

Kinderklinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der
Technischen Universität München, Kinderklinik Schwabing
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. St. Burdach)

**Sekundäre kardiale Veränderungen unter
Anthracyclintherapie im Kindesalter und ihre Relation zu
kardialen Proteinen**

Stefanie Doris Kromer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München zur Erlangung des
akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten
Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. R. M. Oberhoffer
2. Priv.-Doz. Dr. H. H. E. Baum

Die Dissertation wurde am 10.05.2005 bei der Technischen
Universität München eingereicht und durch die Fakultät für
Medizin am 14.09.2005 angenommen.

*Gewidmet meiner Mutter Brigitte Kromer
meinen Großeltern Viktoria und Friedrich Schön
und Mistral*

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| 1 | |
| 1.1 Zielsetzung der Arbeit | 1 |
| 2 | 3 |
| 2.1 Versuchsaufbau und Studiendesign | 4 |
| 2.2 Patientenkollektiv | 4 |
| 2.3 Chemische und strukturelle Grundlagen der Anthracycline | 4 |
| 2.4 Aufbau der Therapieprotokolle | 6 |
| 2.4.1 ALL: ALL-BFM 2000 | 7 |
| 2.4.2 Ewing- und Weichteilsarkome | 8 |
| 2.4.3 Non Hodgkin Lymphome (NHL-BFM 1995) | 8 |
| 2.4.4 Osteosarkome (COSS-1996) | 9 |
| 2.4.5 Hodgkintumore (HD-1995) | 9 |
| 2.5 Chemische und strukturelle Grundlagen der kardialen Markerproteine | 10 |
| 2.5.1 Brain-type natriuretic peptide (BNP) | 11 |
| 2.5.2 Troponin I | 11 |
| 2.6 Analysenmaterial und Probenverarbeitung | 13 |
| 2.6.1 Brain-type natriuretic peptide (BNP) | 14 |
| 2.6.2 Troponin I | 15 |
| 2.7 Echokardiographische Untersuchung | 15 |
| 2.8 Statistik | 16 |
| 3 | 19 |
| 3.1 Echokardiographie | 20 |
| 3.2 Proteine: BNP und Troponin I | 20 |
| 3.2.1 Brain-type natriuretic peptide (BNP) | 24 |
| 3.2.2 Troponin I | 24 |
| 3.3 Zusammenhang zwischen kardialen Proteinen und den echokardiographischen Parametern | 28 |
| 3.3.1 BNP und echokardiographische Parameter | 32 |
| 3.3.2 Troponin I und echokardiographische Parameter | 32 |
| 3.3.3 Relation von BNP und Troponin I mit echokardiographischen Parametern | 37 |
| 3.4 Patientenkasuistiken | 42 |
| 3.4.1 Patientenkasuistik eines Studienkindes mit Synovialsarkom | 43 |
| 3.4.2 Patientenkasuistik eines Studienkindes mit T-ALL | 43 |

| | | |
|-----------|--|----|
| 4 | <i>Diskussion</i> | 46 |
| | 4.1 Kritische Wertung des Studiendesigns | 46 |
| | 4.2 Echokardiographie | 46 |
| | 4.3 Kardiale Markerproteine | 50 |
| 5 | <i>Zusammenfassung</i> | 54 |
| 6 | <i>Anhang: Übersichtsabbildungen der Therapieprotokolle</i> | 57 |
| | 6.1 Therapieübersicht der ALL | 57 |
| | 6.2 Therapieübersichten der Ewing- und Weichteilsarkome | 62 |
| | 6.3 Therapieübersichten der Non Hodgkin Lymphome | 65 |
| | 6.4 Therapieübersicht der Osteosarkome | 67 |
| | 6.5 Therapieübersicht der Hodgkintumore | 69 |
| 7 | <i>Literaturverzeichnis</i> | 71 |
| 8 | <i>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis</i> | 77 |
| | 8.1 Abbildungen | 77 |
| | 8.2 Tabellen | 79 |
| 9 | <i>Danksagung</i> | 80 |
| 10 | <i>Lebenslauf</i> | 81 |

1 Einleitung

Die Einführung der Anthracyclinchemotherapeutika zur Behandlung von Krebs im Kindesalter hat zu einer signifikanten Verbesserung der rezidivfreien Überlebensrate geführt [Krischer 1997, S. 1544]. In Deutschland leben mittlerweile etwa 25 000 junge Erwachsene, welche eine kindliche Krebserkrankung überlebt haben [Stolze 2000]. Allerdings limitiert die Kardiotoxizität der Anthracycline immer noch deren therapeutisches Potential und gefährdet die kardiale Funktion vieler Patienten mit Krebs [Shan 1996, S. 47]. "Ein teuer erkaufter Erfolg" wurde in einem Artikel der Süddeutschen Zeitung im Jahr 2000 das Leben mit Spätschäden nach Chemotherapie bezeichnet [Stolze 2000].

Ca. 2/3 der pädiatrischen Patienten werden dauerhaft von ihrer Krebserkrankung geheilt, bis zu 60 % von ihnen entwickeln eine Kardiomyopathie. Die Kardiotoxizität der Anthracycline wurde jedoch nicht in präklinischen toxikologischen Studien entdeckt, sondern wurde erstmals während der initialen klinischen Behandlungsversuche offensichtlich. Die an Leukämie erkrankten Kinder wurden mit Daunorubicin, einem Anthracyclinderivat, behandelt [Basser 1993, S. 57]. Steinherz et al untersuchten Kinder nach Chemotherapie und fanden bei 23 % von ihnen eine anomale kardiale Funktion. Lipshultz et al fanden eine Gesamtinzidenz von 57 % kardialer Funktionsstörungen bei Nachuntersuchungen über fünfzehn Jahre [Hale 1994, S. 457]. Diese Funktionsstörungen traten in Form einer akuten, subakuten oder verzögerten Kardiomyopathie vier bis zu zwanzig Jahre nach Abschluss der Therapie auf [Singal 1998, S. 900]. Der dosisabhängige kardiotoxische Prozess kann in Form von atrialen und ventrikulären Rhythmusstörungen, bei wenigen Patienten als eine Perikarditis-Myokarditis [Fink 1995, S. 185, Doroshov, S. 843] und über eine Akkumulation von nekrotisierten Myozyten, welche initial klinisch nicht offensichtlich wird [Wakasugi 1993, S. 1529], bis zu einer klinischen dilatativen Kardiomyopathie mit plötzlichem Herztod in Erscheinung treten [Blatt 1995, S. 64].

Das Risiko für eine Schädigung des Herzens betrug 1,7 % bei einer kumulativen Anthracyclindosis von 100-399 mg/m² KO [Krischer 1997, S. 1544], erhöht sich auf 18 % bei einer Dosis von 500-600 mg/m² und auf 36 % bei >601 mg/m² [Singal 1998, S. 900].

Verschiedene Studien zeigten, dass ab einer kumulativen Dosis von 550 mg/m² ein unakzeptables hohes Risiko einer Kardiomyopathie besteht [Siveski-Iliskovic 1994, S. 10].

Steinherz et al fanden in einer Untergruppe von Studienpatienten, welche eine Gesamtdosis von mehr als 500 mg/m² Körperoberfläche (KO) Anthracycline infundiert bekommen hatten, im Rahmen von Nachuntersuchungen über einen Zeitraum von zehn Jahren bei 63 % eine anomale kardiale Funktion [Hale 1994, S. 457].

Deshalb wurde trotz einer individuellen Toleranz der Patienten gegenüber Anthracyclinen eine rechnerische Dosislimitation von 500 mg/m² KO vorgeschlagen, als eine Strategie, um das Risiko einer Kardiomyopathie zu verkleinern [Singal 1998, S. 900]. Weitere Risikofaktoren für eine Kardiomyopathie sind die gleichzeitige Gabe von zwei Anthracyclinderivaten, z. B. Daunorubicin und Doxorubicin in einer hohen maximalen oder kumulativen Dosis, radioaktive Bestrahlung in Feldern, welche das Herz einschließen, Kombination mit Zyklophosphamid, junges Alter, weibliches Geschlecht, eine Trisomie 21 und schwarze Hautfarbe [Krischer 1997, S. 1544].

Mit zunehmend höheren Überlebensraten bei Leukämien im Kindesalter rücken Fragen der Überlebensqualität immer mehr in den Vordergrund. Von großer Bedeutung für eine therapiebegleitende Verlaufsuntersuchung sind daher nicht invasive, einfach durchführbare Untersuchungen [Geidel 1991, S. 260], wie beispielweise die Bestimmung kardialer Markerproteine, um schon in der initialen Behandlungsphase Patientengruppen zu identifizieren, die wegen möglicher erhöhter kardialer Anfälligkeit eine modifizierte Therapie benötigen.

1. 1 Zielsetzung der Arbeit

Bis jetzt ist kein biochemischer Marker bekannt, frühe kardiale Schädigung als beginnendes Anzeichen einer sich entwickelnden anthracyclininduzierten Kardiomyopathie z. B. in Form eines Abfalls der Faserverkürzungsfraction (FS) aufzuzeigen [Wassmuth 2001, S. 1007]. Um ein individuell erhöhtes Kardiomyopathierisiko erkennen zu können, wäre ein biochemischer Marker, welcher eng mit einer kardialen Funktionsstörung korreliert, sinnvoll. Aus diesem Grunde ist es wünschenswert, einen schnell und preiswert aus dem Serum zu bestimmenden Marker zu etablieren, der als Verlaufsparemeter einen Hinweis auf eine sich entwickelnde Kardiomyopathie gibt.

In dieser Arbeit soll geprüft werden, ob sich bei Kindern nach Anthracyclingabe eine Erhöhung der Proteine Troponin I und B-typ natriuretisches Peptid (BNP) als frühe Parameter einer kardialen Funktionsstörung im Serum feststellen lässt, und ob diese eine Vorhersage über das Ausmaß der kardialen Schädigung selbst erlaubt.

Die zu überprüfenden Hypothesen sind:

1. Troponin I und BNP sind Proteine, welche noch vor dem echokardiographischen oder klinischen Korrelat eine kardiale Schädigung nach Anthracyclingabe anzeigen.
2. Das Ausmaß und die Dauer der Erhöhung sind prognostische Parameter für die Entwicklung kardialer Veränderungen.

2 Patienten und Methodik

2. 1 Versuchsaufbau und Studiendesign

Alle Kinder und Jugendliche, bei welchen im Zeitraum von März 2000 bis Dezember 2000 an der Kinderklinik und Kinderpoliklinik der Technischen Universität im Krankenhaus München Schwabing eine neue maligne Erkrankung oder ein neu aufgetretenes Rezidiv einer malignen Erkrankung diagnostiziert wurde, und deren Therapieprotokolle Anthracycline enthielten, wurden nach Einverständniserklärung durch die Eltern prospektiv untersucht. Das Studiendesign beinhaltete mehrere echokardiographische Untersuchungen und eine Analyse der im Verlauf gewonnenen Blutproben bezüglich der Proteine BNP und Troponin I.

Unmittelbar vor und am dritten oder vierten und siebten Tag nach Anthracyclintherapie wurden Blutentnahmen durchgeführt. Vor der Anthracyclintherapie, sowie vor jedem erneuten Behandlungsblock mit Anthracyclinen wurde eine Farbdoppler-Echokardiographie zum Ausschluss struktureller kardialer Anomalien und Bestimmung der Ausgangswerte kardialer Dimension und Funktion durchgeführt. Alle Patienten hatten vor Therapie ein echokardiographisch strukturell und funktionell normales Herz. Die Untersuchung wurde einen Monat nach Abschluss der Therapie wiederholt, um Anzeichen einer möglichen Herzschiädigung zu diagnostizieren. Ein Jahr nach Therapie erfolgte eine erneute Bestimmung der Proteine im Blut mit echokardiographischer Verlaufsuntersuchung.

2. 2 Patientenkollektiv

Ausgewertet wurden die Daten von zwanzig Patienten. Es handelte sich um zehn Mädchen und zehn Jungen im Alter von drei bis siebzehn Jahren (Median 10 Jahre), mit einem Körpergewicht von 10,5 bis 103,0 kg (Median 23,3 kg) bei einer Größe von 88 bis 186 cm (Median 132 cm).

Sieben Patienten waren an einer neu aufgetretenen oder einem Rezidiv der ALL erkrankt, jeweils drei Patienten sind der Gruppe der Ewing-Sarkome, der Weichteilsarkome und der

Non Hodgkin Lymphome zuzuordnen. Bei jeweils zwei Patienten wurde die Diagnose eines Osteosarkoms oder Hodgkin Lymphoms gestellt.

Die kumulative Anthracyclindosis ergab sich aus den verschiedenen Behandlungsprotokollen und lag zwischen 50,00 und 400,00 mg/m² KO (Median 177,04 mg/m²). Tabelle 1 gibt eine Übersicht der Patientencharakteristik [nach Koch 1991, S. 263].

Tabelle 1: Patientencharakteristik der Studienkinder:

| | |
|-----------------------------|--------------------------|
| Patienten | 20 |
| Männl./weibl. | 10/10 |
| Altersmedian | 10 Jahre (3-17) |
| Diagnosen | |
| ALL | 7 |
| Ewingsarkom | 3 |
| Weichteilsarkom | 3 |
| Non Hodgkin Lymphom | 3 |
| Osteosarkom | 2 |
| Hodgkin Lymphom | 2 |
| Anthracyclintherapie | |
| Mediane Kumulativdosis | 177,04 mg/m ² |
| Mediane Therapiedauer | 4,5 Monate |

2.3 Chemische und strukturelle Grundlagen der Anthracycline

Anthracycline gehören zur Gruppe der Antibiotika. Daunorubicin wurde 1963 in Italien aus Kulturen von *Streptomyces peucetius* isoliert. Bald darauf wurden Analoga entwickelt, u. a. das weniger kardiotoxische Epirubicin [Hale 1994, S. 457].

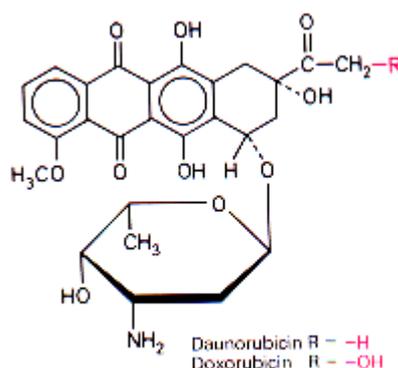


Abbildung 1: Struktur von Daunorubicin und Doxorubicin [Forth 1998, S. 808]

R entspricht bei Daunorubicin: -H

R entspricht bei Doxorubicin: -OH

Der genaue Schädigungsablauf bei der Entstehung einer Kardiomyopathie durch Anthracycline ist noch nicht bekannt. Es wird ein multifaktorieller Schädigungsmechanismus angenommen, welcher für die Veränderungen verantwortlich ist. Ein gemeinsamer Nenner der meisten Vorschläge ist die Beteiligung von Sauerstoffradikalen [Siveski-Iliskovic 1994, S. 10]. Die chemische Struktur ist durch die randständigen Sauerstoffmoleküle anfällig für die Erzeugung freier Radikale (siehe Abbildung 1).

Daraus resultiert eine oxidative Belastung und somit eine Schädigung myokardialer Zellen. Diese Vakuolisierung führt zu Veränderungen im Myokard bis hin zum langsamen Verlust von Myofibrillen [Singal 1998, S. 900].

Ferner induzieren freie Radikale eine Lipidperoxidation, wodurch Zellmembranen zerstört werden und somit der Zelltod eintritt.

Beide Mechanismen, sowohl die oxidative Belastung als auch die Lipidperoxidation bewirken eine Interaktion mit der Kern- oder Mitochondrien-DNA. Dort wird die Aktivität der Topoisomerase II, ein notwendiges Enzym zur DNA-Replikation, gestört und verursacht dadurch Strangbrüche [Hale 1994, S. 458] oder induziert einen Basenaustausch [Monti 1995, S. 193]. In der Nähe der sakrotubulären Kalziumpumpe treten überflüssige Reduktions- und

Oxidationszyklen auf. Dieser reaktive Sauerstofffluss ist groß genug, um einen stadienspezifischen Gewebeschaden zu produzieren [Doroshov, S. 844]. Die daraus resultierende zelluläre Calciumüberladung ist verbunden mit einer Reduktion der Bioaktivität. Die so entstehenden Sauerstoffradikale und Alkylabkömmlinge begünstigen wiederum eine mitochondriale Dysfunktion [Fu 1990, S. 15]. Das Herz ist wegen des besonderen Reichtums an Mitochondrien und der geringen Anzahl an Enzymen der Antioxidation dafür besonders anfällig [Hale 1994, S. 458].

Da Kardiomyozyten nicht proliferierende Zellen sind, ist ihr DNA-Reparaturmechanismus nicht sehr aktiv [Monti 1995, S. 196].

Ab einem Alter von sechs Monaten ist die endgültige lebenslängliche Anzahl von Myozyten erreicht, d. h. zerstörte Myozyten werden nicht ersetzt. Um einen entstandenen Schaden zu kompensieren, vergrößern sich die verbleibenden Zellen. Dies führt zu einer Zunahme des interstitiellen Gewebes und zu einer Fibrosierung [Hale 1994, S. 458].

Unter dem Mikroskop sind der Verlust von Myofibrillen, eine Schwellung der Mitochondrien und des sarkoplasmatischen Retikulums [Siveski-Iliskovic 1994, S. 13], sowie eine zytoplasmatische Vakuolisierung und weitgestreute Myozytennekrosen zu erkennen [Hale 1994, S. 458].

Durch Lyse der betroffenen Myozyten und einen vorübergehenden zytoplasmatischen Membranintegritätsverlust werden herzmuskelspezifische Proteine, wie zum Beispiel BNP und Troponin I freigesetzt, welche eine Schädigung der Herzmuskelzelle anzeigen [Fink 1995, S. 185].

2. 4 Aufbau der Therapieprotokolle

Bei allen Therapieprotokollen wird die Anthracyclindosis ausschließlich nach der Körperoberfläche, welche jeweils vor Beginn eines Behandlungsabschnittes neu ermittelt werden soll, berechnet. Vor jedem erneuten Behandlungsblock mit Anthracyclinen sind ein EKG und eine Herzechuntersuchung vorgesehen. Falls die Faserverkürzungsfraction (FS) $< 30 \%$ beträgt, eine deutliche Verminderung der FS im Vergleich zum Ausgangsbefund festzustellen ist, Zeichen einer Herzinsuffizienz auftreten, die ejection fraction (EF) $< 35 \%$ oder die EF um mehr als 10% gegenüber dem Ausgangsbefund vermindert sind, soll das Anthracyclinderivat nur nach Rücksprache mit der Studienleitung eingesetzt werden [GPOH

COSS - 1996, S. 42, ALL - BFM 2000, S. 43]. Eine patientenindividuelle Modifikation der Therapie ist im Ausnahmefall nach Rücksprache mit der Studienleitung möglich gewesen. Nachfolgend werden die Therapiearme der Studienpatienten beschrieben.

2. 4. 1 ALL: ALL - BFM 2000

Insgesamt sieben Kinder wurden nach der ALL - BFM 2000 Studie therapiert. Zwei Kinder wurden dem Niedrigen-, drei dem Mittleren- und zwei dem Hochrisikotherapiearm zugeordnet.

Bei der Therapie der ALL nach der ALL - BFM 2000 Studie beginnen alle Patienten mit einer Prednison-Vorphase.

Hieran schließt sich das Protokoll I an. Im Protokoll I ist am 8., 15., 22. und 29. Tag Daunorubicin in der Dosierung von 30 mg/m²/ED als Kurzinfusion über eine Stunde vorgesehen.

Bei allen Kindern der Anthracyclinstudie schloss sich nach etwa zwei Wochen Pause an das Protokoll I das Protokoll M an, welches die Behandlung mit 6-Mercaptopurin und Methotrexat vorsieht.

Zwei Wochen nach Beendigung beginnt die Behandlung mit Protokoll II oder Protokoll III. In Protokoll II ist Doxorubicin an denselben Tagen in der Dosierung von 30 mg/m²/ED vorgesehen. Im Gegensatz dazu wird Doxorubicin in Protokoll III in derselben Dosierung allerdings nur an den Tagen eins und acht verabreicht. Der detaillierte Therapieplan befindet sich im Anhang (siehe Anhang, Abbildung 19-20).

2. 4. 2 Ewing- und Weichteilsarkome (CWS-1996)

Ewing- und Weichteilsarkome werden nach dem CWS-96 Protokoll therapiert.

Das EURO-E.W.I.N.G. 99 sieht bei der Behandlung der Ewing-Sarkome in den ersten sechs präoperativen Therapieblöcken, welche im Abstand von drei Wochen verabreicht werden, die Anwendung von Doxorubicin in der Dosierung von 20 mg/m²/d p.i. über vier Stunden an drei aufeinander folgenden Tagen vor (gemäß Abbildung 22 im Anhang).

Bei der Therapie der Weichteilsarkome wird u. a. zwischen lokalisierten, chemotherapiesensiblen Weichteilsarkomen (RMS-Tumore) und lokalisierten fraglich oder

mäßig chemotherapiesensiblen Weichteilsarkomen (NON-RMS-Tumore) unterschieden. Im High Risk Arm B für lokalisierte RMS-Tumore wird das Anthracyclinderivat in den Wochen 4, 13 und 22 jeweils am ersten Tag in der Dosierung von 150 mg/m^2 i. v. in einer 5 % - Dextroselösung als Kurzinfusion über sechs Stunden gegeben. Im High-risk Zweig A der NON-RMS-Tumoren wird Adriamycin in der Dosierung von 40 mg/m^2 i. v. als Infusion über 2x3 Stunden an den Tagen 1 und 2 zur 4., 13. und 22. Woche appliziert. Im Zweig B soll Epirubicin in 150 mg/m^2 in einer 5 % - Dextroselösung als Kurzinfusion über sechs Stunden am Tag 1 der 4., 13. und 22. Woche verabreicht werden. Die kumulative Dosis von Adriamycin der High-Risk A Gruppe beträgt 240 mg/m^2 und für Epirubicin der High-risk B Gruppe 450 mg/m^2 (siehe Abbildung 23 im Anhang).

2. 4. 3 Non Hodgkin Lymphome (NHL-BFM 1995)

Das Behandlungsprotokoll NHL-BFM 95 für Non Hodgkin Lymphome unterteilt sich in drei Therapiearme. In den Armen SR und MR wird in Protokoll I Daunorubicin in der Dosierung von $30 \text{ mg/m}^2/\text{d}$, p. i. über eine Stunde an den Tagen 8, 15, 22 und 29 verabreicht. Bei Therapiearm MR schließt sich an das anthracyclinfreie Protokoll M das Protokoll II an. In diesem wird Doxorubicin in derselben Dosierung und zeitlichen Abfolge wie Daunorubicin in Protokoll I verabreicht. Die Therapie im dritten Arm HR besteht aus einer zytoreduktiven Vorphase und den vier Therapiekursen A-B-A-B oder den fünf Therapiekursen AA-BB-CC-AA-BB. Sowohl in Kurs B als auch in BB sind jeweils zwei Gaben im Abstand von vierundzwanzig Stunden Doxorubicin in der Dosierung von $25 \text{ mg/m}^2/\text{ED}$ p. i. über eine Stunde an den Tagen vier und fünf vorgesehen. Nach einer Schädelbestrahlung folgt Protokoll II mit der oben beschriebenen Verabreichung von Doxorubicin (gemäß Abbildung 24 im Anhang).

2. 4. 4 Osteosarkome (COSS-1996)

Die Patienten der Osteosarkome wurden nach dem COSS-96 Protokoll behandelt. Beide Patienten wurden in den Standardrisikozweig eins randomisiert. Die Standardrisikogruppe enthält alle Patienten, welche nicht sämtliche Bedingungen erfüllen, um einer der anderen Risikogruppe (niedriges versus hohes Risiko) zugeordnet zu werden, d. h. Tumolvolumen

≤150 ml, bei Regressionsgrad III – VI oder Tumolvolumen > 150 ml bei Regressionsgrad I – IV. Als Anthracyclin kommt Doxorubicin in einer Dosierung von 90 mg/m² als Dauerinfusion über achtundvierzig Stunden zum Einsatz. In den Wochen 1, 11, 20 und 29 wird das Anthracyclinderivat verabreicht (siehe Abbildung 25 im Anhang).

2. 4. 5 Hodgkintumore (HD-1995)

Die Therapie der Hodgkintumoren erfolgt nach der Therapiestudie HD-95. Im Abstand von vier Wochen werden die beiden Anthracyclin enthaltenen Blöcke verabreicht. Darin ist jeweils am 1. und 15. Tag Adriamycin 40 mg/m²/Dosis als vierstündige i. v. Infusion vorgesehen. Für lymphoblastische Lymphome und periphere T-Zell-Lymphome sieht der Therapieplan für den MR Zweig die Protokolle I und II und das anthracyclinfreie M Protokoll vor. Im Protokoll I wird an den Tagen 8, 15, 22 und 29 Daunorubicin in der Dosierung von 30 mg/m²/d, p. i. über eine Stunde verabreicht. Im Protokoll II wird an denselben Tagen in derselben Dosierung Doxorubicin appliziert (vergleiche Abbildung 26 im Anhang).

2. 5 Chemische und strukturelle Grundlagen der kardialen Markerproteine BNP und Troponin I

2. 5. 1 Brain–type natriuretic peptide (BNP):

Das Herz sezerniert zwei natriuretische Peptide. Im Jahr 1981 wurde erstmals das Vorkommen eines natriuretischen Faktors im Atrium beschrieben. Kurz darauf konnte das atrial natriuretic peptide (ANP) isoliert werden. Sieben Jahre später wurde das brain-type natriuretic peptide (BNP) entdeckt. Beide Proteine wurden nach dem Gewebe benannt, in welchem sie zuerst isoliert werden konnten. ANP im Herzen, BNP im Gehirn von Schweinen. Ferner wird CNP aus dem Gefäßendothel freigesetzt. Diese Proteine sind zwingend wichtig für die Wasser- und Natriumhomöostase. Sie werden bei Belastung und Erhöhung der myokardialen Wandspannung freigesetzt, unterliegen der neurohumoralen Stimulation (Noradrenalin und Angiotensin II) und bewirken eine Natriuresis, Diuresis und dadurch eine Hypotension [Klinge 1998, S. 684, Vogeser 2001, S. 29, Luchner 2003, S. 20]. ANP wird ausschließlich von den atrialen Myozyten sezerniert, BNP hingegen sowohl aus dem Atrium als auch aus dem Ventrikel. Ferner unterliegt BNP im Gegensatz zu anderen kardialen Hormonen keiner circadianen Rhythmik und wird von körperlicher Position und Aktivität nicht beeinflusst [Klinge 1998, S. 684].

Das proBNP wird nach der Sekretion in das inaktive N-terminale-proBNP und das endokrinologisch aktive 32 Aminosäurepeptid BNP gespalten. NT-proBNP zeigt im Gegensatz zu ANP in Blutproben eine Stabilität über zweiundsiebzig Stunden bei Raumtemperatur, und ist dadurch besser nachzuweisen. Das aktive Peptid (BNP) fördert die Natriuresis, Diuresis und Vasodilatation komplementär zum Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem.

BNP-Konzentrationen sind erhöht bei Patienten mit bestimmten kardialen Erkrankungen, insbesondere bei chronischer Herzinsuffizienz mit erniedrigter systolischer Funktion in der Echokardiographie [Vogeser 2001, S. 29].

Es liegen unterschiedliche Studien vor, welche für die Höhe von BNP sowohl eine negative Korrelation mit der diastolischen als auch mit der systolischen Funktion darlegen [Hyakawa 2001, Nousiainen 2002, S. 228]. BNP detektiert ferner eine beeinträchtigte Relaxation bei diastolischer Dysfunktion. Ebenso korrelieren die ANP- und BNP-Konzentrationen mit einer

Einteilung der New York Heart Association, einer Klassifikation nach klinischem Schweregrad der Herzinsuffizienz, und der ejection fraction als Maß der systolischen Funktion. Hohe BNP-Konzentrationen sind mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden [Mair 1999, S. 138]. Suzuki et al benennt BNP als einen wichtigen Marker linksventrikulärer Dysfunktion, vermutlich auch hinsichtlich Diagnose, Therapie und Prognose [Suzuki 1998, S. 362]. In den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology haben die natriuretischen Peptide bereits Eingang in die Basisdiagnostik gefunden [Herzmedizin 2002, S. 218]. Nousiainen et al zeigten eine signifikante umgekehrt proportionale Korrelation zwischen der Erniedrigung der Faserverkürzungsfraktion und der Erhöhung der Plasmakonzentration von BNP, sowie der E/A Ratio. Ebenso erkannte Nousiainen et al einen möglichen Zusammenhang zwischen der BNP-Plasmakonzentration und linksatrialen Diametern [Nousiainen 2002, S. 231].

Suzuki et al maßen seriell bei siebenundzwanzig erwachsenen Patienten unter Anthracyclintherapie BNP und andere kardiale Hormone. Nur BNP zeigte einen Anstieg (Ausgangswert 31.1 +/- 7.16, nach Chemotherapie 58.1 +/- 12.8 pg/ml) während der Anthracyclintherapie. Bei den meisten Patienten zeigte sich eine vorübergehende Erhöhung mit einem Peak am dritten und siebten Tag und normalisierte sich innerhalb von zwei Wochen, indem es durch die neutrale Endopeptidase abgebaut wurde. Patienten mit einer andauernden Erhöhung von BNP zeigten eine schlechtere Prognose. Zwei der drei Patienten mit einer dauerhaften Erhöhung starben wegen kardialer Dysfunktion. Die pathologische Veränderung der E/A Ratio, ein echokardiographischer Parameter der diastolischen Funktion, korrelierte mit der erhöhten BNP-Konzentration bei einigen Patienten. Daraus folgerten die Studienleiter eine mögliche Voraussagefunktion von BNP auf die kardiale Dysfunktion [Suzuki 1998, S. 362].

Eine Erhöhung der BNP-Plasmakonzentration konnte Okumura et al bei allen Patienten, welche während oder nach Therapie Herzschäden entwickelten, dokumentieren, noch bevor die strukturellen Veränderungen am Herzen in der Radionuklidangiographie quantifiziert wurden [Okumura 2000, S. 161].

2. 5. 2 Troponin I:

Der Troponin-Komplex ist in der quergestreiften Muskulatur in Verbindung mit dem Protein Tropomyosin in regelmäßigen Abständen entlang des dünnen Filaments angeordnet [Dade Behring 1999].

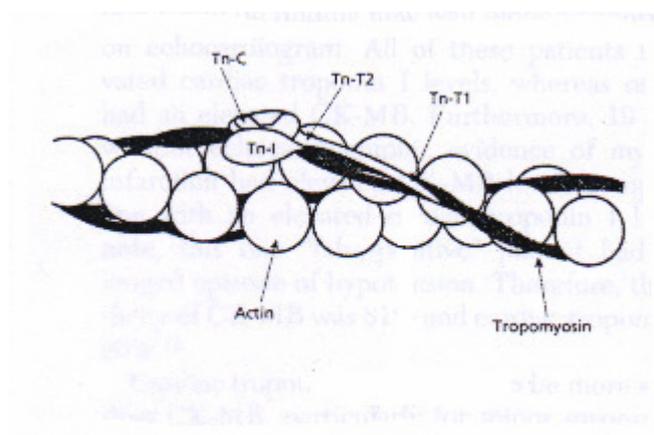


Abbildung 2: Aufbau von Troponin [Brown 1997]

Der Troponin-Komplex besteht aus drei charakteristischen Polypeptidkomponenten: Troponin C vermittelt die Kalziumbindung, Troponin I die Aktinomyosin-ATPasenhemmung und Troponin T die Tropomyosinbindung. Dadurch wird die kalziumabhängige Wechselwirkung von Myosin und Aktin reguliert, welche eine wesentliche Rolle bei der Muskelkontraktion spielt [Dade Behring 1999]. Kardiales Troponin I unterscheidet sich von skelettalem Troponin I durch eine signifikante Reihenfolge in der Sequenz von einunddreißig Aminosäuren, so dass eine sehr spezifische Aussage über eine mögliche kardiale Schädigung gemacht werden kann. Ab dem neunten postpartalen Monat ist kardiales Troponin I ausschließlich im Myokard lokalisiert. Sowohl Troponin I als auch Troponin T werden innerhalb weniger Stunden nach myokardialer Zellschädigung ins Blut ausgeschüttet und verbleiben dort für einige Tage. Die Halbwertszeit von Troponin I beträgt ca. zwei Stunden. Troponin I wird nach einem Myokardinfarkt kontinuierlich freigesetzt, bis sich die Plasmakonzentration nach zehn bis vierzehn Tagen wieder normalisiert [Brown 1997, S. 2].

Kardiales Troponin I ist der bisher am meisten beschriebene und in der Anwendung bevorzugte Biomarker für myokardiale Schädigung, welcher mit seiner nahezu absoluten Spezifität gegenüber myokardialem Gewebe als sehr sensitiv beschrieben wird [The Joint

European Society of Cardiology 2000, S. 1504]. In einer prospektiven Studie 1995 wurden das vor allem im Herzmuskel vorkommende Isoenzym der Creatinphosphokinase (CK-MB) und das kardiale Troponin T (cTnT) bei zweiundzwanzig Kindern gemessen. Vor Beginn der Therapie lagen die Werte aller Kinder im Normbereich. Bis zweiundsiebzig Stunden nach Anthracyclingabe konnte keine oder nur eine sehr geringfügige Erhöhung beider Proteine und echokardiographisch keine kardiale Dysfunktion festgestellt werden [Fink 1995, S. 185].

In einer Studie von Lipshultz 1999 wurden die cTnT-Konzentrationen bei Kindern gemessen, bei welchen auf Grund ihrer Anthracyclintherapie die Gefahr bestand, eine Herzschiädigung zu erleiden. Bei sieben von fünfzehn Kindern, die Anthracyclininfusionen erhielten, wurde eine geringfügige Erhöhung der cTnT-Konzentration nach der ersten Verabreichung von Anthracyclinen zwischen dem ersten und dritten Tag nachgewiesen. Es zeigten sich cTnT-Erhöhungen (signifikant) bis auf einen Wert von $0,06 \pm 0,02$ ng/ml, der Normbereich des Tests liegt bei $< 0,01$ ng/ml. Neun Monate später konnten im Herzecho bei elf Kindern erste Veränderungen in Form einer verminderten linksventrikulären Wanddicke und linksventrikulärer Dilatation diagnostiziert werden. Für cTnI liegen solche Untersuchungen noch nicht vor. Die hohe Sensitivität und Spezifität des cTnI zum Nachweis einer auch minimalen Herzschiädigung legt aber den Schluss nahe, dass auch cTnI zum Nachweis einer anthracyclininduzierten Schädigung des Myokards eingesetzt werden kann. So zeigen Patienten mit einer cTnI Erhöhung eine schlechtere Posttransplantationsüberlebenszeit aufgrund einer Ischämie, z. B. nach längerer extrahospitalen Reanimation [Lipshultz 1997, S. 2641] auf, welchen ein Spenderherz transplantiert wurde. Kardiale Troponin I-Werte sind im allgemeinen bei Kindern, auch jenen mit einer stabilen stationären kardialen Erkrankung, nicht erhöht. Eine signifikante Erhöhung von Troponin I im Zusammenhang mit einer akuten Erkrankung können auf ein schlechtes Outcome hinweisen [Hirsch 1997, S. 872].

2. 6 Analysenmaterial und Probenverarbeitung

Für die BNP-Analyse wurde EDTA-Blut (ein Röhrchen mit 3,5 ml), für Troponin I Heparinblut (2 ml Vollblut) benötigt. Die Proben wurden im Kinderhauslabor der Kinderklinik und Kinderpoliklinik der Technischen Universität abzentrifugiert und das Plasma bei minus 70°C tiefgefroren. Innerhalb von 48 Stunden wurden die Proben gekühlt ins klinisch-chemische Labor des Deutschen Herzzentrums (Leiter Prof. Dr. Vogt) gebracht und dort analysiert.

2. 6. 1 Brain-type natriuretic peptide (BNP):

BNP wurde in EDTA-Blutproben mit Hilfe des BNP Triage meter® Gerätes der Firma Biosite, San Diego, CA, USA, gemessen. In eine Probenöffnung, befindlich auf einer Einmal-Kassette, werden etwa 250 µl Plasma aufgebracht. Das Plasma läuft über eine Kapillare in eine Reaktionszone, in welcher das zu analysierende BNP mit lyophilisierten Fluoreszenz markierten mono- und polyklonalen Mausantikörpern bindet. Diese werden in einer getrennten Zone erfasst, während das überschüssige Plasma und die ungebundenen Antikörperkonjugate in eine Abfallzone laufen. Die Inkubationszeit beträgt etwa zehn Minuten. Über ein Fluoreszenzlaserlesegerät wird die Konzentration gemessen. Der empfohlene Referenzwert (cut-off-Wert) beträgt < 50 pg/ml. Ferner gibt der Hersteller als typische Konzentrationen für die vier Klassen der New York Heart Association folgende Konzentrationen an: NYHA I 83 ng/ml, NYHA II 233 ng/l, NYHA III 456 ng/l, NYHA IV 1124 ng/l (n>50 in jeder Gruppe). Bei Untersuchungen über die Variationsbreite wurde in der Gruppe der niedrigen Konzentrationen bei einer mittleren Konzentration von 19.3 ng/l ein Variationskoeffizient von 8,4 % und in der Gruppe der hohen Konzentrationen bei einer mittleren Konzentration von 329 ng/l ein Variationskoeffizient von 8 % ermittelt. Ferner betrug der Median bei Untersuchungen zum Normalwertintervall (n = 304) 7,4 ng/ml, 50,3 ng/l auf der 97.5. Perzentile [Vogeser 2001, S. 30].

2. 6. 2 Troponin I:

Troponin I wurde mit dem Stratus® CS immunochemisches Analysesystem der Firma Dade Behring, GmbH Marburg, analysiert. Das Stratus® CS cTnI-Verfahren ist ein Sandwich-Immunoassay, welcher auf der Festphasen-Radial-Partition-Immunoassay (RPIA) Technologie basiert. Bei diesem Verfahren werden an Dendrimere gebundene monoklonale Antikörper auf eine im cTnI-TestPak enthaltene quadratische Glasfasermatrix gegeben. Diese Antikörper erkennen eine charakteristische Antigen-Bindestelle des kardialen Troponin I-Moleküls. Anschließend wird die Patientenprobe auf die Reaktionszone gegeben und reagiert mit den immobilisierten Antikörpern. Nach einer kurzen Inkubation wird ein Konjugat aus enzym-markierten monoklonalen Antikörpern, welche gegen eine zweite charakteristische Antigen-Bindestelle am kardialen Troponin I-Molekül gerichtet sind, auf die Reaktionszone des Papiers pipettiert. Während der zweiten Inkubationsphase reagieren die enzym-markierten

Antikörper mit dem gebundenen kardialen Troponin I, wobei ein Antigen-Antikörper-markiertes Antikörper-Sandwich entsteht. Die ungebundenen markierten Antikörper werden anschließend mit Hilfe einer Substrat-Waschlösung aus der Reaktionszone ausgewaschen. Durch das Einbringen des Enzym-Substrats in die Waschlösung findet die Initiierung der Enzymaktivität zeitgleich mit dem Auswaschen statt. Die enzymatische Rate des gebundenen Anteils steigt direkt mit der Konzentration des kardialen Troponin I in der Probe an. Die Reaktionsrate kann mit Hilfe eines optischen Systems gemessen werden, welches die Reaktionsrate anhand der Oberflächenfluoreszenz überwacht. Alle mit den Analysedaten zusammenhängenden Funktionen werden vom Mikroprozessor des Analysesystems gesteuert. Bei der Bestimmung des Referenzintervalls lagen 95 % der getesteten offensichtlich gesunden Individuen im Bereich von 0,00 bis 0,06 ng/ml. Der Wert der 95. Perzentile 0,01 ng/ml. Der empfohlene cut-off-Wert beträgt 0,05 ng/ml [Dade Behring 1999].

2.7 Echokardiographische Untersuchung

Bei der Ultraschalluntersuchung wurden mehrere Herzzyklen in 2 D- und M-mode in der parasternalen langen Achse zur Bestimmung der linksventrikulären Dimension videodokumentiert, bzw. auf geräteinterner Harddisk zur Nachbearbeitung und Ausmessung gespeichert.

Die Dokumentation dieser Messungen diente der Bestimmung der Parameter enddiastolischer und end-systolischer Ventrikeldurchmesser und -wanddicken, und der Berechnung der FS des linken Ventrikels. Dazu wurde ein M-Mode-Echokardiogramm des linken Ventrikels in Standardposition in Höhe der Spitze der Mitralklappensegel angefertigt.

Die enddiastolischen Messpunkte von Ventrikelseptumdicke, des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers, der Dicke der linksventrikulären Hinterwand und endsystolischen Durchmessers des linken Ventrikels sind Abbildung 3 zu entnehmen.

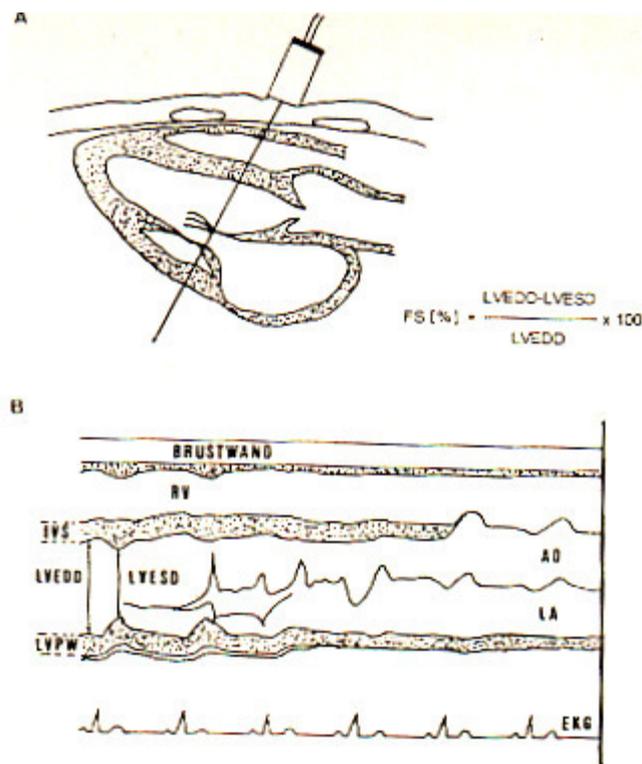


Abbildung 3: Darstellung eines echokardiographischen Longitudinalscans anatomisch [A] und als M-mode Echokardiogramm [B] mit eingezeichneten Messpunkten für die Berechnung der Faserverkürzungsfraction (FS)
 RV= rechter Ventrikel; IVS= Ventrikelseptum; LVEDD, LVESD= linksventrikulärer enddiastolischer bzw. endsystolischer Durchmesser; LVPW= linksventrikuläre Hinterwand; AO= Aorta; LA= linker Vorhof [Koch 1991, S. 263]

Zur Beurteilung der linksventrikulären Kontraktilität wurde die FS berechnet. Der kritische untere Grenzwert, bei welchem eine Therapiemodifikation bis zu einem Verzicht auf weitere Anthracyclingaben im Einzelfall erforderlich wird, liegt bei einem Abfall in den Bereich von 28 – 31 % [GPOH COSS - 1996, S. 42]. In der vorliegenden Untersuchung gilt ein Wert von 30 % oder weniger als pathologisch, gemäß den Therapieempfehlungen der Studienleitung der Therapieprotokolle für maligne Erkrankungen im Kindesalter [ALL - BFM 2000, S. 43]. Ferner wurde die Dopplerprobe im apikalen Fünfkammerblick transmitral positioniert, um die Messung von E-Welle: E-max (m/sec), A-Welle: A-max (m/sec), E und A-Dauer und E/A-ratio als Maß der linksventrikulären Compliance vorzunehmen.

Bei den Messwerten von Ventrikelseptumdicke, des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers, der Dicke der linksventrikulären Hinterwand und des endsystolischen Durchmessers des linken Ventrikels sowie der E/A - ratio wurde eine Veränderung von

+/- 10 % des oberen und unteren Referenzintervallwertes gegenüber dem Ausgangswert als pathologisch definiert. Die größenbezogenen echokardiographischen Normalwerte wurden den Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie entnommen (siehe Tabelle 2) [Schmidt 1999, S. 702].

Tabelle 2: Echokardiographie – Normalwerte von Säuglingen, Klein- und Schulkindern

| KO (m ²) | IVSd (mm) | LVDd (mm) | PWd (mm) | Mitralklappe | | | |
|-------------------------|--------------|--------------|-------------|--------------|----------|---------|------------|
| | | | | Snider | Goldberg | Hatle | Vmax (m/s) |
| 0,25 | 3,8+/-1,4 | 20,0+/-3,6 | 3,6+/-1,0 | E | 0,7-1,1 | 0,3-1,3 | 0,8-1,3 |
| 0,30 | 3,9+/-1,4 | 22,9+/-3,9 | 4,1+/-1,3 | A | 0,3-0,7 | 0,3-0,7 | |
| 0,40 | 4,1+/-1,5 | 26,0+/-5,0 | 4,2+/-1,3 | E/A | 1,1-2,7 | 0,7-1,8 | |
| 0,50 | 4,3+/-1,6 | 29,0+/-5,6 | 4,6+/-1,5 | | | | |
| 0,60 | 4,8+/-1,5 | 31,6+/-5,6 | 4,8+/-1,5 | | | | |
| 0,70 | 5,0+/-1,5 | 33,9+/-6,5 | 5,2+/-1,7 | | | | |
| 0,80 | 5,2+/-1,6 | 35,8+/-6,2 | 5,7+/-2,1 | | | | |
| 0,90 | 5,6+/-1,8 | 37,1+/-6,1 | 5,9+/-2,2 | | | | |
| 1,0 | 5,8+/-1,8 | 38,5+/-6,8 | 5,9+/-2,2 | | | | |
| 1,1 | 6,2+/-1,9 | 39,4+/-6,9 | 6,3+/-2,4 | | | | |
| 1,2 | 6,5+/-1,8 | 41,7+/-6,2 | 6,6+/-2,5 | | | | |
| 1,3 | 6,6+/-1,8 | 42,4+/-6,6 | 6,9+/-2,6 | | | | |
| 1,4 | 6,7+/-1,8 | 43,3+/-6,0 | 6,9+/-2,6 | | | | |
| 1,5 | 7,4+/-2,2 | 45,4+/-6,4 | 7,7+/-2,8 | | | | |
| 1,75 | 8,0+/-2,4 | 46,8+/-6,0 | 8,1+/-3,0 | | | | |
| 2,0 | 8,3+/-2,5 | 53,4+/-8,0 | 8,1+/-3,0 | | | | |

Abkürzungen: d=diastolisch IVS=Ventrikelseptum LVD=linksventrikulärer Durchmesser

PW=linksventrikuläre Hinterwand

2. 8 Statistik

Sämtliche Daten wurden in einer Datenbank (Excel 97 von Microsoft) erfasst, die statistische Auswertung mit dem Programm SPSS 8.0 (Statistical package for the social sciences, Windows 95 von Microsoft) durchgeführt. Die deskriptive Statistik beinhaltet die Angabe des Mittelwertes, Medians, sowie der Standardabweichung einschließlich des jeweiligen Minimums und Maximums.

Graphisch wurden die Ergebnisse mittels Verlauf- und Boxplot-Diagrammen dargestellt. Hierbei sind größter und kleinster Wert, das 25 % und 75 % Perzentil sowie der Median aufgetragen. Ausreißer und extreme Werte sind in den Diagrammen verzeichnet.

Für die Beurteilung des statistischen Zusammenhanges zwischen dem Auftreten von veränderten echokardiographischen Parametern und dem Vorhandensein von erhöhten Plasmaproteinwerten wurde die Auswertung anhand der Vierfeldertafel und mit einem Freiheitsgrad von eins, alpha von 5 % bei der Berechnung des Chi-Quadrat-Wertes, vorgenommen (Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie, Klinikum Großhadern).

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse der Blutanalysen und der echokardiographischen Untersuchung konnten einen Monat nach Therapie von allen zwanzig Kindern vollständig ausgewertet werden. Bei den Abschlussuntersuchungen ein Jahr nach Beendigung der Therapie wurden achtzehn Patienten untersucht. Im Verlauf der Behandlung verstarb ein Kind an einer generalisierten Aspergillus-Infektion bei einer sich nicht in Remission befindlichen T-ALL. Bei einem Patienten wurde wegen echokardiographischer Veränderungen die Anthracyclingabe reduziert. Ein Kind entwickelte drei Monate nach Therapieabschluss eine höchstwahrscheinlich anthracyclininduzierte dilatative Kardiomyopathie.

3. 1 Echokardiographie

Bei den echokardiographischen Ausgangsuntersuchungen vor Beginn der Anthracyclintherapie lag bei allen Kindern ein altersentsprechender Normalbefund vor. Im Vergleich zu den Ausgangsuntersuchungen ergaben sich bei der Betrachtung aller gemessenen Parametern bei der erneuten Ultraschalluntersuchung einen Monat nach Abschluss der Anthracyclintherapie bei zehn von zwanzig Kindern (Alter 10 +/- 7 Jahre; 6 weiblich, 4 männlich) Abweichungen von größer 10 % zum Normalwertintervall der Ausgangsuntersuchung, oder ein Abfall der FS unter 30 %. Diese zehn Kinder zeigten auch in den vor jedem erneuten Anthracyclinbehandlungsblock durchgeführten Ultraschalluntersuchungen bereits beginnende Veränderungen des nach Abschluss der Therapie pathologisch veränderten Parameters, welche bei einem Patienten zu einer Reduktion der Anthracyclindosis führten.

Diese möglicherweise anthracyclininduzierte toxische Nebenwirkung trat bei einer mittleren kumulativen Anthracyclindosis von 270,40 mg/m² (75 – 457,83 mg/m²) im Durchschnitt etwa einen Monat nach Ende der Chemotherapie auf.

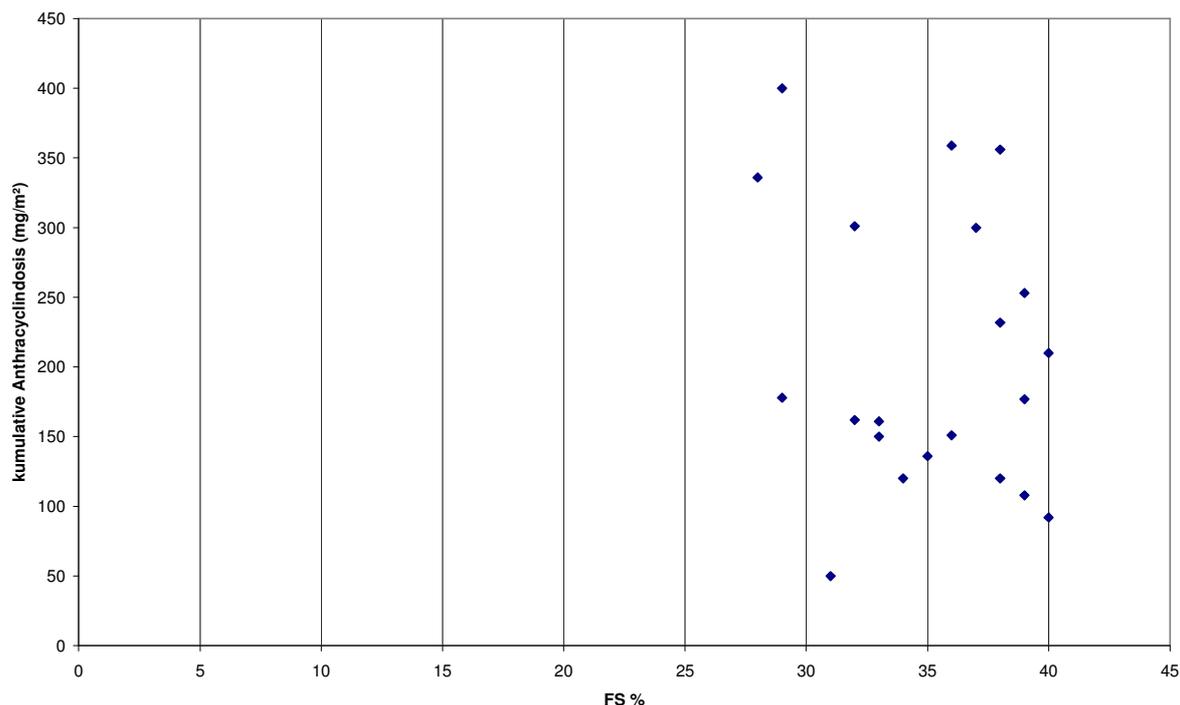


Abbildung 4: kumulative Anthracyclin-Enddosis und FS-Werte der 20 Kinder einen Monat nach Therapieende. In diesem Koordinatensystem wurde der Höhe der kumulativen Anthracyclin-Enddosis jedes Patienten (y-Achse) der einen Monat nach Therapieende gemessene FS-Wert im Therapieverlauf (x-Achse) zugeordnet.

Die FS-Werte der Studienkinder einen Monat nach Beendigung der Anthracyclintherapie unter Zuordnung der entsprechenden kumulativen Anthracyclin-Enddosis ist in Abbildung 4 zu sehen.

In den echokardiographischen Nachuntersuchungen einen Monat nach Beendigung der Anthracyclintherapie wurde bei acht von zwanzig Patienten eine Reduktion der FS von > 10 % gefunden, bei drei dieser acht Kinder sank die FS um < 30 %. Abbildung 5 zeigt die Veränderung der FS dieser acht Kinder einen Monat nach Beendigung der Anthracyclintherapie im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung.

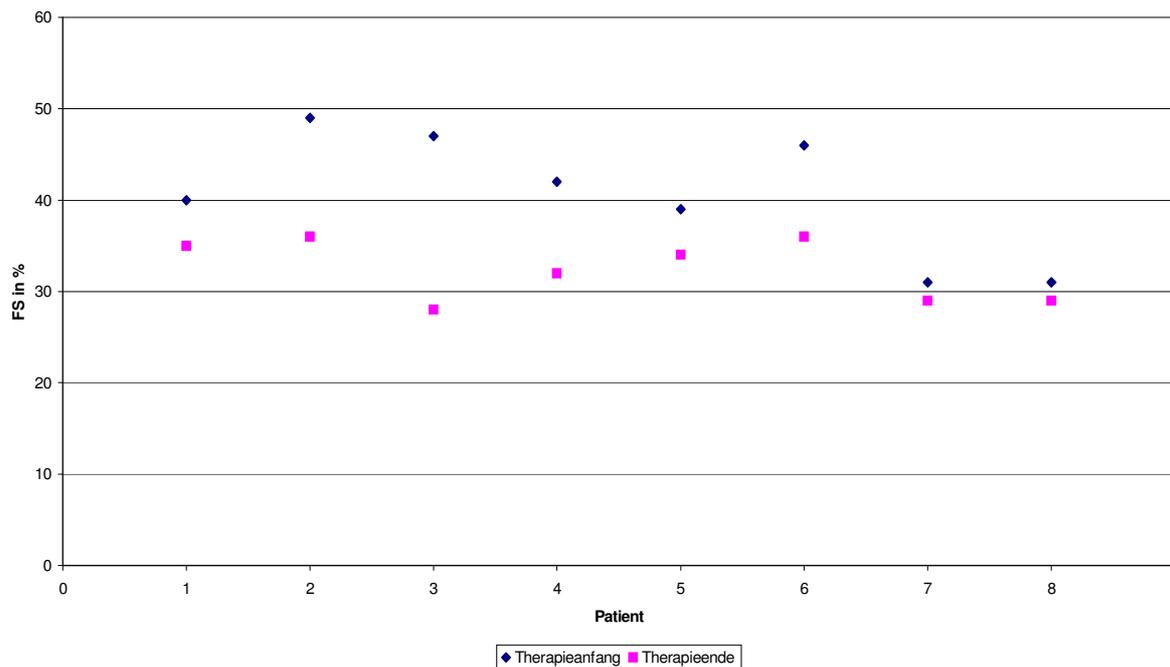


Abbildung 5: myokardiale Faserverkürzungsfraction von acht Kindern mit Veränderungen zum Ausgangsbefund einen Monat nach Beendigung der Anthracyclintherapie im Vergleich mit dem Ausgangswert vor Therapie

Von diesen acht Patienten mit Veränderung der FS, wurde bei einem sowie zwei anderen Patienten, deren sonstige Parameter im Normbereich lagen, eine veränderte interventrikuläre Septumdicke um $>10\%$ bei der einen Monat nach Therapieabschluss folgenden Untersuchung festgestellt. Die Abnahme der interventrikulären Septumdicke betrug bei diesen drei Kindern bis zu 4,8 mm.

Alle anderen ebenfalls bei jedem Patienten gemessenen Werte wie der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser, die linksventrikuläre Hinterwanddicke sowie die Höhe von E und A Welle an der Mitralklappe lagen stets im altersentsprechenden Normintervall.

Bei den Auswertungen ein Jahr nach Beendigung der Chemotherapie konnten die echokardiographischen Untersuchungen von achtzehn Patienten analysiert werden. Ein Kind verstarb während Therapie, ein weiterer Patient konnte nicht nachuntersucht werden, da er in sein Heimatland, die Arabischen Emirate, zurückgereist war.

Bei achtzehn Kindern lagen sämtliche dieser gemessenen Werte ein Jahr nach Beendigung der Chemotherapie im Normbereich, die Kinder zeigten klinisch keinerlei Zeichen einer kardialen Schädigung. Bei einem Kind konnte fünf Monate nach Abschluss der Anthracyclintherapie die klinische Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie in der echokardiographischen Untersuchung verifiziert werden (FS 24,4 %, geringe Septumbeweglichkeit, im weiteren Verlauf Absinken der FS auf 8 %).

3. 2 Proteine: BNP und Troponin I

Es wurden insgesamt zweihundertfünfundvierzig Blutproben auf BNP und Troponin I analysiert. Als pathologische Veränderung wurde das Auftreten von mindestens einem pathologischen Wert ($> 0,05$ ng/ml für Troponin I und $> 50,0$ pg/ml für BNP) im Verlauf der Studie gewertet.

Bei den Nachuntersuchungen ein Jahr nach Therapie war bei keinem der Kinder eine Erhöhung eines oder beider Proteine festzustellen.

3. 2. 1 Brain-type natriuretic peptide (BNP):

Die gemessenen BNP-Konzentrationen lagen zwischen 0,0 pg/ml und 435,0 pg/ml. Bei fünf Kindern lagen bereits bei der Ausgangswertbestimmung vor Beginn der Anthracyclintherapie pathologisch erhöhte Werte für BNP vor bei einem cut off Wert von 50 pg/ml, welche sich in einer weiteren Analyse einer erneuten Blutprobe bestätigten. Diese Werte reichten von 72,4 pg/ml bis 218,0 pg/ml. Diese fünf Kinder zeigten alle während der Anthracyclintherapie Erhöhungen ihrer BNP-Werte mehrmals über den Ausgangswert hinaus.

Bei der Abschlussanalyse nach Beendigung der Anthracyclintherapie zeigten sich bei fünf anderen Kindern noch pathologisch erhöhte Werte. Drei dieser fünf Kinder normalisierten ihre BNP Werte innerhalb von vier Wochen und blieben kardial unauffällig. Die zwei anderen Kinder sind in der Patientenkasuistik (siehe Kapitel 3.4) näher beschrieben, eines verstarb an einer generalisierten Aspergillus Infektion, das andere entwickelte eine wahrscheinlich anthracyclininduzierte Kardiomyopathie.

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Anzahl der Proben, über Minimum und Maximum an den einzelnen Abnahmezeitpunkten; ebenso sind der Mittelwert, der Median und die Standardabweichung aufgeführt.

Tabelle 3: Deskriptive Statistik der analysierten BNP-Werte (pg/ml) zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten: Anzahl, Minimum, Maximum, Mittelwert, Median und Standardabweichung

| | Anzahl* | Minimum | Maximum | Mittelwert | Median | Standardabweichung |
|-------------------------------|---------|---------|---------|------------|--------|--------------------|
| vor | 20 | 0,0 | 218,0 | 44,7 | 35,4 | 50,8 |
| 1. Anthracyclingabe | | | | | | |
| 1. Anthracyclingabe 3. Tag | 15 | 0,3 | 47,1 | 17,3 | 16,5 | 15,6 |
| 1. Anthracyclingabe 7. Tag | 19 | 0,0 | 187,0 | 27,4 | 16,8 | 43,1 |
| vor | 17 | 4,4 | 435,0 | 58,8 | 19,2 | 106,7 |
| 2. Anthracyclingabe | | | | | | |
| 2. Anthracyclingabe 3. Tag | 14 | 0,0 | 106,0 | 23,5 | 13,6 | 31,8 |
| 2. Anthracyclingabe 7. Tag | 17 | 0,0 | 72,8 | 23,6 | 20,9 | 24,5 |
| vor | 16 | 0,0 | 72,8 | 27,0 | 35,2 | 24,1 |
| 3. Anthracyclingabe | | | | | | |
| 3. Anthracyclingabe 3. Tag | 14 | 0,0 | 61,6 | 17,8 | 17,1 | 20,6 |
| 3. Anthracyclingabe 7. Tag | 13 | 0,2 | 143,0 | 27,4 | 11,0 | 41,6 |
| vor | 10 | 0,7 | 143,0 | 35,8 | 15,2 | 43,5 |
| 4. Anthracyclingabe | | | | | | |
| 4. Anthracyclingabe 3. Tag | 9 | 0,0 | 65,1 | 14,1 | 3,7 | 21,8 |
| 4. Anthracyclingabe 7. Tag | 12 | 0,0 | 315,0 | 46,6 | 22,3 | 88,3 |
| vor | 6 | 1,5 | 53,3 | 14,7 | 11,9 | 19,2 |
| 5. Anthracyclingabe | | | | | | |
| 5. Anthracyclingabe 3. Tag | 9 | 0,0 | 160,0 | 46,0 | 51,6 | 52,5 |

| | | | | | | |
|-------------------------------|---|------|-------|------|------|------|
| 5. Anthracyclingabe 7. Tag | 8 | 3,4 | 161,0 | 35,2 | 19,0 | 52,5 |
| vor 6. Anthracyclingabe | 7 | 3,4 | 160,0 | 41,7 | 21,0 | 53,9 |
| 6. Anthracyclingabe 3. Tag | 7 | 0,0 | 161,0 | 34,0 | 10,0 | 58,8 |
| 6. Anthracyclingabe 7. Tag | 7 | 0,0 | 75,7 | 20,6 | 9,7 | 27,7 |
| vor 7. Anthracyclingabe | 3 | 0,0 | 161,0 | 58,7 | 15,0 | 88,9 |
| 7. Anthracyclingabe 3. Tag | 0 | | | | | |
| 7. Anthracyclingabe 7. Tag | 2 | 0,0 | 11,7 | 5,9 | 5,9 | 8,3 |
| vor 8. Anthracyclingabe | 1 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | |
| 8. Anthracyclingabe 3. Tag | 0 | | | | | |
| 8. Anthracyclingabe 7. Tag | 1 | 10,8 | 10,8 | 10,8 | 10,8 | |

* Fehlende Werte ergeben sich aus unterschiedlicher Therapiedauer und dem Versterben eines Patienten

In Abbildung 6 ist der Verlauf der BNP-Medianwerte der analysierten Blutproben aller Kinder während der Therapie erkennbar.

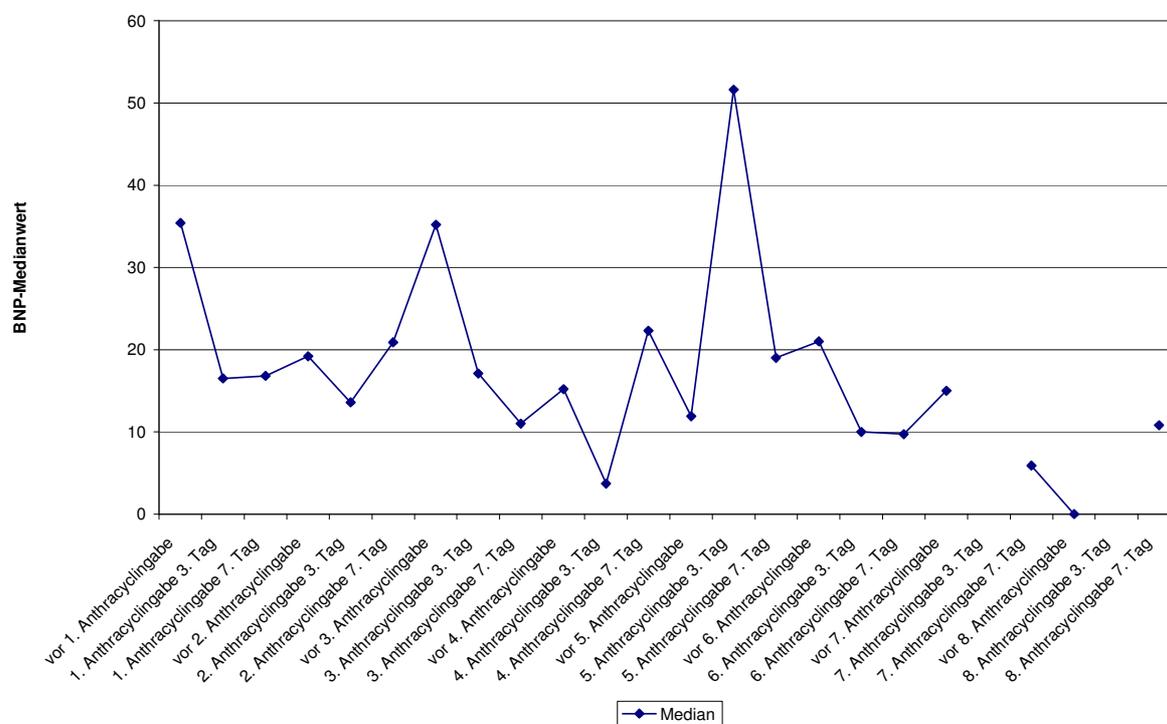


Abbildung 6: Median der BNP-Werte aller Kinder im Verlauf der Therapie

3. 2. 2 Troponin I

Bei den auf Troponin I untersuchten Proben lagen die Troponin I-Konzentrationen zwischen von 0,000 ng/ml und 0,300 ng/ml. Bei zwei Kindern lagen bereits vor Beginn der Anthracyclintherapie erhöhte Troponin I-Werte bei einem cut off von 0,050 ng/ml vor. Bei beiden Kindern betrug der Wert 0,070 ng/ml, der sich bei einer Kontrollanalyse einer erneuten Blutprobe bestätigte. Diese beiden Kinder zeigten auch bei den im Verlauf gemessenen Werten erneute Erhöhungen.

Am Ende der Anthracyclintherapie lagen bei fünf anderen Kindern noch pathologisch erhöhte Werte vor, bei Vieren normalisierten sie sich innerhalb weniger Wochen. Drei dieser fünf Kinder zeigten Abweichungen zum Ausgangsbefund der echokardiographischen Untersuchung. Eines dieser drei Kinder hatte auch am Ende der Anthracyclintherapie persistierende erhöhte Troponin I Konzentrationen, es verstarb an einer generalisierten Aspergillus Infektion (siehe auch Patientenkasuistik Kapitel 3.4).

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Anzahl der Proben, über Minimum und Maximum an den einzelnen Abnahmezeitpunkten, den Mittelwert, den Median, sowie die Standardabweichung.

Tabelle 4: Deskriptive Statistik der analysierten Troponin I-Werte (ng/ml) zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten: Anzahl, Minimum, Maximum, Mittelwert, Median und Standardabweichung

| | Anzahl* | Minimum | Maximum | Mittelwert | Median | Standard- abweichung |
|-------------------------------|---------|---------|---------|------------|--------|-------------------------|
| vor | 20 | 0,000 | 0,070 | 0,027 | 0,030 | 2,11E-02 |
| 1. Anthracyclingabe | | | | | | |
| 1. Anthracyclingabe 3. Tag | 15 | 0,000 | 0,070 | 0,037 | 0,030 | 2,09E-02 |
| 1. Anthracyclingabe 7. Tag | 19 | 0,000 | 0,060 | 0,029 | 0,025 | 1,79E-02 |
| vor | 17 | 0,000 | 0,060 | 0,023 | 0,025 | 1,57E-02 |
| 2. Anthracyclingabe | | | | | | |
| 2. Anthracyclingabe 3. Tag | 14 | 0,000 | 0,080 | 0,026 | 0,025 | 2,07E-02 |
| 2. Anthracyclingabe 7. Tag | 17 | 0,000 | 0,120 | 0,038 | 0,035 | 2,80E-02 |
| vor | 16 | 0,010 | 0,100 | 0,043 | 0,030 | 2,05E-02 |
| 3. Anthracyclingabe | | | | | | |
| 3. Anthracyclingabe 3. Tag | 14 | 0,010 | 0,160 | 0,039 | 0,025 | 3,58E-02 |
| 3. Anthracyclingabe 7. Tag | 13 | 0,020 | 0,080 | 0,037 | 0,040 | 1,65E-02 |
| vor | 10 | 0,020 | 0,110 | 0,040 | 0,035 | 2,67E-02 |
| 4. Anthracyclingabe | | | | | | |
| 4. Anthracyclingabe 3. Tag | 9 | 0,000 | 0,090 | 0,040 | 0,030 | 2,87E-02 |
| 4. Anthracyclingabe 7. Tag | 12 | 0,000 | 0,090 | 0,043 | 0,045 | 2,86E-02 |
| vor | 6 | 0,010 | 0,040 | 0,028 | 0,040 | 1,47E-02 |
| 5. Anthracyclingabe | | | | | | |

| | | | | | | |
|-------------------------------|---|-------|-------|-------|-------|----------|
| 5. Anthracyclingabe 3. Tag | 9 | 0,000 | 0,050 | 0,029 | 0,020 | 1,69E-02 |
| 5. Anthracyclingabe 7. Tag | 8 | 0,020 | 0,130 | 0,051 | 0,040 | 3,98E-02 |
| vor 6. Anthracyclingabe | 7 | 0,020 | 0,300 | 0,069 | 0,035 | 0,1024 |
| 6. Anthracyclingabe 3. Tag | 7 | 0,000 | 0,080 | 0,033 | 0,030 | 2,81E-02 |
| 6. Anthracyclingabe 7. Tag | 7 | 0,010 | 0,150 | 0,050 | 0,050 | 4,69E-02 |
| vor 7. Anthracyclingabe | 3 | 0,020 | 0,040 | 0,027 | 0,030 | 1,16E-02 |
| 7. Anthracyclingabe 3. Tag | 0 | | | | | |
| 7. Anthracyclingabe 7. Tag | 2 | 0,020 | 0,030 | 0,025 | 0,020 | 7,07E-03 |
| vor 8. Anthracyclingabe | 1 | 0,020 | 0,020 | 0,020 | 0,020 | |
| 8. Anthracyclingabe 3. Tag | 0 | | | | | |
| 8. Anthracyclingabe 7. Tag | 1 | 0,050 | 0,050 | 0,050 | 0,050 | |

* Fehlende Werte ergeben sich aus unterschiedlicher Therapiedauer und dem Versterben eines Patienten

Aus Abbildung 7 ist der Verlauf der Troponin I-Medianwerte über den Therapiezeitraum der analysierten Blutproben aller Kinder ersichtlich.

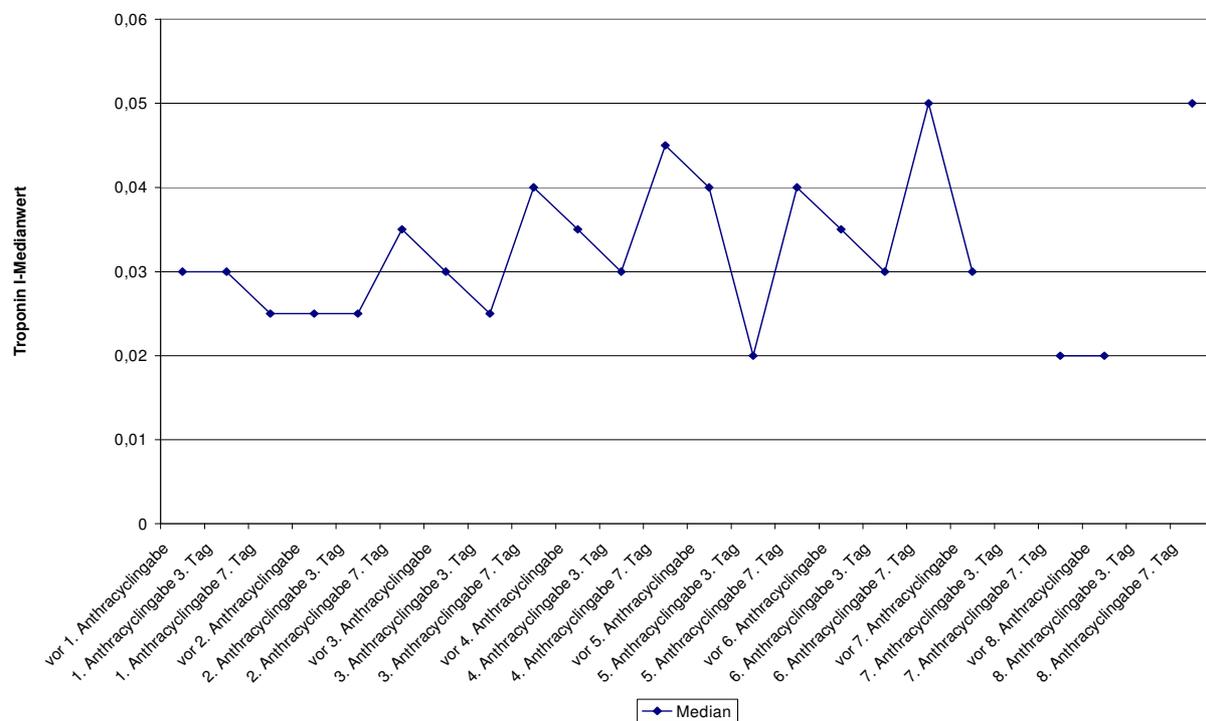


Abbildung 7: Median der Troponin I-Werte im Therapieverlauf aller Studienkinder

3. 3 Zusammenhang zwischen kardialen Proteinen und den echokardiographischen Parametern

Bei einem Kind konnte die klinische Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie in der echokardiographischen Untersuchung verifiziert werden (FS 24,4 %, geringe Septumbeweglichkeit, im weiteren Verlauf absinken der FS auf 8 %). Bei diesem Patienten waren sowohl BNP als auch Troponin I erhöht. BNP war nach der vierten Applikation von Anthracyclin, Troponin I bei der dritten und vierten Anthracyclinapplikation erhöht. Bei allen anderen Patienten, welche während Therapie zu unterschiedlichen Zeitpunkten eine vorübergehende unterschiedlich große Erhöhung einer oder beider Proteine hatten, zeigten sich keine Anzeichen einer kardialen Beeinträchtigung bei den Nachuntersuchungen ein Jahr nach Therapie.

3. 3. 1 BNP und echokardiographische Parameter

Anhand der Vierfeldertafel (Abbildung 8) kann die Verteilung der Patienten hinsichtlich dem Vorhandensein einer BNP-Erhöhung und dem Vorliegen von echokardiographischen Anzeichen einer Kardiomyopathie einen Monat nach Therapieende erkannt werden. Elf Patienten zeigten im Verlauf der Therapie eine BNP-Erhöhung. Fünf von ihnen zeigten im Kontrollechokardiogramm einen Monat nach Abschluss der Anthracyclintherapie echokardiographische Veränderungen. Bei neun Patienten war keine pathologische Erhöhung der bestimmten BNP-Proteine zu erkennen, fünf von ihnen zeigten veränderte Echokardiogrammparameter einen Monat nach Abschluss der Therapie im Vergleich zum Ausgangsbefund.

Bei der Auswertung unserer Ergebnisse beträgt die Sensitivität für BNP echokardiographische Veränderungen vorherzusagen 0,5; die Spezifität für BNP, die für anthracyclinbedingte kardiale Veränderungen unempfindlichen Kinder anzuzeigen ist 0,4. Der positive prädiktive Wert, ein Maß für die Zuverlässigkeit eines positiven Testergebnisses beträgt 0,46; der negativ prädiktive Wert 0,44.

Die Korrelationsanalysen ergaben keinen statistischen Zusammenhang beim Vergleich innerhalb der Studiengruppe zwischen Kindern mit veränderten Echoparametern und solchen ohne Anzeichen für die Entwicklung einer Kardiomyopathie bezüglich der BNP-Erhöhung.

| | veränderte echokardio- graphische Parameter ja | veränderte echokardio- graphische Parameter nein | Gesamt |
|-----------------------------|---|---|--------|
| BNP-Erhöhung ja | 5 | 6 | 11 |
| BNP-Erhöhung nein | 5 | 4 | 9 |
| Gesamt | 10 | 10 | 20 |

Abbildung 8: Vierfeldertafel: Patientenverteilung hinsichtlich BNP Verlauf und Echokardiographiewerten einen Monat nach Abschluss der Chemotherapie

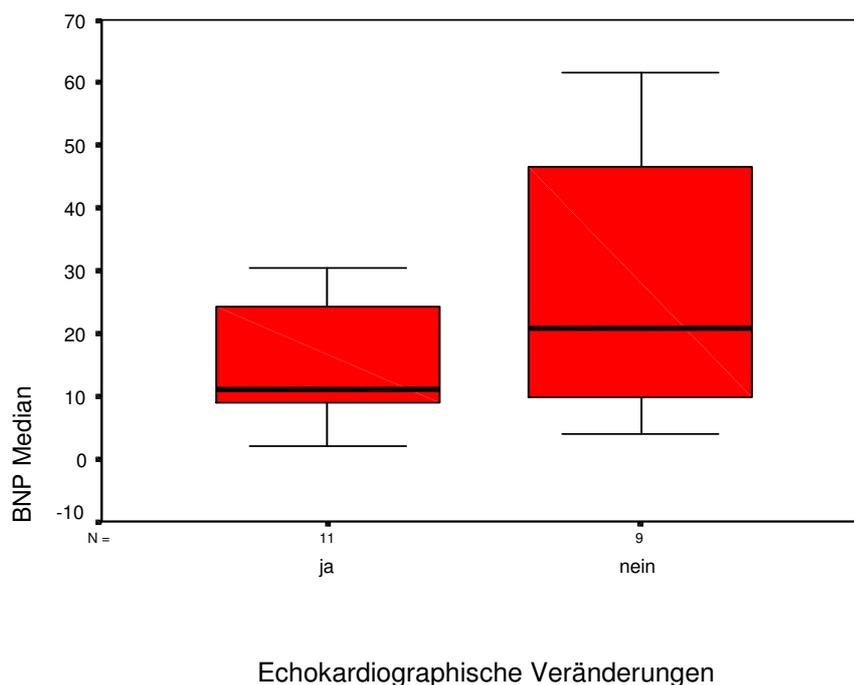


Abbildung 9: Medianverteilung der BNP-Werte anhand von Boxplots für Kinder mit Anzeichen einer Kardiomyopathie oder ohne Anzeichen einer Kardiomyopathie einen Monat nach Abschluss der Therapie (BNP Normalwert <50 pg/ml)

Abbildung 9 zeigt die Gegenüberstellung der BNP-Medianwerte während Therapie von Patienten mit und ohne Anzeichen einer Kardiomyopathie anhand von Boxplots. Hier lässt sich erkennen, dass die Patientengruppe mit echokardiographischen Veränderungen im Mittel keine höheren BNP-Werte im Vergleich zur Gruppe ohne Abweichungen zur echokardiographischen Ausgangsuntersuchung hat. Bei den Patienten mit Echoveränderungen beträgt der Median 20,39 (Spannweite 7,29 – 88,07), bei Kindern ohne Herzveränderung beträgt der Median 26,46 (Spannweite 7,25 – 101,20).

Auch der Vergleich der Graphiken in Abbildung 10 und 11, in welchen die Mittelwerte im Verlauf über die einzelnen Abnahmezeitpunkte der Patienten mit und ohne Anzeichen einer Kardiomyopathie dargestellt sind, lässt erkennen, dass bei den Patienten mit Kardiomyopathie keine höheren BNP-Werte analysiert wurden.

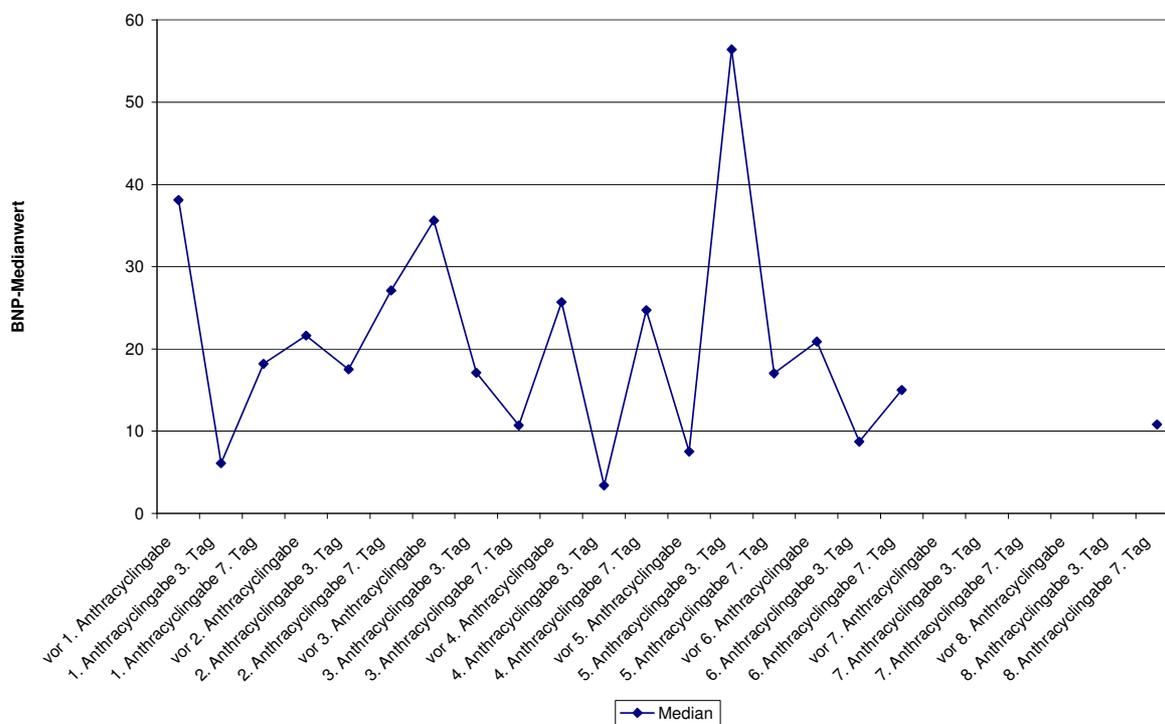


Abbildung 10: BNP-Medianwerte im Verlauf der Anthracyclintherapie der Kinder (n=10) mit gegenüber zur Ausgangsuntersuchung veränderten echo-kardiographischen Werten

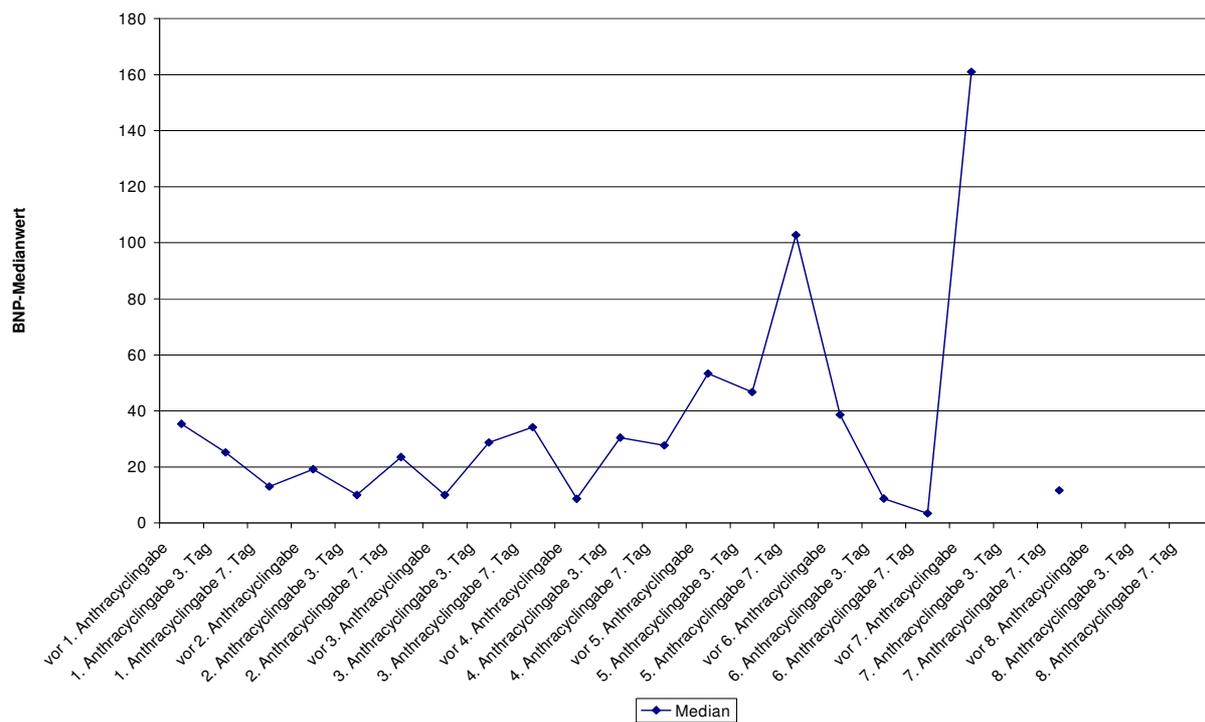


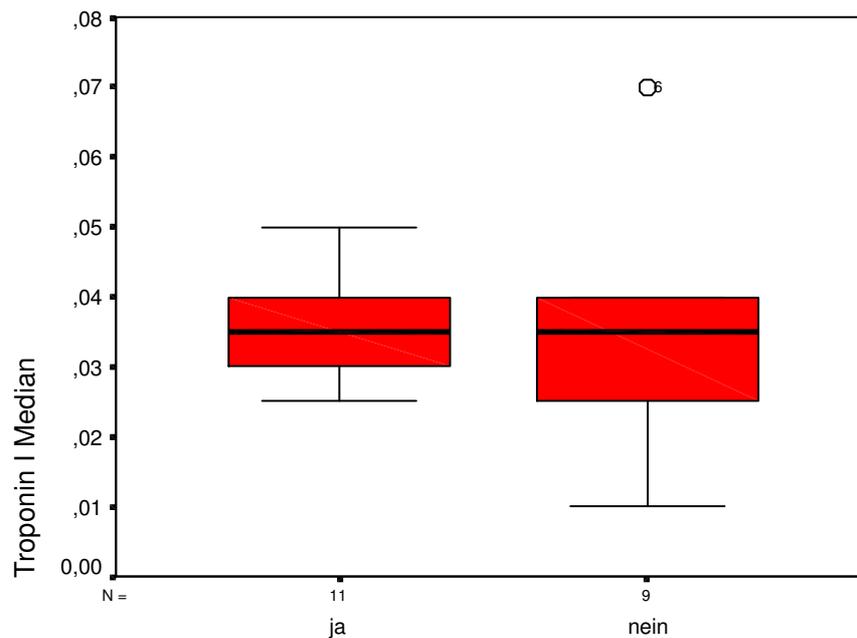
Abbildung 11: BNP-Medianwerte im Verlauf der Therapie der Kinder (n=10) ohne echokardiographische Anzeichen einer kardialen Veränderung

3. 3. 2 Troponin I und echokardiographische Parameter

In Abbildung 12, einer Vierfeldertafel, ist die Verteilung der Patienten hinsichtlich dem Vorliegen einer Troponin I-Erhöpfung und dem Vorhandensein von echokardiographischen Veränderungen dargestellt. Fünfzehn Kinder zeigten pathologische Troponin I-Konzentrationen. Sieben von ihnen zeigten in dem einen Monat später durchgeführten Echokardiogramm veränderte Parameter. Bei fünf Patienten wurden keine Veränderungen der Troponin I-Konzentration festgestellt. Drei Kinder zeigten veränderte echokardiographische Werte. Die Sensitivität echokardiographische Veränderungen vorherzusagen beträgt 0,7; die Spezifität für anthracyclinbedingte kardiale Veränderungen unempfindliche Kinder anzuzeigen ist 0,2. Der positiv prädiktive Wert, ein Maß für die Zuverlässigkeit eines positiven Testergebnisses beträgt 0,47; der negativ prädiktive Wert 0,4. Es ergab sich kein statistisch nachweisbarer Zusammenhang zwischen dem Auftreten von veränderten Echoparametern und dem Vorhandensein von erhöhten Troponin I-Werten.

| | Veränderte echokardio- graphische Parameter ja | Veränderte echokardio- graphische Parameter nein | Gesamt |
|--|---|---|--------|
| Troponin I- Erhöhung ja | 7 | 8 | 15 |
| Troponin I- Erhöhung nein | 3 | 2 | 5 |
| Gesamt | 10 | 10 | 20 |

Abbildung 12: Vierfeldertafel: Verteilung der Kinder nach Troponin I-Entwicklung und Ergebnissen der echokardiographischen Nachuntersuchung



Echokardiographische Veränderungen

Abbildung 13: Verteilung der Medianwerte der Troponin I-Werte anhand von Boxplots für Kinder mit und ohne echokardiographischen Veränderungen (Normalwert < 0,050 ng/ml)

An der Gegenüberstellung der Troponin I-Medianwerte von Kindern mit und ohne echokardiographischen Veränderungen lässt sich anhand der Boxplots ablesen (Abbildung 13), dass die Patientengruppe mit veränderten Messwerten (Median 0,031, Spannweite 0,019 - 0,047) im Mittel keine höheren Troponin I-Mittelwerte hat, als die Gruppe ohne echokardiographischen Anzeichen einer kardialen Beeinträchtigung (Median 0,035, Spannweite 0,020 – 0,074). Ausreißer und Extremwerte sind dargestellt.

Auch der Vergleich der Graphiken in Abbildung 14 und 15, welche die Mittelwerte im Verlauf über die einzelnen Abnahmezeitpunkte der Patienten mit und ohne echokardiographischen Veränderungen darstellen, lässt erkennen, dass bei den Patienten mit echokardiographischen Veränderungen keine höheren Troponin I-Werte analysiert wurden.

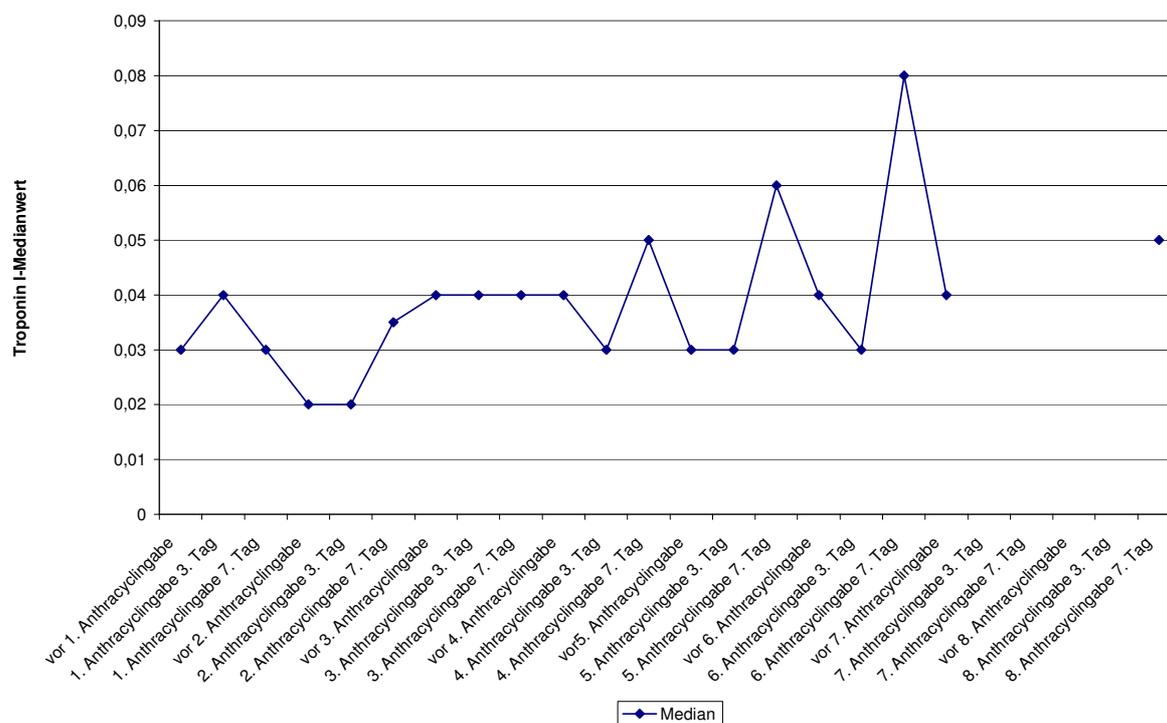


Abbildung 14: Troponin I-Medianwerte im Verlauf der Therapie der Kinder (n=10) mit echokardiographischen Veränderungen als Hinweis auf eine Kardiomyopathie

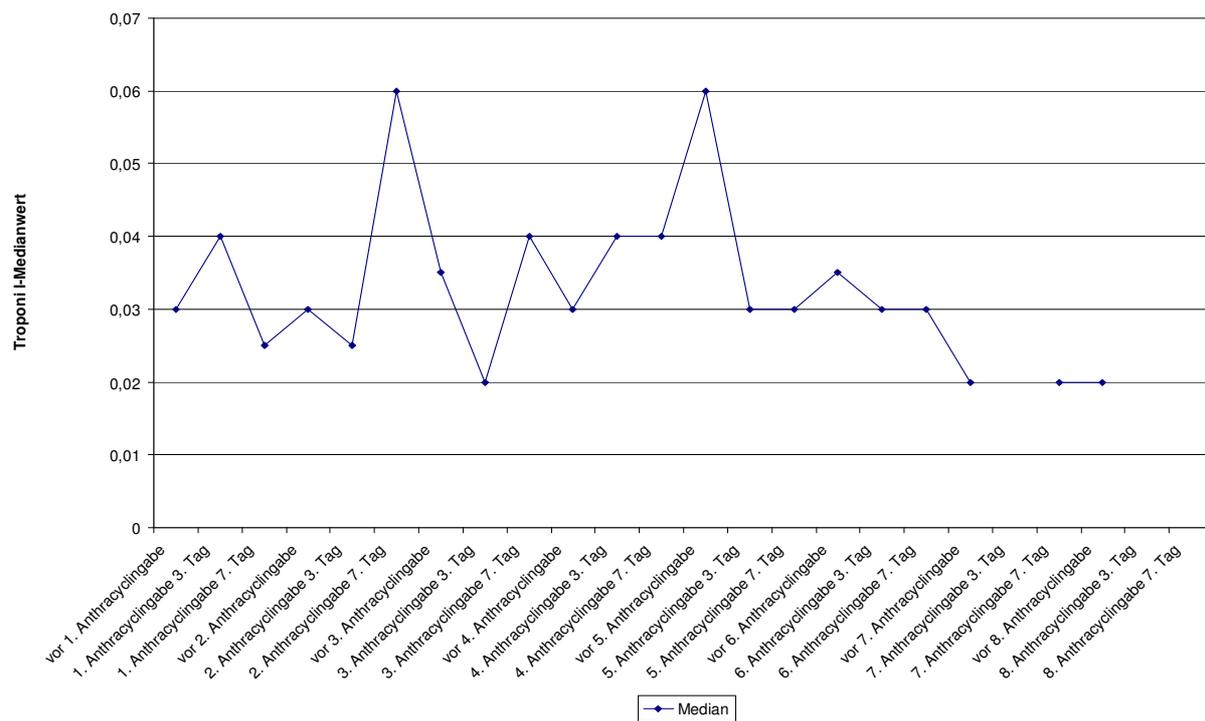


Abbildung 15: Troponin I-Medianwerte aller Kinder (n=10) während Therapie ohne Anzeichen einer Kardiomyopathie

3. 3. 3 Relation von Brain-type natriuretic peptide (BNP), Troponin I mit echokardiographischen Parametern

Es gab kein Kind, bei welchem die Ausgangsanalysen der Blutproben vor Anthracyclintherapie eine Erhöhung für BNP als auch Troponin I ergeben hätte. Eine Zusammenfassung über die Verteilung der Anzahl der Kinder mit Erhöhung beider Proteine im Verlauf der Therapie und gleichzeitig vorliegender Herzechoveränderung im Vergleich ohne Veränderung der Proteine und der Ultraschallwerte zeigt die Vierfeldertafel in Abbildung 16. Bei sieben Patienten zeigten sich pathologische Werte sowohl bei der BNP-Analyse als auch bei den Troponin I-Werten. Drei dieser Patienten entwickelten Anzeichen einer Kardiomyopathie. Bei elf Patienten wurden keine pathologischen Ergebnisse bei den Proteinanalysen beobachtet, sechs Kinder wiesen dennoch veränderte Echoparameter auf.

| | Veränderte echokardiographische Parameter ja | Veränderte echokardiographische Parameter nein | Gesamt |
|---|--|--|--------|
| BNP- und Troponin I-Erhöhung ja | 3 | 4 | 7 |
| BNP- und Troponin I-Erhöhung nein | 6 | 5 | 11 |
| Gesamt | 9 | 9 | 18 |

Abbildung 16: Vierfeldertafel: Verteilung der Kinder nach Entwicklung der Proteine BNP und Troponin I und Ergebnissen der echokardiographischen Nachuntersuchung

3. 4 Patientenkasuistiken

3. 4. 1 Patientenkasuistik eines Studienkindes mit Synovialsarkom und Therapie nach dem CWS-Protokoll der Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH):

Fünf Monate nach Abschluss des anthracyclinenthaltenen Chemotherapieiteiles (insgesamt 318 mg/m² Adriamycin) und dem Erreichen einer klinischen Vollremission wurde im Rahmen der regelmäßigen sonographischen Kontrolluntersuchungen ein Lokalrezidiv diagnostiziert, welches chemotherapeutisch mit insgesamt 150 mg/m² Epirubicin behandelt wurde. Drei Monate später zeigten sich erstmals echokardiographische Veränderungen in Form einer geringen Septumbeweglichkeit und einem Abfall der FS auf 24,4 % ohne klinisches Korrelat. Innerhalb weniger Wochen verschlechterte sich der Allgemeinzustand des Kindes akut mit zunehmender Atemnot bis zu einer klinisch akut dekompensierter Herzinsuffizienz. Die echokardiographischen Untersuchungen zeigten eine dilatative Kardiomyopathie mit zunächst mäßig vergrößertem Herz bei einem vorgewölbten, nahezu unbeweglichem Septum und einer unbeweglichen Hinterwand mit kaum messbarer Auswurfleistung (FS 8 %). Die einen Monat später erfolgte Myokardbiopsie ergab kein eindeutiges Ergebnis: es zeigte sich im Myokard eine geringgradige Erregerpersistenz von ParvoB19 und EBV, eine systemische Infektion ließ sich mittels PCR nicht sichern. Zwei Monate nach Beginn der kardialen Komplikationen erfolgte eine vorsichtige Reduktion der Medikamente (Dobutamin, Isosorbitdinitrat-DTI, Lonoxin, Lopirin, Lasix und Aldactone) unter engmaschigen echokardiographischen Kontrollen. Die Faserverkürzungsfraction betrug zu diesem Zeitpunkt 20 %. Nach einer weiteren Reduzierung der medikamentösen Therapie steigerte sich die FS auf 26-28 % und befindet sich damit weiterhin unterhalb der Norm bei persistierender reduzierter Septumbewegung.

Dieses Kind zeigte im Verlauf mehrfache Proteinerhöhungen von Troponin I bis 0,080 ng/ml, bei BNP eine einmalige Erhöhung auf 90,7 pg/ml. Diese Proteinerhöhungen gingen den jeweiligen echokardiographischen Veränderungen voraus und normalisierten sich bereits, während sich bei klinischer Beeinträchtigung die Ultraschallwerte noch im pathologischen Bereich befanden. BNP war im Gegensatz zu Troponin I in der unmittelbar nach Beendigung der Anthracyclintherapie erfolgten Blutanalyse noch erhöht (siehe Abbildung 17).

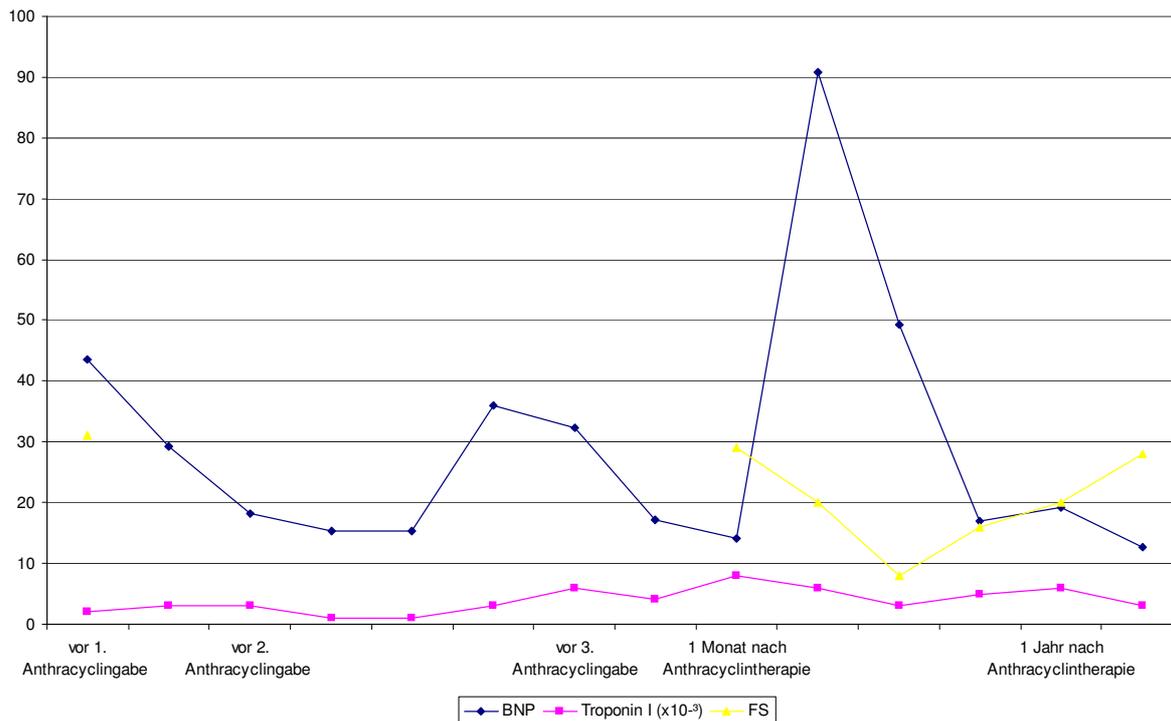


Abbildung 17: Verlauf von BNP und Troponin I während der Anthracyclintherapie und bis 18 Monate danach im Vergleich zur FS im Herzecho eines Studienkindes mit Synovialsarkom, welches nach Anthracyclintherapie eine dilatative Kardiomyopathie entwickelte.

3. 4. 2 Patientenkasuistik eines Studienkindes mit T-ALL und Therapie nach dem ALL-BFM 2000 der Gesellschaft für pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH):

Vor Beginn der Chemotherapie wurde in der echokardiographischen Ausgangsuntersuchung das Herz als unauffällig bewertet (FS 38 %). Nach etwa sechs Wochen Therapie zeigten sich klinisch deutlich sichtbare periphere Ödeme und es wurde erstmalig ein Perikarderguss von 5 mm bis zu 13 mm diagnostiziert. Zusätzlich wurde die Diagnose einer Aspergillose mit pulmonalem und zerebralem Befall (sowohl das Klein- als auch Großhirn betreffend) gestellt. Eine konservative Therapie des Perikardergusses führte zu keiner Veränderung. Es war stets echokardiographisch ein mittelgroßer dorsaler Perikarderguss ohne Einschränkung der Ventrikelfunktion nachweisbar. Nach weiteren sieben Wochen vergrößerte sich der Perikarderguss deutlich auf etwa 2 cm posterior des linken Ventrikels, mit einer deutlichen Einschränkung der Ventrikelfunktion und einem Abfall der FS auf 27 % und einem pathologischen E/A Wellenmuster. Eine Perikarddrainage wurde von den Eltern abgelehnt. Bei einer echokardiographischen Kontrolluntersuchung bei zunehmendem Blutdruckabfall konnte eine Zunahme des Perikardergusses, jetzt bis apikal ziehend, festgestellt werden. Unter forcierter konservativer Therapie konnte zwar eine Stabilisierung der Kreislaufsituation erzielt werden, es zeigte sich jedoch eine zunehmende Verschlechterung der neurologischen Situation, mit einer zunehmenden Lähmung des rechten Armes und teilweise pathologischer Schläfrigkeit. Schließlich kam es wiederholt zu klinischen Blutdruckabfällen und beginnender kardialer Dekompensation, die eine Perikardpunktion unumgänglich machten. Bei der Perikardpunktion konnte kein Erguss entleert werden, so dass eine sofortige Perikardiotomie erforderlich wurde. Es fand sich bröckeliges Material im Perikard, jedoch keine Flüssigkeit, so dass die Diagnose einer Perikarditis constrictiva gestellt wurde. Im Abstrich aus diesem bröckeligen Material wuchsen keine Aspergillen. Mit zunehmend pulmonalen Problemen als auch zunehmend eintrübend verstarb das Kind wenige Tage später an Herzversagen im Rahmen einer generalisierten Aspergillus-Infektion bei sich nicht in Remission befindlicher T-ALL.

Die von diesem Kind analysierten Blutproben zeigten im Verlauf unabhängig vom klinischen und echokardiographischen Verlauf für beide Proteine einzelne erhöhte Werte, bis maximal auf 65,1 pg/ml für BNP und 0,0900 ng/ml für Troponin I, welche auch in der unmittelbar nach Beendigung der Anthracyclintherapie (kumulative Daunorubicindosis 210 mg/m²) analysierten Blutprobe noch erhöht waren.

4 Diskussion

4.1 Kritische Wertung des Studiendesigns

Die Inhomogenität der Studiengruppe erschwerte die Interpretation der Ergebnisse am gravierendsten. Die verschiedenen malignen Diagnosen der Studienkinder mit den sich daraus ergebenden unterschiedlichen Behandlungsprotokollen und den uneinheitlichen Gesamtanthracyclindosen, so wie den unterschiedlichen Anthracyclinderivaten zu verschiedenartigen Verabreichungszeitpunkten lassen nur Vermutungen zu, welche an einem grösseren und einheitlicheren Patientenkollektiv überprüft werden sollten.

Ferner wurden die echokardiographischen Untersuchungen von verschiedenen Ärzten der kardiologischen Abteilung der Kinderklinik und Poloklinik der Technischen Universität München durchgeführt, so dass hier eine geringgradige interindividuelle Variabilität - im allgemeinen deutlich $< 10\%$ - einkalkuliert werden muss.

Ebenso ist von einer bisher unzureichenden Sensitivität der Analyseverfahren der Proteine am Übergang Normalwert zu pathologischem Messergebnis auszugehen, so dass die Detektion der subklinischen Schäden höchstwahrscheinlich in das Entdeckungslimit des Tests fällt.

4.2 Echokardiographie

In den letzten Jahren ist es gelungen, durch zunehmend wirkungsvollere Therapieverfahren die Prognose maligner Erkrankungen entscheidend zu verbessern. Anthracycline zählen heutzutage zu den wirkungsvollsten Medikamenten in der Onkologie. So können heute immer mehr onkologische Patienten, deren Prognose vor nicht allzu langer Zeit noch als infaust angesehen wurde, langfristig rezidivfrei überleben. Mit der höheren Überlebensrate rücken Fragen der Überlebensqualität immer mehr in den Vordergrund. In diesem Zusammenhang sind therapiebedingte chronisch-toxische Nebenwirkungen ein zentrales Thema. Oft machen den Patienten und ihren betreuenden Ärzten die Herzschaäden zu schaffen, die nach der Behandlung mit Anthracyclinen auftreten können. Viele der aufgetretenen Spätfolgen sind allerdings mit einem normalen Lebensstil zu vereinbaren.

Über kardiotoxische Nebenwirkungen während einer Anthracyclintherapie existieren bereits detaillierte Studien, vermutlich zeigt mindestens die Hälfte aller Patienten subklinische kardiale Veränderungen nach mehr als 300 mg/m² Anthracyclindosis [Geidel 1991, S. 261]. Viele Autoren sind der Auffassung, dass die Anthracyclinkardiotoxizität zwar ein gefürchtetes, aber insgesamt seltenes Ereignis darstellt, solange man eine kumulative Dosis von 500 mg/m² nicht überschreitet [Gottlieb 1973]. Während dies für den Zeitraum bis unmittelbar nach Therapieende richtig zu sein scheint, ist über die Inzidenz kardialer Schäden über ein Jahrzehnt nach Behandlung mit Anthracyclinen, besonders bei jungen Patienten, sehr wenig bekannt.

Kardiologische Kontrolluntersuchungen, welche eine Beeinträchtigung der Herzleistung vor der klinischen Manifestation erkennen lassen, sind therapiebegleitend unbestritten erforderlich [Galli 1987, S. 347]. Histologische Untersuchungen aus Endomyokard Biopsaten beweisen eine Zunahme der Schädigung bei steigender Kumulativdosis [Billingham 1978, S. 867]. Lipshultz fand bei sechshundsechzig von einhundertundfünfzehn Patienten, welche nach einer Erkrankung an ALL mit kompletter Remission untersucht wurden, Abnormitäten in Form von lokalen Akinesien des linksventrikulären Myokards ein bis fünfzehn Jahre nach Abschluss der Behandlung [Basser 1993, S. 62].

Die Berechnung der linksventrikulären Auswurfraction aus der Radionuklid-ventrikulographie bezeichnen Alexander et al [Alexander 1979, S. 278] als geeignete Verlaufsuntersuchung bei der Anthracyclintherapie.

Von großer Bedeutung für eine therapiebegleitende Beobachtung sind nichtinvasive und einfach durchführbare Untersuchungen, welche mit einem geringen Risiko verbunden sind. Mit der echokardiographischen M-Mode-Untersuchung ist durch die Bestimmung der Ventrikeldurchmesser eine Dilatation der Herzkammern sicher erkennbar. Bei den von uns untersuchten Patienten lagen die Durchmesser des linken Ventrikels sämtlich im Normbereich. Bei drei Kindern war eine Reduktion der interventrikulären Septumdicke um bis zu 64 % einen Monat nach Therapie erkennbar.

Weitere Berechnungen ermöglichen über die Durchmesserbestimmung hinaus eine Einschätzung der linksventrikulären systolischen Funktion. Die systolische Funktion kann durch eine einfache Berechnung der Faserverkürzungsfraktion aus dem endsystolischen und enddiastolischen Durchmesser beurteilt werden. Auch von anderen Autoren [Galli 1987, S. 347] wird diese Methode zum Nachweis einer anthracyclininduzierten Schädigung bevorzugt.

Als körperoberflächen- und altersunabhängiger Wert ist die Faserverkürzungsfraction für eine Verlaufsbeobachtung gut geeignet [Koch 1991, S. 266].

Insgesamt fanden wir bei mehr als 40 % der Patienten im Verlauf der Therapie echokardiographisch eine Abnahme der Verkürzungsfraction. Veränderungen von ≥ 10 % zum Normalwertintervall wurden in Anlehnung an die Studienprotokolle, in welchen bei einer Veränderung von ≥ 10 % im Vergleich zum Ausgangsbefund oder ein Abfall der FS auf < 30 % eine erneute Verabreichung von Anthracyclinen nur nach Rücksprache mit der Studienleitung empfohlen wird [GPOH COSS – 1996, S. 42], als Anzeichen einer möglichen kardialen Schädigung gewertet.

Für die Fortsetzung der Behandlung des Patienten mit Anthracyclinen ist daher neben einem Abfall der Verkürzungsfraction (auf Werte < 30 %) auch eine relevante Erniedrigung der FS gegenüber den Ausgangswerten von Bedeutung. Eine Abnahme der Verkürzungsfraction sowie eine Veränderung anderer echokardiographischer Parameter zwingt nicht in jedem Fall zu einer Einschränkung der Anthracyclindosis oder zum Abbruch der Therapie, da, wie sich bei unseren Patienten gezeigt hat, in der Regel nach dem Therapieende wieder eine Besserung der Kontraktilität eintritt. Therapeutische Adjustierungen sollten aber dennoch rechtzeitig in Erwägung gezogen werden. Steinherz et al beschreibt in seiner Veröffentlichung eine hohe Inzidenz subklinischer kardialer Spätschäden bei scheinbar herzgesunden Patienten [Steinherz 1989]. Es ist wichtig, zu vermerken, dass sich die anthracyclininduzierte Kardiomyopathie in der Zeit nach Anthracyclintherapieende nicht verbessert. Die Daten anderer Autoren machen deutlich, dass die Herzfunktion sich auch noch lange nach zytostatischer Therapie mit Anthracyclinen verschlechtern kann. Tödliches Herzversagen als Folge der Chemotherapie bei Patienten der verschiedenen Studien ereignete sich auch noch nach neun Jahren im Anschluss an die Behandlung. Ob die Inzidenz von Spätschäden durch rechtzeitige Therapiemodifikationen beeinflusst werden kann, lässt sich anhand unserer Daten nicht belegen.

Unsere Untersuchungen zeigen, dass durch die Begrenzung der Kumulativdosis auf 500 mg/m^2 und die rechtzeitige Dosisreduktion, bzw. Therapiepausen, das Auftreten einer klinisch manifesten Kardiomyopathie weitgehend verhindert werden kann. Regelmäßige echokardiographische Kontrolluntersuchungen während der Therapie sind unerlässlich, um frühzeitige Hinweise auf eine Schädigung der Myokardfunktion zu erhalten. Ob die Inzidenz von Spätschäden durch rechtzeitige Therapiemodifikationen beeinflusst werden kann oder das Risiko für das späte Auftreten klinisch manifester Kardiomyopathien durch

Kontrolluntersuchungen in definierten Abständen nach der Therapie erkennbar ist, lässt sich anhand unserer Daten nicht belegen. Prospektive Studien mit langer Nachbeobachtungszeit sind zur Klärung dieser Frage erforderlich.

Andere Patienten hatten selbst bei hohen Gesamtdosen von bis zu 400,00 mg/m² keinerlei Auffälligkeiten.

Die Art der Anthracyclinverabreichung war im beobachteten Zeitraum nicht einheitlich. Die einzelnen Therapieprotokolle sahen eine unterschiedliche Infusionsdauer und Höhe der Einzeldosen vor, deren detaillierter Einfluss auf die kardiotoxische Wirkung daher bei unserem kleinen Patientenkollektiv nicht untersucht werden konnte. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass in dem unterschiedlichen Applikationsmodus ebenfalls eine Ursache für das Fehlen der Korrelation zwischen Kumulativdosis und Änderung der Verkürzungsfraction liegen könnte.

In den letzten Jahren beschrieben andererseits mehrere Autoren das Auftreten anthracyclininduzierter Spätschäden, in seltenen Fällen bis zu zehn Jahren nach der Gabe von Anthracyclinderivaten [Freter 1986, S. 483, Gottlieb 1980, S. 880].

Goorin et al [Gooring 1990, S. 144] berichten über vier Kinder mit einer späten bis zu zehn Jahre nach Anthracyclintherapie auftretenden Kardiomyopathie, welche eine pathologische Verkürzungsfraction und im Verhältnis zum Körperwachstum nur geringe Zunahme der Hinterwanddicke aufwiesen. Die Autoren vermuten daher eine anthracyclinbedingte Schädigung des Herzens auf der Grundlage einer relevanten Verringerung der Muskelmasse.

Im Vergleich zwischen echokardiographischer Untersuchung und Radionuklidventrikulographie ließen sich bei der Radionuklidventrikulographie (RNV) ein größerer Anteil pathologischer Werte in der myokardialen Funktion bestimmen [Geidel 1991, S. 260].

Nach früheren methodenvergleichenden Untersuchungen dürfte dies auf einer geringeren Sensitivität der echokardiographischen Bestimmung der FS beruhen.

Eine noch höhere Sensitivität als die RNV, insbesondere bei beginnender Kardiomyopathie, besitzt, früheren Studien zufolge, die Myokardbiopsie. Diese gilt als die zuverlässigste Methode, das Risiko einer entstehenden Anthracyclin induzierten Kardiomyopathie abzuschätzen, stellt jedoch ein invasives Verfahren dar. Die wahre Inzidenz der anthracyclininduzierten Kardiomyopathie dürfte also vermutlich eher noch höher liegen als hier dargestellt.

Die Anthracyclintoxizität stellt sich lange nach Beendigung einer für viele Patienten vermutlich lebensrettenden modernen Therapie als ein großes Problem dar. Bei der Suche nach subklinischen Veränderungen findet man bei sehr vielen Patienten Störungen der Herzfunktion. Nach mehr als 300 mg/m² Anthracyclinverabreichung zeigt vermutlich mindestens die Hälfte aller Patienten kardiale Veränderungen. Auch wenn viele Kardiomyopathien heute noch klinisch asymptomatisch sind, so lässt doch der chronisch progrediente Verlauf, den diese Erkrankung zu nehmen scheint, in den kommenden Jahren eine größere Zahl junger Patienten mit anthracyclinbedingter Herzinsuffizienz befürchten [Geidel 1991, S. 261].

4. 3 Kardiale Markerproteine

Eine Vielzahl von kardialen Proteinen gelten als ein prognostisch wertvoller Marker für anthracyclinbedingte kardiale Schädigung. Bei pädiatrischen Patienten ergibt sich jedoch aus ethischer Sicht das Problem einer nur begrenzten Plasmamenge, welche zu Analyse Zwecken zur Verfügung steht. Eine oft zusätzlich bestehende Knochenmarksuppression und die daraus erforderlichen Bluttransfusionen erschweren diese Problematik.

Keines der Kinder erhielt im Zeitraum der studienbedingten Blutentnahmen eine relevante Flüssigkeitssubstitution, so dass ein Verdünnungseffekt auszuschließen ist. Ferner lag der Kreatininwert im Normbereich.

Eins der fünf Kinder, welche bereits vor Therapiestart eine Erhöhung von BNP zeigten, wurde auf Grund eines ALL-Rezidivs mit Anthracyclinen therapiert, hatte also bei der Therapie des Primärtumors bereits Anthracycline erhalten, so dass möglicherweise bereits eine kardiale Beeinträchtigung durch die frühere Therapie vorlag. Keines der anderen vier Kinder hatte zuvor kardiotoxische Medikamente erhalten oder war anamnestisch kardial erkrankt gewesen.

BNP ist derzeit der sensitivste Parameter einer strukturellen oder funktionellen kardialen Veränderung; dabei ist zu beachten, dass BNP nicht als ein spezifischer Marker einer systolischen Dysfunktion anzusehen ist. Nousiainen et al konnte zeigen, dass die Sekretion von natriuretischen Peptiden eher mit der Beeinträchtigung der linksventrikulären diastolischen Füllung assoziiert ist [Nousiainen 2002, S. 228 und 1998, S. 347]. Die Aktivierung von Dehnungsrezeptoren im Herzen führt zur Aktivierung hormonaler

Mediatoren, u. a. von BNP. Daraus resultiert eine gesteigerte Natrium- und Wasserausscheidung durch die Nieren. Es bedarf also einer gesteigerten Belastung und Erhöhung der myokardialen Wandspannung, bis es zu einer Freisetzung der natriuretischen Proteine kommt [Vogeser 2001, S. 29]. Nousiainen et al fanden heraus, dass eine neuroendokrine Aktivierung in Form einer erhöhten Konzentration von natriuretischen Peptiden im Serum (ANP, BNP, NT-proANP) auftritt, wenn die linksventrikuläre Funktion wesentlich reduziert ist und dadurch die Kompensationskapazität überstiegen ist, resultierend in einer atrialen und ventrikulären Überlastung. Daraus folgernd, sollten serielle Messungen der natriuretischen Peptide nicht benutzt werden, um die Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion zu prognostizieren. Andererseits weist die Untersuchung darauf hin, dass natriuretische Peptide sinnvoll sind zur Aufdeckung subklinischer linksventrikulärer Dysfunktion bei Patienten nach Anthracyclintherapie [Nousiainen 1999, S. 351]. Keiner unserer Patienten entwickelte bis einen Monat nach Abschluss der Anthracyclintherapie eine anthracyclinbedingte klinisch manifeste Herzinsuffizienz, bei einem Kind kam es im weiteren Verlauf, fünf Monate nach Abschluss der Anthracyclintherapie, zur Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie mit Herzinsuffizienz. Trotzdem konnten wir bei elf Kindern, welche Anthracycline bekamen, eine Erhöhung des BNP-Serumwertes feststellen. Alle zeigten eine vorübergehende Erhöhung, welche sich innerhalb weniger Wochen normalisierte, wie auch Suzuki et al bei seinen Untersuchungen verfolgen konnte [Suzuki 1998, S. 362 f].

Bei der Interpretation der BNP-Messergebnisse sollten Patientencharakteristika wie Alter und Geschlecht mit einbezogen werden, da erhöhte Werte bei geriatrischen Patienten, sowie bei gesunden Frauen beobachtet werden konnten [Redfield 2002, S. 979]. Bei einhundert getesteten gesunden Kindern im Alter von 0,27 bis 17,54 Jahren betrug die durchschnittliche BNP-Plasmakonzentration $8,5 \pm 7,6$ pg/ml. Die Untersuchung zeigt, dass die normale Plasmakonzentration für Kinder und Jugendliche deutlich unter der mit < 50 pg/ml angegebenen Konzentration für Erwachsene liegt [Koch 2002, S. A 27]. Würde als möglicher neuer Grenzwert 20 pg/ml angenommen werden, so wären bereits bei 13 unserer 20 Kinder vor Therapiebeginn erhöhte Werte vorgelegen. Ferner hätte jedes unserer Studienkinder mehrere BNP Erhöhungen im Verlauf der Anthracyclintherapie gezeigt. Durch Untersuchung einer größeren Fallzahl sollte der Cut Off-Wert für Kinder und Jugendliche neu definiert werden. Die im Gegensatz zu persistierenden tolerierbaren flüchtigen Erhöhungen reflektieren höchstwahrscheinlich die interindividuelle kardiale Toleranz gegenüber der toxischen Komponente der Anthracyclinderivate. Die meist subklinisch auftretende Schädigung führt

auf Grund fehlender hämodynamischer Auswirkungen oft nicht zu einer Sezernierung der Proteine.

Der BNP-Plasmaspiegel steigt mit dem Schweregrad der kardialen Dysfunktion [Hayakawa 2001] und gilt bei einer dauerhaften Erhöhung als schlechter Prognosefaktor bei Patienten mit Herzinsuffizienz [Suzuki 1998, S. 362]. Dadurch reflektiert möglicherweise der BNP-Wert den kardialen Status nach Chemotherapie. Größere Kohortenstudien sollten den therapeutischen und prognostischen Nutzen von BNP-Messungen klären. Seit kurzem steht ein neuer Test zur Verfügung, welcher die Serumkonzentration von NT-proBNP misst. Vielleicht ermöglicht dieser Test durch eine höhere Sensitivität geringere Konzentrationen des sezernierten BNP nachzuweisen.

Gobinet-Georges et al untersuchte die Stabilität von BNP und konnte zeigen, dass die Lagerung von vier Wochen in gefrorenem Zustand von -20°C das Messergebnis nicht beeinflusst, ebenso wie ein Einfrieren bei -70°C . So ist von einer Beeinflussung unserer Proben durch eine Lagerung von maximal sechs Wochen bei -70°C nicht auszugehen [Gobinet-Georges 2000, S. 519-521].

Vorangehende Studien an Kindern mit klinisch offenkundigen oder stummen myokardialen Schaden weisen darauf hin, dass apparative und laborchemische Ergebnisse durch Messungen von Troponin ergänzt werden sollten. Keines der zwei Kinder unserer Studie mit initialen Troponin I-Erhöhungen vor Therapiestart hatte kardiotoxische Medikamente erhalten, noch war ihren Eltern eine kardiale Erkrankung oder Beteiligung erinnerlich.

Postmortale und endomyokardiale Biopsien in Studien dokumentieren den beeindruckenden Verlust und die Degeneration der verbleibenden Kardiomyozyten nach Anthracyclintherapie. Deshalb induzieren Anthracycline möglicherweise eine subklinische akute myokardiale Verletzung, die zu einer Lyse von einer limitierten Zahl an Myozyten führt. Alternativ erfahren Myozyten einen vorübergehenden Verlust der cytoplasmatischen Membranintegrität. Beides bedingt möglicherweise einen vorübergehenden Ausfluss kleiner Mengen cytoplasmatischer Enzyme und anderer Proteine, welche spezifisch für das Herzmuskelgewebe sind. Interstitielle Fibrose ist ebenso ein Merkmal anthracyclinbedingter Kardiotoxizität [Hale 1994, S. 458]. Es ist auf Grund der Untersuchungen von Hirsch et al davon auszugehen, dass der für Erwachsene empfohlene Grenzwert von Troponin I auf Kinder übertragbar ist [Hirsch 1997, S. 873]. Troponin I ist sehr sensitiv, selbst nur mikroskopisch nachweisbare Nekrosen im Myokard können zu einer Troponin I Erhöhung führen [The Joint European Society of Cardiology 2000, S. 1504]. Auf Grund dieser hohen

Sensitivität von Troponin I und der Spezifität des Analysesystems war es uns möglich, bei zehn Kindern erhöhte Konzentrationen zu entdecken. Diese Konzentrationen lagen allerdings an der Sensitivitätsgrenze des verwendeten Analyseverfahrens, so dass für weitere Untersuchungen eine verbesserte Sensitivität des Analyseverfahrens wünschenswert wäre, um geringfügige Veränderungen aufzuzeigen. Bei den Kindern ohne pathologische Troponin I Erhöhungen ist die möglicherweise existierende myokardiale Schädigung unterhalb der unteren Nachweisgrenze dieses Testes.

Mathew et al konnten trotz einer signifikanten Abnahme von FS und EF, aber vom klinischen Standpunkt aus kardial asymptomatischen Kindern keine Troponin I-Erhöhung feststellen [Mathew 2001, S. 352]. Eine signifikante Erhöhung von Troponin I bei mit Anthrazyklinen therapierten Patienten gegenüber der gesunden Kontrollgruppe und daraus den prognostischen Wert zur Detektion myokardialer Schädigung von Troponin I konnten jedoch Missov et al in ihren Untersuchungen folgern [Missov 1997, S. 537].

Bis zu einem Zeitintervall von achtundvierzig Stunden, in welchem unsere Proben analysiert wurden, konnte Baum keine signifikanten Veränderungen der cTnI-Konzentration beobachten. Nach diesem Zeitpunkt kam es unabhängig von der Lagerungstemperatur (+4°C bzw. -20°C) bei der Mehrzahl der Proben zu einer Abnahme der cTnI-Konzentration, welche im Einzelfall bis zu 30 % betrug [Baum 2001, S. 28].

Zusammenfassend treten am wahrscheinlichsten nur minimale, wenn überhaupt akute Nekrosen von Myozyten nach unkomplizierter Anthracyclintherapie auf.

Es werden weitere Studien mit längerer Nachbeobachtungszeit benötigt, um die Rolle der Erhöhungen von Troponin zu definieren in Bezug auf Morbidität und Mortalität bei Kindern mit einem Risiko für myokardiale Dysfunktion.

5 Zusammenfassung

Durch die Einführung von Anthracyclinderivaten in der Onkologie konnte die Überlebensrate signifikant verbessert werden. Während der initialen Behandlungsversuche wurde die heute als dosislimitierend bezeichnete Kardiotoxizität offensichtlich. Mit der steigenden Zahl an Überlebenden formulierte sich mit der Zeit die Forderung nach einfach durchführbaren und mit einer geringen Belastung verbundenen Untersuchungen zur Beurteilung der kardialen Situation während und nach Anthracyclintherapie.

Zielsetzung der Arbeit war die Überprüfung folgender zweier Thesen:

Ob BNP und Troponin I als kardiale Marker frühzeitig eine kardiale Schädigung nach Anthracyclingabe anzeigen können und ob das Ausmaß und die Dauer der Erhöhung von BNP und Troponin I prognostische Parameter für die Entwicklung kardialer Veränderungen sind.

Alle Kinder und Jugendliche, bei welchen eine neue maligne Erkrankung oder ein neu aufgetretenes Rezidiv diagnostiziert wurde und deren Therapieprotokolle Anthracycline enthielten, wurden prospektiv untersucht. Ausgewertet wurden die Daten von zwanzig Kindern.

Die Analyse bezog sich auf Blutproben bezüglich der Proteine BNP und Troponin I und auf die Erhebung echokardiographischer funktioneller Parameter.

Vor der Anthracyclintherapie, sowie vor jedem erneuten Behandlungsblock mit Anthracyclinen, als auch einen Monat nach Abschluss der Therapie wurde eine Farbdoppler-Echokardiographie zum Ausschluss struktureller kardialer Anomalien durchgeführt, sowie eine Blutanalyse bezüglich BNP und Troponin I. Um Langzeitschäden zu erkennen, wurde ein Jahr nach Therapie eine erneute Bestimmung der Proteine im Blut, sowie eine echokardiographische Untersuchung durchgeführt.

Bei keinem der Patienten bestand vor Therapie eine echokardiographisch nachweisbare kardiale Schädigung. Ein Studienpatient verstarb im Verlauf der Therapie an Herzversagen im Rahmen einer generalisierten Aspergillus-Infektion. Ein Kind entwickelte drei Monate nach Therapieabschluss eine anthracyclininduzierte dilatative Kardiomyopathie.

Bei der echokardiographischen Nachuntersuchung ein Monat nach Therapie konnten bei zehn von zwanzig Kindern Veränderungen, welche auf eine beginnende Kardiomyopathie hinwiesen, registriert werden. Bei sieben Kindern wurde eine Veränderung der Faserverkürzungsfraction von größer 10 % gefunden, bei drei Patienten sank die FS unter

30 %. Bei einem Kind konnte zusätzlich zur FS-Veränderung, sowie bei zwei weiteren Patienten eine Reduktion der Septumdicke von mehr als 10 % gesehen werden. Alle anderen ausgewerteten kardialen Parameter blieben unverändert. Bei allen Kindern lagen sämtliche gemessenen Werte ein Jahr nach Beendigung der Chemotherapie im Normbereich, die Kinder zeigten klinisch keinerlei Zeichen einer kardialen Schädigung. Bei einem Kind konnte fünf Monate nach Abschluss der Anthracyclintherapie die klinische Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie in der echokardiographischen Untersuchung verifiziert werden.

Die auf BNP analysierten Blutproben zeigten eine Konzentrationsspanne von 0,00 bis 435,00 pg/ml. Fünf Kinder zeigten pathologische BNP-Serumwerte über 50,00 pg/ml, sowie Veränderungen im UKG. Bei sechs Kindern war eine isolierte BNP-Erhöhung festzustellen. Fünf Kinder mit unauffälligen BNP-Werten zeigten echokardiographische Veränderungen, die restlichen vier Kinder waren in sämtlichen Untersuchungsergebnissen unauffällig. Die Korrelationsanalysen ergaben keinen statistischen Zusammenhang beim Vergleich innerhalb der Studiengruppe zwischen Kindern mit veränderten Echoparametern und solchen ohne Anzeichen für die Entwicklung einer Kardiomyopathie bezüglich der BNP-Erhöhung.

Bei den auf Troponin I untersuchten Proben reichte die Variationsbreite von 0,000 bis 0,300 ng/ml. Fünfzehn Kinder zeigten pathologisch erhöhte Troponin I-Konzentrationen > 0,050 ng/ml. Sieben von ihnen zeigten in dem einen Monat später durchgeführten Echokardiogramm veränderte Parameter. Bei fünf Patienten wurden keine Veränderungen der Troponin I-Konzentration festgestellt. Drei dieser fünf Kinder zeigten veränderte echokardiographische Werte. Sämtliche Untersuchungsergebnisse von zwei Kindern lagen im Normbereich. Es ergab sich keine statistisch nachweisbare Assoziation von veränderten echokardiographischen Parametern und von erhöhten kardialen Markerproteinen. Auch die Kombination beider Proteine brachte keine Verbesserung der prädiktiven Werte. Bei den Nachuntersuchungen ein Jahr nach Therapie lagen die Blutwerte der achtzehn Kinder im Normbereich.

Eine Abnahme der Verkürzungsfraktion zwingt nicht in jedem Fall zu einer Einschränkung der Anthracyclindosis oder zum Abbruch der Therapie, da, wie sich bei unseren Patienten gezeigt hat, in der Regel nach dem Therapieende wieder eine Besserung der Kontraktilität eintritt. Therapeutische Adjustierungen sollten aber dennoch rechtzeitig in Erwägung gezogen werden. Unsere Untersuchungen belegen, dass durch die Begrenzung der Kumulativdosis auf 500 mg/m² und die rechtzeitige Dosisreduktion, bzw. Therapiepausen, das Auftreten einer klinisch manifesten Kardiomyopathie weitgehend verhindert werden kann. Regelmäßige echokardiographische Kontrolluntersuchungen während der Therapie sind unerlässlich, um

frühzeitige Hinweise auf eine Schädigung der Myokardfunktion zu erhalten. Ob die Inzidenz von Spätschäden durch rechtzeitige Therapiemodifikationen beeinflusst werden kann oder das Risiko für das späte Auftreten klinisch manifester Kardiomyopathien durch Kontrolluntersuchungen in definierten Abständen nach der Therapie erkennbar ist, lässt sich anhand unserer Daten nicht belegen. Prospektive Studien mit Nachbeobachtungszeit über mehrere Jahrzehnte sind zur Klärung dieser Frage erforderlich.

Da die Art der Anthracyclinverabreichung im beobachteten Zeitraum nicht einheitlich war, konnte deren toxischer Einfluss auf das Myokard bei unserem Patientenkollektiv nicht untersucht werden. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass in dem unterschiedlichen Applikationsrhythmus ebenfalls eine Ursache für das Fehlen der Korrelation zwischen Kumulativdosis und Höhe der Verkürzungsfraction liegen könnte.

Die im Gegensatz zu persistierenden tolerierbaren flüchtigen Erhöhungen von BNP-Plasma werten reflektieren höchstwahrscheinlich die interindividuelle kardiale Toleranz gegenüber der toxischen Komponente der Anthracyclinderivate. Die meist subklinisch auftretende Schädigung führt auf Grund fehlender hämodynamischer Auswirkungen wahrscheinlich nicht zu einer Sezernierung der Proteine. Durch Untersuchung einer größeren Fallzahl sollte der noch nicht einheitliche Cut Off-Wert von BNP für Kinder und Jugendliche neu definiert werden.

Am wahrscheinlichsten treten – gemessen an den Troponin I-Werten - nur minimale Myokardnekrosen von Myozyten nach Anthracyclintherapie auf. Es werden weitere Studien mit längerer Nachbeobachtungszeit benötigt, um die Rolle der Troponin I-Erhöhungen als Prädiktor für kardiale Funktionsstörungen in der pädiatrischen Onkologie zu definieren .

6 Anhang: Übersichtsabbildungen der Therapieprotokolle

6.1 Therapieprotokolle der ALL nach dem ALL-BFM 2000

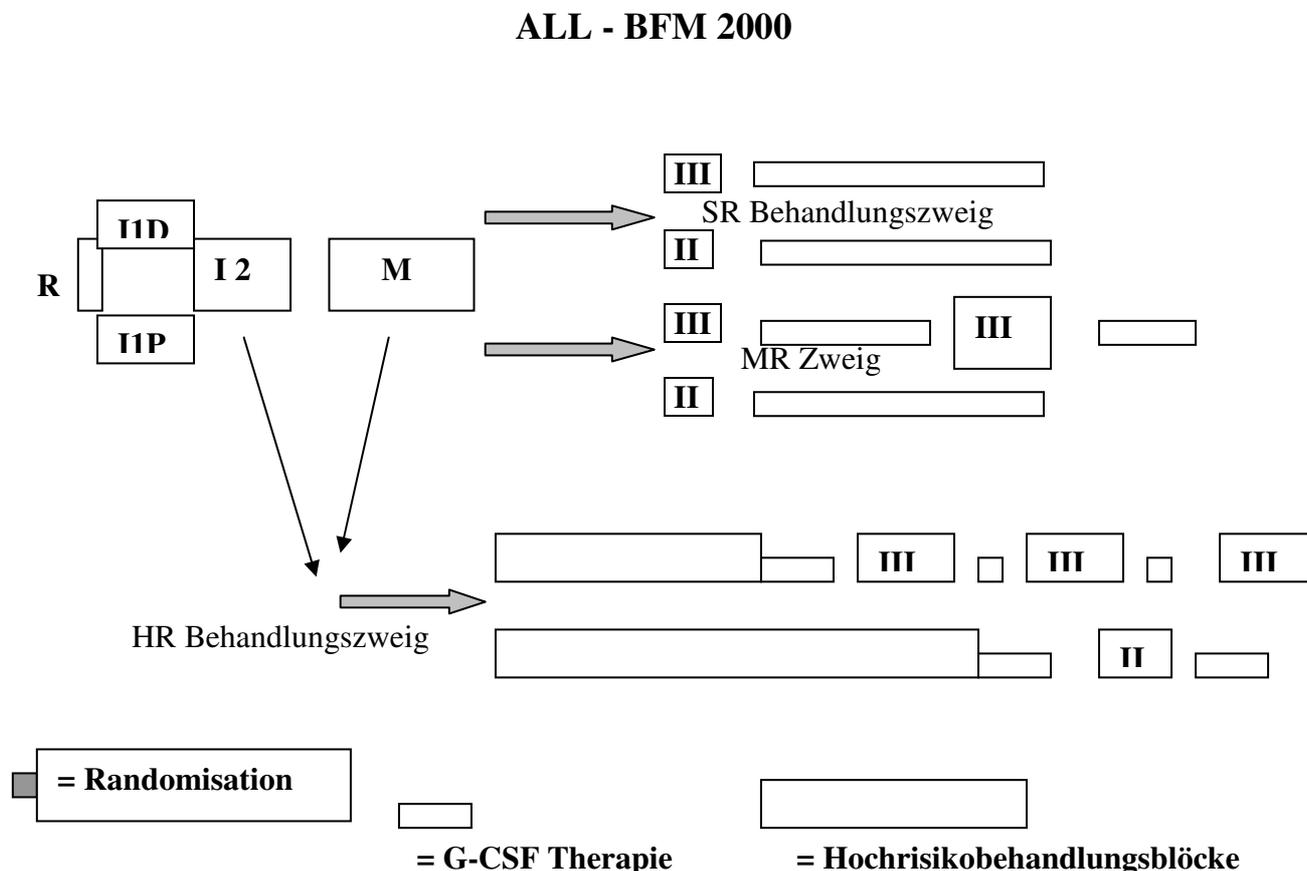


Abbildung 18: Vereinfachte Darstellung über die Protokollreihenfolge bei Therapie der ALL nach dem ALL - BFM 2000 [GPOH ALL-BFM 2000, S. 39]

Abbildung 18 ist eine Therapieübersicht zur Studie ALL-BFM 2000. Vor Beginn der Therapie der ALL steht eine Randomisation (R), wodurch entschieden wird, welches Steroid (Prednison versus Dexamethason) in der Induktion nach Abschluss der Prednison-Vorphase (Tag 1-7) von Protokoll I (I1 D versus I 1P) eingesetzt wird. Im Anschluss folgt Teil 2 des Protokoll I (I2) [Zusammenfassung Protokoll I siehe Abbildung 19]. Im Anschluss daran werden die Kinder über eine Bewertung der minimalen Resterkrankung durch eine Knochenmarkspunktion den drei Risikozweigen [niedrig (SR), mittel (MR) und hoch (HR)] zugeordnet. Dadurch ergibt sich die weitere Behandlungsreihenfolge.

Im SR und MR Behandlungszweig folgt auf Protokoll I Protokoll M. Dieses beginnt ca. 2 Wochen nach Ende von Protokoll I nach ausreichender hämatologischer Rekonstitution. Protokoll M sieht die Verabreichung von 6-Mercaptopurin und Hoch-Dosis-Methotrexat vor.

Im SR Behandlungszweig wird durch eine erneute Randomisation eine Unterteilung erreicht. Im Zweig SR1 wird nun Protokoll III verabreicht (siehe Abbildung 20), als Therapieabschluss folgt zur Anhebung der neutrophilen Granulozyten eine Supportivtherapie mit G-CSF (Filgrastim®)

Im SR2 Zweig schließt sich Protokoll II (siehe Abbildung 19) Protokoll M an und als Therapieabschluss ist G-CSF vorgesehen.

Bei Patienten mit mittlerem Risiko wird über eine Randomisation eine Unterteilung in Zweig MR1 und MR2 erzielt.

Im Behandlungszweig MR1 folgt Protokoll M Protokoll III (siehe Abbildung 20), im Anschluss daran ist zur Überbrückung des 12 wöchigen Intervalls bis zur wiederholten Verabreichung von Protokoll III eine 10 wöchige orale Intervalltherapie mit 6-Mercaptopurin und Methotrexat vorgesehen, den Behandlungsabschluss bildet eine Supportivtherapie mit G-CSF.

Der Therapiezeitweig MR2 beginnt mit Protokoll II (siehe Abbildung 19) und endet mit der Supportivtherapie mittels G-CSF.

Der Hochrisikotherapiezeitweig wird mittels Randomisation unterteilt, es wird HR1 von HR2 unterschieden.

Im Therapiezeitweig HR1 wird Protokoll III (siehe Abbildung 20) dreimal im Abstand von je 6 Wochen verabreicht mit einer 4 wöchigen Intervalltherapie.

Im Therapiezeitweig HR2 wird Protokoll II (siehe Abbildung 19) einmalig verabreicht.

ALL-BFM 2000: Protokoll I (DEXA)

| | | | | | | | | |
|---|----------|-----------|-----------|-----------|------------|----|----|----|
| VCR <i>IV</i> 1,5 mg /m ² /d | 8 | 15 | 22 | 29 | | | | |
| DNR <i>PI</i> (1h) 30 mg/m²/d | 8 | 15 | 22 | 29 | <i>TAG</i> | | | |
| L-ASP <i>PI</i> (1h) 5,000 U/m ² /d | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|----|--|--|--|---|-------|-------|-------|-------|
| CPM <i>PI</i> (1h) 1,000 mg/m ² /d | | | | | | □ | | | □ | |
| ARA-C <i>IV</i> 75 mg/m ² /d | | | | | | | 38-41 | 45-48 | 52-55 | 59-62 |
| 6-MP <i>PO</i> (28d) 60 mg/m ² /d | | | | | | | □ | | | |
| MTX <i>IT</i> | 1 | 12 | | | | | 33 | 45 | | 59 |

Abbildung 19: Überblick Protokoll I der ALL Therapie und Zeitpunkte der Anthracyclinverabreichung [GPOH ALL-BFM 2000, S. 45]

| | |
|----------------------|-------------------------------------|
| VCR <i>iv</i> | Vincristin intravenös |
| DNR <i>pi</i> | Daunorubicin per infusionem |
| ASP <i>pi</i> | E. coli-Asparaginase per infusionem |
| CPM <i>pi</i> | Cyclophosphamid per infusionem |
| ARA-C <i>iv</i> | Cytarabin intravenös |
| MP <i>po</i> | Mercaptopurin per os |
| MTX <i>it</i> | Methotrexat intrathekal |

Vor Beginn der Therapie mit Protokoll I steht eine Randomisation (R), wodurch entschieden wird, welches Steroid (Prednison versus Dexamethason) in der Induktion nach Abschluss der Prednison-Vorphase (Tag 1-7) von Protokoll I eingesetzt wird.

In Protokoll I wird das Anthracyclinderivat Daunorubicin als Infusion über eine Stunde in einer Dosierung von 30 mg/m²/ED am 8., 15., 22. und 29. Tag eingesetzt.

Daunorubicin wird mit den Medikamenten Vincristin, E. coli-Asparaginase, Methotrexat, Cyclophosphamid, Cytarabin und Mercaptopurin kombiniert.

ALL-BFM 2000: Protokoll II

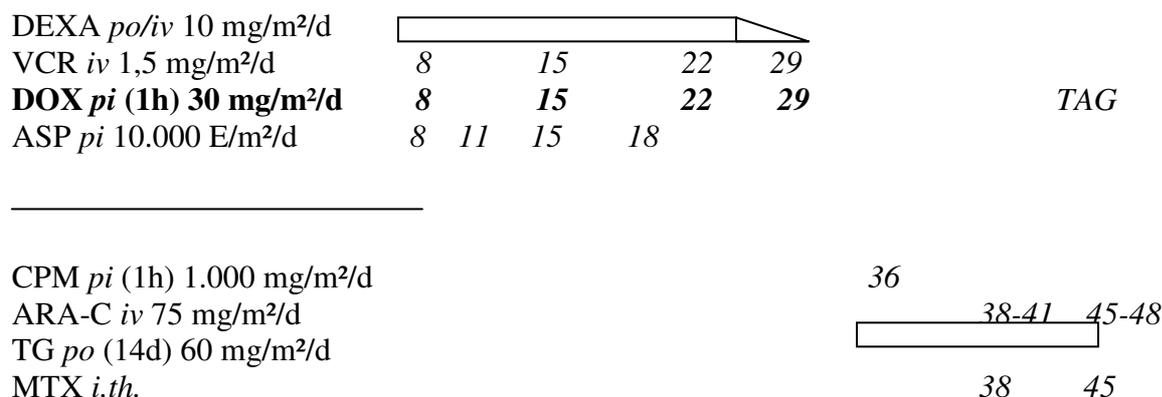


Abbildung 20: Vereinfachter Überblick Protokoll II, welches sich in der Therapie der ALL an das Protokoll I anschließt und Zeitpunkt der Anthracyclinverabreichung [GPOH ALL-BFM 2000, S. 49]

| | |
|----------------------|-------------------------------------|
| DEXA <i>po/iv</i> | Dexamethason per os / intravenös |
| VCR <i>iv</i> | Vincristin intravenös |
| DOX <i>pi</i> | Doxorubicin per infusionem |
| ASP <i>pi</i> | E. coli Asparaginase per infusionem |
| CPM <i>pi</i> | Cyclophosphamid per infusionem |
| ARA-C <i>iv</i> | Cytarabin intravenös |
| TG <i>po</i> | Thioguanin per os |
| MTX <i>i.th.</i> | Methotrexat intrathekal |

In Protokoll II findet das Anthracyclinderivat Doxorubicin Anwendung. Es wird als Kurzinfusion über eine Stunde in der Dosierung von 30 mg/m²/d am 8., 15., 22., und 29. Tag verabreicht.

Daunorubicin wird mit Dexamethason, Vincristin, E. coli Asparaginase, Cyclophosphamid, Cytarabin, Thioguanin und Methotrexat kombiniert.

ALL-BFM 2000: Protokoll III

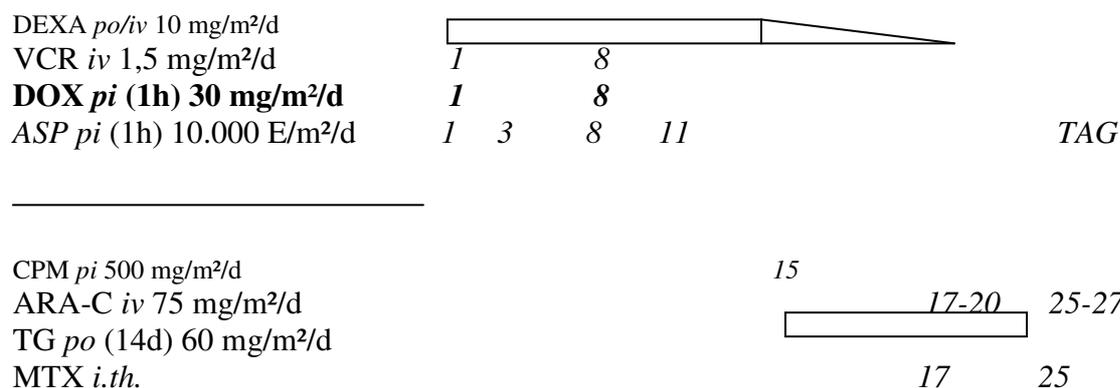


Abbildung 21: Überblick Protokoll III, welches sich an das Protokoll in der Therapie der ALL anschließt und Zeitpunkt der Anthracyclinverabreichung [GPOH ALL-BFM 2000, S. 52]

| | |
|----------------------|-------------------------------------|
| DEXA <i>po/iv</i> | Dexamethason per os / intravenös |
| VCR <i>iv</i> | Vincristin intravenös |
| DOX <i>pi</i> | Doxorubicin per infusionem |
| ASP <i>pi</i> | E. coli-Asparaginase per infusionem |
| CPM <i>pi</i> | Cyclophosphamid per infusionem |
| ARA-C <i>iv</i> | Cytarabin intravenös |
| TG <i>po</i> | Thioguanin per os |
| MTX <i>i th</i> | Methotrexat intrathekal |

Protokoll III unterscheidet sich von Protokoll II durch eine geringere Gabe von Doxorubicin. Das Anthracyclinderivat wird in der identischen Dosierung allerdings nur am Tag 1 und 8 transfundiert. Ansonsten findet sich eine identische Medikamentenkombination, die allerdings in der Dosierung variiert.

6.2 Therapieübersichten der Ewing- und Weichteilsarkome

EURO-E.W.I.N.G. 99

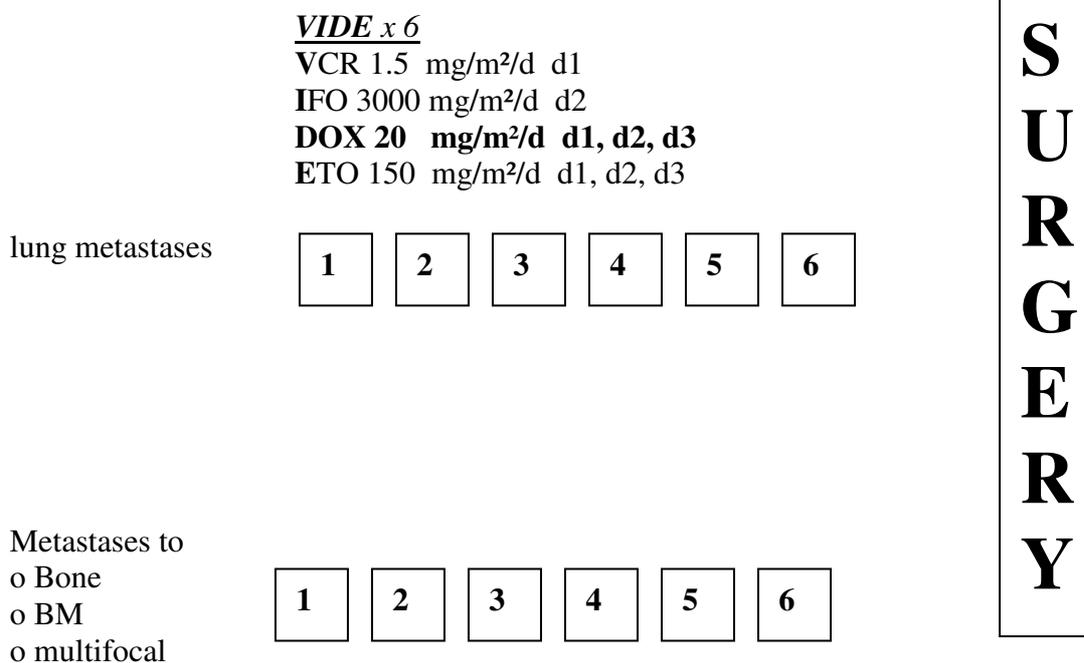


Abbildung 22: Überblick Therapieblöcke der Ewing-Sarkome und Zeitpunkt der Anthracyclinverabreichung [GPOH EURO-EWING 1999]

| | |
|------------|--------------------|
| VCR | Vincristine |
| IFO | Ifosamide |
| DOX | Doxorubicin |
| ETO | Etoposide |

Das EURO-E.W.I.N.G. 99 (siehe Abbildung 22) sieht bei der Behandlung der Ewing-Sarkome (siehe Abbildung 22) in den ersten sechs präoperativen Therapieblöcken, welche im Abstand von drei Wochen verabreicht werden, die Anwendung von Vincristin, Ifosamid, Etoposid und das Anthracyclinderivat Doxorubicin vor. Doxorubicin wird in der Dosierung von 20 mg/m²/d p.i. über vier Stunden an drei aufeinander folgenden Tagen transfundiert. Die postoperative Anschlussbehandlung sieht keine weitere Anthracyclingabe vor.

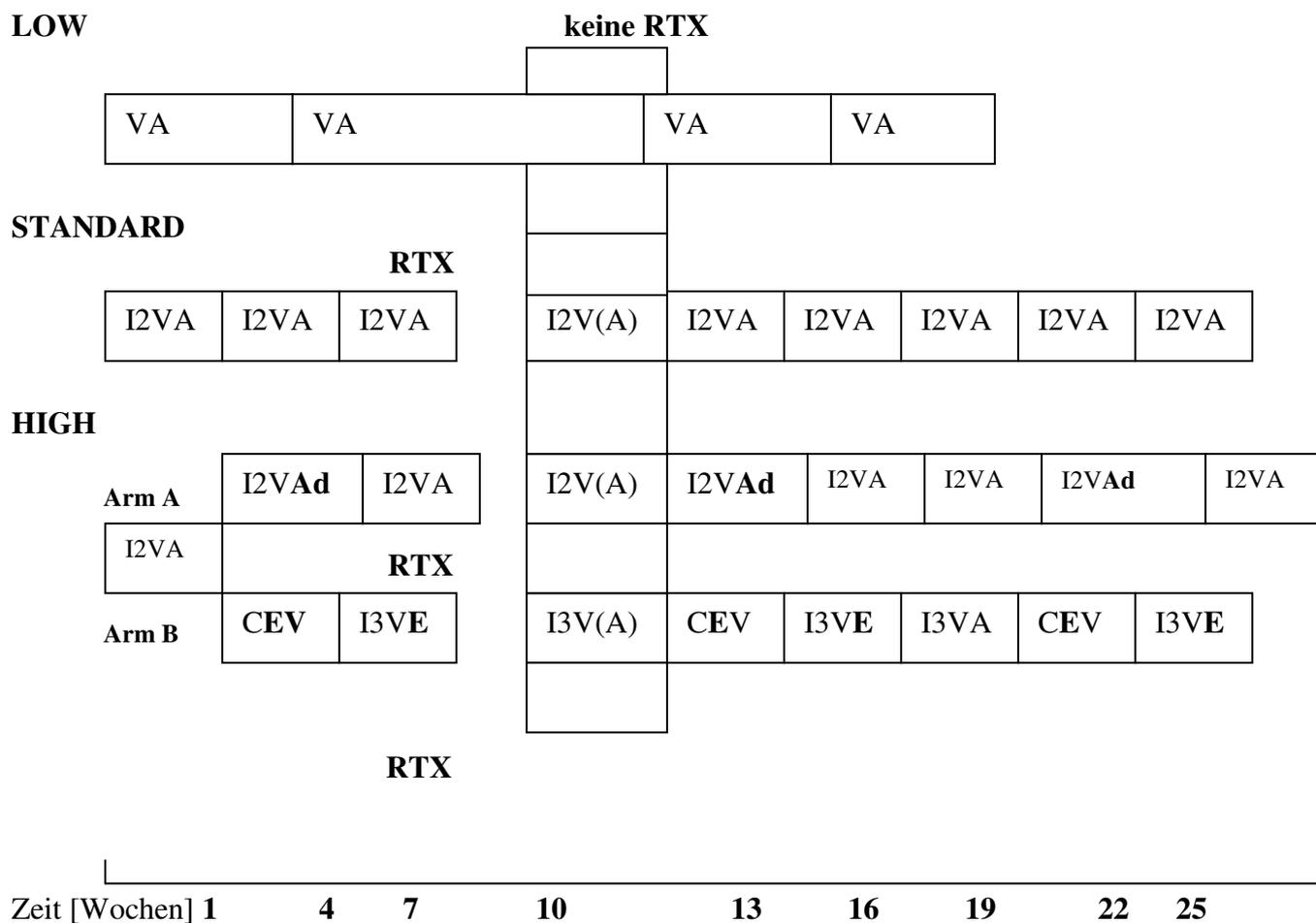


Abbildung 23: Therapieübersicht für lokalisierte Weichteilsarkome und Zeitpunkt der Anthracyclinverabreichung [GPOH CWS 1996, S. 43]

V Vincristin
 A Actinomycin D
 I Ifosfamid
Ad **Adriamycin**
 C Carboplatin
E **Epirubicin**

Bei der Therapie der Weichteilsarkome wird u. a. zwischen lokalisierten, chemotherapiesensiblen Weichteilsarkomen (RMS-Tumore) und lokalisierten fraglich oder mäßig chemotherapiesensiblen Weichteilsarkomen (NON-RMS-Tumore) unterschieden. Ferner folgt eine Unterteilung in drei Risikogruppen.

Nur günstige Tumoren ohne Lymphknotenbefall, welche initial komplett reseziert werden konnten und gleichzeitig organbegrenzt waren, werden der Behandlungsgruppe „niedriges

Risiko“ zugeordnet. Günstige Tumoren wiederum ohne Lymphknotenbefall, die entweder komplett entfernt werden konnten und nicht organbegrenzt waren, oder die nicht komplett reseziert werden konnten und in einer der Lokalisationen Orbita, Kopf/Hals-nicht parameningeal oder Urogenital-nicht Blase/Prostata lagen, sind der Standard Behandlungsgruppe zugehörig. Günstige Tumoren ohne Lymphknotenbefall, welche nicht komplett reseziert werden konnten und in einer der Lokalisationen Kopf/Hals-parameningeal, Urogenital-Blase/Prostata, Extremitäten oder anderswo lokalisiert waren, sowie alle ungünstigen Tumoren werden nach dem „Hoch-Risiko“ Behandlungsplan therapiert. Die Therapielänge beträgt in der niedrig Risikogruppe 22 Wochen, in allen anderen Therapiegruppen 27 Wochen.

Im High-risk Zweig A der lokalisierten Weichteilsarkome wird Adriamycin in der Dosierung von 40 mg/m^2 i. v. als Infusion über 2x3 Stunden an den Tagen 1 und 2 zur 4., 13. und 22. Woche appliziert. Hieraus ergibt sich bei maximaler Anthracyclintransfusion eine Dosis von 240 mg/m^2 Adriamycin.

Im Zweig B soll Epirubicin in 150 mg/m^2 in einer 5 % - Dextroselösung als Kurzinfusion über sechs Stunden am Tag 1 der 4., 13. und 22. Woche verabreicht werden. Als rechnerische Konzentration kumuliert sich bis Ende der Therapie die Dosis auf 450 mg/m^2 Epirubicin.

6. 3 Therapieübersicht der Non Hodgkin Lymphome nach dem NHL-BFM 1995

NHL-BFM 95: Therapieplan Gruppe I (Lymphoblastische Lymphome und periphere T-Zell-Lymphome)

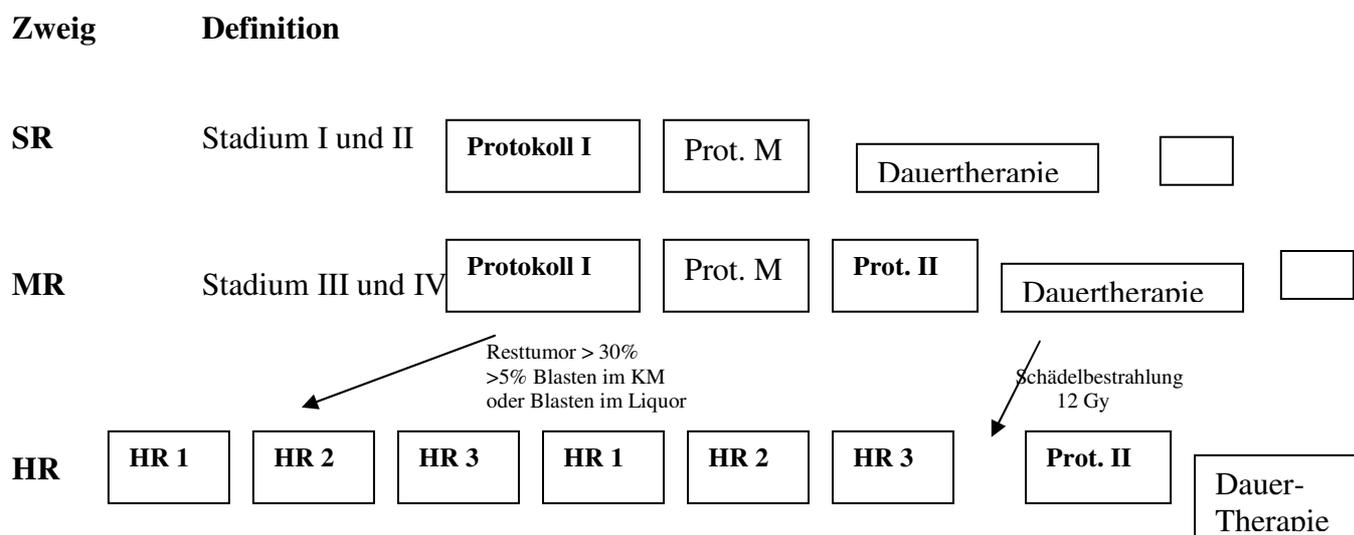


Abbildung 24: Übersicht Therapieplan der Non Hodgkin Lymphome und Anthracyclin enthaltende Therapieblöcke [GPOH NHL-BFM 1995]

Bei der Therapie der Non Hodgkin Lymphome werden drei Risikogruppen unterschieden, niedriges (SR) versus mittleres (MR) versus hohes Risiko (HR). Der SR Therapieplan besteht aus Protokoll I, Protokoll M und einer Dauertherapie. Therapieplan MR aus Protokoll I, Protokoll M, Protokoll II und einer Dauertherapie, der Therapieplan HR gleicht dem HR Therapieplan der ALL Therapie gemäß Protokoll ALL-BFM 95 (siehe Abbildung 18).

In Protokoll I kommt neben Prednison, Vincristin, Asparaginase, intrathekal verabreichtem Methotrexat das Anthracyclin Daunorubicin zur Anwendung. Daunorubicin wird in der Dosierung von 30 mg/m²/d als Kurzinfusion über 1 Stunde an den Tagen 8, 15, 22 und 29 verabreicht.

Protokoll II, welches 2 Wochen nach Protokoll M beginnt, wird Doxorubicin in der gleichen Dosierung wie Daunorubicin in Protokoll I verabreicht, Protokoll II und Protokoll I unterscheiden sich in der Dosierung der Kombinationsmedikamente.

Die Therapie im dritten Zweig HR besteht aus einer zytoreduktiven Vorphase und den vier Therapiekursen A-B-A-B oder den fünf Therapiekursen AA-BB-CC-AA-BB. Sowohl in Kurs B als auch in BB sind jeweils zwei Gaben im Abstand von vierundzwanzig Stunden

Doxorubicin in der Dosierung von 25 mg/m²/ED p. i. über eine Stunde an den Tagen vier und fünf vorgesehen. Nach einer Schädelbestrahlung folgt Protokoll II mit der oben beschriebenen Verabreichung von Doxorubicin.

6. 4 Therapieübersicht der Osteosarkome nach dem COSS-1996

COSS - 96

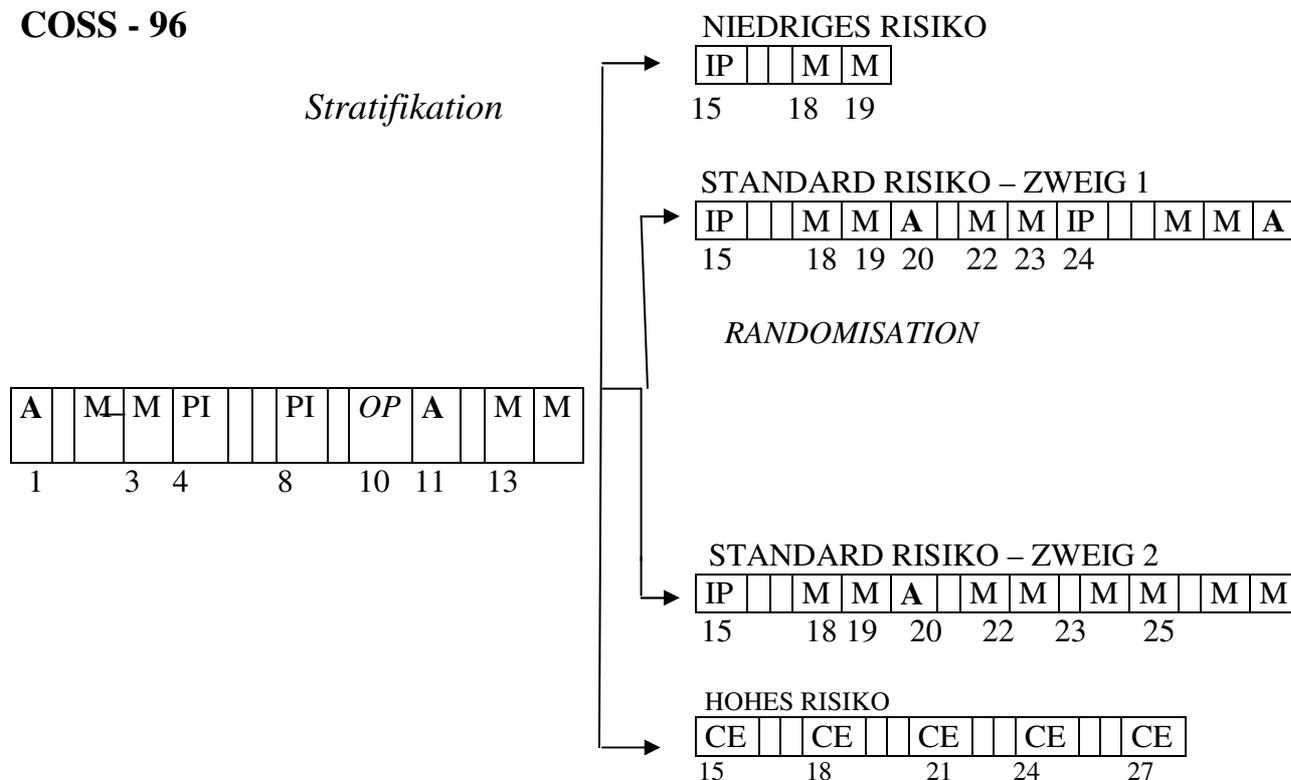


Abbildung 25: Überblick Therapieblöcke der Osteosarkome und Zeitpunkt der Anthracyclinverabreichung [GPOH COSS-1996, S. 34]

| | |
|---|---------------------------|
| A | Adria(Doxo)rubicin |
| M | HD-MTX |
| I | Ifosfamid |
| P | Cisplatin |
| C | Carboplatin |
| E | Etoposid |

Das Therapieprotokoll für Osteosarkome sieht für alle Patienten eine gemeinsame Therapiephase zu Beginn vor. Diese enthält in der 1. bis 10. präoperativen Woche die Medikamente Doxorubicin (Adriamycin) als Dauerinfusion über 48 Stunden in der Dosierung von 90 mg/m² in der 1. Therapiewoche, ferner werden die Medikamente Methotrexat (Woche 3 und 4) und Ifosfamid (Woche 5 und 8) verabreicht. In der 10. Behandlungswoche ist die operative Therapie vorgesehen, in der 11. Woche erfolgt eine erneute Doxorubicin (Adriamycin) Transfusion in derselben Dosierung wie in der 1. Behandlungswoche. In den

letzten 2 Wochen des gemeinsamen Therapieabschnittes wird nochmals Methotrexat verabreicht.

Anschließend erfolgt die Unterteilung der Patienten in 3 Risikogruppen. Als Niedrig-Risiko-Gruppe werden Patienten mit einem Tumorzellenvolumen ≤ 150 ml definiert, der Hoch-Risiko-Gruppe werden Patienten mit einem Tumorzellenvolumen >150 ml zugeordnet. Die Standardrisikogruppe enthält alle Patienten, welche nicht sämtliche Bedingungen erfüllen, um einer der anderen Risikogruppe (niedriges versus hohes Risiko) zugeordnet zu werden.

Die Behandlung von Patienten der Niedrig-Risiko-Gruppe sieht keine zusätzliche Anthracyclingabe vor. Patienten mit Standardrisiko werden über Randomisation 2 Zweigen zugeordnet. Therapiearm 1 sieht die Doxorubicingabe (Adriamycin-) in der 20. und 29. Woche vor, in Arm 2 wird einmalig Doxorubicin (Adriamycin) in der 20. Woche verabreicht. Die Dosierung entspricht den Angaben in der Initialbehandlungsphase. Patienten mit hohem Risiko erhalten keine erneute Anthracyclingabe.

Die Therapie der Hodgkintumoren wird in drei Behandlungszweige (TG 1-3), definiert nach Tumorausdehnung (Stadium I-IV) und Risikogruppe, unterteilt.

In Therapiezeitraum eins ist je zweimal der OPPA Zyklus für Mädchen und OEPA Zyklus für Jungen vorgesehen. Der OPPA Zyklus setzt sich aus der Kombination folgender Medikamente zusammen: Adriamycin am 1. und 15. Tag als (2 bis) 4 stündige Infusion bei einer Dosierung von 40 mg/m², Vincristin, Procarbazin und Prednison.

Im OEPA Zyklus für Jungen kommt Adriamycin in der selben Dosierung wie im OPPA Zyklus vor, kombiniert mit Vincristin, Etoposid und Prednison. Je nach Vorliegen einer kompletten Remission erfolgt als Therapieabschluss ergänzend eine Bestrahlung.

In der Risikogruppe TG 2 erfolgt initial je nach Geschlecht zweimalig der OPPA, bzw. der OEPA Zyklus. Im Anschluss daran folgt ein doppelter COPP Zyklus mit Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednison. Je nach Remissionsgrad folgt bei Bedarf als Therapieabschluss eine Bestrahlung.

Der dritte Behandlungszweig TG 3 beginnt je nach Geschlecht mit einem zweimaligen OPPA, bzw. OEPA Zyklus, gefolgt von einem viermalig verabreichten COPP Zyklus (siehe oben) und endet je nach Remissionsgrad mit oder ohne Bestrahlung.

7 Literaturverzeichnis

- (1) Alexander, J., Dainiak, N., Berger, H. J., Goldmann, L., Johnstone, D., Reduto, L., Duffy, T., Schwartz, P., Gottschalk, A., Zaret, B. L.
Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiocardiology
N. Engl. J. Med. 300 (1979) 278-283
- (2) Basser, L. R., Green, M. D.
Complications of treatment: strategies for prevention of anthracycline cardiotoxicity
Cancer Treatment Reviews (1993) 19, 57-77
- (3) Baum, H.
Pathobiochemische und molekularbiologische Untersuchungen zur Spezifität kardialer Troponine
Habilitationsschrift der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München (2001)
- (4) Billingham, M. E., Mason, J. W., Bristow, M. R., Daniels, J. R.
Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes
Cancer Treat. Rep. 62 (1978) 865-872
- (5) Blatt, J., DeLaat, C., Fricker, F. J., Janosky, J. E.
Pilot study of cardiac function after treatment of childhood wilm's tumor with doxorubicin
Pediatric Hematology and Oncology, 12:61-66 (1995)
- (6) Brown, C. S., Bertolet, B. D.
Cardiac Troponin: See ya later, CK!
Chest / 111/ 1 / (1997) 2-4
- (7) Dade Behring
Stratus^o CS immunochemisches Notfall-Analysesystem: kardiales Troponin I TestPak
D-00695 10 (1999)
- (8) Doroshov, J. H.
Doxorubicin-induced cardiac toxicity
The New England Journal of Medicine, Vol 324, No 12, (1991), 843-845
- (9) Fink, F. M., Genser, N., Fink, C., Falk, M., Mair, J., Maurer-Dengg, K., Hammerer, I., Puschendorf, B.
Cardiac Troponin T and Creatine Kinase MB mass concentrations in children receiving anthracycline chemotherapy
Medical and Pediatric Oncology 25: 185-189 (1995)

- (10) Forth, W., Henschler, D., Rummel, W., Starke, K.
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Spektrum Akademischer Verlag, 7. Auflage (1998)
- (11) Freter, C. E., Lee, T. C., Billingham, M. E., Chak, L., Bristow, M. R.
Doxorubicin cardiac toxicity manifesting seven years after treatment
Am. J. Med. 80 (1986) 483-485
- (12) Fu, L. X., Waagstein, F., Hjalmarson, A.
A new insight into adriamycin-induced cardiotoxicity
International Journal of Cardiology, 29 (1990) 15-20
- (13) Galli, M. A., Conter, V., Zanetto, F., Jankovic, M., Ferrari, L., Baio, G.,
Matera, G.
Cardiotoxicity in children treated with anthracyclines: the role of M-mode
echocardiography
Haematologica (Pavia) 72 (1987) 347-350
- (14) Geidel, S., Garn, M., Grävingshoff, L., Hausdorf, G., Morf, G., Bielack, S.,
Knop, J., Winkler, K.
Komplikationen und Spätfolgen: Kardiomyopathie nach
Osteosarkombehandlung: ein Beitrag zur Kardiotoxizität von Adriamycin
Klein. Pädiatr. 203 (1991) 257-261
- (15) Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH)
ALL-BFM 2000
COSS-96
CWS-96
EURO-E. W. I. N. G. 99
HD-95
NHL – BFM 95
- (16) Gobinet-Georges, A., Valli, N., Filliatre, H., Dubernet, M.-F., Dedeystere, O.,
Bordenave, L.
Stability of brain natriuretic peptide (BNP) in human whole blood and plasma
Clin Chem Lab Med (2000), 38 (6): 519-523
- (17) Goring, A. M., Chauvenet, A. R., Perez-Atayde, A. R., Cruz, J., McKone, R.,
Lipshultz, S. E.
Initial congestive heart failure, six to ten years after chemotherapy for childhood
cancer
J. Pediatr. 116 (1990) 144-147
- (18) Gottlieb, J. A., Lefrak, E. A., O'Brien, R. M.
Fatal adriamycin cardiomyopathy: Prevention by dose limitation
Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 14 (1973) 88

- (19) Gottlieb, S. L., Edminston, W. A., Haywood, L. J.
Late, late doxorubicin cardiotoxicity
Chest 78 (1980)880-882
- (20) Hale, J. P., Lewis, I. J.
Anthracyclines: cardiotoxicity and its prevention
Archives of Disease in Childhood (1994); 71: 457-462
- (21) Hayakawa, H., Komada, Y., Hirayama, M., Hori, H., Ito, M., Sakurai, M.
Plasma levels of natriuretic peptides in relation to doxorubicin-induced
cardiotoxicity and cardiac function in children with cancer
Med Pediatr Oncol 2001 Jul; 37 (1): 4-9
- (22) Hirsch, R., Landt, Y., Porter, S., Canter, C. E., Jaffe A. S., Ladenson J. H.,
Grant, J. W., Landt, M.
Cardiac troponin I in pediatrics: normal values and potential use in the
assessment of cardiac injury
J Pediatr 1997 Jun; 130(6): 872-877
- (23) Kirscher, J. P., Epstein, S., Cuthbertson, D. D., Goorin, A. M., Epstein, M. L.,
Lipshultz, S. E.
Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer:
the pediatric oncology group experience
Journal of clinical Oncology, Vol 15, No 4 (April), 1997: pp 1544-1552
- (24) Klinge, R., Hystad, M., Kjekshus, J., Karlberg, B. E., Djoseand, O., Aakvaag,
A., Hall, C.
An experimental study of cardiac natriuretic peptides as markers of
development of congestive heart failure
Scand J Clin Lab Invest 1998; 58: 683-692
- (25) Koch, A., Buheitel, G., Hofner, G., Singer, H.
BNP-Normalwerte im Kindes- und Jugendalter
Kinder- und Jugendmedizin 2002 (Abstracts): A27
- (26) Koch, H., Schmitz, L., Brockmeier, K., Hartmann, R., Bein, G., Henze, G.
Langzeituntersuchung zur anthracyclininduzierten Kardiomyopathie bei
Kindern und Jugendlichen
Klein. Pädiatr. 203 (1991) 262-267
- (27) Lipshultz, S. E., Rifai, N., Sallan, S. E., Lipsitz, S. R., Dalton, V., Sacks, D.
B., Ottlinger, M. E.
Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for
myocardial injury
Circulation, Vol 96, No 8, (1997) 2641-2648
- (28) Mair, J.
Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction
Scand. J. Clin. Lab. Invest., Vol. 59, (1999) 132-134

- (29) Mathew, P., Suarez, W., Kip, K., Bayar, E., Jasty, R., Matloub, Y., Raisch, D.
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 2001; 19 (4): 352-359
- (30) Missov, E., Calzolari, C., Davy, J. M., Leclercq, F., Rossi, M., Pau, B.
Cardiac troponin I in patients with hematologic malignancies
Coron Artery Dis 1997 Aug-Sep; 8 (8-9): 537-541
- (31) Monti, E., Prosperi, E., Supino, R., Bottiroli, G.
Free Radical-dependent DNA lesions are involved in the delayed cardiotoxicity induced by adriamycin in the rat
Anticancer Research 15: 193-198 (1995)
- (32) Nousiainen, T., Jantunen, E., Vanninen, E., Remes, J., Puustinen, J., Rantala, A., Vuolteenaho, O., Hartikainen, J.
Acute neurohumoral and cardiovascular effects of idarubicin in leukemia patients
Eur J Haematol 1998 Nov; 61 (5): 347-353
- (33) Nousiainen, T., Jantunen, E., Vanninen, E., Remes, J., Vuolteenaho, O., Hartikainen, J.
Natriuretic peptides as markers of cardiotoxicity during doxorubicin treatment for non-Hodgkin's lymphoma
Eur J Haematol 1999 Feb; 62 (2): 135-141
- (34) Nousiainen, T., Vanninen, E., Jantunen, E., Puustinen, J., Remes, J., Rantala, A., Vuolteenaho, O., Hartikainen, J.
Natriuretic peptides during the development of doxorubicin-induced left ventricular diastolic dysfunction
J Intern Med 2002 Mar; 251 (3): 228-234
- (35) Okumura, H., Iuchi, K., Yoshida T., Nakamura S., Takeshima, M., Takamatsu, H., Ikeno, A., Usuda, K., Ishikawa, T., Ohtake, S., Matsuda, T.
Brain natriuretic is a predictor of anthracycline-induced cardiotoxicity
Acta Haematol 2000; 104(4): 158-63
- (36) Redfield, M. M., Rodeheffer, R. J., Jacobsen, S. J., Mahoney, D. W., Bailey, K. R., Burnett, J. C.
Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender
J Am Coll Cardiol 2002 Sep 4; 40 (5): 976-982

- (37) Schmidt, K. G., Beyer, C., Häusler, H.-J., Hofbeck, M., Redel, D., Vogel, M., Warnecke, I.
Qualitätsstandards für Echokardiographie bei Kindern und Jugendlichen:
Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK)
zur Durchführung von echokardiographischen Untersuchungen im Kindes- und
Jugendalter
Z. Kardiol 88: 699-707 (1999)
- (38) Shan, K., Lincoff, A. M., Young, J. B.
Anthracycline-induced cardiotoxicity
Ann Intern Med, 1996; 125: 47-58
- (39) Singal, P. K., Iliskovic, N.
Doxorubicin-induced cardiomyopathy
The New England Journal of Medicine 1998, Vol 339, No 13, 900-905
- (40) Siveski-Iliskovic, N., Hill, M., Chow, D. A., Singal, P. K.
Probuocol protects against adriamycin cardiomyopathy without interfering with
its antitumor effect
Circulation Vol 91, No1 (1995) 10 - 15
- (41) Steinherz, L., Steinherz, P., Tan, C., Murphy, L.
Cardiac toxicity 4-20 years after completing anthracycline therapy.
Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 8 (1989) (A) 296
- (42) Stolze, C.
Ein teuer erkaufte Erfolg: Krebskranke Kinder werden meist gerettet / Ärzte
suchen Mittel gegen Spätfolgen der Therapie
Süddeutsche Zeitung, 21.03.2000
- (43) Suzuki, T., Hayashi, D., Yamazaki, T., Mizuno, T., Kanda, Y., Komuro, I.,
Kurabayashi, M., Yamaoki, K., Mitani, K., Hirai, H., Nagai, R., Yazaki, Y.
Elevated b-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration
American Heart Journal, Vo 136, No 2, 362-363 (1998)
- (44) The Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology
Committee
Myocardial infarction redefined – A consensus document of The Joint
European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee
for the Redefinition of Myocardial Infarction
European Heart Journal (2000) 21, 1502 – 1513
- (45) Vogeser, M., Jacob, K.
B-type natriuretic peptide (BNP) – validation of an immediate response assay
Clin. Lab. 2001; 47:29-33

- (46) Wakasugi, S., Fischmann, A. J., Babich, J. W., Callahan, R. J., Elmaleh, D. R., Wilkinson, R., Strauss, H. W.
Myokardial substrate utilization and left ventricular function in adriamycin cardiomyopathy
J Nucl Med 1993; 34: 1529-1535

8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

| 8.1 Abbildungen | | Seite |
|------------------------|---|--------------|
| Abbildung 1 | Struktur von Daunorubicin und Doxorubicin | 6 |
| Abbildung 2 | Aufbau von Troponin | 13 |
| Abbildung 3 | Darstellung eines echokardiographischen Longitudinal-scans anatomisch und als M-mode Echokardiogramm | 17 |
| Abbildung 4 | kumulative Anthracyclindosis und FS-Werte | 21 |
| Abbildung 5 | FS-Veränderung: Vergleich Ausgangsbefund zu Ergebnissen einen Monat nach Therapie | 22 |
| Abbildung 6 | Median der BNP-Werte aller Kinder im Verlauf der Therapie | 27 |
| Abbildung 7 | Medianwerte der Troponin I-Werte aller Kinder im Verlauf der Therapie | 31 |
| Abbildung 8 | Vierfeldertafel: Patientenverteilung hinsichtlich BNP-Verlauf und Echokardiographiewerten einen Monat nach Abschluss der Chemotherapie | 33 |
| Abbildung 9 | Medianverteilung von BNP anhand von Boxplots für Kinder mit oder ohne Anzeichen einer Kardiomyopathie einen Monat nach Abschluss der Therapie | 34 |
| Abbildung 10 | BNP-Medianwerte der Kinder mit Anzeichen einer Kardiomyopathie | 35 |
| Abbildung 11 | BNP-Medianwerte der Kinder ohne Anzeichen einer Kardiomyopathie | 36 |
| Abbildung 12 | Vierfeldertafel: Verteilung der Kinder nach Troponin I-Entwicklung und Ergebnissen der echokardiographischen Nachuntersuchung | 38 |
| Abbildung 13 | Verteilung der Medianwerte der Troponin I-Werte anhand von Boxplots für Kinder mit und ohne echokardiographischen Anzeichen einer Kardiomyopathie | 39 |
| Abbildung 14 | Troponin I-Medianwerte der Kinder mit Anzeichen einer Kardiomyopathie | 40 |
| Abbildung 15 | Troponin I-Medianwerte aller Kinder ohne Anzeichen einer Kardiomyopathie | 41 |
| Abbildung 16 | Vierfeldertafel: Verteilung der Kinder nach Entwicklung beider Proteine und Ergebnissen der echokardiographischen Nachuntersuchung | 42 |
| Abbildung 17 | Verlauf von BNP, Troponin I und FS eines Kindes mit einer dilatativen Kardiomyopathie | 44 |

| | | |
|--------------|--|----|
| Abbildung 18 | Vereinfachte Darstellung über die Protokollreihenfolge der ALL | 57 |
| Abbildung 19 | Überblick Protokoll I | 59 |
| Abbildung 20 | Überblick Protokoll II | 60 |
| Abbildung 21 | Überblick Protokoll III | 61 |
| Abbildung 22 | Überblick Therapieblöcke der Ewingsarkome | 62 |
| Abbildung 23 | Therapieübersicht Weichteilsarkome | 63 |
| Abbildung 24 | Übersicht Therapieplan der Non Hodgkin Lymphome | 65 |
| Abbildung 25 | Überblick Therapieblöcke der Osteosarkome | 67 |
| Abbildung 26 | Übersicht Therapie der Hodgkintumoren | 69 |

8.2 Tabellen

| | | Seite |
|-----------|---|-------|
| Tabelle 1 | Patientencharakteristik | 5 |
| Tabelle 2 | Echokardiographie Normalwerte | 18 |
| Tabelle 3 | Deskriptive Statistik der analysierten BNP-Werte | 25 |
| Tabelle 4 | Deskriptive Statistik der analysierten Troponin I-Werte | 29 |

9. Danksagung

Für die freundliche Überlassung des interessanten Themas und ganz besonders für die außergewöhnliche Betreuung und Unterstützung bei der Ausarbeitung des Themas danke ich Frau Professor Dr. med. R. Oberhoffer.

Mein ausdrücklicher Dank gilt Herrn Dr. med. Braun für seinen stets hilfsbereiten Rat bezüglich der Probenanalyse und Auswertung des Materials.

Bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. med. A. Eidenschink für die ausführliche Einführung in die Thematik.

Bei Herrn Dr. Crispin (Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie, Klinikum Großhadern) möchte ich mich bei für die geduldige Betreuung bei der statistischen Ausarbeitung bedanken.

Ebenso bedanke ich mich bei den Mitarbeitern des Kinderhauslabors der Kinderklinik und Kinderpoliklinik der Technischen Universität München sowie bei den Mitarbeitern des Labors des Deutschen Herzzentrums München für die gute Zusammenarbeit bei der Durchführung der praktischen Probenverarbeitung.

Den Schwestern und Ärzten der Onkologischen Station und Tagesklinik, sowie den EKG- und Echokardiographie-Mitarbeitern gilt mein Dank für die Unterstützung bei der Probengewinnung und Untersuchung der Studienkinder.

10 Lebenslauf

Angaben zur Person

| | |
|------------|-----------------------------------|
| Name | Stefanie Kromer |
| Wohnort | Vestastrasse 22e 81249 München |
| Geburtstag | 21.09.1976 |
| Geburtsort | München |

Schulbildung

| | |
|-------------|-----------------------------------|
| 1983 - 1987 | Grundschule Unterpfaffenhofen |
| 1987 - 1996 | Carl-Spitzweg-Gymnasium Germering |
| 28.06.1996 | Allgemeine Hochschulreife |

Studium

| | |
|---------|---|
| 10.1996 | Beginn Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München |
| 08.1998 | Ärztliche Vorprüfung |
| 08.1999 | Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| 04.2002 | Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| 05.2003 | Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |

Ärztliche Tätigkeit

| | |
|--------------|--|
| 07.2003 | ÄiP, Chirurgische Klinik Seefeld |
| 10.2004 | Approbation |
| seit 10.2004 | Assistenzärztin, Chirurgische Klinik Seefeld |