahme des Parameters konnte zum Zeitpunkt T2 nachgewiesen werden; das USCOM[®] belegte hier mit einer Abnahme des SV_{USCOM}[®] (ml) dieselbe Tendenz.

hs-Troponin T

High-sensitivity Troponin T fungiert bisherigen Studien zu Folge als potenziell sensitiver Marker, um Myokardschäden zu detektieren [179, 211]. Der unmittelbar nach der Anthrazyklin-Infusion dokumentierte Konzentrationsanstieg bei den Patienten mit einem signifikanten EF_{ECHO} (%) -Abfall von ≥ 10 %, der zum Zeitpunkt T2 seinen Höhepunkt erreichte, könnte die Patienten bereits frühzeitig als Risikopatienten identifizieren. Um diese Hypothese zu verifizieren, wären sicherlich weitere Messungen bis zum Zeitpunkt T3 von Nöten. Beim vorliegenden Patientenkollektiv wies hs-Troponin T einen stetigen Anstieg im Studienintervall auf; diese Tendenz lässt damit auf Schäden des Myokards mit ultrastrukturellen Veränderungen schließen. Waren nach drei Monaten Werte oberhalb des Referenzbereichs [182, 183] zu konstatieren – mit möglicherweise subklinischen Myokardschäden als Folge –, so konnte wiederum eine indirekte Korrelation von hs-Troponin T (pg/ml) und der EF_{ECHO} (%) bzw. des $SV_{USCOM}^{\text{®}}$ (ml) nachgewiesen werden.

PIGF und sFlt-1

Studien konnten belegen, dass der plazentare Wachstumsfaktor PIGF bei Gefäßentzündungen verstärkt exprimiert wird, was die vermehrte Einwanderung von Makrophagen sowie die Produktion entzündlicher Botenstoffe impliziert [184, 185]. Diese pathologischen Reaktionen haben dann die Expression der Tyrosinkinase sFlt-1 zur Folge, die wiederum freie Faktoren von PIGF abfängt und damit inaktiviert [187]. Bei allen untersuchten Patienten zeigte sich beim PIGF-Wert im Median unmittelbar nach der Gabe des Chemotherapeutikums ein Anstieg, gefolgt von einem Abfall bis zum Zeitpunkt nach einer Woche (T3), der bis zur letzten Messung in einen leichten Anstieg überging. Die insgesamt Zunahme der PIGF-Konzentration und die dem zu Grunde liegende Entzündungsreaktion und Myokardbeeinträchtigung wurde indirekt durch den Abfall der EF_{ECHO} (%) bestätigt. Im Risikokollektiv fiel der Anstieg nach wenigen Stunden (T1) deutlich höher aus; auch nach einem Abfall (T1-T2) war nach drei Monaten noch eine Zunahme im Vergleich zum Ausgangswert zu konstatieren. Durch die Tatsache, dass bei 70 % der Patienten, die im Studienintervall eine signifikante EF-Reduktion aufwiesen, sich ebenfalls eine Zunahme der PIGF-Konzentration im selben Zeitraum feststellen ließ, könnte sich die Analyse von

PIGF als sinnvolles Instrument zur Identifizierung eben jener Risikopatienten herausstellen.

Während beim Gesamtpatientenkollektiv eine Dynamik des PIGF im Studienverlauf beobachtet werden konnte, wies sFlt-1 keine wesentlichen Schwankungen auf; bei den Risikopatienten hingegen konnte nach einer Woche (T3) die höchste sFlt-1-Konzentration festgestellt werden, was sFlt-1 als aussagekräftigen Marker bezüglich des sekundären Studienziels zum Zeitpunkt T3 ausweisen könnte.

GDF-15

Das Protein Growth differentiation factor 15 verhindert bei Entzündungen und Gewebsverletzungen eine überschießende Reaktion und hat somit kardioprotektive Eigenschaften [190, 192]; zusätzlich kann dessen Konzentrationszunahme auf eine bestehende Herzinsuffizienz hinweisen [194]. Seine prädiktive Aussagekraft bezüglich Anthrazyklin-induzierter Kardiotoxizität wurde in der bisherigen Literatur noch nicht belegt. In vorliegender Studienreihe reagierte der Marker mit einem sofortigen deutlichen Anstieg auf die Anthrazyklin-Infusion und zeigte im Studienverlauf bis zum finalen Messpunkt eine abfallende Tendenz. Dieselbe Dynamik – sogar noch deutlich höher – charakterisierte auch den Verlauf im Risikokollektiv. Damit könnte GDF-15 durch einen noch deutlicheren Anstieg zum Zeitpunkt nach sechs Stunden im Vergleich zum Ausgangswert prognostischer Marker sein, um Patienten mit kardiotoxischen Nebenwirkungen zu diagnostizieren.

hs-CRP

Bisherige Studien assoziierten einen Anstieg des high-sensitivity CRP mit inflammatorischen Reaktionen in den Gefäßwänden bei Atherosklerose [197], mit kardialer Hypertrophie und Dysfunktion [203] sowie mit Herzversagen auf Grund einer Kardiomyopathie oder Ischämie [204]. Zusätzlich wurden hohe Konzentrationen des hs-CRP auch bei Patienten im Rahmen einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie nachgewiesen [206, 208]. In vorliegender Studie konnte zwei Tage nach Applikation des Chemotherapeutikums bei allen Studienteilnehmern vorübergehend ein Anstieg des Myokardmarkers im Median dokumentiert werden; diese Konzentrationszunahme fiel – wie auch schon bei

GDF 15 – im Kollektiv der Risikopatienten dagegen vierfach und damit signifikant höher aus. Dieser deutliche Anstieg innerhalb der ersten Tage nach Gabe des Anthrazyklins könnte sich damit als wertvoller Prognosefaktor hinsichtlich myokardialer Schäden erweisen.

Insgesamt lässt sich an Hand durchgeführter Studienreihe feststellen, dass die Myokardmarker durchaus prognostische Funktion in Bezug auf Anthrazyklinbedingte Kardiotoxizität haben, wenngleich sie sich in ihrer Dynamik unterscheiden: Sowohl GDF 15 als auch PIGF reagierten unmittelbar von sechs Stunden auf die Anthrazyklin-Applikation mit einer Konzentrationszunahme; NT-pro BNP, hs-Troponin T und hs-CRP erwiesen sich dagegen am Folgetag durch ihren deutlichen Konzentrationsanstieg als prädiktive Marker. Final betrachtet ließ sich eine steigende Tendenz bei NT-pro BNP, hs-Troponin T und PIGF feststellen; analoge Ergebnisse – nämlich myokardiale Funktionseinschränkungen – lieferte jeweils die Echokardiographie, die zum identischen Zeitpunkt durchgeführt wurde.

5.3 Limitationen der Studie

Patientenkollektiv

Auch wenn sich vorangegangene Studien ebenfalls nur einer Stichprobe im Umfang von bis zu 50 PatientInnen [92, 98, 122] bedienten, ist es generell auf Grund der geringen Größe des Patientenkollektivs mit 50 TeilnehmerInnen nur bedingt möglich, eine allgemeingültige Aussage zu treffen. Bei vorliegender Studie schränken zudem individuelle Faktoren die Repräsentativität ein: Hauptsächlich Limitationen bestehen in unterschiedlichen Tumorentitäten und Erkrankungsstadien mit entsprechend kurativer oder palliativer Therapieoption, in einem individuell auf den Patienten abgestimmtem Therapieregime mit jeweils heterogenen Anthrazyklin-Subklassen und Dosen innerhalb des Patientenkollektivs sowie in einer unterschiedlichen kardialen Leistungsfähigkeit vor Therapiebeginn.

Dosis

Bisherige Untersuchungsreihen [14, 20, 33, 35] konnten zeigen, dass das Risiko, unter myokardialen Folgeschäden durch Anthrazyklin-haltige Chemotherapeutika

zu leiden, erst nach Erreichen der so genannten kumulativen Schwellendosis erheblich ansteigt. Gemäß dieser Erkenntnis erhielten die in die Studie eingeschlossenen Patienten Dosen, die weit unter potenziell schädlichen Konzentrationen liegen. Bezogen auf die späte Kardiotoxizität war das Risiko bei dem untersuchten Kollektiv daher grundsätzlich als gering einzustufen.

Untersuchungszeitpunkte

Wie bereits beschrieben treten zu erwartende späte und vor allem irreversible kardiotoxische Nebenwirkungen im Verlauf meist erst nach Jahren auf [20, 74, 77]; somit erscheint der Beobachtungszeitraum mit einem kardialen Abschluss-screening nach nur drei Monaten zu kurz, um diesbezüglich eine signifikante Aussage treffen zu können. Etwaige Veränderungen – sowohl der hämodynamischen Parameter via USCOM[®]-Monitoring detektierten als auch laborchemisch auffällige – können damit nicht eindeutig der akut reversiblen Form oder der sich bereits manifestierenden irreversiblen Spätform zugeordnet werden.

Aus zeitökonomischen Gründen konnte das myokardiale Monitoring, das einerseits durch das Doppler-basierte USCOM[®]-Verfahren andererseits durch die Echokardiographie erhoben wurde, nicht immer parallel durchgeführt werden. Dieser Fakt und die Tatsache, dass die Ejektionsfraktion nur initial (T0) und final (T4) und damit nicht zu den übrigen Untersuchungszeitpunkten (T1-T3) bestimmt werden konnte, fallen zu Lasten der absoluten Vergleichbarkeit.

Wie bereits erwähnt stellt das kurze Untersuchungsintervall per se einen limitierenden Faktor dar. Aber auch innerhalb der drei Monate könnten zusätzliche laborchemische Analysen bzw. Messungen mittels USCOM[®] neue Erkenntnisse liefern.

Generelle Faktoren

Bei den jeweiligen Screeningzeitpunkten handelte es sich, wie auch bei der Echokardiographie üblich, um punktuelle Untersuchungen. Die Dokumentation des jeweilig aktuell vorliegenden kardialen Status fand unabhängig von Volumenstatus, der hinsichtlich der NT-pro BNP-Bestimmung von Bedeutung ist, Tageszeit oder etwaiger vorausgegangener Belastung des Patienten statt; daraus ergaben sich neben dem Einfluss des verabreichten Anthrazyklins zusätzlich –

wenn auch geringfügige – Unterschiede innerhalb der Verlaufsmessungen eines einzelnen Studienteilnehmers.

5.4 Fazit und Ausblick

Die Option, das Herzzeitvolumen in Echtzeit, nicht-invasiv sowie zeit- und kostengünstig zu ermitteln, lässt das Doppler-basierte USCOM[®]-Verfahren als eine vielversprechende Alternative zur traditionell eingesetzten Echokardiographie erscheinen. Dies kann in Zukunft auch im Bereich der Hämatonkologie von großem Nutzen sein: Kardiotoxische Nebenwirkungen nach Applikation eines Anthrazyklins stellen eine wesentliche Herausforderung dar. Gerade, nachdem das Überleben bei neoplastischen Erkrankungen gesteigert werden konnte, rücken die toxischen Nebenwirkungen der Chemotherapeutika zunehmend in den Vordergrund und das damit verbundene Bemühen, diese möglichst frühzeitig detektieren zu können.

In der durchgeführten Studie konnten primär vielversprechende Ergebnisse gewonnen werden, eine Einschränkung der Ejektionsfraktion auch via der Doppler-basierten USCOM[®]-Methode zu diagnostizieren. Neben konventionellen Parametern liefert das USCOM[®] weitere hämodynamische Werte, deren Aussagekraft noch durch weitere Untersuchungsreihen evaluiert werden muss.

Sekundär geben interessante Erkenntnisse hinsichtlich der neueren Myokardmarker NT-pro BNP, hs-Troponin T, PIGF, sFlt-1, GDF-15 und hs-CRP den Anstoß für weitere Studien. So wäre zum Beispiel eine Bestimmung der Ejektionsfraktion mittels Echokardiographie parallel zu den Zeitpunkten der Blutentnahme sicherlich interessant, um definieren zu können, ob sich die Dynamik der laborchemischen Parameter auch unmittelbar in der Herzleistung widerspiegelt.

Additive Untersuchungsreihen müssten die gewonnenen Erkenntnisse sowohl bezüglich des USCOM[®]-Verfahrens als auch hinsichtlich der laborchemischen Marker bestätigen. Bereits initiiert ist zum Beispiel eine Studie, die Patienten Jahre nach der Anthrazyklin-basierten Therapie im Hinblick auf Folgeschäden mittels beider Methoden untersucht.

6 Zusammenfassung

Anlass vorliegender Studie

Die potenziell kardiotoxische Wirkung Anthrazyklin-haltiger Chemotherapeutika, die ein erhebliches Problem für den Patienten auch nach Heilung der ursprünglichen Tumorerkrankung darstellt, erfordert im Verlauf – gerade auch nach Therapieende – eine regelmäßige Überprüfung der myokardialen Funktion. Als Goldstandard für dieses Screening hat sich im klinischen Alltag die Echokardiographie etabliert.

Studienziele

Primär galt es zu evaluieren, ob die Einschränkung der myokardialen Leistung auf Grund einer Anthrazyklin-haltigen Therapie auch via der Doppler-basierten USCOM[®]-Methode detektiert werden kann: Dafür sollte nachgewiesen werden, inwiefern die Reduktion der Ejektionsfraktion – durch die transthorakale Echokardiographie erhoben – mit einer Abnahme des Schlagvolumens, das durch das genannte USCOM[®]-Verfahren gemessen wird, korreliert. Sekundäres Studienziel war die Analyse der neueren myokardialen Marker NT-pro BNP, hs-Troponin T, PIGF, sFit-1, GDF-15 und hs-CRP bezüglich ihres prädiktiven Wertes, ebenfalls kardiale Funktionseinschränkungen zu indizieren.

Patienten und Methodik

50 PatientInnen der Medizinischen Klinik III des Klinikums Großhadern unterzogen sich vor Erstgabe und im Verlauf eines Anthrazyklin-haltigen-Therapieprogramms einem kardiologischen Screening: Zu fünf verschiedenen Zeitpunkten (T0-4) wurden laborchemische Werte sowie hämodynamische Parameter mittels USCOM[®] erfasst. Zusätzlich erfolgte zu Studienbeginn (T0) und -ende (T4) eine echokardiographische Untersuchung. Final wurden alle erhobenen Befunde korreliert.

Ergebnisse

Klinisch wies zum Zeitpunkt des Studienendes kein Patient neu aufgetretene Symptome einer Herzinsuffizienz auf; ebenso entwickelte der bereits

vorbeschriebene herzinsuffiziente Patient keine Anzeichen einer zunehmenden myokardialen Funktionseinschränkung.

Vorliegende Studie konnte mit Blick auf die myokardiale Leistung die direkte Korrelation zwischen den Ergebnissen belegen, die mittels USCOM[®] (SV) und Echokardiographie (EF) erhoben wurden. Die USCOM[®]-Methode konnte ebenfalls Risikopatienten mit einer signifikanten ($\geq 10\%$) Einschränkung der Ejektionsfraktion identifizieren.

Insgesamt ließ sich feststellen, dass die Myokardmarker (NT-pro BNP, hs-Troponin T, PIGF, sFlt-1, GDF-15 und hs-CRP) durchaus prognostische Funktion hinsichtlich Anthrazyklin-bedingter Kardiotoxizität haben, wenngleich sie sich in ihrer Dynamik und damit im Zeitpunkt, kardiale Funktionseinschränkungen prognostizieren zu können, unterscheiden. Dabei konnte nach drei Monaten (T4) im Falle einer signifikanten EF_{ECHO} (%) -Reduktion diese Abnahme im Median durch eine Abnahme des $SV_{USCOM}^{\text{®}}$ (ml) und indirekt durch einen Anstieg des NT-pro BNP, hs-Troponin T und PIGF nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung

Zusätzlich zu der Möglichkeit, kosteneffizient, rasch erlernbar, innerhalb weniger Minuten und nicht-invasiv das Herzminutenvolumen in Echtzeit via USCOM[®] bestimmen zu können, identifizierte die vorliegende Studie diese Doppler-basierte USCOM[®]-Methode als sinnvolle Alternative bzw. Ergänzung zur Echokardiographie, um im klinischen Alltag – möglicherweise in Kombination mit der Laboranalytik – myokardiale Funktionseinschränkungen im Rahmen potenziell kardiotoxischer Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie zu detektieren.

Da zum einen das nicht-kontrollierte, monozentrische Studiendesign die Aussagekraft der durchgeführten Messreihe limitiert zum anderen die bedingt vergleichbaren Voraussetzungen der Patienten, die in der jeweils unterschiedlichen Anthrazyklin-Dosis und -Subklasse sowie individuellen kardialen Funktionsfähigkeit der Patienten bestehen, müssen für repräsentative Aussagen weitere Studien mit verändertem Design bzw. mit diesbezüglich vergleichbaren Patientenkollektiven zur Evaluation herangezogen werden.

Gerade Jahre nach Therapieende müssten mittels fortführender Testreihen, die teilweise bereits initiiert wurden, weitere Erkenntnisse hinsichtlich gefürchteter Spätschäden gewonnen werden.

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer
AHA	American Heart Association
AML	Akute Myeloische Leukämie
ASE	American Society of Echocardiography
BNP	B-type Natriuretic Peptide
CI	Cardiac Index (Herzindex)
CK	Kreatinkinase
CK MB	Kreatinkinase (Muscle, Brain)
CO	Cardiac Output
CPO	Cardiac Power (Herzleistung)
CRP	C-reaktives Protein
CTX	Chemotherapie
CW	Continuous-Wave
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDTA	ethylene diamine tetraacetic acid (Ethylendiamintetraessigsäure)
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ET %	Ejection Time Percent (Prozentuale Auswurfszeit)
FS %	Fractional Shortening Percent (Prozentuale Verkürzungsfraction)
FT	Flow Time (Flusszeit)
FTc	Flow Time corrected (Korrigierte Flusszeit)
GDF-15	Growth differentiation factor-15
HF	Herzfrequenz
HMV	Herzminutenvolumen
HR	Heart Rate (Herzfrequenz)

hs-CRP	high-sensitivity CRP
hs-Troponin T	high-sensitivity Troponin T
HZV	Herzzeitvolumen
KPS	Karnofsky Performance Status Skala
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MD	Minute Distance (Minutenabstand)
MHz	Megahertz
MIBG	Meta-Iod-Benzylguanin
mSV	Millisievert
NT-pro BNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
PAC	pulmonary artery catheterisation
PIGF	placental growth factor
PMN	Mean Pressure Gradient (Mittlerer Druckgradient)
RR	Riva Rocci (Blutdruck)
SD	standard deviation (Standardabweichung)
sFit-1	soluble Fms-like tyrosine kinase-1
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SR	Systemic Vascular Resistance (Systemischer Gefäßwiderstand)
SRI	Systemic Vascular Resistance Index (Systemischer Gefäßwiderstandsindex)
SV	Stroke Volume (Schlagvolumen)
SVI	Stroke Volume Index (Schlagvolumenindex)
SVV	Stroke Volume Variability (Schlagvolumenvariabilität)
SW	Stroke Work
T0-T4	Zeitpunkt 0-4
TGF	transforming growth factor
TNM	Tumor, Nodes, Metastasen (Classification of Malignant Tumours)
UKG	Ultraschall-Echokardiographie
USCOM [®]	Ultrasonic Cardiac Output Monitor
VPK	Peak Velocity of Flow (Spitzengeschwindigkeit)
VTI	Velocity Time Integral (Geschwindigkeits-Zeit-Integral)

7.2 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

7.2.1 Abbildungen


Abb. 1: 2,2 MHz Transducer und USCOM [®] -Monitor [137].....	21
Abb. 2: Untersuchung mittels USCOM [®]	21
Abb. 3: Anatomische Messposition	21
Abb. 4: Flusskurve via Flow-Tracer definiert	23
Abb. 5: USCOM [®] -Gerät [158].....	25
Abb. 6: Tumoröse Grunderkrankung	30
Abb. 7: Zusammenhang zwischen SV _{USCOM} [®] und EF _{ECHO}	33
Abb. 8: Karnofsky-Index (%) im Verlauf	34
Abb. 9: Zusammenhang zwischen signifikantem (≥ 10 %) EF _{ECHO} (%) -Abfall und SV _{USCOM} [®] (ml).....	35
Abb. 10: Entwicklung der Herzfrequenz (bpm) im Verlauf.....	35
Abb. 11: Entwicklung des Herzminutenvolumens (l/min) im Verlauf.....	36
Abb. 12: Veränderung der EF _{ECHO} (%) in Abhängigkeit der kumulativen Doxorubicin-Dosis (mg/m ²).....	37
Abb. 13: Veränderung der EF _{ECHO} (%) in Abhängigkeit der kumulativen Dosis von Daunorubicin und Mitoxantron.....	38
Abb. 14: Veränderung der EF _{ECHO} (%) in Abhängigkeit der kumulativen Dosis des liposomalen Daunorubicins.....	39
Abb. 15: Entwicklung von NT-pro BNP (pg/ml) im Median	40
Abb. 16: NT-pro BNP (pg/ml) und (Linear)-SV _{USCOM} [®] (ml) im Verlauf.....	40
Abb. 17: NT-pro BNP (pg/ml) und EF _{ECHO} (%) im Verlauf.....	41
Abb. 18: Korrelation zwischen signifikantem (≥ 50 %) NT-pro BNP-Anstieg und EF _{ECHO} (%) bzw. SV _{USCOM} [®] (ml) im Median.....	41

Abb. 19: Entwicklung des $SV_{USCOM}^{\text{®}}$ (ml) im Median bei signifikantem NT-pro BNP-Anstieg.....	42
Abb. 20: Entwicklung von hs-Troponin T (pg/ml) im Median	43
Abb. 21: hs-Troponin T (pg/ml) und (Linear)- $SV_{USCOM}^{\text{®}}$ (ml) im Verlauf.....	43
Abb. 22: hs-Troponin T (pg/ml) und EF_{ECHO} (%) im Verlauf.....	44
Abb. 23: Korrelation zwischen hs-Troponin-Anstieg auf ≥ 14 pg/ml und EF_{ECHO} (%) - bzw. $SV_{USCOM}^{\text{®}}$ (ml)-Abfall im Median.....	44
Abb. 24: Entwicklung von PIGF und sFlt-1 (pg/ml) im Median	45
Abb. 25: Entwicklung von GDF-15 (pg/ml) im Median.....	46
Abb. 26: Entwicklung von hs-CRP (pg/ml) im Median	47
Abb. 27: EF_{ECHO} (%) und $SV_{USCOM}^{\text{®}}$ (ml) der Risikopatienten im medianen Verlauf.....	48
Abb. 28: Verlauf der Myokardmarker der Risikopatienten im Vergleich zum Gesamtkollektiv im Median	49
Abb. 29: Verlauf von NT-pro BNP (pg/ml), $SV_{USCOM}^{\text{®}}$ (ml) und EF_{ECHO} (%) bei den Risikopatienten	50
Abb. 30: Verlauf von NT-pro BNP (pg/ml), $SV_{USCOM}^{\text{®}}$ (ml) und EF_{ECHO} (%) bei den Nicht-Risikopatienten.....	50
Abb. 31: Verlauf der Myokardmarker des Patienten mit vorbeschriebener Herzinsuffizienz im Vergleich zum Gesamtkollektiv im Median.....	52
Abb. 32: Verlauf der Myokardmarker der Anthrazyklin-vorbehandelten Patientin im Vergleich zum Gesamtkollektiv im Median	53

7.2.2 Tabellen

Tab. 1: Leitlinien zur Überwachung der Herzfunktion unter Anthrazyklin-haltiger Therapie [14, 42].....	12
Tab. 2: Karnofsky-Index (%) [136].....	19
Tab. 3: Studienflowchart.....	20
Tab. 4: Hämodynamische Parameter des USCOM [®]	22
Tab. 5: Patientencharakteristik	31
Tab. 6: Angewandte Anthrazyklin-Subklasse und Dosis	32
Tab. 7: Mediane der erhobenen Parameter von Echokardiographie, USCOM [®] und Karnofsky-Index im Verlauf	33
Tab. 8: Mediane der erhobenen Werte von NT-pro BNP (pg/ml) im Verlauf	39
Tab. 9: Mediane der erhobenen Werte von hs-Troponin T (pg/ml) im Verlauf	42
Tab. 10: Mediane der erhobenen Werte von PIGF und sFlt-1 (pg/ml) im Verlauf	45
Tab. 11: Mediane der erhobenen Werte von GDF-15 (pg/ml) im Verlauf	46
Tab. 12: Mediane der erhobenen Werte von hs-CRP (pg/ml) im Verlauf	47
Tab. 13: Entwicklung (ΔT_0 -T4) von $SV_{USCOM}^{\text{®}}$ (ml) sowie NT-pro BNP (pg/ml), hs-Troponin T (pg/ml) und PIGF (pg/ml) bei Patienten mit signifikantem EF_{ECHO} (%) -Abfall.....	51

7.3 Formulare


 Ludwig—
 Maximilians—
 Universität—
 München—

PATIENTENINFORMATION, EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Klinikum der Universität München
 Klinikum der Universität München
 Medizinische Klinik und Poliklinik III –
 Großhadern
 Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Hiddemann
 Marchioninstr. 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 unter Anthrazyklinen: Evaluation einer neuen Methode (USCOM)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen liegt eine Tumorerkrankung vor, die mit Medikamenten (Anthrazyklinen) behandelt wird. Von diesen Medikamenten ist bekannt, dass sie insbesondere nach längerfristiger Anwendung, zu einer Einschränkung der Herzfunktion führen können. Um dies möglichst zu verhindern, wird bei Ihnen in regelmässigen Abständen ein EKG und eine Herzechokardiographie (Herzultraschall) durchgeführt.

In dieser Studie möchten wir nun untersuchen, inwieweit die Ihnen verordnete systemische Therapie bestehend aus den o.g. Wirkstoffen die Herzfunktion beeinträchtigen und ob wir mit einer zusätzlichen ultraschall-basierten Untersuchungsmethode (USCOM) sowie speziellen Blutuntersuchungen 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) sowie einer **zusätzlichen** Blut- und Urinuntersuchung unmittelbar vor- und nach der Erstinfusion sowie nach 1 Tag und 1 Woche. Nach 3 Monaten erfolgt die letzte Untersuchung um Spätveränderungen zu erfassen. Diese Ultraschalluntersuchung des Herzens wird zusätzlich zu allen standardmässig

KOC - Nr. (04-05-19)

durchgeführten Untersuchungen durchgeführt. Nebenwirkungen und Risiken einer USCOM Untersuchung sind keine bekannt und auch nicht zu erwarten.

Im Rahmen dieser Studie fallen zusätzliche Blutuntersuchungen (pro Untersuchungszeitpunkt ca. 12 ml Blut) 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 verabreichten 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 Dr. med. S. Geiger, Frau cand. med. P. Suhl). 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.

Schriftliche Einverständniserklärung und datenschutzrechtliche Erklärung

Studientitel: Kardiotoxizität unter Anthrazyklinen: Evaluation einer neuen Methode (USCOM)

Ich,
(Name der/s Patientin/en)

Pat. Nr.: _____

Initialen: _____

wurde von
(Name der/s aufklärenden Ärztin/Arztes)

über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Studie eingehend aufgeklärt. Der Ablauf der Studie und der Zweck der Untersuchung wurden mir erläutert. Über die möglichen unerwünschten Nebenwirkungen bin ich aufgeklärt worden. Ich habe die Patienteninformation und Einverständniserklärung gelesen. Ich fühle mich ausreichend informiert und habe verstanden, worum es geht. Mein Arzt hat mir Gelegenheit gegeben, weitere Fragen zu stellen, ich hatte ausreichend Zeit zu dieser Entscheidung.

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über sie erhoben, gespeichert und nur in verschlüsselter (pseudonymisierter) Form, d.h. weder Ihr Name noch ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode.

Es kann Einsicht in die Originaldaten durch autorisierte Personen (Gesundheitsbehörden, Studienmonitore des Sponsors) genommen werden, vor allem zur Überwachung der Studiensicherheit.

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 Dr. med. S. Geiger, Frau cand. med. P. Suhl). 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.

Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt über meine Teilnahme an der klinischen Studie informiert wird.

Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir dadurch Nachteile für meine weitere medizinische Versorgung entstehen.

Eine Kopie / ein Exemplar der Patienteninformation und der unterschriebenen Einverständniserklärung habe ich erhalten.

Hiermit erkläre ich mich freiwillig bereit, an der Studie teilzunehmen.

.....
Datum
(vom Patienten eigenhändig datiert)

.....
Unterschrift der Patientin

Die Patientin / der Patient wurde von mir über die Studie aufgeklärt

.....
Datum

.....
Unterschrift der/des aufklärenden Ärztin/Arztes

REGISTRIERUNGSBOGEN**Patientenregistrierung****Kardiotoxizität unter Anthrazyklinen: Evaluation einer neuen Methode (USCOM)**Studienleiter/Leiter der klinischen Prüfung (LKP): Priv. - Doz. Dr. med. H. J. StemmlerStudiennummer: Anthrazykline-USCOM

Klinik: _____

Station: _____

Diagnose: _____

1st-line Therapie mit: Anthrazyklinen

Tel.: _____

Fax: _____

Patienteninitialen : _____ / _____
(Vorname, Nachname)Geburtsdatum: __ / __ / __
 Tag Monat JahrDatum der Registrierung: __ / __ / __
 Tag Monat Jahr

Senden Sie diese Seite unmittelbar nach Aufnahme bitte an:

Fax: 089 - 7095 - 8828**Antwort der Studienzentrale:**

o Patient kann in die Studie eingeschlossen werden

→ Patientennummer: _____

→ Patientengruppe: _____

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

Begründung: _____

Datum: _____ Unterschrift: _____

MUSTER DER DOKUMENTATIONSBOGEN**Kardiotoxizität unter Anthrazyklinen: 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

Anthrazyklone

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	T 4
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)				
SVR				

Labor				
nt-proBNP				
Hs-Troponin T				
PIGF				
sFlt-1				
GDF-15				
Hs CRP				

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

Bemerkungen: _____

Hämodynamischer Bericht

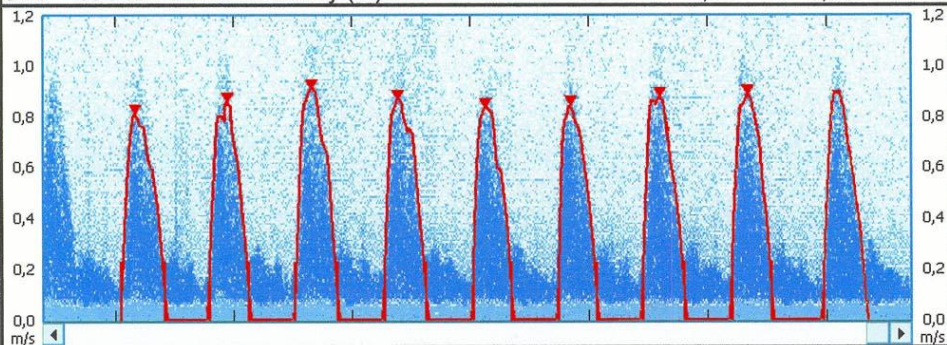
F2BC
P SUHL

Angaben zum Patienten

Name: XXXXXXXXXX
 Patientenkenungung: T1 100
 Geschlecht: Weiblich G-Datum: 16.09.1977
 Grösse: 177cm OTD: 2,07cm Aortal
 Gewicht: 55kg BSA: 1,63m²
 BP sys / dia: - / -mmHg MAP / CVP: - / 0mmHg

Bediener: P SUHL
 Standort: F2BC
 Unters-Zeit: 28.04.2008 07:08:46
 Transducer: 2,2MHz
 Karte: 1

	V	Chg	Avg
Vpk Geschwindigkeitsspitze (m/s)	0,86	0,00	0,00
Pmn Mittlerer Druckgradient (mmHg)	1,6	0,00	0,00
vti Geschwindigkeit-Zeit Integral (cm)	21	0,00	0,00
HR Pulszahl (bpm)	81	0,00	0,00
MD Minutenabstand (m/min)	17	0,00	0,00
ET% Prozentuale Auswurfszeit (%)	46	0,00	0,00
FT Flow Time (ms)	341	0,00	0,00
SV Schlagvolumen (cm ³)	70	0,00	0,00
SVI Stroke Volume Index (ml/m ²)	43	0,00	0,00
CO Herzleistung (l/min)	5,7	0,00	0,00
CI Herzindex (l/min/m ²)	3,5	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 (%)	17	0,00	0,00



Bemerkungen:

28.04.2008 07:09:39

USCOM - www.uscom.com.au

8 Literaturverzeichnis

1. Hrdina, R., et al., *Anthracycline-induced cardiotoxicity*. Acta Medica (Hradec Kralove), 2000. **43**(3): p. 75-82.
2. Bleyer, W.A., *The impact of childhood cancer on the United States and the world*. CA Cancer J Clin, 1990. **40**(6): p. 355-67.
3. Kruger, A., Wojnowski, L., *Kardiotoxizität von Anthrazyklinen - ein ungelöstes Problem*, in <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=52731>. 21.09.2011.
4. Singal, P.K., et al., *Adriamycin cardiomyopathy: pathophysiology and prevention*. Faseb J, 1997. **11**(12): p. 931-6.
5. 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.
6. Speyer, J.L., et al., *ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer*. J Clin Oncol, 1992. **10**(1): p. 117-27.
7. Jensen, B.V., T. Skovsgaard, and S.L. Nielsen, *Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients*. Ann Oncol, 2002. **13**(5): p. 699-709.
8. 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.
9. Urbanova, D., et al., *Natriuretic peptides: biochemical markers of anthracycline cardiac toxicity?* Oncol Res, 2008. **17**(2): p. 51-8.
10. Yeh, E.T., et al., *Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management*. Circulation, 2004. **109**(25): p. 3122-31.
11. Steinberg, J.S., et al., *Acute arrhythmogenicity of doxorubicin administration*. Cancer, 1987. **60**(6): p. 1213-8.
12. Zuppinger, C., F. Timolati, and T.M. Suter, *Pathophysiology and diagnosis of cancer drug induced cardiomyopathy*. Cardiovasc Toxicol, 2007. **7**(2): p. 61-6.
13. Sereno, M., et al., *Cardiac toxicity: old and new issues in anti-cancer drugs*. Clin Transl Oncol, 2008. **10**(1): p. 35-46.
14. Oechsle, K., Bokemeyer C., *Kardiotoxizität und ihre therapeutischen Optionen*, in http://www.onkosupport.de/e974/e1743/e2190/e3529/ifo1008_49.pdf. 21.09.2011.

15. 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.
16. Grenier, M.A. and S.E. Lipshultz, *Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults*. Semin Oncol, 1998. **25**(4 Suppl 10): p. 72-85.
17. Dazzi, H., K. Kaufmann, and F. Follath, *Anthracycline-induced acute cardiotoxicity in adults treated for leukaemia. Analysis of the clinicopathological 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.
18. Shan, K., A.M. Lincoff, and J.B. Young, *Anthracycline-induced cardiotoxicity*. Ann Intern Med, 1996. **125**(1): p. 47-58.
19. Allen, J., et al., *Mitral regurgitation after anthracycline treatment for childhood malignancy*. Heart, 2001. **85**(4): p. 430-2.
20. Steinherz, L.J., et al., *Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy*. Jama, 1991. **266**(12): p. 1672-7.
21. Elliott, P., *Pathogenesis of cardiotoxicity induced by anthracyclines*. Semin Oncol, 2006. **33**(3 Suppl 8): p. S2-7.
22. Keefe, D.L., *Anthracycline-induced cardiomyopathy*. Semin Oncol, 2001. **28**(4 Suppl 12): p. 2-7.
23. Pai, V.B. and M.C. Nahata, *Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention*. Drug Saf, 2000. **22**(4): p. 263-302.
24. Hershman, D.L., et al., *Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma*. J Clin Oncol, 2008. **26**(19): p. 3159-65.
25. 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.
26. Ryberg, M., et al., *New insight into epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1097 breast cancer patients*. J Natl Cancer Inst, 2008. **100**(15): p. 1058-67.
27. Gallucci, G., et al., *Myocardial perfusion defects after radiation therapy and anthracycline chemotherapy for left breast cancer: a possible marker of microvascular damage. Three cases and review of the literature*. Tumori, 2008. **94**(1): p. 129-33.
28. Deng, S. and L. Wojnowski, *Genotyping the risk of anthracycline-induced cardiotoxicity*. Cardiovasc Toxicol, 2007. **7**(2): p. 129-34.
29. Henderson, I.C., et al., *Randomized clinical trial comparing mitoxantrone with doxorubicin in previously treated patients with metastatic breast cancer*. J Clin Oncol, 1989. **7**(5): p. 560-71.

30. Wojnowski, L., et al., *NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity*. *Circulation*, 2005. **112**(24): p. 3754-62.
31. Forrest, G.L., et al., *Human carbonyl reductase overexpression in the heart advances the development of doxorubicin-induced cardiotoxicity in transgenic mice*. *Cancer Res*, 2000. **60**(18): p. 5158-64.
32. Olson, L.E., et al., *Protection from doxorubicin-induced cardiac toxicity in mice with a null allele of carbonyl reductase 1*. *Cancer Res*, 2003. **63**(20): p. 6602-6.
33. Rahman, A.M., S.W. Yusuf, and M.S. Ewer, *Anthracycline-induced cardiotoxicity and the cardiac-sparing effect of liposomal formulation*. *Int J Nanomedicine*, 2007. **2**(4): p. 567-83.
34. 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.
35. Lefrak, E.A., et al., *A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity*. *Cancer*, 1973. **32**(2): p. 302-14.
36. Kim, S.E., et al., *Epirubicin in the adjuvant treatment of splenic hemangiosarcoma in dogs: 59 cases (1997-2004)*. *J Am Vet Med Assoc*, 2007. **231**(10): p. 1550-7.
37. Ryberg, M., et al., *Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer*. *J Clin Oncol*, 1998. **16**(11): p. 3502-8.
38. Torti, F.M., et al., *Cardiotoxicity of epirubicin and doxorubicin: assessment by endomyocardial biopsy*. *Cancer Res*, 1986. **46**(7): p. 3722-7.
39. Shapira, J., et al., *Reduced cardiotoxicity of doxorubicin by a 6-hour infusion regimen. A prospective randomized evaluation*. *Cancer*, 1990. **65**(4): p. 870-3.
40. Legha, S.S., et al., *Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion*. *Ann Intern Med*, 1982. **96**(2): p. 133-9.
41. Danesi, R., et al., *Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of the anthracycline anticancer drugs*. *Clin Pharmacokinet*, 2002. **41**(6): p. 431-44.
42. Floyd, J., et al., *Cardiotoxicity of anthracycline-like chemotherapy agents*, in <http://www.uptodate.com>. 09.02.2009.
43. Bielack, S.S., et al., *Doxorubicin: effect of different schedules on toxicity and anti-tumor efficacy*. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1989. **25**(5): p. 873-82.
44. Casper, E.S., et al., *A prospective randomized trial of adjuvant chemotherapy with bolus versus continuous infusion of doxorubicin in patients with high-grade extremity soft tissue sarcoma and an analysis of prognostic factors*. *Cancer*, 1991. **68**(6): p. 1221-9.
45. Lipshultz, S.E., et al., *Doxorubicin administration by continuous infusion is not cardioprotective: the Dana-Farber 91-01 Acute Lymphoblastic Leukemia protocol*. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(6): p. 1677-82.

46. 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.
47. Von Hoff, D.D., M. Rozenzweig, and M. Piccart, *The cardiotoxicity of anticancer agents.* Semin Oncol, 1982. **9**(1): p. 23-33.
48. Kalay, N., et al., *Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy.* J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(11): p. 2258-62.
49. Santos, D.L., et al., *Carvedilol protects against doxorubicin-induced mitochondrial cardiomyopathy.* Toxicol Appl Pharmacol, 2002. **185**(3): p. 218-27.
50. Spallarossa, P., et al., *Carvedilol prevents doxorubicin-induced free radical release and apoptosis in cardiomyocytes in vitro.* J Mol Cell Cardiol, 2004. **37**(4): p. 837-46.
51. van Dalen, E.C., et al., *Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines.* Cochrane Database Syst Rev, 2008(2): p. CD003917.
52. Hasinoff, B.B., *The use of dexrazoxane for the prevention of anthracycline extravasation injury.* Expert Opin Investig Drugs, 2008. **17**(2): p. 217-23.
53. Bjelogric, S.K., et al., *Effects of dexrazoxane and amifostine on evolution of Doxorubicin cardiomyopathy in vivo.* Exp Biol Med (Maywood), 2007. **232**(11): p. 1414-24.
54. Cvetkovic, R.S. and L.J. Scott, *Dexrazoxane: a review of its use for cardioprotection during anthracycline chemotherapy.* Drugs, 2005. **65**(7): p. 1005-24.
55. Hensley, M.L., et al., *American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants.* J Clin Oncol, 1999. **17**(10): p. 3333-55.
56. Gabizon, A., H. Shmeeda, and Y. Barenholz, *Pharmacokinetics of pegylated liposomal Doxorubicin: review of animal and human studies.* Clin Pharmacokinet, 2003. **42**(5): p. 419-36.
57. Verma, S., et al., *Metastatic breast cancer: the role of pegylated liposomal doxorubicin after conventional anthracyclines.* Cancer Treat Rev, 2008. **34**(5): p. 391-406.
58. 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.
59. O'Brien, M.E., *Single-agent treatment with pegylated liposomal doxorubicin for metastatic breast cancer.* Anticancer Drugs, 2008. **19**(1): p. 1-7.
60. Safra, T., *Cardiac safety of liposomal anthracyclines.* Oncologist, 2003. **8 Suppl 2**: p. 17-24.
61. Olson, R.D. and P.S. Mushlin, *Doxorubicin cardiotoxicity: analysis of prevailing hypotheses.* Faseb J, 1990. **4**(13): p. 3076-86.

62. 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.
63. Zucchi, R. and R. Danesi, *Cardiac toxicity of antineoplastic anthracyclines*. Curr Med Chem Anticancer Agents, 2003. **3**(2): p. 151-71.
64. Minotti, G., et al., *Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity*. Pharmacol Rev, 2004. **56**(2): p. 185-229.
65. 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.
66. 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.
67. Zhou, S., et al., *Cumulative and irreversible cardiac mitochondrial dysfunction induced by doxorubicin*. Cancer Res, 2001. **61**(2): p. 771-7.
68. 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.
69. Goldhaber, J.I., *Free radicals enhance Na⁺/Ca²⁺ exchange in ventricular myocytes*. Am J Physiol, 1996. **271**(3 Pt 2): p. H823-33.
70. 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.
71. Chen, B., et al., *Molecular and cellular mechanisms of anthracycline cardiotoxicity*. Cardiovasc Toxicol, 2007. **7**(2): p. 114-21.
72. Lim, C.C., et al., *Anthracyclines induce calpain-dependent titin proteolysis and necrosis in cardiomyocytes*. J Biol Chem, 2004. **279**(9): p. 8290-9.
73. 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.
74. Lipshultz, S.E., et al., *Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood*. N Engl J Med, 1991. **324**(12): p. 808-15.
75. 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.
76. Bristow, M.R., et al., *Efficacy and cost of cardiac monitoring in patients receiving doxorubicin*. Cancer, 1982. **50**(1): p. 32-41.
77. Steinherz, L.J., P.G. Steinherz, and C. Tan, *Cardiac failure and dysrhythmias 6-19 years after anthracycline therapy: a series of 15 patients*. Med Pediatr Oncol, 1995. **24**(6): p. 352-61.

78. 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.
79. Meinardi, M.T., et al., *Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity*. *Cancer Treat Rev*, 1999. **25**(4): p. 237-47.
80. Petit, T., *[Anthracycline-induced cardiotoxicity]*. *Bull Cancer*, 2004. **91 Suppl 3**: p. 159-65.
81. 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. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*. *J Am Coll Cardiol*, 2007. **50**(19): p. 1914-31.
82. Di Somma, S., et al., *Changes in myocardial cytoskeletal intermediate filaments and myocyte contractile dysfunction in dilated cardiomyopathy: an in vivo study in humans*. *Heart*, 2000. **84**(6): p. 659-67.
83. Mackay, B., et al., *Assessment of anthracycline cardiomyopathy by endomyocardial biopsy*. *Ultrastruct Pathol*, 1994. **18**(1-2): p. 203-11.
84. Ewer, M.S., et al., *A comparison of cardiac biopsy grades and ejection fraction estimations in patients receiving Adriamycin*. *J Clin Oncol*, 1984. **2**(2): p. 112-7.
85. Bristow, M.R., et al., *Dose-effect and structure-function relationships in doxorubicin cardiomyopathy*. *Am Heart J*, 1981. **102**(4): p. 709-18.
86. Sparano, J.A., D.L. Brown, and A.C. Wolff, *Predicting cancer therapy-induced cardiotoxicity: the role of troponins and other markers*. *Drug Saf*, 2002. **25**(5): p. 301-11.
87. Sekiguchi, M., et al., *Clinical and histopathological profile of sarcoidosis of the heart and acute idiopathic myocarditis. Concepts through a study employing endomyocardial biopsy. II. Myocarditis*. *Jpn Circ J*, 1980. **44**(4): p. 264-73.
88. Fowles, R.E. and J.W. Mason, *Endomyocardial biopsy*. *Ann Intern Med*, 1982. **97**(6): p. 885-94.
89. 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.
90. Jones, R.L., C. Swanton, and M.S. Ewer, *Anthracycline cardiotoxicity*. *Expert Opin Drug Saf*, 2006. **5**(6): p. 791-809.
91. Ganz, W.I., et al., *Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy*. *Oncology*, 1996. **53**(6): p. 461-70.
92. Nousiainen, T., et al., *Early decline in left ventricular ejection fraction predicts doxorubicin cardiotoxicity in lymphoma patients*. *Br J Cancer*, 2002. **86**(11): p. 1697-700.

93. 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.
94. 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.
95. Weesner, K.M., et al., *Exercise echocardiography in the detection of anthracycline cardiotoxicity*. Cancer, 1991. **68**(2): p. 435-8.
96. Klewer, S.E., et al., *Dobutamine stress echocardiography: a sensitive indicator of diminished myocardial function in asymptomatic doxorubicin-treated long-term survivors of childhood cancer*. J Am Coll Cardiol, 1992. **19**(2): p. 394-401.
97. Parmentier, S., et al., *Assessment of left ventricular diastolic function in patients receiving anthracycline therapy*. Eur J Nucl Med, 1988. **13**(11): p. 563-7.
98. Marchandise, B., et al., *Early detection of doxorubicin cardiotoxicity: interest of Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics*. Am Heart J, 1989. **118**(1): p. 92-8.
99. Sobic-Saranovic, D., et al., *Assessment of early epirubicin cardiotoxicity in women with breast cancer*. Anticancer Res, 1997. **17**(5B): p. 3889-91.
100. Senju, N., et al., *The echocardiographic Tei-index reflects early myocardial damage induced by anthracyclines in patients with hematological malignancies*. Heart Vessels, 2007. **22**(6): p. 393-7.
101. 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.
102. Mladosevicova, B., et al., *[Pathogenesis, prevention and detection of cardiotoxicity of anthracycline cytostatic agents]*. Bratisl Lek Listy, 1994. **95**(7): p. 304-22.
103. 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.
104. Postma, A., et al., *Late cardiotoxicity after treatment for a malignant bone tumor*. Med Pediatr Oncol, 1996. **26**(4): p. 230-7.
105. Oberman, A., et al., *Reproducibility of two-dimensional exercise echocardiography*. J Am Coll Cardiol, 1989. **14**(4): p. 923-8.
106. Danias, P., Heller, G., *Noninvasive methods for measurement of left ventricular systolic function*, in <http://www.uptodate.com>. 12.02.2009.
107. Kleinhans, E., *Leitlinie für die Äquilibrium-Radionuklid-Ventrikulographie*, in <http://www.nuklearmedizin.de>. 25.01.2009.

108. 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.
109. Alexander, J., et al., *Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiocardiology*. N Engl J Med, 1979. **300**(6): p. 278-83.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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. **97**(5): p. 318-26.
119. Sisson, J.C., et al., *Metaiodobenzylguanidine to map scintigraphically the adrenergic nervous system in man*. J Nucl Med, 1987. **28**(10): p. 1625-36.
120. 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.
121. 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.
122. Haq, M.M., et al., *Doxorubicin-induced congestive heart failure in adults*. Cancer, 1985. **56**(6): p. 1361-5.

123. Ajjola, O.A., et al., *Usefulness of cardiac resynchronization therapy in the management of Doxorubicin-induced cardiomyopathy*. Am J Cardiol, 2008. **101**(9): p. 1371-2.
124. Iarussi, D., et al., *Anthracycline-induced cardiotoxicity in children with cancer: strategies for prevention and management*. Paediatr Drugs, 2005. **7**(2): p. 67-76.
125. Barry, E., et al., *Anthracycline-induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention and management*. Expert Opin Pharmacother, 2007. **8**(8): p. 1039-58.
126. 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.
127. Phillips, R., et al., *A426-CO Measurement in preterm neonates: validation of USCOM against echocardiography: presented at "International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine", Brussels, 2006*.
128. 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*.
129. 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.
130. Horacek, J.M., et al., *Biochemical markers and assessment of cardiotoxicity during preparative regimen and hematopoietic cell transplantation in acute leukemia*. Exp Oncol, 2007. **29**(3): p. 243-7.
131. Horacek, J.M., et al., *Assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity with biochemical markers*. Exp Oncol, 2007. **29**(4): p. 309-13.
132. Horacek, J.M., et al., *Use of multiple biomarkers for evaluation of anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with acute myeloid leukemia*. Exp Oncol, 2008. **30**(2): p. 157-9.
133. Kuittinen, T., et al., *Cardiac effects within 3 months of BEAC high-dose therapy in non-Hodgkin's lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation*. Eur J Haematol, 2006. **77**(2): p. 120-7.
134. 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.
135. Helsinki, W.M.A.D.o., *Ethical principles for medical research involving human subjects*. Bull World Health Organ, 2001: p. 79(4): p. 373-4.
136. Karnofsky DA, B.J., *The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer*. In: MacLeod CM (Ed), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ Press, 1949:196.
137. Menna, P., E. Salvatorelli, and G. Minotti, *Cardiotoxicity of antitumor drugs*. Chem Res Toxicol, 2008. **21**(5): p. 978-89.
138. 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.*
139. 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.*
 140. 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.*
 141. 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.*
 142. 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.*
 143. 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.*
 144. Siu, C.W., et al., *a rapid ultrasonic cardiac output monitor method for optimization of ventriculo-ventricular interval (vvi) in cardiac resynchronization therapy: presented at "Heart Rhythm 2005", New Orleans, 2005.*
 145. 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.*
 146. Corley, A., et al., *Measurement of cardiac output by nurses using a non-invasive cardiac output monitor. Anaesth Intensive Care, 2007: p. 35: p. 903-910.*
 147. Lichtenthal, P.R., Copeland, J.G., *cardiac output determination by continuous wave doppler in perioperative pediatric heart surgery: presented at "36th Annual Congress of the Society of Critical Care Medicine", Orlando 2008.*
 148. Manganaris, C., et al., *Non-Invasive Hemodynamic Monitoring in the Intensive Care Unit: NIHM-ICU Study: presented at "Florida American College of Physicians meeting". 2007.*
 149. Losey, T., et al., *Inter-Rater Agreement of a Non-Invasive Ultrasound Cardiac Output Monitoring (USCOM) Device in Emergency Department Patients: presented at the American College of Emergency Physicians (ACEP) Scientific Assembly, Washington DC. 2005.*
 150. Knobloch, K., et al., *[Non-invasive determination of cardiac output by continuous wave Doppler in air rescue service]. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2005: p. 40(12): p. 750-5.*

151. Smith, B.E., Parakkal, A.D., *Rapid evaluation of haemodynamics in the critically ill patient by continuous wave doppler ultrasound measurement of aortic minute distance: presented at the Hong Kong College of Emergency Medicine Scientific Session, 2005.*
152. Phillips, R.A., et al., *Incremental Doppler stress echocardiographic evaluation of cardiovascular reserve in heart failure: A case comparison of 2D independent CW Doppler and thermodilution: presented at "World Congress of Echocardiography and the International Society of Cardiovascular Ultrasound", Buenos Aires, 2003.*
153. 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.
154. Lichtenthal, P.R., et al., *USCOM-Non Invasive Doppler- Are Cardiac Output Measurements Accurate in Both Infants and Adults?: presented at "American Society of Anesthesiology Annual Meeting", Chicago, 2006.*
155. Haas, L.E.M., et al., *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", the Netherlands, 2006.*
156. Martini, J., et al., *Non Invasive Cardiac Output: Accuracy between the USCOM and the Esophageal Doppler Monitor: presented at "31st ANZICS Conference", Australia, 2006.*
157. Eguchi, J., et al., *ultrasound 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.*
158. USCOM 1A, in <http://www.uscom.com.au/product/index.html>. 21.09.2011.
159. Dao, Q., et al., *Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting.* J Am Coll Cardiol, 2001. **37**(2): p. 379-85.
160. Daniels, L.B. and A.S. Maisel, *Natriuretic peptides.* J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(25): p. 2357-68.
161. Jackowska, T. and R. Wasilewski, *[Usefulness of determining the blood levels of B-type natriuretic peptide in the evaluation of cardiotoxicity in children treated with anthracyclines].* Med Wieku Rozwoj, 2006. **10**(3 Pt 1): p. 767-74.
162. Nielsen, L.S., et al., *N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnoea.* Eur J Heart Fail, 2004. **6**(1): p. 63-70.
163. Januzzi, J.L., Jr., et al., *The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study.* Am J Cardiol, 2005. **95**(8): p. 948-54.
164. Groenning, B.A., et al., *Detection of left ventricular enlargement and impaired systolic function with plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide concentrations.* Am Heart J, 2002. **143**(5): p. 923-9.

165. Gustafsson, F., et al., *Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure*. J Card Fail, 2005. **11**(5 Suppl): p. S15-20.
166. Kim, H., et al., *Incremental prognostic value of C-reactive protein and N-terminal proB-type natriuretic peptide in acute coronary syndrome*. Circ J, 2006. **70**(11): p. 1379-84.
167. Soker, M. and M. Kervancioglu, *Plasma concentrations of NT-pro-BNP and cardiac troponin-I in relation to doxorubicin-induced cardiomyopathy and cardiac function in childhood malignancy*. Saudi Med J, 2005. **26**(8): p. 1197-202.
168. Horacek, J.M., et al., *The use of biochemical markers in cardiotoxicity monitoring in patients treated for leukemia*. Neoplasma, 2005. **52**(5): p. 430-4.
169. 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.
170. Knobloch, K., et al., *Combined NT-pro-BNP and CW-Doppler ultrasound cardiac output monitoring (USCOM) in epirubicin and liposomal doxorubicin therapy*. Int J Cardiol, 2008. **128**(3): p. 316-25.
171. Tousoulis, D., et al., *New biochemical markers in acute coronary syndromes*. Curr Med Chem, 2008. **15**(13): p. 1288-96.
172. Auner, H.W., et al., *Correspondence re: O. J. Arola et al., acute doxorubicin cardiotoxicity involves cardiomyocyte apoptosis*. Cancer Res., 60: 1789-1792, 2000. Cancer Res, 2001. **61**(5): p. 2335-6.
173. 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.
174. 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.
175. 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.
176. Sterba, M., et al., *Early detection of anthracycline cardiotoxicity in a rabbit model: left ventricle filling pattern versus troponin T determination*. Physiol Res, 2007. **56**(5): p. 535-45.
177. Adamcova, M., et al., *Troponin as a marker of myocardial damage in drug-induced cardiotoxicity*. Expert Opin Drug Saf, 2005. **4**(3): p. 457-72.
178. Schulz, O. and I. Schimke, *[Recent assay developments for cardiac troponins. Are we sensitive enough to recognize the high sensitives?]*. Herz, 2008. **33**(7): p. 526-31.
179. Hoffmeister, H.M., et al., *Relationship between minor myocardial damage and inflammatory acute-phase reaction in acute coronary syndromes*. J Thromb Thrombolysis, 2003. **15**(1): p. 33-9.

180. Mingels, A., et al., *Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays*. Clin Chem, 2009. **55**(1): p. 101-8.
181. Wu, A.H., et al., *Short- and long-term biological variation in cardiac troponin I measured with a high-sensitivity assay: implications for clinical practice*. Clin Chem, 2009. **55**(1): p. 52-8.
182. Reichlin, T., et al., *Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays*. N Engl J Med, 2009. **361**(9): p. 858-67.
183. Thygesen, K., J.S. Alpert, and H.D. White, *Universal definition of myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(22): p. 2173-95.
184. Luttun, A., et al., *Revascularization of ischemic tissues by PIGF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti-Flt1*. Nat Med, 2002. **8**(8): p. 831-40.
185. Autiero, M., et al., *Placental growth factor and its receptor, vascular endothelial growth factor receptor-1: novel targets for stimulation of ischemic tissue revascularization and inhibition of angiogenic and inflammatory disorders*. J Thromb Haemost, 2003. **1**(7): p. 1356-70.
186. Heeschen, C., et al., *Prognostic value of placental growth factor in patients with acute chest pain*. Jama, 2004. **291**(4): p. 435-41.
187. Luttun, A., M. Tjwa, and P. Carmeliet, *Placental growth factor (PIGF) and its receptor Flt-1 (VEGFR-1): novel therapeutic targets for angiogenic disorders*. Ann N Y Acad Sci, 2002. **979**: p. 80-93.
188. Selvaraj, S.K., et al., *Mechanism of monocyte activation and expression of proinflammatory cytochemokines by placenta growth factor*. Blood, 2003. **102**(4): p. 1515-24.
189. Zimmers, T.A., et al., *Growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 induction after kidney and lung injury*. Shock, 2005. **23**(6): p. 543-8.
190. Ago, T. and J. Sadoshima, *GDF15, a cardioprotective TGF-beta superfamily protein*. Circ Res, 2006. **98**(3): p. 294-7.
191. Eggers, K.M., et al., *Growth-differentiation factor-15 for early risk stratification in patients with acute chest pain*. Eur Heart J, 2008. **29**(19): p. 2327-35.
192. Kempf, T., et al., *The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury*. Circ Res, 2006. **98**(3): p. 351-60.
193. Xu, J., et al., *GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation*. Circ Res, 2006. **98**(3): p. 342-50.
194. Stahrenberg, R., et al., *The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction*. Eur J Heart Fail, 2010. **12**(12): p. 1309-16.

195. Kempf, T., et al., *Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(11): p. 1054-60.
196. Dinh, W., et al., *Growth-differentiation factor-15: a novel biomarker in patients with diastolic dysfunction?* Arq Bras Cardiol, 2011.
197. Yeh, E.T., *High-sensitivity C-reactive protein as a risk assessment tool for cardiovascular disease*. Clin Cardiol, 2005. **28**(9): p. 408-12.
198. Koenig, W., *Update on C-reactive protein as a risk marker in cardiovascular disease*. Kidney Int Suppl, 2003(84): p. S58-61.
199. Tanaka, M., et al., *Evaluation of characteristics and degree of remodeling in coronary atherosclerotic lesions by 64-detector multislice computed tomography (MSCT)*. Atherosclerosis, 2008.
200. Xie, H.Z. and W.L. Zhu, *[Serum high-sensitivity C-reactive protein level in patients with coronary heart disease complicating with or without metabolic syndrome]*. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, 2007. **35**(6): p. 527-30.
201. Arima, H., et al., *High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease in a general population of Japanese: the Hisayama study*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008. **28**(7): p. 1385-91.
202. Madsen, T., et al., *C-reactive protein is associated with heart rate variability*. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2007. **12**(3): p. 216-22.
203. Kim, B.S., et al., *Persistent elevation of C-reactive protein may predict cardiac hypertrophy and dysfunction in patients maintained on hemodialysis*. Am J Nephrol, 2005. **25**(3): p. 189-95.
204. Lindberg, E., et al., *Lower levels of the host protective IL-10 in DCM--a feature of autoimmune pathogenesis?* Autoimmunity, 2008. **41**(6): p. 478-83.
205. Guo, J.G., *[Detection of cardiac troponin and high-sensitivity C reactive protein in children with viral myocarditis]*. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2008. **28**(6): p. 1076-7.
206. S. E. Lipshultz, G.L.-M., M. J. Adams, et al., *Cardiovascular status, subsequent risk, and associated factors in long-term survivors of childhood cancer in a population-based NCI study*. Circulation, 2006. **112**: p. 476.
207. Minotti, G., *Cardiotoxicity of non-cardiovascular drugs*, Chichester, West Sussex ¹2010. p. 97-200.
208. Perik, P.J., et al., *Circulating apoptotic proteins are increased in long-term disease-free breast cancer survivors*. Acta Oncol, 2006. **45**(2): p. 175-83.
209. Hu, M., H. Jiang, and M. Xia, *[NT-pro-BNP in the evaluation of daunorubicin-induced cardiotoxicity in acute childhood leukemia.]* Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi, 2010. **31**(9): p. 621-623.
210. Urbanova, D., et al., *Long-term cardiac effects of treatment for childhood leukemia*. Neoplasma, 2010. **57**(2): p. 179-83.
211. Omland, T., et al., *A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease*. N Engl J Med, 2009. **361**(26): p. 2538-47.

9 Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde nach meiner besten Kenntnis bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

Ort, Datum

Unterschrift

10 Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. W. Hiddemann, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik III der Universität München, für die Möglichkeit, in seiner Abteilung zu promovieren.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. H.-J. Stemmler danke ich neben der Themenstellung ganz besonders für die in jeder Hinsicht hervorragende Betreuung: Seine fachliche Kompetenz und Menschlichkeit erwiesen sich stets als äußerst angenehm und hilfreich.

Danke auch an Frau Dr. Geiger für die Mitbetreuung der Arbeit.

Danken möchte ich auch Frau Prof. Dr. P. Stieber vom Institut für Klinische Chemie der Universität München für die Bestimmung der Laborparameter und ihrer Mitarbeiterin Frau Dr. D. Nagel für ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Besonders dankbar bin ich den Patienten und dem medizinischen Personal der onkologischen Stationen, die durch ihre bereitwillige Teilnahme bzw. Unterstützung diese Studie überhaupt erst möglich gemacht haben.

Herzlich gedankt sei an dieser Stelle auch Andreas für seine außerordentliche Geduld und technische Hilfe im Rahmen dieser Arbeit.

Meiner Familie danke ich ganz besonders für die vielseitige, uneingeschränkte und liebevolle Unterstützung nicht nur im Hinblick auf diese Arbeit.