

Monatsschr Kinderheilkd
<https://doi.org/10.1007/s00112-023-01831-6>
Angenommen: 12. April 2023

© The Author(s) 2023

Redaktion
Arndt Borkhardt, Düsseldorf
Dominik Schneider, Dortmund
Stefan Wirth, Wuppertal



Kardiovaskuläre Toxizität der Therapie onkologischer Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

Positionspapier zu Aspekten der kardiologischen Betreuung und Nachsorge

Ulrich Neudorf^{1,2} für Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler (DGPK) · Anne Schönecker¹ für Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler (DGPK) · Christian Apitz³ für Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler (DGPK) · Dieter Koch⁴ für Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler (DGPK) · Inga Voges⁵ für Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler (DGPK) · Tienush Rassaf⁶ für Deutsche Gesellschaft für Kardiologie und Herz-Kreislaufforschung (DGK) · Thorsten Langer⁷ für Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) · Dirk Reinhardt⁸ für Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) · Oliver Zolk⁹ für Deutsche Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie (DGKliPha) · Martin Schöber^{10,11} für Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler (DGPK)

¹ Klinik für Kinderheilkunde III, Bereich pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler, Universitätsklinik Essen, Essen, Deutschland; ² Essen, Deutschland; ³ Department für pädiatrische Kardiologie, Universitätsklinik Ulm, Ulm, Deutschland; ⁴ Praxis für Kinderkardiologie, Köln, Deutschland; ⁵ Klinik für angeborene Herzfehler und pädiatrische Kardiologie, Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland; ⁶ Klinik für Kardiologie und Angiologie, Westdeutsches Herz- und Gefäßzentrum, Universitätsklinik Essen, Essen, Deutschland; ⁷ Bereich pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Rheumatologie und Immunologie Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Lübeck, Deutschland; ⁸ Klinik für Kinderheilkunde III, Pädiatrische Hämatologie/Onkologie, Universitätsklinik Essen, Essen, Deutschland; ⁹ Institut für Klinische Pharmakologie, Medizinische Hochschule Brandenburg Theodor Fontane, Immanuel Klinik Rüdersdorf, Rüdersdorf, Deutschland; ¹⁰ Klinik für Kinderkardiologie, Kinderherz Zentrum Linz, Kepler Universitätsklinikum, Med Campus IV, Linz, Österreich; ¹¹ Kinderkardiologische Abteilung, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

Einleitung

In Deutschland wird jährlich bei etwa 2200 Kindern im Alter unter 18 Jahren eine onkologische Erkrankung diagnostiziert. Im Deutschen Kinderkrebsregister sind seit 1980 über 45.000 Langzeitüberlebende dokumentiert worden. Die Fünfjahresüberlebensrate wird mit über 85 % angegeben [1]; ihre Krebserkrankung überleben 82 % der Betroffenen sogar mindestens 15 Jahre [2]. In den Vereinigten Staaten leben etwa 14,5 Mio. Menschen nach durchgemachter Krebserkrankung.

Davon sind 325.000 Langzeitüberlebende einer Erkrankung im Kindesalter [3, 4].

Da Kinder und Jugendliche eine Krebsdiagnose und erfolgreiche Krebstherapie länger als Erwachsene überleben, gewinnen Spätfolgen der Behandlung, wie kardiotoxische Langzeitwirkungen, zunehmend an Relevanz. Häufig werden Anthrazykline eingesetzt, deren akute und chronische Kardiotoxizität bekannt ist. Sie kommen bei Kindern in etwa 60 % der Krebstherapien zur Anwendung [3, 4] und sind zurzeit die Chemotherapeutika mit dem quantitativ höchsten Risiko im Hinblick auf eine Kardiotoxizität.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Abkürzungen	
ACE	Angiotensinkonversionsenzym
AFI	„Automated functional imaging“
AIEOP	Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
AV	atrioventrikulär
BFM	Berlin, Frankfurt, Münster (als Studiengruppe entstanden)
BMI	Body-Mass-Index
BNP	„Brain natriuretic peptide“
CML	Chronische myeloische Leukämie
CMR	„Cardiovascular magnetic resonance“
CTACE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	„Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4“
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie und Herz-Kreislaufforschung
DGKliPha	Deutsche Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie
DGPK	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler
ECV	„Extracellular volume fraction“
EF	Ejektionsfraktion
E' LV lat	E-Welle des lateralen Mitralklappen-anulus
E' LV septal	E-Welle des septalen Mitralklappen-anulus
ESC	European Society of Cardiology
EURAMOS	European and American Osteosarcoma Study Group
FDA	United States Food and Drug Administration
FS	„Fractional shortening“
GCS	„Global circumferential strain“
GLS	„Global longitudinal strain“
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HTX	Herztransplantation
ICI	Immun-Checkpoint-Inhibitor
IVRT	Isovolumetrische Relaxationszeit
IVS	Interventrikuläres Septum
IVSd	Interventrikuläre Septumdicke, diastolisch
LATER	„Late effects after childhood cancer“
LESS	Late-Effects-Surveillance-System
LGE	„Late gadolinium enhancement“
LV	Linksventrikulär
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVPWd	Linksventrikuläre posteriore Wanddicke, diastolisch
MAPSE	„Mitral annular plane systolic excursion“
MK	Mitralklappe
MRT	Magnetresonanztomographie
NB	Neuroblastom
NO	Stickstoffmonoxid
NT-pro-BNP	„N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide“
PAH	Pulmonalarterielle Hypertonie
Ph	Philadelphia-Chromosom

Kinder und Jugendliche überleben eine Krebsdiagnose und erfolgreiche Krebstherapie länger als Erwachsene. Damit gewinnen Spätfolgen der Behandlung, wie kardiotoxische Langzeitwirkungen, zunehmend an Relevanz. Häufig werden im Rahmen der onkologischen Therapie Anthrazykline eingesetzt, deren akute und chronische Kardiotoxizität bekannt sind. Sie kommen bei Kindern in etwa 60% der Krebstherapien zur Anwendung und sind zurzeit die Chemotherapeutika mit dem quantitativ höchsten Risiko für eine Kardiotoxizität. Weitere neuere Medikamente und die Bestrahlung sind ein zusätzliches, z. T. unbekanntes Risiko für Herz und Gefäße. Dies betrifft über die Kardiomyopathie hinaus auch das Auftreten von system- und pulmonalarterieller Hypertonie. Durch eine besser charakterisiert wird das Risiko kardiovaskulärer Spätfolgen durch eine Strahlentherapie.

Einige der unerwünschten Nebeneffekte werden erst im Laufe der Zeit – lange nach der initialen Behandlung der Patienten – auftreten. Die Spätfolgen am Herzen können zunächst klinisch verborgen bleiben, obwohl schon eine subklinische linksventrikuläre systolische Dysfunktion besteht. Die manifeste Herzinsuffizienz folgt später. Dann jedoch sind die Patienten nicht mehr in der Betreuung der Kinder- und Jugendmediziner, haben das Erwachsenenalter erreicht und sollten durch Mediziner für Erwachsene versorgt werden. Eine strukturierte Transition nach der onkologischen Therapie ist somit essenziell.

In den letzten Jahren sind einige Positionspapiere oder Leitlinien zum Thema Kardiounkologie veröffentlicht worden. Der pädiatrische Aspekt wird darin insgesamt wenig berücksichtigt. Ziel dieses Positionspapiers ist es, die Aufmerksamkeit der Kinderkardiologen und -onkologen, aber auch der Erwachsenen-kardiologen und -onkologen im Hinblick auf dieses Thema zu erhöhen. Dazu werden Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Toxizität der verschiedenen Erkrankungen und Therapieprotokolle dargestellt sowie der Stand der Kenntnis zur Vermeidung von Toxizität und manifester Herzinsuffizienz beschrieben. Art und Durchführung der kardiologischen Diagnostik und Nachsorge stellen den Mittelpunkt dar.

Schlüsselwörter

Risikofaktoren · Screening · Anthrazykline · Transition zur Erwachsenenversorgung · Kardiounkologie

Abkürzungen	
RARG	„retinoic acid receptor gamma“
ROS	„reactive oxygen species“ (reaktive Sauerstoffspezies)
RS	Radialer „strain“
RT-3DE	Real-time-3D-Echokardiographie
SAX	„Short axis“
SC	„Strain circumferential“
SDI	Systolic Dyssynchrony Index
SIOP	Société Internationale d’Oncologie Pédiatrique
SIOP-RTSG	SIOP Renal Tumour Study Group
SOP	„Standard operating procedure“
SrL	„Strain rate longitudinal“
STE	Speckle-Tracking-Echokardiographie
TAPSE	„Tricuspid annular plane systolic excursion“
TDI	Tissue Doppler Imaging
TK	Trikuspidalklappe
TKI	Tyrosinkinaseinhibitoren
Top IIb	Topoisomerase IIb
VADVEGF	„Vascular endothelial growth factor“
ZNS	Zentralnervensystem

Weitere neuere Medikamente sowie die Bestrahlung sind ein zusätzliches, z.T. unbekanntes Risiko für Herz und Gefäße. Dies betrifft über die Kardiomyopathie hinaus auch das Auftreten von system- und pulmonalarterieller Hypertonie. Zunehmend besser charakterisiert wird das Risiko kardiovaskulärer Spätfolgen durch Strahlentherapie [5].

Einige der unerwünschten Nebeneffekte werden erst im Laufe der Zeit – lange nach der initialen Behandlung der Patienten – auftreten. Die Spätfolgen am Herzen können zunächst klinisch verborgen bleiben, obwohl schon eine subklinische linksventrikuläre systolische Dysfunktion besteht. Die manifeste Herzinsuffizienz folgt später. Dann jedoch sind die Patienten nicht mehr in der Betreuung der Kinder- und Jugendmediziner, haben das Erwachsenenalter erreicht und sollten von Medizinern für Erwachsene versorgt werden. Eine strukturierte Transition nach onkologischer Therapie ist somit essenziell.

Infobox 1

Entwicklung des Positionspapiers

Das Positionspapier wurde erarbeitet von:

- Arbeitsgruppen Pädiatrische Kardio-Onkologie (federführend) und Bildgebung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler (DGPK) gemeinsam mit der
- Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), der
- Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und Herz-Kreislaufforschung (DGK) sowie der
- Deutschen Gesellschaft für klinische Pharmakologie und Therapie (DGKliPha)

In den letzten Jahren sind einige Positionspapiere oder Leitlinien zum Thema Kardiokardiologie veröffentlicht worden [6, 7]. Der pädiatrische Aspekt wird darin insgesamt wenig berücksichtigt. Das zuletzt publizierte Konsensuspapier der deutschen Fachgesellschaften enthält allerdings ein spezielles pädiatrisches Kapitel [8]. Ziel dieses Positionspapiers ist es, die Aufmerksamkeit der Kinderkardiologen und -onkologen, aber auch der Erwachsenen-kardiologen und -onkologen im Hinblick auf dieses Thema zu erhöhen. Dazu werden Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Toxizität der verschiedenen Erkrankungen und Therapieprotokolle dargestellt sowie der Stand der Kenntnis zur Vermeidung von Toxizität und manifester Herzinsuffizienz beschrieben. Art und Durchführung der kardiologischen Diagnostik und Nachsorge stellen den Mittelpunkt dar. Aspekte der Bestrahlung und der Situation nach einer Knochenmarktransplantation bei onkologischen Erkrankungen werden nicht bzw. in geringem Umfang behandelt.

Im Rahmen der Langzeitbetreuung der Patienten sind viele Fragen unbeantwortet. Hierzu zählen Folgende:

- Welche Patienten müssen gescreent werden? Alle oder nur die mit Risikofaktoren?
- Wie lange muss das Screening durchgeführt werden? Lebenslang?
- Haben auch die Patienten mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko einen Vorteil von einer Screeninguntersuchung?
- Gibt es einen Vorteil und einen Grund für eine frühere Intervention bei

- Verschlechterung der Herzfunktion, wenn der Patient symptomfrei ist?
- Wie soll das Screening aussehen?

Diese Fragen zu klären, erfordert sicher weitere, langfristig angelegte Untersuchungen. Ein Beispiel ist die „Late Effects after Childhood Cancer (LATER) Cardiology Study“ verschiedener Zentren in den Niederlanden [9]. Es werden 1900 überlebende Kinder nach onkologischer Erkrankung mit 500 Kontrollpatienten verglichen. Daten zur Echokardiographie werden standardisiert erhoben und ausgewertet. Blutparameter, allein 184 Proteinbiomarker, werden gesammelt.

Medikamente in der onkologischen Therapie bei Kindern

Häufigkeit der kardialen Toxizität bei verschiedenen Medikamenten

Langzeitüberlebende einer onkologischen Erkrankung und deren Therapie im Kindesalter weisen im Vergleich zur Normalbevölkerung folgende Risikoerhöhungen auf:

- 15faches relatives Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen im Sinne einer schweren Herzinsuffizienz,
- 10faches relatives Risiko für eine koronare Herzkrankheit,
- 9faches relatives Risiko für Schlaganfälle.

Das Risiko, an kardiovaskulären Erkrankungen zu sterben, ist insgesamt 8fach höher [10, 11].

Eine Gruppe von 1362 Kindern, deren Krebserkrankungen zwischen 1966 und 1996 in den Niederlanden diagnostiziert wurden und die diese mindestens 5 Jahre überlebt hatten, wurde bezüglich symptomatischer kardialer Ereignisse untersucht. Im Verlauf von 30 Jahren entwickelten 12,5% der Studienteilnehmenden eine schwere Herzerkrankung (Herzinsuffizienz), wenn sie Anthrazykline und eine Bestrahlung der Herzregion erhalten hatten [12].

Zu den Hauptursachen der kardiovaskulären Spätfolgen zählt die Chemotherapie mit Anthrazyklinen. Trotz der gut dokumentierten dosisabhängigen Toxizität las-

sen die krankheitsfreien Überlebensraten der Therapieschemata, die Anthrazykline enthalten, allerdings nur wenige Behandlungsalternativen zu, sodass die Mehrheit der pädiatrischen Langzeitüberlebenden während der Behandlung je nach Erkrankung ein Anthrazyklinpräparat erhielt. Die Herausforderung besteht darin, eine Balance zwischen guten Heilungschancen und einer möglichen Schädigung zu finden.

Weiterhin ergänzen neue Medikamente aus der Gruppe der gezielten Krebstherapien einige Therapieprotokolle, v. a. der Patienten mit bislang noch schlechter Prognose, wie z. B. mit einem Tumorrezidiv, sodass sich neue potenzielle Risikoprofile für kardiovaskuläre Komplikationen ergeben.

Die ESC hat die Inzidenzen von chemotherapiebedingten linksventrikulären Funktionsstörungen für einzelne Arzneistoffe aufgeschlüsselt (■ Tab. 1). Diese betragen zwischen < 1% und 48% (Erwachsene, [6]).

Die in ■ Tab. 1 zusammengefassten Daten stammen allerdings überwiegend von Erwachsenen und reflektieren die pädiatrische Situation nur bedingt. Anthrazykline führen bei Erwachsenen abhängig von der kumulativen Dosis demnach zur Inzidenz einer kardialen Funktionsstörung von

- 3–5% bei 400 mg/m² KOF und
- 18–48% bei 700 mg/m² KOF [6].

In der Pädiatrie betragen die Inzidenzen bei kumulativen Anthrazyklintoxizitätsäquivalenzdosen [7, 11]

- von < 250 mg/m² KOF: < 5%,
- von 250–600 mg/m² KOF: etwa 10% und
- von > 600 mg/m² KOF: 30%.

Bei Kindern spielt weiterhin der Zeitfaktor eine Rolle, da die Inzidenz mit längerer Nachbeobachtung noch zunimmt [13]. Dies kann einerseits durch das Auftreten neuer Fälle von spät einsetzender kardialer Toxizität, andererseits durch die Verschlechterung einer früh entstandenen Kardiomyopathie bedingt sein.

Tab. 1 Inzidenz der linksventrikulären Dysfunktion nach Anwendung verschiedener Chemotherapeutika. (Modifiziert nach Zamorano et al. [6])		
Chemotherapeutika	Inzidenz (%)	Anmerkungen
Anthrazykline, E: Erwachsene [6]; K: Kinder [7, 11]		
Doxorubicin (Adriamycin)		
400 mg/m ² KOF (E) < 250 mg/m ² KOF (K)	3–5 < 5	–
550 mg/m ² KOF (E) 250–600 mg/m ² KOF (K)	7–26 ca. 10	–
> 600 mg/m ² KOF (K)	30	–
Idarubicin (> 90 mg/m ² KOF)	5–18	Daten von Erwachsenen
Epirubicin (> 900 mg/m ² KOF)	0,9–11,4	Daten von Erwachsenen
Mitoxantron > 120 mg/m ² KOF	2,6	Daten von Erwachsenen
Alkylanzien		
Cyclophosphamid	7–28	–
Ifosfamid	–	–
< 10 g/m ² KOF	0,5	–
12,5–16 g/m ² KOF	17	–
Antimetaboliten		
Clofarabin	27	Selten, second-line-therapy
Antimikrotubuläre Medikamente		
Docetaxel	2,3–13	Bei seltenen Erkrankungen
Paclitaxel	< 1	Bei seltenen Erkrankungen
Monoklonale Antikörper		
Bevacizumab	1,6–4	z. B. Rezidivtherapie
Tyrosinkinaseinhibitoren		
Sunitinib	2,7–19	–
Pazopanib	7–11	–
Sorafenib	4–8	–
Dasatinib	2–4	–
Imatinib-Mesylat	0,2–2,7	–
Lapatinib	0,2–1,5	–
Nilotinib	1	–
Proteasominhibitoren		
Carfilzomib	11–25	–
Bortezomib	2–5	–
Sonstige		
Everolimus	< 1	–

Anthrazyklinbedingte Kardiotoxizität

Die Kardiotoxizität von Anthrazyklinen wurde vor fast 50 Jahren erstmals beschrieben [14]. Die Inzidenz einer Kardiomyopathie mit Herzinsuffizienz wurde seinerzeit mit < 3% angenommen. Die Diagnose wurde rein klinisch gestellt; die Betroffenen waren manifest erkrankt [15]. Im Prinzip werden folgende 3 Varianten der Toxizität beschrieben:

- akute,
- chronisch frühe und
- chronisch späte Manifestation.

Die *akute Toxizität* [16, 17] wird in ca. 3% der Fälle berichtet. Sie kann nach der ersten Gabe, nach dem ersten Therapieblock oder innerhalb der ersten 2 Wochen nach dem Therapieende auftreten. Dies beinhaltet v. a. unspezifische EKG-Veränderungen, Fallberichte von Rhythmusstörungen, aber auch eine Einschränkung der Herzfunktion und Perimyokarditiszeichen. Die *chronische Kardiotoxizität* wird in eine frühe und späte Form eingeteilt. Früh bedeutet, dass sie innerhalb eines Jahres auftritt und sich als „dilata-tive Kardiomyopathie“ präsentiert. Die *späte Form* entwickelt sich

Jahre oder sogar Jahrzehnte nach dem Ende der Chemotherapie [17, 18].

Die durch Anthrazykline hervorgerufene Kardiomyopathie ist durch morphologische Veränderungen der Myozyten sowie durch Zelldegeneration, wie dies bei nicht-ischämischen Kardiomyopathien zu finden ist, gekennzeichnet. Der Verlust von vitalen Myozyten ist die Basis für die Verschlechterung der Herzfunktion. Veränderungen des sarkoplasmatischen Retikulums, der Mitochondrien und der Myofibrillen sind mikroskopisch dargestellt worden. Der Antitumoreffekt der Anthrazykline basiert auf der Einbindung in die DNA des Zellkerns, Stabilisierung des Topoisomerase-II-DNA-Komplexes, Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) sowie Schädigung der Zellmembran und der Mitochondrien. Der Mechanismus der Kardiotoxizität von Anthrazyklinen ist allerdings nicht vollständig verstanden [7]. Die Bildung der ROS ist ein potenzieller Faktor der Schädigung von Kardiomyozyten. Eine wichtige Rolle spielt jedoch die Topoisomerase IIb (Top IIb, [19]). Bei Mäusen konnte eine protektive Wirkung bezüglich der doxorubicinbedingten progressiven Herzinsuffizienz nach Deletion von Top IIb gezeigt werden. Beim Menschen ist ein Polymorphismus in einem Retinsäurerezeptor (RARG), der ein Repressor von Top IIb ist, mit Kardiotoxizität assoziiert. Die Hypothese ist, dass letztendlich DNA-Brüchigkeit sowie die Verhinderung der Synthese von DNA und RNA zur Apoptose von Myozyten führen. Weitere Mechanismen können gestörte Eisen- oder Kalziumhomöostase, mitochondriale Funktionsverluste und Störungen der Stickstoffmonoxid(NO)-Regulation sein.

Es bestehen Unterschiede im Kardiotoxizitätsrisiko zwischen den zu den Anthrazyklinen gehörenden Substanzklassen. Um das kardiotoxische Gesamtrisiko bei Patienten, die mit unterschiedlichen Anthrazyklinen behandelt wurden, auf Grundlage der kumulativen Dosen abschätzen zu können, wurden Äquivalenzratios ermittelt (■ Tab. 2).

Die relative Kardiotoxizität der verschiedenen Anthrazykline geht nicht streng parallel mit ihrer relativen Hämatotoxizität, was auf unterschiedliche Toxizitätsmechanismen hinweist. Die bisher genaueste Bestimmung der relativen Kardiotoxizität zwischen der Referenz Doxorubicin, die

Tab. 2 Äquivalenzratios der Anthrazyklintoxizität					
Doxorubicin (Bezugsgröße)	Daunorubicin	Idarubicin	Epirubicin	Mitoxantron	Literatur
1	0,5	5	0,67	4	Children's Oncology Group 2018 [20]
1	0,75	0,53	0,7	–	Zamorano et al. 2017 [6]
1	0,5	3	0,67	10	CCSS risk calculator [21]
1	0,6	–	0,8	10,5	Feijen et al. 2019 [22]

gleich 1 gesetzt wird, und den anderen Anthrazyklinen, liefert die Studie von Feijen et al. [22].

Nichtanthrazyklinbedingte Kardiotoxizität

Beispiele für Wirkstoffe, die nicht zu den Anthrazyklinen gehören, in der Pädiatrie eingesetzt werden und mit Kardiotoxizität in Verbindung gebracht wurden, sind

- die Alkylanzien Cyclophosphamid und Ifosfamid,
- der Antimetabolit Cytarabin sowie
- die Platinverbindung Cisplatin.

Andere Wirkstoffe wie

- Paclitaxel (sehr selten),
- 5-Fluoruracil (sehr selten, z. B. Nasopharynxkarzinom),
- monoklonale Antikörper und
- Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI),

von denen ebenfalls berichtet wurde, dass sie bei Erwachsenen kardiotoxisch sind, werden bisher nur selten als Mittel der 1. Wahl für die Behandlung pädiatrischer Tumoren eingesetzt.

Die TKI sind zur Erstlinientherapie der Philadelphia-Chromosom-positiven (Ph⁺) akuten lymphatischen Leukämie (ALL) und der chronischen myeloischen Leukämie (CML) auch bei Kindern zugelassen. Diese beiden Erkrankungen machen allerdings nur ca. 2% aller Leukämien bei Kindern unter 15 Jahren aus.

Neuere Arten von antineoplastischen Medikamenten werden zunehmend bei Hochrisikopatienten oder als Zweitlinientherapien erprobt. Beispiele hierfür sind:

- Immun-Checkpoint-Inhibitoren bei pädiatrischen ZNS-Tumoren,
- Proteasominhibitoren, z. B. Bortezomib, beim Rezidiv der ALL [23, 24]

Grundsätzlich wird angestrebt, die Anthrazyklinbelastung durch veränderte Therapieregime zu reduzieren.

Alkylanzien

Zu den Alkylanzien gehören z. B. Cyclophosphamid und Ifosfamid. Das Risiko einer Kardiotoxizität von Cyclophosphamid und Ifosfamid ist dosisabhängig. Das Risiko einer kardiotoxischen Wirkung dieser Alkylanzien ist insbesondere dann erhöht, wenn hohe Dosen angewendet werden, z. B. hochdosiertes Cyclophosphamid zur Konditionierung vor oder zur Prävention der Graft-versus-Host-Erkrankung nach einer allogenen Knochenmarktransplantation. Für diese Hochdosistherapien betragen die kumulativen Inzidenzen einer Kardiotoxizität zwischen 1,5% und 19% [25]. Die durch Cyclophosphamid verursachte akute Kardiotoxizität entwickelt sich in der Mehrzahl der Fälle innerhalb von 10 Tagen nach der ersten Verabreichung des Arzneimittels. Die Manifestationen können von Endothelschäden, Arrhythmien und Herzversagen bis hin zu tödlicher Myokarditis und Myoperikarditis reichen. Es gibt einige Berichte über eine Cyclophosphamidtoxizität auch bei einer Dosis von < 100 mg/kgKG, sodass eine Schwelendosis, unterhalb derer die Kardiotoxizität einer Cyclophosphamidtherapie auszuschließen ist, nicht definiert werden kann. Die genauen Mechanismen der Cyclophosphamidtoxizität sind noch unklar. Cyclophosphamid kann eine Endothelschädigung auslösen, gefolgt von einer Extravasation toxischer Metaboliten, die zur ROS-Bildung führt, oxidativen Stress verursacht sowie Myokardschäden und -ödeme hervorruft.

Tyrosinkinaseinhibitoren

Die TKI hemmen Enzyme aus der Gruppe der Tyrosinasen. Seit einigen Jahren ist bekannt, dass eine Dysregulation der TKI-

Aktivität an Tumorerkrankungen beteiligt ist. Ziel wurde es, nach Medikamenten zu suchen, die dort eingreifen. Mittlerweile gibt es eine große Gruppe von TKI (mehr als 30), die für verschiedene Erkrankungen zugelassen sind, jedoch unterschiedliche Effekte und damit Nebenwirkungen haben können. In der Erwachsenenmedizin werden beispielsweise die CML und nichtkleinzellige Bronchialkarzinome mit TKI behandelt. In der Pädiatrie werden sie zur Behandlung der Ph⁺-CML und teilweise auch der Ph⁺-ALL eingesetzt. Zugelassene Präparate sind

- Imatinib,
- Dasatinib und
- Nilotinib,

deren Inzidenz einer ventrikulären Dysfunktion bei Erwachsenen mit 2,7% angegeben wird [6]. In bisherigen Phase-II/III-Studien bei Kindern wurden keine kardiovaskulären Ereignisse beobachtet, wobei die Daten aufgrund der geringen Fallzahlen und kurzen Nachbeobachtungszeit wenig belastbar sind [26]. Aufgrund der variablen Ansatzpunkte der TKI sind die kardiovaskulären Folgen unterschiedlich, und es besteht bei der noch recht neuen sowie im Kindes- und Jugendalter wenig eingesetzten Substanz die Sorge, dass Toxizitäten erst später manifest werden könnten [27].

Mithilfe des Berichtswesens der FDA wurden Meldungen von kardiovaskulären Nebenwirkungen im Rahmen der CML bei Erwachsenen ausgewertet. Nilotinib war für die Hälfte der Meldungen verantwortlich. Nach Anwendung von TKI fanden sich gehäuft [28]

- Herzinsuffizienz,
- ischämische Herzerkrankungen,
- Herzrhythmusstörungen,
- QT-Verlängerung mit Torsade de Pointes,
- system- und pulmonalerterielle Hypertonie.

Dies sind Erkenntnisse, auf die in der Zukunft bei pädiatrischen Patienten zu achten sein wird.

Proteasominhibitoren

Proteasominhibitoren wie

- Bortezomib,
- Carfilzomib und
- Ixazomib

Tab. 3 Risikofaktoren für eine medikamentös induzierte Kardiotoxizität	
Medikation	Risikofaktor
Anthrazykline	
Doxorubicin Daunorubicin Idarubicin Epirubicin Mitoxantron	Kumulative Dosis Weibliches Geschlecht Alter (<18, >65) Niereninsuffizienz Bestrahlung mit dem Herz im Strahlenfeld Zusätzliche Chemotherapie Alkylanzien oder antimikrotubuläre Medikamente Immuno- und „Targeted“-Therapien Vorbestehende Risiken Herzerkrankungen Arterielle Hypertonie Genetische Faktoren
Anti-HER2	
Antikörper	Vorherige oder begleitende Anthrazyklingabe (kurzes Intervall zwischen Anthrazyklin- und Anti-HER2-Applikation)
Trastuzumab Trastuzumab-Emtansin Pertuzumab	Alter (> 65 Jahre) Hoher BMI > 30 kg/mg ² Vorbestehende LV-Dysfunktion
„Small molecule TKI“	Arterielle Hypertonie
Lapatinib	Vorangegangene Bestrahlung
VEGF-Inhibitoren	
Antikörper Bevacizumab Ramucirumab	Herzinsuffizienz, signifikante koronare Herzerkrankung, linkseitige Klappenerkrankung (z. B. Mitralsuffizienz), ischämische Kardiomyopathie Vorherige Anthrazyklingabe
Small molecule TKI Sunitinib Pazopanib Axitinib Neratinib Afinitinib Sorafenib	Arterielle Hypertonie Bekannte Herzerkrankung
„Anti-BCR-ABL/PDGFR compounds“	
Small molecule TKI Dasatinib Imatinib Nilotinib	Arterielle Hypertonie Bekannte Herzerkrankung
Checkpoint-Inhibitoren	
Pembrolizumab	Bekannte Herzerkrankung
Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis	

sind Arzneistoffe, die zumeist als Kombinationstherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom oder Mantelzelllymphom eingesetzt werden. Darüber hinaus liegen erste klinische Erfahrungen mit Proteasominhibitoren in der Therapie der ALL vor, wobei Studien mit pädiatrischen Patienten bisher nur Bortezomib prüften [29, 30].

Proteasome sind intrazelluläre Protein-komplexe, die als multikatalytische Protease fungieren und am Abbau zahlreicher Proteine beteiligt sind. Dieser Mechanismus ist für den Zyklus und das Überleben der Zellen essenziell. Es werden v. a.

zyklusrelevante Proteine, Tumorsuppressoren, Transkriptionsfaktoren und die Topoisomerase I durch das Proteasom abgebaut. Die Hemmung der Multiproteasekomplexe führt zu einer gesteigerten Ansammlung defekter Proteine in der Zelle, Zellzyklusarrest und über verschiedene Signalkaskaden letztendlich zur Apoptose. Die Proteasomen haben aber auch eine wichtige Erhaltungsfunktion in den Kardiomyozyten, und eine Störung der Zellhomöostase durch Proteasominhibitoren kann mit kardialen Nebenwirkungen einhergehen. Es werden Unterschiede im kardiotoxischen Risiko zwischen den Substan-

zen beobachtet. Die Inzidenz der Herzinsuffizienz unter Anwendung des reversiblen Proteasominhibitors Bortezomib ist mit bis zu 4% deutlich geringer als die Inzidenz unter Anwendung des stärkeren und irreversiblen Proteasominhibitors Carfilzomib mit bis zu 25% [31–33]. Die „odds ratio“ für hochgradige kardiotoxische Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTACE] ≥ Grad 3) beträgt für Bortezomib 1,2, für Ixazomib 1,6 und für Carfilzomib 2,7 [34].

Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Allein im Jahr 2018 wurde in über 2250 klinischen Studien die Rolle von Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) bei malignen Erkrankungen untersucht. Diese Medikamentengruppe kommt bei Kindern sehr selten, evtl. beim malignen Melanom, zum Einsatz oder wird bei ZNS-Tumoren getestet. Welche Rolle die ICI in der pädiatrischen Onkologie zukünftig spielen werden, ist unklar, jedoch sollten die potenziellen Nebenwirkungen bekannt sein.

Diese neuen Therapeutika lösen häufiger immunologische Nebeneffekte aus. Problematisch ist die ICI-bedingte Myokarditis. Sie tritt in Abhängigkeit vom benutzten Präparat in 1–2% der Anwendungen auf und hat mit 43 bis zu 46% der Fälle eine sehr hohe Mortalität. Unklar ist, wie Risikopatienten identifiziert werden können [35, 36].

Therapieoptionen der ICI-induzierten Myokarditis.

Die aktuelle Strategie zur Behandlung der ICI-induzierten Myokarditis besteht primär in der Gabe von Glukokortikoiden, 1–2 mg/kgKG Prednisolon oral oder i.v., bei schlechtem Ansprechen auch 500–1000 mg/kgKG. Die Therapie sollte langsam, über 4 bis 6 Wochen, reduziert werden. Bei ausbleibendem Erfolg der Therapie oder bei Komplikationen (höhergradige Arrhythmien, Verschlechterung der LV-EF, hämodynamischen Problemen) wird eine zusätzliche Immunsuppression oder Plasmapherese empfohlen. Als Immunsuppressiva kommen Tacrolimus, Infliximab oder Mycophenolat zum Einsatz. Bei schweren Verläufen und Hochrisikopatienten (hämodynamisch instabil, erhebliche Rhythmusstörungen) kann der Einsatz von Abatacept, einem CTLA-4-Fusionsprotein, erfolgreich sein. Die schweren Verläufe

Tab. 4 Häufigkeit onkologischer Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland (Deutsches Kinderkrebsregister; Erdmann et al. [2]) sowie die übliche, potenziell kardiotoxische Therapie (Anthrazykline und thorakale Bestrahlung; mod. nach Ryan et al. [41])

	Relative Häufigkeit bei pädiatrischen Patienten (%)	Kumulative Anthrazyklindosis ^a	Potenzielle thorakale Strahlenexposition
Leukämien	27	–	–
Akute lymphatische Leukämie	20	Niedrig ^b	Kraniospinale Bestrahlung
Akute myeloische Leukämie	4	Hoch	–
Lymphome und retikuloendotheliale Neoplasien	15	–	–
Hodgkin-Lymphome	8	Niedrig oder hoch ^b	Lokalisationsabhängig
Non-Hodgkin-Lymphome	5	Niedrig oder hoch ^b	Lokalisationsabhängig
ZNS und andere intrakranielle und intraspinale Tumoren	24	–	Kraniospinale Bestrahlung
Neuroblastom und Ganglioneuroblastom	6	Niedrig ^b	Lokalisationsabhängig
Retinoblastom	2	–	–
Nephroblastom	4	Niedrig ^b	In Fällen mit Metastasen oder abdomineller Bestrahlung
Osteosarkom	3	Hoch	In Fällen mit Metastasen
Weichteil- und andere extraossäre Sarkome	6	Hoch ^c	In Fällen mit Metastasen
Keimzelltumoren, Neoplasien der Gonaden	4	–	–

Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis
^aHochdosis (kumulativ > 250 mg/m² KOF) und Niedrigdosis (< 250 mg/m² KOF) als Doxorubicin oder Doxorubicinäquivalent für Anthrazykline
^bAnthrazykline nicht in allen Behandlungsprotokollen enthalten, nur in Fällen mit hohen oder mittleren Risiken
^cAnthrazyklingabe hängt von spezifischem Tumortyp ab, sie sind nicht in allen Behandlungsprotokollen enthalten, nur in Fällen mit hohem oder mittlerem Risiko

stellen, bei noch unklarer Datenlage und Strategie, eine große Herausforderung dar, sodass auch individuelle Therapieentscheidungen nötig werden. Angesichts der hohen Mortalität ist selbstverständlich die intensivmedizinische Betreuung erforderlich. Eine Fortführung der ICI-Therapie sollte nicht erfolgen, bevor die Myokarditis vollständig ausgeheilt ist. Kommt es zu einer manifesten Herzinsuffizienz, wird diese entsprechend den existierenden Leitlinien behandelt. Blinatumomab beispielsweise kann ein Zytokinreleasesyndrom („cytokine release syndrome“) auslösen und ein kardiovaskuläres Versagen verursachen. Inotuzumab induziert QT-Zeit-Verlängerungen und birgt das

Risiko lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen.

Die bei Erwachsenen berichteten kardiovaskulären Risiken neuerer Medikamente wie z. B. Tyrosinkinaseinhibitoren müssen sorgfältig bei Kindern und Jugendlichen beobachtet werden (■ Tab. 3).

Über die rein kardialen Schädigungen hinaus finden sich auch weitere Risiken für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die Childhood Cancer Survivor Study in den USA berichtet bei Überlebenden einer Krebserkrankung von einer höheren Rate der arteriellen Hypertonie (40%) im Vergleich zu gesunden Kontrollen (26%) im Alter von 50 Jahren [37, 38]. In der St.-Jude-Kohorte nimmt deren Prävalenz mit dem Alter zu und erreicht 70%, wenn

die Menschen 50 Jahre alt sind. Diese Werte sind wesentlich höher, als in einer Normalpopulation erwartet wird [39].

Einige Chemotherapeutika, v. a. Alkylantien, weisen eine Gefäß- und auch Nephrotoxizität auf, sodass die arterielle Hypertonie indirekt ermöglicht wird. Besonders ist das Risiko bei Inhibitoren der Angiogenese, wie dem „Vascular-endothelial-growth-factor“(VEGF)-Antikörper (z. B. Bevacizumab), aber auch einigen TKI (Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib). Die Inzidenz bei Erwachsenen hinsichtlich der arteriellen Hypertonie bei diesen Medikamenten beträgt zwischen 17 und 80%. Auch wenn die meisten dieser Präparate in der Pädiatrie noch nicht primär eingesetzt werden, wird ihre Bedeutung in der Zukunft steigen, da die Antitumoreffekte in Hochrisikogruppen oder bei Rezidiven genutzt werden sollen.

Kardiotoxizität bei verschiedenen Therapieprotokollen

Mehr als die Hälfte der Patienten mit onkologischen Erkrankungen im Kindesalter werden mit *Anthrazyklinen* wie

- Doxorubicin oder
- Daunorubicin behandelt [4, 7].

Diese Medikamente werden sowohl für solide Tumoren als auch für hämatologische Krebserkrankungen genutzt. Dies beinhaltet die häufigste Form der kinderonkologischen Erkrankung, die ALL. Sie macht ungefähr 20–25% der diagnostizierten Fälle von Krebs im Kindesalter unter 15 Jahren aus [2, 40]. Höhere Dosen finden sich v. a. in den Therapieprotokollen der akuten myeloischen Leukämie (AML), den Knochentumoren (Ewing- und Osteosarkom), Weichteilsarkomen und manchmal bei den Lymphomen (■ Tab. 4 und 5). In der Therapie der myeloischen Leukämie, des Non-Hodgkin-Lymphoms, Hodgkin-Lymphoms, Osteosarkoms, Ewing-Sarkoms und Neuroblastoms stellen Anthrazykline einen wichtigen Bestandteil dar (■ Tab. 5).

In den aktuellen pädiatrischen Protokollen schwankt die Dosierung zwischen 45 und 500 mg/m² KOF als kumulative Dosis (■ Tab. 5). Für die ALL ist die maximale kumulative Anthrazyklindosis – nach ALL-

Tab. 5 Übliche onkologische Behandlungsprotokolle bei Kindern und deren kardiotoxisches Potenzial		
Protokoll	Studiengruppe	Kardiotoxische Medikation, kumulative Dosis (mg/m ² KOF)
NB90	Stadium 2 oder Stadien 3A und B	Doxorubicin 120
	Stadien 3C und D oder Stadium 4	Doxorubicin 240
NB97	Standardrisiko	Doxorubicin 120
	Hohes Risiko	Doxorubicin 180
NB 2004	Beobachtungsgruppe mit Tumorprogression	Doxorubicin 45 oder 180 (abhängig von der Progression nach dem ersten Block)
	Mittlere Risikogruppe	Doxorubicin 180
	Hochrisikogruppe	Doxorubicin 180
2017 GPOH, Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors	Niedriges Risiko und bedrohliche Tumor-assoziierte Symptome	Doxorubicin 45–180
SIOP 9/GPOH	Stadium II, Stadium III	Doxorubicin 150
	Stadium IV M0	Doxorubicin 300
	Stadium IV M1	Doxorubicin 500
SIOP 93-01/GPOH	Stadium II oder III und niedrig oder mittleres Risiko gemäß histologischem Befund	Doxorubicin 250
	Stadium II oder III und hohes Risiko gemäß histologischem Befund	Doxorubicin 300
	Stadium IV	Doxorubicin 400
SIOP 2001/GPOH	Stadium I, hohes Risiko	Doxorubicin 250
	Stadium II oder III, mittleres Risiko, „randomized regimen AVD“	Doxorubicin 250
	Stadium II oder III, hohes Risiko	Doxorubicin 300
	Stadium IV	Doxorubicin 300
EURAMOS-1 (Osteosarkom)	Cisplatin + Methotrexat (MAP)	Doxorubicin 450
	Cisplatin + Methotrexat + Interferon- α (MAPifn)	Doxorubicin 450
	Cisplatin + Methotrexat + Ifosfamid/Etoposid (MAPIE)	Doxorubicin 450
AIEOP-BFM ALL 2017	pB-ALL, SR/MR; T-ALL, non-HR. Alle Behandlungsgruppen	Doxorubicin 120
	HR. Alle Behandlungsgruppen	Doxorubicin 60
	Frühes HR mit pB-ALL	Bortezomib 5.2
CoALL-08-09	(Wenige Zentren)	Doxorubicin Daunorubicin
B-NHL 2013	–	Doxorubicin
AML-BFM 2012	–	Idarubicin
Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis		

BFM-Studiengruppe – 180 mg/m² KOF Doxorubicintoxizitätsäquivalenz.

Publiziert sind bei bis zu 65% der Überlebenden einer ALL subklinische Veränderungen der linksventrikulären systolischen Funktion, im Mittel 6,4 Jahre nach Beendigung der Therapie, wenn diese eine kumulative Anthrazyklindosis von

228–550 mg/m² KOF erhalten hatten [17]. Die Prävalenz der subklinischen kardialen Abnormitäten ist deutlich geringer (etwa 20–30%), wenn die kumulative Anthrazyklindosis unter 250 bzw. 300 mg/m² KOF beträgt [41–43]. In diesen Studien ließ sich nicht nachweisen, dass es eine relevante Kardiotoxizität bis zu 30 Jahren

nach Exposition von Anthrazyklin gab, wenn die Dosis gering war. Sehr späte kardiale Auffälligkeiten sind andererseits auch beobachtet worden, wenn die Dosis 90 mg/m² KOF oder weniger betrug [41].

Über das Late-Effects-Surveillance-System (LESS) für pädiatrisch-onkologische Erkrankungen wurde die Häufigkeit der anthrazyklinverursachten Kardiomyopathie in Europa bei Sarkompatienten, die mit Doxorubicin im Mittel mit einer Dosis von 290 mg/m² KOF behandelt wurden, untersucht. In dieser Gruppe fand sich bei 7,5% eine Kardiomyopathie, nur 1,5% der Patienten wiesen Symptome auf [44].

Eine „sichere“ Anthrazyklindosis gibt es nicht. Ein deutlicher Anstieg der Toxizität ist ab der Dosis von 250–300 mg/m² KOF beschrieben. Es gibt Berichte, wonach sehr hohe Dosen bis zu 1000 mg/m² KOF vertragen wurden, aber auch Hinweise auf Schädigungen bei Dosen unter 100 mg/m² KOF. Faktoren wie Genetik, Umwelt, Komorbiditäten spielen eine zusätzliche Rolle [7, 45–47].

In der Zukunft werden neuere Medikamente auch in der Pädiatrie zum Einsatz kommen. In den aktuellen Therapieprotokollen der ALL sind „experimentelle“ Therapiegruppen enthalten. Sie beinhalten Imatinib als TKI, aber auch CD3-/CD19-Antikörper (Blinatumomab) und das Anti-CD22-Immunkonjugat Inotuzumab [23, 48].

Statement: Kardiotoxizität

- Überlebende einer onkologischen Erkrankung im Kindesalter haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (erhöhte Mortalität), speziell der Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz
- Anthrazykline stellen die größte Gefährdung dar. Es gibt ein dosisabhängiges Risiko
- Bestrahlung, die „neuen“ Medikamente, andere Dosierungen oder Kombinationen sind ebenso kardiovaskulär schädigend (z. B. system- und pulmonalarterielle Hypertonie, Rhythmusstörungen)

Risikofaktoren bezüglich der Kardiotoxizität

Das Ausmaß der kardiovaskulären Toxizität der Therapie bei Kindern mit onkologischen Erkrankungen wird durch ver-

Tab. 6 Risiko für eine Kardiomyopathie/Herzinsuffizienz. (Modifiziert nach Armenian et al. [37])	
Risiko für kardiale Nebenwirkungen bei Anthrazyklingabe bzw. Bestrahlung	
Hohes Risiko	Anthrazyklinmenge ≥ 250 mg/m ² KOF oder thorakale Bestrahlung ≥ 35 Gy
	Anthrazyklinmenge ≥ 100 mg/m ² KOF und thorakale Bestrahlung ≥ 15 Gy
Moderates Risiko	Anthrazyklinmenge > 100 bis < 250 mg/m ² KOF KG Thorakale Bestrahlung > 15 bis < 35 Gy
Niedriges Risiko	Anthrazyklinmenge ≤ 100 mg/m ² KOF KG
Mit Anthrazyklinmenge ist die kumulative Doxorubicin-Anthrazyklin-Äquivalenzdosis gemeint	

schiedene *Risikofaktoren* erhöht; hierzu zählen:

1. hohe kumulative Anthrazyklindosis,
2. Bestrahlung,
3. junges Patientenalter bei Diagnose und Therapiebeginn (höchstes Risiko unter 4 Jahren),
4. weibliches Geschlecht,
5. vorhandene kardiovaskuläre Co-Morbidität, z. B. Diabetes oder arterielle Hypertonie,
6. Kombination von Chemotherapeutika,
7. unklares Risiko bei neuen oder unbekanntem Medikamenten [7, 37–39]

Bezüglich der Schädigung durch Anthrazykline und/oder Bestrahlung sind Risikogruppen definiert worden (niedrig, mittel, hoch; **Tab. 6**).

Statement: Lebenslanges Risiko/lebenslang Kardiotoxizität

- Die Risiken für eine Kardiomyopathie und eine Herzinsuffizienz sind für die kumulative Anthrazyklinmenge und die Bestrahlungsdosis beschrieben
- „Neue“ Therapieformen müssen unter dem Aspekt der kardiovaskulären Toxizität genau verfolgt werden

Screening der Herzfunktion

Die Noxe für das Herz ist ein Begleitrisiko im Rahmen der Behandlung onkologischer Erkrankungen im Kindesalter. Um bereits eine asymptomatische Herzfunktionsstörung zu erfassen, sind Screeninguntersuchungen erforderlich. Dafür gibt es unterschiedliche Methoden. An erster Stelle steht sicherlich die Echokardiographie. Die kardiale MRT („cardiovascular magnetic resonance“, CMR) hat an Bedeutung gewonnen. Weitere potenzielle Methoden

der Früherkennung einer kardialen Schädigung sind die Bestimmungen von Biomarkern und Belastungsuntersuchungen.

Ziel über das frühe Erkennen des kardialen Problems hinaus, wird die Frage nach einer prophylaktischen Therapie bei symptomfreien Patienten beinhalten. Erste Daten zeigen, dass die Kombination aus Echokardiographie, MRT, Biomarker und Belastungsuntersuchung zur Diagnostik subklinischer Einschränkungen der Herzfunktion genutzt werden kann. Es wurden 79 pädiatrische Patienten mit Krebserkrankungen $11,2 \pm 4,5$ Jahre nach der Therapie untersucht [49]. Sie waren klinisch und in ihrer Belastbarkeit im Alltag nicht auffällig. Die Standardmessungen der LV-EF ergaben Normwerte. Die Belastbarkeit, mithilfe der Spiroergometrie gemessen, war in 30 % der Fälle reduziert, in 29 % überschritt die Konzentration des NT-pro-BNP den als „cut off“ definierten Wert von 100 ng/dl. Die Messungen des „global longitudinal strain“ (GLS) ergaben bei 28 % der Patienten pathologische Befunde.

Echokardiographie

Die Echokardiographie ist die am häufigsten angewendete bildgebende Untersuchung und die Methode der ersten Wahl zur Evaluation der Herzfunktion von onkologischen Patienten vor und nach einer Chemotherapie und/oder Bestrahlung. Die Vorteile sind die Einfachheit der Durchführung, die flächendeckende Verfügbarkeit, die problemlose Wiederholbarkeit sowie geringere Kosten im Vergleich zu anderen Verfahren wie der MRT. Die Echokardiographie ist frei von ionisierender Strahlung und erfordert – außer bei speziellen Fragestellungen – keine Kontrastmittelgabe. Potenzielle Nebenwirkungen einer Kon-

trastmittelgabe, wie z. B. bei Patienten mit zusätzlichen Nierenerkrankungen, sind daher nicht möglich. Nachteilig ist die – u. U. – hohe Inter- und Intraobserver-Variabilität.

Die Echokardiographie erlaubt neben der myokardialen Funktionsprüfung auch die Darstellung anderer Begleitfolgen der onkologischen Therapie, wie Herzklappenschäden, sowie die Beurteilung der Kammergrößen, Wanddicken und von Alterationen der zu- und abführenden Gefäße. Im klinischen Alltag ist die Echokardiographie für die Beurteilung der zentralen Venendauerkatheter im Hinblick auf die Bildung von Thromben wichtig.

Die Rolle der Echokardiographie besteht im anfänglichen Staging darin, eine vorbestehende strukturelle Herzerkrankung zu erkennen, die evtl. eine Kontraindikation zur geplanten Chemotherapie darstellen könnte. Im weiteren Verlauf dient sie dem möglichst frühzeitigen Erkennen von kardiotoxisch bedingten Veränderungen am Herzen. Dies kann zu zeitnahen Konsequenzen, Therapieänderungen und engmaschigeren Kontrollen führen.

Messung der systolischen und diastolischen Funktion

Bei der Beurteilung der Myokardfunktion onkologischer Patienten ist wichtig, dass die systolische und auch die diastolische Funktion untersucht werden. Studien haben gezeigt, dass sowohl die systolische als auch die diastolische Funktion unter Anthrazyklintherapie akut reduziert sind. Zudem ist bekannt, dass sich häufig bei der anthrazyklininduzierten Kardiomyopathie zunächst die diastolische Funktion verschlechtert, während die systolische Funktion noch normal ist. Die diastolische Funktionsverschlechterung kann also Verbote einer systolischen Funktionsverschlechterung sein [50, 51].

Es konnte gezeigt werden, dass der transmitrale Einstrom, die E-Welle, und die E/A-Ratio als diastolische Parameter nach Anthrazyklinbehandlung reduziert und die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) verlängert ist. Die Veränderungen nehmen mit steigender Anthrazyklinmenge zu [50].

Beschrieben wird auch, dass die Geschwindigkeit E' sowie die E'/A-Ratio im mittleren Bereich des Septums signifikant verringert sein können, während noch kei-

ne Veränderungen der Geschwindigkeiten im Bereich des medialen und lateralen Mitralklappenannulus gefunden werden [51]. Ganame et al. berichteten, dass die diastolische LV-Funktion – als Parameter wurden die Blutflussgeschwindigkeiten der E-Welle, das E/A-Ratio sowie die IVRT gemessen – bereits nach der ersten Anthrazyklindosis reduziert war [52].

Venturelli et al. untersuchten 50 symptomfreie Kinder 2 Jahre nach einer onkologischen Therapie und verglichen diese mit 50 gesunden Kindern. Das interventrikuläre Septum (IVS) war sowohl in Systole als auch in der Diastole bei den onkologisch therapierten Kindern signifikant verdickt. Auch der Durchmesser der posterioren Wand des linken Ventrikels (LVPWd) war vergrößert. Der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) nahm ab. Die über die Pulsed-wave-Dopplersonographie ermittelten Werte für die E- und A-Welle sowie die E-Dezeleration waren signifikant reduziert. Die IVRT war verlängert. In der Tissue-Dopplersonographie zeigten sich im basalen und im mittleren Segment der posterioren Wand des linken Ventrikels (LVPW) eine reduzierte E'- und A'-Welle sowie eine erhöhte S-Welle. Im basalen Segment des IVS fand sich ebenfalls eine signifikante Reduktion von E' und A'. Die EF und das FS blieben normwertig [53].

Statement Echokardiographie 1: systolische und diastolische Funktion

- Systolische und diastolische Funktionsparameter sollen untersucht werden
- Diastolische Funktionseinschränkungen treten vor der systolischen Verschlechterung ein
- Es sollten Messungen von Geschwindigkeiten in der Tissue-Dopplerechokardiographie als diastolische Marker erfolgen

Zwei- und dreidimensionale Messung der linksventrikulären Ejektionsfraktion

Konventionelle Methoden der Ejektionsfraktionsbestimmung. Üblicherweise erfolgte bisher die in den Chemotherapieprotokollen empfohlene Messung der systolischen Funktion durch Bestimmung der Ejektionsfraktion (EF) oder des fractional shortening (FS). Es gibt berechtigte Zweifel, ob diese als alleinige Parameter

genügen, um eine myokardiale Schädigung ausreichend frühzeitig aufzudecken [51].

Die EF ist in der klinischen Praxis der am häufigsten angewendete echokardiographische Parameter zur Evaluation der globalen systolischen Funktion [54, 55]. Die EF wird über das enddiastolische und endsystolische Volumen bestimmt. Kritisch zu sehen ist, besonders bei pädiatrischen onkologischen Patienten unter der Therapie, dass es nicht immer einfach ist, die für die Bestimmung der EF erforderlichen exakten enddiastolischen und endsystolischen Grenzen zu erfassen. Kleinere Abweichungen in der Messung der Grenzen können in deutlichen Veränderungen resultieren. Ein weiterer Nachteil ist, dass die EF sowohl vor- als auch nachlastabhängig ist [7, 56]. Eine andere Einschränkung besteht darin, dass Wandbewegungsstörungen, die oftmals bei eingeschränkter Funktion oder Rhythmusstörungen auftreten, die EF-Messung unmöglich machen oder deren Ergebnisse verfälschen können. Auch veränderte (abnorme) geometrische Verhältnisse des linken Ventrikels können insbesondere bei eindimensionalem Messverfahren der EF (M-Mode) zu falschen Werten führen [57].

Die Intra- und Interobserver-Variabilität bei EF-Messungen ist hoch [58]. Die sich z. T. deutlich unterscheidenden Messwerte machen es schwierig, „wahre“ Veränderungen der Funktion sicher zu erkennen und zu interpretieren. Hierdurch kann sich auch der Beginn einer antikongestiven Therapie verzögern. Eine Lösung, wie die Interobserver-Variabilität reduziert werden könnte, liegt in der Einführung einer „standard operating procedure“ (SOP) mit einer exakten Beschreibung, wie und was aufzunehmen und wie zu messen ist. Eine weitere Maßnahme ist, die Anzahl der Untersucher zu reduzieren und limitieren. Es konnte diesbezüglich in einer Studie die Verbesserung der Reproduzierbarkeit der EF belegt werden [59]. Alle diese Einschränkungen gelten im wesentlichen auch für die Bestimmung des fractional shortening (FS). Auf weitere – verbesserte – konventionelle EF-Bestimmungsverfahren wie die biplane EF-Bestimmung nach Simpson kann aus Platzgründen nicht weiter eingegangen werden.

Neue Methoden zur Bestimmung der Ejektionsfraktion. Automatisierte EF-Bestimmung:

Neuere High-end-Echokardiographiegeräte offerieren die Möglichkeit der automatisierten Bestimmung der EF („automated detection of ejection fraction“). Die Nutzung dieser Funktion ist insbesondere bei häufig wechselnden Untersuchern zu empfehlen, um die Interobserver-Variabilität zu minimieren.

Automated Functional Imaging:

Manche Hersteller bieten eine halbautomatisierte 2D-Strain-Bestimmung an (z. B. Fa. General Electric, General Electric, Boston, MA, USA, mit dem Automated Functional Imaging [AFI]). Es konnte gezeigt werden, dass die erhaltenen Werte eine geringe Inter- und Intraobserver-Variabilität aufweisen und die Inter- und Intraobserver-Variabilität auch deutlich niedriger war als die bei der biplanen EF-Bestimmung. In der Studie konnte bei 95 % der Echokardiographien die AFI-Option genutzt werden, was für eine sehr gute Durchführbarkeit der Methode spricht [60].

Real-time-3D-Echokardiographie:

Die Real-time-3D-Bestimmung der EF bietet hoffnungsvolle Ansätze, die EF-Evaluation zum einen zu beschleunigen, zum anderen die Messvariabilität aufgrund der semiautomatisierten Bestimmung zu reduzieren. Zudem können in demselben Messverfahren auch andere Parameter wie z. B. Ventrikelvolumina und Muskeldicken bestimmt werden. Auch Dyssynchronieindizes können gemessen werden und weitere Einsicht in die Myokardfunktion geben. Im Vergleich zu MRT weist dieses Verfahren eine sehr gute Korrelation bezüglich Volumina- und EF-Messung auf [61–64]. Im Gegensatz zur MR-Bildgebung ist die 3D-Echokardiographie nichtinvasiv, schneller und weit verbreitet verfügbar. Eine Sedierung des Patienten ist nicht notwendig. Das Hauptproblem ist jedoch, dass für eine suffiziente Erfassung der Gewebegrenze ein optimales Schallfenster und ein gute Schallqualität erforderlich sind. Von Nachteil ist, dass Rhythmusauffälligkeiten oder Patientenbewegungen in der Aufnahme-phase zu „Stitch“-Artefakten führen und eine Analyse verhindern können [61, 65]. Referenzwerte für verschiedene Auswertalgorithmen wurden publiziert [66]. In



Abb. 1 ▲ Tissue Doppler Imaging als Verlaufsparemeter in der onkologischen Nachsorge. Neun Jahre altes Mädchen. Verlaufskontrolle nach onkologischer Therapie eines Neuroblastoms vor 6 Jahren. Die Ejektionsfraktion ist mit 54% im unteren Grenzbereich (a). Der globale LV-strain ist mit 12,5% bereits deutlich erniedrigt (b). Ebenso ist die „tissue Doppler velocity“ mit 7 cm/s im septalen Mitralklappenannulus pathologisch erniedrigt (c)

Zukunft werden 3D-Verfahren aufgrund von weiterer Verbesserung der Computerleistung und Schallkopftechniken im klinischen Alltag an Einfluss gewinnen.

In einer Studie von Patientinnen mit Anthrazyklintherapie bei Brustkrebs konnte gezeigt werden, dass die 3D-EF nach einer Chemotherapie ebenso wie der 2D- und 3D-Strain abnimmt, während die 2D-EF unverändert blieb [67]. Die Studienlage bei Kindern mit onkologischer Therapie ist gering. In einer Untersuchung an 71 symptomfreien Kindern, die vor mindestens 5 Jahren ihre onkologische Therapie erhalten hatten, wurde nachgewiesen, dass mithilfe der Real-time-3D-Echokardiographie mehr Auffälligkeiten als mithilfe konventioneller Echokardiographie gefunden werden. Es konnte eine geringere LV-EF im Vergleich zur Kontrollgruppe gesunder Kinder, die bezüglich des Geschlechts, BMI und Alters gleich verteilt waren, gefunden werden. Obwohl keiner der Patienten ein abnormes FS aufwies, konnte die Real-time-3D-Echokardiographie bereits bei 10% der Patienten eine reduzierte EF < 50% nachweisen. Dieses Ergebnis deckte sich mit den ebenfalls erhobenen MRT-Ergebnissen [68].

Statement Echokardiographie 2: Ejektionsfraktion

- Die Ejektionsfraktion (EF) ist aufgrund der Verfügbarkeit und Einfachheit die am häufigsten genutzte Methode zur Beurteilung der Funktion
- Schwierigkeiten bei der Messung der EF sind die Erkennung der Grenzstrukturen, von Wandbewegungsstörungen und veränderter geometrischer Parameter der Ventrikel

- Die Bestimmung der LV-EF ist durch eine Begrenzung der Zahl der Untersucher und den Einsatz eines standardisierten Untersuchungsprotokolls optimierbar
- Automatisierte EF-Bestimmungen sind zu empfehlen
- Real-time-3D-Echokardiographie ist die genaueste echokardiographische Methode zur Bestimmung der EF, zudem offeriert sie neben der Bestimmung von Volumina und Wanddicken weitere Einblicke in die myokardiale Mechanik

Dyssynchronieindex („left ventricular systolic dyssynchrony index“)

Mithilfe der 3D-Echokardiographie kann ein Dyssynchronieindex bestimmt werden. Diese geben an, wie synchron die Kontraktion des Ventrikels verläuft. Hierfür wird der Ventrikel in mehrere Segmente unterteilt, und für jedes Segment werden Zeit-Volumen-Kurven bestimmt und verglichen. Zur Erhebung des Dyssynchronieindex („systolic dyssynchrony index“, SDI) wird die Zeit, bis das kleinste systolische Volumen bei jedem Segment erreicht wird, berechnet. Der SDI wird bestimmt, indem die Standardabweichung der einzelnen Zeiten als Prozentsatz des R-R-Intervalls kalkuliert wird.

In einer Studie von Ylanen et al. konnte bei Patienten mit einer onkologischen Therapie vor mindestens 5 Jahren mithilfe der Real-time-3D-Echokardiographie gezeigt werden, dass 4% (3 von 70 Patienten) eine abnorme Dyssynchronizität aufwiesen. Die mithilfe der Real-time-3D-Echokardiographie bestimmte LV-EF korrelierte signifikant negativ mit der Dyssynchronizität. Das endsystolische Volumen des linken Ventrikels korrelierte signifikant positiv mit

der Dyssynchronizität. Bei Patienten, die zusätzlich eine Bestrahlung erhalten hatten, wurden ausgeprägtere Dyssynchronizitäten nachgewiesen [68].

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Cheung et al., die den SDI von 45 Kindern nach mindestens einem Jahr vorhergegangener ALL-Chemotherapie mit einer Kontrollgruppe verglichen. Bei beiden Gruppen war das FS normwertig (> 28%). Der LV-SDI zwischen den Gruppen unterschied sich signifikant. Die Häufigkeit eines auffälligen Dyssynchronieindex in der Patientengruppe betrug 16%. Der SDI korrelierte negativ mit der EF, dem „radial strain“ und „circumferential strain“ sowie der „circumferential strain rate“ [69].

Tissue Doppler Imaging

Das Tissue Doppler Imaging (TDI) ist eine Technik, die die Erfassung der regionalen myokardialen Funktion ermöglicht. Im Gegensatz zur Standarddopplertechnik, die die Geschwindigkeit des Blutflusses bestimmt, misst das TDI die Geschwindigkeit im Myokard mithilfe einer besonderen Filterung. Auf der Dopplertechnik basierend ist die Hauptlimitation die Winkelabhängigkeit. Weitere Nachteile sind die Unidimensionalität, die Lastabhängigkeit, Artefakte sowie die Schwierigkeit der Interpretation. In der klinischen Praxis sollten die Geschwindigkeiten des lateralen Mitralklappenannulus (E' LV lat) sowie des septalen Mitralklappenannulus (E' LV septal) bestimmt und in Relation zum Mitralklappeneinstrom E gesetzt werden (E/E').

In Studien konnte gezeigt werden, dass die Bestimmung der TDI-Geschwindigkeiten einen hohen Stellenwert bei der myo-

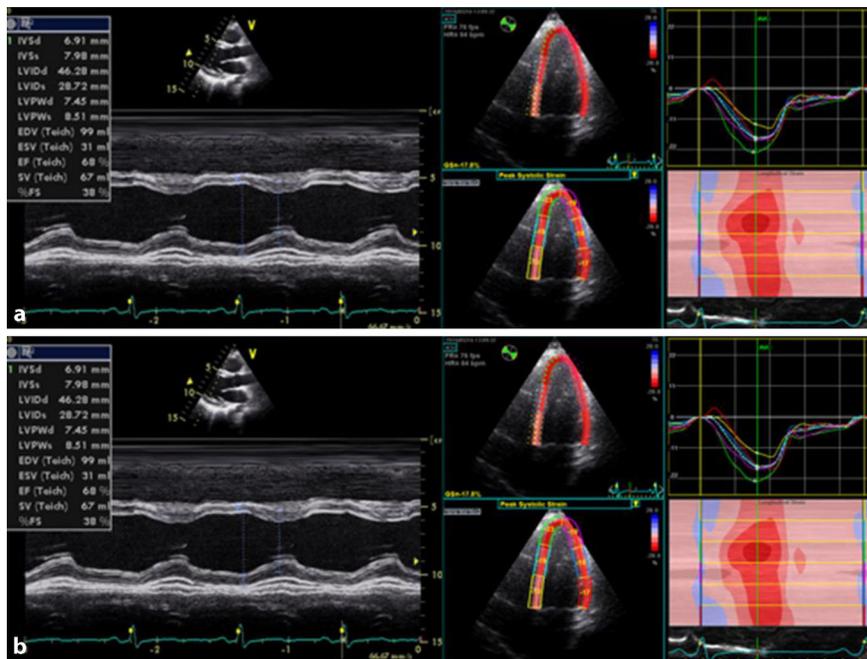


Abb. 2 ▲ 2D-Strain als Verlaufsparemeter unter onkologischer Therapie. **a** Unter akuter Therapie der akuten lymphatischen Leukämie zeigt sich die Ejektionsfraktion (EF) normwertig mit 65 %. Die sensitive Messung mithilfe des LV-Strain zeigt bereits eine deutliche Einschränkung auf $-11,7\%$. **b** Sechzehn Tage später weiterhin normale EF mit 68 % und Erholung des LV-Strain auf $-17,8\%$

kardialen Funktionsbeurteilung hat, da sie Funktionsstörungen sehr sensitiv darstellen kann, während konventionelle Parameter wie die EF oder das FS noch unbeeinträchtigt sind. Dies wird auch im klinischen Beispiel in **Abb. 1** dargelegt.

Venturelli et al. verglichen die Daten von 50 Kindern 2 Jahre nach einer onkologischen Therapie mit denen einer Kontrollgruppe aus 50 gesunden Kindern. Die Autoren konnten bereits nach 2 Jahren Unterschiede bei den über Tissue-Doppler-Geschwindigkeiten gemessenen Werten feststellen, während die EF und das FS keine Unterschiede zeigten und normwertig blieben [53]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Stapleton et al., die über Tissue-Doppler-Geschwindigkeitsmessungen Veränderungen bei diastolischen Parametern sowohl des linken als auch des rechten Ventrikels darstellen konnten, während die EF unbeeinträchtigt blieb [70].

Strain Deformation Imaging (Speckle-Tracking-Echokardiographie, 2D-Strain)

Deformation Imaging ist eine „neuere“ echokardiographische Anwendungstechnik zur Evaluierung sowohl der globalen als auch der regionalen myokardialen

Funktion. Ein großer Vorteil ist, dass sie im Gegensatz zum TDI nicht auf der Dopplertechnik basiert. Beim Deformation imaging werden akustische Marker, „speckles“, die in der Echokardiographie myokardiales Gewebe repräsentieren, im Herzzyklus verfolgt. Die Besonderheit ist, dass diese „speckles“ ihre Form nicht verändern und Bild für Bild in ihrem Bewegungsablauf während der Systole und Diastole nachverfolgt werden können [71]. Aus diesem Bewegungsverlauf werden Deformationsparameter wie Geschwindigkeit, Strain und Strain rate über die Software automatisiert berechnet. Dadurch ist die Methode, im Vergleich zum TDI, bezüglich der Aufnahmetechnik und Auswertung deutlich einfacher und schneller. Bestimmt werden, wie beim TDI, die myokardiale Geschwindigkeit, der Strain und die Strain rate. Zudem ist die Auswertung weiterer Parameter, wie z. B. der myokardialen Torsion, möglich.

Mittlerweile bieten nahezu alle High-end-Herzschallgeräte die Option des Strain Deformation Imaging an. Anzumerken ist, dass die Vergleichbarkeit der Strain-Werte zwischen den verschiedenen Herstellern eingeschränkt ist. Eine Lösung besteht darin, eine herstellerunabhängige

Software für die Auswertung zu nutzen [72, 73].

Wie bei allen anderen Messtechniken ist auch beim Strain Deformation Imaging das Hauptproblem, dass ein gutes Schallfenster erforderlich ist. Die Myokardstruktur muss komplett und mit einer guten Abgrenzbarkeit von der Bluthöhle aufgenommen sein. Ebenso darf keine Lungenüberlagerung bestehen. Zudem ist eine „frame rate“ von mindestens 60/min (bis 80/min) erforderlich.

Für die Bestimmung des globalen Strain sind bestimmte Ultraschallaufnahmen erforderlich. Strain-Werte werden aus dem apikalen Vierkammerblick mit Eingrenzung auf den linken Ventrikel, aus dem apikalen Zweikammerblick, aus dem apikalen Fünfkammerblick (apikale lange Achse, linker Ventrikel mit Ausflusstrakt) sowie aus der kurzen Achse („radial strain“, „circumferential strain“) bestimmt. Eine Grundinformation erhält man bereits bei der Strain-Auswertung eines der aufgezählten Schnitte. Für die Bestimmung des GLS und des „bull’s eye“ sind 3 Schnitte erforderlich („apical four chamber view“, „apical two chamber view“ und „apical long axis“), die entweder manuell oder mittlerweile bei High-end-Geräten mit 3D-Ultraschallköpfen auch automatisiert aufgenommen werden können. Bei manuellem Vorgehen sollten die Schnitte möglichst unmittelbar hintereinander aufgenommen werden, da für die Erstellung des Bull’s eye eine möglichst identische Herzfrequenz erforderlich ist. Eine gewisse Lernkurve, insbesondere was die Aufnahme mit Fokus auf eine komplette Erfassung der Herzwand (manche Hersteller wie General Electric bieten die Funktion des „virtual apex“, um den Apexsektor zu verbreitern) sowie die Elimination von Lungenartefakten (evtl. muss auf einen niederfrequenten Schallkopf gewechselt werden) betrifft, ist unvermeidbar. Im Anschluss erfolgt die Auswertung entweder direkt über die Echomaschine oder vorzugsweise über eine Workstation. Die Auswertung, die im Wesentlichen aus dem „tracking“ der Herzwände besteht, kann auch automatisiert über die Software erfolgen. Bei Loops mit schlechtem Schallfenster, bei denen die Umrandung durch die Herzwand schwer abgrenzbar oder durch Lungenartefakte erschwert

ist, ist das manuelle Tracking die bessere Option.

Angezeigt wird schließlich ein Bull's eye, das es farblich und grafisch sehr einfach ermöglicht, regionale Auffälligkeiten zu erkennen. Das Bull's eye ist insbesondere in der seriellen Langzeituntersuchung von Patienten hilfreich, um Auffälligkeiten rasch zu erkennen.

Der Vorteil des Deformation Imaging besteht darin, dass Auffälligkeiten bereits deutlich frühzeitiger als z. B. durch die Betrachtung der EF erfasst werden können (zur Veranschaulichung: Patientenbeispiel in **Abb. 2**): Bei einer Patientin mit ALL erfolgte unter aktueller Chemotherapie eine zeitgleiche Messung der myokardialen Funktion mithilfe der M-Mode-EF und longitudinalen Strain aus dem Vierkammerblick. Kurz nach der Applikation der Chemotherapie war eine deutliche Einschränkung des Strain-Werts auf $-11,7\%$ zu erkennen, während die EF normwertig blieb. Sechzehn Tage später ist die Erholung der myokardialen Funktion mit einem nahezu normwertigen Strain von $-17,8\%$ zu sehen.

In der Literatur ist der GLS der am häufigsten und besten untersuchte Parameter. Der radiale und der zirkumferenzielle Strain sowie die Torsion bieten weitere Informationen über Herzfunktion und Herzbewegung.

Im Erwachsenenbereich gibt es eine Vielzahl von Studien zu Strain und onkologischer Erkrankung [67], zudem ist die Bestimmung der Strain-Werte in den Leitlinien der Erwachsenen bereits gefordert [74–76]. In mehreren Studien konnte der hohe Stellenwert der Bestimmung von Strain-Werten belegt werden, da diese frühzeitiger kardiale Funktionsauffälligkeiten, die durch konventionelle Parameter wie EF und FS nicht detektiert werden, darstellen können:

Bei Kindern mit einer ALL-Erkrankung konnte gezeigt werden, dass sich die Strain-Parameter im Rahmen der Untersuchung während und kurz nach der Therapie im zeitlichen Verlauf verschlechterten. Statistisch signifikant waren die Rückgänge bei der globalen longitudinalen Strain rate (SrL), dem globalen radialen Strain (RS) und dem globalen zirkumferenziellen Strain (SC). Der GLS, die SrL und

Sr standen in einer inversen Beziehung zur kumulativen Anthrazyklindosis [77].

In einer prospektiven longitudinalen Studie wurden 41 ALL-Patienten vor Beginn der Therapie, während, kurz nach Abschluss und im Follow-up (≥ 5 Jahre nach dem Therapieende) untersucht. Sowohl die EF als auch das FS blieben über alle Untersuchungspunkte normwertig. Die Globaler-Strain-Werte und die Strain rate fielen während der Chemotherapie und auch im weiteren Follow-up, bei dem 54 % der Patienten eine Reduktion von mindestens 10 % im Vergleich zum Ausgangswert im longitudinalen Strain aufwiesen [77, 78].

Reduktion des Strain tritt früher als die Reduktion der Ejektionsfraktion ein. In einer Studie bei Kindern ($n=19$) zu Beginn, während und nach Beendigung der Chemotherapie (0, 4 und 8 Monate) war der longitudinale Strain bereits ab der Untersuchung nach 4 Monaten im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung reduziert. Die EF war nach 8 Monaten signifikant reduziert, sodass die Autoren schlussfolgern, dass der Rückgang der Strain-Werte dem der EF vorangeht und eine Verschlechterung der EF vorhersagen kann [79].

Strain Imaging ermöglicht schichtspezifische Analyse. Ein Vorteil des Strain Deformation Imaging ist, dass es eine sensitive schichtspezifische Analyse (Endokard, mittleres Myokard und Epikard) ermöglicht. In einer Studie wurde eine schichtspezifische Strain-Analyse (Endokard, mittleres Myokard und Epikard) bei Patienten ($n=56$) nach Anthrazyklintherapie (mindestens ein Jahr Abstand) durchgeführt. Hierbei wurde in 3 Altersklassen (6 bis 12 Jahre; 13 bis 19 Jahre; 20 bis 40 Jahre) gegliedert, und die Ergebnisse wurden mit denen von gesunden Kindern verglichen. Untersucht wurden der GLS und der globale zirkumferenzielle Strain (GCS). Während sich in der jüngsten Altersgruppe noch keine Auffälligkeiten nachweisen ließen, konnte in der mittleren Altersgruppe gezeigt werden, dass die erste Auffälligkeit eine Einschränkung des zirkumferenziellen Strain des Endokards auf basaler Ebene des Ventrikels ist. Diese Einschränkung des zirkumferenziellen Strain setzte sich in der Erwachsenenaltersgruppe von en-

dokardial nach epikardial und von basal zum Apex hin fort. In der Studie wurden auch die EF und die FS bestimmt. Bei 6 der 56 Patienten konnte eine leicht reduzierte EF gemessen werden ($50,5\text{--}54,5\%$). Diese Parameter unterschieden zwischen der Patientengruppe und der Kontrollgruppe nicht [80].

3D-Strain. In einer Studie von Yu [81] mit 53 Kindern nach onkologischer Erkrankung waren im Vergleich zur Kontrollgruppe der globale linksventrikuläre Strain und die Torsion signifikant reduziert sowie der SDI erhöht. Der globale 3D-Strain korrelierte zudem signifikant mit der verabreichten Anthrazyklinmenge [81].

Zusammenfassend bietet das Strain Deformation Imaging viele Vorteile im Vergleich zum am weitesten verbreiteten und häufigsten angewendeten Funktionsparameter EF. Der größte Vorteil ist, dass auch regionale Auffälligkeiten in der myokardialen Funktion dargestellt werden können. Dies ist u. a. auch ein Grund dafür, dass Veränderungen der Herzfunktion deutlich frühzeitiger festgestellt werden können als durch die EF bei deren Berechnung über Ventrikelvolumina. Im Vergleich zur EF sind die Intra- und Interobserver-Variabilität bei Strain-Messungen deutlich niedriger.

Statement Echokardiographie 3: Strain Deformation Imaging

- Strain Deformation Imaging ist sensitiver und reproduzierbarer als die Herzfunktionsmessung mithilfe der konventionellen EF
- Strain Deformation Imaging kann subklinische Veränderungen der Herzfunktion frühzeitiger erkennen. Strain Deformation imaging ist wichtig im Langzeitverlauf
- Die 3D-Strain-Bestimmung behebt die Schwächen der Zweidimensionalität des 2D-Strain

Zusammenfassung Echokardiographie. Das am häufigsten verbreitete Verfahren zur Evaluation der kindlichen Herzfunktion ist die Bestimmung der EF. Die EF ist der historisch seit Jahrzehnten am häufigsten angewendete Parameter, da ihre Bestimmung durch jedes Herzultraschallgerät möglich, leicht in der Akquise und wenig zeitintensiv ist. Die Nachteile der Methode wurden beschrieben.

Insbesondere durch Verbesserungen der Computerleistung und der Schallkopftechnik sind neue Verfahren wie das Strain Deformation Imaging oder die 3D-Echokardiographie verfügbar. Diese Verfahren werden in der klinischen Praxis jedoch noch selten genutzt. Gründe sind eine „speziellere“ Aufnahmetechnik wie beim 2D-Strain, mangelnde Ausbildungsmöglichkeiten sowie Schwierigkeiten bei Auswertung und Interpretation. Im Zuge weiterer Verbesserungen, wie der automatisierten Aufnahme über 3D-Schallköpfe und der vereinfachten automatisierten Auswertung, werden diese neuartigen Verfahren weitere Verbreitung finden. Die klinische Überlegenheit und der Nutzen dieser zunehmend 3D-basierten Verfahren sind unbestritten. Dem wird auch mit diesem Positionspapier, in dem der Einsatz dieser neuen Methoden dringend empfohlen wird, Rechnung getragen.

Zusammenfassung

- Um standardisierte Messungen reproduzierbar zu gewährleisten, sollte eine Standardmessanleitung (SOP) für die Untersucher vorhanden sein.
- Die Anzahl der Untersucher sollte gering gehalten werden, um die Interobserver-Variabilität zu minimieren und um Expertise im Bereich der Kardiokologie aufzubauen.
- Verlaufskontrollen sollen stets mit Echogeräten eines Herstellers erfolgen, um Unterschiede in den Messtechniken zu vermeiden (Alternativ: Verwendung einer herstellerunabhängigen Software wie TomTec).
- Strain Deformation Imaging soll bei jeder Untersuchung angewendet werden, da es die sensitivste Methode ist, um myokardiale Funktionsveränderungen zu erfassen.
- Automatisierte EF- oder Strain-Messungen sollten, wenn technisch möglich, durchgeführt werden.
- 3D-Evaluationen der EF, des Strain, der Torsion und der Dyssynchronie werden an Stellenwert gewinnen.

Echokardiographische Untersuchung

Die echokardiographische Untersuchung sollte folgende Parameter umfassen:

Echokardiographische Untersuchung

Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF)

- Biplan-Simpson EF oder
- M-Mode-EF (SAX) oder
- 3D-EF (empfohlen)

Strain Deformation Imaging (globaler longitudinaler linksventrikulärer Strain, GLS)

- Manuelles bull's eye oder
- Automatisierter GLS oder
- 3D-Strain (plus optional Dyssynchronieindizes)

Tissue Doppler Imaging

- E' MK-Anulus lat LV
- E' MK-Anulus septal
- E/E'

„Mitral annular plane systolic excursion“ (MAPSE)/„Tricuspid annular plane systolic excursion“ (TAPSE)

Dimensionen

- M-Mode: LVEDD, IVSd oder
- 3D-Echo: LVEDD, IVSd, Volumen des LV (bei Auffälligkeiten als „z-score“ berechnen)

Dopplersonographie

- MK-Einstrom: E/A-Ratio
- Klappenregurgitation oder -stenose
- Gradient über der Trikuspidalklappe
- Flussprofil der Pulmonalklappe (PAH?)

Nebenwirkungen unter onkologischer Therapie

- Zentraler Venenkatheter (z. B. Hickman-Katheter): Thrombus?
- Perikarderguss? Pleuraerguss?

Normwerte:

- EF > 55 % [82, 83]
- FS: 28–38 % [82, 83]
- MV-E- und MV-A-Welle, E/A-Ratio, MV-VTI:
 - Cantinotti et al. 554 Kinder, verschiedene Altersgruppen von 0 bis 18 Jahre [84]
- Tissue-Doppler-Werte:
 - Cantinotti et al. 554 Kinder, verschiedene Altersgruppen von 0 bis 18 Jahre [84]
- MAPSE für Früh- und Neugeborene:
 - Koestenberger et al. (261 Kinder, [85])
- MAPSE Kinder (ein Tag bis 18 Jahre):
 - Koestenberger et al. (690 Kinder, [86])
- Real-time-3D-Echokardiographie des linken Ventrikels:
 - Krell et al.: softwarespezifische Perzentilen (497 Kinder, ein Tag bis 219 Monate, [66])
- Links- und rechtsventrikulärer Strain sowie Z-Scores:
 - Romanowicz et al. [87].

Online-Rechner:

- <https://zscore.chboston.org/> (u. a. 2D-strain, 3D-strain, TVI etc.)

Kardiovaskuläres Magnetresonanztomogramm („cardiovascular magnetic resonance“)

Zwar ist die Echokardiographie die Methode der Wahl zur Erfassung kardiovaskulärer Komplikationen der Krebstherapie von erfolgreich behandelten Kindern, jedoch sind in den letzten Jahren die Erkenntnisse über die CMR gewachsen und haben eine zunehmende Bedeutung in der Erkennung von akuten und chronischen Komplikationen der Kardiotoxizität erhalten [76]. Dies spiegelt sich in der wachsenden Anwendung von CMR-Daten in klinischen Studien und für das Monitoring der chemotherapieinduzierten Herzdysfunktion wider [88–90].

Die CMR gilt als Referenzstandard für die Bestimmung der links- und rechtsventrikulären Funktion sowie von Volumen und Muskelmasse [91]. Über die exakte Messung der ventrikulären Funktionen und Größenmessungen hinaus, erlaubt die CMR eine Gewebscharakterisierung und kann Aussagen zu Struktur und Vitalität des Myokards treffen. Es hat sich gezeigt, dass bereits geringe, subklinische Änderungen des linksventrikulären Volumens, der linksventrikulären Ejektionsfraktion und Masse in dieser Patientengruppe exzellent erkannt und reproduziert werden können [91].

Die myokardiale Deformation-/Strain-Darstellung ist eine andere Methode, um eine linksventrikuläre Dysfunktion früh zu entdecken [92]. Echokardiographische Studien können mithilfe der Strain-Analysen frühe Veränderungen nachweisen [93]. Ähnliches ist mithilfe der CMR-basierten Strain-Wert-Bestimmung möglich. Für Erwachsene nach einer Chemotherapie ist dies belegt [94, 95]. Eine CMR-Studie bei Kindern nach einer Chemotherapie zeigte eine normale globale systolische Ventrikelfunktionen, aber die longitudinalen und zirkumferenziellen Strain-Werte waren im Verlauf reduziert [96].

Unabhängig von der funktionellen Evaluation können das Myokardgewebe mithilfe der CMR charakterisiert und die Diagnosen von Ödem, Inflammation und

Fibrose gestellt werden. Die Methode des „late gadolinium enhancement“ (LGE) erlaubt den Nachweis einer umschriebenen Fibrose/Narbe. Die LGE-Aufnahmen werden 10–20 min nach der Administration von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel mit einer T1-gewichteten Sequenz akquiriert. In gesundem Myokard verbleibt der überwiegende Anteil des Kontrastmittels intravasal; nur ein kleiner Teil diffundiert in den interstitiellen Raum. In pathologisch verändertem Myokard (Narbengewebe, Fibrose, Entzündung) sind das Interstitium und das Verteilungsvolumen für das Kontrastmittel vergrößert; das Kontrastmittel liegt dort in höherer Konzentration vor. Ferner verläuft das An- und Abfluten des Kontrastmittels in geschädigtem Myokard langsamer. Die Akkumulation und die verlangsamte Auswaschung resultieren in einer T1-Zeit-Verkürzung und einem verstärkten Signal („late enhancement“) in pathologisch veränderten Myokardarealen [97, 98].

Basierend auf dem Verteilungsmuster des Late enhancement können Rückschlüsse auf die Ätiologie der strukturellen Myokardveränderungen gezogen werden. Dies kann für die Abschätzung der Prognose der Herzschädigung von Bedeutung sein [99, 100].

Es gibt Studien, die eine myokardiale Schädigung nach einer Chemotherapie durch den Nachweis von Late enhancement nahelegen [101, 102], jedoch existieren auch andere Untersuchungen, die dies in der Form nicht bestätigen [88]. Weitere CMR-Methoden, die zur Detektion von strukturellen Myokardveränderungen angewendet werden, sind T1- und T2-Mapping-Techniken, mit Berechnung der extrazellulären Volumenfraktion („extracellular volume fraction“, ECV), sowie T2-gewichtete Aufnahmen. Mithilfe des T1-Mapping vor und nach der Kontrastmittelgabe können diffuse myokardiale Veränderungen, einschließlich Inflammation und Fibrose, dargestellt werden. Auch die Quantifizierung einer myokardialen Fibrose ist mit dieser Methode möglich [103–105].

Parameter des T1-Mapping wurden als Marker für die Kardiotoxizität in mehreren Gruppen von Kindern und Erwachsenen nach einer onkologischen Erkrankung untersucht. Es fanden sich erhöhte Werte für T1-Zeiten und ECV, eine Assoziation

zwischen ECV und Anthrazyklindosis, ad-verses Remodeling des linken Ventrikels und dessen Funktionsstörung [106–109]. Es gibt jedoch auch einige Studien, die keine signifikanten Änderungen der T1-Zeit bei erwachsenen Patienten nach Anthrazyklinchemotherapie fanden [110, 111].

T2-gewichtete Bilder erlauben die Identifikation von Ödem und Inflammation, jedoch gibt es Limitationen [112]. Das T2-Mapping ist wie das T1-Mapping eine neuere CMR-Technik und ermöglicht eine quantitative Erfassung von strukturellen Myokardveränderungen [113]. Es wird v.a. im Rahmen der Myokarditisdiagnostik [114, 115], zunehmend aber zur Untersuchung der Anthrazyklinfrühtoxizität genutzt. In Tierversuchen erwies sich die T2-Zeit-Verlängerung als früher Marker für myokardialen Schaden nach einer Doxorubicin-gabe [116]. Dies korreliert mit dem Ödem der Myozyten und Vakuolen in den Herzmuskelzellen.

Statement: Kardio-MRT-Untersuchung („cardiovascular magnetic resonance [CMR] imaging“)

Diese Methode ist geeignet zur:

- Exakten Bestimmung der EF, der Volumina und Muskelmasse
- Charakterisierung des Myokardgewebes mithilfe von LGE, T1- und T2-gewichteten Aufnahmen sowie Mapping-Techniken

Indikationen:

- Wenn eine echokardiographische Beurteilung der Ventrikelfunktion nicht hinreichend möglich ist
- Wenn eine myokardiale Gewebecharakterisierung erforderlich erscheint
- Bei klinischen Studien (zur exakten Funktionsmessung und Gewebedarstellung)

Biomarker

Biomarker sind definiert als objektiv messbare Parameter, die als Indikator für normale biologische und physiologische sowie pathologische Prozesse im Körper dienen können. Darüber hinaus können sie den Effekt einer therapeutischen Intervention reflektieren. Auch im Bereich der pädiatrischen Kardiologie erfahren Biomarker ein zunehmendes Interesse, insbesondere bei der Risikostratifizierung, Diagnostik und Überwachung der kardiotoxischen Nebenwirkungen der Therapie onkologischer Erkrankungen. Die größte Evidenz

besteht für die kardialen Biomarker Troponin und BNP bzw. NT-pro-BNP.

Troponin

Kardiale Troponine (I oder T) sind zuverlässige Indikatoren einer Schädigung des Myokards mit hoher Sensitivität und Spezifität. Sie werden routinemäßig als Biomarker beim akuten Koronarsyndrom, beim Herzinfarkt und bei Herzversagen bestimmt. Der Anstieg von Troponin I im Rahmen einer kardiotoxischen Chemotherapie reflektiert den Gewebsuntergang der Kardiomyozyten und bietet eine gewisse Prädiktivität für die Morbidität und Mortalität der Kardiotoxizität [117]. Die Plasma-Troponin-I-Konzentration steigt während oder kurz nach der Beendigung der Anthrazyklinapplikation auf den Maximalwert an und ist von der kumulativen Anthrazyklindosis abhängig [118]. Frühere Studien zeigten bei bis zu der Hälfte der Patienten nach Beendigung der Anthrazyklinchemotherapie Troponinwerte oberhalb des Referenzbereichs – unabhängig vom verwendeten Assay.

Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass Troponinwerte allein durch die primären generalisierten Veränderungen im Rahmen der onkologischen Grunderkrankung erhöht sein können. Lipshultz et al. [119] wiesen erhöhte basale Troponin-T-Werte in mehr als 10% der Fälle bei Kindern mit ALL nach, die jedoch zum gleichen Zeitpunkt auch eine 10fach erhöhte Leukozytenzahl bzw. eine Blastenkrise hatten. Somit kann in diesem Fall, also bevor überhaupt Anthrazykline verabreicht wurden, die Troponinkonzentrationserhöhung nicht auf die Kardiotoxizität zurückgeführt werden, sondern beschreibt eher den Effekt der veränderten Rheologie durch die Leukozytose auf den Blutkreislauf, offensichtlich insbesondere auf die Durchblutung der Herzkranzgefäße.

Über wiederholte Troponinmessungen im Verlauf während einer Chemotherapie liegen bisher nur wenige Daten vor. In einer prospektiven Studie an 703 Patienten mit einer Hochdosischemotherapie wiesen prolongiert erhöhte Troponin-I-Werte einen Monat nach dem Therapieende (im Gegensatz zur isolierten Troponinkonzentrationserhöhung direkt nach der Therapie) auf ein erhöhtes Risiko für eine

Kardiomyopathie (charakterisiert als echokardiographisch verminderte LV-EF) hin. Dies war verbunden mit einer schlechteren Langzeitprognose (vermehrtes Auftreten von Herztod, Lungenödem, Herzinsuffizienz sowie lebensbedrohlichen Arrhythmien, [120]).

Aktuelle Studienergebnisse legen nahe, dass eine Kombination aus Echokardiographie und Troponinmessungen ein zuverlässiger Indikator der Kardiotoxizität zu sein scheint. Besonders die Gewebedoppler-/Strain-Echokardiographie (Bestimmung des GLS) ist von zunehmender Bedeutung [121]. Die Kombination aus Troponin T und myokardialen GLS konnte nach Anthrazyklintherapie die Sensitivität für die Vorhersage einer Kardiomyopathie von 86% auf 93% erhöhen. Darüber hinaus scheint der Verlauf der Serum-Troponin-Werte auch für das Monitoring der Effekte einer Herzinsuffizienztherapie bei einer manifesten chemotherapieassoziierten Kardiomyopathie eine wichtige Rolle zu spielen [122].

„Brain natriuretic peptide“/ „N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide“

Die Parameter Brain natriuretic peptide (BNP) und N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) sind etablierte Biomarker der Herzinsuffizienz. Brain natriuretic peptide wird in Kardiomyozyten synthetisiert und von dort v.a. bei einer Volumenüberladung der Herzhöhlen als Antwort auf den transmuralen Druck oder eine neurohumorale Stimulation als Präpeptid freigesetzt. Über eine Serinprotease entstehen das aktive BNP und ein inaktiver Metabolit (NT-proBNP). Das aktive BNP kann seine Wirkung über guanylatzyklaseabhängige Rezeptoren entfalten. Es fördert die Natriuresis und Diuresis und führt über eine dilatative Wirkung auf die Muskelzellen der Gefäße zu einer verminderten kardialen Vorlast und einem Abfall des systemischen Blutdrucks. Bei der diagnostischen Wertung von BNP/NT-pro-BNP ist zu berücksichtigen, dass eine gewisse Alters- und Geschlechtsabhängigkeit des Parameters besteht und weitere Faktoren wie die renale Funktion die BNP-Freisetzung entscheidend beeinflussen. Im Rahmen

der Behandlung von Kindern mit onkologischen Erkrankungen können insbesondere das Flüssigkeitsmanagement (Spülen unter Chemotherapie), eine begleitende Niereninsuffizienz oder eine Anämie Einfluss auf die BNP-/NT-pro-BNP-Werte haben [123, 124]. Der Referenzbereich für BNP, bei dem von einem Normbefund auszugehen ist, beträgt < 35 ng/ml und für NT-pro BNP < 125 ng/ml, wobei laborspezifische Unterschiede zu berücksichtigen sind.

Die Studienergebnisse bei erwachsenen Patienten mit onkologischen Erkrankungen bezüglich der Wertigkeit des Parameters BNP/NT-pro-BNP als Biomarker für eine chronische Kardiotoxizität erscheinen eher inkonsistent [125]. Die Datenlage bei Kindern mit onkologischen Erkrankungen zu diesem Thema ist bisher begrenzt [42]. Eine randomisierte, kontrollierte Studie unter Einschluss von 205 Kindern mit Hochrisiko-ALL untersuchte den Einfluss der isolierten Doxorubicingabe im Vergleich zur Kombinationsgabe von Doxorubicin und Dexrazoxan [119]. Bei Kindern, die ausschließlich mit Doxorubicin behandelt wurden, konnten häufiger erhöhte NT-pro-BNP-Werte nachgewiesen werden als in der Gruppe der Kinder, die eine Kombinationstherapie erhielten.

Eine andere Studie untersuchte prospektiv, doppelblind und placebokontrolliert die Rolle des ACE-Hemmers Enalapril bei pädiatrischen Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, die mit Anthrazyklinen behandelt wurden [126]. Nach 6 Monaten fanden sich in der Enalaprilgruppe deutlich niedrigere NT-pro-BNP-Werte als in der Placebogruppe (49,6 ng/ml vs. 98,6 ng/ml), verbunden mit einer besseren Herzfunktion. Somit scheint BNP/NT-pro BNP als Biomarker beim Monitoring einer kardioprotektiven Therapie in dieser Patientengruppe eine Rolle zu spielen.

Eine weitere Studie untersuchte die Korrelation von NT-pro BNP-Werten mit der kumulativen Anthrazyklindosis bei 206 Langzeitüberlebenden nach onkologischer Erkrankung im Kindesalter. Hierbei konnte ein Zusammenhang zwischen erhöhten NT-pro-BNP-Werten und einer Funktionseinschränkung der linken Herzkammer nachgewiesen werden [127, 128].

Statement: kardiale Biomarker

- Wiederholte Messungen der Biomarker Troponin und BNP/NT-pro-BNP sollten bei einer potenziell kardiotoxischen Behandlung regelmäßig erfolgen
- Als geeignete Zeitpunkte für die Bestimmung der Biomarker sollten erwogen werden
 - Vor Therapiebeginn
 - 3 Monate nach Therapieende
 - Unter der Therapie: mindestens alle 3 bis 4 Monate routinemäßig; häufiger bei klinischer Verschlechterung
- Weiterführende kardiologische Diagnostik (z. B. MRT, Herzkatheter) sollte erwogen werden bei erhöhten oder steigenden Troponin- und BNP-/NT-pro BNP-Werten, insbesondere in Verbindung mit begleitenden klinischen Symptomen (wie z. B. neu aufgetretener Thoraxschmerz, zunehmende Belastungseinschränkung o. Ä.) und/oder EKG-Veränderungen

Elektrokardiogramm

Das EKG ist eine weit verbreitete, kostengünstige und einfach durchzuführende Methode und als Routineuntersuchung bei Patienten nach einer Chemotherapie geeignet. Elektrokardiographische Veränderungen (QT-Zeit-Verlängerungen, Erregungsrückbildungsstörungen) sowie Rhythmusstörungen sind als akute Zeichen von Kardiotoxizität im Rahmen einer Anthrazyklingabe oder Bestrahlung beschrieben [3, 7]. In den meisten Fällen sind diese Veränderungen vorübergehend und innerhalb von 24 h rückläufig. Es gibt wenige Fallberichte über lebensbedrohliche Ereignisse wie einen kompletten atrioventrikulären (AV-)Block oder sogar plötzlichen Herztod [129]. Die Bedeutung von akuten EKG-Veränderungen für die Einschätzung von späten kardialen Komplikationen bezüglich Dysfunktion oder Rhythmusstörungen ist nicht klar. Die meisten Daten zu auffälligen EKG-Befunden im chronischen Verlauf basieren auf retrospektiven Studien oder Fallserien [3].

Akute Toxizität

Bei 30 Patienten wurde, in einem aus heutiger Sicht zweifelhaften methodischen Ansatz, ein Langzeit-EKG vor, während und nach der Doxorubicingabe durchgeführt [130]. Es zeigte sich eine ventrikuläre Extrasystolie bei 9 Patienten vor der Chemotherapie und bei 12 Patienten nach der

Tab. 7 Minnesota-Elektrokardiogramm-Kriterien [134]	
Hauptkriterien	Reizleitungsstörungen (Schenkelblock)
	QRS > 120 ms
	Q und ST/T-Veränderungen als Zeichen der myokardialen Ischämie
	Verlängerung der QTc-Zeit
	Linksventrikuläre Hypertrophiezeichen mit „strain pattern“
	Atrioventrikulärer Block 2. und 3. Grades
	Vorhofflimmern oder -flattern
Nebenkriterien	Schrittmacheraggregat vorhanden
	Q/QS-Veränderungen
	ST/T-Strecken-Veränderungen
	Inkompletter Schenkelblock
	Verkürzte PQ-Zeit
Extrasystolie	

Exposition. Hieraus lassen sich keine relevanten klinischen Konsequenzen ableiten. In einer ebenfalls älteren Untersuchung erhielten 124 Patienten 12 Kanal-Standard- und ein 24-h-Holter-EKG. Das mittlere Alter der Patienten betrug 15 Jahre. Es hatten 73 Patienten Anthrazyklin als Monotherapie mit einer mittleren kumulativen Dosis von 282 mg/m²KOF bekommen, 24 Patienten eine Bestrahlung mit dem Herz im Strahlenfeld und 27 die Kombination aus Anthrazyklin und Bestrahlung. Eine Verlängerung der QTc-Zeit sowie supraventrikuläre oder ventrikuläre Arrhythmien wurden, im Vergleich zu einer altersgemachten Gruppe ohne Therapie, häufiger beschrieben [131]. In einer prospektiven Studie wurden 33 Kinder mit verschiedenen malignen Erkrankungen, 50% Leukämien, aber auch Lymphome, Wilms- und Hirntumoren, mithilfe des 24-h-Holter-EKG untersucht. Dies erfolgte vor, während und innerhalb der ersten 24 h nach der ersten Therapiedosis. Es gab keine lebensbedrohlichen Ereignisse; bei 8 Patienten fand sich eine Rhythmusstörung. Dies waren supra- und ventrikuläre Extrasystolen, aber auch nichtanhaltende supraventrikuläre Tachykardien. Insgesamt war das Fazit, dass es zwar keine relevanten Auffälligkeiten unter der Therapie gab, aber trotzdem ein EKG vor jeder Therapie bzw. jedem neuen Block registriert werden sollte [132].

Chronische Toxizität

In der St. Jude Lifetime Cohort Study wurden 2715 Überlebende einer Krebserkrankung im Kindesalter erfasst [133]. Diese wurden mit einer Kontrollgruppe aus

268 Personen verglichen. Bei allen wurde ein 12-Kanal-EKG geschrieben. Die Patientengruppe war im Mittel > 8 Jahre alt und im Mittel mehr als 10 Jahre nach Diagnosestellung. Es hatten 29,5% der Patienten eine Bestrahlung mit dem Herz im Strahlenfeld und 60% Anthrazykline bekommen. Die Auffälligkeiten wurden mithilfe der Minnesota-Klassifikation beschrieben, die diese in Haupt- und Nebenkriterien (Tab. 7) einteilt.

Veränderungen nach den Hauptkriterien wurden bei 10,7% der Überlebenden nach einer Chemotherapie gefunden, im Vergleich zu 4,9% in der Kontrollgruppe. Die Veränderungen betrafen die ST/T-Strecke und waren Zeichen der linkspräkordialen Hypertrophie. Auffälligkeiten bezüglich der Nebenkriterien waren in beiden Gruppen ähnlich. Insgesamt verstarben in dieser Gruppe 80 Personen. Bei 13 davon schien die Ursache kardial bedingt zu sein. Die Zusammenfassung der Studie ist, dass ein EKG möglicherweise wichtiger und informativer ist als bisher gedacht. Vorliegende EKG-Abnormitäten erscheinen als Prädiktor für ein schlechteres Outcome.

In einer retrospektiven Analyse von 340 symptomfreien Kindern nach Überleben einer Krebserkrankung wiesen 21,5% einen abnormen EKG-Befund auf. In derselben Gruppe zeigten sich bei 12,9% echokardiographische Auffälligkeiten, jedoch war die Übereinstimmung zwischen EKG und echokardiographischen Veränderungen gering. Die Frage der Studie, ob ein EKG zum Screening auf Abnormitäten gerechtfertigt ist, konnte nicht beantwortet werden [135].

Zusammenfassend lässt sich folgern, dass die Rolle des EKG unklar ist. Um dies zu ändern, sind prospektive und standardisierte Untersuchungen zu fordern. Rhythmusstörungen, Überleitungsstörungen, Schenkelblockbildungen, Erregungsrückbildungsstörungen (einschließlich QT-Zeit-Veränderungen) sind möglich, und die entsprechenden Parameter sollen erfasst werden. Bei Auffälligkeiten sollten regelmäßige Kontrollen erfolgen.

Ein 12-Kanal-EKG sollte zudem vor dem Beginn jeder Therapie bzw. vor der Applikation einer potenziell kardial toxischen Medikation abgeleitet werden. Langzeit-EKG-Untersuchungen sollten individuell erwogen werden.

Statement: Elektrokardiogramm

- Die Rolle des EKG muss noch besser definiert werden
- Elektrokardiographische Veränderungen als möglicher Hinweis auf ein ungünstigeres Outcome sind möglich
- Die Rolle des Langzeit-EKG ist insgesamt unklar; indiziert ist dieses bei allen Fragen zum Herzrhythmus oder zu Besonderheiten der Herzfrequenz

Dokumentiert werden sollte standardmäßig:

- Rhythmus (Sinus ja/nein?)
- PQ-Zeit
- QRS-Breite (Schenkelblock?)
- Erregungsrückbildungsstörungen vorhanden
- QTc (nach der Bazett-Formel)

Intervalle: Ein 12-Kanal EKG sollte abgeleitet werden

- vor Beginn der Therapie
- in der akuten Therapiephase vor jedem Block
- im Rahmen des Routine-Follow-up
- bei Auffälligkeiten nach kardiologischer Evaluation in regelmäßigen Abständen

Belastungsuntersuchungen

Normalerweise wird die kardiale Diagnostik unter Ruhebedingungen durchgeführt. Unter Belastung können sich subklinische Veränderungen zeigen, die in Ruhe nicht darstellbar wären. Die Spiroergometrie stellt eine Möglichkeit dar, dieses Ziel zu erreichen. Standardisierte und validierte Protokolle zur Untersuchung von Kindern und Jugendlichen stehen zur Verfügung [136]. Praktische Limitationen für Belastungsuntersuchungen sind eher die Körpergröße, das Alter/die Reife (bezüglich

der Mitarbeit) und spezifische Probleme wie z.B. krankheitsbedingte Behinderungen an den Gliedmaßen. Während der Untersuchung werden Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung überwacht. Die Bewertung erfolgt mithilfe der Kriterien von Wassermann [137]. Wichtig sind die maximale Belastungskapazität, die maximale O₂-Aufnahme sowie der O₂-Puls.

In einer Studie wurden 138 Überlebende einer ALL im Kindesalter, die im Median 23,4 Jahre nach der Diagnose waren, mit 138 Personen einer altersgematchten Kontrollgruppe verglichen. Eine reduzierte maximale O₂-Aufnahme war bei 47% der Überlebenden festzustellen, v.a. bei denen, die Anthrazykline erhalten hatten [138].

Der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung wird eine Bedeutung zur Aufdeckung der subklinischen kardialen Dysfunktion beigemessen [49]. Es zeigte sich aber auch, dass die maximale O₂-Aufnahme bei Kindern nach einer onkologischen Erkrankung niedriger war als die der Kontrollgruppe Gesunder. Dies wird auf eine generell reduzierte Fitness nach Krankheit und Therapie zurückgeführt [139]. Daraus folgt, sportliches Training der Patienten und Langzeitüberlebenden zu fördern [140–142].

Statement: Belastungsuntersuchungen

- Mithilfe kardiopulmonaler Belastungstests (Spiroergometrie) können subklinische kardiovaskuläre Probleme erkannt werden
- Diese Untersuchungen könnten mindestens am Ende der Therapie durchgeführt werden sowie während der Nachsorge und vor der Transition
- Strukturierte und überwachte körperliche Belastung kann die körperliche Fitness verbessern und damit präventiv sein

Prävention der Anthrazyklinekardiotoxizität

Die beste Prävention wäre, die Toxizität grundsätzlich zu vermeiden. Um eine maligne Erkrankung zu behandeln, wird dies jedoch nicht möglich sein. Deswegen ist entscheidend, die Balance zwischen einer effektiven, heilenden Therapie und dem Risiko einer Toxizität mit negativen Effek-

ten zu erreichen [37]. Für eine Prävention gibt es grundsätzlich 3 Wege:

Reduktion der Toxizität zum Zeitpunkt der Therapie

Die präventiven Strategien wie

- Infusionszeiten,
- Änderung der Anthrazyklinzusammensetzung (liposomal),
- Gabe von Dexrazoxan

sind diskutiert worden.

Infusionszeiten. Es gibt keinen Konsens für die Empfehlung einer Infusionszeit, wie z.B. Langzeitinfusionen vs. Bolus. Die Expertenmeinung zu dem Thema ist, dass die Applikation mindestens 1 h dauern sollte [143].

Liposomales Anthrazyklin. Die liposomale Form wurde entwickelt, um die Toxizität zu reduzieren. Die existierenden Daten lassen jedoch keinen durchgängigen Vorteil erkennen. Nur für Doxorubicin wird in der liposomalen Form ein möglicher positiver Effekt gesehen, mit einer geringeren Häufigkeit einer subklinischen oder klinischen Funktionsstörung des Herzens [144].

Dexrazoxan. Dexrazoxan ist ein Chelatbildner und wird prophylaktisch genutzt. Es bindet freies Eisen und verhindert die Bildung freier Radikale durch Vermeidung von Anthrazyklin-Eisen-Komplexen. Üblicherweise wurde Dexrazoxan im Verhältnis 10:1 zu Doxorubicin gegeben.

Die Diskussion über die Rolle dieser Medikation ist kontrovers [119, 145, 146]. Bei Erwachsenen wird die Reduktion der Kardiotoxizität als effektiv angesehen [145].

In dem Protokoll der Pediatric Oncology Group (POG 9404) zur Therapie der T-ALL wurde randomisiert der Effekt von Dexrazoxan untersucht. Zwischen den Gruppen mit bzw. ohne Dexrazoxananwendung gab es keine Unterschiede im eventfreien 5-Jahres-Überleben oder in der Toxizität. Die echokardiographischen Daten (Verkürzungsfraction, linksventrikuläre Muskeldicke und die Ratio Muskeldicke zu Ventrikeldurchmesser) waren schlechter in der Gruppe ohne Dexrazoxan. Die Anthrazyklin-dosis wurde mit 360 mg/m² Körper-

oberfläche (KOF) Doxorubicin angegeben [146, 147]. Neben diesen als Erfolg beschriebenen Daten wurde der Verdacht geäußert, dass v.a. bei Kindern, die wegen eines M. Hodgkin behandelt wurden, myelodysplastische Syndrome oder eine AML begünstigt werden könnten [148].

Die europäische Gesundheitsbehörde (EMA) beschloss 2017, für Patienten unter 18 Jahren die Kontraindikation für Dexrazoxan (Cardioxane®) aufzuheben, wenn die beabsichtigte kumulative Gesamtdosis über 300 mg/m² KOF Doxorubicin oder dem entsprechenden Toxizitätsäquivalent für Anthrazykline liegen wird [149].

Verhinderung der Progression der kardialen Situation bei eingetretener Toxizität

Die Frage, die sich damit stellt, ist die nach der Indikation für die Gabe antikongestiver Medikamente wie β -Blocker, ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker und Aldosteronantagonisten (s. Kap. 7).

Reduktion des generellen kardiovaskulären Risikos

Die kardiovaskulären „Alltags“-Risiken – v.a. in der westlichen Welt – sind Übergewicht, fehlende körperliche Belastung, arterielle Hypertonie, Diabetes und Rauchen. Die generelle Empfehlung, die alltäglichen Lebensbedingungen („Lifestyle“) zu überprüfen und zu verbessern, gilt für Patienten nach Chemotherapie sicher mehr als für die Normalbevölkerung. Die Bedeutung von Bewegung, Gewichtsreduktion und Abstinenz von Tabakkonsum sollte Teil jeder ärztlichen Beratung sein [150–152].

Statement: Prävention der Anthrazykline-toxizität

- Vermeidung von Toxizität im Rahmen der Therapie, soweit dies möglich ist, ohne den Erfolg der Therapie zu gefährden
- Die Rolle der präventiven Intervention mit β -Blockern und neurohumoralen Medikamenten muss geklärt werden
- Die Rolle von Dexrazoxan in den Therapieprotokollen ist festzulegen
 - Der Einsatz kann im Alter > 18. Lebensjahr erfolgen, wenn die kumulative Dosis > 300 mg/m² KOF Doxorubicin oder der entsprechenden Äquivalentdosis ist

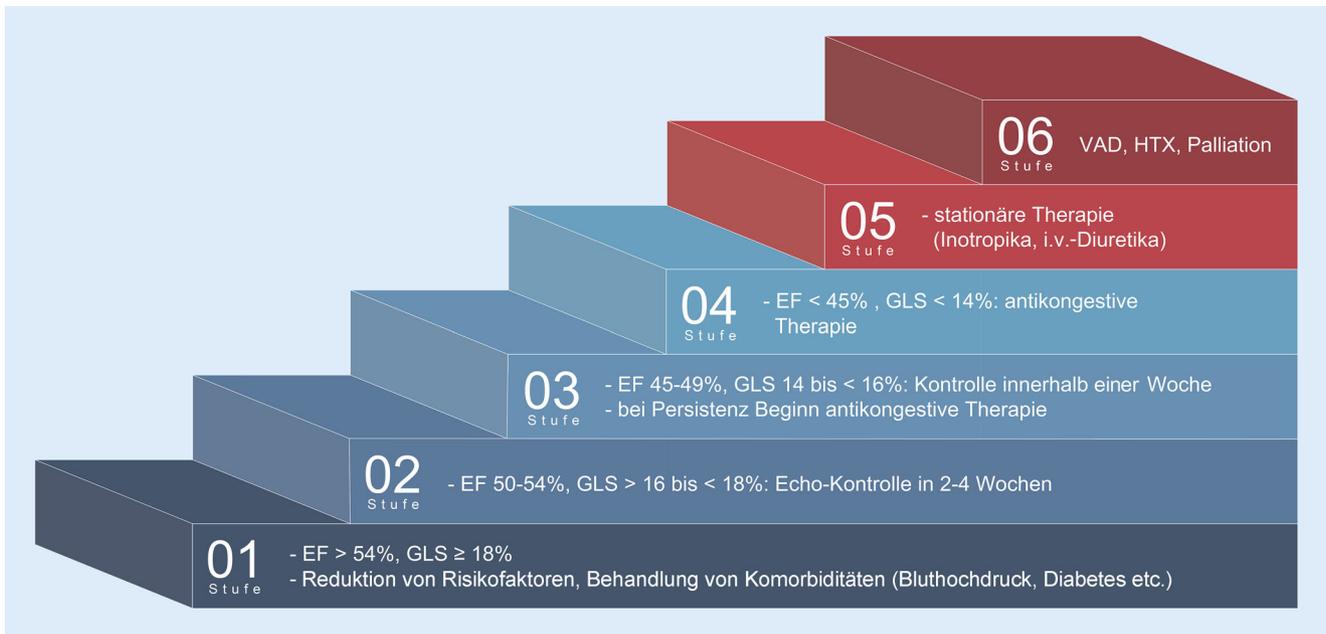


Abb. 3 ▲ Stufenplan der Therapieeskalation. Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis

- Beratung zum Lebenswandel (Bewegung, Gewicht, Rauchen und Blutdruck) sollte regelmäßig erfolgen

Medikamentöse Intervention zur Prävention der Herzinsuffizienz

In der Therapie der manifesten Herzinsuffizienz spielen β -Blocker, ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker und Aldosteronantagonisten eine wesentliche Rolle. Inwiefern dies präventiv von Bedeutung ist und den Prozess der Schädigung hin zur symptomatischen Herzinsuffizienz beeinflusst, ist zumindest im Kindesalter fraglich [153].

β -Blocker. Verschiedene β -Blocker sind zum Einsatz gekommen: Carvedilol, Nebivolol und Metoprolol. Eine Studie an 50 Kindern mit ALL lässt einen prophylaktischen Effekt möglich erscheinen. Die Patienten wurden in 2 Gruppen eingeteilt; eine davon wurde mit Carvedilol behandelt. Die Echokardiographie beinhaltete B-Mode, Tissue-Dopplersonographie und longitudinalen Strain. Die Untersuchungen erfolgten vor und nach der Therapie. Die Patientengruppe, die Carvedilol erhalten hatte, erzielte bessere EF- und Strain-Werte [154].

Angiotensinkonversionsenzymhemmer. Nur wenige Daten gibt es zur prophylaktischen Nutzung von ACE-Hemmern bei Kindern und onkologischer Therapie. In einer retrospektive Untersuchung von 18 Patienten, die Enalapril erhalten hatten, konnten kurzfristig positive Effekte gesehen werden, die progressive Reduktion der linksventrikulären Muskulatur ließ sich nicht aufhalten [155].

Eine randomisierte Studie mit Enalapril umfasste 69 Patienten in der Verum- und 66 Personen in der Placebogruppe. Außer einer echokardiographischen Untersuchung wurde auch ein Belastungstest durchgeführt. Es gab keine Unterschiede in den beiden Gruppen bei den Belastungsuntersuchungen. Eine transiente Reduktion des linksventrikulären endsystolischen „wall stress“ wurde gefunden [156].

Cochrane-Analysen der Jahre 2011 und 2016 kommen zu dem Schluss, dass keine definitive Aussage bezüglich der Behandlungsoptionen bei Kindern mit und nach onkologischer Erkrankung und den Folgen durch die Anthrazyklingabe getroffen werden kann. Studien mit hoher Qualität werden gefordert [153, 157].

An einer heterogenen Gruppe von 2625 Erwachsenen, deren Chemotherapie auch die Gabe von Anthrazyklin beinhaltete, konnte ein positiver Effekt des Einsatzes einer antikongestiven Therapie bei echokar-

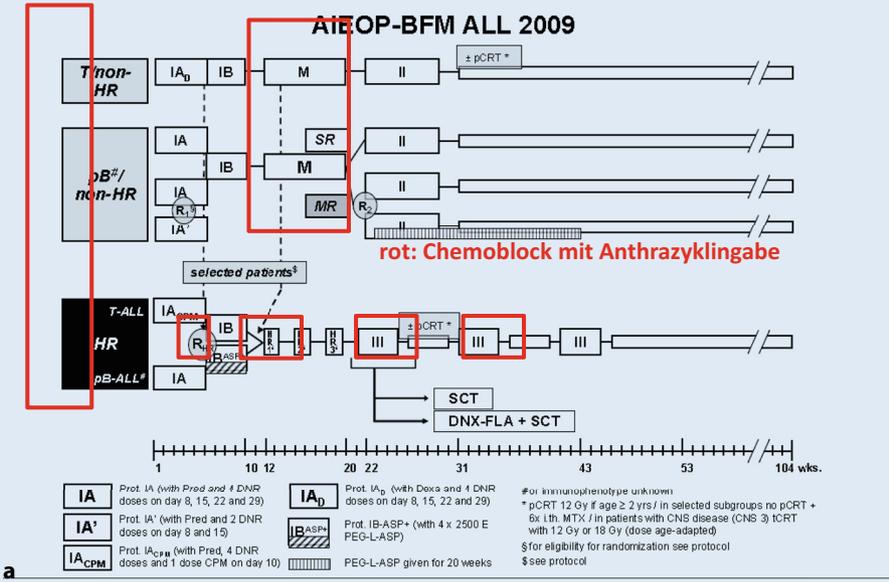
diographisch dokumentierter Verschlechterung beschrieben werden [17]. Die Kardiotoxizität wurde bei einer Verschlechterung der LV-EF um > 10 oder auf < 50% angenommen. Enalapril, Bisoprolol und Carvedilol kamen zum Einsatz. In 226 (9%) der Fälle wurde eine Kardiotoxizität festgestellt. In 24 Fällen (11%) kam es zu einer kompletten und in 160 Fällen (71%) zu einer partiellen Rückbildung der Funktionsstörung [17, 18].

Aldosteronantagonisten. Daten zu Aldosteronantagonisten bei Kindern liegen nicht vor. In einer prospektiven, randomisierten Studie mit 83 erwachsenen Patienten erhielten 43 Teilnehmer Dosen von 25 mg Spironolacton/Tag. Diese Gruppe erzielte bessere Werte in den systolischen und diastolischen Funktionsparametern [158].

Statement: Präventive medikamentöse Interventionen

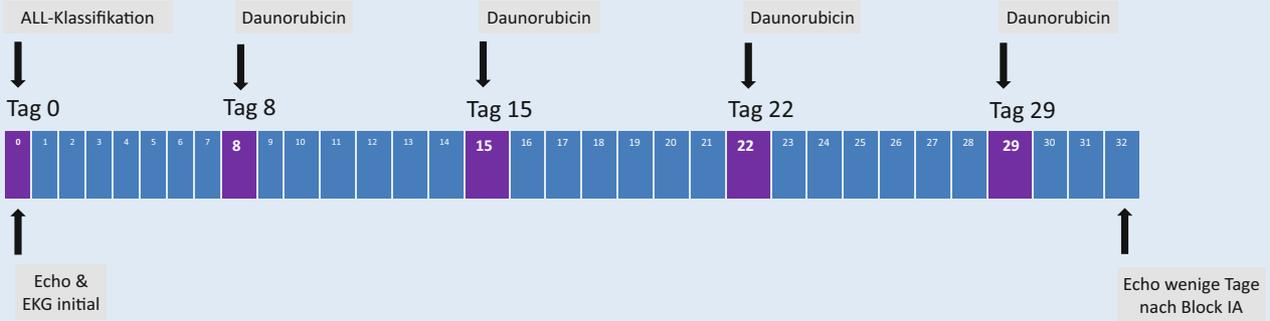
- Bei präklinischer Verschlechterung der systolischen Herzfunktion können β -Blocker und ACE-Hemmer eingesetzt werden
- Angiotensinrezeptorblocker und Aldosteronantagonisten können ebenfalls einen Effekt haben
- Hochwertige klinische Studien sind erforderlich; präventive kardiale Therapien könnten auch in die etablierten Thera-

AIEOP-BFM ALL 2009
Version 1.3, 07.01.2013



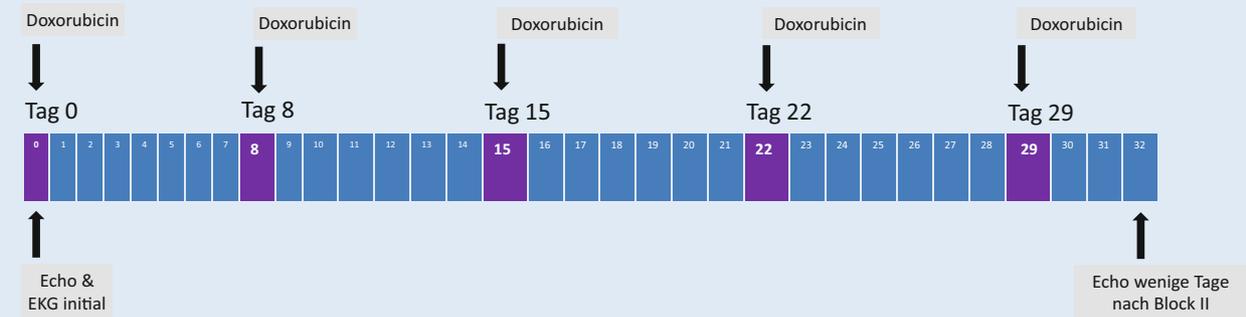
a

Block IA



b

Block II



c

Abb. 4 ▲ Protokollbeispiel der akuten lymphatischen Leukämie

pieprotokolle für onkologische Erkrankungen im Kindesalter aufgenommen werden

Stufenplan. Ein mehrstufiges Vorgehen ist der Vorschlag, auch unter dem Aspekt einer systematischen prospektiven Erfassung dieser kardialen Therapie (■ Abb. 3).

Stufe 1:

- Reguläre Verlaufskontrollen bei normwertiger Herzfunktion (Echokardiographie, EF \geq 54 %, FS $>$ 28 %, GLS \geq 18 %)
- Reduktion von Risikofaktoren (Alkohol-, Nikotinkonsum)
- Behandlung von Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie, Diabetes, Fettstoffwechselstörungen

Stufe 2:

- Echokardiographisch grenzwertige EF (50 bis $<$ 54 %) sowie leicht reduzierter GLS ($>$ 16 bis $<$ 18 %). Unter akuter Chemoblocktherapie sollte eine Kontrolle in 2 Wochen erfolgen, da es zu einer passageren Verschlechterung kommen kann. Bei einer Verschlechterung im Rahmen der Nachsorge ist eine Echo-kontrolle nach einem längeren Intervall vertretbar (z. B. nach 2 bis 3 Monaten). Engmaschige Beobachtung, falls in der Kontrolle die Funktion weiterhin unverändert ist
- Als Verlaufsparemeter NT-pro-BNP bestimmen

Stufe 3:

- Deutliche Reduktion der Echoparameter (EF 45–49 %).
- Es sollte eine kurzfristige Kontrolle innerhalb einer Woche erfolgen. Bei Bestätigung der Werte sollte mit einer antikongestiven Therapie beginnen werden
 - Als Verlaufsparemeter NT-pro-BNP bestimmen

Stufe 4:

- Hochgradige Reduktion der Echoparameter (EF $<$ 45 %).
- Sofortiger Beginn einer antikongestiven Therapie ist indiziert

Stufe 5:

Bei weiterer Verschlechterung und Entwicklung von Ergüssen aufgrund der kardialen Stauung ist die zusätzliche Gabe

von Diuretika zur Entwässerung indiziert. Eskalation bis zur stationären Aufnahme mit i.v.- Diuretika-Dauertherapie und Gabe von Inotropika

Stufe 6:

Bei anhaltender klinischer Verschlechterung oder Persistenz Diskussion von VAD-Implantation oder HTX-Listung (*Cave:* aufgrund der erhöhten Gefahr eines Rezidivs unter Immunsuppression je nach Tumorart innerhalb der ersten 5 Jahre abzuwägen)

Wir verweisen bezüglich der Herzinsuffizienztherapie auf die Leitlinie der DGPK (Chronische Herzinsuffizienz) [159]. Ein möglicher Steigerungsplan könnte in Anlehnung an die Leitlinien der DGPK eine etwa 2-wöchentliche Verdoppelung der Dosis bis zur Zieldosis (bzw. bis zum Eintreten von Nebenwirkungen wie klinischen Symptomen [Schwindel etc.], arterieller Hypotonie, Nierenfunktionsstörung) sein.

Kardiologische Kontrolluntersuchungen

Im klinischen Alltag erfolgen die kardiologischen Untersuchungen (Echokardiographie und Standard-EKG) im Verlauf der Therapie routinemäßig, angemeldet über die betreuende Onkologie. Dieses Prozedere richtet sich nach den Vorgaben des jeweiligen Protokolls. Auch für die Zeit nach der Erhaltungstherapie gibt es Empfehlungen. Dies betrifft zeitliche Vorgaben der Nachsorge, jedoch nicht den Standard der Untersuchung z. B. der echokardiographischen Methodik.

Akut: Kontrollintervalle während der Chemotherapie

Akute lymphatische Leukämie (ALL).

Die ALL ist mit einer Inzidenz von 3–4/100.000 Kindern unter 15 Jahren die häufigste maligne Erkrankung im Kindes- und Jugendalter.

Heutzutage erfolgt die Einschätzung der Leukämiezellen mithilfe der klassischen mikroskopischen Zytomorphologie, aber auch mithilfe der Durchflusszytometrie sowie zyto- und molekulargenetischer Charakterisierung. Daraus ergeben sich eine Risikostratifizierung und entsprechende Therapieanpassung. Verschiedene Therapieoptionen werden genutzt. Dies

findet sich aktuell im AIEOP-BFM-ALL-2017-Protokoll [23].

Die Einteilung erfolgt in B- und T-ALL und Risikogruppen Standard-, Mittel- und Hochrisiko für die B-ALL sowie Non-Hochrisiko und Hochrisiko für die T-ALL.

Als Beispiel für die Rolle von Anthrazyklinen wird das AIEOP-BFM-ALL-2009-Protokoll genommen. In den Gruppen mit niedrigem Risiko wird in Block I Daunorubicin und in Block II Doxorubicin gegeben. Dies erfolgt jeweils an den Tagen 8, 15, 22 und 29. Pro Dosis sind es 30 mg/m² KOF Anthrazykline, sodass die Gesamtdosis rechnerisch 240 mg/m² KOF wäre. Berücksichtigt man die jeweilige Äquivalenzdosis, ergibt sich daraus aber eine reale Belastung von 192 mg/m² KOF Doxorubicinäquivalent [22, 24].

Jeder ALL-Patient soll eine echokardiographische Diagnostik vor dem Therapiebeginn erhalten. Dies ist nicht nur wichtig, um einen Ausgangsbefund für den Verlauf zu dokumentieren, sondern auch, weil diese systemische Erkrankung häufig initial bereits mit einer Funktionseinschränkung oder einem Perikarderguss einhergehen kann. Unter dem Aspekt der möglichen Frühtoxizität und als Ausgangsbefunderhebung soll zeitgleich ein 12-Kanal-EKG geschrieben werden. Die weiteren Untersuchungen müssen die initialen Befunde berücksichtigen. Routinemäßig sollen diese aber wenige Tage nach dem Tag 29 erfolgen, um mögliche Nebeneffekte der Anthrazyklingabe zu erfassen (■ Abb. 4).

Zwischen Block I und Block II liegt eine Zeit von einigen Monaten, in der die Therapie ohne Anthrazykline weitergeführt wird. Danach wird in denselben Abständen wie im Block I Doxorubicin verabreicht. Deswegen sollen die Echokardiographie und das EKG vor dem Block und kurz nach dem Tag 29 durchgeführt werden (■ Abb. 5).

Statement: Kardiologische Kontrollen während der ALL-Therapie (Beispiel: AIEOP-BFM ALL 2009)

- Kardiologische Untersuchung (Echokardiographie und 12-Kanal EKG) bei Diagnose
- Kontrolle von Echokardiogramm und EKG wenige Tage nach Block I
- Block II: Echokardiogramm und EKG am Tag 0 und wenige Tage nach dem Blockende

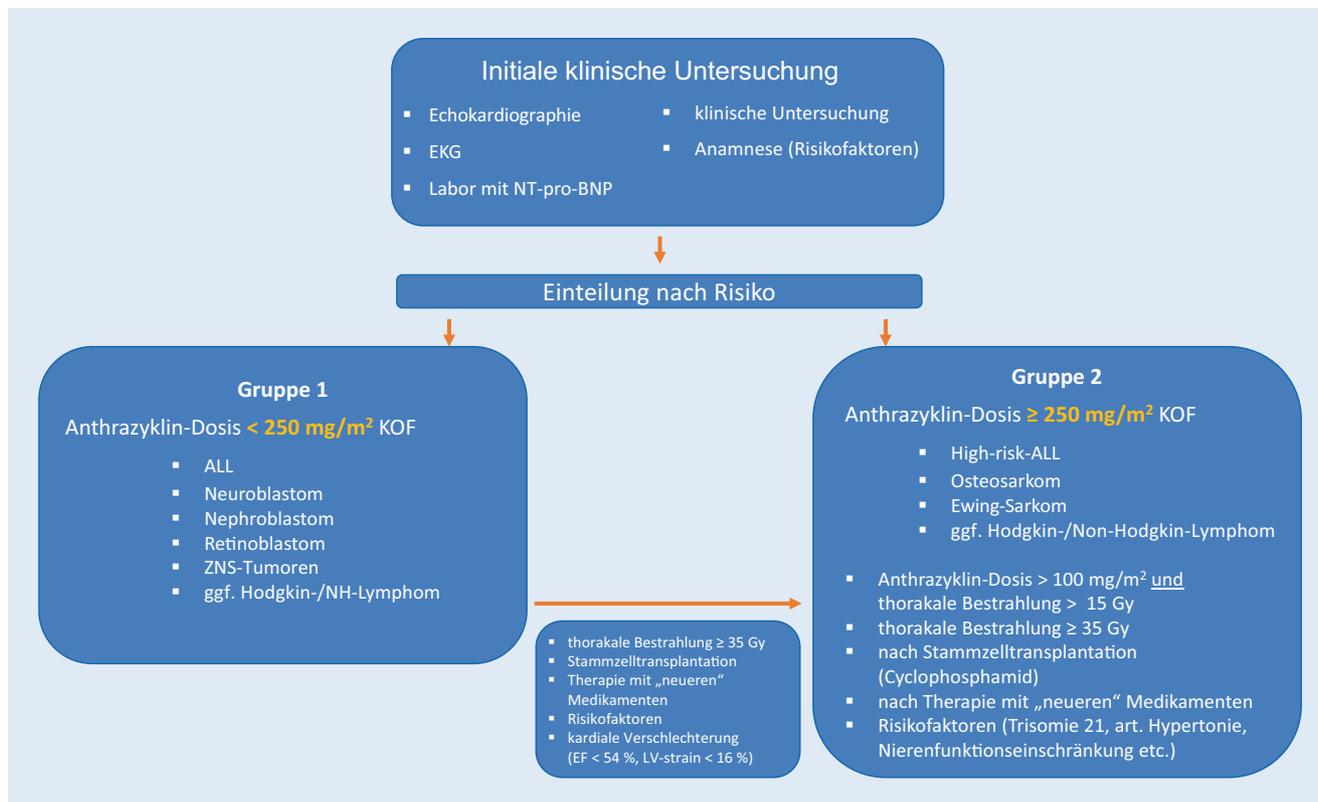


Abb. 5 ▲ Risikoeinteilung. Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis

In den neueren Therapiestrategien finden TKI, immuntherapeutische Optionen (z. B. monoklonale Antikörper, modifizierte T-Zellen) Anwendung. Die potenzielle Kardiotoxizität dieser Anwendungen muss beachtet werden.

Chronisch: Kontrollintervalle im Langzeit-Follow-up

Die langfristige Betreuung von Kindern und Jugendlichen nach der Therapie der onkologischen Krankheit ist auf mehreren Ebenen eine wichtige Herausforderung. Im Hinblick auf das frühe Erkennen einer kardialen Dysfunktion wurden einige Vorschläge formuliert. Das Ziel war, abgestimmte Empfehlungen zu verfassen. Dies erfolgte in Nordamerika, Großbritannien und den Niederlanden. Es gibt Unterschiede in der Definition der Risikogruppen und der Untersuchungsintervalle [160, 161].

Eine frühe Veröffentlichung ist die von Steinherz et al. aus dem Jahr 1992 [162]: „Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy“. Darin werden die Echokardiographie (M-Mode und 2D), das EKG, die Radionu-

klidangiographie und eine Herzmuskelbiopsie als Untersuchungen vorgeschlagen. Die Risikostratifizierung erfolgte in Abhängigkeit von der Höhe der Anthrazyklindosis (< oder > 300 mg/m² KOF) und der Intensität der Bestrahlung. Nach Beendigung der Therapie sollten bei normalen Befunden eine Echokardiographie und EKG alle 2 Jahre durchgeführt werden, ein 24-h-EKG alle 5 Jahre. Bei Auffälligkeiten sollten die Kontrollintervalle jährlich stattfinden (Tab. 8).

Ein schottisches Netzwerk schlug bei Patienten mit Risiken Kontrollen alle 2 bis 3 Jahre vor, legte sich bei der Dauer der Nachsorge aber nicht fest [151]. Ein internationales Konsortium mit dem Ziel der Harmonisierung der Nachsorge empfiehlt ein lebenslanges echokardiographisches Screening, beginnend 2 Jahre nach dem Therapieende. Die Intervalle sollten – in Abhängigkeit von der Anthrazyklindosis und der Bestrahlung – zwischen einem und 5 Jahre betragen [160]. Die Children’s Oncology Group [20] nimmt eine Einteilung nach der Anthrazyklindosis (keine Gabe, < 250 mg/m² KOF oder ≥ 250 mg/m² KOF) und/oder der Bestrahlung vor (< 15 Gy,

15–35 Gy, > 35 Gy) vor. Je nach Risiko soll alle 2 bis 5 Jahre eine Echokardiographie oder eine äquivalente Untersuchung erfolgen.

Die grundsätzliche Frage nach dem Sinn, dem Inhalt und der Dauer von routinemäßigen Screeninguntersuchungen wird gestellt [163, 164]. Das beinhaltet die Frage nach der Intensität und Häufigkeit, aber auch nach der Konsequenz. Anhand der Daten von 333 Überlebenden einer onkologischen Erkrankung sollten der Nutzen der Echokardiographie, die Identifizierung von Risikofaktoren und deren klinischer Nutzen für die Zukunft beschrieben werden. Die Fragestellung konnte mit der Studie nicht eindeutig beantwortet werden. Die Verbesserung der Datenlage wurde als Ziel formuliert.

Die „International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group“ hat nach den üblichen Evidenzkriterien eine Empfehlung zum Screening der Kardiomyopathie nach kardiotoxischer Therapie (Anthrazyklin und/oder Bestrahlung) formuliert [37, 160]. Es werden 10 Empfehlungen abgegeben, die je nach Evidenz als stark, moderat und

Tab. 8 Kardiales Screening in der Nachsorge in Abhängigkeit von der Toxizität [20]		
Echokardiographische Untersuchung (oder vergleichbare bildgebende Untersuchung zur Evaluation der Herzfunktion)		
Empfohlene Häufigkeit eines Echokardiogramms		
Anthrazyklindosis ^a	Strahlendosis ^b	Screeninghäufigkeit
Keine	< 15 Gy oder keine	Nie
	≥ 15 bis < 35 Gy	Alle 5 Jahre
	≥ 35 Gy	Alle 2 Jahre
< 250 mg/m ² KOF	< 15 Gy oder keine	Alle 5 Jahre
	≥ 15 Gy	Alle 2 Jahre
≥ 250 mg/m ² KOF	Jede oder keine	Alle 2 Jahre

^aDoxorubicin isotoxisches Dosisäquivalent
^bBezieht sich auf die Strahlendosis, die das Herz treffen konnte (bei Bestrahlung von Brust, Bauch oder Wirbelsäule, Ganzkörperbestrahlung)
EKG (einschließlich Bestimmung des QTc-Intervalls); zu Beginn des Follow-up, Wiederholung je nach klinischer Notwendigkeit

schwach graduiert wurden. Das Risiko für eine Schädigung wird ebenfalls in hoch, moderat und niedrig eingeteilt. Für Hochrisikopatienten wird empfohlen, spätestens 2 Jahre nach dem Therapieende mit dem Screening zu beginnen, dann 5 Jahre danach. Im weiteren Verlauf sollen die Untersuchungen alle 5 Jahre stattfinden. Schwächer ist die Empfehlung dafür, ob häufiger untersucht werden soll, oder ob die Kontrollen lebenslang fortgeführt werden. Für die mittleren und niedrigen Risikogruppen werden diese Vorschläge in abgeschwächter Form („may be reasonable“) formuliert. Diese Langzeitnachsorgeempfehlungen wurden für den deutschsprachigen Raum angepasst [165].

Insgesamt besteht bei der Frage nach dem routinemäßigen Screening ein Dilemma. Bei systematischer Nachsorge entstehen Kosten; unnötige Untersuchungen erfolgen. Andererseits handelt es sich um schwere Systemerkrankungen, das Risiko einer kardialen Noxe wird nie gleich 0 sein, neue potenziell toxische Medikamente kommen dazu, und es bestehen immer noch Defizite im Hinblick auf belastbare Daten. Unter diesen Aspekten ist es sinnvoll, prospektiv und systematisch gut zu dokumentierende Screeninguntersuchungen durchzuführen. Dies erfolgt an einer Patientengruppe, die in jungem Alter einer erheblichen gesundheitlichen Belastung ausgesetzt wird. Ähnlich wie in den onkologischen Therapieprotokollen mit verschiedenen Therapiegruppen wird man dann auch zu belastbaren Risikostratifikationen bezüglich der kardialen Situa-

tion kommen können. Entscheidend ist des Weiteren, dass diese Informationen im Rahmen der Transition weitergegeben werden. Aus praktischen Gründen, auch um Drop-outs zu vermeiden, sollen alle Patienten nach einer Krebstherapie regelmäßig und systematisch kardiologisch untersucht werden, beginnend 3 und 6 Monate nach dem Therapieende, dann jährlich. Die Daten sollen konsequent gesammelt werden (z. B. in einem Register).

In unserem Positionspapier empfehlen wir die Einteilung in 2 Gruppen. Patienten der Gruppe 2 haben ein erhöhtes Risiko für kardiale Nebenwirkungen. Die Einteilung erfolgt primär aufgrund der zu erwartenden kumulativen Menge an Anthrazyklinen. Im Fall einer im Verlauf der Therapie erforderlichen zusätzlichen Anthrazyklingabe, wie z. B. bei High-risk-ALL, einer erforderlichen thorakalen Bestrahlung größer 15 Gy, einer Stammzelltransplantation (mit vorangegangener Cyclophosphamidgabe) oder einer kardialen Verschlechterung erfolgt ein Wechsel des Patienten in die Gruppe 2. Auch bei Vorhandensein von Risikofaktoren sollte großzügig gewechselt werden.

Unter der aktuellen Therapie sollte bei beiden Gruppen eine kardiologische Kontrolle vor jedem Chemoblock erfolgen. Bei Patienten der Gruppe 2 sollte, falls die Abstände zwischen den Blöcken zu groß sind (> 2 Monate), eine Kontrolle eine Woche nach der Beendigung des Therapieblocks ergänzt werden. Je nach Befundauffälligkeit sollten die Kontrollen individuell angepasst werden.

In der Nachsorge sollte routinemäßig nach 3 und 6 Monaten kontrolliert werden. Bei Gruppe 1 sind danach jährliche Kontrollen ausreichend. Bei Erkrankten, die keine Anthrazykline bekommen haben, sind im Verlauf auch 2-jährliche Kontrollen vertretbar. Bei Gruppe 2 sollten im Fall von Auffälligkeiten weiterhin (3-) bis 6-monatliche Kontrollen erfolgen. Sind die Befunde normwertig, empfehlen wir jährliche Kontrollen. Beide Gruppen sollten auch über die Transition hinaus lebenslange Kontrollen erhalten (■ Abb. 6).

Statement: Kardiologische Kontrollintervalle in der Nachsorge

- Patienten nach der Therapie einer onkologischen Erkrankung im Kindesalter haben lebenslange kardiovaskuläre Risiken
- Nachsorgeempfehlungen existieren
- Defizite in der Kenntnis müssen beseitigt werden
- Kardiale Nachuntersuchungen sollen standardisiert und dokumentiert (z. B. in Registern) erfolgen
 - 3 und 6 Monate nach Therapieende
 - Dann jährlich

Transition

Sicht des „Erwachsenen“-Kardiologen

Die kardiale Noxe nach der Therapie einer Krebserkrankung im Kindesalter kann sich noch Jahrzehnte später auswirken und zu schwerwiegenden Problemen führen. Deswegen ist es erforderlich, die Diagnose und durchgeführte Therapie zu dokumentieren. Dies gilt auch für die Verlaufsuntersuchungen. Ein Transitionskonzept und evidenzbasierte Screeningprotokolle sind unabdingbar [160, 161]. Bisherige Empfehlungen schlagen einen Beginn der kardiologischen Nachsorge 12 Monate nach dem Therapieende vor, dann spätestens in 5-jährigen Abständen [160].

Die Aufgabe im pädiatrischen Bereich liegt darin, alle nötigen Informationen zur Transition mitzugeben, einschließlich der Empfehlungen über die Struktur der Nachsorge. Eine sinnvolle Grundlage ist, dass die Untersuchung der Patienten nach einem abgestimmten, einheitlichen Standardprotokoll erfolgt. Es muss alles getan werden, damit die pädiatrischen Patienten im Follow-up nicht verloren gehen.

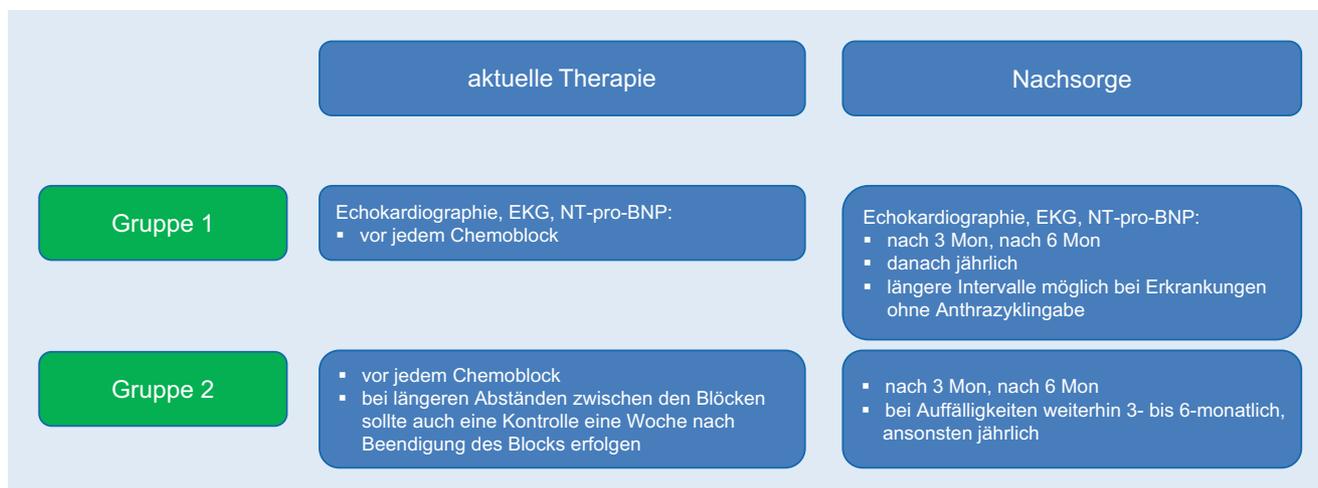


Abb. 6 ▲ Untersuchungsintervalle

Rechtzeitig muss die Transition mit allen Dokumenten sowie der zeitlichen und evtl. örtlichen Empfehlung zur kardiologischen Nachsorge besprochen werden. Dazu stehen zunehmend spezialisierte Strukturen (z. B. klinische Zentren, kardiologisch-ambulante Ambulanzen) zur Verfügung. Ein enger Austausch zwischen dem pädiatrischen und dem Erwachsenen-Kardiologen ist ideal.

Gemeinsame Strukturen zu schaffen, ist eine Voraussetzung für präventive Strategien. Kardiologisch-onkologische Teams sind eine Möglichkeit. Entsprechende Empfehlungen sind publiziert [13, 166–168]. Die Onkologie ist in die lokale kardiologische Struktur einbezogen, da dort die kardiologische Diagnostik vorgehalten wird. Die enge Zusammenarbeit mit der Kinder- und Jugendmedizin ist vorauszusetzen. Idealerweise werden Patienten im Rahmen des Transitionsprozesses mindestens zu Beginn gemeinsam von Pädiater und Erwachsenenmediziner gesehen. Die Größe und Ausstattung des kardiologisch-onkologischen Teams wird von den lokalen Gegebenheiten und Notwendigkeiten abhängen. Dazu gehören auch Fragen nach Patientenzahlen und Ausstattung der Einheit. Da auch fachübergreifende Fragestellungen auftreten werden, ist die Vernetzung von Kardiologie und Onkologie erforderlich. Dazu können Konsultationen, z. B. in existierenden Tumorboards, oder unabhängige Strukturen als kardiologisch-onkologische Konferenzen dienen.

Der Standard für die Nachsorge sollte gemeinsam unter Berücksichtigung der

existierenden Empfehlungen, wie dem ESC-Positionspapier [6], definiert werden.

Sicht des pädiatrischen Onkologen

Die Mehrzahl ehemals krebskranker Kinder befindet sich nach erfolgreicher Krebsbehandlung bis zum 18. Lebensjahr in regelmäßiger kideronkologischer Nachsorge und Betreuung. In vielen Kliniken findet während dieser Zeit, insbesondere mit zunehmendem Abstand zum Therapieende, bereits eine spätfolgenorientierte Nachsorge statt. Beteiligt sind Spezialisten für pädiatrische Kardiologie, Endokrinologie und Pneumologie. An manchen Kliniken verbleiben die Patienten auch über das 18. Lebensjahr hinaus in der Betreuung durch die kideronkologische Sprechstunde, wenn die onkologische Akutnachsorge noch nicht abgeschlossen ist, oder werden an internistische Onkologen übermittelt, die diese Akutnachsorge fortführen.

In die hausärztliche Routinebetreuung werden viele Patienten entlassen, da die Krebserkrankung als geheilt angesehen wird und diesbezüglich keine regelmäßigen Kontrolluntersuchungen mehr notwendig erscheinen. Mit dem immer größer werdenden Wissen über Spätfolgen, die Jahre bis Jahrzehnte nach Abschluss der onkologischen Therapie auftreten können, ist es jedoch essenziell, diese Patienten langfristig zu betreuen, um eine Früherkennung und -behandlung dieser Erkrankungen zu ermöglichen.

Aufgrund der Diversität möglicher Spätfolgen besteht allerdings kein natürliches

Pendant in der internistischen Medizin, da das Spektrum möglicher Spätfolgen nahezu alle Fachdisziplinen berührt. Zudem handelt es sich um junge Erwachsene, die, ähnlich wie bei einer genetischen Prädisposition, ein erhöhtes Risiko für Folgeerkrankungen tragen, dass das der Allgemeinbevölkerung deutlich übersteigt. Die Komplexität in der Betreuung dieser Patienten ist im hausärztlichen Umfeld oft nicht abzubilden, zumal die absolute Zahl dieser Patienten gering ist, sodass viele Hausärzte keine oder nur wenige dieser Patienten betreuen. Als Folge dieser Schwierigkeiten in der Transition ist die Versorgung der erwachsenen Langzeitüberlebenden nach einer Krebserkrankung im Kindesalter in vielen Ländern ungenügend.

Multidisziplinäre Versorgungsstrukturen in Deutschland. Unterschiedliche Versorgungsmodelle wurden entwickelt, um eine langfristige Versorgung der krebskranken Kinder und Jugendlichen zu ermöglichen:

- gemeinsamen Langzeitnachsorge zwischen Hausärzten und onkologischen Zentren,
- hausarztgeführte Modelle und
- multidisziplinäre Nachsorgeteams an großen Kliniken.

Die Zufriedenheit der Patienten mit der angebotenen Versorgung ist maßgeblich von der Koordination der relevanten Untersuchungen, der Kommunikation der beteiligten Ärzte im Team sowie deren Kenntnisse

über Spätfolgen und Langzeitnachsorge abhängig.

An vielen Standorten werden heute multidisziplinäre Teams bevorzugt, die Untersuchungen auf verschiedene Spätfolgen an einem Tag anbieten und zugleich durch die Spezialisierung eine hohe Expertise in der Versorgung dieser Patienten erlangen [169]. Das Kernteam besteht aus einem pädiatrischen Onkologen und einem Internisten; diese werden durch psychosoziale Mitarbeiter und Sprechstundenkoordinatoren unterstützt. In einem Klinikum der Maximalversorgung wird dieses Team um Fachärzte unterschiedlicher Disziplinen, die bei Bedarf konsiliarisch hinzugezogen werden können, ergänzt. Innerhalb dieses Nachsorgeteams kann eine geregelte Transition der Patienten aus der pädiatrisch-onkologischen in die internistische Versorgung gestaltet werden. Hierbei tritt der Pädiater in der klinischen Versorgung, die durch den Internisten übernommen wird, zunehmend in den Hintergrund, begleitet aber in dieser Position auch fortlaufend die Langzeitnachsorge, um die Erkenntnisse über Spätfolgen direkt in die Entwicklung neuer Therapiestudien übernehmen zu können. Ergänzende Maßnahmen wie Lebensstilinterventionen zur Risikoreduktion und Prävention möglicher Spätfolgen können an den Zentren ebenfalls angeboten werden.

Spezialisierte Nachsorgezentren, die an einigen universitären Zentren in Deutschland in den letzten Jahren entstanden sind, arbeiten mit den Hausärzten und untereinander eng zusammen, damit eine qualitativ hochwertige und lückenlose Langzeitnachsorge dieser Patienten gelingt, um Spätfolgen früh zu erkennen, zu behandeln und dem Geheilten ein möglichst normales Leben zu ermöglichen.

Transition verlangt also Planung, Dokumentation und Struktur. Im Jahr 2008 hat eine multidisziplinäre Task Force [170] folgende Kategorien definiert, die berücksichtigt werden sollten:

1. Erfassen des individuellen Risikos der Therapie bezüglich:
 - kumulativer Anthrazyklindosis,
 - Art des verabreichten Anthrazyklins,
 - Strahlenfeld und Strahlendosis;
2. Alter bei Therapie;
3. zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren, z. B. Dyslipidämie, arterielle

Hypertonie, Übergewicht, Rauchverhalten, Familienanamnese;

4. detaillierte Erfassung von Symptomen;
5. Messung der Herzfunktion, immer mit derselben Methode und standardisiert;
6. Beratung zur alltäglichen Lebensführung (z. B. körperliche Aktivität, Ernährung);
7. Herzfunktion während der Schwangerschaft und/oder Narkose überwachen.

Statement: Transition

- Eine gut vorbereitete, strukturierte Transition soll erfolgen
- Die Krankengeschichte und das individuelle Risiko sollen dokumentiert sein
- Ablauf der Transition und Strukturen sollen organisiert sein, dies im interdisziplinären Ansatz
- Kardiologische Untersuchungsmethoden und Termine sollen interdisziplinär festgelegt werden

Schlussfolgerungen

Im ESC-Positionspapier steht zum Thema Kardioonkologie „cure is not enough“ [6]. In einer pädiatrischen Publikation wird als Titel die Frage gestellt „Sind die Geheilten auch gesund?“ [171].

Unter dem Aspekt der Kardiotoxizität sind viele Geheilte nicht gesund. Nachdem mittlerweile 85 % der im Kindesalter Erkrankten überleben und erwachsen werden, muss man sowohl in die Vergangenheit zurück als auch in die Zukunft blicken, um zu klären, wie man mit den schon vorprogrammierten negativen Folgen umgeht bzw. wie man diese ab jetzt verhindern kann.

Das Risiko durch kardiovaskuläre Schädigung schwer zu erkranken, ist höher als das Risiko eines erneuten Tumorleidens bzw. -rezidivs. Dieser Tatsache muss Rechnung getragen werden, v. a., indem die verschiedenen Fachgruppen über ihren Tellerrand schauen und zusammenarbeiten.

Aus kardiologischer Sicht muss die kardiologische Diagnostik im Rahmen der Therapie und Nachsorge deutlich verbessert werden. Dazu gehören eine Veränderung des Bewusstseins bei Kardiologen und Onkologen sowie eine verbesserte, standardisierte Diagnostik, Dokumentation, Terminierung der Nachuntersuchungen und der

Transition von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin. Dieses Prozedere muss interdisziplinär abgestimmt und auch den verschiedenen Behandlern bekannt sein.

Die oft übliche Bestimmung der EF reicht nicht aus. Eine Veränderung des Bewusstseins bei Kardiologen und Onkologen sowie eine verbesserte, standardisierte Diagnostik, Dokumentation, Terminierung der Nachuntersuchungen und der Transition der pädiatrisch-onkologischen Patienten ist zu fordern. Erkrankung, Therapie (v. a. die Anthrazyklindosis und thorakale Bestrahlung) und Risikofaktoren müssen bekannt sein. Auf eine arterielle Hypertonie und Nierenfunktionsstörungen muss geachtet werden. Das Prozedere muss interdisziplinär abgestimmt und auch den verschiedenen Behandlern bekannt sein.

Diese Themen sind mit diesem Positionspapier angegangen worden. An der Weiterentwicklung müssen die Arbeitsgemeinschaften und die Fachgesellschaften gemeinsam arbeiten.

Da es nötig ist, auch neue, klinische und wissenschaftliche Expertise zu generieren, muss besprochen werden, wie Resultate erfasst und wann Proben, die teilweise sowieso entnommen werden, gesammelt werden (z. B. Biomarker). Es ist zu überlegen, wie vorhandene Strukturen (Studienleitungen der GPOH, Kinderkrebsregister, Strukturen der DGPK wie das Kompetenznetzwerk angeborene Herzfehler, Biobanken) genutzt können.

In den onkologischen Protokollen werden Risikogruppen definiert, Behandlungswege modifiziert. Warum können nicht auch kardiologische Befunde und Fragestellungen mitevaluiert werden? Dies hätte große Bedeutung für die Identifizierung von möglichen Risiken. Ein beispielhafter Ansatz ist die niederländische LATER-Card-Studie [9].

Es wäre für die Kinder wertvoll, wenn es gelänge, eine konstruktive Strategie über alle Grenzen hinaus zu entwickeln.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Ulrich Neudorf

Klinik für Kinderheilkunde III, Bereich pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler, Universitätsklinik Essen
Essen, Deutschland
stattald@posteo.de

Dr. med. Martin Schöber

Kinderkardiologische Abteilung, Universitätsklinikum Erlangen
Loschgstraße 15, 91054 Erlangen, Deutschland
martin.schoeber@kepleruniklinikum.at
martinschoeber@gmail.com

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. U. Neudorf, A. Schönecker, C. Apitz, D. Koch, I. Voges, T. Rassaf, T. Langer, D. Reinhardt, O. Zolk und M. Schöber, geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Scholz-Kreisel P et al (2018) Second malignancies following childhood cancer treatment in Germany from 1980 to 2014. *Dtsch Arztebl Int* 115(23):385–392
- Erdmann F et al (2020) German childhood cancer registry—annual report 2019 (1980–2018). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical

- Center of the Johannes Gutenberg University, Mainz
- Dillenburg RF, Nathan P, Mertens L (2013) Educational paper: decreasing the burden of cardiovascular disease in childhood cancer survivors: an update for the pediatrician. *Eur J Pediatr* 172(9):1149–1160
- Lipshultz SE, Adams MJ (2010) Cardiotoxicity after childhood cancer: beginning with the end in mind. *J Clin Oncol* 28(8):1276–1281
- Shrestha S et al (2021) Radiation therapy related cardiac disease risk in childhood cancer survivors: updated dosimetry analysis from the childhood cancer survivor study. *Radiother Oncol* 163:199–208
- Zamorano JL et al (2016) 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines: the task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European society of cardiology (ESC). *Eur Heart J* 37(36):2768–2801
- Lipshultz SE et al (2013) Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American heart association. *Circulation* 128(17):1927–1995
- Rassaf T et al (2020) Onco-cardiology: consensus paper of the German cardiac society, the German society for pediatric cardiology and congenital heart defects and the German society for hematology and medical oncology. *Clin Res Cardiol* 109(10):1197–1222
- Leerink JM et al (2020) Diagnostic tools for early detection of cardiac dysfunction in childhood cancer survivors: methodological aspects of the Dutch late effects after childhood cancer (LATER) cardiology study. *Am Heart J* 219:89–98
- Mertens AC et al (2001) Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 19(13):3163–3172
- Oeffinger KC et al (2006) Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 355(15):1572–1582
- van der Pal HJ et al (2012) High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 30(13):1429–1437
- Trachtenberg BH et al (2011) Anthracycline-associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Pediatr Cardiol* 32(3):342–353
- Lefrak EA et al (1973) A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 32(2):302–314
- Von Hoff DD et al (1979) Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 91(5):710–717
- Wojnowski L et al (2005) NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation* 112(24):3754–3762
- Lipshultz SE et al (1991) Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 324(12):808–815
- Cardinale D et al (2015) Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 131(22):1981–1988
- Thompson GE, Wright PP (2019) Cardiac toxicity and anthracyclines: mechanism, interventions, and the trouble with troponin. *J Adv Pract Oncol* 10(4):360–366
- Children's Oncology Group (2018) Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. Version 5.0, October 2018. <https://www.survivorshipguidelines.org/2018>
- <https://ccss.stjude.org/tools-documents/calculators-other-tools/ccss-cardiovascular-risk-calculator.html>
- Feijen EAM et al (2019) Derivation of anthracycline and anthraquinone equivalence ratios to doxorubicin for late-onset cardiotoxicity. *JAMA Oncol* 5(6):864–871
- Cario G, Möricke A et al (2021) Neue Strategien zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit akuter lymphoblastischer Leukämie. *Monatsschr Kinderheilkd* 169:20–29
- Brown P et al (2020) Pediatric acute lymphoblastic leukemia, version 2.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 18(1):81–112
- Dulery R et al (2021) Early cardiac toxicity associated with post-transplant cyclophosphamide in allogeneic stem cell transplantation. *JACC CardioOncol* 3(2):250–259
- Smith SM et al (2021) Patterns of surveillance for late effects of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in survivors of pediatric Philadelphia chromosome positive leukemias. *BMC Cancer* 21(1):474
- Moslehi JJ, Deiner M (2015) Tyrosine kinase inhibitor-associated cardiovascular toxicity in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 33(35):4210–4218
- Cirmi S et al (2020) Cardiovascular toxicity of tyrosine kinase inhibitors used in chronic myeloid leukemia: an analysis of the FDA adverse event reporting system database (FAERS). *Cancers (Basel)* 12(4):826. <https://doi.org/10.3390/cancers12040826>
- Sin CF, Man PM (2021) The role of proteasome inhibitors in treating acute lymphoblastic leukaemia. *Front Oncol* 11:802832
- Horton TM et al (2019) Bortezomib reinduction chemotherapy in high-risk ALL in first relapse: a report from the children's oncology group. *Br J Haematol* 186(2):274–285
- Chari A et al (2018) Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma clinical trials. *Blood Adv* 2(13):1633–1644
- Russell S (2015) Serial echocardiographic assessment of patients (pts) with relapsed multiple myeloma (RMM) receiving carfilzomib and dexamethasone (Kd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd): a substudy of the phase 3 endeavor trial (NCT01568866)
- Lendvai N et al (2015) Biomarkers of cardiotoxicity among multiple myeloma patients subsequently treated with proteasome inhibitor therapy
- Das A et al (2022) Cardiotoxicity as an adverse effect of immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors in multiple myeloma: a network meta-analysis of randomized clinical trials. *Hematol Oncol* 40(2):233–242
- Mahmood SS et al (2018) Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 71(16):1755–1764
- Ganatra S, Neilan TG (2018) Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Oncologist* 23(8):879–886
- Armenian SH et al (2018) Cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: insights into epidemiology, pathophysiology, and prevention. *J Clin Oncol* 36(21):2135–2144
- Armstrong GT et al (2013) Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 31(29):3673–3680

39. Gibson TM et al (2017) Blood pressure status in adult survivors of childhood cancer: a report from the St. Jude lifetime cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 26(12):1705–1713
40. Ward E et al (2014) Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 64(2):83–103
41. Ryan TD, Nagarajan R, Godown J (2019) Pediatric cardio-oncology: development of cancer treatment-related cardiotoxicity and the therapeutic approach to affected patients. *Curr Treat Options Oncol* 20(7):56
42. Vandecruys E et al (2012) Late cardiotoxicity after low dose of anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Cancer Surviv* 6(1):95–101
43. Sorensen K et al (1997) Anthracycline dose in childhood acute lymphoblastic leukemia: issues of early survival versus late cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 15(1):61–68
44. Paulides M et al (2006) Prospective longitudinal evaluation of doxorubicin-induced cardiomyopathy in sarcoma patients: a report of the late effects surveillance system (LESS). *Pediatr Blood Cancer* 46(4):489–495
45. Nysom K et al (1998) Relationship between cumulative anthracycline dose and late cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 16(2):545–550
46. Aminkeng F et al (2016) Recommendations for genetic testing to reduce the incidence of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Br J Clin Pharmacol* 82(3):683–695
47. Leger K et al (2015) Subclinical cardiotoxicity in childhood cancer survivors exposed to very low dose anthracycline therapy. *Pediatr Blood Cancer* 62(1):123–127
48. Contreras CF et al (2021) Clinical utilization of blinatumomab and inotuzumab immunotherapy in children with relapsed or refractory B-acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 68(1):e28718
49. Wolf CM et al (2020) Subclinical cardiac dysfunction in childhood cancer survivors on 10-years follow-up correlates with cumulative anthracycline dose and is best detected by cardiopulmonary exercise testing, circulating serum biomarker, speckle tracking echocardiography, and tissue doppler imaging. *Front Pediatr* 8:123
50. Dorup I et al (2004) Prospective longitudinal assessment of late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: the role of diastolic function. *Heart* 90(10):1214–1216
51. Rajapreyar P et al (2016) Tissue Doppler imaging and focal, late-onset anthracycline-induced cardiovascular disease in long term survivors of childhood cancer: a research article. *J Clin Diagn Res* 10(8):SC1–4
52. Ganame J et al (2007) Acute cardiac functional and morphological changes after anthracycline infusions in children. *Am J Cardiol* 99(7):974–977
53. Venturelli F et al (2018) Tissue Doppler imaging for anthracycline cardiotoxicity monitoring in pediatric patients with cancer. *Cardiooncology* 4:6
54. Lenzhofer R et al (1983) Noninvasive methods for the early detection of doxorubicin-induced cardiomyopathy. *J Cancer Res Clin Oncol* 106(2):136–142
55. Ramos A et al (1976) Echocardiographic evaluation of adriamycin cardiotoxicity in children. *Cancer Treat Rep* 60(9):1281–1284
56. Colan SD, Borow KM, Neumann A (1984) Left ventricular end-systolic wall stress-velocity of fiber shortening relation: a load-independent index of myocardial contractility. *J Am Coll Cardiol* 4(4):715–724
57. Christopher T (2015) Cardiac imaging technology in cardio-oncology. In: Baron-Esquivias Gonzalo AR (Hrsg) *Cardiac management of oncology patients*. Springer, Switzerland
58. Thavendiranathan P et al (2013) Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 61(1):77–84
59. Loar RW et al (2020) Improving reproducibility of left ventricular ejection fraction in pediatric oncology patients: less is more. *Int J Cardiovasc Imaging* 36(10):1887–1895
60. Tran JC et al (2016) Automated functional imaging by 2D speckle tracking echocardiography reveals high incidence of abnormal longitudinal strain in a cohort of pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer* 63(6):1075–1080
61. Soliman OI et al (2008) Accuracy and reproducibility of quantitation of left ventricular function by real-time three-dimensional echocardiography versus cardiac magnetic resonance. *Am J Cardiol* 102(6):778–783
62. Jenkins C et al (2004) Reproducibility and accuracy of echocardiographic measurements of left ventricular parameters using real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 44(4):878–886
63. Friedberg MK et al (2010) Validation of 3D echocardiographic assessment of left ventricular volumes, mass, and ejection fraction in neonates and infants with congenital heart disease: a comparison study with cardiac MRI. *Circ Cardiovasc Imaging* 3(6):735–742
64. Zhou X et al (2016) Feasibility of automated three-dimensional rotational mechanics by real-time volume transthoracic echocardiography: preliminary accuracy and reproducibility data compared with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 29(1):62–73
65. Simpson J et al (2017) Three-dimensional echocardiography in congenital heart disease: an expert consensus document from the European association of cardiovascular imaging and the American society of echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 30(1):1–27
66. Krell K et al (2018) Real-time three-dimensional echocardiography of the left ventricle-pediatric percentiles and head-to-head comparison of different contour-finding algorithms: a multicenter study. *J Am Soc Echocardiogr* 31(6):702–711.e13
67. Santoro C et al (2017) 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: a balance with feasibility. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 18(8):930–936
68. Ylanen K et al (2014) Three-dimensional echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging in the screening of long-term survivors of childhood cancer after cardiotoxic therapy. *Am J Cardiol* 113(11):1886–1892
69. Cheung YF et al (2010) Left ventricular myocardial deformation and mechanical dyssynchrony in children with normal ventricular shortening fraction after anthracycline therapy. *Heart* 96(14):1137–1141
70. Stapleton GE et al (2007) Evaluation of longitudinal ventricular function with tissue Doppler echocardiography in children treated with anthracyclines. *J Am Soc Echocardiogr* 20(5):492–497
71. Leitman M et al (2004) Two-dimensional strain—a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 17(10):1021–1029
72. Farsalinos KE et al (2015) Head-to-head comparison of global longitudinal strain measurements among nine different vendors: the EACVI/ASE inter-vendor comparison study. *J Am Soc Echocardiogr* 28(10):1171–1181.e2
73. Unlu S et al (2021) Inter-vendor variability in strain measurements depends on software rather than image characteristics. *Int J Cardiovasc Imaging* 37(5):1689–1697
74. Dobson R et al (2021) BSE and BCOS guideline for transthoracic echocardiographic assessment of adult cancer patients receiving anthracyclines and/or trastuzumab. *JACC CardioOncol* 3(1):1–16
75. Lyon AR et al (2022) 2022 ESC guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European hematology association (EHA), the European society for therapeutic radiology and oncology (ESTRO) and the international cardio-oncology society (IC-OS). *Eur Heart J* 43(41):4229–4361
76. Plana JC et al (2014) 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. *J Am Soc Echocardiogr* 27(9):911–939
77. Mavinkurve-Groothuis AM et al (2013) Myocardial 2D strain echocardiography and cardiac biomarkers in children during and shortly after anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukaemia (ALL): a prospective study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 14(6):562–569
78. Pourier MS et al (2020) Myocardial 2D strain during long-term (>5 years) follow-up of childhood treated survivors of acute lymphoblastic leukemia treated with anthracyclines. *Am J Cardiol* 127:163–168
79. Poterucha JT et al (2012) Changes in left ventricular longitudinal strain with anthracycline chemotherapy in adolescents precede subsequent decreased left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 25(7):733–740
80. Yazaki K et al (2018) In-depth insight into the mechanisms of cardiac dysfunction in patients with childhood cancer after anthracycline treatment using layer-specific strain analysis. *Circ J* 82(3):715–723
81. Yu HK et al (2013) New three-dimensional speckle-tracking echocardiography identifies global impairment of left ventricular mechanics with a high sensitivity in childhood cancer survivors. *J Am Soc Echocardiogr* 26(8):846–852
82. Lai WW (2022) Echocardiography in pediatric and congenital heart disease, S 116–146
83. Eidem BW (2021) Echocardiography in pediatric and adult congenital heart disease
84. Cantinotti M et al (2022) Normal values and patterns of normality and physiological variability of mitral and tricuspid inflow pulsed doppler in healthy children. *Healthcare (Basel)* 10(2):355
85. Koestenberger M et al (2015) Longitudinal systolic left ventricular function in preterm and term neonates: reference values of the mitral annular plane systolic excursion (MAPSE) and calculation of z-scores. *Pediatr Cardiol* 36(1):20–26
86. Koestenberger M et al (2014) Reference values of the mitral annular peak systolic velocity (Sm) in 690 healthy pediatric patients, calculation of Z-score values, and comparison to the mitral annular plane systolic excursion (MAPSE). *Echocardiography* 31(9):1122–1130
87. Romanowicz J et al (2023) Pediatric normal values and Z score equations for left and right ventricular strain by two-dimensional speckle-tracking echocardiography derived from a large

- cohort of healthy children. *J Am Soc Echocardiogr* 36(3):310–323. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2022.11.006>
88. Neilan TG et al (2012) Left ventricular mass in patients with a cardiomyopathy after treatment with anthracyclines. *Am J Cardiol* 110(11):1679–1686
 89. Gulati G et al (2016) Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J* 37(21):1671–1680
 90. Pituskin E et al (2017) Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MANTICORE 101-breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 35(8):870–877
 91. Moody WE et al (2015) Variability in cardiac MR measurement of left ventricular ejection fraction, volumes and mass in healthy adults: defining a significant change at 1 year. *Br J Radiol* 88(1049):20140831
 92. Drafts BC et al (2013) Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 6(8):877–885
 93. Pignatelli RH et al (2015) Abnormal myocardial strain indices in children receiving anthracycline chemotherapy. *Pediatr Cardiol* 36(8):1610–1616
 94. Ong G et al (2018) Myocardial strain imaging by cardiac magnetic resonance for detection of subclinical myocardial dysfunction in breast cancer patients receiving trastuzumab and chemotherapy. *Int J Cardiol* 261:228–233
 95. Jolly MP et al (2017) Automated assessments of circumferential strain from cine CMR correlate with LVEF declines in cancer patients early after receipt of cardio-toxic chemotherapy. *J Cardiovasc Magn Reson* 19(1):59
 96. Toro-Salazar OH et al (2013) Occult cardiotoxicity in childhood cancer survivors exposed to anthracycline therapy. *Circ Cardiovasc Imaging* 6(6):873–880
 97. Wang J et al (2008) Identification of chronic myocardial infarction with extracellular or intravascular contrast agents in magnetic resonance imaging. *Acta Pharmacol Sin* 29(1):65–73
 98. Inoue S et al (1999) The contributory role of interstitial water in Gd-DTPA-enhanced MRI in myocardial infarction. *J Magn Reson Imaging* 9(2):215–219
 99. O'Hanlon R et al (2010) Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 56(11):867–874
 100. ElSaiedi Setal (2017) Delayed myocardial enhancement in pediatric hypertrophic cardiomyopathy: correlation with LV function, echocardiography, and demographic parameters. *Pediatr Cardiol* 38(5):1024–1031
 101. Lightfoot JC et al (2010) Novel approach to early detection of doxorubicin cardiotoxicity by gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging in an experimental model. *Circ Cardiovasc Imaging* 3(5):550–558
 102. Lunning MA et al (2015) Cardiac magnetic resonance imaging for the assessment of the myocardium after doxorubicin-based chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 38(4):377–381
 103. Moon JC et al (2013) Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a society for cardiovascular magnetic resonance (SCMR) and CMR working group of the European society of cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson* 15:92
 104. Taylor AJ et al (2016) T1 mapping: basic techniques and clinical applications. *JACC Cardiovasc Imaging* 9(1):67–81
 105. Haslbauer JD et al (2019) CMR imaging biosignature of cardiac involvement due to cancer-related treatment by T1 and T2 mapping. *Int J Cardiol* 275:179–186
 106. Jordan JH et al (2016) Anthracycline-associated T1 mapping characteristics are elevated independent of the presence of cardiovascular comorbidities in cancer survivors. *Circ Cardiovasc Imaging* 9(8):e4325. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.004325>
 107. Mokshagundam D et al (2020) Cardiac changes in pediatric cancer survivors. *J Investig Med* 68(8):1364–1369
 108. Neilan TG et al (2013) Myocardial extracellular volume by cardiac magnetic resonance imaging in patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Am J Cardiol* 111(5):717–722
 109. Tham EB et al (2013) Diffuse myocardial fibrosis by T1-mapping in children with subclinical anthracycline cardiotoxicity: relationship to exercise capacity, cumulative dose and remodeling. *J Cardiovasc Magn Reson* 15:48
 110. Maestrini V et al (2017) Late anthracycline-related cardiotoxicity in low-risk breast cancer patients. *J Am Coll Cardiol* 69(20):2573–2575
 111. Kimball A et al (2018) Late characterisation of cardiac effects following anthracycline and trastuzumab treatment in breast cancer patients. *Int J Cardiol* 261:159–161
 112. Eitel I, Friedrich MG (2011) T2-weighted cardiovascular magnetic resonance in acute cardiac disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 13:13
 113. Messroghli DR et al (2017) Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: a consensus statement by the society for cardiovascular magnetic resonance (SCMR) endorsed by the European association for cardiovascular imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson* 19(1):75
 114. Bohnen S et al (2015) Performance of t1 and t2 mapping cardiovascular magnetic resonance to detect active myocarditis in patients with recent-onset heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 8(6):e3073
 115. Luetkens JA et al (2016) Comprehensive cardiac magnetic resonance for short-term follow-up in acute myocarditis. *J Am Heart Assoc* 5(7):e3603. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003603>
 116. Galan-Arriola C et al (2019) Serial magnetic resonance imaging to identify early stages of anthracycline-induced cardiotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 73(7):779–791
 117. Michel L et al (2020) Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 22(2):350–361
 118. Sawaya H et al (2011) Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol* 107(9):1375–1380
 119. Lipshultz SE et al (2012) Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *J Clin Oncol* 30(10):1042–1049
 120. Cardinale D et al (2004) Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 109(22):2749–2754
 121. Sawaya H et al (2012) Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 5(5):596–603
 122. Cardinale D et al (2006) Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 114(23):2474–2481
 123. Takase H, Dohi Y (2014) Kidney function crucially affects B-type natriuretic peptide (BNP), N-terminal proBNP and their relationship. *Eur J Clin Invest* 44(3):303–308
 124. Hogenhuis J et al (2007) Anaemia and renal dysfunction are independently associated with BNP and NT-proBNP levels in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 9(8):787–794
 125. Wang YD, Chen SX, Ren LQ (2016) Serum B-type natriuretic peptide levels as a marker for anthracycline-induced cardiotoxicity. *Oncol Lett* 11(5):3483–3492
 126. Gupta V et al (2018) Role of ACE inhibitors in anthracycline-induced cardiotoxicity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Blood Cancer* 65(11):e27308
 127. Mavinkurve-Groothuis AM et al (2009) Abnormal NT-pro-BNP levels in asymptomatic long-term survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Pediatr Blood Cancer* 52(5):631–636
 128. Sherief LM et al (2012) Biomarkers and early detection of late onset anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Hematology* 17(3):151–156
 129. Wortman JE et al (1979) Sudden death during doxorubicin administration. *Cancer* 44(5):1588–1591
 130. Friess GG et al (1985) Effects of first-dose doxorubicin on cardiac rhythm as evaluated by continuous 24-hour monitoring. *Cancer* 56(12):2762–2764
 131. Larsen RL et al (1992) Electrocardiographic changes and arrhythmias after cancer therapy in children and young adults. *Am J Cardiol* 70(1):73–77
 132. Massin MM et al (2002) Acute arrhythmogenicity of first-dose chemotherapeutic agents in children. *Med Pediatr Oncol* 39(2):93–98
 133. Mulrooney DA et al (2017) Electrocardiographic abnormalities and mortality in aging survivors of childhood cancer: a report from the St Jude lifetime cohort study. *Am Heart J* 189:19–27
 134. Prineas RJ, Crow RS, Blackburn H (1982) The Minnesota Code manual of electrocardiographic findings. John Wright-PSG, Littleton, MA
 135. Pourier MS et al (2017) Is screening for abnormal ECG patterns justified in long-term follow-up of childhood cancer survivors treated with anthracyclines? *Pediatr Blood Cancer*. <https://doi.org/10.1002/psc.26243>
 136. Dubowy KO et al (2008) A practical and transferable new protocol for treadmill testing of children and adults. *Cardiol Young* 18(6):615–623
 137. Reuter M, Wassermann K (1997) Evaluation of the validity of spirometric parameters in the differentiation of circulatory and ventilatory physical limitation. *Pneumologie* 51(4):353–358
 138. Christiansen JR et al (2015) Impaired exercise capacity and left ventricular function in long-term adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 62(8):1437–1443
 139. Miller AM et al (2013) Exercise capacity in long-term survivors of pediatric cancer: an analysis from the cardiac risk factors in childhood cancer survivors study. *Pediatr Blood Cancer* 60(4):663–668
 140. Cheung AT et al (2021) Parental perspectives on promoting physical activity for their children

- surviving cancer: a qualitative study. *Patient Educ Couns* 104(7):1719–1725
141. Nielsen MKF et al (2020) Effects of a physical activity program from diagnosis on cardiorespiratory fitness in children with cancer: a national non-randomized controlled trial. *BMC Med* 18(1):175
 142. Braam KI et al (2013) Physical exercise training interventions for children and young adults during and after treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD8796
 143. Loeffen EAH et al (2018) The duration of anthracycline infusion should be at least one hour in children with cancer: a clinical practice guideline. *Pediatr Blood Cancer*. <https://doi.org/10.1002/pbc.26867>
 144. van Dalen EC et al (2010) Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD5006
 145. Swain SM et al (1997) Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 15(4):1318–1332
 146. van Dalen EC et al (2011) Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD3917
 147. Asselin BL et al (2016) Cardioprotection and safety of dexrazoxane in patients treated for newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia or advanced-stage lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma: a report of the children's oncology group randomized trial pediatric oncology group 9404. *J Clin Oncol* 34(8):854–862
 148. Tebbi CK et al (2007) Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 25(5):493–500
 149. EMA (2017) 2017 cardioxane EMEA-H-A-13-1453 assessment report
 150. Bansal N et al (2019) Strategies to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer survivors. *Cardiooncology* 5:18
 151. Wallace WH et al (2013) Long term follow-up of survivors of childhood cancer: summary of updated SIGN guidance. *BMJ* 346:f1190
 152. Thompson PD et al (2007) Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American heart association council on nutrition, physical activity, and metabolism and the council on clinical cardiology. *Circulation* 115(17):2358–2368
 153. Sieswerda E et al (2011) Medical interventions for treating anthracycline-induced symptomatic and asymptomatic cardiotoxicity during and after treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD8011
 154. El-Shitany NA et al (2012) Protective effect of carvedilol on adriamycin-induced left ventricular dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Card Fail* 18(8):607–613
 155. Lipshultz SE et al (2002) Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 20(23):4517–4522
 156. Silber JH et al (2004) Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J Clin Oncol* 22(5):820–828
 157. Cheuk DK et al (2016) Medical interventions for treating anthracycline-induced symptomatic and asymptomatic cardiotoxicity during and after treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD8011

Cardiovascular toxicity of the treatment of oncological diseases in children and adolescents. Position paper on aspects of cardiological care and aftercare

Children and adolescents survive a diagnosis of cancer and successful cancer treatment longer than adults; therefore, delayed sequelae of treatment, such as cardiotoxic long-term effects, become increasingly more relevant. Anthracyclines are frequently used in oncological treatment and their acute and chronic cardiotoxicity is well known. They are used in approximately 60% of cancer treatments and are currently the chemotherapeutic agents with the quantitatively highest risk for cardiotoxicity. Other newer drugs and irradiation are an additional sometimes unknown risk for the heart and blood vessels. Apart from cardiomyopathy, this also includes the occurrence of systemic and pulmonary artery hypertension. The risk of late cardiovascular sequelae due to radiotherapy is becoming increasingly better characterized.

Some of the undesired side effects occur first during the course of time, long after the initial treatment of the patients. The delayed sequelae for the heart can initially remain clinically concealed, although a subclinical left ventricular systolic dysfunction is already present. The manifestation of heart failure follows later; however, then the patients are no longer under the care of physicians for pediatrics and adolescent medicine, have reached adulthood and should be under the care of physicians for adults. A structured transition after oncological treatment is therefore essential. In recent years some position papers or guidelines on the topic of cardio-oncology have been published but the pediatric aspect has received little attention. The aim of this position paper is to increase the attention of pediatric cardiologists and oncologists as well as cardiologists and oncologists for adults with respect to this topic. Risk factors for cardiovascular toxicity of the various diseases and treatment protocols are presented and the state of knowledge on avoidance of toxicity and manifest heart failure are described. The focus is on the type and performance of cardiological diagnostics and aftercare.

Keywords

Risk factors · Screening · Anthracyclines · Transition to adult care · Cardio-oncology

158. Akpek M et al (2015) Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 17(1):81–89
159. Rickers C et al (2015) Chronische Herzinsuffizienz im Kindes- und Jugendalter, S2K-Leitlinie, AWMF-Register Nr.: 023-006
160. Armenian SH et al (2015) Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the international late effects of childhood cancer guideline harmonization group. *Lancet Oncol* 16(3):e123–36
161. Armenian SH et al (2014) Screening for cardiac dysfunction in anthracycline-exposed childhood cancer survivors. *Clin Cancer Res* 20(24):6314–6323
162. Steinherz LJ et al (1992) Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the cardiology committee of the children's cancer study group. *Pediatrics* 89(5):942–949
163. van Dalen EC et al (2006) Anthracycline-induced cardiotoxicity: comparison of recommendations for monitoring cardiac function during therapy in paediatric oncology trials. *Eur J Cancer* 42(18):3199–3205
164. Ramjaun A et al (2015) Echocardiographic detection of cardiac dysfunction in childhood cancer survivors: how long is screening required? *Pediatr Blood Cancer* 62(12):2197–2203
165. Gebauer J et al (2020) Guidelines for long-term follow-up after childhood cancer: practical implications for the daily work. *Oncol Res Treat* 43(3):61–69
166. Fiuzza M et al (2016) Organization and implementation of a cardio-oncology program. *Rev Port Cardiol* 35(9):485–494
167. Lancellotti P et al (2019) Cardio-oncology services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J* 40(22):1756–1763
168. Parent S, Pituskin E, Paterson DI (2016) The cardio-oncology program: a multidisciplinary approach to the care of cancer patients with cardiovascular disease. *Can J Cardiol* 32(7):847–851
169. Skinner R, Wallace WH, Levitt G (2007) Long-term follow-up of children treated for cancer: why is it necessary, by whom, where and how? *Arch Dis Child* 92(3):257–260
170. Shankar SM et al (2008) Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: report from the cardiovascular disease task force of the children's oncology group. *Pediatrics* 121(2):e387–96
171. Langer T (2017) Sind die Geheilten auch gesund? *Pädiatrie* 29:18–22