



**Deutsche Gesellschaft für
Pädiatrische Kardiologie und
Angeborene Herzfehler e. V.**

Positionspapier der DGPK

(Beschluss 11.02.2023)

Positionspapier zur kardiovaskulären Toxizität der Therapie onkologischer Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters

-Aspekte der kardiologischen Betreuung und Nachsorge-

Arbeitsgruppen pädiatrische Cardio-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)

Ulrich Neudorf¹ # (DGPK), Anne Schönecker¹ (DGPK), Christian Apitz² (DGPK) Dieter Koch³ (DGPK), Inga Voges⁴ (DGPK), Tienush Rassaf⁵ (DGK), Thorsten Langer⁶ (GPOH), Dirk Reinhardt⁷ (GPOH), Oliver Zolk⁸ (DGKliPha), Martin Schöber⁹ (DGPK)

¹ Klinik für Kinderheilkunde III, Bereich pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler, Universitätsklinik Essen

² Department für pädiatrische Kardiologie, Universitätsklinik Ulm

³ Praxis für Kinderkardiologie, Köln

⁴ Klinik für angeborene Herzfehler und pädiatrische Kardiologie, Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Kiel

⁵ Klinik für Kardiologie und Angiologie, Westdeutsches Herz- und Gefäßzentrum, Universitätsklinik Essen

⁶ Bereich pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Rheumatologie und Immunologie Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Lübeck

⁷ Klinik für Kinderheilkunde III, Pädiatrische Hämatologie/Onkologie, Universitätsklinik Essen

⁸ Institut für Klinische Pharmakologie, Medizinische Hochschule Brandenburg Theodor Fontane, Immanuel Klinik Rüdersdorf

⁹ Kinderkardiologische Abteilung, Universitätsklinikum Erlangen

Korrespondierende Autoren:

Dr. med Ulrich Neudorf

Ehemals Klinik für Kinderheilkunde III, Bereich Kinderkardiologie

Kathagen 46

45239 Essen

E-Mail: stattald@posteo.de

Dr. med. Martin Schöber

Kinderkardiologische Abteilung, Universitätsklinikum Erlangen

Loschgestrasse 15, 91054 Erlangen

E-Mail: martinschoeber@gmail.com

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	6
2 Medikamente in der onkologischen Therapie bei Kindern.....	8
2.1 Häufigkeit der kardialen Toxizität bei verschiedenen Medikamenten.....	8
2.2 Anthrazyklin-bedingte Kardiotoxizität.....	10
2.3 Nicht-Anthrazyklinbedingte Kardiotoxizität.....	13
2.3.1 Alkylantien	14
2.3.2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI)	15
2.3.3 Proteasom-Inhibitoren.....	16
2.3.4 Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI)	16
3 Kardiotoxizität bei verschiedenen Therapieprotokollen	20
4 Risikofaktoren bezüglich Kardiotoxizität	25
5 Screening der Herzfunktion	27
5.1 Echokardiographie	27
5.1.1 Messung der systolischen und diastolischen Funktion	28
5.1.2 2- und 3-dimensionale Messung der linksventrikulären Ejection fraction (LV-EF)	29
5.1.3 Dyssynchronieindizes (LV systolic dyssynchrony index SDI)	31
5.1.4 Tissue Doppler Imaging (TDI).....	32
5.1.5 Deformation imaging (speckle tracking Echokardiographie (STE), 2D- strain)	33
5.1.6 Echokardiographische Untersuchung	39
5.2 Kardiovaskuläres MRT	41
5.3 Biomarker.....	43
5.3.1 Troponin	43
5.3.2 BNP / NT-pro-BNP.....	44
5.4 EKG	46
5.4.1 Akute Toxizität	46

5.4.2 Chronische Toxizität	47
5.5 Belastungsuntersuchungen	49
6 Prävention der Anthrazyklin-Kardiotoxizität	51
6.1 Reduktion der Toxizität zum Zeitpunkt der Therapie	51
6.2 Verhinderung der Progression der kardialen Situation bei eingetretener Toxizität.....	52
6.3 Reduktion des generellen kardiovaskulären Risikos.....	52
7 Medikamentöse Intervention zur Prävention der Herzinsuffizienz	54
8 Kardiologische Kontrolluntersuchungen.....	58
8.1 Akut: Kontrollintervalle während der Chemotherapie	58
8.2 Chronisch: Kontrollintervalle im Langzeit Follow-up	60
9 Transition	66
9.1 Sicht des “Erwachsenen”-Kardiologen	66
9.2 Sicht des pädiatrischen Onkologen	67
10 Schlussfolgerungen.....	70
Literaturverzeichnis.....	72
Abbildungsverzeichnis	81
Tabellenverzeichnis	82

Abkürzungsverzeichnis

AFI	Automated functional imaging
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
BNP	Brain natriuretic Peptide
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CMR	Cardiovascular Magnetic Resonance
ECV	Extracellular Volume fraction
EF	Ejektionsfraktion
FS	Fractional shortening
GLS	Global longitudinal Strain
ICI	Immun-Checkpoint-Inhibitoren
IVSd	Interventrikuläre Septumdicke diastolisch
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVPWd	Linksventrikuläre posteriore Wanddicke diastolisch
LV-EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAPSE	Mitral annular plane systolic excursion
MK	Mitralklappe
NT-pro-BNP	N-terminales Pro – Brain natriuretic Peptide
PAH	Pulmonalarterielle Hypertonie
RS	Radialer Strain
SC	Strain circumferential
SAX	Short axis
SDI	Systolic Dyssynchrony Index
SrL	Strain rate longitudinal
STE	Speckle Tracking Echokardiographie
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TK	Trikuspidalklappe
TDI	Tissue Doppler Imaging
TKI	Tyrosinkinase – Inhibitoren
RT-3DE	Real Time 3 D-Echokardiographie

1 Einleitung

In Deutschland wird bei etwa 2200 Kindern unter 18 Jahren pro Jahr eine onkologische Erkrankung diagnostiziert. Im Deutschen Kinderkrebsregister sind seit 1980 über 45.000 Langzeitüberlebende dokumentiert worden.

Die 5-Jahresüberlebensrate wird mit über 85 % angegeben[1], 82 % überleben ihre Krebserkrankung sogar mindestens 15 Jahre [2]. In den Vereinigten Staaten leben etwa 14,5 Millionen Menschen nach durchgemachter Krebserkrankung. 325.000 davon sind Langzeitüberlebende einer Erkrankung im Kindesalter [3, 4].

Da Kinder und Jugendliche mit nach einer Krebsdiagnose länger als Erwachsene nach der Diagnose leben, 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. Weitere neuere Medikamente, sowie die Bestrahlung, sind ein zusätzliches, zum Teil unbekanntes Risiko für Herz und Gefäße. Dies betrifft über die Kardiomyopathie hinaus auch das Auftreten von system- und pulmonalerterieller 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 in die Betreuung von Medizinern für Erwachsene gelangen. Eine strukturierte Transition nach onkologischer Therapie ist somit essenziell.

In den letzten Jahren sind einige Positionspapiere oder Leitlinien zum Thema Kardio-Onkologie 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 Erwachsenenkardiologen und -onkologen in Hinblick auf dieses Thema zu erhöhen.

Dazu sollen Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Toxizität der verschiedenen Erkrankungen und Therapieprotokolle dargestellt, der Stand der Kenntnis zur Vermeidung von Toxizität und

manifesten Herzinsuffizienz beschrieben werden. Die Art und Durchführung der kardiologischen Diagnostik und Nachsorge stellt den Mittelpunkt dar. Aspekte der Bestrahlung und der Situation nach Knochenmarkstransplantation bei onkologischen Erkrankungen werden nicht bzw. wenig behandelt.

Im Rahmen der Langzeit-Betreuung der Patienten sind viele Fragen unbeantwortet:

- 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 kardiovaskulären Risiko einen Vorteil von einer Screeninguntersuchung?
- Gibt es einen Vorteil und einen Grund für eine frühere Intervention bei Verschlechterung der Herzfunktion in asymptomatischem Zustand?
- Wie soll das Screening aussehen?

Diese Fragen zu klären, erfordert sicher weitere, langfristig angelegte Untersuchungen. Ein Beispiel hierfür ist die LATER-Card Studie verschiedener Zentren in den Niederlanden [9]. 1.900 überlebende Kinder nach onkologischer Erkrankung werden mit 500 Kontrollpatienten verglichen. Daten zur Echokardiographie werden standardisiert erhoben und ausgewertet. Blutparameter, allein 184 Protein-Biomarker, werden gesammelt.

2Medikamente in der onkologischen Therapie bei Kindern

2.1 Häufigkeit der kardialen Toxizität bei verschiedenen Medikamenten

Langzeitüberlebende einer onkologischen Erkrankung und deren Therapie im Kindesalter, zeigen im Vergleich zur Normalbevölkerung das

- 15-fache relative Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen im Sinne einer schweren Herzinsuffizienz,
- 10-fach erhöht ist es für eine koronare Herzkrankheit
- 9-fach für Schlaganfälle

Die Möglichkeit an kardiovaskulären Erkrankungen zu sterben ist insgesamt 8-fach höher [10, 11].

Eine Gruppe von 1362 Kindern mit einer Krebserkrankung, die zwischen 1966 und 1996 in den Niederlanden diagnostiziert wurde und die mindestens 5 Jahre überlebt hatte, wurde im Hinblick auf symptomatische kardiale Ereignisse untersucht. Im Verlauf von 30 Jahren entwickelten 12,5 % eine schwere Herzerkrankung (Herzinsuffizienz), wenn sie Anthrazykline und eine Bestrahlung der Herzregion erhalten haben [12].

Zu den Hauptursachen der kardiovaskulären Spätfolgen zählt die Chemotherapie mit Anthrazyklinen. Trotz der gut dokumentierten dosisabhängigen Toxizität lassen die krankheitsfreien Überlebensraten der Therapieschemata die Anthrazykline enthalten, leider nur wenige Behandlungsalternativen zu, so dass die Mehrheit der pädiatrischen Langzeitüberlebenden während der Behandlung je nach Erkrankung ein Anthrazyklinpräparat erhielt. Die Herausforderung ist, eine Balance zwischen guten Heilungschancen und einer möglichen Schädigung zu finden.

Weiterhin ergänzen neue Medikamente aus der Gruppe der gezielten Krebstherapien einige Therapieprotokolle, vor allem der Patienten mit bislang noch schlechter Prognose, wie z.B. mit Tumorrezidiv, so dass sich neue potenzielle Risikoprofile für kardiovaskuläre Komplikationen ergeben.

Die European Society of Cardiology (ESC) hat die Inzidenzen von Chemotherapie bedingten linksventrikulären Funktionsstörungen für einzelne Arzneistoffe aufgeschlüsselt [Tab. 1]. Diese liegen zwischen <1 % bis 48 % (Erwachsene) [6].

Tab. 1: Inzidenz der linksventrikulären Dysfunktion verschiedener Chemotherapeutika modifiziert nach [6]

Chemotherapeutika		
	Inzidenz (%)	Anmerkungen
Anthrazykline E = Erwachsene [6]; K = Kinder [11]		
Doxorubicin (Adriamycin)		
400 mg/m ² (E) < 250 mg/m ² (K)	3–5 <5	
550 mg/m ² (E) 250 - 600 mg/m ² (K)	7–26 ca. 10	
> 600 mg/m ² (K)	30	
Idarubicin (>90 mg/m ²)	5–18	Daten von Erwachsenen
Epirubicin (>900 mg/m ²)	0.9–11.4	Daten von Erwachsenen
Mitoxantrone >120 mg/m ²	2.6	Daten von Erwachsenen
Alkylantien		
Cyclophosphamid	7–28	
Ifosfamide		
<10 g/m ²	0.5	
12.5–16 g/m ²	17	
Antimetabolite		
Clofarabine	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
Tyrosinkinase-Inhibitoren		
Sunitinib	2.7–19	
Pazopanib	7–11	
Sorafenib	4–8	
Dasatinib	2–4	
Imatinib mesylate	0.2–2.7	
Lapatinib	0.2–1.5	
Nilotinib	1	
Proteasom-Inhibitoren		
Carfilzomib	11–25	
Bortezomib	2–5	
Sonstige		
Everolimus	<1	

Die Daten stammen allerdings überwiegend von Erwachsenen und reflektieren somit nur bedingt die pädiatrische Situation.

Anthrazykline führen bei Erwachsenen abhängig von der kumulativen Dosis demnach zu einer Inzidenz einer kardialen Funktionsstörung von

- 3–5 % bei 400 mg/m² und zu
- 18–48 % bei 700 mg/m² [10]

In der Pädiatrie ist die Inzidenz bei einer kumulativen Anthrazyklintoxizitäts-Äquivalenzdosis

- von unter 250 mg/m² < 5 %
- bei 250 bis 600 mg/m² etwa 10 %
- bei > 600 mg/m² 30% [11]

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

2.2 Anthrazyklin-bedingte Kardiotoxizität

Die Kardiotoxizität von Anthrazyklinen wurde vor fast 50 Jahren erstmals beschrieben [14]. Die Inzidenz einer Kardiomyopathie mit Herzinsuffizienz wurde damals mit < 3% angenommen. Die Diagnose wurde rein klinisch gestellt, die Betroffenen waren manifest erkrankt [15].

Im Prinzip werden drei Varianten der Toxizität beschrieben:

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

Die akute Toxizität [16, 17] wird in ca. 3% berichtet. Sie kann nach der ersten Gabe, nach dem ersten Therapieblock oder innerhalb der ersten 2 Wochen nach Therapieende auftreten. Das beinhaltet vor allem unspezifische EKG-Veränderungen, Fallberichte von Rhythmusstörungen, aber auch eine Einschränkung der Herzfunktion und Peri-Myokarditiszeichen.

Chronische Kardiotoxizität wird in eine frühe und späte Form eingeteilt. Früh bedeutet dabei, dass sie innerhalb eines Jahres auftritt und sich als „dilatative Kardiomyopathie“ präsentiert.

Die späte Form entwickelt sich Jahre oder sogar Jahrzehnte nach Ende der Chemotherapie [17, 18].

Die durch Anthrazykline hervorgerufene Kardiomyopathie ist durch Veränderungen der Myozytenmorphologie, sowie durch Zelldegeneration, wie man es bei nicht-ischämischen Kardiomyopathien findet, 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 Anti-Tumor-Effekt der Anthrazykline basiert auf der Einbindung in die DNA des Zellkerns, Stabilisierung des Topoisomerase II-DNA-Komplexes, Bildung von reaktiven Oxygen Spezies (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 Doxorubicin bedingten progressiven Herzinsuffizienz nach Deletion von Top IIb gezeigt werden. Beim Menschen zeigt ein Polymorphismus in einem Retinsäurerezeptor (RARG), der ein Repressor von Top IIb ist, eine Assoziation zur Kardiotoxizität. Die Hypothese ist, dass letztendlich DNA-Brüchigkeit, Verhinderung der Synthese von DNA und RNA zur Apoptose von Myozyten führt. Weitere Mechanismen können sein; gestörte Eisen- oder Calciumhomöostase, mitochondriale Funktionsverluste und Störungen der NO-Regulation.

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

Tab. 2: Anthrazyklintoxizität Äquivalenz-Ratio

Doxorubicin (Bezugsgröße)	Daunorubicin	Idarubicin	Epirubicin	Mitoxantrone	Literatur
1	0.5	5	0.67	4	Childrens Oncology Group 2018
1	0.75	0.53	0.7		Zamorano et al 2017 [6]
1	0.5	3	0.67	10	CCSS risk calculator
1	0.6		0.8	10.5	Feijen et al 2019 [20]

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 gleich 1 gesetzt wird, und den anderen Anthrazyklinen, liefert die Studie von Feijen et al [20].

2.3 Nicht-Anthrazyklinbedingte Kardiotoxizität

Beispiele für nicht-anthrazyklinische Wirkstoffe, die in der Pädiatrie eingesetzt werden und mit Kardiotoxizität in Verbindung gebracht wurden, sind

- die Alkylantien Cyclophosphamid und Ifosfamid
- der Antimetabolit Cytarabin
- die Platinverbindung Cisplatin.

Andere Wirkstoffe wie

- Paclitaxel (sehr selten)
- 5-Fluorouracil (sehr selten, z.B. Nasopharynxkarzinom)
- monoklonale Antikörper
- Tyrosinkinase Inhibitoren (TKI)

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

TKI sind zur Erstlinientherapie der Philadelphiachromosom-positiven ALL (Ph+) 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
- Proteasom-Inhibitoren
- z.B. Bortezomib beim Rezidiv der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) [21, 22]

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

2.3.1 Alkylantien

Zu den Alkylantien gehören zum Beispiel Cyclophosphamid und Ifosfamid. Das Risiko einer Kardiotoxizität von Cyclophosphamid und Ifosfamid ist dosisabhängig. Das Risiko einer kardiotoxischen Wirkung dieser Alkylantien 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 Hochdosis-Therapien lagen die kumulativen Inzidenzen einer Kardiotoxizität zwischen 1,5% und 19% [23]. Die durch Cyclophosphamid verursachte akute Kardiotoxizität entwickelt sich in der Regel 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 Cyclophosphamid-Toxizität auch bei einer Dosis von <100 mg/kg, so dass eine Schwellendosis, unterhalb derer die Kardiotoxizität einer Cyclophosphamid-Tumorthherapie auszuschließen ist, nicht definiert werden kann. Die genauen Mechanismen der Cyclophosphamid-Toxizität sind noch unklar. Cyclophosphamid kann eine Endothelschädigung auslösen, gefolgt von einer Extravasation toxischer Metaboliten, die reaktive Sauerstoffspezies sowie oxidativen Stress verursachen und Myokardschäden und -ödeme hervorrufen.

2.3.2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI)

TKI hemmen Enzyme aus der Gruppe der Tyrosinkinasen. Seit einigen Jahren ist bekannt, dass eine Dysregulation der TKI-Aktivität bei 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 nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome mit TKI behandelt.

In der Pädiatrie werden sie zur Behandlung der Philadelphia-Chromosom-positiven (Ph+ CML) und teilweise auch der Ph+ ALL eingesetzt. Zugelassene Präparate sind

- Imatinib,
- Dasatinib und
- Nilotinib,

deren Inzidenzen einer ventrikulären Dysfunktion bei Erwachsenen mit 2,7 % angegeben werden (6). Bisherige Phase II/III-Studien bei Kindern beobachteten bisher keine kardiovaskulären Ereignisse, wobei die Daten aufgrund der geringen Fallzahlen und kurzen Nachbeobachtungszeit wenig belastbar sind [24].

Aufgrund der variablen Ansatzpunkte der TKI sind die kardiovaskulären Folgen unterschiedlich und es besteht bei der noch recht neuen und im Kindes- und Jugendalter wenig eingesetzten Substanz die Sorge, dass Toxizitäten erst später manifest werden könnten [25].

Mit Hilfe des Berichtswesens der FDA wurden Meldungen von kardiovaskulären Nebenwirkungen im Rahmen der CML bei Erwachsenen ausgewertet. Nilotinib war für die Hälfte der Meldungen verantwortlich.

Es zeigten sich durch die TKI gehäuft

- Herzinsuffizienz,
- ischämische Herzerkrankungen,
- Herzrhythmusstörungen,
- QT-Verlängerung mit Torsaden,
- system- und pulmonalarterielle Hypertonie [26]

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

2.3.3 Proteasom-Inhibitoren

Proteasom-Inhibitoren wie

- Bortezomib
- Carfilzomib
- Ixazomib

sind Arzneistoffe, die zumeist als Kombinationstherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom oder Mantelzelllymphom eingesetzt werden. Darüber hinaus liegen erste klinische Erfahrungen mit Proteasom-Inhibitoren in der Therapie der akuten lymphoblastischen Leukämie vor, wobei Studien mit pädiatrischen Patienten bisher nur Bortezomib prüften [27, 28].

Proteasome sind intrazelluläre Proteinkomplexe, die als multikatalytische Protease fungieren und am Abbau zahlreicher Proteine beteiligt sind. Dieser Mechanismus ist essenziell für den Zyklus und das Überleben der Zellen. Es werden vor allem 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 Proteasom-Inhibitoren kann zu kardialen Nebenwirkungen führen. Es werden Unterschiede im kardiotoxischen Risiko zwischen den Substanzen beobachtet. Die Inzidenz von Herzinsuffizienz unter dem reversiblen Proteasom-Inhibitor Bortezomib ist mit bis zu 4% deutlich geringer als die Inzidenz unter dem stärkeren und irreversiblen Proteasom-Inhibitor Carfilzomib mit bis zu 25% [29-31]. Die Odds Ratio für hochgradige (CTACE $\geq$ Grad 3) kardiotoxische Ereignisse beträgt für Bortezomib 1,2, für Ixazomib 1,6 und für Carfilzomib 2,7 [32].

2.3.4 Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI)

Allein im Jahr 2018 wurde in über 2250 klinischen Studien, die Rolle von 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 zeigen häufiger immunologische Nebeneffekte. Problematisch ist dabei die ICI-bedingte Myokarditis. Sie tritt in Abhängigkeit von dem 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 [33, 34].

Therapieoptionen der ICI-induzierten Myokarditis

Die aktuelle Strategie zur Behandlung der ICI-induzierten Myokarditis besteht primär in der Gabe von Glukokortikoiden, 1-2 mg/kg Prednisolon oral oder i.v., bei schlechtem Ansprechen auch 500-1000 mg/kg. Die Therapie sollte langsam, über 4 – 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 Hochrisiko-Patienten (hämodynamisch instabil, erhebliche Rhythmusstörungen) kann der Einsatz von Abatacept, einem CTLA-4 Fusionsprotein, erfolgreich sein. Die schweren Verläufe stellen, bei noch unklarer Datenlage und Strategie, eine große Herausforderung dar, so dass 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 dies entsprechend den existierenden Leitlinien behandelt. Blinatumomab beispielsweise kann ein Zytokinrelease-Syndrom auslösen und damit ein kardiovaskuläres Versagen verursachen. Inotuzumab induziert QT-Verlängerungen und hat damit das Risiko, lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen auszulösen.

Die bei Erwachsenen berichteten kardiovaskulären Risiken neuerer Medikamente, müssen sorgfältig bei Kindern und Jugendlichen beobachtet werden (Tab. 3).

Tab. 3: Risikofaktoren für medikamentös induzierte Kardiotoxizität

Medikation	Risikofaktor	
Anthrazykline		
Doxorubicin	▪ kumulative Dosis	▪ Alkylantien oder antimikrotubuläre Medikamente
Daunorubicin	▪ Weiblich	
Idarubicin	▪ Alter	▪ immuno- und targeted Therapien
Epirubicin	▪ Niereninsuffizienz	▪ Vorbestehende Risiken
Mitoxantrone	▪ Bestrahlung mit dem Herz im Strahlenfeld	▪ Herzerkrankungen
	▪ Zusätzliche Chemotherapie	▪ Arterielle Hypertonie
		▪ Genetische Faktoren
Anti-HER2		
Antikörper	▪ Vorherige oder begleitende Anthrazyklingabe (kurzes Intervall zwischen Anthrazyclin- und anti-HER2 Applikation)	
Trastuzumab	▪ Alter (>65 Jahre)	
Trastuzumab- emtansine	▪ Hoher BMI >30 kg/mg2	
Pertuzumab	▪ Vorbestehende LV Dysfunction	
Small molecule TKI	▪ Arterielle Hypertonie	
Lapatinib	▪ Vorangegangene Bestrahlung	
VEGF Inhibitoren		
Antikörper	▪ Herzinsuffizienz, signifikante koronare Herzerkrankung, linkseitige Klappenerkrankung (z.B. Mitralsuffizienz), ischämische Kardiomyopathie	
Bevacizumab		
Ramucirumab	▪ vorherige Anthrazyklingabe	
Small molecule TKI	▪ Arterielle Hypertonie	
▪ Sunitinib	▪ Bekannte Herzerkrankung	
▪ Pazopanib		
▪ Axitinib		
▪ Neratinib		
▪ Afatinib		
▪ Sorafenib		
Anti BCR-ABL / PDGFR compounds		
Small molecule TKI	▪ Arterielle Hypertonie	
▪ Dasatinib	▪ Bekannte Herzerkrankung	
▪ Imatinib		
▪ Nilotinib		
Checkpoint-inhibitors		
Pembrolizumab	Bekannte Herzerkrankung	

Über die rein kardialen Schädigungen hinaus finden sich auch weitere Risiken für Herz- Kreislauferkrankungen. 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 [35, 36]. In der St. Jude Kohorte nimmt die Prävalenz dafür mit dem Alter zu und erreicht 70 %, wenn die Menschen 50 Jahre alt sind. Dies ist wesentlich höher als man in einer Normalpopulation erwartet [37].

Einige Chemotherapeutika, vor allem Alkylantien, zeigen eine Gefäß- und auch Nephrotoxizität, so dass darüber die arterielle Hypertonie indirekt ermöglicht wird. Besonders ist das Risiko bei Inhibitoren der Angiogenese, wie den Vascular Endothelial Growth Faktor (VEGF) Antikörpern (z.B. Bevacizumab) aber auch einigen TKI (Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib). Die Inzidenz bei Erwachsenen hinsichtlich der arteriellen Hypertonie bei diesen Medikamenten liegt 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.

3 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 Tumore als auch für hämatologische Krebserkrankungen genutzt. Dies beinhaltet die häufigste Form der kinderonkologischen Erkrankung, die akute lymphatische Leukämie (ALL). Sie macht ungefähr 20-25% der diagnostizierten Fälle von Krebs im Kindesalter unter 15 Jahren aus [2, 38]. Höhere Dosen finden sich vor allem 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 Teil der Therapie dar (Tab. 5).

Tab. 4: Häufigkeit onkologischer Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland (Quelle: Deutsches Kinderkrebsregister, Erdmann et al. [2] und die übliche, potenziell kardiotoxische Therapie (Anthrazykline und thorakale Bestrahlung). nach Ryan et al. 2019. [39]

	Relative Häufigkeit bei pädiatrischen Patienten	Kumulative Anthrazyklin Dosis [^]	Potentielle thorakale Strahlenexposition
Leukämien	27 %		
▪ Akute lymphatische Leukämie	20 %	niedrig†	Kraniospinale Bestrahlung
▪ Akute myeloische Leukämie	4 %	hoch	–
Lymphome und retikuloendotheliale Neoplasien	15 %		
▪ Hodgkin Lymphome	8 %	niedrig oder hoch†	Lokalisationsabhängig
▪ Non-Hodgkin lymphome	5 %	niedrig oder hoch†	Lokalisationsabhängig
ZNS und andere intrakranielle und intraspinale Tumore	24 %	–	Kraniospinale Bestrahlung
Neuroblastom und Ganglioneuroblastom	6 %	niedrig†	Lokalisationsabhängig
Retinoblastom	2 %	–	–
Nephroblastom	4 %	niedrig†	In Fällen mit Metastasen oder abdominelle Bestrahlung
Osteosarkom	3 %	hoch	In Fällen mit Metastasen
Weichteil- und andere extra-ossäre Sarkome	6 %	hoch‡	In Fällen mit Metastasen
Keimzelltumore, Neoplasien der Gonaden	4 %	–	–

[^] Hoch- (kumulativ > 250 mg/m²) und Niedrigdosis (< 250 mg/m²) als Doxorubicin oder Doxorubicin Äquivalent für Anthrazykline

† Anthrazykline nicht in allen Behandlungsprotokollen enthalten, nur in Fällen mit hohen oder mittleren Risiken

‡ Anthrazyklingabe hängt von spezifischem Tumortyp ab, sie sind nicht in allen Behandlungsprotokollen enthalten, nur in Fällen mit hohem oder mittleren Risiko

In den aktuellen pädiatrischen Protokollen schwankt die Dosierung zwischen 45 und 500 mg/m² als kumulative Dosis (Tab. 5). Für die ALL ist die maximale kumulative Anthrazyklindosis - nach ALL-BFM Studiengruppe - 180 mg/m² Doxorubicin Toxizitätsäquivalenz.

Tab. 5: Übliche onkologische Behandlungsprotokolle bei Kindern und deren kardiotoxisches Potential

Protokoll	Studienarme	Kardiotoxische Medikation, kumulative Dosis (mg/m²)
NB90	Stadium 2 oder 3A-B	Doxorubicin 120
	Stadium 3C-D oder 4	Doxorubicin 240
NB97	Standard Risiko	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
	Hoch - Riskogruppe	Doxorubicin 180
2017 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors (137)	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 nach Histologie	Doxorubicin 250
	Stadium II oder III und hohes Risiko nach Histologie	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
UMBRELLA SIOP-RTSG		

Protokoll	Studienarme	Kardiotoxische Medikation, kumulative Dosis (mg/m ²)
2016 (Nephroblastom)		
EURAMOS-1 (Osteosarkom)	<i>Cisplatin</i> + Methotrexat (MAP)	Doxorubicin 450
	<i>Cisplatin</i> + Methotrexat + Interferon α (MAPifn)	Doxorubicin 450
	<i>Cisplatin</i> + Methotrexat + Ifosfamid/Etoposid (MAPIE)	Doxorubicin 450
AIEOP-BFM ALL 2017	pB-ALL, SR/MR; T-ALL, non-HR. Alle Behandlungsarme	Doxorubicin 120
	HR. Alle Behandlungsarme	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:

NB = Neuroblastom, GPOH = Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie, SIOP = Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique, BFM – Berlin, Frankfurt, Münster (als Studiengruppe entstanden), AIEOP = Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica, EURAMOS = European and American Osteosarcoma Study Group; SIOP-RTSG = SIOP Renal Tumour Study Group

Publiziert sind in bis zu 65 % der Überlebenden einer ALL subklinische Veränderungen der linksventrikulären systolischen Funktion, im Mittel 6,4 Jahre nach Beendigung der Therapie, wenn sie eine kumulative Anthrazyklindosis von 228 – 550 mg/m² 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 liegt. [39-41] 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 oder geringer war [39].

Über das Late-Effects-Surveillance-System (LESS) für pädiatrisch-onkologische Erkrankungen wurde die Häufigkeit der Anthrazyklin-verursachten Kardiomyopathie in Europa bei Sarkom Patienten, die mit Doxorubicin im Mittel mit einer Dosis von 290 mg/m² behandelt wurden, untersucht. In dieser Gruppe fand sich bei 7,5 % eine Kardiomyopathie, nur 1,5 % waren symptomatisch [42].

Eine „sichere“ Anthracyclin-Dosis gibt es nicht. Ein deutlicher Anstieg der Toxizität ist ab der Dosis wird mit 250 bis 300 mg/m² beschrieben. Es gibt Berichte, wonach sehr hohe Dosen bis zu 1000 mg/m² vertragen wurden, aber auch Hinweise auf Schädigungen bei unter 100 mg/m². Faktoren wie Genetik, Umwelt, Komorbiditäten spielen eine zusätzliche Rolle [7, 43-45].

In der Zukunft werden neuere Medikamente auch in der Pädiatrie zum Einsatz kommen. In den aktuellen Therapieprotokollen der ALL sind „experimentelle“ Therapiearme enthalten. Dies ist Imatinib als TKI, aber auch CD3/CD19 Antikörper (Blinatumomab) und das anti-CD22 Immunkonjugat Inotuzumab [21, 46].

Statement: Kardiotoxizität

- Überlebende einer onkologischen Erkrankung im Kindesalter haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (erhöhte Mortalität), speziell der Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz
- Anthrazykline stellen dabei 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)

4 Risikofaktoren bezüglich Kardiotoxizität

Das Ausmaß der kardiovaskulären Toxizität der Therapie bei Kindern mit onkologischer Erkrankung wird durch verschiedene Risikofaktoren erhöht:

1. hohe kumulative Anthrazyklindosis
2. Bestrahlung
3. junges Alter 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 unbekannten Medikamenten [7, 35-37]

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

Tab. 6: Risiko für Kardiomyopathie/Herzinsuffizienz, modifiziert nach Armenian [35]

Risiko für kardiale Nebenwirkung bei Anthrazyklingabe bzw. Bestrahlung	
Hohes Risiko	▪ Anthrazyklinmenge $\geq 250 \text{ mg/m}^2 \text{ KG}$ <u>oder</u> ▪ thorakale Bestrahlung $\geq 35 \text{ Gy}$
	▪ Anthrazyklinmenge $\geq 100 \text{ mg/m}^2 \text{ KG}$ <u>und</u> ▪ thorakale Bestrahlung $\geq 15 \text{ Gy}$
Moderates Risiko	▪ Anthrazyklinmenge $> 100 \text{ bis } < 250 \text{ mg/m}^2 \text{ KG}$ ▪ thorakale Bestrahlung $>15 \text{ bis } < 35 \text{ Gy}$
Niedriges Risiko	Anthrazyklinmenge $\leq 100 \text{ mg/m}^2 \text{ KG}$
Anmerkung: mit Anthrazyklinmenge ist die kumulative Doxorubicin-Anthrazyklinäquivalenzdosis gemeint	

Statement: Lebenslanges Risiko / lebenslange Kardiotoxizität

- Das Risiko für eine Kardiomyopathie und eine Herzinsuffizienz ist für die kumulative Anthrazyklinmenge und die Bestrahlungsdosis beschrieben
- “Neue” Therapieformen müssen unter dem Aspekt der kardiovaskulären Toxizität genau verfolgt werden.

5 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 Screening-Untersuchungen erforderlich. Dafür gibt es unterschiedliche Methoden.

An erster Stelle steht sicherlich die Echokardiographie. Die kardiale Kernspintomographie hat an Bedeutung gewonnen. Weitere potenzielle Methoden der Früherkennung einer kardialen Schädigung sind Biomarker und Belastungsuntersuchungen.

Ziel über das frühe Erkennen des kardialen Problems hinaus, wird die Frage nach einer prophylaktischen Therapie bei asymptomatischen 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 Krebserkrankung 11,2 +/- 4,5 Jahre nach Therapie untersucht [47]. Sie waren klinisch und in ihrer Belastbarkeit im Alltag nicht auffällig. Die Standardmessungen der LV-EF waren normal. Die Belastbarkeit, mittels Spiroergometrie gemessen, war in 30 % der Fälle reduziert, in 29 % war das NT-pro-BNP über dem als cut-off definierten Wert von 100 ng/dl. Die Messungen des global longitudinal Strain waren bei 28 % pathologisch.

5.1 Echokardiographie

Die Echokardiographie ist die am häufigsten angewendete Bildgebung und die Methode der ersten Wahl zur Evaluation der Herzfunktion von onkologischen Patienten vor und nach 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. Sie ist frei von ionisierender Strahlung und erfordert keine Kontrastmittelgabe. Potentielle Nebenwirkungen wie z.B. bei Patienten mit zusätzlichen Nierenerkrankungen sind damit nicht möglich. Nachteilig ist die -unter Umständen- hohe Inter- und Intraobservervariabilität.

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

Die Rolle der Echokardiographie besteht im anfänglichen Staging darin, eine vorbestehende strukturelle Herzerkrankung zu erkennen, die eventuell eine Kontraindikation zur geplanten

Chemotherapie darstellen könnte. Im weiteren Verlauf dient sie dem möglichst frühzeitigen Erkennen von kardiotoxischbedingten Veränderungen am Herzen. Dies kann zu zeitnahen Konsequenzen, Therapieänderungen und engmaschigeren Kontrollen führen.

5.1.1 Messung der systolischen und diastolischen Funktion

Bei der Beurteilung der Myokardfunktion onkologischer Patienten ist wichtig, dass die systolische und auch diastolische Funktion untersucht wird. 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 anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie zunächst die diastolische Funktion verschlechtert, während die systolische Funktion noch normal ist. Die diastolische Funktionsverschlechterung kann also Vorbote einer systolischen Funktionsverschlechterung sein [48, 49]

Es konnte gezeigt werden, dass der transmitrale Einstrom, die E-Welle, und die E/A-Ratio als diastolische Parameter nach Anthrazyklinbehandlung reduziert und die isovolumische Relaxationszeit (IVRT) verlängert ist. Die Veränderungen nehmen mit steigender Anthrazyklinmenge zu [48].

Beschrieben wird auch, dass die Geschwindigkeit E' sowie das E'/A' Ratio im mittleren Bereich des Septums signifikant verringert sein kann, während noch keine Veränderungen der Geschwindigkeiten im Bereich des medialen und lateralen Mitralklappenanulus gefunden werden [49]. Ganame berichtete, dass die diastolische LV-Funktion, gemessen wurden als Parameter die Blutflussgeschwindigkeiten der E-Welle, das E/A-Ratio sowie die isovolumetrische Relaxierungszeit, bereits nach der ersten Anthrazyklindosis reduziert waren [50].

Venturelli untersuchte 50 asymptomatische Kinder 2 Jahre nach onkologischer Therapie und verglich 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 LV (LVPWd) war vergrößert. Der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVIDd) nahm ab. Die über PW-Doppler ermittelten Werte für die E- und A-Welle als auch die E-Dezeleration waren signifikant reduziert. Die IVRT war verlängert. Im Tissue Doppler zeigte sich im basalen und mittleren Segment der posterioren Wand des LV (LVPW) eine reduzierte E' - und A' -Welle sowie eine erhöhte S-Welle. Im basalen Segment des IVS zeigte sich ebenfalls eine signifikante Reduktion von E' und A' . Die EF und FS blieben normwertig [51].

Statement Echo 1: Systolische und diastolische Funktion

- Systolische und diastolische Funktionsparameter sollen untersucht werden
- Diastolische Funktionseinschränkungen treten vor der systolischen Verschlechterung ein
- Messung von Tissue Doppler-Geschwindigkeiten als diastolische Marker sollte erfolgen

5.1.2 2- und 3-dimensionale Messung der linksventrikulären Ejection fraction (LV-EF)

Konventionelle Methoden der EF-Bestimmung

Üblicherweise erfolgte bisher die in den Chemotherapieprotokollen empfohlene Messung der systolischen Funktion durch Bestimmung der Ejection fraction (EF). Es gibt berechtigte Zweifel, ob dies als alleiniger Parameter ausreichend sind, um ausreichend frühzeitig eine myokardialen Schädigung aufzudecken [49].

Die Ejektionsfraktion (EF) ist in der klinischen Praxis der am häufigsten verwendete echokardiographische Parameter für die Evaluation der globalen systolischen Funktion [52, 53]. Die EF wird über das enddiastolische und endsystolische Volumen bestimmt. Kritisch zu sehen ist, besonders bei pädiatrischen onkologischen Patienten unter 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 zu deutlichen Veränderungen führen. Ein weiterer Nachteil ist, dass die EF sowohl vor- als auch nachlastabhängig ist [7, 54]. Eine andere Einschränkung ist, dass Wandbewegungsstörungen, welche oftmals bei eingeschränkter Funktion oder Rhythmusstörungen gesehen werden, dazu führen können, dass die EF nicht messbar ist oder zu falschen Ergebnissen führt.

Auch eine veränderte (abnormale) Geometrie des linken Ventrikels kann insbesondere bei eindimensionalem Messverfahren der EF (M-Mode EF) zu falschen Werten führen [55].

Die Intra- und Interobserver-Variabilität bei EF-Messungen ist hoch [56]. Die sich dadurch zum Teil deutlich unterscheidenden Messwerte machen es schwierig, „wahre“ Veränderungen der Funktion sicher zu erkennen und zu interpretieren. Hierdurch kann es auch zu einem verzögerten Beginn einer antikongestiven Therapie kommen.

Eine Lösung, wie man die Interobserver-Variabilität reduzieren könnte, ist die Einführung einer „standard operating procedure“ (SOP) mit einer exakten Beschreibung, wie und was aufzunehmen und wie zu messen ist. Eine weitere Maßnahme wäre, die Anzahl der Untersucher zu

reduzieren und limitieren. Es konnte diesbezüglich in einer Studie die Verbesserung der Reproduzierbarkeit der EF belegt werden [57].

Neuere Methoden zur Bestimmung der EF

Automatisierte EF-Bestimmung

Neuere High-end-Echogeräte 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.

AFI (automated functional imaging)

Manche Hersteller bieten eine halbautomatisierte 2D-strain-Bestimmung an (z.B. General Electric mit AFI (automated functional imaging)). Es konnte gezeigt werden, dass diese eine geringe inter- und intraobserver-Variabilität aufweisen und diese auch deutlich niedriger lag als die bei der biplanen EF-Bestimmung. In der Studie konnte bei 95% der Echos die AFI-Option durchgeführt werden, was für eine sehr gute Durchführbarkeit der Methode spricht [58].

Real-time-3D-Echokardiographie

Die Real-time 3D-Bestimmung der EF zeigt hoffnungsvolle Ansätze die EF-Evaluation zum einen zu beschleunigen, zum anderen die Messvariabilität aufgrund der semiautomatisierten Bestimmung zu reduzieren. Zudem können im gleichen Messverfahren auch andere Parameter wie zum Beispiel Ventrikelvolumina und Muskeldicken bestimmt werden. Auch Dyssynchronie-Indizes können gemessen werden und weitere Einsicht in die Myokardfunktion geben. Im Vergleich zu MRT zeigt sie eine sehr gute Korrelation bezüglich Volumina- und EF-Messung [59-62]. Im Gegensatz zur MR-Bildgebung ist die 3D-Echokardiographie nicht-invasiv, schneller und weit verbreitet verfügbar. Eine Sedierung ist nicht notwendig. Das Hauptproblem ist jedoch, dass für eine suffiziente Erfassung der Gewebegrenze ein gutes Schallfenster und -qualität erforderlich ist. Von Nachteil ist, dass Rhythmusauffälligkeiten oder Patientenbewegungen in der Aufnahmephase zu „stitch“-Artefakten führen und eine Analyse verhindern können [59, 63]. Referenzwerte für verschiedene Auswerte-Algorithmen wurden publiziert [64]. In Zukunft werden 3D-Verfahren aufgrund von weiterer Verbesserung der Computerleistung und Schallkopftechniken an Einfluss im klinischen Alltag gewinnen.

Bei einer Studie von Patientinnen mit Anthrazyklintherapie bei Brustkrebs konnte gezeigt werden, dass die 3D-EF nach Chemotherapie ebenso wie der 2D- und 3D-strain nach Chemotherapie abnimmt während die 2D-EF unverändert blieb [65]. Die Studienlage bei Kindern mit onkologischer Therapie ist gering. In einer Untersuchung an 71 asymptomatischen Kindern mittels RT-3D-Echokardiographie, welche vor mindestens 5 Jahren ihre onkologische Therapie erhalten haben, wurde nachgewiesen, dass mittels RT-3DE mehr Auffälligkeiten als mittels konventioneller Echokardiographie gefunden werden. Es konnte eine geringere LV-EF im Vergleich zur gleich nach Geschlecht-, Bodymass-, und Alter verteilten Kontrollgruppe gesunder Kinder gefunden werden. Obwohl keiner der Patienten eine abnormale FS hatte, konnte über RT-3D bereits bei 10 % eine reduzierte EF < 50 % gefunden werden. Dieses Ergebnis deckte sich mit den ebenfalls durchgeführten MRT-Ergebnissen [66].

Statement Echo 2: Ejektionsfraktion (EF)

- Die Ejektionsfraktion ist aufgrund der Verfügbarkeit und Einfachheit die am häufigsten benutzte Methode zur Beurteilung der Funktion
- Schwierigkeiten bei der Messung der EF sind Erkennung der Grenzstrukturen, Wandbewegungsstörungen, veränderte Ventrikelgeometrie
- Bestimmung der LV-EF optimierbar durch Begrenzung der Zahl der Untersucher und Einsatz eines standardisierten Untersuchungsprotokolls
- 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 auch weitere Einblicke in die myokardiale Mechanik

5.1.3 Dyssynchronieindizes (LV systolic dyssynchrony index SDI)

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

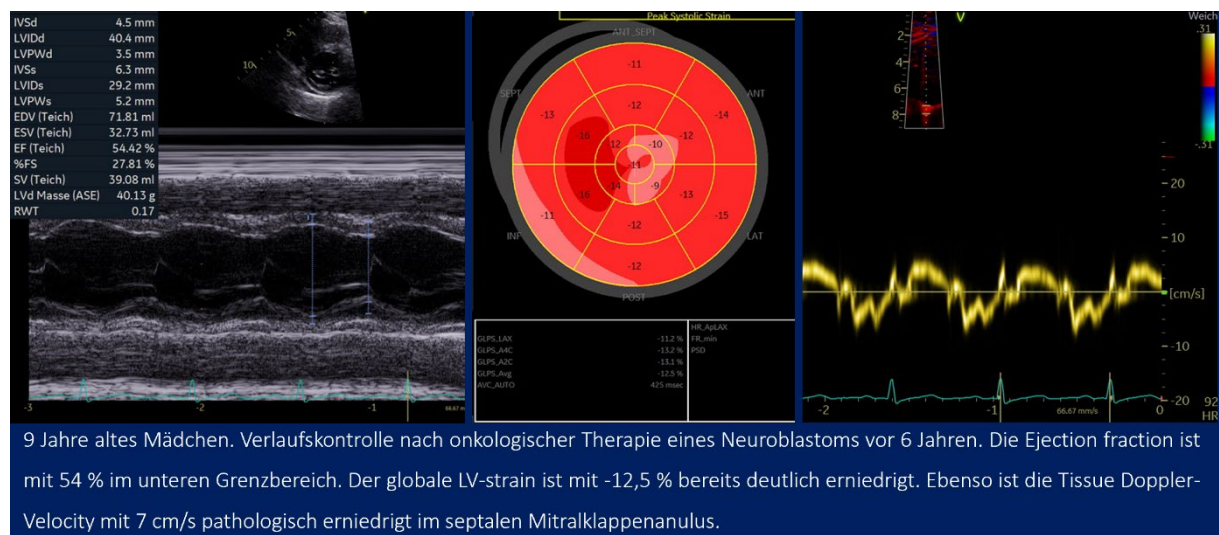
In einer Studie von Ylänen konnte bei Patienten mit einer onkologischen Therapie vor mindestens 5 Jahren mittels RT-3DE gezeigt werden, dass 4% (3 von 70 Patienten) eine abnorme Dyssynchronizität aufwiesen. Die RT-3DE-LVEF korrelierte signifikant negativ mit der Dyssynchronizität. Das endsystolische Volumen des LV korrelierte signifikant positiv mit der Dyssynchronizität. Bei Patienten, welche zusätzlich eine Bestrahlung erhalten hatten, wurden ausgeprägtere Dyssynchronizitäten nachgewiesen [66].

Zu ähnlichen Ergebnissen kam Cheung, welcher den SDI von 45 Kindern nach mindestens 1 Jahr vorhergehender ALL-Chemotherapie mit einer Kontrollgruppe verglich. Bei beiden Gruppen war die 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 radialen und circumferentiellen strain und der circumferentiellen strain rate [67].

5.1.4 Tissue Doppler Imaging (TDI)

Tissue Doppler Imaging ist eine Technik, die es ermöglicht die regionale myokardiale Funktion zu erfassen. Im Gegensatz zur normalen Dopplertechnik, welche die Geschwindigkeit des Blutflusses bestimmt, misst der Tissue-Doppler mit Hilfe einer besonderen Filterung die Geschwindigkeit im Myokard. Auf der Doppler-Technik basierend ist die Hauptlimitation die Winkelabhängigkeit. Weitere Nachteile sind die Unidimensionalität, die Lastabhängigkeit, Artefakte sowie die Schwierigkeit der Interpretation. In der klinischen Praxis sollte die Geschwindigkeit des lateralen Mitralklappenannulus ($E'_{LV\ lat}$) sowie des septalen Mitralklappenannulus ($E'_{LV\ septal}$) bestimmt und in Relation zum Mitralklappeneinstrom E gesetzt werden (E/E').

Abb. 1: Tissue Doppler als Verlaufsparmeter in der onkologischen Nachsorge



In Studien konnte gezeigt werden, dass die Bestimmung der Tissue Doppler-Geschwindigkeiten einen hohen Stellenwert bei der myokardialen Funktionsbeurteilung hat, da sie sehr sensitiv Funktionsstörungen darstellen kann, während konventionelle Parameter wie die EF oder FS noch unbeeinträchtigt sind. Dies wird auch im klinischen Beispiel in Abb. 1 dargelegt.

Venturelli et al. verglich 50 Kinder zwei Jahre nach onkologischer Therapie mit einer Kontrollgruppe aus 50 gesunden Kindern. Sie konnten bereits nach 2 Jahren Unterschiede bei den über Tissue-Doppler-Geschwindigkeiten gemessenen Werten feststellen, während die EF und FS keine Unterschiede zeigten und normwertig blieben [51]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Stapleton et al., welche über Tissue-Doppler-Geschwindigkeitsmessungen Veränderungen bei diastolischen Parametern sowohl des LV als auch RV darstellen konnten, während die EF unbeeinträchtigt blieb [68].

5.1.5 Deformation imaging (speckle tracking Echokardiographie (STE), 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 Tissue Doppler Imaging nicht auf der Doppler-Technik basiert. Beim Deformation Imaging werden akustische Marker, sogenannte "speckles", welche im Echo myokardiales Gewebe repräsentieren, im Herzzyklus verfolgt. Die Besonderheit ist, dass diese "speckles" ihre Form nicht verändern und dadurch Bild für Bild in ihrem Bewegungsablauf während Systole und Diastole nachverfolgt werden können [69]. Aus diesem Bewegungsverlauf werden Deformationsparameter wie Geschwindigkeit, strain, 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. die myokardiale Torsion, möglich.

Mittlerweile bieten nahezu alle High-end Herzultraschallgeräte die Option des strain Imaging an. Anzumerken ist, dass die Vergleichbarkeit der strain-Werte zwischen den verschiedenen Herstellern eingeschränkt ist. Eine Lösung ist eine Hersteller-unabhängige Software für die Auswertung zu nutzen [70, 71].

Wie bei allen anderen Messtechniken ist auch beim 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.

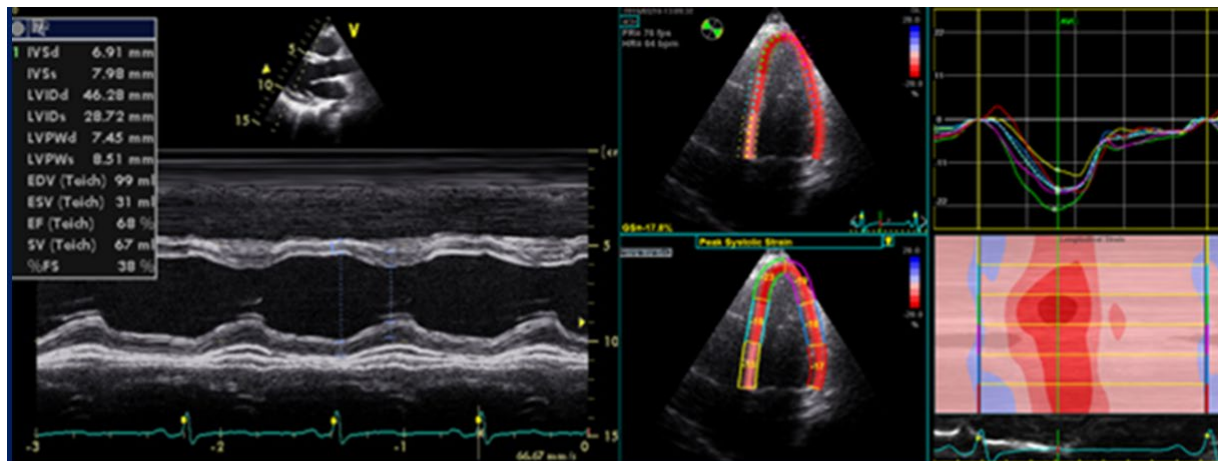
Für die Bestimmung des globalen strain-Werts sind bestimmte Ultraschallaufnahmen erforderlich. In der Regel werden strain-Werte aus dem apikalen 4-Kammerblick mit Eingrenzung auf den linken Ventrikel, aus dem apikalen 2-Kammer-Blick, aus dem apikalen 5-Kammer-Blick (apikale lange Achse, LV mit Ausflußtrakt), sowie aus der kurzen Achse (radialer strain) bestimmt. Eine Grundinformation erhält man bereits bei der strain-Auswertung eines der aufgezählten Schnitte. Für die Bestimmung des globalen strain-Werts (global longitudinal strain, GLS) und des bull's eye sind drei Schnitte erforderlich (apical four chamber view, apical two

chamber view and apical long axis), die entweder manuell oder mittlerweile bei High-end-Geräten mit 3D-Ultraschallköpfen auch automatisiert aufgenommen werden können. Bei der manuellen Aufnahme 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 GE bieten die Funktion des "virtual apex", um den Apex-Sektor zu verbreitern) sowie die Elimination von Lungenartefakten (eventuell muß man auf einen niederfrequenten Schallkopf wechseln) betrifft ist unvermeidbar. Im Anschluß erfolgt die Auswertung entweder direkt über die Echomaschine oder vorzugsweise über eine Workstation. Die Auswertung, welche im Wesentlichen aus dem "tracking" der Herzwände besteht, kann auch automatisiert über die Software erfolgen. Bei loops mit schlechtem Schallfenster, bei welchen die Umrandung durch die Herzwand schwer abgrenzbar ist oder durch Lungenartefakte erschwert ist, ist das manuelle tracking die bessere Option.

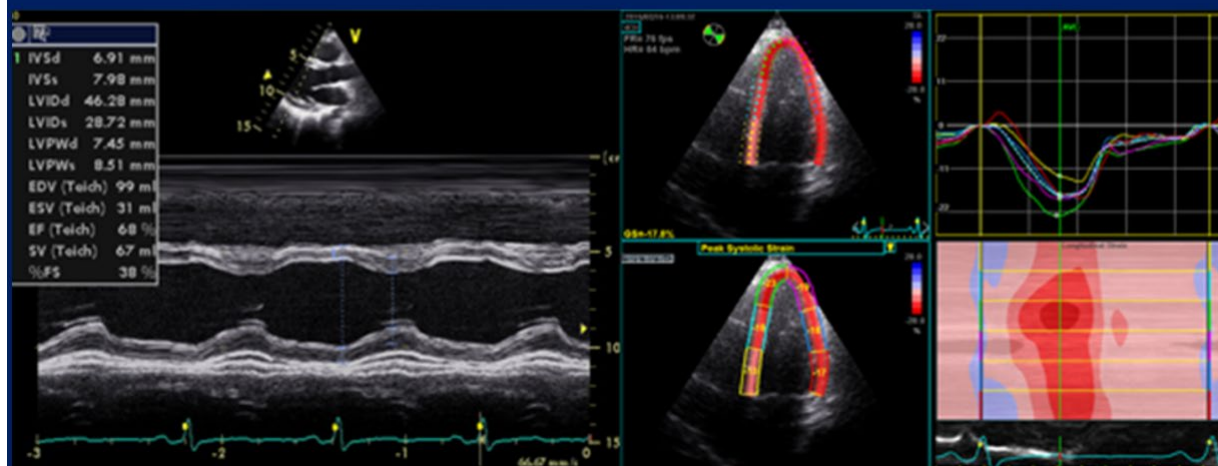
Angezeigt wird schließlich ein bull's eye, welches es farblich graphisch sehr einfach ermöglicht regionale Auffälligkeiten zu erkennen. Das bull's eye ist insbesondere auch in der seriellen Langzeituntersuchung von Patienten hilfreich rasch Auffälligkeiten zu erkennen.

Der Vorteil des Deformation imaging ist, dass bereits deutlich frühzeitiger, als z.B. bei der Betrachtung durch die Ejection fraction, Auffälligkeiten erfasst werden können, siehe zur Veranschaulichung nachfolgendes Patientenbeispiel (Abb. 2): bei einer Patientin mit ALL erfolgte unter aktueller Chemotherapie eine zeitgleiche Messung der myokardialen Funktion mittels M-Mode-EF und longitudinalen strain aus dem Vierkammerblick. Kurz nach der Applikation der Chemotherapie sah man eine deutliche Einschränkung des Strain-Wertes auf -11,7 % während die EF normwertig blieb. 16 Tage später sieht man die Erholung der myokardialen Funktion mit einem nahezu normwertigen Strain von -17,8 %.

Abb. 2: 2D-strain als Verlaufsparmeter unter onkologischer Therapie



Unter akuter ALL-Therapie zeigt sich die EF normwertig mit 65 %. Die sensitivere Messung mittels LV-strain zeigt bereits eine deutliche Einschränkung auf -11,7 %.



16 Tage später weiterhin normale EF mit 68 % und Erholung des LV-strain auf – 17,8 %.

In der Literatur ist der globale longitudinale strain (GLS) der am häufigsten und besten untersuchte Parameter. Der radiale und circumferentielle strain, sowie die Torsion bieten weitere Informationen über Herzfunktion und Herzbewegung.

Im Erwachsenenbereich gibt es eine Vielzahl von Studien zu strain und onkologischer Erkrankung [65], zudem ist die Durchführung von strain in den Leitlinien der Erwachsenen bereits gefordert [72-74].

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Bestimmung von Strain-Werten einen hohen Stellenwert hat, da sie frühzeitiger kardiale Funktionsauffälligkeiten darstellen können, welche durch konventionelle Parameter wie EF und FS nicht dargestellt werden können:

Bei Kindern mit ALL-Erkrankung konnte gezeigt werden, dass sich die strain-Parameter bei 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 circumferentiellen strain (SC). Der globale longitudinale strain (GLS), SrL und SR standen in einer inversen Beziehung zur kumulativen Anthrazyklindosis [75]

In einer prospektiven longitudinalen Studie wurden 41 ALL-Patienten vor Beginn der Therapie, während, kurz nach Abschluß und im Follow up (≥ 5 Jahre nach Therapieende) untersucht. Sowohl die EF als auch FS blieb über alle Untersuchungspunkte normwertig. Die globalen Strainwerte und die strain rate-Werte fielen während der Chemotherapie und auch im weiteren Follow up, bei welchem 54% der Patienten eine Reduktion von mindestens 10% im Vergleich zum Ausgangswert im longitudinalen strain aufwiesen [75, 76].

Reduktion des strain tritt früher als EF-Reduktion ein

In einer Studie bei Kindern (n=19) zu Beginn, während und nach Beendigung der Chemotherapie (0, 4, 8 Monate) konnte gezeigt werden, dass der longitudinale strain bereits ab der Untersuchung nach 4 Monaten im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung reduziert war. Die EF war nach 8 Monaten signifikant reduziert, so dass die Autoren schlussfolgern, dass der Rückgang der strain-Werte dem der EF vorangeht und eine Verschlechterung der EF vorhersagen kann [77].

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 1 Jahr Abstand) durchgeführt. Hierbei wurde in 3 Altersklassen (6-12 Jahre; 13-19 Jahre; 20-40 Jahre) gegliedert und die Ergebnisse mit denen von gesunden Kindern verglichen. Untersucht wurde der longitudinale strain (GLS) und der circumferentielle 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 circumferentiellen strains des Endokards auf basaler Ebene des Ventrikels ist. Diese Einschränkung des circumferentiellen strains setzte sich in der Erwachsenen-Altersgruppe von endokardial nach epikardial und von basal zum Apex hin fort. In der Studie wurde auch die EF und die FS bestimmt. Bei 6/56 Patienten konnte eine leicht reduzierte EF gemessen werden (50,5-54,5%). Es konnte gezeigt werden, dass sich diese Parameter zwischen der Patientengruppe und der Kontrollgruppe nicht unterschieden [78].

3D-strain

In einer Studie von Hong-kui mit 53 Kindern nach onkologischer Erkrankung zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Reduktion beim globalen LV-strain, bei der Torsion und ein erhöhter Dyssynchronieindex (LV systolic dyssynchrony index, SDI). Der globale 3D-strain korrelierte zudem signifikant mit der Anthrazyklinmenge [79].

Zusammenfassend bietet das strain deformation Imaging viele Vorteile im Vergleich zum am weitesten verbreiteten und häufigsten verwendeten Funktionsparameter Ejection fraction. Der größte Vorteil ist, dass auch regionale Auffälligkeiten in der myokardialen Funktion dargestellt werden können. Dies ist unter anderem auch ein Grund, weshalb Veränderungen der Herzfunktion deutlich frühzeitiger festgestellt werden können, als durch die Ejection fraction bei deren Berechnung über Ventrikelvolumina. Im Vergleich zur EF sind bei strain-Messungen die intra- und interobserver Variabilität deutlich niedriger.

Statement Echo 3: Strain deformation imaging

- Deformation Imaging ist sensitiver und reproduzierbarer als die Herzfunktionsmessung mittels konventioneller EF
- Deformation Imaging kann subklinische Veränderungen der Herzfunktion frühzeitiger erkennen
- Deformation Imaging ist wichtig im Langzeitverlauf
- 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 Ejection fraction. Die EF ist der historisch seit Jahrzehnten am häufigsten verwendete Parameter, da ihre Anwendung durch jedes Herzultraschallgerät durchführbar, leicht in der Akquise und wenig zeitintensiv ist. Die Nachteile der Methode wurden beschrieben.

Insbesondere durch Verbesserung der Computerleistung und der Schallkopftechnik sind neue Verfahren wie strain Deformation Imaging oder 3D-Echokardiographie verfügbar. Diese Verfahren werden in der klinischen Praxis jedoch noch selten verwendet. Der Grund ist eine "speziellere" Aufnahmetechnik wie beim 2D-strain, mangelnde Ausbildungsmöglichkeiten sowie Schwierigkeiten bei Auswertung und Interpretation. Im Zuge weiterer Verbesserungen, wie automatisierte Aufnahme über 3D-Schallköpfe und vereinfachte automatisierte Auswertung, werden diese neuartigen Verfahren weitere Verbreitung finden. Die klinische Überlegenheit und der Nutzen dieser zunehmend auf 3D-basierten Verfahren sind unbestritten. Dem wird auch mit diesem Positionspapier Rechnung getragen, in welchem der Einsatz dieser neuen Methoden dringend empfohlen wird.

Zusammenfassung

- um standardisierte Messungen reproduzierbar zu gewährleisten sollte eine Standardmessenanleitung für die Untersucher vorhanden sein (SOP)
- die Anzahl der Untersucher sollte gering gehalten werden, um die Interobserver-Variabilität zu minimieren und um Expertise im Bereich der Kardioknologie 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 um myokardiale Funktionsveränderungen zu erfassen ist
- Automatisierte EF- oder strain Messungen sollten wenn technisch möglich durchgeführt werden
- 3D-Evaluation der EF, des strains, der Torsion sowie der Dyssynchronie wird an Stellenwert gewinnen

5.1.6 Echokardiographische Untersuchung

Die echokardiographische Untersuchung sollte folgende Parameter umfassen:

Echokardiographische Untersuchung

Linksventrikuläre Ejektions-Fraktion (LV-EF)

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

Strain Deformation imaging (globaler longitudinaler LV-strain, GLS)

- manuelles bull`s eye oder
- automatisierter GLS oder
- 3D-strain (plus optional Dyssynchronizitätsindices)

Tissue Doppler

- E` MK lat LV
- E` MK septal
- E/E`

MAPSE / TAPSE

Dimensionen

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

Doppler

- MK-Einstrom: E/A-Ratio
- Klappen-Regurgitation oder -Stenose
- Gradient über Trikuspidalklappe
- Flussprofil Pulmonalklappe (PAH?)

Nebenwirkungen unter onkologischer Therapie

- Zentralvenöser Katheter (z.B. Hickmankatheter): Thrombus?
- Perikarderguss? Pleuraerguss?

Normwerte:

- EF > 55 % [80, 81]
- FS: 28 % bis 38% [80, 81]
- MV E- und A-Welle, E/A-Ratio, MV-VTI:
 - Cantinotti et al. 554 Kinder, verschiedene Altersgruppen von 0-18 Jahre [82]
- Tissue-Doppler-Werte:
 - Cantinotti et al. 554 Kinder, verschiedene Altersgruppen von 0-18 Jahre [82]
- MAPSE für Früh- und Neugeborene:
 - Koestenberger et al. (261 Kinder) [83]
- MAPSE Kinder (1d-18 Jahre):
 - Koestenberger et al. (690 Kinder) [84]
- RT-3D-Echokardiographie LV:
 - Krell et al.: software-spezifische Perzentilen (497 Kinder, 1d-219 Monate) [64]
- Links- und rechtsventrikulärer strain sowie z-scores:
 - Romanowicz et al.: [85]

Online-Rechner:

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

5.2 Kardiovaskuläres MRT

Zwar ist die Echokardiographie die Methode der Wahl für die Erfassung kardiovaskulärer Komplikationen der Krebstherapie von erfolgreich behandelten Kindern, jedoch sind in den letzten Jahren die Erkenntnisse über die Magnetresonanztomographie (Cardiovascular Magnetic Resonance – CMR) gewachsen und haben eine zunehmende Bedeutung in der Erkennung von akuten und chronischen Komplikationen der Kardiotoxizität erhalten [74]. Dies spiegelt sich in der zunehmenden Anwendung von CMR Daten in klinischen Studien und für das Monitoring der Chemotherapie-induzierten Herzdysfunktion wider [86-88].

Die CMR gilt als Referenzstandard für die Bestimmung der links- und rechtsventrikulären Funktion, sowie Volumen und Muskelmasse [89].

Über die exakte Messung der ventrikulären Funktionen und Größenmessungen hinaus, erlaubt die CMR eine Gewebscharakterisierung und kann Aussagen zur 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 [89].

Die myokardiale Deformation/ Straindarstellung ist eine andere Methode, um früh eine linksventrikuläre Dysfunktion zu entdecken [90]. Echokardiographische Studien können mit Strainanalysen frühe Veränderungen nachweisen [91]. Ähnliches ist auch mittels CMR basiertem Strain möglich. Für Erwachsene nach Chemotherapie ist dies belegt [92, 93]. Eine CMR-Studie bei Kindern nach Chemotherapie zeigte eine normale globale systolische Ventrikelfunktionen, aber longitudinale und zirkumferentielle Strainwerte waren im Verlauf reduziert [94].

Unabhängig von der funktionellen Evaluation kann mittels CMR das Myokardgewebe charakterisiert und die Diagnose 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 Minuten nach Administration von Gadolinium-haltigen 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 damit das Verteilungsvolumen für das Kontrastmittel vergrößert, das Kontrastmittel liegt dort in höherer Konzentration vor. Ferner ist in geschädigtem Myokard das An- und Abfluten des Kontrastmittels langsamer. Die Akkumulation und die verlangsamte Auswaschung resultieren in einer T1-Zeit Verkürzung und damit verstärktem Signal (sogenanntes Late Enhancement) in pathologischen Myokardarealen [95, 96].

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 [97, 98].

Es gibt Studien, die eine myokardiale Schädigung durch den Nachweis von Late Enhancement nach Chemotherapie nahelegen [99, 100], jedoch gibt es auch andere Untersuchungen, die das in der Form nicht bestätigen [86].

Weitere CMR-Methoden, die zur Detektion von strukturellen Myokardveränderungen verwendet werden, sind T1- und T2- Mapping-Techniken, mit Berechnung der extrazellulären Volumenfraktion (extracellular volume fraction - ECV), sowie T2-gewichtete Aufnahmen. So können mittels T1-Mapping vor und nach Kontrastmittelgabe diffuse myokardiale Veränderungen einschließlich Inflammation und Fibrose dargestellt werden. Auch die Quantifizierung myokardialer Fibrose ist mit dieser Methode möglich [101-103].

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, adverse Remodeling des linken Ventrikels und dessen Funktionsstörung [104-107].

Es gibt jedoch auch einige Studien, die zeigten, dass es keine signifikanten Änderungen der T1-Zeit bei erwachsenen Patienten nach Anthrazyklin-Chemotherapie gibt [108, 109].

T2-gewichtete Bilder erlauben die Identifikation von Ödem und Inflammation, jedoch gibt es Limitationen [110]. Das T2-Mapping ist wie das T1-Mapping eine neuere CMR-Technik und ermöglicht eine quantitative Erfassung von strukturellen Myokardveränderungen [111].

Es wird vor allem im Rahmen der Myokarditisdiagnostik [112, 113], zunehmend aber zur Untersuchung der Anthrazyklin-Frühtoxizität genutzt. Es gibt Tierversuche, in denen sich die T2-Zeit Verlängerung als früher Marker für myokardialen Schaden nach Doxorubicingabe zeigt [114].

Dies korreliert mit dem Ödem der Myozyten und Vakuolen in den Herzmuskelzellen.

Statement: Kardio-MRT-Untersuchung (Cardiovascular Resonance-CMR-Imaging)

Diese Methode ist geeignet zur:

- exakten Bestimmung der Ejektionsfraktion, der Volumina und Muskelmasse
- Charakterisierung des Myokardgewebes mittels 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)

5.3 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 Kardiounkologie erfahren Biomarker ein zunehmendes Interesse, insbesondere bei der Risikostratifizierung, Diagnostik und Überwachung der kardiotoxischen Nebenwirkungen der Therapie onkologischer Erkrankungen.

Die größte Evidenz besteht hierbei für die kardialen Biomarker Troponin und BNP, bzw. NT-pro-BNP.

5.3.1 Troponin

Kardiale Troponine (I oder T) sind zuverlässige Indikatoren für eine Schädigung des Myokards mit hoher Sensitivität und Spezifität. So werden Sie routinemäßig als Biomarker beim akuten Koronarsyndrom, dem Herzinfarkt und bei Herzversagen verwendet.

Der Anstieg von Troponin I im Rahmen einer kardiotoxischen Chemotherapie reflektiert den Gewebsuntergang der Kardiomyozyten und bietet hierdurch eine gewisse Prädiktivität für die Morbidität und Mortalität der Kardiotoxizität [115].

In der Regel zeigt das Plasma-Troponin I während oder kurz nach Beendigung der Anthrazyklinapplikation seinen Maximalwert und zeigt eine Abhängigkeit mit der kumulativen Anthrazyklindosis [116]. Frühere Studien zeigten in bis zu der Hälfte der Patienten nach Beendigung der Anthrazyklin-Chemotherapieblocks Troponin-Werte oberhalb des Referenzbereichs - unabhängig vom verwendeten Essay. Troponin I - und T - Werte können, wegen der unterschiedlichen Analyseessays, zwar nicht direkt miteinander verglichen werden, entsprechende Spiegel

lagen jedoch zwischen 11 und 120 ng/l bei Patienten mit Niedrigdosis- und 160 bis über 1900 ng/l bei Patienten mit Hochdosis-Anthrasyklinregime [117].

Es muss hierbei jedoch berücksichtigt werden, dass Troponinwerte allein durch die primären generalisierten Veränderungen im Rahmen der onkologischen Grunderkrankung erhöht sein können. Lipshultz et al. [117] wiesen erhöhte basale Troponin T-Werte in mehr als 10% der Fälle bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie nach, die jedoch zum gleichen Zeitpunkt auch eine 10-fach erhöhte Leukozytenzahl, bzw. eine Blastenkrise hatten. Somit kann in diesem Fall, also bevor überhaupt Anthrasykline verabreicht wurden, die Troponinerhöhung 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 Troponin-Messungen im Verlauf während einer Chemotherapie liegen bisher nur wenige Daten vor.

In einer prospektiven Studie an 703 Patienten mit Hochdosis-Chemotherapie, wiesen prolongiert erhöhte Troponin I Werte einen Monat nach Therapieende (im Gegensatz zur isolierten Troponin-Erhöhung direkt nach der Therapie) auf ein erhöhtes Risiko für eine Kardiomyopathie (charakterisiert als echokardiographisch verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion) hin, verbunden mit einer schlechteren Langzeitprognose (vermehrtes Auftreten von Herztod, Lungenödem, Herzinsuffizienz, sowie lebensbedrohlicher Arrhythmien) [118].

Aktuelle Studien legen nahe, dass eine Kombination aus Echokardiographie und Troponinmessungen ein zuverlässigerer Indikator für Kardiotoxizität zu sein scheint. Besonders die Gewebedoppler-/Strainechokardiographie (Bestimmung des Global Longitudinal Strain, GLS) ist hierbei von zunehmender Bedeutung [119]. Die Kombination aus Troponin T und myokardialen GLS konnte nach Anthrasyklintherapie die Sensitivität für die Vorhersage einer Kardiomyopathie von 86% auf 93% erhöhen.

Darüberhinaus scheint der Verlauf der Serum-Troponinwerte auch für das Monitoring der Effekte einer Herzinsuffizienztherapie bei einer manifesten Chemotherapie-assoziierten Kardiomyopathie eine wichtige Rolle zu spielen [120].

5.3.2 BNP / NT-pro-BNP

Die Parameter BNP (brain natriuretic Peptide) und NT-proBNP (N-terminales pro BNP) sind etablierte Biomarker bei der Herzinsuffizienz. BNP wird in Kardiomyozyten synthetisiert und von dort vor allem bei einer Volumenüberladung der Herzhöhlen als Antwort auf den transmuralen Druck oder einer neurohumoralen Stimulation als Präpeptid freigesetzt. Über eine Serinprotease entsteht das aktive BNP und ein inaktiver Metabolit (NT-pro-BNP). Das aktive

BNP kann seine Wirkung über guanilatzyklaseabhängige Rezeptoren entfalten. Es fördert über die Nieren die Natriurese und Diurese und bewirkt über eine dilatative Wirkung auf die Muskelzellen der Gefäße eine verminderte kardiale Vorlast sowie einen Abfall des systemischen Blutdrucks. Bei der diagnostischen Wertung von BNP/NT-pro-BNP (bitte einheitliche Schreibweise) ist zu berücksichtigen, dass eine gewisse Alters- und Geschlechtsabhängigkeit des Parameters besteht und weitere Faktoren wie die renale Funktion einen wichtigen Einfluss auf die BNP-Freisetzung haben. Im Rahmen der Behandlung von Kindern mit onkologischen Erkrankungen kann daher insbesondere das Flüssigkeitsmanagement (Spülen unter Chemotherapie), eine begleitende Niereninsuffizienz, oder eine Anämie Einfluss auf die BNP-/NT-pro-BNP-Werte haben [121, 122].

Der Referenzbereich für BNP liegt bei < 35 ng/ml, und für NT-pro BNP bei < 125 ng/ml, wobei in der Regel die laborspezifischen Referenzbereiche 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 [123]. Die Datenlage bei Kindern mit onkologischen Erkrankungen zu diesem Thema ist bisher begrenzt [40].

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 [117].

Hierbei konnte bei Kindern, die ausschließlich mit Doxorubicin behandelt wurden, häufiger erhöhte NT-pro BNP – Werte nachgewiesen werden als in der Gruppe der Kinder, die eine Kombinationstherapie erhielten.

Eine andere Studie untersuchte prospektiv doppelblind placebokontrolliert die Rolle des ACE-Hemmers Enalapril bei pädiatrischen Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, die mit Anthrazyklinen behandelt wurden [124]. 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 [125, 126].

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 Therapie: mindestens alle 3–4 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

5.4 EKG

Das EKG (Elektrokardiogramm) ist eine weit verbreitete, kostengünstige und einfach durchzuführende Methode und damit als Routine-Untersuchung bei Patienten nach Chemotherapie geeignet. Elektrokardiographische Veränderungen (QT-Verlängerungen, Erregungsrückbildungsstörungen) sowie Rhythmusstörungen sind als akute Zeichen von Kardiotoxizität im Rahmen einer Anthrazyklengabe oder Bestrahlung beschrieben [3, 7]. In den meisten Fällen sind diese Veränderungen vorübergehend und verschwinden innerhalb von 24 Stunden. Es gibt wenige Fallberichte über lebensbedrohliche Ereignisse wie einen kompletten AV-Block oder sogar plötzlichen Herztod [127]. 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].

5.4.1 Akute Toxizität

Bei 30 Patienten wurde, in einem aus heutiger Sicht zweifelhaften methodischen Ansatz, ein Langzeit-EKG vor, während und nach Doxorubicingabe durchgeführt [128]. Es zeigte sich eine ventrikuläre Extrasystolie bei 9 Patienten vor Chemotherapie und bei 12 Patienten nach Exposition. Hieraus lassen sich keine relevanten klinischen Konsequenzen ableiten. 124 Patienten erhielten in einer ebenfalls älteren Untersuchung 12 Kanal-Standard- und ein 24 Stunden-Holter EKG. Das mittlere Alter war 15 Jahre. 73 hatten Anthrazyklin als Monotherapie mit einer mittleren kumulativen Dosis von 282 mg/m² bekommen, 24 Patienten eine Bestrahlung mit

dem Herz im Strahlenfeld und 27 die Kombination aus Anthrazyklin und Bestrahlung. Eine Verlängerung der QTc, supraventrikuläre oder ventrikuläre Arrhythmien wurden, im Vergleich zu einer altersgematchten Gruppe ohne Therapie häufiger beschrieben [129]. In einer prospektiven Studie wurden 33 Kinder mit verschiedenen malignen Erkrankungen, 50 % Leukämien aber auch Lymphome, Wilms-Tumore und Hirntumore mittels 24-Stunden Holter EKG untersucht. Dies erfolgte vor, während und innerhalb der ersten 24 Stunden nach der ersten Therapiedosis. Es gab keine lebensbedrohlichen Ereignisse, bei 8 Patienten fand sich eine Rhythmusstörung. Dies waren supra- und ventrikuläre Extrasystolen, aber auch nicht-anhaltende supraventrikuläre Tachykardien. Insgesamt war das Fazit, dass es zwar keine relevanten Auffälligkeiten unter Therapie gab, aber trotzdem ein EKG vor jeder Therapie bzw. jedem neuen Block registriert werden sollte [130].

5.4.2 Chronische Toxizität

In der St. Jude Lifetime Cohort Studie wurden 2.750 Überlebende einer kindlichen Krebserkrankung erfasst [131]. 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. 29,5 % der Patienten hatten eine Bestrahlung mit dem Herz im Strahlenfeld und 60 % Anthrazykline bekommen. Die Auffälligkeiten wurden mit Hilfe der Minnesota-Klassifikation beschrieben, die diese in Haupt- und Nebenkriterien (Tab. 7) einteilt.

Tab. 7: Minnesota-EKG-Kriterien

Hauptkriterien:

- Reizleitungsstörungen (Schenkelblock)
- QRS > 120 msec
- Q und ST/T-Veränderungen als Zeichen der myokardialen Ischämie
- Verlängerung von QTc
- Linksventrikuläre Hypertrophiezeichen mit „strain pattern“
- AV-Blockierung 2. und 3. Grades
- Vorhofflimmern oder – flattern
- Schrittmacheraggregat vorhanden

Nebenkriterien:

- Q/QS-Veränderungen
- ST/T-Streckenveränderungen
- Inkompletter Schenkelblock
- verkürzte PQ-Zeit
- Extrasystolie

Veränderungen nach den Hauptkriterien wurden in 10,7% der Überlebenden nach 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. EKG-Abnormalitäten erscheinen als Prädiktor für ein schlechteres Outcome.

In einer retrospektiven Analyse von 340 asymptomatischen Kindern nach Überleben einer Krebserkrankung zeigten 21,5 % ein abnormes EKG. In derselben Gruppe zeigten sich bei 12,9 % echokardiographische Auffälligkeiten, jedoch war die Übereinstimmung zwischen EKG und echokardiographische Veränderungen gering. Die Frage der Studie, ob ein EKG zum Screening auf Abnormitäten gerechtfertigt ist, konnte nicht beantwortet werden [132].

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-Veränderungen) sind möglich, und die entsprechenden Parameter sollen erfasst werden. Bei Auffälligkeiten sollten regelmäßige Kontrollen erfolgen.

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

Statement: EKG

- die Rolle des EKG muss noch besser definiert werden
- EKG-Veränderungen als möglicher Hinweis für ein ungünstigeres Outcome sind möglich
- die Rolle des Langzeit-EKG ist insgesamt unklar; indiziert bei allen Fragen zum Herzrhythmus oder Besonderheiten der Frequenz

Dokumentiert werden sollte standardmäßig:

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

Intervalle

- 12-Kanal EKG sollte abgeleitet werden
- vor Beginn der Therapie
- in der akuten Therapiephase vor jedem Block
- Routine Follow-up
- bei Auffälligkeiten nach kardiologischer Evaluation in regelmäßigen Abständen

5.5 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 [133]. Praktische Limitationen für Belastungsuntersuchungen sind eher die Körpergröße, das Alter/Reife (bezüglich der Mitarbeit) und spezifische Probleme wie z.B. krankheitsbedingte Behinderungen an den Gliedmaßen.

Während der Untersuchung werden Blutdruck, Herzfrequenz und Sättigung überwacht. Die Bewertung erfolgt mit Hilfe der Kriterien von Wassermann [134]. Wichtig ist dabei die maximale Belastungskapazität, die maximale O₂-Aufnahme, sowie der O₂ -Puls.

In einer Studie wurden 138 Überlebende einer kindlichen ALL die im Median 23,4 Jahre nach Diagnose waren, mit 138 Personen einer altersgematchten Kontrollgruppe verglichen. Eine reduzierte maximale O₂-Aufnahme war bei 47 % der Überlebenden festzustellen, vor allem bei denen, die Anthrazykline erhalten hatten [135].

Die kardiopulmonale Belastungsuntersuchung wird eine Bedeutung zur Aufdeckung der subklinischen kardialen Dysfunktion beigemessen [47]. Es zeigt sich aber auch, dass die maximale O₂-Aufnahme bei Kindern nach onkologischer Erkrankung niedriger war, als in der Kontrollgruppe Gesunder. Dies wird auf eine generell reduzierte Fitness nach Krankheit und Therapie zurückgeführt [136]. Daraus folgt sportliches Training der Patienten und Langzeitüberlebenden zu fördern [137-139].

Statement: Belastungsuntersuchungen

- kardiopulmonale Belastungstests (Spiroergometrie) können subklinische kardiovaskuläre Probleme erkennen
- 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

6 Prävention der Anthrazyklin-Kardiotoxizität

Die beste Prävention wäre die Toxizität grundsätzlich zu vermeiden. Um eine maligne Erkrankung zu behandeln, wird das jedoch nicht möglich sein. Deswegen ist entscheidend, die Balance zwischen einer effektiven, heilenden Therapie und dem Risiko einer Toxizität mit negativen Effekten zu erreichen [35].

Für eine Prävention gibt es grundsätzlich 3 Wege:

6.1 Reduktion der Toxizität zum Zeitpunkt der Therapie

Die präventiven Strategien wie

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

sind diskutiert worden.

Infusionszeiten

Es gibt keinen Konsens für die Empfehlung einer Infusionszeit, wie z.B. Langzeitinfusionen versus Bolus. Die Expertenmeinung zu dem Thema ist, dass die Applikation mindestens 1 Stunde dauern sollte [140].

Liposomales Anthrazyklin

Die liposomale Form wurde entwickelt, um die Toxizität zu reduzieren. Die existierenden Daten sehen jedoch keinen durchgängigen Vorteil. Nur für Doxorubicin wird in der liposomalen Form ein möglicher positiver Effekt gesehen, mit einer geringeren Häufigkeit einer subklinischen oder klinischen Funktionsstörung des Herzens [141].

Dexrazoxane

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

Die Diskussion über die Rolle dieser Medikation ist kontrovers [117, 142, 143]. Bei Erwachsenen wird die Reduktion der Kardiotoxizität als effektiv angesehen [142].

In dem Protokoll der Pediatric Oncology Group (POG 9404) zur Therapie der T-ALL wurde randomisiert der Effekt von Dexrazoxane untersucht. Zwischen den Gruppen mit bzw. ohne 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 Dexrazoxane. Die Anthrazyklindosis wurde mit 360 m² Doxorubicin angegeben [143, 144]. Neben diesen als Erfolg beschriebenen Daten wurde der Verdacht geäußert, dass vor allem bei Kindern, die wegen eines M. Hodgkin behandelt wurden, myelodysplastische Syndrome oder eine AML begünstigt werden könnten [145].

Die europäische Gesundheitsbehörde (EMA) beschloss 2017, für Patienten unter 18 Jahren die Kontraindikation für Dexrazoxane (Cardioxane) aufzuheben, wenn die beabsichtigte kumulative Gesamtdosis über 300 mg/m² Doxorubicin oder dem entsprechenden Toxizitätsäquivalent für Anthrazykline liegen wird [146].

6.2 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 Betablocker, ACE Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker und Aldosteronantagonisten (siehe Kapitel 7).

6.3 Reduktion des generellen kardiovaskulären Risikos

Die kardiovaskulären „Alltags“ Risiken -vor allem in der westlichen Welt- sind Übergewicht, fehlende körperliche Belastung, arterielle Hypertonie, Diabetes und Rauchen. Die generelle Empfehlung seine alltäglichen Lebensbedingungen („Lifestyle“) zu überprüfen und zu verbessern, gilt für Patienten nach Chemotherapie sicher mehr als für die Normalbevölkerung. Die Bedeutung von Bewegung, Gewichtsreduktion, Abstinenz von Tabakkonsum sollte Teil jeder ärztlichen Beratung sein [147-149].

Statement: Prävention der Anthrazyklintoxizität

- Vermeidung von Toxizität im Rahmen der Therapie soweit das möglich ist, ohne den Erfolg der Therapie zu gefährden
- die Rolle der präventiven Intervention mit Betablocker, neurohumoralen Medikamenten muss geklärt werden
- die Rolle von Dexrazoxane in den Therapieprotokollen ist festzulegen
 - der Einsatz kann < 18. Lebensjahr erfolgen, wenn die kumulative Dosis > 300 mg/m² Doxorubicin oder der entsprechenden Äquivalentdosis ist
- Beratung zum Lebenswandel: Bewegung, Gewicht, Rauchen, Blutdruck sollte regelmäßig erfolgen

7 Medikamentöse Intervention zur Prävention der Herzinsuffizienz

Beta-Blocker, Angiotensin-converting Enzym (ACE)-Hemmer, Angiotensin Rezeptor- Blocker und Aldosteronantagonisten spielen in der Therapie der manifesten Herzinsuffizienz eine wesentliche Rolle. Inwiefern dies präventiv von Bedeutung ist und den Prozess der Schädigung hin zur symptomatischen Herzinsuffizienz beeinflusst, ist zumindest im Kindesalter fraglich [150].

Betablocker

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 zwei Gruppen eingeteilt, eine davon wurde mit Carvedilol behandelt. Die Echokardiographie beinhaltete B-Mode, Tissue Doppler und longitudinalen Strain. Die Untersuchungen erfolgten vor und nach Therapie. Die Patientengruppe, die Carvedilol erhalten hatte, zeigte bessere Werte der EF und bei den Strain-Werten [151].

ACE-Hemmer

Nur wenige Daten gibt es zur prophylaktischen Nutzung von ACE-Hemmern bei Kindern und onkologischer Therapie. Ein Bericht zu Enalapril, retrospektiv an 19 Patienten, zeigte kurzfristige Effekte, konnte aber die progressive Veränderung der linksventrikulären Muskulatur nicht aufhalten [152].

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 [153].

Cochrane-Analysen von 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 gemacht werden kann. Studien mit hoher Qualität werden gefordert [150, 154].

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 echokardiographisch dokumentierter Verschlechterung beschrieben werden [17]. Die Kardiotoxizität wurde angenommen bei einer Verschlechterung der LV-EF um > 10 , oder auf < 50 %. Enalapril, Bisoprolol und Carvedilol kamen zum Einsatz. In 226 (9 %) der Fälle

zeigt sich eine Kardiotoxizität. In 24 (11 %) kam es zu einer kompletten Rückbildung der Funktionsstörung, in 160 (71 %) zu einer partiellen [17, 18].

Aldosteron-Antagonisten

Daten zu Aldosteron-Antagonisten bei Kindern liegen nicht vor. In einer prospektiven, randomisierten Studie mit 83 erwachsenen Patienten, erhielten 43 der Teilnehmer 25 mg Spironolacton am Tag. Diese Gruppe zeigte bessere Werte für die systolischen und diastolischen Funktionsparameter [155].

Statement: Präventive medikamentöse Interventionen

- β -Blocker, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer können bei präklinischer Verschlechterung der systolischen Herzfunktion eingesetzt werden
- Angiotensin Rezeptor-Blocker und Aldosteron-Antagonisten können ebenfalls einen Effekt haben
- hochwertige klinische Studien sind erforderlich, dies könnte auch Teil der onkologischen Behandlungsprotokolle werden

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 (Echo, EF $\geq$ 54 %, FS $>$ 28 %, GLS $\geq$ 18 %)
- Reduktion von Risikofaktoren (Alkohol, Nikotin)
- Behandlung von Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie, Diabetes, Fettstoffwechselstörungen

Stufe 2:

- Echokardiographisch grenzwertige FS EF (50 bis $<$ 54 %) sowie leicht reduzierter GLS ($>$ 16 bis $<$ 18 %). Unter akuter Chemoblocktherapie sollte eine Kontrolle in 2 Wochen erfolgen, da unter akuter Therapie es zu einer passageren Verschlechterung kommen kann. Bei Auftreten in der Nachsorge ist eine Echokontrolle nach einem längeren Intervall vertretbar (z.B. nach 2-3 Monaten). Engmaschige Beobachtung falls in der Kontrolle die Funktion weiterhin in diesem Bereich liegt.

- NT-pro-BNP als Verlaufsparemeter bestimmen

Stufe 3:

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

Stufe 4:

Hochgradige Reduktion der Echoparemeter (EF < 45%), sofortiger Beginn mit antikongestiver Therapie ist indiziert

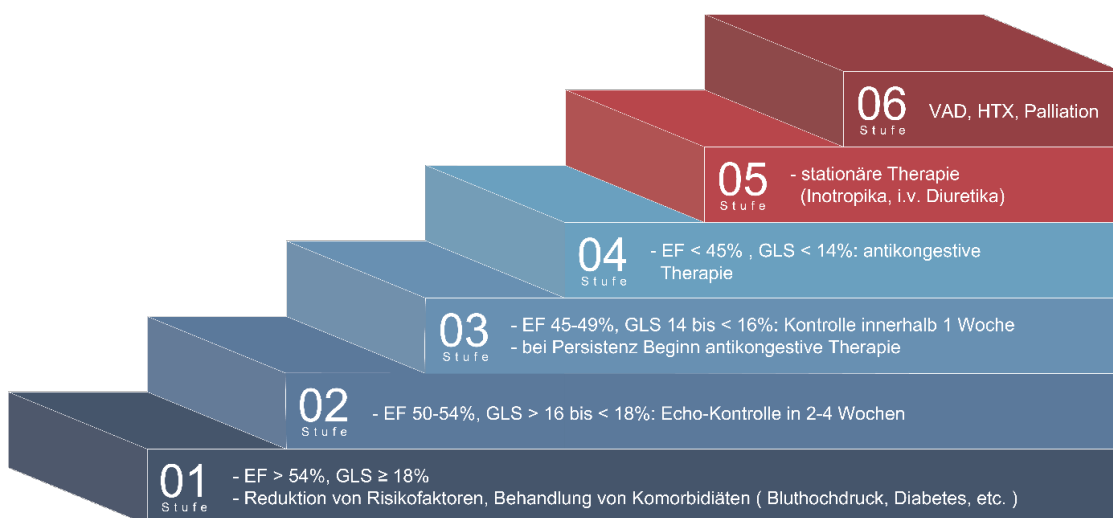
Stufe 5:

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. Dauertherapie mit Diuretika und Gabe von Inotropika

Stufe 6:

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

Abb. 3: Stufenplan Therapieeskalation



Wir verweisen bezüglich der Herzinsuffizienztherapie auf die Leitlinie der DGPK (Chronische Herzinsuffizienz).

Ein möglicher Steigerungsplan könnte in Anlehnung an die Leitlinien der DGPK eine etwa zweiwöchentliche Verdoppelung der Dosis bis zur Zieldosis (bzw. bis zum Eintreten von Nebenwirkungen wie klinische Symptome (Schwindel etc.) arterielle Hypotonie, Nierenfunktionsstörung) sein.

8 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 erfolgt entsprechend der Vorgaben aus dem jeweiligen Protokoll.

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.

8.1 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 mittels klassischer mikroskopischer Zytomorphologie, aber auch mit Durchflusszytometrie sowie zyto- und molekulargenetischer Charakterisierung. Daraus erfolgt eine Risikostratifizierung und entsprechende Therapieanpassung. Verschiedene Therapieoptionen werden genutzt. Dies findet sich aktuell im AIEOP-BFM ALL 2017 Protokoll [21].

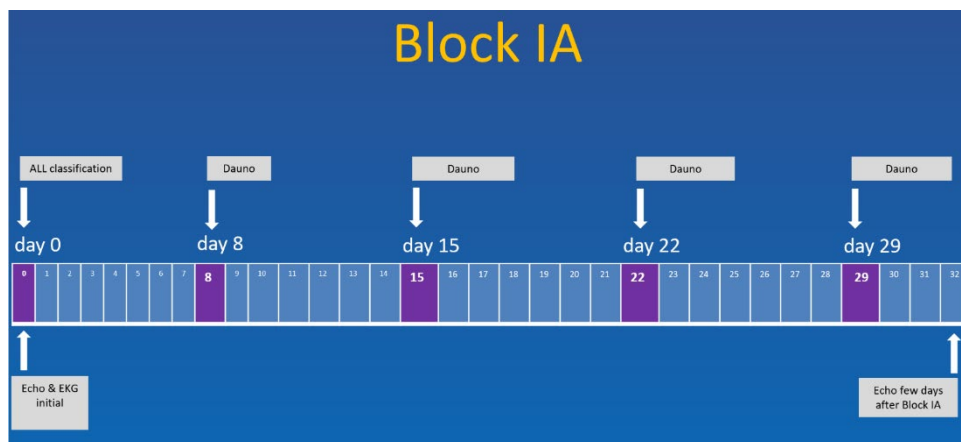
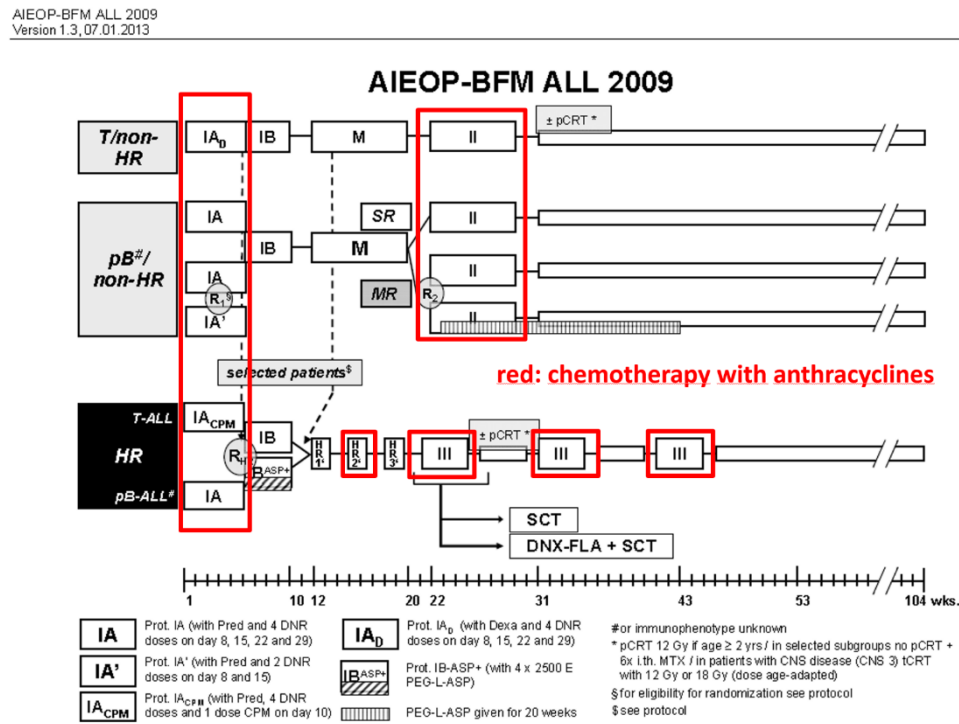
Die Einteilung erfolgt in B- und T-ALL und Risikogruppen Standard-, Mittel- und Hochrisiko für die B-ALL, sowie Non-Hochrisiko und Hochrisiko für die T-ALL.

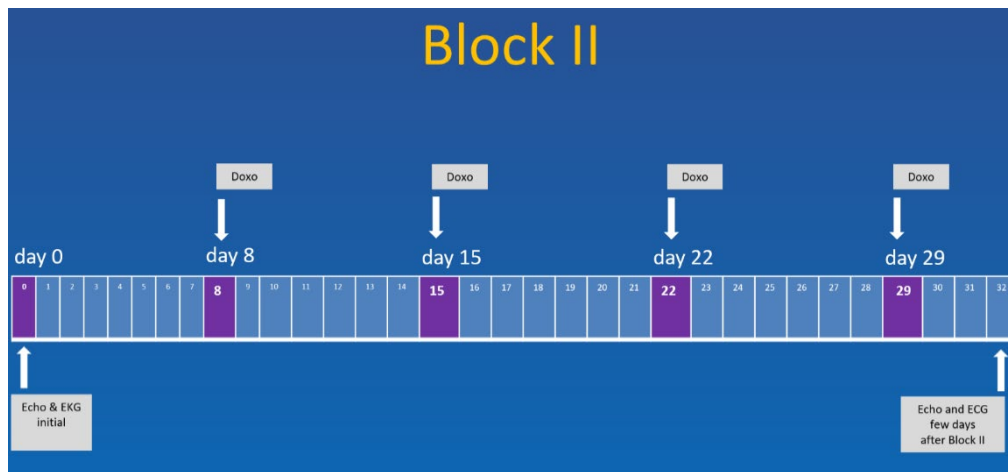
Als Beispiel für die Rolle von Anthrazyklinen wird das AIEOP-BFM ALL 2009 Protokoll genommen. In den Gruppen mit niedrigem Risiko wird in Block I Daunorubicin und in Block II Doxorubicin gegeben. Dies erfolgt jeweils an Tag 8, 15, 22 und 29. Pro Dosis sind es 30 mg/m² Anthrazykline, so dass die Gesamtdosis rechnerisch 240 mg/m² wäre. Berücksichtigt man die jeweilige Äquivalenzdosis, ergibt sich daraus aber eine reale Belastung von 192 mg/m² Doxorubicin-Äquivalent ([20, 22].

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

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

Abb. 4: Protokollbeispiel der akuten lymphatischen Leukämie





Statement: Kardiologische Kontrollen während der ALL Therapie (Bsp.: 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 an Tag 0 und wenige Tage nach Blockende

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

8.2 Chronisch: Kontrollintervalle im Langzeit Follow-up

Die langfristige Betreuung von Kindern und Jugendlichen nach Therapie der onkologischen Krankheit ist auf mehreren Ebenen eine wichtige Herausforderung. Im Hinblick auf das frühe Erkennen einer kardialen Dysfunktion sind einige Vorschläge erfolgt. Das Ziel war dabei, abgestimmte Empfehlungen zu formulieren. Dies erfolgte in Nordamerika, Großbritannien und den Niederlanden. Es gibt dabei Unterschiede in der Definition der Risikogruppen und der Untersuchungsintervalle [156, 157].

Eine frühe Veröffentlichung ist von Steinherz 1992 [158]: "Guidelines for cardiac monitoring for children during and after anthracycline therapy". Darin werden die Echokardiographie (M-Mode und 2D), das EKG, die Radionuklidangiographie und eine Herzmuskelbiopsie als Untersuchungen vorgeschlagen. Die Risikostratifizierung erfolgte in Abhängigkeit von der Höhe der Anthrazyklindosis ($<$ oder $>$ 300 mg/m^2) und der Intensität der Bestrahlung. Nach Beendigung der Therapie sollte bei normalen Befunden ein Echo und EKG alle 2 Jahre erfolgen, ein 24 Stunden-EKG alle 5 Jahre. Bei Auffälligkeiten sollten die Kontrollintervalle jährlich sein (Tab. 8).

Tab. 8: Kardiales Screening in der Nachsorge in Abhängigkeit von der Toxizität (Quelle: Children`s oncology group; Long-term follow-up guidelines, Version 5.0; Oktober 2018)

Echokardiographische Untersuchung (oder vergleichbare Bildgebung zur Evaluation der Herzfunktion)		
Empfohlene Häufigkeit für ein Echokardiogramm		
Anthrazyklin Dosis*	Strahlendosis**	Screeninghäufigkeit
keine	< 15 Gy oder keine	nie
	≥15 bis < 35 Gy	Alle 5 Jahre
	≥35 Gy	Alle 2 Jahre
< 250 mg/m ²	<15 Gy oder keine	Alle 5 Jahre
	≥15 Gy	Alle 2 Jahre
≥250 mg/m ²	Jede oder keine	Alle 2 Jahre
* Doxorubicin isotoxisches Dosisäquivalent ** Bezieht 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 in Abhängigkeit von der Klinik		

Ein schottisches Netzwerk schlug Kontrollen alle 2 bis 3 Jahre bei Patienten mit Risiken vor, legte sich bei der Dauer der Nachsorge nicht fest [148].

Ein internationales Konsortium mit dem Ziel der Harmonisierung der Nachsorge empfiehlt ein lebenslanges echokardiographisches Screening, beginnend 2 Jahre nach Therapieende. Die Intervalle sollten - in Abhängigkeit von der Anthrazyklindosis und der Bestrahlung - zwischen 1 und 5 Jahren liegen [156].

Die Children`s oncology group (COG) (www-survivorshipguidelines.org, 2018) nimmt eine Einteilung nach der Anthrazyklindosis (keine Gabe, < 250 mg/m² oder ≥ 250 mg/m²) sowie und/oder der Bestrahlung vor < 15 Gy, 15 – 30 Gy, > 30 Gy) vor. Je nach Risiko sollen dann alle 2 bis 5 Jahre eine Echokardiographie oder äquivalente Untersuchung erfolgen.

Die grundsätzliche Frage nach dem Sinn, dem Inhalt und der Dauer von routinemäßigen Screeninguntersuchen wird natürlich gestellt [159, 160]. Das beinhaltet die Frage nach der Intensität und Häufigkeit, aber auch nach der Konsequenz. Anhand der Daten von 333 Überlebenden einer onkologischen Erkrankung sollte 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 [35, 156]. Es werden 10 Empfehlungen abgegeben, die je nach Evidenz als stark, moderat und schwach graduiert wurden. Das Risiko für eine Schädigung wird ebenfalls in hoch, moderat und niedrig eingeteilt. Für Hochrisikopatienten wird empfohlen, spätestens 2 Jahre nach 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 [161].

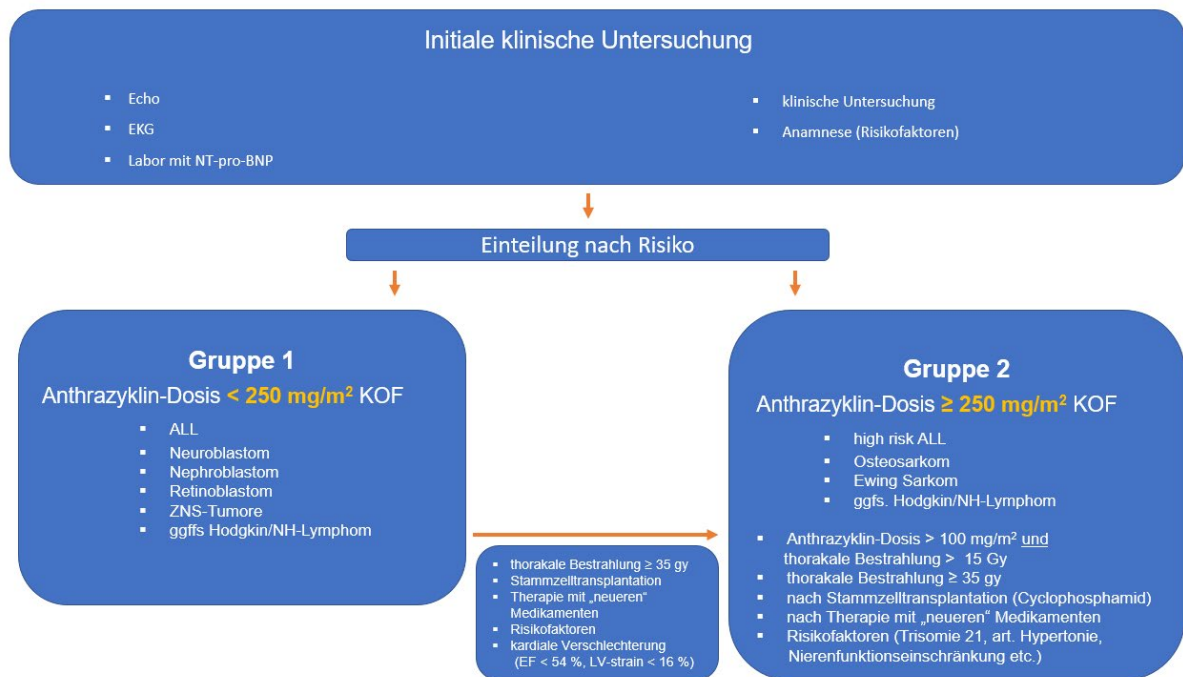
Insgesamt besteht bei der Frage nach dem routinemäßigen Screening ein Dilemma. Bei systematischer Nachsorge entstehen Kosten, unnötige Untersuchungen erfolgen. Andererseits handelt es sich um schwere Systemerkrankungen, das Risiko einer kardialen Noxe wird nie Null sein, neue potenziell toxische Medikamente kommen dazu und es bestehen immer noch Defizite in Hinblick auf belastbare Daten. Unter diesen Aspekten ist es sinnvoll, prospektiv, 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 Therapiearmen wird man dann auch zu belastbaren Risikostratifizierungen bezüglich der kardialen Situation kommen können.

Entscheidend ist auch, dass diese Informationen im Rahmen der Transition weitergegeben werden. Aus praktischen Gründen, auch um Drop-outs zu vermeiden, sollen alle Patienten nach Krebstherapie regelmäßig, systematisch kardiologisch untersucht werden. Beginnend 3 und 6 Monate nach Therapieende, dann jährlich. Die Daten sollen konsequent gesammelt werden (z.B. 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 Gray, einer Stammzelltransplantation (mit vorangehender Cyclophosphamidgabe) oder einer kardialen Verschlechterung erfolgt ein Wechsel

des Patienten in die Gruppe 2. Auch im Fall von Risikofaktoren sollte ein großzügiger Wechsel erfolgen.

Abb. 5: Risikoeinteilung



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 zusätzliche Kontrolle 1 Woche nach Beendigung des Therapieblocks erfolgen. Eine individuelle Anpassung der Kontrollen je nach Befundauffälligkeit erfolgen.

In der Nachsorge sollte routinemäßig nach 3- und 6-Monaten eine Kontrolle erfolgen. Bei Gruppe 1 sind danach jährliche Kontrollen ausreichend. Bei Erkrankungen, welche keine Anthrazykline bekommen haben, sind im Verlauf auch 2-jährliche Kontrollen vertretbar.

Bei Gruppe 2 sollten bei Auffälligkeiten weiterhin (3-) 6-monatliche Kontrollen erfolgen. Bei normwertigen Befunden empfehlen wir jährliche Kontrollen. Beide Gruppen sollten auch über die Transition hinaus lebenslange Kontrollen erhalten.

Abb. 6: Untersuchungsintervalle

	aktuelle Therapie	Nachsorge
Gruppe 1	- Echo, EKG, NT-pro-BNP: ▪ vor jedem Chemoblock	- Echo, EKG, NT-pro-BNP: ▪ nach 3 Mon, nach 6 Mon ▪ danach jährlich ▪ längere Intervalle möglich bei Erkrankungen ohne Anthrazyklengabe
Gruppe 2	▪ vor jedem Chemoblock ▪ bei längeren Abständen zwischen den Blöcken sollte auch eine Kontrolle 1 Woche nach Beendigung des Blocks erfolgen	▪ nach 3 Mon, nach 6 Mon ▪ bei Auffälligkeiten weiterhin 3 bis 6-monatlich, ansonsten jährlich

Statement: Kardiologische Kontrollintervalle in der Nachsorge

- Patienten nach 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. Register) erfolgen:
 - drei und sechs Monate nach Therapieende
 - dann jährlich

9 Transition

9.1 Sicht des “Erwachsenen”-Kardiologen

Die kardiale Noxe nach Therapie einer Krebserkrankung im Kindesalter kann sich noch Jahrzehnte später auswirken und zu schwerwiegenden Probleme führen. Deswegen ist es erforderlich, die Diagnose und durchgeführte Therapie zu dokumentieren. Dies gilt auch für die Verlaufsuntersuchungen. Ein Transitionskonzept und evidenzbasierte Screening-Protokolle sind unabdingbar [156, 157]. Bisherige Empfehlungen schlagen einen Beginn der kardiologischen Nachsorge 12 Monate nach Therapieende vor, dann spätestens in 5-jährigen Abständen [156].

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 Standard-Protokoll erfolgt. Es muss alles getan werden, damit die pädiatrischen Patienten im follow-up nicht verloren gehen. Rechtzeitig muss die Transition mit allen Dokumenten und der zeitlichen und evtl. örtlichen Empfehlung zur kardiologischen Nachsorge besprochen werden. Dazu stehen zunehmend spezialisierte Strukturen (z.B. klinische Zentren, kardio-onkologische Ambulanzen) zur Verfügung. Ein enger Austausch zwischen dem pädiatrischen und dem Erwachsenen-Kardiologischen Bereich ist ideal.

Gemeinsame Strukturen zu schaffen, ist eine Voraussetzung für präventive Strategien. Kardio-onkologische Teams sind dazu eine Möglichkeit. Empfehlungen dazu sind publiziert [13, 162-164]. Die Onkologie ist dabei in die lokale kardiologische Struktur einbezogen, da dort die kardiale 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 kardio-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 dienen, oder unabhängige Strukturen als kardio-onkologische Konferenzen.

Der Standard für die Nachsorge sollte gemeinsam unter Berücksichtigung der existierenden Empfehlungen, wie dem ESC-Positionspapier [6], definiert werden.

9.2 Sicht des pädiatrischen Onkologen

Ehemals krebserkrankte Kinder befinden sich nach erfolgreicher Krebsbehandlung in der Regel bis zum 18. Lebensjahr in regelmäßiger kinderonkologischer Nachsorge und Betreuung. In vielen Kliniken findet während dieser Zeit, insbesondere mit zunehmendem Abstand zum Therapieende, bereits eine Spätfolgen-orientierte Nachsorge statt. Beteiligt sind Spezialisten für pädiatrische Kardiologie, Endokrinologie, Pneumologie. An manchen Kliniken verbleiben die Patienten auch über das 18. Lebensjahr hinaus in der kinderonkologischen Sprechstunde angebunden, wenn die onkologische Akutnachsorge noch nicht abgeschlossen ist, oder werden an internistische Onkologen übermittlelt, die diese Akutnachsorge fortführen.

In die hausärztliche Routinebetreuung werden viele Patienten hiernach 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 essentiell, diese Patienten langfristig anzubinden, 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 Anzahl 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 krebserkrankten 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 dabei 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 für verschiedene Spätfolgen an einem Tag anbieten und zugleich durch die Spezialisierung eine hohe Expertise in der Versorgung dieser Patienten erlangen[165][165][165][165][165][165][165]. Das Kernteam besteht dabei aus einem pädiatrischen Onkologen sowie einem Internisten, die durch psychosoziale Mitarbeiter und Sprechstundenkoordinatoren unterstützt werden. In einem Klinikum der Maximalversorgung wird dieses Team ergänzt um Fachärzte unterschiedlicher Disziplinen, die bei Bedarf konsiliarisch hinzugezogen werden können. 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. 2008 [166] hat eine multidisziplinäre Task Force 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 soll dokumentiert sein
- Ablauf der Transition und Strukturen sollen organisiert sein, dies im interdisziplinären Ansatz
- kardiologische Untersuchungsmethoden und Termine sollen interdisziplinär festgelegt werden

10 Schlussfolgerungen

Im ESC Positionspapier steht zum Thema Kardio-Onkologie “cure is not enough” [6]. In einer pädiatrischen Publikation wird als Titel die Frage gestellt “Sind die Geheilten auch gesund?” [167].

Unter dem Aspekt der Kardiotoxizität sind viele Geheilte nicht gesund. Nachdem mittlerweile 85 % der im Kindesalter Erkrankten überleben und damit 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 sie 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, vor allem in dem die verschiedenen Fachgruppen über ihren Tellerrand schauen und zusammenarbeiten.

Aus kardiologischer Sicht muss die kardiale Diagnostik im Rahmen der Therapie und Nachsorge deutlich verbessert werden. Dazu gehört eine Veränderung des Bewusstseins bei Kardiologen und Onkologen, sowie eine verbesserte, standardisierte Diagnostik, Dokumentation, Terminierung der Nachuntersuchungen und der Transition (von was). 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. Die Erkrankung, Therapie (vor allem die Anthrazyklinmenge 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 bekommen, muss besprochen werden, wie Resultate erfasst, 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 mit evaluiert

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 über alle Grenzen hinaus, eine konstruktive Strategie zu entwickeln.

Literaturverzeichnis

1. Scholz-Kreisel, P., et al., *Second Malignancies Following Childhood Cancer Treatment in Germany From 1980 to 2014*. Dtsch Arztebl Int, 2018. **115**(23): p. 385-392.
2. Erdmann F, K.P., Grabow D, Spix C., *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, 2020.
3. Dillenburg, R.F., P. Nathan, and L. Mertens, *Educational paper: decreasing the burden of cardiovascular disease in childhood cancer survivors: an update for the pediatrician*. Eur J Pediatr, 2013. **172**(9): p. 1149-60.
4. Lipshultz, S.E. and M.J. Adams, *Cardiotoxicity after childhood cancer: beginning with the end in mind*. J Clin Oncol, 2010. **28**(8): p. 1276-81.
5. Shrestha, S., et al., *Radiation therapy related cardiac disease risk in childhood cancer survivors: Updated dosimetry analysis from the Childhood Cancer Survivor Study*. Radiother Oncol, 2021. **163**: p. 199-208.
6. Zamorano, J.L., et al., *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, 2016. **37**(36): p. 2768-2801.
7. Lipshultz, S.E., et al., *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, 2013. **128**(17): p. 1927-95.
8. Rassaf, T., et al., *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, 2020. **109**(10): p. 1197-1222.
9. Leerink, J.M., et al., *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, 2020. **219**: p. 89-98.
10. Mertens, A.C., et al., *Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study*. J Clin Oncol, 2001. **19**(13): p. 3163-72.
11. Oeffinger, K.C., et al., *Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer*. N Engl J Med, 2006. **355**(15): p. 1572-82.
12. van der Pal, H.J., et al., *High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors*. J Clin Oncol, 2012. **30**(13): p. 1429-37.
13. Trachtenberg, B.H., et al., *Anthracycline-associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer*. Pediatr Cardiol, 2011. **32**(3): p. 342-53.
14. Lefrak, E.A., et al., *A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity*. Cancer, 1973. **32**(2): p. 302-14.
15. Von Hoff, D.D., et al., *Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure*. Ann Intern Med, 1979. **91**(5): p. 710-7.
16. Wojnowski, L., et al., *NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity*. Circulation, 2005. **112**(24): p. 3754-62.
17. Lipshultz, S.E., et al., *Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood*. N Engl J Med, 1991. **324**(12): p. 808-15.
18. Cardinale, D., et al., *Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy*. Circulation, 2015. **131**(22): p. 1981-8.
19. Thompson, G.E. and P.P. Wright, *Cardiac Toxicity and Anthracyclines: Mechanism, Interventions, and the Trouble With Troponin*. J Adv Pract Oncol, 2019. **10**(4): p. 360-366.

20. Feijen, E.A.M., et al., *Derivation of Anthracycline and Anthraquinone Equivalence Ratios to Doxorubicin for Late-Onset Cardiotoxicity*. JAMA Oncol, 2019. **5**(6): p. 864-871.
21. Cario G, E.G., Möricke A et al, *Neue Strategien zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit akuter lymphoblastischer Leukämie*. Monatschr Kinderheilkd, 2021. **169**: p. 20-29.
22. Brown, P., et al., *Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. J Natl Compr Canc Netw, 2020. **18**(1): p. 81-112.
23. Dulery, R., et al., *Early Cardiac Toxicity Associated With Post-Transplant Cyclophosphamide in Allogeneic Stem Cell Transplantation*. JACC CardioOncol, 2021. **3**(2): p. 250-259.
24. Smith, S.M., et al., *Patterns of surveillance for late effects of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in survivors of pediatric Philadelphia chromosome positive leukemias*. BMC Cancer, 2021. **21**(1): p. 474.
25. Moslehi, J.J. and M. Deininger, *Tyrosine Kinase Inhibitor-Associated Cardiovascular Toxicity in Chronic Myeloid Leukemia*. J Clin Oncol, 2015. **33**(35): p. 4210-8.
26. Cirmi, S., et al., *Cardiovascular Toxicity of Tyrosine Kinase Inhibitors Used in Chronic Myeloid Leukemia: An Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System Database (FAERS)*. Cancers (Basel), 2020. **12**(4).
27. Sin, C.F. and P.M. Man, *The Role of Proteasome Inhibitors in Treating Acute Lymphoblastic Leukaemia*. Front Oncol, 2021. **11**: p. 802832.
28. Horton, T.M., et al., *Bortezomib reinduction chemotherapy in high-risk ALL in first relapse: a report from the Children's Oncology Group*. Br J Haematol, 2019. **186**(2): p. 274-285.
29. Chari, A., et al., *Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma clinical trials*. Blood Adv, 2018. **2**(13): p. 1633-1644.
30. Russell, S., *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)* 2015.
31. Lendvai, N. and e. al., *Biomarkers of cardiotoxicity among multiple myeloma patients subsequently treated with pro-teasome inhibitor therapy*. 2015.
32. Das, A., et al., *Cardiotoxicity as an adverse effect of immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors in multiple myeloma: A network meta-analysis of randomized clinical trials*. Hematol Oncol, 2022. **40**(2): p. 233-242.
33. Mahmood, S.S., et al., *Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors*. J Am Coll Cardiol, 2018. **71**(16): p. 1755-1764.
34. Ganatra, S. and T.G. Neilan, *Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis*. Oncologist, 2018. **23**(8): p. 879-886.
35. Armenian, S.H., et al., *Cardiovascular Disease in Survivors of Childhood Cancer: Insights Into Epidemiology, Pathophysiology, and Prevention*. J Clin Oncol, 2018. **36**(21): p. 2135-2144.
36. Armstrong, G.T., et al., *Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer*. J Clin Oncol, 2013. **31**(29): p. 3673-80.
37. Gibson, T.M., et al., *Blood Pressure Status in Adult Survivors of Childhood Cancer: A Report from the St. Jude Lifetime Cohort Study*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2017. **26**(12): p. 1705-1713.
38. Ward, E., et al., *Childhood and adolescent cancer statistics, 2014*. CA Cancer J Clin, 2014. **64**(2): p. 83-103.
39. Ryan, T.D., R. Nagarajan, and J. Godown, *Pediatric Cardio-Oncology: Development of Cancer Treatment-Related Cardiotoxicity and the Therapeutic Approach to Affected Patients*. Curr Treat Options Oncol, 2019. **20**(7): p. 56.
40. Vandecruys, E., et al., *Late cardiotoxicity after low dose of anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood*. J Cancer Surviv, 2012. **6**(1): p. 95-101.
41. Sorensen, K., et al., *Anthracycline dose in childhood acute lymphoblastic leukemia: issues of early survival versus late cardiotoxicity*. J Clin Oncol, 1997. **15**(1): p. 61-8.

42. Paulides, M., et al., *Prospective longitudinal evaluation of doxorubicin-induced cardiomyopathy in sarcoma patients: a report of the late effects surveillance system (LESS)*. *Pediatr Blood Cancer*, 2006. **46**(4): p. 489-95.
43. Nysom, K., et al., *Relationship between cumulative anthracycline dose and late cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia*. *J Clin Oncol*, 1998. **16**(2): p. 545-50.
44. Aminkeng, F., et al., *Recommendations for genetic testing to reduce the incidence of anthracycline-induced cardiotoxicity*. *Br J Clin Pharmacol*, 2016. **82**(3): p. 683-95.
45. Leger, K., et al., *Subclinical cardiotoxicity in childhood cancer survivors exposed to very low dose anthracycline therapy*. *Pediatr Blood Cancer*, 2015. **62**(1): p. 123-7.
46. Contreras, C.F., et al., *Clinical utilization of blinatumomab and inotuzumab immunotherapy in children with relapsed or refractory B-acute lymphoblastic leukemia*. *Pediatr Blood Cancer*, 2021. **68**(1): p. e28718.
47. Wolf, C.M., et al., *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*, 2020. **8**: p. 123.
48. Dorup, I., et al., *Prospective longitudinal assessment of late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: the role of diastolic function*. *Heart*, 2004. **90**(10): p. 1214-6.
49. Rajapreyar, P., et al., *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*, 2016. **10**(8): p. SC01-4.
50. Ganame, J., et al., *Acute cardiac functional and morphological changes after Anthracycline infusions in children*. *Am J Cardiol*, 2007. **99**(7): p. 974-7.
51. Venturelli, F., et al., *Tissue Doppler Imaging for anthracycline cardiotoxicity monitoring in pediatric patients with cancer*. *Cardiooncology*, 2018. **4**: p. 6.
52. Lenzhofer, R., et al., *Noninvasive methods for the early detection of doxorubicin-induced cardiomyopathy*. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1983. **106**(2): p. 136-42.
53. Ramos, A., et al., *Echocardiographic evaluation of adriamycin cardiotoxicity in children*. *Cancer Treat Rep*, 1976. **60**(9): p. 1281-4.
54. Colan, S.D., K.M. Borow, and A. Neumann, *Left ventricular end-systolic wall stress-velocity of fiber shortening relation: a load-independent index of myocardial contractility*. *J Am Coll Cardiol*, 1984. **4**(4): p. 715-24.
55. Christopher, T., *Cardiac imaging technology in cardio-oncology*, in *Cardiac management of oncology patients*, A.R. Baron-Esquivias Gonzalo, Editor. 2015, Springer: Switzerland.
56. Thavendiranathan, P., et al., *Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **61**(1): p. 77-84.
57. Loar, R.W., et al., *Improving reproducibility of left ventricular ejection fraction in pediatric oncology patients: less is more*. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020. **36**(10): p. 1887-1895.
58. Tran, J.C., et al., *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*, 2016. **63**(6): p. 1075-80.
59. Soliman, O.I., et al., *Accuracy and reproducibility of quantitation of left ventricular function by real-time three-dimensional echocardiography versus cardiac magnetic resonance*. *Am J Cardiol*, 2008. **102**(6): p. 778-83.
60. Jenkins, C., et al., *Reproducibility and accuracy of echocardiographic measurements of left ventricular parameters using real-time three-dimensional echocardiography*. *J Am Coll Cardiol*, 2004. **44**(4): p. 878-86.
61. Friedberg, M.K., et al., *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*, 2010. **3**(6): p. 735-42.

62. Zhou, X., et al., *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, 2016. **29**(1): p. 62-73.
63. Simpson, J., et al., *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, 2017. **30**(1): p. 1-27.
64. Krell, K., et al., *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, 2018. **31**(6): p. 702-711 e13.
65. Santoro, C., et al., *2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: a balance with feasibility*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2017. **18**(8): p. 930-936.
66. Ylanen, K., et al., *Three-dimensional echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging in the screening of long-term survivors of childhood cancer after cardiotoxic therapy*. Am J Cardiol, 2014. **113**(11): p. 1886-92.
67. Cheung, Y.F., et al., *Left ventricular myocardial deformation and mechanical dyssynchrony in children with normal ventricular shortening fraction after anthracycline therapy*. Heart, 2010. **96**(14): p. 1137-41.
68. Stapleton, G.E., et al., *Evaluation of longitudinal ventricular function with tissue Doppler echocardiography in children treated with anthracyclines*. J Am Soc Echocardiogr, 2007. **20**(5): p. 492-7.
69. Leitman, M., et al., *Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function*. J Am Soc Echocardiogr, 2004. **17**(10): p. 1021-9.
70. Farsalinos, K.E., et al., *Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine Different Vendors: The EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study*. J Am Soc Echocardiogr, 2015. **28**(10): p. 1171-1181, e2.
71. Unlu, S., et al., *Inter-vendor variability in strain measurements depends on software rather than image characteristics*. Int J Cardiovasc Imaging, 2021. **37**(5): p. 1689-1697.
72. Dobson, R., et al., *BSE and BCOS Guideline for Transthoracic Echocardiographic Assessment of Adult Cancer Patients Receiving Anthracyclines and/or Trastuzumab*. JACC CardioOncol, 2021. **3**(1): p. 1-16.
73. Lyon, A.R., et al., *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, 2022. **43**(41): p. 4229-4361.
74. Plana, J.C., et al., *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, 2014. **27**(9): p. 911-39.
75. Mavinkurve-Groothuis, A.M., et al., *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, 2013. **14**(6): p. 562-9.
76. Pourier, M.S., et al., *Myocardial 2D Strain During Long-Term (>5 Years) Follow-Up of Childhood Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Anthracyclines*. Am J Cardiol, 2020. **127**: p. 163-168.
77. Poterucha, J.T., et al., *Changes in left ventricular longitudinal strain with anthracycline chemotherapy in adolescents precede subsequent decreased left ventricular ejection fraction*. J Am Soc Echocardiogr, 2012. **25**(7): p. 733-40.
78. Yazaki, K., et al., *In-Depth Insight Into the Mechanisms of Cardiac Dysfunction in Patients With Childhood Cancer After Anthracycline Treatment Using Layer-Specific Strain Analysis*. Circ J, 2018. **82**(3): p. 715-723.

79. Yu, H.K., et al., *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, 2013. **26**(8): p. 846-52.
80. Lai, *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease*. 2022. 116-146.
81. Eidem, B.W., *Echocardiography in Pediatric and Adult Congenital Heart Disease*. 2021.
82. Cantinotti, M., et al., *Normal Values and Patterns of Normality and Physiological Variability of Mitral and Tricuspid Inflow Pulsed Doppler in Healthy Children*. Healthcare (Basel), 2022. **10**(2).
83. Koestenberger, M., et al., *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, 2015. **36**(1): p. 20-6.
84. Koestenberger, M., et al., *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, 2014. **31**(9): p. 1122-30.
85. Romanowicz, J., et al., *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, 2022.
86. Neilan, T.G., et al., *Left ventricular mass in patients with a cardiomyopathy after treatment with anthracyclines*. Am J Cardiol, 2012. **110**(11): p. 1679-86.
87. Gulati, G., et al., *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, 2016. **37**(21): p. 1671-80.
88. Pituskin, E., et al., *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, 2017. **35**(8): p. 870-877.
89. Moody, W.E., et al., *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, 2015. **88**(1049): p. 20140831.
90. Drafts, B.C., et al., *Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease*. JACC Cardiovasc Imaging, 2013. **6**(8): p. 877-85.
91. Pignatelli, R.H., et al., *Abnormal Myocardial Strain Indices in Children Receiving Anthracycline Chemotherapy*. Pediatr Cardiol, 2015. **36**(8): p. 1610-6.
92. Ong, G., et al., *Myocardial strain imaging by cardiac magnetic resonance for detection of subclinical myocardial dysfunction in breast cancer patients receiving trastuzumab and chemotherapy*. Int J Cardiol, 2018. **261**: p. 228-233.
93. Jolly, M.P., et al., *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, 2017. **19**(1): p. 59.
94. Toro-Salazar, O.H., et al., *Occult cardiotoxicity in childhood cancer survivors exposed to anthracycline therapy*. Circ Cardiovasc Imaging, 2013. **6**(6): p. 873-80.
95. Wang, J., et al., *Identification of chronic myocardial infarction with extracellular or intravascular contrast agents in magnetic resonance imaging*. Acta Pharmacol Sin, 2008. **29**(1): p. 65-73.
96. Inoue, S., et al., *The contributory role of interstitial water in Gd-DTPA-enhanced MRI in myocardial infarction*. J Magn Reson Imaging, 1999. **9**(2): p. 215-9.
97. O'Hanlon, R., et al., *Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2010. **56**(11): p. 867-74.
98. El Saiedi, S., et al., *Delayed Myocardial Enhancement in Pediatric Hypertrophic Cardiomyopathy: Correlation with LV Function, Echocardiography, and Demographic Parameters*. Pediatr Cardiol, 2017. **38**(5): p. 1024-1031.

99. Lightfoot, J.C., et al., *Novel approach to early detection of doxorubicin cardiotoxicity by gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging in an experimental model*. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2010. **3**(5): p. 550-8.
100. Lunning, M.A., et al., *Cardiac magnetic resonance imaging for the assessment of the myocardium after doxorubicin-based chemotherapy*. *Am J Clin Oncol*, 2015. **38**(4): p. 377-81.
101. Moon, J.C., et al., *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*, 2013. **15**: p. 92.
102. Taylor, A.J., et al., *T1 Mapping: Basic Techniques and Clinical Applications*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016. **9**(1): p. 67-81.
103. Haslbauer, J.D., et al., *CMR imaging biosignature of cardiac involvement due to cancer-related treatment by T1 and T2 mapping*. *Int J Cardiol*, 2019. **275**: p. 179-186.
104. Jordan, J.H., et al., *Anthracycline-Associated T1 Mapping Characteristics Are Elevated Independent of the Presence of Cardiovascular Comorbidities in Cancer Survivors*. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2016. **9**(8).
105. Mokshagundam, D., et al., *Cardiac changes in pediatric cancer survivors*. *J Investig Med*, 2020. **68**(8): p. 1364-1369.
106. Neilan, T.G., et al., *Myocardial extracellular volume by cardiac magnetic resonance imaging in patients treated with anthracycline-based chemotherapy*. *Am J Cardiol*, 2013. **111**(5): p. 717-22.
107. Tham, E.B., et al., *Diffuse myocardial fibrosis by T1-mapping in children with subclinical anthracycline cardiotoxicity: relationship to exercise capacity, cumulative dose and remodeling*. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2013. **15**: p. 48.
108. Maestrini, V., et al., *Late Anthracycline-Related Cardiotoxicity in Low-Risk Breast Cancer Patients*. *J Am Coll Cardiol*, 2017. **69**(20): p. 2573-2575.
109. Kimball, A., et al., *Late characterisation of cardiac effects following anthracycline and trastuzumab treatment in breast cancer patients*. *Int J Cardiol*, 2018. **261**: p. 159-161.
110. Eitel, I. and M.G. Friedrich, *T2-weighted cardiovascular magnetic resonance in acute cardiac disease*. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2011. **13**: p. 13.
111. Messroghli, D.R., et al., *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*, 2017. **19**(1): p. 75.
112. Bohnen, S., et al., *Performance of t1 and t2 mapping cardiovascular magnetic resonance to detect active myocarditis in patients with recent-onset heart failure*. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2015. **8**(6).
113. Luetkens, J.A., et al., *Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance for Short-Term Follow-Up in Acute Myocarditis*. *J Am Heart Assoc*, 2016. **5**(7).
114. Galan-Arriola, C., et al., *Serial Magnetic Resonance Imaging to Identify Early Stages of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity*. *J Am Coll Cardiol*, 2019. **73**(7): p. 779-791.
115. Michel, L., et al., *Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis*. *Eur J Heart Fail*, 2020. **22**(2): p. 350-361.
116. Sawaya, H., et al., *Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients*. *Am J Cardiol*, 2011. **107**(9): p. 1375-80.
117. Lipshultz, S.E., et al., *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*, 2012. **30**(10): p. 1042-9.
118. Cardinale, D., et al., *Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy*. *Circulation*, 2004. **109**(22): p. 2749-54.

119. Sawaya, H., et al., *Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab*. Circ Cardiovasc Imaging, 2012. **5**(5): p. 596-603.
120. Cardinale, D., et al., *Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition*. Circulation, 2006. **114**(23): p. 2474-81.
121. Takase, H. and Y. Dohi, *Kidney function crucially affects B-type natriuretic peptide (BNP), N-terminal proBNP and their relationship*. Eur J Clin Invest, 2014. **44**(3): p. 303-8.
122. Hogenhuis, J., et al., *Anaemia and renal dysfunction are independently associated with BNP and NT-proBNP levels in patients with heart failure*. Eur J Heart Fail, 2007. **9**(8): p. 787-94.
123. Wang, Y.D., S.X. Chen, and L.Q. Ren, *Serum B-type natriuretic peptide levels as a marker for anthracycline-induced cardiotoxicity*. Oncol Lett, 2016. **11**(5): p. 3483-3492.
124. Gupta, V., et al., *Role of ACE inhibitors in anthracycline-induced cardiotoxicity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Pediatr Blood Cancer, 2018. **65**(11): p. e27308.
125. Mavinkurve-Groothuis, A.M., et al., *Abnormal NT-pro-BNP levels in asymptomatic long-term survivors of childhood cancer treated with anthracyclines*. Pediatr Blood Cancer, 2009. **52**(5): p. 631-6.
126. Sherief, L.M., et al., *Biomarkers and early detection of late onset anthracycline-induced cardiotoxicity in children*. Hematology, 2012. **17**(3): p. 151-6.
127. Wortman, J.E., et al., *Sudden death during doxorubicin administration*. Cancer, 1979. **44**(5): p. 1588-91.
128. Friess, G.G., et al., *Effects of first-dose doxorubicin on cardiac rhythm as evaluated by continuous 24-hour monitoring*. Cancer, 1985. **56**(12): p. 2762-4.
129. Larsen, R.L., et al., *Electrocardiographic changes and arrhythmias after cancer therapy in children and young adults*. Am J Cardiol, 1992. **70**(1): p. 73-7.
130. Massin, M.M., et al., *Acute arrhythmogenicity of first-dose chemotherapeutic agents in children*. Med Pediatr Oncol, 2002. **39**(2): p. 93-8.
131. Mulrooney, D.A., et al., *Electrocardiographic abnormalities and mortality in aging survivors of childhood cancer: A report from the St Jude Lifetime Cohort Study*. Am Heart J, 2017. **189**: p. 19-27.
132. Pourier, M.S., et al., *Is screening for abnormal ECG patterns justified in long-term follow-up of childhood cancer survivors treated with anthracyclines?* Pediatr Blood Cancer, 2017. **64**(3).
133. Dubowy, K.O., et al., *A practical and transferable new protocol for treadmill testing of children and adults*. Cardiol Young, 2008. **18**(6): p. 615-23.
134. Reuter, M. and K. Wassermann, *[Evaluation of the validity of spiroergometric parameters in the differentiation of circulatory and ventilatory physical limitation]*. Pneumologie, 1997. **51**(4): p. 353-8.
135. Christiansen, J.R., et al., *Impaired exercise capacity and left ventricular function in long-term adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia*. Pediatr Blood Cancer, 2015. **62**(8): p. 1437-43.
136. Miller, A.M., et al., *Exercise capacity in long-term survivors of pediatric cancer: an analysis from the Cardiac Risk Factors in Childhood Cancer Survivors Study*. Pediatr Blood Cancer, 2013. **60**(4): p. 663-8.
137. Cheung, A.T., et al., *Parental perspectives on promoting physical activity for their children surviving cancer: A qualitative study*. Patient Educ Couns, 2021. **104**(7): p. 1719-1725.
138. Nielsen, M.K.F., et al., *Effects of a physical activity program from diagnosis on cardiorespiratory fitness in children with cancer: a national non-randomized controlled trial*. BMC Med, 2020. **18**(1): p. 175.
139. Braam, K.I., et al., *Physical exercise training interventions for children and young adults during and after treatment for childhood cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(4): p. CD008796.

140. Loeffen, E.A.H., et al., *The duration of anthracycline infusion should be at least one hour in children with cancer: A clinical practice guideline*. *Pediatr Blood Cancer*, 2018. **65**(2).
141. van Dalen, E.C., et al., *Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(3): p. CD005006.
142. Swain, S.M., et al., *Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer*. *J Clin Oncol*, 1997. **15**(4): p. 1318-32.
143. van Dalen, E.C., et al., *Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(6): p. CD003917.
144. Asselin, B.L., et al., *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*, 2016. **34**(8): p. 854-62.
145. Tebbi, C.K., et al., *Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(5): p. 493-500.
146. *2017 Cardioxane EMEA-H-A-13-1453 Assessment Report*. 2017.
147. Bansal, N., et al., *Strategies to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer survivors*. *Cardiooncology*, 2019. **5**: p. 18.
148. Wallace, W.H., et al., *Long term follow-up of survivors of childhood cancer: summary of updated SIGN guidance*. *BMJ*, 2013. **346**: p. f1190.
149. Thompson, P.D., et al., *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*, 2007. **115**(17): p. 2358-68.
150. Sieswerda, E., et al., *Medical interventions for treating anthracycline-induced symptomatic and asymptomatic cardiotoxicity during and after treatment for childhood cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(9): p. CD008011.
151. El-Shitany, N.A., et al., *Protective effect of carvedilol on adriamycin-induced left ventricular dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia*. *J Card Fail*, 2012. **18**(8): p. 607-13.
152. Lipshultz, S.E., et al., *Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer*. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(23): p. 4517-22.
153. Silber, J.H., et al., *Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines*. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(5): p. 820-8.
154. Cheuk, D.K., et al., *Medical interventions for treating anthracycline-induced symptomatic and asymptomatic cardiotoxicity during and after treatment for childhood cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016(8): p. CD008011.
155. Akpek, M., et al., *Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy*. *Eur J Heart Fail*, 2015. **17**(1): p. 81-9.
156. Armenian, S.H., et al., *Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group*. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(3): p. e123-36.
157. Armenian, S.H., et al., *Screening for cardiac dysfunction in anthracycline-exposed childhood cancer survivors*. *Clin Cancer Res*, 2014. **20**(24): p. 6314-23.
158. Steinherz, L.J., et al., *Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the Cardiology Committee of the Childrens Cancer Study Group*. *Pediatrics*, 1992. **89**(5 Pt 1): p. 942-9.
159. van Dalen, E.C., et al., *Anthracycline-induced cardiotoxicity: comparison of recommendations for monitoring cardiac function during therapy in paediatric oncology trials*. *Eur J Cancer*, 2006. **42**(18): p. 3199-205.

160. Ramjaun, A., et al., *Echocardiographic Detection of Cardiac Dysfunction in Childhood Cancer Survivors: How Long Is Screening Required?* *Pediatr Blood Cancer*, 2015. **62**(12): p. 2197-203.
161. Gebauer, J., et al., *Guidelines for Long-Term Follow-Up after Childhood Cancer: Practical Implications for the Daily Work.* *Oncol Res Treat*, 2020. **43**(3): p. 61-69.
162. Fiuza, M., et al., *Organization and implementation of a cardio-oncology program.* *Rev Port Cardiol*, 2016. **35**(9): p. 485-94.
163. Lancellotti, P., et al., *Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation.* *Eur Heart J*, 2019. **40**(22): p. 1756-1763.
164. Parent, S., E. Pituskin, and D.I. Paterson, *The Cardio-oncology Program: A Multidisciplinary Approach to the Care of Cancer Patients With Cardiovascular Disease.* *Can J Cardiol*, 2016. **32**(7): p. 847-51.
165. Skinner, R., W.H. Wallace, and G. Levitt, *Long-term follow-up of children treated for cancer: why is it necessary, by whom, where and how?* *Arch Dis Child*, 2007. **92**(3): p. 257-60.
166. Shankar, S.M., et al., *Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: report from the Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group.* *Pediatrics*, 2008. **121**(2): p. e387-96.
167. Langer, T., *Sind die Geheilten auch gesund?* *Pädiatrie*, 2017. **29**: p. 18-22.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Tissue Doppler als Verlaufsparemeter in der onkologischen Nachsorge	32
Abb. 2: 2D-strain als Verlaufsparemeter unter onkologischer Therapie	35
Abb. 3: Stufenplan Therapieeskalation	56
Abb. 4: Protokollbeispiel der akuten lymphatischen Leukämie	59
Abb. 5: Risikoeinteilung	64
Abb. 6: Untersuchungsintervalle	65

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Inzidenz der linksventrikulären Dysfunktion verschiedener Chemotherapeutika modifiziert nach [6]	9
Tab. 2: Anthrazyklintoxizität Äquivalenz-Ratio	13
Tab. 3: Risikofaktoren für medikamentös induzierte Kardiotoxizität	18
Tab. 4: Häufigkeit onkologischer Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland (Quelle: Deutsches Kinderkrebsregister, Erdmann et al. [2] und die übliche, potenziell kardiotoxische Therapie (Anthrazykline und thorakale Bestrahlung). nach Ryan et al. 2019. [39]	21
Tab. 5: Übliche onkologische Behandlungsprotokolle bei Kindern und deren kardiotoxisches Potential	22
Tab. 6: Risiko für Kardiomyopathie/Herzinsuffizienz, modifiziert nach Armenian 2018 [35]	25
Tab. 7: Minnesota-EKG-Kriterien	48
Tab. 8: Kardiales Screening in der Nachsorge in Abhängigkeit von der Toxizität (Quelle: Children`s oncology group; Long-term follow-up guidelines, Version 5.0; Oktober 2018)	61