

Aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum, Heidelberg
Wissenschaftlicher Vorstand: Prof. Dr. med. Michael Baumann
Abteilung Klinische Epidemiologie und Altersforschung
Leiter: Prof. Dr. med. Hermann Brenner

**Kardiovaskuläre Erkrankungen und
kardiotoxische Spätfolgen der Chemotherapie
bei Langzeitüberlebenden des
Kolorektalkarzinoms**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des *Doctor scientiarum humanarum (Dr. sc. hum.)*
an der
Medizinischen Fakultät Heidelberg
der
Ruprecht-Karls-Universität

vorgelegt von
Linda Weißer (geb. Vollmer)
aus
Plettenberg
2021

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Hans-Georg Kräusslich

Doktorvater: Herr Priv.-Doz. Dr. med. Volker Arndt

INHALT

TABELLENVERZEICHNIS	IV
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	V
ABKÜRZUNGEN	VI
1. EINLEITUNG	1
1.1. Kolorektalkarzinom	1
1.1.1. Epidemiologie	1
1.1.2. Risikofaktoren und Präventionsmöglichkeiten	2
1.1.3. Behandlungsmöglichkeiten.....	4
1.1.4. Langzeitkrebsüberleben - Cancer Survivorship	6
1.2. Kardiotoxizität und kardiovaskuläre Spätfolgen	10
1.2.1. Chemotherapie-induzierte Kardiotoxizität	11
1.2.2. Symptome und Häufigkeit des Auftretens	12
1.2.3. Risikofaktoren	14
1.2.4. Spät- und Langzeitfolgen.....	15
1.3. Ziele der Dissertation.....	17
2. MATERIAL UND METHODEN.....	19
2.1. Systematischer Review	19
2.1.1. Endpunkte	19
2.1.2. Literaturrecherche.....	19
2.1.3. Studienselektion.....	21
2.1.4. Datenextraktion	21
2.2. CAESAR - bevölkerungsbezogene Beobachtungsstudie.....	23
2.2.1. Studiendesign und Studienpopulation.....	23
2.2.2. Datenkollektion im Rahmen des CAESAR-Follow-Up.....	26
2.2.3. Statistische Auswertung	28

2.3.	Kardiovaskuläre Erkrankungen bei Langzeitüberlebenden mit Kolorektalkarzinom mit und ohne Chemotherapie	29
2.3.1.	Studiendesign und Studienpopulation.....	29
2.3.2.	Datenkollektion	29
2.3.3.	Statistische Auswertung	32
3.	ERGEBNISSE	33
3.1.	Systematischer Review	33
3.1.1.	Studienselektion.....	33
3.1.2.	Studiencharakteristika und -Population.....	35
3.1.3.	Inzidenz kardiovaskulärer/kardiotoxischer Ereignisse	41
3.1.4.	Diagnosetools	48
3.1.5.	Erfassung kardiovaskulärer Spätfolgen	49
3.2.	CAESAR – bevölkerungsbezogene Beobachtungsstudie.....	50
3.3.	Kardiovaskuläre Erkrankungen bei Langzeitüberlebenden einer Darmkrebserkrankung mit und ohne Chemotherapie	52
3.3.1.	Beschreibung der Studienpopulation	52
3.3.2.	Kardiovaskuläre Erkrankungen bei Langzeitüberlebenden	70
3.3.3.	Kardiovaskuläre Erkrankungen mit und ohne Chemotherapie bei Langzeitüberlebenden	78
4.	DISKUSSION.....	84
4.1.	Systematischer Review	84
4.1.1.	Einordnung mit vergleichbaren Reviews.....	84
4.1.2.	Kardiovaskuläre Spätfolgen.....	85
4.2.	CAESAR – bevölkerungsbezogene Beobachtungsstudie.....	87
4.3.	Kardiovaskuläre Erkrankungen bei Langzeitüberlebenden mit Kolorektalkarzinom mit und ohne Chemotherapie	89
4.4.	Schlussfolgerungen	93
5.	ZUSAMMENFASSUNG	98

6. LITERATUR.....	100
7. EIGENSTÄNDIGE BEITRÄGE UND PUBLIKATIONEN	113
7.1. Eigenständige Beiträge der Datenerhebung und Auswertung	113
7.1.1. Systematischer Review	113
7.1.2. Beobachtungsstudie (CAESAR).....	113
7.2. Publikationsliste	114
7.2.1. Publikationen basierend auf dieser Dissertation:	114
7.2.2. Weitere Publikationen	115
8. CURRICULUM VITAE	116
9. DANKSAGUNG.....	117
10. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	119

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Verwendete Suchbegriffe und MeSH-Terms zur Identifikationen relevanter Artikel	20
Tabelle 2: Übersicht über die erhobenen kardiovaskulären Erkrankungen im Rahmen der Befragung der Krebsüberlebenden der CAESAR-Studie	31
Tabelle 3: Übersicht über die erhobenen kardiovaskulären Erkrankungen und ICD-10 Codes der Ärzte	31
Tabelle 4: Merkmale der eingeschlossenen Studienpopulationen.....	35
Tabelle 5: Auflistung aller kardiovaskulären Symptome und Ereignisse	41
Tabelle 6: Kompaktübersicht kardiovaskulärer Ereignisse des systematischen Reviews	46
Tabelle 7: Beschreibung der Studienpopulation der KRK-Überlebenden aus der CAESAR-Studie differenziert nach Erhebungsrounden	55
Tabelle 8: Beschreibung der Studienpopulation der KRK-Überlebenden der CAESAR-Studie differenziert nach Erhebungsrounden und Erhalt der CTx	61
Tabelle 9: Fachrichtung der Ärzte.....	68
Tabelle 10: Angaben zur Chemotherapie laut Arzt (CTx - Chemotherapie).....	69
Tabelle 11: Häufigkeit von kardiovaskulären Erkrankungen in zeitlicher Stellung zur Krebsdiagnose	71
Tabelle 12: Zusätzlich erhobene kardiovaskuläre Erkrankungen der zweiten Befragungsrunde	73
Tabelle 13: Prüfung auf Übereinstimmung der Angaben zur Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen und dem Erhalt einer Chemotherapie von KRK-Überlebenden und den behandelnden Ärzten (n=312).....	77
Tabelle 14: Kardiovaskuläre Erkrankungen von KRK-Überlebenden 5-16 Jahre nach Krebsdiagnose in Abhängigkeit vom Erhalt einer Chemotherapie	78
Tabelle 15: Kardiovaskuläre Erkrankungen von KRK-Überlebenden 14-24 Jahre nach Krebsdiagnose in Abhängigkeit vom Erhalt einer Chemotherapie	80
Tabelle 16: Kardiovaskuläre Erkrankungen 14-24 Jahre nach Krebsdiagnose in Abhängigkeit vom Erhalt einer Chemotherapie bei KRK-Überlebenden mit Arztbeteiligung	81
Tabelle 17: Zusammenhang kardiovaskulärer Erkrankungen 14-24 Jahre nach Krebsdiagnose in Abhängigkeit vom Erhalt einer Chemotherapie der Ärzte (n=312).....	82

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Verteilung der kooperierenden Krebsregister der CAESAR-Studie	23
Abbildung 2: Flow-Diagramm zur Rekrutierung der Studienteilnehmer über die jeweiligen Krebsregister und Teilnehmerzahlen der ersten Befragungsrunde	24
Abbildung 3: Erhebung der Chemotherapieangaben der Überlebenden (5-16 Jahre nach Diagnose).....	30
Abbildung 4: Erhebung der Chemotherapieangaben der Ärzte (14-24 Jahre nach Diagnose).....	30
Abbildung 5: Selektionsprozess der Studien für den systematischen Review (WOS=Web of Science)	34
Abbildung 6: Verteilung der eingesetzten Chemotherapeutika (5-FU: 5-Fluoruracil; CAP: Capecitabin).....	40
Abbildung 7: Flow-Diagramm des CAESAR Follow-Up	50
Abbildung 8: Flow-Diagramm der Langzeitüberlebenden mit Kolorektalkarzinom der CAESAR-Studie nach Ausschluss von Teilnehmern mit unklarem Zeitpunkt der Chemotherapie oder einer Chemotherapie >1 Jahr vor/nach Krebsdiagnose	53
Abbildung 9: Verteilung der eingesetzten Chemotherapeutika; Abkürzungen: 5-FU - 5-Fluoruracil; FOLFOX – Folinsäure (FOL), 5-Fluoruracil (F) und Oxaliplatin (OX); FOLFIRI – Folinsäure (FOL), 5-Fluoruracil (F) und Irinotecan (IRI)	69
Abbildung 10: Vergleich der selbstberichteten Angaben der KRK-Überlebenden (n=312) mit den Angaben der Ärzte (n=312) zur Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen (vor der Krebsdiagnose).....	74
Abbildung 11: Vergleich der selbstberichteten Angaben der KRK-Überlebenden mit den Angaben der Ärzte zur Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen (nach der Krebsdiagnose)	75

ABKÜRZUNGEN

5d´FUR	Doxifluridine
5-FU	5-Fluorouracil
AK	Antikörper
BEV	Bevacizumab
BMI	Body Mass Index (Körpermasseindex – KMI)
BO	Bolusgabe (Chemotherapie)
CAESAR	Cancer Survivorship – a multi-regional population-based study
CAIRO	CApecitabin, IRinotecan, Oxaliplatin Studie
CAP	Capecitabin
CAPOX	Chemotherapieschemata aus Capecitabin und Oxaliplatin
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen)
CTx	Chemotherapie
DKFZ	German Cancer Research Center (Deutsches Krebsforschungszentrum)
DM	Diabetes mellitus
DSGVO	Datenschutzgrundverordnung
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Einwohnermeldeamt
ESC	European Society of Cardiology (Europäische Gesellschaft für Kardiologie)
FOLFIRI	Chemotherapie aus Folinsäure, 5-FU und Irinotecan
FOLFOX	Chemotherapie aus Folinsäure, 5-FU und Oxaliplatin
FOLFOXIRI	Chemotherapie aus Folinsäure, 5-FU, Oxaliplatin und Irinotecan
FS	Folinsäure
HDI	Human Development Index (Index der menschlichen Entwicklung)

HR	Hazard Ratio
IARC	International Agency for Research on Cancer (Internationale Agentur für Krebsforschung)
ICD	International Classification of Diseases (internationale statistische Klassifikation von Krankheiten)
IM	intermittierend
IRI	Irinotecan
KD	Krebsdiagnose
KI	Kontinuierliche Infusion
KM	Komorbiditäten
KV	kardiovaskulär
KVE	Kardiovaskuläre Erkrankung
KVTX	Kardiovaskuläre Toxizität
KR	Krebsregister
KRK	Kolorektalkarzinom
mKRK	Metastasiertes Kolorektalkarzinom
LV (EF)	Linksventrikulär(-e Ejektionsfraktion)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MeSH	medical subject heading (medizinisches Schlagwortregister)
MMC	Mitomycin
NB	Nicht berichtet
OR	Orale Gabe (Chemotherapie)
OX	Oxaliplatin
PE	Pulmonaler Embolismus
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PRO	Patient-reported Outcomes (durch den Patienten dokumentierter Therapieerfolg)
R	Range (Spannweite)
rIL-2	Aldesleukin-2

RKI	Robert Koch-Institut
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
TVT	Tiefe Venenthrombose
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UFT	Uracil + Tegafur
UICC	Union for International Cancer Control
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktore)
VTE	Venöse Thromboembolie
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1. EINLEITUNG

Das folgende Kapitel bietet eine Übersicht zu den Grundlagen des kolorektalen Karzinoms (KRK) und eine Überleitung zum Thema der kardiotoxischen Folgen der Tumorbehandlung des KRK durch die Chemotherapie. Es wird auf die epidemiologischen Grundlagen, Risikofaktoren, Präventionsmöglichkeiten sowie die Tumorbehandlung und Überlebenschancen von Patienten mit KRK eingegangen. Weiter werden Aspekte zu kardiotoxischen Schädigungen sowie kardiovaskulären Erkrankungen durch eine chemotherapeutische Behandlung des KRK erläutert. Hierzu wird die Inzidenz der Fluoropyrimidin-induzierten Kardiotoxizität beschrieben und der aktuelle Forschungsstand zu akuten kardiotoxischen Effekten sowie Langzeitschädigungen bei Patienten mit KRK näher beleuchtet. Abschließend werden in diesem Kapitel die Ziele und wissenschaftlichen Fragestellungen dieser Dissertation dargelegt.

1.1. Kolorektalkarzinom

1.1.1. Epidemiologie

Weltweit stellt das KRK die dritthäufigste Tumorart bei den Männern (10,6%) und die zweithäufigste Tumorart bei den Frauen (9,4%) dar. Bei beiden Geschlechtern steht das KRK an dritter Stelle für die krebsbedingten Mortalität (9,4%). Wie aus dem aktuellen Bericht der Internationalen Agentur für Krebsforschung (International Agency for Research on Cancer - IARC) hervorgeht, wird geschätzt, dass im Jahr 2020 1,9 Millionen neue Erkrankungen und 935,000 Todesfälle auf das Kolorektalkarzinom zurückzuführen sind (Sung et al. 2021). Die weltweiten Zahlen sind in den letzten Jahren deutlich angestiegen. So berichtet die IARC für das Jahr 2012 noch von Schätzungen von über 1,4 Millionen weltweiten Neuerkrankungen und ca. 700,000 Todesfällen (Ferlay et al. 2015). Die altersstandardisierten Inzidenzraten für das KRK unterscheiden sich deutlich in den einzelnen Ländern und laut Weltkrebsbericht von 2020 (Wild et al. 2020) liegen diese in Ländern mit einem hohen Index der menschlichen

Entwicklung (Human Development Index, HDI) fünf Mal höher als in Ländern mit einem niedrigen HDI.

Wie bei den meisten Krebsarten ist die relative 5-Jahres-Überlebensrate für das KRK stark vom Tumorstadium abhängig. Über 40% der Patienten werden im Stadium I oder II diagnostiziert. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt in Stadium I bei 91% und in Stadium II bei 82%. In Stadium IV sinkt die relative 5-Jahres-Überlebensrate auf nur 12% ab (Miller et al. 2019). Für Patienten mit einem Kolonkarzinom liegt die Gesamtüberlebensrate bei 65% und für Patienten mit rektalem Karzinom bei 67% (Miller et al. 2019).

Die aktuellsten Zahlen für Deutschland wurden im Bericht „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ vom Robert Koch-Institut (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) veröffentlicht (RKI und GEKID 2019). Unter den Frauen lassen sich im Jahr 2016 schätzungsweise 25,990 (11,1 %) aller Krebsneuerkrankungen auf das KRK zurückführen und 11,391 (10,8 %) sind daran verstorben. Bei den Männern sind 32,300 (12,5%) neu erkrankt und 13,411 (10,8%) verstorben (RKI und GEKID 2019). Erfreulicherweise sinken sowohl die Inzidenz- als auch die Mortalitätsraten des KRK in Deutschland seit 2003 langsam aber kontinuierlich (RKI und GEKID 2019). Den größten Einfluss auf die Senkung der Zahlen hatte vermutlich die Einführung großflächiger Screeningangebote mittels Koloskopien (Brenner et al. 2016), welche entscheidend zur Früherkennung beigetragen haben. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland liegt für Frauen bei 63% und bei 62% für Männer (RKI und GEKID 2019).

1.1.2. Risikofaktoren und Präventionsmöglichkeiten

Ein wichtiger Risikofaktor für die Erkrankung an einem KRK ist das hohe Alter. In den USA ist laut einem Bericht mehr als jeder dritte KRK-Überlebende (1,2 Millionen; 76%) ≥ 65 Jahre alt (Miller et al. 2019). Das mittlere Erkrankungsalter bei Diagnose liegt in den Vereinigten Staaten bei 66 Jahren für Männer und bei 69 Jahren für Frauen (Howlader et al. 2019). In Deutschland liegt das mittlere Erkrankungsalter sogar noch deutlich höher: Männer erkranken im Schnitt

mit 76 Jahren an einem KRK, Frauen mit ca. 72 Jahren (RKI und GEKID 2019). 50% der deutschen KRK-Patienten sind über 70 Jahre alt (RKI und GEKID 2019).

Das Alter ist für die Betrachtung dieser Tumorart also von besonderer Bedeutung. Zwar haben ältere Krebspatienten im Vergleich zu jüngeren Tumorpatienten auch Vorteile, da sie über eine höhere Resilienz verfügen können (Bellizzi und Rowland 2007; Costanzo et al. 2009). Gleichzeitig sind ältere Patienten gesundheitlich stärker belastet (Parry et al. 2011), was vor allem auf bereits vorliegende chronische Erkrankungen zurückzuführen ist. So haben in den Vereinigten Staaten ca. 80% der älteren Erwachsenen aus der Normalbevölkerung mindestens eine und 50% bereits mindestens zwei chronische Erkrankungen (Centers for Disease Control and Prevention 2011). Auch für die eigentliche Tumorbehandlung kann die Vorbelastung eines Patienten durch weitere Erkrankungen deutliche Konsequenzen haben, da diese die operativen Eingriffe schlechter verkraften oder auch die Organfunktionen eingeschränkt sein können, was beispielsweise eine Dosisreduzierung der Chemotherapie zur Folge haben kann, welche wiederum die effektive Bekämpfung des Tumors einschränken kann (Itatani et al. 2018). Da ältere Tumorpatienten in klinischen Studien aber noch immer unterrepräsentiert sind (Canouï-Poitrine et al. 2019), fehlt es an ausreichender Evidenz, um eine standardisierte Behandlung für diese Patientengruppe herauszugeben (Itatani et al. 2018). Stattdessen wird zu einer individuellen Strategie geraten, welche die Komorbiditäten, den Gesamtzustand und den Lebensstil eines jeden Patienten berücksichtigt (Itatani et al. 2018). Auch die Überlebensraten spiegeln eine schlechtere Ausgangssituation für ältere Patienten wider, da diese für Betroffene ≥ 65 Jahren im Vergleich zu Betroffenen < 65 Jahren niedriger liegen (Siegel et al. 2020). Neben dem Alter stellt auch das männliche Geschlecht einen eigenständigen Risikofaktor dar (Brenner et al. 2014).

Weitere Risikofaktoren, welche zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko für ein KRK führen können, sind multifaktoriell und interagieren häufig miteinander (Brenner et al. 2014). Dazu gehören auch medizinische Faktoren wie eine familiäre Vorbelastung, entzündliche Darmerkrankungen und Diabetes (Brenner et al. 2014). Auch der Lebensstil sowie das

Ernährungsverhalten können einen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko haben. So sind auch das Rauchen, starker Alkoholkonsum, Übergewicht oder Adipositas und ein hoher Verzehr von rotem und verarbeitetem Fleisch als Risikofaktoren zu betrachten (Brenner et al. 2014).

Besonders das Verhalten in Bezug auf den Lebensstil und der Ernährung gelten als beeinflussbare Faktoren und können zur Prävention des KRK genutzt werden (Brenner et al. 2014; Islami et al. 2018). So konnte ein positiver Einfluss auf das Risiko an einem KRK zu erkranken festgestellt werden, wenn mit dem Rauchen aufgehört, der Alkoholkonsum deutlich limitiert, auf ein gesundes Gewicht, ausgewogene Ernährung mit wenig rotem und verarbeitetem Fleisch und auf ein ausgeglichenes Level an körperlicher Aktivität geachtet wird (Chan und Giovannucci 2010; Wild et al. 2020). Ein großes Potential bietet auch die sekundäre Prävention. Mithilfe von Früherkennungs- und Screeningmaßnahmen können viele Fälle von nicht malignen Vorstufen entdeckt und vor der Entartung entfernt werden. Weiter kann ein KRK in den frühen Stadien entdeckt und sehr gut behandelt werden (Brenner et al. 2014; Elmunzer et al. 2012; Hewitson et al. 2007; Zauber et al. 2012). Die Evidenz für eine gezielte tertiäre Prävention ist bislang noch eher gering (Brenner et al. 2014). Es gibt jedoch Hinweise, dass Interventionen zur körperlichen Aktivität die gesundheitsbezogene Lebensqualität von KRK-Überlebenden verbessern kann (Mishra et al. 2012). Auch die Raucherentwöhnung kann eine positive Rolle spielen (Phipps et al. 2011). Insgesamt fehlt es aber in diesem Bereich noch an weiteren epidemiologischen sowie auch Interventionsstudien, um eine fundierte Evidenz für die tertiäre Prävention zu liefern (Brenner et al. 2014).

1.1.3. Behandlungsmöglichkeiten

Die wichtigste Säule zur Behandlung des Kolorektalkarzinoms besteht in der operativen Resektion des Tumors (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2019). Bis Stadium III kann diese ausreichend sein. Besteht ab Stadium II und III aufgrund verschiedener Risikofaktoren eine schlechtere Prognose, kann bzw. soll zusätzlich postoperativ eine adjuvante chemotherapeutische Behandlung durchgeführt werden, da besonders für Patienten im

Stadium III ein signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden konnte (Francini et al. 1994; O'Connell et al. 1997).

Im Stadium III sollte die Chemotherapie laut der aktuellsten Leitlinien für eine möglichst hohe Effektivität Oxaliplatin enthalten. Dies kann mit dem FOLFOX-4 oder modifiziertem FOLFOX-6 Therapieschemata umgesetzt werden, welche sich beide aus Folinsäure (FS), 5-Fluorouracil (5-FU) und Oxaliplatin (OX) zusammensetzen, jedoch aus unterschiedlich hohen Dosen bestehen. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Gabe von CAPOX, welches Oxaliplatin und Capecitabin (CAP) beinhaltet (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2019). Hiervon sind jedoch ältere Patienten (≥ 70 Jahre) ausgenommen, da hier stärkere Nebenwirkungen des Oxaliplatins beobachtet wurden und der Nutzen nicht mehr überwiegt (Lembersky et al. 2006).

Bestehen unabhängig vom Alter weitere Risikofaktoren, wie Komorbiditäten, ist von einer Oxaliplatingabe abzusehen. Stattdessen kommen allein Fluoropyrimidine als Monotherapie zum Einsatz, so wie auch in Stadium II empfohlen (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2019). Weitere Schemata ohne Oxaliplatin sind LV5FU2, bei dem Folinsäure und zwei verschiedenen hohen Dosen 5-FU verabreicht werden, sowie das klassische 5-FU/Folinsäure-Schema, welches nach der Gabe der Folinsäure ein sehr hohe Gabe 5-FU bedeutet (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2019). Hierbei ist anzumerken, dass eine Infusion der Bolusgabe (schnellen Verabreichung der Substanzen) vorzuziehen ist, da unter dieser geringere toxische Nebenwirkungen auftreten (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2019). In Stadium III werden noch keine monoklonalen Antikörper (wie Cetuximab) oder Irinotecan in der adjuvanten Therapie des KRK eingesetzt (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2019).

Die Therapie des metastasierten KRK (mKRK) gestaltet sich deutlich komplexer, da hier unter anderem berücksichtigt werden muss, wo und wie groß die Metastasen sind, wie der Allgemeinzustand der betroffenen Person ist, welche Komorbiditäten vorliegen und wie alt der Patient ist (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2019). Stark vereinfacht gibt es bei mKRK folgende Optionen: Sind Tumor und Metastasen klein und gut zu erreichen, wird zuerst eine

Resektion des Tumors / der Metastasen mit anschließender (adjuvanter) Chemotherapie durchgeführt (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2019). Sind Tumor / Metastasen größer, wird zuerst eine (neoadjuvante) Chemotherapie durchgeführt, anschließend eine Resektion und gegebenenfalls eine weitere (adjuvante) Chemotherapie (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2019). Ist der Tumor oder sind die Metastasen inoperabel, wird meist nur eine Chemotherapie zur Verkleinerung des Tumors eingesetzt. Ist der Zustand des Patienten zu schlecht, besteht noch die Möglichkeit einer palliativen Betreuung (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2019).

Die Chemotherapiesubstanzen zur Behandlung des mKRK können als Monotherapie verabreicht werden (5-FU, CAP oder Irinotecan), in bestimmten Kombinationen auf Basis von 5-FU/Folinsäure oder CAP mit Oxaliplatin (FOLFOX, CAPEOX/CAPOX), Irinotecan (FOLFIRI) oder beiden zusammen (FOLFOXIRI) (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2019). Zusätzlich oder stattdessen kann auch eine zielgerichtete Therapie eingesetzt werden, welche auf die vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor) wie beispielsweise Bevacizumab oder die EGF-Rezeptoren (EGFR - Epidermal Growth Factor Receptor) wie beispielsweise Cetuximab abzielen.

1.1.4. Langzeitkrebsüberleben - Cancer Survivorship

Cancer Survivorship allgemein

Noch vor 20 Jahren bedeutete eine Krebsdiagnose die deutlich geringere Wahrscheinlichkeit, eine solche Erkrankung zu Überleben. Erfreulicherweise haben die medizinischen Fortschritte der letzten Jahre und Jahrzehnte dazu beigetragen, die Überlebenschancen für viele Patienten mit Krebs stark zu erhöhen. Dies wird auch an den konkreten Zahlen der Bevölkerungsgruppe der Krebsüberlebenden deutlich. Laut dem aktuellen Bericht zur Krebsbehandlung und Statistiken zum Krebsüberleben (Miller et al. 2019) leben in den USA insgesamt knapp 17 Millionen Personen mit einer Krebsdiagnose (Stand: 01.01.2019). Mehr als 55% der Patienten befindet sich zwischen 0-5 oder 5-10 Jahren nach Diagnose (33% bzw. 23%). Ca. 27% der Krebsüberlebenden befindet sich zwischen 10-15 oder 15-20 Jahren nach Diagnose (16% bzw. 11%). Der Anteil an Krebsüberlebenden zwischen 20-25 oder 25-30

Jahren beträgt 7% bzw. 5%. Weitere 6% befinden sich im Zeitraum von über 30 Jahren nach Krebsdiagnose (Miller et al. 2019).

Die Anfänge der Fachrichtung für „Cancer Survivorship“ („Leben mit Krebs – Leben nach Krebs“) geht bereits auf die Mitte der 1980er Jahre zurück (Mayer et al. 2017; Mullan 1985), doch rückte diese Thematik erst in den letzten 15 Jahren immer stärker in Vordergrund der Krebsarten die primär im Erwachsenenalter diagnostiziert werden (Jacobs und Shulman 2017; Kiserud et al. 2018; Nekhlyudov et al. 2019). Ein Bericht des Institutes of Medicine im Jahr 2005 hat besonders dazu beigetragen auf die Forschungslücken dieses Themenfeldes hinzuweisen, indem darin die komplexen Herausforderungen des Übergangs von einem Krebspatienten zu einem Krebsüberlebenden besonders eindrücklich geschildert wurden (Hewitt et al. 2005). Nach der primären Behandlung, welche häufig ein aggressive Bekämpfung des Tumors beinhaltet, spielen auch die Zuständigkeiten für die Anschlussbehandlung nach der akuten Versorgung sowie ein längerfristiges Monitoring zur Erhebung von Langzeit- und Spätfolgen der Tumortherapie eine wichtige Rolle, da Krebsüberlebende einzigartige physische und psychosoziale Bedürfnisse haben (Jacobs und Shulman 2017). Die steigenden Überlebensraten von Personen nach einer Krebserkrankung machen es zwingend erforderlich, nicht nur die Bekämpfung des Tumors in den Vordergrund zu stellen, sondern auch die möglichen Folgen der Therapie und Auswirkungen auf die Lebensqualität zu berücksichtigen. Die Herausforderung besteht hierbei darin die effektivste Therapie mit den geringsten Nebenwirkungen für die jeweilige Patientengruppe zu identifizieren, um eine möglichst hohe Langzeitlebensqualität für die Krebsüberlebenden zu erreichen (Feuerstein 2007).

Die häufigsten Symptome, über die Krebsüberlebende berichten, sind Fatigue, Depressionen oder Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen, Schmerzempfinden und kognitive Einschränkungen (Stanton et al. 2015; Wu und Harden 2015). Die Lebensqualität und der physische Zustand sind während der akuten Behandlungsphase und teilweise auch danach noch eingeschränkt, verbessern sich jedoch wieder deutlich (Miller et al. 2019). Besonders

onkologische Reha-Maßnahmen und andere supportive Maßnahmen können dazu beitragen, dass sich das Schmerzempfinden, körperliche Funktionen, kognitive Einschränkungen sowie die Lebensqualität wieder normalisieren (Silver et al. 2013). Andere Effekte der Tumorthherapie können anhaltend bestehen bleiben oder treten erst Jahre nach der Therapie auf. Dazu gehören neurologische Probleme, kardiovaskuläre Erkrankungen, Einschränkung der Sexualität und Fertilitätsprobleme (Miller et al. 2019). Darüber hinaus sind Krebsüberlebende je nach Tumorart, Behandlung und vorliegenden Grunderkrankungen besonders anfällig für Zweittumoren (Kiserud et al. 2018).

Cancer Survivorship bei Überlebenden des Kolorektalkarzinoms

In den USA gibt es aktuell über 1,5 Millionen Überlebende eines Kolorektalkarzinoms (Miller et al. 2019). Prognosen zufolge wird die Anzahl an Krebsüberlebenden des KRK in den kommenden Jahren und Jahrzehnten weiter deutlich ansteigen, sodass die Gruppe an KRK-Überlebenden zu den am stärksten wachsenden Populationen von Krebsüberlebenden heranwachsen wird (Drury et al. 2017).

KRK-Überlebende sind von ähnlichen Spät- und/ oder Langzeitfolgen der Tumorthherapie betroffen wie Krebsüberlebende im Allgemeinen, jedoch berichten sie im Gegensatz zu Krebsüberlebenden mit Mamma- oder Prostatakarzinom von einem schlechteren Gesundheitszustand in Bezug auf körperlichen Funktionen (Weaver et al. 2012) und zeigen häufiger Indikatoren für eine Depression als vergleichbare Personen aus der Allgemeinbevölkerung ohne Krebserkrankung (Jansen et al. 2010). Besonders KRK-Überlebende höheren Alters (mit vorliegenden Komorbiditäten oder Rezidiven) weisen einen schlechteren Allgemeinzustand auf (Rodriguez et al. 2015). Die körperlichen Einschränkungen beziehen sich insbesondere auf Dysfunktionen des Darms oder der Blase, Einschränkungen der Sexualität und Fertilität, Komplikationen bei Vorliegen eines Stomas oder peripherer Neuropathie (Rim et al. 2009). Die genannten Folgen sind zumeist auf den operativen Eingriff oder die Behandlung mit Oxaliplatin (periphere Neuropathie) zurückzuführen.

Zu den weniger bekannten oder als weniger relevant erachteten Spät- oder Langzeitfolgenden gehört die Chemotherapie-induzierte Kardiotoxizität. In einem Übersichtsartikel zu Spät- und Langzeiteffekten findet sich lediglich ein kurzer Absatz zur Kardiotoxizität, welche jedoch bei bis zu 68% der KRK-Überlebenden vorkommen können (Gegechkori et al. 2017) und damit die Inzidenz aller vorher genannten Spät- und Langzeitfolgen übersteigt (Gegechkori et al. 2017; Rim et al. 2009). Zu möglichen schweren kardiotoxischen Folgen gehören Angina-ähnliche Brustschmerzen, Myokardinfarkte, Arrhythmien, Herzinsuffizienz, kardiogener Schock oder plötzlicher Tod (Gegechkori et al. 2017). Als Risikofaktoren werden das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung oder Bestrahlung durch vorhergehende Tumortherapie genannt (Gegechkori et al. 2017; Jones und Ewer 2006; Saif et al. 2009).

Im folgenden Kapitel 1.2 erfolgt eine detaillierte Einführung in das Thema Kardiotoxizität und kardiovaskulären Erkrankungen während und nach der Tumortherapie.

1.2. Kardiotoxizität und kardiovaskuläre Spätfolgen

Der Begriff Kardiotoxizität bezieht sich im Kern auf Schädigungen des Herzens infolge der Tumorthherapie. Diese können durch Bestrahlung, bestimmte Substanzen der Chemotherapie, Hormon- oder zielgerichtete Therapien entstehen (Lenneman und Sawyer 2016; Totzeck et al. 2019; Walls et al. 2017). Um diese Schädigungen zu benennen, wird in der Literatur klassischerweise von einer linksventrikuläre systolische Dysfunktion oder Herzinsuffizienz gesprochen (Chung et al. 2018; Lenihan et al. 2013).

Neue Ansätze, wie das im Jahr 2016 von der European Society of Cardiology (ESC) veröffentlichten Positionspapier (Zamorano et al. 2016), erweitern das Verständnis von Kardiotoxizität, indem acht verschiedene kardiovaskuläre Erkrankungen in die Definition eingebunden werden. Dazu gehören:

- Myokardiale Dysfunktion und Herzinsuffizienz
- Koronare Herzkrankheit
- Herzklappenerkrankungen
- Arrhythmien
- Arterielle Hypertonie
- Thromboembolische Erkrankungen
- Periphere Gefäßerkrankungen und Schlaganfall
- Pulmonale Hypertonie

Die Erweiterung des Begriffs der kardiovaskulären Toxizität ist eine wichtige Grundlage für das bessere Verständnis von kardiovaskulären Ereignissen während und besonders auch nach Abschluss der Tumorthherapie in Form möglicher Spät- und Langzeitfolgen. Obwohl ältere Patienten, zu denen Patienten mit KRK überwiegend gehören, die zweithäufigste Population darstellen, die von kardiovaskulären Schädigungen durch die Tumorthherapie betroffen sind, gibt es hierzu noch wenig wissenschaftlich fundierte Daten (Zamorano et al. 2016). Vor dem Hintergrund der gestiegenen Überlebensraten und den häufig vorliegenden kardiovaskulären

Risikofaktoren und Vorerkrankungen ist es besonders wichtig, die Datengrundlage hinsichtlich der Kardiotoxizität zu erweitern, um auch dieser stetig wachsenden Patientengruppe eine optimale Versorgung ermöglichen zu können.

Die nachfolgenden Abschnitte von **Kapitel 1.2** erläutern zuerst die Form und den Wirkmechanismus der bei Patienten mit Kolorektalkarzinom vorliegenden Chemotherapie-induzierten Kardiotoxizität. Daraufhin werden die Symptome und deren Häufigkeit beschrieben. Abschließend werden die Risikofaktoren und mögliche Spät- bzw. Langzeitfolgen geschildert. Hierbei ist anzumerken, dass es bislang sehr wenig KRK-spezifische Evidenz gibt und sich die Angaben, trotz der großen Population an KRK-Patienten, größtenteils auf mehrere Tumorarten beziehen, in denen die entsprechenden kardiovaskulär toxisch wirkenden Substanzen zum Einsatz kommen.

1.2.1. Chemotherapie-induzierte Kardiotoxizität

Der Kernbaustein der Chemotherapie zur Behandlung des Kolorektalkarzinoms ist seit seiner Zulassung 1957 der Wirkstoff 5-Fluoruracil (5-FU). Er wird als Monotherapie, in seiner oralen Vorstufe Capecitabin (seit 2001), Tegafur in Kombination mit Uracil (UFT) (seit 2011) oder als Basis verschiedener Kombinationstherapien angewandt. Der Einsatz von Fluoropyrimidinen, zu denen 5-FU und seine Prodrugs gehören, hat viele Vorteile, ist aber gleichzeitig durch kardiotoxische Effekte limitiert (Kanduri et al. 2019).

5-FU zählt nach den Anthrazyklinen zur zweithäufigsten chemotherapeutischen Substanz, die im Zusammenhang mit Kardiotoxizität steht und besonders bei der Therapie des Mammakarzinoms zum Einsatz kommt (Sara et al. 2018). Besonders ältere Patienten mit vorliegenden Komorbiditäten können häufig nicht mit höheren Dosen einer der kardiotoxischen Substanzen behandelt werden (Anand 1994), was wiederum den Behandlungserfolg gefährden kann. Kommt es zu kardiotoxischen Effekten, gibt es verschiedene Optionen, beispielsweise ein anderes Fluoropyrimidin zu wählen, die Dosis zu verändern oder ein Chemotherapieschemata zu verwenden, welches keine Fluoropyrimidinsubstanz enthält (Saif

2020). Im Falle des Kolorektalkarzinoms besteht jedoch zum aktuellen Zeitpunkt kein Schema, welches völlig ohne eine Form von 5-FU auskommt.

Obwohl die kardiotoxischen Effekte von Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapieschemata seit Jahrzehnten bekannt sind, kann der zugrunde liegende Mechanismus noch nicht vollständig nachvollzogen werden (Kanduri et al. 2019). Die möglichen vorliegenden Wirkmechanismen betreffen koronare Vasospasmen, endotheliale Dysfunktionen sowie direkte toxische Effekte am Myokard und Myokarditis (Kanduri et al. 2019). Der Zusammenhang von Dosis und Zusammensetzung der Kombinationstherapien wird in der Literatur widersprüchlich beschrieben und eine höhere Kardiotoxizität bestimmter Wirkstoffe kann bislang nicht eindeutig nachgewiesen werden (Anand 1994; de Forni et al. 1992; Deboever et al. 2013; Jensen und Sørensen 2006; Labianca et al. 1982; Najam et al. 2013; Saif et al. 2009).

1.2.2. Symptome und Häufigkeit des Auftretens

Zu den Symptomen zählen laut älteren Studien Brustschmerzen, das akute Koronarsyndrom / Myokardinfarkt oder Tod (de Forni et al. 1992; Labianca et al. 1982). Ein neuerer Review beschreibt die Symptome und deren Häufigkeit bei 377 von Kardiotoxizität betroffenen Patienten unter 5-FU Chemotherapie folgendermaßen: als häufigstes kardiologisches Ereignis wird Angina Pectoris (45%) genannt, gefolgt von Arrhythmien (23%), Myokardinfarkt (22%), Lungenembolie (5%), Herzinsuffizienz (2%) und Herzstillstand (1,5%) (Saif et al. 2009).

In einem kürzlich veröffentlichten Review zur Fluoropyrimidin-assoziierten Kardiotoxizität wurde sehr treffend beschrieben, dass die Angaben zur Inzidenz mit großer Unsicherheit behaftet sind (Kanduri et al. 2019). Aus dem ESC Positionspaper (Zamorano et al. 2016) lässt sich eine Inzidenz von 7-18% für eine koronare Herzerkrankung bei Einsatz von 5-FU oder CAP identifizieren. Weiter wurde auch das Vorhofflimmern als Symptom benannt, jedoch konnte keine Angabe zur Inzidenz gemacht werden (Zamorano et al. 2016).

In der Literatur wird die Inzidenz von Fluoropyrimidin-induzierter Kardiotoxizität mit sehr breiten Spannweiten angegeben. Ein Review berichtet Inzidenzen von 0,55% bis 34,6% (Polk et al. 2013), ein weiterer von 3,9% bis 57,0% (Yuan et al. 2019) und ein dritter zwischen 1,5% und 18,0% (Saif et al. 2009). Diese hohen Spannweiten tragen dazu bei, dass Kardiotoxizität als etwas Diffuses oder schwer Greifbares wahrgenommen wird.

Es gibt mehrere mögliche Erklärungen für die hohen Spannweiten. Durch das erweiterte Verständnis von kardiovaskulärer Toxizität im Sinne der ESC (Zamorano et al. 2016) werden zum einen mehr kardiovaskuläre Schädigungen unter dem Mantel des Begriffs Kardiotoxizität beschrieben. Das häufigste Tool, welches zur standardisierten Dokumentation von unerwünschten Arzneimittelwirkungen / Nebenwirkungen (UAW) in klinischen Studien verwendet wird und eine hohe Vergleichbarkeit ermöglicht, sind die „Allgemeinen Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen“ (engl. „Common Terminology Criteria of Adverse Events“ – CTCAE). Bis heute wurde der CTCAE immer wieder weiterentwickelt und angepasst. Um unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse zu dokumentieren, sollte am besten der CTCAE ab Version 4 verwendet werden, da dieser eine umfassendere Anzahl an kardiovaskulärer Krankheitsbilder beinhaltet. Zum anderen werden nun auch retrospektive Studiendesigns für die Datenerhebung angewendet, welche mittels ICD-Codes (International Classification of Diseases - internationale statistische Klassifikation von Krankheiten) kardiovaskuläre Erkrankungen dokumentiert, welche in einem Zusammenhang mit der Chemotherapie stehen könnten. Auch die Länge des Follow-Up beeinflusst die Höhe der Inzidenz kardiotoxischer Ereignisse, jedoch wird in vielen Studien nicht klar über die Länge des Follow-Up klar berichtet.

Darüber hinaus wird meist nicht zwischen akuten, frühen oder langfristigen Effekten unterschieden (Saif et al. 2009). So wird im Review von Polk et al. (2013) (Spannweite von 3,9% bis 57%) in der Studie mit der niedrigsten Inzidenz von 3,9% von akuten Koronarsyndrom, Herzversagen und Herzrhythmusstörungen berichtet, während die Studie mit der höchsten Inzidenz von 57% von erhöhten kardiologischen Biomarkern spricht (Yuan et

al. 2019). Somit ist die Komplexität des Begriffes (Saif et al. 2009) und die geringe Differenzierung nach den einzelnen kardiotoxischen Erkrankungen zu gewissen Anteilen für die hohen Schwankungen bei den Angaben zur Inzidenz verantwortlich.

1.2.3. Risikofaktoren

Ein weiteres, vor kurzem von der ESC veröffentlichtes Positionspapier, bietet einen Leitfaden für behandelnde Onkologen, um das kardiovaskuläre Risiko für Patienten einzuschätzen, welche eine kardiotoxische Tumorbehandlung erhalten sollen (Lyon et al. 2020). Eine Einschätzung des kardiovaskulären Risikos sollte laut der Expertengruppe (Lyon et al. 2020) fünf Bausteine beinhalten:

- Erhebung vorheriger kardiovaskulärer Erkrankungen
- Erhebung von vorherigen kardiotoxischen Behandlungen
- Messung von kardiovaskulären Biomarkern
- Erhebung von kardiovaskulären Risikofaktoren des Lebensstils
- Erhebung von medizinischen kardiovaskulären Risikofaktoren

Zu den relevanten kardiovaskulären Erkrankungen gehören unter anderem Herzmuskelerkrankungen, Arrhythmien, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz oder eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von <50%. Auch das Vorliegen bestimmter demographischer und allgemein geltender Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, wie höheres Alter, eine familiäre Vorbelastung mit kardiovaskulären Erkrankungen, Hypertonie und Diabetes mellitus sollten mit erhoben werden (Lyon et al. 2020; Zamorano et al. 2016). Weitere Faktoren sind aus dem Lebensstil abzuleiten, wie das Rauchen, hoher Alkoholkonsum, Übergewicht (BMI ≥ 30 kg/m²) und ein vorwiegend sitzender Lebensstil (Lyon et al. 2020; Zamorano et al. 2016).

Die Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und die Entwicklung kardiovaskulärer Toxizität überschneiden sich mit den Risikofaktoren für das Kolorektalkarzinom (Hee et al.

2016; Koene et al. 2016). Ein systematischer Review basierend auf mehr als 3,000 Studienteilnehmern konnte zeigen, dass das Vorliegen einer ischämischen Herzerkrankung mit einem höheren Risiko für KRK assoziiert ist (Hee et al. 2016). Die gemeinsamen Risikofaktoren, wie beispielsweise Diabetes, Rauchen, Dyslipidämie oder ein sitzender Lebensstil, erschweren insbesondere im Hinblick auf mögliche Spät- und Langzeitfolgen kardiotoxischer Tumorbehandlungen konkrete Rückschlüsse, da hierfür eine ausführliche Dokumentation der Krankheitsgeschichte, der Behandlung wie ein kontinuierliches Follow-Up notwendig wäre. Auch eine vorherige Behandlung mit kardiovaskulär schädigenden Therapien (z.B. Einsatz von Anthrazyklinen oder eine Bestrahlung des Mediastinums) kann zu einem erhöhten Risiko von kardiovaskulären Toxizitäten führen (Lyon et al. 2020; Zamorano et al. 2016).

Liegen eine oder mehrere der beschriebenen Risikofaktoren vor, sollte wenn möglich auch ein Kardioonkologe hinzugezogen werden, denn bislang kann keiner der einzelnen Faktoren als einzelner Prädiktor für das Auftreten kardiovaskulärer Toxizität angesehen werden, sodass die Gesamtsituation umfassend beurteilt werden sollte (Herrmann et al. 2014; Saif et al. 2009; Sara et al. 2018). Auch der aktuelle ESC-Leitfaden für die Beurteilung des kardiotoxischen Risikos sollte hierzu herangezogen werden (Lyon et al. 2020).

1.2.4. Spät- und Langzeitfolgen

Obwohl kardiotoxische Spät- und Langzeitfolgen noch Jahrzehnte nach Abschluss der Tumorbehandlung auftreten können (Curigliano et al. 2016; Ewer und Ewer 2015), sind sie bislang in Bezug auf Tumorarten des Erwachsenenalters nur wenig untersucht. Hierfür gibt es mehrere Erklärungsansätze. Seit ungefähr 15 Jahren wird verstärkt auf die Notwendigkeit zur Erforschung von Spät- und Langzeitfolgen sowie Bedürfnisse von Krebsüberlebenden hingewiesen, trotzdem läuft die Verbesserung der Situation von Überlebenden nur langsam an (Feuerstein 2007; Flannery et al. 2016; Mariotto et al. 2007; Mayer et al. 2017; Pollack et al. 2005).

Außerhalb von klinischen Studien ist es bislang umständlich und kostenintensiv, Spät- und Langzeitfolgen zu dokumentieren. Zum einen ist es eine Herausforderung, Patienten über den jahrelangen Zeitraum systematisch nachzuverfolgen. Um die Folgen entsprechend der Tumorbehandlung zuordnen zu können, bedarf es valide Angaben zur Tumorthherapie. Auch wenn Krebsregister mittlerweile begonnen haben, die Angaben zur Behandlung zu dokumentieren, sind diese aktuell nicht flächendeckend verfügbar. Um aus den Angaben, die die Krebsregister liefern werden, aussagekräftige Rückschlüsse zu Spät- und Langzeitfolgen ziehen zu können, ist u.a. eine Verknüpfung mit validen und detaillierten Angaben zu kardiovaskulären Erkrankungen erforderlich. Zum anderen überschneiden sich die Risikofaktoren für das KHK, kardiovaskuläre Erkrankungen und kardiotoxischen Effekten. Um eventuelle Zusammenhänge und Rückschlüsse herstellen zu können, ist es notwendig, all diese Faktoren umfassend zu dokumentieren. Gleiches gilt auch für die Angaben zu Lebensstilfaktoren wie Ernährung, körperlicher Aktivität, Raucherverhalten und Alkoholkonsum. Auch hierzu bestehen noch keine systematischen Vorgehensweisen und es ist noch schwieriger, eine strukturierte Erhebung zu gewährleisten.

1.3. Ziele der Dissertation

Obwohl die Anzahl an Langzeitkrebsüberlebenden eines Kolorektalkarzinoms besonders in den westlichen Ländern weiter ansteigt, bestehen zu dieser Studienpopulation noch bedeutende Wissenslücken. Trotz des jahrzehntelangen Einsatzes von kardiotoxischen Substanzen in der chemotherapeutischen Behandlung des KRK ist das Wissen über Spätfolgen und Langzeitschäden sehr gering. Zusätzlich wird auf diesem Gebiet noch wenig krebsartspezifische Forschung betrieben, obwohl längst bekannt ist welche unterschiedlichen Voraussetzungen, Faktoren und Behandlungsschemata einzelne Tumorentitäten mit sich bringen können, zumal es sich beim KRK nicht um eine seltene Erkrankung handelt. Auch besteht bislang ein Mangel an bevölkerungsbezogenen Daten von kardiovaskulären Erkrankungen Langzeitkrebsüberlebender eines Kolorektalkarzinoms nach einer Chemotherapie. Viele Daten zur Kardiotoxizität von Chemotherapeutika stammen aus klinischen Studien im Rahmen der Berichterstattung von unerwünschten Nebenwirkungen, wo die Angaben zur Kardiotoxizität als eine Art „Nebenprodukt“ entstehen und sich häufig nur auf den Zeitraum der akuten Gabe der Chemotherapie beziehen. Dadurch fehlt es an verlässlichen Daten zu Spät- und Langzeitfolgen. Weiter können Studienteilnehmer einer klinischen Studie häufig die Allgemeinheit nicht vollständig repräsentieren, sodass die Bedürfnisse älterer Patienten nicht gut abgedeckt werden.

Bislang wurde kein systematischer Review veröffentlicht, welcher die kardiovaskulären Erkrankungen und kardiotoxischen Effekte nach einer Chemotherapie spezifisch bei Kolorektalkarzinompatienten beschreibt. Weiter besteht ein Mangel an bevölkerungsbezogenen Daten zu kardiovaskulären Erkrankungen von Langzeitkrebsüberlebenden eines Kolorektalkarzinoms nach einer Chemotherapie, welche unter Berücksichtigung von Behandlungsangaben, Komorbiditäten und anderen Lebensstilfaktoren untersucht wurden.

Hieraus ergeben sich folgende Ziele für diese Dissertation:

- Mithilfe eines systematischen Reviews soll beschrieben werden, wie viele Patienten bzw. Krebsüberlebende mit einem Kolorektalkarzinom von kardiovaskulären Erkrankungen / kardiotoxischen Effekten nach Chemotherapie betroffen sind.
- Im Rahmen einer eigenständig koordinierten, bevölkerungsbezogenen Beobachtungsstudie mit deutschen Langzeitkrebsüberlebenden nach Kolorektalkarzinom soll untersucht werden, wie viele der Krebsüberlebenden von einer kardiovaskulären Erkrankung / kardiotoxischen Schädigungen betroffen sind und ob diese in Verbindung mit dem Erhalt einer Chemotherapie stehen.

2. MATERIAL UND METHODEN

Das folgende Kapitel beschreibt die Datengrundlagen und Forschungsmethoden, welche in dieser Dissertation verwendet wurden. Zuerst wird erläutert mit welcher Methodik der systematische Review durchgeführt wurde. Daraufhin wird das Studiendesign der CAESAR-Studie und die Datenerhebung erklärt, gefolgt von der Schilderung der Methoden, die zur Durchführung der statistischen Analyse angewendet wurden.

2.1. Systematischer Review

Die Methoden und Tabelle 1, auf welche in Kapitel 2.1 Bezug genommen wird, basieren auf dem Manuskript für „Publikation 1“ (siehe Kapitel 7.2).

2.1.1. Endpunkte

Der primäre Endpunkt des systematischen Reviews ist die Inzidenz kardiovaskulärer / kardiotoxischer Ereignisse bei KRK-Patienten während oder nach chemotherapeutischer Behandlung. Als sekundärer Endpunkt wurde untersucht, welche kardiovaskulären / kardiotoxischen Ereignisse speziell bei KRK-Patienten während oder nach Chemotherapie auftreten, in welchen Studiensettings und mit welchen Messmethoden diese Daten erhoben wurden sowie die Länge des Beobachtungszeitraums.

2.1.2. Literaturrecherche

Diese Übersichtsarbeit wurde gemäß gängiger Richtlinien für systematische Übersichten und Meta-Analysen erstellt (Bevorzugte Report Items für systematische Übersichten und Meta-Analysen: Das PRISMA Statement (Moher et al. 2009)). Die systematische Literaturrecherche wurde im September 2020 in den führenden medizinischen Datenbanken MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online; PubMed) und Web of Science (ISI Web of Knowledge) durchgeführt und im Januar 2021 aktualisiert. Hierfür wurden Schlagworte aus den Bereichen Kolorektalkarzinom, Chemotherapie und Kardiotoxizität / kardiovaskuläre Erkrankungen verwendet (s. **Tabelle 1**). In PubMed wurden MeSH-terms (medical subject

headings) zur verfeinerten Suche eingesetzt. Eine zeitliche Eingrenzung, d.h. eine bestimmte Anzahl an Jahren nach der Tumorbehandlung, zur Definition des Begriffs „Spätfolgen“, wurde nicht angewendet, da die Suche zu stark eingeschränkt wurde und wichtige Studien möglicherweise ausgeschlossen worden wären.

Tabelle 1: Verwendete Suchbegriffe und MeSH-Terms zur Identifikation relevanter Artikel

Suchbegriffe	PubMed	Web of Science
Kolorektalkarzinom	("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR "intestinal neoplasms"[MeSH Terms] OR "colon"[MeSH Terms] OR "rectum"[MeSH Terms] OR "rectal neoplasms"[MeSH Terms] OR "colonic neoplasms"[MeSH Terms] OR "lower gastrointestinal tract"[MeSH Terms] OR "colorectal cancer"[All Fields] OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR "colorectal carcinoma"[All Fields] OR "colon cancer"[All Fields] OR "colon carcinoma"[All Fields] OR "rectal cancer"[All Fields] OR "bowel cancer"[All Fields] OR "rectal carcinoma"[All Fields] OR "rectal neoplasms"[All Fields] OR "colonic neoplasms"[All Fields] OR "intestinal cancer"[All Fields] OR "intestinal neoplasms"[All Fields] OR "lower gastrointestinal tract"[All Fields])	("colorectal neoplasms" OR "intestinal neoplasms" OR "colon" OR "rectum" OR "rectal neoplasms" OR "colonic neoplasms" OR "lower gastrointestinal tract" OR "colorectal cancer" OR "colorectal neoplasms" OR "colorectal carcinoma" OR "colon cancer" OR "colon carcinoma" OR "rectal cancer" OR "bowel cancer" OR "rectal carcinoma" OR "rectal neoplasms" OR "colonic neoplasms" OR "intestinal cancer" OR "intestinal neoplasms" OR "lower gastrointestinal tract")
Chemotherapie	AND ("drug therapy"[MeSH Subheading] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapy"[All Fields] OR "antineoplastic agents"[MeSH Terms] OR "antineoplastic agents"[All Fields] OR "antimetabolites"[MeSH Terms] OR "antimetabolites"[All Fields] OR "capecitabine" [All Fields] OR "capecitabine"[MeSH Terms] OR "5-fluorouracil"[All Fields] OR "fluorouracil" [MeSH Terms] OR "5 fluorouracil"[All Fields] OR "5-FU"[All Fields] OR "5FU" [All Fields])	AND ("drug therapy" OR "drug therapy" OR "chemotherapy" OR "antineoplastic agents" OR "antimetabolites" OR "capecitabine" OR "fluorouracil" OR "5FU" OR "5-FU")
Kardiotoxizität / kardiovaskuläre Erkrankung	AND ("cardiovascular diseases"[MeSH Terms] OR "cardiovascular diseases"[All Fields] OR "cardiovascular disease"[All Fields] OR "heart failure"[MeSH Terms] OR "heart failure"[All Fields] OR "heart diseases"[MeSH Terms] OR "heart diseases"[All Fields] OR "heart disease"[All Fields] OR "cardiomyopathies"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathies"[All Fields] OR "cardiomyopathy"[All Fields] OR "vascular diseases"[MeSH Terms] OR "vascular diseases"[All Fields] OR "vascular disease"[All Fields] OR "cardiotoxicity"[MeSH Terms] OR "cardiotoxicity"[All Fields] OR "cardiac safety" [All Fields] OR ("cardiac"[All Fields] AND "adverse"[All Fields] AND "events"[All Fields]))	AND ("cardiovascular diseases" OR "cardiovascular disease" OR "heart failure" OR "heart diseases" OR "heart disease" OR "cardiomyopathies" OR "cardiomyopathy" OR "vascular diseases" OR "vascular disease" OR "cardiotoxicity" OR "cardiotoxicities" OR "cardiac safety" OR "cardiac adverse events")
Treffer der Suchkombination	2.919 Treffer	412 Treffer

2.1.3. Studienselektion

Alle Originalarbeiten, die Inzidenzen von kardiotoxischen Ereignissen bei Patienten mit KRK während oder nach chemotherapeutischer Behandlung berichten, wurden in diese Übersichtsarbeit eingeschlossen. Das Verständnis von Kardiotoxizität und kardiovaskulären Schädigungen beruht hierbei auf den Definitionen des 2016 von der ESC veröffentlichten Positionspapiers zur Kardiotoxizität von Tumorbehandlungen (Zamorano et al. 2016). Die Suche beinhaltete sowohl prospektive als auch retrospektive Studiendesigns. Übersichtsarbeiten, systematische Reviews und Meta-Analysen wurden ausgeschlossen, jedoch überprüft, ob die darin eingeschlossenen Studien auch für diese Übersichtsarbeit eligible waren. Fallberichte wurden nicht eingeschlossen. Weiter wurden Studien ausgeschlossen, welche keine separaten Ergebnisse für das KRK berichtet haben oder welche nicht klar berichteten, dass die Patienten eine Chemotherapie erhalten haben. Es gab keine Einschränkungen in Bezug auf das Publikationsdatum. Es wurden nur englischsprachige Artikel in die Übersichtsarbeit übernommen. Über das Prüfen von Querverweisen wurde eine weitere Studie dieser Übersichtsarbeit hinzugefügt. Der Selektionsprozess wurde mithilfe eines PRISMA Flussdiagramms (Moher et al. 2009) dargestellt.

2.1.4. Datenextraktion

Alle Suchergebnisse wurden in eine Literaturlatenbank eingepflegt (EndNote 20). Dort wurde zuerst technisch und anschließend manuell die Entfernung von Duplikaten vorgenommen. Anschließend wurden die Titel und Abstracts auf Eignung für diese Übersichtsarbeit geprüft. In einem weiteren Schritt wurden geeignete Artikel in die Volltextanalyse übernommen. Die eingeschlossenen Artikel wurden von mir und einer zweiten Reviewerin geprüft und im Falle von Uneinigkeiten mit einem dritten Reviewer besprochen.

Von jeder in diese Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien wurden die Angaben zu den Autoren, dem Publikationsjahr, dem Studiendesign (prospektiv bzw. retrospektiv), der Anzahl und dem Alter der Studienteilnehmer, das kardiovaskuläre Profil bzw. Erhebung von

kardiovaskulären Risikofaktoren, das Tumorstadium (I-IV) und die Angaben über die erfolgte Chemotherapie erhoben. Weiter wurde für jede Publikation die Gesamtinzidenz (in %) der kardiovaskulären Ereignisse dargestellt, der Beobachtungszeitraum (in Monaten) sowie die einzelnen kardiovaskulären Ereignisse (Angina pectoris, Herzinsuffizienz und weitere kardiovaskuläre Ereignisse). Um die kardiovaskulären Ereignisse und deren Häufigkeit übersichtlich darzustellen, wurden neun Kategorien definiert:

- Venöse Thromboembolie
- Angina pectoris
- Herzinsuffizienz
- Myokardinfarkt
- Arrhythmien (inkl. Atrioventrikulärer Block)
- Plötzlicher Herztod/Herzstillstand
- Dyspnoe
- Kardiovaskuläre Erkrankungen
- Kardiotoxizität

Die Kategorie „kardiovaskuläre Erkrankungen“ wurde bei langfristigen Untersuchungen verwendet, wenn die erhobenen kardiovaskulären Ereignisse nicht zwangsläufig auf die Chemotherapie zurückzuführen waren und einzelne Erkrankungen nicht weiter definiert wurden. Studien, die akute kardiotoxische Effekte beschrieben haben, wurden unter „Kardiotoxizität“ eingegliedert, wenn nicht über einzelne Symptome berichtet wurde.

Weiter wurde eine Unterteilung anhand der angewendeten Diagnosetools zur Feststellung der Kardiotoxizität/ kardiovaskulären Ereignisse vorgenommen:

- Gruppe A: Verwendung von CTCAE (oder WHO Score), Standardtool zur Dokumentation unerwünschter Nebenwirkungen in klinischen Studien
- Gruppe B: Verwendung akuter klinischer Marker/ Diagnostik (durch EKG, Echokardiografie, Bluttest oder Biomarker)
- Gruppe C: Orientierung an zuvor festgelegten kardiovaskulären ICD-Diagnosen aus Patientenakten oder Gesundheitsdatenbanken

2.2. CAESAR - bevölkerungsbezogene Beobachtungsstudie

Dieses Kapitel (2.2) beschreibt die CAESAR-Studie (**C**ancer **S**urvivorship – a multi-regional population-based study), eine bevölkerungsbezogene Beobachtungsstudie mit Langzeitüberlebenden einer Krebserkrankung, die Datengrundlage meines Promotionsprojektes.

2.2.1. Studiendesign und Studienpopulation

Die CAESAR-Studie wurde ins Leben gerufen, um die Kenntnisse über die Bedürfnisse der steigenden Anzahl an Langzeit-Krebsüberlebenden in Deutschland zu erweitern. Hierzu wurden Überlebende der drei häufigsten Tumorarten Mammakarzinom, Kolorektalkarzinom und Prostatakarzinom, deren Diagnose mindestens fünf Jahre zurückliegt, in Kooperation mit sechs deutschen Krebsregistern (s. **Abbildung 1**) für eine bevölkerungsbezogene Beobachtungsstudie rekrutiert (Arndt et al. 2017).

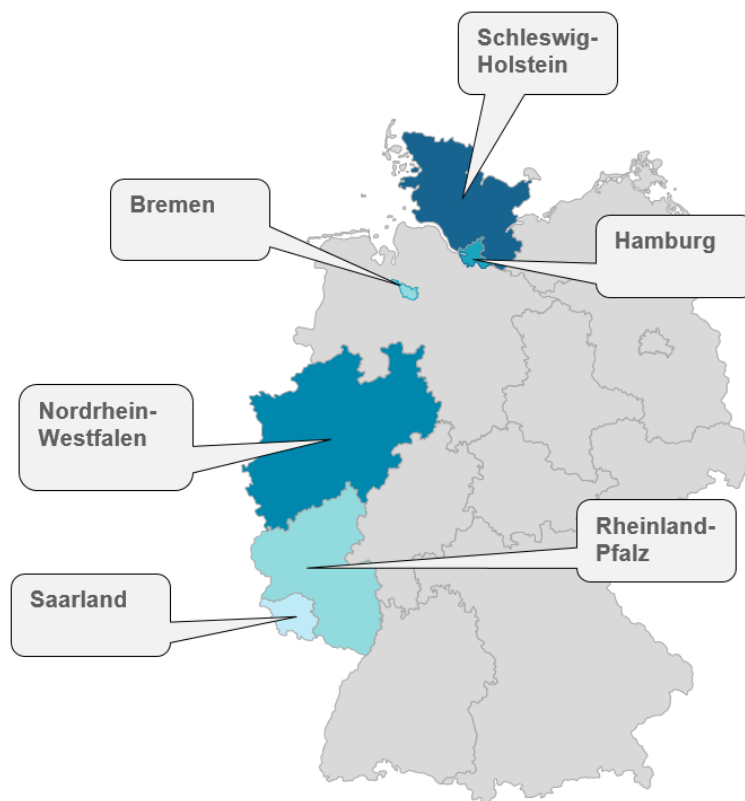


Abbildung 1: Verteilung der kooperierenden Krebsregister der CAESAR-Studie

Die Einschlusskriterien für die CAESAR-Studie waren folgende: der Diagnosezeitraum sollte zwischen 1994 und 2004 und das Alter bei Diagnose zwischen 20-75 Jahren liegen. Es wurden ausschließlich histologisch bestätigte Fälle eines Mammakarzinom, Kolorektalkarzinom oder Prostatakarzinom eingeschlossen. Über die Krebsregister wurden über 14,500 Krebsüberlebende in Schleswig-Holstein, Hamburg, Bremen, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz und dem Saarland identifiziert und zu einer Teilnahme an der CAESAR-Studie eingeladen (s. **Abbildung 2**).

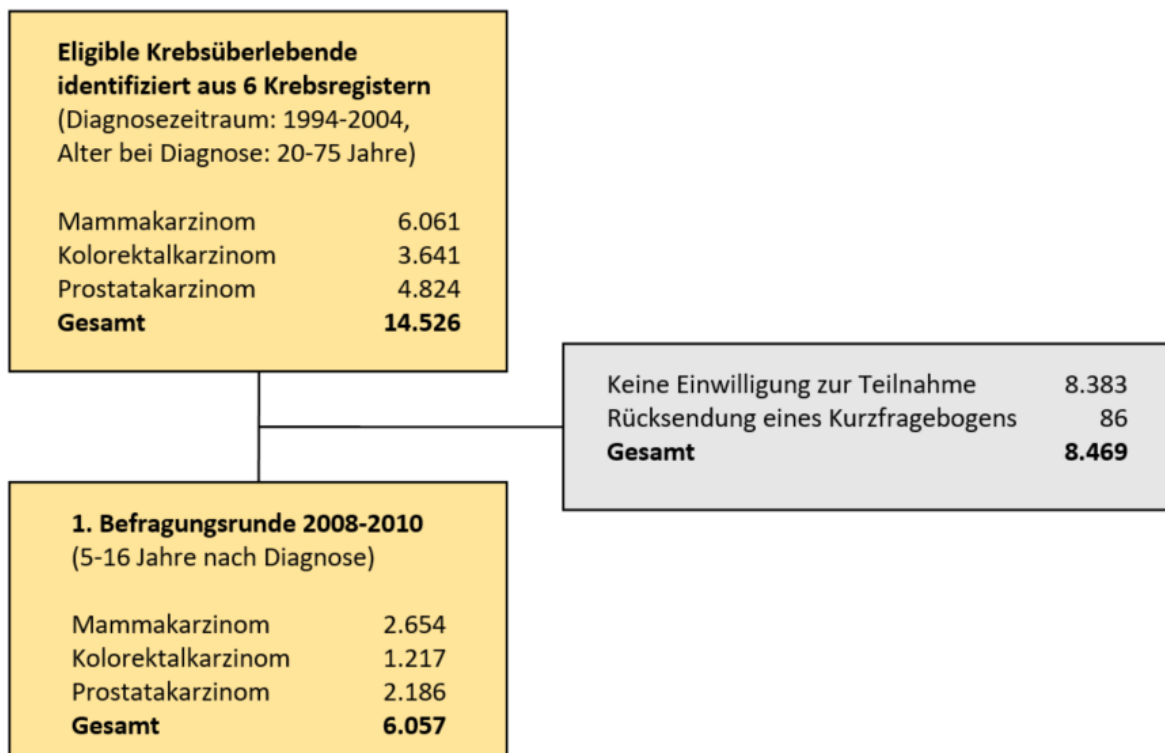


Abbildung 2: Flow-Diagramm zur Rekrutierung der Studienteilnehmer über die jeweiligen Krebsregister und Teilnehmerzahlen der ersten Befragungsrunde

An der Befragungsrunde nahmen in dem Zeitraum 2008 bis 2010 6,143 Krebsüberlebende teil, was einer Antwortrate von 41,7% entspricht. Die Teilnehmer befanden sich zwischen 5-16 Jahren nach ihrer initialen Krebsdiagnose (s. **Abbildung 2**).

Die Grundlage der ersten Befragungsrunde im Rahmen der CAESAR-Studie waren Fragebogen, welche den Krebsüberlebenden postalisch zugesendet wurden. Diese wurden in drei Versionen für die jeweilige Tumorart erstellt und enthielt folgende Themenschwerpunkte:

- Soziodemografische Angaben, Erwerbsstatus und Lebensstilfaktoren
- Kernfragebogen sowie tumorspezifische Module zur gesundheitsbezogene Lebensqualität nach einer Krebserkrankung
- Psychische Störungen
- Depression
- Fatigue
- Benefit Finding, posttraumatische Reifung
- Psychosoziale Belastungen
- Progredienzangst
- Soziale Netzwerke und Ressourcen
- Bedürfnisse in der Gesundheitsversorgung
- Komorbiditäten
- Rezidiv, Metastasen und / oder Zweittumoren

Für das Follow-Up galten folgende Einschlusskriterien: eine Einwilligung des Studienteilnehmers zur erneuten Kontaktaufnahme im Rahmen des Follow-Up sowie ein positiver bzw. aktuell nicht ermittelbarer Vitalstatus. Ausgeschlossen wurden Teilnehmer, welche keine Einwilligung für eine erneute Kontaktaufnahme gegeben haben, nach Angaben von Angehörigen oder Betreuern dement waren, zwischenzeitlich verstorben waren oder für die nach einem Wohnortwechsel keine neue Kontaktadresse ermittelt werden konnte.

2.2.2. Datenkollektion im Rahmen des CAESAR-Follow-Up

Für 2018/2019 wurde das Follow-Up der CAESAR-Studie geplant und die Studienunterlagen dementsprechend angepasst. Da die Teilnehmer in der ersten Befragung nur einer Kontaktierung für ein Follow-Up zugestimmt haben, wurde erneut eine separate Einwilligung für die Teilnahme am Follow-Up erstellt, die insbesondere vor dem Hintergrund der 2018 in Kraft getretenen Datenschutzgrundverordnung und dem Alter der Teilnehmer besonders transparent und leicht verständlich gestaltet wurde.

Für die Durchführung des Follow-Up wurde erneut ein positives Votum der leitenden Ethikkommission der medizinischen Fakultät Heidelberg eingeholt (S-438/2008), sowie auch die positiven Voten der Ethikkommissionen im Zuständigkeitsbereich der sechs kooperierenden Krebsregister. Letztere wurden zusätzlich aufgrund der Übermittlung und Verwendung von personenbezogenen Gesundheitsdaten im Rahmen der Befragung durchgeführt, da aufgrund organisatorischer Zwecke bei vier von sechs Registern die Befragungen zentral vom DKFZ aus koordiniert und durchgeführt wurden. Hierfür wurden mit den betreffenden Krebsregistern neue Kooperationsverträge geschlossen.

Neben den Krebsüberlebenden hat nach Einwilligung der Teilnehmer auch eine Befragung der behandelnden Haus- und/oder Fachärzte stattgefunden. Die Zielsetzung hierbei war es, Informationen bezüglich vorliegender potentieller Spätfolgen oder verzögert auftretenden Auswirkungen der Tumortherapie aus der Sicht des behandelnden Arztes zu erhalten. Hierzu wurde die Behandlung des primären Studientumors, Komorbiditäten sowie Angaben zu Rezidiven, Metastasen und Zweittumoren abgefragt. Die Beteiligung an der Studie und die damit einhergehende Bereitstellung der Informationen seitens der Ärzte wurde mit 25,00€ pro Studienteilnehmer vergütet. Das Follow-Up wurde in zwei Phasen durchgeführt.

Phase I – Befragung der Krebsüberlebenden

Für die erste Phase des Follow-Up wurden alle Teilnehmer kontaktiert, welche in der ersten Befragungsrunde eine Einwilligung zu einem Follow-Up gegeben haben und zum Zeitpunkt der geplanten Befragung von den Krebsregistern oder den Einwohnermeldeämtern nicht als verstorben oder unbekannt verzogen gemeldet wurden. Wie auch in der ersten Befragungsrunde (2008-2010) wurden drei verschiedene Papier-Fragebogen für Mamma-, Kolorektal- und Prostatakarzinom entsprechend der Tumorart, aufgrund derer der Studieneinschluss erfolgte, postalisch versendet. Für Rückfragen stand werktags ein Studientelefon mit einem geschulten Ansprechpartner zur Verfügung. Weiter bestand die Möglichkeit, über das Studientelefon einen Kurzfragebogen ausfüllen zu lassen, wenn es dem Anrufer nicht mehr möglich war, den vollständigen Fragebogen auszufüllen. Erfolgte keine Rückmeldung, wurde drei Wochen nach Versand eine erste schriftliche Erinnerung versendet und nach weiteren drei Wochen eine zweite schriftliche Erinnerung. Blieben die Kontaktierungsversuche hiernach erfolglos, wurde die Kontaktierung eingestellt.

Phase II – Befragung der behandelnden Ärzte

Für die zweite Phase wurden die Ärzte der Teilnehmer kontaktiert, welche die Einwilligung für die Befragung der behandelnden Haus- und / oder Fachärzte erteilt haben. Für den Fall, dass zwei Arztkontakte vorlagen, wurde primär der von den Teilnehmern zuerst genannte Arzt kontaktiert. Kam von einem Arzt keine Rückmeldung, wurde der zweite Arzt kontaktiert. Auch den Ärzten wurden tumorspezifische Fragebogen zur Verfügung gestellt. Um die Prozesse in der Studienzentrale am DKFZ zu optimieren, wurden die Fragen aus dem Papierfragebogen zusätzlich in ein Online-Befragungstool (LimeSurvey) eingegeben und den Ärzten somit auch digital zur Verfügung gestellt. Auch bei den Ärzten erfolgte die Kontaktierung in mehreren Schritten. Zuerst wurde die Einladung zur Studienteilnahme postalisch versendet, sowie drei Wochen später eine schriftliche Erinnerung. Um die Antwortrate zu erhöhen, wurde nach weiteren drei Wochen eine telefonische Erinnerung durchgeführt. War die Kontaktaufnahme

via Telefon nicht erfolgreich, wurde ein letzter schriftlicher Erinnerungsbrief versendet oder bei vorliegendem zweitem Arztkontakt dieser angeschrieben.

2.2.3. Statistische Auswertung

Die Auswertung des Rücklaufs des CAESAR Follow-Up erfolgte deskriptiv und wurde anhand eines Flow-Diagramms veranschaulicht. In einem ersten Schritt wurde dargestellt, wie viele Krebsüberlebenden der ersten Befragungsrunde für ein Follow-Up infrage kommen und abgebildet, wie viele dieser potentiell eligiblen Personen laut Krebsregister oder Einwohnermeldeamt zwischenzeitlich verstorben sind, keine Einwilligung für ein Follow-Up gegeben haben oder im Rahmen des Follow-Up nicht erfolgreich kontaktiert werden konnten. In einem zweiten Schritt ist zu sehen, wie viele der Krebsüberlebenden erfolgreich für das Follow-Up der CAESAR-Studie rekrutiert werden konnten. In einem dritten Schritt wird beschrieben, wie viele Krebsüberlebende aus dem CAESAR Follow-Up in eine Befragung der behandelnden Ärzte eingewilligt haben sowie die Anzahl der kontaktierten Ärzte, die keine Rückmeldung gegeben haben. Zuletzt ist dargestellt, wie viele Ärzte in der jeweiligen Tumorart erfolgreich für die Arztbefragung im Rahmen des CAESAR Follow-Up rekrutiert werden konnten.

Neben der Veranschaulichung des Rekrutierungsprozesses für die Follow-Up Befragung wurden die absoluten Zahlen und prozentualen Anteile der Teilnehmer der zweiten Befragungsrunden in den jeweiligen Tumorarten beschrieben. Weiter wurde das durchschnittliche Alter der Teilnehmer bei der zweiten Befragungsrunde (in Jahren), der Anteil für das überwiegend vertretene Geschlecht, der Beschäftigungsstatus, der Familienstand und die Anzahl an Kindern beschrieben, um einen Eindruck von der Studienpopulation gewinnen zu können.

Zu den Teilnehmern der Arztbefragung wurden die absoluten Zahlen und prozentualen Anteile an Ärzten pro Tumorart beschrieben, die an der Befragung teilgenommen haben.

2.3. Kardiovaskuläre Erkrankungen bei Langzeitüberlebenden mit Kolorektalkarzinom mit und ohne Chemotherapie

2.3.1. Studiendesign und Studienpopulation

Für die Fragestellung zu den kardiovaskulären Erkrankungen bei Langzeitüberlebenden mit Kolorektalkarzinom mit und ohne Chemotherapie wurden dementsprechend nur die Daten zu den CAESAR-Teilnehmern mit KRK aus beiden Befragungsrunden verwendet, sowie die Angaben der jeweiligen behandelnden Haus- oder Fachärzte herangezogen, sofern diese vorlagen. Die Rekrutierung von Patienten mit einem histologisch bestätigtem KRK fand im Rahmen der ersten Erhebungsrunde in folgenden fünf Krebsregistern statt: Saarland, Bremen, Hamburg, Münster und Rheinland-Pfalz.

2.3.2. Datenkollektion

Erhebung der deskriptiven Angaben

Zur Beschreibung der Studienpopulation wurden die selbstberichteten Fragebogendaten der KRK-Überlebenden verwendet. Dazu gehören die soziodemografischen Angaben (Geschlecht, Alter bei Befragung, Alter bei Diagnose, Bildung und Familienstand), Lebensstilfaktoren (BMI, Raucherstatus, Alkoholkonsum und körperliche Aktivität), Komorbiditäten (als Score), Angaben zum Primärtumor (Lokalisation, Stadium) und, falls zutreffend, weiterer Tumorerkrankungen (Rezidiv, Metastasen und Zweitumor). Zum Zeitpunkt der ersten Befragung (2008-2010) haben die beteiligten Krebsregister zusätzlich klinischen Angaben (Diagnosejahr, Stadium u. Lokalisation) zur Verfügung gestellt.

Erhebung der Angaben zur Chemotherapie

Die Angaben zur Chemotherapie wurden im Rahmen der ersten Befragungsrunde 5-16 Jahre nach Diagnose von den Studienteilnehmern erhoben (s. **Abbildung 3**). Die Frage konnte mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden, sowie eine Angabe über den Zeitpunkt der zuletzt erfolgten Chemotherapie gemacht werden. Für den Einschluss in die Analyse durfte der Zeitpunkt der Chemotherapieangabe nicht >1 Jahr vor dem Datum der Krebsdiagnose liegen.

Aufgrund des zeitlichen Abstands zur Behandlung und dem Teilnehmeralter wurde auf die Erhebung genauerer Angaben zur Chemotherapie (Substanzen oder Schemata) verzichtet.

7. Welche der folgenden Maßnahmen wurden im Rahmen der Behandlung Ihrer Krebserkrankung (ggf. einschließlich Wiedererkrankung) seit der Erstdiagnose durchgeführt?			Falls ja, wann zuletzt bzw. Ende der Maßnahme?	
	Nein	Ja	Monat	Jahr
Operation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _	_ _ _ _ _
Strahlentherapie (Radiotherapie, Radiatio)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _	_ _ _ _ _
Chemotherapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _	_ _ _ _ _

Abbildung 3: Erhebung der Chemotherapieangaben der Überlebenden (5-16 Jahre nach Diagnose)

Im Rahmen der Arztbefragung wurde erhoben, ob die Primärbehandlung des KRK eine Chemotherapie beinhaltet hat. Zusätzlich konnten gängige Chemotherapieschemata angekreuzt und das Datum des letzten Chemotherapieerhalts sowie das Therapieziel eingetragen werden (s. **Abbildung 4**).

7. Wurde der/die Patient/in im Rahmen der Primärbehandlung des Kolorektalkarzinoms einer Chemotherapie unterzogen?	
<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein → weiter mit Frage 8.
<input type="checkbox"/> Nicht bekannt → weiter mit Frage 8.	
Falls Ja , in welcher Form? (Mehrfachankreuzung möglich)	
<input type="checkbox"/> 5-FU/FA (5-Fluorouracil, Folinsäure)	<input type="checkbox"/> FOLFOX (Folinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin)
<input type="checkbox"/> 5-FU/Levamisol (5-Fluorouracil, Levamisol)	<input type="checkbox"/> FOLFIRI (Folinsäure, 5-Fluorouracil, Irinotecan)
<input type="checkbox"/> Sonstige:	
<input type="checkbox"/> Abweichung von der Standardtherapie (z.B. Änderung d. Dosis, zusätzl. Substanzen)	
Zu welchem Zeitpunkt hat der/die Patient/in die Chemotherapie <u>zum letzten Mal</u> erhalten?	
_ _ / _ _ _ _ (Monat / Jahr)	
Mit welchem Therapieziel/ welcher Strategie wurde die Chemotherapie durchgeführt? (Mehrfachankreuzung möglich)	
<input type="checkbox"/> neoadjuvant	<input type="checkbox"/> adjuvant
<input type="checkbox"/> kurativ	<input type="checkbox"/> palliativ

Abbildung 4: Erhebung der Chemotherapieangaben der Ärzte (14-24 Jahre nach Diagnose)

Erhebung der kardiovaskulären Erkrankungen

Im Rahmen der Teilnehmer-Befragungsrunden zum Zeitpunkt der ersten Befragung vier kardiovaskuläre Erkrankungen abgefragt (s. **Tabelle 2**) und das Datum des ersten Auftretens abgefragt. Die Anzahl der KVE wurde im Rahmen der zweiten Befragungsrunde um vier weitere Erkrankungen erweitert.

Tabelle 2: Übersicht über die erhobenen kardiovaskulären Erkrankungen im Rahmen der Befragung der Krebsüberlebenden der CAESAR-Studie

1. Befragungsrunde: 5-16 Jahre nach Diagnose	2. Befragungsrunde: 14-24 Jahre nach Diagnose
Schlaganfall	Schlaganfall
Herzinfarkt	Herzinfarkt
Koronare Herzerkrankung (Angina Pectoris)	Koronare Herzerkrankung (Angina Pectoris)
Herzschwäche (Herzinsuffizienz)	Herzschwäche (Herzinsuffizienz)
	Herzklappenerkrankung
	Hypertonie
	Arrhythmie
	Thrombose

Die Liste der kardiovaskulären Erkrankungen im Arztfragebogen entsprachen denen der Teilnehmer in der zweiten Befragungsrunde, welche nur angegeben werden durften, wenn eine entsprechende Diagnose nach ICD-10 Klassifikation vorlag (s. **Tabelle 3**).

Tabelle 3: Übersicht über die erhobenen kardiovaskulären Erkrankungen und ICD-10 Codes der Ärzte

Arztbefragung: 14-24 Jahre nach Diagnose	ICD-10 Code
Schlaganfall oder Zerebrale transitorische Ischämie, Hirninfarkt	ICD-10: I63, I64, G45
Akuter/rezidivierender Myokardinfarkt	ICD-10: I21, I22
Angina pectoris	ICD-10: I20
Herzinsuffizienz	ICD-10: I50
Herzklappenerkrankung, Endokarditis	ICD-10: I34-I37, I38
Hypertonie	ICD-10: I10-I15
Atrioventrikulärer Block und Linksschenkelblock, kardiale Erregungsleitungsstörungen	ICD-10: I44, I45
Thrombose, venöse Embolie	ICD-10: I80, I82

2.3.3. Statistische Auswertung

Für die Auswertung der Angaben zu den kardiovaskulären Erkrankungen in Abhängigkeit des Erhalts einer Chemotherapie wurden Teilnehmer ausgeschlossen, deren Zeitpunkt der Chemotherapie unbekannt war sowie >1 Jahr vor oder >1 Jahr nach Krebsdiagnose lag.

Es wurde die Inzidenz bzw. Prävalenz von vorab definierten kardiovaskulären Erkrankungen bei Langzeitkrebsüberlebenden mit Kolorektalkarzinom zu zwei verschiedenen Zeitpunkten und in Abhängigkeit einer Chemotherapiegabe beschrieben: CAESAR-1: 5-16 Jahre nach Diagnose und CAESAR-2: 14-24 Jahre nach Diagnose. Zusätzlich wurde die Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen in Abhängigkeit einer Chemotherapiegabe bei einer Gruppe der KRK-Überlebenden 14-24 Jahre nach Krebsdiagnose beschrieben, bei denen auch die behandelnden Haus- und Fachärzte in die Teilnahme an der CAESAR-Studie eingewilligt haben. Zur Prüfung der selbstberichteten Angaben der KRK-Überlebenden und der jeweiligen behandelnden Haus- und / oder Fachärzte wurde mittels Cohen's Kappa (Cohens Kappa-Koeffizienten; K) eine Testung auf Übereinstimmung durchgeführt und interpretiert (Landis und Koch 1977; McHugh 2012).

Weiter wurde mittels logistischer Regressionsanalyse berechnet, ob ein Zusammenhang zwischen dem Erhalt einer Chemotherapie und dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen besteht. Hierfür wurde zum einen das rohe Odds Ratio (OR, 95% Konfidenzintervalle (KI)) berechnet, sowie zwei Modelle erstellt, in denen Faktoren, die eine Chemotherapiegabe beeinflussen können, berücksichtigt werden. Im ersten Modell wurde eine Adjustierung für das Alter bei Diagnose (Alterskategorien: <50 Jahre, 50-59 Jahre, 60-69 Jahre, 70-79 Jahre), männliches Geschlecht, Tumorstadium, Diabetes, Raucherstatus (Früherer oder aktueller Raucher) und BMI vorgenommen. In einem zweiten Modell wurde auch für bestehende kardiovaskuläre Erkrankungen adjustiert, die die Gabe einer potentiell kardiotoxischen Chemotherapie beeinflussen können. Alle Analysen wurden mit der SAS-Version 9.4 für Windows durchgeführt.

3. ERGEBNISSE

Dieses Kapitel beschreibt zuerst die Ergebnisse des systematischen Reviews. Darauf folgen die Beschreibung der Rückläufe der Gesamtpopulation der CAESAR-Studie sowie die statistische Analyse der Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen bei den KRK-Überlebenden der CAESAR-Studie.

3.1. Systematischer Review

Die Ergebnisse, welche in **Kapitel 3.1** präsentiert werden, basieren auf dem Manuskript für "Publikation 1" (s. **Kapitel 7.2** für weitere Details).

3.1.1. Studienselektion

Die Literatursuche ergab 3.331 Treffer (Initiale Suche: September 2020, Update: Januar 2021). Nach der Entfernung von 131 Duplikaten und dem Ausschluss nicht relevanter Treffer mittels Titel- und Abstractscreening (n=3.305), verblieben 108 Studien für die Volltextanalyse (s. **Abbildung 5**). Aus der Volltextanalyse wurden n=80 Studien ausgeschlossen, primär weil keine Einzelergebnisse differenziert nach Chemotherapie bzw. KRK dargestellt wurden oder es sich nicht um Originalarbeiten bzw. um Fallberichte handelte. Durch die Prüfung von Querverweisen konnte eine weitere Studie eingeschlossen werden. Zwei Studien basierten auf derselben Studienpopulation und wurden zusammengefasst (Jensen et al. 2010; Jensen und Sorensen 2012).

Somit umfasst die qualitative Datenanalyse insgesamt 28 Studien (Balloni et al. 2000; Benavides et al. 2012; Bozkaya et al. 2018; Cen et al. 2012; Choi et al. 2011; Dyhl-Polk et al. 2020a; Dyhl-Polk et al. 2020b; François et al. 2008; Grandi et al. 1997; Groehs et al. 2020; Hamblin et al. 1993; Hanna et al. 2012; Holubec et al. 2007; Jensen et al. 2010; Jensen und Sorensen 2012; Kahn et al. 2010; Kenzik et al. 2018; Kosmas et al. 2008; Kwakman et al. 2017; Leicher et al. 2017; Mandala et al. 2009; Meyerhardt et al. 2012; Patel et al. 2020; Plonska-Gosciniak et al. 2017; Riedl et al. 2017; Schuster et al. 1991; Shimada et al. 2014;

Stein et al. 2016; Walker et al. 2014). Eine Meta-Analyse wurde aufgrund der heterogenen Ergebnisse, d.h. unterschiedlichen Erhebungsmethoden und geringer Vergleichbarkeit, nicht durchgeführt.

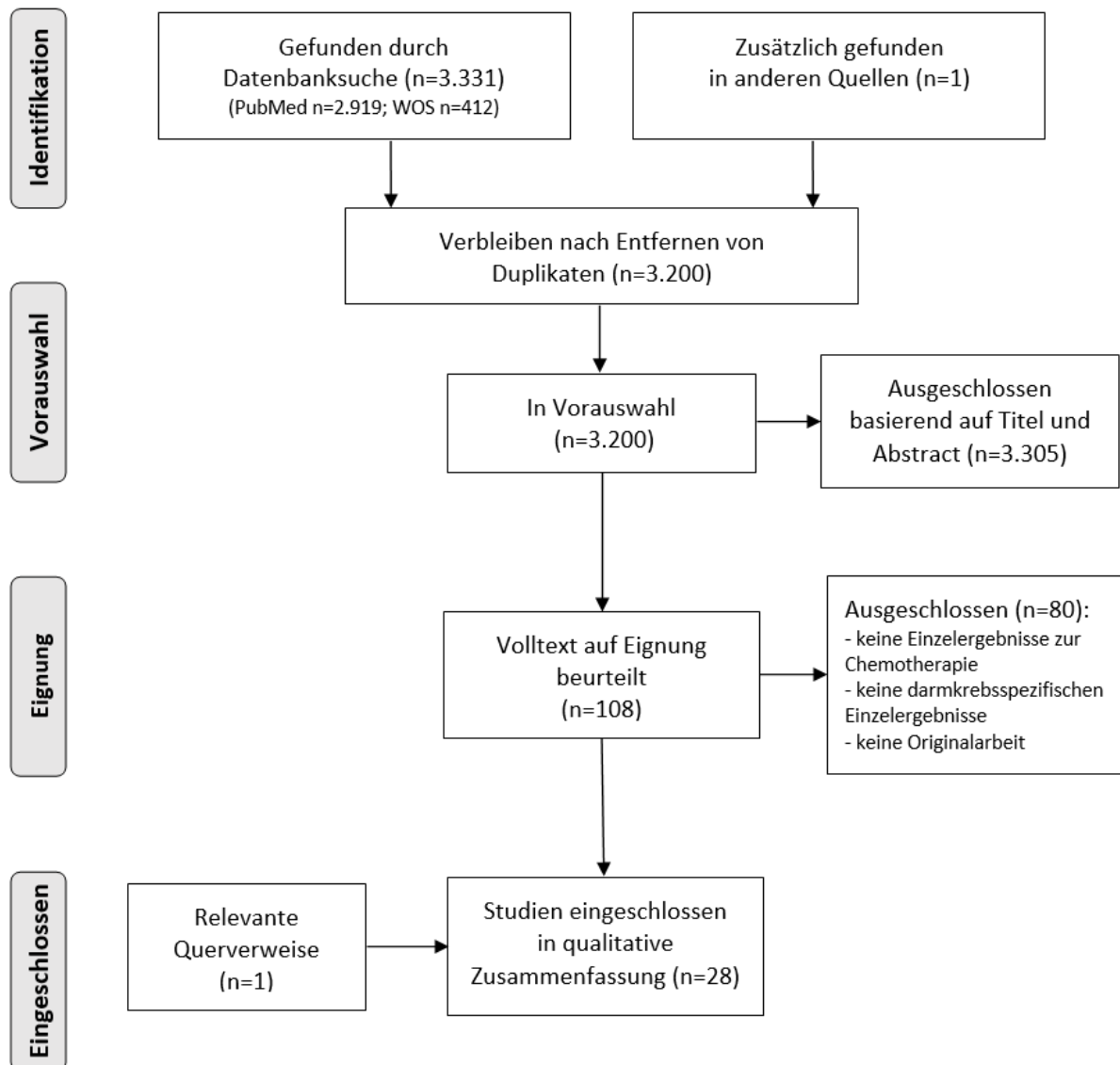


Abbildung 5: Selektionsprozess der Studien für den systematischen Review (WOS=Web of Science)

3.1.2. Studiencharakteristika und -Population

Die Merkmale der untersuchten Studienpopulationen sind nachfolgender Tabelle zu entnehmen (s. **Tabelle 4**). Die eingeschlossenen Studien wurden zwischen 1993 und 2020 publiziert. Um eine möglichst vollständiges Bild der kardiovaskulären/kardiotoxischen Symptome und Ereignisse für die Population der KRK-Patienten zu erhalten, wurden sowohl 13 prospektive als auch 15 retrospektive Studiendesigns eingeschlossen. Die Größe der Studienpopulationen lag zwischen 16 und 72.408 (Median: 451 Teilnehmer). Das Alter der Teilnehmer lag durchschnittlich bei 67 Jahren.

Tabelle 4: Merkmale der eingeschlossenen Studienpopulationen

Referenz (Jahr)	Studienteilnehmer			Tumorbehandlung		
	Studien- design pro./ retro.	n (Männ- lich/ Weib- lich)	Alter in Jahren: Median (Range)	Kardiovaskuläres Profil/ Risikofaktoren (Anzahl)	Stadium	5-FU/CAP (Modus, Anzahl)
Groehs et al. 2020	29 (14/15)	60 (30-75)	BMI; Medikamente: Beta-Blocker (4), Statine (4), Antithrombozytenmi- ttel (3), Angiotensin- II- Rezeptorenblocker (12), Diuretika (9), orale hypo- glykemische Agenzien (6), Bluthochdruck (16) u. DM Typ I (6); Ausschluss: dekompensierte KVE, DM Typ I	II-III	5-FU Mono. (BO, 12)	Mono: 5-FU + FS (QUASAR Schemata)
Pro.					5-FU Komb. (KI, 17)	Komb: mod. FLOX
Dyhl-Polk et al. 2020b	2236 (1207 /1029)	Ohne KVTX:5- FU: 65 (21- 85) CAP: 70 (22–93) Mit KVTX: 5-FU: 64 (31-81) CAP: 67 (46-79)	Parallele Gabe von BEV/EGF- Rezeptoren (214), KVE (452); Risikofaktoren: DM (237), Raucherstatus, BMI ¹	I-IV	5-FU Mono. (BO+KI, 995) CAP Mono. (OR, 1.241)	5-FU: mod. De Gramont; CAP: Mono.
Retro.						

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Referenz (Jahr)	Studienteilnehmer			Tumorbehandlung		
	Studien- design pro./ retro.	n (Männ- lich/ Weib- lich)	Alter in Jahren: Median (Range)	Kardiovaskuläres Profil/ Risikofaktoren (Anzahl)	Stadium	5-FU/CAP (Modus, Anzahl)
Dyhl-Polk et al. 2020a	108 (59/49), davon	66 (35-81) ²	KVE, Hypertonie, Hypercholesterinämie, DM, Raucherstatus, BMI, kardiologische Medikamente ² Ausschluss: Herzschrittmacher, vorherige Behandlung mit Fluoropyrimidinen, parallele Behandlung mit BEV	NB	5-FU Mono. (BO+KI , 2)	5-FU Mono.: mod. De Gramont
Pro.	82 KRK ²				5-FU Komb (BO+KI , 80)	5-FU Komb.: FOLFOX oder FOLFIRI
Patel et al. 2020	6.806 (3.479/ 3.327)	72 (63-79) ³	KM (1.485)	I-III	NB	NB
Retro.						
Bozkaya et al. 2018	424 (261/16 3)	62 (24-95)	Rauchen (173), KM (182) Ausschluss: Thrombose	IV	5-FU Mono. 5-FU Komb. Adjuvant: KI, 194 Palliativ: BO+KI, 383	5-FU + FS; pall. FOLFOX6 od. FOLFIRI
Retro.						
Kenzik et al. 2018	72.408 (32.299 / 40.109)	Krebs nein: 78 (66- 111); Krebs ja: 78 (66- 106)	KM (23.633), DM (21.078), Hypertonie (27.092), chron. Herzinsuffizienz (4.726), KVE (4.676); Ausschluss: chron. Herzinsuffizienz u. KVE	I-III	5-FU Mono. (NB, 9.270), 5-FU Komb. (NB, 3.295), CAP Mono. (NB, 1.982), Andere (NB, 4.766)	5-FU, FOLFOX, CAPOX, OX, CAP Andere ⁴
Retro.						
Plonska- Gosciniak et al. 2017	25 (13/12)	61 (35-76)	Hypertonie (13), DM (4), Hypercholesterinämie (7), Rauchen (15) Fam. KVE (8), Fam. Onkologie (17), Schlaganfall (1); Ausschluss bei: LVEF <55%, Myokardhypertrophie, Herzklappenerkrankungen, vorherige CTx/ Bestrahlung	I-III	5-FU Mono. (KI, 12) CAP Komb. (OR, 9) CAP Mono. (OR, 3) 5-FU Komb. (KI, 1)	5-FU + FS CAP CAPOX FOLFIRI
Pro.						

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Referenz (Jahr)	Studienteilnehmer				Tumorbehandlung	
	Studien- design pro./ retro.	n (Männ- lich/ Weib- lich)	Alter in Jahren: Median (Range)	Kardiovaskuläres Profil/ Risikofaktoren (Anzahl)	Stadium	5-FU/CAP (Modus, Anzahl)
Riedl et al. 2017 Retro.	516 (NB)	65 (24-91)	Rauchen (121)	II-III	NB	NB
(Leicher et al. 2017)	86 (41/45)	69 (45-83)	NB	IV	CAP Mono. (OR, 86)	750/1000/1250 mg/m ²
Kwakma n et al. 2017 Retro.	1.973 (NB)	NB	Ausschluss: CAIRO 2&3: symptomatische KVE	IV	CAP Mono. CAP Mono. + BEV CAP Komb. CAP Komb. + BEV (OR, 1.973)	CAP CAPOX CAPOX-B CAPOX-BC
Stein et al. 2016 Pro.	1.248 (684/56 5)	74 (21-99)	NB	IV	CAP Mono. (OR, 580) CAP Komb. (OR, 668)	CAP, CAP+ zytostatische AK, CAP+IRI (+AK), CAP+OX (+AK)
Shimada et al. 2014 Pro.	1.101 (597/50 4)	61 (23-75)	NB	III	5-FU Mono. (BO, 550) UFT Mono. (OR, 551)	5-FU + LV UFT + LV
Walker et al. 2014	10.309 (5.553/ 4.756)	74 (≤40- 80+)	KM (5.328), Rauchen (2.972), BMI (3.306)	I-IV	NB	NB
Benavide s et al. 2012	129 (81/48)	76 (72-85)	NB	IV	5-FU Komb. (KI, 129)	5-FU + OX
Meyerhar dt et al. 2012	1.623 (854/76 9)	NB (65-80+)	KM (822)	IV	5-FU Komb. OX (KI, OR) IRI (BO, KI)	IFL, FOLFIRI CAP + OX
Jensen und Sorensen 2012, Jensen et al. 2010 Pro.	106 (44/53)	64 (37-81)	KVE (8), Hypercholesterinäm ie (31) Hypertonie (26), DM (16) BMI (50), Rauchen (50)	II-IV	5-FU Komb. (KI, 106)	FOLFOX4

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Referenz (Jahr)	Studienteilnehmer				Tumorbehandlung	
	Studien- design pro./ retro.	n (Männ- lich/ Weib- lich)	Alter in Jahren: Median (Range)	Kardiovaskuläres Profil/ Risikofaktoren (Anzahl)	Stadium	5-FU/CAP (Modus, Anzahl)
Hanna et al. 2012 Retro.	4.958 (2.220/ 2.765)	78 (66-85+)	KM-Score	III	5-FU Komb. (NB, 2.651)	NB
Cen et al. 2012 Retro.	Chemo nein 36.137 (16.334 /19.803) Chemo ja 10.555 (5256/5 .299)	Chemo nein 78 (65- 114), Chemo ja 74 (65- 100)	KM-Score	I-IV	5-FU Mono. (NB, 5.472), 5-FU Komb. (NB, 2.284), 5-FU + BEV (NB, 1.306) Andere CTx (NB, 1.493),	5-FU OX-basiert BEV-basiert (ohne OX) Andere
Choi et al. 2011 Retro.	2.006 (1214/7 92)	63 (20-96)	KM (572)	0-IV	NB	NB
Kahn et al. 2010 Retro.	675 (381/29 4)	NB (18- 75+)	KM: CTx ja (363)	III	NB	NB
Mandala et al. 2009 Pro.	266 (168/98)	65 (37-76)	NB	III-IV	5-FU Komb. KI (128) 5-FU Komb. IM (138)	FOLFIRI: KI FOLFIRI: IM
François et al. 2008 Pro.	40 (30/10)	77 (70-85)	Hypertonie (19), Herzrhythmusstörun- g (8), Herzinsuffizienz (8), DM (7)	IV	5-FU Komb. (KI+BO, 40)	FOLFIRI1
Kosmas et al. 2008 Pro.	477 (NB)	66 (56-70)	Normaler Blutdruck u. EKG; Risikofaktoren: Übergewicht (276), Fam. KVE (215), Rauchen (425); Ausschluss: KVE, schwerer Hypertonie, DM u. peripherer Gefäßkrankung	NB	5-FU Komb. (KI+BO) CAP Mono. (OR)	MMC + FS + 5- FU FS + 5-FU MMC + 5-FU CAP

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Referenz Jahr	Studienteilnehmer			Tumorbehandlung		
	Studien- design pro./ retro.	n (Männ- lich/ Weib- lich)	Alter in Jahren: Median (Range)	Kardiovaskuläres Profil/ Risikofaktoren (Anzahl)	Stadium	5-FU/CAP (Modus, Anzahl)
Holubec et al. 2007 Pro.	42 (NB)	52 (34-82)	NB	II-IV	5-FU Komb. (BO+KI, 42)	De Gramont, FOLFIRI
Balloni et al. 2000 Pro.	25 (16/9)	66 (45-75)	Normaler Blutdruck u. EKG; Ausschluss: Hypertonie und/oder KVE	I-III	5-FU Mono. (KI, 25)	IMPACT (5-FU + LV)
Grandi et al. 1997 Pro.	16 (9/7)	NB (39-74)	Normaler Blutdruck u. EKG	II-IV	5-FU Mono. (KI, 16)	5-FU + LV
Hamblin et al. 1993 Pro.	16 (12/4)	61 (44-77)	Keine KVE	IV	5-FU Komb. (BO, 16)	rIL-2 + 5-FU
Schuster et al. 1991 Pro.	61 (39/22)	57 (36-75)	NB	IV	5´dFUR (BO, 31) 5-FU Mono. (BO, 30)	5´dFUR 5-FU

Erläuterungen:

¹ Aufgrund von Platzmangel können nicht alle Details hier dargestellt werden; die relevantesten Punkte wurden herausgegriffen;

² Enthält Angaben von 26 Patienten mit Analkarzinom, KRK nicht separat dargestellt;

³ Interquartilsbereich statt Range;

⁴ 19 CTx-Schemata können nicht vollständig dargestellt werden.

Abkürzungen: 5-FU - 5-Fluoruracil, 5d´FUR - Doxifluridine, adj. - adjuvant, AK - Antikörper, Baseline - Behandlungsbeginn, BEV - Bevacizumab, BMI - Body Mass Index - dt. Körpermasseindex, BO - Bolusgabe, CAIRO - CApecitabin, IRinotecan, Oxaliplatin Studie, CAP - Capecitabin, CTx - Chemotherapie, DM - Diabetes mellitus, EGF-Rezeptor - Abkürzung für Englisch 'Epidermal Growth Factor Receptor' (EGFR), EKG - Elektrokardiogramm, FS - Folsäure, IM - intermittierend, IRI - Irinotecan, KI - kontinuierliche Infusion, klin. - klinisch, Komb. - Kombinationstherapie, KM - Komorbiditäten, KVE - kardiovaskuläre Erkrankung, LVEF - linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MMC - Mitomycin, Mono. - Monotherapie, n - Anzahl, NB - Nicht berichtet, OR - orale Gabe, OX - Oxaliplatin, pall. - palliativ, pro. - prospektiv, retro. - retrospektiv, rIL-2 - Aldesleukin-2, UFT - Uracil + Tegafur, VTE - Venöse Thromboembolie.

In den Studien sind alle Tumorstadien (UICC I-IV) vertreten. Vergleichsweise viele Studien aus den letzten fünf Jahren beschäftigen sich explizit mit Patienten in Stadium IV (Benavides et al. 2012; Bozkaya et al. 2018; François et al. 2008; Hamblin et al. 1993; Kwakman et al. 2017; Leicher et al. 2017; Meyerhardt et al. 2012; Schuster et al. 1991; Stein et al. 2016). Zwei Studien machen keine Angaben zum Stadium (Dyhl-Polk et al. 2020b; Kosmas et al. 2008). Der Großteil der Studienteilnehmer wurde mit einer Kombination aus 5-FU und weiteren Substanzen (u.a. FOLFOX oder FOLFIRI) oder mit 5-FU als Monotherapie behandelt, wie in **Abbildung 6** ersichtlich ist. Da innerhalb einer Studienpopulation verschiedene Schemata oder Substanzen eingesetzt wurden, erscheinen einige Studien in verschiedenen Kategorien. Fünf Studien machten keine Angabe, nach welchen Chemotherapieschemata die Behandlung erfolgte (Choi et al. 2011; Kahn et al. 2010; Patel et al. 2020; Riedl et al. 2017; Walker et al. 2014).

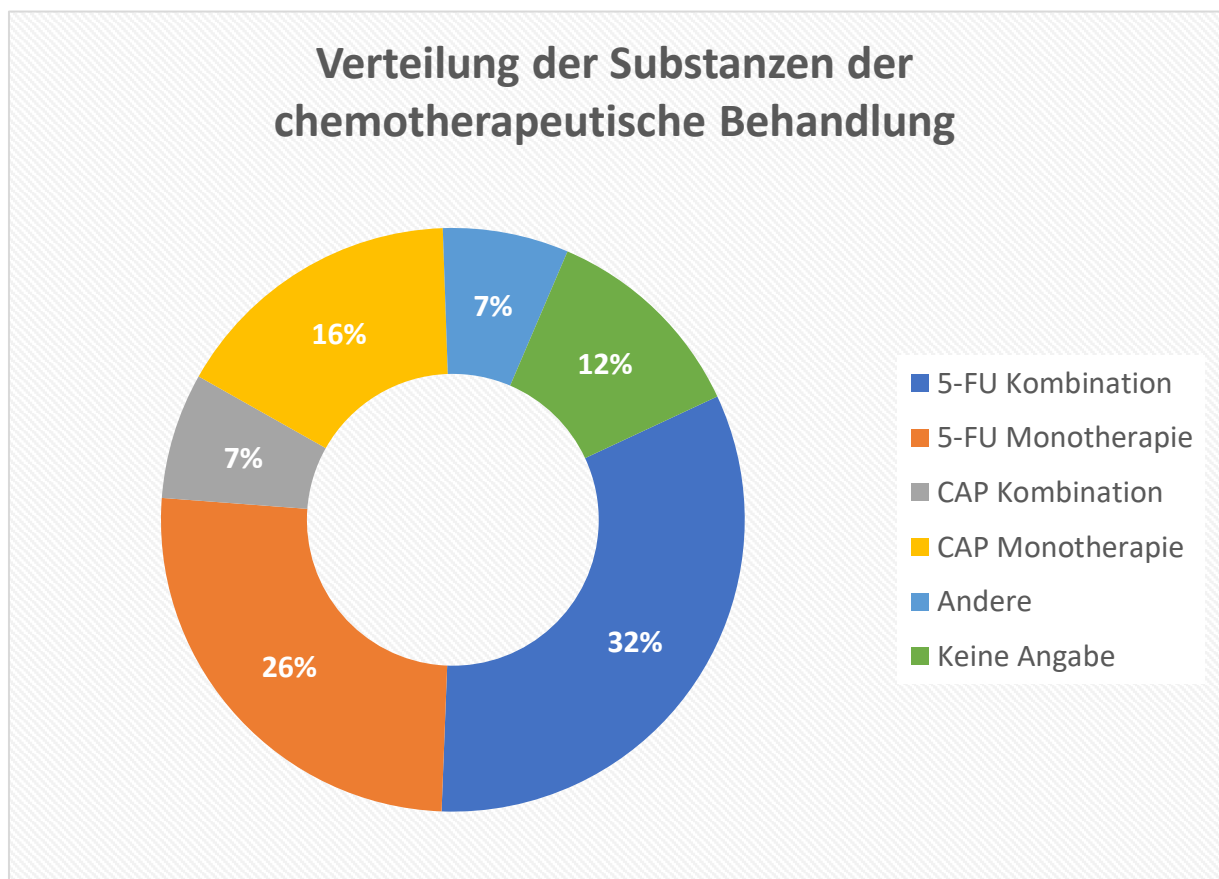


Abbildung 6: Verteilung der eingesetzten Chemotherapeutika (5-FU: 5-Fluoruracil; CAP: Capecitabin)

3.1.3. Inzidenz kardiovaskulärer/kardiotoxischer Ereignisse

In der nachfolgenden **Tabelle 5** werden die einzelnen kardiovaskulären Symptome bzw. Erkrankungen dargestellt, welche der Vollständigkeit und Nachvollziehbarkeit dienen. Die einzelnen Studienergebnisse werden im Anschluss (s. **Tabelle 6**), wie in den Methoden unter **2.1.4** beschrieben, mithilfe von neun Kategorien übersichtlich zusammengefasst und erläutert.

Tabelle 5: Auflistung aller kardiovaskulären Symptome und Ereignisse

Referenz (Jahr)	n	Ges. Inzi- denz n (%)	Zeit- raum in Mon. ¹	Kardiovaskuläre Symptome und Ereignisse in % ²			
				Angina pectoris	Herz- insuffizienz	Weitere Ereignisse	
Groehs (2020)	29	0 (0)	6	-	-	-	-
Dyhl-Polk (2020 - A)	2.236	103 (4,6)	~6	5-FU: 3,4 CAP: 2,7	5-FU: 0,1 CAP: -	Myokardinfarkt Arrhythmie ⁴ Herzstillstand/Tod	5-FU: 1,2 CAP: 0,9 5-FU: 0,1 CAP: 0,1 5-FU: 0,4 CAP: 0,5
Dyhl-Polk (2020 - B)	82	16 (19,5)	~6	-	-	Myokardiale Ischämie Stumme Myokardiale Ischämie Akutes Koronarsyndrom	17,1 13,4 6,1
Patel (2020)	2.367	142 (6)	12	-	-	VTE	6,0
Bozkaya (2018)	424	72 (16,9)	MD 19,6	-	-	Asymptomat. VTE Symptomat. VTE	8,9 8,0
Kenzik (2018)	72.408	(57,0)	MD 8 Jahre	-	54,5	Herzkreislauf- erkrankung	57,0

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Referenz (Jahr)	n	Ges. Inzi- denz n (%)	Zeit- raum in Mon. ¹	Kardiovaskuläre Symptome und Ereignisse in % ²			
				Angina pectoris	Herz- insuffizienz	Weitere Ereignisse	
Plonska- Gosciniak (2017)	25	0 (0)	12	-	-	-	-
Riedl (2017)	516	15 (2,9)	32,4	-	-	VTE - Adj. CTx VTE - Andere CTx	1,9 1,0
Leicher (2017)	86	5 (5,8)	~6	1,2	-	Arrhythmie Vorhofflimmern Dyspnoe	3,5 1,2 1,2
Kwakma n (2017)	1.973	120 (6,1)	~6	0,8	0,4	Arrhythmien Vorhofflimmern Kardiale Ischämie/ Myokardinfarkt Herztod	1,5 0,5 2,9 0,2
Stein (2016)	1.248	0 (0)	~6 ~12	-	-	-	-
Shimada (2014)	1.101	0 (0)	~6	-	-	-	-
Walker (2014)	10.209	555 (5,4)	26,4	-	-	VTE	5,4
Benavides (2012)	129	0 (0)	~6	-	-	-	-
Meyerhardt (2012)	1.623	578 (35,6)	6	-	-	KVTX - 60 Tage - 6 Mon. VTE - 60 Tage - 6 Mon.	7,9 14,5 12,0 21,1
Jensen (2012, 2010)	106	9 (8,5)	6	8,5	-	Dyspnoe	2,8

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Referenz (Jahr)	n	Ges. Inzi- denz n (%)	Zeit- raum in Mon. ¹	Kardiovaskuläre Symptome und Ereignisse in % ²			
				Angina pectoris	Herz- insuffizienz	Weitere Ereignisse	
Hanna (2012)	2.651	635 (24,0)	MD 28	-	-	VTE 24,0	
Cen (2012) ⁵	9.249	NB	~6	-	Andere CTx: 35,6;	Andere CTx - PE/TVT - IHK 0,2 28,8	
					5-FU Mono.: 36,4;	5-FU Mono. - PE/TVT - IHK 0,1 32,3	
					OX-basiert: 29,3	OX-basiert - PE/TVT - IHK 0,0 26,1	
Choi (2011)	2.006	76 (3,8)	24	-	-	VTE - Per. CTx: - 6 Mon. - 24 Mon. 1,9 2,2	
						VTE - Pall. CTx: - 6 Mon. - 24 Mon. 3,3 8,1	
						Kardiovaskulär	3,1
						TE	5,7
Mandala (2009)	266	27 (10,2)	~6	-	-	PE – KI PE – IM TVT – KI TVT - IM 1,6 1,4 13,3 4,3	
						EKG Abweichung:	4,0
						KVVTX:	
						Grad 1 Grad 2 Grad 3 2,5 7,5 2,5	
Kosmas (2008)	477	19 (4,0)	~6	2,1	-	EKG Abweichung: 4,0	
Francois (2008)	40	5 (12,5)	~6	-	-	KVVTX: Grad 1 Grad 2 Grad 3 2,5 7,5 2,5	

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Referenz (Jahr)	n	Ges. Inzi- denz n (%)	Zeit- raum in Mon. ¹	Kardiovaskuläre Symptome und Ereignisse in % ²			
				Angina pectoris	Herz- insuffizienz	Weitere Ereignisse	
Holubec (2007)	42	NB	~4	-	48	Koronarer Ischämie	57,0
						Manifeste koronare Ischämie	14,0
Balloni (2000)	25	2 (8)	12	-	-	Tachykardie	8,0
Schuster (1991)	61	1 (1,6)	~6	-	-	Kardiovaskulär	1,6
Grandi (1997) ⁶	13	13 (100)	12	-	-	LV-Dysfunktion	100,0
Hamblin (1993) ⁷	16	16 (100)	~6	-	-	Hypotension:	
						WHO-Score 2	37,5
						WHO-Score 3	56,3
						WHO-Score 4	6,2

Erläuterungen:

¹ ~6 Monate, wenn kein Beobachtungszeitraum berichtet wurde. Entspricht dem regulären Zeitraum einer CTx;

² Patienten können mehrere Symptome aufweisen, weswegen Angaben bei einzelnen Symptomen nicht mit der Gesamtinzidenz übereinstimmt;

³ Diagnosetools in drei Gruppen: A – CTCAE / WHO-Score, B – klinische Verfahren: EKG, Echokardiografie, Biomarker, Laborwerte, C – ICD-Diagnose;

⁴ Arrhythmie: bei 5-FU inkl. atrioventrikulärer Block u. CAP inkl. sinuatrialer Block;

⁵ Herzinsuffizienz inkl. andere, nicht-ischämische Herzerkrankungen: Kardiomyopathie, Arrhythmien, und Erregungsleitungsstörungen;

⁶ Alle Patienten wiesen temporär symptomlose u. reversible kardiovaskuläre Veränderungen auf.

⁷ Alle Patienten: verschiedene Ausprägungen von Hypotension.

Abkürzungen: CTx - Chemotherapie, IHK - ischämische Herzkrankheit, pall. - palliative CTx, per. - perioperative CTx, LV - linksventrikulär, PE - pulmonaler Embolismus, VTE - venöser Thromboembolismus, TVT - tiefe Venenthrombose, MD - Median, n - Anzahl.

Die in diesen Übersichtsartikel eingeschlossenen Studien berichten über neun kardiovaskuläre Ereigniskategorien (s. **Tabelle 6**). Am häufigsten (zehn Studien) wurde über die venöse Thromboembolie (VTE) mit einem Inzidenzrange von 0,1%-35,6% berichtet (Bozkaya et al. 2018; Cen et al. 2012; Choi et al. 2011; Hanna et al. 2012; Kahn et al. 2010; Mandala et al. 2009; Meyerhardt et al. 2012; Patel et al. 2020; Riedl et al. 2017; Walker et al. 2014). Darauf folgt Angina pectoris (sechs Studien) mit einem Inzidenzrange von 1,0%-9,0% (Dyhl-Polk et al. 2020a; Jensen et al. 2010; Jensen und Sorensen 2012; Kosmas et al. 2008; Kwakman et al. 2017; Leicher et al. 2017), Herzinsuffizienz (fünf Studien) mit einem Inzidenzrange von 0,1%-55,0% (Cen et al. 2012; Dyhl-Polk et al. 2020a; Holubec et al. 2007; Kenzik et al. 2018; Kwakman et al. 2017) und Myokardinfarkt/ koronare Ischämie (fünf Studien) mit einem Inzidenzrange von 2,0%-57,0% (Cen et al. 2012; Dyhl-Polk et al. 2020a; Dyhl-Polk et al. 2020b; Holubec et al. 2007; Kwakman et al. 2017).

Über allgemeine, nicht näher spezifizierte Kardiotoxizität wurde in vier Studien mit einem Inzidenzrange zwischen 2,0%-15,0% berichtet (François et al. 2008; Kahn et al. 2010; Meyerhardt et al. 2012; Schuster et al. 1991). Zu Arrhythmien wurde genauso in vier Studien berichtet (Balloni et al. 2000; Dyhl-Polk et al. 2020a; Kwakman et al. 2017; Leicher et al. 2017). Hier lag der Inzidenzrange zwischen 0,2%-8,0%.

Seltener (jeweils 2 Studien) wird von plötzlichem Tod/Herzstillstand (Dyhl-Polk et al. 2020a; Kwakman et al. 2017) oder Dyspnoe (Jensen et al. 2010; Jensen und Sorensen 2012; Leicher et al. 2017) berichtet. Von den allgemeinen „kardiovaskulärer Erkrankungen“ (Kenzik et al. 2018) wird zwar nur in einer Studie berichtet, jedoch umfasst der Begriff verschiedene kardiovaskuläre Krankheitsbilder, welche in den anderen Studien separat berichtet wurden. Hierbei sei anzumerken, dass Studien mit mehreren kardiovaskulären Ereignissen in verschiedenen Kategorien abgebildet sein können. Fünf weitere prospektive Studien berichten, dass die von ihnen untersuchten Patienten keine kardiotoxischen Ereignisse aufwiesen (Benavides et al. 2012; Groehs et al. 2020; Plonska-Gosciniak et al. 2017; Shimada et al. 2014; Stein et al. 2016).

Tabelle 6: Kompaktübersicht kardiovaskulärer Ereignisse des systematischen Reviews

Ereignis- kategorie ¹	Gesamt- inzidenz- range in %	Studien	Teilneh- merzahl gesamt	Inzidenz (-range) in %	Zeitraum (Monate)	Tool- gruppe ²
Venöse Thrombo- embolie	0,1-24	Bozkaya et al. 2018	424	17	MD ² 19	B
		Cen et al. 2012	9.249	0,1-0,2	~6	C
		Choi et al. 2011	2.006	4	24	B
		Hanna et al. 2012	4.958	24	28	C
		Kahn et al. 2010	675	5,7	15	C
		Mandala et al. 2009	27	2-13	6	A
		Meyerhardt et al. 2012	578	21	6	C
		Patel et al. 2020	2.367	6	12	C
		Riedl et al. 2017	516	3	32	C
Walker et al. 2014	10.309	5	26	C		
Angina pectoris/ Brustschmerzen	1-9	Dyhl-Polk et al. 2020a	2.236	4,6	~6	A
		Jensen et al. 2010	106	9	6	B
		Jensen und Sorensen 2012				
		Kosmas et al. 2008	477	2	~6	B
		Kwakman et al. 2017	1.973	1	~6	A
		Leicher et al. 2017	86	1	~6	B
Kardiotoxizität ²	2-15	Dyhl-Polk et al. 2020b	82	2	~6	B
		François et al. 2008	40	13	~6	A
		Kahn et al. 2010	513	3	15	C
		Meyerhardt et al. 2012	1.623	15	6	C
		Schuster et al. 1991	61	2	~6	A
Herzinsuffizienz	0,1-55	Cen et al. 2012	9.249	29-36	~6	C
		Dyhl-Polk et al. 2020a	2.236	0,1	~6	A
		Holubec et al. 2007	42	48	~4	B
		Kenzik et al. 2018	72.408	55	MD 8 Jahre	C
		Kwakman et al. 2017	1.973	0,4	~6	A

Tabelle 6 (Fortsetzung)

Ereignis- kategorie ¹	Gesamt- inzidenz- range in %	Studien	Teilneh- merzahl gesamt	Inzidenz (-range) in %	Beob- acht- ungs- zeitraum (Monate)	Tool- gruppe ²
Myokardinfarkt/ koronare Ischämie/ Ischämische Herzkrankheit	2-57	Cen et al. 2012	9.249	26-32	~6	C
		Dyhl-Polk et al. 2020a	2.236	2	~6	A
		Dyhl-Polk et al. 2020b	82	13-17	~6	B
		Holubec et al. 2007	42	57	~4	B
		Kwakman et al. 2017	1.973	3	~6	A
Arrhythmien	0,2-8	Balloni et al. 2000	25	8	12	B
		Dyhl-Polk et al. 2020a	2.236	0,2	~6	A
		Kwakman et al. 2017	1.973	2	~6	A
		Leicher et al. 2017	86	4	~6	B
Plötzlicher Tod/ Herzstillstand	0,2-1	Dyhl-Polk et al. 2020a	2.236	1	~6	A
		Kwakman et al. 2017	1.973	0,2	~6	A
Dyspnoe	1-3	Jensen et al. 2010	106	3	6	B
		Leicher et al. 2017	86	1	~6	B
Kardiovaskuläre Erkrankungen	57	Kenzik et al. 2018	72.408	57	MD 8 Jahre	C

Erläuterungen:

¹ Anmerkung: zwei Studien mit 100% reversibler Kardiotoxizität (Hypotension bzw. LV-Dysfunktion) (Grandi et al. 1997; Hamblin et al. 1993) sind hier nicht abgebildet, sondern nur in *Tabelle 5*.

² Toolgruppen = Diagnosetools zur Feststellung der Kardiotoxizität: Gruppe A: CTCAE; Gruppe B: Akute klinische Marker/klinische Diagnostik (EKG, Echokardiografie, Laboruntersuchungen, Biomarker); Gruppe C: kardiovaskuläre ICD-Diagnosen aus Patientenakten/ Gesundheitsdatenbanken;

Abkürzungen: MD - Median

3.1.4. Diagnosetools

In den neun Studien aus der Toolgruppe A (Benavides et al. 2012; Dyhl-Polk et al. 2020b; François et al. 2008; Hamblin et al. 1993; Kwakman et al. 2017; Mandala et al. 2009; Schuster et al. 1991; Shimada et al. 2014; Stein et al. 2016) wird primär der CTCAE verwendet. Die unerwünschten Nebenwirkungen werden primär über den Zeitraum der ca. 6-monatigen Chemotherapie erfasst und es lässt sich eine Tendenz von gar keinen bis zu niedrigen Inzidenzen kardiotoxischer Symptome erkennen. Eine Studie bildet eine Ausnahme und berichtet einen Inzidenzrange von 2-13 % für Venöse Thromboembolie (Mandala et al. 2009). Am häufigsten wurde der CTCAE in Version 2 verwendet. Generell müssen hierbei nur Symptome der Schweregrade 3 und 4 berichtet werden. Über ein kardiovaskuläres Risikoprofil wird nicht sehr ausgeprägt berichtet (Benavides et al. 2012; Hamblin et al. 1993; Kwakman et al. 2017; Mandala et al. 2009; Schuster et al. 1991; Shimada et al. 2014; Stein et al. 2016).

Insgesamt elf Studien aus der Toolgruppe B (Balloni et al. 2000; Bozkaya et al. 2018; Choi et al. 2011; Dyhl-Polk et al. 2020a; Grandi et al. 1997; Groehs et al. 2020; Holubec et al. 2007; Jensen et al. 2010; Jensen und Sorensen 2012; Kosmas et al. 2008; Leicher et al. 2017; Plonska-Gosciniak et al. 2017) arbeiten mit einzelnen klinischen Diagnoseverfahren (EKG, Echokardiogramm, Laboruntersuchungen oder Biomarker). Eine Vergleichbarkeit ist hier deutlich schwieriger, da die eingesetzten Verfahren genutzt werden um unterschiedliche kardiovaskuläre Symptome bzw. Ereignisse zu beschreiben. Mithilfe der Echokardiographie wurde in zwei Untersuchungen die LV-Ejektionsfraktion gemessen und es wurde über keinerlei kardiotoxische Ereignisse berichtet (Groehs et al. 2020; Plonska-Gosciniak et al. 2017). In einer anderen Untersuchung wurde mittels der Echokardiografie eine Inzidenz von 16,9% für venöse Thromboembolien nachgewiesen (Bozkaya et al. 2018). In dieser Gruppe sind außerdem drei Studien enthalten, welche von sehr hohen Inzidenzen berichten, bei denen die Symptome aber noch innerhalb des Beobachtungszeitraums vollständig oder zu mindestens größtenteils reversibel sind (Grandi et al. 1997; Hamblin et al. 1993; Holubec et al. 2007).

Die acht Studien aus Gruppe C (Cen et al. 2012; Hanna et al. 2012; Kahn et al. 2010; Kenzik et al. 2018; Meyerhardt et al. 2012; Patel et al. 2020; Riedl et al. 2017; Walker et al. 2014) identifizieren die kardiovaskulären Ereignisse anhand von ICD-Diagnosen aus Patientenakten oder Gesundheitsdatenbanken. Die untersuchten Patienten befinden sich nicht mehr in der akuten Behandlungsphase, was an dem Hauptbeobachtungszeitraum zwischen 12 und 32 Monaten ersichtlich ist. In zwei Ausnahmen beläuft sich der Zeitraum auf nur sechs Monate (Cen et al. 2012; Meyerhardt et al. 2012). Ein weiterer Ausreißer berichtet einen Median von acht Jahren von kardiovaskuläre Erkrankungen (Kenzik et al. 2018).

3.1.5. Erfassung kardiovaskulärer Spätfolgen

Von den 28 eingeschlossenen Studien der Übersichtsarbeit berichten sieben Studien (Bozkaya et al. 2018; Choi et al. 2011; Hanna et al. 2012; Kahn et al. 2010; Kenzik et al. 2018; Riedl et al. 2017; Walker et al. 2014) über kardiovaskuläre Ereignisse, welche bei den Patienten länger als 12 Monate nach Diagnose beobachtet wurden. Die Beobachtungsränge liegt hier zwischen 15 bis 32 Monaten, mit Ausnahme der Langzeituntersuchung von im Median 8 Jahren. Sechs der sieben Studien (ausgenommen Kenzik et al. 2018) berichten über Symptome der venösen Thromboembolie. Unter diesen Studien beläuft sich die Inzidenzrange zwischen 2,9% und 24%, die Teilnehmerzahl zwischen 424 und 10.309 Patienten.

3.2. CAESAR – bevölkerungsbezogene Beobachtungsstudie

Von den 6.057 Krebsüberlebenden aus der ersten Befragungsrunde haben 280 Teilnehmer keine Einwilligung für die erneute Kontaktierung im Rahmen eines Follow-Up gegeben (s. **Abbildung 7**). Über die Krebsregister und Einwohnermeldeämter (EMA) wurde versucht, vor der Kontaktierung einen Vitalstatus zu ermitteln, um Angehörige von zwischenzeitlich möglicherweise verstorbenen Teilnehmern nicht unnötig zu belasten. Vor (und in geringen Anteilen während) der zweiten Befragungsrunde wurden 1.477 Teilnehmer als verstorben gemeldet. Diese Zahlen geben aber nicht den endgültigen Vitalstatus wider, da die Krebsregister in der Regel erst mit zeitlicher Verzögerung über Sterbefälle informiert werden.

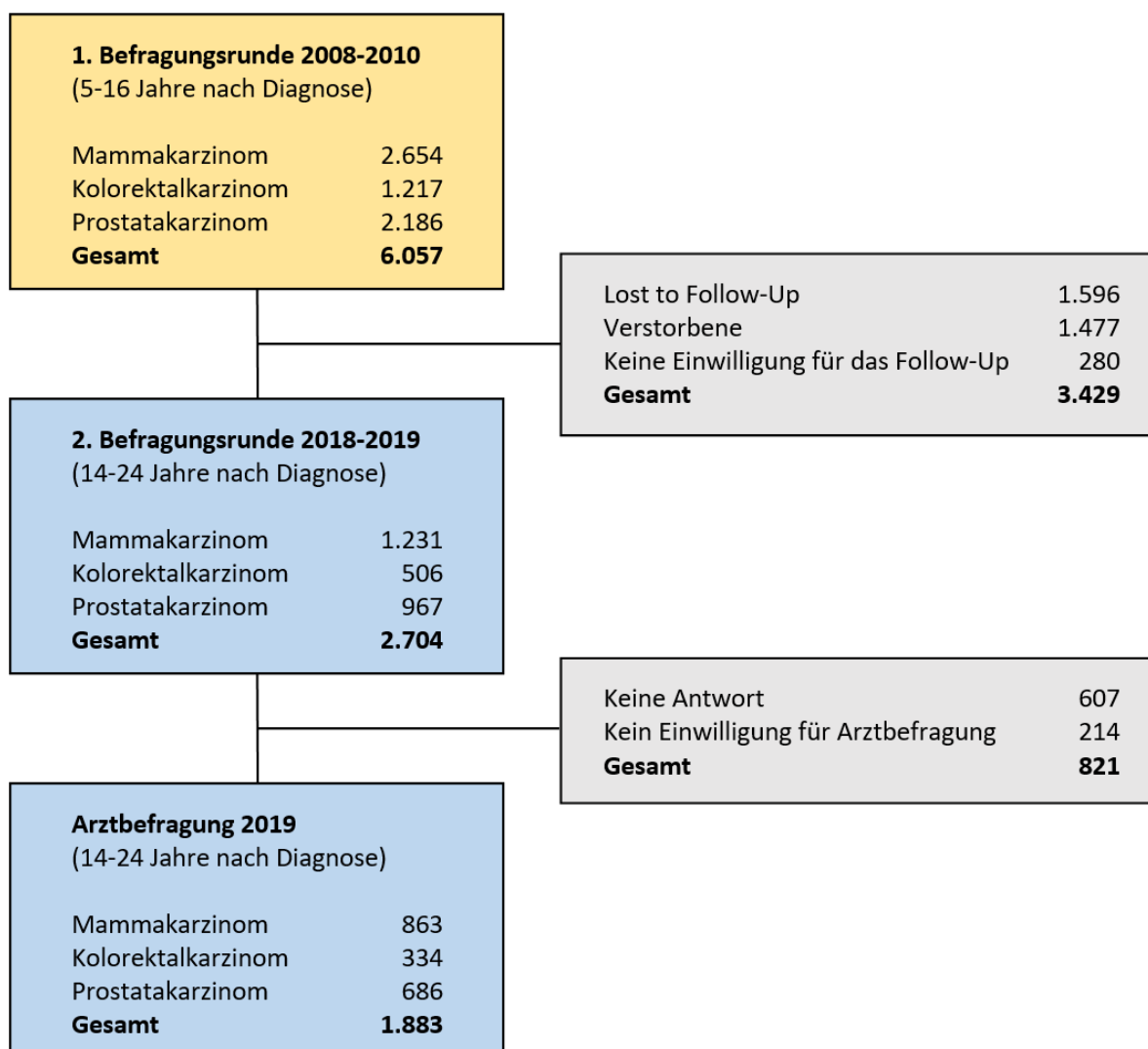


Abbildung 7: Flow-Diagramm des CAESAR Follow-Up

An der zweiten Befragungsrunde haben 2.714 Krebsüberlebende teilgenommen. Somit lag die Beantwortungsrate derer, die in die in eine Follow-Up Befragung eingewilligt hatte und zum Zeitpunkt der Nachbefragung (laut Krebsregister bzw. EMA) am Leben waren, insgesamt bei 62,9%. Dies entspricht ca. 44% der Teilnehmer der ersten Befragungsrunde. Nach Tumorart differenziert, haben sich 1.231 Überlebende eines Mammakarzinoms beteiligt, 506 Überlebende eines Kolorektalkarzinoms und 967 Überlebende eines Prostatakarzinoms. Das durchschnittliche Alter der Teilnehmer der zweiten Befragungsrunde lag bei 75,2 Jahren, die Mehrzahl war weiblich (53,2%), befand sich in Rente (73,1%), in einer Partnerschaft lebend (75,7%) und hatte Kinder (85,7%).

Von den Teilnehmern der zweiten Befragungsrunde haben 2.500 Krebsüberlebende (92%) die Einwilligung erteilt, den behandelnden Haus und / oder Facharzt für die CAESAR-Studie kontaktieren zu dürfen. Die Ärzte von ca. 69% der Teilnehmer (n=1.883) haben den Fragebogen ausgefüllt zurückgesendet. Dies war bei 863 Überlebenden eines Mammakarzinoms (70%) der Fall, sowie bei 334 Überlebenden eines KRKs (66%) sowie 686 Überlebenden eines Prostatakarzinoms (71%).

3.3. Kardiovaskuläre Erkrankungen bei Langzeitüberlebenden einer Darmkrebserkrankung mit und ohne Chemotherapie

Im folgenden **Kapitel 3.3** steht die Subpopulation der Langzeitüberlebenden mit Kolorektalkarzinom sowie den entsprechenden Ärzten dieser Teilnehmer der CAESAR-Studie im Fokus.

3.3.1. Beschreibung der Studienpopulation

Insgesamt 3.641 Personen wurden zum Zeitpunkt der ersten Erhebungsrunde kontaktiert (s. **Abbildung 8**). Davon haben n=2.402 nicht geantwortet und n=22 einen Kurzfragebogen ausgefüllt. Da das Auftreten der kardiovaskulären Erkrankungen in Abhängigkeit der Chemotherapie untersucht werden sollte, wurden insgesamt 90 Teilnehmer aus der Untersuchung ausgeschlossen. Dies waren zum einen n=31 Teilnehmer, die keinerlei Zeitangabe zum Erhalt der Chemotherapie gemacht haben und zum anderen Teilnehmer, deren Zeitpunkt der Chemotherapie laut eigener Angabe >1 Jahr vor Krebsdiagnose (n=5) oder <1 Jahr nach Krebsdiagnose lag. Eine weitere Person wurde aufgrund von diskrepanter Angaben zum Tumor ausgeschlossen (n=1).

Daraus resultieren n=1.126 KRK-Überlebende mit Angaben zum Zeitraum 5-16 Jahre nach Diagnose, n=486 KRK-Überlebende im Zeitraum 14-24 Jahre nach Diagnose und von 312 KRK-Überlebenden haben Haus- und/ oder Fachärzte an der CAESAR-Studie teilgenommen (s. **Abbildung 8**).

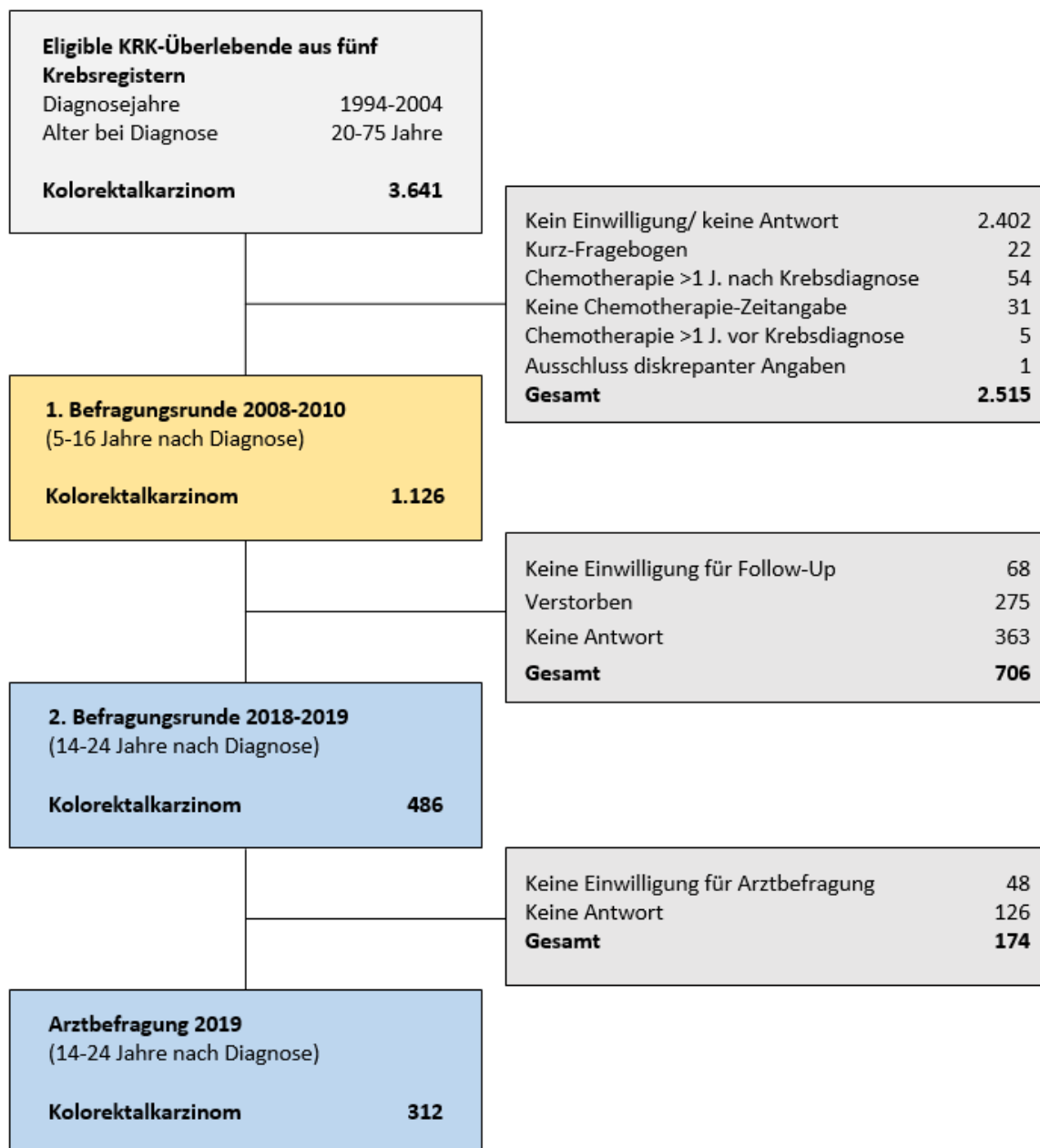


Abbildung 8: Flow-Diagramm der Langzeitüberlebenden mit Kolorektalkarzinom der CAESAR-Studie nach Ausschluss von Teilnehmern mit unklarem Zeitpunkt der Chemotherapie oder einer Chemotherapie >1 Jahr vor/nach Krebsdiagnose

Charakteristika der Studienpopulation der KRK-Überlebenden differenziert nach Befragungsrunden

Die KRK-Überlebenden der ersten Befragungsrunde befanden sich durchschnittlich 8,5 Jahre nach Krebsdiagnose (5-16 Jahren), waren bei der Befragung durchschnittlich 70 Jahre alt (Spannweite [R]: 39–89 Jahre) und das durchschnittliche Alter bei Krebsdiagnose lag bei 62 Jahren (R=27-76 Jahre). Die Mehrzahl der Teilnehmer war männlich (57,9%), zum Zeitpunkt der Befragung verheiratet (75,3%) und mehr als die Hälfte der Teilnehmer hatte eine Schulbildung von ≤ 9 Jahren (57,9%) (s. **Tabelle 7**).

Über 72% der Langzeitkrebsüberlebenden hatten ein gesundes Gewicht (BMI < 25 ; 27,4%) oder waren nur leicht übergewichtig (BMI 25-29; 44,8%). 79% gaben an, vor der Krebserkrankung nicht geraucht zu haben und 87% rauchten zum Zeitpunkt der ersten Befragung nicht. Über 63% hatten ein mittleres (4.000-8.000 MET-Min/Woche) oder hohes (≥ 8.000 MET-Min/Woche) Level an körperlicher Aktivität. In Bezug auf den Alkoholkonsum haben 62,5% angegeben, im Jahr vor der Krebsdiagnose Alkohol getrunken zu haben. Zum Zeitpunkt der Befragung gaben noch 54,1% der Teilnehmer an, regelmäßig Alkohol zu trinken (s. **Tabelle 7**).

Bei der Mehrzahl der Teilnehmer wurde ein Kolonkarzinom diagnostiziert (57,7%). Jeweils ein Viertel der Teilnehmer hatte einen Tumor in Stadium I (24,0%), Stadium II (27,7%) oder Stadium III (25,7%). Stadium IV lag nur in 4,0% der Fälle vor; bei 18,7% der Teilnehmer wurde dem jeweiligen Krebsregister das UICC-Stadium nicht gemeldet. Knapp drei Viertel hatten eine operative Entfernung des Tumors (74,6%). Eine Radiotherapie wurde bei 20,1% der Teilnehmer durchgeführt und eine Chemotherapie bei 42,6% der Teilnehmer. Von einem Rezidiv oder Metastasen berichteten 9,6% und 6,5% von einem anderen Zweittumor. Bei ca. 70% der Überlebenden lag keine (39,5%) oder eine weitere Erkrankungen neben der Krebserkrankung vor (30,5%) (s. **Tabelle 7**).

Tabelle 7: Beschreibung der Studienpopulation der KRK-Überlebenden aus der CAESAR-Studie differenziert nach Erhebungsrunden

	5-16 Jahre nach Diagnose		14-24 Jahre nach Diagnose (Ausgangsparemeter 1. BF)		14-24 Jahre nach Diagnose (Neue Angaben 2. BF) ^a	
	n	%	n	%	n	%
Gesamt	1.126	100,0	486	100,0	486	100,0
Geschlecht						
Weiblich	473	42,0	199	41,0	-	-
Männlich	653	58,0	287	59,0	-	-
Alter bei Befragung (Jahre)						
30-39	2	0,2	1	0,2	-	-
40-49	27	2,4	16	3,3	1	0,2
50-59	98	8,7	64	13,2	21	4,3
60-69	308	27,4	171	35,2	75	15,4
70-79	537	47,7	211	43,4	216	44,4
80-89	154	13,7	23	4,7	159	32,7
90-99	-	-	-	-	14	2,9
MW Befragungsalter (SD)	70,5	(8,6)	68,0	(8,3)	76,3	(8,3)
Alter bei Diagnose (Jahre)						
N/A	9	0,8	3	0,6	-	-
20-29	1	0,1	1	0,2	-	-
30-39	19	1,7	10	2,1	-	-
40-49	83	7,4	50	10,3	-	-
50-59	268	23,8	150	30,9	-	-
60-69	543	48,2	228	46,9	-	-
70-79	203	18,0	44	9,1	-	-
MW Diagnosealter (SD)	61,9	(8,5)	59,6	(8,4)	-	-
MW Zeit seit KD (SD)	8,6	(2,5)	8,4	(2,5)	16,7	(2,6)
Bildung						
N/A	27	2,4	8	1,7	-	-
≤9 Jahre	653	58,0	251	51,7	-	-
10 Jahre	211	18,7	104	21,4	-	-
≥12 Jahre	235	20,9	123	25,3	-	-
Familienstand						
N/A	3	0,3	2	0,4	1	0,2
Nicht verheiratet	49	4,4	23	4,7	25	5,2
Verheiratet/verpartnert	848	75,3	400	82,3	353	72,6
Geschieden	61	5,4	21	4,3	21	4,4
Verwitwet	165	14,7	40	8,2	86	17,5
Body-Mass-Index						
N/A	38	3,4	11	2,3	11	2,3
<25	308	27,4	137	28,2	185	38,1
25-29	504	44,8	229	47,1	205	42,2
≥30	276	24,5	109	22,4	85	17,5

Tabelle 7 (Fortsetzung)

	5-16 Jahre nach Diagnose		14-24 Jahre nach Diagnose (Ausgangsparameter 1. BF)		14-24 Jahre nach Diagnose (Neue Angaben 2. BF) ^a	
	n	%	n	%	n	%
Raucherstatus						
(CAESAR-1)						
<i>Rauchen im Jahr vor KD:</i>						
N/A	18	1,6	9	1,9	-	-
Nein	890	79,0	398	81,9	-	-
Ja	218	19,4	79	16,3	-	-
<i>Rauchen Sie derzeit:</i>						
N/A	48	4,3	14	2,9	-	-
Ja	98	8,7	31	6,4	-	-
Gar nicht	980	87,0	441	90,7	-	-
Raucherstatus						
(CAESAR-2)						
N/A	-	-	-	-	2	0,4
Nie	-	-	-	-	236	48,6
Früher	-	-	-	-	219	45,1
Aktuell	-	-	-	-	29	6,0
Alkoholkonsum						
(CAESAR-1)						
<i>Alkohol im Jahr vor KD?</i>						
N/A	14	1,2	5	1,0	-	-
Nein	408	36,2	157	32,3	-	-
Ja	704	62,5	324	66,7	-	-
<i>Trinken Sie derzeit</i>						
<i>Alkohol?</i>						
N/A	15	1,3	6	1,2	-	-
Nein	502	44,6	190	38,7	-	-
Ja	609	54,1	301	60,1	-	-
Alkoholkonsum						
(CAESAR-2)						
N/A	-	-	-	-	11	2,3
Nie	-	-	-	-	99	20,4
Selten	-	-	-	-	182	37,5
Regelmäßig	-	-	-	-	194	39,9
Körperliche Aktivität^b						
N/A	81	7,2	20	4,1	44	9,0
Keine	48	4,3	10	2,1	23	4,7
Nicht ausreichend	11	1,0	1	0,2	4	0,8
Niedrig	264	23,5	118	24,3	120	24,7
Mittel	318	28,2	144	29,6	159	32,7
Hoch	404	35,9	193	39,7	136	28,0
Tumorlokalisation						
Kolon (C18)	650	57,7	269	55,4	-	-
Rektum (C19-C21)	476	42,3	217	44,7	-	-

Tabelle 7 (Fortsetzung)

	5-16 Jahre nach Diagnose		14-24 Jahre nach Diagnose (Ausgangsparameter 1. BF)		14-24 Jahre nach Diagnose (Neue Angaben 2. BF) ^a	
	n	%	n	%	n	%
Tumorstadium (UICC)						
X	211	18,7	84	17,3	-	-
I	269	23,9	121	24,9	-	-
II	312	27,7	139	28,6	-	-
III	289	25,7	128	26,3	-	-
IV	45	4,0	14	2,9	-	-
Operation (Primär)						
N/A	24	2,1	9	1,9	-	-
Nein	262	23,3	89	18,3	-	-
Ja	840	74,6	388	79,8	-	-
Radiotherapie (Primär)						
N/A	65	5,8	28	5,8	-	-
Nein	835	74,2	348	71,6	-	-
Ja	226	20,1	110	22,6	-	-
Chemotherapie (Primär)						
Nein	478	42,5	214	44,0	-	-
Ja	648	57,6	272	56,0	-	-
Rezidiv / Metastasen^c						
N/A	4	0,4	-	-	-	-
Nein	1.014	90,1	447	92,0	434	89,3
Ja	108	9,6	39	8,0	52	10,7
Zweittumor^c						
N/A	18	1,6	6	1,2	6	1,2
Nein	1.035	91,9	452	93,0	419	86,2
Ja	73	6,5	28	5,8	61	12,6
Komorbidityätscore^d						
0	445	39,5	214	44,0	123	25,3
1	343	30,5	151	31,1	150	30,9
2	189	16,8	83	17,1	93	19,1
3+	149	13,2	38	7,8	120	24,7

Erläuterungen:

^a Veränderliche Angaben, die in der zweiten Befragungsrunde (2. BF) neu erhoben wurden.

^b Körperliche Aktivität: Keine (0 MET-Min/Woche), Nicht ausreichend (<600 MET-Min/Woche), Niedrig (600-4.000 MET-Min/Woche), Mittel (4.000-8.000 MET-Min/Woche), Hoch (≥8.000 MET-Min/Woche)

^c Die Angaben zu Rezidiven, Metastasen und Zweittumoren enthalten in der Spalte 14-24 Jahre nach Diagnose (Angaben aus 2. BF) eine Kombination der Angaben aus beiden Befragungsrunden.

^d Komorbidityätscore: umfasst in der 1. BF folgende Erkrankungen: Schlaganfall, Herzinfarkt, Angina Pectoris / Koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Arthrose, Rheuma, Osteoporose, Diabetes mellitus und Depression. In der zweiten Befragungsrunde wurde die Liste auf 28 Erkrankungen erweitert.

Abkürzungen: BF - Befragungsrunde; KD – Krebsdiagnose; n – Anzahl; MET – Metabolisches Äquivalent; MW – Mittelwert; N/A - keine Angabe (engl. „not available/no answer“); SD - Standardabweichung (engl. „standard deviation“)

Um die Ausgangssituation der Teilnehmer der zweiten Befragungsrunde (14-24 Jahre nach Krebsdiagnose) besser nachvollziehen zu können, wurden zuerst die Variablen der ersten Befragungsrunde verwendet (Ausgangsparameter). Zusätzlich wurden die neuen Angaben beschrieben, welche insbesondere die aktuellen Lebensstilfaktoren, den Familienstand, Angaben zu Rezidiv/Metastasen, Zeittumoren und den Komorbiditätenscore betreffen.

Die Teilnehmer der zweiten Befragungsrunde befanden sich durchschnittlich 16,7 Jahre nach Krebsdiagnose (14-24 Jahre), waren zum Zeitpunkt der ersten Befragung durchschnittlich 68 Jahre alt (R=39-86) und zum Zeitpunkt der zweiten Befragung durchschnittlich 76 Jahre alt (R= 48-94 Jahre). Das durchschnittliche Alter bei der Krebsdiagnose lag bei 60 Jahren (R= 27-76 Jahre). Die Mehrzahl der KRK-Überlebenden war männlich (59,0%), hatte eine Schulbildung von ≤ 9 Jahren (51,7%) und war verheiratet (82,3%) (s. **Tabelle 7**).

Zum Zeitpunkt der ersten Befragungsrunde hatte die Mehrzahl der Teilnehmer, welche auch 14-24 Jahre nach der Diagnose noch am Leben waren, einen gesunden BMI von <25 (28,2%) oder leichtem Übergewicht mit einem BMI zwischen 25-29 (47,1%). Dieser Trend verstärkt sich in der zweiten Befragung, in welcher knapp 28,2% einen BMI <25 haben. Der Anteil an Teilnehmern mit leichtem Übergewicht (BMI 25-29) liegt bei 42,2% (s. **Tabelle 7**).

In den beiden CAESAR Befragungsrunden wurden die Angaben zum Raucherstatus unterschiedlich erhoben. Zur ersten Befragungsrunde wurde zusätzlich gefragt, ob die KRK-Überlebenden im Jahr vor der Krebsdiagnose geraucht haben. Mehr als 81,9% der Teilnehmer gaben an, im Jahr vor der Diagnose nicht geraucht zu haben. Auf die Frage, ob die Teilnehmer zum Zeitpunkt 5-16 Jahre nach Diagnose geraucht haben, gaben 90,7% der Befragten an, gar nicht zu rauchen. Zur zweiten Befragungsrunde lautete die Fragestellung, ob man jemals geraucht hat. 48,6% gaben an nie geraucht zu haben, knapp 45,1% sind frühere Raucher und nur knapp 6% rauchten zum Zeitpunkt der zweiten Befragungsrunde noch (s. **Tabelle 7**).

Zum Zeitpunkt der ersten Befragung gaben von den 586 Teilnehmer der zweiten Befragungsrunde 38,7% an, derzeit keinen Alkohol zu trinken und 60,1% tranken Alkohol. In

der zweiten Befragungsrunde gaben 20,4% an nie zu trinken, 37,5% trank selten und 39,9% trank regelmäßig Alkohol (s. **Tabelle 7**).

In Bezug auf die körperliche Aktivität bewegten sich zu beiden Befragungsrunden ein Viertel der Personen auf einem niedrigen Aktivitätslevel (600-4.000 MET-Min/Woche). Die Anzahl an Personen, die sich auf einem mittleren Aktivitätslevel befindet (4.000-8.000 MET-Min/Woche), verschiebt sich von 29,6% auf 32,7%, dafür sinkt jedoch der Anteil an Überlebenden welche ein hohes Aktivitätslevel (≥ 8.000 MET-Min/Woche) hatte von knapp 39,7% auf 28,0% (s. **Tabelle 7**).

In Bezug auf die Verteilung der Tumorstadien hat sich im Vergleich zu den Teilnehmern der ersten Befragungsrunde kaum etwas verändert. So sind Stadium I, II, und III zu jeweils einem Viertel vertreten (entsprechend 24,9%, 28,6% und 26,3%), während die Stadieneinteilung bei 17,3% der Tumoren nicht an das Krebsregister gemeldet wurde (UICC X) und 2,9% einen Tumor in Stadium IV hatten. Die primäre Behandlung der Teilnehmer erfolgte vorwiegend operativ (79,8%). Eine Radiotherapie erhielten 22,6% der Befragten, während 44,4% eine Chemotherapie bekamen (s. **Tabelle 7**).

Zum Zeitpunkt der ersten Befragung gaben 44,0% der Teilnehmer an, dass sie keine weiteren Erkrankungen neben ihrer Krebserkrankung hatten, während 31,1% Teilnehmer eine weitere Erkrankung hatten, 17,1% zwei weitere Erkrankungen und 7,8% drei oder mehr weitere Erkrankungen. Zum Zeitpunkt der zweiten Befragungsrunde (und der Erweiterung der möglichen weiteren Erkrankungen von zehn auf 28 Komorbiditäten), gaben nur noch 25,3% keine Komorbidität an. In Bezug auf die Verteilung auf eine oder zwei Erkrankungen ergaben sich keine Unterschiede, jedoch erhöhte sich der Anteil an Befragten mit drei oder mehr Erkrankungen von 7,8% auf 24,7%.

Charakteristika der Studienpopulation der KRK-Überlebenden differenziert nach Erhalt einer Chemotherapie

Zuerst werden die Charakteristika der Teilnehmer der ersten Befragungsrunde beschrieben (s. **Tabelle 8**). In der ersten CAESAR-Befragung 5-16 Jahre nach Diagnose wurden 1.126 Überlebende eines Kolorektalkarzinoms befragt. Davon haben 57,6% keine Chemotherapie erhalten (n=648) und 42,5% haben eine Chemotherapie erhalten (n=478). Die Teilnehmer ohne CTx waren überwiegend männlich (59,6%), während die Teilnehmer mit CTx überwiegend weiblich waren (55,9%). Das mittlere Alter bei Befragung lag bei 71,3 Jahren ohne CTx und bei 69,3 Jahren mit CTx. Auch bei der Diagnose waren die Teilnehmer ohne CTx etwas älter als Krebsüberlebende mit CTx (62,8 Jahre vs. 60,7 Jahre). Die Verteilung der Bildungslevel war in beiden Gruppen ungefähr gleich, während bei den Teilnehmern ohne CTx weniger verheiratete und dafür mehr verwitwete Personen waren (72,7% und 16,8%), als bei Teilnehmern mit CTx (78,8% und 11,7%).

In Bezug auf die Lebensstilfaktoren ergaben sich beim Raucherstatus im Jahr vor der Krebsdiagnose als auch zum Raucherverhalten zum Zeitpunkt der Befragung keine bemerkenswerten Unterschiede. Gleiches gilt auch für den Alkoholkonsum. Die Teilnehmer ohne CTx waren etwas aktiver mit 29,0% in der Kategorie mittlere körperlicher Aktivität als die Teilnehmer mit CTx (27,2%).

In Bezug auf die Angaben zum Tumor ergaben sich in den beiden Gruppen größere Unterschiede. So wurden in der Gruppe ohne CTx 65,0% mit einem Kolonkarzinom diagnostiziert und 35,0% mit einem Rektumkarzinom. In der Gruppe mit CTx wurden deutlich weniger mit einem Kolonkarzinom diagnostiziert (47,1%) und mehr Personen mit einem Rektumkarzinom (52,1%). Auch die sonstige Behandlung unterschied sich deutlich. So wurde nur bei 63,4% der Teilnehmer ohne CTx eine Operation durchgeführt, während es bei den Teilnehmern mit CTx fast 90% waren (89,8%). Eine Radiotherapie wurde bei der Gruppe ohne CTx kaum durchgeführt (4,9%), während 40,6% der Teilnehmer mit CTx eine Radiotherapie erhalten hat (s. **Tabelle 8**).

Tabelle 8: Beschreibung der Studienpopulation der KRK-Überlebenden der CAESAR-Studie differenziert nach Erhebungsrunden und Erhalt der CTx

	5-16 Jahre nach Diagnose (n=1.126)				14-24 Jahre nach Diagnose Ausgangsparameter CS-1 (n=486)				14-24 Jahre nach Diagnose Neue Angaben CS-2 (n=486) ^a			
	Ohne CTx		Mit CTx		Ohne CTx		Mit CTx		Ohne CTx		Mit CTx	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Gesamt	648	57,6	478	42,5	272	56,0	214	44,0	272	55,97	214	44,0
Geschlecht												
Weiblich	262	40,4	211	55,9	110	40,4	125	58,4	-	-	-	-
Männlich	386	59,6	267	44,1	162	59,6	89	41,6	-	-	-	-
Alter bei Befragung (Jahre)												
30-39	1	0,2	1	0,2	-	-	1	0,5	-	-	-	-
40-49	12	1,9	15	3,1	7	2,6	9	4,2	-	-	1	0,5
50-59	48	7,4	50	10,5	32	11,8	32	15,0	11	4,0	10	4,7
60-69	166	25,6	142	29,7	91	33,5	80	37,4	35	12,9	40	18,7
70-79	327	50,5	210	43,9	131	48,2	80	37,4	109	40,1	107	50,0
80-89	94	14,5	60	12,6	11	4,0	12	5,6	111	40,8	48	22,4
90-99	-	-	-	-	-	-	-	-	6	2,2	8	3,7
Mittelwert Befragungsalter (SD)	71,3	(8,2)	69,3	(9,0)	68,9	(7,8)	66,8	(8,8)	77,2	(7,8)	75,2	(8,7)
Alter bei Diagnose (Jahre)												
N/A	7	1,1	-	-	3	1,1	-	-	-	-	-	-
20-29	-	-	1	0,2	-	-	1	0,5	-	-	-	-
30-39	6	1,0	13	2,7	2	0,7	8	3,7	-	-	-	-
40-49	42	6,6	41	8,6	28	10,3	22	10,3	-	-	-	-
50-59	132	20,8	133	27,8	73	26,8	77	36,0	-	-	-	-
60-69	320	50,5	216	45,2	140	51,5	88	41,1	-	-	-	-
70-79	127	20,0	74	15,5	26	9,6	18	8,4	-	-	-	-
Mittelwert Diagnosealter (SD)	62,8	(8,1)	60,7	(8,9)	60,6	(7,9)	58,3	(8,8)	-	-	-	-

Tabelle 8 (Fortsetzung)

	5-16 Jahre nach Diagnose (n=1.126)				14-24 Jahre nach Diagnose Ausgangsparameter CS-1 (n=486)				14-24 Jahre nach Diagnose Neue Angaben CS-2 (n=486) ^a			
	Ohne CTx		Mit CTx		Ohne CTx		Mit CTx		Ohne CTx		Mit CTx	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Bildung												
N/A	18	2,8	9	1,9	7	2,6	1	0,5	-	-	-	-
≤9 Jahre	377	58,1	276	57,7	142	52,2	109	50,9				
10 Jahre	123	19,0	88	18,4	63	23,2	41	19,2				
≥12 Jahre	130	20,1	105	22,0	60	22,1	63	29,4				
Familienstand												
N/A	2	0,3	1	0,2	2	0,7	-	-	2	0,4	-	-
Nicht verheiratet	30	4,6	19	4,0	13	4,8	10	4,7	13	4,8	12	5,6
Verheiratet/verpartnert	471	72,7	377	78,9	211	77,6	189	88,3	194	71,3	159	73,8
Geschieden	36	5,6	25	5,2	15	5,5	6	2,8	11	4,0	10	4,7
Verwitwet	109	16,8	56	11,7	31	11,4	9	4,2	53	19,5	33	15,2
Body-Mass-Index												
N/A	26	4,0	12	2,5	9	3,3	2	0,9	9	3,3	2	0,9
<25	186	28,7	122	25,5	79	29,0	58	27,1	79	37,1	84	39,3
25-29	289	44,6	215	45,0	126	46,3	103	48,1	126	44,6	83	38,8
≥30	144	22,7	129	27,0	58	21,3	51	23,8	58	14,7	45	21,0
Raucherstatus (CAESAR-1)												
<i>Rauchen im Jahr vor KD:</i>												
N/A	10	1,5	8	1,7	6	2,2	3	1,4	-	-	-	-
Nein	518	79,9	372	77,8	224	82,4	174	81,3				
Ja	120	18,5	98	20,5	42	15,4	37	17,3				
<i>Rauchen Sie derzeit:</i>												
N/A	29	4,5	19	4,0	10	3,7	4	1,9	-	-	-	-
Ja	52	8,0	46	9,6	18	6,6	13	6,1				
Gar nicht	567	87,5	413	86,4	244	89,7	197	92,1				

Tabelle 8 (Fortsetzung)

	5-16 Jahre nach Diagnose (n=1.126)				14-24 Jahre nach Diagnose Ausgangsparameter CS-1 (n=486)				14-24 Jahre nach Diagnose Neue Angaben CS-2 (n=486) ^a			
	Ohne CTx		Mit CTx		Ohne CTx		Mit CTx		Ohne CTx		Mit CTx	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Raucherstatus (CAESAR-2)												
N/A	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,4	1	0,5
Nie									133	48,9	103	48,1
Früher									121	44,5	98	45,8
Aktuell									17	6,3	12	5,6
Alkoholkonsum (CAESAR-1)												
<i>Alkohol im Jahr vor KD?</i>												
N/A	10	1,5	4	0,8	5	1,8	-	-	-	-	-	-
Nein	233	36,0	175	36,6	88	32,4	69	32,2				
Ja	405	62,5	299	62,6	179	65,8	145	67,8				
<i>Trinken Sie derzeit Alkohol?</i>												
N/A	11	1,7	4	0,8	6	2,2	-	-	-	-	-	-
Nein	294	45,4	208	43,5	108	39,7	80	37,4				
Ja	343	52,9	266	55,7	158	58,1	134	62,6				
Alkoholkonsum (CAESAR-2)												
N/A	-	-	-	-	-	-	-	-	5	1,8	6	2,8
Nie									61	22,4	38	17,8
Selten									109	40,1	73	34,1
Regelmäßig									97	35,7	97	45,3

Tabelle 8 (Fortsetzung)

	5-16 Jahre nach Diagnose (n=1.126)				14-24 Jahre nach Diagnose Ausgangsparameter CS-1 (n=486)				14-24 Jahre nach Diagnose Neue Angaben CS-2 (n=486) ^a			
	Ohne CTx		Mit CTx		Ohne CTx		Mit CTx		Ohne CTx		Mit CTx	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Körperliche Aktivität^b												
N/A	52	8,0	29	6,1	14	5,2	6	2,8	28	10,3	16	7,5
Keine	26	4,0	22	4,6	3	1,1	7	3,3	11	4,0	12	5,6
Nicht ausreichend	8	1,2	3	0,6	1	0,4	-	-	2	0,7	2	0,9
Niedrig	142	21,9	122	25,5	62	22,8	56	26,2	66	24,3	54	25,2
Mittel	188	29,0	130	27,2	84	30,9	60	28,0	94	34,6	65	30,4
Hoch	232	35,8	172	36,0	108	39,7	85	39,7	71	26,1	65	30,4
Tumorlokalisation												
Kolon (C18)	421	65,0	229	47,9	164	60,3	105	49,1	-	-	-	-
Rektum (C19-C21)	227	35,0	149	52,1	108	39,7	109	50,9				
Tumorstadium (UICC)												
X	145	22,4	66	13,8	55	20,2	29	13,6	-	-	-	-
I	234	36,1	35	7,3	106	39,0	5	7,0				
II	193	29,8	119	24,9	80	29,4	59	27,6				
III	56	8,6	233	48,7	25	9,2	103	48,1				
IV	20	3,1	25	5,2	6	2,2	8	3,7				
Operation (Primär)												
N/A	15	2,3	9	1,9	8	2,9	1	0,5	-	-	-	-
Nein	222	34,3	40	8,4	74	27,2	15	7,01				
Ja	411	63,4	429	89,8	190	69,9	198	92,5				
Radiotherapie (Primär)												
N/A	10	1,5	55	11,5	10	3,7	18	8,4	-	-	-	-
Nein	606	93,5	229	47,9	242	89,0	106	49,5				
Ja	32	4,9	194	40,6	20	7,4	90	42,1				

Tabelle 8 (Fortsetzung)

	5-16 Jahre nach Diagnose (n=1.126)				14-24 Jahre nach Diagnose Ausgangsparameter CS-1 (n=486)				14-24 Jahre nach Diagnose Neue Angaben CS-2 (n=486) ^a			
	Ohne CTx		Mit CTx		Ohne CTx		Mit CTx		Ohne CTx		Mit CTx	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Rezidiv / Metastasen^c												
N/A	3	0,5	1	0,2	-	-	-	-	-	-	-	-
Nein	598	92,3	416	87,0	253	93,0	194	90,7	247	90,8	187	87,4
Ja	47	7,3	61	12,8	19	7,0	20	9,4	25	9,2	27	12,6
Zweittumor^c												
N/A	10	1,5	8	1,7	4	1,5	2	0,9	4	1,5	3	1,4
Nein	597	92,1	438	91,6	250	91,9	202	94,4	250	91,9	192	89,7
Ja	41	6,3	32	6,7	18	6,6	10	4,7	8	6,6	19	8,9
Komorbiditätenscore^d												
0	253	38,0	192	40,2	127	46,7	87	40,6	68	25,0	55	25,7
1	185	28,6	158	33,0	69	25,4	82	38,3	79	29,0	71	33,2
2	109	16,8	80	16,7	47	17,3	36	16,8	46	16,9	47	22,0
3+	101	15,6	48	10,0	29	10,7	9	4,2	79	29,0	41	19,2

Erläuterungen:

^a Veränderliche Angaben, die in der zweiten Befragungsrunde (2. BF) neu erhoben wurden.

^b Körperliche Aktivität: Keine (0 MET-Min/Woche), Nicht ausreichend (<600 MET-Min/Woche), Niedrig (600-4.000 MET-Min/Woche), Mittel (4.000-8.000 MET-Min/Woche), Hoch (≥8.000 MET-Min/Woche)

^c Angaben zu Rezidiven, Metastasen und Zweittumoren enthalten in der Spalte 14-24 Jahre nach Diagnose (Angaben aus 2. BF) eine Kombination aus beiden Befragungsrunden.

^d Komorbiditätenscore: umfasst in der 1. BF folgende Erkrankungen: Schlaganfall, Herzinfarkt, Angina Pectoris / Koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Arthrose, Rheuma, Osteoporose, Diabetes mellitus und Depression. In der zweiten Befragungsrunde wurde die Liste auf 28 Erkrankungen erweitert, die aus Platzgründen hier nicht aufgelistet werden.

Abkürzungen: BF - Befragungsrunde; CTx – Chemotherapie; KD – Krebsdiagnose; n – Anzahl; MET – Metabolisches Äquivalent ; MW – Mittelwert; N/A - keine Angabe (engl. „not available/no answer“); SD - Standardabweichung (engl. „standard deviation“)

In der ersten CAESAR-Befragung 5-16 Jahre nach Diagnose berichteten 7,3% der Teilnehmer ohne CTx von einem Rezidiv oder Metastasen, während es bei Teilnehmern mit CTx fast doppelt so viele waren (12,8%). In Bezug auf Zweitumoren gab es kaum Unterschiede (6,3% vs. 6,7%). In der Gruppe ohne CTx lag der Anteil von Teilnehmern ohne eine Komorbidität niedriger als in der Gruppe mit CTx (38,0% vs. 40,2%). Der Anteil an Teilnehmern mit einer Komorbidität lag in der Gruppe mit CTx höher (33,1% vs. 28,6%), bei zwei Komorbiditäten war es in beiden Gruppen ausgeglichen und bei drei oder mehr Komorbiditäten waren 15,6% der Teilnehmern ohne CTx betroffen; mit CTx waren es nur 10,0% (s. **Tabelle 8**).

Bei den Teilnehmern der zweiten Befragungsrunde (n=486) wurden 56,0% (n=272) nicht mit einer CTx behandelt, während 44,0% eine CTx erhielten (n=214). Die Verteilung in Bezug auf das Geschlecht war fast identisch wie in der ersten Befragungsrunde. In der Gruppe ohne CTx überwog den Anteil an Männern deutlich (59,6%) und in der Gruppe mit CTx war der Anteil an weiblichen Teilnehmern höher (58,4%). Die Teilnehmer der zweiten Befragungsrunde waren zum Zeitpunkt der ersten Befragung ohne CTx 68,9 Jahre und mit CTx 66,8 Jahre alt. Zum Zeitpunkt der zweiten Befragung waren die Teilnehmer ohne CTx durchschnittlich 77,2 Jahre alt und mit CTx etwas jünger (75,2 Jahre). Auch das Alter der Krebsdiagnose lag zwei Jahre niedriger bei den Krebsüberlebenden mit CTx als ohne CTx (58,3 vs. 60,6 Jahre). Der Bildungslevel lag bei Teilnehmern mit CTx höher als bei Teilnehmern ohne CTx. Der Anteil von Personen mit einer Schulbildung ≥ 12 Jahre lag bei 29,4% vs. 22,1%. Beide Gruppen waren überwiegend verheiratet (ohne CTx: 78,9%, mit CTx: 88,3%) (s. **Tabelle 8**).

In Bezug auf die Lebensstilfaktoren wie das Rauchen zu beiden Befragungszeitpunkten, so wie dem Raucherverhalten zur zweiten Befragungsrunde keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Auch bezüglich des Alkoholkonsums vor der Krebsdiagnose und zur ersten Befragung gab es kaum Unterschiede, jedoch gaben in der zweiten Befragung in der Gruppe ohne CTx weniger Teilnehmer an regelmäßig Alkohol zu trinken (35,7% vs. 45,3%). Die Gruppe ohne CTx gab zum Zeitpunkt der ersten Befragung an körperlich etwas aktiver zu sein als Teilnehmer mit einer CTx. So lag die Anzahl an Krebsüberlebenden mit einem niedrigen

Aktivitätslevel bei der Gruppe ohne CTx bei 22,8% und bei Teilnehmern mit CTx bei 26,2%, mit einem mittleren Aktivitätslevel ohne CTx bei 30,9% und mit CTx bei 28,0%. Bei dem hohen Aktivitätslevel waren beide Gruppen gleich auf (39,7%). Zum Zeitpunkt der zweiten Befragung waren die Aktivitätslevel gleich hoch, jedoch zeigte die CTx-Gruppe einen höheren Anteil in hoher körperlicher Aktivität als Teilnehmer ohne CTx (30,4% vs. 26,1%) (s. **Tabelle 8**).

Die Teilnehmer ohne CTx waren auch in der zweiten Befragung häufiger von einem Kolonkarzinom betroffen (60,3%), während bei den Teilnehmern mit CTx jeweils ca. eine Hälfte an einem Kolonkarzinom litt (49,1%) und die andere Hälfte an einem Rektumkarzinom (50,9%). Bei der Verteilung der Tumorstadien zeigte sich, dass bei der Gruppe ohne CTx überwiegend ein Stadium I (39,0%) und Stadium II (29,4%) und nur 9,2% ein Stadium III und 2,2% ein Stadium IV diagnostiziert wurde. Allerdings lag auch der Anteil mit einem nicht bestimmbareren Tumorstadium bei 20,2%. In der Gruppe mit CTx wurde den jeweiligen Krebsregistern in 13,6% der Fälle das Tumorstadium nicht gemeldet. 7,0% hatten ein Stadium I, 27,6% ein Stadium II und 48,1% ein Stadium III. Von einem Stadium IV waren hier 3,7% betroffen. Somit liegt der Anteil an von Stadium II und III Fällen in der Gruppe mit CTx deutlicher höher. Beide Gruppen wurden überwiegend operiert (ohne CTx: 69,9%, mit CTx: 92,5%). Eine Radiotherapie bekamen nur 7,4% der Krebsüberlebenden ohne CTx, mit CTx waren es 42,1%. Zum Zeitpunkt der ersten Befragung gaben 7,0% der Teilnehmer ohne CTx aus der zweiten Befragungsrunde an, ein Rezidiv oder Metastasen erlitten zu haben. Bei den Teilnehmern mit CTx waren es 9,4%. Zum Zeitpunkt der zweiten Befragung waren es 9,2% in der Gruppe ohne CTx und 12,6% in der Gruppe mit CTx. Während die Anzahl an Zweitumoren für die Gruppe der Teilnehmer ohne CTx unverändert blieb (6,6%), so erhöhte sich der Anteil bei den Teilnehmern mit CTx von 4,7% auf 8,9%. In Bezug auf die Komorbiditäten waren die Teilnehmer der ersten Befragung ohne einer CTx sowohl zum Zeitpunkt der ersten als auch der zweiten Befragung häufiger von Komorbiditäten betroffen, während bei Teilnehmern mit CTx besonders der Anteil an Personen mit >3 Komorbiditäten deutlicher geringer lag (19,2 vs. 29,0%) (s. **Tabelle 8**).

Beschreibung der Haus- und Fachärzte

An der Arztbefragung nahmen 312 behandelnde Haus- und/ oder Fachärzte aus der zweiten Befragungsrunde teil. In die Befragung der Ärzte konnten die Teilnehmer separat einwilligen, wodurch der Haus- und/oder Facharzt für die im Rahmen der CAESAR-Studie erhobenen Angaben von der ärztlichen Schweigepflicht befreit wurde. Mehr als die Hälfte der befragten Ärzte gab an, Allgemeinmediziner zu sein (51,6%) und 31,1% gehören der Fachrichtung Internist an (s. **Tabelle 9**). Weitere vertretene Fachrichtungen waren Gastroenterologen (2,4%) und Onkologen (1,3%). Nur wenn der zuerst angegebene Arzt (zumeist der Hausarzt) nicht erreicht werden konnte, wurde der zweite angegebene Arzt kontaktiert. Dies waren hauptsächlich Onkologen (5,1%), Gastroenterologen (2,6), Urologen (2,6%) und Internisten (1,6%). Lagen Angaben von zwei Ärzten vor, wurde ein Best-Of erstellt.

Tabelle 9: Fachrichtung der Ärzte

	Fachrichtung 1. Arzt		Fachrichtung 2. Arzt	
	n	%	n	%
Nicht angegeben	32	10,3	255	81,7
Allgemeinmediziner	161	51,6	2	0,6
Onkologe	4	1,3	16	5,1
Internist	97	31,1	5	1,6
Gynäkologe	-	-	1	0,3
Gastroenterologe	7	2,4	8	2,6
Urologe	2	0,6	8	2,6
Sonstige Fachrichtung	4	1,3	13	4,2
Mehrere Fachrichtungen	5	1,6	4	1,3
Gesamt	312	100,0	312	100,0

Im Rahmen der Arztbefragung wurde erhoben, wie viele der KRK-Überlebenden eine CTx erhalten haben. Den Angaben zufolge bekamen 39,4% eine CTx, 38,2% bekamen keine CTx und von 22,4% der Teilnehmer lagen keine Angaben vor. Weiter wurde gefragt, ob es sich um ein adjuvantes oder neoadjuvantes Setting handelte. 27,0% wurden adjuvant behandelt, während 3,1% neoadjuvant behandelt wurden (s. **Tabelle 10**).

Tabelle 10: Angaben zur Chemotherapie laut Arzt (CTx - Chemotherapie)

	Erhalt einer CTx		Adjuvante CTx		Neoadjuvante CTx	
	n	%	n	%	n	%
Nicht angegeben	70	22,4	226	72,4	268	85,9
Nein	119	38,2	2	0,6	34	10,9
Ja	123	39,4	84	27,0	10	3,1

Von den Teilnehmern, die laut den Arztangaben eine Chemotherapie erhalten haben (n=123), bekamen zwei Drittel eine Monotherapie mit 5-FU (67%). Weitere eingesetzte Schemata waren FOLFOX (5%), FOLFIRI (1%) und Capecitabin (1%). Bei 26% der Teilnehmer, bei den die Ärzte eine Chemotherapie angaben, waren die Inhaltsstoffe der Chemotherapie nicht bekannt (s. **Abbildung 9**)

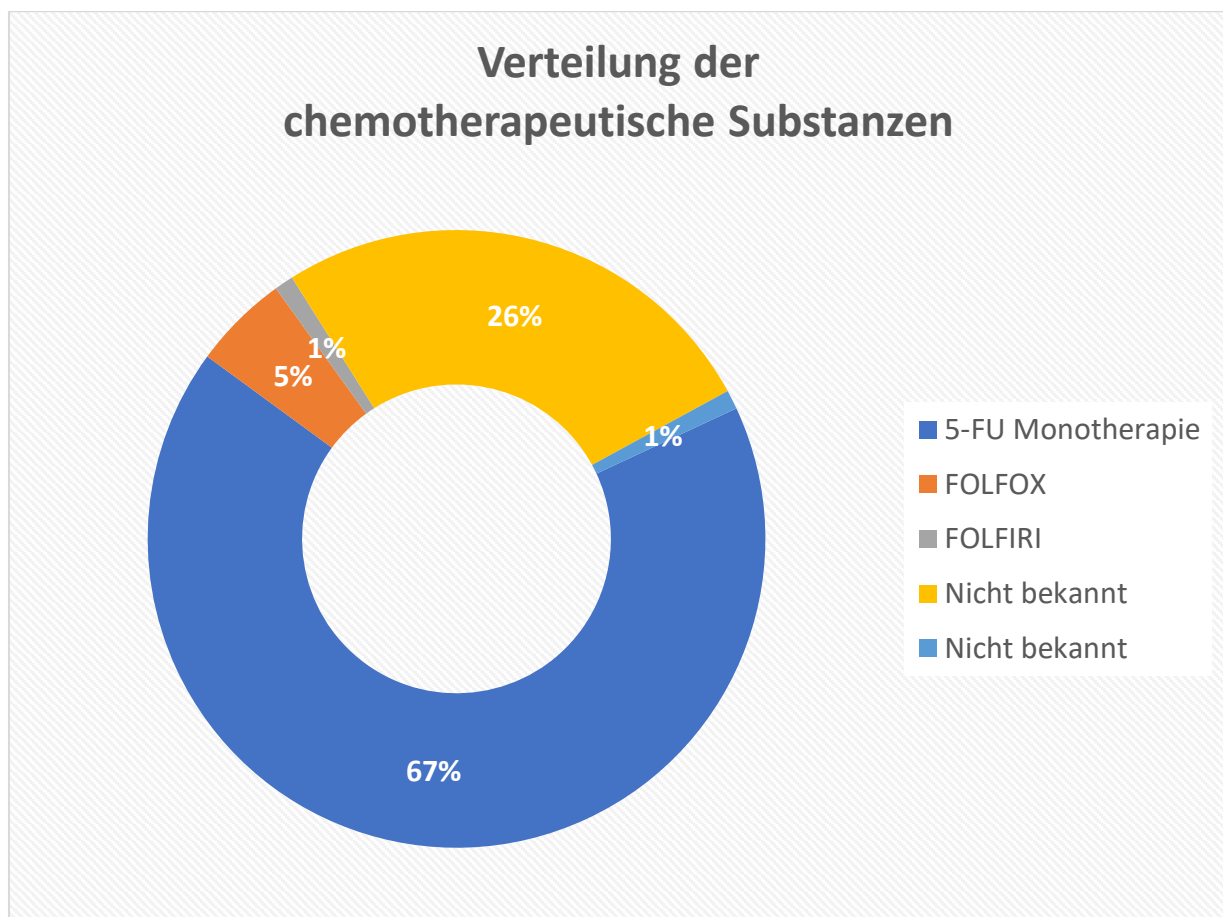


Abbildung 9: Verteilung der eingesetzten Chemotherapeutika; Abkürzungen: 5-FU - 5-Fluoruracil; FOLFOX – Folinsäure (FOL), 5-Fluoruracil (F) und Oxaliplatin (OX); FOLFIRI – Folinsäure (FOL), 5-Fluoruracil (F) und Irinotecan (IRI)

3.3.2. Kardiovaskuläre Erkrankungen bei Langzeitüberlebenden

Beschreibung der kardiovaskulären Erkrankungen

Die nachfolgende Übersicht (s. **Tabelle 11**) beschreibt die Häufigkeit der vier kardiovaskulären Erkrankungen, welche in beiden Befragungsrunden erhoben wurden. Dazu gehören Schlaganfall, Herzinfarkt, Koronare Herzerkrankung (Angina pectoris) und Herzinsuffizienz. Diese werden differenziert nach Befragungsrunde beschrieben: 5-16 Jahre nach Diagnose (CS-1), 14-24 Jahre nach Diagnose (CS-2) und für die Teilnehmer der zweiten Befragungsrunde wurde zusätzlich eine Kombination der Angaben aus beiden Befragungsrunden erstellt (CS-1 + CS-2). Folgende kardiovaskuläre Erkrankungen traten bei den KRK-Überlebenden der ersten Befragungsrunde (n=1.126) auf. Insgesamt berichteten 8,1% der Überlebenden von mind. einer kardiovaskulären Erkrankung (KVE), die vor der Krebsdiagnose (KD) festgestellt wurde. Bei 10,5% wurde nach der KD mind. eine KVE diagnostiziert. 1,6% berichteten, dass sie bereits vor KD einen Schlaganfall hatten und 2,2% hatten einen Schlaganfall nach KD. Ein Herzinfarkt vor KD wurde von insgesamt 3,2% KRK-Überlebenden im Rahmen von CAESAR-1 angegeben, 2,1% erlitten einen Herzinfarkt nach der KD. 3,6% hatten bereits vor der KD eine koronare Herzerkrankung (KHK), während 5,4% nach der KD daran erkrankten. Eine Herzinsuffizienz wurde bei 3,3% vor der KD diagnostiziert und bei 3,3% nach der KD.

In der zweiten Befragungsrunde zum Zeitpunkt 14-24 Jahre nach Diagnose wurden folgende kardiovaskuläre Erkrankungen von den Teilnehmern berichtet (n=486). Insgesamt berichteten 4,3% der Überlebenden mind. eine KVE vor der KD gehabt zu haben und 12,6% erkrankten nach der KD. Somit halbiert sich der Anteil an Überlebenden, die bereits eine KVE vor der KD berichtet hat von 8,1% auf 4,3%. Ein Schlaganfall wurde vor der KD selten bei den Teilnehmern diagnostiziert (0,6%). Bei 3,5% lag ein Schlaganfall nach der KD vor. Die Angaben für einen Herzinfarkt und eine KHK lagen jeweils vor und nach KD um die 3%. Am häufigsten berichteten die Teilnehmer zur zweiten Befragungsrunde von einer Herzinsuffizienz. Vor der KD erkrankten bereits 2,1% der Teilnehmer, nach KD waren es 4,1%.

Tabelle 11: Häufigkeit von kardiovaskulären Erkrankungen in zeitlicher Stellung zur Krebsdiagnose

	5-16 Jahre nach Diagnose (CS-1)		14-24 Jahre nach Diagnose (CS-1)		Kombination der Befragungen (CS-1/CS-2)	
	n	%	n	%	n	%
Gesamt	1.126	100,0	486	100,0	486	100,0
KVE^a						
Missing	3	0,3	11	2,3	-	0,0
Nein	914	81,2	393	80,9	373	76,8
Ja, nach KD	118	10,5	61	12,6	79	16,3
Ja, vor KD	91	8,1	21	4,3	34	7,0
Schlaganfall						
Missing	11	1,0	12	2,5	1	0,2
N/A	5	0,4	9	1,9	9	1,9
Nein	1.067	94,8	445	91,6	451	92,8
Ja, nach KD	25	2,2	17	3,5	20	4,1
Ja, vor KD	18	1,6	3	0,6	5	1,0
Herzinfarkt						
Missing	7	0,6	14	2,9	-	0,0
N/A	5	0,4	11	2,3	5	1,0
Nein	1.054	93,6	438	90,1	447	92,0
Ja, nach KD	24	2,1	14	2,9	18	3,7
Ja, vor KD	36	3,2	9	3,3	16	3,3
KHK (Angina p.)						
Missing	29	2,6	24	4,9	1	0,2
N/A	48	4,3	12	2,5	9	1,9
Nein	951	84,5	424	87,2	427	87,9
Ja, nach KD	58	5,2	13	2,7	28	5,8
Ja, vor KD	40	3,6	13	2,7	9	1,9
Herzinsuffizienz						
Missing	44	3,9	27	5,6	1	0,2
N/A	61	5,4	23	4,7	21	4,3
Nein	947	84,1	406	83,5	425	87,5
Ja, nach KD	37	3,3	20	4,1	26	5,4
Ja, vor KD	37	3,3	10	2,1	13	2,7

Erläuterungen:

^a KVE sagt aus ob mind. eine der folgenden kardiovaskulären Erkrankungen vorliegt: Schlaganfall, Herzinfarkt, Koronare Herzerkrankung oder Herzinsuffizienz

Abkürzungen: Angina p. – Angina pectoris; CS-1 – CAESAR 1 (1. Befragungsrunde); CS-2 – CAESAR-2 (2. Befragungsrunde); KD – Krebsdiagnose; KHK – Koronare Herzerkrankung; KVE – Kardiovaskuläre Erkrankung; N/A: keine Angabe (engl. „not available“)

Für die Teilnehmer der zweiten Befragungsrunde wurde zudem eine Kombination der Angaben aus beiden Befragungen erstellt. Die Kombination ergab für die allgemeine KVE-Kategorie, dass für 7,0% der Teilnehmer bereits vor der KD mind. eine KVE vorlag, während 16,3% erst nach der KD davon betroffen waren. Somit lagen die Werte jeweils um ca. 4% höher als bei den Angaben, die ausschließlich in der zweiten Befragung gesammelt wurden. Von einem Schlaganfall waren insgesamt 1,0% vor KD betroffen und 4,1% nach der KD. Ein Herzinfarkt lag insgesamt bei 3,3% vor KD vor, nach KD waren es 3,7%. Von einer KHK wurde in insgesamt 1,9% der Fälle vor KD berichtet, nach KD waren es 5,8% der Teilnehmer und damit die am häufigsten genannte Erkrankung. Von einer Herzinsuffizienz waren laut der kombinierten Angaben 2,7% der Teilnehmer vor KD betroffen, 5,4% nach KD (s. **Tabelle 11**). In der zweiten Befragungsrunde wurden vier zusätzliche kardiovaskuläre Erkrankungen erfragt (s. **Tabelle 12**). Von einer Herzklappenerkrankung und einer Thrombose waren ca. 1% der Teilnehmer vor KD und 3%-4% nach KD betroffen. Von einer Arrhythmie waren 2,5% vor KD betroffen und 7,2% nach KD. Die am häufigsten berichtete Herzerkrankung war die Hypertonie mit 13,4% prävalenter Fälle und 18,7% inzidenter Fälle.

Tabelle 12: Zusätzlich erhobene kardiovaskuläre Erkrankungen der zweiten Befragungsrunde

	14-24 Jahre nach Diagnose	
	n	%
Gesamt	486	100,0
HKE		
Missing	18	3,7
N/A	10	2,1
Nein	437	89,9
Ja	15	3,1
Ja, vor KD	6	1,2
Hypertonie		
Missing	10	2,1
N/A	127	26,1
Nein	193	39,7
Ja	91	18,7
Ja, vor KD	65	13,4
Arrhythmie		
Missing	27	5,6
N/A	39	8,0
Nein	373	76,8
Ja	35	7,2
Ja, vor KD	12	2,5
Thrombose		
Missing	22	4,5
N/A	19	3,9
Nein	421	86,6
Ja	18	3,7
Ja, vor KD	6	1,2

Abkürzungen: CTx – Chemotherapie; KD – Krebsdiagnose; n – Anzahl; N/A: keine Angabe (engl. „not available“)

In der zweiten Befragungsrunde haben 321 behandelnde Haus- und/ oder Fachärzte teilgenommen. In der nachfolgenden Grafik (s. **Abbildung 10**) werden die kombinierten Angaben aus beiden Befragungsrunden von den 321 KRK-Überlebenden mit den Angaben der jeweiligen Ärzte zum Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung, die vor der Krebsdiagnose aufgetreten sind, gegenübergestellt. Mithilfe der Übersicht lässt sich erkennen, dass die seitens der Ärzte berichtete Häufigkeit niedriger ausfällt als die, die KRK-Überlebende selbst berichtet haben (9,3% vs. 17,0%). Eine Ausnahme bilden hier die Angaben zur Herzklappenerkrankung, welche häufiger von Ärzten berichtet wurde (1,3% vs. 1,6%). Bei den

Angaben zur Hypertonie ist besonders zu beachten, dass es in dieser Kategorie 20-30% fehlende Werte gab, weswegen die Angaben vorsichtig interpretiert werden sollten. Die fehlenden Werte gingen, wie auch bei den **Tabellen 11** und **12**, mit in die Berechnung der Prozentzahlen ein.

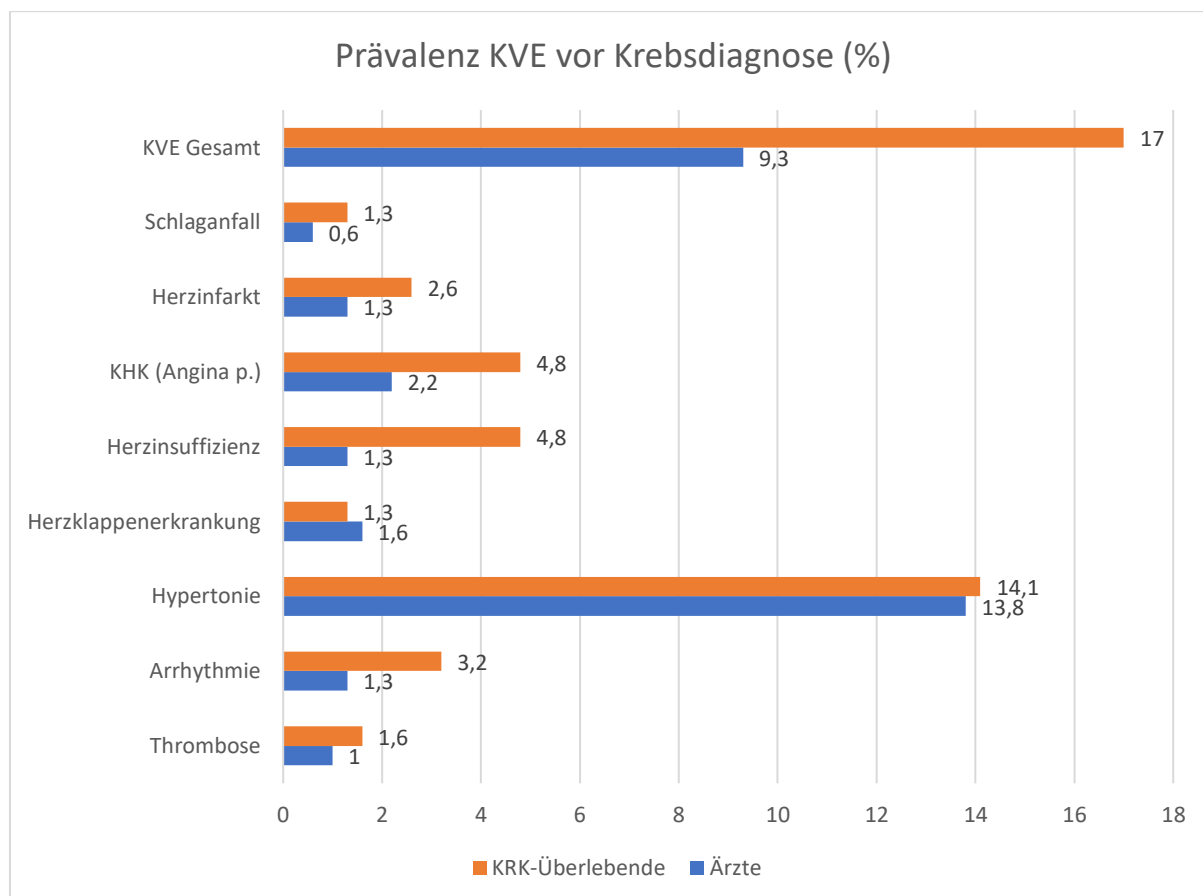


Abbildung 10: Vergleich der selbstberichteten Angaben der KRK-Überlebenden (n=312) mit den Angaben der Ärzte (n=312) zur Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen (vor der Krebsdiagnose)

Nach der Krebsdiagnose liegt der Anteil an Teilnehmern die mind. eine KVE berichtet haben bei 34,3%, während die Ärzte angaben, dass bei 47,1% mind. eine KVE diagnostiziert wurde (s. **Abbildung 11**). Dieses Muster zeigt sich auch bei der KHK, Hypertonie, Arrhythmie und Thrombose, bei denen jeweils die Angaben der Ärzte deutlich höher liegen als bei denen der KRK-Überlebenden. Auch hier gilt der höhere Anteil an fehlenden Werten in der Kategorie Hypertonie zu beachten. Auffällig ist, dass bei besonders einschneidenden Erkrankungen wie einem Schlaganfall oder einem Herzinfarkt die Angaben von Ärzten und Überlebenden

verhältnismäßig nah beieinander liegen (3,5% und 4,2% bzw. 4,3% und 3,2%), während die Angaben der Ärzte bei der Hypertonie ein Drittel höher liegen (18,9% vs. 29,8%) oder doppelt so hoch bei der Arrhythmie (6,1% vs. 15,7%) und der Thrombose (2,2% vs. 5,1%).

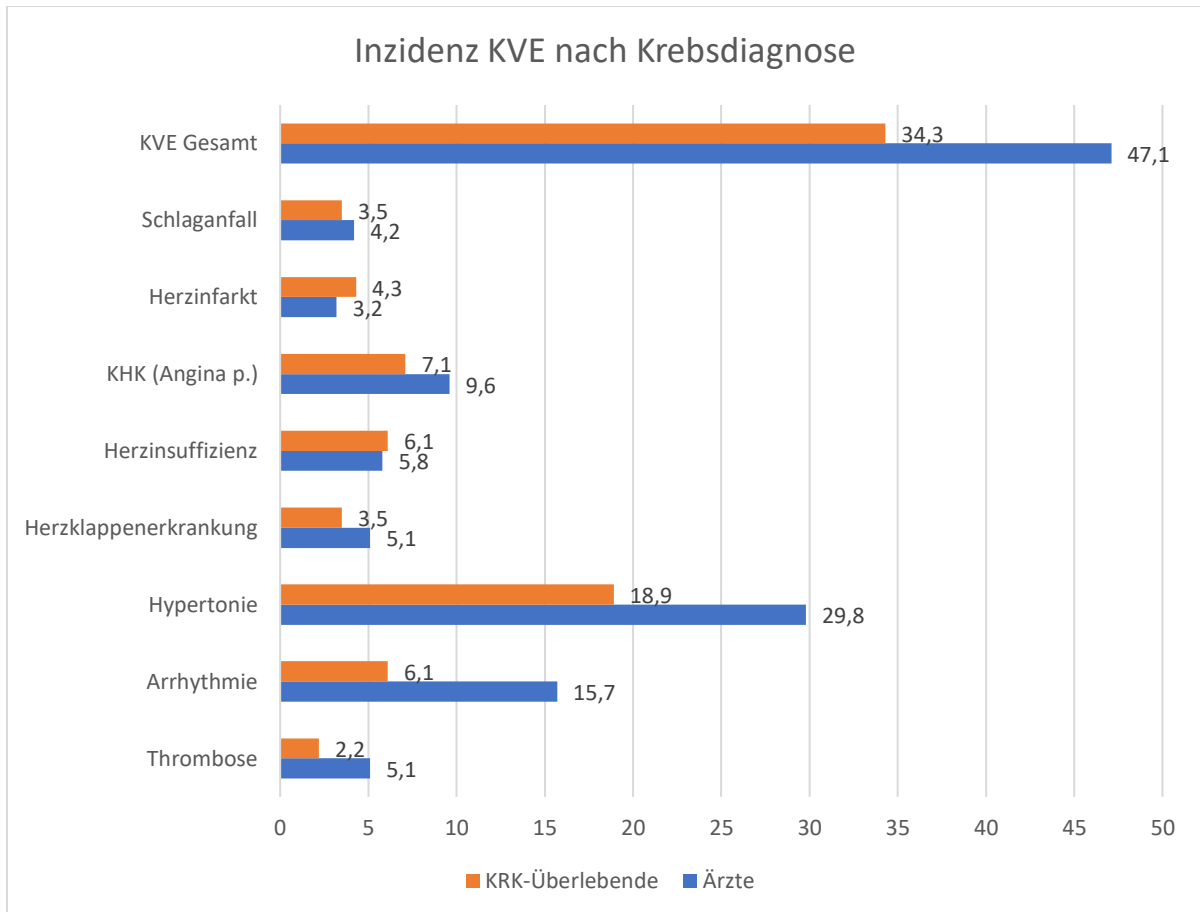


Abbildung 11: Vergleich der selbstberichteten Angaben der KRK-Überlebenden mit den Angaben der Ärzte zur Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen (nach der Krebsdiagnose)

Übereinstimmungsprüfung der Angaben zu den kardiovaskulären Erkrankungen und zum Erhalt einer Chemotherapie

Zu den jeweils 312 KRK-Überlebenden, zu denen auch Angaben von Haus- und/oder Facharzt vorlagen, wurde geprüft inwiefern die Angaben zum Erhalt einer Chemotherapie und den kardiovaskulären Erkrankungen übereinstimmen. Hierfür wurde Cohens Kappa (K) bestimmt, welches für die Angaben zur Chemotherapie der KRK-Überlebenden und der Ärzte bei 0.83 lag, sodass von einer starken Übereinstimmung gesprochen werden konnte (s. **Tabelle 13**). Laut McHugh (2012) kann man davon ausgehen, dass 64-81% der Daten reliabel sind.

Wie bereits bei Betrachtung der Angaben zur Häufigkeit der kardiovaskulären Erkrankungen von KRK-Überlebenden und den Ärzten ersichtlich ist, liegt die Übereinstimmung der Werte deutlich niedriger, sodass für fast alle kardiovaskulären Erkrankungen nur von einer schwachen bis minimalen Übereinstimmung gesprochen werden kann. Eine Ausnahme bildet hier die Kategorie Herzinfarkt, zu der eine mittlere Übereinstimmung vorlag ($K=0.66$), jedoch ist hier die Reliabilität der Daten auch nur in 35-63% der Fälle gegeben (McHugh 2012). Es gilt auch zu berücksichtigen, dass durch eine hohe Anzahl an fehlender Werte sich die Aussagefähigkeit des berechneten Kappas nur auf die kleine Studienpopulation bezieht.

Tabelle 13: Prüfung auf Übereinstimmung der Angaben zur Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen und dem Erhalt einer Chemotherapie von KRK-Überlebenden und den behandelnden Ärzten (n=312)

		Outcome Ärzte						Kappa
		Nein		Ja		Missing ges.		
KRK-Überlebende		n	% ^a	n	% ^a	n	% ^a	K
CTx	Nein	110	90,2	6	6,5	8	2,6	0.83
	Ja	12	9,8	86	93,5			
KVE (4)	Nein	228	90,1	23	45,1	8	2,6	0.46
	Ja	25	9,9	28	54,9			
KVE (8)	Nein	118	75,2	81	55,1	8	2,6	0.20
	Ja	39	24,8	66	44,9			
Schlag- anfall	Nein	278	98,2	7	53,8	16	5,4	0.48
	Ja	5	1,8	6	46,2			
Herz- infarkt	Nein	275	98,9	3	33,3	25	8,7	0.66
	Ja	3	1,1	6	66,7			
KHK	Nein	249	96,9	15	57,7	29	10,2	0.45
	Ja	8	3,1	11	42,3			
Herzin- suffizienz	Nein	250	95,4	12	75,0	34	12,2	0.20
	Ja	12	4,6	4	25,0			
HKE	Nein	258	98,9	8	53,3	36	13,0	0.54
	Ja	3	1,1	7	46,7			
Hyper- tonie	Nein	103	85,8	32	56,1	135	76,3	0.32
	Ja	17	14,2	25	43,9			
Arrhyth- mie	Nein	211	96,3	22	68,8	61	24,3	0.34
	Ja	8	3,7	10	31,3			
Throm- bose	Nein	253	99,2	9	64,3	43	16,0	0.46
	Ja	2	0,8	5	35,7			

Erläuterungen:

^a Interpretation von Cohen's Kappa nach McHugh (2012): 0-.20 (keine Übereinstimmung, 0-4% reliabel), .21-.39 (minimale ÜE, 4-15% reliabel), .40-.59 (schwache ÜE, 15-35% reliabel), .60-.79 (mittlere ÜE, 35-63% reliabel), .80-.90 (starke ÜE, 64-81% reliabel), >.90 (fast perfekte ÜE, 82-100% reliabel); ^b KVE (4) – Schlaganfall, Herzinfarkt, KHK und Herzinsuffizienz; ^c KVE (8) – zusätzlich zu KVE (4): Herzklappenerkrankung, Hypertonie, Arrhythmie u. Thrombose; **Abkürzungen:** K – Cohens Kappa; KI – Konfidenzintervalle; KHK (Angina p.) - Koronare Herzerkrankung (Angina pectoris); KVE – Kardiovaskuläre Erkrankungen; ÜE – Übereinstimmung

3.3.3. Kardiovaskuläre Erkrankungen mit und ohne Chemotherapie bei Langzeitüberlebenden

Die nachfolgende Tabelle enthält die Angaben zu der Studienpopulation 5-16 Jahre nach Diagnose für vier kardiovaskuläre Erkrankungen der ersten Befragungsrunde: Schlaganfall, Herzinfarkt, KHK und Herzinsuffizienz (s. **Tabelle 14**), in Abhängigkeit vom Erhalt einer Chemotherapie aufgrund der Darmkrebserkrankung. Das Auftreten einer der vier genannten kardiovaskulären Erkrankungen unterschied sich nicht zwischen KRK-Überlebenden mit oder ohne Chemotherapie (OR: 0.73, 95% KI: 0.49-1.08). Auch die Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Raucherstatus, BMI und Diabetes vor Krebsdiagnose (Adjustierung für Modell 1) hatte keinen bemerkenswerten Einfluss (OR: 0.78, 95% KI: 0.49-1.26).

Tabelle 14: Kardiovaskuläre Erkrankungen von KRK-Überlebenden 5-16 Jahre nach Krebsdiagnose in Abhängigkeit vom Erhalt einer Chemotherapie

		Chemotherapie				Odds Ratio (95% KI)					
		Nein		Ja		Rohes OR		Modell 1 ^b		Modell 2 ^c	
		n	% ^a	n	% ^a	OR	95% KI	OR	95% KI	OR	95% KI
KVE^d	Nein	513	87,2	404	90,4	0.73	(0.49-1.08)	0.78	(0.49-1.26)	-	-
	Ja	75	12,8	43	9,6						
Schlaganfall	Nein	618	97,5	460	98,1	0.76	(0.33-1.73)	0.75	(0.27-2.08)	0.80	(0.27-2.40)
	Ja	16	2,5	9	1,9						
Herzinfarkt	Nein	603	97,3	458	98,5	0.54	(0.22-1.32)	0.53	(0.18-1.56)	0.54	(0.18-1.63)
	Ja	17	2,7	7	1,5						
KHK	Nein	554	94,5	426	94,3	1.06	(0.62-1.80)	1.53	(0.82-2.86)	1.50	(0.78-2.86)
	Ja	32	5,5	26	5,8						
Herzinsuffizienz	Nein	558	95,6	433	97,5	0.55	(0.27-1.12)	0.45	(0.19-1.04)	0.46	(0.12-1.06)
	Ja	26	4,5	11	2,5						

Erläuterungen:

^a Die Prozentzahlen ergeben aufgrund der Rundung nicht zwangsläufig 100%.

^b Modell 1: adjustiert für Alter, Geschlecht, Raucherstatus, BMI und Diabetes bei Krebsdiagnose

^c Modell 2: adjustiert für Parameter aus Model 1 und für bestehende kardiovaskuläre Erkrankungen bei Krebsdiagnose: Schlaganfall, Herzinfarkt, Koronare Herzerkrankung (Angina p.) und Herzinsuffizienz

^d KVE sagt aus, ob mind. eine der KVE vorliegt: Schlaganfall, Herzinfarkt, Koronare Herzerkrankung oder Herzinsuffizienz und ergibt nicht die Summe aller einzelnen Fälle;

Abkürzungen: KI - Konfidenzintervalle; KHK - Koronare Herzerkrankung; KVE - Kardiovaskuläre Erkrankung; n – Anzahl; OR - Odds Ratio.

Für die einzelnen kardiovaskulären Erkrankungen wurde zusätzlich zu den Parametern aus Modell 1 eine weitere Adjustierung für eine vorliegende kardiovaskuläre Erkrankung bei Krebsdiagnose vorgenommen (Modell 2). Bei Betrachtung der einzelnen KVE ist ersichtlich, dass auch hier die ORs nicht auf ein erhöhtes Risiko schließen lassen. Das OR für das vollständig adjustierte Modell bei einer KHK lag zwar bei 1.50 (95% KI: 0.78-2.86), jedoch ergab sich hieraus durch die weiten KIs kein statistisch signifikanter Unterschied (s. **Tabelle 14**).

Weiter wurde der Zusammenhang von kardiovaskulären Erkrankungen in Abhängigkeit vom Erhalt einer Chemotherapie bei den Teilnehmern der zweiten Befragungsrunde untersucht (s. **Tabelle 15**). Für die Erkrankungen Schlaganfall, Herzinfarkt, KHK und Herzinsuffizienz wurden die kombinierten Angaben aus beiden Befragungen verwendet. Die Angaben für Herzklappenerkrankungen, Hypertonie, Arrhythmie und Thrombose wurden nur in der zweiten Befragung erhoben und sind auch Gegenstand der Adjustierung von Modell 2. Angesichts der weiten KIs war keines der Ergebnisse statistisch signifikant. In dieser Studienpopulation lässt sich ein adjustierter OR von 1.13 (95% KI: 0.70-1.82) für eine kardiovaskuläre Erkrankung im Vergleich zu den Studienteilnehmern ohne eine CTx feststellen. Das OR für einen Schlaganfall lag im rohen Modell bei 1.27 (95% KI: 0.52-3.14) und nach der Adjustierung aller Parameter bei einem OR von 0.86 (95% KI: 0.25-2.95). Gleiches trifft auf die Angaben zum Herzinfarkt zu, wo nach voller Adjustierung das OR nur noch bei 0.39 (95%KI: 0.09-1.70) lag.

Die ORs zu den Erkrankungen Herzinsuffizienz, Herzklappenerkrankungen, Hypertonie (s. **Tabelle 15**) weisen in allen Modellen auf ein reduziertes Risiko hin (Modell 2 für die drei Erkrankungen: OR 0.51, 95% KI: 0.17-1.51, OR 0.54, 95% KI: 0.11-2.66 und OR 0.78, 95% KI: 0.42-1.48). Das OR für eine KHK lag auch in dieser Studienpopulation >1 bei 1.38 (Modell 2: 95% KI: 0.47-4.03). Das gleiche galt auch für die vollständig adjustierten ORs zur Arrhythmie (OR: 1.14, 95% KI: 0.45-2.87) und zur Thrombose (OR: 2.76, 95% KI: 0.83-9.16).

Tabelle 15: Kardiovaskuläre Erkrankungen von KRK-Überlebenden 14-24 Jahre nach Krebsdiagnose in Abhängigkeit vom Erhalt einer Chemotherapie

		Chemotherapie				Odds Ratio (95% KI)																																																																																																																																						
		Nein		Ja		Rohes OR		Modell 1 ^b		Modell 2 ^c																																																																																																																																		
		n	% ^a	n	% ^a	OR	95 %KI	OR	95% KI	OR	95% KI																																																																																																																																	
KVE^d	Nein	134	57,3	107	59,1	0.93	(0.63-1.37)	1.13	(0.70-1.82)	-	-																																																																																																																																	
	Ja	100	42,7	74	40,9							Schlag-anfall	Nein	253	96,2	199	95,2	1.27	(0.52-3.11)	0.97	(0.32-2.93)	0.86	(0.25-2.95)	Ja	10	3,8	10	4,8	Herz-infarkt	Nein	249	96,1	198	96,1	1.01	(0.39-2.60)	0.65	(0.19-2.20)	0.39	(0.09-1.70)	Ja	10	3,9	8	3,9	KHK	Nein	237	94,1	191	93,6	1.08	(0.50-2.32)	1.18	(0.46-3.03)	1.38	(0.47-4.03)	Ja	15	6,0	13	6,4	Herzin-suffizienz	Nein	233	92,8	193	96,0	0.54	(0.23-1.26)	0.55	(0.20-1.51)	0.51	(0.17-1.51)	Ja	18	7,2	8	4,0	HKE	Nein	253	96,2	202	97,6	0.63	(0.21-1.86)	0.53	(0.13-2.09)	0.54	(0.11-2.66)	Ja	10	3,8	5	2,4	Hyper-tonie	Nein	104	65,0	99	73,9	0.66	(0.40-1.09)	0.74	(0.41-1.35)	0.78	(0.42-1.48)	Ja	56	35,0	35	26,1	Arrhyth-mie	Nein	225	92,6	175	91,2	1.21	(0.61-2.43)	1.12	(0.49-2.58)	1.14	(0.45-2.87)	Ja	18	7,4	17	8,9	Throm-bose	Nein	252	96,9	191	95,0	1.65	(0.64-4.26)	2.52	(0.80-7.90)
Schlag-anfall	Nein	253	96,2	199	95,2	1.27	(0.52-3.11)	0.97	(0.32-2.93)	0.86	(0.25-2.95)																																																																																																																																	
	Ja	10	3,8	10	4,8							Herz-infarkt	Nein	249	96,1	198	96,1	1.01	(0.39-2.60)	0.65	(0.19-2.20)	0.39	(0.09-1.70)	Ja	10	3,9	8	3,9	KHK	Nein	237	94,1	191	93,6	1.08	(0.50-2.32)	1.18	(0.46-3.03)	1.38	(0.47-4.03)	Ja	15	6,0	13	6,4	Herzin-suffizienz	Nein	233	92,8	193	96,0	0.54	(0.23-1.26)	0.55	(0.20-1.51)	0.51	(0.17-1.51)	Ja	18	7,2	8	4,0	HKE	Nein	253	96,2	202	97,6	0.63	(0.21-1.86)	0.53	(0.13-2.09)	0.54	(0.11-2.66)	Ja	10	3,8	5	2,4	Hyper-tonie	Nein	104	65,0	99	73,9	0.66	(0.40-1.09)	0.74	(0.41-1.35)	0.78	(0.42-1.48)	Ja	56	35,0	35	26,1	Arrhyth-mie	Nein	225	92,6	175	91,2	1.21	(0.61-2.43)	1.12	(0.49-2.58)	1.14	(0.45-2.87)	Ja	18	7,4	17	8,9	Throm-bose	Nein	252	96,9	191	95,0	1.65	(0.64-4.26)	2.52	(0.80-7.90)	2.76	(0.83-9.16)	Ja	8	3,1	10	5,0										
Herz-infarkt	Nein	249	96,1	198	96,1	1.01	(0.39-2.60)	0.65	(0.19-2.20)	0.39	(0.09-1.70)																																																																																																																																	
	Ja	10	3,9	8	3,9							KHK	Nein	237	94,1	191	93,6	1.08	(0.50-2.32)	1.18	(0.46-3.03)	1.38	(0.47-4.03)	Ja	15	6,0	13	6,4	Herzin-suffizienz	Nein	233	92,8	193	96,0	0.54	(0.23-1.26)	0.55	(0.20-1.51)	0.51	(0.17-1.51)	Ja	18	7,2	8	4,0	HKE	Nein	253	96,2	202	97,6	0.63	(0.21-1.86)	0.53	(0.13-2.09)	0.54	(0.11-2.66)	Ja	10	3,8	5	2,4	Hyper-tonie	Nein	104	65,0	99	73,9	0.66	(0.40-1.09)	0.74	(0.41-1.35)	0.78	(0.42-1.48)	Ja	56	35,0	35	26,1	Arrhyth-mie	Nein	225	92,6	175	91,2	1.21	(0.61-2.43)	1.12	(0.49-2.58)	1.14	(0.45-2.87)	Ja	18	7,4	17	8,9	Throm-bose	Nein	252	96,9	191	95,0	1.65	(0.64-4.26)	2.52	(0.80-7.90)	2.76	(0.83-9.16)	Ja	8	3,1	10	5,0																											
KHK	Nein	237	94,1	191	93,6	1.08	(0.50-2.32)	1.18	(0.46-3.03)	1.38	(0.47-4.03)																																																																																																																																	
	Ja	15	6,0	13	6,4							Herzin-suffizienz	Nein	233	92,8	193	96,0	0.54	(0.23-1.26)	0.55	(0.20-1.51)	0.51	(0.17-1.51)	Ja	18	7,2	8	4,0	HKE	Nein	253	96,2	202	97,6	0.63	(0.21-1.86)	0.53	(0.13-2.09)	0.54	(0.11-2.66)	Ja	10	3,8	5	2,4	Hyper-tonie	Nein	104	65,0	99	73,9	0.66	(0.40-1.09)	0.74	(0.41-1.35)	0.78	(0.42-1.48)	Ja	56	35,0	35	26,1	Arrhyth-mie	Nein	225	92,6	175	91,2	1.21	(0.61-2.43)	1.12	(0.49-2.58)	1.14	(0.45-2.87)	Ja	18	7,4	17	8,9	Throm-bose	Nein	252	96,9	191	95,0	1.65	(0.64-4.26)	2.52	(0.80-7.90)	2.76	(0.83-9.16)	Ja	8	3,1	10	5,0																																												
Herzin-suffizienz	Nein	233	92,8	193	96,0	0.54	(0.23-1.26)	0.55	(0.20-1.51)	0.51	(0.17-1.51)																																																																																																																																	
	Ja	18	7,2	8	4,0							HKE	Nein	253	96,2	202	97,6	0.63	(0.21-1.86)	0.53	(0.13-2.09)	0.54	(0.11-2.66)	Ja	10	3,8	5	2,4	Hyper-tonie	Nein	104	65,0	99	73,9	0.66	(0.40-1.09)	0.74	(0.41-1.35)	0.78	(0.42-1.48)	Ja	56	35,0	35	26,1	Arrhyth-mie	Nein	225	92,6	175	91,2	1.21	(0.61-2.43)	1.12	(0.49-2.58)	1.14	(0.45-2.87)	Ja	18	7,4	17	8,9	Throm-bose	Nein	252	96,9	191	95,0	1.65	(0.64-4.26)	2.52	(0.80-7.90)	2.76	(0.83-9.16)	Ja	8	3,1	10	5,0																																																													
HKE	Nein	253	96,2	202	97,6	0.63	(0.21-1.86)	0.53	(0.13-2.09)	0.54	(0.11-2.66)																																																																																																																																	
	Ja	10	3,8	5	2,4							Hyper-tonie	Nein	104	65,0	99	73,9	0.66	(0.40-1.09)	0.74	(0.41-1.35)	0.78	(0.42-1.48)	Ja	56	35,0	35	26,1	Arrhyth-mie	Nein	225	92,6	175	91,2	1.21	(0.61-2.43)	1.12	(0.49-2.58)	1.14	(0.45-2.87)	Ja	18	7,4	17	8,9	Throm-bose	Nein	252	96,9	191	95,0	1.65	(0.64-4.26)	2.52	(0.80-7.90)	2.76	(0.83-9.16)	Ja	8	3,1	10	5,0																																																																														
Hyper-tonie	Nein	104	65,0	99	73,9	0.66	(0.40-1.09)	0.74	(0.41-1.35)	0.78	(0.42-1.48)																																																																																																																																	
	Ja	56	35,0	35	26,1							Arrhyth-mie	Nein	225	92,6	175	91,2	1.21	(0.61-2.43)	1.12	(0.49-2.58)	1.14	(0.45-2.87)	Ja	18	7,4	17	8,9	Throm-bose	Nein	252	96,9	191	95,0	1.65	(0.64-4.26)	2.52	(0.80-7.90)	2.76	(0.83-9.16)	Ja	8	3,1	10	5,0																																																																																															
Arrhyth-mie	Nein	225	92,6	175	91,2	1.21	(0.61-2.43)	1.12	(0.49-2.58)	1.14	(0.45-2.87)																																																																																																																																	
	Ja	18	7,4	17	8,9							Throm-bose	Nein	252	96,9	191	95,0	1.65	(0.64-4.26)	2.52	(0.80-7.90)	2.76	(0.83-9.16)	Ja	8	3,1	10	5,0																																																																																																																
Throm-bose	Nein	252	96,9	191	95,0	1.65	(0.64-4.26)	2.52	(0.80-7.90)	2.76	(0.83-9.16)																																																																																																																																	
	Ja	8	3,1	10	5,0																																																																																																																																							

Erläuterungen:

^a Die Prozentzahlen ergeben aufgrund der Rundung nicht zwangsläufig 100%.

^b Modell 1: adjustiert für Alter, Geschlecht, Raucherstatus, BMI und Diabetes bei Krebsdiagnose

^c Modell 2: adjustiert für Parameter aus Model 1 und für bestehende kardiovaskuläre Erkrankungen bei Krebsdiagnose: Schlaganfall, Herzinfarkt, Koronare Herzerkrankung (Angina p.) und Herzinsuffizienz

^d KVE sagt aus, ob mind. eine der KVE vorliegt: Schlaganfall, Herzinfarkt, Koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, HKE, Hypertonie, Arrhythmie, Thrombose und ergibt nicht die Summe aller einzelnen Fälle;

Abkürzungen: HKE – Herzklappenerkrankung; KI - Konfidenzintervalle; KHK - Koronare Herzerkrankung; KVE - Kardiovaskuläre Erkrankung; n – Anzahl; OR - Odds Ratio.

Abschließend wurden die ORs für die Stichprobe an KRK-Überlebenden berechnet, bei denen auch Angaben vom Haus- und/oder Facharzt vorlagen. **Tabelle 16** enthält Angaben der 312 KRK-Überlebenden und **Tabelle 17** die der jeweiligen 312 Ärzte.

Tabelle 16: Kardiovaskuläre Erkrankungen 14-24 Jahre nach Krebsdiagnose in Abhängigkeit vom Erhalt einer Chemotherapie bei KRK-Überlebenden mit Arztbeteiligung

		Chemotherapie				Odds Ratio (95% KI)					
		Nein		Ja		Rohes OR		Modell 1 ^b		Modell 2 ^c	
		n	% ^a	n	% ^a	OR	95 %KI	OR	95% KI	OR	95% KI
KVE^d	Nein	80	55,2	72	63,2	0.72	(0.44-1.19)	0.90	0.47-1.70)	-	-
	Ja	65	44,8	42	36,8						
Schlag-anfall	Nein	159	95,8	134	97,1	0.68	(0.19-2.37)	0.65	(0.13-3.22)	0.32	(0.04-2.49)
	Ja	7	4,2	4	2,9						
Herz-infarkt	Nein	157	96,3	130	95,6	1.21	(0.38-3.83)	0.45	(0.09-2.37)	0.11	(0.01-1.30)
	Ja	6	3,7	6	4,4						
KHK	Nein	146	93,0	123	91,8	1.19	(0.50-2.83)	1.27	(0.43-3.71)	2.12	(0.56-8.11)
	Ja	11	7,0	11	8,2						
Herzin-suffizienz	Nein	144	92,3	125	94,7	0.67	(0.26-1.76)	0.89	(0.25-3.17)	1.20	(0.25-5.78)
	Ja	12	7,7	7	5,3						
HKE	Nein	158	95,2	133	97,8	0.45	(0.12-1.71)	0.26	(0.45-1.43)	0.11	(0.01-1.18)
	Ja	8	4,8	3	2,2						
Hyper-tonie	Nein	62	62,6	60	73,2	0.61	(0.33-1.16)	0.74	(0.33-1.67)	0.76	(0.32-1.80)
	Ja	37	37,4	22	26,8						
Arrhyth-mie	Nein	139	92,7	115	93,5	0.90	(0.34-2.26)	0.67	(0.19-2.41)	0.59	(0.13-2.65)
	Ja	11	7,3	8	6,5						
Throm-bose	Nein	162	98,2	127	97,0	1.70	(0.37-7.74)	1.97	(0.25-15.54)	1.91	(0.16-22.79)
	Ja	3	1,8	4	3,1						

Erläuterungen:

^a Die Prozentzahlen ergeben aufgrund der Rundung nicht zwangsläufig 100%.

^b Modell 1: adjustiert für Alter, Geschlecht, Raucherstatus, BMI und Diabetes bei Krebsdiagnose

^c Modell 2: adjustiert für Parameter aus Model 1 und für bestehende kardiovaskuläre Erkrankungen bei Krebsdiagnose: Schlaganfall, Herzinfarkt, Koronare Herzerkrankung (Angina p.) und Herzinsuffizienz

^d KVE sagt aus, ob mind. eine der KVE vorliegt: Schlaganfall, Herzinfarkt, Koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, HKE, Hypertonie, Arrhythmie, Thrombose und ergibt nicht die Summe aller einzelnen Fälle;

Abkürzungen: HKE – Herzklappenerkrankung; KI - Konfidenzintervalle; KHK - Koronare Herzerkrankung; KVE - Kardiovaskuläre Erkrankung; n – Anzahl; OR - Odds Ratio.

Tabelle 17: Zusammenhang kardiovaskulärer Erkrankungen 14-24 Jahre nach Krebsdiagnose in Abhängigkeit vom Erhalt einer Chemotherapie der Ärzte (n=312)

		Chemotherapie				Odds Ratio (95% KI)					
		Nein		Ja		Rohes OR		Modell 1 ^b		Modell 2 ^c	
		n	% ^a	n	% ^a	OR	95 %KI	OR	95% KI	OR	95% KI
KVE^d	Nein	76	48,7	60	47,2	1.06	(0.66-1.70)	1.08	(0.60-1.96)	-	-
	Ja	80	51,3	67	52,7						
Schlag-anfall	Nein	158	96,3	130	94,9	1.42	(0.47-4.32)	3.14	(0.65-15.12)	2.69	(0.54-13.51)
	Ja	6	3,7	7	5,1						
Herz-infarkt	Nein	155	95,7	132	97,8	0.50	(0.13-1.99)	0.32	(0.03-2.97)	0.44	(0.05-4.30)
	Ja	7	4,3	3	2,2						
KHK	Nein	142	89,9	119	89,5	1.04	(0.49-2.23)	0.88	(0.33-2.35)	1.10	(0.37-3.28)
	Ja	16	10,1	14	10,5						
Herzin-suffizienz	Nein	156	94,0	127	94,1	0.98	(0.38-2.56)	0.87	(0.23-3.23)	1.31	(0.24-7.01)
	Ja	10	6,0	8	5,9						
HKE	Nein	157	95,2	130	94,2	1.21	(0.44-3.61)	1.51	(0.43-5.27)	1.84	(0.43-7.84)
	Ja	8	4,9	8	5,8						
Hyper-tonie	Nein	65	56,5	50	53,8	1.12	(0.65-1.94)	0.75	(0.37-1.53)	0.72	(0.34-1.53)
	Ja	50	43,5	43	46,2						
Arrhyth-mie	Nein	140	84,3	114	83,2	1.09	(0.59-2.01)	1.46	(0.69-3.12)	1.82	(0.79-4.19)
	Ja	26	15,7	23	16,8						
Throm-bose	Nein	163	96,5	129	92,8	2.11	(0.75-5.95)	2.21	(0.57-8.57)	1.09	(0.24-5.05)
	Ja	6	3,6	10	7,2						

Erläuterungen:

^a Die Prozentzahlen ergeben aufgrund der Rundung nicht zwangsläufig 100%.

^b Modell 1: adjustiert für Alter, Geschlecht, Raucherstatus, BMI und Diabetes bei Krebsdiagnose

^c Modell 2: adjustiert für Parameter aus Model 1 und für bestehende kardiovaskuläre Erkrankungen bei Krebsdiagnose: Schlaganfall, Herzinfarkt, Koronare Herzerkrankung (Angina p.) und Herzinsuffizienz

^d KVE sagt aus, ob mind. eine der KVE vorliegt: Schlaganfall, Herzinfarkt, Koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, HKE, Hypertonie, Arrhythmie, Thrombose und ergibt nicht die Summe aller einzelnen Fälle;

Abkürzungen: HKE – Herzklappenerkrankung; KI - Konfidenzintervalle; KHK - Koronare Herzerkrankung; KVE - Kardiovaskuläre Erkrankung; n – Anzahl; OR - Odds Ratio.

Für die Gesamtkategorie KVE lag das adjustierte OR bei 0.90 (95% KI: 0.47-1.70). In den einzelnen kardiovaskulären Erkrankungen lag das vollständig adjustierte OR <1 für Schlaganfall, Herzinfarkt, Herzklappenerkrankung, Hypertonie und Arrhythmie. Bei der KHK, der Herzinsuffizienz sowie der Thrombose ergaben die ORs einen Wert von >1, jedoch unterliegen besonders diese drei Erkrankungen vielen Missings und breiten KIs (s. **Tabelle 16**).

Bei den Ärzten (s. **Tabelle 17**) liegt das adjustierte OR für die Gesamtkategorie KVE bei 1.08 (95% KI: 0.60-1.96). In den einzelnen kardiovaskulären Erkrankungen lagen die vollständig adjustierten ORs nur bei einem Herzinfarkt und der Hypertonie <1. Für die Erkrankungen Schlaganfall, KHK, Herzinsuffizienz, Herzklappenerkrankungen, Arrhythmie und Thrombose lagen die ORs >1. Angesichts der kleinen Stichprobe an Teilnehmern bzw. denen, die davon einer Chemotherapie ausgesetzt waren und der Anzahl an Missings, konnte auch hier keine Signifikanz der Ergebnisse festgestellt werden.

4. DISKUSSION

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse im Vergleich mit anderen Studien eingeordnet und sich mit den Stärken sowie Schwächen auseinandergesetzt. Zuerst werden die Ergebnisse des systematischen Reviews kritisch beleuchtet, darauf folgen eine Einordnung zum Studiendesign der CAESAR-Studie sowie eine Diskussion zu den Resultaten der Analyse der KRK-Überlebenden der CAESAR-Studie. Abschließend werden alle Ergebnisse und die wichtigsten Resultate in einen Gesamtzusammenhang gesetzt.

4.1. Systematischer Review

4.1.1. Einordnung mit vergleichbaren Reviews

Nach aktuellem Kenntnisstand ist dies die erste Übersicht über Spätfolgen nach Chemotherapie, welche ausschließlich Patienten mit Kolorektalkarzinom untersucht. Die Studien, die in die Übersichtsarbeit einbezogen wurden, weisen einen Inzidenzrange kardiotoxischer Ereignisse und kardiovaskuläre Erkrankungen zwischen 0,1 % und 57 % für KRK-Patienten auf. Zur Einordnung konnten dementsprechend nur Reviews herangezogen werden, welche verschiedene Tumorentitäten miteinbeziehen und sich somit in vielen grundlegenden Aspekten unterscheiden können.

Ein aktueller systematischer Übersichtsartikel zu Fluoropyrimidin-induzierter Kardiotoxizität zeigt einen vergleichbaren Inzidenzrange von 3,9 % und 57 % (Yuan et al. 2019). Eine Auswertung von 377 Fällen von Fluoropyrimidin-assoziiierter Kardiotoxizität zeigte eine niedrigere Inzidenz von 1,5 % und 18 % (Saif et al. 2009). Ein dritter Review thematisiert die Kardiotoxizität bei Patienten, die mit 5-FU oder Capecitabin behandelt wurden und somit der chemotherapeutischen Behandlung von KRK-Patienten sehr nahe kommt (Polk et al. 2013). Neben KRK wurden jedoch auch Patienten u.a. mit Mammakarzinom, Gastrointestinalen Tumoren oder Kopf- und Halstumoren miteinbezogen. Die Autoren berichten hier von einem Inzidenzrange von 0,55 % und 34,6 % (Polk et al. 2013).

In diesem Review erklären sich die höchsten Inzidenzwerte zum einen über akute, aber vollständig reversible Symptome (Grandi et al. 1997; Hamblin et al. 1993; Holubec et al. 2007) und zum anderen über eine Langzeituntersuchung über einen Median von 8 Jahren, welcher kardiovaskuläre Erkrankungen beschreibt, die aber nicht zwangsläufig auf die Chemotherapie zurückzuführen sind (Kenzik et al. 2018). Würde man diese Studien ausklammern, ergäbe sich ein Inzidenzrange zwischen 0,1 % und 35,6 % und wäre somit vergleichbar mit der Untersuchung von Polk et al. (2013). Da jedoch auch die akuten und vollständig reversiblen Symptome zu einer direkten Dosisreduktion und Anpassung der chemotherapeutischen Behandlung führen können, ist es enorm wichtig auch darüber zu berichten. Hilfreich wäre es jedoch, wenn zwischen akuten, frühen und späten kardiotoxischen Effekten bzw. Langzeitfolgen, ähnlich wie bei der Anthrazyklin-induzierten Kardiotoxizität (Cai et al. 2019; Zamorano et al. 2016), systematisch unterschieden werden würde.

4.1.2. Kardiovaskuläre Spätfolgen

Noch Jahre bis Jahrzehnte können kardiotoxische Effekte nach der chemotherapeutischen Behandlung auftreten (Curigliano et al. 2016; Ewer und Ewer 2015; Naaktgeboren et al. 2017; Plonska-Gosciniak et al. 2017). Diese Arbeit konnte jedoch zeigen, dass bislang primär die akuten bzw. frühen Formen der Kardiotoxizität systematisch untersucht werden und dies zum Teil mit älteren Versionen von Erhebungstools, welche relevante kardiovaskuläre Erkrankungen außen vor lassen. So kann in den am häufigsten eingesetzten Versionen 2 und 3 des CTCAE eine Herzinsuffizienz nicht dokumentiert werden (Lenihan et al. 2013), was zu einer deutlichen Unterschätzung der Problematik führen kann. So zeigen mehrere Meta-Analysen, welche 18 klinische Studien mit mehr als 11.300 Patienten umfassen, keine kardiovaskulären Schädigungen durch Chemotherapie bei Patienten mit Kolorektalkarzinom (Folprecht et al. 2008; Goldberg et al. 2006; IMPACT-Investigators 1995; Sargent et al. 2001).

Weiter müssen in Phase III-Studien nur die Schweregrade 3 und 4 berichtet werden, sodass über mildere Fälle von beispielsweise linksventrikulärer Dysfunktion eine deutliche

Wissenslücke besteht (Lenihan et al. 2013). Diese können jedoch auch zu einem Abbruch bzw. Anpassung der chemotherapeutischen Behandlung führen und können wichtige ergänzende Informationen liefern. Eine Studie dieser Übersichtsarbeit (Dyhl-Polk et al. 2020b) berichtet über alle Schweregrade und verwendete hierzu den CTCAE in Version 4. In 63 Fällen (61% der 103 Studienteilnehmer) wurde eine 5-FU oder CAP-induzierte Kardiotoxizität der Schweregrade 1 oder 2 berichtet, wobei 61 Fälle auf den Schweregrad 2 entfielen. Diese Angaben weisen auf die bestehende Wissenslücke hin, die jedoch zu einem besseren Verständnis der noch immer dürftig beschriebenen 5-FU-assoziierten Kardiotoxizität beitragen könnten (Saif et al. 2009).

Um auch Spätfolgen oder Langzeiteffekte der Chemotherapie beschreiben zu können, wenden die Autorenguppen aus den Studien dieser Übersichtsarbeit hauptsächlich retrospektive Studiendesigns an. Hierbei wird rückwirkend dokumentiert, ob nach dem Zeitpunkt der Tumorbehandlung eine neu festgestellte kardiovaskuläre Erkrankung diagnostiziert wurde. Dazu werden entsprechende kardiovaskuläre ICD-Codes aus Patientenakten oder Gesundheitsdatenbanken analysiert. Um die kardiovaskulären Erkrankungen auch in einen Zusammenhang setzen zu können, ist es unbedingt erforderlich, bestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren, familiäre Vorbelastungen sowie andere Komorbiditäten sorgfältig zu dokumentieren und als potentielle Störfaktoren in Betracht zu ziehen. Bei der Mehrzahl der Studien sind jedoch noch einige Lücken in Bezug auf diese Angaben vorhanden, sodass wichtige Informationen und potentielle Zusammenhänge verloren gehen.

In Bezug auf die Spätfolgen bzw. Langzeitfolgen sollte bei Patienten mit KRK ein besonderes Augenmerk auf die venöse Thromboembolie gelenkt werden. In dieser Übersichtsarbeit wurde ein Inzidenzrange von 2,9% bis 24% bei Patienten dokumentiert, die zwischen 15 und 32 Monaten beobachtet wurden. Auch im Positionspapier der ESC wird von Inzidenzen bis zu 20% berichtet (Zamorano et al. 2016). Gleichzeitig weisen die Autoren darauf hin, dass die Problematik noch zu wenig Beachtung findet. Thromboembolien gehören zur zweithäufigsten Todesursache von Patienten unter Chemotherapie und im Vergleich zu onkologischen

Patienten, welche keine VTE aufweisen, liegt die Mortalität doppelt so hoch (Khorana et al. 2007; Levitan et al. 1999). Eine große Meta-Analyse aus über 24 Studien mit mehr als 800.000 Patienten belegt den Einfluss von Chemotherapie auf die Inzidenz von VTE (Li et al. 2020), weswegen diese Erkrankung auch unbedingt bei KRK-Überlebenden sorgfältig beachtet werden sollte. Zur Vorbeugung einer VTE bestehen zwar medikamentöse Prophylaxen, jedoch muss aufgrund von Blutungsrisiken und bestehenden Komorbiditäten eine Gabe sorgfältig abgewogen werden (Yuan et al. 2019).

4.2. CAESAR – bevölkerungsbezogene Beobachtungsstudie

Die CAESAR-Studie ist eine großangelegte, deutschlandweite Beobachtungsstudie, welche selbstberichtete Angaben von Langzeitkrebsüberlebenden zu zwei verschiedenen Messzeitpunkten (5-16 und 14-24 Jahre nach Diagnose) bietet. Daten zu Krebsüberlebenden von Tumorerkrankungen des Erwachsenenalters >5 Jahre bis mehrere Jahrzehnte nach der Diagnose sind selten und noch immer bestehen hier große Wissenslücken insbesondere in Bezug auf mögliche Spätfolgen oder Langzeiteffekte (Hewitt et al. 2005; Jacobs und Shulman 2017). Mithilfe der CAESAR-Studie kann dazu beigetragen werden, einige dieser Lücken aufzufüllen und die Bedürfnisse der wachsenden Population an Langzeitkrebsüberlebenden besser abzudecken. Dies betrifft besonders die ältere Generation an Langzeitkrebsüberlebenden, welche in klinischen Studien und auch in bevölkerungsbezogenen Analysen mithilfe von Krebsregistern (KR) bislang unterrepräsentiert waren (Thong et al. 2013).

Die vorliegende Studie hat einige Einschränkungen. Diese bezieht sich primär auf die Tatsache, dass keine Rekrutierung von Patienten zum Zeitpunkt der Krebsdiagnose erfolgt ist, sondern von Krebsüberlebenden mind. fünf Jahre nach der Diagnose. Hieraus resultiert eine automatische Selektion von Personen mit einer besseren Überlebenschance. Weiter gilt es zu beachten, dass Teilnehmer von bevölkerungsbezogenen Studien häufiger einen guten

Allgemein- und Gesundheitszustand vorweisen, da sich Patienten in einem schlechteren Zustand seltener an solchen Befragungen teilnehmen.

Über die Kontaktierung mithilfe der KR war es möglich, die Krebsüberlebenden >5 Jahre nach der Diagnose zu identifizieren, zu kontaktieren und Angaben zu dieser Population zu erlangen, welche in keiner Nachsorgestruktur systematisch hätten erreicht werden können. An der vorliegenden Studie waren nur Krebsregister beteiligt, welche die Vollzähligkeit gemäß nationaler und internationaler Kriterien aufweisen konnten. Weiter wurde darauf geachtet, dass ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen ländlichen als auch primär städtischen Gebieten besteht. Knapp 30% der Studienpopulation waren im Alter von 60-69 Jahren und 45.5% im Alter von 70-79 Jahren, sodass auch die älteren Generationen an Krebsüberlebenden gut vertreten sind.

Die Angaben der Studienteilnehmer wurden mittels selbstberichteter Angaben (Patient-reported-outcomes; PROs) erhoben. Hierbei handelt es sich um subjektive Aussagen der Studienteilnehmer, welche die postalisch zugesendeten Fragebogen eigenständig zu Hause ausgefüllt haben. Aufgrund des Zeitraums nach der Krebsdiagnose besteht die Gefahr der Erinnerungsverzerrung (Recall-Bias) und das Risiko von zu hohen Angaben beispielsweise bei den Lebensstilfaktoren wie der körperlichen Aktivität (over-reporting). Gleichzeitig ist der hohe Nutzen von PROs unumstritten (Smith et al. 2016) und das Mittel der Wahl, wenn es um die Erhebung von Lebensqualität geht, da diese zwar subjektive Aussagen beinhalten, aber ausschließlich mit standardisierten und validierten Fragebogeninstrumenten arbeiten. Die Antworten der CAESAR-Teilnehmer liefern einen wertvollen Beitrag zur Lebensqualität und vielen weiteren Aspekten bezüglich Cancer Survivorship.

4.3. Kardiovaskuläre Erkrankungen bei Langzeitüberlebenden mit Kolorektalkarzinom mit und ohne Chemotherapie

Im Rahmen der CAESAR-Studie wurden bevölkerungsbezogene Daten zu kardiovaskulären Erkrankungen, Behandlungsangaben, weiteren Komorbiditäten und Lebensstilfaktoren von Langzeitkrebsüberlebenden eines Kolorektalkarzinoms erhoben. Zum Zeitpunkt der ersten Befragung befanden sich die 1.126 Teilnehmer durchschnittlich acht Jahre nach Krebsdiagnose, bei der zweiten Befragung mit noch 486 Teilnehmern waren es durchschnittlich 16 Jahre nach Diagnose.

Die Ergebnisse der ersten Befragung zeigen, dass nach der Krebsdiagnose knapp 13% der KRK-Überlebenden ohne CTx an mindestens einer der vier erhobenen kardiovaskulären Erkrankungen litt. Mit einer CTx waren es 9,6%. Die Werte liegen deutlich unter den berichteten Inzidenzraten von Kenzik et al. (2018), welche in einem vergleichbaren Beobachtungszeitraum von MD 8 Jahren von 57% der Teilnehmer mit einer kardiovaskulären Erkrankung sprach. Durchgängig zeigte sich, dass die Inzidenz von KVEs bei den Teilnehmern ohne CTx höher lag. Die Angaben zum Herzinfarkt lagen mit 1,5%-2,7% am unteren Rand der im eigenständigen systematischen Review (Weißer et al. 2021) berichteten Inzidenzrange von 2%-57% und war vergleichbar mit den Ergebnissen von Dyhl-Polk et al. (2020b) und Kwakman et al. (2017). Die Angaben zur KHK lagen in der CAESAR-Studie bei den Teilnehmern mit einer CTx geringfügig höher als bei denen ohne eine CTx (5,8% vs. 5,5%). Im systematischen Review konnte die KHK nicht als eigenständige Kategorie beschrieben werden. Eine Herzinsuffizienz lag bei den Teilnehmern der CAESAR-Studie zwischen 2,5%-4,5%. Auch diese Angaben liegen um unteren Rand der in anderen Arbeiten des systematischen Reviews angegebenen Werte (0,1%-55,9%).

In der zweiten Befragung waren ca. 43% der KRK-Überlebenden ohne eine CTx von mindestens einer der acht erhobenen kardiovaskulären Erkrankungen betroffen. Bei den Überlebenden mit CTx waren es knapp 41%. Bei den einzelnen Erkrankungen waren die

Teilnehmer ohne CTx häufiger von Herzinsuffizienz betroffen (7,2% vs. 4,0%), sowie einer KHE (3,8% vs. 2,4%) und von Hypertonie (35,0 vs. 26,1%). Für die HKE und die Hypertonie gab es im systematischen Review keine Vergleichswerte für KRK-Überlebende. Generell gaben die Krebsüberlebenden mit einer CTx häufiger einen Schlaganfall (4,8% vs. 3,8%), eine KHK (6,4% vs. 6,0%), eine Arrhythmie (8,9% vs. 7,4%) sowie eine Thrombose (5,0 vs. 3,1%) an. Die Angaben der CAESAR-Teilnehmer zur Arrhythmie liegen am oberen Rand der im systematischen Review berichteten Inzidenzrange von 0,2%-8,0%, jedoch stammen die Angaben von Teilnehmern, die maximal 12 Monate nach Diagnose untersucht wurden. Die Werte zur Thrombose, der im systematischen Review am häufigsten identifizierten KVE bei KRK-Überlebenden, lagen bei den CAESAR-Teilnehmern im unteren Drittel und waren vergleichbar mit den Daten der Studien, die einen Beobachtungszeitraum von 24-36 Monaten abdeckte (Choi et al. 2011; Kahn et al. 2010; Patel et al. 2020; Walker et al. 2014).

Bei den erhobenen Daten handelt es sich um selbstberichtete Angaben der Studienteilnehmer. Von einer Subgruppe an Teilnehmern aus der zweiten Befragungsrunde (n=312) wurden die Angaben zum Erhalt einer Chemotherapie und zu den kardiovaskulären Erkrankungen mit denen der behandelnden Ärzte verglichen. In Bezug auf die Angaben zur Chemotherapie hat sich eine starke Übereinstimmung innerhalb dieser Stichprobe ergeben ($K=0.83$), was dafür spricht, dass über zwei Drittel der Angaben (64%-81%) für reliabel gehalten werden können. In Bezug auf die kardiovaskulären Erkrankungen ergab sich ein anderes Bild. Hier berichteten die Ärzte in fast allen kardiovaskulären Erkrankungen von einer höheren Inzidenz als die Krebsüberlebenden (mit Ausnahme von Herzinfarkt und Herzinsuffizienz). Dies schlug sich auch in den Übereinstimmungswerten nieder, sodass die Prüfung der Angaben für Herzinsuffizienz keine Übereinstimmung ergab ($K= 0-.20$), für Hypertonie, Arrhythmie und Thrombose eine minimale Übereinstimmung ($K= .21-.39$), für KVE, Schlaganfall, KHK und Herzklappenerkrankung eine schwache Übereinstimmung ($K= .40-.59$) und für Herzinfarkt eine mittlere Übereinstimmung ($K= .60-.79$). Die Angaben der Teilnehmer lassen demnach darauf schließen, dass ein erhöhtes Risiko für Patienten mit einer CTx nur für eine KHK,

Herzinsuffizienz oder Thrombose besteht. Die Angaben der Ärzte deuten jedoch darauf hin, dass dies bei Schlaganfall, KHK, Herzinsuffizienz, Herzklappenerkrankungen, Arrhythmie und Thrombose der Fall sein kann. Die Daten müssen vor dem Hintergrund der kleinen Stichprobe (Anzahl von Teilnehmern mit einer Chemotherapie $n=171$) und einer höheren Anzahl an Missings bei den Ärzten interpretiert werden. Die Angaben der Ärzte liefern jedoch Hinweise dafür, dass die tatsächliche Zahl an kardiovaskulären Erkrankungen deutlich höher liegen könnte als von den Krebsüberlebenden selbst berichtet wird.

Bei Betrachtung der Angaben ist generell zu bedenken, dass Krebspatienten, die an Krebsregister gemeldet werden und sich in einer solchen Studie engagieren, generell einen guten Allgemein- und Gesundheitszustand besitzen, sodass es hier zu einer Verzerrung kommen kann. Diese kann dadurch entstehen, dass Patienten mit einem schlechteren Allgemein- bzw. Gesundheitszustand sich nicht mehr in der Lage fühlen, den langen Fragebogen auszufüllen oder Personen mit einem schlechteren Zustand zwischenzeitlich verstorben sein können. Dass es sich bei den CAESAR-Teilnehmern um eine recht gesunde Studienpopulation handeln muss, zeigt sich auch an den Einordnung mit den anderen Studien des systematischen Reviews, da die Angaben der CAESAR-Teilnehmer über alle vergleichbaren Erkrankungen im unteren Drittel der berichteten Inzidenzrangs lag. Weiter zeigt sich auch bei der Betrachtung der Lebensstilfaktoren, dass die große Mehrheit einen gesunden BMI hat, körperlich sehr aktiv ist, nur wenige Raucher sind und der Alkoholkonsum moderat ist. Eine mögliche Erklärung für die niedrigere Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen bei den Teilnehmern mit einer Chemotherapie könnte darin begründet sein, dass Krebspatienten mit vorliegenden kardiovaskulären Erkrankungen weniger häufig eine Chemotherapie erhalten. Zum anderen besteht die Möglichkeit, dass die Teilnehmer mit kardiovaskulären Erkrankungen bereits verstorben sind und somit nur ein sehr gesunder Anteil an Langzeitkrebserlebenden abgebildet wird.

Die in dieser Dissertation berichteten Ergebnisse zu kardiovaskulären Erkrankungen bei Langzeitkrebsüberlebenden des KRKs tragen demnach dazu bei, wichtige Erkenntnisse über die Population von KRK-Überlebenden zu liefern. Die CAESAR-Studie bietet Daten über einen Beobachtungszeitraum von durchschnittlich acht bzw. 16 Jahren nach Krebsdiagnose, erhebt Komorbiditäten sowie relevante Lebensstilfaktoren und bietet zusätzlich einen Vergleich von kardiovaskulären Erkrankungen von Überlebenden mit und ohne Chemotherapie. Es ist enorm wichtig, die Bemühungen dieses Forschungszweiges weiter voranzutreiben, um für die ansteigende Population von Langzeitüberlebenden eines KRK eine bessere Versorgung gewährleisten zu können und frühzeitig den Einsatz von kardiotoxischen Substanzen sorgfältig abzuwägen (Naaktgeboren et al. 2017). Zukünftige Studien können ggf. mithilfe von Abgleichen mit Krankenversicherungsdaten, elektronischen Patientenakten (ePA) oder Arztbriefen die Vollständigkeit und die Qualität der Angaben zu den vorliegenden Komorbiditäten erhöhen, da besonders in älteren Populationen das Risiko bestehen kann, dass nicht alle Komorbiditäten korrekt angegeben werden oder aufgrund des zeitlichen Abstands nicht mehr im Gedächtnis präsent sind. Zudem hat sich jedoch gezeigt, dass die Krebsüberlebenden über deutlich mehr Wissen in Bezug über die Prävalenz von kardiovaskulären Komorbiditäten verfügen, über die den Ärzten aufgrund des zeitlichen Abstandes, Praxis- oder Hausarztwechsels möglicherweise keine Unterlagen mehr zu vorlagen.

4.4. Schlussfolgerungen

Das Ziel dieser Dissertation war es zum einen, mithilfe eines systematischen Literaturreviews die Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei Überlebenden eines Kolorektalkarzinoms nach Erhalt einer Chemotherapie zu beschreiben und besonders den Aspekt der Spät- und Langzeiteffekte zu beleuchten, da bislang in der Literatur nur wenig krebsartspezifische Studienergebnisse berichtet werden und Daten zu Krebsüberlebenden mehr als ein Jahr nach Krebsdiagnose selten sind. Zum anderen wurden im Rahmen der eigenständig koordinierten bevölkerungsbezogenen Beobachtungsstudie das Vorliegen und das Risiko für die Diagnose einer kardiovaskulären Erkrankung in Abhängigkeit vom Erhalt einer Chemotherapie bei Überlebenden eines Kolorektalkarzinoms untersucht.

Der systematische Review zu kardiovaskulären Spätfolgen der Tumortherapie stellt die bislang erste systematische Übersichtsarbeit dar, welche sich spezifisch mit kardiovaskulären Folgen der Chemotherapie bei Überlebenden eines Kolorektalkarzinoms beschäftigt. Mithilfe des Reviews konnte die Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen und kardiotoxischen Folgen bei KRK-Überlebenden beschrieben werden. Gleichzeitig hat die Arbeit auch verdeutlicht, dass es für die wachsende Bevölkerung von Langzeitüberlebenden, zu denen Patienten mit Kolorektalkarzinom gehören, noch viel Verbesserungsbedarf besteht. Dieser besteht zum einen darin, das Verständnis für die hohe Anzahl an möglichen kardiovaskulären Erkrankungen, die als Folge einer Chemotherapie mit 5-Fluoruracil entstehen können, zu erweitern. Trotz jahrzehntelangem Einsatz sind die Wirkmechanismen nicht vollständig erforscht und in der Literatur finden sich nach wie vor Formulierungen, dass das Thema Kardiotoxizität „traditionell“ keine große Beachtung findet. Aufgrund der wachsenden Population an Überlebenden eines Kolorektalkarzinoms, welche mit einer oder mehrerer kardiotoxischer Substanzen behandelt werden, und vor dem Hintergrund der alternden Bevölkerung (mit vorliegenden kardiovaskulären Erkrankungen) ist es jedoch zwingend notwendig, dieser Thematik mehr Beachtung zu schenken. Zum anderen besteht großer Bedarf an einer strukturierten und systematischen Erfassung von Behandlungsangaben,

Komorbiditäten und Lebensstilfaktoren, die einen entscheidenden Einfluss auf das Auftreten von kardiotoxischen Effekten haben können, jedoch lange Zeit gar nicht oder erst seit kurzem konsequent erfasst werden. Ohne eine systematische Erfassung dieser Angaben ist auch eine Analyse der Spätfolgen und Langzeiteffekten nur schwer möglich. Dies schlägt sich auch in den Angaben zur Inzidenz der verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen nieder, die größtenteils sehr hohe Spannweiten aufweisen. Bei den sieben in den Review eingeschlossenen Studien, die sich mit „Spätfolgen“ oder „Langzeiteffekten“ beschäftigen (>1 Jahr nach Krebsdiagnose), lag der Beobachtungszeitraum zwischen 15-32 Monaten. Nur eine Studie untersuchte KRK-Überlebende mit einem Median von 8 Jahren nach Krebsdiagnose, sodass hier noch ein sehr hoher Bedarf an Studien mit einem Beobachtungszeitraum >2 Jahre besteht.

Um kardiotoxische Effekte und kardiovaskuläre Erkrankungen in Zusammenhang mit der Chemotherapie bei KRK-Patienten besser beschreiben zu können gibt es mehrere Ansätze. An erster Stelle bedarf es mehr Forschung zu den einzelnen Tumorarten, da diese in der Entstehungsweise und Behandlung deutliche Unterschiede aufweisen, und ein Mangel an ausreichend Studien zu einzelnen Tumoren, in diesem Fall Kolorektalkarzinom, besteht. Die Qualität der Angaben zu den eingesetzten Chemotherapieschemata war zwischen den in den eigenständigen systematischen Review eingeschlossenen Studien sehr unterschiedlich. Die Mehrzahl der Studien beschreibt, dass eine oder mehrere Substanzen in der chemotherapeutischen Behandlung der Studienpopulation angewandt wurden, aber in den Ergebnissen erfolgte keine Differenzierung nach der jeweiligen Substanz. Fünf der Studien machen keine Angabe nach welchen Chemotherapieschemata die Behandlung erfolgte (Choi et al. 2011; Kahn et al. 2010; Patel et al. 2020; Riedl et al. 2017; Walker et al. 2014). Hier bedarf es einer deutlich strukturierteren und vollständigeren Beschreibung der Behandlungsangaben, um langfristig den Wirkmechanismus besser zu verstehen oder eventuelle Rückschlüsse auf einzelne Substanzen oder Schemata ziehen zu können. Zusätzlich müssen auch Angaben zu den Komorbiditäten und Lebensstilfaktoren vollständiger

dokumentiert werden, um besonders bei den Spätfolgen einen Einfluss anderer Faktoren eingrenzen zu können. Um eine bessere Abgrenzung der 5-FU-induzierten Kardiotoxizität und präzisere Angaben zur Inzidenz zu erreichen, sollte ähnlich wie bei der Anthrazyklin-induzierten Kardiotoxizität (Cai et al. 2019), eine klare und systematische Unterteilung in akute, frühe und späte kardiotoxische Ereignisse vorgenommen werden. In klinischen Studien sollte bewusst der CTCAE ab Version 4 eingesetzt werden, um alle kardiovaskulären Effekte adäquat abbilden und beschreiben zu können.

Ein Großteil des Wissens zu kardiotoxischen Folgen der Chemotherapie stammt aus klinischen Studien und dem Verständnis, dass diese nur in akuter Form während der Behandlung mit den kardiotoxischen Substanzen auftreten können. Es besteht ein Mangel an bevölkerungsbezogenen Daten zu kardiovaskulären Erkrankungen von Überlebenden eines Kolorektalkarzinoms nach einer Chemotherapie, welche unter Berücksichtigung von Behandlungsangaben, Komorbiditäten und anderen Lebensstilfaktoren systematisch erfasst und untersucht wurden. Mithilfe der im Rahmen der bevölkerungsbezogenen CAESAR-Studie erhobenen Daten war es möglich, die kardiovaskulären Erkrankungen von KRK-Überlebenden >8 Jahre und >16 Jahre nach Krebsdiagnose in Abhängigkeit des Erhalts einer Chemotherapie zu beschreiben.

Nach wie vor ist es jedoch eine Herausforderung, Informationen zu Spätfolgen und Langzeiteffekten auf Bevölkerungsebene zu erheben (Miller et al. 2019). Der hohe Nutzen aus den Therapieerfolgen, welche von den Patienten bzw. Überlebenden selbst dokumentiert werden, ist unumstritten und stellt einen wichtigen Baustein für die Zukunft dar (Smith et al. 2016). Gleichzeitig befinden sich diese Konzepte noch in der Aufbauphase und es bedarf einer strukturierten Förderung, um Informationen zu Spätfolgen und Langzeiteffekten mithilfe von Informationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und weiteren PROs mit den Daten populationsbasierter Krebsregister datenschutzkonform zu verlinken (Smith et al. 2016). In Bezug auf Langzeit- und Spätfolgen sollten verstärkt PROs zum Einsatz kommen, da mittlerweile belegt werden konnte, dass PROs die Symptome der Patienten durchaus

zutreffender beschreiben können als es durch die Erfassung durch den behandelnden Arzt möglich ist (Gordon und Chen 2017). Jedoch muss auch hier noch ein Umdenken erfolgen, da die meisten der aktuell verfügbaren Fragebögen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und anderer Langzeitaspekte besonders für Krebsüberlebende ohne eine aktive Krebserkrankung nicht passend sind (van Leeuwen et al. 2018). Dies betrifft besonders die krebsartspezifischen Module, die akute, behandlungsbedingte Symptome wie beispielsweise das Erbrechen abfragen, welche außerhalb der Behandlungsphase und bei der Population an Langzeitüberlebenden jedoch längst nicht mehr relevant sind. Erfreulicherweise ist hier bereits ein Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität von Krebsüberlebenden in Arbeit (van Leeuwen et al. 2018).

Langfristig sollte unbedingt die Förderung von anwendungsnahen Daten und der datenschutzkonformen Weiterentwicklung der Verlinkung von Krebsregister- und Krankenkassendaten verstärkt werden, um eine systematische und qualitativ hochwertige Erfassung von kardiovaskulären Spät- und Langzeitfolgen zu ermöglichen (Behrendt et al. 2017; Ruppert et al. 2016). Ein kürzlich veröffentlichtes Empfehlungspapier der Arbeitsgruppe „Langzeitüberlebende nach Krebs“ im Rahmen des 2018 in Deutschland initiierten Nationalen Krebsplans (Arbeitsgruppe für Langzeitüberlebende nach Krebs, 2021) weist noch mal deutlich auf die aktuell bestehenden Wissenslücken u. a. zum quantitativen Risiko von Spät- und Langzeitfolgen unter Differenzierung nach Tumorart, Behandlung, Zeit seit der Diagnose, Alter und weiteren Faktoren hin. Diese gelten sowohl für Deutschland als auch für weitere Länder (Gallicchio et al. 2021; Jacobsen et al. 2016; Lagergren et al. 2019). Weiter beschreiben die Autoren der Arbeitsgruppe, dass Langzeitverläufe aktuell in deutschen Krebsregistern nicht strukturiert erfasst werden und auch eine Zusammenführung von verschiedenen Datensätzen, beispielsweise von Krebsregistern, Krankenversicherungen oder Krankenhausdiagnosen, aufgrund der unterschiedlichen Datenschutzbestimmungen in Deutschland bislang vor vielen Herausforderungen steht. Hierzu sind jedoch bereits einige Gesetzesentwürfe auf den Weg gebracht worden, welche u.a. zur Zusammenführung der

klinischen und epidemiologischen Krebsregisterdaten beitragen, eine Einführung der elektronischen Patientenakte (ePA) ermöglichen und auch grenzüberschreitende Projekte der Gesundheits- und Versorgungsforschung fördern sollen. Auch wenn man sich bewusst machen muss, dass noch einige Jahre vergehen werden bis die Datengrundlage zur Erforschung von Langzeit- und Spätfolgen nach Krebs ausreichend ist, wurden mithilfe dieser Maßnahmen zumindest eine wichtige Grundlage für die wachsende Population an Krebsüberlebenden geschaffen und ein entscheidendes Signal gesetzt.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Das Kolorektalkarzinom stellt weltweit die dritthäufigste Krebserkrankung dar. Die Zahl an Überlebenden nach einem Kolorektalkarzinom liegt alleine in den USA bei 1,5 Millionen und soll weiter deutlich ansteigen. Seit Jahrzehnten werden kardiotoxische Substanzen wie 5-Fluorouracil zur Behandlung eingesetzt und gleichzeitig sind die kardiotoxischen Effekte und Wirkmechanismen noch unzureichend erforscht. Zudem werden kardiovaskuläre Spätfolgen oder Langzeitschäden durch die Chemotherapie nicht systematisch erfasst, sodass hier wichtige Wissenslücken bestehen.

Das Ziel dieser Dissertation war es zum einen, mithilfe eines systematischen Literaturreviews die Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei Überlebenden eines Kolorektalkarzinoms nach Erhalt einer Chemotherapie zu beschreiben und den Aspekt der Spät- oder Langzeiteffekte zu beleuchten, da in der bisherigen Literatur die Studienergebnisse nur selten nach Krebsart differenziert berichtet werden und Daten >1 Jahre nach Diagnose selten sind. Mithilfe des systematischen Reviews wurden 28 Publikationen identifiziert, welche die Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen nach Chemotherapie bei Überlebenden eines Kolorektalkarzinoms beschreiben. Die Gesamtinzidenz aller berichteten kardiovaskulären Erkrankungen lag zwischen 0,1% und 57% und auch bei den Inzidenzen zu den einzelnen Erkrankungen waren die Spannweiten recht hoch. Dieses Phänomen findet sich auch zu großen Teilen in vergleichbaren Übersichtsarbeiten bei Fluoropyrimidin-induzierter Kardiotoxizität und erklärt sich hauptsächlich durch unterschiedliche Definition und Erhebungsmethoden. Am häufigsten wurde über die venöse Thromboembolie berichtet (0,1%-24%). Darauf folgten Angina pectoris (1%-9%), Herzinsuffizienz (0,1%-55%), Myokardinfarkt (2%-7%), allgemeine Kardiotoxizität (2%-15%) sowie Arrhythmie (0,2%-8%). Seltener wurde von plötzlichem Tod / Herzstillstand (0,2%-1%) sowie Dyspnoe (1%-3%) berichtet. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass es eines strukturierten und systematischen Ansatzes bedarf, um zukünftig die kardiovaskulären Spät- und Langzeitfolgen von Überlebenden eines Kolorektalkarzinoms besser zu erheben und zu verstehen.

Zum anderen wurde im Rahmen der eigenständig koordinierten bevölkerungsbezogenen Beobachtungsstudie die Inzidenz und das Risiko für die Diagnose einer kardiovaskulären Erkrankung in Abhängigkeit vom Erhalt einer Chemotherapie bei Überlebenden eines Kolorektalkarzinoms untersucht. In der ersten Befragung befanden sich die Krebsüberlebenden durchschnittlich acht Jahre nach Krebsdiagnose und ca. 11% berichteten zu diesem Zeitpunkt von mindestens einer kardiovaskulären Erkrankung. Die Teilnehmer ohne eine Chemotherapie berichten etwas häufiger von kardiovaskulären Erkrankungen wie Schlaganfall, Herzinfarkt oder einer Herzinsuffizienz als Teilnehmer mit einer Chemotherapie. Eine koronare Herzerkrankung lag häufiger bei Teilnehmern mit Chemotherapie vor (5,8% vs. 5,5%). Insgesamt waren die Inzidenzraten jedoch vergleichsweise niedrig: 2,5%-5,5% ohne Chemotherapie und 1,9%-5,8% mit Chemotherapie. In der zweiten Befragung (durchschnittlich 16 Jahre nach Krebsdiagnose) gaben ca. 41% der Überlebenden eines Kolorektalkarzinoms eine kardiovaskuläre Erkrankung an. Die Teilnehmer ohne Chemotherapie gaben häufiger eine Herzinsuffizienz (7,2% vs. 4,0%), Herzklappenerkrankung (3,8% vs. 2,4%) und eine Hypertonie (35,0 vs. 26,1%) an, während Teilnehmer mit Chemotherapie häufiger von einem Schlaganfall (4,8% vs. 3,8%), einer KHK (6,4% vs. 6,0%), einer Arrhythmie (8,9% vs. 7,4%) oder einer Thrombose (5,0% vs. 3,1%) berichteten. Aussagen über ein reduziertes oder erhöhtes Risiko konnte aufgrund fehlender statistischer Signifikanz nicht getroffen werden.

Diese Dissertation fasst den aktuellen Stand zu kardiovaskulären Spät- und Langzeitfolgen nach einer Chemotherapie bei Überlebenden eines Kolorektalkarzinoms zusammen. Weiter liefert sie wertvolle Hinweise, wie die systematische Erfassung von kardiovaskulären Langzeit- und Spätfolgen der Tumorthherapie verbessert und die Versorgung der steigenden Zahl an Überlebenden des Kolorektalkarzinoms besser gestaltet werden kann. Weitere Studien sind notwendig um das Wissen zu kardiovaskulären Spät- und Langzeitfolgen zu erweitern und damit diesem komplexen Thema gerecht zu werden.

6. LITERATUR

- Anand, A. J. (1994). **Fluorouracil cardiotoxicity**. *Ann Pharmacother* 28 (3), 374-378, doi: 10.1177/106002809402800314.
- Arbeitsgruppe "Langzeitüberleben nach Krebs" im Nationalen Krebsplan (2021). **Empfehlungspapier der Unterarbeitsgruppe "Datenerhebung und Datenanalyse"** (Arndt, V., Hilgendorf, I., Kaatsch, P.). Bundesministerium für Gesundheit, Berlin. Online abrufbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/N/Nationaler_Krebsplan/Empfehlungspapier_UAG_Daten_AG_LONKO_bf.pdf
- Arndt, V., Koch-Gallenkamp, L., Jansen, L., Bertram, H., Eberle, A., Holleczeck, B., Schmid-Höpfner, S., Waldmann, A., Zeissig, S. R. und Brenner, H. (2017). **Quality of life in long-term and very long-term cancer survivors versus population controls in Germany**. *Acta Oncol* 56 (2), 190-197, doi: 10.1080/0284186x.2016.1266089.
- Balloni, L., Porta, C., Rossi, S., Gola, A., Pugliese, P., Ferrari, S., Bovio, A., Danova, M. und Riccardi, A. (2000). **Left ventricular function in colon cancer patients receiving adjuvant fluoro-folate chemotherapy: an echocardiographic study**. *Oncol Rep* 7 (4), 887-890.
- Behrendt, C. A., Heidemann, F., Rieß, H. C., Stoberock, K. und Debus, S. E. (2017). **Registry and health insurance claims data in vascular research and quality improvement**. *Vasa* 46 (1), 11-15, doi: 10.1024/0301-1526/a000589.
- Bellizzi, K. M. und Rowland, J. H. (2007). **Role of comorbidity, symptoms and age in the health of older survivors following treatment for cancer**. *Aging Health* 3 (5), 625-635, doi: 10.2217/1745509x.3.5.625.
- Benavides, M., Pericay, C., Valladares-Ayerbes, M., Gil-Calle, S., Massuti, B., Aparicio, J., Duenas, R., Gonzalez-Flores, E., Carrato, A., Marcuello, E., Gomez, A., Cabrera, E., Queralt, B., Gomez, M. J., Guasch, I., Etxeberria, A., Alfaro, J., Campos, J. M., Reina, J. J. und Aranda, E. (2012). **Oxaliplatin in combination with infusional 5-fluorouracil as first-line chemotherapy for elderly patients with metastatic colorectal cancer: a phase II study of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors**. *Clin Colorectal Cancer* 11 (3), 200-206, doi: 10.1016/j.clcc.2012.01.003.
- Bozkaya, Y., Özdemir, N., Erdem, G. U., Demirci, N. S., Yazıcı, O., Hocasade, C. und Zengin, N. (2018). **Mortality risk analysis of asymptomatic and symptomatic venous thromboembolism in patients with metastatic colorectal cancer**. *J Cancer Res Ther* 14 (6), 1330-1335, doi: 10.4103/0973-1482.188441.
- Brenner, H., Kloor, M. und Pox, C. P. (2014). **Colorectal cancer**. *The Lancet* 383 (9927), 1490-1502, doi: 10.1016/s0140-6736(13)61649-9.

- Brenner, H., Schrotz-King, P., Holleczeck, B., Katalinic, A. und Hoffmeister, M. (2016). **Declining Bowel Cancer Incidence and Mortality in Germany**. *Dtsch Arztebl Int* 113 (7), 101-106, doi: 10.3238/arztebl.2016.0101.
- Cai, F., Luis, M. A. F., Lin, X., Wang, M., Cai, L., Cen, C. und Biskup, E. (2019). **Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: Preventive strategies and treatment**. *Mol Clin Oncol* 11 (1), 15-23, doi: 10.3892/mco.2019.1854.
- Canouï-Poitrine, F., Lièvre, A., Dayde, F., Lopez-Trabada-Ataz, D., Baumgaertner, I., Dubreuil, O., Brunetti, F., Coriat, R., Maley, K., Pernot, S., Tournigand, C., Hagege, M., Aparicio, T., Paillaud, E. und Bastuji-Garin, S. (2019). **Inclusion of Older Patients with Cancer in Clinical Trials: The SAGE Prospective Multicenter Cohort Survey**. *Oncologist* 24 (12), e1351-e1359, doi: 10.1634/theoncologist.2019-0166.
- Cen, P., Liu, C. und Du, X. L. (2012). **Comparison of toxicity profiles of fluorouracil versus oxaliplatin regimens in a large population-based cohort of elderly patients with colorectal cancer**. *Ann Oncol* 23 (6), 1503-1511, doi: 10.1093/annonc/mdr449.
- Centers for Disease Control and Prevention (2011). **Centers for Disease Control and Prevention. Healthy aging: helping people to live long and productive lives and enjoy a good quality of life - At a glance 2011**. Available at <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/22022> (
- Chan, A. T. und Giovannucci, E. L. (2010). **Primary prevention of colorectal cancer**. *Gastroenterology* 138 (6), 2029-2043 e2010, doi: 10.1053/j.gastro.2010.01.057.
- Choi, S., Lee, K. W., Bang, S. M., Kim, S., Lee, J. O., Kim, Y. J., Kim, J. H., Park, Y. S., Kim, D. W., Kang, S. B., Kim, J. S., Oh, D. und Lee, J. S. (2011). **Different characteristics and prognostic impact of deep-vein thrombosis / pulmonary embolism and intraabdominal venous thrombosis in colorectal cancer patients**. *Thromb Haemost* 106 (6), 1084-1094, doi: 10.1160/th11-07-0505.
- Chung, R., Ghosh, A. K. und Banerjee, A. (2018). **Cardiotoxicity: precision medicine with imprecise definitions**. *Open Heart* 5 (2), e000774, doi: 10.1136/openhrt-2018-000774.
- Costanzo, E. S., Ryff, C. D. und Singer, B. H. (2009). **Psychosocial adjustment among cancer survivors: findings from a national survey of health and well-being**. *Health Psychol* 28 (2), 147-156, doi: 10.1037/a0013221.
- Curigliano, G., Cardinale, D., Dent, S., Criscitiello, C., Aseyev, O., Lenihan, D. und Cipolla, C. M. (2016). **Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management**. *CA Cancer J Clin* 66 (4), 309-325, doi: 10.3322/caac.21341.
- de Forni, M., Malet-Martino, M. C., Jaillais, P., Shubinski, R. E., Bachaud, J. M., Lemaire, L., Canal, P., Chevreau, C., Carrié, D., Soulié, P. und et al. (1992). **Cardiotoxicity of**

- high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study.** *J Clin Oncol* 10 (11), 1795-1801, doi: 10.1200/jco.1992.10.11.1795.
- Deboever, G., Hiltrop, N., Cool, M. und Lambrecht, G. (2013). **Alternative treatment options in colorectal cancer patients with 5-fluorouracil- or capecitabine-induced cardiotoxicity.** *Clin Colorectal Cancer* 12 (1), 8-14, doi: 10.1016/j.clcc.2012.09.003.
- Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe und AWMF (2019). **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/> [abgerufen am: 19.07.2021]** (
- Drury, A., Payne, S. und Brady, A. M. (2017). **Cancer survivorship: Advancing the concept in the context of colorectal cancer.** *Eur J Oncol Nurs* 29, 135-147, doi: 10.1016/j.ejon.2017.06.006.
- Dyhl-Polk, A., Schou, M., Vistisen, K. K., Sillesen, A. S., Serup-Hansen, E., Faber, J., Klausen, T. W., Bojesen, S. E., Vaage-Nilsen, M. und Nielsen, D. L. (2020a). **Myocardial Ischemia Induced by 5-Fluorouracil: A Prospective Electrocardiographic and Cardiac Biomarker Study.** *Oncologist*, doi: 10.1002/onco.13536.
- Dyhl-Polk, A., Vaage-Nilsen, M., Schou, M., Vistisen, K. K., Lund, C. M., Kümler, T., Appel, J. M. und Nielsen, D. L. (2020b). **Incidence and risk markers of 5-fluorouracil and capecitabine cardiotoxicity in patients with colorectal cancer.** *Acta Oncol* 59 (4), 475-483, doi: 10.1080/0284186x.2019.1711164.
- Elmunzer, B. J., Hayward, R. A., Schoenfeld, P. S., Saini, S. D., Deshpande, A. und Waljee, A. K. (2012). **Effect of flexible sigmoidoscopy-based screening on incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** *PLoS Med* 9 (12), e1001352, doi: 10.1371/journal.pmed.1001352.
- Ewer, M. S. und Ewer, S. M. (2015). **Cardiotoxicity of anticancer treatments.** *Nat Rev Cardiol* 12 (9), 547-558, doi: 10.1038/nrcardio.2015.65.
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D. M., Forman, D. und Bray, F. (2015). **Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.** *Int J Cancer* 136 (5), E359-386, doi: 10.1002/ijc.29210.
- Feuerstein, M. (2007). **Optimizing cancer survivorship.** *J Cancer Surviv* 1 (1), 1-4, doi: 10.1007/s11764-006-0001-y.
- Flannery, M., Mohile, S. G., Dale, W., Arora, N. K., Azar, L., Breslau, E. S., Cohen, H. J., Dotan, E., Eldadah, B. A., Leach, C. R., Mitchell, S. A., Rowland, J. H. und Hurria, A. (2016). **Interventions to improve the quality of life and survivorship of older adults with**

- cancer: The funding landscape at NIH, ACS and PCORI.** *J Geriatr Oncol* 7 (4), 225-233, doi: 10.1016/j.jgo.2016.02.001.
- Folprecht, G., Seymour, M. T., Saltz, L., Douillard, J. Y., Hecker, H., Stephens, R. J., Maughan, T. S., Van Cutsem, E., Rougier, P., Mitry, E., Schubert, U. und Köhne, C. H. (2008). **Irinotecan/fluorouracil combination in first-line therapy of older and younger patients with metastatic colorectal cancer: combined analysis of 2,691 patients in randomized controlled trials.** *J Clin Oncol* 26 (9), 1443-1451, doi: 10.1200/jco.2007.14.0509.
- Francini, G., Petrioli, R., Lorenzini, L., Mancini, S., Armenio, S., Tanzini, G., Marsili, S., Aquino, A., Marzocca, G., Civitelli, S. und et al. (1994). **Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer.** *Gastroenterology* 106 (4), 899-906, doi: 10.1016/0016-5085(94)90748-x.
- François, E., Berdah, J. F., Chamorey, E., Lesbats, G., Teissier, E., Codoul, J. F., Badetti, J. L., Hébert, C. und Mari, V. (2008). **Use of the folinic acid/5-fluorouracil/irinotecan (FOLFIRI 1) regimen in elderly patients as a first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a Phase II study.** *Cancer Chemother Pharmacol* 62 (6), 931-936, doi: 10.1007/s00280-008-0681-2.
- Gallicchio, L., Tonorezos, E., de Moor, J. S., Elena, J., Farrell, M., Green, P., Mitchell, S. A., Mollica, M. A., Perna, F., Gottlieb Saiontz, N., Zhu, L., Rowland, J. und Mayer, D. K. (2021). **Evidence Gaps in Cancer Survivorship Care: A Report from the 2019 National Cancer Institute Cancer Survivorship Workshop.** *J Natl Cancer Inst* 113 (9), 1136-1142, doi: 10.1093/jnci/djab049.
- Gegechkori, N., Haines, L. und Lin, J. J. (2017). **Long-Term and Latent Side Effects of Specific Cancer Types.** *Med Clin North Am* 101 (6), 1053-1073, doi: 10.1016/j.mcna.2017.06.003.
- Goldberg, R. M., Tabah-Fisch, I., Bleiberg, H., de Gramont, A., Tournigand, C., Andre, T., Rothenberg, M. L., Green, E. und Sargent, D. J. (2006). **Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer.** *J Clin Oncol* 24 (25), 4085-4091, doi: 10.1200/jco.2006.06.9039.
- Gordon, B. E. und Chen, R. C. (2017). **Patient-reported outcomes in cancer survivorship.** *Acta Oncol* 56 (2), 166-173, doi: 10.1080/0284186X.2016.1268265.
- Grandi, A. M., Pinotti, G., Morandi, E., Zanzi, P., Bulgheroni, P., Guasti, L., Bertolini, A. und Venco, A. (1997). **Noninvasive evaluation of cardiotoxicity of 5-fluorouracil and low doses of folinic acid: a one-year follow-up study.** *Ann Oncol* 8 (7), 705-708.
- Groehs, R. V., Negrao, M. V., Hajjar, L. A., Jordão, C. P., Carvalho, B. P., Toschi-Dias, E., Andrade, A. C., Hodas, F. P., Alves, M., Sarmiento, A. O., Testa, L., Hoff, P. M. G., Negrao, C. E. und Filho, R. K. (2020). **Adjuvant Treatment with 5-Fluorouracil and Oxaliplatin Does Not Influence Cardiac Function, Neurovascular Control, and**

- Physical Capacity in Patients with Colon Cancer.** *Oncologist* 25 (12), e1956-e1967, doi: 10.1634/theoncologist.2020-0225.
- Hamblin, T. J., Sadullah, S., Williamson, P., Stevenson, J., Oskam, R., Palmer, P. und Franks, C. R. (1993). **A phase-III study of recombinant interleukin 2 and 5-fluorouracil chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer.** *Br J Cancer* 68 (6), 1186-1189.
- Hanna, N., Bikov, K. A., McNally, D., Onwudiwe, N. C., Dalal, M. und Mullins, C. D. (2012). **Impact of venous thromboembolism on mortality of elderly Medicare patients with stage III colon cancer.** *Oncologist* 17 (9), 1191-1197, doi: 10.1634/theoncologist.2012-0093.
- Hee, Y. J., Bang, C. S., Baik, G. H., Shin, I. S., Suk, K. T., Park, T. Y. und Kim, D. J. (2016). **Association between ischemic heart disease and colorectal neoplasm: a systematic review and meta-analysis.** *Springerplus* 5 (1), 1664, doi: 10.1186/s40064-016-3349-0.
- Herrmann, J., Lerman, A., Sandhu, N. P., Villarraga, H. R., Mulvagh, S. L. und Kohli, M. (2014). **Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology.** *Mayo Clin Proc* 89 (9), 1287-1306, doi: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013.
- Hewitson, P., Glasziou, P. P., Irwig, L., Towler, B. und Watson, E. (2007). **Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*, doi: 10.1002/14651858.CD001216.pub2.
- Hewitt, M., Greenfield, S. und Stovall, E. (2005). **From cancer patient to cancer survivor: lost in transition** (Washington, DC).
- Holubec, L., Topolcan, O., Finek, J., Salvét, J., Svoboda, T., Svobodova, S., Mrazkova, P. und Ludvikova, M. (2007). **Dynamic monitoring of cardio-specific markers and markers of thyroid gland function in cancer patients - A pilot study.** *Anticancer Research* 27 (4A), 1883-1886.
- Howlander, N., Noone, A. M., Krapcho, M., Miller, D., Brest, A., Yu, M., Ruhl, J., Tatalovich, Z., Mariotto, A., Lewis, D. R., Chen, H. S., Feuer, E. J. und Cronin, K. A. (2019). **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016.** https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/, based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019.
- IMPACT-Investigators (1995). **Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer.** *Lancet* 345 (8955), 939-944.
- Islami, F., Goding Sauer, A., Miller, K. D., Siegel, R. L., Fedewa, S. A., Jacobs, E. J., McCullough, M. L., Patel, A. V., Ma, J., Soerjomataram, I., Flanders, W. D., Brawley, O. W., Gapstur, S. M. und Jemal, A. (2018). **Proportion and number of cancer cases**

- and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States.** *CA Cancer J Clin* 68 (1), 31-54, doi: 10.3322/caac.21440.
- Itatani, Y., Kawada, K. und Sakai, Y. (2018). **Treatment of Elderly Patients with Colorectal Cancer.** *Biomed Res Int* 2018, 2176056, doi: 10.1155/2018/2176056.
- Jacobs, L. A. und Shulman, L. N. (2017). **Follow-up care of cancer survivors: challenges and solutions.** *The Lancet Oncology* 18 (1), e19-e29, doi: 10.1016/s1470-2045(16)30386-2.
- Jacobsen, P. B., Rowland, J. H., Paskett, E. D., Van Leeuwen, F., Moskowitz, C., Katta, S., Wollins, D. und Robison, L. L. (2016). **Identification of Key Gaps in Cancer Survivorship Research: Findings From the American Society of Clinical Oncology Survey.** *J Oncol Pract* 12 (3), 190-193, doi: 10.1200/jop.2015.009258.
- Jansen, L., Koch, L., Brenner, H. und Arndt, V. (2010). **Quality of life among long-term (≥5 years) colorectal cancer survivors--systematic review.** *Eur J Cancer* 46 (16), 2879-2888, doi: 10.1016/j.ejca.2010.06.010.
- Jensen, S. A., Hasbak, P., Mortensen, J. und Sorensen, J. B. (2010). **Fluorouracil induces myocardial ischemia with increases of plasma brain natriuretic peptide and lactic acid but without dysfunction of left ventricle.** *J Clin Oncol* 28 (36), 5280-5286, doi: 10.1200/jco.2009.27.3953.
- Jensen, S. A. und Sorensen, J. B. (2012). **5-fluorouracil-based therapy induces endovascular injury having potential significance to development of clinically overt cardiotoxicity.** *Cancer Chemother Pharmacol* 69 (1), 57-64, doi: 10.1007/s00280-011-1669-x.
- Jensen, S. A. und Sørensen, J. B. (2006). **Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine.** *Cancer Chemother Pharmacol* 58 (4), 487-493, doi: 10.1007/s00280-005-0178-1.
- Jones, R. L. und Ewer, M. S. (2006). **Cardiac and cardiovascular toxicity of nonanthracycline anticancer drugs.** *Expert Rev Anticancer Ther* 6 (9), 1249-1269, doi: 10.1586/14737140.6.9.1249.
- Kahn, K. L., Adams, J. L., Weeks, J. C., Chrischilles, E. A., Schrag, D., Ayanian, J. Z., Kiefe, C. I., Ganz, P. A., Bhoopalam, N., Potosky, A. L., Harrington, D. P. und Fletcher, R. H. (2010). **Adjuvant chemotherapy use and adverse events among older patients with stage III colon cancer.** *JAMA* 303 (11), 1037-1045, doi: 10.1001/jama.2010.272.
- Kanduri, J., More, L. A., Godishala, A. und Asnani, A. (2019). **Fluoropyrimidine-Associated Cardiotoxicity.** *Cardiol Clin* 37 (4), 399-405, doi: 10.1016/j.ccl.2019.07.004.

- Kenzik, K. M., Balentine, C., Richman, J., Kilgore, M., Bhatia, S. und Williams, G. R. (2018). **New-Onset Cardiovascular Morbidity in Older Adults With Stage I to III Colorectal Cancer**. *J Clin Oncol*, Jco2017749739, doi: 10.1200/jco.2017.74.9739.
- Khorana, A. A., Francis, C. W., Culakova, E., Kuderer, N. M. und Lyman, G. H. (2007). **Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy**. *J Thromb Haemost* 5 (3), 632-634, doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x.
- Kiserud, C. E., Dahl, A. A. und Fosså, S. D. (2018). **Cancer Survivorship in Adults**. *Recent Results Cancer Res* 210, 123-143, doi: 10.1007/978-3-319-64310-6_8.
- Koene, R. J., Prizment, A. E., Blaes, A. und Konety, S. H. (2016). **Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer**. *Circulation* 133 (11), 1104-1114, doi: 10.1161/circulationaha.115.020406.
- Kosmas, C., Kallistratos, M. S., Kopterides, P., Syrios, J., Skopelitis, H., Mylonakis, N., Karabelis, A. und Tsavaris, N. (2008). **Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration; a prospective study**. *J Cancer Res Clin Oncol* 134 (1), 75-82, doi: 10.1007/s00432-007-0250-9.
- Kwakman, J. J., Simkens, L. H., Mol, L., Kok, W. E., Koopman, M. und Punt, C. J. (2017). **Incidence of capecitabine-related cardiotoxicity in different treatment schedules of metastatic colorectal cancer: A retrospective analysis of the CAIRO studies of the Dutch Colorectal Cancer Group**. *Eur J Cancer* 76, 93-99, doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.009.
- Labianca, R., Beretta, G., Clerici, M., Frascini, P. und Luporini, G. (1982). **Cardiac toxicity of 5-fluorouracil: a study on 1083 patients**. *Tumori* 68 (6), 505-510.
- Lagergren, P., Schandl, A., Aaronson, N. K., Adami, H. O., de Lorenzo, F., Denis, L., Faithfull, S., Liu, L., Meunier, F. und Ulrich, C. (2019). **Cancer survivorship: an integral part of Europe's research agenda**. *Mol Oncol* 13 (3), 624-635, doi: 10.1002/1878-0261.12428.
- Landis, J. R. und Koch, G. G. (1977). **The measurement of observer agreement for categorical data**. *Biometrics* 33 (1), 159-174.
- Leicher, L. W., de Graaf, J. C., Coers, W., Tascilar, M. und de Groot, J. W. (2017). **Tolerability of Capecitabine Monotherapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Real-World Study**. *Drugs R D* 17 (1), 117-124, doi: 10.1007/s40268-016-0154-8.
- Lembersky, B. C., Wieand, H. S., Petrelli, N. J., O'Connell, M. J., Colangelo, L. H., Smith, R. E., Seay, T. E., Giguere, J. K., Marshall, M. E., Jacobs, A. D., Colman, L. K., Soran, A., Yothers, G. und Wolmark, N. (2006). **Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and**

- Bowel Project Protocol C-06.** *J Clin Oncol* 24 (13), 2059-2064, doi: 10.1200/jco.2005.04.7498.
- Lenihan, D. J., Oliva, S., Chow, E. J. und Cardinale, D. (2013). **Cardiac toxicity in cancer survivors.** *Cancer* 119 *Suppl* 11, 2131-2142, doi: 10.1002/cncr.28061.
- Lenneman, C. G. und Sawyer, D. B. (2016). **Cardio-Oncology: An Update on Cardiotoxicity of Cancer-Related Treatment.** *Circ Res* 118 (6), 1008-1020, doi: 10.1161/circresaha.115.303633.
- Levitan, N., Dowlati, A., Remick, S. C., Tahsildar, H. I., Sivinski, L. D., Beyth, R. und Rimm, A. A. (1999). **Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data.** *Medicine (Baltimore)* 78 (5), 285-291, doi: 10.1097/00005792-199909000-00001.
- Li, Y. D., Li, H. D. und Zhang, S. X. (2020). **Effect of thromboprophylaxis on the incidence of venous thromboembolism in surgical patients with colorectal cancer: a meta-analysis.** *Int Angiol* 39 (5), 353-360, doi: 10.23736/s0392-9590.20.04321-7.
- Lyon, A. R., Dent, S., Stanway, S., Earl, H., Brezden-Masley, C., Cohen-Solal, A., Tocchetti, C. G., Moslehi, J. J., Groarke, J. D., Bergler-Klein, J., Khoo, V., Tan, L. L., Anker, M. S., von Haehling, S., Maack, C., Pudil, R., Barac, A., Thavendiranathan, P., Ky, B., Neilan, T. G., Belenkov, Y., Rosen, S. D., Iakobishvili, Z., Sverdlov, A. L., Hajjar, L. A., Macedo, A. V. S., Manisty, C., Ciardiello, F., Farmakis, D., de Boer, R. A., Skouri, H., Suter, T. M., Cardinale, D., Witteles, R. M., Fradley, M. G., Herrmann, J., Cornell, R. F., Wechelaker, A., Mauro, M. J., Milojkovic, D., de Lavallade, H., Ruschitzka, F., Coats, A. J. S., Seferovic, P. M., Chioncel, O., Thum, T., Bauersachs, J., Andres, M. S., Wright, D. J., López-Fernández, T., Plummer, C. und Lenihan, D. (2020). **Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society.** *Eur J Heart Fail* 22 (11), 1945-1960, doi: 10.1002/ejhf.1920.
- Mandala, M., Barni, S., Floriani, I., Isa, L., Fornarini, G., Marangolo, M., Mosconi, S., Corsi, D., Rulli, E., Frontini, L., Cortesi, E., Zaniboni, A., Aglietta, M. und Labianca, R. (2009). **Incidence and clinical implications of venous thromboembolism in advanced colorectal cancer patients: the 'GISCAD-alternating schedule' study findings.** *Eur J Cancer* 45 (1), 65-73, doi: 10.1016/j.ejca.2008.09.005.
- Mariotto, A. B., Rowland, J. H., Ries, L. A., Scoppa, S. und Feuer, E. J. (2007). **Multiple cancer prevalence: a growing challenge in long-term survivorship.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16 (3), 566-571, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0782.

- Mayer, D. K., Nasso, S. F. und Earp, J. A. (2017). **Defining cancer survivors, their needs, and perspectives on survivorship health care in the USA**. *Lancet Oncol* 18 (1), e11-e18, doi: 10.1016/s1470-2045(16)30573-3.
- McHugh, M. L. (2012). **Interrater reliability: the kappa statistic**. *Biochem Med (Zagreb)* 22 (3), 276-282.
- Meyerhardt, J. A., Li, L., Sanoff, H. K., Carpenter, W. t. und Schrag, D. (2012). **Effectiveness of bevacizumab with first-line combination chemotherapy for Medicare patients with stage IV colorectal cancer**. *J Clin Oncol* 30 (6), 608-615, doi: 10.1200/JCO.2011.38.9650.
- Miller, K. D., Nogueira, L., Mariotto, A. B., Rowland, J. H., Yabroff, K. R., Alfano, C. M., Jemal, A., Kramer, J. L. und Siegel, R. L. (2019). **Cancer treatment and survivorship statistics, 2019**. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 69 (5), 363-385, doi: 10.3322/caac.21565.
- Mishra, S. I., Scherer, R. W., Geigle, P. M., Berlanstein, D. R., Topaloglu, O., Gotay, C. C. und Snyder, C. (2012). **Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors**. *Cochrane Database Syst Rev* (8), CD007566, doi: 10.1002/14651858.CD007566.pub2.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J. und Altman, D. G. (2009). **Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement**. *PLoS Med* 6 (7), e1000097, doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
- Mullan, F. (1985). **Seasons of Survival: Reflections of a Physician with Cancer**. *New England Journal of Medicine* 313, 270-273.
- Naaktgeboren, W. R., Linschoten, M., de Graeff, A., A, V. R., Cramer, M. J., Asselbergs, F. W., Maas, A. und Teske, A. J. (2017). **Long-term cardiovascular health in adult cancer survivors**. *Maturitas* 105, 37-45, doi: 10.1016/j.maturitas.2017.05.014.
- Najam, R., Bano, N. und Mateen, A. (2013). **Comparative cardiac toxicity in two treatment schedules of 5-FU/LV for colorectal carcinoma**. *Pak J Pharm Sci* 26 (5), 1013-1022.
- Nekhlyudov, L., Mollica, M. A., Jacobsen, P. B., Mayer, D. K., Shulman, L. N. und Geiger, A. M. (2019). **Developing a Quality of Cancer Survivorship Care Framework: Implications for Clinical Care, Research, and Policy**. *J Natl Cancer Inst* 111 (11), 1120-1130, doi: 10.1093/jnci/djz089.
- O'Connell, M. J., Mailliard, J. A., Kahn, M. J., Macdonald, J. S., Haller, D. G., Mayer, R. J. und Wieand, H. S. (1997). **Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer**. *J Clin Oncol* 15 (1), 246-250, doi: 10.1200/jco.1997.15.1.246.

- Parry, C., Kent, E. E., Mariotto, A. B., Alfano, C. M. und Rowland, J. H. (2011). **Cancer survivors: a booming population**. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20 (10), 1996-2005, doi: 10.1158/1055-9965.Epi-11-0729.
- Patel, S. V., Zhang, L., Wei, X. S., Merchant, S. J., Nanji, S., James, P. D. und Booth, C. M. (2020). **A Population-Based Cohort Study of Venous Thromboembolism Rates Following Surgery and During Adjuvant Chemotherapy in Patients With Colon Cancer**. *Dis Colon Rectum* 63 (3), 336-345, doi: 10.1097/dcr.0000000000001557.
- Phipps, A. I., Baron, J. und Newcomb, P. A. (2011). **Prediagnostic smoking history, alcohol consumption, and colorectal cancer survival: the Seattle Colon Cancer Family Registry**. *Cancer* 117 (21), 4948-4957, doi: 10.1002/cncr.26114.
- Plonska-Gosciniak, E., Rozewicz, M., Kasprzak, J., Wojtarowicz, A., Mizia-Stec, K., Hryniewiecki, T., Pysz, P., Kulach, A., Bodys, A., Sulzyc, V., Braksator, W., Szyszka, A., Zaborska, B., Goscinska-Szmagala, A., Sinski, M., Kosior, D., Szmit, S., Kowalik, I. und Gasior, Z. (2017). **Tissue Doppler echocardiography detects subclinical left ventricular dysfunction in patients undergoing chemotherapy for colon cancer: insights from ONCOECHO multicentre study**. *Kardiol Pol* 75 (2), 150-156, doi: 10.5603/KP.a2016.0163.
- Polk, A., Vaage-Nilsen, M., Vistisen, K. und Nielsen, D. L. (2013). **Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: a systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors**. *Cancer Treat Rev* 39 (8), 974-984, doi: 10.1016/j.ctrv.2013.03.005.
- Pollack, L. A., Greer, G. E., Rowland, J. H., Miller, A., Doneski, D., Coughlin, S. S., Stovall, E. und Ulman, D. (2005). **Cancer survivorship: a new challenge in comprehensive cancer control**. *Cancer Causes Control* 16 Suppl 1, 51-59, doi: 10.1007/s10552-005-0452-x.
- Riedl, J. M., Posch, F., Bezan, A., Szkandera, J., Smolle, M. A., Winder, T., Rossmann, C. H., Schaberl-Moser, R., Pichler, M., Stotz, M., Stöger, H. und Gerger, A. (2017). **Patterns of venous thromboembolism risk in patients with localized colorectal cancer undergoing adjuvant chemotherapy or active surveillance: an observational cohort study**. *BMC Cancer* 17 (1), 415, doi: 10.1186/s12885-017-3392-4.
- Rim, S. H., Seeff, L., Ahmed, F., King, J. B. und Coughlin, S. S. (2009). **Colorectal cancer incidence in the United States, 1999-2004 : an updated analysis of data from the National Program of Cancer Registries and the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program**. *Cancer* 115 (9), 1967-1976, doi: 10.1002/cncr.24216.
- RKI und GEKID (2019). **Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, doi: 10.25646/5977.2. (**

- Rodriguez, J. L., Hawkins, N. A., Berkowitz, Z. und Li, C. (2015). **Factors Associated with Health-Related Quality of Life Among Colorectal Cancer Survivors**. *Am J Prev Med* 49 (6 Suppl 5), S518-527, doi: 10.1016/j.amepre.2015.08.007.
- Ruppert, L. P., He, J., Martin, J., Eckert, G., Ouyang, F., Church, A., Dexter, P., Hui, S. und Haggstrom, D. (2016). **Linkage of Indiana State Cancer Registry and Indiana Network for Patient Care Data**. *J Registry Manag* 43 (4), 174-178.
- Saif, M. W. (2020). **Alternative Treatment Options in Patients with Colorectal Cancer Who Encounter Fluoropyrimidine-Induced Cardiotoxicity**. *Onco Targets Ther* 13, 10197-10206, doi: 10.2147/ott.S264156.
- Saif, M. W., Shah, M. M. und Shah, A. R. (2009). **Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited**. *Expert Opin Drug Saf* 8 (2), 191-202, doi: 10.1517/14740330902733961.
- Sara, J. D., Kaur, J., Khodadadi, R., Rehman, M., Lobo, R., Chakrabarti, S., Herrmann, J., Lerman, A. und Grothey, A. (2018). **5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review**. *Ther Adv Med Oncol* 10, 1758835918780140, doi: 10.1177/1758835918780140.
- Sargent, D. J., Goldberg, R. M., Jacobson, S. D., Macdonald, J. S., Labianca, R., Haller, D. G., Shepherd, L. E., Seitz, J. F. und Francini, G. (2001). **A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients**. *N Engl J Med* 345 (15), 1091-1097, doi: 10.1056/NEJMoa010957.
- Schuster, D., Heim, M. E., Dombernowski, P., Wood, C. und Queisser, W. (1991). **Prospective Multicenter Phase-III Trial of Doxifluridine (5'dFUR) versus 5-Fluorouracil in Patients with Advanced Colorectal Carcinoma**. *Onkologie* 14 (4), 333-337.
- Shimada, Y., Hamaguchi, T., Mizusawa, J., Saito, N., Kanemitsu, Y., Takiguchi, N., Ohue, M., Kato, T., Takii, Y., Sato, T., Tomita, N., Yamaguchi, S., Akaike, M., Mishima, H., Kubo, Y., Nakamura, K., Fukuda, H. und Moriya, Y. (2014). **Randomised phase III trial of adjuvant chemotherapy with oral uracil and tegafur plus leucovorin versus intravenous fluorouracil and levofolinate in patients with stage III colorectal cancer who have undergone Japanese D2/D3 lymph node dissection: final results of JCOG0205**. *Eur J Cancer* 50 (13), 2231-2240, doi: 10.1016/j.ejca.2014.05.025.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Goding Sauer, A., Fedewa, S. A., Butterly, L. F., Anderson, J. C., Cercek, A., Smith, R. A. und Jemal, A. (2020). **Colorectal cancer statistics, 2020**. *CA Cancer J Clin* 70 (3), 145-164, doi: 10.3322/caac.21601.
- Silver, J. K., Baima, J. und Mayer, R. S. (2013). **Impairment-driven cancer rehabilitation: an essential component of quality care and survivorship**. *CA Cancer J Clin* 63 (5), 295-317, doi: 10.3322/caac.21186.

- Smith, T. G., Castro, K. M., Troeschel, A. N., Arora, N. K., Lipscomb, J., Jones, S. M., Treiman, K. A., Hobbs, C., McCabe, R. M. und Clauser, S. B. (2016). **The rationale for patient-reported outcomes surveillance in cancer and a reproducible method for achieving it.** *Cancer* 122 (3), 344-351, doi: 10.1002/cncr.29767.
- Stanton, A. L., Rowland, J. H. und Ganz, P. A. (2015). **Life after diagnosis and treatment of cancer in adulthood: contributions from psychosocial oncology research.** *Am Psychol* 70 (2), 159-174, doi: 10.1037/a0037875.
- Stein, A., Quidde, J., Schröder, J. K., Göhler, T., Tschechne, B., Valdivia, A. R., Höffkes, H. G., Schirrmacher-Memmel, S., Wohlfarth, T., Hinke, A., Engelen, A. und Arnold, D. (2016). **Capecitabine in the routine first-line treatment of elderly patients with advanced colorectal cancer-results from a non-interventional observation study.** *BMC Cancer* 16, 82, doi: 10.1186/s12885-016-2113-8.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. und Bray, F. (2021). **Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.** *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 71 (3), 209-249, doi: 10.3322/caac.21660.
- Thong, M. S., Mols, F., Stein, K. D., Smith, T., Coebergh, J. W. und van de Poll-Franse, L. V. (2013). **Population-based cancer registries for quality-of-life research: a work-in-progress resource for survivorship studies?** *Cancer* 119 Suppl 11, 2109-2123, doi: 10.1002/cncr.28056.
- Totzeck, M., Schuler, M., Stuschke, M., Heusch, G. und Rassaf, T. (2019). **Cardio-oncology - strategies for management of cancer-therapy related cardiovascular disease.** *Int J Cardiol* 280, 163-175, doi: 10.1016/j.ijcard.2019.01.038.
- van Leeuwen, M., Husson, O., Alberti, P., Arraras, J. I., Chinot, O. L., Costantini, A., Darlington, A. S., Dirven, L., Eichler, M., Hammerlid, E. B., Holzner, B., Johnson, C. D., Kontogianni, M., Kjær, T. K., Morag, O., Nolte, S., Nordin, A., Pace, A., Pinto, M., Polz, K., Ramage, J., Reijneveld, J. C., Serpentine, S., Tomaszewski, K. A., Vassiliou, V., Verdonck-de Leeuw, I. M., Vistad, I., Young, T. E., Aaronson, N. K. und van de Poll-Franse, L. V. (2018). **Understanding the quality of life (QOL) issues in survivors of cancer: towards the development of an EORTC QOL cancer survivorship questionnaire.** *Health Qual Life Outcomes* 16 (1), 114, doi: 10.1186/s12955-018-0920-0.
- Walker, A. J., West, J., Card, T. R., Humes, D. J. und Grainge, M. J. (2014). **Variation in the risk of venous thromboembolism in people with colorectal cancer: a population-based cohort study from England.** *J Thromb Haemost* 12 (5), 641-649.
- Walls, G. M., Lyon, A. R., Harbinson, M. T. und Hanna, G. G. (2017). **Cardiotoxicity Following Cancer Treatment.** *Ulster Med J* 86 (1), 3-9.
- Weaver, K. E., Forsythe, L. P., Reeve, B. B., Alfano, C. M., Rodriguez, J. L., Sabatino, S. A., Hawkins, N. A. und Rowland, J. H. (2012). **Mental and physical health-related**

- quality of life among U.S. cancer survivors: population estimates from the 2010 National Health Interview Survey.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21 (11), 2108-2117, doi: 10.1158/1055-9965.Epi-12-0740.
- Weißer, L., Finke, I. und Arndt, V. (2021). **Kardiovaskuläre Spätfolgen der Chemotherapie bei Darmkrebspatienten.** *Der Onkologe* 27 (8), 724-738, doi: 10.1007/s00761-021-00929-4.
- Wild, C., Weiderpass, E. und Stewart, B. (2020). **World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention** (International Agency for Research on Cancer, Lyon, France).
- Wu, H. S. und Harden, J. K. (2015). **Symptom burden and quality of life in survivorship: a review of the literature.** *Cancer Nurs* 38 (1), E29-54, doi: 10.1097/ncc.0000000000000135.
- Yuan, C., Parekh, H., Allegra, C., George, T. J. und Starr, J. S. (2019). **5-FU induced cardiotoxicity: case series and review of the literature.** *Cardiooncology* 5, 13, doi: 10.1186/s40959-019-0048-3.
- Zamorano, J. L., Lancellotti, P., Rodriguez Muñoz, D., Aboyans, V., Asteggiano, R., Galderisi, M., Habib, G., Lenihan, D. J., Lip, G. Y. H., Lyon, A. R., Lopez Fernandez, T., Mohty, D., Piepoli, M. F., Tamargo, J., Torbicki, A. und Suter, T. M. (2016). **2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC).** *Eur Heart J* 37 (36), 2768-2801, doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.
- Zauber, A. G., Winawer, S. J., O'Brien, M. J., Lansdorp-Vogelaar, I., van Ballegooijen, M., Hankey, B. F., Shi, W., Bond, J. H., Schapiro, M., Panish, J. F., Stewart, E. T. und Waye, J. D. (2012). **Colonoscopic Polypectomy and Long-Term Prevention of Colorectal-Cancer Deaths.** *New England Journal of Medicine* 366 (8), 687-696, doi: 10.1056/NEJMoa1100370.

7. EIGENSTÄNDIGE BEITRÄGE UND PUBLIKATIONEN

7.1. Eigenständige Beiträge der Datenerhebung und Auswertung

7.1.1. Systematischer Review

Mein Betrag zu Erstellung des systematischen Reviews bestand aus folgendem: Idee und Auswahl des Themas, Vorbereitung und Testung der Suchbegriffe in den medizinischen Datenbanken, Ausführung der systematischen Literatursuche, Titel- und Abstractscreening relevanter Artikel mithilfe der EndNote 20 Software, Extraktion der relevanten Daten aus den Publikationen, Vorbereitung der Tabellen und Abbildungen sowie Vorbereitung des Manuskripts (s. **Publikation 1** in **Kapitel 7.2**). Isabelle Finke hat in ihrer Funktion als Zweit-Reviewerin die Angaben der in den systematischen Review eingeschlossenen Publikationen geprüft sowie zur kritischen Diskussionen und Feedback zum Manuskript beigetragen. Priv.-Doz. Dr. Volker Arndt hat den gesamten Prozess mit konstruktivem und wertvollem Feedback begleitet und zur Revision des Manuskripts beigetragen.

7.1.2. Beobachtungsstudie (CAESAR)

Die Hauptbestandteile dieser Dissertation wurden im Rahmen der beschriebenen Beobachtungsstudie (Cancer Survivorship – a multi-regional population-based study; Fördernummern der Deutschen Krebshilfe: 108262 und 70112089) unter Leitung und Führung des Studienleiters PD Dr. Volker Arndt durchgeführt.

Ich habe zur Vorbereitung der Studienunterlagen, der Ausarbeitung sowie Umsetzung der Arztbefragung und der Durchführung als Studienkoordinatorin des Follow-Up beigetragen.

Meine Tätigkeiten umfassten:

- Anpassung der Studienunterlagen für das Follow-Up (Studienprotokoll, Einwilligungserklärung, Studieninformationen, krebsartspezifische Fragebögen)
- Ausarbeitung der Arztbefragung und Umsetzung der Fragebogen als Papier- und Onlineversion

- Kooperation und zentrale Schnittstellenkommunikation mit den sechs beteiligten Krebsregistern sowie Erarbeitung und Umsetzung von neuen Kooperationsverträgen
- Vorbereitung der Studienunterlagen für das Einholen des positiven Ethikvotums für die leitende Ethikkommission, sowie Unterstützung bei der Einholung der sechs lokalen Ethikvoten im Zuständigkeitsbereich der kooperierenden Krebsregister
- Unterstützung in der DKFZ-internen Kommunikation mit den Abteilungen für Datenschutz und Qualitätsmanagement sowie Abstimmung mit Abteilungsinternen Fachbereichen
- Koordination der Studie, Einweisung des Studienteams (Medizinische Dokumentare, wissenschaftliche Hilfskräfte und Praktikanten), Monitoring des Recruitings und der Rückläufe sowie Ansprechpartnerin und Problemlöserin

Weiter war ich für die Planung und Verfassung des Manuskripts und der Auswertung verantwortlich (s. Publikation 2 in **Kapitel 7.2**). PD Dr. Volker Arndt hat kontinuierliches Feedback zur Auswertung und zum Manuskript gegeben sowie zum Revisionsprozess beigetragen.

7.2. Publikationsliste

7.2.1. Publikationen basierend auf dieser Dissertation:

Publikation 1:

Weißer, L., Finke, I. und Arndt, V. **Kardiovaskuläre Spätfolgen der Chemotherapie bei Darmkrebspatienten**. *Onkologie* 27, 724–738 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00761-021-00929-4>

Publikation 2:

Weißer, L., Doege, D., Koch-Gallenkamp, L., Bertram, H., Eberle, A., Holleczeck, B., Nennecke, A., Pritzkeleit, R., Waldmann, A., Zeissig, S. R., Brenner, H. and Arndt, V. (-) **Cardiovascular Diseases and Cardiotoxic Late Effects of Chemotherapy in Long-Term Survivors of Colorectal Cancer** [in Vorbereitung]

7.2.2. Weitere Publikationen

Finke, I., Behrens, G., Weißer, L., Brenner, H. und Jansen, L. (2018). **Socioeconomic Differences and Lung Cancer Survival-Systematic Review and Meta-Analysis**. Front Oncol 8, 536, doi: 10.3389/fonc.2018.00536.

Doege, D., Thong, M. S. Y., Weißer, L., Koch-Gallenkamp, L., Jansen, L., Bertram, H., Eberle, A., Holleczeck, B., Nennecke, A., Pritzkeleit, R., Waldmann, A., Zeissig, S. R., Brenner, H. und Arndt, V. (2021). **Health-Related Quality of Life in Very Long-Term Cancer Survivors 14-24 Years Post-Diagnosis Compared to Population Controls: A Population-Based Study**. Cancers (Basel) 13 (11), doi: 10.3390/cancers13112754.

Thong, M. S. Y., Doege, D., Weißer, L., Koch-Gallenkamp, L., Bertram, H., Eberle, A., Holleczeck, B., Nennecke, A., Pritzkeleit, R., Waldmann, A., Zeissig, S. R., Schlander, M., Brenner, H. und Arndt, V. (-) **Health and life insurance-related problems in very long-term cancer survivors in Germany: A population-based study** [submitted to the Journal of Cancer Research and Clinical Oncology in June 2021]

Poster-Präsentationen

Weißer, L., Finke, I. and Arndt, V. **Chemotherapy-induced cardiotoxicity in patients with colorectal cancer: systematic review**. MASCC/ISOO Annual Meeting, 28-30 June, 2018, Vienna (Austria)

Arndt, V., Koch-Gallenkamp, L., Doege, D., Thong, M., Weißer, L., Brenner, H. and the CAESAR Study Group. **Rationale and design of the CAESAR study – a multiregional, population-based cohort study on long-term cancer survivors**. DKFZ Conference 2018 on Preventive Oncology: Facing the Challenges of Cancer Prevention and Early Detection, 15 to 16 February, 2018, Heidelberg (Germany)

8. CURRICULUM VITAE

PERSONALIEN

Name und Vorname	Weißer, Linda (geb. Vollmer)
Geburtsdatum	28.09.1988
Geburtsort	Plettenberg
Staatsangehörigkeit	Deutsch

SCHULISCHER WERDEGANG

1999-2008	Albert-Schweizer-Gymnasium, Plettenberg Abitur im Juni 2008
1995-1999	Grundschule, Plettenberg

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

Seit 02/2017*	Doktorandin am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Abteilung Klinische Epidemiologie und Altersforschung (Leitung: Prof. Dr. Hermann Brenner; Doktorvater: PD Dr. Volker Arndt; *Mutterschutz/Elternzeit: 06/2019-07/2020)
2014-2016	Master of Science, Sport- und Gesundheitswissenschaften, Technische Universität München (TUM)
2010-2014**	Bachelor of Science, Sport- und Rehabilitationswissenschaften, Ruprechts-Karls-Universität Heidelberg (**2012-2013 ERASMUS-Auslandsstipendium an der Universität Agder, Kristiansand, Norwegen)

PRAKTIKA UND STUDENTISCHE NEBENTÄTIGKEITEN

2019	Praktikum in der Abteilung für Biostatistik der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Brüssel, Belgien
2015-2016	Wissenschaftliche Hilfskraft in der Geschäftsstelle des Tumorzentrums München
2015 und 2016	Praktikum und Masterarbeit in der Präventiven Sportmedizin und Sportkardiologie der Technischen Universität München
2013 und 2014	Praktikum und Bachelorarbeit in der Arbeitsgruppe für Körperliche Aktivität und Krebs der Abteilung für Präventive Onkologie des Nationales Centrums für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg

9. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während meiner Promotionszeit fachlich und persönlich unterstützt, begleitet, gefordert und motiviert haben. Insbesondere geht mein Dank jedoch an folgende Personen:

Zuallererst bedanke ich mich ganz herzlich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Volker Arndt für die Möglichkeit und das Vertrauen, diese Studie im Rahmen meiner Doktorarbeit durchführen zu dürfen und so viele wertvolle Erfahrungen sammeln zu dürfen. Dank seiner exzellenten Betreuung, wertvollem Feedback und großer Unterstützung konnte ich mich fachlich, als auch persönlich entscheidend weiterentwickeln.

Ein großer Dank gilt auch dem gesamten CAESAR-Studententeam und allen, die in kleinerem oder größerem Umfang daran beteiligt waren. Allen voran ist hier Dr. Daniela Doege zu nennen, die als Ko-Koordinatorin der Studie mit ihrer Erfahrung in vielen Angelegenheiten eine sehr wertvolle Ansprechpartnerin und Unterstützung war. Weiterer Dank geht an Jason Hochhaus und Florian Karpa, die mit unermüdlichem Einsatz als medizinische Dokumentare die Umsetzung der Studie „an der Basis“ ermöglicht haben. Auch unseren zahlreichen Praktikanten und Hilfskräften möchte ich mich herzlich bedanken, wobei ich hier Jolanda Brezinski besonders erwähnen möchte, da sie uns mit einer schnellen Auffassungsgabe und unendlicher Wissbegier in einer sehr entscheidenden Phase unserer Studie unterstützt hat. In dieser Phase war auch noch die Unterstützung von Isabel Lerch entscheidend, welche ihr enormes Fachwissen und jahrelange Erfahrung mit großer kollegialer Bereitschaft geteilt hat. Weiterer Dank geht an Folke Thormann, Anja Wolf und Volker Herrmann.

Bei meinen Kooperationspartnern in den Krebsregistern möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit bedanken, welche die erfolgreiche Umsetzung der CAESAR-Studie erst ermöglicht hat.

Nun folgen zwei ganz besonders herzliche Danksagung: zum einen an Dr. Lena Koch-Gallenkamp, welche mir von der ersten Stunde immer mit Rat und Tat zu fachlichen Dingen,

zwischenmenschlichen Situation und wichtigen Entscheidungen zur Seite gestanden und mir den Rücken gestärkt hat. Zum anderen an Dr. Laura Langer (geb. Gruner) für ihr allzeit offenes Ohr, konstruktives Feedback, wertvolle Erfahrungen als Studienkoordinatorin am DKFZ und den Perspektivwechsel zur Lösung von kleineren und größeren Herausforderungen. Die Höhen und Tiefen unserer Promotionszeit (und darüber hinaus) haben wir gemeinsam durchgestanden und dafür möchte ich ihr von Herzen danken.

Weiterer Dank geht an dieser Stelle auch an meine Doktoranden-Kollegen Isabelle Finke, Thomas Gredner, Feng Guo, Daniel Boakye, Thomas Heißer und Sabine Kuznia und meine liebe Ute Handte-Daub. Durch euch wurde diese intensive Zeit unvergesslich und ich blicke sehr gerne auf die Zusammenarbeit mit euch zurück.

Meinen Eltern möchte ich besonders dafür danken, mir immer das Gefühl gegeben zu haben, alles was ich mir im Leben vornehme auch erreichen zu können. Meinen Schwiegereltern möchte ich besonders dafür danken, uns in diesem herausfordernden letzten Jahr immer zur Seite gestanden zu haben. Durch eure liebevolle Betreuung von konnte ich mich voll auf meine Doktorarbeit konzentrieren und wusste meine Tochter immer bestens versorgt.

Zu guter Letzt möchte ich meinem Mann Felix danken. Durch seine Unterstützung, unendliches Verständnis und wichtigen Ansporn hat auch er einen Löwenanteil zum Gelingen meiner Promotion beigetragen. Als liebevoller Vater von Johanna und als Fels in der Brandung war er mir eine große Stütze darin, meine Ziele zu erreichen und Durchzuhalten. An meine Johanna: mit deinem offenen und herzlichen Wesen bist und bleibst du immer mein Lichtblick, wenn du mich auf Entdeckungstour in deine kleine Welt mitnimmst.

10. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

1. Bei der eingereichten Dissertation zu dem Thema

„Kardiovaskuläre Erkrankungen und kardiotoxische Spätfolgen
der Chemotherapie bei Langzeitüberlebenden
des Kolorektalkarzinoms“

handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.

2. Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht.

3. Die Arbeit oder Teile davon habe ich bislang nicht an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt.

4. Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärungen bestätige ich.

5. Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt. Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erklärt und nichts verschwiegen habe.

Ort und Datum

Unterschrift