

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

DISSERTATION

Einfluss einer kardiotoxischen Chemotherapie auf
kardiovaskuläre Biomarker im klinischen Verlauf

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alexandra Maria Rüger
aus München

Datum der Promotion: 17.09.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	2
1. Abstract	3
2. Einleitung, Hintergrund & Forschungsstand	5
a. Mammakarzinom	5
b. Therapieoptionen	7
c. Chemotherapie-induzierte Kardiotoxizität	10
d. Kardiovaskuläre Biomarker	11
e. Anämie und Eisenmangel	13
3. Zielsetzung und Hypothesen	14
4. Methoden	14
a. Studiendesign und Studienpopulation	14
b. Statistische Analyse	17
5. Ergebnisse	17
a. Einfluss einer Chemotherapie auf die Herzfunktion	17
b. Prognostische Relevanz von kardialen Biomarkern	18
c. Anämie und Eisenmangel	19
6. Diskussion	19
Literaturverzeichnis	23
Eidesstattliche Versicherung & Anteilserklärung	33
Auszug aus der Journal Summary Liste	35
Publikation	37
Lebenslauf	53
Komplette Publikationsliste	54
Danksagung	55

Abkürzungsverzeichnis

ASE	American Society of Echocardiography
BRCA 1	BReast CAncer 1
BRCA 2	BReast CAncer 2
CMR	Cardiac Magnetic Response
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EACVI	European Association of Cardiovascular Imaging
EKG	Elektrokardiogramm
EOT	End of therapy (Therapieende)
EPC	Epirubicin, Paclitaxel, Cyclophosphamid
ER+	Östrogenrezeptor - positiv
ESC	European Society of Cardiology
ESMO	European Society for Medical Oncology
GBG	German Breast Group
GLS	Globaler longitudinaler Strain
Hb	Hämoglobin
hsTropT	high sensitive Troponin T (hochsensitives Troponin)
HER2	Human epidermal growth receptor 2
HF	Heart Failure (Herzversagen)
HFA	Heart Failure Association
HR	Hormonrezeptor
ID	Iron deficiency (Eisenmangel)
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt
NT-proBNP	N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid
NPLD	nicht-pegyliertes liposomales Doxorubicin
PgR+	Progesteronrezeptor - positiv
PM(Cb)	Paclitaxel, NPLD, Carboplatin
TNM	Tumorgröße, Lymphknoten, Metastasierung
TSAT	Transferrin Sättigung

1. Abstract

Einleitung: Durch verbesserte Behandlungsmöglichkeiten des Mammakarzinoms, können heutzutage die Patientinnen optimal therapiert werden und haben in der Regel auch eine höhere Lebenserwartung. Begleitet wird dies allerdings zunehmend von kardiotoxischen Reaktionen (reversibel und irreversibel). Kardiale Biomarker können im klinischen Verlauf prädiktive Aussagen zu Risikopatientinnen aufzeigen.

Methoden: Die Analysen erfolgten auf Basis von 853 Patientinnen mit Mammakarzinom, die in der GeparOcto-GBG 84 Phase III Studie randomisiert wurden. Die Studie vergleicht neoadjuvante Chemotherapien, bestehend einerseits aus einer sequentiellen Behandlung mit hochdosiertem Epirubicin, Taxan (Paclitaxel) und Cyclophosphamid (iddEPC, n=424), und andererseits einer wöchentlichen Behandlung mit Paclitaxel / nicht-pegyliertem liposomalen Doxorubicin und Carboplatin (PM(Cb), n=429). Bei HER2 positiven (n=354 {41.5%}) Patientinnen wurden ergänzend Trastuzumab und Pertuzumab gegeben. Bei allen Patientinnen wurden kardiale Biomarker, N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP) und hoch-sensitives Troponin T (hsTrop T), Echokardiographie, hämodynamische Parameter, sowie Anämie und Eisenmangel analysiert. Eine kardiotoxische Reaktion wurde definiert als ein Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von ≥ 10 Prozentpunkten von der Baseline bis zu einem der Verlaufszeitpunkte des Therapieverlaufes.

Ergebnisse: Die Inzidenz einer kardiotoxischen Reaktion lag bei 119 (12.9%) Patientinnen. Es konnte festgestellt werden, dass NT-proBNP und Hämoglobin (Hb) stark mit einer kardiotoxischen Reaktion assoziiert sind. hsTrop T hatte dagegen keine signifikante prognostische Relevanz, stieg allerdings im Verlauf des Chemotherapie-Regimes bei allen Patientinnen innerhalb kurzer Zeit signifikant an.

Introduction: Due to advances in breast cancer therapy options patients face better treatment options and this results in higher survival rates. Cardiovascular perturbations often accompany these patients and these cardiotoxic reactions can either manifest in a reversible or irreversible status. Cardiac biomarkers have the potential to foresee patients at risk within the clinical setting.

Methods: The analysis was conducted on the basis of the GeparOcto-GBG 84 phase III trial, which randomized 853 breast cancer patients. The trial compares neoadjuvant breast cancer treatment with sequential epirubicin, taxane (paclitaxel), and cyclophosphamide (iddEPC, n=424) and weekly paclitaxel / non-pegylated doxorubicin and carboplatin (PM(Cb), n=429). HER2- positive patients (354 {41.5%}) were also treated with Trastuzumab and Pertuzumab. Overall 853 patients were assessed using cardiac biomarkers, N-terminal-pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and high sensitivity Troponin T (hsTrop T), echocardiography, haemodynamic parameters, anemia and iron deficiency. Cardiotoxic reactions were defined as a left ventricular ejection fraction (LVEF) decrease of ≥ 10 percentage points from baseline to any timepoint during therapy.

Results: Overall 119 (12.9%) patients presented a cardiotoxic reaction. Furthermore it was shown that NT-proBNP and haemoglobin (Hb) are strongly associated with cardiotoxic reactions and might identify breast cancer patients at risk. HsTrop T showed no significant predicting capability, although it increased significantly within a short time frame after chemotherapy treatment started.

2. Einleitung, Hintergrund und Forschungsstand

2a. Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist mit 24.2% die häufigste Krebserkrankung der Frauen. Die weltweite Inzidenz des Mammakarzinoms wird auf 2.1 Millionen neue Fälle pro Jahr geschätzt.¹ In der Regel zeigen 25-30% der Brustkrebspatientinnen einen Subtyp mit einer Expression des Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER 2).² Die 5-Jahres Überlebensrate des Mammakarzinoms liegt bei 90%. Zum Zeitpunkt der Diagnose sind die Patientinnen durchschnittlich 62 Jahre alt. Die hohe Überlebensrate ist auch auf Fortschritte der Therapien des Mammakarzinoms zurückzuführen.^{3,4}

Das Mammakarzinom bezeichnet den Befall der weiblichen Brust, lateinisch *Mamma*, durch ein Karzinom, also einen bösartigen Tumor. Die Brust besteht aus Drüsen-, Binde- und Fettgewebe, wobei die *Lobuli* (Drüsenläppchen) Muttermilch bilden und die *Ductus lactiferi* (Milchgänge) in der *Mamille* (Brustwarze) zusammenlaufen.⁵ In 60% der Fälle ist der Tumor in dem oberen äußeren Quadranten der Brust lokalisiert.⁶ Im ersten Trimenon einer Schwangerschaft entwickelt sich die nicht-laktierende, also ruhende, Brust zu einer laktierenden Brust. Die Drüsenendstücke produzieren dann zur Ernährung und zum Immunschutz des Neugeborenen Muttermilch, die dann über ein Milchgangsystem in den Hauptmilchgang weiter zur Mamille geleitet wird. Die Lobuli sind in diesem Zustand sehr groß und das Volumen der Drüsenkörper nimmt zu.⁶⁻¹⁰

Das Mammakarzinom wird in verschiedene Gruppen und Stadien eingeteilt. Hierbei gilt es, das *lobuläre* (Entstehung in den Drüsenzellen und Läppchen) und das *duktale* (Entwicklung in den Milchgängen) Mammakarzinom zu unterscheiden. Bei dem sogenannten *Carcinoma in situ* beschränkt sich der Tumorbefall auf die Milchgänge oder innerhalb eines Drüsenläppchens. Das umliegende Gewebe wird nicht infiltriert.^{5,6} Die Klassifizierung des Brustkrebses erfolgt anhand einer Einteilung in TNM-Stadien.

Die TNM Einteilung stellt die Tumorgöße (T), den Befall von örtlichen oder regionären Lymphknoten (N) und die Fernmetastasierung (M) dar (Tabelle 1).^{6,11}

T (Tumorgöße)		N (befallene Lymphknotenanzahl)		M ((Fern-)Metastasen)	
T ₀	Kein Tumor nachweisbar	N ₀	Keine Lymphknoten befallen	M _x	Vorliegen der Fernmetastasen nicht zu beurteilen
T _{is}	Carcinoma in situ, nicht invasiv	N ₁	Lymphknoten Metastasen befallen	M ₀	Fernmetastasen nicht nachweisbar
T _{1mic}	Microinvasion bis 0,1 cm	N ₂	Metastasen in Lymphknoten der Achsel derselben Seite; untereinander verbacken	M ₁	Fernmetastasen sind nachweisbar
T ₁	Tumor bis 2 cm	N ₃	Metastasen derselben Seite entlang A. mammaria interna		
T ₂	Tumor >2 cm bis 5 cm				
T ₃	Tumor >5 cm				
T ₄	Tumor mit Ausdehnung auf die Brustwand				

Tabelle 1. TNM – Klassifikation. Modifiziert nach Wittekind.¹¹

Neben der TNM Klassifikation müssen bei der Therapie einer Patientin mit Mammakarzinom ebenso Alter, Familienanamnese, vererbte Risikogene, BReast CAncer 1 und 2 (BRCA 1- und BRCA 2) Genmutationen, Grading, Lebensstil, Hormonrezeptorstatus für Östrogen und Progesteron, sowie der HER2-Status miteinbezogen werden. Nur bei Vorhandensein sämtlicher Informationen ist es möglich, eine dezidierte Therapieempfehlung auszusprechen.^{5,6,7}

Östrogene und Progesteron können das Zellwachstum des Mammakarzinoms beeinflussen und binden an Hormonrezeptoren (HR). In 50-60% der Fälle sprechen Östrogenrezeptor-positive (ER+) Patientinnen auf eine endokrine Therapie an.¹² Durch eine kompetitive Hemmung der Östrogenrezeptoren wird das Wachstum der hormonabhängigen Tumorzellen gehemmt.¹³

Wichtig für die Behandlung ist auch die Anamnese, bei der Vorerkrankungen, Familienanamnese und aktuelle Medikamenteneinnahmen analysiert werden. Bei einem auffälligen Tastbefund werden zur Abklärung des Mammakarzinoms eine Mammographie und eine Sonographie durchgeführt. Eine Kernspintomographie wird dann eingesetzt, wenn spezielle Fragestellungen auftreten. Bei einem auffälligen Befund, wird eine Biopsie, oftmals als Stanzbiopsie, durchgeführt, um ein histologisches Ergebnis zu bekommen. In Deutschland wird das freiwillige Mammographie-Screening, alle 2 Jahre für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren empfohlen.¹⁴

2b. Therapieoptionen

Die ESMO (European Society for Medical Oncology) Konsensus Leitlinien empfehlen, dass die Therapieentscheidungen des Mammakarzinoms nach dem Hormonrezeptor- und HER2 Status, der Therapie Historie, Alter, TNM-Klassifikation, Menopause und Komorbiditäten erfolgen sollten.¹⁵

Die Therapie des Mammakarzinoms kann durch eine operative Therapie, Strahlentherapie (Nuklearmedizin), systemische Therapie (beispielsweise einer Chemotherapie) und durch monoklonale Antikörper erfolgen.^{5,14,15}

Bei der systemischen Therapie lassen sich *adjuvante* (post-operativ) oder *neoadjuvante* (prä-operativ) Therapieformen unterscheiden.^{14,15} Die neoadjuvante Therapie, also präoperative oder primäre Systemtherapie, hat den Vorteil, dass die Therapie in Echtzeit beobachtet werden kann, die Prädiktion verbessert wird, und die Rate von Brusthaltungstherapien optimiert wird. Die Entscheidung für eine primäre systemische Therapie ist optional, sofern der Wunsch einer Brusthaltung vorhanden ist, aber eigentlich eine Mastektomie (Mamma-Amputation) durchgeführt werden müsste. Einige Studien belegen die äquivalente Wirksamkeit einer prä-operativen und post-operativen Chemotherapie. Eine sequenzielle anthrazyklin-, sowie taxanhaltige primäre Systemtherapie oder eine 4-Zyklen lange, im Abstand von 3 Wochen durchgeführte, Anthrazyklin-Therapie gelten als mögliche Optionen. Für ältere, multimorbide und hormonrezeptorpositive Patientinnen ist die primär endokrine Therapie eine gute Option.¹⁶ Bei einem operativen Eingriff wird der Tumor aus der

Brust entfernt. Zudem müssen auch Lymphknoten der Achselhöhle entfernt werden, um einen Tumorbefall weiterer Organe zu vermeiden. Unterschieden wird zwischen einer brusterhaltenden Operation und einer Mastektomie. Die Zielsetzung einer operativen Therapie ist primär, den Tumor zu entfernen, das sekundäre Ziel ist es, die Lebensqualität der Patientinnen zu gewährleisten.^{16,17} Dabei ist eine brusterhaltende Operation in 60-70% der Fälle möglich. Die Mastektomie wird bei einem multizentrischen Wachstum, einem ungünstigen Verhältnis zwischen Tumor-/Brustvolumen, bei Wunsch der Patientin oder bei großflächigem Befall der Haut durchgeführt.¹⁶ Unter einer Strahlentherapie (Radiotherapie) versteht man die gezielte Bestrahlung von Tumorzellen. Dabei wird das Erbgut der Zellen zerstört und so deren Teilungsfähigkeit unterbunden. Dadurch kann ein Absterben der Zellen bewirkt werden. Die Strahlentherapie dient der Tumorkontrolle und kann zudem einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben nehmen.^{5,16,17} Durch eine Chemotherapie werden die bösartigen Zellen bei der Zellteilung medikamentös gestoppt und abgetötet. Die adjuvante Chemotherapie sollte für alle Patientinnen in Erwägung gezogen werden, doch durch den unspezifischen Einsatz der Therapie können auch gesunde Zellen getroffen werden und somit oftmals Nebenwirkungen auftreten. Entsprechend sollte immer eine Risiko–Nutzen–Abwägung erfolgen. Bei Patientinnen mit einem Rezidiv-Risiko gilt eine Anthrazyklin-haltige Chemotherapie als Standard.¹⁶ Bei HER2-positiven Patientinnen können auch zielgerichtete Therapien, wie Trastuzumab oder Pertuzumab, eingesetzt werden. Trastuzumab bindet an den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor HER2 einer Tumorzelle und kann so das Zellwachstum hemmen. Das Prinzip der Blockade von Wachstumsfaktoren zur Blutgefäßbildung besteht darin Tumorzellen „auszuhungern“.^{16,17} Bei Patientinnen mit einem positiven Hormonrezeptorstatus wird die endokrine Therapie, beispielsweise mit dem Östrogenrezeptormodulator Tamoxifen empfohlen.¹⁸

Seit 2014 ist ein neuartiger Therapieansatz, die sogenannte Tumor-Immuntherapie, verfügbar. Checkpoint Inhibitoren blockieren dabei inhibitorische Signalwege von T-Lymphozyten. Als aktive Immuntherapie, seit 2018 in Europa zugelassen, sind die CAR-T-Zellen (T-Lymphozyten mit „chimären Antigen-Rezeptor“) anzusehen.¹⁹ Hier ist beispielsweise denkbar, dass in der Zukunft „Big Data“ oder „lernende Algorithmen“ zum Einsatz kommen. Genomische- oder Bilddaten Erhebungen sind weitere

Möglichkeiten. Das Genexpressions-Panel, wie das 70-Gen-Panel MammaPrint, wird bei einem Mammakarzinom eingesetzt. Messungen von Genexpressionsniveaus werden zu Risiko-Scores zusammengefasst, womit Hochrisikopatientinnen identifiziert werden können.²⁰

Die Anthrazyklin-Antibiotika basieren auf einem Anthrachinon Gerüst und gehören der Gruppe der Zytostatika an. Wirkstoffe wie Epirubicin oder Doxorubicin werden häufig zur (Chemo-) Therapie von Brustkrebspatientinnen eingesetzt. Epirubicin und Doxorubicin sind sich in Ihrer Strukturformel ähnlich. Sie dringen in die Zelle ein, binden an die Desoxyribonukleinsäure (DNA), und hemmen dadurch die Zellteilung und Synthese.²¹ Bei den monoklonalen Antikörpern sind vor allem Trastuzumab und Pertuzumab, die seit 2013 eingesetzt werden, hervorzuheben. Sollte ein hohes Rezidiv- oder Mortalitätsrisiko bestehen, kann eine dosisdichte Therapie erforderlich sein. Die zielgerichteten Therapien können für HER2-positiven Patientinnen zu einer antiangiogenetischen Wirkung führen.^{16,17,22}

Trastuzumab wird häufig in Kombination mit Zytostatika eingesetzt. Trastuzumab und Pertuzumab sind kombiniert mit Docetaxel zur „Firstline“-Behandlung eines metastasierten Mammakarzinoms geeignet. Das HER2-Protein wird durch ein HER2-Gen verschlüsselt. Das Gen für HER2 befindet sich auf Chromosom 17, durch eine Gen-Amplifikation kann es zu einer erhöhten Expression von HER2 kommen. Der Einsatz von Trastuzumab kann adjuvant oder neoadjuvant erfolgen, als empfohlene Therapiedauer wird ein Jahr vorgesehen.²² Das soeben erwähnte Docetaxel, wie auch das Paclitaxel, gehören zu der Gruppe der Taxane, gleichfalls zu den Zytostatika gehörig. Taxane setzen an *Mikrotubuli* (röhrenförmige Proteinkomplexe) an, hindern deren Auflösungsprozess und können somit einen Teilungsvorgang blockieren. Beispiel einer Antihormontherapie, die bei Östrogenrezeptor-positiven Karzinomen eingesetzt wird, ist das Tamoxifen. Die Therapiedauer beträgt üblicherweise 5 Jahre.^{16,22,23} Tamoxifen ist ein Östrogenrezeptor-Blocker, der in östrogenabhängigen Tumorzellen wirkt. Er kann adjuvant und neoadjuvant eingesetzt werden, und dies vor allem bei prämenopausalen Patientinnen.²⁴ Als Alkylating Agent ist das Zytostatikum Cyclophosphamid zu nennen.

2c. Chemotherapie-induzierte Kardiotoxizität

Bedingt durch die hohe Inzidenz und Prävalenz von Brustkrebs, kardiovaskulären Erkrankungen, einer alternden Bevölkerung und sich weiter entwickelnde Krebstherapien spielt Kardiotoxizität und somit die Kardio-Onkologie eine zunehmend bedeutendere Rolle.³ Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die zweithäufigste Mortalitäts- und Morbiditätsursache von Überlebenden des Mammakarzinoms.^{25,26} Die Nebenwirkungen einer Krebstherapie zeigen sich oftmals erst Jahrzehnte nach der eigentlichen Behandlung. Einschränkungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) werden bei bis zu 40% der Patienten erst nach 10 Jahren sichtbar.²⁷

Kardiovaskuläre Erkrankungen und Karzinome können sogar synergistisch wirken und sich gegenseitig beeinflussen.²⁸ Die beiden Krankheitsentitäten haben, unter anderem, gemeinsame Risikofaktoren wie Diabetes, Diät, Rauchen, Bewegungsmangel, arterielle Hypertonie und Adipositas.³ Umso wichtiger ist die Bedeutung der Kardio-Onkologie, deren Relevanz durch zahlreiche Leitlinien, Positionspapiere und Empfehlungen bekannter Fachgesellschaften, wie European Society of Cardiology (ESC), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) und der Arbeitsgruppe „Cardio-Oncology“ der Heart Failure Association (HFA), ESC und der American Society of Echocardiography (ASE), dargestellt wird.^{29,30-32}

Anthrazykline, wie Doxorubicin und Epirubicin, und monoklonale Antikörper (anti-HER2), wie Trastuzumab und Bevacizumab, führen in 34% aller Fälle zu kardiovaskulären Komplikationen.³

In der Chemotherapie-induzierten Kardiotoxizität spricht man von Typ 1 Kardiotoxizität, bedingt durch Anthrazykline, und von Typ 2 Kardiotoxizität, bedingt durch monoklonale Antikörper. Der Typ 1 ist möglicherweise nicht reversibel und zeigt sich häufig Jahre nach einer Chemotherapie. Hingegen ist der Typ 2 meistens (zumindest teilweise) reversibel, ebenso abhängig von der Dosierung und kann sich auch kurzfristig nach Therapieinitiierung zeigen. Die LVEF ist ein geeigneter Diagnoseparameter für beide Formen der Kardiotoxizität.³³ Ein Abfall der LVEF spiegelt häufig Herzversagen oder andere kardiale Schäden und Beeinträchtigungen wieder. Auch wenn die LVEF

oftmals nicht exakt sensitiv ist, und es noch keine einheitlich standardisierten Grenzwerte und Definitionen gibt, wird sie doch als primärer Parameter für eine Kardiotoxizität angesehen. Ein LVEF Abfall oder ein Unterschreiten von bestimmten Grenzwerten wird aktuell als Standard gesehen.³⁴⁻³⁸

Der Unterschied von Typ 1- und Typ 2-Kardiotoxizität beruht auf den unterschiedlichen Therapie-Mechanismen. Anthrazyklin-induzierte Kardiotoxizität beruht auf den Reaktiven Oxygen Spezies, die mit den oxidativen Stress der Kardiomyozyten verbunden sind. Die Blockierung von Topoisomerase 2 β kann zu DNA Brüchen und dann zum Tod von Kardiomyozyten führen.³⁹ Trastuzumab dagegen blockiert HER2 vermittelte Mechanismen von Kardiomyozyten unter Stress. Die Kombination beider Therapie-Optionen führt zu einem 7-fach höheren Risiko, ein Herzversagen oder eine Kardiomyopathie zu erleiden.⁴⁰ Die Risikofaktoren, die Wahl der geeigneten Chemotherapie, sowie Dauer und begleitende Komorbiditäten können zu synergetischen oder auch additiven Effekten auf die Inzidenz der Kardiotoxizität führen.^{25,41} Relevant für eine Prognose der Kardiotoxizität ist ein Abfall der LVEF auf <50% oder eine absolute Reduktion um ≥ 10 Prozentpunkte.³⁰

2d. Kardiovaskuläre Biomarker

Biomarker können unter anderem die Konzentration von Proteinen, die Aktivität von Enzymen oder den Blutdruck erfassen.^{42,43} Sie können auch als Risikomarker verstanden werden, um den Zustand einer Krankheit oder deren Verlauf darzustellen. Sie haben zudem den Vorteil einfach reproduzierbar zu sein. Weiterhin kann zwischen einem Typ 0- (natürlicher Verlauf einer Krankheit), Typ 1-(Darstellung einer Therapieintervention) und einem Typ 2- (Surrogat Endpunkt) Biomarker unterschieden werden.^{43,44} Kardiale Biomarker können eine prädiktive Relevanz für kardiotoxische Reaktionen haben. Vor allem die Klasse der Troponine (T und I) und auch das N-terminale Fragment des B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) spielen hierbei eine zentrale Rolle und werden häufig diskutiert.⁴⁵ Kardiales Troponin I oder T sind Marker für eine unmittelbare Myozytenschädigung. Myozytenstress bzw. -dehnung wird durch NT-proBNP erfasst (siehe auch Tabelle 2).^{30,42} Wird der linke Ventrikel mit Druck und Volumen belastet, so wird das Prohormon ProBNP ausgeschüttet. Im Plasma wird es in BNP (biologisch aktiv) und NT-proBNP (biologisch inaktiv) geteilt.⁴⁶ Das Troponin

T wurde 1989 erstmalig von *Hugo A. Katus und weiteren Kollegen* getestet und präsentiert.^{43,47} Kurze Zeit später, 1992, folgte ein Test für Troponin I.⁴⁸ Seit 2009 sind hochsensitive Troponinteste in der Wissenschaft etabliert und können die Diagnose von Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkten (NSTEMI) optimieren.^{43,49} Troponin I als Marker für Myozytenschädigung kann Auswirkungen und Zeitpunkt der Zellschädigung prädiktieren. Wenn Troponin I nach 3 Tagen einer Hochdosis Chemotherapie ansteigt, konnte gezeigt werden, dass dies eine Reduktion oder Beeinträchtigung der LVEF darstellt. Gleichermaßen kann Troponin auch den Nachweis einer nicht eingeschränkten Herzfunktion erbringen.⁵⁰ Dennoch wird in einer Studie von *Kitayama et al.* in dem Jahr 2017 eine weitreichendere Studienlage zu hs TnT gefordert, um diese in einen Standard überführen zu können.⁵¹

NT-proBNP ist ein kardialer Stressmarker, der im Gegensatz zu Troponin I nicht sicher den unmittelbaren Zeitpunkt einer Zellschädigung vorhersagen kann.⁵² Andere Studien hingegen zeigen jedoch die Möglichkeit einer unmittelbaren Prädiktion durch NT-proBNP und veranschaulichen ebenso, dass das Alter, Body Mass Index und beispielsweise die Nierenfunktion miteinbezogen werden sollte.^{53,54} Kardiale Biomarker, wie NT-proBNP und hsTropT, können zur Diagnostik der Kardiotoxizität und zur Abschätzung von Risikopatienten eingesetzt werden (Tabelle 2).

Diagnostik	Evaluierung und Kriterium	Vorteile	Nachteile
Kardiale Biomarker – Troponin I und T – BNP – NT-proBNP	- Anstieg der Biomarker Werte kann Risiko-Patienten identifizieren - Einsatz von Troponin I und T, BNP und NT-proBNP als Standard zur Überwachung von Hochrisikopatienten muss weiter evaluiert werden	- Reproduzierbarkeit, hohe Verfügbarkeit und Sensitivität - geringer Aufwand für Patienten - zeigen frühzeitig kardiale Schädigung	- Bedeutung von geringen Erhöhungen - Standard als Überwachung noch in Evaluierung
Echokardiographie – 2D LVEF – 3D LVEF – Strain Imaging	- Abfall der LVEF um > 10 % des Ausgangswerts; Hinweis auf Kardiotoxizität - Reduktion der GLS um > 15 % kann ein Kardiotoxizität Risiko Vorhersagen	- Hohe Verfügbarkeit - Fehlende Strahlung - Empfehlung: Einteilung symptomatisch, asymptomatisch, reversibel und irreversibel	- Zeitliche und Untersucher Variabilität - Bildqualität und technische Voraussetzungen
Nuklearmedizinische Bildgebung	Abfall LVEF um > 10 % und einem Wert < 50 %; kann Patienten mit Kardiotoxizität identifizieren	- Genauigkeit - Reproduzierbarkeit	- hohe Strahlenbelastung - wenig Aussage zu Hämodynamik und kardiale Strukturen
Kardiale Magnetresonanztomographie	Anwendung sofern andere Diagnostikverfahren kein klares Ergebnis zeigen oder als LV-Dysfunktion Bestätigung	- Reproduzierbarkeit - Genauigkeit - Myokardiale Fibrose Beleg	- eingeschränkte Verfügbarkeit - Patienten Compliance

Tabelle 2. Auswahl an Diagnostikverfahren der Kardiotoxizität. Angelehnt an das Positionspapier der ESC Arbeitsgruppe Kardio-Onkologie.^{30,55}

2e. Anämie und Eisenmangel

Ein Eisenmangel oder eine Anämie kann oftmals zu unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Konzentrationsschwäche oder Schwindel führen.⁵⁶ Bei Tumorpatienten tritt oftmals eine Eisenmangelanämie auf, die sich während dem Therapieverlauf manifestiert.⁵⁷ Es ist möglich, dass ein Tumor eine Anämie verursacht oder das blutbildende System im Knochenmark durch Chemotherapien angegriffen wird. Strahlentherapien und auch Tumorbefall des Knochenmarks können die Erythropoese beeinträchtigen und damit eisendefizitär sein. Desweiteren kann eine verstärkte Expression von Hpcidin, einem in der Leber synthetisierten Akutphaseprotein, aufgrund des entzündlichen Grundstatus, die Eisenmobilisierung

blockieren oder hemmen.⁵⁷⁻⁵⁹ Gleichwohl gibt es auch Studien die besagen, dass die Doxorubicin induzierte Kardiotoxizität durch eine Eisenüberladung innerhalb der Mitochondrien verursacht werden kann.⁶⁰

3. Zielsetzung und Hypothesen

Das Ziel dieser Arbeit ist die Erfassung der Prävalenz der Kardiotoxizität und die Abschätzung kardialer Risikopatienten.

Folgende Hypothesen stehen zur Diskussion:

1. Kardiale Biomarker können bereits vor dem Auftreten einer Veränderung der LVEF eine beginnende Myokard-Schädigung aufzeigen
2. NT-proBNP kann Stress und Funktionseinschränkungen der Myozyten prädictieren
3. hs Trop T kann eine Schädigung des Myozyten aufzeigen
4. Anämie und Eisenmangel können in dem Verlauf einer Chemotherapie vermehrt auftreten

4. Methoden

4a. Studiendesign und Studienpopulation

Zwischen Dezember 2014 und Juni 2016 hat die German Breast Group (GBG) 961 Patientinnen in einem frühen Brustkrebsstadium in die sogenannte GeparOcto-GBG 84 Studie Phase III aufgenommen.⁶¹

Verglichen wurden neo-adjuvante, dosis-dichte und dosis-intensivierte Therapien mit einerseits Epirubicin, Paclitaxel und Cyclophosphamid (EPC) sowie andererseits Paclitaxel, nicht-pegyliertem Doxorubicin (NPLD) und Carboplatin (PM(Cb)). Die Therapiedauer war auf 18 Wochen angelegt, von 961 Patientinnen haben 945 mit der Therapie begonnen. Patientinnen mit einer HER2-positiven Erkrankung haben zudem alle 3 Wochen Trastuzumab und Pertuzumab simultan zu ausgewählten Zyklen in beiden Therapiearmen erhalten. Triple negative Patientinnen (TNBC) wurden wöchentlich mit Carboplatin behandelt (Abbildung 1).

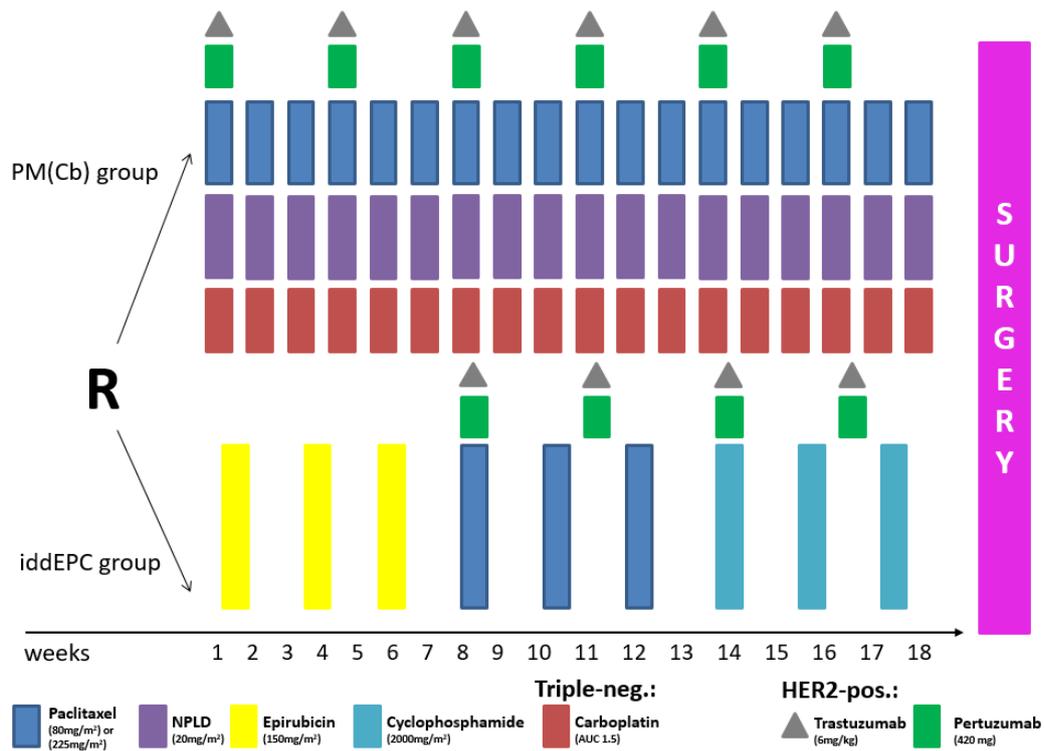


Abbildung 1. Studiendesign GeparOcto-GBG 84 Studie.⁶¹

Folgende Kriterien waren für die Patientinnen zur Studienteilnahme definiert:

Einschlusskriterien:

- Gesichertes, unilaterales oder bilaterales primäres Mammakarzinom
- Brustläsion mit einer palpablen Größe ≥ 2 cm oder einer sonographischen Größe von ≥ 1 cm
- Erkrankungsstadium cT1c - cT4a-d. Patientinnen mit HER2-positivem oder triple-negativem Tumor sind unabhängig vom Nodalstatus einzubeziehen
- Zentral bestätigter ER-, PR- und HER2-Status
- Alter ≥ 18 Jahre
- Normale Herzfunktion LVEF $> 55\%$
- Hämatologie: Neutrophile $\geq 2,0 \times 10^9/l$, Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9$, Hämoglobin ≥ 10 g/dl

Ausschlusskriterien:

- Patienten mit rein lobulär-invasivem Brustkrebs

- Erkrankungsstadium cT1a, cT1b oder jeglichem M1
- Vorangegangene Chemo- oder Strahlentherapie
- Schwangere oder stillende Patientinnen
- Patienten mit ER- und/oder PR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs
- Bekannte oder vermutete Herzinsuffizienz und/oder koronare Herzkrankheit, Angina Pectoris oder unzureichend eingestellte arterielle Hypertonie (d.h. Blutdruck > 140 / 90 mm Hg unter der Behandlung mit zwei blutdrucksenkenden Medikamenten), Rhythmusstörungen oder klinisch signifikante Herzklappenerkrankung
- Akute Infektionen, unvollständige Wundheilungen oder Überempfindlichkeitsreaktionen auf Substanzen des Studienprotokolls

Von den 945 Patientinnen der GeparOcto-GBG 84 Studie wurden in unserer Analyse allerdings nur 853 inkludiert. Das liegt daran, dass nur bei diesen zu allen 3 Zeitpunkten (Baseline, nach 6 Wochen und am Therapieende) Serumproben und kardiovaskuläre Parameter verfügbar waren. Bei diesen wurden NT-proBNP, hsTropT, Anämie und Eisenmangel Parameter vermessen.

Folgende Studienendpunkte wurden definiert:

1. Auftreten einer Kardiotoxizität, definiert als ein Abfall der LVEF ≥ 10 Prozentpunkte ab Baseline bis zu dem jeweiligen festgelegten Therapiezeitpunkten
2. Eine striktere Definition hat das ergänzende Kriterium, dass die LVEF $\leq 50\%$ abfallen muss
3. Inzidenz und Prävalenz eines Eisenmangels, definiert als Transferrinsättigung (TSAT) $< 20\%$, oder einer Anämie, definiert als Hämoglobin (Hb) < 12 g/dl

4b. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte auf Basis von Mittelwerten, Standardabweichung für kontinuierliche Variablen, Prozentangaben für kategoriale Variablen sowie absolute Zahlen. Student's paired und unpaired t-Test, sowie der Chi2-Test wurden ebenfalls ermittelt. Zur Ermittlung der Endpunkte wurde die einfache, univariate und multivariate logistische Regression angewandt. Werte mit einem p-Wert <0.05 wurden als statistisch signifikant eingestuft. Die Analysen wurden auf Basis der Statistik-Softwareprogramme Statistical Package for the Social Sciences Version 25 (IBM, New York, USA) und JASP open source package 0.11.1 (Amsterdam, Niederlande) durchgeführt.

5. Ergebnisse

5a. Einfluss einer Chemotherapie im klinischen Verlauf auf die Herzfunktion

Die 853 Patientinnen der GeparOcto-GBG 84 Phase III Studie waren durchschnittlich 47.9 ± 10.4 Jahre alt und hatten einen Body Mass Index (BMI) von 25.7 ± 5.0 in einem frühen Brustkrebsstadium (4.9% cT3, 1.4% cT4a-c, 2.2% cT4d, 66.9% G3 Tumor; 41.5% HER2+).

424 Patientinnen waren in dem EPC Arm und 429 Patientinnen in dem PM(Cb) Arm eingeschlossen. Insgesamt waren 354 Patientinnen (41.5%) HER2-positiv und haben ergänzend zu der jeweiligen Therapie Trastuzumab und Pertuzumab erhalten. Von 853 Patientinnen hatten 119 eine kardiotoxische Reaktion, definiert nach einem Abfall der LVEF von ≥ 10 Prozentpunkten im Verlauf der Therapie. Die kardiotoxische Reaktion wurde von dem gewählten Therapieregime ($p=0.95$) nicht beeinflusst. Kardiotoxische Patientinnen zeigten ebenso häufig wie nicht kardiotoxische Patientinnen eine Anämie (94.1% vs. 93.3%; $p=0.74$) im Therapieverlauf. Die LVEF war in der Gesamtpopulation weitgehend konstant $65.5 \pm 5.9\%$ (Baseline), $65.4 \pm 6.1\%$ (Woche 6) und $64.7 \pm 6.3\%$ (Therapieende). Zwischen den Behandlungsarmen waren keine Unterschiede in den LVEF-Werten zu verzeichnen. Die Werte der LVEF in der Therapiegruppe mit kardiotoxischer Reaktion sank von $72.2 \pm 6.7\%$ (Baseline), auf $63.7 \pm 8.2\%$ (Woche 6) bis auf $61.8 \pm 8.3\%$ (Therapieende). In der Gruppe ohne kardiotoxische Reaktion verlief die LVEF konstant.

5b. Prognostische Relevanz von kardialen Biomarkern

Hs-Troponin T ist kein signifikant prognostischer Marker für eine kardiotoxische Reaktion, steigt allerdings bei beiden Therapieregimen kurz nach Beginn der Therapie an. Somit zeigt er durchaus sehr zügig die Myozytenschädigung bedingt durch Chemotherapie an. Vor allem in der EPC Gruppe war hs Troponin T deutlich höher als in der PM(Cb) Gruppe (Woche 6: EPC 9.19 ± 5.54 ng/l vs. PM(Cb) 3.85 ± 2.20 ng/l; $p < 0.001$; Ende der Therapie: EPC 7.27 ± 4.17 ng/l vs. PM(Cb) 5.54 ± 4.12 ng/l; $p < 0.001$). In der kardiotoxischen Therapiegruppe entwickelte sich hs Troponin T 3.40 ± 1.41 ng/l (Baseline) auf 6.45 ± 4.95 ng/l ($p < 0.001$) (Woche 6) und blieb bis zum Ende der Therapie auf einem erhöhten Niveau bei 6.42 ± 4.23 ng/l.

NT-proBNP hingegen konnte in der multivariaten Analyse als signifikanter Prädiktor identifiziert werden und zeigt insbesondere in der Woche 6 prognostische Relevanz (OR=1.03, 95%CI 1.008-1.055, $p = 0.01$). NT-proBNP ist in der Gruppe mit kardiotoxischen Reaktionen deutlich in der Therapiewoche 6 angestiegen (Baseline: 82.77 ± 76.77 pg/ml, Woche 6: 100.24 ± 146.82 pg/ml, Therapieende: 94.21 ± 100.56 pg/ml). Zwischen den beiden Behandlungsarmen der EPC und PM(Cb) Gruppe konnten ebenso signifikante Unterschiede verzeichnet werden. Die Patientinnen der EPC Gruppe hatten sowohl in der Woche 6, als auch zum Therapieende hin deutlich höhere NT-proBNP Werte als die PM(Cb) Gruppe.

Sowohl NT-proBNP, als auch hsTroponin T waren in der EPC Gruppe zu verschiedenen Zeitpunkten im Vergleich zu der PM(Cb) Gruppe erhöht. Dies legt die Vermutung nahe, dass sich in der EPC Gruppe sowohl ein höherer Myozytenstress als auch eine höhere Myozytenschädigung wiederfindet.

5c. Anämie und Eisenmangel

Im Therapieverlauf zeigten alle Patientinnen eine deutliche Zunahme der Anämie. Das Hämoglobin sank dabei von 13.5 ± 1.0 g/dl (Baseline) auf 11.2 ± 1.0 g/dl (Woche 6) bis 10.5 ± 1.2 g/dl (Therapieende). Dieser Verlauf war bei der kardiotoxischen und nicht-kardiotoxischen Gruppe gleich. Hingegen wurden zwischen den beiden Behandlungsarmen in der Woche 6 (EPC 10.9 ± 1.0 g/dl vs. PM(Cb) 11.6 ± 1.0 g/dl; $p < 0.001$) und am Therapieende (EPC 10.3 ± 1.2 g/dl vs. PM(Cb) 10.7 ± 1.2 g/dl; $p < 0.001$) signifikante Unterschiede festgestellt.

Zu dem Zeitpunkt Baseline waren 295 Patientinnen (34.6%) von einem Eisenmangel betroffen. Zum Ende der Therapie, nach 18 Wochen, waren es sogar 51.1%. Ein signifikanter Unterschied konnte in der Therapiewoche 6 (EPC $25.8 \pm 16.2\%$ vs. PM(Cb) $19.2 \pm 9.3\%$; $p < 0.001$) und am Therapieende (EPC $23.3 \pm 15.3\%$ vs. PM(Cb) $18.9 \pm 10.2\%$; $p < 0.001$) zwischen den beiden Behandlungsarmen verzeichnet werden.

Hämoglobin ist in der multivariaten Analyse in der Woche 6 (OR=1.31, 95% CI 1.05-1.63, $p=0.02$) signifikant mit einer kardiotoxischen Reaktion assoziiert.

6. Diskussion

Zusammenfassend ist festzustellen, dass in der vorgelegten GeparOcto-GBG 84 Studie NT-proBNP ein valider kardialer Biomarker ist, welcher stark mit kardiotoxischen Reaktionen assoziiert ist. Hochsensitives Troponin T hat nicht das gleiche signifikante Prädiktionsvermögen, kann aber als valider Marker betrachtet werden, da es innerhalb kurzer Zeit nach Beginn der Chemotherapie signifikant ansteigt.

Insgesamt haben bisher wenige Studien die prognostische Relevanz von kardialen Biomarkern bei Brustkrebs Patientinnen, die eine Chemotherapie erhalten, beleuchtet. Hierzu zählt die HERA Studie, die insgesamt 452 Brustkrebspatientinnen inkludiert, welche im Jahr 2017 von *Zardavas und Kollegen* nach Troponin I, Troponin T und NT-proBNP analysiert wurde. In dieser Studie hatten 13.6% aller Patientinnen einen erhöhten Troponin I Wert und 24.8% einen erhöhten Troponin T Wert. Somit wurde Troponin I und T als relevante Marker einer Myozytenschädigung befunden. NT-proBNP konnte keine prognostische Relevanz zugeschrieben werden, da die Autoren

keinen geeigneten NT-proBNP Grenzwert definieren konnten.⁶² In der NeoALTTO Studie haben *Ponde et al.* 2018 Troponin T und NT-proBNP auf die prognostische Aussagekraft einer kardiotoxischen Reaktion analysiert. Das Prädiktionsvermögen konnte in dieser Studie Troponin T und NT-proBNP nicht zugeschrieben werden, wobei dies möglicherweise an der Endpunkt Definition als symptomatische Herzinsuffizienz NYHA III oder IV lag.⁶³ *Adamson und Kollegen* wiederum konnten im Jahr 2018 hsTroponin T als Indikator einer myokardialen Zellschädigung bereits in einem frühen Stadium identifizieren.⁶⁴

Um kardiotoxische Risikopatienten zu prädiktieren und evaluieren, sollte neben kardiovaskulären Biomarkern, der 2D/3D LVEF auch das Strain Imaging berücksichtigt werden. Hierfür hat sich die HFA, EACVI und Kardio-Onkologie Gruppe der ESC ausgesprochen.⁶⁵ Das Committee für Cardiac Review und Evaluation geht von einer Kardiotoxizität aus, wenn Patientinnen eine oder alle der folgenden Kriterien aufweisen: 1. Reduktion der LVEF, interventrikular spezifisch oder global, 2. Anzeichen oder Symptome mit einer Herzinsuffizienz, 3. LVEF Reduktion von Baseline bis zu $\leq 5\%$ zu $< 55\%$ mit Symptomen oder Zeichen einer Herzinsuffizienz oder eine LVEF Reduktion bis zu $\geq 10\%$ bis zu $< 55\%$ ohne Anzeichen eines Herzfehlers oder Symptomen.⁶⁶

Kardiotoxische Reaktionen in Verbindung mit einer Chemotherapie werden in den aktuellen Leitlinien zumeist durch einen Abfall der LVEF definiert.^{30,32} Oftmals wird isoliert die Wertgebung der LVEF betrachtet, wobei hier zu verstehen ist, dass sehr häufig vermeintlich normale Werte der LVEF $> 50\%$ kardiale Dysfunktionen implizieren.⁶⁷ Eine Studie von *Wehner et al.* konnte zeigen, dass sogar hohe LVEF Werte mit einer erhöhten Mortalität verbunden sind.⁶⁸ Eine weitere Herausforderung der LVEF Marker liegt daran, dass diese oftmals nur unzureichend in Therapieverläufen von Patientinnen analysiert werden. Beispielsweise wird in einer Studie von *Henry et al.* in dem Jahr 2018 die LVEF zum Zeitpunkt Baseline nur bei 74% der Patientinnen und während des Therapieverlaufs bei 46% berücksichtigt.⁶⁹

Ein etwas neuerer, sich zunehmend etablierender sensitiver kardiotoxischer Marker ist der globale longitudinale Strain (GLS) Wert.⁷⁰ Wobei dieser Marker häufig, aber nicht ausschließlich, in nicht onkologischen Studien eingesetzt wird. In einer Studie von

Santoro und Kollegen in dem Jahr 2019 mit 116 HER2-positiven Patientinnen wurde mit Hilfe von GLS Werten die Kardioprotektion und Trastuzumab Gabe sichergestellt.⁷¹ Es gibt noch weitere observationale Studien, wie beispielsweise von *Negishi et al* aus dem Jahr 2014. Es wurden 159 Patienten untersucht, die Anthrazykline, Trastuzumab oder eine Kombinationstherapie erhalten haben. Der GLS Parameter hat sich als geeignet erwiesen eine kardiale Dysfunktion zu identifizieren und zeigt Resonanz mit kardioprotektiven Maßnahmen.⁷² Der Grenzwert des GLS ist auf >15% eines relativen Abfalls festgelegt um das Risiko potentieller kardiotoxischer Reaktion darzustellen.^{30,73}

Weiterhin ist festzustellen, dass die Vermessung der GLS nicht immer umsetzbar ist. So haben *Santoro und Kollegen* in einer Studie aus dem Jahr 2017 herausgefunden, dass eine Echokardiographie nur bei 88% der Brustkrebspatientinnen ab Baseline möglich ist. Die Zahl nimmt im Verlauf der Therapie weiter ab und sinkt auf 66% nach einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie. Begründet wird die Annahme dadurch, dass aufgrund einer Strahlentherapie, einer Mastektomie der linken Brust, und verschiedenen weiteren Faktoren Einschränkungen in der Durchführbarkeit bestehen.⁷⁴ Eine retrospektiv angelegte Studie von 129 HER2-positiven Brustkrebspatientinnen konnte zeigen, dass eine eingeschränkte Korrelation zwischen der systolischen und diastolischen Herzfunktion zu verzeichnen ist.⁷⁵ Die aktuelle SUCCOUR Studie von *Negishi et al.* untersucht, inwiefern die GLS für die Einschätzung von kardioprotektiven Methoden relevant ist.⁷⁶

Weitere Methoden der kardialen Bildgebung in der Kardio-Onkologie, wie beispielsweise die kardiale Magnetresonanztomographie, befinden sich derzeit in der klinischen Evaluation. Strain Imaging und Magnetresonanztomographie ermöglichen umfassendere Bewertungen der myokardialen Funktion als die Standard-Echokardiographie, sind allerdings zeitaufwendig und in der klinischen Routine nicht problemlos implementierbar (siehe auch Tabelle 2).

Auf Basis der dargelegten Studien lässt sich schlussfolgern, dass sich sowohl Anthrazykline, als auch monoklonale Antikörper auf eine linksventrikuläre Dysfunktion mit eingeschränkter Auswurfraction auswirken. Weitere Studien mit längerer Follow-Up Dauer, um die Langzeitfolgen entsprechender Krebstherapien abschätzen zu können, wären neben den diskutierten Aspekten empfehlenswert.

Es ist abschließend festzuhalten, dass folgende 3 onkologisch therapierte Patientengruppen kardiologisch mitbetreut werden sollten: 1. Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren 2. Patienten mit einer systemischen Therapie oder einer Thorax Radiotherapie 3. Hochrisikopatienten für eine kardiotoxische Reaktion. Der Aufbau von onko-kardiologischen Gruppen und Teams für eine engmaschige Patientenbetreuung wird empfohlen.⁷⁷

Literaturverzeichnis

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68:394-424.
2. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, Levin WJ, Stuart SG, Udove J, Ullrich A. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science.* 1989; 244:707-712.
3. Mehta LS, Watson KE, Barac A, Beckie TM, Bittner V, Cruz-Flores S, Dent S, Kondapalli L, Ky B, Okwuosa T, Pina IL, Volgman AS. Cardiovascular disease and breast cancer: where these entities intersect. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2018; 137:e30-e66.
4. Cancer stat facts: female breast cancer. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program website. 2020 <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. Zugriff am 13.05.2020.
5. Sharma GN, Dave R, Sanadaya J, Sharma P, Sharma KK. Various types and management of breast cancer: an overview. *J Adv Pharm Technol Res.* 2010; 1(2):109-126.
6. Kaufmann M, Loibl S, Solbach C. *Brustkrebs.* 3. Auflage. Stuttgart, Hirzel; 2010.
7. Hamann U, Ankel C. Mammakarzinom: Diagnostik und Therapie – das Wichtigste für den Internisten. *Dtsch Med Wochenschr.* 2018; 143:267-278.
8. Gardner H, Kent JC, Hartmann PE, Geddes DT. Asynchronous Milk Ejection in Human Lactating Breast: Case Series. *J Hum Lact.* 2015; 254:259.
9. Geddes DT. Ultrasound imaging of the lactating breast: methodology and application. *Int Breastfeed J.* 2009; 4:4.
10. Cowie AT. Overview of the mammary gland. *Journal Invest Dermatol.* 1974; 63(1):2-9.

11. Wittekind C. TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage. Weinheim, Wiley-VCH; 2017.
12. Osborne CK, Yochmowitz MG, Knight WA, McGuire WL. The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. *Cancer*. 1980; 15(46):2884-8.
13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011; 378:771–784.
14. AWMF Leitlinienprogramm Onkologie 2018. Kurzversion S3-Leitlinie Mammakarzinom, Version 4.1. September 2018. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLk_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf. Zugriff am 25.04.2020.
15. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S, Senkus E, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019; 30:1194-1220.
16. Janni W, Gerber B, Sommer H, Untch M, Krause A, Dian D, Runnebaum I, Rack B, Friese K. Therapie des primären, invasiven Mammakarzinoms. *Dtsch Arztebl*. 2005; 102(41):A2795-2804.
17. Kreienberg R, Möbus V, Jonat W, Kühn T. Mammakarzinom Interdisziplinär. 4. Auflage. Berlin, Heidelberg, Springer Verlag; 2010, S. 136-243.
18. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ and Panel members. Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011; 22:1736–1747.
19. Zacharakis N, Chinnasamy H, Black M, Xu H, Lu YC, Zheng Z, Pasetto A, Langhan M, Shelton T, Prickett T, Gartner J, Jia L, Trebska-McGowan K, Somerville RP, Robbins PF, Rosenberg SA, Goff SL, Feldman SA. Immune recognition of somatic mutations leading to complete durable regression in metastatic breast cancer. *Nat Med*. 2018; 24(6):724-730.

20. Sparano JA et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379:111-121.
21. Lüllmann H, Mohr K, Hein L. *Pharmakologie und Toxikologie.* Stuttgart, Thieme Verlag; 2010. S. 456-460.
22. Grischke EA, Taran FA, Hartkopf A, Kommoss S, Walter C, Brucker S. Target-orientierte Wirkstoffe: Monoklonale Antikörper bei gynäkologischen Tumoren. *Onkologie heute.* 2015; (S1):43-48.
23. Stamatiadis-Smidt H, zur Hausen H. *Thema Krebs.* Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag; 1998.
24. Lin C, Chen LS, Kuo SJ, Chen DR. Adjuvant tamoxifen influences the lipid profile in breast cancer patients. *Breast Care.* 2014; 9(1):35-39.
25. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, Cipolla CM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection and management. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66(4):309-25.
26. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW and Yancy CW. 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53(15):e1-e90.
27. Oechsle K, Bokemeyer C. Kardiotoxizitäten bei Chemo- und Radiotherapie. *Onkologe.* 2009; 15:157-162.
28. Moslehi J. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies. *N Engl J Med.* 2016; 375:15.
29. Ameri P, Canepa M, Anker MS, Belenkov Y, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A, Farmakis D, Lopez-Fernandez T, Lainscak M, Pudil R, Ruschitska F, Seferovic P, Filippatos G, Coats A, Suter T, Von Haehling S, Ciardiello F, de Boer RA, Lyon AR, Tocchetti CG, Heart Failure Association Cardio-Oncology Study Group of the European Society of Cardiology. Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(5):879-887.

30. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez MD, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM, ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37:2768–2801.
31. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, Cosyns B, Coucke P, Dulgheru R, Edvardsen T, Gaemperli O, Galderisi M, Griffin B, Heidenreich PA, Nieman K, Plana JC, Port SC, Scherrer-Crosbie M, Schwartz RG, Sebag IA, Voigt JU, Wann S and Yang PC. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013; 14:721-40.
32. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, DeCara JM, Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Liu JE, Magalhaes A, Marwick T, Sanchez LY, Sicari R, Villarraga HR and Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014; 27:911-939.
33. Menna P. Anthracycline cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf*. 2012; 1:21-36.
34. Zuppinger C, Suter TM. Cancer therapy-associated cardiotoxicity and signaling in the myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2010; 56(2):141-6.
35. Bird BR, Swain SM. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems. *Clin Cancer Res* 2008; 14:14–24.

36. Altena R, Perik PJ, van Veldhuisen DJ, de Vries EG, Gietema JA. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection. *Lancet Oncol.* 2009; 10:391–9.
37. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 2003; 97:2869–79.
38. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol.* 2002; 13:699–709.
39. Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(9):938-45.
40. Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, Onitilo AA, Freedman AN, Delate T, Allen LA, Nekhlyudov L, Goddard KA, Davis RL, Habel LA, Yood MU, McCarty C, Magid DJ, Wagner EH; Pharmacovigilance Study Team. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104:1293-1305.
41. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12(9):547-58.
42. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med.* 2008; 358:2148-2159.
43. von Haehling S. Einsatz von Biomarkern zur Abschätzung der Prognose kardiologischer Risikopatienten 2013. Habilitationsschrift, Charité Universitätsmedizin, Berlin.
44. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006; 113:2335-2362.
45. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, Lamantia G, Colombo N, Cortinovis S, Dessanai MA, Nolè F, Veglia F, Cipolla CM. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol.* 2010; 28:3910–3916.
46. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail.* 2004; 6(3):257-60.

47. Katus HA, Remppis A, Looser S, Hallermeier K, Scheffold T, Kubler W. Enzyme linked immunoassay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol.* 1989; 21:1349-1353.
48. Bodor GS, Porter S, Landt Y, Ladenson JH. Development of monoclonal antibodies for an assay of cardiac troponin-I and preliminary results in suspected cases of myocardial infarction. *Clin Chem.* 1992; 38:2203-2214.
49. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, Fröhlich M, Sinning CR, Eleftheriadis MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tiret L, Lackner KJ, Münzel TF, Blankenberg S. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2009; 361:868-877.
50. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, Cinieri S, Martinelli G, Cipolla CM, Fiorentini C. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36:517–522.
51. Kitayama H, Kondo T, Sugiyama J, Kurimoto K, Nishino Y, Kawada M, Hirayama M, Tsuji Y. High- sensitive troponin T assay can predict anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Breast Cancer.* 2017; 24(6):774-782.
52. Ewer MS, Ewer SM. Troponin I provides insight into cardiotoxicity and the anthracycline–trastuzumab interaction. *J Clin Oncol.* 2010; 28:3901–3904.
53. Pichon MF, Cvitkovic F, Hacene K, Delaunay J, Lokiec F, Collignon MA, Pecking AP. Drug-induced cardiotoxicity studied by longitudinal B-type natriuretic peptide assays and radionuclide ventriculography. *In Vivo.* 2005; 19:567–576.
54. Feola M, Garrone O, Occelli M, Francini A, Biggi A, Visconti G, Albrile F, Bobbio M, Merlano M. Cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy in breast carcinoma: effects on left ventricular ejection fraction, troponin I and brain natriuretic peptide. *Int J Cardiol.* 2011; 148:194–198.
55. Von Haehling S, Evertz R, Spehlmann ME, Müller OJ. Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen bei Tumorpatienten. *Onkologische Kardiologie. Herzmedizin.* 2019; 1:20-25.

56. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2004; 53:1190–1197.
57. Ludwig H, Müldür E, Endler G, Hübl W. Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia. *Ann Oncol*. 2013; 24(7):1886–1892.
58. Aapro M, Österborg A, Gascon P, Ludwig H, Beguin Y. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. *Ann Oncol*. 2012; 23(8):1954–1962.
59. Xu H, Xu L, Page JH, Cannavale K, Sattayapiwat O, Rodriguez R, Chao C. Incidence of anemia in patients diagnosed with solid tumors receiving chemotherapy, 2010–2013. *Clin Epidemiol*. 2016; 8:61–71.
60. Ichikawa Y, Ghanefar M, Bayeva M, Wu R, Khechaduri A, Naga Prasad SV, Mutharasan RK, Naik TJ, Ardehali H. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. *J Clin Invest*. 2014; 124(2):617-630.
61. Schneeweis A, Möbus V, Tesch H, Hanusch C, Denkert C, Luebbe K, Huober J, Klare P, Kuemmel S, Untch M, Kast K, Jackisch C, Thomalla J, Ingold-Heppner B, Blohmer JU, Rezai M, Frank M, Engels K, Rhiem K, Fasching PA, Nekljudova V, von Minckwitz G, Loibls S. Intense dose-dense epirubicin, paclitaxel, cyclophosphamide versus weekly paclitaxel, liposomal doxorubicin (plus carboplatin in triple-negative breast cancer) for neoadjuvant treatment of high-risk early breast cancer (GeparOcto GBG 84): A randomized phase III trial. *Eur J Cancer*. 2019; 106:181-192.
62. Zardavas D, Suter TM, Van Veldhuisen DJ, Steinseifer J, Noe J, Lauer S, Al-Sakaff N, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E. Role of Troponins I and T and N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide in Monitoring Cardiac Safety of Patients With Early-Stage Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer Receiving Trastuzumab: A Herceptin Adjuvant Study Cardiac Marker Substudy. *J Clin Oncol*. 2017; 35(8):878-884.

63. Ponde N, Bradbury I, Lambertini M, Ewer M, Campbell C, Ameels H, Zardavas D, DiCosimo S, Baselga J, Huober J, Izquierdo M, Fumagalli D, Bozovic-Spasojevic I, Maetens M, Harbeck N, Pusztai L, Berghorn M, Im YH, Borrego MR, Chen DR, Rodeheffer R, Piccart M, Suter T, de Azambuja E. Cardiac biomarkers for early detection and prediction of trastuzumab and/or lapatinib-induced cardiotoxicity in patients with HER2-positive early-stage breast cancer: a NeoALTTO sub-study (BIG 1-06). *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 168(3):631-638.
64. Adamson PD, Hall P, Lang N, Macpherson I, Oikonomidou O, Maclean M, Lewis S, McVicara H, Newby D, Mills N, Henriksen P. Dynamic changes in high sensitivity cardiac troponin I in response to anthracycline-based chemotherapy: a pilot study for the cardiac care trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71:11.
65. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A, Farmakis D, Tocchetti CG, von Haehling S, Barberis V, Flachskampf FA, Čėponienė I, Haegler-Laube E, Suter T, Lapinskas T, Prasad S, de Boer RA, Wechalekar K, Anker MS, Iakobishvili Z, Buccarelli-Ducci C, Schulz-Menger J, Cosyns B, Gaemperli O, Belenkov Y, Galderisi M, Lancellotti P, Bax J, Marwick TH, Moura B, Ruschitzka F, Zamorano JL, Rosano G, Coats AJS, Hulot JS, Asteggiano R, Seferovic P, Edvardsen T, Lyon AR. The role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a Position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2020; 22:1504-1524.
66. Florescu M, Cinteza M, Vinereanu D. Chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Maedica J Clin Med.* 2013; 8(1):59-67.
67. Celutkiene J, Plymen CM, Flachskampf FA, de Boer RA, Grapsa J, Manka R, Anderson L, Garbi M, Barberis V, Filardi PP, Gargiulo P, Zamorano JL, Lainscak M, Seferovic P, Ruschitzka F, Rosano GMC, Nihoyannopoulos P. Innovative imaging methods in heart failure: a shifting paradigm in cardiac

- assessment. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(12):1615-33.
68. Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, Suever JD, Leader JB, Hartzel DN, Kirchner HL, Manus JNA, James N, Ayar Z, Gladding P, Good CW, Cleland JGF, Fornwalt BK. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? *Eur Heart J.* 2020; 41:1249-1257.
 69. Henry ML, Niu J, Zhang N, Giordano SH, Chavez-MacGregor M. Cardiotoxicity and Cardiac Monitoring Among Chemotherapy-Treated Breast Cancer Patients. *JACC Cardiovasc Imag.* 2018; 11(8):1084-93.
 70. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and 26 after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63:2751-68.
 71. Santoro C, Esposito R, Lembo M, Sorrentino R, De Santo I, Luciano F, Casciano O, Giuliano M, De Placido S, Trimarco B, Lancellotti P, Arpino G, Galderisi M. Strain-oriented strategy for guiding cardioprotection initiation of breast cancer patients experiencing cardiac dysfunction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019; 20(12):1345-1352.
 72. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick TH. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014; 15(3):324-31.
 73. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: Application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(1):77-84.
 74. Santoro C, Arpino G, Esposito R, Lembo M, Paciolla I, Cardalesi C, de Simone G, Trimarco B, De Placido S, Galderisi M. 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients:

- a balance with feasibility. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017; 18(8):930-936.
75. Honda K, Takeshita K, Murotani K, Mitsuma A, Hayashi H, Tsunoda N, Kikumori T, Murohara T, Ando Y. Assessment of left ventricular diastolic function during trastuzumab treatment in patients with HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer*. 2017; 24(2):312-318.
 76. Negishi T, Thavendiranathan P, Negishi K, Marwick TH, on behalf of the SUCCOUR investigators. Rationale and design of the strain surveillance of chemo-therapy for improving cardiovascular outcomes: the SUCCOUR trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; 11(8):1098–1105.
 77. Rassaf T, Totzeck M, Backs J, Bokemeyer C, Hallek M, Hilfiker-Kleiner D, Hochhaus A, Lüftner D, Müller OJ, Neudorf U, Pfister R, von Haehling S, Lehmann LH, Bauersachs J, die Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin der DGK. Onkologische Kardiologie. *Der Kardiologe*. 2020; 14:267-293.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Alexandra Maria Rüger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Einfluss einer kardiotoxischen Chemotherapie auf kardiovaskuläre Biomarker im klinischen Verlauf (Influence of cardiotoxic chemotherapy on cardiovascular biomarker in clinical setting) 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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 als Top-Journal

Publikation 1:

Cardiotoxicity and Cardiovascular Biomarkers in Patients with Breast Cancer: Data from the GeparOcto-GBG 84 trial

Short title: Cardiotoxicity & Biomarkers in Breast Cancer Patients

Alexandra Maria Rüger, MPH¹, Andreas Schneeweiss, MD, PhD², Sabine Seiler, MD³, Hans Tesch, MD, PhD⁴, Marion van Mackelenbergh, MD, PhD⁵, Frederik Marmé, MD, PhD⁶, Kristina Lübke, MD, PhD⁷, Bruno Sinn, MD, PhD⁸, Thomas Karn, MD, PhD⁹, Elmar Stickeler, MD, PhD¹⁰, Volkmar Müller, MD, PhD¹¹, Christian Schem, MD, PhD¹², Carsten Denkert, MD, PhD¹³, Peter A Fasching, MD, PhD¹⁴, Valentina Nekljudova, PhD³, Tania Garfias-Macedo, PhD¹⁵, Gerd Hasenfuß, MD, PhD¹⁵, Wilhelm Haverkamp, MD, PhD¹, Sibylle Loibl, MD, PhD³, Stephan von Haehling, MD, PhD¹⁵

¹Department of Cardiology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Germany

²National Center for Tumor Diseases, University Hospital and German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany

³German Breast Group, Neu-Isenburg and Center for Hematology and Oncology Bethanien, Frankfurt, Germany

⁴Praxis Bethanien, Frankfurt, Germany;

⁵University Hospital Schleswig-Holstein, Germany;

⁶Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, University Hospital Mannheim, Dept. Gynecologic Oncology, Germany;

⁷Diakovere Henriettenstift, Hannover, Germany;

⁸Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany;

⁹Goethe University Hospital Frankfurt, Germany;

¹⁰University Hospital RWTH Aachen, Germany;

¹¹Department of Gynecology, University Medical Center Hamburg Eppendorf, Germany; ¹²Mammazentrum Hamburg, Germany;

¹³University Hospital Marburg, Germany;

¹⁴University Hospital Erlangen-Nuremberg, Germany;

¹⁵Department of Cardiology and Pneumology, University of Göttingen Medical Center, Göttingen, Germany and German Center for Cardiovascular Research (DZHK), partner site Göttingen, Göttingen, Germany.

***J Am Heart Assoc.* 2020;9:e018143. DOI: 10.1161/JAHA.120.018143**

Originally published 16th Nov 2020.

Beitrag im Einzelnen: Meine Durchführung der dargestellten Untersuchungsmethoden, Erstellung der Datenbank, statistische Auswertung und Interpretation der Ergebnisse haben die Publikation erstellt. Zudem bin ich fuer die Erstellung des Manuskriptes einschließlich Literaturrecherche verantwortlich gewesen. Aus meiner statistischen Analyse habe ich die Tabellen 1, 2 und die Figuren 1,2,3,4 und 5 erstellt.

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions:
 SCIE,SSCI Selected Categories: **“CARDIAC and CARDIOVASCULAR
 SYSTEMS”** Selected Category Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 136 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	EUROPEAN HEART JOURNAL	57,358	23.239	0.125920
2	CIRCULATION	166,484	23.054	0.211290
3	JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY	100,986	18.639	0.193290
4	Nature Reviews Cardiology	6,301	17.420	0.018820
5	CIRCULATION RESEARCH	52,988	15.862	0.072290
6	EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE	13,107	13.965	0.027620
7	JAMA Cardiology	3,280	11.866	0.019320
8	JACC-Cardiovascular Imaging	8,801	10.975	0.026160
9	JACC-Cardiovascular Interventions	11,555	9.544	0.033640
10	JACC-Heart Failure	3,537	8.910	0.016830
11	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	12,436	8.578	0.027310
12	CARDIOVASCULAR RESEARCH	21,828	7.014	0.021500
13	European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy	442	6.723	0.001430
14	Circulation-Heart Failure	6,900	6.526	0.022830
15	BASIC RESEARCH IN CARDIOLOGY	4,137	6.470	0.005590
16	PROGRESS IN CARDIOVASCULAR DISEASES	4,055	6.162	0.008860
17	JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF ECHOCARDIOGRAPHY	10,478	6.111	0.016060
18	EUROPACE	10,908	6.100	0.025320
19	Circulation-Cardiovascular Interventions	5,289	6.060	0.016640

20	Cardiovascular Diabetology	5,392	5.948	0.011550
21	Circulation- Cardiovascular Imaging	5,456	5.813	0.018480
22	European Journal of Preventive Cardiology	4,782	5.640	0.013370
23	CANADIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY	6,710	5.592	0.018500
24	JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCUL AR SURGERY	29,599	5.261	0.036950
25	European Heart Journal- Cardiovascular Imaging	5,498	5.260	0.021650
26	HEART RHYTHM	12,344	5.225	0.029030
27	REVISTA ESPANOLA DE CARDIOLOGIA	3,566	5.126	0.004640
28	HEART	18,063	5.082	0.030620
29	JOURNAL OF CARDIOVASCUL AR MAGNETIC RESONANCE	5,113	5.070	0.014020
30	JOURNAL OF MOLECULAR AND CELLULAR CARDIOLOGY	14,143	5.055	0.020450
31	Circulation- Arrhythmia and Electrophysiology	6,432	4.968	0.017840
32	Clinical Research in Cardiology	3,022	4.907	0.006760
33	Circulation- Cardiovascular Genetics	3,441	4.864	0.010500
34	Journal of the American Heart Association	13,230	4.660	0.060340
35	TRENDS IN CARDIOVASCUL AR MEDICINE	2,667	4.462	0.003930
[...]				
135	KARDIOLOGIYA	604	0.377	0.000230
136	Circulation- Genomic and Precision Medicine	114	na	0.000000

Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Quellenangabe:

Rüger AM, Schneeweiss A, Seiler S, Tesch H, van Mackelenbergh M, Marmé F, Lübke K, Sinn B, Karn T, Stickeler E, Müller V, Schem C, Denkert C, Fasching PA, Nekljudova V, GarfiasMacedo T, Hasenfuß G, Haverkamp W, Loibl S, von Haehling S. Cardiotoxicity and cardiovascular biomarkers in patients with breast cancer: data from the GeparOcto-GBG 84 trial. J Am Heart Assoc 2020; 9: e018143.

DOI-Verlinkung zum Original-Artikel:

<https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018143>

Lebenslauf

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

Publikationen

1. Cardiotoxicity and Cardiovascular Biomarkers in Patients with Breast Cancer: Data from the GeparOcto-GBG 84 trial

Alexandra Maria Rüger, MPH, Andreas Schneeweiss, MD, PhD, Sabine Seiler, MD, Hans Tesch, MD, PhD, Marion van Mackelenbergh, MD, PhD, Frederik Marmé, MD, PhD, Kristina Lübbe, MD, PhD, Bruno Sinn, MD, PhD, Thomas Karn, MD, PhD, Elmar Stickeler, MD, PhD, Volkmar Müller, MD, PhD, Christian Schem, MD, PhD, Carsten Denkert, MD, PhD, Peter A. Fasching, MD, PhD, Valentina Nekljudova, PhD, Tania Garfias-Macedo, PhD, Gerd Hasenfuß, MD, PhD, Wilhelm Haverkamp, MD, PhD, Sibylle Loibl, MD, PhD, Stephan von Haehling, MD, PhD

J Am Heart Assoc. 2020; 9:e018143. DOI: 10.1161/JAHA.120.018143. Published November 16th 2020.

2. Assessing the costs and benefits of perioperative iron deficiency anemia management with ferric carboxmaltose in Germany

Bernd Froessler, Alexandra M Rueger, Mark P Connolly

Risk Manag Healthc Policy. 2018; 11:1–6.

3. Estimating the Epidemiological and Economic Impact of Implementing Preoperative Anaemia Measures in the German Healthcare System: the Health Economic Footprint of Patient Blood Management

Thomas Drabinski, Kai Zacharowski, Patrick Meybohm, Alexandra M. Rüger, Antonio Ramirez de Arellano

Adv Ther. 2020; 37:11.

Danksagung

Herr Prof. Dr. Wilhelm Haverkamp, Charité Universitätsmedizin Berlin, und Herr Prof. Dr. Dr. Stephan von Haehling, Universitätsmedizin Göttingen, danke ich sehr für die hervorragende Zusammenarbeit, das spannende Dissertationsthema und die stete Unterstützung.

Der German Breast Group, Neu-Isenburg, danke ich für die sehr gute Kooperation.

Meiner Familie verdanke ich alles. Dies gilt meiner Mutter, Dr. Barbara Berendt-Rüger, meinem Vater, Dr. Matthias Rüger und meinem Bruder, Dr. Korbinian Nicholas Rüger.

Last but not least danke ich meinen Freunden, Kollegen, Förderern und Mentoren.