

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III
des Universitätsklinikums Halle (Saale)
(Direktor: Prof. Dr. med. K. Werdan)

Natriuretische Peptide und Troponin als frühe Marker der Kardiotoxizität von Chemotherapeutika

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Katja Jungandreas
geboren am 14.01.1984 in Berlin

Betreuer: PD Dr. med. habil A. Schlitt

Gutachter: Prof. Dr. med. C. Espinola-Klein (Mainz)
Prof. Dr. med. C. Weiß (Lüneburg)
PD Dr. med. habil A. Schlitt

05.10.2011
20.04.2012

Referat

Chemotherapeutika wie Anthrazykline und Taxane sowie Antikörpertherapien gehören heute zu den Standardtherapeutika maligner Erkrankungen. Eine besonders relevante Toxizität stellt die Chemotherapie-induzierte Kardiomyopathie dar. Sie limitiert die Anwendung zahlreicher sehr wirksamer Substanzen. Ziel dieser prospektiven Studie war es, die Wertigkeit der natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP sowie Troponin I im Vergleich zur Echokardiographie für die frühe Detektion einer Chemotherapie-induzierten Kardiotoxizität zu klären.

Es wurden 99 Patienten unter potentiell kardiotoxischer Medikation (Anthrazykline, Taxane, Trastuzumab) über einen Zeitraum von zwölf Monaten beobachtet. Hierbei wurden vor Beginn der Chemotherapie, nach drei und zwölf Monaten sowie bei Auftreten kardialer Symptome, eine transthorakale Echokardiographie, eine klinische Untersuchung und Anamneseerhebung sowie die Bestimmung von BNP, NT-proBNP und Troponin I durchgeführt. Das Auftreten kardiotoxischer Nebenwirkungen wurde als kombinierter Endpunkt definiert: Klinische Zeichen der Herzinsuffizienz entsprechend einer Zunahme des NYHA-Stadium ≥ 1 , Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) um mehr als 20 % (absolut), Abfall der LVEF um mehr als 10 % (absolut), bei Abfall der LVEF unter 50 % und/oder Abfall der LVEF um mehr als 5 % (absolut), bei einer Ausgangs-LVEF unter 50 %.

Im Gesamtbeobachtungszeitraum trat bei 27 Patienten der vordefinierte Endpunkt auf. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten des vordefinierten Endpunktes und der Serumbestimmung von BNP ($p=0,320$) oder NT-proBNP ($p=0,699$) vor Therapiebeginn sowie im Verlauf. Wichtige echokardiographische Parameter (TAPSE, Tei-Index, Parameter der diastolischen Funktion) zeigten keine signifikanten Korrelationen zum Auftreten einer Chemotherapie-induzierter Kardiomyopathie entsprechend den Kriterien des vordefinierten Endpunktes. 21 der 27 Patienten zeigten eine Zunahme von Luftnot um mindestens ein NYHA-Stadium. In einer Post-Hoc-Analyse war eine signifikante Korrelation zwischen der Zunahme des NYHA-Stadiums und einem Abfall der LVEF mit einem negativ prädiktiven Wert von 91,0 % ($p<0,001$) nachzuweisen.

Die Bestimmung der natriuretischen Peptide konnte in unserer Untersuchung das Auftreten kardiotoxischer Nebenwirkungen nicht nachweisen. Echokardiographische Parameter konnten ebenfalls als prognostische Marker nicht identifiziert werden. Eine Kardiotoxizität, die über einen Abfall der LVEF definiert wird, scheint unwahrscheinlich bei Fehlen des Symptoms Dyspnoe.

Jungandreas, Katja: Natriuretische Peptide und Troponin als frühe Marker der Kardiotoxizität von Chemotherapeutika
Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 72 Seiten, 2011

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Häufige Malignome	2
1.1.1	Mammakarzinom	2
1.1.2	Non-Hodgkin-Lymphom	3
1.2	Onkologika	6
1.2.1	Taxane	7
1.2.2	Trastuzumab	8
1.2.3	Anthrazykline	9
1.3	Monitoring	12
1.3.1	Echokardiographie	12
1.3.2	Natriuretische Peptide BNP und NT-proBNP	13
1.3.3	Kardiale Troponine	14
2	Zielstellung	16
3	Methoden	17
3.1	Allgemeine Methoden	17
3.1.1	Patientenpopulation	17
3.1.2	Einschluss-/ Ausschlusskriterien	18
3.1.3	Vordefinierte Endpunkte	19
3.1.4	Chemotherapieschemata	19
3.2	Echokardiographie	21
3.2.1	Untersuchungsverfahren	21
3.2.2	Systolische linksventrikuläre Funktion	25
3.2.3	Diastolische linksventrikuläre Funktion	25
3.2.4	TAPSE	26
3.2.5	Tei-Index	27
3.3	Laboruntersuchungen	28
3.3.1	BNP	28
3.3.2	NT-proBNP	28
3.3.3	Kardiales Troponin I	29
3.4	Statistische Methoden	29
4	Ergebnisse	30
4.1	Baselinedaten	30
4.1.1	Onkologische Grunderkrankungen und Therapieformen	32
4.1.2	Laborparameter bei Einschluss in die Studie	35

4.1.3	Echokardiographische Variablen	38
4.2	Inzidenz der Endpunkte nach 12 Monaten	41
4.3	Gesamtentwicklung Natriuretische Peptide.....	42
4.3.1	BNP	42
4.3.2	NT-proBNP	44
4.4	Gesamtentwicklung von BNP und NT-proBNP bei Abfall der LVEF	46
4.5	Marker für das Outcome	48
4.5.1	Vordefinierter, kombinierter Endpunkt	48
4.5.2	Überlebensanalyse	49
4.6	Post-Hoc-Analyse: Dyspnoe als klinischer Marker der Chemotherapie- induzierten Kardiotoxizität.....	51
5	Diskussion	52
5.1	Die Natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP	53
5.1.1	Prädiktive Marker der Chemotherapie-induzierten Kardiomyopathie	53
5.1.2	Prognostische Marker des Überlebens.....	54
5.2	Kardiales Troponin I als prädiktiver Marker der Chemotherapie-induzierten Kardiomyopathie	55
5.3	Parameter der Echokardiographie als prädiktive Marker der Chemotherapie- induzierten Kardiotoxizität.....	56
5.4	Dyspnoe als klinischer Marker der Chemotherapie-induzierten Kardiotoxizität.....	57
5.5	Prävention der Chemotherapie-induzierten Kardiotoxizität	58
5.5.1	Maßnahmen zur Reduktion toxischer Konzentrationen am Myokard	58
5.5.2	Anthrazyklinanaloga	59
5.5.3	liposomale Substanzen.....	59
5.5.4	kardioprotektive Substanz Dexrazoxan (Cardioxane®).....	60
5.6	Limitationen der Studie	61
5.6.1	Stichprobe.....	61
5.6.2	Untersuchungszeitpunkt	61
6	Zusammenfassung.....	62
7	Literaturverzeichnis	63
8	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	70
9	Thesen.....	72
10	Anhang	73

Abkürzungsverzeichnis

A'	Myokardgeschwindigkeit der atrialen Füllung des linken Ventrikels
ANP	a-type natriuretisches Peptid
BMI	body mass index
BNP	b-type natriuretisches Peptid
CI	Konfidenzintervall
CLL	Chronisch Lymphatische Leukämie
cTnI	kardiales Troponin I
CW-Doppler	continuous-wave Doppler
E	Geschwindigkeit der frühen linksventrikulären Füllung
E'	Myokardgeschwindigkeit der frühdiastolischen Füllung des linken Ventrikels
E/A	Verhältnis der frühen atrialen linksventrikulären Füllung
E/E'	Verhältnis der Geschwindigkeit der frühen linksventrikulären Füllung und der korrespondierenden frühdiastolischen Myokardgeschwindigkeit
EF	Ejektionsfraktion
ICR	Interkostalraum
IVCT	isovolumetrische Kontraktionszeit
IVRT	isovolumetrische Relaxationszeit
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVET	linksventrikuläre Ejektionszeit
LVFS	linksventrikuläre Verkürzungsfraktion
NHL	Non Hodgkin-Lymphom
NT-proANP	N-terminales a-type natriuretisches Peptid
NT-proBNP	N-terminales b-type natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
PA-Druck	pulmonal-arterieller Druck
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PW-Doppler	pulsed-wave Doppler
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
Tei-Index	time ejection index
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

Jedes Jahr erkranken rund 400.000 Menschen in Deutschland an malignen Tumoren. 2006 gab es 1,4 Millionen Menschen in Deutschland, die in den letzten fünf Jahren die Diagnose Krebs gestellt bekommen haben. Die am häufigsten vorkommenden Malignome sind das Mamma-Karzinom bei der Frau und das Prostata-Karzinom beim Mann, wobei die meisten Todesfälle beim Bronchial-Karzinom zu verzeichnen sind. Die korrigierte altersstandardisierte Erkrankungsrate für Malignome ist in der Zeit von 1980 bis 2006 bei Männern um 23 % und bei Frauen um 15 % gestiegen (Haberland, Bertz et al. 2010).

Immer mehr Menschen bekommen die Diagnose einer malignen Erkrankung gestellt. Dies liegt unter anderem an den verbesserten Früherkennungsmethoden, aber auch an der veränderten Altersstruktur der Bevölkerung. Durch immer bessere Therapieoptionen ist die altersstandardisierte Krebssterberate seit 1980 um mehr als 20 % gesunken (Haberland, Bertz et al. 2010).

Durch diese Entwicklung müssen therapiebedingte Nebenwirkungen im Auge behalten werden. Sind früher viele Patienten zeitnah nach der Diagnosestellung der Malignome verstorben, werden Patienten heutzutage immer häufiger in kompletter Remission ihrer Primärerkrankung aus der Behandlung entlassen. Aufgrund der steigenden Überlebensraten erlangt die Problematik der Früh- und Spätfolgen antineoplastischer Therapien immer mehr sozioökonomische Relevanz (Paulides and Wojnowski 2007).

Diese Arbeit befasst sich mit den kardialen Nebenwirkungen, die durch verschiedene Zytostatika wie Anthrazykline und Taxane, Immuntherapeutika wie Trastuzumab hervorgerufen werden. Sie können die Prognose und die Lebensqualität der Patienten entscheidend verbessern, aber potentiell mit relevanten Nebenerkrankungen (kardiotoxische Nebenwirkungen, Zweitmalignomen, u.a.) assoziiert sein. Daher ist es wichtig, dass Symptome dieser Erkrankungen frühzeitig erkannt und behandelt werden. Zur Basisdiagnostik und Verlaufskontrolle kardiotoxischer Nebenwirkungen wird heute standardmäßig eine Echokardiographie durchgeführt. Gleichzeitig werden biochemische Marker untersucht, die eine Kardiotoxizität frühzeitig anzeigen können. Deren Vorteile sind jedoch weiter umstritten.

1.1 Häufige Malignome

Die Patienten, die im Rahmen dieser Promotionsarbeit prospektiv untersucht worden waren, litten an verschiedenen, malignen Erkrankungen. Da die Diagnosen Mammakarzinom (41,4 %) und Non Hodgkin-Lymphom (22,2 %) die häufigsten Erkrankungen darstellten, soll auf diese beiden Erkrankungsbilder im Rahmen der Einleitung exemplarisch für alle untersuchten Malignome näher eingegangen werden.

1.1.1 Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau gefolgt vom Kolonkarzinom, Bronchialkarzinom, Uteruskarzinom, gastralen Karzinom und Ovarialkarzinom. Etwa jede 11. Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom. Nach Schätzungen der WHO erkranken jährlich über eine Million Frauen weltweit. In Deutschland sind es etwa 58.000 Frauen, die jedes Jahr diese Diagnose gestellt bekommen. Die Inzidenz liegt bei 112,9 Fällen pro 100.000 Einwohner. (Haberland, Bertz et al. 2010)

Mammakarzinome sind invasive Tumoren, die meist im oberen, äußeren Quadranten auftreten. Die häufigste Form ist mit 65-80 % das invasiv-duktales Mammakarzinom. Der invasiv-lobuläre Typ tritt dagegen nur bei 10 % auf. Es gibt circa 20 weitere histologische Typen, unter anderem den papillären, medullären, adenoid-zystischen, tubulären und den muzinösen Typ (Jonat, Crohns et al. 2006). Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 63 Jahren und damit deutlich unter dem Erkrankungsdurchschnitt von 67 Jahren bei Berücksichtigung aller Malignome. Dennoch erkranken 40 % der Frauen vor ihrem 60. Lebensjahr. Nach Aussage des Robert-Koch-Instituts in Berlin hat in den letzten Jahren die Inzidenz des Mammakarzinoms in Deutschland deutlich zugenommen. Begründet wird dies unter anderem durch die verbesserte Früherkennung mittels Mammographie (Haberland, Bertz et al. 2008; Haberland, Bertz et al. 2010). Die Prognose ist im Vergleich zu anderen Malignomen gut. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen derzeit bei 81%. Die Gesamtmortalität ist aufgrund der verbesserten therapeutischen Möglichkeiten und der frühen Erkennung prognostisch günstiger Stadien gesunken.

Die Ursachen für das Mammakarzinom sind unbekannt. Epidemiologische Beobachtungen sprechen für genetische und endokrine Ursachen sowie verschiedene Umweltfaktoren. Eine familiäre Belastung und eine frühe Menarche gelten dabei als Risikofaktor.

Die Therapie besteht aus drei Ebenen, die operative Ebene, die Radiotherapie und die systemische Therapie.

Die operative Ebene steht im Vordergrund und dient der kompletten Beseitigung des Tumors. In 70-80 % der Fälle kann heute brusterhaltend operiert werden. Das ist besonders für die psychische Krankheitsbewältigung der Patientinnen bedeutsam. Jedoch ist es nicht immer möglich brusterhaltend zu operieren. Eine Mastektomie ist häufig bei einem inflammatorischen Mammakarzinom, einem ungünstigen Tumor-Brustvolumen, einem multizentrischen Tumor oder einer extensiv intraduktalen Tumorkomponente notwendig. Der wichtigste Prognoseparameter des Mammakarzinoms ist der Lymphknotenstatus, der im Rahmen der operativen Therapie bestimmt werden muss.

Die zweite therapeutische Ebene ist die Radiotherapie. Hier sollen solitäre, im Operationsgebiet verbliebene Krebszellen zerstört werden. Durch die Therapie kann nach brusterhaltenden Operationen das Lokalrezidivrisiko innerhalb der nächsten zehn Jahre von 25-40 % auf 5-10 % gesenkt werden. (Ataseven and Eiermann 2006)

Die systemische Therapie umfasst die dritte therapeutische Ebene und wird der Mehrzahl der Patientinnen empfohlen. Sie besteht aus einer Mono- oder Kombinationstherapie einer Chemotherapie oder/und einer Hormontherapie oder/und einer molekularbiologischen Therapie. Effektive Chemotherapeutika in der Therapie des Mammakarzinoms sind die Anthrazykline und die Taxane. 70 % der Mammakarzinome tragen Hormonrezeptoren, die zum größten Teil östrogenabhängig sind. Bei diesen Karzinomen besteht die Indikation für eine Hormontherapie. Trastuzumab als „targeted therapy“ zeigt bei HER-2/neu positiven Mammakarzinomen große Erfolge. (Ataseven and Eiermann 2006)

1.1.2 Non-Hodgkin-Lymphom

Die Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) gehören zu den malignen Lymphomen und stellen eine heterogene Gruppe bezüglich ihrer biologischen und histologischen Zuordnung dar. Als gemeinsames Kennzeichen stammen sie von einer maligne transformierten Zelle des lymphatischen Systems ab. Genetische Veränderungen in Protoonkogenen und Tumorsuppressorgenen steigern das Wachstum und die Proliferation oder hemmen die Apoptose der Zellen, wodurch eine ungehemmte Teilung von Lymphozyten entstehen kann.

Maligne Lymphome werden in der WHO-Klassifikation der B-, T- und NK-Zell-Reihe zugeordnet und nach ihrer zellulären Herkunft in lymphatische Vorläuferzell-Neoplasien und reife lymphatische Neoplasien eingeteilt. Dabei können rund 90 % der Lymphome der B-Zell-Reihe, etwa 10 % der T-Zell-Reihe und ein geringer Anteil der NK-Zell-Reihe zugeordnet werden (Stein, Hummel et al. 2007). Abhängig vom Differenzierungsgrad der

lymphatischen Ursprungszelle entstehen vielfältige klinische Erscheinungsbilder und variable Krankheitsverläufe. Jedes Jahr erkranken rund 12.900 Menschen in Deutschland am Non-Hodgkin-Lymphom, welches 2,9 % aller Krebsneuerkrankungen ausmacht. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern bei 65 Jahren und bei Frauen bei 70 Jahren. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist für Frauen höher (66 %) als für Männer (62 %). (Haberland, Bertz et al. 2008)

Für die Entstehung des NHL werden verschiedene Risikofaktoren diskutiert. Eine Minderbeanspruchung des Immunsystems und virale Infektionen werden untersucht, sind aber weiterhin nicht belegt und führen zu widersprüchlichen Aussagen. Einzig der Zusammenhang zwischen dem Epstein-Barr-Virus und dem Burkitt-Lymphom ist gesichert, kann aber nicht auf andere Untergruppen übertragen werden. Weiterhin wird eine Helicobacter pylori-Infektion mit dem MALT-Lymphom assoziiert. Als weitere Risikofaktoren werden die berufliche und industrielle Exposition gegenüber Schwermetallen, einigen organischen Lösungsmitteln, Herbiziden und Insektiziden, die auf organischen Phosphorsäureestern basieren, sowie Pilzvernichtungsmittel und Rauchen, besonders bei den hochaggressiven Formen, diskutiert (Haberland, Bertz et al. 2008).

Die Klinik des Non-Hodgkin-Lymphoms ist sehr vielfältig. Leitsymptom ist die schmerzlose Lymphknotenschwellung, die größer 1 cm misst, derb und verschieblich ist. Sie kann schnell entstehen oder über mehrere Monate wachsen. In 80 % der Fälle findet sich eine Splenomegalie oder eine Hepatosplenomegalie. Weiterhin können Knochenschmerzen und Zeichen einer hämatopoetischen Insuffizienz wie Dyspnoe, Infektanfälligkeit und erhöhte Blutungsneigung auftreten. Eine B-Symptomatik findet sich in 20 % der Fälle. Hierzu gehören Fieber von mehr als 38,5°C unklarer Genese, Gewichtsverlust über 10 % des Körpergewichts in den letzten sechs Monaten und Nachtschweiß (Evans and Hancock 2003; Neumann, Jung et al. 2007). Eine sichere Diagnose kann jedoch nur histologisch aus einer Lymphknotenbiopsie gestellt werden. Eine Ausnahme bilden die leukämisch verlaufenden Non-Hodgkin-Lymphome z.B. die Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL). Charakteristische Lymphomzellen im peripheren Blut erlauben eine eindeutige Diagnose (Neumann, Jung et al. 2007).

Die Stadieneinteilung erfolgt nach der Ann-Arbor-Klassifikation, wobei in vier Stadien unterteilt wird. (vgl. Tabelle 1) Sie ist ein prognostisch wichtiger Faktor und dient als Grundlage der Therapieentscheidung (Neumann, Jung et al. 2007). Einige Untergruppen

der Non-Hodgkin Lymphome habe eigene Stadieneinteilungen wie das Plasmozytom nach Durie und Salomon und die CLL nach Binet oder Rai.

Tabelle 1: Stadieneinteilung Non Hodgkin-Lymphom nach Ann Arbor (Neumann, Jung et al. 2007)

Stadium I	Befall nur einer Lymphknotenregion (I) oder Vorliegen eines einzigen extranodalen Herdes (IE)
Stadium II	Befall von zwei oder mehreren Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (oberhalb oder unterhalb) (II) oder Vorliegen eines lokalisierten Befalls eines einzelnen extralymphatischen Organs (IIE) mit Befall von mindestens einer Lymphknotenregion auf derselben Seite des Zwerchfells
Stadium III	Befall von Lymphknotenregionen und/oder extranodaler Herd auf beiden Seiten des Zwerchfells
Stadium IV	Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Lymphknotenbefall
Zusatz A	Fehlen konstitutioneller Symptome
Zusatz B	Vorliegen von Allgemeinsymptomen, sogenannte B-Symptomatik Fieber unklarer Ursache > 38°C, Nachtschweiß, unklarer Gewichtsverlust > 10 % des Ausgangsgewichts innerhalb von sechs Monaten

Lymphome zeigen ein vielseitiges Erkrankungsbild und sind individuell zu therapieren. Es gibt keine generellen Standards in der Lymphomtherapie. Sie besteht aus den drei Säulen der Zytostatika, der Radiotherapie und der monoklonalen Antikörper, die, je nach Art des Lymphoms, dem Stadium der Erkrankung, dem Alter und dem Allgemeinzustand des Patienten, einzeln verabreicht oder in Kombination gegeben werden. Ein weiteres Therapieelement ist die myeloablative Radio-Chemotherapie mit nachfolgender Stammzelltransplantation. In der zytostatischen Therapie werden unterschiedliche Medikamente kombiniert in verschiedenen Schemata verwendet. Am häufigsten sind dabei Anthrazykline wie das Doxorubicin vertreten, aber auch Chlorambucil, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon und Fludarabine sind weit verbreitete Chemotherapeutika in der Therapie gegen maligne Lymphome.

1.2 Onkologika

Es gibt heutzutage eine große Auswahl von Onkologika, die vielfältig in der Therapie maligner Erkrankungen eingesetzt werden. Zu den ersten Chemotherapeutika, die bei onkologischen und hämato-onkologischen Erkrankungen angewendet wurden, gehören die Anthrazykline, deren Bedeutung im Laufe der Zeit zugenommen hat. Sie werden seit den 60er Jahren erfolgreich eingesetzt. (Paulides and Wojnowski 2007)

Der Kreislauf der Zelle beginnt mit der Proliferation und Differenzierung der jungen Zelle und endet mit ihrer Apoptose, wenn sie ihre Funktion mit dem Alter oder durch Umwelteinflüsse entstandene Fehler verliert. In diesen Prozess greifen Zytostatika ein. Sie hemmen die Zellproliferation oder induzieren Apoptose. Die meisten Substanzen nutzen die schnelle Teilungsfähigkeit der Tumorzellen, sodass die gesunden Gewebe meist nicht auf die Störung in der Zellteilung reagieren. Zellen, die eine hohe Teilungsrate haben wie Haare, die Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes und das Knochenmark reagieren jedoch ebenfalls auf Zytostatika. Es entstehen die typischen Nebenwirkungen. Viele Chemotherapeutika sind heute soweit verbessert, dass die Nebenwirkungen auf die gesunden Zellen geringer ausfallen. Sie lassen sich jedoch bisher nicht komplett unterdrücken und eine gewisse Toxizität muss in Kauf genommen werden um die angestrebte Wirkung zu erreichen.

Zytostatika können schwere Akuttoxizitäten, aber auch Spätschäden auslösen. Die Knochenmarkstoxizität ist eine der häufigsten Nebenwirkungen, da im Knochenmark die Zellteilungsrate sehr hoch ist. Das kann zu einer Leukopenie verbunden mit einer hohen Infektanfälligkeit, einer Thrombopenie und damit zu vermehrten Blutungen oder Anämie führen. Bei den gastrointestinalen Nebenwirkungen kommt es häufig zu Übelkeit, Erbrechen, Mukositis und Diarrhoe. Weitere unerwünschte Wirkungen vieler Substanzen sind die Alopezie, Neurotoxizität, Nephrotoxizität, die Spättoxizität der Gonaden und die Kardiotoxizität. (Hess, Biedermann et al. 2001)

Es bestehen erheblich Unterschiede in der kardiotoxischen Ausprägung abhängig von den verschiedenen Zytostatika. 5-Fluorouracil, Platinverbindungen wie Cisplatin, Taxane und monoklonale Antikörper wie Trastuzumab können diese unerwünschte Wirkung verursachen. Die größte Bedeutung in der Gruppe der kardiotoxischen Zytostatika haben die Anthrazykline. Aufgrund der schwerwiegenden Nebenwirkungen wird bei Einsatz dieser Substanzgruppe zur Basisdiagnostik und Verlaufskontrolle Echokardiographie, Elektrokardiogramm und Laboruntersuchungen empfohlen (Ochsle and Bokemeyer 2004; Oechsle and Bokemeyer 2009).

1.2.1 Taxane

Die zytotoxische Aktivität der Pazifischen Eibe wurde erstmals 1960 entdeckt. Man nannte diesen Stoff Taxol und später Paclitaxel. Jedoch wurde erst 1979 die Bedeutung der antineoplastischen Wirkung erkannt (Leistner 2005).



Abbildung 1: Pazifische Eibe *Taxus brevifolia* Nutt. (Leistner 2005)

Taxane, zu denen heute das Paclitaxel und das Docetaxel als Hauptvertreter zählen, binden an die Fasern der Mitosespindeln. Dort bewirken sie eine Stabilisierung der Mikrotubuli, was zum Funktionsverlust der Zelle führt (Bartsch 2005).

Schnell fand man heraus, dass der myelosuppressive Effekt und die sensorische Neuropathie dosislimitierend sind. Aber auch kardiale Nebenwirkungen rückten in den Vordergrund. Besonders bei Paclitaxel wurde von asymptomatischen Bradykardien berichtet. In 0,5 % der Fälle treten Störungen der myokardialen Kontraktilität mit diastolischer und systolischer Dysfunktion sowie potentiell maligne Herzrhythmusstörungen bis hin zu ventrikulären Tachykardien auf. Weiterhin beschrieben sind hämorrhagische Myokarditiden und Vasokonstriktionen der kleinen und mittleren Gefäße, die zu Angina pectoris und Myokardinfarkt führen können. Docetaxel hingegen weist bisher keine wesentlichen kardialen Begleiteffekte auf. (Lipp and Bokemeyer 2005; Suter 2005) Ein erhöhtes Risiko eine Chemotherapie-induzierte Kardiomyopathie zu entwickeln, besteht bei häufig therapeutisch notwendigen Kombinationen von Paclitaxel mit Anthrazyklinen.

1.2.2 Trastuzumab

Trastuzumab (Herceptin®) ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen das HER-2/neu-Antigen gerichtet ist. Das HER-2/neu-Antigen ist ein Transmembran-Rezeptor für Wachstumsfaktoren und wird auf verschiedenen Geweben exprimiert.

Der Antikörper Trastuzumab blockiert die Signaltransduktion zum Nucleus und hemmt somit die Genaktivierung. Das führt zu einer Downregulation des HER-2/neu-Rezeptors. (Farese and Ochsenbein 2008)

Zunächst wurde der Antikörper in der Therapie gegen Leukämie und Lymphome eingesetzt. Jedoch zeigen auch 25-35 % aller Mammakarzinome eine HER-2/neu-Überexpression. In zahlreichen Studien der letzten Jahre zeigte sich, dass Trastuzumab beim HER-2/neu-positiven Mamma-Karzinom die Prognose maßgeblich verbessert. Die Anwendung dieses Antikörpers findet heutzutage fast ausschließlich in der Therapie des Mammakarzinoms seine klinische Anwendung. Das Her-2/neu-Antigen wird weiterhin auf Myokardzellen exprimiert. Es scheint, dass der HER-2/neu-Pathway kardioreparative Maßnahmen in Gang setzt, die für eine gesunde Herzfunktion essentiell sind. (Schneider, Chang et al. 2002; Paulides and Wojnowski 2007)

Jedoch zeigen sich auch in der Antikörpertherapie Nebenwirkungen. Akute infusionsbedingte Nebenwirkungen sind Fieber und Schüttelfrost. Da HER-2/neu auch auf Myokardzellen exprimiert wird, kommt es in der Monotherapie bei 4-7 % zu klinischen und subklinischen kardiotoxischen Nebenwirkungen, die zu einer Herzinsuffizienz führen können (Ochsle and Bokemeyer 2004; Force and Kerkela 2008). Kombiniert man Trastuzumab mit Paclitaxel kommt es bei 13% der Patienten zu symptomatischen oder asymptomatischen kardialen Dysfunktionen. In der Kombination mit Anthrazyklinen kommt es bei bis zu 27% der Patienten zu kardialen Symptomen. Studien haben jedoch gezeigt, dass die Trastuzumab-induzierte Kardiotoxizität nach Absetzen der Medikamente meist reversibel oder zu mindestens nicht progressiv ist (Farese and Ochsenbein 2008). Ein erhöhtes Risiko eine solche Nebenwirkung zu erleiden besteht bei höherem Alter, vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen sowie vorangegangenen Anthrazyklintherapien.

1.2.3 Anthrazykline

Anthrazykline sind weit verbreitete Zytostatika mit einem breiten Wirkungsspektrum und spielen in der Tumorthherapie eine wichtige Rolle. Sie werden in der Therapie der Lymphome, der Leukämien, der Mammakarzinome, der Sarkome und andere metastasierende Malignome eingesetzt. Die klassischen Vertreter Doxorubicin und Daunorubicin werden seit den 60er Jahren therapeutisch eingesetzt. Beide Substanzen sind aus der Streptomyces-Spezies isolierte Zytostatika. Neuere Substanzen wie Epirubicin, Idarubicin und das Derivat Mitoxantron haben eine größere therapeutische Breite, weisen aber die gleichen Nebenwirkungen auf wie die klassischen Vertreter. (Ochsle and Bokemeyer 2004)

Die Wirkung der Anthrazykline basiert auf der Inhibition der Topoisomerase II. Diese Hemmung verhindert die Replikation der DNA und die Reparatur von Strangbrüchen. Letztlich führt dieser Prozess zur Apoptose der Tumorzellen aber auch der schnell wachsenden gesunden Zellen. Das dadurch bedingte Nebenwirkungsspektrum umfasst die vorübergehende Alopezie, die Hämatotoxizität, die Hyperurikämie sowie die Haut- und Schleimhauttoxizität. Eine der schwersten Nebenwirkungen bei Anthrazyklinen ist die Kardiotoxizität. Sie findet sich bei den klassischen Vertretern genauso wie bei den neueren Substanzen.

Die Anthrazyklin-induzierte Kardiotoxizität wird in die akute und die klinisch relevante chronische Form eingeteilt.

Die akute, dosisunabhängige Form manifestiert sich als ST-Streckenveränderung, supraventrikuläre und selten auch ventrikuläre Rhythmusstörungen, Perikarditis-Myokarditis-Syndrom oder akutes Herzversagen. Sie tritt bei 40 % der Patienten während oder kurz nach Anthrazyklingabe auf und lässt sich durch das Stoppen der Infusion meist beenden. Die akute, frühe Form der Kardiotoxizität zeigt keine Veränderungen des Myokards und korreliert nicht mit dem späteren Auftreten einer Kardiomyopathie. (Oechsle and Bokemeyer 2009)

Zeigen sich erst einige Monate später Nebenwirkungen, werden sie als chronisch bezeichnet. Man unterscheidet eine Frühfolge, wenn sie innerhalb eines Jahres nach Therapieende auftritt und eine Spätfolge bei Auftritt der Symptome frühestens ein Jahr nach Therapieende (Hess, Biedermann et al. 2001). Die chronische Form der Kardiotoxizität ist weitgehend irreversibel. Der genaue pathogenetische Mechanismus wird weiterhin diskutiert. Eine Hypothese besagt, dass eine Schädigung der Kardiomyozyten durch Anthrazykline durch eine Lipidperoxidation der Mitochondrienmembran zustande kommt, die zu einer Myokardfibrose führt (Kruger and Wojnowski 2006; Ochsle and Bokemeyer 2007; Oechsle and Bokemeyer 2009). Eine

andere Hypothese sagt aus, dass freie Sauerstoffradikale durch Anthrazykline gebildet werden, die zur Apoptose in den Kardiomyozyten führen (Kruger and Wojnowski 2006). Resultierend ist eine Kardiomyopathie, die mit dem Verlust der Kardiomyozyten einhergeht und zu einer progressiven Ventrikeldilatation sowie Kontraktionsschwäche führt (Hess, Biedermann et al. 2001). Die chronische Form entwickelt sich dosisabhängig. Die kumulative Schwellendosis ist die Gesamtdosis eines Anthrazyklins ab der das Risiko einer Chemotherapie-induzierten Kardiomyopathie über 5 % ansteigt.

Tabelle 2: Kumulative Schwellendosis der Anthrazykline (Oechsle and Bokemeyer 2009)

Anthrazyklin	Übliche Einzeldosis pro Gabe	Kumulative Schwellendosis
Doxorubicin	50-75 mg/m ²	450-550 (700)* mg/m ²
Daunorubicin	20-80 mg/m ²	700-900 mg/m ²
Epirubicin	50-90 mg/m ²	900-1000 mg/m ²
Idarubicin	8-12 mg/m ²	150 mg/m ²
Mitoxantron	10-12 mg/m ²	160 mg/m ²

* Bolus (Dauerinfusion)

Doxorubicin hat eine kumulative Schwellendosis von 450-550 mg/m². Hier liegt das Risiko eine Kardiomyopathie zu entwickeln bei 5 %. Studien haben belegt, dass es jedoch bereits bei einer Dosis von 200 mg/m² zu kardiotoxischen Schäden kommen kann (Elliott 2006), jedoch besteht bei einer Kumulativedosis unter 400 mg/m² nur noch ein Risiko von 1%. Eine Dosiserhöhung bewirkt ein exponentiell ansteigendes Risiko (vgl. Abbildung 2), sodass bei einer Kumulativedosis von 700 mg/m² die Kardiomyopathierate bei 18 % liegt (Swain, Whaley et al. 2003; Ponisch and Niederwieser 2006).

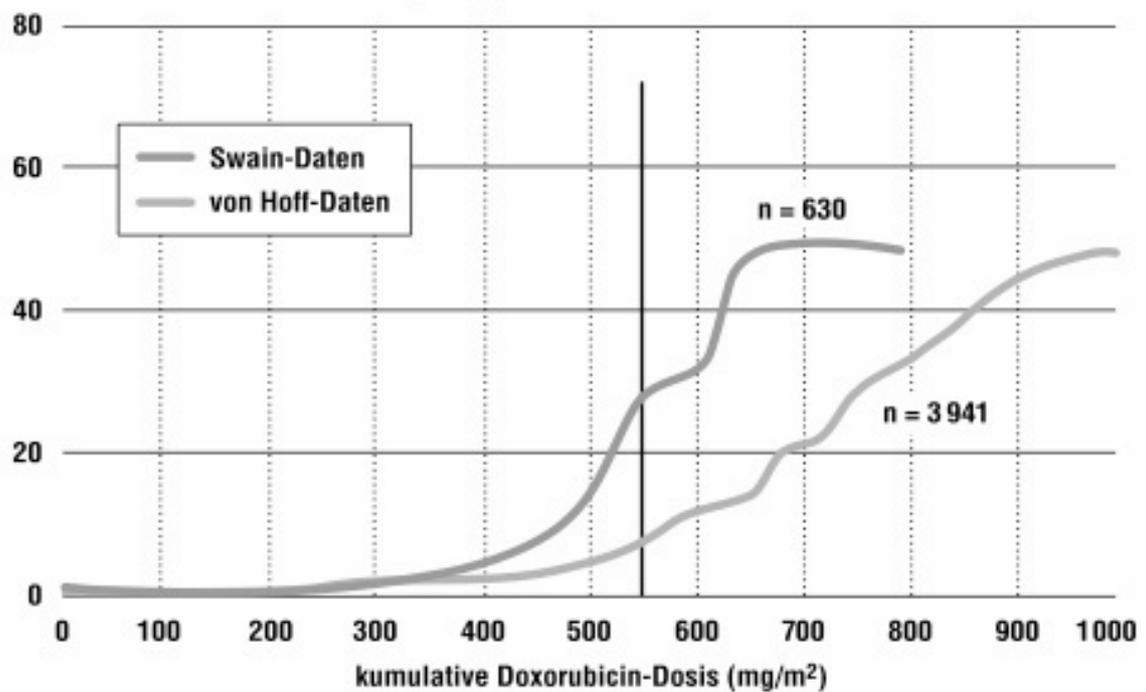


Abbildung 2: Wahrscheinlichkeit für Herzinsuffizienz in % (modifiziert nach Wouters, Kremer et al. 2005)

Das Risiko, eine kardiotoxische Nebenwirkung zu entwickeln, ist bei Kindern unter 4 Jahren und Patienten über 65 Jahren erhöht. Diese Patientengruppen können auch bei niedrigeren Dosen eine Kardiotoxizität entwickeln (Hess, Biedermann et al. 2001). Weiterhin spielen kardiale Vorerkrankungen und der Allgemeinzustand des Patienten eine Rolle sowie die Faktoren hohe Einzeldosis, hohe Dosisintensität und kurze Applikationsdauer (Ochsle and Bokemeyer 2004; Ponisch and Niederwieser 2006). Entscheidend ist auch die Kombination mit anderen kardiotoxischen Therapien. Die Kombination aus Trastuzumab und Anthrazyklinen erhöht die Kardiotoxizitätsrate auf 16-27 %, gegenüber 4-7 % bei alleiniger Anthrazyklingabe (Ochsle and Bokemeyer 2004). Kombinationen aus Cyclophosphamid und Strahlentherapie stellen einen weiteren wichtigen Faktor für die Anthrazyklin-induzierte Kardiomyopathie dar.

Wie viele Patienten eine kardiotoxische Nebenwirkung entwickeln, lässt sich nicht sicher voraussagen. Eine Chemotherapie-induzierte Kardiomyopathie kann sich auch nach Jahren noch manifestieren. Es wird vermutet, dass bis zu 40 % der Patienten nach zehn Jahren eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion in der Echokardiographie aufweisen können (Oechsle and Bokemeyer 2009).

1.3 Monitoring

Die Chemotherapie-assoziierte kardiale Dysfunktion kann sich klinisch unterschiedlich äußern. Häufig vertreten sind die Herzrhythmusstörungen, ST-Streckenveränderungen und das Perikarditis-Myokarditis-Syndrom. Die gravierendste Folge ist die Kardiomyopathie mit einer Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Es resultiert in der Regel eine systolische Herzinsuffizienz.

Diese Diagnose wird mit dem Goldstandard der Echokardiographie gestellt (Germanakis, Anagnostatou et al. 2008). Sensitiver und reproduzierbarer für die Diagnosestellung einer Onkologika-assoziierten Kardiotoxizität sind szintigraphische Untersuchungsmethoden und als *ultima ratio* die Endomyokardbiopsie. Aufgrund der Invasivität und der aufwendigeren Logistik ist insbesondere das letztere Verfahren nicht immer und nicht routinemäßig einsetzbar.

1.3.1 Echokardiographie

Die Echokardiographie ist die wichtigste nichtinvasive bildgebende Methode um kardiale Erkrankungen zu diagnostizieren (Scheidt 2000; Buck, Breithardt et al. 2009). Mithilfe dieser Untersuchung kann man den objektiven Nachweis einer systolischen oder diastolischen Herzinsuffizienz liefern sowie Differentialdiagnosen abklären (Scheidt 2000). Die Echokardiographie ist untersucherabhängig. Bei Einhalten echokardiographischer Standards kann eine objektive Aussage über morphologische Strukturen und Funktionen gemacht werden. Weiterhin können die Dimensionen der Ventrikel und Vorhöfe, das Vorliegen einer Myokardhypertrophie, die systolische und diastolische Myokardfunktion, regionale Wandbewegungsstörungen sowie Klappenfunktion und Perikardmorphologien bestimmt werden (Scheidt 2000; Zeeb and Blettner 2001).

In der Diagnostik der Chemotherapie-assoziierten Kardiomyopathie steht die Echokardiographie an erster Stelle. Sie ist nicht invasiv, schnell und kostengünstig. Es wird empfohlen vor jeder kardiotoxischen Chemotherapie, sowie im Verlauf spätestens jedoch bei Erreichen der kumulativen Schwellendosis eine Echokardiographie durchzuführen (Oechsle and Bokemeyer 2009).

1.3.2 Natriuretische Peptide BNP und NT-proBNP

BNP (b-type natriuretisches Peptid) und NT-proBNP (N-terminales b-type natriuretisches Propeptid) sind Hormone, die vom Herzmuskel endokrin sezerniert werden. Sie werden zusammen mit ANP und NT-proANP als natriuretische Peptide bezeichnet.

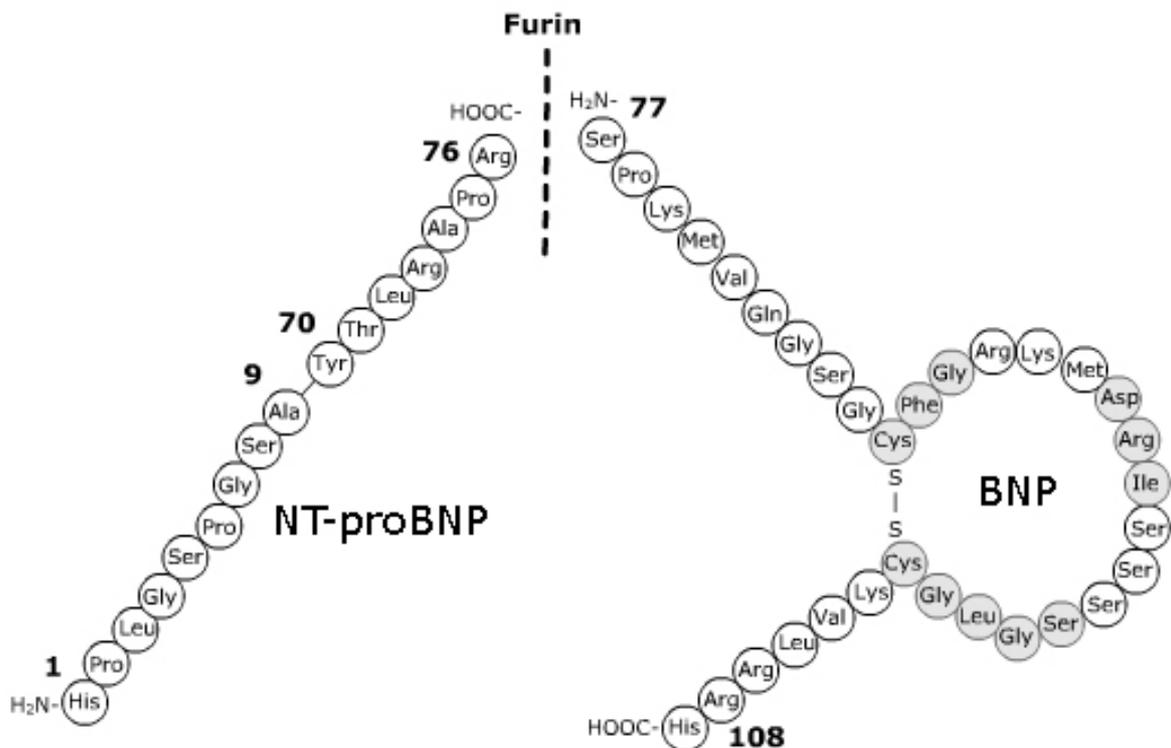


Abbildung 3: Aminosäuresequenz des BNP und NT-proBNP (modifiziert nach Hall 2004)

Findet eine Volumen- und Druckbelastung im Ventrikel statt, wird zunächst das Prohormon ProBNP ausgeschüttet. Dieses spaltet sich im Plasma in das biologisch aktive BNP und das inaktive Abfallprodukt NT-proBNP (vgl. Abbildung 3). BNP bewirkt über Diurese und Natriurese eine Volumenentlastung. Der vasodilatierende Effekt des Peptides und die Inhibition des Renin- und Aldosteronsystems führen zu einer Blutdrucksenkung. Es verringert somit die Vor- und die Nachlast des Herzens. Der Plasma-BNP-Spiegel ist abhängig vom Alter und Geschlecht des Patienten. (Tissières and Beghetti 2008) NT-proBNP ist biologisch nicht aktiv und bei Raumtemperatur ein stabiles Protein mit einer längeren Halbwertszeit als BNP. Es ist dadurch weniger anfällig bei der Lagerung und in der Praxis gut zu verwenden.

BNP und NT-proBNP sind etablierte Marker der Herzinsuffizienz. In zahlreichen Studien konnte eine Korrelation zwischen der BNP-Konzentration und der linksventrikulären Ejektionsfraktion bei herzinsuffizienten Patienten gezeigt werden. BNP-Werte innerhalb

des Referenzbereiches < 100 pg/ml schließen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Herzinsuffizienz und somit eine Funktionsstörung der Ventrikel aus (Germanakis, Anagnostatou et al. 2008; Knobloch, Tepe et al. 2008).

Die Vorteile der natriuretischen Peptide für die Früherkennung kardialer Dysfunktionen nach kardiotoxischer Chemotherapie oder als prädiktiver Wert sind weiter umstritten (Paulides and Wojnowski 2007). Einige Studien besagen, dass BNP den anthrazyklinbedingten Myokardschaden widerspiegeln kann. So konnte eine länger andauernde BNP-Erhöhung nach der Chemotherapie beobachtet werden, die mit Veränderungen der Myokardwand und Störungen der diastolischen Herzfunktion korrelierten (Tissières and Beghetti 2008). Andere kleine Studien belegen ebenfalls eine Korrelation zwischen der BNP-Konzentration und der linksventrikulären Ejektionsfraktion (Germanakis, Anagnostatou et al. 2008). Eine Studie mit allerdings nur zwölf Patienten konnte eine Korrelation zwischen BNP und der kumulativen Anthrazyklindosis nachweisen, jedoch keine Korrelation zwischen BNP und der linksventrikulären Ejektionsfraktion (Knobloch, Tepe et al. 2008).

1.3.3 Kardiale Troponine

Troponin ist Bestandteil der kontraktile Einheit des Myokards. Es werden drei Isoformen unterschieden (das Troponin C, T und I), die im dünnen Myofibrillen-Filament zusammen mit Tropomyosin an Aktin gebunden sind. Sie werden in das Plasma freigesetzt, wenn die kontraktile Einheit geschädigt wird.

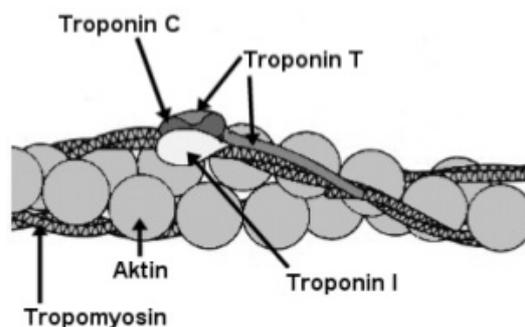


Abbildung 4: Struktur des Troponins als kontraktile Einheit (modifiziert nach Dähmlow 2001)

Troponin I und T sind spezifische und sensitive Marker für den Myokardzelluntergang und etabliert in der Diagnostik des akuten Koronarsyndroms. Troponine werden nicht nur bei der Myokardischämie freigesetzt, sondern auch bei entzündlichen und nekrotischen Läsionen wie sie bei Myokarditis, Sepsis und durch toxische Substanzen u. a.

Anthrazykline und nach herzchirurgischen Eingriffen entstehen (Tissières and Beghetti 2008). Nach einem akuten Koronarsyndrom haben die kardialen Troponine eine ausgedehnte Kinetik. Bei einer Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie hingegen ist die Kinetik variabel und weniger klar definiert (Germanakis, Anagnostatou et al. 2008).

Der Nutzen der Troponinbestimmung während und nach Anthrazyklintherapie ist beschränkt und wird weiterhin diskutiert (Tissières and Beghetti 2008). Immer mehr Studien unterstützen jedoch die diagnostische und prognostische Signifikanz eines Troponin-Anstieges während der Behandlung. Es zeigt sich, dass Patienten die nach einer Hochdosis-Chemotherapie frühzeitig einen Troponin I Anstieg hatten, häufiger eine progressive linksventrikuläre Dysfunktion nach ein bis drei Monaten zeigten als Patienten ohne Troponin I Anstieg (Cardinale, Sandri et al. 2000; Germanakis, Anagnostatou et al. 2008). In einer kontroversen Studie konnte eine Erhöhung der kardialen Troponine nachgewiesen werden, jedoch zeigte sich hier keine Korrelation zur Prognose oder zu echokardiographischen Messungen (Tissières and Beghetti 2008).

2 Zielstellung

Bei Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, kommt es oft zu kardiotoxischen Reaktionen. Deshalb ist bei diesen Patienten eine kontinuierliche Überwachung der Herzfunktion vor, während und nach der Behandlung, sowie im längeren Verlauf notwendig. Die Echokardiographie bietet hier eine zuverlässige Untersuchungsmethode zur Einschätzung der Herzfunktion. Diese Methode ist jedoch zeitintensiv und untersucherabhängig, sodass neue, schnelle und effektive Untersuchungsmethoden gefunden werden müssen. Eine Möglichkeit der effektiveren Kontrolle verspricht man sich von kardialen, im peripheren Blut nachweisbaren Biomarkern. Besonders die natriuretischen Peptide, die bereits etablierte Marker der Herzinsuffizienz sind, sowie die kardialen Troponine, die eine Schädigung der Herzmuskulatur im Blut anzeigen, können für die Chemotherapie-induzierte Herzinsuffizienz effektive Marker darstellen.

Ziel dieser prospektiven Studie war es, die Wertigkeit der natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP sowie Troponin I als Marker der Chemotherapie-induzierten Kardiomyopathie zu untersuchen.

3 Methoden

3.1 Allgemeine Methoden

3.1.1 Patientenpopulation

Für unsere Studie wurden in Zusammenarbeit der Klinik für Innere Medizin III (Kardiologie, Angiologie, internistische Intensivmedizin) mit der Klinik für Gynäkologie und der Klinik für Innere Medizin IV (Hämatologie-Onkologie) des Universitätsklinikums Halle (Saale) 110 Patienten rekrutiert, die eine Chemotherapie erhalten sollten. Insgesamt konnten 99 Patienten in die Auswertung mit einbezogen werden, da bei den restlichen Patienten die Daten aufgrund der im Nachhinein zurückgezogenen Einverständniserklärung oder anderer Ursachen nicht vollständig waren.

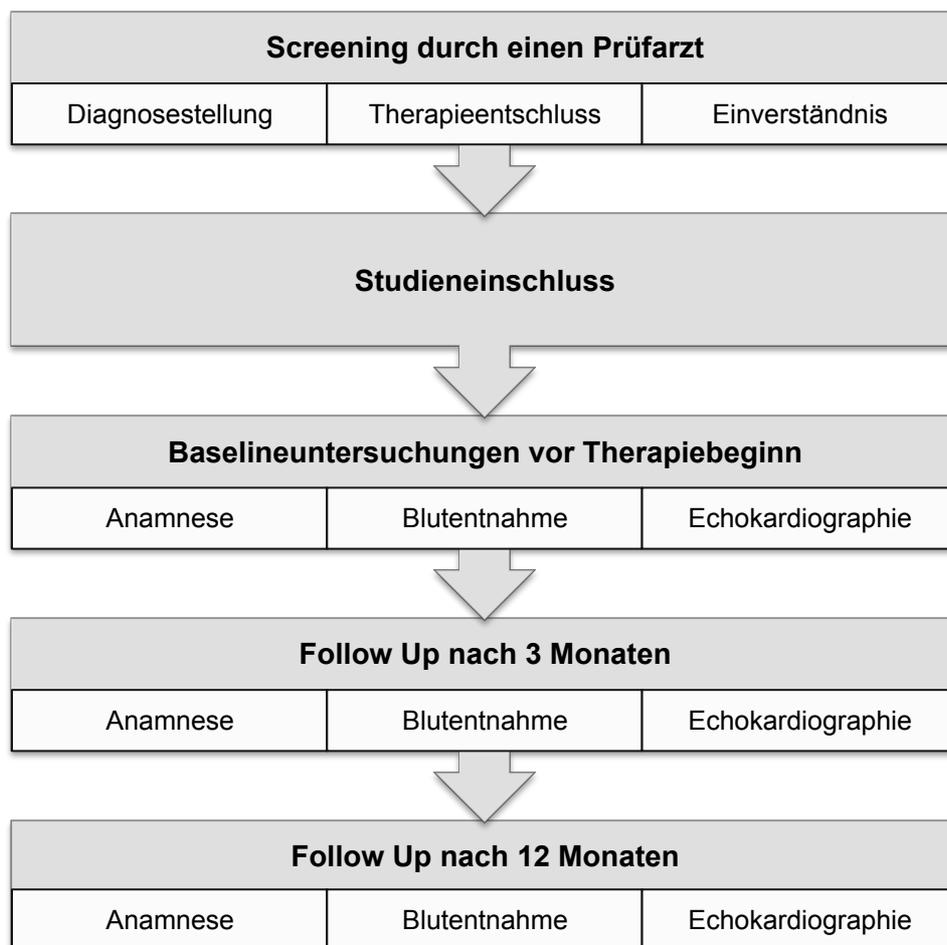


Abbildung 5: Flussdiagramm Studienablauf

Die Patienten wurden nach Diagnosestellung und Therapieentschluss der Teilnahme an der Studie zugeführt. Vor Beginn der Untersuchung wurde der Patient aufgeklärt und gab seine Einwilligung an der Studie teilzunehmen. Nach einer ausführlichen Anamnese zu Risikofaktoren, Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme wurde eine Echokardiographie durchgeführt und die zu untersuchenden kardialen Blutparameter bestimmt. Bei der Anamnese waren für uns die kardialen Risikofaktoren wie ein erhöhter BMI, Dyslipoproteinämie, aktiver Raucher und positive Familienanamnese für eine koronare Herzkrankheit, sowie kardiale Vorerkrankungen wie arterieller Hypertonus, bekannte koronare Herzerkrankung und Z. n. Myokardinfarkt von besonderer Bedeutung. Drei und zwölf Monate nach Therapiebeginn wurde bei den Patienten erneut eine Anamnese erhoben, eine Echokardiographie durchgeführt und die Blutwerte bestimmt.

3.1.2 Einschluss-/ Ausschlusskriterien

Für die Identifizierung der geeigneten Patienten waren Ein- und Ausschlusskriterien definiert worden, die zur Selektion der in Frage kommenden Patienten vom Prüfarzt angewendet wurden. Eingeschlossen wurden Patienten, die eine Therapie mit Anthrazyklinen, Taxanen oder Trastuzumab aufgrund einer onkologischen Grunderkrankung erhalten sollten und zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses über 18 Jahre alt waren. Waren diese Kriterien erfüllt, sind die Patienten von einem Prüfarzt ausführlich über die Studie informiert, ein Informationsblatt ausgehändigt und ein schriftliches Einverständnis eingeholt worden.

Der Patient konnte nicht eingeschlossen werden, wenn Erkrankungen oder Funktionsstörungen vorlagen, die nach Beurteilung des Prüfarztes eine Teilnahme ausschlossen. Weiterhin waren mangelnde Kooperationsbereitschaft und fehlende Einwilligung Ausschlusskriterien.

Tabelle 3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Onkologische Grunderkrankung	Fehlende Einwilligung
Therapie mit Anthrazyklinen, Taxanen und/oder Trastuzumab	Mangelnde Kooperationsbereitschaft
Alter > 18 Jahre	Krankheiten oder Funktionsstörungen, die nach Beurteilung des Prüfarztes eine Teilnahme ausschließen

3.1.3 Vordefinierte Endpunkte

Das Auftreten kardiotoxischer Nebenwirkungen wurde als kombinierter Endpunkt definiert. Dabei musste mindestens einer der folgenden Punkte erfüllt sein, um als kardiotoxische Nebenwirkung zu gelten.

Die subjektive Beurteilung von Dyspnoe als klinisches Zeichen einer Herzinsuffizienz wurde entsprechend der NYHA-Klassifikation objektiviert. Es wurden die Patienten in die Auswertung der vordefinierten Endpunkte mit einbezogen, die eine Verschlechterung von ein oder mehr NYHA-Stadien aufwiesen. Als objektiver Endpunkt wurde die Verschlechterung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) nach Simpson gemessen. Je nach Ausgangswert waren verschiedene Kriterien zur Definition eines Endpunktes gewählt worden. Ein Patient mit einer normale linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\geq 50\%$ vor Therapiebeginn musste eine Verschlechterung von $\geq 20\%$ aufweisen oder $\geq 10\%$, wenn er danach eine eingeschränkte LVEF $< 50\%$ zeigte. Eine $\geq 5\%$ ige Verschlechterung der LVEF wurde bei Patienten, die bereits vor Therapiebeginn eine eingeschränkte LVEF hatten, als kardiale Nebenwirkung definiert.

Vordefinierter, kombinierter Endpunkt
Anstieg NYHA-Stadium ≥ 1 , entsprechend den klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz
Abfall der LVEF um 20% (absolut)
Abfall der LVEF um 10% (absolut), bei Abfall der LVEF unter Normwert von 50%
Abfall der LVEF um 5% (absolut) bei einer Ausgangs-LVEF unter 50%

Abbildung 6: vordefinierter, kombinierter Endpunkt

3.1.4 Chemotherapieschemata

In der Onkologie werden verschiedene Schemata zur Behandlung maligner Erkrankungen verwendet. Welches Schema zur Anwendung kommt, ist abhängig von der Art der Erkrankung und verschiedenen Risikofaktoren wie Alter und genetischen Veränderungen. In unserer Studie war der Hauptanteil der Patienten an einem Mammakarzinom erkrankt. In der Therapie des Mammakarzinoms wird häufig das FEC- oder das ETC-Schema verwendet (vgl. Tabelle 4). Das FEC-Schema aus 5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid wird in sechs Zyklen alle drei Wochen verabreicht. Bei dem ETC-Schema hingegen werden zunächst drei Zyklen Epirubicin gegeben, gefolgt von jeweils drei Zyklen Paclitaxel und Cyclophosphamid. Im Anschluss daran kann je nach Hormon-/Rezeptorstatus eine Hormon- oder Antikörperbehandlung erfolgen.

In der Therapie der Non Hodgkin-Lymphome, als zweitgrößte Gruppe der in die Studie eingeschlossenen Patienten, wird bevorzugt das CHOP oder R-CHOP Schema verwendet. Es beinhaltet in der Regel sechs Zyklen Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon sowie Adriamycin als kardiotoxisches Medikament. In den meisten Fällen werden parallel acht Zyklen Rituximab als CD20-Antikörper bei der Therapie mit eingesetzt.

In der nachfolgenden Tabelle sind die in dieser Arbeit am häufigsten vorgekommenen Chemotherapieschemata erfasst und die Wirkstoffe aufgeführt. Dabei sind die kardiotoxischen Chemotherapeutika hervorgehoben.

Tabelle 4: Übersicht häufig verwendeter Chemotherapieschemata

Chemotherapieschemata	Wirkstoffe
CHOP	Cyclophosphamid, Adriamycin , Vincristin, Prednisolon
R-CHOP	Rituximab + Cyclophosphamid, Adriamycin , Vincristin, Prednisolon
Mega-CHOP	Initial Cyclophosphamid, Adriamycin , Vincristin, Prednisolon + autologe Stammzelltransplantation
OSHO-AML	Idarubicin , Arabinosid-Cytosin, Mitoxantron
DSMM V	Induktionstherapie mit Idarubicin , Dexamethason + Mobilisierungstherapie mit Ifosfamid, Epirubicin , Etoposid + Hochdosis Melphalan + Stammzelltransplantation
DA-Schema	Daunorubicin
CWS	Vincristin, Actinomycin, Adriamycin , Ifosfamid
FEC	5-Fluorouracil, Epirubicin , Cyclophosphamid
ETC	Epirubicin , Paclitaxel , Cyclophosphamid

3.2 Echokardiographie

Die Echokardiographie dient der nichtinvasiven Beurteilung von Herzwänden und Herzklappen sowie deren Bewegungsabläufe, die Wanddicken, die Auswurfleistung des Herzens und die Größe der Herzbinnenräume mittels Ultraschall. Es ist wichtig, dass man die Untersuchung nach einem standardisierten Verfahren durchführt, um die Reproduzierbarkeit zu gewährleisten. Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit wurden mit einem Vivid 5 der Firma GE Healthcare® durchgeführt.

3.2.1 Untersuchungsverfahren

Für die Routine-Echokardiographie benutzt man parasternale und apikale Anlotungen. Die subxyphoidale Anlotung dient der weiterführenden Diagnostik bei speziellen Fragestellungen und kann bei nicht ausreichenden Schallfenstern in den Standardebenen genutzt werden.

Man beginnt mit der parasternalen Anlotung. Dafür liegt der Patient mit entkleidetem und ca. 30° erhöhtem Oberkörper auf der linken Seite. Der linke Arm liegt hinter dem Kopf und der rechte Arm auf dem Körper des Patienten. Für die korrekte Position wird der Sektorschallkopf mit etwas Ultraschallgel links parasternal im 3.-4. Interkostalraum (ICR) platziert.

Zunächst wird die parasternale lange Achse untersucht. Bei der Einstellung des B-Bildes wird eine waagerechte Darstellung des Septum interventriculare angestrebt. Weiterhin müssen das Perikard am unteren Bildrand und das Aortenklappenmittelecho ersichtlich sein. In dieser Darstellung erkennt man das linke Atrium sowie den linken und rechten Ventrikel mit dem linksventrikulären Ausflusstrakt und der Aortenwurzel. Im B-Mode wird ein Zyklus gespeichert und die Aortenweite an der maximal einsehbaren Aorta ascendens gemessen. Im M-Mode, der B-Mode im zeitlichen Verlauf, wird auf Höhe der Aortenklappenebene ein Zyklus aufgenommen und das linke Atrium, die Aortenwurzel und die Aortenklappendiameter gemessen. Eine zweite Schnittebene auf Höhe des Übergangs der Mitralsegel in die Sehnenfäden wird dokumentiert und das Septum, die posterolaterale Wanddicke und der linken Ventrikels enddiastolisch und systolisch gemessen. Damit wird die Ejektionsfraktion nach Teichholz bestimmt. Zum Schluss wird noch eine farbkodierte Flussdarstellung der Mitralklappe und der Aortenklappe gespeichert.

Im nächsten Schritt wird in der parasternal kurzen Achse untersucht. Der Patient bleibt unverändert liegen nur der Schallkopf wird um 90° gedreht. Der linke Ventrikel stellt sich kreisrund dar und der rechte Ventrikel liegt oben bogenförmig dem linken Ventrikel auf.

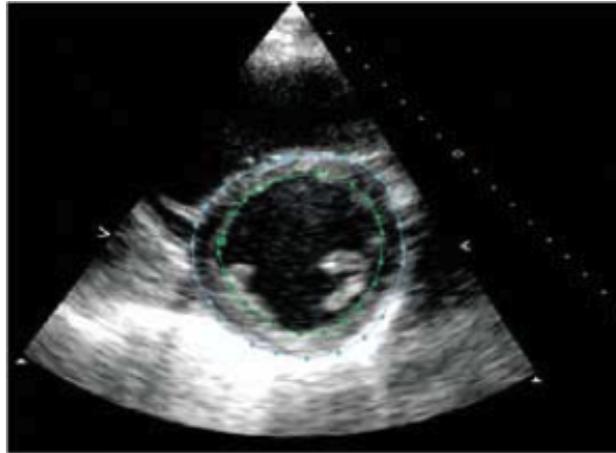


Abbildung 7: parasternal kurze Achse, linker und rechter Ventrikel

Im B-Mode wird vom Apex bis zur Mitralklappe durch den linken Ventrikel gefächert. Dabei wird die Wandkontraktilität beurteilt und in mehreren Ebenen jeweils ein Zyklus gespeichert. Der Schallkopf wird weitergekippt bis der rechtsventrikuläre Ausflustrakt mit zentral liegender Aortenklappe sichtbar ist. Auch hier wird ein Zyklus mit und ohne farbkodierte Flussdarstellung zur Beurteilung der Klappendichte der Aortenklappe gespeichert. Zur Beurteilung der Pulmonalklappe wird der PW-Doppler angewendet und das Messvolumen parallel zum Blutstrom in der Mitte zwischen den Pulmonalklappenenden platziert. Aus diesen Messungen kann man die Maximalgeschwindigkeit, die Durchschnittsgeschwindigkeit, den maximalen Druck und den mittleren Druck ablesen. Zusätzlich wird zur Quantifizierung einer vorliegenden Pulmonalklappeninsuffizienz ein Zyklus einer farbkodierten Flussdarstellung über der Pulmonalklappe gespeichert.

Zur Weiterführung der Untersuchung wird der Patient etwas flacher in 45° Linksseitenlage gelagert und der Schallkopf im 5. oder 6. Interkostalraum zwischen Medioclavicularlinie und Axillarlinie tangential aufgesetzt. Die Schallrichtung zeigt zur rechten Schulter. Im 4-Kammerblick müssen der rechte und linke Ventrikel, sowie das rechte und linke Atrium vollständig abgebildet sein. Dabei sollte sich der Apex möglichst spitz darstellen, also eine möglichst tiefe Anlotung angestrebt werden. Im B-Mode wird neben einer Zyklusspeicherung die linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach Simpson bestimmt. Sie wird aus der Differenz des enddiastolischen und endsystolischen linksventrikulären Volumens geteilt durch das enddiastolische Volumen bestimmt und in Prozent

angegeben. Endsystolisch und enddiastolisch wird dafür die Ventrikelkontur umfahren und die entsprechenden Volumina sowie die Ejektionsfraktion nach der Scheibchensummationsmethode über die Gerätesoftware des Ultraschallgerätes berechnet. Der Normwert wird mit 50-70 % angegeben. Weiterhin wird in dieser Ebene der Tei-Index bestimmt, sowie der Parameter TAPSE gemessen.

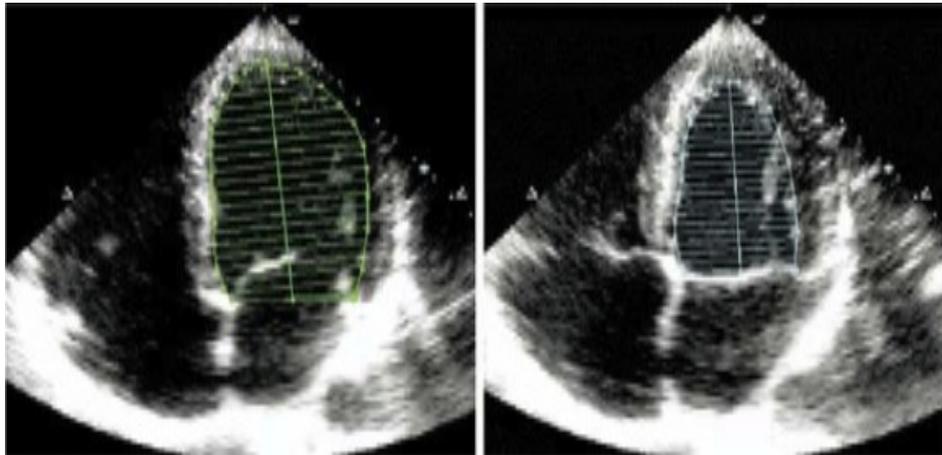


Abbildung 8: 4-Kammerblick, Messung der LVEF nach Simpson

Eine weitere Sequenz wird als farbkodierte Flussdarstellung gespeichert und es werden Dopplermessungen durchgeführt. Damit kann eine quantitative Aussage über eine vorliegende Mitral- oder Trikuspidalklappeninsuffizienz gemacht werden. Zur Darstellung des transvalvulären Flusses dieser beiden Klappen, wird der PW-Doppler in die Ausstrombahn zwischen die Segelspitzen platziert. Es wird der Einstrom mittels Hüllkurve gemessen, wobei eine Aussage über die maximalen und mittleren Druck- und Geschwindigkeitswert gemacht werden kann. Zusätzlich wird über der Mitralklappe das E/A-Verhältnis und über der Trikuspidalklappe der systolische PA-Druck bestimmt.

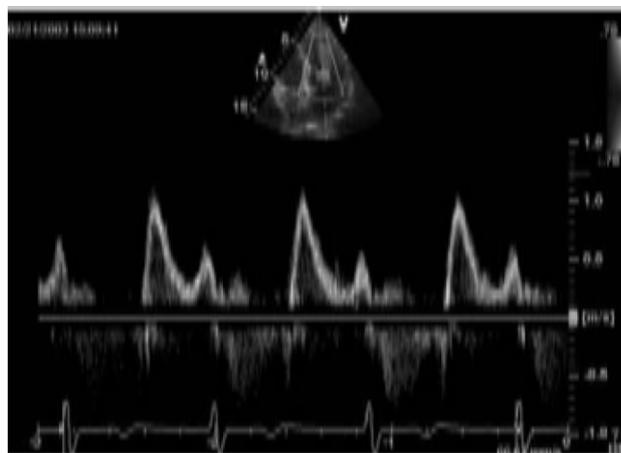


Abbildung 9: Mitralklappeneinstrom PW-Doppler im 4-Kammerblick

Im 4-Kammerblick wird der Gerätemodus auf Gewebedoppler umgestellt. Das PW-Sample-Volume wird auf den medialen Mitralklappenring platziert. Es werden drei bis vier Zyklen gespeichert und E' sowie A' gemessen.

Die Aortenklappe ist im 4-Kammerblick nicht einsehbar. Um diese zu beurteilen wird der Schallkopf etwas flacher gehalten als beim 4-Kammerblick und die Aortenklappe kommt zur Darstellung. Diese Blickebene wird 5-Kammerblick genannt. Auch hier werden im B-Mode ein Zyklus ohne und einer mit farbkodierter Flussdarstellung über der Aortenklappe gespeichert. Als nächstes wird der CW-Doppler in den maximalen Ausstrom der Aortenklappe gelegt und die maximalen und medialen Druck- und Geschwindigkeitswerte mittels Hüllkurve quantifiziert.

Zum Abschluss wird der Schallkopf wieder in die Position des 4-Kammerblickes gebracht und um 90° gedreht. Es kommt die seitliche Ansicht des linken Ventrikels und des linken Atriums im 2-Kammerblick zur Darstellung. Im B-Mode kann die linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach Simpson gemessen und je ein Zyklus mit und ohne farbkodierte Flussdarstellung gespeichert werden.

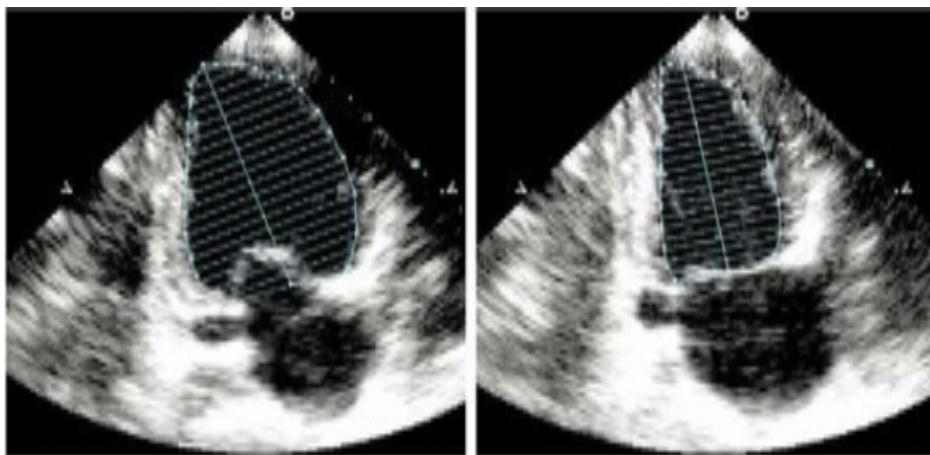


Abbildung 10: 2-Kammerblick, Messung der LVEF nach Simpson

3.2.2 Systolische linksventrikuläre Funktion

Die systolische linksventrikuläre Funktion kann über verschiedene Parameter quantifiziert werden. In dieser Arbeit haben wir die linksventrikuläre Auswurffraktion nach Teichholz und nach Simpson im 2- und 4-Kammerblick bestimmt, wobei zur Auswertung die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) nach Simpson im 4-Kammerblick herangezogen wurde.

Für die Messung der LVEF nach Teichholz wird in parasternaler Anlotung der enddiastolische und endsystolische linksventrikuläre Innendurchmesser im M-Mode bestimmt. Die quantitative Bestimmung der Ejektionsfraktion nach Teichholz ist obsolet, da die eindimensionale Messung zur LV-Bestimmung zu ungenau ist. Es werden die 2-dimensionalen Darstellungen zur Messung der LV-Volumina bevorzugt. Die Messung nach Simpson erfolgt im 4- und im 2-Kammerblick nach der Scheibchensummationsmethode. Es wird das enddiastolische und endsystolische linksventrikuläre Volumen gemessen und die Differenz der Volumina durch das enddiastolische Volumen geteilt.

Die Ejektionsfraktion wird als hyperkinetisch ($> 70\%$), normal ($50-70\%$), leichtgradig eingeschränkt ($50-40\%$), mittelgradig eingeschränkt ($40-30\%$) und hochgradig eingeschränkt ($< 30\%$) angegeben (Buck, Breithardt et al. 2009). Die in dieser Promotionsarbeit verwendeten Klassifikationen entsprechen den bis 2009 gültigen Normwerten.

3.2.3 Diastolische linksventrikuläre Funktion

Die diastolische LV-Funktion wird bevorzugt über den LV-Füllungsdruck abgeschätzt. Hierfür wird mittels Gewebedoppler die frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit E' ermittelt sowie das Verhältnis der Geschwindigkeit der frühen linksventrikulären Füllung E (PW-Doppler der Mitralklappe) zu E' bestimmt. Ein weiterer Parameter der diastolischen Funktion ist das Verhältnis der frühen zur atrialen linksventrikulären Füllung E/A und wird im 4-Kammerblick mittels PW-Doppler über der Mitralklappe gemessen. (Buck, Breithardt et al. 2009)

Zur Einteilung in die drei Stadien wurden in dieser Arbeit die oben genannten Parameter herangezogen. Die Werte für die normale diastolische Funktion sind altersadaptiert. E/A ist bei Patienten < 50 Jahre $> 0,78$ als normal anzusehen. Bei Patienten > 50 Jahre muss dieser Wert $> 0,64$ sein. E' sollte bei einer normalen diastolischen Funktion < 10 cm/s bzw. > 8 cm/s (< 50 Jahre / > 50 Jahre) aufweisen. Der Parameter E/E' -Wert ist altersunabhängig und sollte bei einem gesunden Patienten < 10 sein.

Die diastolische Dysfunktion ist nach Erbel et al. (2002) u.a. durch ein verringertes E' (< 8 cm/s), ein erhöhter E/E' -Wert (> 10) und ein verändertes E/A -Verhältnis charakterisiert.

Die Dysfunktion wird in 3 Stadien eingeteilt. In dieser Arbeit wurden die Stadien nach dem E/A-Verhältnis eingeteilt. Stadium 1 ist die verzögerte Relaxation und zeigt einen E/A-Wert kleiner als den Normalwert. Das Stadium 2 wird als Pseudo-Normalisierung bezeichnet. In diesem Stadium liegt der E/A-Wert zwischen 1 und 2. Restriktion wird das 3. Stadium benannt und sollte ein E/A-Verhältnis > 2 aufweisen.

Tabelle 5: Übersicht diastolische Dysfunktion (modifiziert nach Erbel et al. 2002)

	Normal		Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3
Messwert	< 50 Jahre	> 50 Jahre	Verzögerte Relaxation	Pseudo- normalisierung	Restriktion
E/A	> 0,78	> 0,64	< normal	1-2	> 2
E' (cm/s)	> 10	> 8	< 8	< 8	< 8
E/E'	< 10	< 10	> 10	> 10	> 10

3.2.4 TAPSE

Der Parameter TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) findet immer mehr Anwendung zur Beurteilung der systolischen Funktion des rechten Ventrikels. Er wird im 4-Kammerblick im M-Mode gemessen. Hierfür wird die M-Mode-Registrierung durch den lateralen Trikuspidalanulus gelegt und die Exkursion der Trikuspidalebene bestimmt. TAPSE entspricht der Distanz der Bewegung des Trikuspidalanulus von der Enddiastole bis zur Endsystole. Der Normwert wurde mit ≥ 20 mm definiert.

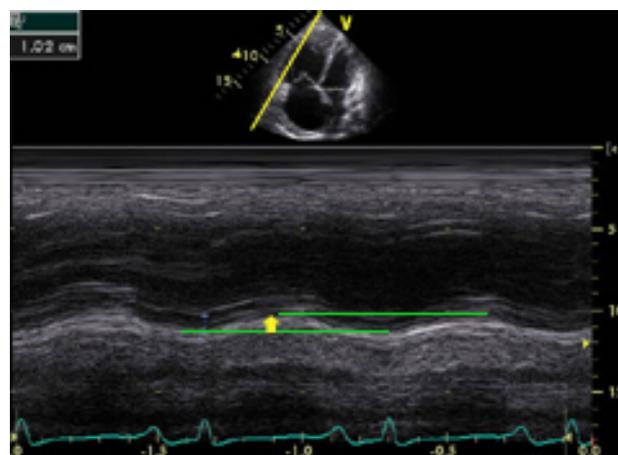


Abbildung 11: TAPSE, 4-Kammerblick

3.2.5 Tei-Index

Der Tei-Index (time ejection index) dient der Beurteilung der systolischen und diastolischen Funktion des linken Ventrikels. Er besitzt eine hohe Aussagekraft, da sowohl systolische als auch diastolische Zeitintervalle berücksichtigt werden. Die Grundlage des Tei-Index ist die Registrierung der Flussgeschwindigkeit des Mitralklappeneinstroms und das Flussprofil des linksventrikulären Ausflusstraktes. Dafür wird der PW-Doppler in den linksventrikulären Ausflusstrakt positioniert. Zur Berechnung wird die linksventrikuläre Ejektionszeit (LVET), Zeit von Aortenklappenöffnung bis zum Aortenklappenschluss, die isovolumetrische Kontraktionszeit (IVCT), Zeit von Mitralklappenschluss bis zur Mitralklappenöffnung, und die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT), Zeit von Aortenklappenschluss bis zur Mitralklappenöffnung, bestimmt.

$$\text{Tei-Index} = \frac{\text{IVCT} + \text{IVRT}}{\text{LVET}} = \frac{a - b}{b}$$

Vereinfacht wird die Zeit vom Mitralklappenschluss bis zur Mitralklappenöffnung (a) gemessen und die Ejektionszeit (b) abgezogen. Diesen Wert dividiert man durch die Ejektionszeit (b). Als Referenzwert wurde ein Wert < 0,49 definiert.

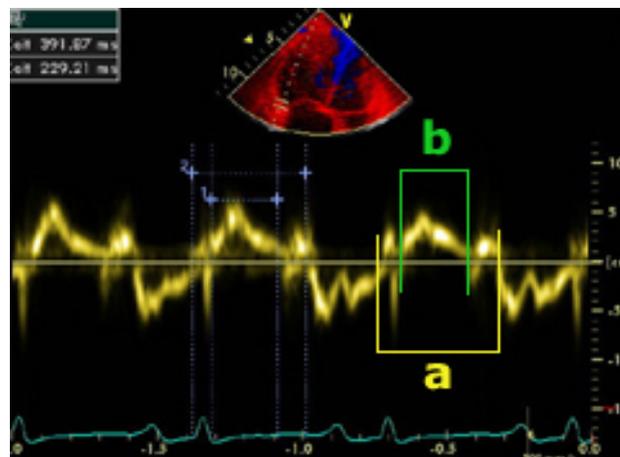


Abbildung 12: Bestimmung des Tei-Index

3.3 Laboruntersuchungen

Die Blutentnahmen zur Gewinnung der Laborparameter erfolgten im Rahmen des stationären Aufenthaltes, der ambulanten Therapie oder der Nachsorgeuntersuchungen. Es wurden drei Röhrchen Blut mittels peripherer Venenpunktion abgenommen und zur Untersuchung in das Zentrallabor des Martin-Luther-Universitätsklinikums gesendet. Dort wurde BNP und Troponin I nach standardisierten Methoden analysiert. Ein Serumröhrchen wurde zur Analyse des NT-proBNP in das Labor Halle-Neustadt versandt.

3.3.1 BNP

BNP ist ein Hormon, welches in den ventrikulären, kardialen Myozyten synthetisiert wird. Hauptstimulus zur Sezernierung ist die Dehnung der Myozyten bei kardialem Stress. BNP besteht aus 32 Aminosäuren und wird von dem Prohormon proBNP abgespalten.

Die Analyse erfolgt aus EDTA-Blut mittels Chemilumineszenz-Immunoassay welches auf dem Sandwichprinzip basiert. Hierfür werden zu der Serumprobe monoklonale Anti-Human-BNP-Antikörper der Maus zugegeben. Danach werden alkalische Phosphatase und paramagnetische Partikel, die mit omniklonalen Anti-Human-BNP-Antikörpern der Maus beschichtet sind, hinzugefügt. Nachdem das BNP gebunden wurde, wird ein chemilumineszierendes Substrat zugefügt und das erzeugte Licht mit einem Luminometer gemessen.

Das Verfahren beruht auf dem spektrometrischen Detektionsprinzip für Immunoassays und wird mit dem Gerät Triage BNP der Firma BIOSITE durchgeführt.

3.3.2 NT-proBNP

NT-proBNP ist das nicht wirksame Spaltprodukt des Prohormons proBNP und besteht aus 76 Aminosäuren. Es korreliert mit BNP im Blut, wird jedoch langsamer abgebaut und ist somit länger im Blut nachweisbar.

Es wird ein immunologischer *in vitro* Test zur quantitativen Bestimmung von NT-proBNP angewendet. Das sogenannte Elektrochemilumineszenz-Immunoassay basiert ebenfalls auf dem Sandwichprinzip. Dafür werden zwei spezifische, polyklonale Antikörper zu der Serumprobe gegeben. Diese erkennen Epitope im N-terminalen Teil des proBNP und bilden einen Sandwichkomplex. Nach Anlegen einer Spannung wird eine Chemilumineszenzemission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen.

Dieses Verfahren beruht auf dem elektrochemischen und spektrometrischen Detektionsprinzip für Immunoassays und wird mit dem Gerät ElecsysProBNP der Firma Roche Diagnostics durchgeführt.

3.3.3 Kardiales Troponin I

Das kardiale Troponin I ist ein kontraktiles Protein, das ausschließlich im Myokard vorliegt. Es wird zur Risikoeinschätzung bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris und akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung bestimmt und dient der Unterstützung der Diagnose und Behandlung von Myokardinfarkten und Herzmuskelschäden.

Das standardisierte *in vitro* Verfahren des Zentrallabors des Universitätsklinikums Halle ist ein immunoenzymatisches Assay. Hierfür wird ein Konjugat aus monoklonale Anti-cTnI-Antikörper und alkalischer Phosphatase sowie paramagnetische Partikel mit monoklonalen Anti-cTnI-Antikörpern zu der Patientenprobe gegeben. Es bildet sich ein Sandwichkomplex, dem chemilumineszentes Substrat zugefügt wird. Das bei dieser Reaktion erzeugte Licht wird mit Hilfe eines Luminometers gemessen.

Das Verfahren beruht auf dem spektrometrischen Detektionsprinzip für Immunoassays und wird mit dem Gerät Access AccuTnI der Firma Beckman Coulter durchgeführt.

3.4 Statistische Methoden

Die erhobenen Daten dieser Arbeit wurden zunächst im Programm Exel 2007, Microsoft erfasst und organisiert. Ausgewertet wurden die Daten mit dem Statistikprogramm SPSS 15.0, Statistical Package for Social Sciences.

Für die deskriptive Statistik wurden die kontinuierlichen, normal verteilten Variablen mit Mittelwert \pm Standardabweichung, die kontinuierlichen, schief verteilten Variablen mit Median und 25/75 %-Perzentile und die kategorialen Variablen in % beschrieben.

Zum statistischen Vergleich wurden der T-Test bei normal verteilten Variablen und der Mann-Whitney-Test bei schief verteilten Variablen angewendet. Bei kategorialen Variablen kam der Chi-Quadrat-Test zur Anwendung. Dabei wurde ein p-Wert $< 0,05$ als signifikant definiert.

Graphisch wurden die Ergebnisse mittels Verlauf- und Boxplot-Diagramme dargestellt. Die Berechnungen der Überlebenswahrscheinlichkeit und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines kardialen vordefinierten Endpunktes wurden mit Kaplan-Meier-Überlebenskurven und Log-rank Test durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Baselinedaten

In den folgenden Tabellen werden die Baselinevariablen dargestellt und exemplarisch erläutert.

Das Patientenkollektiv bestand zu 49,5 % aus Patienten der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie und zu 50,5 % aus Patienten der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin IV (Hämatologie-Onkologie) des Universitätsklinikums Halle (Saale). Durch den Anteil der Patientinnen der Klinik für Gynäkologie waren 68,7 % der Studienteilnehmer weiblich und 31,3 % männlich. Das durchschnittliche Alter lag bei $56,1 \pm 14,0$ Jahren. Die Patienten, die einen vordefinierten Endpunkt erlitten, waren im Mittel jünger ($52,0 \pm 16,2$ Jahre) als die Patienten ohne Endpunkt im Einjahres-Follow-Up ($57,8 \pm 12,8$ Jahre) bei grenzwertiger Signifikanz ($p=0,064$).

Der BMI war im Mittel mit $27,1 \pm 5,6$ leicht erhöht und zeigte keine Unterschiede im Vergleich der Gruppen mit und ohne kardiotoxisches Ereignis. Der arterielle systolische Blutdruck lag in der Gesamtgruppe mit $129,1 \pm 18,6 / 78,1 \pm 12,2$ mmHg (systolisch/diastolisch) im Normbereich ebenso die Herzfrequenz mit $77,1 \pm 14,0$ Schläge/min. Es zeigte sich im arteriellen systolischen Blutdruck ein Unterschied zwischen den Patientengruppen. Er lag mit $124,5 \pm 18,3$ mmHg in der Ereignisgruppe nicht signifikant niedriger als bei den Patienten ohne Ereignis ($131,0 \pm 18,6$ mmHg, $p=0,120$). Obwohl insgesamt der arterielle systolische Blutdruck im Mittel im Normbereich lag, war eine arterielle Hypertonie bei bereits 57,6 % der Patienten vor Beginn der Chemotherapie bekannt. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant. 50% der Patienten, die einen vordefinierten Endpunkt erreichten, hatten bereits einen vorbestehenden Hypertonus, jedoch wiesen auch 60,6 % der anderen Patientengruppe vor der Chemotherapie eine Hypertonie auf ($p=0,336$).

An kardialen Risikofaktoren war das Rauchen (18,5 %), der Diabetes mellitus (19,2 %) und die Dyslipoproteinämie (12,2 %) vertreten. Dabei war interessant, dass im Gesamtbeobachtungszeitraum rein numerisch weniger Patienten einen vordefinierten Endpunkt erreichten die rauchten oder einen Diabetes mellitus aufgewiesen haben. Dieser Zusammenhang war jedoch nicht signifikant.

Bei 5,1 % der Patienten war eine Koronare Herzkrankheit bekannt und 7,1 % hatten bereits vor Studieneintritt einen Herzinfarkt erlitten.

Tabelle 6: Baselinevariablen

Normal verteilte kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert (M) ± Standardabweichung (SD), schief verteilte kontinuierliche Variablen als Median (25%/75%-Perzentile), kategoriale Variablen in Absolutwerten (Prozent) dargestellt

Variable	Gesamt (n=99)	Vordefinierter Endpunkt		p
		ja (n=28)	nein (n=71)	
Alter, M ±SD	56,1 ± 14,0	52,0 ± 16,2	57,8 ± 12,8	0,064
Gynäkologie, n (%)	49 (49,5)			
Onkologie, n (%)	50 (50,5)			
Geschlecht				
weiblich, n (%)	68 (68,7)	21 (75,0)	47 (66,2)	
männlich, n (%)	31 (31,3)	7 (25,0)	24 (33,8)	
Anamnese, n (%)				
Aktive Raucher	17 (18,5)	4 (16,7)	13 (19,1)	0,790
Diabetes mellitus	19 (19,2)	5 (17,9)	14 (19,7)	0,671
Arterielle Hypertonie	57 (57,6)	14 (50,0)	43 (60,6)	0,338
Dyslipoproteinämie	12 (12,2)	3 (11,1)	9 (12,7)	0,833
Familienanamnese für KHK*	20 (20,2)	7 (25,0)	13 (18,3)	0,455
Vorbekannte KHK*	5 (5,1)	1 (3,6)	4 (5,7)	0,663
Anamnestisch Myokardinfarkt	7 (7,1)	1 (3,6)	6 (8,5)	0,394
pAVK**	3 (3,0)	0	3 (4,2)	0,269
Anamnestisch Thrombose	12 (12,2)	5 (17,9)	7 (10,0)	0,284
Dyspnoe NYHA I°	6 (6,1)	1 (3,6)	5 (7,1)	
II°	10 (10,2)	2 (7,1)	8 (11,4)	
III°	2 (2,0)	0	2 (2,9)	
Ödeme	24 (24,2)	6 (21,4)	18 (25,4)	0,682
BMI, M ± SD	27,07 ± 5,6	27,77 ± 6,0	26,79 ± 5,7	0,428
RR systolisch, M ± SD	129,12 ± 18,6	124,5 ± 18,3	131,0 ± 18,6	0,120
RR diastolisch, M ± SD	78,12 ± 12,2	77,61 ± 9,8	78,33 ± 13,1	0,792
Herzfrequenz; M ± SD	77,05 ± 14,0	75,11 ± 10,8	77,81 ± 15,1	0,400

*KHK: Koronare Herzkrankheit. **pAVK: peripher arterielle Verschlusskrankheit.

4.1.1 Onkologische Grunderkrankungen und Therapieformen

Tabelle 7 zeigt die Baselinevariablen bezüglich der onkologischen Parameter.

Das Mammakarzinom war mit 41,4 % am häufigsten vertreten. Das lässt sich damit erklären, dass 49,5 % der Patienten aus der Klinik für Gynäkologie kamen. Die zweitgrößte Gruppe bildeten die Non-Hodgkin-Lymphome mit einem Anteil von 22,2 %. Die Akute Myeloische Leukämie war mit 10,1 %, die drittgrößte Fraktion. Das Weichteilsarkom (6,1 %), das Ovarialkarzinom (5,1 %), das Osteosarkom (2,1 %), die Akute Lymphatische Leukämie und der Morbus Hodgkin (1,0 %) vervollständigten das Patientenkollektiv dieser Studie.

Das Zytostatikum Epirubicin (43,4 %) wurde am häufigsten verwendet. Adriamycin und Paclitaxel wurden zu je 30,3 % verabreicht. Docetaxel wurde bei 15,2 % der Patienten angewendet, hingegen Herceptin und Daunorubicin nur bei je 8,1 %.

Von den Chemotherapieschemata war das R-CHOP¹ Schema (15,2 %) am häufigsten zu finden, gefolgt von den kombinierten Schemata aus mindestens zwei kardiotoxischen Chemotherapeutika, dem E-T-C¹ Schema (14,1 %) und dem FEC + Docetaxel¹ Schema (13,1 %).

¹ Erläuterung Chemotherapieschemata siehe Methoden Kapitel 3.1.4

Tabelle 7: Baselinvariablen Onkologische Daten

Normal verteilte kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert \pm Standardabweichung, schief verteilte kontinuierliche Variablen als Median (25%/75%-Perzentile), kategoriale Variablen in Absolutwerten (Prozent) dargestellt

Variable	Gesamt (n=99)	Vordefinierter Endpunkt		p
		ja (n=28)	nein (n=71)	
Diagnosen				
Mammakarzinom	41 (41,4)	15 (53,6)	26 (36,6)	0,126
Ovarialkarzinom	5 (5,1)	2 (7,1)	3 (4,2)	0,555
Non Hodgkin Lymphom	22 (22,2)	3 (10,7)	19 (26,8)	0,085
Morbus Hodgkin	1 (1,0)	1 (3,6)	0	0,112
Weichteilsarkom	6 (6,1)	1 (3,6)	5 (7,0)	0,519
Osteosarkom	2 (2,0)	0	2 (2,8)	0,375
Akute Myeloische Leukämie	10 (10,1)	3 (10,7)	7 (9,9)	0,900
Akute Lymphatische Leukämie	2 (2,0)	0	2 (2,8)	0,375
Andere	10 (10,1)	3 (10,7)	7 (9,9)	0,900
Chemotherapie				
Paclitaxel	30 (30,3)	13 (46,4)	17 (23,9)	0,028
Docetaxel	15 (15,2)	2 (7,1)	13 (18,3)	0,163
Epirubicin	43 (43,4)	15 (53,6)	28 (39,4)	0,201
Adriamycin	30 (30,2)	5 (17,9)	25 (35,2)	0,091
Herceptin	8 (8,1)	3 (10,7)	5 (7,0)	0,546
Daunorubicin	8 (8,1)	1 (3,6)	7 (9,9)	0,301
Mitoxantron	2 (2,0)	1 (3,6)	1 (1,4)	0,491
Lapatinib	1 (1,0)	0	1 (1,4)	0,528
Idarubicin	3 (3,0)	1 (3,6)	2 (2,8)	0,844

Anthrazykline: Epirubicin, Adriamycin, Daunorubicin, Mitoxantron, Idarubicin	84 (84,8)	23 (82,1)	61 (85,9)	0,637
Taxane: Paclitaxel, Docetaxel	45 (45,5)	15 (53,6)	30 (42,3)	0,308
Herceptin	8 (8,1)	3(10,7)	5 (7,0)	0,546
Chemotherapieschemata²				
FEC	9 (9,1)	5 (17,9)	4 (5,6)	0,058
FEC+Docetaxel	13 (13,1)	2 (7,1)	11 (15,5)	0,273
R-CHOP	15 (15,2)	1 (3,6)	14 (19,7)	0,044
Mega-CHOEP	2 (2,0)	1 (3,6)	1 (1,4)	0,496
OSHO-AML	5 (5,1)	3 (10,7)	2 (2,8)	0,108
ETC	14 (14,1)	6 (21,4)	8 (11,3)	0,195
DSMM V	5 (5,1)	1 (3,6)	4 (5,6)	0,677
CWS	7 (7,1)	2 (7,1)	5 (7,0)	0,986
DA-Schema	5 (5,1)	0	5 (7,0)	0,153
Taxol	11 (11,2)	3 (10,7)	8 (11,3)	0,519
Sonstige	13 (13,1)	4 (14,3)	9 (12,6)	

² Erläuterung Chemotherapieschemata siehe Methoden Kapitel 3.1.4

4.1.2 Laborparameter bei Einschluss in die Studie

In Tabelle 8 sind die Baselinevariablen der Laborwerte der Patienten bei Einschluss aufgeführt.

Das Augenmerk unserer Untersuchung lag auf den kardialen Markern BNP, NT-proBNP und Troponin I. BNP lag mit 41,0 (15,5/100,5) pg/ml in der Gesamtpopulation im unteren Normbereich. Patienten ohne vordefinierten Endpunkt hatten median einen höheren Ausgangs-BNP-Wert von 44,0 (18,0/111,0) pg/ml als Patienten ohne Endpunkt im Beobachtungszeitraum (33,33 (14,62/78,5) pg/ml) mit einem p-Wert von 0,316. Bezogen auf den Normwert von < 100 pg/ml hatten 24,7 % der Patienten bereits vor Beginn der Chemotherapie einen erhöhten Wert. Aus dieser Kohorte erlitten 5 von 23 Patienten einen vordefinierten Endpunkt. Ähnlich sieht es bei den NT-proBNP-Werten aus. Die Gesamtkohorte wies einen Wert von 143,05 (68,78/458,2) ng/l auf. Die Patienten mit kardiotoxischer Nebenwirkung hatten einen Wert im Mittel von 88,21 (44,44/252,0) ng/l im Vergleich zu 171,35 (85,01/524,7) ng/l bei Patienten ohne Endpunkt mit einem p-Wert von 0,074. In Hinsicht auf die Normwerte hatten 40,2 % der Patienten in der Baselineuntersuchung einen erhöhten Wert. Jedoch hatten nur 7 von 37 Patienten Symptome nach der Chemotherapie und wiesen somit einen vordefinierten Endpunkt auf. Troponin I lag bei allen Patienten im Normbereich mit 0,03 (0,02/0,04) ng/ml und änderte sich nur geringfügig in der aufgeteilten Patientengruppe.

Albumin zeigte signifikante Unterschiede ($p=0,04$) innerhalb der Gruppen. Patienten mit Ereignis hatten im Mittel einen mit $34,8 \pm 4,9$ mg/l höheren Albuminspiegel als die Patienten ohne kardiale Nebenwirkung. Diese wiesen im Mittel einen Wert von $30,8 \pm 6,3$ mg/l auf. Die Marker für entzündliche Prozesse CRP 7,0 (5,0/26,4) mg/l und Leukozyten 7,4 (5,6/9,2) Gpt/l lagen im Median im Normbereich. Beide unspezifischen Entzündungsmarker waren in der Gruppe der Patienten mit Ereignis leicht erniedrigt, jedoch war die Differenz im Vergleich zur Gruppe ohne Ereignis nicht signifikant (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Baselinevariablen Laborwerte

Normal verteilte kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert (M) ± Standardabweichung (SD), schief verteilte kontinuierliche Variablen als Median (25%/75%-Perzentile), kategoriale Variablen in Absolutwerten (Prozent) dargestellt

Variable	Gesamt (n=99)	Vordefinierter Endpunkt		p
		ja (n=28)	nein (n=71)	
Eiweiß gesamt (g/l)	64,4 ± 9,46	65,46 ± 5,04	63,96 ± 10,78	0,481
Albumin (mg/l)	31,6 ± 6,2	34,8 ± 4,9	30,84 ± 6,3	0,044
Hämoglobin (mmol/l)	7,58 ± 1,34	7,49 ± 1,35	7,61 ± 1,35	0,699
Hämatokrit (l/l)	0,37 ± 0,06	0,36 ± 0,07	0,37 ± 0,06	0,919
MCV (fl)	89,26 ± 4,71	90,68 ± 4,91	88,68 ± 4,53	0,058
MCH (fmol)	1,85 ± 0,12	1,87 ± 0,12	1,84 ± 0,11	0,230
MCHC (mmol/l)	20,74 ± 0,62	20,66 ± 0,57	20,77 ± 0,64	0,418
Thrombozyten (Gpt/l)	246,51 ± 119,46	250,43 ± 142,84	244,9 ± 109,56	0,838
Kalium (mmol/l)	4,20 ± 0,44	4,16 ± 0,32	4,22 ± 0,48	0,582
Natrium (mmol/l)	139,0 (137,0/140,0)	138,78 (137,0/140,43)	138,74 (137,0/140,09)	0,580
Calcium (mmol/l)	2,27 (2,09/2,34)	2,3 (2,21/2,35)	2,25 (2,07/2,34)	0,148
Creatinin (µmol/l)	69,0 (60,0/86,0)	68,5 (54,0/80,25)	69,33 (60,38/89,5)	0,291
Harnstoff (mmol/l)	4,65 (3,58/6,25)	4,2 (3,27/6,3)	4,8 (3,66/6,23)	0,742
Harnsäure (µmol/l)	285,0 (242,0/340,0)	288,0 (252,25/358,0)	282,33 (236,5/336,5)	0,419
Bilirubin gesamt (µmol/l)	11,0 (8,0/13,0)	10,0 (7,67/11,71)	10,81 (8,33/13,6)	0,186
ASAT (µmol/l*s)	0,44 (0,35/0,58)	0,48 (0,42/0,6)	0,4 (0,35/0,58)	0,154
ALAT (µmol/l*s)	0,39 (0,28/0,66)	0,5 (0,34/0,7)	0,34 (0,27/0,65)	0,089
GGT (µmol/l*s)	0,55 (0,28/1,22)	0,58 (0,28/1,05)	0,54 (0,3/1,23)	0,937
AP (µmol/l*s)	1,20 (0,97/1,56)	1,19 (0,91/1,6)	1,20 (0,99/1,55)	0,654

CRP (mg/l)	7,0 (5,0/26,35)	5,85 (5,02/11,67)	7,13 (5,14/29,2)	0,362
TSH (mU/l)	0,95 (0,5/1,45)	1,00 (0,5/1,76)	0,9 (0,54/1,22)	0,318
T3 (nmol/l)	4,8 (4,3/5,12)	5,08 (4,6/5,82)	4,73 (4,09/4,99)	0,075
T4 (nmol/l)	11,9 (10,1/14,6)	12,0 (1,05/13,82)	11,9 (1,01/14,6)	0,726
Quick (%)	108,0 (100,0/114,0)	108,33 (104,5/114,5)	106,67 (97,88/113,92)	0,323
INR	0,95 (0,91/1,0)	0,94 (0,92/0,97)	0,96 (0,9/1,02)	0,474
PTT (sek)	29,0 (28,0/32,0)	29,5 (27,17/32,5)	29,35 (27,46/31,5)	0,774
TPZ (sek)	15,0 (14,0/15,0)	14,5 (13,71/15,33)	14,59 (13,54/15,65)	0,852
Leukozyten (Gpt/l)	7,4 (5,6/9,2)	6,8 (5,36/8,49)	7,46 (5,76/9,61)	0,270
Troponin I (ng/ml)	0,03 (0,02/0,04)	0,024 (0,017/0,034)	0,028 (0,017/0,041)	0,431
BNP (pg/ml)	41,0 (15,5/100,5)	31,33 (14,62/78,5)	44,0 (18,0/111,0)	0,316
NT-proBNP (ng/l)	143,05 (68,78/458,2)	88,21 (44,44/252,0)	171,35 (85,01/524,7)	0,074
NT-proBNP über Normwert, n(%)	37 (40,2)	7 (26,9)	30(45,5)	0,103
BNP > 100 pg/ml, n (%)	23 (24,7)	5 (18,5)	18 (27,3)	0,374

4.1.3 Echokardiographische Variablen

In Tabelle 9 sind die Echokardiographischen Variablen aufgeführt.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion im 4-Kammer-Blick lag vor Beginn der Chemotherapie im Median normwertig bei 59,8 %. Bei Patienten, die einen vordefinierten Endpunkt erreichten, lag die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei 63,1 (55,6/67,5) %. Bei den Patienten, die keinen Endpunkt erreichten, lag die LVEF signifikant niedriger bei 58,7 (55,2/62,4) %, $p=0,035$, jedoch noch immer im Normbereich von 50-70 %.

Die diastolische Dysfunktion zeigte im Stadium 2 einen signifikanten Unterschied ($p<0,001$) in den Patientengruppen. 45,5 % der Patienten, die einen vordefinierten Endpunkt erreichten, wiesen zu Beginn der Studie eine diastolische Dysfunktion Stadium 2 auf. Im Vergleich zu der anderen Patientengruppe hatten hier nur 10,6 % der Patienten eine diastolische Dysfunktion.

Der Tei-Index lag im Gesamtkollektiv im Normbereich bei $0,44 \pm 0,25$. In der Patientengruppen, die ein vordefiniertes Ereignis erreicht haben, lag der Tei-Index vor Beginn der Chemotherapie nicht signifikant höher ($0,47 \pm 0,21$) als in der anderen Patientengruppe ($0,43 \pm 0,26$), jedoch immer noch im Normbereich.

Der Parameter TAPSE war mit einem mittleren Wert von $2,24 \pm 0,46$ cm in der Gesamtkohorte normwertig und im Vergleich der Patientengruppen nicht unterschiedlich.

Die Maximalgeschwindigkeit der A-Welle im Mitralklappenausflussprofil zeigte einen signifikanten Unterschied innerhalb der Patientengruppen 0,69 (0,59/0,79) m/s zu 0,76 (0,65/0,87) m/s mit einem p-Wert von 0,009. Die E/A-Ratio zeigte ebenfalls signifikante Unterschiede ($p=0,005$) mit einem Wert von 1,12 (0,92/1,44) m/s in der Gruppe der Patienten, die einen vordefinierten Endpunkt erreichten, und 0,88 (0,75/1,16) m/s in der Vergleichsgruppe.

Tabelle 9: Baselinevariablen Echokardiographie

Normal verteilte kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert (M) ± Standardabweichung (SD), schief verteilte kontinuierliche Variablen als Median (25%/75%-Perzentile), kategoriale Variablen in Absolutwerten (Prozent) dargestellt

Variable	Gesamt (n=99)	Vordefinierter Endpunkt		p
		ja (n=28)	nein (n=71)	
EF4C (%), M (25Q/75Q)	59,8 (55,4/64,1)	63,1 (55,6/67,5)	58,7 (55,2/62,4)	0,035
EF2C (%), M ± SD	61,2 ± 5,4	61,8 ± 4,8	61,1 ± 5,6	0,818
EFtz (%), M ± SD	61,7 ± 6,2	63,5 ± 5,7	60,9 ± 6,3	0,092
Aomm (cm), M ± SD	2,92 ± 0,41	2,87 ± 4,67	2,95 ± 0,39	0,404
Avd (cm), M ± SD	1,85 ± 0,29	1,87 ± 0,3	1,85 ± 0,28	0,787
LVDd (cm), M ± SD	4,75 ± 0,66	4,79 ± 0,74	4,74 ± 0,63	0,748
LVPWd (cm), M (25Q/75Q)	1,04 (0,91/1,2)	1,05 (0,76/1,23)	1,04 (0,94/1,18)	0,689
LVDs (cm), M ± SD	3,11 ± 0,59	3,13 ± 0,65	3,1 ± 0,57	0,818
LVPWs (cm), M ± SD	1,5 ± 0,28	1,5 ± 0,33	1,5 ± 0,25	0,937
RVDd (cm), M ± SD	2,99 ± 0,42	3,09 ± 0,25	2,95 ± 0,47	0,506
RVDs (cm), M ± SD	2,2 ± 0,38	2,29 ± 0,39	2,17 ± 0,39	0,534
LADs (cm), M (25Q/75Q)	3,81 (3,52/4,31)	3,82 (3,34/4,39)	3,8 (3,55/4,31)	1,000
IVSd (cm), M ± SD	1,16 ± 0,26	1,16 ± 0,28	1,16 ± 0,26	0,940
IVSs (cm), M ± SD	1,45 ± 0,28	1,4 ± 0,3	1,48 ± 0,27	0,258
TAPSE (cm), M ± SD	2,24 ± 0,46	2,28 ± 0,21	2,23 ± 0,5	0,774
PV max (m/s), M ± SD	0,91 ± 0,18	0,89 ± 0,21	0,92 ± 0,18	0,505
PV mean (m/s), M ± SD	0,65 ± 0,12	0,63 ± 0,12	0,66 ± 0,13	0,298
PV pmax (mmHg), M (25Q/75Q)	3,0 (2,46/4,16)	2,78 (2,04/4,11)	3,05 (2,55/4,23)	0,447
PV pmean (mmHg), M (25Q/75Q)	1,86 (1,5/2,25)	1,8 (1,45/2,47)	1,89 (1,53/2,25)	0,353

MV max (m/s), M (25Q/75Q)	0,87 (0,77/1,07)	0,82 (0,71/1,01)	0,91 (0,78/1,07)	0,357
MV mean (m/s), M (25Q/75Q)	0,54 (0,46/0,65)	0,48 (0,44/0,62)	0,55 (0,46/0,66)	0,488
MV pmax (mmHg), M (25Q/75Q)	3,18 (2,38/4,56)	2,79 (2,0/4,52)	3,37 (2,46/4,61)	0,494
MV pmean (mmHg), M (25Q/75Q)	1,36 (0,96/1,83)	1,05 (0,87/1,82)	1,39 (0,98/1,97)	0,302
AV max (m/s), M (25Q/75Q)	1,31 (1,16/1,52)	1,32 (1,13/1,56)	1,30 (1,16/1,52)	0,898
AV mean (m/s), M (25Q/75Q)	0,91 (0,82/1,05)	0,94 (0,79/1,08)	0,91 (0,83/1,06)	0,918
AV pmax (mmHg), M (25Q/75Q)	6,92/5,34/9,25)	7,2 (5,28/9,87)	6,71 (5,37/9,22)	0,612
AV pmean (mmHg), M (25Q/75Q)	3,75 (3,1/4,93)	3,98 (2,81/5,15)	3,63 (3,14/4,93)	0,877
TRp (mmHg), M (25Q/75Q)	28,34 (22,37/24,08)	28,3 (22,66/40,17)	28,34 (22,04/34,08)	0,832
Tei-Index, M ± SD	0,44 ± 0,25	0,47 ± 0,21	0,43 ± 0,26	0,675
E/A, M (25Q/75Q)	0,97 (0,77/1,22)	1,12 (0,92/1,44)	0,88 (0,75/1,16)	0,005
E' (cm/s), M ± SD	8,11 ± 2,54	9,16 ± 2,83	7,83 ± 2,41	0,073
A' (cm/s), M ± SD	11,58 ± 2,18	10,97 ± 1,53	11,75 ± 2,31	0,349
MvE (m/s), M (25Q/75Q)	0,77 (0,69/0,89)	0,8 (0,72/0,91)	0,76 (0,65/0,87)	0,334
MvA (m/s), M (25Q/75Q)	0,76 (0,64/0,94)	0,69 (0,59/0,79)	0,79 (0,65/1,0)	0,009
E/E', M (25Q/75Q)	9,15 (7,45/11,75)	8,45 (6,35/10,47)	9,78 (7,6/12,0)	0,094
IVRT (ms), M ± SD	122,96 ± 24,72	124,7 ± 20,97	122,68 ± 25,52	0,855
Diastolische Dysfunktion (%), n	54 (61,4)	15 (68,2)	29 (40,8)	0,118
Stadium 1	35 (39,8)	5 (22,7)	30 (45,5)	0,059
Stadium 2	17 (19,3)	10 (45,5)	7 (10,6)	0,000
Stadium 3	2 (2,3)	0	2 (3,0)	0,409

4.2 Inzidenz der Endpunkte nach 12 Monaten

Das Auftreten kardiotoxischer Nebenwirkungen wurde als kombinierter Endpunkt definiert (siehe Kapitel Methoden 3.1.3).

Dyspnoe als klinische Symptomatik trat in der Studie im Verlauf von zwölf Monaten am häufigsten auf. 21,2 % (21 Patienten) entwickelten eine klinische Symptomatik entsprechend einer Zunahme der Luftnot um mindestens ein NYHA-Stadium.

11,1 % der Patienten zeigten einen Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion um mindestens 20 % absolut, wobei die Patienten entweder eine normale Ejektionsfraktion aufgewiesen haben oder die LVEF unter 50 % gesunken ist.

Ein Abfall der LVEF um 10 % absolut trat bei elf Patienten (11,1 %) auf. Dabei wurden nur die Patienten erfasst, deren LVEF dabei unter 50 % gesunken ist.

Zwei Patienten sind mit der LVEF um 5 % absolut gesunken. Diese Patienten hatten bereits bei Studieneinschluss eine eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

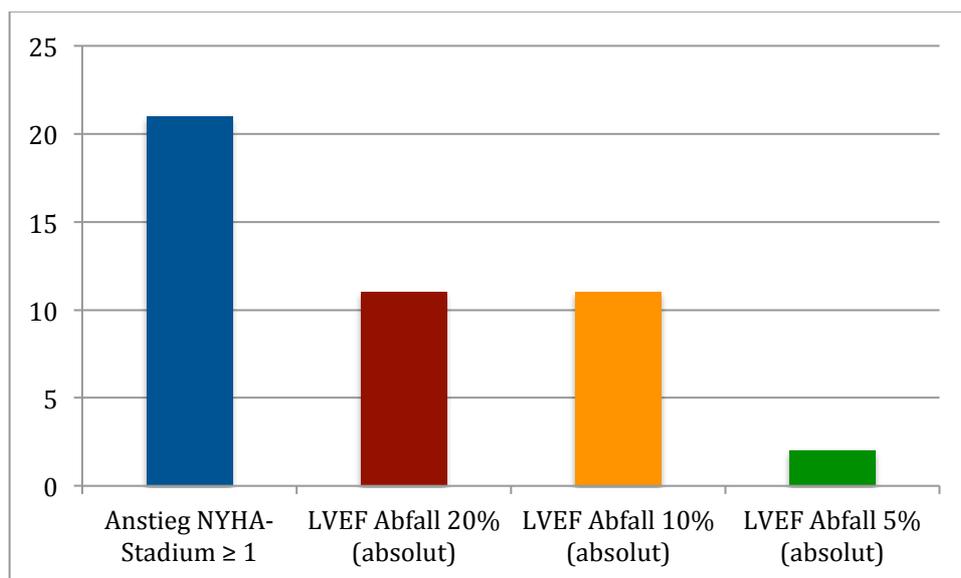


Abbildung 13: Inzidenz der einzelnen Endpunkte in Absolutzahlen

Insgesamt trat bei 27,3 % der Patienten im Gesamtbeobachtungszeitraum von zwölf Monaten mindestens ein kombinierter Endpunkt auf.

4.3 Gesamtentwicklung Natriuretische Peptide

4.3.1 BNP

Die nachfolgende Graphik zeigt vergleichend für die Gruppen mit und ohne vordefinierten Endpunkt die Gesamtentwicklung der BNP-Werte im Verlauf.

In der Abszisse wird das Patientenkollektiv in zwei Gruppen unterteilt. Die Patienten, die einen vordefinierten Endpunkt erreicht haben und die, die keinen erreicht haben. Aus jeder Gruppe zeigt der erste Wert den Baseline-NT-proBNP-Wert an, der zweite, den Wert nach drei Monaten und der letzte, den nach zwölf Monaten an. In der Ordinate werden die Absolutwerte in pg/ml angegeben.

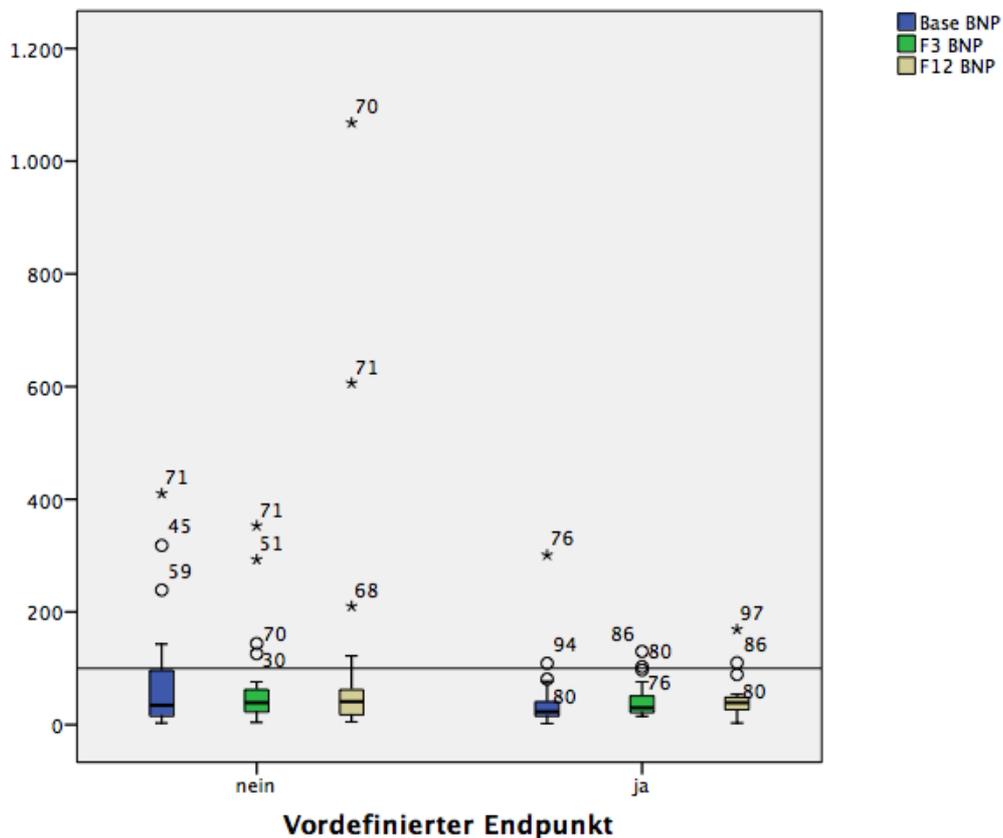


Abbildung 14: Box Plot: Gesamtverlauf BNP

p= nicht signifikant im Vergleich der Variablen über die Zeit und im Vergleich der Gruppen untereinander

In beiden Gruppen zeigt sich eine breite Streuung der einzelnen Werte. Weiterhin befindet sich der Großteil der Werte unterhalb der Normwertgrenze von 100 pg/ml. Vergleicht man die Gruppen jeweils in ihrem zeitlichen Verlauf, sind keine signifikanten Erhöhungen der medianen BNP-Werte feststellbar. In der Kohorte ohne vordefinierten Endpunkt erhöht sich der mediane BNP-Wert von 34,5 pg/ml über 39,0 pg/ml auf 41,0 pg/ml. In der zweiten Patientengruppe mit Endpunkt steigen die Werte von 23,0 pg/ml über 30,0 pg/ml auf 41,0pg/ml an. Auch der Vergleich der Patientenkollektive mit und ohne vordefinierten Endpunkt zeigen keine signifikanten Unterschiede im Median.

In der folgenden Graphik sind die Mittelwerte der BNP-Werte zu Beginn der Studie, nach drei und nach zwölf Monaten aufgeführt. Der Gesamtverlauf hat eine abfallende Tendenz. Hingegen die Gruppe der Patienten mit Ereignis eine leicht steigende Tendenz. Jedoch sind diese nicht signifikant und befinden sich im Normbereich unter 100 pg/ml.

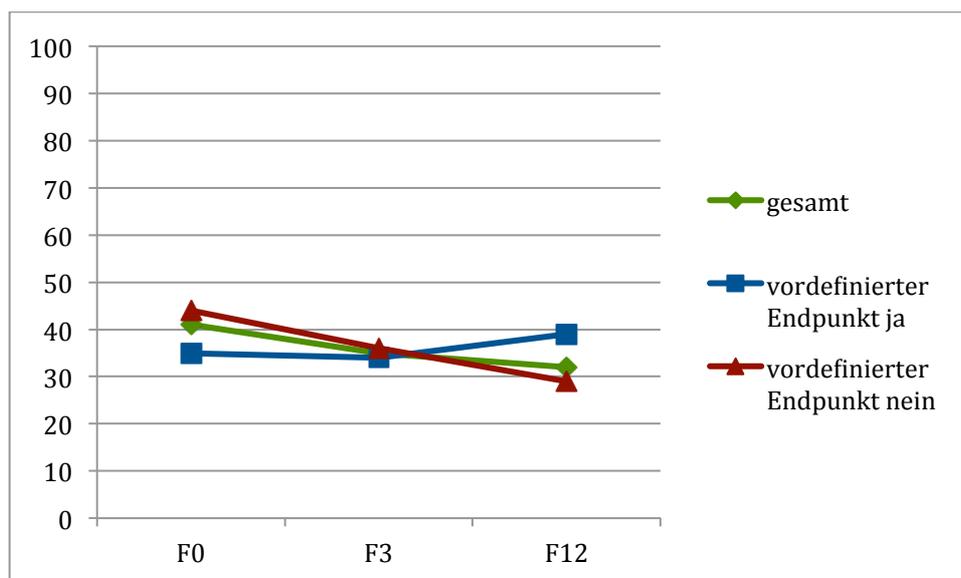


Abbildung 15: Verlauf mediane BNP-Werte Baseline, nach drei Monaten, nach zwölf Monaten

4.3.2 NT-proBNP

Den Gesamtverlauf des alters- und geschlechtsadjustierten NT-proBNP zeigen die nachfolgenden Graphiken.

Hier wird das Patientenkollektiv in die Gruppe, die einen vordefinierten Endpunkt erreicht haben und die, die keinen erreicht haben, sortiert. Abbildungen 16 und 17 zeigen die Baseline-Werte, das Follow Up nach drei Monaten und nach zwölf Monaten. In der Ordinate werden die Absolutwerte in ng/l angegeben.

Betrachtet man die vier Graphiken genauer, so sieht man, dass alle Werte innerhalb der Normwerte liegen und keine signifikanten Anstiege zeigen. Die Patientengruppe mit vordefiniertem Endpunkt, älter als 49 Jahre und männlich zeigt als einzige Gruppe mediane Werte über der Normwertgrenze. Diese Gruppe umfasst eine Fallzahl n=2, sodass keine signifikante Aussage darüber gemacht werden kann.

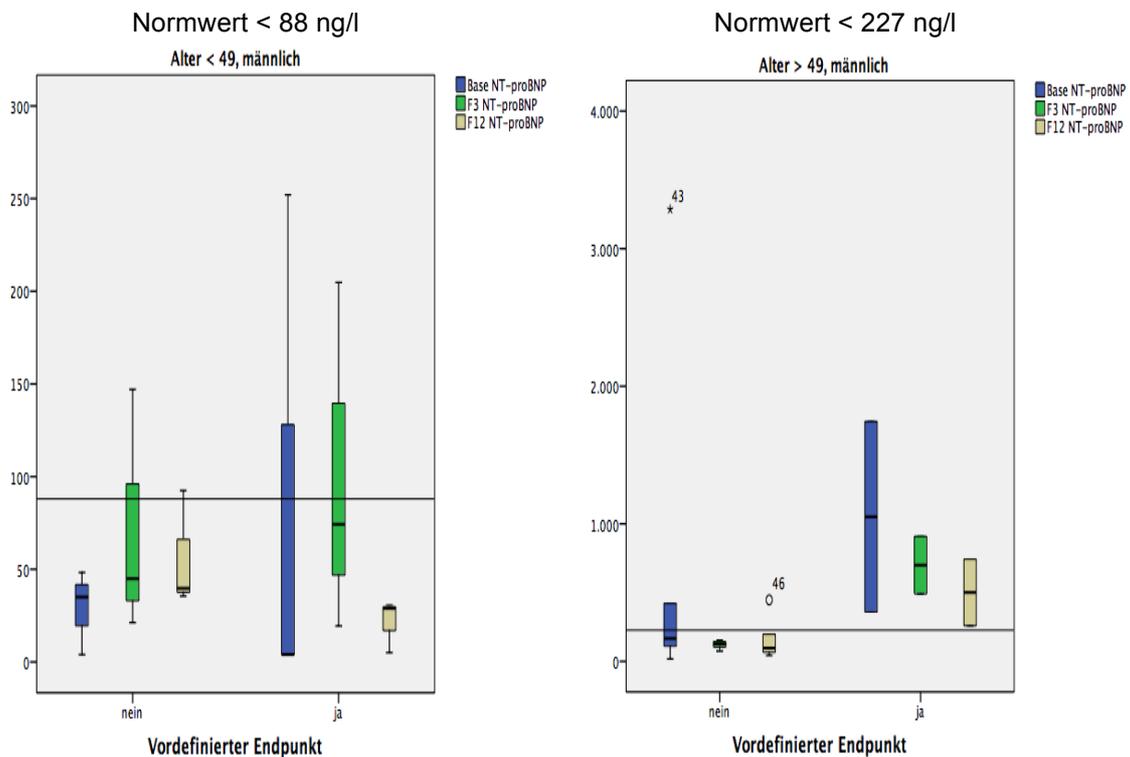


Abbildung 16: Box Plot: Gesamtverlauf des NT-proBNP dichotomisiert nach dem medianen Alter von 49 Jahren, Männer

p= nicht signifikant im Vergleich der Variablen über die Zeit und im Vergleich der Gruppen untereinander

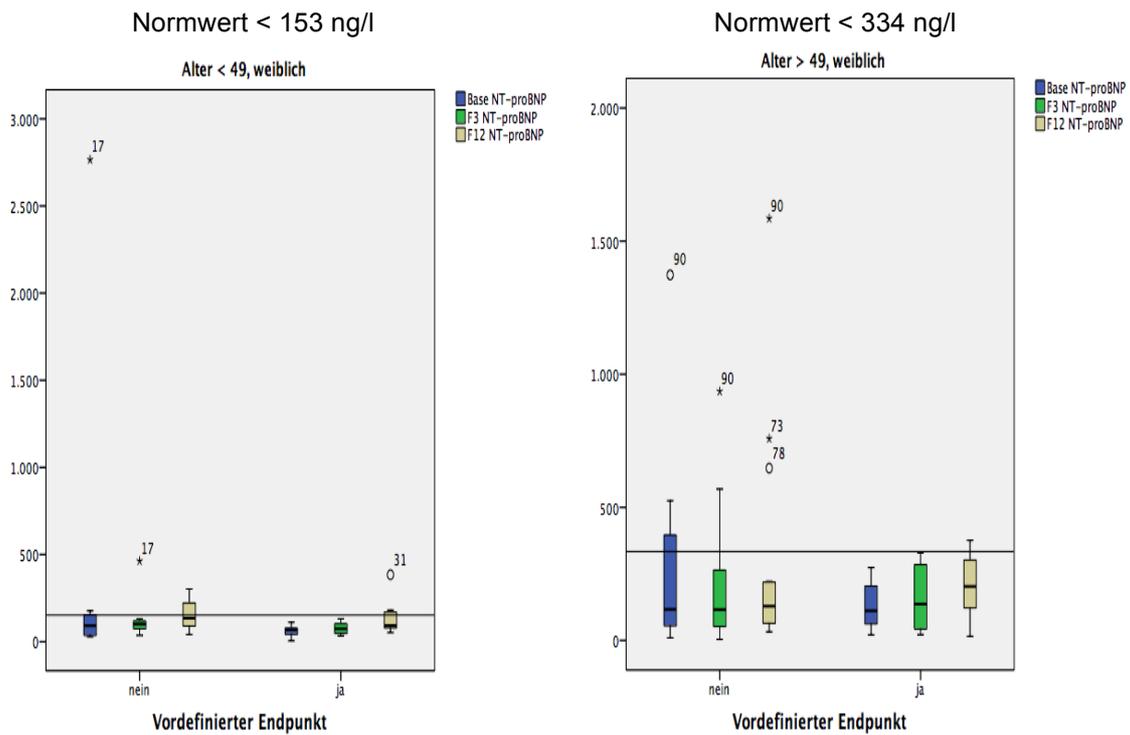


Abbildung 17: Box Plot: Gesamtverlauf des NT-proBNP dichotomisiert nach dem medianen Alter von 49 Jahren, Frauen

p= nicht signifikant im Vergleich der Variablen über die Zeit und im Vergleich der Gruppen untereinander

In der Gruppe der weiblichen Patientinnen, älter als 49 Jahre zeigt sich eine breite Streuung der Werte.

Es wird deutlich, dass für NT-proBNP keine signifikanten Anstiege im zeitlichen Verlauf und im Vergleich der Patienten mit und ohne Erleiden des vordefinierten Endpunktes im Follow Up zu verzeichnen sind.

4.4 Gesamtentwicklung von BNP und NT-proBNP bei Abfall der LVEF

Die zentrale Hypothese dieser Studie war, dass ein Anstieg von BNP und NT-proBNP mit einem Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion assoziiert ist und somit ein Hinweis auf das Vorliegen einer Chemotherapie-assoziierten Kardiomyopathie darstellen kann.

In den nachfolgenden Graphiken 18 und 19 sind alle Patienten aufgeführt, die einen Abfall der LVEF aufgezeigt haben. Dabei zeigt die Graphik 18 die Einzelwerte des kardialen Markers BNP im Verlauf und die Graphik 19 die des Markers NT-proBNP. Es zeigt sich eine ausgeprägte Heterogenität des Verlaufs der kardialen Marker BNP und NT-proBNP unabhängig vom Abfall der LVEF.

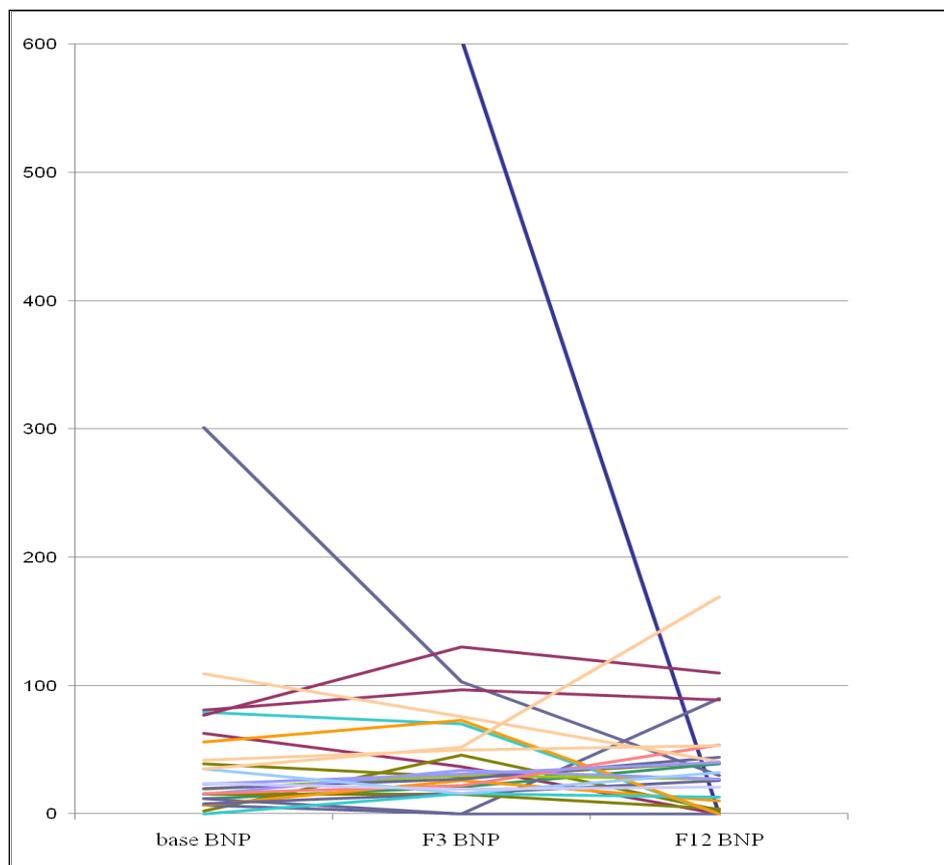


Abbildung 18: Einzelwerte des kardialen Markers BNP der Patienten, die einen Abfall der LVEF aufgewiesen haben. Absolutwerte BNP in pg/ml.

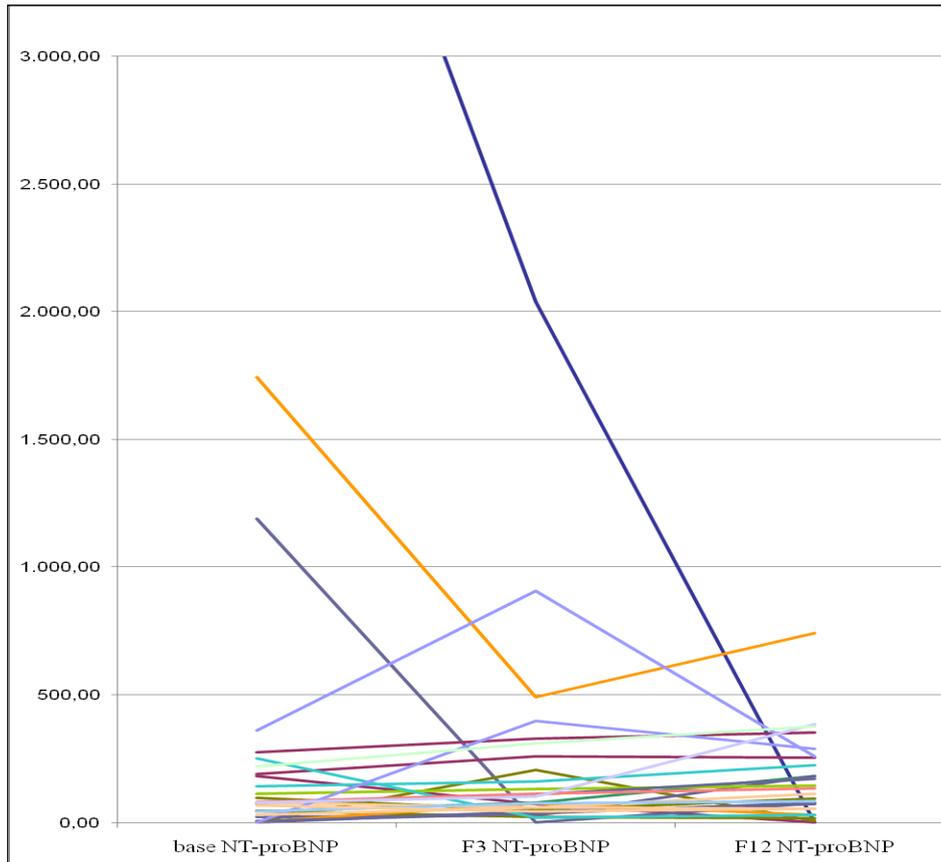


Abbildung 19: Einzelwerte des kardialen Markers NT-proBNP der Patienten, die einen Abfall der LVEF aufgewiesen haben. Absolutwerte NT-proBNP in ng/l.

Der Median für BNP zeigt eine steigende Tendenz, jedoch nur in den Grenzen des Normbereiches und ohne Erreichen des Signifikanzniveaus ($p=0,655$).

Für NT-proBNP lässt sich kein einheitlicher, steigender Trend erkennen. Der Vergleich der Mediane weist auch hier mit $p=0,556$ keinen signifikanten Unterschied auf.

Tabelle 10: Mediane Werte der kardialen Marker BNP und NT-proBNP vor und nach Abfall der LVEF

	Median vor LVEF-Abfall	Median nach LVEF-Abfall	T-Test, p
BNP	32,5 pg/ml	37 pg/ml	0,655
NT-proBNP	87,5 ng/l	110 ng/l	0,556

4.5 Marker für das Outcome

Zur Fragestellung eines statistisch relevanten Zusammenhangs von BNP und NT-proBNP zum kombinierten Endpunkt und zusätzlich zur Letalität wurden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt.

4.5.1 Vordefinierter, kombinierter Endpunkt

Nachfolgend sind die Kaplan-Meier-Kurven für BNP und NT-proBNP aufgeführt. Das Auftreten des kombinierten Endpunktes wurde im Verlauf bis 60 Wochen aufgeführt.

Die erste Graphik der Abbildung 20 zeigt in der oberen Kurve die Patienten, die einen BNP-Wert zu Beginn der Studie über dem Normwert hatten. Die untere Kurve führt die Patienten auf, die ein normwertiges BNP unter 100 pg/ml bei Einschluss in die Studie aufwiesen. Zwischen den anhand des Normwertes des BNP dichotomisierten Patientengruppen zeigte sich mit $p=0,320$ kein signifikanter Unterschied.

Die zweite Graphik präsentiert die Kaplan-Meier-Analyse der NT-proBNP Werte in Bezug auf den kombinierten, vordefinierten Endpunkt. Die obere Kurve stellt die Patientengruppe mit einem NT-proBNP über dem Normwert dar, die untere Kurve hingegen die Patienten, die sich im alters- und geschlechtsadjustierten Normbereich finden. Mit einer P-Wert von 0,699 zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Baseline NT-proBNP Wert und dem Auftreten eines kombinierten, vordefinierten Endpunktes.

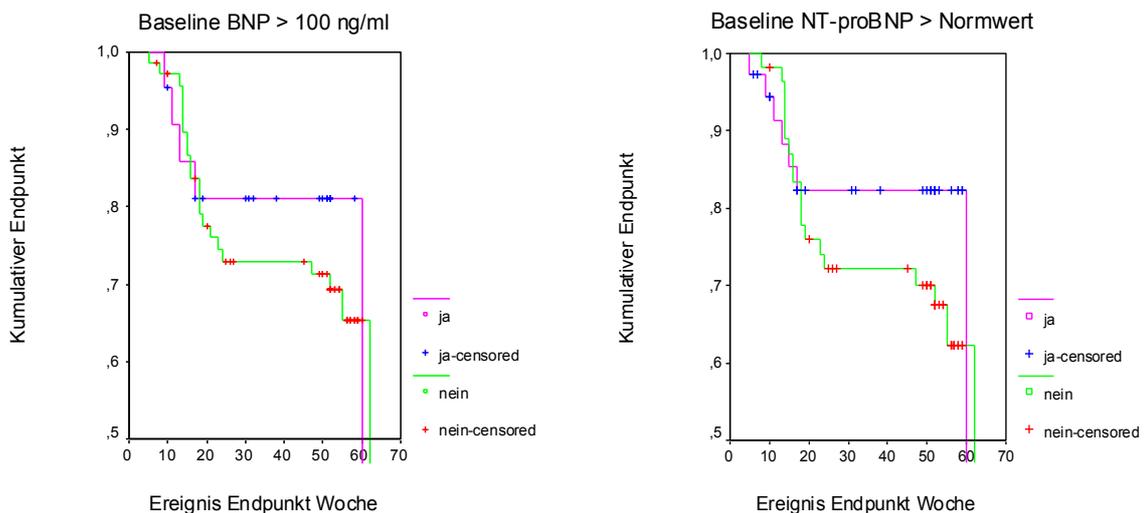


Abbildung 20: Kaplan-Meier Analysen

4.5.2 Überlebensanalyse

In weiteren Kaplan-Meier-Analysen wurde überprüft, ob das Überleben mit dem Baseline BNP oder NT-proBNP Werten assoziiert war.

Die oberen Kurven zeigen die Patienten, die vor Beginn der Studie ein normwertiges BNP beziehungsweise NT-proBNP hatten. Die untere Kurve hingegen zeigen die Patienten, deren Werte über dem Normbereich lagen.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied sowohl bei BNP ($p=0,005$) als auch bei NT-proBNP ($p=0,017$) zwischen den Patientenkollektiven. Beide Marker zeigten sich somit univariat als starke Prädiktoren des Überlebens der Patienten.

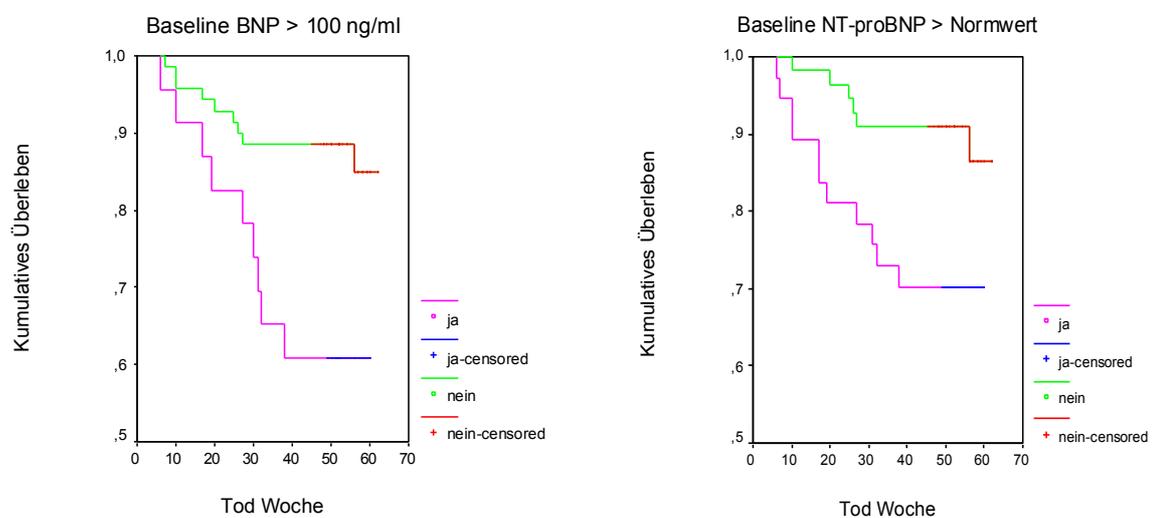


Abbildung 21: Kaplan-Meier Überlebensanalysen

In der multivariaten Analyse mittels Cox-Regression wurde die Hypothese überprüft, ob der Zusammenhang zwischen der Letalität und dem Baseline-BNP durch andere Variablen beeinflusst waren. Dabei wurden das Alter, das Geschlecht, der BMI, das Rauchverhalten und Vorerkrankungen wie Hypertonie, Dyslipoproteinämie und Diabetes mellitus mit einbezogen.

Es zeigte sich, dass in dieser multivariaten Analyse BNP jede prognostische Bedeutung verliert (vgl. Tabelle 11), gleiches galt für NT-pro-BNP.

Tabelle 11: Multivariate Analyse Cox Regression

abhängige Variable: BNP; unabhängige Variablen: Alter, Geschlecht, Rauchverhalten, BMI, Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypertonie und Dyslipoproteinämie

	Sig.	Exp (B)	95% CI for EXP (B)	
			Lower	Upper
BNP	,410	,570	,150	2,168
Alter	,370	1,029	,967	1,096
Geschlecht	,997	1,002	,300	3,347
Aktive Raucher	,539	1,779	,284	11,164
Diabetes mellitus (alle Gruppen)	,184			
Diabetes (diätetisch geführt)	,195	5,204	,430	62,977
Diabetes (orale Antidiabetika)	,064	4,378	,917	20,915
Diabetes (Insulin)	,981	,000	,000	.
BMI	,195	,903	,774	1,054
Hypertonie	,441	1,739	,103	3,050
Dyslipoproteinämie	,502	,560	,103	3,050

4.6 Post-Hoc-Analyse: Dyspnoe als klinischer Marker der Chemotherapie-induzierten Kardiotoxizität

Dyspnoe als klinisches Zeichen einer Herzinsuffizienz wird bei kardialen Erkrankungen über das Stadium der NYHA-Klasse objektiviert. Ein Anstieg der NYHA-Klasse um mindestens eine Klasse wurde bei 21 Studienteilnehmern im Verlauf von zwölf Monaten beobachtet. In einer Post-Hoc-Analyse wurde die Hypothese aufgestellt, dass Dyspnoe als klinischer Marker für den Abfall der LVEF dienen kann. Die nachfolgende Tabelle stellt die Ergebnisse dar.

Tabelle 12: Post-Hoc-Analyse: 4-Felder-Tafel

Klinische Zeichen der Herzinsuffizienz, Dyspnoe entsprechend dem NYHA-Stadium im Verhältnis zum Endpunkt, Abfall der LVEF

		Endpunkt Abfall LVEF		
		Nein	Ja	Gesamt
Anstieg NYHA-Stadium \geq 1	Nein	71	7	78
	Ja	12	9	21
	Gesamt	83	16	99

21 Patienten gaben im Studienverlauf eine klinische Symptomatik im Sinne eines Anstiegs des NYHA-Stadiums \geq 1 an. In dieser Gruppe wurde bei 42,9 % (9 Patienten) ein Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion festgestellt. Die 16 Patienten, die einen Abfall der LVEF aufwiesen, hatten zu 56,3 % (9 Patienten) eine klinische Symptomatik. 71 der gesamt 78 Patienten, die keine Symptomatik aufwiesen, hatten keine Verschlechterung der LVEF. Daraus ergibt sich ein negativ prädiktiver Wert von 91,0 %. Der positiv prädiktive Wert ist 42,9 %, die Sensitivität ist 56,3 % und die Spezifität ist 85,5%. Insgesamt ist dieser Zusammenhang signifikant ($p < 0,001$ im Chi-Quadrat-Test).

5 Diskussion

Verbesserte Therapeutika und frühzeitige Erkennung maligner Erkrankung sichern heute ein langfristiges Überleben. Chemotherapeutika wie Anthrazykline und Taxane werden immer häufiger zur Behandlung maligner Erkrankungen eingesetzt und sind zu einem unverzichtbaren Bestandteil der Therapie geworden. Leider haben diese Medikamente eine potentiell kardiotoxische Wirkung, die mittlerweile hinreichend nachgewiesen ist. Es stellt sich zunehmend die Frage, wie man die folgenschweren Nebenwirkungen frühzeitig erkennen kann. Immer muss der Erfolg der Therapie mit der Schwere der Nebenwirkungen abgewogen und das optimale Therapieregime für den Patienten ermittelt werden. Das Wissen über essentielle Nebenwirkungen diverser Chemotherapeutika ist dabei obligat.

Wenn ein Patient eine kardiotoxische Chemotherapie erhalten soll, dann werden vor Beginn verschiedene Untersuchungen durchgeführt, die eine Beurteilung der Herzfunktion erlauben. An erster Stelle steht immer noch die transthorakale Echokardiographie. Mit ihr kann eine sichere Aussage bezüglich einer Einschränkung der systolischen linksventrikulären Funktion schon vor Beginn der potentiell kardiotoxischen Chemotherapie getroffen werden. Sie wird heutzutage allgemein vor jeder kardiotoxischen Chemotherapie sowie im Verlauf durchgeführt (Oechsle and Bokemeyer 2009). Die transthorakale Echokardiographie ist ein nicht invasives Verfahren und leicht durchführbar, jedoch sind die Messungen untersucherabhängig und zeitintensiv.

Auf der Suche nach weiteren Indikatoren, die zuverlässig und frühzeitig eine Chemotherapie-assoziierte Kardiomyopathie aufzeigen, hat man kardiale Blutparameter genauer untersucht. Sie sind mit modernen Bestimmungsmethoden schnell und zuverlässig bestimmbar, kostengünstig und untersucherunabhängig.

Troponin I ist in der Diagnostik des akuten Koronarsyndroms weit verbreitet. Es zeigt ein ausgedehntes kinetisches Profil nach Schädigung der Kardiomyozyten und könnte daher auch bei einer Chemotherapie-assoziierten Kardiomyozytenschädigung ansteigen (Germanakis, Anagnostatou et al. 2008).

BNP und NT-proBNP sind etablierte Marker der Herzinsuffizienz. Beide natriuretischen Peptide korrelieren mit dem klinischen Schweregrad der Herzinsuffizienz entsprechend der NYHA-Stadien. Auch diese Parameter scheinen für eine Diagnostik der Chemotherapie-induzierten Kardiomyopathie geeignet zu sein.

5.1 Die Natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP

5.1.1 Prädiktive Marker der Chemotherapie-induzierten Kardiomyopathie

Ziel unserer Studie war es, BNP und NT-proBNP als prädiktive Marker der Chemotherapie-induzierten Kardiomyopathie zu untersuchen. Vor allem BNP ist ein etablierter Marker der Herzinsuffizienz und wurde bisher in wenigen Studien als Biomarker der Medikamenten-induzierten Kardiotoxizität untersucht. Einige dieser Studien belegen, dass die Natriuretischen Peptide gut mit der linksventrikulären Funktion korrelieren (Snowden, Hill et al. 2000; Meinardi, van Veldhuisen et al. 2001; Nousiainen, Vanninen et al. 2002) und somit nützliche Marker für die Erkennung subklinischer kardialer Toxizität sind (Suzuki, Hayashi et al. 1998; Koh, Nakamura et al. 2004; Sandri, Salvatici et al. 2005; Germanakis, Kalmanti et al. 2006). Meist handelt es sich um kleine Studien mit maximal 52 Studienteilnehmern. Eine klare Aussage darüber, dass der Anstieg von BNP und/oder NT-proBNP ein Prädiktor der Chemotherapie-assoziierten Kardiotoxizität ist, wurde jedoch von neueren Studien nicht überzeugend belegt. In einer Studie von Dodos et al. zeigte sich nach einer Anthrazyklintherapie eine signifikante Reduktion der linksventrikulären, systolischen Funktion (LVEF). Die NT-proBNP-Werte änderten sich jedoch nicht signifikant. Bei 15,3 % der Patienten kam es zu einem signifikanten Anstieg von NT-proBNP, jedoch ohne kardiale Dysfunktion. Dodos et al. kamen zu dem Ergebnis, dass BNP-Messungen die Echokardiographie bei der Suche nach Anthrazyklin-induzierter Kardiotoxizität nicht sicher ersetzen können (Dodos, Halbsguth et al. 2008). Die Untersuchungen von Pichon et al. gaben eine Korrelation der BNP-Werte mit der kumulativen Anthrazyklindosis an, jedoch keine Korrelation zur LVEF. Er kommt zu dem Schluss, dass Patienten, die eine Herzinsuffizienz entwickeln, einen kontinuierlichen BNP-Anstieg und Werte über 100 pg/ml aufweisen müssen (Pichon, Cvitkovic et al. 2005). Daugaard et al. untersuchten ebenfalls, ob BNP ein prädiktiver Marker ist und/oder Veränderungen des BNP-Wertes während der Therapie mit kardiotoxischen Chemotherapeutika eine Änderung der Ejektionsfraktion anzeigt. Sie kommen zu dem Schluss, dass trotz der Korrelation zwischen BNP und reduzierter LVEF, weder Baselinemessungen noch regelmäßige Messungen während der Therapie die Echokardiographie ersetzen können (Daugaard, Lassen et al. 2005). Auch Sawaya et al. kommen in einer aktuellen Studie zu dem Schluss, dass Kardiotoxizität nicht eindeutig durch einen frühen Anstieg von NT-proBNP vorhergesagt werden kann (Sawaya, Sebag et al. 2011).

Die Ergebnisse unserer Studie unterstützen diese Aussage. Weiterhin konnte in unseren Untersuchungen keine signifikante Korrelation zwischen BNP bzw. NT-proBNP und der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) gezeigt werden.

In der Gesamtentwicklung von BNP und NT-proBNP zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen der Patienten mit und ohne Ereignis im Beobachtungszeitraum. Es zeigten sich breite Streuungen der Werte, die sich fast regelhaft im Normbereich befanden.

Die Hypothese, dass BNP und NT-proBNP als prädiktiver Marker eine kardiale Dysfunktion vorhersagen können, bestätigt sich leider nicht. Nur 7/28 (26,9 %) Patienten wiesen in den Baseline-Werten ein NT-proBNP über dem alters- und geschlechtsadjustierten Normwert auf. 30/71 (45,5 %) Patienten der Gruppe, die keine kardiale Toxizität gezeigt haben, wiesen ebenfalls ein erhöhtes NT-proBNP auf. Ähnlich verhält es sich mit dem BNP. Hier war bei 5/28 (18,5 %) der Patienten mit einem im Verlauf vordefinierten Endpunkt ein erhöhtes BNP nachzuweisen. Die im Kapitel Ergebnisse 4.5.1 aufgeführten Kaplan-Meier-Analysen bestätigen, dass es keine signifikanten Unterschiede in unseren Ergebnissen bezüglich des kumulativen Endpunktes und natriuretischen Peptide gibt.

5.1.2 Prognostische Marker des Überlebens

In einer Kaplan-Meier-Überlebensanalyse untersuchten wir, ob bei Patienten, die einen BNP oder NT-proBNP-Wert über der Norm hatten, das kumulative Überleben signifikant schlechter ist. Dies würde bedeuten, dass Patienten, die vor der Chemotherapie bereits erhöhte Werte aufweisen, ein höheres Risiko haben, zu versterben.

BNP ist ein etablierter Marker in der Diagnostik der Herzinsuffizienz. Erhöhte Werte weisen auf eine Schädigung des Herzens mit einer Druckerhöhung hin. Der Zusammenhang des kumulativen Überlebens und der Patienten mit erhöhten BNP-Werten zu Studienbeginn scheint aufgrund der anzunehmenden Vorbelastung des Herzens zunächst nicht unwahrscheinlich. In einer weiteren multivariaten Analyse bestätigt sich diese Aussage nicht. Der Zusammenhang zwischen Letalität und Baseline-BNP wird durch andere Faktoren beeinflusst und verliert jede prognostische Bedeutung.

5.2 Kardiales Troponin I als prädiktiver Marker der Chemotherapie-induzierten Kardiomyopathie

Die kardialen Troponine zeigen nach einem Myokardschaden ein ausgedehntes kinetisches Profil. Eine kardiotoxische Chemotherapie führt ebenfalls zum Myokardschaden, sodass die Vermutung nahe liegt, dass auch hier ein Anstieg zu beobachten ist. Jedoch weisen kardiale Troponine kein klar definiertes Profil nach kardiotoxischer Chemotherapie auf.

Bei der Auswertung unserer Studienergebnisse lag bei allen Patienten das kardiale Troponin I (cTnI) innerhalb des Grenzwertes und wies keine signifikanten Unterschiede in den Patientenstichproben vor, während oder nach der Chemotherapie auf. Der klinikinterne Cut Off-Wert, der effektiv zur Diagnostik des akuten Myokardinfarktes eingesetzt wird, liegt bei 0,5 ng/ml und war in keinem Fall überschritten worden.

Schaut man sich aktuelle Studien zu dieser Thematik an, findet man widersprüchliche Resultate. Mathew et al. sprechen sich gegen Troponin I (cTnI) als einen nützlichen Marker aus. In einer Studie mit 15 Kindern zeigte sich kein signifikanter Anstieg, es war nur ein geringer Abfall der systolischen Herzfunktion festzustellen (Mathew, Suarez et al. 2001). Soker et al. fanden in einer Studie mit 31 Kindern keine signifikanten cTnI Anstiege während oder nach der Behandlung mit Anthrazyklinen (Soker and Kervancioglu 2005). Missov et al. zeigten in einer Studie mit 55 Erwachsenen einen bis zu 4-fach erhöhten cTnI Wert trotz normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion (Missov, Calzolari et al. 1997). Andere Studien wiederum unterstützen die diagnostische und prognostische Signifikanz von kardialen Troponinen während der Behandlung mit Anthrazyklinen. Die Studien von Cardinale et al. weisen bei einem frühen, anhaltenden Anstieg von cTnI eine meist ausgeprägte und progressive linksventrikuläre Dysfunktion ein bis drei Monate nach der Behandlung mit kardiotoxischen Chemotherapeutika auf als cTnI negative Patienten. Dabei korreliert der Troponin Anstieg mit dem Ausmaß der Dysfunktion (Cardinale, Sandri et al. 2000; Cardinale, Sandri et al. 2002). Sandri et al. kommen ebenfalls zu der Aussage, dass ein früher cTnI Anstieg mit einer linksventrikulären Dysfunktion assoziiert ist (Sandri, Cardinale et al. 2003). Es zeigt sich, dass ein früher Anstieg kardialer Troponine die akute Myokardschädigung anzeigt und sich im Verlauf eine Chemotherapie-assoziierte Kardiomyopathie entwickeln kann (Wouters, Kremer et al. 2005).

Kardiale Troponine können einen nützlichen biochemischen Marker darstellen, jedoch sprechen unsere Ergebnisse bei einem Cut Off-Wert von 0,5 ng/ml gegen einen prädiktiven Marker bzw. einen Marker, der im Verlauf eine Dysfunktion des Herzens anzeigen kann.

5.3 Parameter der Echokardiographie als prädiktive Marker der Chemotherapie-induzierten Kardiotoxizität

Ein weiteres Ziel unserer Studie war es, Echoparameter in der Baselineuntersuchung zu finden, die die Chemotherapie-induzierte Kardiotoxizität voraussagen können. Da es hierzu bisher nur wenige Studien gibt, untersuchten wir eine Reihe von Parametern, die sich in der Routinediagnostik etabliert haben. Die systolische Funktion bestimmten wir anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) nach Simpson im 2- und 4-Kammerblick. Hier zeigten sich bei Auftreten einer kardialen Dysfunktion keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe. Die Studie von Sawaya et al. kommt zu einem ähnlichen Ergebnis. Sie untersuchten, ob ein früher Abfall der LVEF eine Kardiotoxizität vorhersagen kann. Eine univariate Analyse bezüglich einer LVEF-Änderung in den ersten drei Monaten brachte keine signifikante Korrelation (Sawaya, Sebag et al. 2011). Auch Jurcut et al. konnten keine Veränderung der LVEF während der Behandlung beobachten (Jurcut, Wildiers et al. 2008).

Bei unseren Untersuchungen war auffällig, dass drei Patienten eine regionale Wandbewegungsstörung entwickelten, die sich in der LVEF nicht widerspiegelte. Alle drei hatten unveränderte LVEF-Werte im Normbereich. Ähnlich wie Sawaya et al. folgerten (Sawaya, Sebag et al. 2011), kann vermutet werden, dass Chemotherapie-induzierte Kardiotoxizität vorerst regionale Schäden aufweist, die durch andere Segmente ausgeglichen werden. Die LVEF bleibt vor allem im frühen Stadium unverändert und kann nicht als sicherer Marker für kardiale Schäden im Frühstadium gelten.

Der Tei-Index ist ein aussagekräftiger Parameter der systolischen und diastolischen Linksherzfunktion. In den Baselineuntersuchungen zeigte der Index genau wie der Parameter der rechtsventrikulären Funktion TAPSE keinen signifikanten Zusammenhang zwischen kardialer Dysfunktion und der Kontrollgruppe.

In vorangegangenen Studien wurden diastolische Echoparameter untersucht um eine frühzeitige kardiale Schädigung nachzuweisen. In unseren Baselineuntersuchungen blieb E unverändert und A ist im Patientenkollektiv mit kardialer Schädigung signifikant verringert. Dadurch ergab sich ein signifikant niedrigeres E/A in der Kontrollgruppe. E', A' und E/E' zeigten keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen zu Beginn der Untersuchung. Pudil et al., Ganame et al. und Sawaya et al. konnten frühe Veränderungen einer diastolischen Dysfunktion nachweisen. Pudil et al. beobachteten einen signifikanten Anstieg der A-Welle (Pudil, Horacek et al. 2008) und Ganame et al. einen Abfall der E-Welle (Ganame, Claus et al. 2007). Beide konnten einen Abfall von E/A in der frühen Phase der kardialen Toxizität nachweisen. Sawaya et al. hingegen beobachteten einen Abfall von E' ohne eine gleichzeitige Veränderung von E/E' (Sawaya,

Sebag et al. 2011). Die ersten diastolischen Veränderungen zeigten sich in der frühen Phase der Kardiotoxizität meist innerhalb von drei Monaten. Hier müssten weitere Untersuchungen erfolgen. Jurcut et al. und Sawaya et al. untersuchten in ihren Arbeiten die longitudinal strain, als einen neueren, funktionellen Parameter. Dieser Parameter scheint erfolgsversprechend die kardialen Schädigungen frühzeitig anzuzeigen.

5.4 Dyspnoe als klinischer Marker der Chemotherapie-induzierten Kardiotoxizität

Dyspnoe gilt in der Diagnose der Herzinsuffizienz als klinischer Marker. Die New York Heart Association entwickelte die sogenannte NYHA-Klassifikation zur objektivierbaren Einteilung.

Tabelle 13: NYHA-Klassifikation (modifiziert nach Rickenbacher 2001)

Stadium	Erscheinungsbild
Stadium I	Asymptomatisches Stadium kardiale Dysfunktion nachweisbar, Patient ist ohne Einschränkung körperlich belastbar
Stadium II	Leichte Herzinsuffizienz keine Beschwerden in Ruhe, eine stärkere körperliche Belastung führt zu Müdigkeit, Palpitationen, Dyspnoe und Angina Pectoris-Beschwerden
Stadium III	Mittelschwere Herzinsuffizienz keine Beschwerden in Ruhe, Symptome im Alltag bei geringer körperlicher Belastung
Stadium IV	Schwere Herzinsuffizienz bereits in Ruhe Symptome wie Müdigkeit, Palpitationen, Dyspnoe oder Angina Pectoris-Beschwerden

Unter den 99 Patienten unserer Studie gaben 21 im Studienverlauf vermehrt Luftnot an entsprechend eines Anstiegs des NYHA-Stadiums ≥ 1 . Von den 16 Patienten, die einen Abfall der LVEF aufgewiesen haben, zeigten 56,3 % die klinische Symptomatik Dyspnoe. Bisher gibt es keine Studien, die Dyspnoe als frühen Marker der Chemotherapie-induzierten Kardiomyopathie stützen. Die Problematik, Dyspnoe als zuverlässigen Marker anzusehen, liegt darin, dass es ein subjektives klinisches Zeichen ist, welches sich nur

schlecht objektiv beweisen lässt. Dyspnoe ist von vielen Faktoren abhängig, so kann ein Patient eine vermehrte Luftnot bemerkt haben, die jedoch von anderen Faktoren (z.B. grippaler Infekt) herrühren kann. Aus diesem Grund müsste man weitere Untersuchungen vornehmen. Jedoch ist das NYHA-Stadium ein einfacher aber prognostisch enorm wertvoller Parameter bei Patienten mit systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz.

5.5 Prävention der Chemotherapie-induzierten Kardiotoxizität

Das Problem der kardiotoxischen Nebenwirkung bestimmter Chemotherapeutika wie Anthrazykline oder Taxane ist lange bekannt. Ungefähr genauso lange wird nach einer Lösung gesucht, diese Nebenwirkung zu reduzieren oder auszuschalten. Es gibt verschiedene Ansätze, die mehr oder weniger erfolgsversprechend sind. Dazu gehören die Entwicklung weniger kardiotoxischer Analoga, eine Reduktion der kardiotoxischen Konzentration am Myokard während der Chemotherapie, liposomale Anthrazykline und zeitgleich zur Chemotherapie verabreichte kardioprotektive Substanzen.

5.5.1 Maßnahmen zur Reduktion toxischer Konzentrationen am Myokard

Um die toxischen Konzentrationen am Myokard zu verringern, achtet man erstens auf die kumulative Dosis und zweitens auf die Infusionsgeschwindigkeit.

Langsame Infusionsgeschwindigkeiten über 6-96 h sollen die Spitzen der Anthrazyklindosen im Körper reduzieren (Berrak, Ewer et al. 2001; Ishisaka, Kishi et al. 2006; van Dalen, van der Pal et al. 2006; van Dalen, van der Pal et al. 2009) und somit die Schädigung der Kardiomyozyten verringern. Lipshultz et al. jedoch fanden in einer Studie mit an ALL erkrankten Kindern keinen Unterschied einer kardialen Dysfunktion bei einer Infusionsdauer über 48 h und einer Bolusinfusion (Lipshultz, Giantris et al. 2002). Eine andere Studie mit Kindern von Levitt et al. zeigt wiederum, dass trotz einer Infusionsdauer von 6 h späte subklinische Kardiotoxizitäten aufgetreten sind (Levitt, Dorup et al. 2004). Die kumulative Anthrazyklindosis lag dabei im moderaten Bereich. Auch wenn längere Infusionszeiten schwere kardiotoxische Nebenwirkungen reduzieren können, so muss auch bedacht werden, dass mit längeren Infusionszeiten die Zahl der anderen Nebenwirkungen wie Paravasation, Mukositis und Knochenmarksuppression ansteigen und so zu weiteren, schwerwiegenden Komplikationen führen können (Kruger and Wojnowski 2006).

Schon früh zeigte sich, dass die kardiotoxischen Nebenwirkungen die Dosis der Anthrazykline limitiert. Es wurden für die einzelnen Chemotherapeutika kumulative Dosen eingeführt, bei denen das Risiko, eine Chemotherapie-induzierte Kardiomyopathie zu

entwickeln, über 5% ansteigt (vgl. Kapitel Einleitung 1.2.3). Jedoch können auch innerhalb dieser Schwellendosen kardiale Dysfunktionen entstehen. So gibt es keine absolut sichere Dosis kardiotoxischer Chemotherapeutika, unter der sich keine Kardiotoxizität entwickelt (Lipshultz, Lipsitz et al. 2005).

5.5.2 Anthrazyklinanaloga

Eine weitere Option ist die Verwendung von Anthrazyklinderivaten. Es wurde eine Reihe verschiedener Analoga wie Carminomycin, Esorubicin, Rodorubicin oder Detorubicin entwickelt (Singal and Iliskovic 1998), die eine geringere kardiale Toxizität aufweisen sollen als die klassischen Anthrazykline. Jedoch wurde bei den oben genannten Anthrazyklinanaloga keine verringerte Kardiotoxizität nachgewiesen (Weiss 1992). Eine vielversprechende Option bietet die Verwendung der Anthrazyklinderivate Epirubicin und Idarubicin. Diese Substanzen werden synthetisch hergestellt und sollen in Studien eine verringerte kardiotoxische Nebenwirkung aufgewiesen haben (Cottin, Touzery et al. 1998). Epirubicin kann dadurch mit einer höheren kumulativen Maximaldosis verwendet werden. Benutzt man es in gleicher myelotoxischer Dosis wie Doxorubicin, scheint Epirubicin ähnliche Kardiotoxizitäten aufzuweisen (Kruger and Wojnowski 2006; Stohr, Paulides et al. 2006; van Dalen, Michiels et al. 2006). Idarubicin zeigt gegenüber Daunorubicin mehr kardiale Sicherheit, aber dieser Wirkstoff ist in der klinischen Anwendung umstritten (Singal, Li et al. 2000; Creutzig, Ritter et al. 2001).

5.5.3 liposomale Substanzen

Ein vielversprechender Ansatz ist der Einsatz liposomal verkapselter Anthrazyklinderivate. Diese sollen sich aufgrund ihrer Größe bevorzugt in Gewebe und Organen ansiedeln, deren Kapillare gerissen sind wie z. B. beim Tumorwachstum (Tardi, Boman et al. 1996; Kruger and Wojnowski 2006). In sensitivem Gewebe und Organen soll dadurch die Medikamentenkonzentration niedriger und somit nicht toxisch sein. Bisher konnte ein deutlich reduziertes kardiales Risiko gefunden werden. Sie können jedoch nicht einfach die klassischen Anthrazykline ersetzen, da die Effektivität der Medikamente noch nicht für alle Medikamentenkombinationen und Tumorentitäten definiert wurde (Oechsle and Bokemeyer 2009). Weiterhin kann es zu einem Anstieg toxischer Nebeneffekte wie Neutropenien kommen (Kruger and Wojnowski 2006). Positiv an liposomalen Anthrazyklinen ist, dass sie keiner Schwellendosis unterliegen und auch Anthrazyklinvortherapierte Patienten behandelt werden können, ohne dass sie das Kardiotoxizitätsrisiko zu erhöhen.

5.5.4 kardioprotektive Substanz Dexrazoxan (Cardioxane®)

Oxidativer Stress ist die wahrscheinlichste Ursache der Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie. Eine Reihe von Antioxidanzien und Radikalfängern wurden verabreicht, um dieser Nebenwirkung vorzubeugen. Diese kardioprotektiven Zusätze wie Vitamin A, C und E, N-Acetylcystein, Amifostin und Probucol zeigten jedoch keine zufriedenstellende Wirkung (Kruger and Wojnowski 2006). Erfolgsversprechend dagegen scheint Dexrazoxan zu sein. Es ist ein seit dem 1. Juni 2007 zugelassener intrazellulärer Eisenchelatbildner zur Prophylaxe Anthrazyklin-induzierter Kardiomyopathie. Es reduziert die oxidierende und radikalbildende Wirkung von Eisen, wodurch es zu einer Verminderung der Kardiotoxizität von 70-80 % kommen soll (van Dalen, Caron et al. 2005; Paulides and Wojnowski 2007). Das Medikament ist bei Patienten mit fortgeschrittener und/oder metastasierter, maligner Erkrankung zugelassen, die vorher eine Anthrazyklinbehandlung erhalten hatten. Allerdings fanden sechs der sieben bisher durchgeführten randomisierten Studien bei Mammakarzinompatientinnen statt, sodass auch hier wieder nicht alle Ergebnisse auf alle Chemotherapiekombinationen und Tumorentitäten übertragen werden können (Swain and Vici 2004). Weiterhin lassen bisherige Studien keine eindeutige Aussage über eine reduzierte Tumoreffizienz zu (Anderson 2005; Paiva, Petrilli et al. 2005; van Dalen, Caron et al. 2005; Marty, Espie et al. 2006). Die Empfehlung für Dexrazoxan von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) sieht daher vor, dass nur Patienten Dexrazoxan bekommen sollen, die die kumulative Anthrazyklindosis überschreiten oder im Rahmen von Studien das Präparat erhalten (Oechsle and Bokemeyer 2009).

Eine randomisierte Studie mit 164 an Mammakarzinom erkrankten Frauen, die bereits eine Anthrazyklintherapie erhalten hatten, führten Marty et al. durch. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der klinisch relevanten Kardiotoxizitäten von 39 % auf 13 %, $p < 0,001$ (Marty, Espie et al. 2006). Lipshultz et al. fanden in einer Studie mit 205, an Akuter Lymphatischer Leukämie, erkrankten Kindern, dass die Kinder, die mit Dexrazoxan und Doxorubicin behandelt wurden, eine signifikant bessere linksventrikuläre Verkürzungsfraction (LVFS), als einen weiteren Parameter der linksventrikulären Funktion, aufwiesen als die Kinder, die Doxorubicin als Monotherapeutikum verabreicht bekommen haben. Dabei gab es keine Einschränkungen des antileukämischen Effekts von Doxorubicin (Lipshultz, Scully et al. 2010). Eine einzige Studie von Swain et al. weist eine Interaktion von Dexrazoxan und der Antitumoraktivität von Doxorubicin nach (Swain, Whaley et al. 1997).

Van Dalen et al. (2008) begutachteten insgesamt neun Dexrazoxan-Studien mit 1.403 Patienten. Alle Studien zeigten, dass Dexrazoxan das Auftreten einer Herzinsuffizienz signifikant reduzieren kann (Relatives Risiko 0,29, $CI_{95\%}$ (0,20; 0,41)) und zwischen der

Dexrazoxan-Gruppe und der Kontrollgruppe keine Unterschiede der Ansprechrate auf die Chemotherapie und das Überleben gefunden wurden. In der Dexrazoxan-Gruppe wurde aber ein häufigeres Auftreten einer Leukopenie beschrieben, was eine relevante Nebenwirkung darstellt. So sollte für jeden Patienten individuell das Risiko einer Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie gegen die möglichen Nebenwirkungen von Dexrazoxan abgewogen werden. Van Dalen et al. empfehlen, Dexrazoxan bei Patienten mit einem erhöhten kardialen Risiko anzuwenden, bei denen eine Anthrazyklinbehandlung unumgänglich ist. (van Dalen, Caron et al. 2008)

5.6 Limitationen der Studie

5.6.1 Stichprobe

Die Patienten wurden in der Abteilung für Gynäkologie und der für Hämato-Onkologie des Universitätsklinikums Halle (Saale) rekrutiert. Die Auswahl der einzuschließenden Patienten war nicht auf eine bestimmte kardiotoxische Substanz, Kombinationstherapie oder ein Krankheitsbild beschränkt. Die Repräsentativität wurde durch diese Bedingungen eingeschränkt und sollte bei Verallgemeinerungen berücksichtigt werden.

Die Stichprobe ist mit 99 Patienten eine Größe, mit der sich komplexe statistische Verfahren anwenden lassen. Lediglich in einigen Subanalysen z.B. bei dem alters- und geschlechtsadjustierten NT-proBNP wird die Gruppengröße zum Teil recht klein. Hier sind aufgrund des Stichprobenumfangs die Analysen limitiert.

5.6.2 Untersuchungszeitpunkt

Die Patienten wurden über einen Zeitraum von einem Jahr untersucht. Die frühe chronische Kardiotoxizität tritt meist innerhalb des ersten Jahres auf und sollte daher mit erfasst sein. Die späte Form der chronischen Kardiotoxizität wurde in diesem Beobachtungszeitraum nicht mit erfasst. So könnten nach einem längeren Zeitraum Veränderungen der Hämodynamik auftreten, die nicht erfasst worden sind und die bisherigen Ergebnisse ändern.

Die Blutentnahmen wurden vor der Chemotherapie im Rahmen der Diagnostik entnommen. Für die prädiktive Diagnostik ist dieser Zeitpunkt gut gewählt, jedoch werden kardiale Schäden durch kardiales Troponin I erst ein bis sieben Tage nach Chemotherapie erfasst (Cardinale, Sandri et al. 2002; Sandri, Cardinale et al. 2003).

6 Zusammenfassung

Die Wertigkeit der natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP sowie das kardiale Troponin I konnte im Vergleich zur Echokardiographie für die frühe Detektion einer Chemotherapie-induzierten Kardiotoxizität durch diese Arbeit nicht sicher geklärt werden. Die Untersuchungen als prädiktive Marker und aussagekräftige Verlaufsparemeter zeigten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen BNP, NT-proBNP oder Troponin I und einer toxischen Kardiomyopathie. So kann bei der Diagnostik der kardialen Nebenwirkungen nicht auf diese Untersuchungsmethode zurück gegriffen werden.

Die weiterhin untersuchten systolischen (LVEF, Tei-Index, TAPSE) und diastolischen (E/A, Tei-Index, E', A', E/E') echokardiographischen Parameter konnten ebenfalls als prognostische Marker der kardiotoxischen Nebenwirkungen nicht überzeugen. Vermutlich sind im Frühstadium der kardialen Schädigung nur regionale Funktionsstörungen vorhanden, die sich nicht ausreichend über globale Funktionsparameter wie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion nachweisen lassen.

Eine anschließende Post-Hoc-Analyse zeigte, dass ein Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion mit dem Auftreten des klinischen Symptoms Dyspnoe assoziiert ist. Der negative prädiktive Wert lag hier bei 91,0 % ($p < 0,001$). Er sagt aus, dass Patienten ohne Dyspnoe zu 91,0 % keine toxische Kardiomyopathie aufweisen. Gezielte Studien müssen diesen Fakt genauer untersuchen.

7 Literaturverzeichnis

Anderson, B. (2005). "Dexrazoxane for the prevention of cardiomyopathy in anthracycline treated pediatric cancer patients." *Pediatr Blood Cancer* 44(7): 584-8.

Ataseven, B. and W. Eiermann (2006). "Mammakarzinom." *Dtsch Med Wochenschr* 131: 1091-1099.

Bartsch, V. (2005). "Assault on the mitotic spindle. The action mechanism of taxane." *Pharm Unserer Zeit* 34(2): 104-8.

Berrak, S. G., M. S. Ewer, N. Jaffe, P. Pearson, H. Ried, H. A. Zietz and R. S. Benjamin (2001). "Doxorubicin cardiotoxicity in children: reduced incidence of cardiac dysfunction associated with continuous-infusion schedules." *Oncol Rep* 8(3): 611-4.

Buck, T., O.-A. Breithardt, L. Faber, W. Fehske, F. A. Flachskampf, A. Franke, A. Hagendorff, R. Hoffmann, I. Kruck, H. Kücherer, T. Menzel, K. Pethig, K. Tiemann, J.-U. Voigt, F. Weidemann and U. Nixdorff (2009). "Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie." *Clin Res Cardiol Suppl* 4:3.51: 3-51.

Cardinale, D., M. T. Sandri, A. Martinoni, E. Borghini, M. Civelli, G. Lamantia, S. Cinieri, G. Martinelli, C. Fiorentini and C. M. Cipolla (2002). "Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy." *Ann Oncol* 13(5): 710-5.

Cardinale, D., M. T. Sandri, A. Martinoni, A. Tricca, M. Civelli, G. Lamantia, S. Cinieri, G. Martinelli, C. M. Cipolla and C. Fiorentini (2000). "Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy." *J Am Coll Cardiol* 36(2): 517-22.

Cottin, Y., C. Touzery, F. Dalloz, B. Coudert, M. Toubreau, A. Riedinger, P. Louis, J. E. Wolf and F. Brunotte (1998). "Comparison of epirubicin and doxorubicin cardiotoxicity induced by low doses: evolution of the diastolic and systolic parameters studied by radionuclide angiography." *Clin Cardiol* 21(9): 665-70.

Creutzig, U., J. Ritter, M. Zimmermann, J. Hermann, H. Gadner, D. B. Sawatzki, C. M. Niemeyer, D. Schwabe, B. Selle, J. Boos, J. Kuhl and A. Feldges (2001). "Idarubicin improves blast cell clearance during induction therapy in children with AML: results of study AML-BFM 93. AML-BFM Study Group." *Leukemia* 15(3): 348-54.

Dähmlow, S. (2001). Mutationen und Polymorphismen im β -MHC- und Troponin T-Gen bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie.

Daugaard, G., U. Lassen, P. Bie, E. B. Pedersen, K. T. Jensen, U. Abildgaard, B. Hesse and A. Kjaer (2005). "Natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline induced reduction in left ventricular ejection fraction." *Eur J Heart Fail* 7(1): 87-93.

Dodos, F., T. Halbsguth, E. Erdmann and U. C. Hoppe (2008). "Usefulness of myocardial performance index and biochemical markers for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults." *Clin Res Cardiol* 97(5): 318-26.

Elliott, P. (2006). "Pathogenesis of cardiotoxicity induced by anthracyclines." *Semin Oncol* 33(3 Suppl 8): S2-7.

Evans, L. S. and B. W. Hancock (2003). "Non-Hodgkin lymphoma." *Lancet* 362(9378): 139-46.

Farese, S. A. and A. F. Oxsenbein (2008). "Monoklonale Antikörpertherapie in der Onkologie." *Schweiz Med Forum* 8: 160-165.

Force, T. and R. Kerkela (2008). "Cardiotoxicity of the new cancer therapeutics--mechanisms of, and approaches to, the problem." *Drug Discov Today* 13(17-18): 778-84.

Ganame, J., P. Claus, B. Eyskens, A. Uyttebroeck, M. Renard, J. D'Hooge, M. Gewillig, B. Bijmens, G. R. Sutherland and L. Mertens (2007). "Acute cardiac functional and morphological changes after Anthracycline infusions in children." *Am J Cardiol* 99(7): 974-7.

Germanakis, I., N. Anagnostatou and M. Kalmanti (2008). "Troponins and natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline cardiotoxicity." *Pediatr Blood Cancer* 51(3): 327-33.

Germanakis, I., M. Kalmanti, F. Parthenakis, D. Nikitovic, E. Stiakaki, A. Patrianakos and P. E. Vardas (2006). "Correlation of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels with left ventricle mass in children treated with anthracyclines." *Int J Cardiol* 108(2): 212-5.

Haberland, J., J. Bertz and U. Wolf (2008). "Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends." Robert Koch Institut Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 6.

Haberland, J., J. Bertz and U. Wolf (2010). "Krebs in Deutschland 2005-2006. Häufigkeiten und Trends." Robert Koch Institut Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 7.

Hall, C. (2004). "Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP." *Eur J Heart Fail* 6(3): 257-60.

Hess, V., B. Biedermann and R. Herrmann (2001). "Prinzipien der Chemotherapie." *Schweiz Med Forum* 43: 1081-1085.

Ishisaka, T., S. Kishi, K. Okura, M. Horikoshi, T. Yamashita, Y. Mitsuke, H. Shimizu and T. Ueda (2006). "A precise pharmacodynamic study showing the advantage of a marked reduction in cardiotoxicity in continuous infusion of doxorubicin." *Leuk Lymphoma* 47(8): 1599-607.

Jonat, W., C. Crohns and N. Maass (2006). *Maligne Tumoren der Mamma. Praxisbuch Gynäkologische Onkologie.* S. B. Heidelberg.

Jurcut, R., H. Wildiers, J. Ganame, J. D'Hooge, J. De Backer, H. Denys, R. Paridaens, F. Rademakers and J. U. Voigt (2008). "Strain rate imaging detects early cardiac effects of pegylated liposomal Doxorubicin as adjuvant therapy in elderly patients with breast cancer." *J Am Soc Echocardiogr* 21(12): 1283-9.

Knobloch, K., J. Tepe, R. Lichtinghagen, H. J. Luck and P. M. Vogt (2008). "Simultaneous hemodynamic and serological cardiotoxicity monitoring during immunotherapy with trastuzumab." *Int J Cardiol* 125(1): 113-5.

Koh, E., T. Nakamura and H. Takahashi (2004). "Troponin-T and brain natriuretic peptide as predictors for adriamycin-induced cardiomyopathy in rats." *Circ J* 68(2): 163-7.

Kruger, A. and L. Wojnowski (2006). "Kardiotoxizität von Anthrazyklinen - ein ungelöstes Problem." *Dtsch Ärzteblatt* 37: A2393-A2397.

Leistner, E. (2005). "Drugs from nature. The biology of taxane." *Pharm Unserer Zeit* 34(2): 98-103.

Levitt, G. A., I. Dorup, K. Sorensen and I. Sullivan (2004). "Does anthracycline administration by infusion in children affect late cardiotoxicity?" *Br J Haematol* 124(4): 463-8.

Lipp, H. P. and C. Bokemeyer (2005). "The action and toxicity of taxanes." *Pharm Unserer Zeit* 34(2): 128-37.

Lipshultz, S. E., A. L. Giantris, S. R. Lipsitz, V. Kimball Dalton, B. L. Asselin, R. D. Barr, L. A. Clavell, C. A. Hurwitz, A. Moghrabi, Y. Samson, M. A. Schorin, R. D. Gelber, S. E. Sallan and S. D. Colan (2002). "Doxorubicin administration by continuous infusion is not cardioprotective: the Dana-Farber 91-01 Acute Lymphoblastic Leukemia protocol." *J Clin Oncol* 20(6): 1677-82.

Lipshultz, S. E., S. R. Lipsitz, S. E. Sallan, V. M. Dalton, S. M. Mone, R. D. Gelber and S. D. Colan (2005). "Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia." *J Clin Oncol* 23(12): 2629-36.

Lipshultz, S. E., R. E. Scully, S. R. Lipsitz, S. E. Sallan, L. B. Silverman, T. L. Miller, E. V. Barry, B. L. Asselin, U. Athale, L. A. Clavell, E. Larsen, A. Moghrabi, Y. Samson, B. Michon, M. A. Schorin, H. J. Cohen, D. S. Neuberg, E. J. Orav and S. D. Colan (2010). "Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial." *Lancet Oncol* 11(10): 950-61.

Marty, M., M. Espie, A. Llombart, A. Monnier, B. L. Rapoport and V. Stahalova (2006). "Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy." *Ann Oncol* 17(4): 614-22.

- Mathew, P., W. Suarez, K. Kip, E. Bayar, R. Jasty, Y. Matloub and D. Raisch (2001). "Is there a potential role for serum cardiac troponin I as a marker for myocardial dysfunction in pediatric patients receiving anthracycline-based therapy? A pilot study." *Cancer Invest* 19(4): 352-9.
- Meinardi, M. T., D. J. van Veldhuisen, J. A. Gietema, W. V. Dolsma, F. Boomsma, M. P. van den Berg, C. Volkers, J. Haaksma, E. G. de Vries, D. T. Sleijfer and W. T. van der Graaf (2001). "Prospective evaluation of early cardiac damage induced by epirubicin-containing adjuvant chemotherapy and locoregional radiotherapy in breast cancer patients." *J Clin Oncol* 19(10): 2746-53.
- Missov, E., C. Calzolari, J. M. Davy, F. Leclercq, M. Rossi and B. Pau (1997). "Cardiac troponin I in patients with hematologic malignancies." *Coron Artery Dis* 8(8-9): 537-41.
- Neumann, S., W. Jung and L. Trumper (2007). "Diagnostik und Stadieneinteilung bei Non-Hodgkin-Lymphomen." *Internist (Berl)* 48(4): 362-71.
- Nousiainen, T., E. Vanninen, E. Jantunen, J. Puustinen, J. Remes, A. Rantala, O. Vuolteenaho and J. Hartikainen (2002). "Natriuretic peptides during the development of doxorubicin-induced left ventricular diastolic dysfunction." *J Intern Med* 251(3): 228-34.
- Ochsle, K. and C. Bokemeyer (2004). "Kardiotoxizität und ihre therapeutischen Optionen." *Im Focus Onkologie* 10: 50-55.
- Ochsle, K. and C. Bokemeyer (2007). "Adäquate Begleitmaßnahmen bei Tumortherapie mit Anthrazyklinen." *Im Focus Onkologie* 4: 55-59.
- Oechsle, K. and C. Bokemeyer (2009). "Kardiotoxizitäten bei Chemo- und Radiotherapie." *Onkologie* 15: 157-162.
- Paiva, M. G., A. S. Petrilli, V. A. Moises, C. R. Macedo, C. Tanaka and O. Campos (2005). "Cardioprotective effect of dexrazoxane during treatment with doxorubicin: a study using low-dose dobutamine stress echocardiography." *Pediatr Blood Cancer* 45(7): 902-8.
- Paulides, M. and L. Wojnowski (2007). "Chemotherapeutics-induced heart failure." *Med Klin (Munich)* 102(7): 574-8.
- Pichon, M. F., F. Cvitkovic, K. Hacene, J. Delaunay, F. Lokiec, M. A. Collignon and A. P. Pecking (2005). "Drug-induced cardiotoxicity studied by longitudinal B-type natriuretic peptide assays and radionuclide ventriculography." *In Vivo* 19(3): 567-76.
- Ponisch, W. and D. Niederwieser (2006). "Late effects after chemotherapy." *Internist (Berl)* 47(3): 266-8, 270-72.
- Pudil, R., J. M. Horacek, A. Strasova, L. Jebavy and J. Vojacek (2008). "Monitoring of the very early changes of left ventricular diastolic function in patients with acute leukemia treated with anthracyclines." *Exp Oncol* 30(2): 160-2.

Rickenbacher, R. (2001). "Herzinsuffizienz: Diagnostik." *Swiss Medical forum* 1/2: 10-14.

Sandri, M. T., D. Cardinale, L. Zorzino, R. Passerini, P. Lentati, A. Martinoni, G. Martinelli and C. M. Cipolla (2003). "Minor increases in plasma troponin I predict decreased left ventricular ejection fraction after high-dose chemotherapy." *Clin Chem* 49(2): 248-52.

Sandri, M. T., M. Salvatici, D. Cardinale, L. Zorzino, R. Passerini, P. Lentati, M. Leon, M. Civelli, G. Martinelli and C. M. Cipolla (2005). "N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction?" *Clin Chem* 51(8): 1405-10.

Sawaya, H., I. A. Sebag, J. C. Plana, J. L. Januzzi, B. Ky, V. Cohen, S. Gosavi, J. R. Carver, S. E. Wiegers, R. P. Martin, M. H. Picard, R. E. Gerszten, E. F. Halpern, J. Passeri, I. Kuter and M. Scherrer-Crosbie (2011). "Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients." *Am J Cardiol* 107(9): 1375-80.

Scheidt, W. v. (2000). "Diagnostik der Herzinsuffizienz." *Internist (Berl)* 41: 115-126.

Schneider, J. W., A. Y. Chang and A. Garratt (2002). "Trastuzumab cardiotoxicity: Speculations regarding pathophysiology and targets for further study." *Semin Oncol* 29(3 Suppl 11): 22-8.

Singal, P. K. and N. Iliskovic (1998). "Doxorubicin-induced cardiomyopathy." *N Engl J Med* 339(13): 900-5.

Singal, P. K., T. Li, D. Kumar, I. Danelisen and N. Iliskovic (2000). "Adriamycin-induced heart failure: mechanism and modulation." *Mol Cell Biochem* 207(1-2): 77-86.

Snowden, J. A., G. R. Hill, P. Hunt, S. Carnoutsos, R. L. Spearing, E. Espiner and D. N. Hart (2000). "Assessment of cardiotoxicity during haemopoietic stem cell transplantation with plasma brain natriuretic peptide." *Bone Marrow Transplant* 26(3): 309-13.

Soker, M. and M. Kervancioglu (2005). "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* 26(8): 1197-202.

Stein, H., M. Hummel, K. Johrens and I. Anagnostopoulos (2007). "Klassifikation und Pathogenese der malignen Lymphome." *Internist (Berl)* 48(4): 351-61.

Stohr, W., M. Paulides, I. Brecht, A. Kremers, J. Treuner, T. Langer and J. D. Beck (2006). "Comparison of epirubicin and doxorubicin cardiotoxicity in children and adolescents treated within the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study (CWS)." *J Cancer Res Clin Oncol* 132(1): 35-40.

Suter, T. M. (2005). "Herbsttagung Schweizerische Gesellschaft für Kardiologie 2005. Was muss der Kardiologe von Zytostatika wissen?" *Kardiovaskuläre Medizin Bern*.

Suzuki, T., D. Hayashi, T. Yamazaki, T. Mizuno, Y. Kanda, I. Komuro, M. Kurabayashi, K. Yamaoki, K. Mitani, H. Hirai, R. Nagai and Y. Yazaki (1998). "Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration." *Am Heart J* 136(2): 362-3.

Swain, S. M. and P. Vici (2004). "The current and future role of dexrazoxane as a cardioprotectant in anthracycline treatment: expert panel review." *J Cancer Res Clin Oncol* 130(1): 1-7.

Swain, S. M., F. S. Whaley and M. S. Ewer (2003). "Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials." *Cancer* 97(11): 2869-79.

Swain, S. M., F. S. Whaley, M. C. Gerber, S. Weisberg, M. York, D. Spicer, S. E. Jones, S. Wadler, A. Desai, C. Vogel, J. Speyer, A. Mittelman, S. Reddy, K. Pendergrass, E. Velez-Garcia, M. S. Ewer, J. R. Bianchini and R. A. Gams (1997). "Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer." *J Clin Oncol* 15(4): 1318-32.

Tardi, P. G., N. L. Boman and P. R. Cullis (1996). "Liposomal doxorubicin." *J Drug Target* 4(3): 129-40.

Tissières, P. and M. Beghetti (2008). "Biomarker in der padiatrischen Kardiologie." *Paediatrica* 19/2: 19-20.

van Dalen, E. C., H. N. Caron, H. O. Dickinson and L. C. Kremer (2005). "Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines." *Cochrane Database Syst Rev*(1): CD003917.

van Dalen, E. C., H. N. Caron, H. O. Dickinson and L. C. Kremer (2008). "Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines." *Cochrane Database Syst Rev*(2): CD003917.

van Dalen, E. C., E. M. Michiels, H. N. Caron and L. C. Kremer (2006). "Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients." *Cochrane Database Syst Rev*(4): CD005006.

van Dalen, E. C., H. J. van der Pal, H. N. Caron and L. C. Kremer (2006). "Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy." *Cochrane Database Syst Rev*(4): CD005008.

van Dalen, E. C., H. J. van der Pal, H. N. Caron and L. C. Kremer (2009). "Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy." *Cochrane Database Syst Rev*(4): CD005008.

Weiss, R. B. (1992). "The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin?" *Semin Oncol* 19(6): 670-86.

Wouters, K. A., L. C. Kremer, T. L. Miller, E. H. Herman and S. E. Lipshultz (2005). "Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies." *Br J Haematol* 131(5): 561-78.

Zeeb, H. and M. Blettner (2001). "Steigende Inzidenz und Mortalität der Non-Hodgkin Lymphome. Eine epidemiologische Übersicht über neuere Studien zu Risikofaktoren des Non-Hodgkin Lymphoms." *Med Klin (Munich)* 96(2): 87-100.

8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Pazifische Eibe <i>Taxus brevifolia</i> Nutt.	7
Abbildung 2: Wahrscheinlichkeit für Herzinsuffizienz in %.....	11
Abbildung 3: Aminosäuresequenz des BNP und NT-proBNP.....	13
Abbildung 4: Struktur des Troponins als kontraktile Einheit.....	14
Abbildung 5: Flussdiagramm Studienablauf.....	17
Abbildung 6: vordefinierter, kombinierter Endpunkt	19
Abbildung 7: parasternal kurze Achse, linker und rechter Ventrikel.....	22
Abbildung 8: 4-Kammerblick, Messung der LVEF nach Simpson.....	23
Abbildung 9: Mitralklappeneinstrom PW-Doppler im 4-Kammerblick.....	23
Abbildung 10: 2-Kammerblick, Messung der LVEF nach Simpson.....	24
Abbildung 11: TAPSE, 4-Kammerblick.....	26
Abbildung 12: Bestimmung des Tei-Index.....	27
Abbildung 13: Inzidenz der einzelnen Endpunkte in Absolutzahlen.....	41
Abbildung 14: Box Plot: Gesamtverlauf BNP	42
Abbildung 15: Verlauf mediane BNP-Werte Baseline, nach drei Monaten, nach zwölf Monaten	43
Abbildung 16: Box Plot: Gesamtverlauf des NT-proBNP dichotomisiert nach dem medianen Alter von 49 Jahren, Männer	44
Abbildung 17: Box Plot: Gesamtverlauf des NT-proBNP dichotomisiert nach dem medianen Alter von 49 Jahren, Frauen	45
Abbildung 18: Einzelwerte des kardialen Markers BNP der Patienten, die einen Abfall der LVEF aufgewiesen haben. Absolutwerte BNP in pg/nl.	46
Abbildung 19: Einzelwerte des kardialen Markers NT-proBNP der Patienten, die einen Abfall der LVEF aufgewiesen haben. Absolutwerte NT-proBNP in ng/l.	47
Abbildung 20: Kaplan-Meier Analysen	48
Abbildung 21: Kaplan-Meier Überlebensanalysen	49

Tabelle 1:	Stadieneinteilung Non Hodgkin-Lymphom nach Ann Arbor	5
Tabelle 2:	Kumulative Schwellendosis der Anthrazykline	10
Tabelle 3:	Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien.....	18
Tabelle 4:	Übersicht häufig verwendeter Chemotherapieschemata	20
Tabelle 5:	Übersicht diastolische Dysfunktion.....	26
Tabelle 6:	Baselinevariablen	31
Tabelle 7:	Baselinvariablen Onkologische Daten.....	33
Tabelle 8:	Baselinvariablen Laborwerte	36
Tabelle 9:	Baselinevariablen Echokardiographie	39
Tabelle 10:	Mediane Werte der kardialen Marker BNP und NT-proBNP	47
Tabelle 11:	Multivariate Analyse Cox Regression.....	50
Tabelle 12:	Post-Hoc-Analyse: 4-Felder-Tafel	51
Tabelle 13:	NYHA-Klassifikation	57

9 Thesen

1. Anthrazykline, Taxane und Trastuzumab werden erfolgreich in der Therapie maligner Erkrankungen eingesetzt. Sie sind ein unverzichtbarer Bestandteil onkologischer Therapieregime.
2. Onkologika weisen eine Reihe von Nebenwirkungen auf. Eine relevante und anwendungslimitierende Toxizität stellt die Onkologika-induzierte Kardiomyopathie dar. Sie wird unter anderem bei bis zu 27 % der Patienten durch Anthrazykline, Taxane und Trastuzumab ausgelöst.
3. Die chronische Form der Anthrazyklin-induzierten Kardiotoxizität tritt als frühe Form innerhalb des ersten Jahres auf. Sie ist dosisabhängig und irreversibel.
4. Die natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP sind etablierte Marker in der Diagnostik der Herzinsuffizienz. Sie werden bei einer Volumenbelastung im Herzen ausgeschüttet.
5. Die natriuretischen Peptide konnten in unserer Untersuchung das Auftreten kardiotoxischer Nebenwirkungen nicht nachweisen.
6. In dieser Studie zeigten erhöhte BNP- und/oder NT-proBNP-Werte vor Therapiebeginn in der univariaten Analyse ein signifikant schlechteres kumulatives Überleben. In der multivariaten Analyse verliert BNP jede prognostische Bedeutung.
7. Troponin I ist Bestandteil der kontraktilen Einheit des Myokards. Troponine werden nicht nur bei der Myokardischämie, sondern auch bei entzündlichen und nekrotischen Läsionen und toxischen Substanzen ins Blut freigesetzt. Bei einem Cut Off-Wert von 0,5 ng/ml zeigten sich in der vorliegenden Arbeit keine Grenzwertüberschreitungen innerhalb der Patientenstichprobe vor, während oder nach der Chemotherapie.
8. Die Echokardiographie gilt als Goldstandard in der Diagnostik einer kardialen Dysfunktion. Echokardiographische Parameter der systolischen Ventrikelfunktion konnten in unserer Studie ebenfalls nicht als prognostische Marker Chemotherapie-induzierter Kardiomyopathie nachgewiesen werden.
9. Diastolische Funktionsparameter schienen als frühe Marker Onkologika-induzierter Kardiomyopathien in vorangegangenen Studien vielversprechend. Wir konnten im untersuchten Zeitraum jedoch keine signifikanten Korrelationen zwischen Echoparametern und dem Auftreten diastolischer Dysfunktionen als Zeichen einer kardialen Schädigung durch kardiotoxische Chemotherapeutika feststellen.
10. Eine Post-Hoc-Analyse hat gezeigt, dass Kardiotoxizität bei Fehlen des Symptoms Dyspnoe unwahrscheinlich ist. Kardiotoxizität wurde dabei über einen Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion definiert.

10 Anhang

Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN:

Name: Katja Jungandreas
Geburtsdatum : 14.01.1984
Geburtsort : Berlin
Nationalität: deutsch
E-Mail: k.jungandreas@web.de

AUSBILDUNG:

2004 – 2010 Medizinstudium an der Martin-Luther-Universität, Halle (Saale)
10 – 12/2010 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Abschluss Dezember 2010: Staatsexamen (Note 2,33)
08/2006 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1996 – 2003 Anne-Frank-Gymnasium, Berlin-Treptow
Abschluss : Abitur (Note 2,1)
1995 – 1996 14. Grundschule, Berlin-Treptow
1990 – 1995 2. Grundschule, Berlin-Friedrichshain

BERUFLICHE ERFAHRUNGEN UND PRAKTIKA:

01/2011 – 04/2011 Freiberufliche Tätigkeit als Hotelarzt
Shangri-La Resort & SPA, Villingili, Malediven
03/2010 – 07/2010 Praktisches Jahr Wahlfach in der Klinik für Diagnostische
Radiologie, Universitätsklinikum Halle (Saale)
12/2009 – 03/2010 Praktisches Jahr in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
im St. Elisabeth-Krankenhaus, Halle (Saale)
08/2009 – 12/2009 Praktisches Jahr in der Klinik für Innere Medizin
Fachbereich Kardiologie, Gastroenterologie und Geriatrie im
Klinikum Osnabrück, Osnabrück
09/2007 – 08/2008 120 Tage Famulatur
Klinik für Kardiologie, Kinderkardiologie, Diagnostische
Radiologie, Praxis für Pädiatrie, Halle (Saale)
12/2003 – 03/2004 Pflegepraktikum
Klinik für Kardiologie, Gynäkologie, Pädiatrie

Halle, den 17.10.2011

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Es ist mir bekannt, dass ich den Dokortitel nicht führen kann, bevor mir die Promotionsurkunde bzw. eine vorläufige Bescheinigung gemäß § 15 der Promotionsordnung ausgehändigt wurde.

Ort, Datum

Unterschrift

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre hiermit, dass es keine früheren Promotionsversuche gegeben hat. Die vorliegende Arbeit ist der erste Promotionsversuch, der von mir unternommen wird.

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater PD Dr. med. habil Axel Schlitt für die Überlassung dieses aktuellen Themas sowie für die umfassende und engagierte Betreuung bedanken.

Weiterhin möchte ich mich bei Dr. med. Hans-Georg Strauß und Dr. med. Wieland Voigt für die Unterstützung bei der Patientenrekrutierung und der Beantwortung onkologischer Fragen bedanken. PD Dr. med. Hennig Ebelte danke ich für die geduldige Einführung in die Echokardiographie. Ein besonderer Dank geht außerdem an die Tageskliniken und Stationen der Gynäkologie und der Hämatologie-Onkologie des Universitätsklinikums Halle (Saale) für die gute Kooperation im Rahmen der Blutentnahmen und Überlassung der Patientenakten. Dem gesamten Team der internistischen Funktionsabteilung danke ich für gute Zusammenarbeit. Allen voran danke ich Schwester Petra für ihre immer freundliche Unterstützung.

Manuela Schlitt bin ich besonders für ihre moralische Unterstützung und die motivierenden Worte dankbar.

Ein besonders großer Dank geht an meine Eltern Ulrich und Maritta sowie an meine beiden Schwestern Susan und Jana für ihre Motivation und Geduld.