

Aus dem Comprehensive Cancer Center Mainfranken
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Ralf Bargou

Implementierung eines kardialen Begleitmonitorings im Kontext
experimenteller Tumorthherapie (insbesondere Phase I/II Studien) zur frühen
Detektion potenzieller Kardiotoxizität

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Valerie Glutsch

aus Würzburg

Würzburg, Januar 2020

Referent: Prof. Dr. med. Ralf Bargou

Korreferent: Prof. Dr. med. Roland Jahns

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 06.10.2020

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Klinische Studien/Early Clinical Trial Unit	1
1.2 Rationale.....	1
1.3 Kardiotoxizität	4
1.3.1 Anthrazykline	4
1.3.2 Targeted therapies.....	6
1.4 Fragestellung der Arbeit	10
2. Patienten und Methodik	12
2.1 Studienpopulation.....	12
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	12
2.3 Zeitplan	12
2.3.1 Elektrokardiographie	14
2.3.2 Echokardiographie	15
2.3.3 Speckle Tracking Imaging (STI)	15
2.3.4 High-sensitiveTroponin	16
2.3.5 NT-proBNP.....	17
2.3.6 6-Minuten-Gehtest mit Blutgasanalyse	18
2.3.7 Kardio-MRT	18
2.4 Datenerhebung.....	19
2.4.1 Patientenanamnese.....	19
2.4.2 Erhebung der Adverse Events anhand des CARMO-Zeitplans.....	21
2.5 Statistik	26
3. Ergebnisse	28
3.1 Rekrutierung	28
3.2 Patientencharakteristika	30
3.3 Baseline-Untersuchung	32
3.3.1 Sinustachykardie	33
3.3.2 QTc-Zeit-Verlängerung.....	34
3.3.3 Vitien.....	35
3.3.4 Höhergradige Herzrhythmusstörungen.....	35
3.3.5 High-sentitive Troponin.....	36
3.3.6 Ejektionsfraktion, ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflattern.....	36
3.3.7 Diagnostische Instrumente	38
3.4 Untersuchungen nach 2 Stunden, 7 Tagen und 28 Tagen.....	39

3.5	Erste große CARMO-Untersuchung	41
3.5.1	Sinustachykardie	42
3.5.2	Sinusbradykardie	45
3.5.3	Troponin, kardialer Thoraxschmerz, ACS und Myokardinfarkt	46
3.5.4	Diastolische Dysfunktion.....	48
3.5.5	Klappenvitien	49
3.5.6	Pulmonal arterieller Druck	51
3.5.7	Supraventrikuläre Tachykardie	52
3.5.8	Vorhofflimmern	53
3.5.9	Diagnostische Instrumente	53
3.5.10	Risikofaktoren für das Auftreten kardialer Adverse Events	54
3.5.11	Speckle Tracking Imaging (STI)	60
3.6	Zweite große CARMO-Untersuchung.....	70
3.6.1	Ventrikuläre Tachykardie	71
3.6.2	High-sensitive Troponin	74
3.6.3	Hypoxie.....	76
3.6.4	Diagnostische Instrumente	76
3.6.5	Risikofaktoren für das Auftreten kardialer Adverse Events	77
3.7	NT-proBNP	82
3.8	6-Minuten-Gehtest und BGA	83
3.9	Experimentelle Medikamente	85
4.	Diskussion.....	87
4.1	Der Zeitplan	87
4.1.1	Elektrokardiographie.....	90
4.1.2	Langzeit-Elektrokardiographie	91
4.1.3	Echokardiographie.....	92
4.1.4	Global Longitudinal Strain.....	94
4.1.5	High-sensitive Troponin	95
4.1.6	Kardio-MRT	96
4.1.5	Zeitliche Intervalle und individuelle Anpassung des CARMO-Zeitplans	97
4.1.6	Durchführbarkeit/Organisation.....	101
4.2	Kardiale Komorbidität und Risikofaktoren im CARMO-Kollektiv.....	101
4.3	Sinustachykardie	104
4.4	Identifikation kardiotoxischer Wirkungen durch den CARMO-Zeitplan	106
4.4.1	MEK-Inhibitoren	106

4.4.2 Weitere Medikamente.....	108
4.5 Limitationen und methodische Einschränkungen	109
4.6 Ausblick	112
5. Zusammenfassung	114
6. Literaturverzeichnis.....	116
7. Anhang.....	127

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: CARMO-Zeitplan mit Untersuchungszeitpunkten und –methoden	14
Abbildung 2: Rekrutierung vs. Rekrutierungsziel	28
Abbildung 3: Studienpopulation.....	30
Abbildung 4: Anzahl der detektierten AE durch die diagnostischen Instrumente zur Baseline.....	38
Abbildung 5: Pat. #11, EKG unter HDAC-Inhibitor nach 2h	40
Abbildung 6: Pat. #16, EKG unter PI3K-Inhibitor nach 3 Monaten.....	44
Abbildung 7: Anzahl der detektierten AE durch die diagnostischen Instrumente nach 3 Monaten.....	53
Abbildung 8: Summe der detektierten AE bei Patienten ohne und mit kardialer Vorerkrankung.....	56
Abbildung 9: Adverse Events pro Patient in den Risikokollektiven nach 3 Monaten	58
Abbildung 10: GLS (%) zur Baseline und nach 3 Monaten	61
Abbildung 11: Veränderung des GLS unter Therapie mit MEK-Inhibitor + Docetaxel	62
Abbildung 12: LVEF- und GLS-Verlauf unter Therapie mit MEK-Inhibitor + Docetaxel	63
Abbildung 13: Pat. #23; Longitudinal systolic strain zur Baseline und nach 3 Monaten	64
Abbildung 14: Pat. #29: Therapieverlauf (LVEF, Troponin, GLS)	66
Abbildung 15: Pat. #29: Vergleich der Verläufe von LVEF, Troponin und GLS unter Therapie mit MEK-Inhibitor + Docetaxel	66
Abbildung 16: Pat. #36; Longitudinal systolic strain zur Baseline und nach 3 Monaten	68
Abbildung 17: Pat. #36: Therapieverlauf (LVEF, Troponin, GLS)	68
Abbildung 18: Pat. #36: Vergleich der Verläufe von LVEF, Troponin und GLS unter Therapie mit MEK-Inhibitor + Docetaxel	69
Abbildung 19: Pat. #55; Diastolische Funktion zur Baseline und nach 3 Monaten	70

Abbildung 20: Pat. #9, LZ-EKG unter HDAC-Inhibitor nach 6 Monaten.....	73
Abbildung 21: Pat. #55: Verlauf des High-sensitive Troponins unter MEKi + Docetaxel	75
Abbildung 22: Anzahl der detektierten AE durch die diagnostischen Instrumente nach 6 Monaten.....	77
Abbildung 23: Detektierte Adverse Events bei Patienten ohne und mit kardialer Vorerkrankung nach 6 Monaten	79
Abbildung 24: Adverse Events pro Patient in den Risikokollektiven nach 6 Monaten	81
Abbildung 25: Empfehlungen	98

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika zur Baseline	20
Tabelle 2: CTCAE - Cardiac disorders, Investigations, respiratory disorders nach [51]	22
Tabelle 3: Studienmedikamente	29
Tabelle 4: Alter und Geschlecht	30
Tabelle 5: CVRF	31
Tabelle 6: Kardiale Vorerkrankungen	31
Tabelle 7: Vortherapien	32
Tabelle 8: Inzidenz von Adverse Events zur Baseline	33
Tabelle 9: Sinustachykardien Grad 2 (Baseline)	34
Tabelle 10: QTc-Zeit-Verlängerungen Grad 2 (Baseline).....	35
Tabelle 11: Supraventrikuläre Tachykardien Grad 2 (Baseline).....	36
Tabelle 12: Ventrikuläre Arrhythmie Grad 2 (Baseline).....	36
Tabelle 13: EF ≤ 50% Grad 2 (Baseline).....	37
Tabelle 14: Adverse Events nach 3 Monaten.....	42
Tabelle 15: Sinustachykardien Grad 2 nach 3 Monaten	43
Tabelle 16: Sinusbradykardie Grad 2 nach 3 Monaten	46
Tabelle 17: High-sensitive Troponin Grad 1 nach 3 Monaten	46
Tabelle 18: High-sensitive Troponin Grad 3 nach 3 Monaten	47
Tabelle 19: Diastolische Dysfunktion Grad 2 nach 3 Monaten.....	49
Tabelle 20: Aortenklappeninsuffizienz Grad 2 nach 3 Monaten.....	49
Tabelle 21: Mitralklappeninsuffizienz Grad 2 nach 3 Monaten.....	50
Tabelle 22: Trikuspidalinsuffizienz Grad 2 nach 3 Monaten.....	51
Tabelle 23: sPAP-Erhöhung Grad 2 nach 3 Monaten	51
Tabelle 24: Supraventrikuläre Tachykardie Grad 2 nach 3 Monaten	52
Tabelle 25: Vorhofflimmern Grad 2 nach 3 Monaten	53
Tabelle 26: AE, kardial gesund vs. kardial vorerkrankt nach 3 Monaten	55
Tabelle 27: Risikofaktoren für das Auftreten kardialer Adverse Events nach 3 Monaten	57
Tabelle 28: Risikofaktoren für das Auftreten von ≥ 3 Adverse Events	59
Tabelle 29: Risikofaktoren für das Auftreten höhergradiger Adverse Events....	59

Tabelle 30: GLS zur Baseline und nach 3 Monaten.....	60
Tabelle 31: GLS bei Patienten mit MEK-Inhibitor + Taxan.....	61
Tabelle 32: Pat. #23; Echokardiographie und GLS.....	64
Tabelle 33: Pat. #29; Echokardiographie und GLS.....	65
Tabelle 34: Pat. #36; Echokardiographie und GLS.....	67
Tabelle 35: Pat. #55; Echokardiographie und GLS.....	69
Tabelle 36: Adverse Events nach 6 Monaten.....	71
Tabelle 37: Ventrikuläre Tachykardie nach 6 Monaten.....	72
Tabelle 38: High-sensitive Troponin Grad 1 nach 6 Monaten.....	74
Tabelle 39: High-sensitive Troponin Grad 3 nach 6 Monaten.....	75
Tabelle 40: Medical History High-sensitive Troponin Grad 1 nach 6 Monaten .	76
Tabelle 41: Hypoxie Grad 2 nach 6 Monaten.....	76
Tabelle 42: AE, kardial gesund vs. kardial vorerkrankt nach 6 Monaten	78
Tabelle 43: Risikofaktoren für das Auftreten kardialer Adverse Events nach 6 Monaten	80
Tabelle 44: Risikofaktoren für das Auftreten von 2 Adverse Events	81
Tabelle 45: Risikofaktoren für das Auftreten höhergradiger Adverse Events....	82
Tabelle 46: Gehstrecken im 6-Minuten-Gehtest.....	83
Tabelle 47: Ergebnisse der BGA zur Baseline, nach 3 und 6 Monaten	85
Tabelle 48: Hypoxie und 6-Minuten-Gehtest nach 6 Monaten	85

Abkürzungsverzeichnis

AB	antibody (dt. Antikörper)
Abb.	Abbildung
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AE	Adverse Event (dt. unerwünschtes Ereignis)
aHT	arterielle Hypertonie
AML	Akute myeloische Leukämie
AVNRT	AV-Knoten-Reentry-Tachykardie
B-CLL	Chronische lymphatische Leukämie (B-Zell-Lymphom)
Bpm	Beats per minute (dt. Schläge pro Minute)
BSA	Body Surface Area (dt. Körperoberfläche)
bzw.	beziehungsweise
Ca	Karzinom
cGy	Centigray
cMRT	kardiale Magnetresonanztomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CVRF	kardio-vaskuläre Risikofaktoren
d	Tag
DD	Differentialdiagnose
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
DM	Diabetes mellitus
ECG	Elektrokardiographie
Echo	Echokardiographie
EF	Ejektionsfraktion
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EKG	Elektrokardiographie
ESMO	European Society of Medical Oncology
Foll. Lymphom	Follikuläres Lymphom
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GLS	Global longitudinal Strain
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
h	Stunde

HD	high-dose (dt. Hochdosis)
Her2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
IVSd	diastolisches Interventrikularseptum
KHK	Koronare Herzkrankheit
KOF	Körperoberfläche
LAHB	Linksanteriorer Hemiblock
LZ-EKG	Langzeit-Elektrokardiographie
LVPWd	diastolische linksventrikuläre Hinterwand
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
ml	Milliliter
MM	Multiples Myelom
mo	Monat
ms	Millisekunden
MUGA	Multigated acquisition scan
MW	Mittelwert
ng	Nanogramm
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer
NSTEMI	Non-ST-Elevation Myocardial Infarction
NT-pro-BNP	N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide
OP	Operation
o.g.	oben genannt
P	P-Wert
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
Pat-ID	Patienten-Identifikationsnummer
RSB	Rechtsschenkelblock
SD	Standardabweichung
sPAP	systolischer pulmonal arterieller Druck
STI	Speckle Tracking Imaging
TDE	Tissue Doppler Echokardiographie
TEE	Transösophageale Echokardiographie
T-NHL	T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
TTE	Transthorakale Echokardiographie

TP53	Tumor Protein 53
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
Wo	Wochen
Z.n.	Zustand nach
6MWT	Six-Minute-Walk-Test (dt. Sechs-Minuten-Gehtest)
µl	Mikroliter
vs	versus

1. Einleitung

„CARMO“ steht kurz für kardiologisches Monitoring. Es beschreibt die Implementierung eines systematischen und prospektiven kardialen Begleitmonitorings im Rahmen von frühen onkologischen Therapiestudien.

1.1 Klinische Studien/Early Clinical Trial Unit

Die zentrale Aufgabe onkologischer Forschung besteht in der Entwicklung effektiver und sicherer Therapien. In frühen klinischen Studien werden diese experimentellen, erstmals einem Menschen zu verabreichenden Substanzen („First-in-Human“), hinsichtlich Verträglichkeit und Dosis (Phase I) sowie Wirksamkeit (Phase II) unter definierten Rahmenbedingungen erprobt. Im Rahmen des Comprehensive Cancer Center Mainfranken (CCCM) dient die Early Clinical Trial Unit (ECTU) als interdisziplinäre Einrichtung zur logistisch und strukturell optimalen Durchführung früher klinischer Studien (Phase I und II).

1.2 Rationale

In experimentellen onkologischen Therapiestudien werden schwer kranke Patienten behandelt, deren maligne Grunderkrankung bereits einen wesentlichen Risikofaktor für das Auftreten kardialer Adverse Events (=unerwünschte Ereignisse) darstellt. Zudem treten Krebserkrankungen gehäuft bei Patienten höheren Alters auf [1]. Ältere Patienten präsentieren auch ohne maligne Grunderkrankung Komorbiditäten, die häufig das Herz-Kreislaufsystem betreffen [2]. Kurz: Onkologische und kardiologische Erkrankungen koinzidieren in einer Vielzahl unserer Patienten. In der Gesamtheit führen somit die Prävalenz altersabhängiger kardialer Vorerkrankungen sowie die maligne Grunderkrankung selbst zu einer erhöhten und häufig klinisch relevanten kardialen Morbidität. Das Patientenkollektiv in frühen klinischen Studien weist folglich ein nicht zu vernachlässigendes Risiko für die Entwicklung einer kardialen Schädigung oder einer Aggravation eines bereits bestehenden pathologischen Zustandes unter onkologischer Therapie auf.

Hinzu kommt der derzeitige Vormarsch personalisierter Medizin mit gezielter „targeted“ Therapie des Tumors durch Signalweginhibition. Eine Vielzahl dieser

zellulären Signalwege unterstützt einerseits das Wachstum des Tumors und spielt andererseits eine zentrale Rolle in Zellen anderer Organsysteme. Hinsichtlich des Organs Herz bzw. des Kardiomyozyten publizierten Lal et al. anschaulich zentrale zelluläre Signalwege [3].

Einige dieser für das Signaling des Kardiomyozyten zentralen Enzyme stellen gleichzeitig das Inhibitionsziel neuer onkologischer Substanzen dar. Sowohl der PI3K-AKT- als auch der RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweg spielen eine zentrale Rolle in Kardiomyozyten sowie auch in der Pathogenese diverser Tumore. Bei Inhibition einzelner Kinasen dieser Signalwege (z.B. PI3K oder MEK) ist somit neben dem erwünschten anti-Tumoreffekt eine kardiotoxische Wirkung z.B. in Form von Zelluntergang denkbar [4]. Daher sollte die Erfassung subklinischer sowie klinisch auffälliger Nebenwirkungen schon im dynamischen Prozess früher klinischer Forschung stetig evaluiert werden. Eine systematische Erweiterung des kardiologischen Monitorings im Rahmen früher klinischer Studien zur frühzeitigen Detektion von Kardiotoxizität erscheint somit auch vor diesem Hintergrund überfällig.

In verschiedenen Publikationen werden ähnliche Vorschläge zur kardiologischen Betreuung onkologischer Patienten unter Chemo- oder einer zielgerichteten Therapie gemacht. Zunächst soll - wie beispielweise von Oechsle et al. 2009 vorgeschlagen - bei jedem Patienten das kardiovaskuläre Risikoprofil erfasst werden [5]. Im 2011 erschienenen Statement Paper der Heart Failure Association der European Society of Cardiology (ESC) [2] und in einer Veröffentlichung von Rottlaender et al. [6] aus demselben Jahr wird die Erhebung kardialer Leitsymptome wie Dyspnoe, Ödeme und alltägliche Abgeschlagenheit vor und unter Therapie empfohlen. Zudem werden standardmäßig eine klinische Untersuchung, Elektrokardiogramme und Echokardiographien zur Beurteilung der Herzfunktion angeraten. Bei Auftreten kardialer Symptome, einer Pathologie im EKG oder in der Echokardiographie sei eine genaue kardiologische Abklärung sowie ggf. eine „symptom-getriggerte“ Therapie mit z.B. ACE-Hemmern oder Beta-Blockern in Erwägung zu ziehen. Im oben genannten Statement Paper der ESC aus dem Jahr 2011 zum Thema Kardiotoxizität verschiedener onkologischer

Therapien wird außerdem ausdrücklich darauf hingewiesen, dass ein kardiales Monitoring auch schon im Rahmen klinischer Studien von Relevanz sein sollte [2], da eine mögliche Kardiotoxizität aus präklinischen Studien häufig nicht verlässlich vorhersehbar sei [4]. Neben der Erfassung der kardiovaskulären Grunderkrankungen der Patienten, wird ein kardiales Monitoring sowie eine genaue Dokumentation der detektierten kardialen Nebenwirkungen vorgeschlagen [2].

Kritisch hinterfragt werden muss die wissenschaftliche Basis der Empfehlungen. Altena et al. fassten in einem 2009 publizierten Review die Evidenzlevel der bis zum damaligen Zeitpunkt veröffentlichten Empfehlungen zusammen. Randomisierte kontrollierte Studien zur Evaluation kardialer Monitoringprogramme bei zugelassenen (kardiotoxischen) Medikamenten existierten gemäß dieser Arbeitsgruppe nicht. Die Anwendung von Echokardiographie, Elektrokardiographie und kardialen Biomarkern im Rahmen kardialer Monitoringprogramme unter Therapie mit Anthrazyklinen, anderen Chemotherapeutika oder zielgerichteten Therapien beruhten lediglich auf individuellen Kohortenstudien (Evidenzlevel 2b) [7]. Unsere Literaturrecherche zu kardialen Monitoringempfehlungen speziell im Rahmen früher klinischer Studien in pubmed unter den Stichwörtern „cardiotoxicity of anticancer treatments“, „cardiotoxicity in oncological clinical trials“, „cardiac monitoring in oncological clinical trials“ blieb bis auf den oben zitierten kurzen Abschnitt im Statement Paper der ESC mit der Forderung nach einem gründlichen kardialen Assessment bereits vor und während der klinischen Erprobung neuer Medikamente ohne Ergebnis.

Das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderte CARMO-Projekt stellt die Implementierung eines kardialen Monitorings für Patienten unter experimenteller Tumorthherapie in frühen klinischen Studien dar. Damit adressiert dieses Projekt die obig beschriebenen Forderungen durch eine systematische und prospektive Erhebung in Form einer Beobachtungsstudie (CARMO, Rekrutierungsstart 2011).

1.3 Kardiotoxizität

Die Definition von Kardiotoxizität wird vom „National Cancer Institute“ wie folgt angegeben: „Toxicity that effects the heart.“

Hinter dieser sehr einfachen Definition steckt allerdings ein weitreichenderes Gebiet medikamentenassoziierter kardialer Nebenwirkungen. Hierunter fallen im Wesentlichen EKG-Veränderungen, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz sowie ein akutes Koronarsyndrom bis hin zum Myokardinfarkt. Für die Entwicklung eines möglichst optimalen Monitoringschedules (= Zeitplan), der grundsätzlich alle relevanten kardialen Nebenwirkungen detektieren kann, sind die o.g. bisherigen Empfehlungen zum kardialen Monitoring kardiotoxischer onkologischer Therapeutika zu beachten [2, 5-7].

1.3.1 Anthrazykline

Kardiotoxizität als unerwünschte und häufig dosislimitierende Nebenwirkung onkologischer Therapien wurde in der Vergangenheit vor allem für Anthrazykline wie Doxorubicin, Daunorubicin und Epirubicin entdeckt und erforscht. Anthrazykline sind aus der Bakteriengattung *Streptomyces* isolierte Antibiotika, die als interkalierende Chemotherapeutika für verschiedene solide und hämatologische maligne Erkrankungen Anwendung finden. Nicht nur akute Kardiotoxizität wie ST-Streckenhebungen, supraventrikuläre und ventrikuläre Herzrhythmusstörungen während der Infusion von Anthrazyklinen, sondern insbesondere späte, dosisabhängige kardiale Schädigung, die durch Einschränkung der linksventrikulären systolischen Funktion zur charakteristischen anthrazyklininduzierten Kardiomyopathie führt, sind ein Jahr bis Jahrzehnte nach anthrazyklinhaltiger Chemotherapie beschrieben [8-10] und dem onkologisch tätigen Arzt gut vertraut.

Ätiologisch gilt in erster Linie die Entstehung freier Radikale und damit oxidativer Stress als Triggerfaktor für myokardiale Apoptose, Membranschäden, Veränderungen in der genetischen Expression und Proteinaktivität, sowie für die Entstehung von DNA-Schäden als wesentliche pathophysiologische Grundlage der anthrazyklininduzierten Kardiotoxizität [8].

Aufgrund ihrer guten onkologischen Wirksamkeit sind Anthrazykline jedoch zentraler Bestandteil vieler onkologischer Therapieregime und werden weiterhin für die Behandlung solider Tumore (z.B. in der Adjuvanz bei Mamma-Carcinom) und hämato-onkologischer Erkrankungen (z.B. Leukämien, Lymphome) eingesetzt. Um kardiotoxische Früh- und vor allem Spätfolgen möglichst frühzeitig zu detektieren bzw. einer anthrazyklininduzierten Kardiomyopathie vorzubeugen, wurden kardiologische Monitoringprogramme für Patienten während und nach einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie entwickelt [11, 12]. Außerdem wurden für die verschiedenen Anthrazykline kumulative Höchstdosen definiert, die nicht überschritten werden sollten: Daunorubicin 550 mg/m² KOF, Doxorubicin 450-550 mg/m² KOF, Idarubicin 120 mg/m² KOF und Epirubicin 900-1000 mg/m² KOF [13-16].

Für pädiatrische Patienten publizierten Steinherz et al. bereits 1992 kardiale Monitoring-Leitlinien auf Basis der damals existierenden Literatur bezüglich kardiotoxischer Wirkungen von Anthrazyklinen, der zum damaligen Zeitpunkt etablierten Methoden und Normen eines kardialen Monitorings für Kinder und der Expertise der Autoren [17]:

- Elektrokardiogramm und Echokardiographie zur Baseline (= Untersuchung vor erster Medikamentengabe)
- Echokardiographie vor jeder Anthrazyklingabe mit einer Dosis kleiner und größer 300mg/m²
- Echokardiographie und Radionuklidangiographie vor jeder Anthrazyklingabe mit einer Dosis ≥ 300 mg/m² und zusätzlicher mediastinaler Radiatio von ≥ 1000 cGy
- Zusätzliche Radionuklidangiographie ab einer kumulativen Anthrazyklindosis ≥ 400 mg/m² ohne mediastinale Radiatio
- Nach Beendigung der Therapie sollten im Abstand von drei, sechs und zwölf Monaten Follow-up-Echokardiographien sowie nach zwölf Monaten zusätzlich ein EKG und eine Radionuklidangiographie stattfinden

Tatsächlich sind mittlerweile regelmäßige EKG- und Echokardiographie-Untersuchungen vor und während zytostatischer Therapie mit Anthrazyklinen

Bestandteil gängiger Leitlinienempfehlungen und sind in der täglichen onkologischen Praxis etabliert [18, 19].

1.3.2 Targeted therapies

Seit einigen Jahren erzielt man mit zielgerichteten Therapien (= targeted therapies) im Bereich der Onkologie große Erfolge [20-25]. Diese sogenannten „targeted therapies“ werden im Rahmen von experimentellen Therapiestudien der Phase I/II entwickelt und stellen im klinischen Alltag bereits wirkungsvolle Ergänzungen oder sogar Alternativen zu konventionellen Chemotherapien oder einer Radiatio dar. Im Vergleich zu bewährten Chemotherapeutika greifen diese neuen zielgerichteten Therapien (z.B. Multikinase-Inhibitoren, monoklonale oder bispezifische Antikörper) in mutierte oder aktivierte Signalwege maligner Zellen ein. Trotz der häufig sehr erfolgreichen und vergleichsweise nebenwirkungsarmen zielgerichteten Therapie stellt sich dennoch auch hier die Frage nach Toxizität auf andere Organsysteme. Während klinischer Studien bzw. z.T. auch erst nach Zulassung einiger dieser neuen Medikamente ergab sich, dass auch die gezielt auf Moleküle, Antigene und Kinasen in Tumorzellen wirkenden Substanzen in Signalwege nicht-maligner Zellen verschiedener Organe eingreifen können und auf diesem Wege eine Toxizität verursachen. Eine wesentliche und bisher unterschätzte Nebenwirkung scheint die Kardiotoxizität zu sein [2].

Dabei sind zwei grundsätzlich verschiedene Toxizitätsmechanismen zielgerichteter Medikamente zu unterscheiden. Die on-target Toxizität beruht auf der Tatsache, dass für Krebszellen überlebenswichtige Signalwege ebenso Schlüsselrollen in Zellen anderer Organsysteme wie beispielsweise in Kardiomyozyten übernehmen [26]. Dies kann bei Inhibition dieser Signalwege zu unerwünschten Wirkungen führen. Den zweiten Toxizitätsmechanismus stellt die off-target Toxizität dar. Hier kann es durch eine unbeabsichtigte Inhibition weiterer Signalwege durch sogenannte Multikinaseinhibitoren zu Nebenwirkungen kommen [26].

Im Folgenden werden einzelne zielgerichtete Substanzen mit bereits nachgewiesener kardiotoxischer Wirkung beispielhaft erläutert.

Imatinib

Imatinib ist ein Tyrosinkinaseinhibitor, der erfolgreich in der Behandlung der Philadelphia-Chromosom-positiven chronisch myeloischen Leukämie sowie der gastrointestinalen Stromatumoren eingesetzt wird [27, 28]. Der sogenannte „small-molecule Inhibitor“ blockiert selektiv und kompetitiv die ATP-Bindungsstelle und damit die Tyrosinkinaseaktivität verschiedener Zielstrukturen wie z.B. c-Abl, Bcr-Abl, c-kit oder den PDGF-Rezeptor [29].

Bei sehr guter onkologischer Wirksamkeit mit oft dauerhafter molekularer Remission bei über 70% der CML-Patienten schienen zunächst keinerlei kardiotoxische Nebenwirkungen aufzutreten [30]. Kerkela et al. berichteten jedoch von zehn Patienten, die unter der Therapie mit Imatinib (im Mittel nach $7,2 \pm 5,4$ Monaten) bei ursprünglich normaler linksventrikulärer systolischer Funktion eine Herzinsuffizienz des Stadiums NYHA 3-4 entwickelten. Somit bestand die Sorge, dass einer der Angriffspunkte dieses zielgerichteten Moleküls eine wichtige Überlebensfunktion in Kardiomyozyten haben könnte. In weiteren Experimenten der gleichen Gruppe wurde die Inhibition von c-Abl als mögliche Ursache der Kardiotoxizität detektiert [31].

In einem Brief bezüglich der Arbeit von Kerkela et al. wiesen Distler et al. auf den zum damaligen Zeitpunkt geringen Anteil an Patienten hin, die unter einer Therapie mit Imatinib einen Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion entwickelten. Zudem postulierten sie, dass dies im Vergleich zum Gesamtkollektiv der damals bereits mit Imatinib behandelten Patienten sehr gering erscheine. Weiterhin wird darauf hingewiesen, dass einige der zehn beschriebenen Patienten bereits kardial vorerkrankt waren und daher eine mögliche Aggravation einer bereits vorbestehenden kardialen Dysfunktion durch Imatinib am ehesten denkbar wäre [32]. Unterstützende Daten lieferte die Arbeitsgruppe um Perik et al. ein Jahr später, die in einem Kollektiv von 55 Patienten unter Therapie mit Imatinib lediglich einen Fall von symptomatischer Herzinsuffizienz bei einem bereits kardial vorerkrankten Patienten verzeichnen konnten [33]. Zusammenfassend erscheint ein kardiales Monitoring somit

insbesondere bei kardial vorerkrankten Patienten gemäß der Empfehlung von Distler et al. sinnvoll [32].

Trastuzumab

Trastuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der erfolgreich bei Her2/neu-Rezeptor positiven Brustkrebspatientinnen sowie bei Her2/neu-Rezeptor positivem Magenkarzinom eingesetzt wird. Eine toxische, pathogenetisch nicht eindeutig geklärte Kardiomyopathie unter Behandlung mit Trastuzumab scheint erwiesen [34]. Die mit der Aufgabe der kardialen Überwachung und Aufarbeitung der Trastuzumab Trials betraute Expertengruppe (Independent Cardiac Review and Evaluation Committee) formulierte schließlich folgende Aspekte der trastuzumababhängigen Kardiotoxizität:

- Kardiomyopathie mit Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF).
- Herzinsuffizienz-assoziierte Symptome.
- Herzinsuffizienz-assoziierte Zeichen wie Tachykardie oder/und S3-Gallop-Rhythmus.
- Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion um $\leq 5\%$ im Vergleich zu Baseline auf weniger als 55% mit begleitenden Symptomen der Herzinsuffizienz oder Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion um $\geq 10\%$ auf weniger als 55 % ohne begleitende Symptome der Herzinsuffizienz [35, 36].

Im Gegensatz zur kardiotoxischen Wirkung von Anthrazyklinen (Typ I Kardiotoxizität) tritt unter Trastuzumab eine dosisunabhängige und meist reversible Kardiotoxizität (Typ II Kardiotoxizität) auf. Die Inhibition des ErbB2-Signalweges durch Bindung an den zellmembranständigen Rezeptor für epidermale Wachstumsfaktoren, der Wachstums-, Reparatur- und Überlebensvorgänge in Kardiomyozyten vermittelt, scheint für die Entwicklung kardialer Nebenwirkungen von zentraler Bedeutung zu sein [37]. Weiter ist anzumerken, dass Patientinnen mit nach stattgehabter oder parallel

verabreichter anthrazyklinhaltiger Chemotherapie ein erhöhtes Risiko aufweisen, kardiale Nebenwirkungen zu entwickeln [35, 38].

Zur Überwachung der oftmals sehr gut wirkenden Therapie mit Trastuzumab erscheint somit ein engmaschiges kardiales Monitoring vor, während und nach Therapie indiziert. Die Literatur zu Kardiotoxizität unter Trastuzumab empfiehlt in erster Linie echokardiographische Kontrollen der linksventrikulären Pumpfunktion sowie eine anamnestischen Erhebung von Herzinsuffizienz-assoziierten Symptomen [39, 40].

Kürzlich sind Risikofaktoren wie Alter über 60 Jahre, eine LVEF < 55% zu Baseline sowie eine antihypertensive Therapie als gute Prädiktoren einer möglichen kardialen Schädigung bei Brustkrebspatientinnen nach einer Therapie mit den Chemotherapeutika Doxorubicin, Cyclophosphamid und Paclitaxel sowie zusätzlich Trastuzumab erkannt worden [41]. Um hochgradig effiziente kardiovaskuläre Monitoringkonzepte zu entwickeln, die möglichst die Patientensicherheit erhöhen, eine ggf. notwendige Dosisreduktion vermeiden lassen und damit gleichzeitig die potentielle Effektivität der medikamentösen Tumortherapie gewährleisten, wären jedoch nach allgemeiner Expertenmeinung weitere klinische Studien erforderlich [42].

Sorafenib

Ein Beispiel für die Entdeckung möglicher kardialer Nebenwirkungen eines neuen onkologischen Medikaments nach Zulassung ist der Multikinaseinhibitor Sorafenib. Das Medikament wird erfolgreich beim nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinom sowie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom eingesetzt [43, 44]. Aktuell wird der klinische Nutzen von Sorafenib auch für andere Entitäten geprüft (z.B. AML). Eine klinische Studie mit Sorafenib bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom warf allerdings den Verdacht auf eine kardiotoxische Wirkung des Medikaments auf. Die Patienten zeigten erhöhte Blutdruckwerte sowie weitere Adverse Events wie Vorhofflimmern, Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz [45]. Schmidinger et al. empfehlen daher eine „kardiologische Betreuung“ unter Therapie mit Sorafenib.

1.4 Fragestellung der Arbeit

Das primäre Ziel der Arbeit ist die Implementierung eines erweiterten kardialen Begleitmonitorings im Rahmen der Erprobung experimenteller zielgerichteter Therapien in klinischen Studien der Phase I und II. Dabei soll eine mögliche Kardiotoxizität durch eine umfassende sensitive Diagnostik frühzeitig detektiert und die Patientensicherheit bei teilweise erstmalig im Menschen („First in human“) erprobten Wirkstoffen optimiert werden, idealerweise ohne das onkologische Behandlungskonzept unterbrechen oder beenden zu müssen.

Der festgelegte Algorithmus wird evaluiert hinsichtlich

- a) des Nutzens der zusätzlich zum Studienprotokoll eingesetzten diagnostischen Instrumente (LZ-EKG, Strain Imaging, high-sensitive Troponin T, NT-proBNP, 6-Minuten-Gehtest mit Blutgasanalyse) sowie
- b) der Effektivität der Zeitpunkte ihres Einsatzes und
- c) der zeitlichen Intervalle zwischen ihren Einsätzen.

Diese Evaluation soll auf Grundlage unserer Monitoringergebnisse durchgeführt werden und somit als Basis für verbesserte datenbasierte Empfehlungen dienen.

Überdies besteht durch CARMO die Möglichkeit einer

- a) frühzeitigen Detektion medikamentenspezifischer elektrokardiographisch darstellbarer, bildgebend fassbarer oder laborchemisch messbarer kardialer Nebenwirkungseffekte und folglich die Möglichkeit einer
- b) Mitigierung bzw. Kontrolle der Toxizität durch
 1. Absetzen des Medikaments,
 2. Dosisreduktion,
 3. kardioprotektive Maßnahmen.

In diesem Zusammenhang wäre somit wünschenswert, höhergradige Adverse Events zu verhindern bzw. bei Auffälligkeiten frühzeitig therapeutisch eingreifen zu können, um den Patienten eine sichere Fortführung der experimentellen Therapie zu ermöglichen. Die Detektion einzelner kardiotoxischer Substanzen stellt nicht das übergeordnete Ziel unseres Projekts dar. Mögliche Hinweise auf

kardiotoxische Wirkungen einzelner Medikamente sollten jedoch Anlass zur weiteren systematischen Aufarbeitung geben.

2. Patienten und Methodik

2.1 Studienpopulation

Das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderte Projekt stellt eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie dar und wird als interdisziplinäre Kooperation zwischen der ECTU des CCCM und dem Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum „Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz“ (DZHI) durchgeführt (BMBF 01EO1004 und 01EO1504). Die Durchführung der Studie wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg genehmigt (Aktenzeichen: 69/11). Wir identifizierten über einen Zeitraum von 10/2011 bis 01/2015 90 Studienpatienten der ECTU und der Interdisziplinären Studienambulanz für solide Tumore (ISAST) für das CARMO-Projekt. Jeder der 90 Patienten, der an einer frühen onkologischen Studie entsprechend der studienspezifischen Auswahlkriterien teilnahm, wurde von ärztlicher Seite über das kardiologische Begleitmonitoring im Rahmen des CARMO-Projekts aufgeklärt und unterschrieb eine Einwilligungserklärung vor Beginn jeglicher diagnostischer Maßnahmen.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Voraussetzung für die Teilnahme an CARMO war der Einschluss in eine onkologische Phase-I/II Studie der ECTU oder Teilnahme an einer Phase-III Studie mit potenziell kardiotoxischen Substanzen. Somit mussten die Patienten die Einschlusskriterien der jeweiligen experimentellen onkologischen Therapiestudie erfüllen.

2.3 Zeitplan

Es existiert eine Fülle an Vorschlägen zum systematischen kardialen Monitoring unter onkologischer Therapie, jedoch sind bisher keine evidenzbasierten Leitlinien bekannt [18, 42]. Feste Bestandteile kardiologischer Monitoringprogramme bisher publizierter Empfehlungen sind insbesondere die Elektro- und Echokardiographie vor, während und nach onkologischer Therapie [11, 17, 40, 46]. In weiteren Publikationen werden zusätzlich Messungen von Serum-Biomarkern wie Troponin T und I zur Detektion akuter myokardialer

Schäden oder von natriuretischen Peptiden zur Einstufung des Schweregrads einer Herzinsuffizienz vorgeschlagen [7, 47-50].

Die Entwicklung eines sinnvollen und effizienten Zeitplans basierte folglich auf der bisher sehr dürftigen wissenschaftlichen Datenlage. Da mit den genannten diagnostischen Methoden noch kein diagnostisches Instrument zur Detektion möglicher Herzrhythmusstörungen eingeschlossen war, wurde eine Langzeit-Elektrokardiographie in unseren Algorithmus integriert. Zudem wurde der 6-Minuten-Gehtest mit Blutgasanalyse (BGA) zur Erfassung der allgemeinen Leistungsfähigkeit der onkologischen Patienten in unser Programm aufgenommen.

Zur standardisierten Auswertung der Ergebnisse des kardiologischen Monitorings verwendeten wir die vom US National Cancer Institut (NCI) herausgegebenen Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [51]. Diese sind hochstandardisierte, evaluierte sowie nach Organsystemen geordnete Kriterien, die zur systematischen Beurteilung von Adverse Events im Verlauf experimenteller Therapiestudien Anwendung finden. Die zu einem Katalog zusammengefassten Kriterien beabsichtigen mit allein 36 verschiedenen Unterkategorien bezüglich kardialer Störungen, alle neu auftretenden Symptome oder Nebenwirkungen zu erfassen.

Nach interner Diskussion mit Kardiologen und Onkologen wurde schließlich der in Abbildung 1 abgebildete Zeitplan für unsere Patienten festgelegt. Die Baseline-Untersuchung bestehend aus Ruhe- und Langzeit-Elektrokardiographie, Echokardiographie mit Tissue-Doppler, einer high-sensitive Troponin T- und NT-proBNP-Messung sowie einem 6-Minuten-Gehtest mit Blutgasanalyse vor Start der Therapiestudie sollte den kardiologischen Gesundheitszustand unserer Patienten erfassen. Innerhalb des ersten Monats wurden drei Kontrollelektrokardiogramme (nach zwei Stunden, sieben und 28 Tagen) geschrieben. Nach drei und sechs Monaten wurde das beschriebene Baseline-Schema jeweils wiederholt, so dass zu diesen Zeitpunkten eine „große“ oder umfassende CARMO-Untersuchung durchgeführt wurde. Innerhalb des Projekts sollte – sofern indiziert - ergänzend ein Kardio-MRT durchgeführt werden, jeweils

in enger Abstimmung mit den kardiologischen Kollegen des DZHI. Für alle Patienten bestand die Möglichkeit, auch nach Beendigung der experimentellen Therapie Follow-up-Untersuchungen im Intervall von jeweils drei Monaten wahrzunehmen, sofern dies für zielführend erachtet wurde.

Visite	Zeitpunkt	EKG	LZ-EKG	Echo + TDE*	Biomarker	6MWT
1	Baseline	x	x	x	x	x
2	2h	x				
3	7d	x				
4	28d	x				
5	3mo	x	x	x	x	x
6	6mo	x	x	x	x	x

Abbildung 1: CARMO-Zeitplan mit Untersuchungszeitpunkten und –methoden

TDE: tissue doppler echocardiography, 6MWT: Six-Minute-Walk-Test, *zusätzliches CMRT im Fall von TDE-Veränderungen

Die Baseline-Untersuchung fand meist am Tag der Screening-Untersuchung für die onkologische Therapiestudie statt. Der Termin lag 1 bis 32 Tage vor der Erstgabe des jeweiligen Studienmedikaments und gilt als Beginn des kardiologischen Monitorings.

2.3.1 Elektrokardiographie

Die Elektrokardiographie gehört zu den anerkannten Methoden des kardialen Monitorings während onkologischer Therapien, z.B. während Anthrazyklin-Therapie [52, 53]. Als nicht-invasive, leicht zugängliche und vergleichsweise preiswerte Möglichkeit des kardialen Monitorings wird sie in experimentellen klinischen Studien häufig als einziges diagnostisches Instrument zur Detektion kardialer Adverse Events und somit möglicher Toxizitäten der experimentellen Therapien eingesetzt, insbesondere wenn keine kardialen Nebenwirkungen erwartet werden.

Unsere Patienten erhielten vor Therapie im Rahmen der Screening-Untersuchung, zwei Stunden, sieben Tage und 28 Tage, sowie drei und sechs Monate nach Erstgabe des Studienmedikaments eine 12-Kanal-Elektrokardiographie mit einer Schreibgeschwindigkeit von 25mm/s oder 50mm/s.

Die Elektrokardiogramme wurden standardisiert ausgewertet. Wir bestimmten Rhythmus, Herzfrequenz (bpm), Lagetyp (Richtung des Vektors der elektrischen Herzachse), PQ-, QRS- und QT-Zeit (jeweils in ms) sowie die korrigierte QT-Zeit nach Bazett (ms). Die Ergebnisse der Auswertung wurden je nach Möglichkeit nach CTCAE graduiert.

Eine Langzeit-Elektrokardiographie als weiterhin bedeutendste diagnostische Methode von Herzrhythmusstörungen [54] wurde zusätzlich zur Ruhe-Elektrokardiographie zur Baseline, also vor Erstgabe des Studienmedikaments, und drei bzw. sechs Monate nach Erstgabe des Studienmedikaments durchgeführt. Die Befundung wurde durch Ärzte der kardiologischen Ambulanz/Herzinsuffizienzambulanz des DZHI vorgenommen. Wir werteten die kardiologischen Befunde schließlich nach CTCAE 4.03 [51] aus.

2.3.2 Echokardiographie

Die Echokardiographie ist eine aktuell häufig genutzte, nicht-invasive Methode kardiovaskuläre Toxizität zu monitoren. Vor allem die Messung der linksventrikulären Ejektionsfraktion ist die gängige Methode zur Evaluation kardiotoxischer Nebenwirkungen z.B. vor, während und nach anthrazyklinhaltiger Chemotherapie [7, 11, 52]. Für die Teilnahme an onkologischen Studien stellt die LVEF oftmals das zentrale und/oder einzige kardiale Einschlusskriterium dar. Unsere Patienten wurden vor Therapiestart, drei und sechs Monate nach Therapiestart echokardiographiert. Die Untersuchung wurde nach DZHI Standard Operating Procedure (SOP) von gut geschulten Sonographen durchgeführt und befundet und von einem in der Echokardiographie erfahrenen Arzt validiert. Anhand der Befunde graduierten wir die Ejektionsfraktion (systolische Funktion), die Funktion der Herzklappen, den pulmonal arteriellen Druck und erfassten Hinweise auf Entzündungen (Peri-, Myokarditis) oder einen Perikarderguss nach CTCAE.

2.3.3 Speckle Tracking Imaging (STI)

Eine messbare Veränderung der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) tritt im Verlauf einer myokardialen Schädigung erst relativ spät auf [7, 55]. Eine wesentlich sensitivere Methode um frühe, subklinische oder zu geringen

klinischen Symptomen führende Schäden der myokardialen Funktion zu erfassen, ist die Bestimmung der myokardialen Deformation mittels strain imaging [56-58]. Eine, im Gegensatz zum Tissue Doppler Imaging Winkel-unabhängige Methode, die myokardiale Deformation (strain) und deren Geschwindigkeit (strain rate) zu bestimmen, ist das Speckle Tracking (= Verfolgung einzelner echoreicher Punkte im Myokard über den gesamten Herzzyklus) [59]. Um mögliche frühe Veränderungen der myokardialen Funktion zu erfassen, wurden daher speckle tracking Analysen anhand der gespeicherten Echokardiographie-Bilder durchgeführt von der im speckle tracking sehr erfahrenen Dr. Dan Liu, Lead Echocardiography Physician Scientist des DZHI.

Die nachträgliche Auswertung der gespeicherten Echokardiographie-Bilder erfolgte mit spezieller Befundungs-Software (EchoPac®, GE). Anhand einer continuous wave Doppler Messung durch die Aortenklappe wird die Zeit des Aortenklappenschlusses definiert. Im Anschluss wird im apikalen 4-Kammer, 2-Kammer und 3-Kammerblick das Endokard nachgezeichnet. Die Software verfolgt dann automatisiert über den gesamten Herzzyklus einzelne echoreiche Punkte (speckles) im Myokard. Wenn ≤ 2 Segmente des linken Ventrikels nicht auswertbar sind, berechnet die Software einen globalen peak systolic strain (GLPS) als Maß der globalen systolischen Myokardfunktion.

Wir verglichen die Werte des global longitudinal peak systolic strains (GLPS) zur Baseline mit den Ergebnissen der ersten großen CARMO-Untersuchung nach drei Monaten.

2.3.4 High-sensitiveTroponin

Kardiale Troponine (cTn) sind herzmuskelspezifische Proteine, die bei myokardialer Schädigung, wie z.B. einem Myokardinfarkt, in die Blutbahn freigesetzt werden [60]. Einzelne Publikationen [52, 61-63] beleuchten die Möglichkeit, kardiale Troponine zur Detektion frühzeitiger, möglicherweise subklinischer myokardialer Schäden als Folge kardiotoxischer onkologischer Therapien einzusetzen. Im Rahmen von CARMO wurde zur Baseline sowie drei und sechs Monate nach Therapiestart Troponin mittels high-sensitivity Assay im Zentrallabor des Universitätsklinikums Würzburg (UKW) gemessen. In Studien

von Reichlin et al. und Keller et al. [64] zeigte der high-sensitivity Assay eine höhere Sensitivität sowie eine verbesserte Erfassung früher myokardialer Nekrosen im Vergleich zu Standardassays [65]. Somit erschien high-sensitive Troponin als möglicherweise effektiver Marker kardiotoxische Nebenwirkungen onkologischer Therapien zu detektieren. Wir graduierten high-sensitive Troponin-Werte ≥ 7 und < 40 ng/ml (Werte oberhalb des Normwertes allerdings unterhalb des Levels für einen Myokardinfarkt) als Grad 1 und Werte ≥ 40 ng/ml als Grad 3 (Werte, die mit einem Myokardinfarkt vereinbar sind) nach CTCAE [51].

Es wurden 4,7 mL Serum abgenommen und umgehend in das Zentrallabor des UKW transportiert. Dort wurde mittels Cobas® 6000 analyzer series der high-sensitive Troponin T-Wert bestimmt.

2.3.5 NT-proBNP

Die Bestimmung des N-terminalen natriuretischen Peptids (NT-proBNP) ist fester Bestandteil in der Diagnosestellung und Verlaufsbeurteilung von akuter und chronischer Herzinsuffizienz [66]. Im Rahmen onkologischer Therapieregime mit Anthrazyklinen wurden frühzeitig und im Verlauf konstant erhöhte NT-pro-BNP-Werte bereits als mögliche prädiktive Marker für nicht-reversible Kardiotoxizität publiziert [50, 67]. Die NT-proBNP-Werte wurden in CARMO zu den Zeitpunkten Baseline, drei und sechs Monate gemessen. Da der CTCAE jedoch kein AE zur Entwicklung natriuretischer Peptide beinhaltet, betrachteten wir den NT-proBNP-Wert außerhalb des CTCAE. Wir orientierten uns bei der Auswertung an einer einschlägigen Arbeit von Januzzi et al., die NT-proBNP-Werte von < 300 pg/ml als optimalen Parameter zum Ausschluss einer akuten Herzinsuffizienz definierten [68], sowie an den von Galasko et al. publizierten „cut-off“-Werten (♂ 45 – 59 Jahre: 100 pg/ml, ≥ 60 Jahre: 172 pg/ml; ♀ 45 – 59 Jahre: 164 pg/ml, ≥ 60 Jahre: 225 pg/ml), die bei drei- bis vierfachen Erhöhung einen pathologischen Zustand bezüglich einer kardiovaskulären Erkrankung wahrscheinlich machen [69]. Die NT-proBNP-Werte wurden schließlich mit den erhobenen Daten zu vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen der jeweiligen Patienten verglichen.

Es wurden 4,7 mL Serum abgenommen und umgehend in das Zentrallabor des UKW transportiert. Dort wurde mittels Cobas® 6000 analyzer series der NT-proBNP Wert bestimmt.

2.3.6 6-Minuten-Gehtest mit Blutgasanalyse

Der 6-Minuten-Gehtest ist ein einfacher, nicht-invasiver und kostengünstiger klinischer Test, der die allgemeine physische Leistungsfähigkeit unserer Patienten zur Baseline, nach drei und sechs Monaten evaluieren sollte. Im Gegensatz zu anderen kardiopulmonalen Belastungstest wird die submaximale Belastungsfähigkeit geprüft. Das Ergebnis des Tests entspricht somit am ehesten der alltäglichen Leistungs- bzw. Belastungsfähigkeit der onkologischen Patienten [70]. Der Test erfasst demzufolge in erster Linie die allgemeine körperliche Leistungsfähigkeit und im speziellen die Leistungsfähigkeit des kardialen und des pulmonalen Organsystems [70]. Eine Publikation von Schmidt et al. beleuchtet z.B. die Möglichkeit den 6-Minuten-Gehtest im Rahmen onkologischer Therapien einzusetzen, um die physische Leistungsfähigkeit von onkologischen Patienten zu monitoren [71].

Auf einem 20 m langen Flur wurden zwei Markierungen im Abstand von 20 m angebracht. Der Patient wurde angewiesen, in selbst gewählter Geschwindigkeit, 6 Minuten lang zwischen den Markierungen hin und her zu laufen.

Zusätzlich wurde im Rahmen von CARMO bei jedem Patienten unmittelbar nach Absolvierung des 6-Minuten-Gehtests eine arterielle Blutgasanalyse (BGA) durchgeführt. Die BGA liefert Informationen über Sauerstoffsättigung sowie den Säure-Base-Status (pH-Wert, pCO₂, pO₂) der Patienten kurz nach körperlicher Anstrengung. Lediglich die Sauerstoffsättigung konnte nach CTCAE graduiert werden. Die Befunde des 6-Minuten-Gehtests und der BGA betrachteten wir außerhalb des CTCAE.

2.3.7 Kardio-MRT

In verschiedenen Publikationen wird die Kardio-Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) bereits als diagnostisches Instrument zur Detektion kardialer Toxizität postuliert. Laut Oberholzer et al. könnte die MRT des Herzens insbesondere zur

Erfassung und zum Monitoring struktureller und funktioneller kardialer Veränderungen unter onkologischer Therapie sinnvoll sein [72]. Eine 2010 erschienene Publikation der American College of Cardiology Foundation Task Force empfiehlt das Kardio-MRT bereits zur Messung der links- und rechtsventrikulären Durchmesser, der Ventrikelmorphologie, der systolischen und diastolischen Funktion sowie zur detaillierten Darstellung des myokardialen Gewebes [73]. Armstrong et al. publizierten Daten, die eine verbesserte Detektion einer asymptomatischen linksventrikulären Dysfunktion im Vergleich zur Echokardiographie zeigten [74]. Die dem Kardio-MRT zur Detektion myokardialer Veränderungen z.B. unter onkologischer Therapie beigemessene Relevanz wird durch diese Daten deutlich. Allerdings sind sowohl die begrenzte Verfügbarkeit, die Belastung und der Aufwand für die Patienten als auch die hohen Kosten einer magnetresonanztomographischen Untersuchung zu beachten. Daher entschieden wir uns die Kardio-MRT in CARMO lediglich zur Abklärung spezifischer Fragestellungen sowie nach Diskussion der Indikation mit den kardiologischen Kollegen des DZHI zu verwenden.

2.4 Datenerhebung

Die Erhebung der Patientencharakteristika erfolgte über die Screening-Untersuchungen für die jeweilige onkologische Therapiestudie, sowie retrospektiv aus Arztbriefen und Untersuchungsbefunden der Patienten über das softwaregestützte Patientenmanagement-Archiv ISH SAP Healthcare des UKW.

2.4.1 Patientenanamnese

Anhand der folgenden Tabelle wurden die Daten systematisch erfasst:

Tabelle 1: Patientencharakteristika zur Baseline

Patient #		
Alter		
Geschlecht		
Indikation		
Studie/Studienmedikation		
Studienstart		
Studienende		
Körperliche Untersuchung		
- Größe		
- Gewicht		
- RRsys		
- RRdiast		
- Arterieller Mitteldruck		
- Herzfrequenz		
CVRF	Ja	Nein
- Diabetes mellitus		
- Arterielle Hypertonie		
- Hyperlipidämie		
- Hyperurikämie		
Kardiale Vorerkrankungen	Ja	Nein
- KHK		
- Z.n. MI		
- Kardiomyopathie* ¹		
<small>*1: 1:dilatativ; 2: hypertroph; 3:restriktiv; 4: sonstige</small>		
- Herzinsuffizienz* ²		
<small>*2: 1: NYHA I; 2: NYHA II, 3: NYHA III; 4: NYHA IV</small>		
- Herzrhythmusstörungen* ³		
<small>*3:1: supraventrikulär; 2: ventrikulär; 3: VHF; 4: sonstige</small>		
- Kardiale Interventionen* ⁴		
<small>*4: 1: koronare Revaskularisation; 2: Bypass-OP; 3: Herzklappen-OP; 4: Herzschrittmacher; 5: sonstige</small>		
Vortherapien	Ja	Nein
- Anzahl der Chemotherapien		
- Anthrazykline		
- Thorakale Radiatio		

Alter, Geschlecht, Indikation, Studienmedikament sowie Studienstart und Studienende (End of treatment) wurden dokumentiert. Die körperliche Untersuchung erfasste Größe, Gewicht und die Herzfrequenz in Ruhe. Der systolische Blutdruck (RRsys) und der diastolische Blutdruck (RRdia) wurden nach Riva Rocci gemessen.

BSA und arterieller Mitteldruck (MAP) wurden errechnet:

$$BSA = \sqrt{\frac{\text{Gewicht} * \text{Größe}}{3600}} \quad (1)$$

$$MAP = RRdia + \frac{RRsys - RRdia}{3} \quad (2)$$

Anamnestisch wurden zudem die kardiovaskulären Risikofaktoren (CVRF) Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und Hyperurikämie erfragt. Weiterhin wurden kardiale Vorerkrankungen sowie onkologische Vortherapien erfasst.

2.4.2 Erhebung der Adverse Events anhand des CARMO-Zeitplans

Die Erhebung der aufgetretenen Adverse Events erfolgte über die im Zeitplan festgelegten Untersuchungen zur Baseline, nach zwei Stunden, sieben und 28 Tagen, sowie nach drei und sechs Monaten. Graduiert wurden die kardialen Adverse Events nach CTCAE 4.03 [51]. Die verschiedenen Grade werden in 1 = mild, 2 = moderat, 3 = schwerwiegend, über 4 = lebensbedrohend bis 5 = Tod unterschieden.

Tabelle 2: CTCAE - Cardiac disorders, Investigations, respiratory disorders nach [51]

Cardiac disorders	Grade				
	1	2	3	4	5
Adverse Event					
Acute coronary syndrome	-				
Aortic valve disease					
Atrial fibrillation					
Atrial flutter					
Atrioventricular Block °I			-	-	-
Chest pain - cardiac				-	-
Conduction disorder					
Left ventricular systolic dysfunction	-	-			
Mitral valve disease					
Myocardial infarction	-				
Myocarditis					
Palpitations			-	-	-
Paroxysmal atrial tachycardia					
Pericardial effusion	-				
Pericarditis					
Pulmonary valve disease					
Restrictive cardiomyopathy	-	-			
Right ventricular dysfunction					
Sinus bradycardia					
Sinus tachycardia				-	-
Supraventricular tachycardia					
Tricuspidal valve disease					
Ventricular arrhythmia					
Ventricular fibrillation	-	-	-		
Ventricular tachycardia	-				
Cardiac disorders – Other specify					
- Diastolic dysfunction					
Cardiac troponin T increase		-		-	-
Ejection fraction decreased	-				-
ECG QT corrected interval prolonged					-
Pulmonal Hypertension					
Hypoxia					

Die Adverse Events „Vorhofflimmern“ (Rhythmusstörung ohne erkennbare P-Wellen und unregelmäßiger Überleitung in die Ventrikel aufgrund von multiplen Reentry-Kreisen, Ursprung der Rhythmusstörung oberhalb der Ventrikel),

„Vorhofflattern“ (Rhythmusstörung mit organisierten rhythmischen atrialen Kontraktionen und einer Frequenz von 200-300 bpm, Ursprung der Rhythmusstörung liegt in den Vorhöfen), „Sinustachykardie“ (definiert als Herzfrequenz ≥ 100 bpm), „Sinusbradykardie“ (definiert als Herzfrequenz ≤ 60 bpm), „Atrioventrikularblöcke“ (definiert als eine PQ-Zeit > 200 ms oder ohne AV-Überleitung), „Erregungsleitungsstörungen“ (definiert als Abnormalitäten im Erregungsleitungssystem) und die „verlängerte korrigierte QT-Zeit“ (definiert als QTc-Zeit ≥ 450 ms) konnten somit elektrokardiographisch detektiert werden.

Dem Adverse Event „Erregungsleitungsstörungen“ ordneten wir Blockbilder wie komplette und inkomplette Rechts- und Linksschenkelblöcke, sowie linksantere Hemiblöcke zu. Wir orientierten uns an den offiziellen Empfehlungen der American Heart Association, der American College of Cardiology Foundation und der Heart Rhythm Society [75]. Zudem fielen Störungen der Erregungsrückbildung unter „Erregungsleitungsstörungen“.

Die korrigierte QT-Zeit berechneten wir nach der Bazett-Formel: $QTc = QT/\sqrt{RR}$ [76].

Da das Elektrokardiogramm zudem ein wichtiger klinischer Test zur Diagnostik einer myokardialen Ischämie z.B. im Rahmen eines Myokardinfarkts ist [77], konnte auch das Adverse Event „Myokardinfarkt“ elektrokardiographisch abgedeckt werden. Zur vollständigen Erfassung dieser AE müssen jedoch zusätzlich klinische Parameter wie z.B. Dyspnoe, Angina pectoris, Palpitationen, etc. sowie eine laborchemische Messung des High-sensitive Troponins bedacht werden.

Die Adverse Events „Vorhofflimmern“, „Vorhofflattern“, „Sinustachykardie“, „Sinusbradykardie“, „Atrioventrikularblöcke“ und „Erregungsleitungsstörungen“ wurden zusätzlich durch die Langzeit-Elektrokardiographie abgedeckt bzw. konnten bei Auftreten im Tagesverlauf detektiert werden.

Da bei vielen Patienten im LZ-EKG ein tachykardes Herzfrequenzspektrum mit einer mittleren Herzfrequenz zwischen 90 - 100 bpm über 24h von den Kollegen der Kardiologie diagnostiziert wurde, ordneten wir diesen Befund (abweichend

von der Definition der Sinustachykardie im CTCAE) dem Adverse Event „Sinustachykardie“ Grad 1 zu. Weiterhin wurde eine von kardiologischer Seite empfohlene Frequenzkontrolle auch bei einer mittleren Herzfrequenz von 90-100 bpm als Sinustachykardie Grad 2 graduiert, da hier die Therapieindikation im Vordergrund stand und somit einem Grad 2 nach CTCAE entsprach.

Die Befunde der Langzeit-Echokardiographie lieferten darüber hinaus Informationen zu den Adverse Events „Paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie“ (Rhythmusstörung mit abruptem Beginn und plötzlichem Ende mit atrialen Kontraktionen von 150-200 bpm und Ursprung in den Atrien), „Supraventrikuläre Tachykardie“ (Rhythmusstörung mit einer Herzfrequenz > 100 bpm und Ursprung oberhalb der Ventrikel), „Ventrikuläre Arrhythmie“ (Rhythmusstörung mit Ursprung in den Ventrikeln), „Kammerflimmern“ (Rhythmusstörung ohne erkennbare QRS-Komplexe aufgrund von schneller repetitiver Erregung der myokardialen Fasern ohne koordinierte Kontraktion der Ventrikel), „Ventrikuläre Tachykardie“ (Rhythmusstörung mit einer Herzfrequenz > 100 bpm mit Ursprung distal des His-Bündel).

Folgende Adverse Events wurden durch die Echokardiographie erfasst: „Linksventrikuläre systolische Dysfunktion“ (Unvermögen des linken Ventrikels eine adäquate Auswurfleistung zu erbringen trotz eines erhöhten Drucks und enddiastolischen Volumens mit klinischen Symptomen wie Dyspnoe, Orthopnoe oder anderen Symptomen der pulmonalen Stauung), „Myokarditis“ (Entzündung des Herzmuskels), „Perikarderguss“ (Flüssigkeitsansammlung im Perikardsack, normalerweise aufgrund von einer Entzündung), „Perikarditis“ (Entzündung/Irritation des Perikards), „Restriktive Kardiomyopathie“ (Unfähigkeit der Ventrikel sich mit Blut zu füllen aufgrund von Muskelversteifung und fehlender Flexibilität), „Rechtsventrikuläre Dysfunktion“ (Beeinträchtigung der Funktion des rechten Ventrikels assoziiert mit geringer Auswurfleistung und Abnahme der Wandmotilität), „Abfall der Ejektionsfraktion“ (Grad 2: 50-40%; Grad 3: 39-20%, Grad 4: < 20%) und „pulmonale Hypertonie“ (Erhöhung des Blutdruckes im Gefäßsystem der Lunge aufgrund einer kardiovaskulären oder pulmonalen Erkrankung; pulmonalarterieller Druck (systolischer Gradient über der

Trikuspidalklappe + geschätzter zentralvenöser Druck) >35mmHg). „Vitien“ der Aorten-, Mitralklappe, Pulmonal- und Trikuspidalklappe (Defekt der Klappenfunktion oder -struktur) wurden je nach Befundung der Kardiologen in Grad 1 (leichtgradig, asymptomatisch), Grad 2 (mittelgradig, asymptomatisch), Grad 3 (hochgradig, symptomatisch) und Grad 4 (lebensbedrohlich) eingeteilt.

Wir entschieden uns unter „Cardiac disorders – other specify“ ein spezielles Augenmerk auf die diastolische Herzfunktion zu richten. Die Echokardiographiebefunde ergaben Aufschluss über die diastolische Funktion des Herzens und wurden gemäß der Leitlinie „Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography“ von Nagueh et al. in eine Relaxationsstörung (Grad 1) und eine Pseudonormalisierung (Grad 2) eingeteilt [78]. Zum Zeitpunkt der Auswertung unserer Ergebnisse stand die neue Leitlinie aus dem Jahr 2016 noch nicht zu Verfügung [79]. Daher wurde die zur Baseline gültige Leitlinie von 2009 verwendet.

Bei allen Patienten wurden laborchemisch Troponin T (high sensitive) und NT-proBNP bestimmt. „Erhöhte Werte für kardiales Troponin T“ wurden CTCAE-konform in Grad 1 (> 14 pg/ml) und Grad 3 (> 40 pg/ml) graduiert. Erhöhte Werte für NT-proBNP fallen nach CTCAE lediglich unter Grad 1 des Adverse Events „Heart failure“. Da kein Grenzwert für die Erhöhung des natriuretischen Peptides angegeben ist, betrachteten wir NT-proBNP außerhalb des CTCAE.

Im CTCAE ist für die Hypoxie kein Grad 1 definiert. Grad 2 beginnt ab einer Sauerstoffsättigung von < 88% bei Belastung. Da viele unserer Patienten Sauerstoffsättigungen < 95% und ≥ 88% nach Durchführung des 6-Minuten-Gehtests aufwiesen und Werte < 95% im Lehrbuch für Innere Medizin von Gerd Herold (Auflage 2016) bereits als mäßige Hypoxämie definiert sind, legten wir diesen Bereich als Grad 1 fest.

Nach „kardialen Brustschmerzen“ und „Palpitationen“ wurde bei jeder Visite gefragt. Auch das Adverse Event „Akutes Koronarsyndrom“ wurde anamnestisch erfasst.

Die Beschreibungen aller Adverse Events entstammen dem CTCAE [51].

Der 6-Minuten-Gehtest mit BGA wurde zur Beurteilung der allgemeinen Leistungsfähigkeit der onkologischen Patienten durchgeführt, konnte jedoch nicht in Kategorien des CTCAE eingeordnet werden. Wir verglichen im Rahmen von CARMO die mediane Gehstrecke aller Patienten zur Baseline, nach drei und sechs Monaten. Die Normwerte der BGA wurden wie folgt festgelegt: Sauerstoffsättigung arteriell 95-99%; pH-Wert 7,37-7,45; pCO₂ 32-45 mmHg und pO₂ 70-100 mmHg. Die Ergebnisse der BGA wurden entsprechend der Diagnosekriterien für respiratorische Insuffizienz aus dem Lehrbuch Innere Medizin von Gerd Herold und Mitarbeiter (Auflage 2016) ausgewertet und befundet.

2.5 Statistik

Die Daten der Fragebögen wurden anhand des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics 22 und 23 ausgewertet. Beratend wurde das Institut für klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg hinzugezogen.

Zunächst wurde das Patientenkollektiv mittels Häufigkeitsanalysen, sowie der Bestimmung des medianen Alters und der mittleren Anzahl vorheriger Therapieregime näher charakterisiert. Aufgrund des sehr heterogenen Patientenkollektivs entschieden wir uns zunächst lediglich eine deskriptive Statistik mittels Häufigkeitsanalysen durchzuführen. Häufigkeitsanalysen wurden zu allen in Tabelle 2 aufgeführten kardialen Adverse Events zur Baseline, nach drei und sechs Monaten durchgeführt.

Um effektive diagnostische Instrumente zur Detektion kardiovaskulärer Toxizität von weniger effektiven abzugrenzen, wurde nach drei und sechs Monaten jeweils die Anzahl der von einem bestimmten diagnostischen Instrument detektierten AEs ermittelt und in gruppierten (Gruppe 1: AE Grad 1; Gruppe 2: AE \geq Grad 2) Balkendiagrammen dargestellt.

Um mögliche Risikofaktoren für das Auftreten von Adverse Events nach drei und sechs Monaten zu identifizieren wurde für die Risikokollektive „Bestehen mindestens einer kardialen Vorerkrankung“, „Alter \geq 60“, „Bestehen einer arteriellen Hypertonie“ und „Z.n. anthrazyklinhaltiger Chemotherapie“ eine

statistische Analyse mittels Mann-Whitney U-Tests durchgeführt. Bei einem p-Wert $\leq 0,05$ galt das Ergebnis als statistisch signifikant. Zusätzlich wurden Kreuztabellen erstellt, um ggf. bestehende Unterschiede in der Schwere der auftretenden Adverse Events in den jeweiligen Risikokollektiven zu beschreiben. Zur Bestimmung von p-Werten wurde bei relativ kleinem Gesamtkollektiv der Exakte Test nach Fisher angewendet.

Im Rahmen der Strainanalysen wurden die Mittelwerte des GLPS zur Baseline und nach drei Monaten mittels des T-Tests bei verbundenen Stichproben ausgewertet und verglichen. Eine Normalverteilung des GLPS wurde im Kolmogorow-Smirnov-Test festgestellt. Auch hier galt ein p-Wert von $\leq 0,05$ als statistisch signifikant. Die Ergebnisse der GLPS-Messungen zur Baseline und nach drei Monaten im Kollektiv mit MEK-Inhibitor und Docetaxel wurden mittels des Wilcoxon-Tests verglichen. Als statistisch signifikant galt ein p-Wert $\leq 0,05$.

Die mediane Gehstrecke mit Maximum, Minimum und den Perzentilen 0,25 und 0,75 aller Patienten zur Baseline, nach drei und sechs Monaten wurde ermittelt. Auffälligkeiten in der BGA nach dem 6-Minuten-Gehtest wurden mit Häufigkeiten beschrieben.

3. Ergebnisse

3.1 Rekrutierung

Das ursprünglich gesetzte Rekrutierungsziel von 60 Patienten bis Ende 2016 wurde bereits Mitte 2014 erreicht.

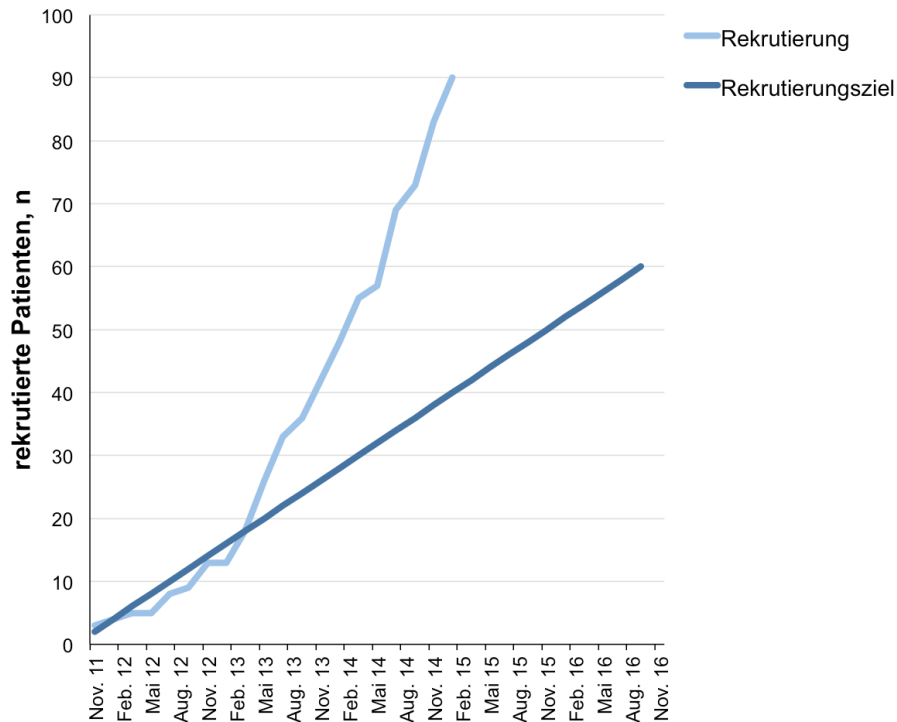


Abbildung 2: Rekrutierung vs. Rekrutierungsziel

20 der 90 gescreenten Patienten erfüllten die Einschlusskriterien für die jeweilige onkologische Studie und damit Zugang zu einem „targeted treatment“ nicht und werden somit in CARMO als Screening-Failure geführt. 70 Patienten konnten sowohl in ihre onkologische Studie, als auch in CARMO eingeschlossen werden.

In Tabelle 3 sind alle verabreichten Studienmedikamente sowie die Anzahl der jeweils behandelten Patienten aufgeführt.

Tabelle 3: Studienmedikamente

Studienmedikament	Indikation	Patienten, n (%)
Bispezifischer AB CD3/CD19	B-NHL	3 (3,3)
Anti-CD38-mAB	Multiples Myelom	6 (6,7)
HDAC-Inhibitor	T-NHL	8 (8,9)
panPI3K-Inhibitor +Fulvestrant	Mamma-Ca/B-NHL	7 (7,8)
αPI3K-Inhibitor + Fulvestrant	Mamma-Ca	4 (4,4)
MEK-Inhibitor + Docetaxel	NSCLC	6 (6,7)
BTK-Inhibitor + Rituximab	B-NHL	6 (6,7)
EGFR-Inhibitor	NSCLC	10 (11,1)
Bispezifischer AB	Prostata-Ca	5 (5,6)
Vakzine	Prostata-Ca	2 (2,2)
HDM2-Inhibitor	Solide Tumore	3 (3,3)
MEK-Inhibitor	Melanom	1 (1,1)
FGFR-Inhibitor	Solide Tumore	7 (7,8)
Nilotinib	CML	1 (1,1)
αPI3K-Inibitor + Hsp-Inhibitor	Magen-Ca	1 (1,1)
SCR-Failure		20 (22,2)

67 der 70 Patienten erhielten zwei Stunden nach Erstgabe des Studienmedikaments das erste Kontroll-EKG gemäß CARMO. Bei drei Patienten war die Durchführung dieses EKGs aus organisatorischen Gründen nicht möglich. 64 der 70 Patienten erhielten ein zweites EKG sieben Tage und 50 der 70 Patienten ein drittes EKG 28 Tage nach Erstgabe des Studienmedikaments. Aus organisatorischen Gründen konnte das EKG bei sechs Patienten nach sieben Tagen und bei 17 Patienten nach 28 Tagen nicht durchgeführt werden. Aus diversen Gründen, zumeist jedoch Tumorprogress schieden 19 der 70 eingeschlossenen Patienten nach weniger als drei Monaten aus ihrer onkologischen Therapiestudie und somit auch aus CARMO aus. Folglich haben 51 der 70 eingeschlossenen Patienten die CARMO-Untersuchung nach drei Monaten absolviert. Bei 36 Patienten konnte die CARMO-Untersuchung nach sechs Monaten erfolgen.

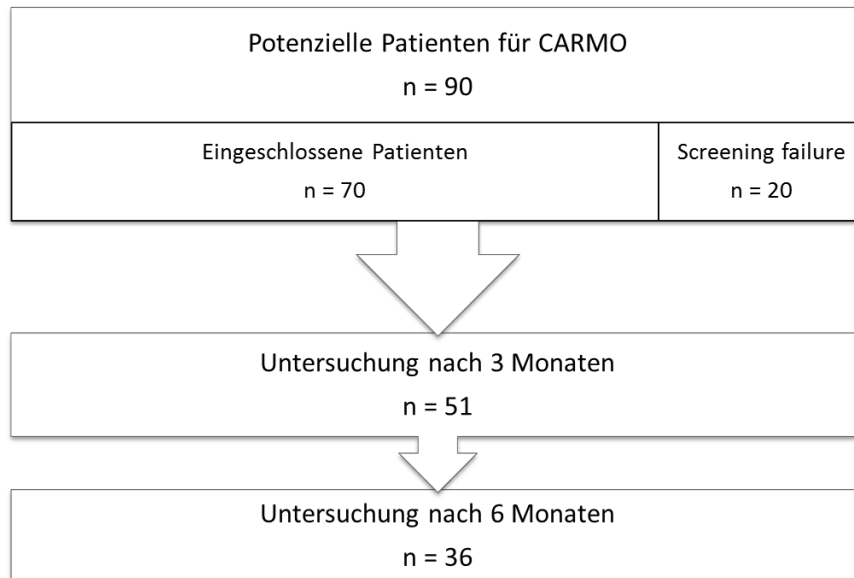


Abbildung 3: Studienpopulation

3.2 Patientencharakteristika

Die gescreenten Patienten waren zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung im Median 64,5 Jahre alt (range 24 bis 80 Jahre). Das Patientenkollektiv teilt sich auf in 35 (38,9%) weibliche und 55 (61,1%) männliche Patienten.

Tabelle 4: Alter und Geschlecht

Charakteristika	Patienten (n=90)
Median (Q.25 – Q.75), Alter in Jahren	64,5 (55-73)
Geschlecht, n (%)	
<i>weiblich</i>	35 (39)
<i>männlich</i>	55 (61)

Um die Herzfunktion der Patienten zu Beginn des kardiologischen Monitorings besser einordnen zu können, wurden zusätzlich zu den Daten der Baseline-Untersuchung kardiovaskuläre Risikofaktoren (CVRF) und kardiale Vorerkrankungen/-diagnosen erhoben. Bei 39 der Patienten (43,3%) war ein arterieller Hypertonus und bei 10 der Patienten (11,1%) ein Diabetes mellitus Typ II vordiagnostiziert. Weitere CVRF wie Hyperlipidämie und Hyperurikämie waren bei acht (8,9%) bzw. bei 4 (4,4%) der 90 Patienten vordokumentiert. Als kardiale Nebendiagnosen bestanden bei 13 Patienten (14,4%) eine KHK, bei sieben

Patienten (7,8%) ein Myokardinfarkt in der Anamnese, bei 4 Patienten (4,4%) eine Herzinsuffizienz (1 x NYHA I; 2 x NYHA II; 1 x NYHA III), bei fünf Patienten (5,5%) eine höhergradige Herzrhythmusstörung und bei einem Patienten (1,1%) eine dilatative Kardiomyopathie. Kardiale Interventionen wie koronare Revaskularisation bei 9 Patienten (10%) und Bypass-Operationen bei einem der Patienten (1,1%) wurden ebenfalls erhoben. Ein Patient (1,1%) trug einen Herzschrittmacher.

Tabelle 5: CVRF

CVRF	Patienten (n=90)
Arterieller Hypertonus, n (%)	39 (43,3)
Diabetes mellitus, n (%)	10 (11,1)
Hyperlipidämie, n (%)	8 (8,9)
Hyperurikämie, n (%)	4 (4,4)

Tabelle 6: Kardiale Vorerkrankungen

Kardiale Vorerkrankungen	Patienten (n=90)
KHK, n (%)	13 (14,4)
Z.n. Myokardinfarkt, n (%)	7 (7,8)
Z.n. Koronare Revaskularisation, n (%)	9 (10)
Z.n. Bypass-Operation, n (%)	1 (1,1)
Herzinsuffizienz, n (%)	4 (4,4)
<i>NYHA I</i>	1 (1,1)
<i>NYHA II</i>	2 (2,2)
<i>NYHA III</i>	1 (1,1)
Höhergradige Herzrhythmusstörung, n (%)	5 (5,5)
Dilatative Kardiomyopathie, n (%)	1 (1,1)
Herzschrittmacher, n (%)	1 (1,1)

Insgesamt haben 50% der 90 Patienten mindestens eine bereits diagnostizierte kardiale Vorerkrankung.

Vor Einschluss in die experimentelle onkologische Studie erhielten die Patienten im Mittel 2,31 verschiedene Behandlungsregime. Bei 22 Patienten (24,4%)

enthielt zumindest eines der Behandlungsregime ein Anthrazyklin. 30 Patienten (33,7%) erhielten zuvor eine thorakale Radiatio. Die Erhebung früherer Behandlungsregime im ISA SAP Healthcare war bei einem der 90 Patienten nicht möglich.

Tabelle 7: Vortherapien

Vortherapien	Patienten (n=89)
Anzahl Vortherapien, MW±SD	2,31± 1,98
<i>Anthrazykline, n (%)</i>	22 (24,7)
<i>Thorakale/mediastinale Radiatio, n (%)</i>	30 (33,7)

3.3 Baseline-Untersuchung

Um kardiale Veränderungen im Verlauf der experimentellen Therapie einordnen und bewerten zu können, wurde bei allen 90 gescreenten Patienten die Baseline-Untersuchung nach dem festgelegten Zeitplan durchgeführt. Insgesamt wurden 292 Adverse Events detektiert. In Tabelle 8 sind die nach CTCAE bei mehr als 10 % der Patienten und somit häufig aufgetretenen Adverse Events aufgeführt.

Tabelle 8: Inzidenz von Adverse Events zur Baseline

	Patienten (n=90)	
	Alle Grade	Grad \geq 2
Adverse Events bei \geq 10% der Patienten, n (%)		
Aortenklappeninsuffizienz (Echo)	20 (22,2)	2 (2,2)
Erregungsleitungsstörung (EKG)	18 (20,0)	0 (0)
Mitralklappeninsuffizienz (Echo)	21 (23,3)	0 (0)
Sinustachykardie (LZ-EKG)	23 (25,5)	11 (12,2)
Supraventrikuläre Tachykardie (LZ-EKG)	13 (14,4)	2 (2,2)
Trikuspidalinsuffizienz (Echo)	26 (28,9)	2 (2,2)
Ventrikuläre Arrhythmie (LZ-EKG)	12 (13,3)	1 (1,1)
Cardiac disorders – Other specify		
- Diastolische Dysfunktion (Echo)*	57 (63,3)	1 (1,1)
Troponin	23 (25,5)	1 (1,1)
QTc-Zeit (EKG)	14 (15,5)	3 (3,3)
Systolischer pulmonal arterieller Druck (Echo)	14 (15,5)	0 (0)
Hypoxie (BGA)	21 (23,3)	0 (0)
* gemäß Leitlinie [78] graduiert		

39 der 292 Adverse Events waren nach CTCAE als \geq Grad 2, also als interventionswürdig einzuordnen. Diese werden im Folgenden genauer beschrieben. Durch CARMO wurden mindestens elf höhergradige Adverse Events detektiert, die im Rahmen des vorgesehenen kardialen Monitorings innerhalb der Studien übersehen worden wären.

3.3.1 Sinustachykardie

Am häufigsten traten behandlungsbedürftige Sinustachykardien mit einer mittleren Herzfrequenz von \geq 90 bpm auf. In Tabelle 9 sind die Patienten näher charakterisiert:

Tabelle 9: Sinustachykardien Grad 2 (Baseline)

ID	Alter	Indikation	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Kardiale Medikamente	Anthrazyklin - Vorbehandlung
11	69	T-NHL	aHT	Beta-Blocker	ja
23	59	NSCLC	aHT	ACE-Inhibitor, Diuretikum, Ca ²⁺ Antagonist	nein
38	57	B-CLL	-	-	nein
39	67	Mamma-Ca	-	-	ja
40	49	DLBCL	-	-	ja
41	45	Mamma-Ca	-	-	nein
51	59	B-CLL	-	-	nein
52	27	Leiomyo- sarkom	-	-	ja
59	63	Melanom	-	-	nein
80	44	NSCLC	-	-	nein
92	48	NSCLC	-	-	nein

Diese 11 Patienten (12,2%) sind mit einem medianen Alter von 57 Jahren im Vergleich zum medianen Alter aller Patienten 7,5 Jahre jünger (medianes Alter in Jahren: 64,5). Ferner sind lediglich zwei der elf Patienten (18,18%) kardial vorerkrankt.

3.3.2 QTc-Zeit-Verlängerung

Dreimal (3,3%) wurden elektrokardiographisch QTc-Zeit-Verlängerungen von 481-550 ms dokumentiert. Zwei dieser Patienten waren kardial vorerkrankt, davon einer mit einem Rechtsschenkelblock (QRS 0,13s). Beide kardiovaskulär vorerkrankte Patienten nahmen zum Zeitpunkt des Baseline-Ruhe-EKGs allerdings QT-Zeit-verlängernde Medikamente ein (Tabelle 10) und wurden für eine experimentelle Therapie mit einem HDAC-Inhibitor gescreent. Aufgrund der QTc-Zeit-Verlängerung Grad 2 nach CTCAE konnte Patient #8 nicht mit der HDAC-Inhibitortherapie starten. Kalium- und Calcium-Werte lagen bei allen drei Patienten im Normbereich.

Tabelle 10: QTc-Zeit-Verlängerungen Grad 2 (Baseline)

ID	Alter	Indikation	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Kardiale Medikamente	Anthrazyklin Vorbehandlung
8	73	DLBCL	aHT; KHK; Z.n. Myokardinfarkt, Z.n. PCI, RSB	Beta-Blocker, ACE-Inhibitor, Diuretikum, Statin, ASS, Mirtazapin 30mg, Duloxetin 30mg	ja
11	69	T-NHL	aHT	Beta-Blocker, H ₂ -Blocker 150mg, Moxifloxacin 400mg	ja
33	69	Prostata-Ca	-	ACE-Inhibitor	nein

3.3.3 Vitien

Echokardiographisch wurden zwei (2,2%) mittelgradige Aortenklappeninsuffizienzen und zwei (2,2%) mittelgradige Trikuspidalklappeninsuffizienzen detektiert.

3.3.4 Höhergradige Herzrhythmusstörungen

Bei zwei der 90 Patienten (2,2%) wurde eine supraventrikuläre bzw. bei einem der 90 Patienten (1,1%) eine ventrikuläre Arrhythmie detektiert, die weitere diagnostische oder therapeutische Maßnahmen erfordert hätten.

Die Langzeit-Elektrokardiographie detektierte eine nächtliche Schmalkomplextachykardie (DD AVNRT) und eine ausgeprägte atriale Ektopie in Form von Einzelsystolen. Bei beiden Patienten wurde eine kardiologische Abklärung bzw. eine Wiederholung des Langzeit-EKGs empfohlen.

Tabelle 11: Supraventrikuläre Tachykardien Grad 2 (Baseline)

ID	Alter	Indikation	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Kardiale Medikamente	Anthrazyklin-Vorbehandlung
23	59	NSCLC	aHT	ACE-Inhibitor, Diuretikum, Ca ²⁺ Antagonist	nein
54	65	NSCLC	-	-	nein

Des Weiteren detektierte das Langzeit-EKG eine ausgeprägte ventrikuläre Extrasystolieneigung. Es wurde eine kardiologische Vorstellung empfohlen.

Tabelle 12: Ventrikuläre Arrhythmie Grad 2 (Baseline)

ID	Alter	Indikation	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Kardiale Medikamente	Anthrazyklin - Vorbehandlung
42	80	MM	aHT, NYHA I	Beta-Blocker, ACE-Inhibitor, Diuretikum, Aldosteron-Antagonist	nein

3.3.5 High-sensitive Troponin

Ferner ergab die Baseline-Untersuchung bei einem Patienten (1,1%) eine Erhöhung des High-sensitive Troponins über 40 ng/ml, allerdings ohne pektanginöse Beschwerden oder Dyspnoe bei einer GFR von 41 ml/min sowie ohne ACS-Korrelate im Ruhe- und Langzeit-EKG. Kardial waren lediglich ein arterieller Hypertonus sowie ein Vorhofflimmern vordiagnostiziert, die mit einem Beta-Blocker, einem Diuretikum und Amiodaron therapiert wurden.

3.3.6 Ejektionsfraktion, ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflattern

Des Weiteren wurden Grad 2 Adverse Events detektiert, die insgesamt bei weniger als 10 % der Patienten auftraten, jedoch aufgrund ihrer Graduierung relevant sind.

Ejektionsfraktion

Bei sieben Patienten (7,8%) wurde zur Baseline echokardiographisch eine Auswurfleistung von $\leq 50\%$ gemessen.

Tabelle 13: EF $\leq 50\%$ Grad 2 (Baseline)

ID	Alter	Indikation	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Kardiale Medikamente	Anthrazyklin - Vorbehandlung
8	73	DLBCL	aHT; KHK; Z.n. Myokardinfarkt, Z.n. PCI	Beta-Blocker, ACE-Inhibitor, Diuretikum, Statin, ASS	ja
18	74	MM	aHT; KHK; Z.n. Myokardinfarkt, Z.n. PCI	Beta-Blocker, ACE-Inhibitor, Ca ²⁺ Antagonist, Statin, P2Y12-Inhibitor	ja
32	73	Prostata-Ca	aHT; VHF	Beta-Blocker, Diuretikum, Digitalis, ASS, Heparin	nein
40	49	DLBCL	-	-	ja
92	48	NSCLC	-	-	nein
96	54	NSCLC	-	-	nein

Die Auswurfleistung eines weiteren Patienten lag zwischen 39-20% und wurde somit als CTCAE Grad 3 eingestuft. Dieser Patient wurde bei dokumentierter NYHA II mit lediglich einem AT1-Antagonisten behandelt. Zudem bestand ein Z.n. anthrazyklinhaltiger Chemotherapie.

Zusammenfassend ergab die Analyse somit bei vier der sieben Patienten mit reduzierter Auswurfleistung mindestens eine vordiagnostizierte kardiale Erkrankung. Drei dieser kardial vorerkrankten Patienten haben zusätzlich anthrazyklinhaltige Therapieregime in der Vergangenheit erhalten.

Ventrikuläre Tachykardie

Bei einem Patienten (1,1%) wäre bei im Langzeit-EKG detektierter ventrikulärer Tachykardie (sieben Schläge mit einer Frequenz von 136 bpm) bei klinischen KHK-Korrelaten oder positiver Ergometrie eine Ischämiediagnostik indiziert gewesen. Bei fehlender Angina pectoris oder Dyspnoe und palliativer Situation (NSCLC) wurde jedoch auf eine Ergometrie und eine ggf. folgende Koronarangiographie verzichtet.

Vorhofflattern

Ein Patient (1,1%) konnte aufgrund eines elektrokardiographisch diagnostizierten, behandlungsbedürftigen Vorhofflatterns nicht in seine onkologische Therapiestudie aufgenommen werden.

3.3.7 Diagnostische Instrumente

Insgesamt detektierte die Elektrokardiographie vier, das Langzeit-EKG 15, die Echokardiographie 19 und das High-sensitive Troponin ein höhergradige/s Adverse Event/s (siehe Abbildung 4).

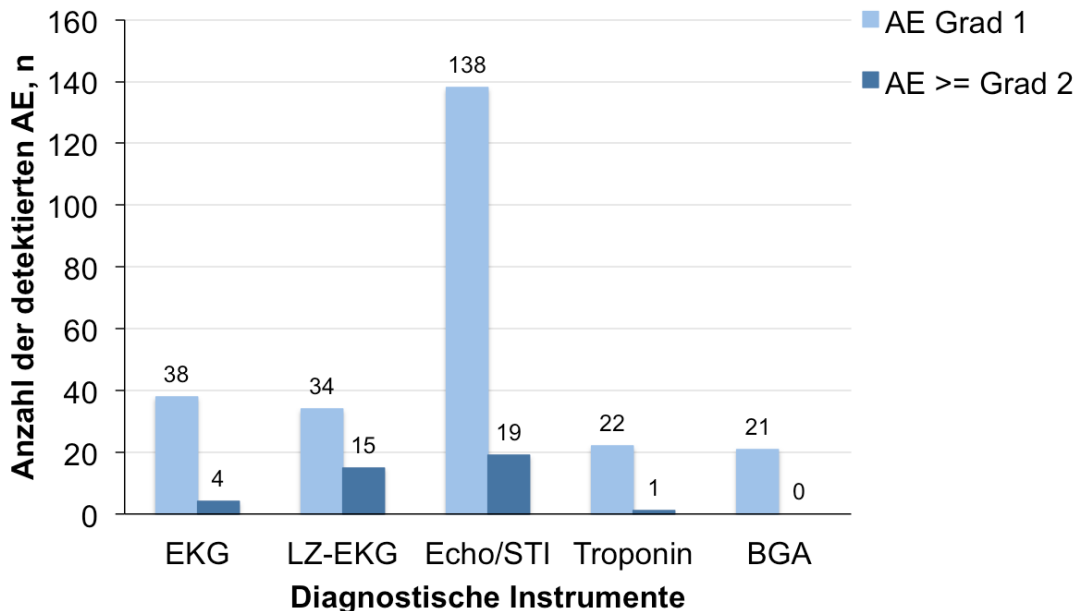


Abbildung 4: Anzahl der detektierten AE durch die diagnostischen Instrumente zur Baseline

3.4 Untersuchungen nach 2 Stunden, 7 Tagen und 28 Tagen

Wie im Zeitplan beschrieben wurden nach Erstgabe des Studienmedikaments drei Elektrokardiogramme (nach zwei Stunden, sieben Tagen und 28 Tagen) durchgeführt. Das EKG nach zwei Stunden detektierte bei einem Patienten nach Erstgabe eines HDAC-Inhibitors bei T-NHL eine QTc-Zeit-Verlängerung auf 500 ms, eine typische Nebenwirkung des HDAC-Inhibitors. Die Studienmedikation wurde pausiert, wobei nicht abschließend geklärt werden konnte, ob die QTc-Zeit-Verlängerung ausschließlich bzw. überhaupt im Zusammenhang mit der Gabe des HDAC-Inhibitors stand, da der Patient am Abend zuvor aufgrund eines juckenden urtikariellen Exanthems Clemastin, ein bekannt QTc-Zeit-verlängerndes Medikament, erhalten hatte. Außerdem fiel im selben EKG eine perimyokarditis-typische ST-Senkung (siehe Abbildung 5) auf. Die kardiologische Aufarbeitung mit EKG-Kontrollen, Echokardiographie und Laborchemie wurden schließlich ein begleitender Perikarderguss (Grad 2 nach CTCAE) sowie eine Sinustachykardie (Grad 2 nach CTCAE) detektiert. Nachdem eine infektiöse Genese als Ursache für die Perimyokarditis weitestgehend ausgeschlossen werden konnte, bleibt ein maligner Perikarderguss im Zusammenhang mit der Grunderkrankung ursächlich wahrscheinlich. Unter intensiver Beratung des CARMO-Kardiologen, unter körperlicher Schonung, einer prophylaktischen Substitution von Magnesium, einer Frequenzkontrolle mit Ivabradin und einer Steroidgabe (Prednisolon 20 mg) besserte sich der klinische Zustand des Patienten rasch. Zu keinem Zeitpunkt ergaben sich klinische Hinweise auf eine myokardiale Einschränkung. Nach dreitägiger Therapiepause wurde die HDAC-Inhibitor-Therapie komplikationslos und ohne weitere QTc-Zeit-Verlängerung fortgesetzt. In den Elektrokardiogrammen nach 7 und 28 Tagen waren zudem keine Perimyokarditiszeichen mehr nachweisbar.

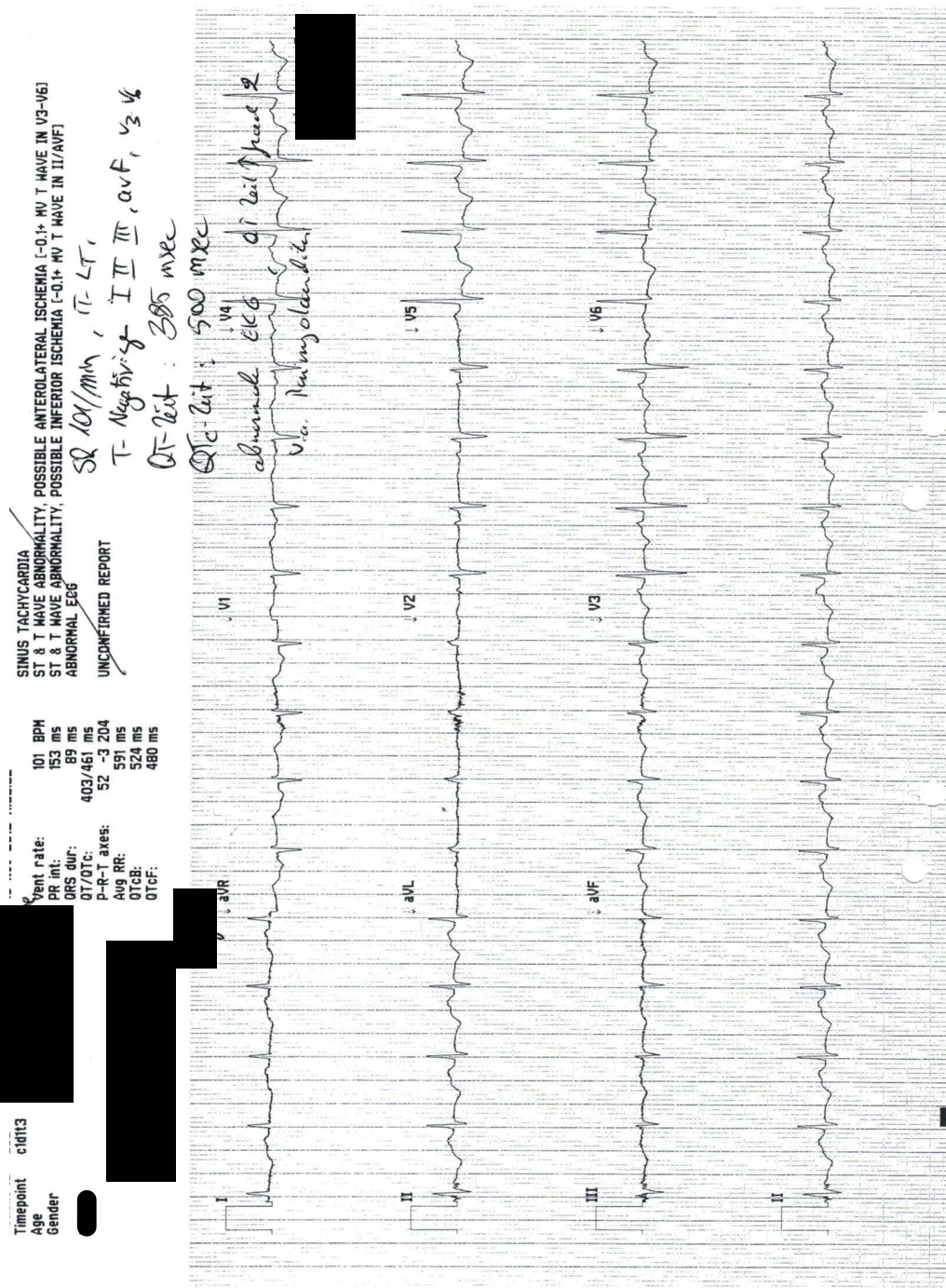


Abbildung 5: Pat. #11, EKG unter HDAC-Inhibitor nach 2h

Die Elektrokardiogramme nach sieben und 28 Tagen detektierten keine therapiebedürftigen Adverse Events.

3.5 Erste große CARMO-Untersuchung

Drei Monate nach Studienstart wurden bei 51 untersuchten Patienten insgesamt 78 Adverse Events detektiert. Davon wurden 24 als höhergradig eingestuft. Immerhin neun (1 x Echo, 6 x LZ-EKG, 1 x Troponin) dieser höhergradigen Adverse Events wären im Rahmen des vorgesehenen kardialen Monitorings der jeweiligen Studie übersehen worden. In Tabelle 14 sind die nach drei Monaten neu aufgetretenen bzw. Verschlechterungen bereits zur Baseline bestehender Adverse Events aufgeführt. Im Grad unveränderte Adverse Events im Vergleich zur Baseline sind nicht aufgeführt.

Tabelle 14: Adverse Events nach 3 Monaten

	Patienten (n = 51)	
	Alle Grade	Grad ≥ 2
Adverse Events, n (%)		
ACS* ¹	2 (3,9)	2 (3,9)
Aortenklappeninsuffizienz	4 (7,8)	1 (2,0)
Vorhofflimmern	1 (2,0)	1 (2,0)
Kardialer Thoraxschmerz* ¹	2 (3,9)	2 (3,9)
Erregungsleitungsstörung	2 (3,9)	0 (0,0)
Mitralklappeninsuffizienz	11 (21,6)	2 (3,9)
Myokardinfarkt* ¹	1 (2,0)	1 (2,0)
Palpitationen	1 (2,0)	0 (0,0)
Pulmonalklappeninsuffizienz	1 (2,0)	0 (0,0)
Sinusbradykardie	3 (5,9)	1 (2,0)
Sinustachykardie	7 (13,8)	6 (11,8)
Supraventrikuläre Tachykardie	5 (9,8)	1 (2,0)
Trikuspidalinsuffizienz	8 (15,7)	1 (2,0)
Ventrikuläre Arrhythmie	1 (2,0)	0 (0,0)
Cardiac disorders – Other specify		
- Diastolische Dysfunktion*	8 (15,7)	2 (3,9)
Troponin* ¹	7 (13,8)	2 (3,9)
QTc-Zeit	6 (11,8)	0 (0,0)
Systolischer pulmonalarterieller Druck	5 (9,8)	2 (3,9)
Hypoxie	3 (5,9)	0 (0,0)

* gemäß Leitlinie [78] graduiert

*¹ AE stehen im Zusammenhang

3.5.1 Sinustachykardie

Das LZ-EKG detektierte sieben Sinustachykardien (13,8%). Bei sechs dieser sieben Patienten (11,8%) war eine medikamentöse Frequenzkontrolle indiziert.

Von kardiologischer Seite wurden Beta-Blocker bzw. Ivabradin empfohlen. Somit lagen nach CTCAE Adverse Events zweiten Grades vor.

Tabelle 15: Sinustachykardien Grad 2 nach 3 Monaten

ID	Alter	Indikation/ Studie	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Kardiale Medikamente	Anthrazyklin - Vorbehandlung
16	63	Mamma-Ca/ PI3Ki+ Fulvestrant	-	-	nein
36	68	NSCLC/ MEKi+ Docetaxel	aHT, Hyperurikämie	ACE-Inhibitor, Diuretikum, ASS, Heparin	nein
44	64	Mamma-Ca/ PI3Ki+ Fulvestrant	-	Heparin	ja
48	49	Prostata-Ca/ bispezifischer AB PSA	aHT, KHK, Z.n. MI, Z.n. PCI	Beta-Blocker (bereits max. Dosierung 95mg 1-0-1), Statin, ASS	-
57	55	Mamma-Ca/ PI3Ki+ Fulvestrant	-	-	ja
76	69	NSCLC/ MEKi+ Docetaxel	-	Diuretikum	nein

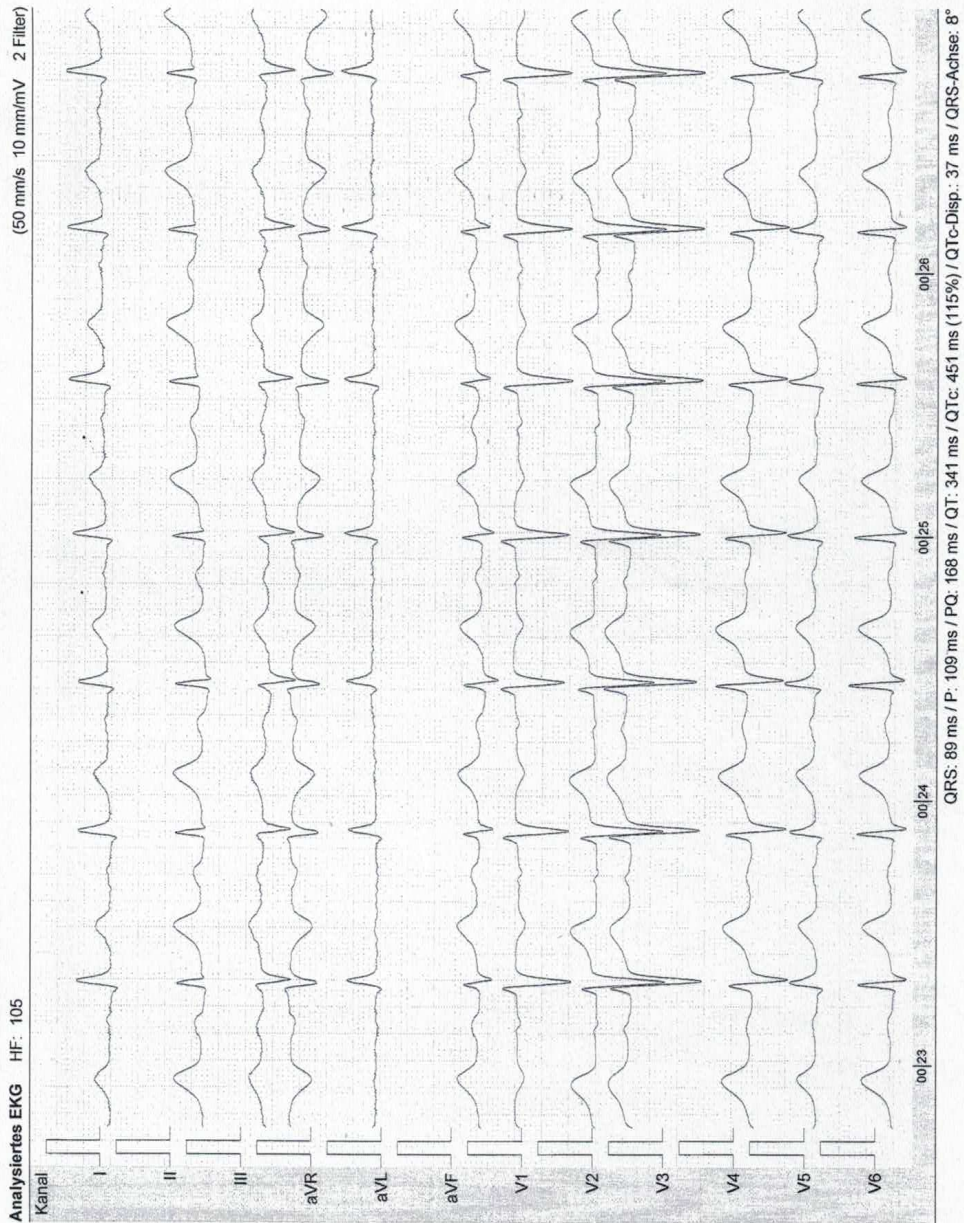


Abbildung 6: Pat. #16, EKG unter PI3K-Inhibitor nach 3 Monaten

Das mediane Alter der sechs Patienten mit Grad 2 Sinustachykardien nach drei Monaten entspricht mit 63,5 Jahren annähernd dem medianen Alter des Gesamtkollektivs (medianes Alter in Jahren: 64,5). Somit besteht abweichend von den detektierten Sinustachykardien zur Baseline kein erheblicher Altersunterschied zur Gesamtpopulation der Patienten. Ähnlich den Daten zur Baseline sind auch hier < 50% der Patienten, nämlich nur zwei von sechs Patienten, kardial vorerkrankt.

Aus onkologischer Sicht befanden sich drei der Patienten nach drei Monaten experimenteller Therapie im „Stable disease“, darunter eine Patientin mit Mamma-Ca unter PI3Ki + Fulvestrant, ein Patient mit Prostata-Ca unter einem bispezifischen Antikörper gegen PSA und ein Patient mit NSCLC unter MEKi + Docetaxel. Während die Sinustachykardien bei den beiden Patienten mit Mamma-Ca und Prostata-Ca schon zur Baseline auffällig waren, jedoch lediglich einem Grad 1 nach CTCAE entsprachen, trat die Sinustachykardie bei dem Patienten mit NSCLC unter einer MEKi Kombinationstherapie erstmalig nach dreimonatiger Therapie auf.

Zwei Patienten zeigten beim Staging nach drei Monaten erfreulicherweise eine „Partial Remission“. Auch hier trat die Sinustachykardie bei dem Patienten mit NSCLC unter MEKi + Docetaxel erstmalig nach dreimonatiger Therapie auf, während die Patientin mit Mamma-Ca unter PI3Ki + Fulvestrant schon vor Studienstart in der Baseline-Untersuchung mit einer Sinustachykardie Grad 1 auffiel.

Bei einer weiteren Patientin mit Mamma-Ca unter PI3Ki + Fulvestrant zeigte sich beim Staging nach drei Monaten ein „Progressive disease“. Somit erfolgte das EOT nach dreimonatiger Therapie. Auch in diesem Fall lag bereits zur Baseline ein Grad 1 nach CTCAE vor.

3.5.2 Sinusbradykardie

Im EKG nach drei Monaten wurde bei einem Patienten (2,0%) eine therapiebedürftige Sinusbradykardie detektiert.

Tabelle 16: Sinusbradykardie Grad 2 nach 3 Monaten

ID	Alter	Indikation/ Studie	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Kardiale Medikamente	Anthrazyklin - Vorbehandlung
26	77	Foll. Lymphom/ Bite CD3/CD19	KHK, Z.n. PCI	Beta-Blocker, Statin, ASS	ja

Bei einer Sinusbradykardie von 55/min im EKG und einer mittleren Herzfrequenz von 63/min im LZ-EKG wurde die Einnahme des Beta-Blockers auf einmal morgens reduziert (Beloc Zok mite 47,5 mg 1-0-1 auf 1-0-0).

3.5.3 Troponin, kardialer Thoraxschmerz, ACS und Myokardinfarkt

High-sensitive Troponin

Bei sieben Patienten (13,8%) wurde eine Erhöhung des High-sensitive Troponins detektiert.

Tabelle 17: High-sensitive Troponin Grad 1 nach 3 Monaten

ID	Alter	Indikation/ Studie	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Kardiale Medikamente	Anthrazyklin - Vorbehandlung
23	59	NSCLC/ MEKi + Docetaxel	aHT	ACE-Inhibitor, Calcium- Antagonist, Diuretikum	nein
36	68	NSCLC/ MEKi + Docetaxel	aHT, Hyperurikämie	ACE-Inhibitor, Diuretikum, ASS, Heparin	nein
46	74	B-CLL/ BTKi	aHT, Hyperlipidämie	Calcium- Antagonist, Statin	nein
67	57	NSCLC/ EGFRi	-	-	nein
81	74	Urothel-Ca/ HDM2i	aHT	AT1-Inhibitor, Calcium- Antagonist, Diuretikum	nein

Die Troponin-Werte der fünf Patienten lagen zwischen 14,8 bis 24,2 pg/ml. Bei lediglich zwei Patienten wurden gleichzeitig leicht erhöhte Kreatinin-Werte gemessen (High-sensitive Troponin 18,6 pg/ml bei Kreatinin 1,38 mg/dl und High-sensitive Troponin 15,3 pg/ml bei Kreatinin 1,26 mg/dl). Die echokardiographisch gemessene Ejektionsfraktion blieb bei allen fünf Patienten im Vergleich zur Baseline-Echokardiographie konstant.

Lediglich bei zwei der sieben Patienten war die Erhöhung des High-sensitive Troponins mit Werten eines Myokardinfarkts vereinbar und entsprach Grad 3 nach CTCAE (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: High-sensitive Troponin Grad 3 nach 3 Monaten

ID	Alter	Indikation/ Studie	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Kardiale Medikamente	Anthrazyklin - Vorbehandlung
18	74	MM/ Anti-CD38- mAB	aHT, KHK, Z.n. Myokardinfarkt, Z.n. PCI	Beta-Blocker, ACE-Inhibitor, Calcium- Antagonist, Statin, P2Y12- Inhibitor	nein
55	59	NSCLC/ MEKi + Docetaxel	-	-	nein

Patient # 55 zeigte unter MEK-Inhibitor + Docetaxel bei einem High-sensitive Troponin von 56,4 pg/ml weder AP-Korrelate, noch Belastungs- oder Ruhedyspnoe. Der Kreatinin-Wert lag im Normbereich (0,91mg/dl). Das EKG nach drei Monaten war ebenfalls weiterhin unauffällig. Echokardiographisch blieb zwar die systolische Funktion konstant, jedoch wurde nach drei Monaten erstmalig eine Relaxationsstörung (Grad 1 nach Leitlinie [78]) detektiert.

Der zweite Patient mit einer Grad 3 entsprechenden Erhöhung des High-sensitive Troponins wurde für zwei Monate mit einem anti-CD38-Antikörper bei Multiplen Myelom behandelt. Bei Progress der Tumorerkrankung wurde schließlich eine

Therapie mit Lenalidomid (+ Dexamethason) eingeleitet, unter welcher der Patient schließlich kurz nach der weitgehend unveränderten CARMO-Visite nach drei Monaten (echokardiographisch zeigte sich eine Verschlechterung der diastolischen Funktion von Grad 1 auf Grad 2 sowie eine Verschlechterung der Mitralklappenfunktion bei außerdem neu erhöhten Werten des pulmonal arteriellen Drucks auf 48 mmHg) ein intubationspflichtiges alveoläres Lungenödem, ein akutes Koronarsyndrom mit kardial bedingtem thorakalen Schmerz, NSTEMI und High-sensitive Troponinwerten von > 3000 pg/ml entwickelte (wahrscheinlich unter septischem Infekt). Unter konservativer, intensivmedizinischer Therapie rekompensierte der Patient gut. Im Verlauf wurde zur Optimierung der Herzinsuffizienz eine 24h-Blutdruckmessung durchgeführt, die dauerhaft erhöhte RR-Werte um 150/80 mmHg sowie einzelne Blutdruckspitzen am Abend und eine fehlende Nachtabenkung der RR-Werte zeigte. Um das Risiko eines weiteren kardiovaskulären Ereignisses zu minimieren wurde die antihypertensive Therapie um Torem 10 mg 1-0-0 ergänzt.

Akutes Koronarsyndrom mit kardialem Thoraxschmerz

Ein zweiter Myelompatient erlitt unter Behandlung mit dem anti-CD38-Antikörper nach drei Monaten ein akutes Koronarsyndrom mit kardialem Thoraxschmerz (High-sensitive Troponin: 7,3 pg/ml). Bei beiden Myelompatienten waren jedoch schon vor Beginn der Therapiestudie ein arterieller Hypertonus, sowie eine KHK mit Z.n. koronarer Revaskularisation bekannt.

3.5.4 Diastolische Dysfunktion

Nach Leitlinie zur Graduierung der diastolischen Herzfunktionsstörung [78] ergab die echokardiographische Untersuchung bei sechs der 51 Patienten (11,8 %) eine neu aufgetretene Relaxationsstörung (Grad 1). Bei zwei Patienten (3,9%) wurde eine diastolische Dysfunktion zweiten Grades detektiert. Ein Patient mit NSCLC entwickelte nach dreimonatiger Therapie mit einem MEK-Inhibitor und Docetaxel eine neue diastolische Dysfunktion im Sinne eines pseudonormalen Füllungsmusters (Grad 2). Die diastolische Funktion des zweiten Patienten verschlechterte sich unter Anti-CD38-mAB von einer Relaxationsstörung Grad 1

zur Baseline auf ein pseudonormales Füllungsmuster (Grad 2) nach drei Monaten. Eine Restriktion (Grad 3) wurde nicht detektiert.

Tabelle 19: Diastolische Dysfunktion Grad 2 nach 3 Monaten

ID	Alter	Indikation/ Studie	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Kardiale Medikamente	Anthrazyklin - Vorbehandlung
1	74	MM/	aHT, KHK, Z.n.	Beta-Blocker,	nein
8		Anti-CD38- mAB	Myokardinfarkt, Z.n. PCI	ACE-Inhibitor, Calcium- Antagonist, Statin, P2Y12- Inhibitor	
7	69	NSCLC/	-	Diuretikum	nein
6		MEKi+Docetaxel			

3.5.5 Klappenvitien

Ferner wurden echokardiographisch eine zweitgradige Aorten-, zwei zweitgradige Mitral- und eine zweitgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz detektiert.

Aortenklappe

Ein Patient entwickelte unter Therapie eines bispezifischen Antikörpers (CD3/CD19) eine Verschlechterung einer Aortenklappeninsuffizienz von leichtgradig (Baseline) zu mittelgradig nach drei Monaten Therapie.

Tabelle 20: Aortenklappeninsuffizienz Grad 2 nach 3 Monaten

ID	Alter	Indikation/ Studie	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Kardiale Medikamente	Anthrazykline - Vorbehandlung
26	77	Foll. Lymphom/ Bite CD3/CD19	KHK, Z.n. PCI	Beta-Blocker, Statin, ASS	ja

Mitral- und Trikuspidalklappe

Bei zwei Patienten ergab die Echokardiographie nach drei (bzw. zwei) Monaten eine Verschlechterung der Mitralklappenfunktion von einer leichtgradigen Insuffizienz zur Baseline auf eine mittelgradige Insuffizienz nach drei Monaten Therapie. Es ist allerdings anzumerken, dass bei dem Patienten mit Multiplem Myelom die Studienmedikation aufgrund eines Progresses der Grunderkrankung bereits abgesetzt und er zum Zeitpunkt der Echokardiographie mit Lenalidomid behandelt wurde. Zudem sind die kardialen Vorerkrankungen des Patienten zu beachten.

Aufgrund einer ebenfalls progredienten Grunderkrankung wurde die Echokardiographie des Patienten mit T-NHL unter Therapie mit einem HDAC-Inhibitor im Rahmen des End of Treatment zwei Monate nach Studienstart durchgeführt. Die Untersuchung detektierte neben der Verschlechterung der Mitralklappenfunktion auch eine Verschlechterung der Trikuspidalklappenfunktion von Grad 1 auf Grad 2. Obwohl bei diesem Patienten keinerlei kardiovaskuläre Vorerkrankungen bekannt waren, ist der deutlich reduzierte Allgemeinzustand zum Zeitpunkt der Untersuchung sowie das Alter des Patienten zu beachten.

Tabelle 21: Mitralklappeninsuffizienz Grad 2 nach 3 Monaten

ID	Alter	Indikation/ Studie	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Kardiale Medikamente	Anthrazyklin - Vorbehandlung
18	74	MM/ Anti-CD38- mAB	aHT; KHK; Z.n. Myokardinfarkt, Z.n. PCI	Beta-Blocker, ACE-Inhibitor, Calcium- Antagonist, Statin, P2Y12- Inhibitor	nein
34	80	T-NHL/ HDACi	-	-	ja

Tabelle 22: Trikuspidalinsuffizienz Grad 2 nach 3 Monaten

ID	Alter	Indikation/ Studie	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Kardiale Medikamente	Anthrazyklin - Vorbehandlung
34	80	T-NHL/ HDACi	-	-	ja

3.5.6 Pulmonal arterieller Druck

Echokardiographisch fielen zwei zweitgradige Erhöhungen des systolischen pulmonalarteriellen Druckes (sPAP) auf.

Tabelle 23: sPAP-Erhöpfung Grad 2 nach 3 Monaten

ID	Alter	Indikation/ Studie	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Kardiale Medikamente	Anthrazyklin - Vorbehandlung
18	74	MM/ Anti-CD38-mAB	aHT, KHK, Z.n. Myokardinfarkt, Z.n. PCI	Beta-Blocker, ACE-Inhibitor, Calcium- Antagonist, Statin, P2Y12- Inhibitor	nein
23	59	NSCLC/ MEKi+Docetaxel	aHT	ACE-Inhibitor, Calcium- Antagonist, Diuretikum	nein

Der Patient mit Multiplem Myelom zeigte einen sPAP-Wert von 53 mmHg in der Echokardiographie nach drei Monaten. Kurz darauf erlitt er ein intubationspflichtiges alveoläres Lungenödem, ein akutes Koronarsyndrom mit kardial bedingtem thorakalem Schmerz, NSTEMI und High-sensitive Troponinwerten von > 3000 ng/ml (s.o.).

Bei Patient # 23 ergab die Echokardiographie nach drei Monaten einen sPAP von 54 mmHg. Abgesehen von einer Erhöhung des High-sensitive Troponins (Grad 1) ergab CARMO nach drei Monaten für diesen Patienten allerdings keine weiteren Auffälligkeiten. Zudem zeigte das Staging nach drei Monaten einen

„Stable Disease“, was einen Progress der bösartigen pulmonalen Grunderkrankung als Hauptursache der sPAP-Erhöhung unwahrscheinlich macht.

3.5.7 Supraventrikuläre Tachykardie

Das LZ-EKG detektierte eine höhergradige, supraventrikuläre Tachykardie. Der Patient zeigte im Vergleich zur Baseline einen deutlichen Anstieg der atrialen Ektopieneigung mit fast 10% supraventrikulären Extrasystolen und einigen atrialen Salven bis 160/min bei nicht sicher aus zuschließendem intermittierendem Vorhofflimmern. Bei diesem Patienten wurde zusätzlich nach neu aufgetretener Hemiparese links und bei im kranialen MRT gesicherten multiplen embolischen Hirninfarkten im Mediastromgebiet (ohne Hinweis auf Metastasen) nach einem Monat ein „unscheduled CARMO-Visit“ durchgeführt. Die kardiale Abklärung beinhaltete neben einem LZ-EKG eine Echokardiographie (TTE und TEE) zum Ausschluss einer kardialen Emboliequelle. Zusammenfassend ergaben die Untersuchungen jeweils eine deutliche Sinusarrhythmie und gehäuft supraventrikuläre Extrasystolen bei nicht sicher auszuschließendem intermittierendem Vorhofflimmern. Ohne Hinweis auf eine kardiale Emboliequelle im TEE oder eine relevante Stenosierung der kranialen Arterien (extra- und intrakranieller Doppler) ist trotz wiederholter Dokumentation eines Sinusrhythmus in Ruhe-EKGs eine kardiale Emboliequelle aufgrund der Befunde des LZ-EKGs am wahrscheinlichsten. Der Patient erhielt im Folgenden bereits nach dem „unscheduled CARMO-Visit“ ASS 100 mg sowie Clexane 0,2 ml täglich (bei GFR 43 ml/min und Thrombozyten 122000/ μ l).

Tabelle 24: Supraventrikuläre Tachykardie Grad 2 nach 3 Monaten

ID	Alter	Indikation/ Studie	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Kardiale Medikamente	Anthrazyklin - Vorbehandlung
70	70	NSCLC/ EGFRi	aHT, Z.n. 12/2012	VHF Beta-Blocker, Diuretikum, Amiodaron	nein

3.5.8 Vorhofflimmern

Bei einem Patienten (2,0%) trat ein neues Vorhofflimmern auf.

Tabelle 25: Vorhofflimmern Grad 2 nach 3 Monaten

ID	Alter	Indikation/ Studie	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Medikamente	Anthrazykline
79	81	Prostata-Ca/ Prost-Vac	aHT, KHK, Z.n. Myokardinfarkt	Beta-Blocker, ACE-Inhibitor, Diuretikum, Statin	nein

3.5.9 Diagnostische Instrumente

Insgesamt detektierte die CARMO-Untersuchung nach drei Monaten 78 Adverse Events, wobei davon 24 als höhergradig (\geq Grad 2) eingestuft wurden. Die Echokardiographie detektierte acht, das LZ-EKG sieben, das Ruhe-EKG und die laborchemische Messung des High-sensitive Troponins jeweils zwei höhergradige Adverse Events.

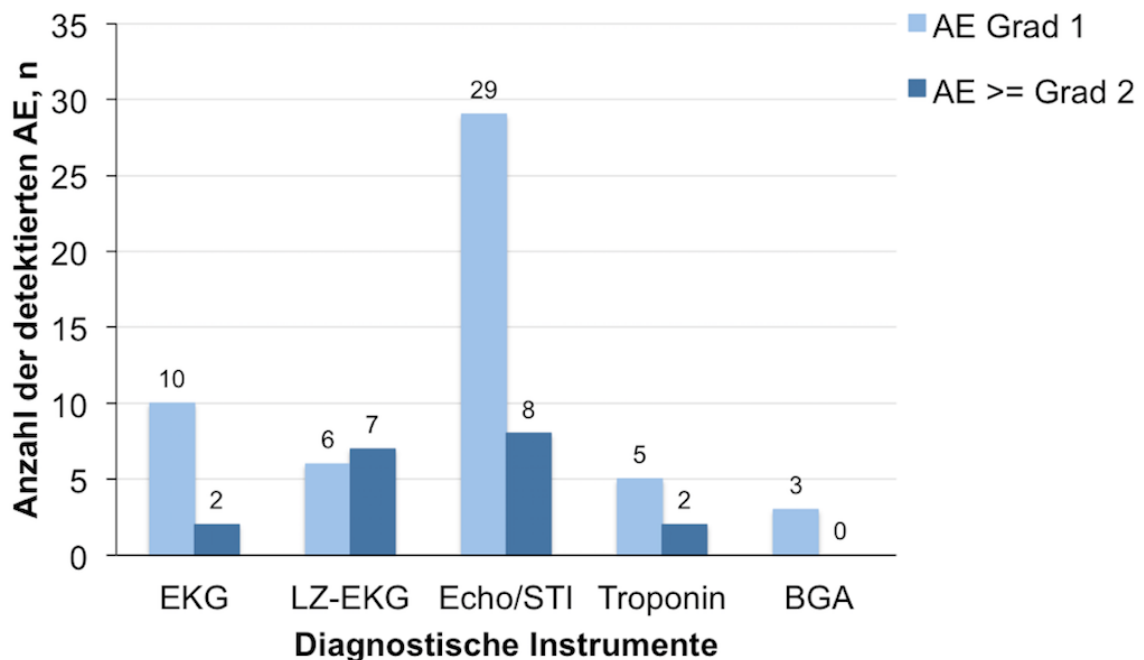


Abbildung 7: Anzahl der detektierten AE durch die diagnostischen Instrumente nach 3 Monaten

In Abbildung 7 nicht aufgeführt wurden die Adverse Events „Akutes Koronarsyndrom“, „kardialer Thoraxschmerz“ und „Myokardinfarkt“, da diese durch verschiedene Tools (Anamnese, Ruhe-EKG, High-sensitive Troponin) detektiert wurden. Auch das AE Palpitationen wurde anamnestisch von einem Patienten angegeben und taucht somit nicht in Abbildung 7 auf.

3.5.10 Risikofaktoren für das Auftreten kardialer Adverse Events

Kardiale Vorerkrankungen

Die nach drei Monaten untersuchten Patienten ließen sich in die Gruppen kardial gesund (n = 26) und kardial vorerkrankt (n = 25) einteilen.

Tabelle 26: AE, kardial gesund vs. kardial vorerkrankt nach 3 Monaten

	Patienten (n = 51)	
	Keine kardiale Vorerkrankung (n = 26)	mind. eine kardiale Vorerkrankung (n = 25)
Adverse Events, n		
ACS	0/26 (0,0%)	2/25 (8,0%)
Aortenklappeninsuffizienz	0/26 (0,0%)	4/25 (16,0%)
Vorhofflimmern	0/26 (0,0%)	1/25 (4,0%)
Kardialer Thoraxschmerz	0/26 (0,0%)	2/25 (8,0%)
Erregungsleitungsstörung	1/26 (3,8%)	1/25 (4,0%)
Mitralklappeninsuffizienz	5/26 (19,2%)	6/25 (24,0%)
Myokardinfarkt	0/26 (0,0%)	1/25 (4,0%)
Palpitationen	1/26 (3,8%)	0/25 (0,0%)
Pulmonalklappeninsuffizienz	1/26 (3,8%)	0/25 (0,0%)
Sinusbradykardie	0/26 (0,0%)	3/25 (12,0%)
Sinustachykardie	5/26 (19,2%)	2/25 (8,0%)
Supraventrikuläre Tachykardie	3/26 (11,5%)	2/25 (8,0%)
Trikuspidalinsuffizienz	5/26 (19,2%)	3/25 (12,0%)
Ventrikuläre Arrhythmie	1/26 (3,8%)	0/25 (0,0%)
Cardiac disorders – Other specify		
- Diastolische Dysfunktion	5/26 (19,2%)	3/25 (12,0%)
Troponin	2/26 (7,7%)	5/25 (20,0%)
QTc-Zeit	2/26 (7,7%)	4/25 (16,0%)
Systolischer pulmonalarterieller Druck	1/26 (3,8%)	4/25 (16,0%)
Hypoxie	2/26 (7,7%)	1/25 (4%)

Im Kollektiv der zur Baseline kardial gesunden Patienten traten nach dreimonatiger experimenteller Therapie 34 Adverse Events auf, davon acht Höhergradige. Der Mittelwert lag bei 1,31 AE pro Patient. Wohingegen im Kollektiv der zu Baseline bereits kardial vorerkrankten Patienten 44 Adverse Events, davon 16 Höhergradige auftraten. Der Mittelwert lag bei 1,76 AE pro Patient.

Der statistische Vergleich der beiden Mittelwerte mit dem Mann-Whitney U-Test ergab einen p-Wert von 0,547 und damit keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. In diesem Zusammenhang ist jedoch die insgesamt niedrige Fallzahl zu beachten. In der Gruppe der kardial vorerkrankten Patienten traten zudem deutlich mehr höhergradige AE auf (siehe Abbildung 8).

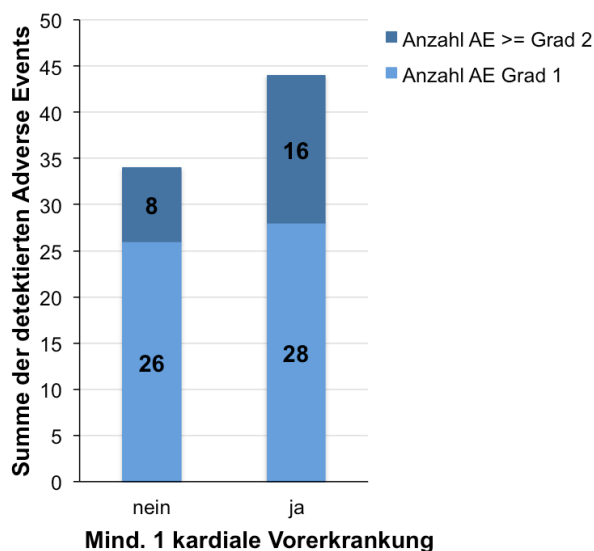


Abbildung 8: Summe der detektierten AE bei Patienten ohne und mit kardialer Vorerkrankung

Weiterhin konnten in der Gruppe der kardial vorerkrankten Patienten bei 28% (7/25) mehr als drei AE pro Patient verzeichnet werden. Im Vergleich dazu ergibt sich im Kollektiv der kardial gesunden Patienten lediglich ein Wert von 11,5% (3/26).

Schwere Adverse Events, die umgehende Interventionen erforderten, traten bei bereits kardial vorerkrankten Patienten auf. Wie unter 3.5.3 beschrieben war bei den Patienten mit akutem Koronarsyndrom/NSTEMI unter bzw. kurze Zeit nach experimenteller Therapie jeweils eine bestehende KHK mit Z.n. koronarer Revaskularisierung bekannt. Bei nicht kardial vorerkrankten Patienten zur Baseline traten vor allem Herzrhythmusstörungen wie Sinustachykardien (siehe 3.5.1), nicht interventionsbedürftige supraventrikuläre Tachykardien sowie eine ebenfalls nicht interventionsbedürftige ventrikuläre Arrhythmie auf.

Weitere Risikofaktoren

Um neben einer bereits bestehenden kardialen Vorerkrankung gegebenenfalls weitere Risikofaktoren für das gehäufte Auftreten von Adverse Events zu registrieren, wurden für „Alter \geq 60 Jahre“, „arterielle Hypertonie“ und „Z.n. anthrazyklinhaltiger Chemotherapie“ ebenfalls die Mittelwerte der detektierten Adverse Events verglichen (siehe Tabelle 27). Zusätzlich wurden für das Auftreten höhergradiger Adverse Events Kreuztabellen erstellt und p-Werte errechnet (siehe Tabelle 29).

Tabelle 27: Risikofaktoren für das Auftreten kardialer Adverse Events nach 3 Monaten

Risikofaktor		Patienten,n	Min. AE	Max. AE	Summe AE	MW	P
Kardiale Vorerkrankung	<i>nein</i>	25	0	4	34	1,31	0,547
	<i>ja</i>	26	0	7	44	1,76	
Alter \geq 60	<i>nein</i>	17	0	4	21	1,24	0,477
	<i>ja</i>	34	0	7	57	1,68	
Arterielle Hypertonie	<i>nein</i>	28	0	4	36	1,29	0,440
	<i>ja</i>	23	0	7	42	1,83	
Z.n. Anthrazyklinen	<i>nein</i>	39	0	4	52	1,33	0,162
	<i>ja</i>	12	0	7	36	2,17	

Keiner der getesteten Risikofaktoren ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Kollektiven ohne und mit Risikofaktor. Dennoch sind auch hier die jeweils höheren Mittelwerte für die detektierten Adverse Events pro Patient in den definierten Risikokollektiven zu beachten (siehe Tab. 27; Abb. 9).

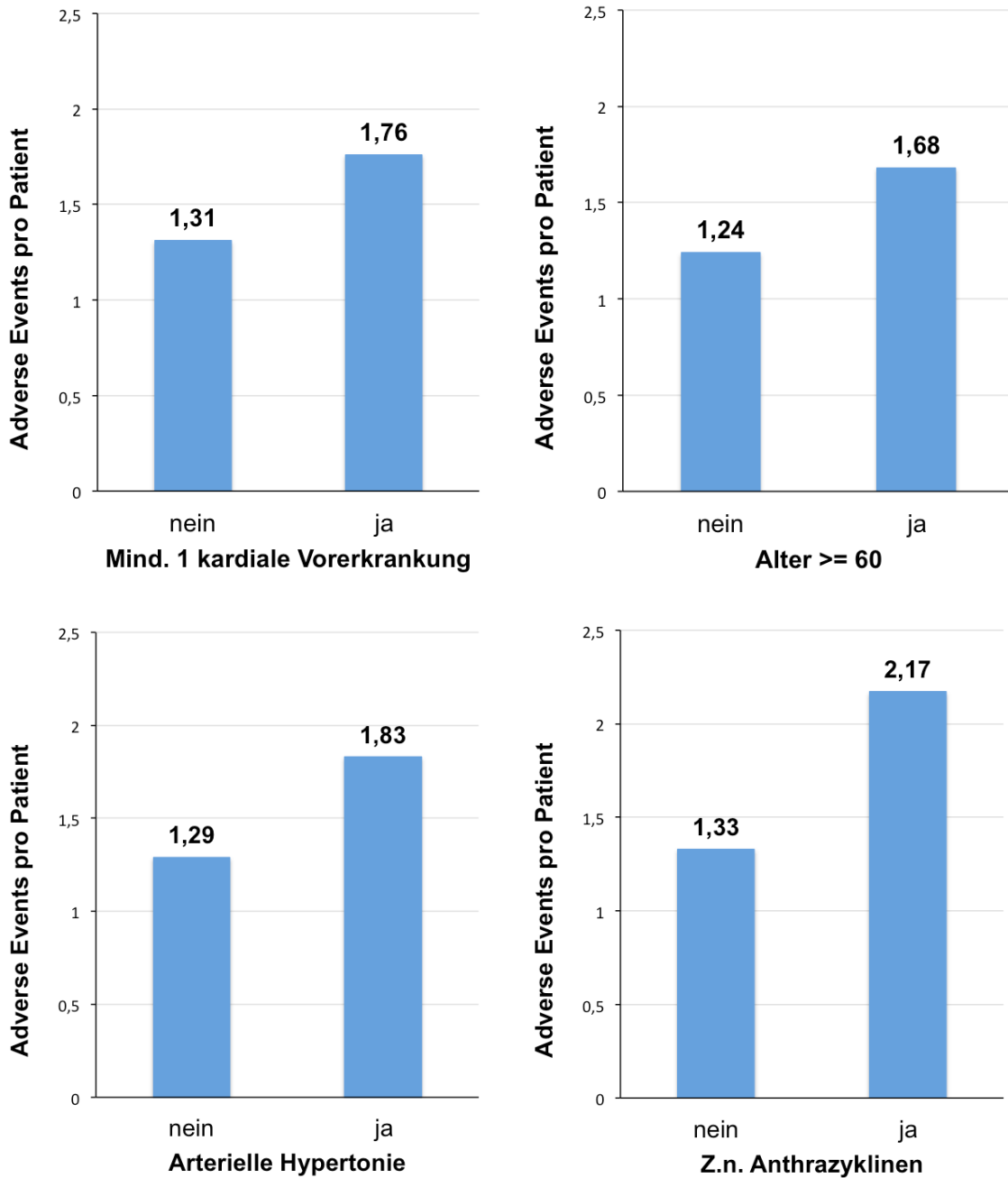


Abbildung 9: Adverse Events pro Patient in den Risikokollektiven nach 3 Monaten

Weiterhin sind die individuellen prozentualen Häufigkeiten der einzelnen Risikofaktoren insbesondere für die Variable „Auftreten von ≥ 3 AE“ auffällig. Im Kollektiv < 60 Jahre traten bei 11,8% (2/17) ≥ 3 AE auf, während es im Kollektiv der ≥ 60 -jährigen immerhin 23,5% (8/34) der Patienten waren. Ein ähnlich großer Unterschied bestand im Kollektiv ohne arterielle Hypertonie mit 14,3% (4/28) im Vergleich zu 30,4 % (7/23) bei Patienten mit diagnostizierter arterieller Hypertonie (siehe Tab. 28).

Tabelle 28: Risikofaktoren für das Auftreten von ≥ 3 Adverse Events

Risikofaktor		Patienten, n	≥ 3 AE
Alter ≥ 60 Jahre	<i>nein</i>	17	11,8% (2/17)
	<i>ja</i>	34	23,5% (8/34)
Arterielle Hypertonie	<i>nein</i>	28	14,3% (4/28)
	<i>ja</i>	23	30,4% (7/23)

Der statistische Test bezüglich der Unterschiede in der Schwere der auftretenden Adverse Events ergab keinen signifikanten Unterschied (siehe Tab. 29).

Tabelle 29: Risikofaktoren für das Auftreten höhergradiger Adverse Events

Risikofaktor		Patienten, n	Mind. 1 AE \geq II	P
Kardiale Vorerkrankung	<i>nein</i>	26	23,1% (6/26)	0,541
	<i>ja</i>	25	32% (8/25)	
Alter ≥ 60 Jahre	<i>nein</i>	17	23,5% (4/17)	0,749
	<i>ja</i>	34	29,4% (10/34)	
Arterielle Hypertonie	<i>nein</i>	28	21,4% (6/28)	0,353
	<i>ja</i>	23	34,8% (8/23)	
Z.n. Anthrazyklinen	<i>nein</i>	39	23,1% (9/39)	0,272
	<i>ja</i>	12	41,7% (5/12)	

Jedoch sind auch hier die individuellen prozentualen Häufigkeiten durchaus eindrücklich. Bei Patienten unter 60 Jahren trat bei 23,5% (4/17) mindestens ein Adverse Event \geq Grad 2 auf, während es bei den Patienten ≥ 60 Jahre 29,4% (10/34) waren. Größere Unterschiede ergaben sich für die Risikofaktoren arterielle Hypertonie und Z.n. Anthrazyklinen: Bei 21,4% (6/28) der Patienten ohne arterielle Hypertonie im Vergleich zu 34,8% (8/23) der Patienten mit arterieller Hypertonie und bei 23,1% (9/39) der Patienten ohne Vortherapie mit Anthrazyklinen im Vergleich zu 41,7% (5/12) der Patienten mit anthrazyklinhaltiger Vortherapie trat mindestens ein AE \geq Grad 2 auf. Im Kollektiv der kardial vorerkrankten Patienten traten nicht nur häufiger mehr als drei Adverse Events auf, sondern auch mit 32% (8/25) im Vergleich zu lediglich 23,1%

(6/26) im Kollektiv der kardial gesunden Patienten prozentual häufiger höhergradige Adverse Events.

3.5.11 Speckle Tracking Imaging (STI)

Die Echokardiographiebefunde der Patienten, die nach dreimonatiger experimenteller Therapie nochmals eine Echokardiographie erhielten, wurden mittels Strainanalyse mit den Befunden zur Baseline verglichen (siehe Tabelle 30). Zur Baseline wurden bei allen 51 Patienten Strainanalysen durchgeführt. Bei drei Patienten war eine Strainanalyse nach 3 Monaten nicht möglich. Somit liegen den Ergebnissen nach dreimonatiger Therapie nur 48 Befunde zu Grunde. Zur Baseline und nach drei Monaten konnte bei je einem Patienten das basal-septale Segment und nach drei Monaten bei einem weiteren Patienten das mittlere-laterale Segment nicht valide ausgemessen werden. Somit ergibt sich zur Baseline ein Mittelwert von 5,98 (SD±0,14) von 6 möglichen validen Segmenten und nach drei Monaten ein Mittelwert von 5,96 (SD±0,289) von 6 möglichen validen Segmenten.

Tabelle 30: GLS zur Baseline und nach 3 Monaten

GLS (%)	Mittelwert	±SD	Minimum	Maximum
Baseline	- 18,1596	±3,05151	- 25,94	- 10,00
3 Monate	- 17,8283	±3,45612	- 25,47	- 8,91

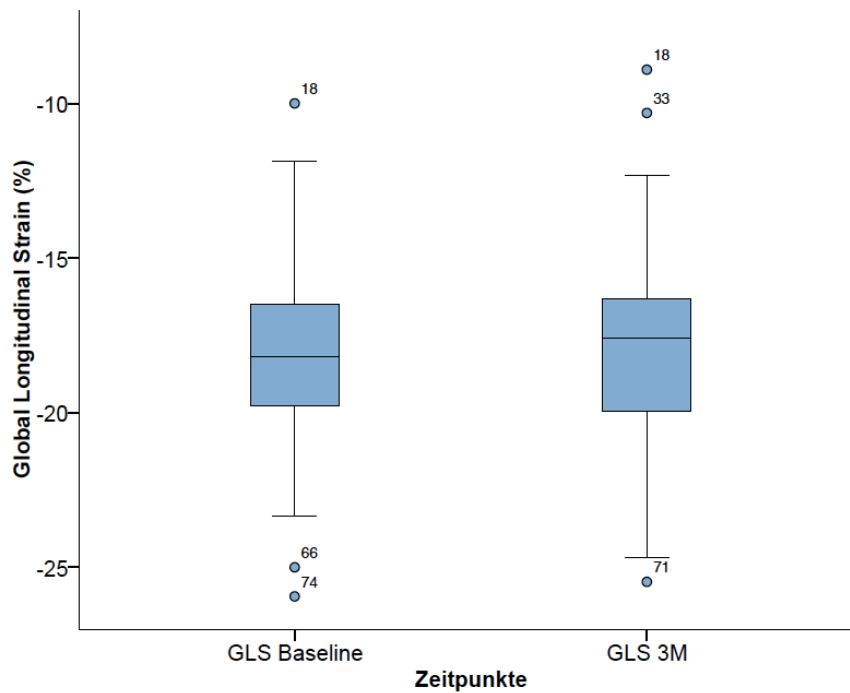


Abbildung 10: GLS (%) zur Baseline und nach 3 Monaten

Der Vergleich der Mittelwerte des GLS zur Baseline und nach dreimonatiger experimenteller Therapie ergab mit einem p-Wert von 0,412 keinen signifikanten Abfall der Kontraktilität im Gesamtkollektiv.

MEK-Inhibitor + Docetaxel

Im Patientenkollektiv mit MEK-Inhibitor und Docetaxel ergab sich bei drei von fünf Patienten ein Abfall des GLS. Bei einem Patienten blieb der GLS idem im Vergleich zur Untersuchung vor Therapiestart.

Tabelle 31: GLS bei Patienten mit MEK-Inhibitor + Taxan

Pat.	Kardiale Vorerkrankung	GLS (%) zur Baseline	GLS (%) nach 3 Monaten
# 23	ja	- 18,30	- 13,44
# 29	ja	- 14,69	- 13,80
# 36	ja	- 14,22	- 10,31
# 55	nein	- 16,56	- 16,72

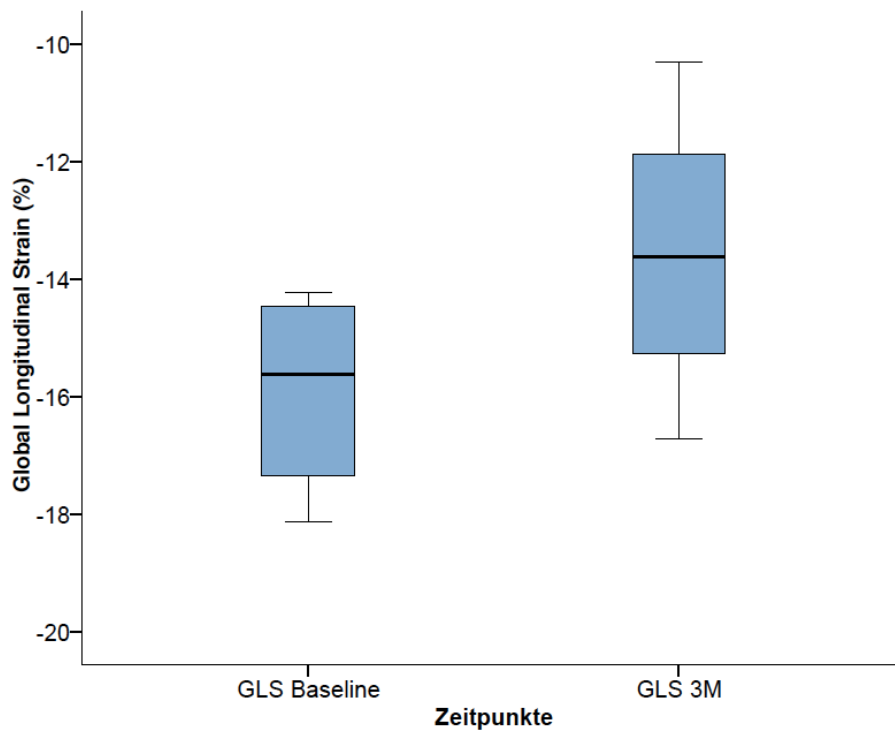


Abbildung 11: Veränderung des GLS unter Therapie mit MEK-Inhibitor + Docetaxel

Im Wilcoxon-Test ergab sich mit einem p-Wert von 0,144 kein statistisch signifikanter Kontraktilitätsunterschied zwischen der Untersuchung zur Baseline und der Untersuchung nach drei Monaten experimenteller Therapie.

Allerdings wird in Abbildung 12 verdeutlicht, dass die Werte für den GLS bei immerhin drei der vier Patienten in der Untersuchung nach drei Monaten deutlich unterhalb den Normbereich fallen. Hingegen bleiben die gemessenen Werte für die LVEF bei allen Patienten im Normbereich.

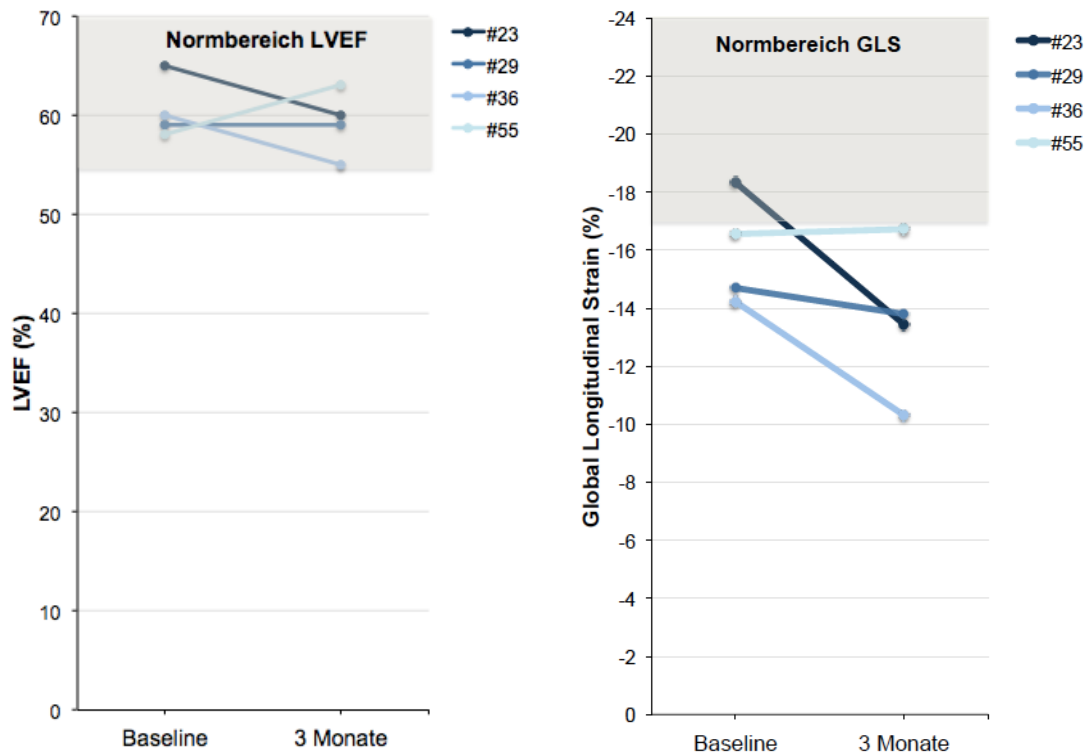


Abbildung 12: LVEF- und GLS-Verlauf unter Therapie mit MEK-Inhibitor + Docetaxel

Die MEK-Inhibitor Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, die Wirksamkeit und Sicherheit des MEK-Inhibitors in Kombination mit Docetaxel zur Zweitlinientherapie bei NSCLC Stadium IIIB-IV im Vergleich zu Placebo + Taxan evaluiert. Lediglich eine Patientin (# 76) zeigte keine MEK-Inhibitor-typischen Nebenwirkungen. Es traten weder Hautveränderungen (Exantheme), noch Mukositiden, Blutzuckerschwankungen oder ein Anstieg der Creatinkinase auf. Bei dieser Patientin wurde kein Abfall der Kontraktilität im Strain detektiert werden. Aufgrund dieser Hinweise und des charakteristischen klinischen Bildes gehen wir davon aus, dass diese Patientin in den Placeboarm randomisiert wurde.

Patient # 23 erhielt zunächst für 15 Tage einen MEK-Inhibitor. Der MEK-Inhibitor wurde jedoch aufgrund eines Lungenödems und kardialer Dekompensation mit Begleitinfiltraten zunächst für knapp einen Monat pausiert und schließlich mit einer Dosisreduktion von 50% (von 2 x täglich auf 1 x täglich) fortgeführt. Docetaxel wurde lediglich einmal zu Studienstart verabreicht. Somit erhielt der

Patient zum Zeitpunkt der Untersuchung nach drei Monaten lediglich einmal pro Tag 75 mg eines MEK-Inhibitors. Wir detektierten nach drei Monaten einen Abfall der linksventrikulären Auswurfleistung von 65% auf 60%. Zudem entwickelte der Patient eine diastolische Funktionsstörung, die zur Baseline noch nicht bestand. Diese Veränderungen sind im GLS deutlicher ersichtlicher. Die Kontraktilität verschlechterte sich von -18,33% auf nur noch -13,44% (siehe Abbildung 13).

Tabelle 32: Pat. #23; Echokardiographie und GLS

	IVSd (mm)	LVPW d (mm)	LVEDD (mm)	LAD (mm)	RVD (mm)	SPAP (mmHg)	LVEF (%)	Global l. strain (%)	Diastolic function
B	8	8	42	30	33	50	65	-18.33	normal
3 M	8	8	40	30	34	55	60	-13.44	abnormal

Baseline: -18,33%

3 Monate: -13,44%

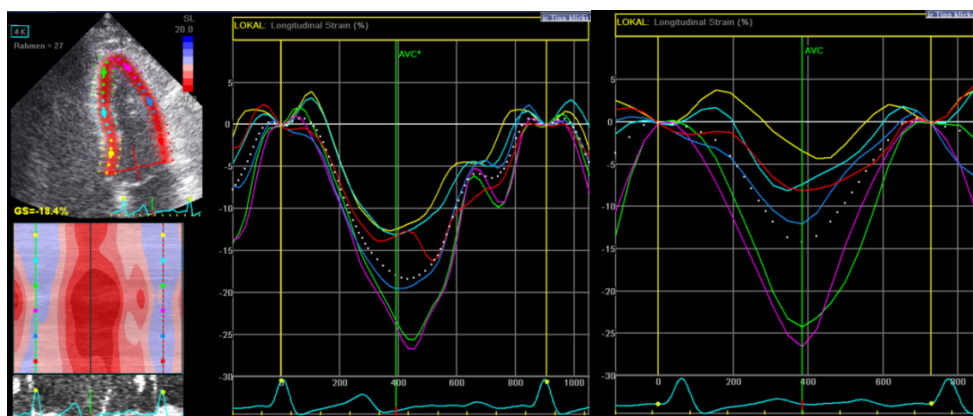


Abbildung 13: Pat. #23; Longitudinal systolic strain zur Baseline und nach 3 Monaten

Auch bei Patient # 29 musste die Studienmedikation mit MEK-Inhibitor und Taxan mehrfach pausiert werden. Der MEK-Inhibitor wurde über folgende Zeiträume zweimal pro Tag eingenommen: 06/2013 (18 Tage); 08/2013 bis 10/2013 (57 Tage); 11/2013 bis 01/2014 (75 Tage); 02/2014 bis 04/2014 (60 Tage). Von 04/2014 bis 08/2014 (117 Tage) wurde die Dosis des MEK-Inhibitors um 50% reduziert. Zusätzlich erhielt der Patient insgesamt fünf Gaben Docetaxel im Abstand von jeweils drei Wochen. Die letzte Gabe erfolgte knapp vier Monate nach Studienstart. Drei Monate nach Studienstart wurde sowohl der MEK-

Inhibitor eingenommen, als auch Docetaxel regelmäßig appliziert. In der Untersuchung nach dreimonatiger Therapie ergab sich echokardiographisch keine Verschlechterung der kardialen Funktion. Die Kontraktilität sank jedoch leicht auf -13,8% von zuvor -14,69% (siehe Tabelle 33). Nach sechsmonatiger Therapie ergab die Strainanalyse einen weiteren Kontraktilitätsabfall auf -12,66% sowie auf -11,56% nach neun Monaten experimenteller Therapie. Zu beiden Zeitpunkten wurde lediglich der MEK-Inhibitor weiterhin eingenommen. Erst nach der Dosisreduktion des MEK-Inhibitors auf 50% der Ausgangsdosis nach zehnmonatiger Therapie ergaben die Strainanalysen nach zwölf Monaten einen Anstieg des GLS auf -14,22%.

Tabelle 33: Pat. #29; Echokardiographie und GLS

#29	IVSd (mm)	LVPW d (mm)	LVEDD (mm)	LAD (mm)	RVD (mm)	SPAP (mmHg)	LVEF (%)	Global I. Strain (%)	Diastolic function
B	9	9	51	42	37	28	59	-14.69	abnormal
3M	9	9	52	44	40	28	59	-13.80	abnormal
6M	9	9	52	43	33	26	60	-12.66	abnormal
9M	9	9	50	37	33	32	56	-11.56	abnormal
12M	9	9	53	37	34	33	56	-14.22	abnormal

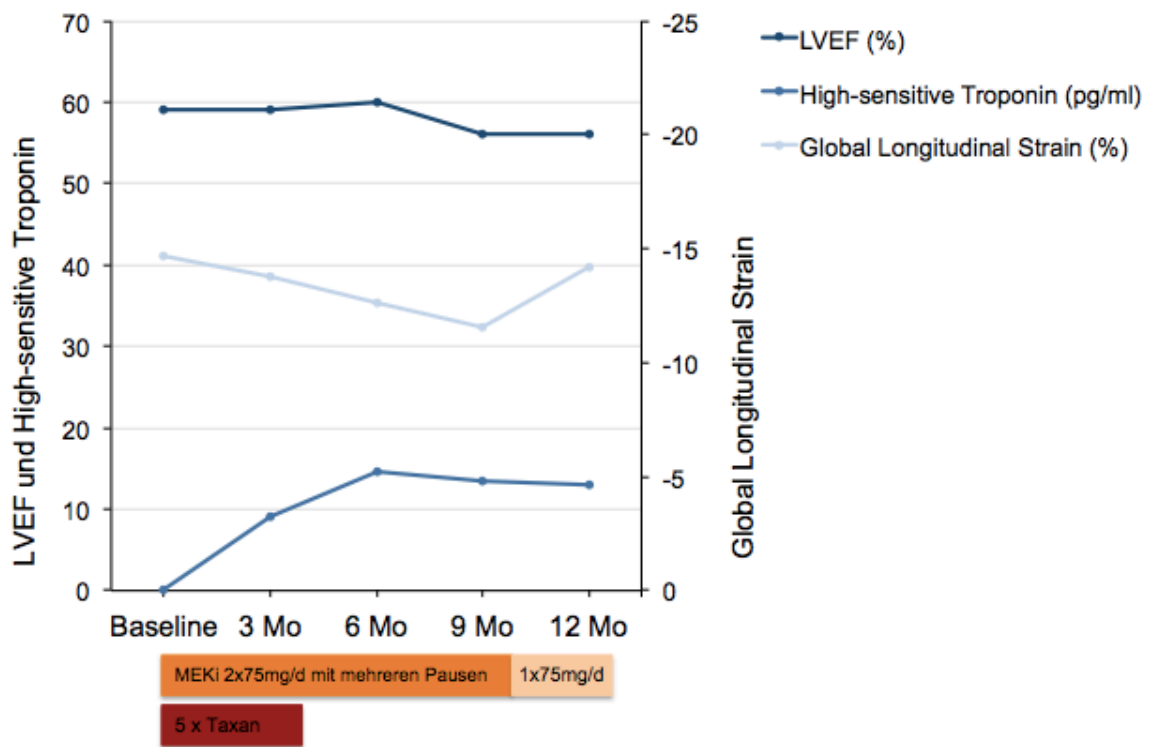


Abbildung 14: Pat. #29: Therapieverlauf (LVEF, Troponin, GLS)

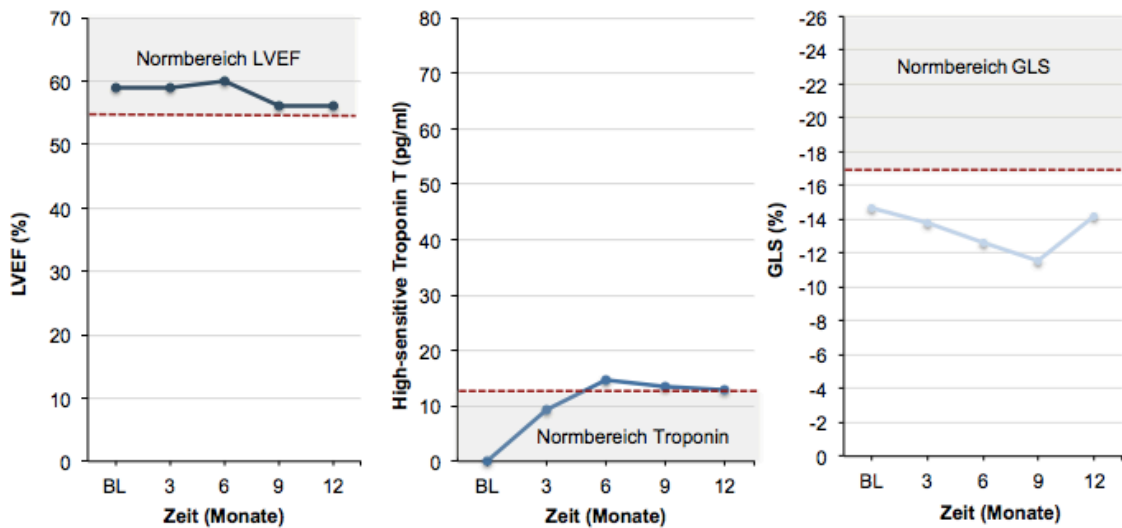


Abbildung 15: Pat. #29: Vergleich der Verläufe von LVEF, Troponin und GLS unter Therapie mit MEK-Inhibitor + Docetaxel

Patient # 36 erhielt über knapp ein Jahr (07/2013 bis 07/2014), mit einer kurzen Therapiepause von 15 Tagen (10/2013) aufgrund einer zunehmenden Polyneuropathie, einen MEK-Inhibitor. Die Therapie mit Docetaxel wurde wegen der Polyneuropathie nach vier erfolgten Gaben im Abstand von jeweils drei Wochen 10/2013 beendet. Die Echokardiographie nach drei Monaten ergab einen Abfall der linksventrikulären Auswurfleistung um 5%. Im strain imaging zeigte sich parallel ein Abfall der Kontraktilität von -14,22% auf -10,31%. Im Verlauf erholte sich sowohl die LVEF, als auch die Werte für den GLS unter Therapie mit MEK-Inhibitor. Die Relaxationsstörung blieb unverändert bestehen (siehe Tabelle 34).

Tabelle 34: Pat. #36; Echokardiographie und GLS

#36	IVSd (mm)	LVPW d (mm)	LVEDD (mm)	LAD (mm)	RVD (mm)	SPAP (mmHg)	LVEF (%)	Global I. Strain (%)	Diastolic function
B	11	11	50	38	35	33	60	-14.22	abnormal
3M	11	11	51	37	37	40	55	-10.31	abnormal
6M	11	10	53	37	37	29	55	-11.88	abnormal
9M	10	10	54	38	38	27	59	-14.38	abnormal
12M	10	10	53	38	33	29	59	-14.69	abnormal

Baseline: -14,22%

3 Monate: -10,31%

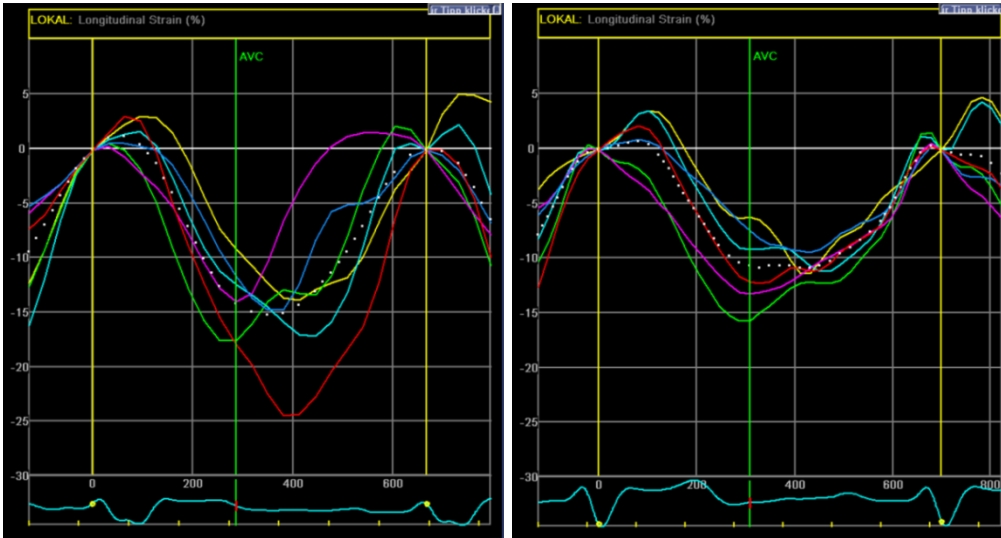


Abbildung 16: Pat. #36; Longitudinal systolic strain zur Baseline und nach 3 Monaten

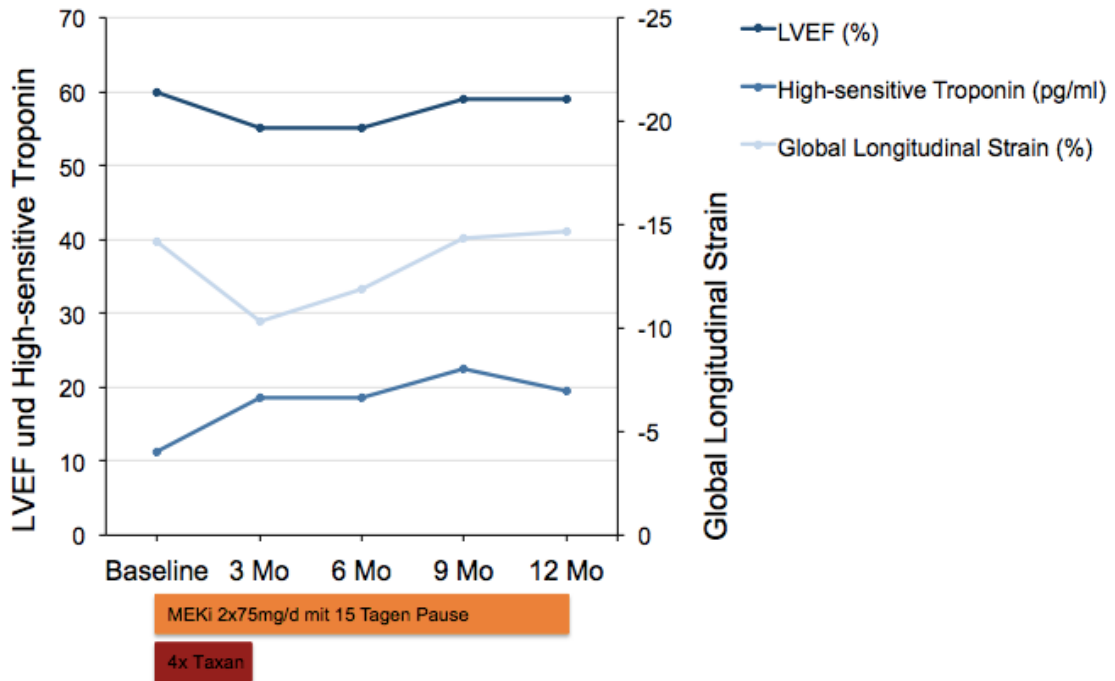


Abbildung 17: Pat. #36: Therapieverlauf (LVEF, Troponin, GLS)

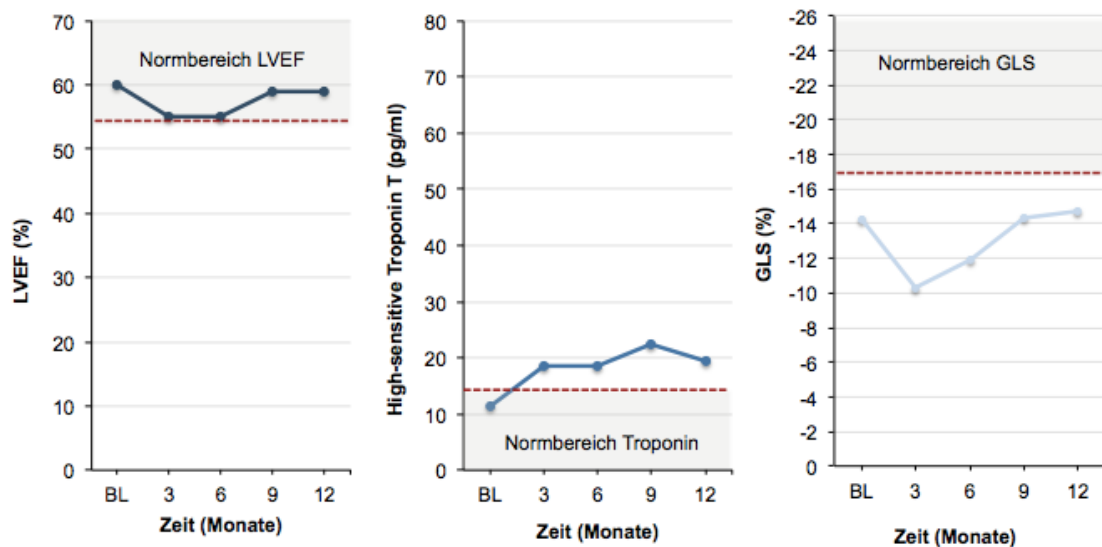


Abbildung 18: Pat. #36: Vergleich der Verläufe von LVEF, Troponin und GLS unter Therapie mit MEK-Inhibitor + Docetaxel

Patient # 55 wurde über acht Monate mit dem MEK-Inhibitor therapiert (03/2013 bis 11/2014). Einen Monat erhielt der Patient die volle Dosis von 75 mg zweimal täglich. Nach einer Therapiepause von sieben Tagen (04/2014) wurde die Studienmedikation in um 50% reduzierter Dosis fortgesetzt. Eine weitere Therapiepause erfolgte ein halbes Jahr nach Therapiestart für acht Tage (09/2014). Danach wurde der MEK-Inhibitor bis 11/2014 eingenommen. Der Patient erhielt zusätzlich sechs Gaben Docetaxel (letzte Gabe 07/2014). Echokardiographisch zeigte sich nach dreimonatiger Therapie eine diastolische Funktionsstörung. Diese Veränderung konnte durch die Strainanalyse nicht untermauert werden. Die Kontraktilität blieb unverändert. Die diastolische Funktion normalisierte sich nach sechs und neun Monaten.

Tabelle 35: Pat. #55; Echokardiographie und GLS

	IVSd (mm)	LVPW d (mm)	LVEDD (mm)	LAD (mm)	RVD (mm)	SPAP (mmHg)	LVEF (%)	Global I. Strain (%)	Diastolic function
#55 B	8	8	42	27	32	31	58	-16.56	normal
3M	8	8	37	29	33	37	63	-16.72	abnormal
6M	8	8	42	30	32	30	65	-16.09	normal
9M	8	8	43	32	32	35	66	-17.03	normal

Baseline: normale Relaxation

3 Monate: abnormale Relaxation

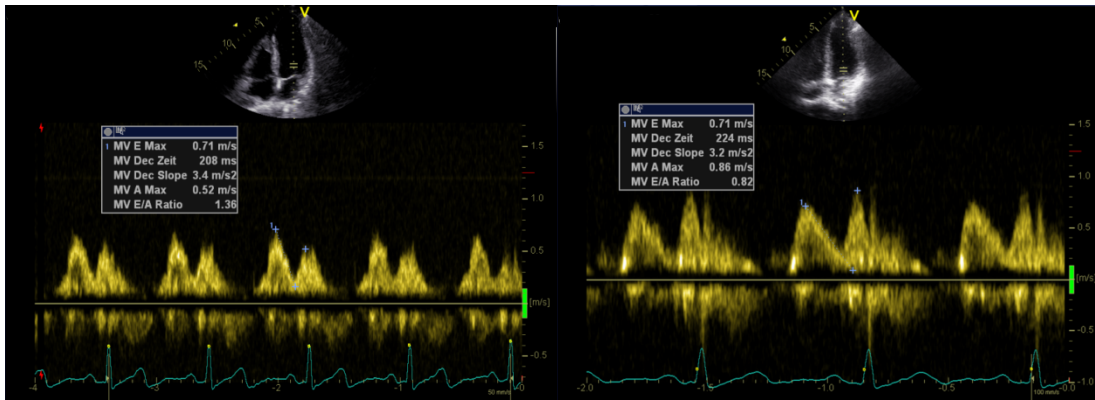


Abbildung 19: Pat. #55; Diastolische Funktion zur Baseline und nach 3 Monaten

Unter Therapie mit MEK-Inhibitor (in Kombination mit Taxan) ergibt sich somit insgesamt bei immerhin drei Patienten eine Kontraktilitätseinschränkung nach dreimonatiger Therapie. Echokardiographisch konnten zusätzlich bei zwei dieser drei Patienten (#23 und #36) ein Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion um jeweils 5% detektiert werden. Der dritte Patient (#29) zeigte bei nur leicht verschlechterter Kontraktilität im Strain keine Veränderungen der LVEF. Auch im Verlauf blieb bei progredient abnehmendem GLS die LVEF konstant. Die Werte für Troponin stiegen bei allen drei Patienten zunächst parallel zur Reduktion des GLS an. Erfreulicherweise konnten die Patienten #29 und #36 über drei Monate hinaus gemonitort werden. Die Strainanalysen ergaben bei beiden Patienten im Verlauf eine Normalisierung des GLS. Auch das High-sensitive Troponin zeigte sich rückläufig. Dies deutet somit auf eine reversible Kardiotoxizität hin.

3.6 Zweite große CARMO-Untersuchung

Sechs Monate nach Studienstart wurde bei immerhin 36 Patienten die im Zeitplan festgelegten Untersuchungen durchgeführt. Wir detektierten 22 Adverse Events. Davon wurden sechs als höhergradig (\geq Grad 2 nach CTCAE) und damit als interventionsbedürftig eingestuft. Genau die Hälfte davon wäre im Rahmen des vorgesehenen kardialen Monitorings der jeweiligen Studie übersehen worden (2 x LZ-EKG, 1 x Troponin). Die höhergradigen AE sind im Folgenden näher beschrieben.

Tabelle 36: Adverse Events nach 6 Monaten

	Patienten (n = 36)	
	Alle Grade	Grad ≥ 2
Adverse Events, n (%)		
ACS	0 (0)	0 (0)
Aortenklappeninsuffizienz	2 (5,6)	0 (0)
Vorhofflimmern	0 (0)	0 (0)
Kardialer Thoraxschmerz	0 (0)	0 (0)
Erregungsleitungsstörung	1 (2,8)	0 (0)
Mitralklappeninsuffizienz	4 (11,1)	0 (0)
Myokardinfarkt	0 (0)	0 (0)
Palpitationen	0 (0)	0 (0)
Pulmonalklappeninsuffizienz	0 (0)	0 (0)
Sinusbradykardie	1 (2,8)	0 (0)
Sinustachykardie	0 (0)	0 (0)
Supraventrikuläre Tachykardie	0 (0)	0 (0)
Trikuspidalinsuffizienz	5 (13,9)	1 (2,8)
Ventrikuläre Arrhythmie	0 (0)	0 (0)
Ventrikuläre Tachykardie	2 (5,6)	2 (5,6)
Cardiac disorders – Other specify		
- Diastolische Dysfunktion*	1 (2,8)	0 (0)
Troponin	3 (8,3)	1 (2,8)
QTc-Zeit	1 (2,8)	0 (0)
Systolischer pulmonalarterieller Druck	0 (0)	0 (0)
Hypoxie	2 (5,6)	2 (5,6)
* gemäß Leitlinie [78] graduiert		

3.6.1 Ventrikuläre Tachykardie

Zwei Patienten zeigten im LZ-EKG nach sechs Monaten experimenteller Therapie ventrikuläre Tachykardien.

Tabelle 37: Ventrikuläre Tachykardie nach 6 Monaten

ID	Alter	Indikation/ Studie	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Kardiale Medikamente	Anthrazyklin - Vorbehandlung
9	56	MDS/ HDACi	-	-	nein
46	74	B-CLL/ BTKi	aHT, Hyperlipidämie	Statin, Calcium- Antagonist, Fondaparinux	nein

Bei der an einem myelodysplastischen Syndrom erkrankten Patientin detektierte das LZ-EKG eine am ehesten selbstlimitierende ventrikuläre Tachykardie bei zuvor unauffälliger kardiovaskulärer Anamnese. Die QTc-Zeit nach Bazett lag im Ruhe-EKG nach sechs Monaten bei 0,42 s. Weiterhin waren die Werte für Kalium (4,8 mmol/l) und Natrium (140 mmol/l) unauffällig. Die daraufhin erfolgte kardiologische Vorstellung ergab zusätzlich eine Dyspnoe bei starker Belastung (NYHA II) sowie Schwindel. Synkopen und pektanginöse Beschwerden wurden von der Patientin verneint. Nach einem kardiologischen work-up mit Echokardiographie (normale linksventrikuläre systolische Funktion, leichtgradige diastolische Funktionsstörung) und nicht eindeutig interpretierbarer Ergometrie (Abbruch bei 100 Watt aufgrund von Dyspnoe) wurde eine Therapie mit Bisoprolol 2,5 mg 1-0-0 empfohlen. Zudem wurde die experimentelle Therapie mit dem HDAC-Inhibitor beendet und auf Revlimid umgesetzt. Weder in den weiteren LZ-EKGs noch klinisch traten Hinweise auf weitere ventrikuläre Tachykardien auf. Abbildung 20 zeigt einen Ausschnitt des LZ-EKGs dieser Patientin.

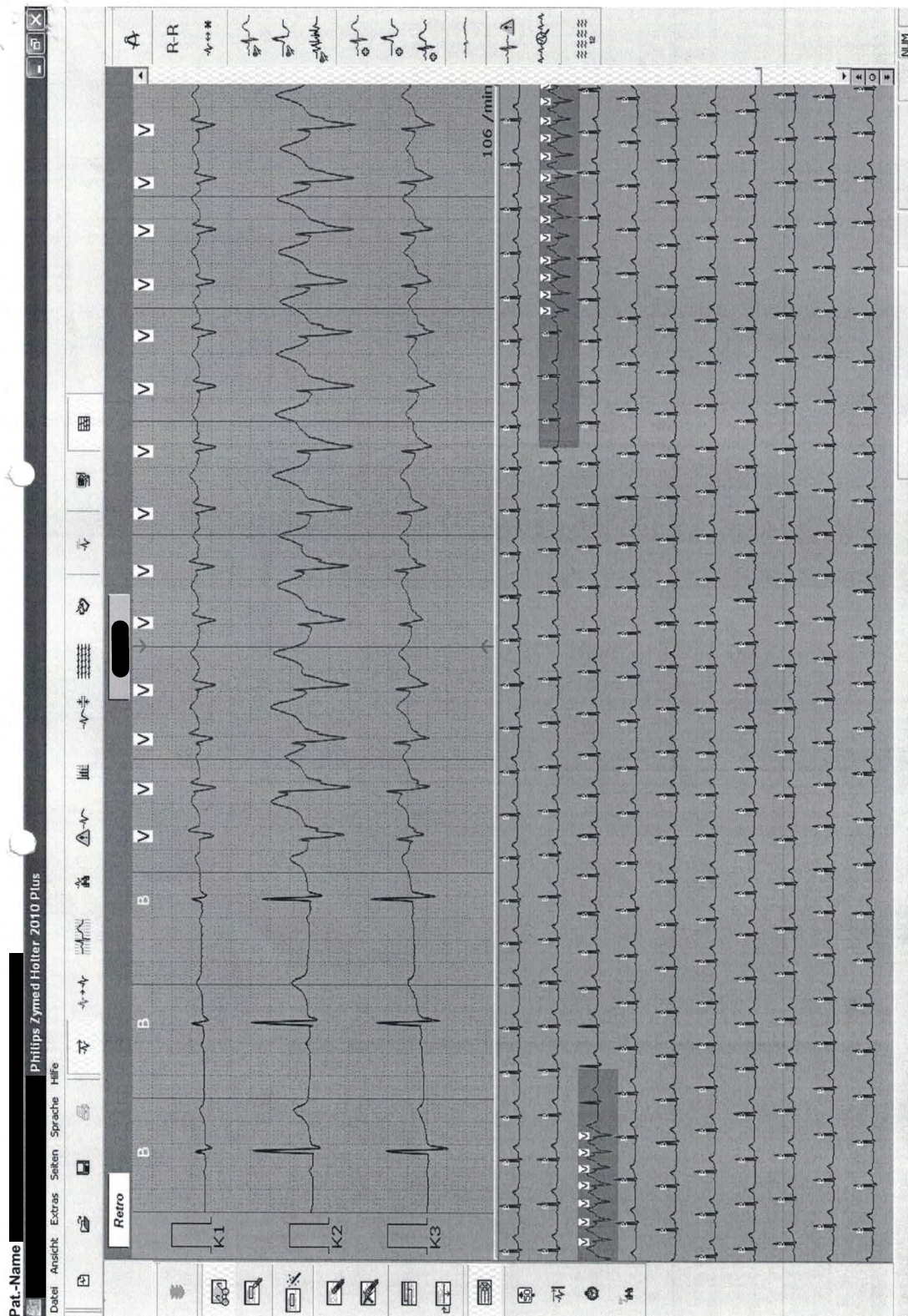


Abbildung 20: Pat. #9, LZ-EKG unter HDAC-Inhibitor nach 6 Monaten

Patient # 46 erlitt nach 6-monatiger Therapie mit einem BTK-Inhibitor eine selbstlimitierende ventrikuläre Tachykardie. Hier wurde im Befund des LZ-EKGs ebenfalls die Einleitung einer Therapie mit Beta-Blocker empfohlen. Ebenfalls neu zeigte sich eine LAHB-artige Veränderung im Ruhe-EKG. Die QTc-Zeit nach Bazett lag im Ruhe-EKG nach sechs Monaten bei 0,418 s. Die Elektrolyte (Kalium, Calcium, Natrium) lagen im Normbereich.

3.6.2 High-sensitive Troponin

Bei zwei von 36 Patienten (5,6%) stieg das High-sensitive Troponin nach sechs Monaten auf Werte knapp >14 pg/ml und entsprach somit einem Grad 1 nach CTCAE. Allerdings wurden bei beiden Patienten leicht erhöhte Werte für Kreatinin dokumentiert. Die Ejektionsfraktion blieb im Vergleich zur Echokardiographie nach drei Monaten jeweils konstant.

Tabelle 38: High-sensitive Troponin Grad 1 nach 6 Monaten

ID	Alter	Indikation/ Studie	Kardiovaskuläre Vorerkrankunge n	Kardiale Medikamente	Anthrazyklin - Vorbehandlung
2 9	53	NSCLC/ MEKi+Docetaxel	KHK, Z.n. Myokardinfarkt	Marcumar	nein
5 6	77	CML/Nilotinib	aHT	Beta-Blocker, ACE-Inhibitor, Diuretikum, Calcium- Antagonist	nein

Bei einem Patienten stieg das High-sensitive Troponin von 56,4 pg/ml nach drei Monaten auf 82,7 pg/ml (somit Grad 3 nach CTCAE) weiter an (siehe Abbildung 21 und S.75). Der Patient zeigte unter MEK-Inhibitor + Docetaxel bei einem High-sensitive Troponin von 82,7 pg/ml weiterhin keine AP-Korrelate, jedoch eine Belastungsdyspnoe (siehe Tabelle 47), die bei rezidivierenden Pleuraergüssen (letzte Punktion acht Tage vor CARMO nach sechs Monaten) am ehesten pulmonal bedingt war. Eine kardiale Komponente ist jedoch nicht

auszuschließen. Der Kreatinin-Wert lag mit 1,21 mg/dl diskret über dem Normbereich (0-1,17 mg/dl). Das EKG nach sechs Monaten war ebenfalls weiterhin unauffällig. Echokardiographisch blieb die systolische Funktion weiter konstant. Die nach drei Monaten erstmalig detektierte diastolische Funktionsstörung bestand weiterhin.

Tabelle 39: High-sensitive Troponin Grad 3 nach 6 Monaten

ID	Alter	Indikation/ Studie	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Kardiale Medikamente	Anthrazyklin - Vorbehandlung
55	59	NSCLC/ MEKi + Docetaxel	-	-	nein

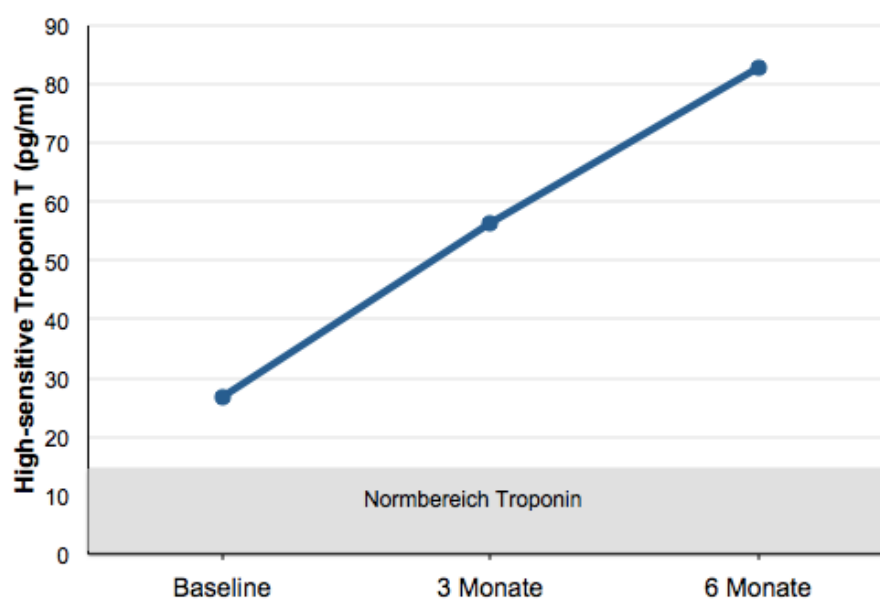


Abbildung 21: Pat. #55: Verlauf des High-sensitive Troponins unter MEKi + Docetaxel

Bei immerhin fünf der 36 Patienten (13,9 %) blieb das High-sensitive Troponin im Bereich eines Grad 1 nach CTCAE (14-40 pg/ml) erhöht. Bei zwei Patienten (#11 und #26) bestand die Troponin-Erhöhung jedoch bereits zur Baseline.

Tabelle 40: Medical History High-sensitive Troponin Grad 1 nach 6 Monaten

ID	Alter	Indikation/ Studie	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Kardiale Medikamente	Anthrazyklin - Vorbehandlung
11	69	T-NHL/ HDACi	aHT	Beta-Blocker	ja
26	77	Follikuläres Lymphom/ Bite CD3/CD19	KHK, Z.n. PCI	Beta-Blocker, Statin, ASS	ja
36	68	NSCLC/ MEKi (+ Docetaxel)	aHT, Hyperurikämie	ACE-Inhibitor, Diuretikum, ASS, Heparin	nein
46	74	B-CLL/ BTKi	aHT, Hyperlipidämie	Calcium- Antagonist, Statin	nein
67	57	NSCLC/ EGFRi	-	-	nein

3.6.3 Hypoxie

Die im Rahmen der BGA gemessene Sauerstoffsättigung ergab bei zwei Patienten Werte <88% (nach Belastung) und wurde somit als Grad 2 Adverse Event graduiert.

Tabelle 41: Hypoxie Grad 2 nach 6 Monaten

ID	Alter	Indikation/ Studie	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Kardiale Medikamente	Anthrazyklin - Vorbehandlung
48	49	Prostata-Ca/ PSMA-Bite	aHT, KHK, Z.n. MI, Z.n. PCI	Beta-Blocker, Statin, ASS	-
55	59	NSCLC/ MEKi + Docetaxel	-	-	nein

3.6.4 Diagnostische Instrumente

Insgesamt detektierte die CARMO-Untersuchung nach sechs Monaten 22 Adverse Events, wobei davon sechs als höhergradig (\geq Grad 2) eingestuft wurden. Die Langzeit-Elektrokardiographie und die BGA detektierten jeweils zwei

höhergradige Adverse Events, während die Echokardiographie und die laborchemische Messung des High-sensitive Troponins jeweils ein höhergradiges Adverse Events detektierten.

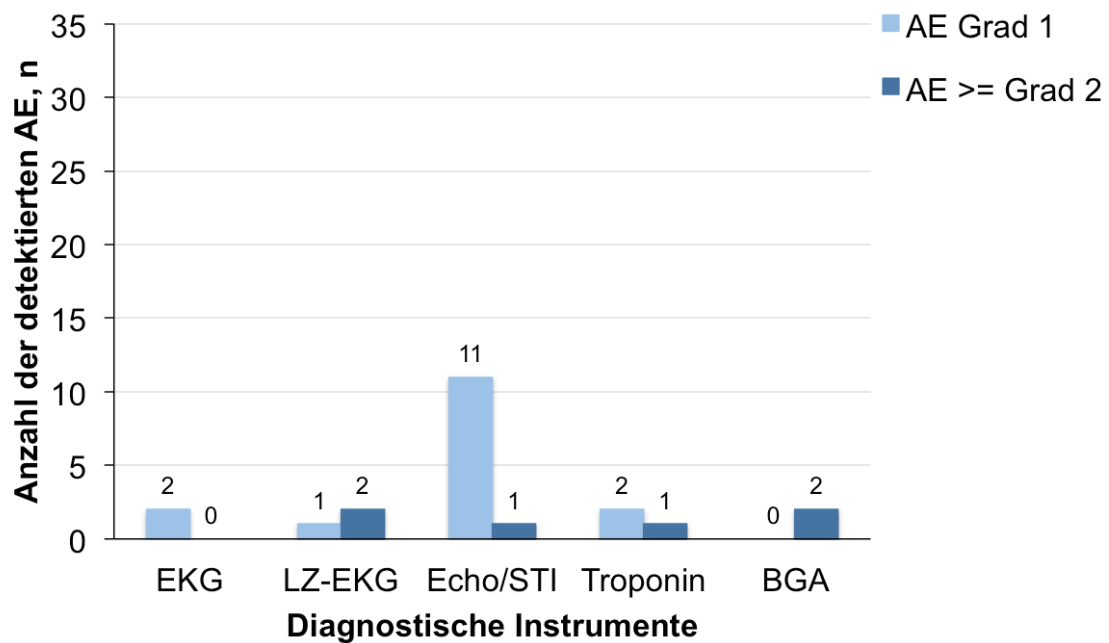


Abbildung 22: Anzahl der detektierten AE durch die diagnostischen Instrumente nach 6 Monaten

3.6.5 Risikofaktoren für das Auftreten kardialer Adverse Events

Kardiale Vorerkrankung

Nach sechsmonatiger Therapie wurden die Patienten erneut in die Kollektive kardial gesund (n = 19) und kardial vorerkrankt (n = 17) eingeteilt.

Tabelle 42: AE, kardial gesund vs. kardial vorerkrankt nach 6 Monaten

	Patienten (n = 36)	
	Keine kardiale Vorerkrankung (n = 19)	mind. eine kardiale Vorerkrankung (n = 17)
Adverse Events, n		
ACS	0/19 (0,0%)	0/17 (0,0%)
Aortenklappeninsuffizienz	1/19 (5,26%)	1/17 (5,88%)
Vorhofflimmern	0/19 (0,0%)	0/17 (0,0%)
Kardialer Thoraxschmerz	0/19 (0,0%)	0/17 (0,0%)
Erregungsleitungsstörung	0/19 (0,0%)	1/17 (5,88%)
Mitralklappeninsuffizienz	2/19 (10,53%)	2/17 (11,76%)
Myokardinfarkt	0/19 (0,0%)	0/17 (0,0%)
Palpitationen	0/19 (0,0%)	0/17 (0,0%)
Pulmonalklappeninsuffizienz	0/19 (0,0%)	0/17 (0,0%)
Sinusbradykardie	0/19 (0,0%)	1/17 (5,88%)
Sinustachykardie	0/19 (0,0%)	0/17 (0,0%)
Supraventrikuläre Tachykardie	0/19 (0,0%)	0/16 (0,0%)
Trikuspidalinsuffizienz	3/19 (15,79%)	2/17 (11,76%)
Ventrikuläre Arrhythmie	0/19 (0,0%)	0/16 (0,0%)
Ventrikuläre Tachykardie	1/19 (5,26%)	1/16 (6,25%)
Cardiac disorders – Other specify		
- Diastolische Dysfunktion	0/19 (0,0%)	1/17 (5,88%)
Troponin	1/19 (5,26%)	2/17 (11,76%)
QTc-Zeit	0/19 (0,0%)	1/17 (5,88%)
Systolischer pulmonalarterieller Druck	0/19 (0,0%)	0/17 (0,0%)
Hypoxie	1/17 (5,88%)	1/16 (6,25%)

Im Kollektiv der kardial gesunden Patienten traten insgesamt neun Adverse Events auf, davon drei höhergradige AE (\geq Grad 2). Der Mittelwert lag bei 0,47 AE pro Patient. Im Kollektiv der kardial vorerkrankten Patienten traten insgesamt 13 Adverse Events auf. Davon wurden ebenfalls drei AE als höhergradig (\geq Grad 2) eingestuft. Der Mittelwert lag bei 0,76 AE pro Patient.

Der statistische Vergleich der beiden Mittelwerte mit dem Mann-Whitney U-Test ergab einen p-Wert von 0,233 und damit keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. In diesem Zusammenhang ist jedoch erneut die insgesamt niedrige Fallzahl zu beachten.

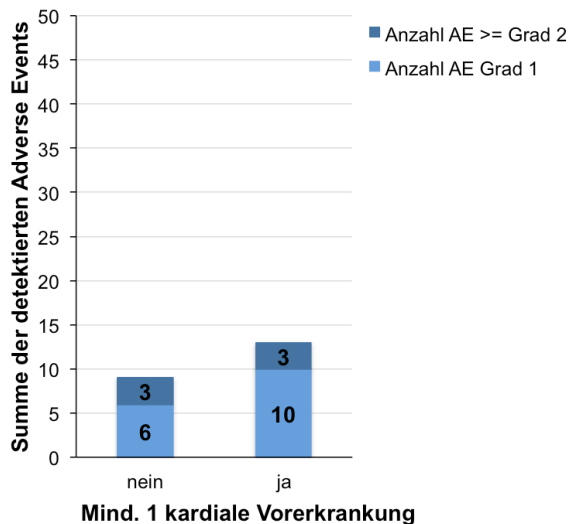


Abbildung 23: Detektierte Adverse Events bei Patienten ohne und mit kardialer Vorerkrankung nach 6 Monaten

In beiden Kollektiven trat je eine im LZ-EKG detektierte interventionsbedürftige ventrikuläre Tachykardie auf. Ebenso detektierten wir bei jeweils einem Patienten eine Sauerstoffsättigung von < 88%. Die Erhöhung des High-sensitive Troponins auf Grad 3 nach CTCAE trat erneut bei einem Patienten ohne kardiale Vorerkrankung auf. Der Patient wurde mit einem MEK-Inhibitor und Docetaxel behandelt. Der Verlauf der Troponinwerte dieses Patienten ist in Abbildung 21 dargestellt.

Weitere Risikofaktoren

Um neben einer bereits bestehenden kardialen Vorerkrankung gegebenenfalls weitere Risikofaktoren für das gehäufte Auftreten von Adverse Events zu registrieren, wurden für „Alter \geq 60 Jahre“, „arterielle Hypertonie“ und „Z.n. anthrazyklinhaltiger Chemotherapie“ auch nach sechs Monaten experimenteller Therapie die Mittelwerte der detektierten Adverse Events in den jeweiligen Risiko- und Nicht-Risikokollektiven verglichen (siehe Tabelle 43). Zusätzlich

wurden für das Auftreten höhergradiger Adverse Events Kreuztabellen erstellt und p-Werte errechnet (siehe Tabelle 45).

Tabelle 43: Risikofaktoren für das Auftreten kardialer Adverse Events nach 6 Monaten

Risikofaktor		Patienten,n	Min. AE	Max. AE	Summe AE	MW	P
Kardiale Vorerkrankung	<i>nein</i>	19	0	2	9	0,47	0,233
	<i>ja</i>	17	0	2	13	0,76	
Alter ≥ 60	<i>nein</i>	14	0	2	9	0,64	0,693
	<i>ja</i>	22	0	2	13	0,59	
Arterielle Hypertonie	<i>nein</i>	21	0	2	11	0,52	0,477
	<i>ja</i>	15	0	2	11	0,73	
Z.n. Anthrazyklinen	<i>nein</i>	29	0	2	21	0,72	0,037
	<i>ja</i>	7	0	2	1	0,14	

Auch nach sechs Monaten ergab keiner der getesteten Risikofaktoren einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Kollektiven ohne und mit Risikofaktor. Dennoch sind auch hier die jeweils höheren Mittelwerte für die detektierten Adverse Events zumindest in den Risikokollektiven mit kardialer Vorerkrankung und mit arterieller Hypertonie zu beachten (siehe Tab. 43; Abb. 24).

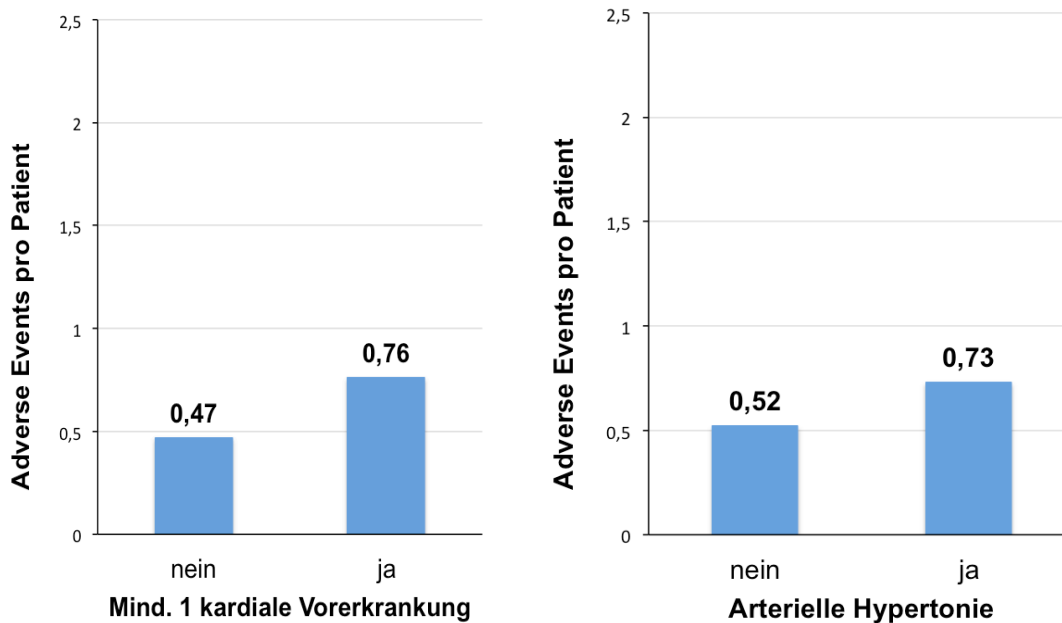


Abbildung 24: Adverse Events pro Patient in den Risikokollektiven nach 6 Monaten

Erneut sind zudem die individuellen prozentualen Häufigkeiten der einzelnen Risikofaktoren für das Auftreten einer erhöhten Anzahl an Adverse Events auffällig. Für Alter \geq 60 Jahre (13,6% im Vergleich zu 7,1% im Kollektiv der unter 60-jährigen), für arterielle Hypertonie (20% im Vergleich zu 4,8% im Kollektiv der Patienten ohne arterielle Hypertonie) und für kardial vorerkrankte Patienten (17,6% im Vergleich zu 5,3% bei Patienten ohne kardiale Vorerkrankung) konnte eine erhöhte Häufigkeit für das Auftreten von zwei AE festgestellt werden im Vergleich zu den jeweiligen Kollektiven ohne Risikofaktor (siehe Tab. 44).

Tabelle 44: Risikofaktoren für das Auftreten von 2 Adverse Events

Risikofaktor		Patienten, n	2 AE
Kardiale Vorerkrankung	<i>nein</i>	19	5,3% (1/19)
	<i>ja</i>	17	17,6% (3/17)
Alter \geq 60 Jahre	<i>nein</i>	14	7,1% (1/14)
	<i>ja</i>	22	13,6% (3/22)
Arterielle Hypertonie	<i>nein</i>	21	4,8% (1/21)
	<i>ja</i>	15	20% (3/15)

Der statistische Test bezüglich der Unterschiede in der Schwere der auftretenden Adverse Events nach sechs Monaten ergab keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 45: Risikofaktoren für das Auftreten höhergradiger Adverse Events

Risikofaktor		Patienten, n	Mind. 1 AE ≥ °II	P
Kardiale Vorerkrankung	<i>nein</i>	19	10,5% (2/19)	0,65
	<i>ja</i>	17	17,6 (3/17)	
Alter ≥ 60 Jahre	<i>nein</i>	14	21,4% (3/14)	0,357
	<i>ja</i>	22	9,1% (2/22)	
Arterielle Hypertonie	<i>nein</i>	21	9,5% (2/21)	0,63
	<i>ja</i>	15	20% (3/15)	
Z.n. Anthrazyklinen	<i>nein</i>	29	17,2% (5/29)	0,559
	<i>ja</i>	7	0% (0/7)	

Höhergradige Adverse Events traten nur in den Risikokollektiven mit arterieller Hypertonie (20% im Vergleich zu 9,5% bei Patienten ohne arterielle Hypertonie) und bei Patienten mit kardialer Vorerkrankung (17,6% im Vergleich zu 10,5% bei Patienten ohne kardiale Vorerkrankung) wie erwartet häufiger auf.

3.7 NT-proBNP

Zur Baseline und nach drei Monaten hatten jeweils immerhin 66,66% der Patienten (60/90 zur Baseline und 34/51 nach drei Monaten) NT-proBNP-Werte < 300 pg/ml. Nach sechs Monaten lagen die NT-proBNP-Werte sogar bei 80,56% der Patienten (29/36) < 300 pg/ml.

Für Alter und Geschlecht erhöhte NT-proBNP-Werte und somit ein Hinweis auf eine Pathologie des kardiovaskulären Zustands der Patienten konnten zur Baseline bei 21/90 Patienten (23,33%), nach drei Monaten bei 8/51 Patienten (15,69%) und nach sechs Monaten bei 4/36 Patienten (11,11%) festgestellt werden. Gleicht man diese Ergebnisse mit den erhobenen Daten zum Bestehen kardiovaskulärer Vorerkrankungen ab, ergibt sich eine hohe Übereinstimmung. Bei 19 der 21 Patienten mit pathologisch erhöhten NT-proBNP-Werten zur Baseline war mindestens eine kardiovaskuläre Vorerkrankung bekannt. Eine weitere Patientin wurde zuvor mit Anthrazyklinen behandelt. Sieben der acht Patienten mit pathologisch erhöhten NT-proBNP-Werten nach drei Monaten wiesen bereits mindestens eine vordiagnostizierte kardiovaskuläre Erkrankung

auf. Wiederum eine weitere Patientin wurde in der Vergangenheit mit Anthrazyklinen behandelt. Die Daten nach sechs Monaten ergaben, dass bei allen vier Patienten mit pathologisch erhöhten NT-proBNP-Werten mindestens eine kardiovaskuläre Vorerkrankung bestand.

3.8 6-Minuten-Gehtest und BGA

Der 6-Minuten-Gehtest konnte zur Baseline von 80 der 90 Patienten (88,9%), nach drei Monaten Therapie von 47 der 51 Patienten (92,2%) und nach sechs Monaten Therapie von 33 der 36 Patienten (91,7%) absolviert werden. Die mediane Gehstrecke lag zur Baseline und nach dreimonatiger Therapie bei jeweils 400 m. Nach sechsmonatiger Therapie lag die mediane Gehstrecke bei immerhin 440 m.

Tabelle 46: Gehstrecken im 6-Minuten-Gehtest

	Baseline	3 Monate	6 Monate
Median (Q.0,25-0,75), in Meter	400 (320-440)	400 (320-480)	440 (370-460)
Minimum, in Meter	100	40	120
Maximum, in Meter	600	580	540

Die arterielle BGA nach dem 6-Minuten-Gehtest ergab zur Baseline eine respiratorische Partialinsuffizienz (pH 7,44; pO₂ 58 mmHg; pCO₂ 35,4) ohne Interventionsbedarf bei einem Patienten mit NSCLC und eine respiratorische Globalsuffizienz (pH 7,46; pO₂ 59,1; pCO₂ 30,8 mmHg) bei einem Patienten mit B-CLL. Eine daraufhin veranlasste Bodyplethysmographie ergab eine obstruktive Ventilationsstörung (bei Z.n. Nikotinabusus). Eine medikamentöse Therapie mit Ipratropiumbromid/Fenoterol Spray 2-2-2 wurde eingeleitet.

Obwohl bei einem Patienten mit Prostata-Ca die Ergebnisse der BGA (pH 7,37; pO₂ 83,3 mmHg; pCO₂ 32 mmHg; SpO₂ 95,9%) noch nicht den Diagnosekriterien der respiratorischen Insuffizienz entsprachen, wurde ein Lungenfunktionstest durchgeführt, um die antiobstruktive Therapie ggf. optimieren zu können. Schließlich wurde Clenbuterol durch Tiotropiumbromid ersetzt.

Dieser Patient brach den 6-Minuten-Gehtest nach sechsmonatiger Therapie schließlich aufgrund von schwerer Dyspnoe und Schwindel ab. Die Sauerstoffsättigung lag danach bei lediglich 88%. Parallel zum abgebrochenen 6-Minuten-Gehtest und zur Hypoxie sank die EF von 49 auf 43% (lag somit jedoch weiterhin bei Grad 2 nach CTCAE). Als mögliche Ursachen bei dokumentierter Nykturie, zwischenzeitlich behandlungsbedürftigen Unterschenkelödemen sowie auskultatorisch Giemen und verlängertem Expirium sind somit differentialdiagnostisch an eine Exazerbation des Small Airway Disease und/oder eine kardiale Dekompensation zu denken. Demzufolge wäre prinzipiell eine weitere Diagnostik (z.B. erneute Lungenfunktionsprüfung, Röntgen-Thorax) aufgrund der pathologischen CARMO-Befunde indiziert gewesen.

Die BGA des Patienten mit respiratorischer Partialinsuffizienz zur Baseline bei NSCLC zeigte nach sechs Monaten erneut eine respiratorische Partialinsuffizienz (pH 7,45; pO₂ 50,5 mmHg; pCO₂ 35,3 mmHg, SpO₂ 87,3%). Der 6-Minuten-Gehtest dieses Patienten wurde ebenfalls aufgrund von Dyspnoe abgebrochen. Die EF blieb im Vergleich zur Untersuchung nach drei Monaten konstant. Hier deuteten allerdings konstant steigende Werte für High-sensitive Troponin (siehe Abbildung 21) und die reduzierte myokardiale Kontraktilität im Strain (nach drei Monaten) auf eine myokardiale Schädigung hin, wohingegen die respiratorische Partialinsuffizienz am ehesten pulmonal verursacht sein dürfte (z.B. Pleuraerguss bei NSCLC). Es wurde keine weitere pulmonale Diagnostik eingeleitet, jedoch ein kardio-MRT empfohlen.

Nach drei Monaten wurde keine respiratorische Partial- oder Globalinsuffizienz detektiert.

Tabelle 47: Ergebnisse der BGA zur Baseline, nach 3 und 6 Monaten

	Respiratorische Partialinsuffizienz, n	Respiratorische Globalinsuffizienz, n
Baseline	1/80	1/80
3 mo	-	-
6 mo	1*/33	-

* Patient #55

Tabelle 48: Hypoxie und 6-Minuten-Gehtest nach 6 Monaten

ID	Alter	Indikation/ Studie	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Medikamente	Anthrazykline
48	49	Prostata-Ca/ PSMA-Bite	aHT, KHK, Z.n. MI, Z.n. PCI	Beta-Blocker, Statin, ASS	-
55	59	NSCLC/ MEKi + Docetaxel	-	-	nein

3.9 Experimentelle Medikamente

Unter Therapie mit einem bispezifischen CD19/CD3 Antikörper entwickelte sich bei einem von drei behandelten Patienten lediglich eine interventionsbedürftige Sinusbradykardie. Durch Reduktion des Betablockers wurde die Sinusbradykardie erfolgreich therapiert.

Bei zwei von sechs Myelompatienten kam es unter Therapie mit einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper zu einer Aggravation der jeweils vorbestehenden KHK.

Die Therapie mit HDAC-Inhibitoren ergab bei vier von acht behandelten Patienten eine Verlängerung der QTc-Zeit. Bei einer weiteren Patientin wurde eine ventrikuläre Tachykardie detektiert.

Insgesamt sieben Patientinnen erhielten einen panPI3K-Inhibitor. Eine Aussage über gehäuft auftretende AE ist für diesen Wirkstoff jedoch schwierig, da drei Patientinnen schon vor der Visite nach drei Monaten aus der jeweiligen Therapiestudie ausschieden und bei zwei Patientinnen nach drei Monaten keine

AE detektiert wurden. Eine Patientin entwickelte eine behandlungsbedürftige Sinustachykardie unter Therapie.

Unter Therapie mit einem α PI3K-Inhibitor entwickelten zwei von vier Patientinnen eine therapiebedürftige Sinustachykardie.

Bei allen vier Patienten, die unter BTK-Inhibitor-Therapie die CARMO-Visite nach drei bzw. sechs Monaten durchliefen, konnten Herzrhythmusstörungen (Sinusbradykardie, supraventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Arrhythmie) detektiert werden. Bei vier der insgesamt sechs behandelten Patienten ergab das LZ-EKG zur Baseline bereits Auffälligkeiten.

Die Therapie mit einem bispezifischen Antikörper gegen PSA ergab keine eindeutigen Ergebnisse bezüglich häufiger Adverse Events. Bei einem Patienten trat eine therapiebedürftige Sinustachykardie auf.

Das Kollektiv unter Therapie mit einem EGFR-Inhibitor war mit einem mittleren Alter von 50,4 Jahren sehr viel jünger als das Gesamtkollektiv. Dies spiegelte sich auch in unseren Ergebnissen. Bei vier von zehn Patienten traten nach drei und sechs Monaten Therapie keine AE auf. Dies könnte zwar für eine geringe Toxizität des Medikaments sprechen, ist aber sicherlich auch dem jungen Alter und damit der geringeren kardialen Komorbidität der therapierten Patienten zu zuschreiben. Auffällig war einzig, dass bei 50% der Patienten nach drei bzw. sechs Monaten Klappenvitien in der Echokardiographie festgestellt wurden.

Zwei Patienten entwickelten unter Therapie mit einer PSA Vakzine behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen.

Insgesamt sieben Patienten wurden mit einem FGFR-Inhibitor therapiert. Es erreichten lediglich zwei dieser Patienten die CARMO-Visite nach drei Monaten. Ein relevantes AE wurde unter Therapie nicht detektiert.

Unter Therapie mit einem HDM2-Inhibitor und Nilotinib traten keine relevanten AE auf.

4. Diskussion

Das Risiko potentiell kardiotoxischer Nebenwirkungen neuer zielgerichteter Therapien in der Behandlung maligner Erkrankungen erfordert zunehmende fachliche Kompetenz sowie eine enge Kooperation zwischen den Fachdisziplinen Onkologie und Kardiologie [80-82]. Neben ihrer lebensbedrohlichen Grunderkrankung und der damit assoziierten Therapie weisen onkologische Patienten häufig ein erhöhtes kardiales Risikoprofil auf. Im Rahmen klinischer Studien werden standardmäßig lediglich serielle 12-Kanal-EKGs und eine Echokardiographie (oft auch nur zur Baseline) zur Detektion kardialer Nebenwirkungen durchgeführt. Die Implementierung eines erweiterten und einheitlichen kardialen Monitorings in Phase I/II Studien begleitend zur experimentellen onkologischen Therapie schien daher dringend erforderlich.

Im Folgenden werden der Algorithmus inklusive der Effizienz der einzelnen diagnostischen Instrumente sowie die zeitlichen Abstände der Untersuchungen, vermutete Risikofaktoren bezüglich der Häufigkeit und Schwere der Adverse Events, speziell das Adverse Event „Sinustachykardie“ und die Daten zu MEK-Inhibitoren kritisch diskutiert. Des Weiteren erfolgt die Aufarbeitung und Beleuchtung einiger individueller Studienverläufe parallel zum kardiologischen Monitoring, um beispielhaft die Notwendigkeit eines solchen aufzuzeigen.

4.1 Der Zeitplan

Der festgelegte diagnostische Algorithmus sollte mögliche kardiale Adverse Events möglichst genau und multimodal sowie frühzeitig detektieren mit dem Ziel die onkologische Behandlung idealerweise nicht unterbrechen oder beenden zu müssen. Im Vordergrund stand dabei die Erhöhung der Patientensicherheit unter experimenteller onkologischer Therapie, sowie eine sowohl optimale onkologische als auch kardiologische Betreuung.

Zur standardisierten Auswertung unserer Ergebnisse verwendeten wir die vom US NCI herausgegebenen CTCAE [51]. Zeitgleich schlugen Eschenhagen et al. in ihrem Position Paper zu „Cardiovascular side effects of cancer therapies“ die Verwendung der CTCAE im Rahmen eines kardialen Monitorings während früher klinischer Studien vor [2]. Die hochstandardisierten, evaluierten sowie nach

Organsystemen geordneten Kriterien, die zur systematischen Beurteilung von Adverse Events im Verlauf experimenteller Therapiestudien Anwendung finden, stellen für unser Projekt das beste evaluierte Instrument zur möglichst umfassenden Abdeckung aller neu aufgetretenen kardialen Symptome dar. Im Verlauf der Auswertung kristallisierten sich lediglich einige wenige ungenau oder unzureichend definierte Kriterien heraus. Wir ergänzten das Kriterium Sinustachykardie um einen Grad 2 bei tachykardem Frequenzspektrum mit mittleren Frequenzen zwischen 90-100/min, da sich von kardiologischer Seite insbesondere in den Auswertungen des LZ-EKGs mittlere Herzfrequenzen zwischen 90-100/min als Therapieindikation häuften [83]. Ferner fehlt es an einem Kriterium, das explizit die diastolische Funktion beschreibt. Veränderungen der diastolischen Funktion wurden in verschiedenen Publikationen bereits als ein möglicher Parameter zur Detektion früher Kardiotoxizität postuliert [78, 84, 85]. Daher entschieden wir uns, die diastolische Herzfunktion unter „Cardiac disorders – other specify“ zu erfassen. Insgesamt erwies sich der CTCAE als gut handhabbares und effizientes Instrument zur standardisierten Erfassung kardialer Adverse Events im Rahmen unseres Projekts.

Zu Beginn unseres kardiologischen Monitorings wurden zusätzlich demographische Patientendaten wie Alter und Geschlecht, die CVRF und kardiovaskuläre Vorerkrankungen erfasst, um das Risikoprofil der Patienten besser einordnen zu können. In ihrem 2016 erschienenen Position Paper zu onkologischen Therapien und kardiovaskulärer Toxizität empfiehlt die ESC ein ähnliches Assessment an Risikofaktoren zur Baseline [19]. Dazu zählen nach ESC zum einen demographische und kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Alter, Familienanamnese, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie. Zum anderen werden zusätzlich „Lifestyle Faktoren“ wie Nikotinabusus, hoher Alkoholkonsum und Adipositas als auch frühere kardiotoxische Therapieregime (Anthrazykline und Radiatio des Thorax/Mediastinum) erfasst. Zur Vervollständigung des individuellen Risikoprofils wird empfohlen, kardiovaskuläre Vorerkrankungen zu registrieren und die kardiale Funktion mittels Bildgebung (Echokardiographie, MUGA oder

cMRT) und kardialer Biomarker zu erfassen [19]. Vergleichbare Empfehlungen wurden bezüglich eines „baseline cardiac assessment“ bei HER2-positiven Brustkrebspatientinnen von Jones et al. publiziert. Explizit werden hier zusätzlich eine gründliche klinische Untersuchung der Patienten mit besonderem Augenmerk auf Blutdruck, Herzauskultation und klinische Zeichen für eine Herzinsuffizienz als auch ein 12-Kanal-EKG genannt [40].

Nachdem wir 2011 mit dem CARMO-Zeitplan erstmalig ein Assessment zur kardiologischen Baseline Erhebung tumor kranker Patienten definierten und dieses prospektiv umsetzten, folgte erstmals die Veröffentlichung internationaler Richtlinien. Die erstellten Fragebögen zu demographischen Patientendaten, kardiovaskulären Risikofaktoren und Vorerkrankungen halten die relevanten Informationen zur Erstellung eines individuellen Risikoprofils fest. In den 2012 publizierten ESMO Clinical Practice Guidelines wird die Erfassung kardiovaskulärer Risikofaktoren und Vorerkrankungen zur Baseline mit einem Evidenzlevel von IA angegeben [18]. Ein solches Assessment sollte somit auch in Zukunft Bestandteil eines kardiologischen Monitorings sein.

Ergänzend erfassen unsere Baseline-Untersuchungen die kardiale Funktion vor Therapie, um eventuell auftretende Veränderungen in den Kontext einordnen zu können. Zusätzlich zu den allgemein empfohlenen Untersuchungsmodalitäten (12-Kanal-EKG, Echokardiographie, kardiale Biomarker) und insbesondere ergänzend zur kardiologischen Diagnostik in der jeweiligen Studie wurde unser Algorithmus durch ein Langzeit-EKG ergänzt, da kardiale Arrhythmien wie die Sinustachykardie, Brady- oder Tachyarrhythmien und Erregungsleitungsstörungen zu einer Gruppe typischer Nebenwirkungen bisher etablierter onkologischer Therapeutika zählen [19]. Wir können durch unsere Ergebnisse zeigen, dass sowohl das LZ-EKG als auch die Strainanalysen sinnvolle Ergänzungen zur etablierten kardiologischen Abklärung darstellen, um sie als zusätzliche Bestandteile zukünftiger kardiologischer Monitoringprogramme vorschlagen zu können.

Der kardiale Biomarker NT-proBNP und der 6-Minuten-Gehtest konnten nicht im Rahmen der CTCAE bewertet werden und werden somit unter dem Punkt 4.5 separat diskutiert.

4.1.1 Elektrokardiographie

Das 12-Kanal-EKG zählt seit den 90er Jahren zu den empfohlenen diagnostischen Instrumenten zur Detektion kardiotoxischer Nebenwirkungen onkologischer Therapien [2, 19, 52, 53]. Madias appelliert in einem 2016 im American Journal of Cardiology erschienenen Kommentar an die Fachgesellschaften insbesondere den Vergleich serieller EKGs zu verschiedenen Therapiezeitpunkten bereits frühzeitig zum Screening kardiotoxischer Wirkungen einzusetzen [86]. Vor allem eine mögliche Verlängerung des QTc-Intervalls als kardiotoxische Nebenwirkung macht die Entwicklung neuer zielgerichteter Medikamente häufig schwierig und langwierig. Im Vordergrund steht dabei hauptsächlich das erhöhte Risiko für ventrikuläre Arrhythmien [87]. Durch serielle Elektrokardiographien kann eine Verlängerung des QT-Intervalls mit Erhöhung des Risikos für maligne Rhythmusstörungen kostengünstig und nicht invasiv detektiert und dadurch die Patientensicherheit erhöht werden. Daher ist und bleibt ein gewöhnliches 12-Kanal-EKG trotz gewisser Limitationen wie Störanfälligkeiten durch die Variabilität der Position der Elektroden, die Körperlage des Patienten und diverse Erregungsrückbildungsstörungen eine essentielle Komponente in der Medikamentenentwicklung zur Detektion von Kardiotoxizität [87]. Die Bestimmung des QTc-Intervalls steht aktuell im Vordergrund der EKG-Messungen innerhalb experimenteller Studien. Dabei darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass ein gewöhnliches EKG zudem häufige Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern/-flattern, Erregungsleitungsstörungen wie AV-/Schenkelblöcke oder auch Hinweise auf stattgehabte oder akute Ischämien detektieren kann.

Insgesamt detektierte die Elektrokardiographie zu den Zeitpunkten Baseline, 2h, drei Monaten und sechs Monaten teilweise interventionsbedürftige kardiale Adverse Events. Zwei der Patienten konnten aufgrund der im EKG detektierten

Auffälligkeiten nicht in die jeweilige onkologische Therapiestudie eingeschlossen werden.

Das einzige Adverse Event nach zwei Stunden erfasste ebenfalls die Elektrokardiographie. In diesem exemplarischen Fall hat sowohl der CARMO-Zeitplan, als auch das folgende kardiologische work-up in Zusammenarbeit mit den Kardiologen des DZHI vorbildlich funktioniert. Durch optimale interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen experimenteller Onkologie und Kardiologie konnte unser Patient nach lediglich kurzer Therapiepause seine experimentelle Therapiestudie ohne weitere Beeinträchtigung der kardialen Funktion erfolgreich fortsetzen.

Die Elektrokardiographie ist bereits Bestandteil der kardiologischen Diagnostik im Rahmen experimenteller Therapiestudien und erwies sich auf der Grundlage unserer Ergebnisse als wichtiges Instrument zur Detektion relevanter Adverse Events zur Baseline und zwei Stunden nach Erstgabe des Studienmedikaments. Einen zusätzlichen Nutzen zeigte die EKG-Kontrolle zwei Stunden nach Erstgabe eines HDAC-Inhibitors, welche in der kardiologischen Diagnostik der Studie erst eine Stunde später aufgefallen wäre.

4.1.2 Langzeit-Elektrokardiographie

Die Langzeit-Elektrokardiographie zählt bisher nicht zu den empfohlenen diagnostischen Methoden eines Monitorings kardiotoxischer Nebenwirkungen unter onkologischer Therapie. Da onkologische Erkrankungen jedoch bereits ohne zusätzliche Therapien für kardiale Arrhythmien prädisponieren [88-90] und zusätzlich Daten zu QTc-Intervall verlängernder Wirkung neuer zielgerichteter Medikamente vorliegen [91-93], sollte das LZ-EKG als Instrument zur Detektion supraventrikulärer und ventrikulärer Arrhythmien in Betracht gezogen werden.

Die Langzeit-Elektrokardiographie detektierte 14 höhergradige Adverse Events zur Baseline, sieben nach drei Monaten und zwei interventionsbedürftige Adverse Events nach sechs Monaten onkologischer Therapie. Lediglich ein Teil der Sinustachykardien wäre im standardmäßig durchgeführten kardialen Monitoring der jeweiligen Studie (12-Kanal-EKG) detektiert worden, während die

Mehrzahl der höhergradigen Herzrhythmusstörungen übersehen worden wäre. Weiterhin ergaben sich aus den 12-Kanal-EKGs nach drei und sechs Monaten bei keinem der Patienten Hinweise auf eine mögliche Herzrhythmusstörung durch eine z.B. verlängerte QTc-Zeit nach Bazett.

Zusammenfassend ist die LZ-Elektrokardiographie somit ein effizientes diagnostisches Instrument zur Detektion abklärungs- bzw. therapiebedürftiger Herzrhythmusstörungen, die durch ein gewöhnliches 12-Kanal-EKG im Rahmen der Studie übersehen worden wären. Insbesondere im LZ-EKG detektierte mittlere Herzfrequenzraten zwischen 90-100/min wurden aus kardiologischer Sicht als therapiebedürftig angesehen. Wäre lediglich das im Rahmen der Studien vorgesehene 12-Kanal-EKG durchgeführt worden, wären zur Baseline 15 von 23 tachykarde Herzfrequenzspektren/Sinustachykardien (davon 6/11 aus kardiologischer Sicht interventionsbedürftig), zwei supraventrikuläre Tachykardien, eine ventrikuläre Arrhythmie und eine ventrikuläre Tachykardie; nach drei Monaten sechs von sieben Sinustachykardien/tachykarde Herzfrequenzspektren und eine supraventrikuläre Tachykardie sowie nach sechs Monaten zwei ventrikuläre Tachykardien nicht erfasst worden.

Daher sollten Studienprotokolle zukünftig die Implementierung einer Langzeit-Elektrokardiographie in Betracht ziehen.

4.1.3 Echokardiographie

Die Echokardiographie ist gemäß der American Society of Echocardiography und der European Association of Cardiovascular Imaging der bildgebende Grundpfeiler zur Evaluation der kardialen Funktion von Patienten vor, während und nach onkologischer Therapie [56]. Als wichtige Vorteile sind dabei die breite Verfügbarkeit, die Einsatzflexibilität, die zeitgleiche direkte Erfassung der kardialen Dimension und Funktion und die fehlende Strahlenbelastung zu nennen [56]. Es werden ein Baseline Assessment sowie ein serielles Monitoring der kardialen Struktur und Funktion durch echokardiographische Messungen als Methode der Wahl empfohlen. Bisher ist die wiederholte Echokardiographie nicht standardmäßig als Bestandteil des kardialen Monitorings in experimentellen Studien vorgesehen.

Im Rahmen von CARMO erwies sich die Echokardiographie als effizientes Instrument zur Detektion kardialer Adverse Events, da der Großteil der detektierten AE durch die Echokardiographie erfasst wurde. Unter den höhergradigen Adverse Events waren vorrangig Klappeninsuffizienzen, diastolische Dysfunktionen und Erhöhungen des systolischen pulmonalarteriellen Druckes ohne direkte klinische Konsequenz. Sicherlich ist zu beachten, dass sich bisherige Empfehlungen bezüglich eines echokardiographischen Monitorings kardiotoxischer Nebenwirkungen onkologischer Therapien hauptsächlich auf Anthrazykline und Trastuzumab beziehen. Bei diesen erwiesenermaßen kardiotoxischen Substanzen stellt das Monitoring der linksventrikulären systolischen Funktion den Grundpfeiler der empfohlenen Monitoringstrategien dar [19, 56]. Die üblicherweise als Maß der Kardiotoxizität erfasste Reduktion der LVEF trat in CARMO eher selten auf. Es konnte im Therapieverlauf zwar bei zwölf Patienten eine Reduktion der LVEF um > 5% festgestellt werden, allerdings ergab sich bei lediglich einem Patienten eine Reduktion der LVEF auf < 50%. Eine mögliche Erklärung wäre, dass die Reduktion der LVEF in der Kaskade der Myokardschädigung erst spät auftritt und dann häufig nicht oder nur eingeschränkt reversibel ist [85, 94]. Auch unsere Ergebnisse legen nahe, die Befunde der Echokardiographie zur Detektion kardiotoxischer Wirkungen experimenteller Medikamente nicht ausschließlich auf Veränderungen der LVEF zu reduzieren. Parametern wie der diastolischen Funktion sollte zukünftig mehr Beachtung geschenkt werden, da diese nach drei Monaten bei immerhin gut 15% der Patienten neu auftrat und ggf. einen Parameter zur Detektion subklinischer Kardiotoxizität darstellen könnte [84].

Zusammenfassend können wir sagen, dass die Echokardiographie als anerkannte Methode des kardiologischen Monitorings standardmäßig Bestandteil kardiologischer Assessments sowie eines Monitorings unter experimenteller Therapie sein sollte, um möglicherweise auftretende Veränderungen der kardialen Struktur und Funktion unter experimenteller Therapie frühzeitig detektieren zu können. Wünschenswert wäre, die Untersuchung zu den verschiedenen Zeitpunkten jeweils vom gleichen

Untersucher durchführen zu lassen, um einen interindividuellen Bias zu vermeiden.

4.1.4 Global Longitudinal Strain

Zur Detektion früher und insbesondere subklinischer Kardiotoxizität im Sinne einer linksventrikulären Dysfunktion erscheint das STI als die zukünftige Methode der Wahl. Laut Plana et al. stellt die Veränderung des GLS im Verlauf einer Therapie den optimalen Parameter dar [56]. Frühe Abnahmen des radialen und longitudinalen Strains (Abnahme der Kontraktilität) konnten bereits in verschiedenen Studien bei Patienten unter Anthrazyklinen (z.T. in Kombination mit Taxanen und Trastuzumab) unabhängig von Veränderungen der LVEF bestätigt werden [47, 57, 95]. Negishi et al. schlussfolgerten aus ihrer Studie mit 81 Brustkrebspatientinnen unter Behandlung mit Trastuzumab ± Anthrazyklinen, dass eine Reduktion des GLS von < 8% im Vergleich zur Baseline nicht von klinischer Relevanz sei, während eine Reduktion von > 15% sehr wahrscheinlich klinisch bedeutsam werde [96]. Aufgrund dieser Daten und insbesondere der höheren Sensitivität des strain imaging für frühe myokardiale Veränderungen entschlossen wir uns, die Strain-Analysen für die bereits generierten Echokardiographien zusätzlich durchzuführen und prospektiv das Strain Imaging als ergänzende Diagnostik in Kombination mit der Echokardiographie zu implementieren. Allerdings konnten wir im CARMO-Kollektiv insgesamt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten des GLS zur Baseline und nach drei Monaten experimenteller Therapie detektierten. Dieses könnte auf eine zumindest geringere kardiotoxische Wirkung der verabreichten experimentellen Medikamente im Vergleich zu Therapien mit Anthrazyklinen oder Trastuzumab hinweisen. In Anlehnung an die Daten von Negishi et al. kann bei einer Reduktion des GLS von lediglich 0,35% im Gesamtkollektiv von einer Reduktion ohne klinische Relevanz gesprochen werden.

Allerdings ergaben die Strain-Analysen erste Hinweise für eine mögliche Kardiotoxizität von MEK-Inhibitoren in Kombination mit Docetaxel. Bei drei der vier behandelten Patienten detektierten wir eine Abnahme des GLS zwischen 0,89 und 4,86% nach drei Monaten. Parallel kam es bei allen drei Patienten zu

einem Anstieg des High-sensitive Troponins sowie bei zwei der drei Patienten bereits zu einer leichten Reduktion der LVEF um jeweils 5%. Zu keinem Zeitpunkt fiel die LVEF der Patienten jedoch unter 55% ab. Im Follow-up nach zwölf Monaten zeigte sich für 2 von 3 untersuchten Patienten trotz Fortführung der Therapie mit dem MEK-Inhibitor eine Erholung des GLS auf Werte nahe der Baseline-Messungen. Die Werte für High-sensitive Troponin T stabilisierten sich bzw. zeigten eine leicht rückläufige Tendenz. Die LVEF fiel bei beiden Patienten auch nach 12 Monaten nicht unter 55% ab. Schlussfolgernd könnte hier eine akute toxische Wirkung der Kombination MEK-Inhibitor + Docetaxel detektiert worden sein, zum Untersuchungszeitpunkt noch ohne klinische Relevanz, die sich im Verlauf der Therapie und unter Diskontinuität von Docetaxel reversibel zeigt.

Insgesamt erscheinen Strain-Analysen der durchgeführten Echokardiographien also sinnvoll, um subklinische oder beginnende Kardiotoxizität zu erfassen. Die CARMO-Ergebnisse zeigen zudem, dass der GLS möglicherweise einzelne kardiotoxische Substanzen identifizieren könnte und ggf. das sensitivste Instrument zur frühzeitigen Detektion beginnender myokardialer Schädigung darstellt mit dem Ziel dem Patienten folglich protektive medikamentöse Maßnahmen zugänglich zu machen.

4.1.5 High-sensitive Troponin

Multiple Studien haben bisher gezeigt, dass Troponine Kardiotoxizität bereits in einer präklinischen Phase detektieren könnten, lange bevor bei Patienten mit onkologischer Therapie ein Abfall der LVEF auftritt [47-49, 57, 85, 97-100]. Eine von Cardinale et al. publizierte Studie zeigt an einer Population von 703 Brustkrebspatientinnen, dass das Troponin-I-Muster nach HD-Chemotherapie eine Risikostratifizierung für kardiale Events innerhalb der ersten drei Jahre nach Therapie erlaubt [49]. Diese Art von Informationen hätten nicht durch konventionelle Kriterien wie klinische Symptome, elektrokardiographische oder echokardiographische Veränderungen klar objektiviert werden können, wie dieselbe Arbeitsgruppe bereits in einer kleineren Studie zwei Jahre zuvor publizierte [48]. Zudem stellt die Messung von High-sensitive Troponin eine

sowohl Onkologen als auch Kardiologen vertraute, im Routinelabor verfügbare und kostengünstige Diagnostik dar, die jedoch in klinische Studien bisher nicht standardmäßig durchgeführt wird.

Im Rahmen von CARMO konnten zu allen Zeitpunkten (Baseline, drei und sechs Monate) nach CTCAE relevante Erhöhungen des kardialen Biomarkers High-sensitive Troponin T erfasst werden. Interessant ist dabei die Tatsache, dass die echokardiographisch gemessenen LVEF (Simson's biplane method) bei allen Patienten mit einer Erhöhung des High-sensitive Troponins (sowohl Grad 1 als auch Grad 3) im Vergleich zur Baseline nach drei- bzw. sechsmonatiger Therapie konstant blieb (Unterschied <5%). Dies stützt die These der Detektion „sub-echokardiographischer“ Kardiotoxizität durch den kardialen Biomarker Troponin. Eine Troponinbestimmung erst nach Abfall der LVEF (<55% bzw. um > 10% zur Baseline), wie sie in einigen Studien vorgesehen ist, erscheint zumindest zur frühzeitigen Detektion subklinischer Kardiotoxizität zu spät. Ob die Erhöhung des High-Sensitive Troponins T innerhalb CARMO jedoch in direktem Zusammenhang mit einer kardiotoxischen Wirkung des jeweiligen Studienmedikaments steht, bleibt aufgrund des inhomogenen Kollektivs mit verschiedensten experimentellen Medikamenten offen. Anzumerken bleibt jedoch, dass vier der insgesamt neun Patienten (44,4%) mit steigendem High-sensitive Troponin T nach drei und sechs Monaten eine Kombination aus einem MEK-Inhibitor und dem Taxan Docetaxel einnahmen. Inwiefern eine direkte kardiotoxische Wirkung dieser Kombination anzunehmen ist, wird unter 4.4 separat diskutiert.

4.1.6 Kardio-MRT

Ein Kardio-MRT wurde bei lediglich einem unserer Patienten durchgeführt. Trotz der bestehenden Empfehlungen für magnetresonanztomographische Messungen struktureller und funktioneller kardialer Veränderungen [18, 73] ist eine regelmäßige Durchführung aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit und des erheblichen Aufwands für die Patienten häufig nicht praktikabel. In Anlehnung an das ESC Position Paper zu Krebsbehandlungen und kardiovaskulärer Toxizität würden wir uns im Rahmen eines kardiologischen Monitorings daher für die

Durchführung eines Kardio-MRTs auf Basis individueller Indikationsstellungen, beispielsweise bei unklaren oder grenzwertigen Befunden in der Echokardiographie, aussprechen [19].

4.1.5 Zeitliche Intervalle und individuelle Anpassung des CARMO-Zeitplans

Auf Grundlage der klinischen Ergebnisse des CARMO-Projekts konnten das 12-Kanal-EKG, die Echokardiographie, der kardiale Biomarker High-sensitive Troponin und zusätzlich erstmalig auch das LZ-EKG als wichtige Untersuchungsmodalitäten eines möglichst vollständigen kardialen Assessments identifiziert werden.

Die ESC betont in ihrem 2016 erschienen Position Paper, dass ihre Empfehlungen bisher auf Expertenmeinungen beruhen und Evidenz zu optimalen Monitoringstrategien fehlt. Daher empfiehlt sie die Zeitpunkte und zeitlichen Abstände für Echokardiographie und die kardialen Biomarker individuell und im Kontext mit dem kardiovaskulären Risiko und der Antitumortherapie des jeweiligen Patienten festzulegen [19]. Bovelli et al. legen in der ESMO Clinical Practice Guideline von 2010 ein regelmäßiges Assessment der kardialen Funktion im Abstand von zwölf Wochen unter Therapie mit monoklonalen Antikörpern ähnlich unseres CARMO-Zeitplans nahe [46]. Die 2012 von Curigliano et al. publizierten ESMO Clinical Practice Guidelines fassen bisherige Monitoring-Empfehlungen bezüglich Anthrazyklinen und Trastuzumab zusammen. In dieser Publikation wird zudem die Evidenz der verschiedenen Empfehlungen auf Basis eines multidisziplinären Reviews zur aktuellen Datenlage bezüglich kardiologischer Monitoringstrategien thematisiert. Zumindest die Elektrokardiographie und die Echokardiographie zur Baseline ergaben sehr gute Evidenzlevel (IA). Die Empfehlungen zum Monitoring der kardialen Funktion unter Therapie durch regelmäßige Messungen der LVEF wurden auf Evidenzlevel von IIA-B eingestuft. Die Messung kardialer Biomarker zur Detektion von Kardiotoxizität durch onkologische Therapien ergab sowohl vor als auch während der Therapie bisher lediglich ein Evidenzlevel IIIB [18]. Schlussendlich wird ein regelmäßiges Monitoring der kardialen Funktion zur Baseline, nach drei, sechs und neun Monaten, sowie zusätzliche Follow-ups

nach zwölf und 18 Monaten empfohlen [18]. Auch diese Empfehlungen entsprechen weitestgehend den bereits im Jahr 2011 festgelegten zeitlichen Abständen unseres Algorithmus. Zusammenfassend deuten die Ergebnisse dieser Publikationen erneut auf die Notwendigkeit zur Generierung klinischer Daten hin. CARMO hat gezeigt, dass ein kardiales Monitoring im Sinne des festgelegten Zeitplans im Rahmen früher klinischer Studien funktioniert und effizient kardiale Adverse Events detektieren kann, die dem kardialen Monitoring innerhalb der Studie entgangen wären. Vor dem Hintergrund der bisher insgesamt bescheidenen Datenlage ohne evidenz-basierte Leitlinien [18] ist auf der Basis unserer klinischen Ergebnisse und verschiedener Publikationen bezüglich Echokardiographie und des kardialen Biomarkers Troponin [19, 97, 99, 101] eine Optimierung der zeitlichen Intervalle zwischen den einzelnen Visiten im CARMO-Zeitplan möglich.

Auf Grundlage unserer Ergebnisse würden wir folgende Empfehlungen für zukünftige Monitoringprogramme im Rahmen früher klinischer Studien vorschlagen:

Visit	Zeitpunkt	EKG	LZ-EKG	Echo + TDE + STI	HS Troponin	NT- proBNP
1	Baseline*	x	x	x	x	x
2	2h*	x			x	
3	2we*	x	(x)	x	x	
4	6we*	x	x	x	x	(x)
5	3mo*	x	x	x	x	(x)
6	6mo*	x	x	x	x	(x)

Abbildung 25: Empfehlungen

Abkürzungen: TDE: tissue doppler echocardiography; STI: Speckle Tracking Imaging, *CMRT auf Basis individueller Indikationsstellung

Das CARMO Baseline-Assessment mit ausführlicher Anamnese/Fragebögen zu den kardiovaskulären Risikofaktoren, kardialen Vorerkrankungen und onkologischen Vortherapien sowie die Erfassung eines kardialen Baseline-Status inklusive aller Untersuchungsmodalitäten hat sich bewährt und sollte auch

zukünftig erfolgen. Insbesondere sind hier die Erkenntnisse zu den teilweise schwerwiegenden kardialen Vorerkrankungen der Studienpatienten zu bedenken, die während einer experimentellen Therapie besondere Beachtung verdienen und daher erfasst werden müssen. Die Durchführung einer umfassenden bildgebenden und laborchemischen Diagnostik zur Baseline ist wichtig, um den Grundstein für die Detektion auch kleinster Veränderungen zu legen. Die Messung von NT-proBNP zur Baseline bedarf keiner weiteren Blutentnahme und könnte ggf. zur Identifikation von Risikopatienten dienen (siehe Abschnitt zu NT-proBNP unter 4.5). Eine weitere Evaluation dieses vielversprechenden Parameters in zukünftigen Monitoringprogrammen wäre daher wünschenswert. Aufgrund dessen bleibt die Messung von NT-proBNP Bestandteil unserer Baseline-Empfehlungen. Das 12-Kanal EKG ist bereits standardmäßig innerhalb der meisten onkologischen Studien durchgeführt. Obwohl die Elektrokardiographie nach zwei Stunden lediglich ein Adverse Event detektierte, sollte diese aufgrund der Schwere des detektierten AE weiterhin Bestandteil eines kardiologischen Monitorings sein. Als nicht-invasive, leicht zugängliche und vergleichsweise preiswerte Untersuchungstechnik entsteht zudem ein überschaubarer Mehraufwand für Patienten und Untersucher. Zusätzlich wäre eine weitere Messung von High-sensitive Troponin bereits zwei Stunden nach Erstgabe des Studienmedikaments denkbar, um akute Toxizität ähnlich der akuten Wirkungen von Anthrazyklinen [18] zu detektieren. Sollte im Rahmen der onkologischen Therapiestudie also ohnehin eine Blutentnahme nach zwei Stunden stattfinden, kann eine weitere Messung des kardialen Biomarkers empfohlen werden. Auch Messungen nach zwölf Stunden wären denkbar [48, 49, 97], sollten jedoch möglichst den Blutentnahmen der Studienprotokolle angepasst werden. Innerhalb der ersten drei Monate waren im ursprünglichen CARMO-Zeitplan lediglich drei Elektrokardiogramme angesetzt. Aus den EKGs nach sieben und 28 Tagen ergaben sich keine zusätzlichen Informationen. Allerdings zeigen unsere Ergebnisse nach drei Monaten, dass es in diesem Zeitraum zu Veränderungen der kardialen Funktion kam. Es wurden beispielsweise und unter anderem neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen, Klappenitien, Erhöhungen des sPAPs und Troponinanstiege detektiert. Zudem

kam es zur Aggravation zweier koronarer Herzerkrankungen. Dies deutet auf die Notwendigkeit eines engeren Monitorings innerhalb der ersten drei Monate hin. Das Augenmerk sollte in erster Linie auf der Detektion subklinischer und beginnender Kardiotoxizität liegen. Daher empfehlen wir nach zwei und sechs Wochen zusätzliche Echokardiographien mit nachfolgender Strainanalyse sowie Messungen von High-sensitive Troponin. Zusätzliche EKGs wären im Rahmen dieser Untersuchungen ebenfalls denkbar, da wie bereits oben beschrieben ein überschaubarer Mehraufwand entsteht. Zudem ist zu mindestens einem der beiden Zeitpunkte eine zusätzliche Langzeit-Elektrokardiographie empfehlenswert, da über 10% der Adverse Events nach drei Monaten in die Kategorie Herzrhythmusstörungen fielen und immerhin sieben Patienten behandlungsbedürftige Arrhythmien aufwiesen. Bei einem Patienten kam es im Verlauf des ersten Monats nach Studienstart zu einem höchstwahrscheinlich kardioembolischen Insult. Das LZ-EKG nach drei Monaten bestätigte eine erhöhte supraventrikuläre Ektopie im Vergleich zur Baseline. Die Schwere dieser Adverse Events macht die Notwendigkeit für ein zusätzliches LZ-EKG beispielsweise nach zwei Wochen deutlich. Von der Durchführung eines LZ-EKGs zu beiden Zeitpunkten würden wir aufgrund des doch hohen Aufwands für sowohl den Patienten als auch den Befunder absehen. Alle angegebenen diagnostischen Instrumente haben sowohl nach drei, als auch nach sechs Monaten relevante AE detektiert und sollten somit zu diesen Zeitpunkten auch weiterhin Bestandteil eines kardialen Monitorings bleiben. Der 6-Minuten-Gehtest stellte sich im CARMO-Projekt als inadäquates Instrument heraus und wird daher für zukünftige Monitoringprogramme nicht empfohlen. Ergänzend zum ursprünglichen CARMO-Zeitplan erscheinen regelmäßige Blutdruckmessungen bei jeder Visite sinnvoll. Eine ausführliche Diskussion diesbezüglich erfolgt unter 4.5.

Rottlaender et al. publizierten 2011 Empfehlungen eines mehr oder minder intensiven kardiologischen Monitorings unter Therapie mit monoklonalen Antikörpern oder Tyrosinkinaseinhibitoren in Abhängigkeit von kardialen Vorerkrankungen [6]. Inwiefern die Möglichkeit zur Reduktion des kardialen Assessments bei unauffälliger Baseline-Untersuchung bzw. leerer kardialer

Anamnese ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren besteht oder ein Risikoscore das Ausmaß einer kardiologischen Betreuung vorgeben kann, bleiben offen. Gegen eine individuelle Reduktion der Untersuchungsmodalitäten sprachen für uns zum einen die fehlenden wissenschaftlichen Daten über Mechanismen der Kardiotoxizität experimenteller Medikamente sowie weiterhin das daraus folgende Unwissen zur klinischen Präsentation bzw. zum zeitlichen Auftreten kardialer Adverse Events unter Therapie.

Insgesamt erscheint somit eine vornehmlich individuelle Betreuung der einzelnen Patienten bei auftretenden kardialen Adverse Events bezüglich der onkologischen Therapie und der damit verbundenen Kardioprotektion im Sinne eines erweiterten kardialen Monitorings sinnvoll.

4.1.6 Durchführbarkeit/Organisation

Die Durchführbarkeit eines kardiologischen Monitorings im Rahmen experimenteller onkologischer Therapiestudien erfordert ein hohes Maß an organisatorischem Aufwand sowie eine enge Zusammenarbeit der internistischen Bereiche Hämatologie/Onkologie und Kardiologie. Um den Patienten zusätzliche Termine in der Klinik zu ersparen, wurden die CARMO-Untersuchungen möglichst zu gewöhnlichen Visiten der jeweiligen onkologischen Therapiestudie durchgeführt.

4.2 Kardiale Komorbidität und Risikofaktoren im CARMO-Kollektiv

Die Datenerhebungen zur Baseline ergab eine nicht zu vernachlässigende jedoch wenig überraschende kardiale Komorbidität unseres CARMO-Kollektivs. Aus unserer Auswertung geht hervor, dass 50% unserer innerhalb onkologischer Therapiestudien behandelten Patienten mindestens eine relevante kardiale Vorerkrankung aufweisen. Unter anderem ergaben die Baselinedaten beispielsweise bei 14,4% der Patienten eine bekannte KHK, bei 7,8% einen Myokardinfarkt in der Anamnese und bei 10% eine stattgehabte koronare Revaskularisation. Bei 43,3% unserer Patienten war ein arterieller Hypertonus vorbekannt. Ferner war fast $\frac{1}{4}$ der CARMO-Patienten durch anthrazyklinhaltige Vortherapien belastet. In frühen klinischen Studien werden folglich häufig schwer kranke und zusätzlich kardial vorbelastete Patienten mit experimentellen

Wirkstoffen therapiert. Bei zwei unserer Patienten kam es im Verlauf der Therapie zu einer Aggravation einer vorbestehenden koronaren Herzerkrankung. Bei einem Patienten trat kurz nach Erstgabe des Studienmedikaments eine Perimyokarditis mit relevanter QTc-Zeit-Verlängerung, Sinustachykardie und begleitendem Perikarderguss auf. Die Ätiologie der Perimyokarditis konnte nicht abschließend geklärt werden. Bei unauffälligem virologischen Befund war eine Lymphommanifestation des T-NHL jedoch am naheliegendsten. Diese Beispiele verdeutlichen erstens die Neigung zu einer Verschlechterung vorbestehender kardialer Erkrankungen und zweitens die erhöhte Gefahr kardiale Adverse Events allein im Rahmen einer onkologischen Grunderkrankung zu entwickeln. Auf dieser Basis ist die Notwendigkeit zur Implementierung eines kardialen Monitorings wie CARMO geradezu offensichtlich.

Überdies liegen Daten zu einer erhöhten Inzidenz einer Trastuzumab-assoziierten Herzinsuffizienz bei Vorliegen von Risikofaktoren wie Alter > 50 Jahren, Bestehen einer kardiovaskulären Vorerkrankung oder bei Z.n. anthrazyklinhaltiger Chemotherapie vor [46]. Ähnliche Daten publizierten Doyle et al. und Pinder et al. bezüglich vermehrter kardiovaskulärer Komplikationen bei Patienten > 65 Jahren unter Therapie mit Anthrazyklinen [102, 103]. Dies warf die Frage auf, ob auch im CARMO-Kollektiv ähnliche Risikofaktoren für das Auftreten kardialer Adverse Events nachweisbar sind. Für die Risikofaktoren „Bestehen mindestens einer kardiovaskulären Vorerkrankung“, „Alter \geq 60 Jahre“, „Bestehen einer arteriellen Hypertonie“ und „Z.n. anthrazyklinhaltiger Chemotherapie“ ergab sich im Vergleich der Mittelwerte der detektierten Adverse Events in den Risikokollektiven kein signifikanter Unterschied zu den jeweiligen Nicht-Risikokollektiven. Ebenso bestand in den Risikokollektiven kein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten höhergradiger Adverse Events. Dennoch bestand ein Trend hin zu vermehrten Adverse Events in den jeweiligen Risikokollektiven. Weiterhin zeigte sich eine deutliche prozentuale Häufung für das Auftreten von \geq 3 Adverse Events sowie für höhergradige Adverse Events nach drei Monaten experimenteller Therapie in den Risikokollektiven der über 60-Jährigen, mit arterieller Hypertonie und mit kardiovaskulärer Vorerkrankung. Für den Risikofaktor Vortherapie mit Anthrazyklinen ergab sich eine deutliche

prozentuale Häufung für höhergradige Adverse Events nach drei Monaten experimenteller Therapie. Auch die Auswertung nach sechs Monaten ergab für die Risikofaktoren „Bestehen mindestens einer kardialen Vorerkrankung“ und „Bestehen einer arteriellen Hypertonie“ erhöhte Mittelwerte für die detektierten Adverse Events im Vergleich zu den jeweiligen Nicht-Risikokollektiven. Zudem zeigten sich in diesen Risikokollektiven sowohl für das Auftreten von zwei Adverse Events als auch für das Auftreten höhergradiger Adverse Events prozentuale Häufungen. Der Risikofaktor Alter ≥ 60 Jahre ergab bezüglich der Häufigkeit von Adverse Events eine prozentuale Häufung.

Zum einen könnte man schlussfolgern, dass die verabreichten experimentellen Medikamente erfreulicherweise keine kardiotoxische Wirkung in dem Ausmaß von Anthrazyklinen oder Trastuzumab haben, da das Risiko für kardiale Adverse Events bei Patienten mit Risikofaktoren nicht signifikant erhöht war. Zudem wäre die prozentuale Häufung von kardialen Adverse Events innerhalb der Risikokollektive möglicherweise auch ohne zusätzliche experimentelle Therapie aufgetreten. Insgesamt wurde jedoch eine Tendenz zu einer erhöhten Anzahl kardialer Adverse Events in einigen Risikokollektiven beobachtet. Das Signifikanzniveau konnte im CARMO-Projekt aufgrund der geringen Fallzahl nicht erreicht werden. Um diese Thesen zu verifizieren sind größere, ggf. auch randomisierte Studien erforderlich, insbesondere für experimentelle Medikamente mit Verdacht auf eine kardiotoxische Wirkung wie HDAC-Inhibitoren, PI3K-Inhibitoren und MEK-Inhibitoren. Die Intensität eines kardiologischen Monitorings von Patienten innerhalb experimenteller onkologischer Studien könnte folglich in Abhängigkeit eines möglichst umfangreichen Baseline Assessments je nach Risikokonstellation modifiziert werden, um den Patienten eventuell überflüssige Untersuchungen zu ersparen. Die Entwicklung von Risikoscores, die die Intensität eines kardiologischen Monitorings vorgeben könnten, wäre sicherlich für nachgewiesenermaßen kardiotoxische Medikamente sinnvoll. In experimentellen Studien sollte jedoch eine individuelle Abwägung unter Einbeziehung aller Risikofaktoren in Zusammenschau mit den Befunden des kardialen Assessments zur Baseline und

der experimentellen Therapie über die Empfehlung eines Monitorings entscheiden.

4.3 Sinustachykardie

Das Auftreten von Herzrhythmusstörungen ist bei onkologischer Grunderkrankung durchaus typisch. Dem zu Grunde liegen können sowohl die Tumorerkrankung an sich, als auch metabolische Störungen im Rahmen der Erkrankung, kardiale Vorerkrankungen sowie die Antitumorthherapie als auslösender Faktor [104]. In ihrem Buch „Cancer and the heart“ beschreiben M.S. Ewer und E.T.H. Yeh die Sinustachykardie bei Krebspatienten als fast ausschließlich sekundäre Arrhythmie, die durch Stress, Angst, Fieber, Anämie, Hypovolämie und/oder Hypotonie im Rahmen der Grunderkrankung ausgelöst werden kann und damit eine angemessene physiologische Reaktion des Herz-Kreislauf-Systems darstellt [105]. Ähnliche Erkenntnisse könnten die CARMO-Baselinedaten liefern. Bei insgesamt 25,6% der gescreenten Patienten (23/90) wurde ein tachykardes Herzfrequenzspektrum festgestellt. Bei elf dieser 23 Patienten lag aus kardiologischer Sicht eine behandlungsbedürftige Sinustachykardie vor. Eine metabolische Störung bzw. die onkologische Grunderkrankung als Ursachen für das Auftreten tachykarder Herzfrequenzspektren bis hin zu Sinustachykardien erscheint in Kombination mit psychischen Faktoren naheliegend.

Nach drei Monaten experimenteller Therapie stellt sich bei sieben Patienten mit detektierter Sinustachykardie ebenfalls die Frage nach den Ursachen. Hier ist die experimentelle onkologische Therapie als weiterer Faktor zu berücksichtigen. Ferner sollte das onkologische Therapieansprechen zum Zeitpunkt des Monitorings bedacht werden. Bei sechs der sieben Patienten wurde aufgrund der Ergebnisse der Langzeit-Elektrokardiographie eine medikamentöse Frequenzkontrolle (Beta-Blocker oder Ivabradin) empfohlen. 50% (3/6) dieser Patienten wurden bei Mamma-Ca mit einem PI3-Kinase-Inhibitor + Fulvestrant therapiert. Bei allen dreien war bereits zur Baseline ein tachykardes Herzfrequenzspektrum auffällig. Zum Staging nach drei Monaten konnten erfreulicherweise ein „stable disease“ und eine „partial remission“ verzeichnet

werden, während eine Patientin bei Progression der Tumorerkrankung im Staging nach drei Monaten aus ihrer onkologischen Therapiestudie ausschied. Obwohl sich bei zwei dieser Patientinnen die onkologische Grunderkrankung nicht verschlechtert bzw. in einem Fall sogar gebessert hat, wäre in Zusammenschau mit den Ergebnissen zur Baseline auch hier eine metabolische Störung bzw. die onkologische Grunderkrankung als Ursachen für das Auftreten tachykarder Herzfrequenzspektren bis hin zu Sinustachykardien naheliegend. Allerdings sind in diesem Zusammenhang auch Daten zur anti-apoptischen Wirkung der PI3-Kinase in Kardiomyozyten zu nennen [4, 106, 107], die eine toxische Wirkung bei Inhibition der Kinase suggerieren und somit das Auftreten tachykarder Herzrhythmusstörungen erklären könnten. Gegen diese These sprächen innerhalb von CARMO jedoch fehlende Troponinerhöhung bzw. Abnahme der Kontraktilität im Strain. Zwei der sechs Patienten wurden bei NSCLC mit einem MEK-Inhibitor und Docetaxel therapiert, wobei bei einer Patientin davon ausgegangen werden kann, dass sie sich im Placeboarm der Studie befand und somit lediglich das Taxan erhielt. Zur Baseline war keiner der beiden Patienten bezüglich eines tachykarden Herzfrequenzspektrums auffällig. Zudem ergab sich in den Staging-Untersuchungen nach drei Monaten experimenteller Therapie ein „stable disease“ und sogar eine „partial remission“ und folglich keine Aggravation der onkologischen Grunderkrankung. Da die Therapie mit MEK-Inhibitor + Docetaxel auch im Rahmen der Strain-Analysen bei drei weiteren Patienten Hinweise auf eine kardiotoxische Wirkung ergab, wäre die Sinustachykardie als Folge einer schädigenden Wirkung auf Kardiomyozyten eventuell denkbar. Sicherlich sollte in diesem Zusammenhang jedoch auch Docetaxel als möglicherweise kardiotoxische Substanz insbesondere als Bestandteil von Kombinationstherapien berücksichtigt werden. Martin et al. publizierten Daten einer erhöhten Herzinsuffizienzinzidenz in einem Chemotherapie regime mit Docetaxel (+ Doxorubicin + Cyclophosphamid) mit 1,6% im Vergleich zu Fluorouracil (+ Doxorubicin + Cyclophosphamid) mit 0,7% ($p = 0,09$) [108]. In Kombination mit Trastuzumab konnte ebenfalls eine leicht erhöhte Inzidenz von asymptomatischen Abfällen der LVEF im Vergleich zu einer Monotherapie mit Docetaxel nachgewiesen werden, bei jedoch insgesamt

überschaubarer Kardiotoxizität [109]. Die im Rahmen des CARMO-Projekts detektierten Signale könnten folglich im Kontext der Datenlage als Hinweis auf eine potenziell kardiotoxische Wirkung von Docetaxel als Bestandteil von Kombinationstherapien gewertet werden. Aufgrund der Zulassung von MEK-Inhibitoren zur Melanomtherapie sollten die beschriebenen CARMO-Ergebnisse Gegenstand zukünftiger Forschung sein.

4.4 Identifikation kardiotoxischer Wirkungen durch den CARMO-Zeitplan

Als positiver Nebeneffekt unseres kardiologischen Monitorings konnten erste Hinweise auf kardiotoxische Substanzen identifiziert werden:

4.4.1 MEK-Inhibitoren

Wie bereits unter 4.1.4 beschrieben ergaben die Strain-Daten Signale für eine möglicherweise bestehende Kardiotoxizität von MEK-Inhibitoren in Kombination mit Docetaxel.

Die Datenlage bezüglich kardiotoxischer Wirkungen von MEK-Inhibitoren lässt ebenfalls eine kardiotoxische Wirkung vermuten. Kim et al. konnten bei 3% ihrer Patienten eine asymptomatische und reversible Abnahme der LVEF (Grad 3) unter Therapie mit Trametinib zeigen [110]. In einer Studie von Flaherty et al. wurden bei 7% der Patienten eine Reduktion der LVEF bzw. eine ventrikuläre Dysfunktion unter Therapie mit Trametinib detektiert [111]. Dies erklärt die Screening- und Monitoring-Empfehlungen der von der FDA zugelassenen MEK-Inhibitoren Trametinib und Cobimetinib, die ein Screening der LVEF zur Baseline und Kontrollen nach einem Monat sowie anschließend alle zwei bis drei Monate anraten [112, 113]. Im Rahmen von CARMO wurde bereits 2011 ein im Vergleich zu den Empfehlungen erweitertes Screening mit Strainanalysen und der Bestimmung des kardialen Biomarkers High-sensitive Troponin durchgeführt. Die mittels Strain und Troponin detektierten Signale unter Therapie mit dem MEK-Inhibitor + Docetaxel könnten somit eventuell frühe Zeichen für eine zu einem späteren Zeitpunkt in der Echokardiographie messbare kardiale Dysfunktion sein. Zur Validierung dieser Hypothese sind größere Studien mit Patienten in Behandlung mit möglichst zugelassenen MEK-Inhibitoren wie Trametinib oder Cobimetinib denkbar. Diese sollten abweichend vom CARMO-Schedule

zusätzlich eine Echokardiographie inklusive Strainanalysen und die Messung kardialer Biomarker beispielsweise bereits einen Tag sowie zwei Wochen nach Therapiestart umfassen. Folglich wäre durch frühe Hinweise auf eine kardiotoxische Wirkung möglicherweise eine Aussage über eine spätere Reduktion der LVEF oder eine ventrikuläre Dysfunktion möglich.

In beiden oben genannten Studien konnte zudem das Auftreten einer therapieassoziierten arteriellen Hypertonie (6% und 15% der Patienten) als häufigstes kardiales Adverse Event verzeichnet werden. Ähnliche Ergebnisse bezüglich des Auftretens arterieller Hypertonie (8% der Patienten) ergab eine Phase II Studie mit dem MEK-Inhibitor Selumetinib. Dies belegt erneut die Notwendigkeit der Aufnahme von regelmäßigen Messungen des arteriellen Blutdrucks in kardiale Monitoringprogramme.

Sicherlich ist in diesem Zusammenhang auch die Toxizität von Taxanen nicht außer Acht zu lassen. Die Datenlage bezüglich kardiotoxischer Nebenwirkungen ist allerdings insbesondere bezüglich Docetaxel kontrovers. Wie bereits beschrieben ergeben sich Hinweise auf eine erhöhte Toxizität von Docetaxel im Rahmen von Kombinationsregimen [108, 109]. In kleineren Studien traten neben einer myokardialen Ischämie supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen auf [114, 115], wobei es keine überzeugende Evidenz für einen kausalen Zusammenhang dieser kardialen Ereignisse mit Docetaxel gibt.

Zusammenfassend können die detektierten Signale im Sinne auffälliger Veränderungen im GLS und des Verlaufs der Werte für High-sensitive Troponin T somit nur der Kombination aus MEK-Inhibitor und Docetaxel zugewiesen werden. Aufgrund der Datenlage steht allerdings eine kardiotoxische Wirkung von MEK-Inhibitoren im Raum. Auch auf molekularer Ebene gibt es Hinweise auf eine mögliche kardiotoxische Wirkung durch Inhibition von MEK1/2, die letztlich im Zelltod von Kardiomyozyten mündet [4]. Vor dem Hintergrund der Zulassung verschiedener MEK-Inhibitoren für das maligne Melanom ergibt sich die Möglichkeit eines kardialen Assessments dieser Patienten zur Validierung der bisherigen Hinweise. Ergänzend wären genauere Kenntnisse der molekularen Mechanismen insbesondere von off-target Effekten der MEK-Inhibitoren

wünschenswert, um möglicherweise auftretende toxische Wirkungen auf Kardiomyozyten umfassender zu verstehen.

4.4.2 Weitere Medikamente

Bei den übrigen erprobten Medikamenten ergaben die CARMO-Untersuchungen einzelne allerdings weniger eindeutige erste Signale.

Insbesondere die QTc-Zeit-Verlängerungen sowie die ventrikuläre Tachykardie unter Therapie mit einem HDAC-Inhibitor sind auffällig. Eine von Shah et al. publizierte Studie mit 15 Patienten unter Therapie mit einem HDAC-Inhibitor zeigte ähnliche Ergebnisse bezüglich kardialer Adverse Events. Bei sechs Patienten traten QTc-Zeit-Verlängerungen auf. Bei zwei der 15 Patienten kam es zu einer asymptomatischen ventrikulären Tachykardie. Genau wie bei unserer Patientin lag in beiden Fällen die QTc-Zeit im Normbereich. Die Ergebnisse eines von Piekarz et al. publizierten kardialen Monitorings (serielle EKGs, Messungen von High-sensitive Troponin und Echokardiographien) im Rahmen einer HDAC-Inhibitor-Therapie ergaben hingegen keine Beweise für eine kardiale Schädigung oder eine Einschränkung der kardialen Funktion. Eine mögliche QTc-Zeit-verlängernde Wirkung wird jedoch nicht abgestritten [116].

Zudem stellt sich wie bereits unter 4.3 beschrieben die Frage nach einer kardiotoxischen Wirkung von PI3K-Inhibitoren. Die auffallend häufig aufgetretene Sinustachykardie konnte jedoch bereits zur Baseline und auch unter Therapie mit anderen Medikamenten detektiert werden. Dies lässt die jeweilige onkologische Grunderkrankung als Ursache für das Auftreten einer Sinustachykardie vermuten. Bei hämatoonkologischen Patienten traten sowohl zur Baseline als auch unter Therapie mit einem BTK-Inhibitor gehäuft Herzrhythmusstörungen auf. Dies verdeutlicht erneut die Notwendigkeit der Integration eines LZ-EKGs in zukünftige Monitoringprogramme, da onkologische Patienten wahrscheinlich zur Entwicklung von Herzrhythmusstörungen neigen.

Die CARMO-Ergebnisse zu den anderen Medikamenten lassen keine erhöhte Gefahr für kardiotoxische Wirkungen durch die erprobten Wirkstoffe vermuten.

4.5 Limitationen und methodische Einschränkungen

Mit dem primären Ziel der Implementierung eines kardiologischen Monitorings im Setting experimenteller onkologischer Therapiestudien stehen die Nachteile der verschiedenen diagnostischen Instrumente zur Debatte. Vor allem werden Bedenken bezüglich technischer Limitationen der weiterhin als Goldstandard des kardialen Monitorings geltenden Echokardiographie geäußert [56, 85]. In Publikationen von Jacobs et al. und Thavendiranathan et al. wird die Sensitivität der 2-D-Echokardiographie insbesondere zur Bestimmung geringfügiger Veränderungen der LVEF in Frage gestellt und die 3-D-Echokardiographie als am zuverlässigsten reproduzierbare Methode vorgeschlagen [117, 118]. Im Rahmen des CARMO-Projekts wurde aufgrund der besseren Verfügbarkeit die 2-D-Echokardiographie durchgeführt, zumal diese weiterhin als ausreichend aussagekräftige Alternative empfohlen wird [56]. Weiterhin muss die Untersucher- und Befunder-abhängige Variabilität der Messwerte bedacht werden, die eine Detektion minimaler Veränderungen erschwert. Im Rahmen des DZHI existiert ein Programm zur Qualitätskontrolle, um die besagte Variabilität möglichst gering zu halten, mit eingehenden Schulungen und Zertifizierung der Echo-Technicians sowie regelmäßigen Fortbildungen.

NT-proBNP ist ein in der Kardiologie sehr gut evaluierter Biomarker in der Diagnostik der akuten und chronischen Herzinsuffizienz [119]. Bisher existieren jedoch keine großen Studien, die BNP oder NT-proBNP als Marker für kardiotoxische Effekte während onkologischer Therapien validiert haben [120]. Jedoch ergaben kleinere Studien erste Erkenntnisse über die Interpretationsmöglichkeiten erhöhter natriuretischer Peptide im Rahmen onkologischer Therapien. Nousiainen et al. publizierten Daten einer Studie mit 28 Patienten unter Doxorubicin, die Hinweise auf eine Assoziation zwischen einer Einschränkung der linksventrikulären diastolischen Ventrikelfüllung mit der Sekretion natriuretischer Peptide ergab [121]. Sandri et al. veröffentlichten Ergebnisse einer etwas größeren Studie mit 52 Patienten unter HD-Chemotherapie, die eine Korrelation zwischen über 72 Stunden nach Infusion anhaltend erhöhten Werten für NT-proBNP und der Entwicklung einer kardialen Dysfunktion ergab. Dies könnte folglich Risikopatienten für die Entwicklung einer

kardialen Dysfunktion identifizieren [120]. Weitere kleine Studien ergaben ebenfalls erhöhte Werte für NT-proBNP als möglichen Marker für die Detektion früher Kardiotoxizität unter Anthrazyklinen [122, 123]. Eine größere Studie mit 78 Brustkrebspatientinnen unter Anthrazyklinen konnte allerdings keine Assoziation zwischen frühzeitig erhöhten NT-proBNP-Werten und einer kardiotoxischen Wirkung bestätigen [100]. Insgesamt bleibt die Anwendung von NT-proBNP zur Detektion kardiotoxischer Nebenwirkungen somit kontrovers. Auch im Rahmen des CARMO-Projekts konnten keine Adverse Events durch den kardialen Biomarker NT-proBNP detektiert werden, da zum einen der CTCAE keine Kategorie für natriuretische Peptide vorsieht und zudem bisher keine „cut-off“-Werte für NT-proBNP zur Detektion kardialer Toxizität bestehen. Trotzdem konnten die gemessenen Werte retrospektiv anhand zweier Publikation interpretiert werden. Januzzi et al. definierten einen NT-proBNP-Wert < 300 pg/ml als optimalen Parameter zum Ausschluss einer akuten Herzinsuffizienz (negativ prädiktiver Wert 99%). Aus den Ergebnissen schlussfolgerten sie, dass die Messung von NT-proBNP eine sinnvolle Ergänzung zum standardmäßig durchgeführten klinischen Assessment bei V.a. akute Herzinsuffizienz ist [68]. Diese Daten machen den kardialen Biomarker NT-proBNP ähnlich wie zuvor genannte Studien sicherlich auch für ein kardiologisches Monitoring kardiotoxischer Substanzen interessant, jedoch bleibt fraglich, ob erhöhte Werte für NT-proBNP auch eine frühe subklinische Kardiotoxizität anzeigen können. Galasko et al. definierten „cut-off“-Werte für NT-proBNP, dessen Überschreiten einen pathologischen Zustand einer kardiovaskulären Erkrankung suggeriert. Schlussfolgernd ergab sich ähnlich der Ergebnisse von Januzzi et al., dass normale Werte für NT-proBNP einen hohen negativ prädiktiven Wert zum Ausschluss signifikanter kardiovaskulärer Erkrankungen haben. Zusätzlich wurden jedoch drei- bis vierfach erhöhte Werte für NT-proBNP (angepasst an Alter und Geschlecht der Patienten) als möglicher Detektor einer signifikanten kardiovaskulären Erkrankung postuliert [69]. Diese These bewahrheitete sich bezüglich der CARMO-Daten. Mit lediglich einer Ausnahme hatten alle Patienten mit dreifach erhöhten NT-proBNP-Werten mindestens eine kardiovaskuläre Vorerkrankung oder wurden mit Anthrazyklinen vortherapiert. In Anbetracht

dieser Erkenntnisse könnten Messungen von NT-proBNP in Zukunft Bestandteil kardiologischer Monitoringprogramme sein und bei akuten Symptomen als Ausschlussparameter einer akuten Herzinsuffizienz sowie bei drei- bis vierfacher Erhöhung im Screening als Indikator für pathologische kardiovaskuläre Zustände dienen.

Der 6-Minuten-Gehtest ist zu wenig spezifisch, um nach dem CTCAE ausgewertet zu werden. Die Verlängerung der medianen Gehstrecke nach sechs Monaten auf 440m im Vergleich zu 400m zur Baseline könnte zwar auf eine Verbesserung der onkologischen Grunderkrankung durch die experimentelle Therapie hinweisen, jedoch kann ein Lerneffekt bei der dritten Durchführung des Tests nach sechs Monaten nicht ausgeschlossen werden. Schmidt et al. konnten in einer Studie den 6-Minuten-Gehtests zwar als valides und verlässliches Instrument zur Evaluation körperlicher Belastbarkeit bei Krebspatienten empfehlen, jedoch konnte auch hier ein Lerneffekt nicht ausgeschlossen werden. Weiterhin bleibt fraglich, ob sich der 6-Minuten-Gehtest zur Detektion einer Verschlechterung der kardialen Funktion eignet bzw. inwiefern andere Instrumente wie die Echokardiographie oder der kardiale Biomarker Troponin innerhalb eines kardialen Monitorings ausreichend bzw. überlegen sind.

Nach aktuellen Empfehlungen sollten regelmäßige Blutdruckmessungen Bestandteil eines kardiologischen Monitorings im Rahmen onkologischer Therapien sein [19]. Die arterielle Hypertonie zählt zu den häufigsten kardiovaskulären Risikofaktoren. Ferner existieren Daten, die eine bestehende arterielle Hypertonie als Risikofaktor für die Entwicklung von Kardiotoxizität unter onkologischer Therapie identifizieren [103, 124]. Vor dem Hintergrund, dass neue zielgerichtete Therapien wie VEGF-Inhibitoren zudem das Auftreten einer neuen arteriellen Hypertonie induzieren bzw. einen bestehenden kontrollierten arteriellen Hypertonus aggravieren können [125, 126], sollten regelmäßige Blutdruckkontrollen Bestandteil eines kardiologischen Monitorings sein. Dies stellt die relevanteste Limitation des CARMO-Zeitplans dar.

Vor dem Hintergrund des häufig palliativen Settings vieler onkologischer Patienten in experimentellen Studien wurde leider kein Instrument zur Erfassung

der Lebensqualität der Patienten in den CARMO-Zeitplan integriert. Inwiefern eine weitere Belastung der Patienten durch ein kardiologisches Monitoring mit teilweise zusätzlichen Terminen in der Klinik für die Patienten entstand bleibt somit ungewiss. Als Gegenthese bleibt jedoch auch ein erhöhtes Sicherheitsgefühl und ein dadurch verstärktes Vertrauen der Studienpatienten in die experimentelle Therapie als mögliche positive Wirkungen unseres kardialen Monitorings zu bedenken. Zukünftig wäre die Integration eines Fragebogens zur Erfassung der Lebensqualität und psychosozialer Belastung der Patienten wie z.B. der Fragebogen zur Belastung von Krebspatienten (FBK-R23) in Erwägung zu ziehen [127].

4.6 Ausblick

Die bisher veröffentlichten wissenschaftlichen Daten zu kardiotoxischen Nebenwirkungen neuer zielgerichteter Medikamente sowie die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen die Notwendigkeit eines interdisziplinären Herantretens an eine zunehmende kardio-onkologische Problematik. Dies erfordert primär die Generierung klinischer Daten. Ferner sollte sowohl ein offener Dialog zwischen Kardiologen und Onkologen, als auch die Ausbildung von Spezialisten auf diesem neuen Fachgebiet der Inneren Medizin gefördert werden.

Insbesondere die kardiale Komorbidität onkologischer Patienten in frühen klinischen Studien machen kardiologische Monitoringprogramme zur Erhöhung der Patientensicherheit unverzichtbar. Zudem ist eine mögliche kardiotoxische Wirkung einiger zielgerichteter Medikamente aufgrund der häufig gleichen überlebenswichtigen Rolle der angesteuerten Kinasen in Krebszellen und Kardiomyozyten wahrscheinlich [26]. Daher erscheint die frühe Detektion kardiotoxischer Wirkungen experimenteller Medikamente im Sinne des CARMO-Projekts sinnvoll und erforderlich. Insofern sollten auch den als klinisch irrelevant befundenen Hinweisen auf Kardiotoxizität Beachtung geschenkt werden. Die Detektion subklinischer Kardiotoxizität zielgerichteter Therapien, die unter gewöhnlichen Studienbedingungen meist übersehen wird, sollte somit in Zukunft in den Mittelpunkt des Interesses rücken und den Grundstein für zukünftige

klinische sowie grundlagenwissenschaftliche Forschung im Bereich der Kardiounkologie legen.

Unser Projekt könnte durch die Detektion erster Signale bezüglich kardiotoxischer Wirkungen einzelner Medikamente den Weg für größere Studien zu MEK-, HDAC-, BTK- und PI3K-Inhibitoren ebnen.

Das übergeordnete Ziel zukünftiger Monitoringprogramme muss sein, dass ein Krebspatient in dauerhafter kompletter Remission nicht zum Herzinsuffizienzpatienten von Morgen wird [36].

5. Zusammenfassung

CARMO – kurz für „kardiologisches Monitoring“ – stellt eine Erweiterung des im Rahmen onkologischer Phase I/II Studien bereits implementierten jedoch meist spärlichen kardiologischen Begleitmonitorings dar. Insgesamt 90 Studienpatienten der Early Clinical Trial Unit des Comprehensive Cancer Centers Mainfranken wurden im Zeitraum von Oktober 2011 bis Januar 2015 in unser Projekt eingeschlossen und möglichst über einen Zeitraum von sechs Monaten experimenteller Therapie systematisch kardiologisch überwacht. Im Vordergrund stand die Erhöhung der Patientensicherheit bei teilweise erstmalig im Menschen („First in human“) erprobten Wirkstoffen. Der interdisziplinär festgelegte Algorithmus wurde hinsichtlich der Effektivität der eingesetzten diagnostischen Instrumente sowie der Erhebungszeitpunkte und zeitlichen Intervalle evaluiert. Durch die CARMO-Untersuchungen konnten 24 höhergradige kardiale Adverse Events (1 x EKG, 1 x Echo, 18 x LZ-EKG, 4 x Troponin) detektiert werden, die dem kardialen Assessment der jeweiligen Therapiestudie entgangen wären. Einzelnen Patienten konnte somit durch frühzeitige sensitive kardiologische Diagnostik bzw. Interventionen die sichere Fortführung der onkologischen Therapie ermöglicht werden.

Die Auswertung unserer Ergebnisse erlaubte zudem eine Beurteilung des allgemeinen kardialen Gesundheitszustandes onkologischer Patienten mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen in frühen klinischen Studien, wobei 50% unserer innerhalb onkologischer Therapiestudien behandelten Patienten mindestens eine relevante kardiale Vorerkrankung aufwiesen.

Überdies konnten elektrokardiographisch darstellbare, bildgebend fassbare oder laborchemisch messbare medikamentenspezifische kardiale Nebenwirkungseffekte erfasst werden. Insbesondere die ergänzend durchgeführten Strain-Analysen sowie die Messung des kardialen Biomarkers High-sensitive Troponin signalisierten eine möglicherweise kardiotoxische Wirkung von MEK-Inhibitoren in Kombination mit Docetaxel. Diese Hinweise für eine subklinische Kardiotoxizität wäre durch die anerkannte und bisher als

Goldstandard angesehene echokardiographische Messung der LVEF wie sie standardmäßig in einigen Therapiestudien durchgeführt wird übersehen worden.

Auf Grundlage unserer klinischen Ergebnisse konnten schließlich das 12-Kanal-EKG, die Echokardiographie inklusive einer Strain-Analyse, der kardiale Biomarker High-sensitive Troponin und zusätzlich erstmalig auch das LZ-EKG als wichtige Untersuchungsmodalitäten eines möglichst vollständigen kardialen Assessments identifiziert werden. Speziell die Langzeit-Elektrokardiographie detektierte insgesamt 18 relevante Herzrhythmusstörungen, die dem vorgesehenen kardialen Monitoring entgangen wären (18/24, 75%). Hypothetisch können die CARMO-Ergebnisse somit als Basis für verbesserte datenbasierte Empfehlungen zukünftiger kardiologischer Monitoringprogramme dienen.

CARMO konnte zeigen, dass Patienten innerhalb experimenteller onkologischer Studien von einer einheitlichen und systematischen kardiologischen Überwachung profitieren. Die Ergebnisse deuten damit auf eine nötige Erweiterung der bisherigen Anforderungen eines Therapiestudien begleitenden kardialen Assessments im Sinne unserer zuvor beschriebenen Empfehlungen hin. Die Konzeption zukünftiger Studien sollte daher auf das Erreichen eines Signifikanzniveaus ausgerichtet sein, um evidenzbasierte Empfehlungen aussprechen zu können.

6. Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016.
2. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, de Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD, Avkiran M, de Azambuja E, Balligand JL, Brutsaert DL, Condorelli G, Hansen A, Heymans S, Hill JA, Hirsch E, Hilfiker-Kleiner D, Janssens S, de Jong S, Neubauer G, Pieske B, Ponikowski P, Pirmohamed M, Rauchhaus M, Sawyer D, Sugden PH, Wojta J, Zannad F, Shah AM. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2011; 13: 1-10.
3. Lal H, Kolaja KL, Force T. Cancer genetics and the cardiotoxicity of the therapeutics. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61: 267-74.
4. Force T, Kolaja KL. Cardiotoxicity of kinase inhibitors: the prediction and translation of preclinical models to clinical outcomes. *Nat Rev Drug Discov.* 2011; 10: 111-26.
5. Oechsle K, Bokemeyer, C. Kardiotoxizitäten bei Chemo- und Radiotherapie. *Onkologe.* 2009; 15: 157-62.
6. Rottlaender D, Reda, S., Motloch, L.J., Hoppe, U.C. Neue Tyrosinkinase- und EGFR-Inhibitoren in der Tumorthherapie. *Internist.* 2011; 52: 1245-55.
7. Altena R, Perik PJ, van Veldhuisen DJ, de Vries EG, Gietema JA. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 391-9.
8. Kruger A, Wojnowski L. Cardiotoxicity of Anthracyclines – an Unsolved Problem. *Deutsches Ärzteblatt.* 2006; 103.
9. Bristow MR, Thompson PD, Martin RP, Mason JW, Billingham ME, Harrison DC. Early anthracycline cardiotoxicity. *Am J Med.* 1978; 65: 823-32.
10. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan C. Cardiac failure and dysrhythmias 6-19 years after anthracycline therapy: a series of 15 patients. *Med Pediatr Oncol.* 1995; 24: 352-61.
11. Schwartz RG MW, Alexander J, Sager P, Manatunga, A SP, et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. *Am J Med.* 1987; 82: 1109-18.
12. Jannazzo A, Hoffman J, Lutz M. Monitoring of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Pharmacother.* 2008; 42: 99-104.
13. Fachinformation Daunoblastin Pfizer.
14. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Bendalis
15. Fachinformation Idarubicin Pfizer.
16. Fachinformation Epirubicin onkovis.
17. Steinherz LJ, Graham T, Hurwitz R, Sondheimer HM, Schwartz RG, Shaffer EM, Sandor G, Benson L, Williams R. Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the Cardiology Committee of the Childrens Cancer Study Group. *Pediatrics.* 1992; 89: 942-9.
18. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, Criscitiello C, Goldhirsch A, Cipolla C, Roila F, Group EGW. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012; 23 Suppl 7: vii155-66.

19. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *European Heart Journal*. 2016; 37: 2768.
20. Cohen MH, Williams G, Johnson JR, Duan J, Gobburu J, Rahman A, Benson K, Leighton J, Kim SK, Wood R, Rothmann M, Chen G, U KM, Staten AM, Pazdur R. Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res*. 2002; 8: 935-42.
21. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Lang I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Ruschoff J, Suto T, Greatorex V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD, Herceptin Adjuvant Trial Study T. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1659-72.
22. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002; 346: 235-42.
23. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, Reiser M, Nickenig C, Clemens M, Peter N, Bokemeyer C, Eimermacher H, Ho A, Hoffmann M, Mertelsmann R, Trumper L, Balleisen L, Liersch R, Metzner B, Hartmann F, Glass B, Poeschel V, Schmitz N, Ruebe C, Feller AC, Loeffler M, German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study G. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol*. 2008; 9: 105-16.
24. Przepiorka D, Ko CW, Deisseroth A, Yancey CL, Candau-Chacon R, Chiu HJ, Gehrke BJ, Gomez-Broughton C, Kane RC, Kirshner S, Mehrotra N, Ricks TK, Schmiel D, Song P, Zhao P, Zhou Q, Farrell AT, Pazdur R. FDA Approval: Blinatumomab. *Clin Cancer Res*. 2015; 21: 4035-9.
25. Topp MS, Gokbuget N, Zugmaier G, Klappers P, Stelljes M, Neumann S, Viardot A, Marks R, Diedrich H, Faul C, Reichle A, Horst HA, Bruggemann M, Wessiepe D, Holland C, Alekar S, Mergen N, Einsele H, Hoelzer D, Bargou RC. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 4134-40.
26. Cheng H, Force T. Molecular mechanisms of cardiovascular toxicity of targeted cancer therapeutics. *Circ Res*. 2010; 106: 21-34.
27. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, Lydon NB, Kantarjian H, Capdeville R, Ohno-Jones S, Sawyers CL. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1031-7.
28. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, Heinrich MC, Tuveson DA, Singer S, Janicek M, Fletcher JA, Silverman SG, Silberman SL, Capdeville R, Kiese B, Peng B, Dimitrijevic S,

Druker BJ, Corless C, Fletcher CD, Joensuu H. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2002; 347: 472-80.

29. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, Zimmermann J, Lydon NB. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med*. 1996; 2: 561-6.

30. Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2005; 105: 2640-53.

31. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, Iliescu C, Patten R, Beahm C, Walters B, Shevtsov S, Pesant S, Clubb FJ, Rosenzweig A, Salomon RN, Van Etten RA, Alroy J, Durand JB, Force T. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med*. 2006; 12: 908-16.

32. Distler JH, Distler O. Cardiotoxicity of imatinib mesylate: an extremely rare phenomenon or a major side effect? *Ann Rheum Dis*. 2007; 66: 836.

33. Perik PJ, Rikhof B, de Jong FA, Verweij J, Gietema JA, van der Graaf WT. Results of plasma N-terminal pro B-type natriuretic peptide and cardiac troponin monitoring in GIST patients do not support the existence of imatinib-induced cardiotoxicity. *Ann Oncol*. 2008; 19: 359-61.

34. Chien AJ, Rugo HS. The cardiac safety of trastuzumab in the treatment of breast cancer. *Expert Opin Drug Saf*. 2010; 9: 335-46.

35. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, Murphy M, Stewart SJ, Keefe D. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 1215-21.

36. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102: 14-25.

37. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 2900-2.

38. Chavez-MacGregor M, Zhang N, Buchholz TA, Zhang Y, Niu J, Elting L, Smith BD, Hortobagyi GN, Giordano SH. Trastuzumab-related cardiotoxicity among older patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 4222-8.

39. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE, Jr., Ewer M, Keefe D, Shannon RP, Swain SM, Brown A, Fehrenbacher L, Vogel VG, Seay TE, Rastogi P, Mamounas EP, Wolmark N, Bryant J. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 7811-9.

40. Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, Canney PA, Gilmour IM, Robb SD, Plummer CJ, Wardley AM, Verrill MW. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *British Journal of Cancer*. 2009; 100: 684-92.

41. Advani PP, Ballman KV, Dockter TJ, Colon-Otero G, Perez EA. Long-Term Cardiac Safety Analysis of NCCTG N9831 (Alliance) Adjuvant Trastuzumab Trial. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 581-7.

42. Chau T, Dang AFY, Lee W, Jones, Jennifer Liu, Richard M. Steingart, Daniel F. Argolo, Larry Norton and Clifford A. Hudis. Cardiac Surveillance

Guidelines for Trastuzumab-Containing Therapy in Early-Stage Breast Cancer: Getting to the Heart of the Matter *Journal of Clinical Oncology*. 2016.

43. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figer A, De Greve J, Douillard JY, Lathia C, Schwartz B, Taylor I, Moscovici M, Saltz LB. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 4293-300.

44. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM, Group TS. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 356: 125-34.

45. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, Bojic A, Bojic M, Schukro C, Ruhsam M, Hejna M, Schmidinger H. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 5204-12.

46. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F, Group EGW. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010; 21 Suppl 5: v277-82.

47. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, Gosavi S, Carver JR, Wieggers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol*. 2011; 107: 1375-80.

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

49. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, Civelli M, Peccatori F, Martinelli G, Fiorentini C, Cipolla CM. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004; 109: 2749-54.

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

51. SERVICES USDOHAH, Health Nlo, Institute NC. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2010; 4.03: 4-6, 41-42, 66, 69.

52. Meinardi MT, van der Graaf WT, van Veldhuisen DJ, Gietema JA, de Vries EG, Sleijfer DT. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cancer Treat Rev*. 1999; 25: 237-47.

53. Horacek JM, Jakl M, Horackova J, Pudil R, Jebavy L, Maly J. Assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity with electrocardiography. *Exp Oncol*. 2009; 31: 115-7.

54. Block M. Richtlinien für die Durchführung der nichtinvasiven Diagnostik von Rhythmusstörungen. *Zeitschrift für Kardiologie*. 1999; 88: 51-60.

55. Mercurio G, Cadeddu C, Piras A, Dessi M, Madeddu C, Deidda M, Serpe R, Massa E, Mantovani G. Early epirubicin-induced myocardial dysfunction revealed by serial tissue Doppler echocardiography: correlation with inflammatory and oxidative stress markers. *Oncologist*. 2007; 12: 1124-33.

56. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, DeCara JM, Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Liu JE, Magalhaes A, Marwick T, Sanchez LY, Sicari R, Villarraga HR, Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014; 15: 1063-93.
57. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, Cohen V, Banchs J, Carver JR, Wieggers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012; 5: 596-603.
58. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of Myocardial Strain Imaging by Echocardiography for the Early Detection of Cardiotoxicity in Patients During and After Cancer Chemotherapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 63: 2751-68.
59. Longobardo L, Suma V, Jain R, Carerj S, Zito C, Zwicke DL, Khandheria BK. Role of Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography Strain in the Assessment of Right Ventricular Systolic Function and Comparison with Conventional Parameters. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017.
60. O'Brien PJ, Dameron GW, Beck ML, Kang YJ, Erickson BK, Di Battista TH, Miller KE, Jackson KN, Mittelstadt S. Cardiac troponin T is a sensitive, specific biomarker of cardiac injury in laboratory animals. *Lab Anim Sci*. 1997; 47: 486-95.
61. Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, Lipsitz SR, Dalton V, Sacks DB, Ottlinger ME. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation*. 1997; 96: 2641-8.
62. Kilickap S, Barista I, Akgul E, Aytemir K, Aksoyek S, Aksoy S, Celik I, Kes S, Tekuzman G. cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Ann Oncol*. 2005; 16: 798-804.
63. Germanakis I, Anagnostatou N, Kalmanti M. Troponins and natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline cardiotoxicity. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 51: 327-33.
64. Morrow DA. Clinical application of sensitive troponin assays. *N Engl J Med*. 2009; 361: 913-5.
65. Newby LK, Jesse RL, Babb JD, Christenson RH, De Fer TM, Diamond GA, Fesmire FM, Geraci SA, Gersh BJ, Larsen GC, Kaul S, McKay CR, Philippides GJ, Weintraub WS. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 2427-63.
66. John J.V. McMurray SA, Stefan D. Anker, Angelo Auricchio, Michael Böhm, Kenneth Dickstein, Volkmar Falk, Gerasimos Filippatos, Cândida Fonseca, Miguel Angel Gomez-Sanchez, Tiny Jaarsma, Lars Køber, Gregory Y.H. Lip, Aldo Pietro Maggioni, Alexander Parkhomenko, Burkert M. Pieske, Bogdan A. Popescu, Per K. Rønnevik, Frans H. Rutten, Juerg Schwitter, Petar

- Seferovic, Janina Stepinska, Pedro T. Trindade, Adriaan A. Voors, Faiez Zannad, Andreas Zeiher. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal*. 19 May 2012; 33: 1787 - 847.
67. Suzuki T, Hayashi D, Yamazaki T, Mizuno T, Kanda Y, Komuro I, Kurabayashi M, Yamaoki K, Mitani K, Hirai H, Nagai R, Yazaki Y. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. *Am Heart J*. 1998; 136: 362-3.
68. Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, Tung R, Cameron R, Nagurney JT, Chae CU, Lloyd-Jones DM, Brown DF, Foran-Melanson S, Sluss PM, Lee-Lewandrowski E, Lewandrowski KB. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol*. 2005; 95: 948-54.
69. Galasko GI, Lahiri A, Barnes SC, Collinson P, Senior R. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? *Eur Heart J*. 2005; 26: 2269-76.
70. Laboratories ATSCoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 111-7.
71. Schmidt K, Vogt L, Thiel C, Jager E, Banzer W. Validity of the six-minute walk test in cancer patients. *Int J Sports Med*. 2013; 34: 631-6.
72. Oberholzer K, Kunz RP, Dittrich M, Thelen M. [Anthracycline-induced cardiotoxicity: cardiac MRI after treatment for childhood cancer]. *Rofo*. 2004; 176: 1245-50.
73. American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus D, Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Ho VB, Jerosch-Herold M, Kramer CM, Manning WJ, Patel M, Pohost GM, Stillman AE, White RD, Woodard PK. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 2614-62.
74. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, Srivastava D, Green DM, Ness KK, Daniel Donovan F, Metzger ML, Arevalo A, Durand JB, Joshi V, Hudson MM, Robison LL, Flamm SD. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 2876-84.
75. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS, Bailey JJ, Gorgels A, Hancock EW, Josephson M, Kligfield P, Kors JA, Macfarlane P, Mason JW, Mirvis DM, Okin P, Pahlm O, Rautaharju PM, van Herpen G, Wagner GS, Wellens H, American Heart Association E, Arrhythmias Committee CoCC, American College of Cardiology F, Heart Rhythm S. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 976-81.
76. Bazett HC. An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2: 177-94.

77. Wagner GS, Macfarlane P, Wellens H, Josephson M, Gorgels A, Mirvis DM, Pahlm O, Surawicz B, Kligfield P, Childers R, Gettes LS, Bailey JJ, Deal BJ, Gorgels A, Hancock EW, Kors JA, Mason JW, Okin P, Rautaharju PM, van Herpen G, American Heart Association E, Arrhythmias Committee CoCC, American College of Cardiology F, Heart Rhythm S. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part VI: acute ischemia/infarction: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation*. 2009; 119: e262-70.
78. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009; 10: 165-93.
79. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29: 277-314.
80. Robert A. Hong MD, Takeshi Imura MD, Kenneth N. Sumida MD, MD RME. Cardio-Oncology/Onco-Cardiology. *Clinical Cardiology*. 2010; 33: 733-37.
81. Prisco D, D'Elia MM, Cenci C, Ciucciarelli L, Tamburini C. Cardiovascular oncology: a new discipline inside internal medicine? *Internal and Emergency Medicine*. 2014; 9: 359-64.
82. Berardi R, Caramanti M, Savini A, Chiorrini S, Pierantoni C, Onofri A, Ballatore Z, De Lisa M, Mazzanti P, Cascinu S. State of the art for cardiotoxicity due to chemotherapy and to targeted therapies: A literature review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2013; 88: 75-86.
83. Bohm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L, Investigators S. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010; 376: 886-94.
84. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, Civelli M, Lamantia G, Colombo N, Curigliano G, Fiorentini C, Cipolla CM. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015; 131: 1981-8.
85. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, Cipolla CM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin*. 2016; 66: 309-25.
86. Madias JE. Standard 12-Lead Electrocardiogram: A Plausible Patient Monitoring Tool for the Emerging Cardio-Oncology Programs. *Am J Cardiol*. 2016.
87. Brell JM. Prolonged QTc interval in cancer therapeutic drug development: defining arrhythmic risk in malignancy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010; 53: 164-72.
88. Guglin M, Aljayeh M, Saiyad S, Ali R, Curtis AB. Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia. *Europace*. 2009; 11: 1579-86.

89. Guzzetti S, Costantino G, Sada S, Fundaro C. Colorectal cancer and atrial fibrillation: a case-control study. *Am J Med.* 2002; 112: 587-8.
90. Hersh MR, Linn W, Kuhn JG, Von Hoff DD. Electrocardiographic monitoring of patients receiving phase I cancer chemotherapy. *Cancer Treat Rep.* 1986; 70: 349-52.
91. Bello CL, Mulay M, Huang X, Patyna S, Dinolfo M, Levine S, Van Vugt A, Toh M, Baum C, Rosen L. Electrocardiographic characterization of the QTc interval in patients with advanced solid tumors: pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of sunitinib. *Clin Cancer Res.* 2009; 15: 7045-52.
92. Tolcher AW, Appleman LJ, Shapiro GI, Mita AC, Cihon F, Mazzu A, Sundaresan PR. A phase I open-label study evaluating the cardiovascular safety of sorafenib in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011; 67: 751-64.
93. Spence S, Deurinck M, Ju H, Traebert M, McLean L, Marlowe J, Emotte C, Tritto E, Tseng M, Shultz M, Friedrichs GS. Histone Deacetylase Inhibitors Prolong Cardiac Repolarization through Transcriptional Mechanisms. *Toxicol Sci.* 2016; 153: 39-54.
94. Ewer MS, Lenihan DJ. Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground? *J Clin Oncol.* 2008; 26: 1201-3.
95. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, Lytwyn M, Bohonis S, Fang T, Tian G, Kirkpatrick ID, Singal PK, Krahn M, Grenier D, Jassal DS. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57: 2263-70.
96. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013; 26: 493-8.
97. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Borghini E, Civelli M, Lamantia G, Cineri S, Martinelli G, Fiorentini C, Cipolla CM. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol.* 2002; 13: 710-5.
98. Morris PG, Chen C, Steingart R, Fleisher M, Lin N, Moy B, Come S, Sugarman S, Abbruzzi A, Lehman R, Patil S, Dickler M, McArthur HL, Winer E, Norton L, Hudis CA, Dang CT. Troponin I and C-reactive protein are commonly detected in patients with breast cancer treated with dose-dense chemotherapy incorporating trastuzumab and lapatinib. *Clin Cancer Res.* 2011; 17: 3490-9.
99. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R, Jr., Lawrence J, Avis N, Ellis LR, Thohan V, Jordan J, Melin SA, Torti FM, Little WC, Hamilton CA, Hundley WG. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013; 6: 877-85.
100. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL, Jr., Sebag IA, Plana JC, Cohen V, Banchs J, Carver JR, Wieggers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 809-16.

101. Geiger S, Stemmler HJ, Suhl P, Stieber P, Lange V, Baur D, Hausmann A, Tischer J, Horster S. Anthracycline-induced cardiotoxicity: cardiac monitoring by continuous wave-Doppler ultrasound cardiac output monitoring and correlation to echocardiography. *Onkologie*. 2012; 35: 241-6.
102. Doyle JJ, Neugut AI, Jacobson JS, Grann VR, Hershman DL. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: a population-based study. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 8597-605.
103. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 3808-15.
104. Ewer MS BR, Yeh ETH. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. Hamilton (ON): BC Decker; 2003. . Cardiac dysrhythmia in the cancer patient. *Holland-Frei Cancer Medicine 2003*; 6th edition.
105. Ewer MS YE. *Cancer and the heart*. 2006; 2nd Edition: 192-93.
106. Matsui T, Tao J, del Monte F, Lee KH, Li L, Picard M, Force TL, Franke TF, Hajjar RJ, Rosenzweig A. Akt activation preserves cardiac function and prevents injury after transient cardiac ischemia in vivo. *Circulation*. 2001; 104: 330-5.
107. Waardenberg AJ, Bernardo BC, Ng DC, Shepherd PR, Cemerlang N, Sbroggio M, Wells CA, Dalrymple BP, Brancaccio M, Lin RC, McMullen JR. Phosphoinositide 3-kinase (PI3K(p110alpha)) directly regulates key components of the Z-disc and cardiac structure. *J Biol Chem*. 2011; 286: 30837-46.
108. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, Tomiak E, Al-Tweigeri T, Chap L, Juhos E, Guevin R, Howell A, Fornander T, Hainsworth J, Coleman R, Vinholes J, Modiano M, Pinter T, Tang SC, Colwell B, Prady C, Provencher L, Walde D, Rodriguez-Lescure A, Hugh J, Loret C, Rupin M, Blitz S, Jacobs P, Murawsky M, Riva A, Vogel C, Breast Cancer International Research Group I. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2302-13.
109. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, Chan S, Grimes D, Anton A, Lluch A, Kennedy J, O'Byrne K, Conte P, Green M, Ward C, Mayne K, Extra JM. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 4265-74.
110. Kim KB, Kefford R, Pavlick AC, Infante JR, Ribas A, Sosman JA, Fecher LA, Millward M, McArthur GA, Hwu P, Gonzalez R, Ott PA, Long GV, Gardner OS, Ouellet D, Xu Y, DeMarini DJ, Le NT, Patel K, Lewis KD. Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor Trametinib in patients with metastatic BRAF-mutant cutaneous melanoma previously treated with or without a BRAF inhibitor. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 482-9.
111. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, Demidov LV, Hassel JC, Rutkowski P, Mohr P, Dummer R, Trefzer U, Larkin JM, Utikal J, Dreno B, Nyakas M, Middleton MR, Becker JC, Casey M, Sherman LJ, Wu FS, Ouellet D, Martin AM, Patel K, Schadendorf D, Group MS. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2012; 367: 107-14.

112. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204114s0001bl.pdf.
113. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206192s0001bl.pdf.
114. Bissett D, Setanoians A, Cassidy J, Graham MA, Chadwick GA, Wilson P, Auzannet V, Le Bail N, Kaye SB, Kerr DJ. Phase I and pharmacokinetic study of taxotere (RP 56976) administered as a 24-hour infusion. *Cancer Res.* 1993; 53: 523-7.
115. Fossella FV, Lee JS, Murphy WK, Lippman SM, Calayag M, Pang A, Chasen M, Shin DM, Glisson B, Benner S, et al. Phase II study of docetaxel for recurrent or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1994; 12: 1238-44.
116. Piekarcz RL, Frye AR, Wright JJ, Steinberg SM, Liewehr DJ, Rosing DR, Sachdev V, Fojo T, Bates SE. Cardiac studies in patients treated with depsipeptide, FK228, in a phase II trial for T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2006; 12: 3762-73.
117. Jacobs LD, Salgo IS, Goonewardena S, Weinert L, Coon P, Bardo D, Gerard O, Allain P, Zamorano JL, de Isla LP, Mor-Avi V, Lang RM. Rapid online quantification of left ventricular volume from real-time three-dimensional echocardiographic data. *Eur Heart J.* 2006; 27: 460-8.
118. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popovic ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61: 77-84.
119. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Authors/Task Force M, Document R. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18: 891-975.
120. Stevens PL, Lenihan DJ. Cardiotoxicity due to Chemotherapy: the Role of Biomarkers. *Curr Cardiol Rep.* 2015; 17: 603.
121. Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, Puustinen J, Remes J, Rantala A, Vuolteenaho O, Hartikainen J. Natriuretic peptides during the development of doxorubicin-induced left ventricular diastolic dysfunction. *J Intern Med.* 2002; 251: 228-34.
122. Horacek JM, Pudil R, Jebavy L, Tichy M, Zak P, Maly J. Assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity with biochemical markers. *Exp Oncol.* 2007; 29: 309-13.
123. Romano S, Fratini S, Ricevuto E, Procaccini V, Stifano G, Mancini M, Di Mauro M, Ficorella C, Penco M. Serial measurements of NT-proBNP are predictive of not-high-dose anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients. *Br J Cancer.* 2011; 105: 1663-8.

124. Kotwinski P, Smith G, Cooper J, Sanders J, Ma L, Teis A, Kotwinski D, Mythen M, Pennell DJ, Jones A, Montgomery H, Breast cancer Early disease: Toxicity from Therapy with Epirubicin Regimens-Cardiac A, Risk Evaluation Study I. Body Surface Area and Baseline Blood Pressure Predict Subclinical Anthracycline Cardiotoxicity in Women Treated for Early Breast Cancer. *PLoS One*. 2016; 11: e0165262.
125. Milan A, Puglisi E, Ferrari L, Bruno G, Losano I, Veglio F. Arterial hypertension and cancer. *Int J Cancer*. 2014; 134: 2269-77.
126. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, Soria JC, Milano G, Cohen A, Khayat D, Spano JP. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol*. 2009; 20: 807-15.
127. Mehnert A, Lehmann C, Cao P, Koch U. [Assessment of psychosocial distress and resources in oncology--a literature review about screening measures and current developments]. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2006; 56: 462-79.

7. Anhang

Comprehensive Cancer Center Mainfranken an der Universität Würzburg



Comprehensive Cancer Center
Mainfranken

Direktor:
Prof. Dr. R. Bargou

CCC Mainfranken Josef-Schneider-Str.6 /C16 97080 Würzburg

Patientendaten (Aufkleber)

Name:.....

Vorname:.....

Geburtsdatum:.....

Patienteninformation zu einer wissenschaftlichen Zusatzuntersuchung

Titel der Studie:
Implementierung eines kardialen Begleitmonitorings bei Phase I/II Substanzen und allen potenziell kardiotoxischen Phase III Substanzen

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

sie werden aktuell in Rahmen von Therapiestudien an unserer Klinik behandelt. Dabei kommen Substanzen zum Einsatz die sich in früher klinischer Erprobung befinden. Um die Sicherheit der Therapie besser gewährleisten zu können wollen wir eventuelle Nebenwirkungen frühzeitig erfassen. Unser Interesse gilt dabei insbesondere der Überwachung Ihrer Herzleistung. Falls Sie damit einverstanden sind werden wir neben der Bestimmung der Herzenzyme, einige EKGs und eine erweiterte Bildgebung des Herzens durchführen. Dies beinhaltet Ultraschalluntersuchungen („Herzecho“ und „Gewebe-Doppler“) und Kernspinaufnahmen („Herz-MRT“). Es soll untersucht werden ob es unter der Einnahme der Prüfmedikamente zu einer Veränderung im Blut nachweisbarer Herzmarker kommt. Darüber hinaus beurteilen wir die Pumpleistung, den Erregungsverlauf sowie mögliche Veränderungen am Herzmuskel. Ziel ist es mögliche Nebenwirkungen am Herzen frühzeitig zu erkennen um die Sicherheit der Behandlung zu optimieren.

Die erforderlichen apparativen Untersuchungen werden am Universitätsklinikum Würzburg durchgeführt. Der verantwortliche Studienleiter ist Prof. Dr. med. Ralf Bargou (Direktor des CCC-Mainfranken; ZIM Medizinische Klinik und Poliklinik II, Oberdürrbacher Str. 6, 97080 Würzburg). Sie haben das Recht jederzeit über die wissenschaftlichen Ergebnisse, der von Ihnen gewonnenen Daten informiert zu werden. Weiterhin können Sie jederzeit auch ohne Angabe von Gründen die Vernichtung der entnommenen Laborprobe und der elektronisch erfassten Herzparameter verlangen. Ihre Daten werden in anonymisierter Form gespeichert, die geltenden Datenschutzbestimmungen werden beachtet. Zur wissenschaftlichen Auswertung benötigen wir neben der Diagnose die Angabe des Alters, Geschlechts und der Art der bisherigen Behandlung.

Die Zustimmung zu dieser wissenschaftlichen Zusatzuntersuchung erfolgt freiwillig. Eine Ablehnung als auch ein späterer Widerruf der Einwilligung hat für Sie keine nachteiligen Folgen.

Geschäftsführung

Priv.-Doz. Dr. J. Riese
Tel.: 0931/201-35151
Fax: 0931/201-35952
Riese_j@klinik.uni-wuerzburg.de

Stv. Direktor

Prof. Dr. M. Flentje
Tel.: 0931/201-28891
Flentje_m@klinik.uni-wuerzburg.de

Klinische Aktivitäten

Prof. Dr. H. Einsele
Tel.: 0931/201-40000
Einsele_h@klinik.uni-wuerzburg.de

Onkologische Forschung

Prof. Dr. M. Eilers
Tel.: 0931/31 84111
Martin.eilers@biozentrum.uni-wuerzburg.de

Tumorregister

Dr. U. Mäder
Tel.: 0931/201-35052
maeder_u@klinik.uni-wuerzburg.de

www.ccc.uk-wuerzburg.de



Universitätsklinikum Würzburg



1/2

Einwilligungserklärung

Titel der Studie: Implementierung eines kardialen Begleitmonitorings bei Phase I/II Substanzen und allen potenziell kardiotoxischen Phase III Substanzen

Hiermit erkläre ich (Vorname, Name, Adresse, Geburtsdatum):

.....
.....

dass ich durch Herrn/Frau Dr.(Name der Ärztin / des Arztes)

mündlich und schriftlich über das Wesen, die Bedeutung, Tragweite und Risiken der wissenschaftlichen Untersuchung im Rahmen der Studie informiert wurde und ausreichend Gelegenheit hatte, meine Fragen hierzu in einem Gespräch mit der/dem Ärztin/Arzt zu klären.

Ich habe insbesondere die mir vorgelegte Patienteninformation vom.....verstanden und eine Ausfertigung derselben sowie diese Einwilligungserklärung erhalten. Ich bin bereit, an der wissenschaftlichen Untersuchung im Rahmen der o.g. Studie teilzunehmen. Ich bin mit der Entnahme, Herauslösung, Untersuchung sowie anonymisierten Lagerung meiner im Rahmen dieser Studie entnommenen Blutzellen sowie elektronisch gewonnenen Daten einverstanden.

Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich zurückziehen und einer Weiterverarbeitung meiner Daten jederzeit widersprechen kann. Ich bin damit einverstanden, dass der Studienleiter Prof. Dr. med. Ralf Bargou sich mit meiner/m behandelnden/m Ärztin/Arzt im Rahmen dieser Studie in Verbindung setzen können.

Einwilligungserklärung zur Datenverarbeitung

Ich bin damit einverstanden, dass das Comprehensive Cancer Center (CCC) Mainfranken bzw. die interdisziplinäre Early Clinical Trial Unit (ECTU) der Universitätsklinik Würzburg personenbezogene Daten und Gesundheits- bzw. Krankheitsdaten im Rahmen und zum Zweck des o.g. Forschungsvorhabens verarbeitet.

Ich willige ein, dass meine im Rahmen der o.g. Studie erhobenen Krankheitsdaten aufgezeichnet, pseudonymisiert, gespeichert und pseudonymisiert veröffentlicht werden.

Im Rahmen der vorstehend beschriebenen Weitergabe von Daten und Einsichtnahmegewährung in die mich betreffenden Aufzeichnungen entbinde ich hiermit die mich behandelnden Ärzte und den Studienleiter, Herrn Prof. Dr. Ralf Bargou, von ihrer Schweigepflicht.

Würzburg, den.....

Unterschrift des/der Versuchsteilnehmer/in:.....

ggf. Unterschrift des gesetzlichen Vertreters/

Vormundes/Betreuers/Zeugen:.....

Hiermit erkläre ich, den/die o. g. Versuchsteilnehmer/in über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der o.g. Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt und ihm/ihr eine Ausfertigung der Information sowie dieser Einwilligungserklärung übergeben zu haben.

Würzburg, den.....

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

Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. Ralf Bargou, Leiter des Comprehensive Cancer Centers Mainfranken, für die Möglichkeit der Anfertigung dieser Dissertation und die freundliche Überlassung des Themas.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Betreuern Frau Dr. Maria-Elisabeth Goebeler und Herrn Dr. Cyrus Sayehli sowie den Mitarbeitern der ECTU für die konstruktive Zusammenarbeit und Unterstützung. Trotz des Arbeitsalltages in der ECTU waren sie stets erreichbar und standen mir mit Rat und Tat zur Seite.

Darüber hinaus möchte ich mich bei den Kollegen des Deutschen Zentrums für Herzinsuffizienz für die Zusammenarbeit bedanken. Mein besonderer Dank gilt hier Prof. Dr. Frank Weidemann, Dr. Dan Liu und Dr. Bastian Fries für die Unterstützung im Rahmen der Strain-Analysen sowie Dr. Caroline Morbach und Dr. Martin Christa für den kardiologischen Feinschliff am Ende der Arbeit.

Zudem danke ich dem Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Peter U. Heuschmann, das mir bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse beratend zur Seite stand.

Abschließend gilt mein Dank meinen Eltern und meiner Familie. Durch ihre Unterstützung und Motivation war der erfolgreiche Abschluss meines Studiums und dieser Dissertation erst möglich.