

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Stefan Rutkowski

**Inzidenz von kardialen Spätfolgen nach Anthrazyklintherapie in
Abhängigkeit von der Infusionsdauer der Anthrazyklingaben im
Rahmen der COALL-Protokolle**

Dissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Sabrina Eckert
aus Hamburg

Hamburg 2021

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 25.11.2021

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Meike Rybczynski

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Gabriele Escherich

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung	5
1.1. Die akute lymphatische Leukämie	5
1.1.1. Die Entität akute lymphatische Leukämie	5
1.1.2. Prognose	7
1.1.3. Die Therapie der ALL	9
1.1.4. Nachsorge und Spätfolgen	13
1.2. Anthrazykline	16
1.2.1. Die Entität der Anthrazykline	16
1.2.2. Anthrazyklintherapie im Rahmen der COALL-Studien	17
1.2.3. Kardiotoxizität unter Anthrazyklintherapie	18
2. Fragestellung	23
3. Material und Methoden	24
3.1. Beschreibung der Therapie	24
3.1.1. Einschlusskriterien in die Protokolle	24
3.2. Patientenkohorte	26
3.2.1. Auswahl der Patienten	26
3.2.2. Erhebung der kardiologischen Daten	26
3.2.3. Statistische Auswertung	28
4. Ergebnisse	29
4.1. Kohortenverteilung	29
4.2. Patientendaten	33
4.2.1. Erkrankungen nach Beendigung der ALL-Therapie und aktuelle Therapie	36
4.2.2. Aktuelle medikamentöse Therapien	39
4.3. Vergleich kardiologischer Parameter	39
4.3.1. Kardioprotektives Verhalten und Risikoverhalten	39
4.3.2. Vergleich laborchemischer und echokardiografischer Daten	40
5. Diskussion	45
6. Zusammenfassung	50
8. Literaturverzeichnis	52
9. Abbildungsverzeichnis	59
10. Tabellenverzeichnis	59

11.	Anlage	60
12.	Lebenslauf.....	65
13.	Danksagungen	66
14.	Eidesstattliche Versicherung	67

Abkürzungsverzeichnis

6-MP	6-Mercaptopurin
6-TG	6-Thioguanin
ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer
ADR	Adriamycin
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ARA-C	Cytosin-Arabinosid
ASP	Asparaginase
BRC-ABL1- Fusionsgen	Breakpoint cluster region-Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1- Fusionsgen
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase-muscle-brain Typ
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CYC	Cyclophosphamid
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DEXA	Dexamethason
DNR	Daunorubicin
DOX	Doxorubicin
EF	Ejektionsfraktion
ETV6-RUNX1- Fusionsgen	ETS Translocation Variant 6- Runt-related transcription factor 1- Fusionsgen
GH	Groth Hormon
HIDAC	Hochdosiert Cytosin-Arabinosid
HR	High risk
JMML	Juvenile myelomonozytäre Leukämie
LDH	Laktatdehydrogenase
LR	Low risk

MDMA	3,4-Methylenedioxy-N-methylamphetamin
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
mHD-MTX	Hochdosis-Methotrexat
MLL-Gen	Mixed Lineage Leukemia-Gen
MTX	Methotrexat
NHL	Non Hodgkin Lymphom
Ph+ Leukämie	Philadelphiachromosom positive Leukämie
PjP Prophylaxe	Pneumocystis jirovecii-Pneumonie Profilaxe
Pro-BNP	pro- Brain Natriuretic Peptide
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
THC	Tetrahydrocannabinol
VCR	Vincristin
VM-26	Teniposid
WBC	Leukozytenzahl
ZNS	Zentralnervensystem

1. Einleitung

1.1. Die akute lymphatische Leukämie

1.1.1. Die Entität akute lymphatische Leukämie

Eine Leukämie ist eine maligne Erkrankung des blutbildenden Systems. Es kommt zu einer Verdrängung der normalen Hämatopoese durch eine unkontrollierte Vermehrung blutbildender Vorläuferzellen im Knochenmark.

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist eine hämatologische Neoplasie, die im Knochenmark entsteht und mit einer Proliferation von Vorläufer-Lymphozyten einhergeht (Yiallourous 2013). Neben der akuten lymphatischen Leukämie zählen zu den hämatologischen Neoplasien auch akute myeloische Leukämien (AML), chronische Leukämien und die myelodysplastischen Syndrome (MDS), zu denen unter anderem die juvenile myelomonozytäre Leukämie (JMML), die essenzielle Thrombozythämie, die primäre Myelofibrose und die Polycythaemia vera gehören. Mit 95-98% sind die akuten Leukämien die häufigsten hämatologischen Neoplasien im Kindesalter, 80-85% entfallen dabei auf die ALL und 15-20% auf die AML. Chronische Leukämien treten im Kindesalter deutlich seltener auf. Sie machen nur 2-5% aller Leukämieerkrankungen bei Kindern aus. Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) tritt im Kindesalter so gut wie nie auf. (Gutjahr 2003)

Jährlich erkranken in Deutschland etwa 500 Kinder zwischen 0 und 14 Jahren an einer ALL (Yiallourous 2013). Das Durchschnittsalter beim Auftreten der Krankheit beträgt 3-5 Jahre. Im Verhältnis sind Jungen 1,2-mal häufiger betroffen als Mädchen (Sitzmann 2002), wobei die Ätiologie der Geschlechterverteilung noch unklar ist.

Die Prädispositionsfaktoren für die Entwicklung einer ALL sind ebenfalls bislang noch weitgehend unbekannt. Zu den bekannten genetischen Prädispositionsfaktoren gehört unter anderem das Down-Syndrom. Kinder, die am Down-Syndrom leiden, haben ein deutlich erhöhtes Risiko an einer ALL zu erkranken. (Gutjahr 2003) (Yiallourous 2013)

Klinisch äußern sich die meisten Leukämien durch eine mehr oder weniger ausgeprägte B-Symptomatik.

Die Betroffenen zeigen häufig unspezifische Symptome wie Blässe, Müdigkeit, Schwäche, Blutungsneigung und eine erhöhte Anfälligkeit für Infekte. Bei den akuten Leukämien entwickeln sich diese Symptome innerhalb weniger Tage bis Wochen. Zudem treten bei der ALL häufig Lymphknotenschwellungen, Schmerzen in Knochen und Gelenken und eine Vergrößerung der Leber und der Milz auf (Battegay 2013). Bei ca. 3% der Patienten tritt ein anfangs asymptomatischer ZNS-Befall auf (Gruber 2010). Symptome wie Kopfschmerzen, Hirnnervenlähmungen oder Erbrechen können auf einen ZNS-Befall durch Leukämiezellen hinweisen. In seltenen Fällen kann bei der ALL auch ein Priapismus, Atemnot aufgrund eines Mediastinaltumors oder eines malignen Pleuraergusses oder eine, meist einseitige, Hodenvergrößerung auftreten (Gutjahr 2003) (AWMF 2016). Die klinischen Symptome korrelieren stark mit den labordiagnostischen Parametern. Das bedeutet, dass die von Patienten geäußerte Schwäche und Müdigkeit durch die Anämie aufgrund der Verdrängung der Erythropoese ausgelöst wird. Eine mögliche Thrombozytopenie kann mit Petechien und Blutungen einhergehen und die Leukopenie bewirkt eine Prädisposition für nosokomiale Infektionen.

Daneben treten bei vielen Kindern bei Diagnose eine Hepatomegalie und Splenomegalie auf (Battegay 2013).

Nach der Klassifikation von 2008 wird die ALL von der WHO in die B-lymphoblastäre Leukämie (B-ALL und B-Vorläufer-ALL) und T-lymphoblastäre Leukämie (T-ALL) unterteilt (Onkopedia 2015). Desweiteren werden anhand der durchflusszytometrischen Immunphänotypisierung der Oberflächenantigene der Leukämiezellen die folgenden Unterformen unterschieden: Die B-Vorläufer-ALL wird unterschieden in die Pro-B, Common und Prä-B-ALL. Die T-ALL wird in die Pro-, Prä-, corticale und reife T-ALL unterteilt. Akute Leukämien, die keiner der genannten Unterformen angehören, werden als mixed phenotype acute leukemias ohne eindeutige Linienzugehörigkeit bezeichnet. (Yiallourous 2013) (AWMF 2016)

Subtype	Discriminators	Remarks
B-I (pro-B)	CD10 ^{neg}	BCP-ALL lineage criteria fulfilled
B-II (common)	CD10 ^{pos}	/
B-III (pre-B)	ilgM ^{pos}	CD10 ^{neg} or weak ^{pos} may occur [‡]
B-IV (mature B)	κ- or λ-chain ^{pos}	may occur with FAB L1/L2 morphology [§]
T-I (pro-T) [‡]	only iCD3 ^{pos} and CD7 ^{pos}	T-ALL lineage criteria fulfilled
T-II (pre-T)	≥1 of CD2 ^{pos} , CD5 ^{pos} , CD8 ^{pos}	surface (s) CD3 ^{weak pos} allowed*
T-III (cortical T)	CD1a ^{pos}	sCD3 ^{weak} may occur*
T-IV (mature T)	CD1a ^{neg} and sCD3 ^{pos*}	sCD3 ^{strong} , or sCD3 ^{weak pos} with TCR ^{pos}
ETP (only additive to T-I or T-II)	CD1a ^{neg} , CD8 ^{neg} usually CD5 ^{neg} or weak ^{pos} and ≥1 ^{pos} of HLADR, CD11b,13,33,34,65,117	if CD5 ^{strong pos} : ≥2 ^{pos} of HLADR, CD11b,13,33,34,65,117; sCD3 ^{weak pos} may occur*

[#] adapted from refs. 8 & 9.

[‡] CD10^{neg/weak} B-III is frequently associated with MLL-rearrangements (12).

[§] light-chain^{pos} cases without FAB L3-morphology and without MYC-translocation are eligible for conventional ALL treatment, and thus must be separated from Burkitt-type mature B-ALL (40-43).

[‡] T-I is very rare and can be reported together with T-II (as T-I/II)

* Dim or even more frequently partial surface positivity with CD3 (e.g. in a minor blast subpopulation) occurs when sensitive methodology is used and should not mislead to diagnose mature T-ALL in the absence of TCR expression.

Abbildung 1: Immunphänotypische Subgruppen gemäß ihrer Antikörperexpression (AWMF 2016)

Daneben gewinnt die genetische Charakterisierung von Tumorerkrankungen zunehmend an Wichtigkeit. Für die akuten Leukämien wurden verschiedene zytogenetische sowie molekulargenetische Veränderungen beschrieben, welche Auswirkungen auf die Prognose und die Therapie haben. Der Karyotyp und vorliegende Translokationen und Mutationen auf molekularer Ebene sind essenziell für die exakte Klassifikation, Therapieplanung und Prognose.

1.1.2. Prognose

In der Literatur finden sich mehrere etablierte Risikofaktoren. Zu den sogenannten traditionellen Risikofaktoren gehört das Alter bei Erstdiagnose, die initiale Leukozytenzahl (WBC) und das Ansprechen auf die Induktionstherapie. Patienten unter 1 und über 9 Jahre haben eine schlechtere Prognose als Kinder im Alter zwischen 1 und 9 Jahren. (Yiallourous 2013)

Bei initialen Leukozytenwerten über 50000/ μ l ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Rezidiven erhöht. (Gutjahr 2003) (AWMF 2016) Auch ein schlechtes Ansprechen auf die Induktionstherapie ist ein früher Indikator für eine Therapieresistenz und damit mit einem schlechteren Outcome assoziiert. (Gutjahr 2003) (AWMF 2016)

Von einigen Studien wurde eine prognostische Bedeutung des Geschlechtes beschrieben, mit einem ungünstigeren Behandlungsergebnis für Jungen im Vergleich zu Mädchen. (Gutjahr 2003) Im vergangenen Jahrzehnt wurde dieser Effekt nicht mehr berichtet und auch im Jahresbericht des Kinderkrebsregisters von 2018 wird kein Unterschied in der Prognose zwischen den Geschlechtern bei Patienten mit ALL berichtet (Kaatsch et al. 2019).

Der Einfluss von zytogenetischen und molekulargenetischen Faktoren auf das Outcome ist hingegen für viele Veränderungen über die Studiengruppen hinweg gut belegt. Zu diesen Entitäten mit herausragender klinischer Bedeutung gehört das BCR-ABL1-Fusionsgen, welches bei 2-4% der pädiatrischen ALL Patienten diagnostiziert wird und mit einer deutlich erhöhten Rezidivwahrscheinlichkeit assoziiert ist. Diese ALL wird als Ph+ Leukämie bezeichnet. Im Erwachsenenalter ist diese Mutation deutlich häufiger. Ebenso führt eine Translokation im Bereich des MLL-Gens, welche bei Kindern unter einem Jahr häufig vorliegt, sowie ein hypodiploider Karyotyp zu einer schlechteren Prognose. (AWMF 2016)

Neben diesen molekular- und zytogenetischen Veränderungen, die mit einer Verschlechterung der Prognose assoziiert sind, gibt es jene, die mit einem geringeren Rezidivrisiko im Vergleich zum Gesamtkollektiv einhergehen.

Die beiden häufigsten hierzu zählenden Charakteristika bei Kindern sind die Translokation t(12;21), welche als ETV6-RUNX1- Fusionsgen bezeichnet wird, und die Hyperdiploidie, wo es zu Zugewinnen von Chromosomen ohne strukturelle Veränderungen kommt. Beide Veränderungen sind mit einer Häufigkeit von jeweils 25% beschrieben. (AWMF 2016)

Auch bei der T-ALL kommt es in vielen Fällen zu molekular- und zytogenetischen Veränderungen, allerdings fehlen hier einheitlich bewertete Risikofaktoren. (Gutjahr 2003) (Bain 2011)

Genetic characteristics	Epidemiology and other features	Prognosis	Usual immunophenotype
t(9;22)(q34;q11.2) and <i>BCR-ABL1</i>	Increases markedly with age	Poor	CD10+, CD19+, TdT+ CD13 and CD33 may be aberrantly expressed CD25 often expressed
t(4;11)(q21;q23) and <i>MLL-MLL2</i> plus other cases with 11q23 and <i>MLL</i> rearrangement	Uncommon; often infants; WBC often high	Poor if <i>MLL-MLL2</i>	CD10-, CD19+, CD24- CD15 may be aberrantly expressed
t(12;21)(p13;q22) and <i>ETV6-RUNX1</i>	Common; mainly children	Good	CD10+, CD19+, usually CD34+, CD9- CD13 may be aberrantly expressed
Hyperdiploidy (more than 50 chromosomes)	Common; mainly children	Good	CD10+, CD19+, usually CD34+
Hypodiploidy (less than 46 chromosomes)	Uncommon	Poor	CD10+, CD19+
t(5;14)(q31;q32) and <i>IL3-IGH</i>	Rare; eosinophilia; blast count may be low		CD10+, CD19+
t(1;19)(q23;p13.3) and <i>TCF3-PBX1</i>	Uncommon (6% of children)	Good with current treatment	CD10+, CD19+, cytoplasmic μ chain, CD9 strong

Abbildung 2: WHO categories of B lymphoblastic leukaemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities. (Bain 2011)

In den letzten vier Jahrzehnten hat sich die Prognose der ALL deutlich verbessert. Während die ALL noch in den 60er Jahren eine fast immer tödlich verlaufende Erkrankung war, zählt sie heutzutage zu den am besten behandelbaren Krebserkrankungen im Kindesalter mit einem 10-Jahres-Überleben von 90%. (Yiallourous 2013)

Aktuell erleiden ungefähr 15% der jährlich neu an einer ALL erkrankten Kinder im Verlauf ein Rezidiv. Hierbei liegt das 5-Jahres-Überleben bei 50-60%. Die Prognose ist davon abhängig, wann das Rezidiv auftritt und ob es sich um ein isoliertes Knochenmarkrezidiv oder kombinierte ZNS – Knochenmarkrezidive handelt. Insbesondere frühe isolierte Knochenmarkrezidive können häufig nicht mehr kurativ behandelt werden.

1.1.3. Die Therapie der ALL

In Deutschland wird die Behandlung der ALL bei Kindern seit den 70er Jahren nach standardisierten Therapieprotokollen im Rahmen von Studien der BFM-beziehungsweise COALL-Studiengruppe durchgeführt.

Diese Protokolle werden im Rahmen von Therapiestudien alle 5-10 Jahre neu aufgelegt und aufgrund der Ergebnisse der vorherigen Studien adaptiert und mit neuen Fragestellungen versehen. Das Ziel hierbei ist immer eine Verbesserung der Prognose und die Verringerung des Risikos für das Auftreten von Spätfolgen.

(Janka 1989) (Janka 1992) (Janka-Schaub 1997) (Dobke 2019)

Die Therapie der ALL im Kindesalter besteht aus einer intensiven Polychemotherapie, welche in fünf Phasen unterteilt werden kann: eine Vorphase, gefolgt von einer Induktions-, Konsolidierungs- und Reinduktionsphase. Daran schließt sich dann eine mehrmonatige Erhaltungstherapie bis zu einer Gesamttherapiedauer von 2 Jahren an. An der Behandlung beteiligt sind Antimetabolite, Alkylantien, Anthrazykline, Alkaloide, Asparaginase, Glucocorticoide und eine Supportivtherapie. Zu dieser Supportivtherapie zählen beispielsweise die PjP Prophylaxe, eine antiemetische Therapie sowie weitere Maßnahmen zur Infektionsminimierung.

Die Vorphase und Induktionstherapie unterscheiden sich in der Dauer nicht zwischen den einzelnen Risikogruppen. Anhand des Risikoprofils wird die Stratifizierung in risikoadaptierte Therapiearme getroffen. Über die Therapieprotokolle hinweg wurde die Stratifizierung schrittweise adaptiert. In Abschnitt 3.1. wird detailliert auf die Entwicklung der Stratifizierungskriterien über die Protokolle eingegangen.

Maßgebliche Unterschiede in der Therapieintensität und Dauer treten in der Konsolidierungsphase und Reinduktionsphase auf. Bei einem hohen Rezidivrisiko ist die Intensität der Therapie deutlich erhöht (Janka-Schaub 1997) (Yiallourous 2013).

Die Vorphase besteht im Rahmen der COALL-Protokolle aus einer einmaligen Anthrazyklingabe, im BFM-Protokoll aus einer 7-tägigen Prednisolontherapie. Hierdurch soll es zu einer langsamen Senkung der Tumorzellmasse kommen. Im Anschluss wird die Induktionstherapie, bestehend aus wöchentlichen Vincristin (VCR) und Daunorubicin (DNR) Gaben sowie einer 28-tägigen oralen Einnahme

von Prednisolon durchgeführt. Hierdurch liegt die Remissionsrate bei 98% (Gutjahr 2003) (Kaatsch et al. 2019).

Im Rahmen der Konsolidierungstherapie werden unterschiedliche Zytostatika - Kombinationen in einer blockweisen Therapie verabreicht. Dabei werden angewandt: Cyclophosphamid (CYC), Hochdosis-Methotrexat (mHD-MTX), ASP, VM-26, Cytosin-Arabinosid (ARA-C), hochdosiert Cytosin-Arabinosid (HIDAC), 6-Mercaptopurin (6-MP), 6-TG (6- Thioguanin) und MTX i.th. (Methotrexat intrathekal).

Nach Abschluss der Intensivtherapie erfolgt in den COALL-Studien eine sogenannte ZNS Phase. Hier erhalten die Patienten eine intensivierete intrathekale Chemotherapie mit Methotrexat. Bei nachgewiesenem ZNS-Befall erfolgt eine Bestrahlung des Neurocraniums mit 18 Gy. Die Indikation zur prophylaktischen Radiotherapie des Neurocraniums mit 12 Gy wurde im Zuge der jeweiligen Studienprotokolle verändert und schrittweise reduziert. Im COALL 06-97 Protokoll bestand eine Indikation zur prophylaktischen Radiatio für alle Patienten mit T-ALL sowie B-Vorläufer ALL und Patienten mit einem initialen WBC>100/nl.

Im Anschluss an die ZNS Phase findet direkt eine Reinduktionstherapie statt. Hier werden in der ersten Phase VCR, Adriamycin (ADR), Dexamethason (DEXA), MTX i.th. und Asparaginase kombiniert verabreicht und in einer 2. Phase dann Cyclophosphamid (CYC), ARA-C, 6-TG und MTX i.th. gegeben.

An diese Behandlung schließt sich eine orale Erhaltungstherapie mit täglicher Einnahme von 6-Mercaptopurin und wöchentlicher Einnahme von Methotrexat an, die sich bis zu einer Gesamttherapiedauer von zwei Jahren erstreckt. (Gutjahr 2003) (Janka-Schaub 1997)

Seit Anfang der 90er Jahre besteht die Möglichkeit, Kinder mit refraktärer oder rezidivierender Leukämie mit Hilfe einer Stammzelltransplantation zu behandeln, seit 2012 erfolgt dies im Rahmen der SCTped 2012 Studie. Patienten, die ein BCR-ABL-Fusionsgen aufweisen, werden seit 2003 im Rahmen der europäischen

EsPhALL-Studie und Kinder, die bei Diagnose der ALL jünger als 1 Jahr alt sind, werden seit Ende der 90er Jahre im Rahmen des INTERFANT Protokolls therapiert. Für Patienten mit einem Rezidiv besteht die Einschlussmöglichkeit in eine separate Rezidivstudie.

Die oben beschriebene intensive Chemotherapie bietet in vielen Fällen den Erfolg der Heilung der Erkrankung, geht jedoch mit teilweise lebensbedrohlichen Komplikationen einher. Je nach Therapieintensität, also nach welchem Risikoprofil der Patient behandelt wurde, variiert auch die Häufigkeit der Nebenwirkungen. Im Rahmen der akuten Therapie Nebenwirkungen zählen ein Tumor-Lyse-Syndrom, schwere Infektionen, Schleimhautentzündungen, Osteonekrosen, Übelkeit, Erbrechen und Haarausfall sowie akute Herzschäden zu den häufigsten Nebenwirkungen.

Neben den unmittelbar therapieassoziierten Komplikationen treten im langfristigen Verlauf auch Spätfolgen auf, deren Inzidenz mit zunehmendem Abstand zum Therapieende kontinuierlich steigt. Zu den gut beschriebenen Spätfolgen zählen unter anderem die Kardiomyopathie sowie kardiovaskuläre Spätfolgen.

Allerdings können durchaus auch akute Therapie Nebenwirkungen Auswirkungen auf das Auftreten von Spätkomplikationen haben. So ist ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bei hoher Inzidenz infektiöser Komplikationen unter Therapie beschrieben. Die Studie „Risk of Cardiovascular Events in Survivors of Severe Sepsis“ beschreibt ein 1,9-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Überlebenden schwerer Sepsis (Yende et al. 2014), ebenso wie die Studie „Longitudinal Study of the Effects of Bacteremia and Sepsis on 5-year Risk of Cardiovascular Events“, in der ein insgesamt 1,46-fach erhöhtes Risiko bei vorher bestandener Bakteriämie, beschrieben wird. (Jafarzadeh et al. 2016)

1.1.4. Nachsorge und Spätfolgen

Durch die regelmäßige Nachsorge soll ein Auftreten von Spätfolgen oder ein Rezidiv zeitnah erkannt und behandelt werden. Sie findet für alle Patienten für 5 Jahre nach Therapieende statt. Diese Nachsorge beinhaltet sowohl apparative als auch laborchemische Untersuchungen. Bei Verdacht auf ein Rezidiv erfolgt eine diagnostische Knochenmarkspunktion.

Daneben werden bereits in den ersten Jahren der Nachsorge die Untersuchung spezifischer Nebenwirkungen einzelner Therapieelemente empfohlen. Dazu gehören Echokardiographien sowie sonografische und ophtalmologische Untersuchungen. Über weitergehende Diagnostik entscheidet der behandelnde Arzt individuell. Da die meisten Kinder bei Diagnosestellung noch sehr jung sind, endet diese Nachsorge schon in der frühen Pubertät.

Die folgende Abbildung stellt die Nachsorgeempfehlungen im COALL-Protokoll und dem AML-BFM Protokoll dar.

CoALL-97/AML-BFM 98 follow-up
akute lymphatische Leukämie / akute myeloische Leukämie

Patient: _____

	Therapieende	nach Therapieende					
	Datum ___.20__	1. Jahr 20__	2. Jahr 20__	3. Jahr 20__	4. Jahr 20__	5. Jahr 20__	- 10. Jahr - 20__
Rezidivdiagnostik							
allgem. körperliche Untersuch. + Hoden neurologische Unters. BB / Diff.-Blutbild / LDH	1-malig	mtl.	3 mtl.	3 mtl.	4 mtl.	6 mtl.	jährlich
	1-malig	mtl.	3 mtl.	3 mtl.	4 mtl.	6 mtl.	jährlich
	1-malig	mtl.	3 mtl.	3 mtl.	4 mtl.	6 mtl.	jährlich
Verlaufs- und Spätfolgendagnostik							
allgem. Blutentnahme ¹	1-malig	1-malig	-	-	-	-	-
Nierenwerte im Serum/Urin ²	1-malig	4 mtl.	6 mtl.	-	-	-	-
Virusserologie ³ / Impftiter ⁴	1-malig	1-malig	-	-	-	-	-
Blutentnahme- Endokrinologie ⁵ Perzentilen ⁶	1-malig	1-malig*-	jährlich	jährlich	jährlich	jährlich	jährlich
	1-malig	jährlich	jährlich	jährlich	jährlich	jährlich	jährlich
Tannerstadien/Hodenvol. Spermiogramm	1-malig	6 mtl.	6 mtl.	jährlich	jährlich	jährlich	jährlich
bei Auffälligkeiten in der Pubertätsentwicklung							
Ophthalmol. Unters.	1-malig	-	-	-	-	1-malig	-
Sonographie- Schilddrüse ⁷	1-malig	-	-	-	-	1-malig	1-malig
EKG / (Stress-) Echo- kardiogramm *bei AML jährlich	1-malig	jährlich*	jährlich*-	jährlich*-	jährlich*-	jährlich	jährlich*-
Knochendichtemessung	1-malig	-	1-malig	-	-	-	-
Audiometrie	1-malig	-	-	-	-	1-malig	-
Nachsorge Strahlentherapie	1 x jährlich entsprechend APRO-Richtlinien						
Neuropsych. Testung (Motorik, Koordination, Kognition) ab 4. Lj.	1-malig	-	1-malig	-	-	-	1-malig
Lebensqualität	1-malig	-	1-malig	-	-	-	1-malig
Zweitmalignome							
	Häufigstes Zweitmalignom bei AML: AML und MDS 50% 1.-3. Jahr nach initialer Dx						
	Häufigstes Zweitmalignom bei ALL: Hirntumoren 6.-10. Jahr nach initialer Dx						

¹ **Blutentnahme:** BB, CRP, BSG, Bili, GOT, GPT, γ -GT, AP, LDH, α -Amylase, Ferritin, Immunglobuline.

² **Nierewerte im Serum:** Phosphat, Magnesium, Na, K, Calcium, Kreatinin, Bicarbonat.

Nierewerte im Urin: Urinstatus, Phosphat, Kreatinin, Calcium.

³ **Virusserologie:** Virus- und Antikörper-Nachweis für HBV, HCV, HIV, CMV, EBV.

⁴ **Impftiter:** 6 Monate nach Ende der Therapie bei Pat. mit abgeschl. Grundimmunisierung Auffrischungsimpfung mit folgenden Totimpfstoffen: Td, HBV, Polio-Salk. Weiterführende Impfungen bei nicht abgeschl. Grundimmunisierung. Lebendimpfstoffe gemäß STIKO-Empfehlungen nach 12 Monaten.

⁵ **Endokrinologie-Blutentnahme: Sexualhormone:** 1-malig oder bei pathol. Befund in der Pubertätsentwicklung o. den Perzentilen LH, FSH, Prolaktin, bei Jungen zusätzlich Testosteron, bei Mädchen Östradiol (cave Zyklusabhängigkeit), ggf. Stimulationstests. **Schilddrüsenhormone** (nach Bestrahlung im Thorax-/Halsbereich jährlich): fT3, fT4, TSH

⁶ Röntgen-Linke-Hand Knochenalterbestimmung bei bei Auffälligkeiten

⁷ nach Schädelbestrahlung

Abbildung 3: COALL-97/AML-BFM 98 follow-up (kinderkrebsinfo 2003)

Die Inzidenz der Spätfolgen nimmt über die Jahre nicht ab. Neben den bekannten spezifischen Nebenwirkungen und Spätfolgen einzelner Medikamente, beispielsweise dem Auftreten einer Kardiomyopathie nach Anthrazyklintherapie, welche in den folgenden Kapiteln ausführlich besprochen werden, sind in den vergangenen Jahren zunehmend mehr Berichte über Spätfolgen nach dieser intensiven Polychemotherapie bekannt geworden, die nicht direkt im Zusammenhang mit der Therapie eines Medikamentes assoziiert sind. Beispielhaft sei hier die Fatigue, endokrinologische oder skelettale Pathologien, sowie das Auftreten von Zweittumoren und eine eingeschränkte Fruchtbarkeit genannt.

Das Auftreten von Endokrinopathien und gonaden Dysfunktionen korreliert mit dem Alter in dem die Therapie stattfand sowie der Therapieart. Besonders gefährdet sind hier Patienten, die eine kraniale Bestrahlung erhielten. Hierbei kann es durch die Radiatio zu einer Schädigung der hypothalamo-hypophysären Funktion kommen. Eine Störung im Bereich des growth hormones (GH), kann abhängig vom Alter des Patienten zu Wachstumsstörungen führen, bei Kindern und jungen Erwachsenen, deren Wachstum bereits abgeschlossen ist, kann es jedoch zu Fatigue, einer Erhöhung des Körperfettanteils, Verringerung der Muskelmasse, Osteopenie, Hyperlipidämie und Insulinresistenz führen. Eine Insulinresistenz begünstigt wiederum das Auftreten von Diabetes. Gerade die letzten Punkte verändern das kardiometabolische Risikoprofil und können zu einer Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse beitragen. (Baker 2018)

Bislang fehlen jedoch strukturierte und regelmäßige Nachsorgeangebote für Erwachsene, welche im Kindesalter aufgrund einer malignen Erkrankung behandelt wurden. Aus diesem Grund nimmt ein Großteil der ehemaligen Patienten über 18 Jahre keine strukturierte Nachsorge wahr.

1.2. Anthrazykline

1.2.1. Die Entität der Anthrazykline

Bei Anthrazyklingen handelt es sich um Derivate des 7,8,9,10-Hexahydro-naphthacen-5,12-chinons, die mit verschiedenen Zuckern über glykosidische Bindungen verknüpft sind. Sie werden von den Bakterien der Streptomyces peucetius Gruppe gebildet. Zu den Anthrazyklingen gehören neben Doxorubicin (DOX) und Daunorubicin (DNR) auch Idarubicin und Epirubicin. Die erste Isolierung von Daunorubicin erfolgte in den 60er Jahren. Einige Jahre später wurde auch Doxorubicin entdeckt.

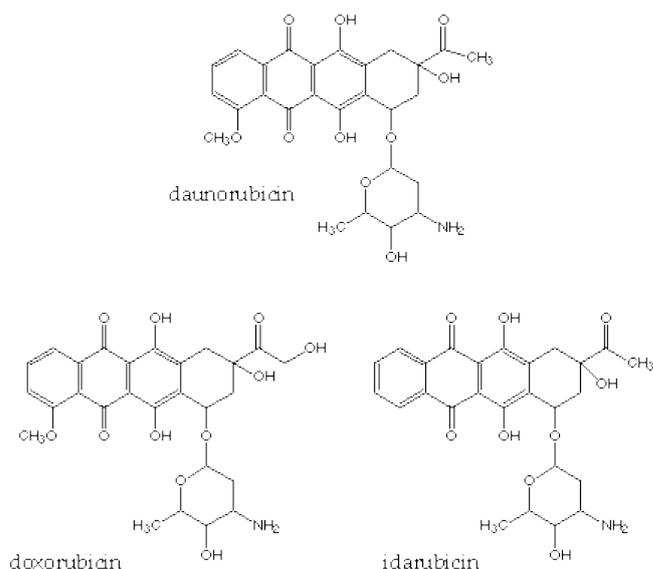


Abbildung 4: Chemische Struktur der Anthrazykline
(<http://www.pfeist.net/ALL/images/rubys.gif>, 16.10.2015)

Anthrazykline entfalten ihre zytotoxische Wirkung auf stark proliferierende Zellen, indem sie die DNS interkalieren und die Topoisomerase II hemmen. Dadurch kommt es zur Bildung von Radikalen und zu Brüchen des DNS Doppelstranges, welche die Replikation und Transkription verhindern. Bereits seit den 1960er Jahren werden Daunorubicin und Doxorubicin zur Behandlung von malignen Erkrankungen eingesetzt (Aktories et al. 2013) und sind ein wichtiger Bestandteil der Chemotherapie verschiedener Tumorentitäten, darunter hämatologische

Erkrankungen wie den Leukämien, aber auch bei soliden Tumoren wie dem Osteosarkom oder dem Mamma Karzinom gehören sie zur Standardtherapie (Schmid und Possinger 2006). Seit ihrer Einführung Anfang der 70er Jahre in die Protokolle der pädiatrischen ALL Studien, sind Anthrazykline ein essentieller und weltweit etablierter Bestandteil der ALL-Therapie und waren bereits Bestandteil des ersten COALL-Therapieprotokolls.

1.2.2. Anthrazyklintherapie im Rahmen der COALL-Studien

Anthrazykline werden im Rahmen der COALL-Protokolle in der Vorphase, der Induktionsphase und der Reinduktionsphase eingesetzt.

In den ersten Studienprotokollen erfolgt die Gabe stets als 1-Stunden-Infusion. Bereits sehr früh gab es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen möglichen akuten und langfristigen Kardiotoxizitäten der Anthrazykline mit der Infusionsdauer. Eine zeitliche Verlängerung schien mit einem verringerten Risiko von kardialen Nebenwirkungen einherzugehen. (Legha 1982) (Hortobagyi 1989) Da es auch keine in vivo Daten bezüglich des zytotoxischen Einflusses der Infusionsdauer auf die Leukämiezellen gab, wurde im Rahmen des COALL-92 Protokolls zunächst randomisiert geprüft, ob die Wirksamkeit einer 24h-Infusion von Daunoblastin der einer 1h-Infusion gleichzusetzen ist. (Janka 1992) Hierzu wurde die Kinetik des Blastenabfalls im Rahmen der Vorphase zwischen den beiden Therapiearmen verglichen. Es zeigte sich, dass der Blastenabfall in jener Patientenkohorte, welche eine 24h-Infusion von Daunoblastin erhalten hatte vergleichbar jener Gruppe war, welche dieses Medikament über 1 Stunde erhalten hatte. Aus diesem Grund werden seit 1994, nach einem Amendment des Studienprotokolls, alle Anthrazyklingaben im Rahmen der COALL Therapie als 24h-Infusion verabreicht. (Janka 1992)

1.2.3. Kardiotoxizität unter Anthrazyklintherapie

Schon kurz nach Einführung der Anthrazykline in den klinischen Gebrauch wurde in den 1970er Jahren von kardiotoxischen Nebenwirkungen berichtet. (Ainger 1971) Zunächst wurden akute kardiale Komplikationen unter der Therapie beschrieben. Hier handelt es sich meist um reversible Herzrhythmusstörungen. Daneben wurden insbesondere bei hohen kumulativen Dosen oder hohen Spitzenspiegeln auch akute Kardiomyopathien und damit einhergehende Herzinsuffizienz beschrieben sowie QT-Zeit Veränderungen (Karow und Lang 2002) (Wuttke 2014). Als Konsequenz wurde schon wenige Jahre nach der Einführung von Daunorubicin ein Richtwert für die Obergrenze der kumulativen Dosis der Anthrazykline von 550 mg/m² eingeführt (Lefrak et al. 1973) (Langer et al. 2011).

Neben der kumulativen Dosis sind weitere Risikofaktoren, die das Auftreten kardialer Toxizität begünstigen, bekannt. Dazu gehören die mediastinale Radiatio, (Langer et al. 2011) ein weibliches Geschlecht sowie ein jüngeres Alter bei Anthrazyklintherapie. (Bansal et al. 2018)

Über den genauen Pathomechanismus der Entstehung der kardialen Nebenwirkung werden mehrere Mechanismen diskutiert:

Schäden des Myokards, resultierend in einer dilatativen Kardiomyopathie, können durch oxidative Mechanismen auftreten. Hier wird die Bildung freier Sauerstoffradikale als Ursache diskutiert. Zudem konnte in einer Studie gezeigt werden, dass die anthrazyklinbedingte Kardiotoxizität in Kardiomyozyten durch Topoisomerase-II β vermittelt wird (Zhang 2012).

Daneben werden weitere Faktoren für die Entstehung einer Kardiomyopathie unter Anthrazyklintherapie diskutiert, hierunter die Hemmung der mitochondrialen oxydativen Phosphorylierung sowie die veränderte Genexpression im Stoffwechsel, wozu eine Verminderung der Expression im Bereich der aeroben Oxidation von Fettsäuren gehört, ebenso wie eine Vermehrung der anaeroben Glykolyse.

Der Zusammenhang zwischen kurzen Infusionszeiten (max. 60 min), mit daraus resultierenden hohen peak levels der Anthrazykline im Blut und der Inzidenz von kardialen Akut- und Spätfolgen ist für Patienten, die im erwachsenen Alter eine Behandlung mit Anthrazyklinen erhalten haben, ausführlich untersucht und gut beschrieben (Vejpongsa und Yeh 2014) (Legha 1982).

Schon 1998 wurde in einer Studie im Rahmen der Brustkrebstherapie gezeigt, dass es bei 27 % der mit Anthrazyklinen behandelten Patienten in der Folge zu Erkrankungen des Herzens kam. (Speyer et al. 1992) Dabei wurden 20 kardial asymptotische Frauen mit metastasiertem Brustkrebs, die mit intermediären oder hohen Anthrazyklindosen behandelt wurden, auf kardiale Dysfunktion untersucht. Viele der Herzschäden werden erst nach mehreren Jahren symptomatisch, so wurde bei Patientinnen, die vor ungefähr zwei Jahren mit Anthrazyklinen behandelt wurden, festgestellt, dass 85 % von ihnen Veränderungen am Herzen aufweisen (Tjeerdsma et al. 1999). In Studien mit Erwachsenen konnte mittels endomyokardialen Biopsien gezeigt werden, dass unterteilte Infusionsdosen signifikant weniger Schädigung am Herzen auslösen als eine Bolusgabe von Anthrazyklinen (Vejpongsa und Yeh 2014).

Neben der Korrelation zwischen der Infusionsdauer der Anthrazykline und dem Risiko der Kardiotoxizität kann auch die Kombination von Anthrazyklinen mit anderen Medikamenten das Risiko, an einer Kardiomyopathie zu erkranken, erhöhen. In einer Studie mit Brustkrebspatienten konnte gezeigt werden, dass die Behandlung allein mit Anthrazyklinen zu einer Steigerung der Kardiotoxizität auf 3 % führte. Bei einer Kombinationstherapie mit Anthrazyklinen und Trastuzumab lag die Steigerung sogar bei 16 %. (Oechsle und Bokemeyer 2004)

Auch eine mediastinale Bestrahlung kann die Inzidenz kardialer Spätfolgen unter Anthrazyklintherapie erhöhen. Neben einer Verringerung der Kontraktilität des Herzens kann es durch die Bestrahlung dieses Bereiches zu Schäden der Koronarien kommen. (Langer et al. 2011) (Schuster et al. 2013)

Für Patienten, die im Kindesalter behandelt wurden, liegen hingegen widersprüchliche Daten vor, wobei die meisten keinen signifikanten

kardioprotektiven Effekt einer kontinuierlichen 24h-Infusion nachweisen konnten (Lipshultz et al. 2012). In einigen Fällen konnten die Studien aufgrund geringer Teilnehmerzahlen keine signifikanten Ergebnisse liefern, zeigen jedoch eine Tendenz.

Laut einer Studie treten bei mehr als der Hälfte der Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindesalter subklinische kardiale Veränderungen auf. Im Vergleich mit Geschwistern ist das Risiko für Herzversagen 15fach erhöht. (Lipshultz et al. 2015) Schon im Jahre 1991 wurde über kardiale Spätfolgen berichtet, die in direktem Zusammenhang mit der kumulativen Anthrazyklindosis stehen. Es wurde gezeigt, dass bei höheren kumulativen Dosen die Kontraktilität des Herzens abnimmt und die Nachlast erhöht wird. (Lipshultz et al. 1991)

Die Dana-Farber Gruppe untersuchte 92 pädiatrische Patienten, die zwischen 1991 und 1995 aufgrund einer neudiagnostizierten ALL insgesamt 360 mg/m^2 Doxorubicin in 30 mg/m^2 Dosen entweder als Bolus-Infusion über 15 Minuten oder als kontinuierliche Infusion über 48 Stunden erhielten. Nach 3, 6 und 8 Jahren wurden die kardialen Funktionen untersucht. Dabei waren keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen feststellbar (Lipshultz et al. 2012). Bei beiden untersuchten Gruppen kam es zu signifikanten Veränderungen der linksventrikulären Struktur und Funktion. In beiden Kohorten traten dilatative Kardiomyopathie und inadäquate linksventrikuläre Hypertrophie auf (Lipshultz et al. 2002).

Auch eine Studiengruppe im Rahmen des UKALL Protokolls fand keine signifikanten Unterschiede in den kardialen Parametern. Ebenso wie bei der Dana-Faber Gruppe fand ein Vergleich von Bolusgabe und kontinuierlicher Infusion statt. Hier wurden Kinder, die zwischen 1992-1998 im Rahmen einer ALL mit Anthrazyklinen therapiert wurden, hinsichtlich der linksventrikulären Funktion, des Blutdrucks und der Wanddicke am Herzen untersucht. (Levitt et al. 2004)

In der Studie „Late cardiotoxicity after bolus versus infusion anthracycline therapy for childhood cancers“ konnte hingegen bei der Untersuchung von Kindern, die im Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York im Rahmen einer ALL behandelt wurden, eine deutliche Differenz zwischen beiden Kohorten gezeigt

werden. Hierbei wurde ein Auftreten von verminderter Herzfunktion bei 20% der Kinder, die mittels einer Anthrazyklinbolusinfusion behandelt wurden, im Vergleich zu 11% bei Patienten, die eine kontinuierliche Infusion erhielten, beschrieben. Aufgrund einer geringen Anzahl an Studienteilnehmern von n=44 kann hier nicht von einem statistisch signifikanten Ergebnis gesprochen werden. (Gupta et al. 2003)

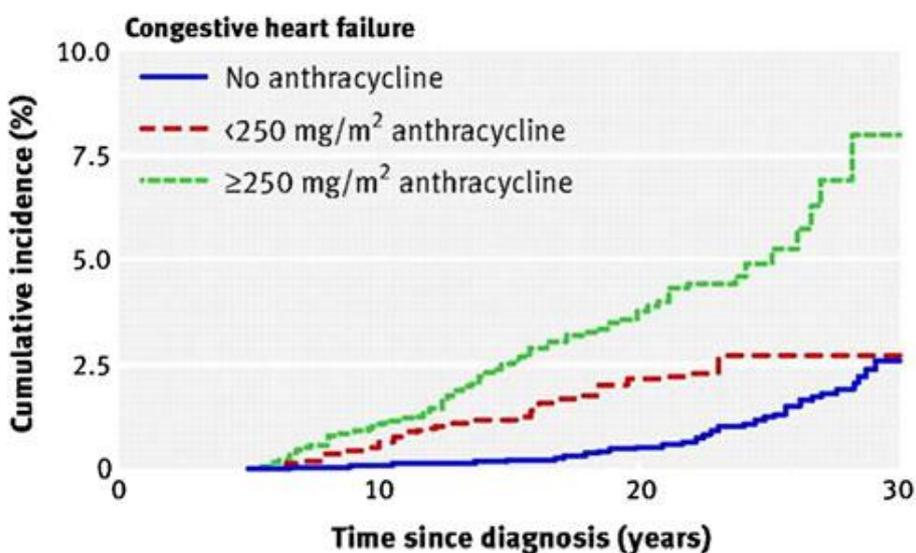


Abbildung 5: Kardiomyopathie nach Anthrazyklin-Therapie im Kindesalter: Anstieg der kumulativen Inzidenz in Abhängigkeit der Anthrazyklindosis. Patienten mit einer Anthrazyklindosis $\geq 250\text{mg/m}^2$ haben in den nächsten 30 Jahren nach der Krebsbehandlung in $> 7,5\%$ ein Herzversagen. (Trachtenberg 2011)

Zudem scheint es eine genetische Prädisposition für die Entwicklung von Kardiotoxizitäten zu geben. Es wurden verschiedene Genmutationen gefunden, die einen Zusammenhang mit der Kardiotoxizität unter Anthrazyklintherapie beschreiben. Unter experimentellen Bedingungen mit Kardiomyozyten, die aus pluripotenten Stammzellen gewonnen wurden, fand man Gene, die eine Auswirkung auf die Kardiotoxizität von Doxorubicin zu haben scheinen. GDF15, NEFL, LRPAP1, FAM198B, RAD51C und GADD45A scheinen als potentielle Biomarker für eine Doxorubicin-induzierte Kardiotoxizität in Frage zu kommen. (Holmgren et al. 2015)

Es gibt verschiedene Ansätze um die Kardiotoxizität der Anthrazykline zu reduzieren.

Neben der Verlängerung der Infusionszeiten gibt es Versuche durch den Einsatz einer liposomalen Variante der Anthrazykline oder durch die parallele Gabe von Chelatoren, ACE-Hemmern oder Endothelrezeptoren die Kardiotoxizität zu minimieren.

Die Idee hinter der Gabe von liposomalem Doxorubicin (Vejpongsa und Yeh 2014) liegt in einer Verlängerung der Freisetzung des Wirkstoffes. Der Ansatz ist ähnlich der kontinuierlichen Gabe des Anthrazyklins über 24h, da die peak level des Wirkstoffes im Blut geringer wären. (Gabizon et al. 2003)

In einem murinen Modell konnte gezeigt werden, dass Endothelrezeptor-Inhibitoren wie Bosentan einen kardioprotektiven Effekt gegen Doxorubicin-induzierte Kardiomyopathie erzielen könnte. Hier bleibt abzuwarten, inwieweit diese Ergebnisse in klinischen Studien bestätigt werden können. (Schwebe et al. 2015)

Im Tierversuch konnte ein protektiver Effekt von ACE-Hemmern bei anthrazyklininduzierter Kardiomyopathie gezeigt werden. (Okumura et al. 2002)

Ein anderer Ansatz ist der Eisen-Chelator Dexrazoxan. Er ist bei Kindern wie auch Erwachsenen effektiv als Kardioprotektor und von der U.S. Food and Drug Administration für die Behandlung verschiedener Tumorentitäten zugelassen. Andere Eisen-Chelatoren zeigten dagegen keine kardioprotektive Wirkung (Vejpongsa und Yeh 2014). Im Rahmen einiger Studien wurde jedoch ein gehäuftes Auftreten von Zweittumoren beschrieben (Aktories et al. 2013) (Tebbi 2007) sowie keine signifikante Verbesserung des 10 Jahre eventfreien Überlebens (Salzer 2010). Zudem gilt Dexrazoxan aufgrund einer möglichen Reduktion der Effektivität als kontraindiziert in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen.

2. Fragestellung

Es soll mit dieser Arbeit überprüft werden, ob ein Zusammenhang zwischen der Infusionsdauer der Anthrazykline und der Inzidenz von Kardiomyopathien und anderen kardiologischen Spätfolgen bei Patienten, die in einem Alter von 1-18 Jahren aufgrund einer ALL im Rahmen der COALL-Protokolle COALL-85, COALL-89, COALL-92 oder COALL-97 behandelt wurden, besteht.

Bis einschließlich des Protokolls COALL-89 fanden sämtliche Anthrazyklininfusionen als 1h-Bolusgabe statt, seit dem Protokoll COALL-92 werden alle Anthrazyklingaben als 24h-Infusion durchgeführt.

Die Kardiotoxizität soll in Form der Ejektionsfraktion (EF), der tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) sowie der laborchemischen Parameter Creatinkinase (CK), Creatinkinase-MB (CK-MB) und pro-BNP (pro-Brain Natriuretic Peptide) untersucht werden.

Zudem sollen Faktoren untersucht werden, die einen möglichen Einfluss auf die Kardiotoxizität haben könnten. Hierzu gehören die laborchemischen Parameter LDH und Triglyzeride, die Messung des Blutdrucks, echokardiografische Auffälligkeiten bezüglich der Herzklappen und der diastolischen Funktion sowie anamnestische Daten hinsichtlich bekannten Herzerkrankungen, Symptomen, die auf eine kardiale Erkrankung hindeuten könnten, Hormon- und Stoffwechselerkrankungen, Infektionen in den letzten Wochen vor Untersuchung, Zweitmalignome sowie deren Therapie, Allergien, Familienanamnese, Daten zur aktuellen Lebensführung und Medikation.

3. Material und Methoden

Die Grundlage für diese Arbeit bilden die Patienten, welche im Rahmen der Protokolle COALL-03-85, COALL-04-89, COALL-05-92 und COALL-06-97 im Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf behandelt wurden.

3.1. Beschreibung der Therapie

3.1.1. Einschlusskriterien in die Protokolle

In diese COALL-Protokolle wurden Patienten eingeschlossen, welche in einer Studienklinik mit neu diagnostizierter ALL oder einem T-NHL behandelt wurden. Ausgeschlossen wurden Patienten mit ALL/NHL vom reifen B-Zelltyp, ebenso Patienten bis zur Vollendung des 1. Lebensjahres, >18 Jahre bei Diagnose oder Patienten, die eine zytostatische Vorbehandlung über 14 Tage bekommen haben. (Janka 1989) (Janka 1992) (Janka-Schaub 1997)

3.1.2. Stratifizierungskriterien

Im Laufe der Protokolle wurden die Stratifizierungskriterien jeweils präzisiert und neue prognostisch relevante Kriterien kamen hinzu.

Anhand des Alters, der Immunologie, verschiedenen genetischen Markern und dem Ansprechen auf die Therapie werden die Patienten in unterschiedliche Risikogruppen unterteilt.

Die Entwicklung der Stratifizierungskriterien ist in Tabelle 1 dargestellt.

Im COALL-89 fand das Low-Risk Protokoll Anwendung bei Patienten mit einer Leukozytenzahl unter 25/nl, bei Common-ALL oder Prä-B-ALL und einem Alter von 1-10 Jahren. Alle anderen Patienten wurden gemäß der High-Risk Gruppe behandelt.

Im COALL-06-97 Protokoll wurde die Stratifizierung durch molekulargenetische Parameter erweitert. Für die Zuordnung zur Low-Risk Gruppe durfte keine Translokation t(9;22) oder t(4;11) vorliegen.

Bei Patienten, die sehr spät oder gar nicht auf die Therapie ansprechen, kommt auch eine Fremdspende von Knochenmark in Frage, ebenso bei Patienten mit einer Translokation im Bereich t(9;22) oder t(4;11).

	COALL-85	COALL-89	COALL-92	COALL-97
Low-Risk				
Leukozytenzahl	<25nL	<25nL	<25nL	<25nL
Subtyp	C-ALL	C-ALL	C-ALL, Prä-B-ALL	C-ALL, Prä-B-ALL
Alter	<10	1-10	1-10	1-10
Remission	/	/	Komplett an Tag 29.	Komplett an Tag 29.
Molekulargenetik				Keine Translokation t(9;22) oder t(4;11)
High-Risk				
Leukozytenzahl	>25nL	>25nL	>25nL	>25nL
Subtyp	T-ALL	T-ALL	T-ALL	T-ALL
Alter	>10	>10	>10	>10
Remission			Nicht komplett an Tag 29.	Nicht komplett an Tag 29.
Molekulargenetik				Translokation t(9;22) oder t(4;11)

Tabelle 1: Stratifizierungskriterien der Protokolle COALL-85, COALL-89, COALL-92, COALL-97 im Vergleich (Janka 1989) (Janka 1992) (Janka-Schaub 1997)

3.2. Patientenkohorte

3.2.1. Auswahl der Patienten

Diese Studie basiert auf den Daten von Patienten, die in ihrem Kindes- bzw. Jugendalter an einer ALL oder eines NHL erkrankten und deren Therapie im Rahmen der COALL-Protokolle: COALL-03-85, COALL-04-89, COALL-05-92 und COALL-06-97 als Studienpatienten in der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf erfolgte. Weiterhin musste der aktuelle Wohnort im Bereich Hamburg und Umgebung liegen. Die aktuellen Adressen wurden über das Kinderkrebsregister erfragt und die Patienten, die einer Adressfreigabe zustimmten, erhielten ein postalisches Einladungsschreiben (siehe Anlage 1) zur kardiologischen Nachsorgeuntersuchung. Ausgeschlossen wurden Patienten, die eine Ph+ ALL hatten, sowie Patienten, die verstorben waren oder ein Rezidiv erlitten hatten.

3.2.2. Erhebung der kardiologischen Daten

Bei der Nachuntersuchung handelt es sich um eine monozentrische Untersuchung. Sämtliche teilnehmende Patienten erhielten einen Termin in der Herzinsuffizienzambulanz des Universitätsklinikums Eppendorf. Initial wurden in Absprache mit der Herzinsuffizienz- und Transplantationsambulanz des Universitätsklinikums Eppendorf separate Studientermine für die Untersuchungen im Rahmen dieser Studie vereinbart. Die eingeladenen Patienten bekamen die Möglichkeit sich telefonisch für einen der genannten Termine anzumelden. Dort erfolgten eine ausführliche Anamnese und die Verschriftlichung im Rahmen eines Fragebogens (siehe Anlage 2). Hierbei wurden kardiologische Erkrankungen, sowie deren Symptome, Stoffwechselerkrankungen, Allergien, Infektionen, Zweitmalignome sowie sonstige Erkrankungen abgefragt. Es erfolgte eine Auflistung von vorangegangenen Krankenhausaufenthalten und eine aktuelle Medikamentenanamnese. Zudem wurde eine familiäre Belastung im Hinblick auf

maligne und kardiologische Erkrankungen erfragt. Bezüglich des Risikoprofils erhielt der Fragebogen zudem einige Fragen im Hinblick auf die Lebensführung des Patienten. Hierbei wurden Daten zum Nikotin-, Alkohol- sowie Drogenkonsum erhoben, jedoch auch protektive Faktoren wie sportliche Betätigung wurden erfasst. Abschließend erfolgte eine Befragung über persönliche Daten wie Kinder, berufliche Tätigkeit und besondere seelische Belastungen.

In der Herzinsuffizienzambulanz erfolgte eine Blutentnahme. Hierbei wurde ein kleines Blutbild angefertigt, eine orientierende Gerinnungsdiagnostik, die Blutfettwerte, sowie Troponin, CK, CK-MB und pro-BNP bestimmt. Sämtliche Patienten erhielten eine Blutdruckmessung sowie eine Echokardiographie, durchgeführt durch unterschiedliche kardiologisch-tätige Ärzte der Herzinsuffizienzambulanz des UKE. Im Rahmen der Herzechuntersuchung erhielt jeder Patient eine Messung der EF nach Simpson sowie eine Messung der TAPSE. Die Funktionalität der Herzklappen wurde beurteilt, sowie regionale Wandbewegungsstörungen, ein Perikarderguss oder Hinweise auf einen chronischen Bluthochdruck vermerkt.

Daneben wurden die Daten über die im Rahmen der Chemotherapie aufgetretenen Nebenwirkungen anhand der noch verfügbaren Toxizitätsbögen sowie die Befunde der Echokardiographien, die während der COALL-Therapie erhoben wurden, angefordert und mit den aktuellen Befunden abgeglichen. Bei den Toxizitätsbögen handelt es sich um Daten der Studienzentrale bezüglich akuten Nebenwirkungen wie massivem Erbrechen und Erkrankungen, beispielsweise Mundsoor, die während der ALL-Therapie auftraten. Ebenso sind hier komplikationsbedingte Abweichungen vom Protokoll dokumentiert. Die Erhebung der kardiologischen Vorbefunde erfolgte aus den UKE-Krankenakten. So konnte überprüft werden, ob bereits vor der COALL-Therapie Herzschäden bekannt waren oder unter Therapie bei den Patienten aufgetreten sind.

3.2.3. Statistische Auswertung

Die in der kardiologischen Ambulanz erhobenen Daten der Echokardiographien sowie der laborchemischen Untersuchungen wurden im Klinik internen Computersystem Soarian hinterlegt und im Anschluss pseudonymisiert in eine eigene Studiendatenbank übertragen.

Aufgrund der kleinen Fallzahl erfolgte für die meisten Parameter lediglich eine deskriptive Auswertung.

Die statistischen Berechnungen erfolgten durch den Statistiker M. Zimmermann der Medizinischen Hochschule Hannover. Hierbei erfolgten die Berechnungen der Median und Mittelwerte, sowie der p-Werte für die laborchemischen Daten Triglyzeride, LDH, CK und pro-BNP, ebenso für die echokardiographischen Daten TAPSE und LV-EF. Zudem wurden jeweils das 1. und 3. Quartil berechnet. Hieraus lässt sich der Quartilsabstand als Streumaß ableiten. Die Streuung der Werte um

den Mittelwert wurde durch die Standardabweichung nach der Formel $\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \mu)^2}{n-1}}$

berechnet. Durch den Vergleich der Median und Mittelwerte kann festgestellt werden, ob es sich um eine Normalverteilung der Werte handelt. Da beide Werte nahe beieinander liegen kann von einer Normalverteilung ausgegangen werden, da es bei gleichverteilten Merkmalen dazu kommt, dass Median und Mittelwert gleich groß sind. Der p-Wert gibt an, ob es sich um ein signifikantes Ergebnis handelt und die Hypothese zutrifft. Es wurde das Signifikanzniveau 5% gewählt. Die p-Werte wurden als Einstichprobentest bei normalverteilter Zielgröße berechnet. Diese Daten wurden sowohl anhand der kumulativen Anthrazyklindosis als auch in Abhängigkeit von der Infusionsdauer verglichen.

4. Ergebnisse

4.1. Kohortenverteilung

Die in dieser Dissertation untersuchten Daten basieren auf den anamnestischen, apparativen und laborchemischen Untersuchungen der eingeladenen Patienten. Die Kohorten wurden anhand ihrer COALL Studienprotokolle ihrer Infusionsdauer nach unterteilt.

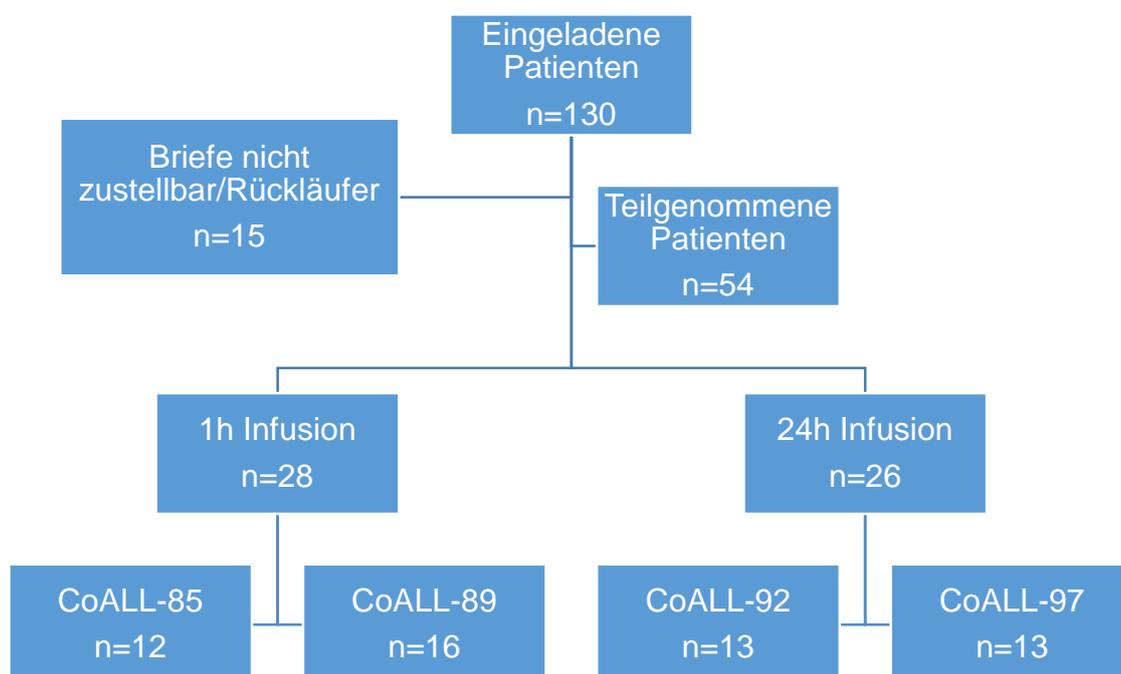


Abbildung 6: Teilnehmer der Patientenkohorte

Insgesamt wurden 130 Patienten postalisch zu dieser Studie eingeladen, wovon 15 Briefe nicht zustellbar waren. Diese nicht zustellbaren Briefe sind tabellarisch als Rückläufer bezeichnet. Auf die 115 zugestellten Anschreiben haben sich insgesamt 54 Personen gemeldet und einen Termin in der Herzinsuffizienzprechstunde vereinbart. Alle 54 Angemeldeten haben ihren Termin zur Nachuntersuchung wahrgenommen. Die Teilnahmequote lag mit 54 Teilnehmern bei 47%. Diese Teilnehmerzahl verteilte sich mit 28 Patienten auf die Kohorte 1h-Infusion und 26 Patienten 24h-Infusion.

	Infusionsdauer 1h (N=28)	Infusionsdauer 24h (N=26)
Median Alter bei Diagnose		
1-10	20 (71,4%)	25 (96,15%)
>10	8 (28,6%)	1 (3,85%)
Geschlecht		
M	14 (50,0%)	16 (61,54%)
W	14 (50,0%)	10 (38,46%)
Immunologie		
B-Precursor ALL	19 (67,86%)	18 (69,23%)
T-ALL	5 (17,86%)	5 (19,23%)
T/Pre-B NHL	4 (14,28%)	3 (11,54%)
Stratifizierung		
Hochrisikogruppe	19 (67,86%)	14 (53,85%)
Niedrigrisikogruppe	9 (32,14%)	12 (46,15%)
Kumulative Anthrazyklindosis		
<250	10 (35,71%)	12 (46,15%)
>250	18 (64,29%)	14 (53,85%)
BMI bei Nachuntersuchung		
>18,5	1 (3,57%)	1 (3,85%)
18,5-<25	13 (46,43%)	16 (61,54%)
25-<30	7 (25,00%)	5 (19,23%)
30-<35	5 (17,86%)	2 (7,69%)
>35	1 (3,57%)	2 (7,69%)
Zeitabstand zwischen Therapiebeginn und Nachsorgeuntersuchung in Jahren		

15-20	0 (0,00%)	19 (73,08%)
20-25	7 (25,00%)	7 (26,92%)
>25	21 (75,00%)	0 (0,00%)

Tabelle 2: Patientencharakteristika, unterteilt nach Infusionsdauer der Anthrazykline.

Hinsichtlich der Verteilung der Patientencharakteristika: Alter bei Diagnosestellung, dem Geschlecht, immunologischer Subtyp, Stratifizierung in Hoch- und Niedrigrisikogruppe, kumulative Anthrazyklindosis sowie BMI bei Nachuntersuchung zeigten beide Kohorten keinen Unterschied.

Die Zeit, die zwischen Diagnosestellung und Nachuntersuchung vergangen ist, differiert zwischen beiden Kohorten. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass die Patienten der Kohorte 1h nach den Protokollen COALL-85 und COALL-89 und die Patienten der Kohorte 24h nach den COALL-Protokollen 92 und 97 behandelt wurden, die Nachuntersuchung jedoch zum gleichen Zeitpunkt stattfand und nicht abhängig von dem jeweiligen Zeitabstand zum Therapieende. Für alle Patienten bestand ein Mindestabstand von 15 Jahren seit Therapieabschluss.

Bezüglich des Alters zeigten sich beide Kohorten relativ ausgeglichen. Bei dem untersuchten Patientenkollektiv von insgesamt 54 Patienten lag das Alter bei Diagnosestellung im Median bei 4 Jahren. Der jüngste Patient erhielt seine Diagnose im Alter von ungefähr 6 Monaten, der Ältteste im Alter von 13. Die Anzahl der Patienten, die bei Diagnosestellung >10 Jahre alt waren, differiert zwischen beiden Kohorten, in der 1h Kohorte waren 28,6% und in der 24h Kohorte 3,85% >10 Jahre.

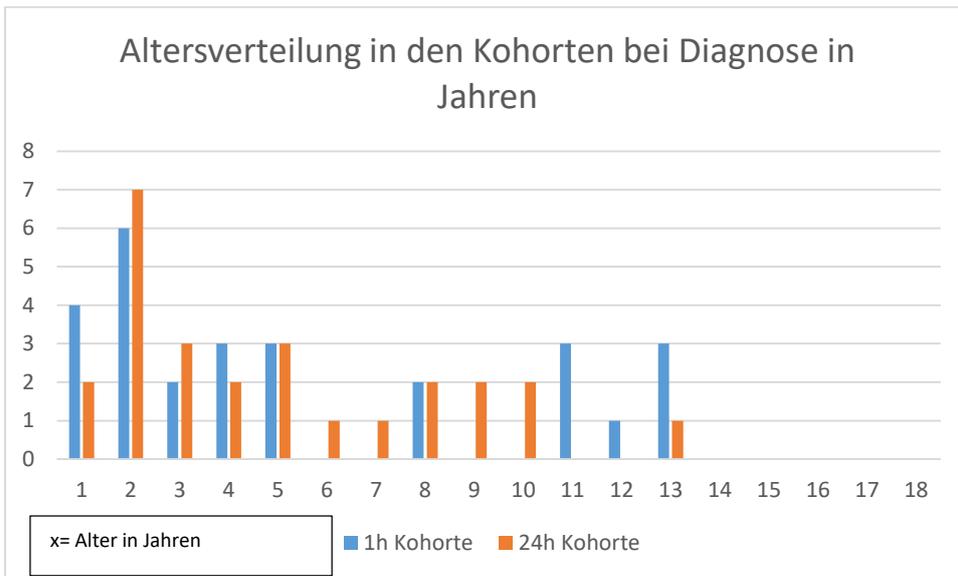


Abbildung 7: Altersverteilung innerhalb der Kohorten bei Diagnosestellung

Ebenso zeigte sich die Geschlechtsverteilung ausgewogen. In der 1h Kohorte waren von insgesamt 28 Patienten 14 weiblich und 14 männlich, in der 24h Kohorte besteht ein leichtes Überwiegen der männlichen Probanden mit 16 männlichen und 10 weiblichen Teilnehmern.

Auch bezüglich der Immunologie zeigt sich eine Ausgeglichenheit beider Kohorten. Die B-Precursor ALL ist entsprechend ihrer Inzidenz mit 19 in der 1h Kohorte und 18 in der 24h Kohorte vertreten. An einer T-ALL waren jeweils 5 der Patienten beider Kohorten erkrankt. Den Abschluss bildet das T/Pre-B NHL mit 4 Erkrankten in der 1h und 3 in der 24h Kohorte.

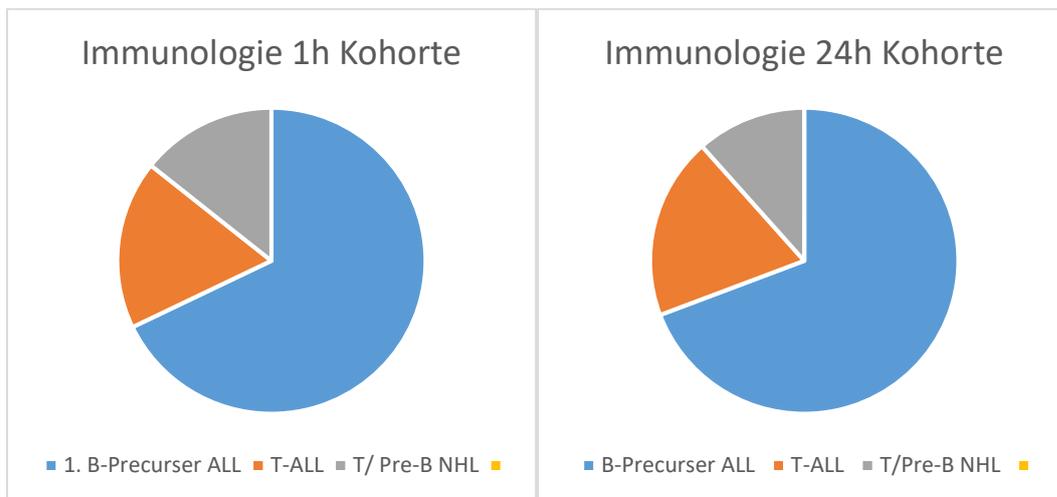


Abbildung 8: Verteilung der Immunologie unterteilt anhand der Infusionsdauer der Anthrazykline in 1h und 24h Kohorte

Ein leichter Unterschied zeigte sich in der Verteilung der Patienten in die unterschiedlichen Risikogruppen. In der 1h Kohorte wurden 68% gemäß dem Hochrisikozweig behandelt, während dies bei nur 54% in der 24h Kohorte der Fall war.

4.2. Patientendaten

Im Folgenden wird detailliert auf die einzelnen Patientendaten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung hinsichtlich aufgetretener Erkrankungen nach Beendigung der Therapie, aktuellen medikamentösen Therapien, kardiovaskulärer Risikofaktoren und kardioprotektiven Verhaltens eingegangen.

Geschlecht	Alter bei Therapiebeginn in Jahren	Studienprotokoll	Diagnose	Randomisierung der Infusionsdauer der Anthrazykline	Stratifizierung	kumulative Anthrazykline in mg/m ²	kardiologische Auffälligkeiten die nach Chemotherapie auftreten sind	Labor			Echokardiographie				Risikoprofil				
								CK bei Untersuchung	pro-BNP bei Untersuchung	Triglyz.	TAPE	LV-EF	Diastolische Dysfunktion	Hypertonus	Medikamente	Rauchen (Zigaretten, Angabe in Py)	Sport	Drogenkonsum	Drogenart
w	12	COALL-85	Pre-T-ALL	1h	HH	264		291	172	86	62	30	44,17	nein	nein	ja	nein	/	
w	2	COALL-85	c-ALL	1h	HH	264		234	67	158	279	23	55-60	nein	Epilepsie, Schildrüse	ja	nein	/	
m	13	COALL-85	ALL	1h	HH	264	Herzinsuff.	316	362	27	998	22,3	52,41*	nein		ja	nein	/	
m	1	COALL-85	K11	1h	H	264	Lymphom	241	92	16	153	18,8	ca.55	nein	Oxydation bei Bedarf	ja (16-24 Py)	ja	nein	/
m	8	COALL-85	c-ALL	1h	F	264		247	131	53	435	23	ca. 55	nein	Ramipril 1,0-0,1, Lamotrigin 1-0-1, Kepra 1,0-1	nein	nein	nein	/
w	4	COALL-85	T-ALL	1h	FH	264		141	78	26	64	20	65	nein		nein	selten	nein	/
m	4	COALL-85	T-ALL	1h	FH	264		253	231	52	259	25	60-65	nein		ja	ja	nein	/
w	12	COALL-85	c-ALL	1h	F	264		278	84	123	147	25,5	62,6	nein		nein	ja	nein	/
m	13	COALL-85	T-NHL	1h	HH	264		226	135	13	144	26,7	55	ja		nein	ja	nein	/
w	2	COALL-85	c-ALL	1h	LL	204		208	44	103	113	24	54	nein		ja (0,29 Py)	ja	ja	MDMA, THC
m	13	COALL-85	T-NHL	1h	HH	264	AK Ersatz, Aorta ascendence Ersatz 11, Endokarditis '12	327	103	225	90	21,3	6711*	nein	ASS 100-1-0-0	ja (15 Py)	nein	ja	THC, Kokain
w	11	COALL-85	c-ALL	1h	HH	264		230	76	110	188	25,5	über 60	nein	Tamoxifen 1-0-0	nein	nein	nein	/
m	3	COALL-89	c-ALL	1h	HH	264		187	83	35	115			nein		nein	nein	nein	/
m	2	COALL-89	T-ALL	1h	FH	264		237	100	23	160	22,1	55,06	nein		nein	nein	nein	/
m	4	COALL-89	c-ALL	1h	L	204		288	191	63	116	19,5	ca. 55	nein		nein	ja	nein	/
w	5	COALL-89	c-ALL	1h	LL	204		198	163	140	108	27,8	61,87	nein		nein	ja	nein	/
w	0,583333333	BFM-B-ALL-86	Pro-B-ALL	1h	B-	150g	Rhythmusstörung	263	94	54	254	26,5	53,21	nein	Ibu 600-1-0-0, Salbutamol Spray 1-0-0, Pille 1-0-0	ja (11,25-13,5 Py)	nein	ja	Kokain, MDMA, Speed, Ecstasy
m	5	COALL-89	c-ALL	1h	LL	204	Extrasystolen	209	106	35	76	21	62	?		ja (7,5-11,25 Py)	nein	ja	Efedrin
w	2	COALL-89	c-ALL	1h	L	204		209	133	36	275	19,3	50-55	nein	Pille 1-0-0	nein	nein	nein	/
m	2	COALL-89	Pre-T-ALL	1h	HH	264		196	119	28	152	27	71	nein		ja (6 Py)	ja	ja	THC
w	3	COALL-89	c-ALL	1h	L	204		285	144	68	230	19,9	62,54	nein		nein	selten	nein	/
w	1	COALL-89	c-ALL	1h	HH	264		179	66	78	165	27,2	63,46	nein	Thyroid 75mg	nein	ja	nein	/
m	11	COALL-89	T-NHL	1h	HH	264		274	84	15	95	20,7	56,26	nein		nein	nein	nein	/
w	11	COALL-89	c-ALL	1h	HH	264		164	87	47	86	22	55	nein		ja (0,5 Py)	ja	ja	Kokain
w	1	COALL-89	c-ALL	1h	HH	264		156	78	16	200	26	71	nein	Seroquel 600-0-0-1, Valproat 1200-1-0-1, Olanzapin 5mg-0-0-1	nein	nein	nein	/
m	5	COALL-89	c-ALL	1h	LL	204		179	100	49	102	24	56	nein		nein	ja	nein	/
m	2	COALL-89	c-ALL	1h	HH	264		264	102	33	296	29	55	nein	Ceterizin bei Bedarf	nein	ja	nein	/
w	2	COALL-89	c-ALL	1h	LL	204		146	75	35	304	20,4	61,2	nein	Pille 1-0-0	nein	ja	nein	/

Tabelle 3: Patientendaten 1h Infusion

Geschlecht	Alter bei Therapiebeginn in Jahren	Studienprotokoll	Diagnose	Randomisierung der Infusionsdauer der Anthrazykline	Stratifizierung	kumulative Anthrazykline Dosis in mg/m ²	kardiologische Auffälligkeiten die nach Chemotherapie aufgetreten sind	Labor			Echokardiographie			Risikoprofil					
								LDH bei Untersuchung	CK bei Untersuchung	pro-BNP bei Untersuchung	Triglyz.	TAPSE	LV-EF	Diastolische Dysfunktion	Hypertonus	Medikamente	(Zigaretten, Angabe in Py)	Sport	Drogenkonsum
m	5	CoALL-92	c-ALL	24h	H	264		262	313	68	184	21	56	nein	Cetirizin bei Bedarf	nein	ja	nein	/
m	10	CoALL-92	T-NHL	24h	H	264		200	140	23	390	22	70	ja	Cortison(Beda rif)	ja (11,9 Py)	ja	nein	/
m	2	CoALL-92	c-ALL	24h	L	204		235	798	15	223	28	66	nein	nein	ja	nein	/	
m	13	CoALL-92	c-ALL	24h	H	264	persistierendes Foramen Ovale	144	148	10	89	22,7	52,13	nein	Testosteronergie Pille 1-0-0	nein	ja	nein	/
w	2	CoALL-92	c-ALL	24h	L	204	leichte Herzklappeninsuff.	189	86	85	124	23,3	ca. 55	nein	Pille 1-0-0	nein	ja	nein	/
m	5	CoALL-92	Pre-B-NHL	24h	H	264		294	1311	30	226	23	57,28	ja	Ramipril 5mg 1-0-1	nein	ja	nein	/
w	4	CoALL-92	Pre-B-ALL	24h	H	264		201	53	71	90	19,1	ca. 55	nein	nein	ja (6,5 Py)	nein	nein	/
w	4	CoALL-92	c-ALL	24h	L	204		208	114	23	107	31	52	nein	nein	ja	nein	/	
m	2	CoALL-92	c-ALL	24h	H	264		221	155	9	128	19,9	63,7	nein	nein	ja	nein	/	
m	1	CoALL-92	T-ALL	24h	H	264		246	111	12	268	22,1	56,72	ja	ja (5,5 Py)	nein	nein	/	
m	6	CoALL-92	Pre-B-ALL	24h	L	204		184	161	60		24>55		nein	nein	ja	nein	/	
w	2	CoALL-92	Pre-B-ALL	24h	H	264		252	83	28	99	19,1	70,35	nein	MTX 20mg,Cortison 3mg, Folsäure, Vitamin D, Pille	nein	nein	nein	/
w	2	CoALL-92	c-ALL	24h	H	264		204	39	58	78	24	68	nein	Pille 1-0-0	ja (0,9-1,5 Py)	ja	nein	/
m	3	CoALL-97	c-ALL	24h	LR-S	204		253	128	109	222	25	62	nein	nein	nein	ja	nein	/
w	2	CoALL-97	Pre-B-ALL	24h	HR-R	204		202	105	19	110	25	60	nein	Pille 1-0-0	nein	nein	nein	/
w	10	CoALL-97	T-ALL	24h	HR-S	264		209	79	128	83	20	55,09	nein	Pille 1-0-0	nein	ja	nein	/
m	8	CoALL-97	T-NHL	24h	HR-S	264		225	101	26	109	27,7	59	nein	nein	nein	nein	nein	/
w	5	CoALL-97	c-ALL	24h	LR-S	204		219	74	17	191	25,9	60,74	nein	Pille 1-0-0	nein	nein	nein	/
m	7	CoALL-97	T-ALL	24h	HR-R	204		212	312	21	85	24	64	nein	nein	ja (0,7 Py)	ja	ja	THC
m	3	CoALL-97	c-ALL	24h	LR-S	204		257	67	13		26	64	nein	nein	nein	ja	nein	/
w	2	CoALL-97	T-ALL	24h	HR-S	264		191	110	74	86	23,6	ca. 55	nein	Metoprolol	nein	ja	nein	/
w	9	CoALL-97	T-ALL	24h	HR-S	264		259	219	42	655	30	ca. 44	ja	50mg,1-0-0	nein	nein	nein	/
m	3	CoALL-97	c-ALL	24h	LR-S	204		221	167	5	152	17	59	nein	nein	nein	ja	nein	/
m	1	CoALL-97	c-ALL	24h	LR-S	264		276	287	17	132	24>55		nein	nein	nein	ja	nein	/
m	9	CoALL-97	c-ALL	24h	LR-S	204		251	172	54	250	27	60	nein	nein	nein	ja	nein	THC
m	8	CoALL-97	c-ALL	24h	HR-R	204		260	121	17	66	28	ca. 55	nein	nein	nein	ja	nein	/

Tabelle 4: Patientendaten 24h Infusion

4.2.1. Erkrankungen nach Beendigung der ALL-Therapie und aktuelle Therapie

Im Verlauf zwischen der ALL-Therapie im Kindesalter und der kardialen Nachuntersuchung im Rahmen dieser Studie traten bei vielen Patienten Erkrankungen verschiedener Formenkreise auf, die zum Teil als Folgen der ALL-Therapie bekannt sind. Operative Versorgungen von Knochenbrüchen, Appendektomien und Hernienoperationen werden in der folgenden Betrachtung nicht aufgeführt, da hier ein Zusammenhang mit der ALL-Therapie ausgeschlossen werden kann.

	24h Kohorte N=26	1h Kohorte N=28
Stoffwechselerkrankungen	N=2	N=3
Zweitneoplasie	N=1	N=5
Meningeom		N=2
Mammakarzinom		N=1
Nierenzellkarzinom		N=1
Cavernom	N=1	N=1
Psychiatrische Erkrankungen	N=3	N=5
Neurologische Auffälligkeiten	N=2	N=2
Immunologische und dermatologische Erkrankungen	N=2	N=0
Kardiopulmonale Erkrankungen	N=2	N=3

Zweitneoplasie

Mehrere Patienten erlitten im Zeitraum zwischen ihrer Beendigung der COALL Erhaltungstherapie und der Untersuchung auf kardiologische Spätfolgen ein Zweitmalignom. Hiervon waren nur Patienten betroffen, die im Rahmen des COALL-

85 Protokolls behandelt wurden und damit die Anthrazyklingaben innerhalb einer Stunde bekamen. Die Zweitneoplasien traten jeweils >5 Jahre nach Beendigung der ALL-Therapie auf. Hier traten bei zwei Patienten Meningeome auf, die operativ entfernt wurden. Zudem wurde einer dieser beiden Patienten zusätzlich einer beidseitigen Nierenteilresektion unterzogen bei Diagnose eines beidseitigen Nierenzellkarzinoms. Eine Patientin erkrankte an einem Mammakarzinom, welches mittels brusterhaltender OP und Bestrahlung therapiert wurde und welches weiterhin adjuvant antihormonell die Einnahme von Tamoxifen erfordert. Eine weitere Chemotherapie erhielt keiner der Patienten. Bei einem Patienten der 24h Kohorte erfolgte eine Cavernomentfernung, ebenso bei einem Patienten der 1h Kohorte, wo multiple Cavernome bekannt sind.

Erkrankungen des kardiopulmonalen Formenkreises

Ein Patient der 1h Kohorte erhielt 20 Jahre nach Beendigung der Leukämietherapie einen Aortenklappen- sowie einen Aorta ascendens Ersatz und erlitt in der Folge eine Endokarditis. Anamnestisch gab ein Patient eine Herzinsuffizienz an, die jedoch keiner Therapie bedürfe.

In der 1h Kohorte litt ein Patient an einem bekannten arteriellen Hypertonus, in der 24h Kohorte zwei. Alle drei Patienten waren unter medikamentöser antihypertensiver Behandlung, wobei zwei in der 24h Kohorte betroffen waren.

Stoffwechselerkrankungen

In der 24h Kohorte erkrankte eine Patientin an einem Gestationsdiabetes wo aktuell keine medikamentöse Therapie notwendig war. Zudem litt ein weiterer Patient dieser Kohorte an Hypothyreose, welche mittels L-Thyroid behandelt wurde. Auch in der 1h Kohorte traten Stoffwechselstörungen der Schilddrüse auf. Hier waren bei einer Patientin stoffwechselaktive Schilddrüsenknoten bekannt, bei einer bestand eine mit L-Thyroxin substituierungspflichtige Hypothyreose nach Thyreoidektomie bei

kalten Knoten. Zudem wurde hier von einem Patienten ein Testosteronmangel angegeben.

Immunologische und dermatologische Erkrankungen

Hier traten bei zwei Patienten der 24h Kohorte Erkrankungen auf, die in diese Kategorie einordenbar sind. Eine Patientin litt an einer Vaskulitis Purpura Schönlein Henoch und wurde mit MTX therapiert und eine Patientin war unter kontinuierlicher lokaler Cortisontherapie bei Neurodermitis.

Neurologische und psychiatrische Erkrankungen

In der 24h Kohorte litt ein Patient an einer Migräne und war im Vorfeld an einer Meningitis erkrankt. Zudem hatte ein Patient eine Epilepsie. Bei zwei Patienten der 1h Kohorte nach Meningeomexzision traten neurologische Auffälligkeiten auf, einmal im Rahmen einer fokalen Epilepsie, einmal in Form von Störungen des Geruchs-, Geschmacks-, sowie Gleichgewichtssinns, ebenso wie eine deutliche Sehminderung.

Eine Patientin der 24h Kohorte litt in der Vergangenheit an einer Anorexie und klagte weiterhin über eine bestehende Körperschemastörung. Zudem gab ein Patient Konzentrationsstörungen an. Im Rahmen einer Geschlechtsidentitätsstörung erhielt ein Patient eine Mastektomie und hatte eine regelmäßige hormonelle Therapie mittels Testosterongel.

In der 1h Kohorte litt eine Patientin an einer Psychose, die medikamentös mit Seroquel, Valproat und Olanzapin behandelt wurde. Zudem hatten zwei Patienten Leistungsminderung mit Konzentrationsstörungen angegeben, ebenso berichtete ein Patient über Schlafstörungen. Eine Patientin dieser Kohorte gab an, an Angst- und Panikstörungen zu leiden und ein Patient gab sexuelle Funktionsstörungen an.

4.2.2. Aktuelle medikamentöse Therapien

Neben den oben bereits aufgeführten medikamentösen Therapien wurden auch einige Bedarfsmedikamente genutzt (Ibuprofen, Paracetamol, ASS, Cetirizin) sowie Medikamente zur Empfängnisverhütung. Ein Unterschied zwischen den beiden Kohorten wurde nicht festgestellt.

4.3. Vergleich kardiologischer Parameter

4.3.1. Kardioprotektives Verhalten und Risikoverhalten

Bei der Nachuntersuchung waren insgesamt 29 Patienten laut BMI normalgewichtig, davon 13 der Kohorte 1h. Laut BMI fiel in jeder Gruppe ein Patient in den Bereich des Untergewichts. 13 Patienten der Kohorte 1h sowie 9 der Kohorte 24h fallen in den Bereich der Präadipositas oder Adipositas. Ein Teilnehmer der Kohorte 1h verweigerte die Angabe.

19 Patienten der 24h Kohorte gaben an, sich regelmäßig sportlich zu betätigen. Dies variierte zwischen 1-7x wöchentlich. In der 1h Kohorte gaben 16 Patienten an, sich mindestens einmal die Woche körperlich zu betätigen, zwei gaben an, dass sie zwar Sport treiben würden, jedoch unregelmäßig und weniger als 1x wöchentlich.

Einige Patienten gaben einen regelmäßigen Drogenkonsum an. Hier zeigte sich, dass mit sechs Konsumenten vergleichsweise viele Personen der 1h Kohorte betroffen waren, in der 24h Kohorte nur zwei. In beiden Gruppen kam THC Konsum vor, in der 1h Kohorte zusätzlich MDMA, Speed, Kokain, Efridrin und Ecstasy. Neben einem Drogenkonsum wurde von einigen Patienten auch ein Nikotinkonsum angegeben, der in der Menge in pack years deutlich variierte. In der 1h Kohorte gaben 7 Patienten an Raucher zu sein mit pack years zwischen 0,29py bis 24py und in der 24h Kohorte 5 mit 0,7py-11,9py.

4.3.2. Vergleich laborchemischer und echokardiografischer Daten

Parameter		1h	24h	p-Wert
LDH bei Untersuchung	Mean	229,500	223,462	0,6340
	Median	232,000	221,000	
CK bei Untersuchung	Mean	117,857	209,769	0,1074
	Median	100,000	124,500	
Triglyzeride	Mean	202,179	172,792	0,3684
	Median	152,500	126,000	
Pro-BNP bei Untersuchung	Mean	62,393	39,808	0,0436
	Median	48,000	24,500	
TAPSE	Mean	23,611	23,938	0,7150
	Median	23,000	24,000	
LV-EF	Mean	58,547	58,847	0,8441
	Median	56,260	58,140	

Tabelle 5: Abhängigkeit von der Infusionsdauer

Parameter		Anthrazyklindosis ≤250 (N=21)	Anthrazyklindosis >250 (N=33)	p-Wert
LDH bei Untersuchung	Mean	218,727	232,000	0,3072
	Median	210,500	234,000	
CK bei Untersuchung	Mean	156,045	166,281	0,6408
	Median	117,500	102,500	
Triglyzeride	Mean	158,600	207,375	0,6115
	Median	120,000	149,500	
Pro-BNP bei Untersuchung	Mean	47,591	54,219	0,9228
	Median	35,500	34,000	
TAPSE	Mean	23,936	23,655	0,6002
	Median	24,000	23,000	
LV-EF	Mean	58,798	58,620	0,9928
	Median	60,000	56,260	

Tabelle 6: Abhängigkeit von der kumulativen Anthrazyklindosis in mg/m²

Die laborchemischen und echokardiografischen Daten wurde in Abhängigkeit der Infusionsdauer und abhängig von der kumulativen Anthrazyklindosis in mg/m^2 untersucht. Es wurde bei der kumulativen Anthrazyklindosis ein cutoff von $250\text{mg}/\text{m}^2$ gewählt, da hier in Studien ein Anstieg der kardiotoxischen Effekte beschrieben wurde. (Armenian 2015) Der Median und der Mittelwert in beiden Gruppen liegen jeweils sehr nah beieinander, was ein Hinweis darauf ist, dass die Verteilung nahezu symmetrisch ist und es wenig Ausreißer gibt.

Als laborchemischer Risikofaktor für kardiale Erkrankungen und als Hinweis auf Fettstoffwechselstörungen wurden bei allen Patienten die Triglyzeride untersucht. Hierbei fiel auf, dass der Mittelwert für Triglyzeride in der 1h Kohorte deutlich höher lag als in der 24h Kohorte (202,179 vs. 172,792). Auch in Abhängigkeit von der Anthrazyklindosis fanden sich in der Gruppe der Patienten mit einer Anthrazyklindosis ≤ 250 geringere Mittelwerte als in der Gruppe >250 (158,600 vs. 207.375).

Als laborchemische Hinweise für eine Herzinsuffizienz wurden die Parameter Creatinkinase (CK), Laktat-Dehydrogenase (LDH) und pro-BNP bestimmt.

Bei der CK handelt es sich um ein Enzym, welches in Muskelzellen und im Gehirn vorkommt und welches bei Schädigung der Muskelzellen ansteigt. In der Herzinfarkt Diagnostik sowie in der Diagnostik von Skelettmuskelerkrankungen spielt es eine wichtige Rolle. Hier kam es in der Betrachtung des Mittelwertes zwischen der 1h – und der 24h Kohorte zu deutlichen Differenzen (117,857 vs. 209,769), wobei im Median die Werte näher beieinander liegen (100,000 vs. 124,500). Der Vergleich der Mediane ergab keinen signifikanten Unterschied, was bei isoliert deutlich erhöhtem Mittelwert auf Ausreißer hindeutet, wofür der Median weniger anfällig ist. Diese deutlich differierenden Ergebnisse lassen sich hier durch zwei Ausreißer in der 24h Kohorte erklären. Hierbei wurden bei zwei Patienten der COALL-92 Kohorte Creatinkinasewerte über 700 diagnostiziert. Beide genannten Patienten sind sportlich aktiv, was möglicherweise eine Erklärung für die erhöhten Parameter darstellt. Im Vergleich zwischen der Gruppe der Anthrazyklindosis ≤ 250

und >250 konnte in der CK weder im Mittelwert (156,045 vs. 166,281) noch im Median (117,500 vs. 102,500) ein signifikanter Unterschied gezeigt werden.

Die LDH ist ein Stoffwechsellenzym, welches bei Zellschäden im Körper ansteigt. Es ist unspezifisch was die Lokalisation der Schädigung betrifft. Auch hier konnte zwischen der 1h- und der 24h Kohorte weder im Mittelwert (229,500 vs. 223,462) noch im Median (232,000 vs. 221,000) ein nennenswerter Unterschied dargestellt werden. Auch im Vergleich der Mittelwerte bezüglich der Anthrazyklindosis finden sich in der Kohorte >250 nur leicht erhöhte Werte, die keine Signifikanz erreichen (218,727 vs. 232,000).

Beim pro-BNP handelt es sich um einen spezifischen Herzinsuffizienzparameter, der zur Diagnostik und Verlaufskontrolle eingesetzt werden kann. In der Gruppe der 24h Infusion im Vergleich zu der 1h Infusion zeigt sich eine signifikante Differenz der pro-BNP Werte. Mit einem Mittelwert von 62,393 in der 1h Kohorte liegt dieser deutlich höher als in der 24h Kohorte (39,808), ebenso im Vergleich der Mediane zwischen der 1h – und der 24h Kohorte (48,000 vs. 24,500). Im Vergleich in Abhängigkeit der Anthrazyklindosis <=250 vs. >250 lässt sich dieser deutliche Unterschied nicht darstellen, weder im Mittelwert (47,591 vs. 54,219) noch beim Median (35,500 vs. 34,000).

Zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion wurde die Ejektionsfraktion (EF) nach Simpson bestimmt.

	Anthraz. dosis : p = .9928		
	Anthrac-yc. <=250	Anthrac-yc. > 250	999
Mean	58.798	58.620	58.694
Std.dev.	4.2637	6.9856	5.9584
Median	60.000	56.260	57.280
1. Quart.	55.00	55.00	55.00
3. Quart.	62.00	63.46	62.50
Minimum	52.00	44.00	44.00
Maximum	66.00	71.00	71.00
N	22	31	53

Abbildung 9: LV-EF in Abhängigkeit von der Anthrazyklindosis

	Infusion : p = .8441		
	Infusion 1h	Infusion 24h	Total
Mean	58.547	58.847	58.694
Std.dev.	5.9806	6.0497	5.9584
Median	56.260	58.140	57.280
1. Quart.	55.00	55.00	55.00
3. Quart.	62.50	63.70	62.50
Minimum	44.17	44.00	44.00
Maximum	71.00	70.35	71.00
N	27	26	53

Abbildung 10: LV-EF in Abhängigkeit von der Infusionsdauer

Hierbei fanden sich im Vergleich zwischen den Kohorten sowie bezüglich der Anthrazyklindosis fast identische Werte. Bezüglich der 1h bzw. der 24h Kohorte differierten die Mittelwerte (58,547 vs. 58,847) und der Median (56,260 vs. 58,140) kaum. Ähnliche Ergebnisse fanden sich bezüglich der Anthrazyklindosis, wo der Mittelwert mit 58,798 vs. 58,620 nahezu identisch war und es auch im Median nur einen geringen Unterschied gab (60,000 vs. 56,260).

Um die rechtsventrikuläre Funktion beurteilen zu können wurde die TAPSE bestimmt. Hierbei handelt es sich um eine Beurteilung der systolischen Funktion, die normalerweise bei >20mm liegt. Als pathologisch werden Werte <16mm betrachtet. Im vorliegenden Patientenkollektiv wiesen sämtliche Patienten eine normwertige TAPSE auf. Im Vergleich der 1h vs. 24h Kohorte lag der Median bei 23mm vs. 24mm und der Mittelwert bei 23,611 vs. 23,938. Ähnliche Werte fanden sich bei einem Vergleich anhand der Anthrazyklindosis (Median 24mm vs. 23mm; Mittelwert 23,936 vs. 23,655).

Zusammengefasst zeigten sich signifikante Unterschiede lediglich in der Höhe des pro-BNP Wertes in Abhängigkeit von der Infusionsdauer, wodurch sich ein deutlicher Hinweis auf ein erhöhtes Herzinsuffizienzrisiko der 1h Kohorte zeigt. Dies scheint bei der gewählten Kohorte zum Zeitpunkt der Untersuchung subklinisch zu sein, da keine signifikanten Differenzen in den echokardiografischen Untersuchungen der TAPSE und der EF aufgefallen sind. Auch scheint das Risiko

nicht abhängig von der Anthrazyklindosis zu sein, da sich die signifikanten pro-BNP Werte nur in der Infusionsdauer widerspiegelten.

Anhand des anamnestisch erhobenen kardiovaskulären Risikoprofils und der laborchemisch bestimmten Triglyzeridwerte ergeben sich zudem Indizien darauf, dass in der 1h Kohorte das kardiovaskuläre Risiko erhöht ist, auch wenn es hier zu keiner Signifikanz gekommen ist.

5. Diskussion

Die ALL ist die häufigste hämatologische Neoplasie im Kindesalter. Die Therapie erfolgt im Rahmen von Therapiestudien nach Studienprotokollen (siehe Kapitel 1.1.). Anthrazykline sind seit vielen Jahrzehnten ein essentieller Bestandteil der Therapie in allen weltweit durchgeführten Therapiestudien zur Behandlung der ALL im Kindesalter. Schon in den 1970er Jahren wurde von einer Kardiotoxizität der Anthrazykline berichtet. Im Rahmen mehrerer Studien konnte eine Zunahme der Schädigung bei steigender kumulativer Dosis gezeigt werden, sodass nach Möglichkeiten gesucht wurde, diese zu verringern. Eine Verlängerung der Infusionsdauer erscheint eine vielversprechende Möglichkeit, die Kardiotoxizität zu verringern. (Legha 1982) (Hortobagyi 1989)

Für Patienten, die im Erwachsenenalter eine Anthrazyklintherapie erhalten, ist bereits mehrfach beschrieben, dass eine Infusionsdauer über 24h im Vergleich zu einer Bolusgabe mit verringerten kardialen Spätfolgen einhergeht. (Legha 1982) (Vejpongsa und Yeh 2014) Im Gegensatz dazu liegen bezüglich des Einflusses der Infusionsdauer auf die Entwicklung von Spätfolgen einer Anthrazyklinbehandlung im Kindesalter differierende Daten vor.

Im Rahmen dieser Dissertation wurden insgesamt 54 ehemalige Patienten nach ALL-Therapie im Rahmen der COALL-Studienprotokolle hinsichtlich der kardialen Spätfolgen einer Anthrazyklintherapie im Kindesalter, abhängig von der Infusionsdauer und der kumulativen Anthrazyklindosis, untersucht. In der 24h Kohorte lag der Median zwischen Diagnose und Nachuntersuchung bei 15-20 Jahren, in der 1h Kohorte bei >25 Jahren.

Die Dana-Farber Studiengruppe beschrieb in einer 2002 veröffentlichten randomisierten multizentrischen Studie, in der 121 pädiatrische Patienten mit high-risk ALL mit 360mg/m² Doxorubicin entweder als Bolusgabe oder als 48h-Infusion behandelt wurden, dass zwischen beiden Kohorten kein signifikanter Unterschied der kardialen Funktion bestünde, allerdings im Vergleich mit der Normalbevölkerung eine Verminderung der linksventrikulären Funktion auftrate

(Lipshultz et al. 2002). Auch im Rahmen dieser Dissertation trat keine signifikante Differenz der EF zwischen den Kohorten in Abhängigkeit der Infusionsdauer sowie abhängig von der Anthrazyklindosis auf, die mittlere EF lag bei 58,694 (min. 44- max. 71). In diesem Punkt bestätigen die Daten dieser Untersuchung die Ergebnisse der Dana-Farber Gruppe. Im Gegensatz jedoch zu deren Untersuchung fand sich ein signifikanter Unterschied im pro-BNP, was auf subklinische Herzschäden hinweisen könnte.

Im Vergleich zu den Normwerten für die EF, in Anlehnung an die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz (Laufs 2017), liegt eine im Durchschnitt erhaltene linksventrikuläre Pumpfunktion vor. In den Kohorten 1h- und 24h-Infusion lag jeweils bei einem Patienten eine leicht verminderte EF vor. Beide Patienten waren weiblich und wurden im Rahmen einer T-ALL in der Hochrisikogruppe mit einer Anthrazyklindosis $>250\text{mg}/\text{m}^2$ behandelt. Eine Patientin war bei Diagnosestellung >10 Jahre alt, die andere 9. In mehreren Studien wurde ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Spätfolgen in Abhängigkeit von der kumulativen Anthrazyklindosis und für das weibliche Geschlecht (Silber 1993) beschrieben (Nysom 1998). Ob es sich im Rahmen dieser Dissertation um einen Zufall handelt, dass beide Patienten mit reduzierter EF weiblich sind und $>250\text{mg}/\text{m}^2$ Doxorubicin erhielten, lässt sich anhand der geringen Kohortengröße nicht feststellen und bedarf weiterer Untersuchungen.

In den meisten Studien sind insbesondere die Auswirkungen einer Anthrazyklintherapie auf den linken Ventrikel in den Fokus gestellt, jedoch können Anthrazykline auch negative Folgen für den rechten Ventrikel haben. Es gibt sogar Hinweise darauf, dass eine Affektion des rechten Ventrikels früher auftritt als die des linken Ventrikels. (Khairat 2019) In der Studie „Right ventricular 2D speckle-tracking echocardiography in children with osteosarcoma under chemotherapy“ wurden Kinder unter Anthrazyklintherapie im Rahmen eines Osteosarkoms echokardiografisch untersucht. In 12% der Fälle trat eine Verringerung der

rechtsventrikulären Funktion auf, wobei es bei 8% zu einer Erholung nach Abschluss der Therapie kam. (Khairat 2019) Eine signifikante Auswirkung auf die rechtsventrikuläre Funktion, gemessen an der TAPSE, konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden. Unabhängig von der kumulativen Anthrazyklindosis und der Infusionsdauer lag diese immer im Mittelwert zwischen 23 und 24 mm. Dies kann an der langen Zeit liegen, die zwischen Therapie und Nachuntersuchung vergangen ist. Auch in der Studie „Right ventricular 2D speckle-tracking echocardiography in children with osteosarcoma under chemotherapy“ fand sich bereits 3 Monate nach Beendigung der Therapie eine Erholung der kardialen Funktion.

Ein Einfluss der kumulativen Anthrazyklindosis auf die laborchemischen und echokardiografischen Ergebnisse konnte, im Gegensatz zu vorangegangenen Studien, im Rahmen dieser Dissertation nicht gezeigt werden. Ein möglicher Grund für den fehlenden Unterschied abhängig von der kumulativen Dosis dürfte in dem geringen Unterschied der kumulativen Dosen liegen. In der HR Gruppe lag die kumulative Anthrazyklindosis bei 264mg/m^2 , in der LR Gruppe bei 204mg/m^2 . Somit gab es kaum Patienten, die deutlich $>250\text{ mg/m}^2$ Doxorubicin erhalten haben. Dieser cut-off wurde gewählt, da mehrere Veröffentlichungen belegen, dass ein Anstieg der Kardiotoxizität bei Patienten gefunden wurde, die $>250\text{ mg/m}^2$ Anthrazykline erhalten haben (Armenian 2015). In anderen Studien jedoch ist eine signifikante echokardiografische Veränderung erst bei kumulativen Dosen von $>300\text{mg/m}^2$ (Nysom 1998) beschrieben. Diese kumulative Dosis hat kein Patient innerhalb der CoALL Studie erhalten.

Während die kumulative Dosis in dieser Studie keinen Einfluss auf das pro-BNP zeigt, ist der Einfluss der Infusionsdauer signifikant.

In der 1h Kohorte lag der Mittelwert des pro-BNP bei 62,393 (Median 48) im Vergleich zu der 24h Kohorte mit 39,808 (Median 24,5).

Pro-BNP ist ein laborchemischer Marker, der bereits in einigen Studien im Rahmen seiner prädiktiven Funktion für kardiologische Ereignisse, aber auch im Hinblick auf

seine Untersuchung als Hinweis auf subklinische linksventrikuläre Dysfunktion während und nach Anthrazyklintherapien studiert wurde.

Xiang Lu et al. fanden in einer Studie mit 149 Brustkrebspatientinnen heraus, dass bei erhöhten pro-BNP Werten direkt im Anschluss einer Anthrazyklintherapie das Auftreten kardialer Ereignisse signifikant höher liegt, als bei initial niedrigen pro-BNP Werten. Allerdings betrug hier das maximale follow-up 3,8 Jahre, es fand keine Untersuchung oder Befragung bezüglich des kardiologischen Risikoprofils statt und es handelte sich ausschließlich um erwachsene Frauen. (Xiang Lu 2019) Auch bei Überlebenden einer malignen Erkrankung im Kindesalter, an deren Behandlung Anthrazykline beteiligt waren, fanden sich in einer Studie von Mavinkurve-Groothuis et al. bei 13% erhöhte pro-BNP Werte. Diese traten insbesondere bei einer kumulativen Anthrazyklindosis von $>300\text{mg/m}^2$ auf. Inwieweit bei diesen 13% jedoch im Verlauf kardiale Ereignisse auftraten ist nicht beschrieben. (Mavinkurve-Groothuis 2009) Auch in anderen Studien wurde ein, nicht immer signifikanter, pro-BNP Anstieg beschrieben (Daugaard 2005) (Dodos 2008) (Pichon 2005) (Feola 2011). In Zusammenschau der Studien kann davon ausgegangen werden, dass ein Anstieg bzw. eine Erhöhung des pro-BNP bei asymptomatischen Patienten zumindest einen Hinweis auf kardiale Spätfolgen nach Anthrazyklintherapie darstellt. Somit könnte man davon ausgehen, dass die signifikante Erhöhung des pro-BNP in der 1h Kohorte auf kardiale Spätfolgen nach Anthrazyklintherapie hinweist. Jedoch ist es möglich, dass diese Erhöhung ebenfalls zumindest teilweise andere Hintergründe haben kann. In der 1h Kohorte sind die Probanden deutlich älter als in der 24h Kohorte. Ein Anstieg des pro-BNP mit steigendem Alter ist ebenfalls beschrieben. Bestehende kardiopulmonale Erkrankungen, wie z.B. ein Hypertonus können sich auf die Höhe des pro-BNP Wertes auswirken. Hier konnte jedoch kein Unterschied in beiden Kohorten nachgewiesen werden. Der höchste pro-BNP Wert der 1h Kohorte liegt bei einem Patienten vor, der bereits einen Aortenklappen- und Aorta ascendens Ersatz bekommen hat und in der Folge eine Endokarditis erlitt. Auch wenn bei diesem Patienten nach eigenen Angaben keine Herzinsuffizienz bekannt ist, ist hier jedoch von einem erhöhten Risiko auszugehen,

wodurch sich das pro-BNP erklären ließe. Hier sind weitere Untersuchungen mit größeren Kohorten nötig.

Die Diskrepanz bezüglich der Ergebnisse dieser Studie und der vorangegangenen Studien kann auch im Studiendesign begründet liegen. Die meisten Veröffentlichungen basieren auf multizentrischen Nachuntersuchungen. Es muss vermutet werden, dass sich die Auswertalgorithmen der Geräte unterscheiden haben. Bei den hier vorgestellten Untersuchungsergebnissen handelt es sich um eine monozentrische Studie. Die Nachuntersuchungen erfolgten jeweils an dem gleichen Gerät; lediglich die untersuchenden Ärzte differierten. Zudem war es aufgrund der langen Zeitspanne zur Primärtherapie nicht möglich weitere therapiebedingte Faktoren, die möglicherweise einen Einfluss auf die kardiovaskulären Spätfolgen haben, zu erheben. Insbesondere die Inzidenz von schweren therapieassoziierten Infektionen mit der Notwendigkeit von intensivmedizinischer Behandlung ließ sich retrospektiv nicht mehr nachvollziehen.

Zusammenfassend ergeben sich einige Hinweise darauf, dass ein Zusammenhang zwischen der Infusionsdauer der Anthrazykline und der Inzidenz von kardiologischen Spätfolgen bei Patienten, die in einem Alter von 1-18 Jahren aufgrund einer ALL im Rahmen der COALL-Protokolle COALL-85, COALL-89, COALL-92 oder COALL-97 behandelt wurden, besteht. In dieser Arbeit konnte kein vermehrtes Auftreten von kardialen Spätfolgen beobachtet werden, jedoch ergeben sich laborchemische Hinweise auf subklinische Herzschiäden. Hierzu sind weitere Untersuchungen mit größeren Kohorten notwendig.

6. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Dissertation wurden 54 Patienten, die im Rahmen einer ALL im Kindesalter nach den Therapieprotokollen COALL-85, -89, -92 oder -97 behandelt wurden und entweder eine 1h- Infusion (N=28) oder eine 24h- Infusion (N=26) der Anthrazykline erhalten haben, hinsichtlich kardialer Spätfolgen untersucht. Hierzu wurden bei jedem Teilnehmer anamnestische Daten erhoben, laborchemische Parameter wie CK, CK-MB und pro-BNP bestimmt sowie eine Echokardiografie durch die Ärzte der Herzinsuffizienzambulanz des UKE durchgeführt. Im Anschluss wurden diese Daten mit vorangegangenen Studien verglichen. In unserer Studie trat ebenso wie bei der Dana-Farber Gruppe keine signifikante Differenz der EF auf, jedoch eine signifikante Erhöhung des pro-BNP in Abhängigkeit der Infusionsdauer. Eine pro-BNP Erhöhung nach Anthrazyklintherapie im Kindesalter wie auch in dieser Studie wurde bereits mehrfach in der Literatur beschrieben und kann auf eine subklinische Herzschiädigung hinweisen. Hier sind weitere Untersuchungen größerer Kohorten nötig. Vermehrtes Auftreten kardialer Spätfolgen in Abhängigkeit der Anthrazyklindosis, konnten in dieser Studie nicht beobachtet werden, möglicherweise durch die insgesamt vergleichsweise niedrigen kumulativen Anthrazyklindosen. Hier sind weitere Untersuchungen notwendig.

In this thesis 54 patients with childhood ALL, who according to the treatment protocols COALL-85, -89, -92 or -97 received anthracyclines either as a 1-hour infusion (n=28) or as a 24-hour infusion (n=26), were examined with regard to cardiac sequelae. For this purpose, anamnestic data were collected from each participant, laboratory parameters such as CK, CK-MB and pro-BNP were determined and an echocardiography was made by the doctors at the heart failure outclinic of the UKE. These data were compared with previous studies. In our study, there was no significant difference in EF, but a significant increase in pro-BNP depending on the duration of the infusion. These results were in accordance with the findings of the Dana-Farber group,

An increase in pro-BNP after anthracycline therapy in childhood has already been described several times in the literature as well as in this study and may indicate subclinical cardiac damage. Further studies of larger cohorts are necessary here. An increased incidence of cardiac late effects depending on the anthracycline dose could not be observed in this study, possibly due to the comparatively low cumulative anthracycline doses overall. Further studies are necessary.

8. Literaturverzeichnis

Ainger L E, Bushore J, Johnson, Ito J (1971) Daunomycin: a cardiotoxic agent. *Journal of the National Medical Association*, 63(4): 261–267.

Aktories, Hofmann, Förstermann, Starke (2013) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 11. Auflage, Urban & Fischer, Elsevier GmbH, München.

Armenian S H, Hudson M M, Mulder R L, Chen M H, Constine L S, Dwyer M, Nathan P C, Tissing W J E, Shankar S, Sieswerda E, Skinner R, Steinberger J, van Dalen E C, van der Pal H, Wallace W H, Levitt G, Kremer L C M (2015) Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *The Lancet. Oncology*, 16(3):e123-36.

AWMF (2016) S1-Leitlinie 025/014: Akute lymphoblastische- (ALL) Leukämie im Kindesalter. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-014l_S1_Akute_lymphoblastische_Leukaemie_ALL_2016-04.pdf. [Stand 04.04.2021].

Bain B J, Clark D M, Wilkins B S (2011) *Bone Marrow Pathology*. John Wiley & Sons, Hoboken, NJ.

Baker K S, Syrjala K L (2018) Long-term complications in adolescent and young adult leukemia survivors. *American Society of Hematology*, 30 November, 2018(1):146-153.

Bansal N, Amdani S, Hutchins K & Lipshultz S (2018) Cardiovascular disease in survivors of childhood cancer. *Current opinion in pediatrics*, 30(5):628-638.

Battegay E (2013) *Siegenthalers Differenzialdiagnose*, 20. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Daugaard G, Lassen U, Bie P, Pedersen E B, Jensen K T, Abildgaard U, Hesse B, Kjaer A (2005) Natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline induced

reduction in left ventricular ejection fraction. *European journal of heart failure*, 7(1):87-93.

Dobke J, Heilmann J (2019) AIEOP-BFM 2017. URL: https://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/studienportal/pohkinderkrebsinfo/therapiestudien/aieop_bfm_all_2017/index_ger.html. [Stand 07.04.2021].

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

Escherich G, Tröger A, Göbel U, Graubner U, Pekrun A, Jorch N, Kaspers G, Zimmermann M, zur Stadt U, Kazemier K, Pieters R, Den Boer M L, Horstmann M, Janka G E (2011) The Long-Term Impact Of In Vitro Drug Sensitivity On Risk Stratification And Treatment Outcome In Acute Lymphoblastic Leukemia Of Childhood (CoALL 06-97). *Haematologica*, 96(6):854-62.

Feola M, Garrone O, Occelli M, Francini A, Biggi A, Visconti G, Albrile F, Bobbio M, Merlano M (2011) Cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy in breast carcinoma: effects on left ventricular ejection fraction, troponin I and brain natriuretic peptide. *International journal of cardiology*, 148(2):194-8.

Gabizon A, Shmeeda H, Barenholz Y (2003) Pharmacokinetics of pegylated liposomal Doxorubicin: review of animal and human studies. *Clinical pharmacokinetics*, 42(5):419-436.

Gruber C, Gruber S (2010) *Basics Pädiatrie*. 2. Auflage, Elsevier GmbH München.

Gupta M, Steinherz P G, Cheung N-K, Steinherz L (2003) Late Cardiotoxicity After Bolus Versus Infusion Anthracycline Therapy for Childhood Cancers. *Medical and Pediatric Oncology*, 40(6):343-7.

Gutjahr, P (2003) *Krebs bei Kindern und Jugendlichen : Klinik und Praxis der Pädiatrischen Onkologie.*, 5. Auflage, Deutscher Ärzte Verlag, Mainz.

Holmgren G, Synnergren J, Bogestål Y, Améen C, Åkesson K, Holmgren S, Lindahl A, Sartipy P (2015) Identification of novel biomarkers for doxorubicin-

induced toxicity in human cardiomyocytes derived from pluripotent stem cells. *Toxicology*, 328:102-11.

Hortobagyi G N, Frye D, Buzdar A U, Ewer M S, Fraschini G, Hug V, Ames F, Montague E, Carrasco C H, Mackay B (1989) Decreased cardiac toxicity of doxorubicin administered by continuous intravenous infusion in combination chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer*, 63(1):37-45.

Jafarzadeh S R, Thomas B S, Warren D K, Gill J, Fraser V J (2016) Longitudinal Study of the Effects of Bacteremia and Sepsis on 5-year Risk of Cardiovascular Events. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 63(4):495-500.

Janka G (1989) COALL-04-89, Kooperative ALL Studie, Therapieprotokoll, Hamburg.

Janka G (1992) Therapiestudie zur Behandlung von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie: COALL-05-92, Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Hamburg.

Janka-Schaub P D G (1997) Multizentrische Therapiestudie zur Behandlung von Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie: COALL-06-97, Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Hamburg.

Kaatsch P, Grabow D, Spix C (2019) German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2018 (1980-2017). URL: <https://www.kinderkrebsregister.de/dkkr-gb/latest-publications/annual-reports.html?L=1>. [Stand 03.05.2021].

Karow T, Lang R (2002) Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 10. Auflage, Thomas Karow, Köln.

Khairat I, Khalfallah M, Shaban A, Abu Farag I, Elkady A (2019) Right ventricular 2D speckle-tracking echocardiography in children with osteosarcoma under chemotherapy. *The Egyptian heart journal*, 71: 23.

kinderkrebsinfo (2003) CoALL-97/AML-BFM 98 follow-up. URL:
https://www.kinderkrebsinfo.de/sites/kinderkrebsinfo/content/e1676/e1738/e1756/e7198/ALL_AML_2003-02-27_ger.pdf. [Stand am 24 November 2019].

Langer T, Meitert J, Dörr H-G, Beck J-D, Paulides M (2011) Langzeitfolgen von onkologischen Erkrankungen bei Kindern - Erkennen, Vermeiden und Behandeln von Spätfolgen. Im Focus Onkologie, 7-8:39-44.

Laufs U, Anker S D, Falk V, Pieske B, Baldus S, Perings C A, Birner C (2017) Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. Kardiologe, 11:183–192.

Lefrak E, Pitha J, Rosenheim S (1973) A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. Cancer, 32(2):302-14.

Legha S S, Benjamin R S, Mackay B, Ewer M, Wallace S, Valdivieso M, Rasmussen S L, Blumenschein G R, Freireich E J (1982) Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. Annals of internal medicine, 96(2):133-9.

Levitt G A, Dorup I, Sorensen K, Sullivan I (2004) Does anthracycline administration by infusion in childhood affect late cardiotoxicity?. British Journal of Haematology, 124(4):463-8.

Lipshultz S, Colan S D, Gelber R D, Perez-Atayde A R, Sallan S E, Sanders S P (1991) Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. New England Journal of Medicine, 324(12):808-15.

Lipshultz S E, Franco V I, Miller T L, Colan S D, Sallan S E (2015) Cardiovascular Disease in Adult Survivors of Childhood Cancer. Annual Review of Medicine, 66:161-76.

Lipshultz S E, Giantris A L, Lipsitz S R, Dalton V K, Asselin B L, Barr R D, Clavell L A, Hurwitz C A, Moghrabi A, Samson Y, Schorin M A, Gelber R D, Sallan S E, Colan S D (2002) Doxorubicin Administration by Continuous Infusion Is Not

Cardioprotectiv: The Dana-Farber 91-01 Acute Lymphoblastic Leukemia Protocol. *Journal of Clinical Oncology*, 20(6):1677-82.

Lipshultz S E, Miller T L, Lipsitz S R, Neuberg D S, Dahlberg S E, Colan S D, Silverman L B, Henkel J M, Franco V I, Cushman L L, Asselin B L, Clavell L A, Athale U, Michon B, Laverdière C, Schorin M A, Larsen E, Usmani N, Sallan S E (2012) Continuous versus bolus infusion of Doxorubicin in Children with ALL: long-term Cardiac Outcomes. *Pediatrics*, 130(6):1003-11.

Mavinkurve-Groothuis Annelies M C, Groot-Loonen J, Bellersen L, Pourier M S, Feuth T, Bökkerink J P M, Hoogerbrugge P M, Kapusta L (2009) Abnormal NT-pro-BNP levels in asymptomatic long-term survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Pediatric blood & cancer*, 52(5):631-6.

Nysom K, Holm K, Lipsitz S R, Mone S M, Colan S D, Orav E J, Sallan S E, Olsen J H, Hertz H, Jacobsen J R, Lipshultz S E (1998) Relationship between cumulative anthracycline dose and late cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 16(2):545-50.

Oechsle K, Bokemeyer C (2004) Kardiotoxizität und ihre therapeutischen Optionen. *Im Focus Onkologie*, 10(35) :50-55.

Okumura K, Jin D, Takai S, Miyazaki M (2002) Beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in adriamycin-induced cardiomyopathy in hamsters. *Japanese journal of pharmacology*, 88(2):183-8.

Onkopedia (2015) Onkopedia: Leitlinien. Akute Lymphatische Leukämie (ALL). URL:<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html>. [Stand 02.02.2021].

Pichon, Cvitkovic F, Hacene K, Delaunay J, Lokiec F, Collignon M A, Pecking A P (2005) Drug-induced cardiotoxicity studied by longitudinal B-type natriuretic peptide assays and radionuclide ventriculography. *In Vivo*, 19(3):567-76.

Salzer W L, Devidas M, Carroll W L, Winick N, Pullen J, Hunger S P, Camitta B A (2010) Long-term Results Of the Pediatric Oncology Group Studies For Childhood

Acute Lymphoblastic Leukemia 1984-2001: A Report From The Children's Oncology Group. *Leukemia*, 24(2):355-70.

Schmid P, Possinger K (2006) Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms. *Zentralblatt für Gynäkologie*, 128(6):318-326.

Schuster S, Beck J. D, Calaminus G, am Zehnhoff-Dinnesen A, Langer T (2013) Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen- Erkennen, Vermeiden und Behandeln von Spätfolgen. AWMF online, Band 025/003 S1-Leitlinie: Nachsorge von krebskranken Kindern. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-003l_S1_Nachsorge_von_krebskranken_Kindern_Jugendlichen_06-2013-abgelaufen.pdf. [Stand 02.08.2020].

Schwebe M, Ameling S, Hammer E, Monzel J V, Bonitz K, Budde S, Schult K, Oswald S, Scheuch E, Grube M, Poesch A, Budde T, Ewert R, Schroeder H W S, Kroemer H K, Bien-Möller S (2015) Protective effects of endothelin receptor A and B inhibitors against doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Biochemical Pharmacology*, 94(2):109-29.

Silber J H, Jakacki R I, Larsen R L, Goldwein J W, Barber G (1993) Increased risk of cardiac dysfunction after anthracyclines in girls. *Medical and pediatric oncology*, 21(7):477-9.

Sitzmann F C (2002) *Duale Reihe Pädiatrie*, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Speyer J, Green M, Zeleniuch-Jacquotte A (1992) ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 10(1):117-27.

Tebbi C K, London W B, Friedman D, Villaluna D, De Alarcon P A, Constine L S, Mendenhall N P, Sposto R, Chauvenet A, Schwartz C L (2007) Dexrazoxane-Associated Risk for Acute Myeloid Leukemia/Myelodysplastic Syndrome and Other Secondary Malignancies in Pediatric Hodgkin's Disease. *Journal of Clinical Oncology*, 25(5):493-500.

Tjeerdsma G, Meinardi M, van der Graaf W (1999) Early detection of anthracycline induced cardiotoxicity in asymptomatic patients with normal left ventricular systolic function: autonomic versus echocardiographic. *Heart*. 81(4):419-23.

Trachtenberg B H, Landy D C, Franco V I, Henkel J M, Pearson E J, Miller T L, Lipshultz S E (2011) Anthracycline-associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Pediatric cardiology*, 32(3):342-53. Vejpongsa P, Yeh E T (2014) Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity Challenges and Opportunities. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(9):938-45.

Wuttke H (2014) *Hamburger Pharmakologie-Repetitorium*. 3. Auflage, Hamburg.

Xiang Lu, Yingying Zhao, Caiping Chen, Chao Han, Li Xue, Dan Xing, Ou Huang, Min Tao (2019) BNP as a marker for early prediction of anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Oncology Letters*, 18(5):4992-5001.

Yende S, Linde-Zwirble W, Mayr F, Weissfeld L A, Reis S, Angus D C (2014) Risk of Cardiovascular Events in Survivors of Severe Sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 189(9): 1065–1074.

Yiallourous D-B M (2013) *Kinderkrebsinfo*. URL:www.kinderkrebsinfo.de. [Stand 01.08.2015].

Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu L-S, Lyu Y L, Liu L F, Yeh E T H (2012) Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nature Medicine*, 18(11):1639-42.

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Immunphänotypische Subgruppen gemäß ihrer Antikörperexpression (AWMF 2016)	7
Abbildung 2: WHO categories of B lymphoblastic leukaemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities. (Bain 2011)	9
Abbildung 3: COALL-97/AML-BFM 98 follow-up (kinderkrebsinfo 2003)	14
Abbildung 4: Chemische Struktur der Anthrazykline	16
Abbildung 5: Kardiomyopathie nach Anthrazyklin-Therapie im Kindesalter: Anstieg der kumulativen Inzidenz in Abhängigkeit der Anthrazyklindosis. Patienten mit einer Anthrazyklindosis $\geq 250\text{mg/m}^2$ haben in den nächsten 30 Jahren nach der Krebsbehandlung in $> 7,5\%$ ein Herzversagen. (Trachtenberg 2011)	21
Abbildung 6: Teilnehmer der Patientenkohorte	29
Abbildung 7: Altersverteilung innerhalb der Kohorten bei Diagnosestellung	32
Abbildung 8: Verteilung der Immunologie unterteilt anhand der Infusionsdauer der Anthrazykline in 1h und 24h Kohorte	33
Abbildung 9: LV-EF in Abhängigkeit von der Anthrazyklindosis	42
Abbildung 10: LV-EF in Abhängigkeit von der Infusionsdauer	43

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stratifizierungskriterien der Protokolle COALL-85, COALL-89, COALL-92, COALL-97 im Vergleich (Janka 1989) (Janka 1992) (Janka-Schaub 1997)	25
Tabelle 2: Patientencharakteristika, unterteilt nach Infusionsdauer der Anthrazykline.	31
Tabelle 3: Patientendaten 1h Infusion	34
Tabelle 4: Patientendaten 24h Infusion	35
Tabelle 5: Abhängigkeit von der Infusionsdauer	40
Tabelle 6: Abhängigkeit von der kumulativen Anthrazyklindosis in mg/m^2	40

11. Anlage

Anlage 1: Einladungsschreiben

*Absender
Klinik
Adresse
Telefonnummer*

*Name Patient
Strasse, Hausnummer
Postleitzahl, Stadt*

Hamburg, den *Datum*

Einladung zur kardiologischen Untersuchung

Sehr geehrte(r) Frau/Herr *Name Patient*,

die Klinik für hämatologisch-onkologische Kinderheilkunde möchte Sie herzlich einladen, in Zusammenarbeit mit dem universitären Herzzentrum des UKE, an einer ausführlichen Nachsorgeuntersuchung des Herzens teilzunehmen.

Warum sprechen wir Sie an?

in Ihrer Kindheit erkrankten Sie an Leukämie und haben im Rahmen Ihrer Behandlung eine intensive Chemotherapie, unter anderem auch mit sogenannten ‚Anthrazyklinen‘, erhalten.

Diese Behandlung erfolgte im Rahmen der CoALL-Studien, durch die seit mehr als 30 Jahren am UKE die Behandlung von Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie erforscht wird.

Es ist schon länger bekannt, dass Anthrazykline, eines der Medikamente bei der Therapie, zu Veränderungen am Herzmuskel führen können, die lange Zeit symptomlos bleiben, und manchmal erst nach vielen Jahren zu Beschwerden führen. Die Infusionsdauer, in welcher Anthrazykline gegeben wurden, könnte dabei eine Rolle spielen. Da sich die Infusionsdauer der Anthrazykline in den 90er-Jahren deutlich geändert hat, möchten wir gern jene Patienten, die in diesem Zeitraum behandelt wurden, gezielt nachuntersuchen.

Was haben Sie davon, wenn Sie an dieser Untersuchung teilnehmen?

Durch Ihre Beteiligung bei dieser Nachuntersuchung können Sie uns helfen festzustellen, ob bei Patienten, die im Kindesalter wegen einer Leukämie mit den CoALL Protokollen

behandelt wurden, im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Personen, vermehrt kardiale Spätfolgen auftreten und ob dabei die Infusionsdauer der Anthrazykline eine Rolle spielt. Die Untersuchung bei Ihnen ist gleichzeitig ein Angebot zur Vorsorge. Für viele Spätfolgen, wie die hier untersuchten, gilt: Je früher sie erkannt werden, je besser sind die Behandlungsmöglichkeiten und umso effektiver kann langfristigen Beeinträchtigungen vorgebeugt werden.

Was beinhaltet diese Untersuchung?

Diese Untersuchung beinhaltet eine genaue Erfassung der gesundheitlichen Vorgeschichte, eine ausführliche körperliche Untersuchung, eine Ultraschalluntersuchung des Herzens sowie eine Blutentnahme zur Messung herzspezifischer Parameter. Die Untersuchungen werden im universitären Herzzentrum des UKE in Zusammenarbeit mit Frau PD Dr. Maike Rybczynski durchgeführt.

Wie viel Zeit sollten Sie mitbringen?

Sie sollten wenn möglich zwei Stunden einplanen.

Entstehen Ihnen Kosten dadurch?

Die Kosten der Untersuchungen werden von der Krankenkasse übernommen. Hierfür benötigen Sie lediglich einen Überweisungsschein Ihres Hausarztes, auszustellen für das Herzzentrum.

Für die Untersuchung stehen Termine ab dem 01.12.2015 zur Verfügung:
Immer montags und mittwochs um 15:00 Uhr oder 15:15 Uhr.

Bei Fragen bezüglich der Untersuchung oder der Studie rufen Sie mich gerne unter der Nummer *040 74105 2580* (Dr. Gabriele Escherich) an oder wenden Sie sich per E-Mail an *escherich@uke.de*.

Wir bitten Sie um eine kurze telefonische Rückmeldung unter der *040 7410 53471* (Herzinsuffizienz- und Transplantationsambulanz), ob Sie an der Studie „Kardiologische Leukämie-Nachsorge“ teilnehmen möchten und welcher der angegebenen Termine für Sie möglich wäre.

Sie finden die Herzinsuffizienzambulanz auf dem Gelände des UKE in Gebäude O70, im Erdgeschoss in Raum 11.1.

Wir bedanken uns im Voraus bei Ihnen für Ihre Mithilfe.

Mit freundlichen Grüßen

Escherich

Rybczynski

Eckert

Anlage 2: Anamnesebogen

Anamnesebogen

Patienten-Daten

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

weiblich

männlich

Größe

Gewicht

Vorerkrankungen

	ja	nein	Wenn ja, welche
1. Erkrankungen des Herzens			
1.1. Rhythmusstörung			
1.2. Bluthochdruck			
1.3. Ödemneigung			
1.4. Schwindel			
1.5. Herzklopfen			
1.6. Engegefühl im Brustraum			
1.7. Schnelle Ermüdbarkeit			
1.8. Leistungsminderung			
1.9. Kurze Bewusstseinsverluste			
2. Hormone und Stoffwechselerkrankung			
2.1. Wachstumshormonmangel			
2.2. Erkrankung der Schilddrüse			
2.3. Diabetes			
3. Infekte in den letzten Wochen			
4. Zweitmalignome			
5. Allergien			
6. Sonstige Erkrankungen			

Krankenhausaufenthalte

Alter bei Aufenthalt	Klinik	Grund für den Aufenthalt

Lebensführung

Sportliche Betätigung

Nein ja und zwar _____ (Sportart) _____ pro Woche/Monat

Appetit gut - mäßig - schlecht

Durst normal - gesteigert

Gewicht konstant - Zunahme - Abnahme kg in Woche/Monat

Alkohol nein ja Bier – Wein – Spirituosen selten-regelmäßig
seit ___ Jahren

Rauchen nein ja Zigaretten – Zigarren – Pfeifen täglich
seit ___ Jahren

Drogen nein ja und zwar _____

Medikamente:

	Häufigkeit der Einnahme	Grund der Einnahme
Regelmäßige Medikamente		
Bedarfsmedikation		

Familienanamnese

	Ja	nein	Bei wem
Plötzliche unerklärliche Todesfälle (vor dem 50. Lebensjahr) in der Familie			
Herzinfarkt			
Schlaganfall			
Bluthochdruck			
Sonstige Herzerkrankungen (wenn ja, welche)			
Erhöhter Cholesterinspiegel			
Diabetes			
Malignome			

Persönlich-Soziales

Familienstand ledig – verheiratet – geschieden – verwitwet

Kinder nein ja

Beruf:

Arbeitsunfähig nein ja seit _____

Besondere seelische Belastungen, Sonstiges:

12. Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

13. Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD Dr. Escherich, ohne deren hervorragende Betreuung und Unterstützung diese Arbeit nie möglich gewesen wäre.

Zudem gilt mein Dank Frau PD Dr. Rybczynski von der Herzinsuffizienzambulanz des UKE, die gemeinsam mit ihren Assistenzärzten die kardiologischen Nachuntersuchungen durchgeführt hat und immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Nicht zuletzt möchte ich Frau Ksenya Bakharevich für ihre unermüdliche Unterstützung und Hilfe danken.

Meinen Eltern und meinem Partner danke ich für die Geduld und die Zusprüche während meines Studiums und der Arbeit an dieser Dissertation.

14. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: