

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Ruheherzfrequenz ist ein unabhängiger Prädiktor für den Tod von
Patienten mit Kolorektal-, Pankreas - und nicht-kleinzelligem
Lungenkarzinom: Ergebnisse einer prospektiven kardiovaskulären
Langzeitstudie.

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Markus Anker

aus Berlin

Datum der Promotion: 22. September 2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Deckblatt	1
Inhaltsverzeichnis	2
Abstrakt auf deutsch	3
Abstrakt auf englisch	5
Eidesstattliche Versicherung einschließlich Anteilserklärung	6
Auszug aus der Journal Summary List	7
Druckexemplar der Publikation	8
Curriculum Vitae	19
Publikationsliste	21
Danksagung	23

Die Ruheherzfrequenz ist ein unabhängiger Prädiktor für den Tod von Patienten mit Kolorektal-, Pankreas - und nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom: Ergebnisse einer prospektiven kardiovaskulären Langzeitstudie.

Markus S. Anker¹, Nicole Ebner², Bert Hildebrandt³, Jochen Springer², Marianne Sinn³, Hanno Riess³, Stefan D. Anker², Ulf Landmesser¹, Wilhelm Haverkamp⁴ und Stephan von Haehling²

¹ Charité–Campus Benjamin Franklin (CBF), Medizinische Klinik für Kardiologie, Berlin, Deutschland

² Universitätsmedizin Göttingen (UMG), Innovative Klinische Studien - Klinik für Kardiologie und Pneumologie, Göttingen, Deutschland

³ Charité–Campus Virchow-Klinikum (CVK), Medizinische Klinik m.S. Hämatologie, Onkologie und Tumormimmunologie, Berlin, Deutschland

⁴ Charité–Campus Virchow-Klinikum (CVK), Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie, Berlin, Deutschland

Hintergrund

Es ist bekannt, dass Patienten mit fortgeschrittenen Tumorleiden eine gestörte Herzfunktion und reduzierte Belastungsfähigkeit besitzen, welche möglicherweise zu Ihrer verminderten Lebensqualität beiträgt. Tachykardien können ein erstes Anzeichen für eine Herzschädigung sein. Daher haben wir versucht herauszufinden, ob die Ruheherzfrequenz und andere EKG-Variablen einen prädiktiven Wert für das Überleben der Patienten besitzen.

Methoden und Ergebnisse

In den Jahren 2005 bis 2010 haben wir 145 Patienten mit histologisch gesichertem Tumor (36 mit Kolorektal-, 72 mit Pankreas- und 37 mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom) sowie 59 gesunde Kontrollprobanden in unsere Studie eingeschlossen. Während einer durchschnittlichen Nachbeobachtung von 27 Monaten starben insgesamt 82 Patienten (57%). Die durchschnittliche Herzfrequenz der gesunden Kontrollprobanden lag bei 70 ± 13 Schlägen pro Minute (min⁻¹) und die der Tumorpatienten bei 79 ± 14 min⁻¹ ($p < 0.0001$). In einer Sensitivitätsanalyse schlossen wir alle Patienten mit einer Betablockertherapie aus, die Ruheherzfrequenz blieb jedoch in den Tumorpatienten verglichen mit der Kontrollgruppe erhöht ($p < 0.0001$). In einer univariaten Analyse sagte eine Ruheherzfrequenz von ≥ 75 min⁻¹ die Sterblichkeit signifikant voraus [Hazard Ratio (HR) 1.84, 95% Konfidenzintervall (CI) 1.16–2.94; $p = 0.01$] und blieb ein unabhängiger Prädiktor für das Überleben in einem multivariaten Modell (HR 1.67, 95% CI 1.01–2.78; $P = 0.04$). Ebenso blieb die Herzfrequenz in einem zweiten Modell, welches das Alter und das Geschlecht der Patienten zusätzlich berücksichtigte, ein signifikanter Prädiktor.

Schlussfolgerung

In dieser Studie wird erstmals gezeigt, dass die Ruheherzfrequenz unabhängig vom Hämoglobinwert und Tumorstadium das Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem Kolorektal-, Pankreas- und nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom vorhersagt und daher möglicherweise ein neues therapeutisches Zielobjekt darstellt.

Resting heart rate is an independent predictor of death in patients with colorectal, pancreatic, and non-small cell lung cancer: results of a prospective cardiovascular long-term study

Markus S. Anker¹, Nicole Ebner², Bert Hildebrandt³, Jochen Springer², Marianne Sinn³, Hanno Riess³, Stefan D. Anker², Ulf Landmesser¹, Wilhelm Haverkamp⁴, und Stephan von Haehling²

¹ Charité–Campus Benjamin Franklin (CBF), Department of Cardiology, Berlin, Germany

² Innovative Clinical Trials, University Medicine Gottingen (UMG), Department of Cardiology and Pneumology, Gottingen, Germany

³ Charité–Campus Virchow-Klinikum (CVK), Department of Hematology and Oncology, Berlin, Germany

⁴ Charité–Campus Virchow-Klinikum (CVK), Department of Cardiology, Berlin, Germany

Aims

Patients with advanced cancer have been shown to suffer from abnormal cardiac function and impaired exercise capacity that may contribute to their impaired quality of life. As tachycardia is considered as a sign of potential early cardiac damage, we sought to determine whether resting heart rate and other ECG-derived variables have prognostic value.

Methods and results

From 2005 to 2010, we enrolled 145 patients with histologically confirmed cancer (36 colorectal, 72 pancreatic, and 37 non-small cell lung cancer patients) and 59 healthy controls. During a mean follow-up of 27 months, 82 patients (57%) died from any cause. The mean resting heart rate of healthy subjects was 70±13 b.p.m., and that of cancer patients was 79±14 b.p.m. ($P < 0.0001$). As a sensitivity analysis, we excluded control subjects taking a beta-blocker, but resting heart rate remained increased in cancer patients vs. controls ($P < 0.0001$). Resting heart rate ≥ 75 b.p.m. [hazard ratio (HR) 1.84, 95% confidence interval (CI) 1.16–2.94; $P = 0.01$] significantly predicted survival in univariable analyses and remained an independent predictor of survival in a multivariate model (HR 1.67, 95% CI 1.01–2.78; $P = 0.04$). Furthermore, the heart rate stayed significant in a second model that included age and sex as well.

Conclusion

The present study is the first to show that resting heart rate independently of haemoglobin and tumour stage predicts survival in patients with advanced colorectal, pancreatic, and non-small cell lung cancer, and may therefore represent a therapeutic target.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Markus Anker, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Ruheherzfrequenz ist ein unabhängiger Prädiktor für den Tod von Patienten mit Kolorektal-, Pankreas - und nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom: Ergebnisse einer prospektiven kardiovaskulären Langzeitstudie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation: Markus S. Anker, Nicole Ebner, Bert Hildebrandt, Jochen Springer, Marianne Sinn, Hanno Riess, Stefan D. Anker, Ulf Landmesser, Wilhelm Haverkamp und Stephan von Haehling. Die Ruheherzfrequenz ist ein unabhängiger Prädiktor für den Tod von Patienten mit Kolorektal-, Pankreas - und nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom: Ergebnisse einer prospektiven kardiovaskulären Langzeitstudie. European Journal of Heart Failure. 2016.

Beitrag im Einzelnen:

Ich, Markus Anker, war verantwortlich für die Erstellung einer Datenbank, von Datenanalysen und das Schreiben einer ersten Fassung der Veröffentlichung. Stephan von Haehling und ich waren verantwortlich für die statistischen Analysen. Nicole Ebner half in statistischen Analysen. Alle Autoren waren involviert in der Überarbeitung und kritischen Revision der Veröffentlichung.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Journal Summary List

[Journal Title Changes](#)

Journals from: subject categories **CARDIAC & CARDIOVASCULAR SYSTEMS**

[VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by: SORT AGAIN

Journals 1 - 20 (of 124)

Navigation icons: [1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7]

Page 1 of 7

MARK ALL UPDATE MARKED LIST

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title <i>(linked to journal information)</i>	ISSN	JCR Data						Eigenfactor [®] Metrics	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor [®] Score	Article Influence [®] Score
<input type="checkbox"/>	1	J AM COLL CARDIOL	0735-1097	84932	17.759	15.776	4.255	381	7.1	0.21460	6.436
<input type="checkbox"/>	2	CIRCULATION	0009-7322	155582	17.202	16.252	4.364	368	>10.0	0.26920	6.833
<input type="checkbox"/>	3	EUR HEART J	0195-668X	43381	15.064	15.736	5.760	287	5.3	0.12961	5.899
<input type="checkbox"/>	4	CIRC RES	0009-7330	47491	11.551	11.218	4.084	237	8.9	0.08503	4.174
<input type="checkbox"/>	5	NAT REV CARDIOL	1759-5002	3360	10.533	10.560	4.127	55	3.7	0.01760	4.376
<input type="checkbox"/>	6	JACC-CARDIOVASC IMAG	1936-878X	5248	7.815	7.359	2.458	96	4.1	0.02352	2.985
<input type="checkbox"/>	7	JACC-CARDIOVASC INTE	1936-8798	6159	7.630	7.261	2.349	169	3.6	0.03019	3.062
<input type="checkbox"/>	8	J HEART LUNG TRANSPL	1053-2498	8788	7.509	5.627	1.028	181	5.6	0.02545	2.098
<input type="checkbox"/>	9	JACC-HEART FAIL	2213-1779	1101	7.218	7.226	2.365	85	1.8	0.00553	2.949
<input type="checkbox"/>	10	CIRC-HEART FAIL	1941-3289	4568	6.833	7.119	1.426	115	3.6	0.02305	2.920
<input type="checkbox"/>	11	BASIC RES CARDIOL	0300-8428	3856	6.038	5.400	0.984	62	5.5	0.01053	1.832
<input type="checkbox"/>	12	CIRC-CARDIOVASC IMAG	1941-9651	3562	5.771	6.358	1.395	76	3.7	0.01857	2.681
<input type="checkbox"/>	13	J CARDIOVASC MAGN R	1097-6647	3592	5.752	5.437	0.518	114	4.0	0.01198	1.764
<input type="checkbox"/>	14	CIRC-CARDIOVASC INTE	1941-7640	3183	5.706	6.567	1.797	79	3.7	0.01736	2.892
<input type="checkbox"/>	15	HEART	1355-6037	15254	5.693	4.929	1.376	229	7.2	0.03748	1.954
<input type="checkbox"/>	16	CARDIOVASC RES	0008-6363	21734	5.465	5.815	1.276	174	8.4	0.03450	1.852
<input checked="" type="checkbox"/>	17	EUR J HEART FAIL	1388-9842	7971	5.135	5.775	2.310	126	5.0	0.02276	1.917
<input type="checkbox"/>	18	J AM HEART ASSOC	2047-9980	3580	5.117	5.225	0.710	373	2.2	0.01989	2.087
<input type="checkbox"/>	19	J MOL CELL CARDIOL	0022-2828	12870	4.874	4.843	1.367	267	6.5	0.02791	1.591
<input type="checkbox"/>	20	INT J CARDIOL	0167-5273	20926	4.638	4.468	1.644	700	3.0	0.05718	1.265

MARK ALL UPDATE MARKED LIST

Journals 1 - 20 (of 124)

Navigation icons: [1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7]

Page 1 of 7

Druckexemplar der Publikation:

Anker MS, Ebner N, Hildebrandt B, Springer J, Sinn M, Riess H, Anker SD, Landmesser U, Haverkamp W, von Haehling S. Resting heart rate is an independent predictor of death in patients with colorectal, pancreatic, and non-small cell lung cancer: results of a prospective cardiovascular long-term study. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:1524-1534.

URL: <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.670>

Curriculum Vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Stand 07.12.2016

- 1.) Lainscak M, Anker MS, von Haehling S, Anker SD. Biomarkers for chronic heart failure: diagnostic, prognostic, and therapeutic challenges. *Herz*. 2009;34:589-93.
- 2.) Attanasio P, Ronco C, Anker MS, Ponikowski P, Anker SD. Management of chronic cardiorenal syndrome. *Contrib Nephrol*. 2010;165:129-39.
- 3.) von Haehling S, Anker MS, Jankowska EA, Ponikowski P, Anker SD. Anemia in chronic heart failure: can we treat? What to treat? *Heart Fail Rev*. 2012;17:203-10.
- 4.) Anker MS, von Haehling S, Springer J, Banach M, Anker SD. Highlights of the mechanistic and therapeutic cachexia and sarcopenia research 2010 to 2012 and their relevance for cardiology. *Int J Cardiol*. 2013;162:73-6.
- 5.) Baumgarten A, Bang C, Tschirner A, Engelmann A, Adams V, von Haehling S, Doehner W, Pregla R, Anker MS, Blecharz K, Meyer R, Hetzer R, Anker SD, Thum T, Springer J. TWIST1 regulates the activity of ubiquitin proteasome system via the miR-199/214 cluster in human end-stage dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2013;168:1447-52.
- 6.) Anker MS, von Haehling S, Springer J, Banach M, Anker SD. Highlights of mechanistic and therapeutic cachexia and sarcopenia research 2010 to 2012 and their relevance for cardiology. *Arch Med Sci*. 2013;9:166-71.
- 7.) Loncar G, Springer J, Anker M, Doehner W, Lainscak M. Cardiac cachexia: hic et nunc: "hic et nunc" - here and now. *Int J Cardiol*. 2015;201:1-12.
- 8.) Anker SD, Anker MS, von Haehling S. Weight Loss and Health Status after Bariatric Surgery in Adolescents. *N Engl J Med*. 2016;374:1988.
- 9.) Loncar G, Springer J, Anker M, Doehner W, Lainscak M. Cardiac cachexia: hic et nunc. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7:246-60.

10.) Saitoh M, Dos Santos MR, Anker M, Anker SD, von Haehling S, Springer J. Neuromuscular electrical stimulation for muscle wasting in heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2016;225:200-205.

11.) Springer J, Anker MS, Anker SD. Advances in cachexia and sarcopenia research in the heart failure context: call for action. *J Cardiovasc Med.* 2016;17:860-862.

12.) Lam PH, Dooley DJ, Inampudi C, Arundel C, Fonarow GC, Butler J, Wu WC, Blackman MR, Anker MS, Deedwania P, White M, Prabhu SD, Morgan CJ, Love TE, Aronow WS, Allman RM, Ahmed A. Lack of evidence of lower 30-day all-cause readmission in Medicare beneficiaries with heart failure and reduced ejection fraction discharged on spironolactone. *Int J Cardiol.* 2016; Epub ahead of print.

13.) von Haehling S, Anker MS, Anker SD. Prevalence and clinical impact of cachexia in chronic illness in Europe, USA, and Japan: facts and numbers update 2016. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7:507-509.

14.) Anker MS, Ebner N, Hildebrandt B, Springer J, Sinn M, Riess H, Anker SD, Landmesser U, Haverkamp W, von Haehling S. Resting heart rate is an independent predictor of death in patients with colorectal, pancreatic, and non-small cell lung cancer: results of a prospective cardiovascular long-term study. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:1524-1534.

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle herzlich bei meinen beiden Betreuern Prof. Dr. Haverkamp und PD Dr. Dr. von Haehling bedanken. Sie waren eine große Unterstützung und haben sich immer Zeit für mich genommen. Auch bei allen anderen Kollegen möchte ich mich für ihre konstruktive Kritik und ihre Unterstützung bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meiner Frau, die während unserer gemeinsamen Studienzeit immer an meiner Seite war. Gemeinsam haben wir bereits viele Hürden überwunden, und zusammen werden wir auch die nächsten meistern.

Genauso gilt auch ein besonderer Dank meinen Eltern, die immer für mich da waren und die ich nie missen möchte. Ohne meinen familiären Rückhalt wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Zuletzt möchte ich mich auch bei meinen Freunden und meiner Familie bedanken die immer ein offenes Ohr hatten und mich aufgebaut haben, wenn ich einmal nicht mehr weiterwusste.