DISSERTATION

Wachstumshormone und die Anti-Tumor-Therapie bei Tumorpatienten und deren Einfluss auf die kardiovaskuläre Funktion

Growth Hormones and anti-cancer therapy in patients with advanced-stage cancer and their impact on the cardiovascular function

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ann-Kathrin Fröhlich

Erstbetreuung: Prof. Dr. med. Stefan Anker

Datum der Promotion: 20.06.2025

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis iii

Abbildungsverzeichnis iv

Abkürzungsverzeichnis v

Zusammenfassung 1

1. Einleitung 4

1.1 Wachstumshormone 6

1.1.1. Die Achse der Wachstumshormone – die somatotrope Achse 6

1.1.2. Erworbene Wachstumshormon-Resistenz 7

1.2. Linksventrikuläre Masse 8

1.2.1. Pathophysiologie des LV-Massenverlusts bei Tumorpatienten im Endstadium 8

1.2.2. Klinik des LV- Massenverlusts bei Tumorpatienten im Endstadium 8

1.3. Anti-Tumor-Therapien und der Einfluss auf die Patienten 8

1.4. Kardiales *Wasting* und das Ungleichgewicht der Wachstumshormone (Ziel der Studie) 9

2 Methodik 11

2.1. Patientenkohorte 11

2.2. Design der Studie 11

2.2.1. Ultraschalluntersuchung und Bestimmung der linksventrikulären Masse 12

2.2.2. Blutuntersuchung 12

2.3. Anti-Tumor-Therapie und Kachexie 12

2.4. Statistik 13

3 Ergebnisse 14

3.1. Patientencharakteristika 14

3.1.1. Charakteristika der Patient:innen zu Beginn der Untersuchungen 15

3.2. Die somatotrope Achse bei weiblichen und männlichen Tumorpatient:innen 17

3.3. Gruppeneinteilung anhand des *Wasting* Syndroms mit unbeabsichtigtem Gewichtsverlust (Kachexie) 20

3.4. Follow-Up Analyse und relative LV-Massenveränderung 22

4 Diskussion 25

4.1. Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse 25

4.2 Interpretation der Ergebnisse 26

4.3 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand 28

4.4 Stärken und Schwächen der Studie 29

4.5. Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung 32

5 Schlussfolgerungen 35

Literaturverzeichnis 36

Eidesstattliche Versicherung 41

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen 42

Druckexemplar der Publikation 43

Lebenslauf 44

Komplette Publikationsliste 45

Danksagung 46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Tumorentitäten der gesamten Patientenkohorte 14
Tabelle 2 Charakteristika weiblicher Tumorpatientinnen zu Beginn der Untersuchungen unter Berücksichtigung der Einteilung in Terzile der linksventrikulären Masse 16
Tabelle 3 Charakteristika männlicher Tumorpatienten zu Beginn der Untersuchungen unter Berücksichtigung der Einteilung in Terzile der linksventrikulären Masse 17
Tabelle 4 Parameter der GH-IGF-I Achse von weiblichen Tumorpatientinnen im Endstadium 18
Tabelle 5 Parameter der GH-IGF-I Achse von männlichen Tumorpatienten im Endstadium 19
Tabelle 6 Charakteristika der Tumorpatient:innen in Bezug auf Kachexie bei Erstuntersuchung 21

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Die Achse der Wachstumshormone (stark vereinfacht)..... 7
Abbildung 2 Die indirekte anabole Achse des Wachstumshormons bezogen auf Patient:innen mit kardialem Wasting..... 10
Abbildung 3 Somatotropin und die Ratio des IGF-I/GH in Bezug auf die LV-Massen Terzile der Gesamtkohorte 19
Abbildung 4 Beziehung der IGF-I/GH Ratio und dem Bindungsprotein GHBP bei Tumorpatient:innen im Endstadium 20
Abbildung 5 Korrelation der relativen LV-Massenveränderung (%) mit IGF-I (Ausgangsuntersuchung)..... 24

Abkürzungsverzeichnis

Echo	Echokardiographie Untersuchung
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
GH	Growth Hormone (Somatotropin)
GHBP	Growth Hormone Binding Protein (Somatotropin-bindendes Protein)
IGF-I	Insulin-like Growth Faktor I
IGFBP3	Insulin-like Growth Faktor-bindendes Protein 3
LV	Linker Ventrikel/ linksventrikulär

Zusammenfassung

Ein fortgeschrittenes Tumorstadium führt zu Stoffwechselveränderungen der Patient:innen, ausgelöst durch u.a. vom Tumor freigesetzte Botenstoffe und metabolischen, sowie oxidativen Stress durch Anti-Tumor-Therapien.

Ziel unserer prospektiven Beobachtungsstudie war es, die Auswirkung des Tumors auf die kardiovaskuläre Funktion zu untersuchen und zu verstehen, wie das Herz auf diese Extrembedingungen reagiert. Hierzu rekrutierten wir 307 Patient:innen auf den onkologischen Stationen der Charité Berlin, die zum Zeitpunkt des Einschlusses weder signifikante kardiologische Vorerkrankungen aufwiesen noch einen Infekt zeigten. Bei allen Patient:innen erfolgte eine Blutentnahme und eine transthorakale Echokardiographie (Echo) mit Bestimmung der linksventrikulären Masse (LV-Masse). Zusätzlich, wenn möglich, ein zweites Echo nach vorzugsweise 3-6 Monaten.

Die Untersuchungen ergaben, dass ein Teil der Patient:innen vermehrt LV-Masse verliert und eine Erkrankung des Herzmuskels, eine *mit kardialem Wasting-assoziierte Kardiomyopathie* entwickelt. Des Weiteren liegt bei Patient:innen mit niedriger LV-Masse eine Imbalance in der Achse des Wachstumshormons Somatotropin (GH) vor. Eine erworbene GH-Resistenz wurde bereits in vorherigen Studien im Rahmen einer Herzinsuffizienz beobachtet. Hierbei wird vermehrt GH gebildet, jedoch nicht ausreichend in der Leber zu Insulin-like Growth Faktor I (IGF-I) umgesetzt. Das wichtigste Somatomedin IGF-I ist ein bedeutender Faktor, der u.a. den Zellwachstum des Muskels steuert. Liegt jedoch eine Imbalance in der Achse vor und GH kann nicht mehr in ausreichendem Maße an seine Rezeptoren binden, verschiebt sich das Verhältnis von IGF-I/GH ins Negative.

Aufgrund geschlechterspezifischer, endokrinologischer Unterschiede betrachteten wir Männer und Frauen isoliert und teilten diese jeweils anhand der LV-Masse/Körpergröße^2 in Terzile ein. Auffallend war, dass -unabhängig einer kardiotoxischen Anti-Tumor-Therapie- besonders bei Patient:innen mit niedriger LV-Masse höhere GH-Werte im Blut messbar waren (niedrigstes LV-Masse/Körpergröße^2-Terzil (median(IQR) des 1.,2., und 3.Terzil Frauen:1,8(0,9–4,2);0,8(0,2–2,2);0,5(0,3–1,6)ng/mL;p=0,029;Männer:2,1(0,8–3,2);0,6(0,1–1,7);0,7(0,2–1,9)ng/mL;p=0,003), IGF-I/GH war am niedrigsten (Frauen

1,60±0,09;2,02±0,09;1,88±0,09;p=0,004;Männer
1,64±0,09;2,14±0,11;2,04±0,11;p=0,002). Auch bei Betrachten der Ergebnisse in Bezug auf Kachexie kann man deutliche Unterschiede des IGF-I/GH im Rahmen des generalisierten *Wastings* erkennen. Darüber hinaus ist die Veränderung des LV-Massenverlustes zwischen erstem und zweitem Echo bei den Patient:innen am größten, die das höchste IGF-I bei Erstuntersuchung zeigten (r=-0,318;p=0,003).

Dies führt zu der Annahme, dass bei Tumorpatient:innen im Endstadium mit kardialem *Wasting* eine erworbene GH-Resistenz vorliegt und dazu die Gefahr des Entwickelns einer *mit kardialem Wasting-assoziierte Kardiomyopathie* besteht, die zu einer klinischen Herzinsuffizienz führen kann.

Summary

Patients with advanced-stage cancer experience a variety of changes in metabolism. Cancer released cytokines, oxidative and metabolic stress and oncometabolites, as well as anti-cancer therapies put the body to a test.

In the prospective study conducted by our group, we set the goal to investigate the impact of an advanced-stage cancer disease on the cardiovascular function. Further we intended to understand the diverse spectrum of mechanisms behind the cardiovascular response to this setting. Therefore, we enrolled patients with advanced-stage cancer during their hospitalization at the oncology units of Charité Berlin. Patients did not have any major cardiovascular disease nor infection at the time of recruitment. For baseline assessment we performed transthoracic echocardiography and inter alia determined a biochemical status of the GH-IGF-I axis. Further we offered a second echocardiography examination to every patient, to assess left ventricular mass changes over time- preferably after 3-6 months.

Interestingly we observed a pattern of LV mass loss, leading to the development of a heart failure like syndrome, a *cardiac wasting associated cardiomyopathy*. Further we found an imbalance of the GH-IGF-I axis in these patients presenting low LV masses. An

acquired growth hormone (GH) resistance has previously been reported regarding patients with heart failure. Therefore the release of GH is increased, however there is no adequate response of insulin-like growth factor I (IGF-I). IGF-I is the most significant somatomedin of GH and conveys cell growth of the muscle. In case of an imbalance in the axis and furthermore an acquired GH resistance, GH cannot sufficiently bind to its receptors and the balance of IGF-I/GH ratio shifts towards GH.

Regarding sex specific mechanisms in an endocrinological axis, we looked at women and men separately. In this respect women and men were grouped in LV mass/height^2 tertiles. It was remarkable that, independent of anti-cancer therapy, in patients with lowest LV mass, GH values were the highest (patients in lowest LV-mass/height^2 tertile (median (IQR) of 1st, 2nd, and 3rd tertile women, 1.8 (0.9–4.2), 0.8 (0.2–2.2), 0.5 (0.3–1.6) ng/mL, p = 0.029; men, 2.1 (0.8–3.2), 0.6 (0.1–1.7), 0.7 (0.2–1.9) ng/mL, p = 0.003) with lowest IGF-I/GH ratio (women 1.60±0.09, 2.02±0.09, 1.88±0.09, p=0.004; men, 1.64±0.09, 2.14±0.11, 2.04±0.11, p=0.002). Regarding presence of cachexia at baseline, we found a significant difference of the IGF-I/GH ratio in the setting of whole body wasting.
Further, when looking at follow up LV mass assessment, patients with highest IGF-I at baseline lost the most LV mass overtime.

These findings indicate the presence of an acquired GH resistance in patients with advanced-stage cancer and *cardiac wasting*. These patients are at risk of developing a *cardiac wasting associated cardiomyopathy* potentially leading to clinical heart failure.

1. Einleitung

Fortgeschrittene Tumore setzen Botenstoffe frei, die den Körper von Patient:innen stark beeinflussen und ihren Stoffwechsel verändern.[1] Zusätzlich hat entstandener oxidativer Stress durch unter anderem Anti-Tumor-Therapien eine Auswirkung auf Regulationsprozesse des Körpers.[2]

Patient:innen im Endstadium ihrer Tumorerkrankung erfahren, sowohl begleitend zu der vorgesehenen Anti-Tumor-Therapie, als auch im Vorfeld beziehungsweise im Anschluss an die Behandlung, eine unzureichende kardiologische Überwachung. Vorher bereits durch Leitlinien der Kardiologie definiert, wurden im Jahr 2022 auch vor diesem Hintergrund die ersten Leitlinien der Kardioonkologie veröffentlicht. Diese sollen einen Standard festlegen, welcher unter anderem die Frequenz, sowie die Art einer kardiologischen Untersuchung von Tumorpatient:innen genauer beschreibt.[3] In Folge dessen können unerwünschte kardiologische Auffälligkeiten, wie zum Beispiel Fehlfunktionen der Herzklappen, eine erniedrigte linksventrikuläre Auswurffraktion oder Wandbewegungsstörungen erkannt und anschließend engmaschig monitoriert werden. Aufgrund begrenzter Kapazitäten, sowie dem Vermeiden nicht notwendiger Untersuchungen und damit verbundener Kosten; sowie Strapazen für Patient:innen; sind diese Untersuchungen nur mit einer Indikation durchzuführen. Diese kann sich standardbestimmt durch ein leitliniengerechtes Vorgehen oder auch eine klinische Auffälligkeit der Patient:innen ergeben. Nicht erfasst von diesem Raster wiederum werden Veränderungen des Herzens, die noch nicht durch ein klinisches Erscheinungsbild erkennbar sind, sowie kardiologische Auffälligkeiten von Tumorpatient:innen ohne definiert kardiotoxische Anti-Tumor-Therapie.[3,4]

Neben Stoffwechselveränderungen können auch Veränderungen des Hormongleichgewichts bei Tumorpatient:innen eine signifikante Rolle einnehmen.[5] Diese regulieren verschiedenste Mechanismen des Körpers und bestimmen zudem relevante Wachstumsprozesse der Zellen, im Besonderen der Muskelzelle. Die hormonelle Achse unterliegt feinen Abstimmungsmechanismen und kann in einem starken Ungleichgewicht über eine Insensitivität gegenüber einem Rezeptor oder Hormon in einer Resistenz abschließen.[6] Eine Veränderung des Gleichgewichts der Wachstumshormone wurde bereits bei Tumorpatient:innen festgestellt, weiter gehört jedoch die Bestimmung dieser Hormone im Blut der Patient:innen nicht zu der Routine des Klinikalltags.[7]

Parallel dazu ist auch das Auftreten eines generalisiertem Muskelverlusts bei Tumorpatient:innen, bereits beschrieben worden.[8] Jedoch wurde der isolierte Muskelschwund des

linken Ventrikels des Herzens (engl.: *cardiac wasting*) und die damit einhergehenden möglichen klinischen Auffälligkeiten hingegen, erst kürzlich bei Tumorpatient:innen beobachtet.[9,10] Dabei handelt es sich um einen fortlaufenden Prozess, der unabhängig von einem generalsierten, den ganzen Körper betreffenden, Muskelschwund auftreten kann.[9] Die Möglichkeit eine Symptomatik direkt zuzuordnen ist dadurch nicht immer umgehend gegeben und die Indikation einer echokardiographischen Untersuchung bleibt offen.[9]
Obwohl bereits gezeigt wurde, dass die Wachstumshormone einen direkten Effekt auf die Muskelzelle ausüben, wurde in diesem Zusammenhang eine Pathophysiologie des in Tumorpatient:innen beschriebenen *cardiac wastings* noch nicht vollständig verlinkt.[11] Näher zu berücksichtigen, setzen sich verschiedenste Tumorentitäten in den unterschiedlichen Stadien der Erkrankung und des Therapiestatus zu der sehr interessanten und diversen Kohorte einer Tumorpatientin und eines Tumorpatienten im Endstadium zusammen. Häufig liegt hier bei der Betrachtung der Auswirkungen auf den kardiologischen Status der Patient:innen verstärkt ein Augenmerk auf der Art der Anti-Tumor-Therapie, welche einen direkten Effekt auf das Herz haben kann.[3,4,12] In wie fern eine Anti-Tumor-Therapie einen Effekt auf das Gleichgewicht der Wachstumshormone ausübt, wurde ebenfalls im Ansatz beschrieben.[5]
Dass diese, als kardiotoxisch definierten, Anti-Tumo-Therapien jedoch keinen Einfluss auf das Ausmaß eines Muskelschwundes des linken Ventrikels zeigen, wurde bereits in einer vorherigen Studie unserer Arbeitsgruppe beobachtet.[9] Die Bestimmung der linksventrikulären Masse im Rahmen einer echokardiographischen Routineuntersuchung ist dennoch ebenfalls noch nicht vollständig implementiert.
Des Weiteren erliegen durch den Fortschritt neuer Therapieoptionen im Bereich der Onkologie, immer weniger Tumorpatient:innen ihrer Erkrankung. Dadurch rücken andere Todesursachen dieser Patient:innen in den Vordergrund. Im Jahr 2019 war einer US-amerikanischen Studie zufolge eine kardiovaskuläre Erkrankung die zweithäufigste Mortalitätsursache bei Tumorpatient:innen.[13]
Die daraus primär abzuleitende Notwendigkeit einer Implementierung kardiologischer Betreuung ist offensichtlich. Die daraus folgende Möglichkeit zur Früherkennung eines Muskelschwundes ist ein wichtiger Bestandteil, um die Pathophysiologie dieser zu erkennen und aktiv vorzubeugen.

1.1 Wachstumshormone

1.1.1. Die Achse der Wachstumshormone – die somatotrope Achse

Die somatotrope Achse umfasst ein komplexes Wechselspiel von Hormonen, welches unter anderem anabole und katabole Wachstumsprozesse steuert.[6,14] Die Achse verläuft bei Männern und Frauen ähnlich. Im Folgenden wird diese Achse stark vereinfacht dargestellt (**Abbildung 1**). Somatotropin (GH) wird pulsatil von der Hypophyse freigesetzt.[6] Viele Faktoren wirken als Sekretionsstimuli für das quantitativ bedeutsamste Hormon der Hypophyse. Hierunter fallen unter anderem psychischer und metabolischer Stress, Energiemangel und körperliche Aktivität. GH wirkt mit dem Schlüssel-Schloss Prinzip an seinem Rezeptor, dem Somatotropin-Rezeptor, an den Organen und dem Gewebe.[6] Auf dem direkten Weg bewirkt dies einerseits eine Steigerung des Metabolismus und einen Zellwachstum durch das Bereitstellen von Energie über z.B. Lipolyse. Zusätzlich wirkt GH an seinem Rezeptor direkt anabol. Im Blut ist GH an sein Bindungsprotein (Somatotropin-bindendes Protein; GHBP) gebunden, welches durch einen proteolytischen Abbau des GH-Rezeptors entsteht.[6,14] Infolgedessen bildet GHBP ein Surrogat für die Anzahl an GH-Rezeptoren und durch eine strukturell identische Ektodomäne stehen beide in ständigem Wettbewerb um die Bindung mit GH. Das GHBP verleiht GH eine längere Halbwertszeit und stellt GH bedarfsgerecht zur Verfügung. Wirkt GH über den indirekten Weg an seinen Rezeptoren an der Leber, setzt es sein bedeutsamstes Somatomedin frei, den Insulin-like Growth Faktor I (IGF-I). IGF-I wird im Blut an sein Bindungsprotein (Insulin-like Growth Factor-bindendes Protein 3; IGFBP3) gebunden und initiiert in frei vorliegender Form einen Zellwachstum. Über einen Feedback Mechanismus steuert die Achse das Freisetzen von GH aus der Hypophyse, wenn der Bedarf an IGF-I steigt.[6,14,15]

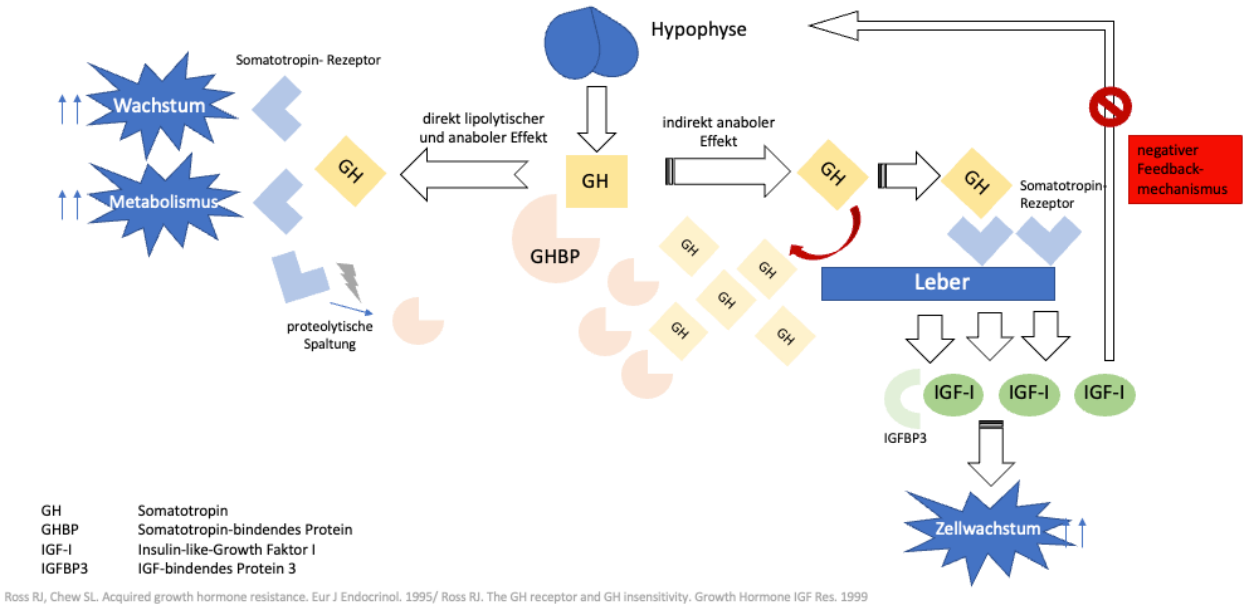


Abbildung 1 Die Achse der Wachstumshormone (stark vereinfacht)

Modifiziert nach Fröhlich et al., Clin. Res. Cardiol. 2024

1.1.2. Erworbene Wachstumshormon-Resistenz

Eine erworbene Wachstumsresistenz ist durch ein Verschieben der Wachstumshormon-Achse gekennzeichnet. Definiert wird eine Resistenz als eine Steigerung der GH-Werte, erniedrigte GHBP-Werte, sowie erniedrigte IGF-I-Werte.[6,16] Die Ratio von IGF-I/GH ist unterhalb des Werts 1.

Somatotropin kann in diesem Fall nicht mehr effizient an seinem Rezeptor binden, die Rezeptoranzahl nimmt im Laufe der Zeit ab, sowie in der Konsequenz auch die Anzahl an GHBP. Durch einen Mangel an IGF-I, wird die Sekretion von Somatotropin aus der Hypophyse zusätzlich stimuliert.[14] Dies führt zu einer weiteren Steigerung von ungebundenem GH im Blut. Als wichtigstes Surrogat für die GH-Resistenz gilt die Ratio von IGF-I zu GH (IGF-I/GH), da die beiden Hormone nicht isoliert betrachtet und beurteilt werden können.[6,17]

Bei Herzinsuffizienz-Patienten wurde der Zustand einer Wachstumshormon-Resistenz bereits beschrieben, im Besonderen einhergehend mit Kachexie.[17] Die Achse wird hier als wichtiger Regulator von *Wasting* Prozessen betrachtet.[14,18-20]

1.2. Linksventrikuläre Masse

1.2.1. Pathophysiologie des LV-Massenverlusts bei Tumorpatienten im Endstadium

In präklinischen Mausmodellen tritt ein Verlust von linksventrikulärer Masse häufig in Anwesenheit von Zytokin-vermittelter Entzündung, sowie oxidativem und metabolischem Stress auf.[21,22] Diese führen zu degenerativen Umbauprozessen des Herzmuskels, Muskelatrophie und kardialer Kachexie.[22,23] Des Weiteren beobachtet man in den Modellen eine katabole Stoffwechsellage und einen Zustand der Mangelernährung.[2] Unterstützend zeigt sich dies zusätzlich zu der Annahme, dass es sich bei Tumorkachexie nicht allein um einen lokalen, sondern einen generalisierten Prozess handelt, der Muskelzellen im gesamten Körper gleichermaßen betrifft.[21]

1.2.2. Klinik des LV- Massenverlusts bei Tumorpatienten im Endstadium

Der Verlauf chronischer Erkrankungen, im Genaueren zum Beispiel der Herzinsuffizienz, wird häufig durch eine Steigerung der katabolen Stoffwechsellage und einen Mangelernährungszustand charakterisiert.[17] Dies bewirkt zum einen den Verlust von schierer Skelettmuskelmasse (Sarkopenie), sowie darüber hinaus einen Verlust von Fett- und Muskelmasse, welcher von einem generalisierten Gewichtsverlust (Kachexie/ *Wasting* Syndrom mit einem unbeabsichtigten Gewichtsverlust) begleitet wird.[1]
Das Phänomen der *mit kardialem Wasting-assoziierte Kardiomyopathie* wurde kürzlich bei Patienten mit einer Tumorerkrankung im Endstadium beobachtet.[9,21] Dies trat in Verbindung mit dem Fatigue-Syndrom, erniedrigter physischer Leistungsfähigkeit und erhöhten Entzündungswerten auf.[9] Die linksventrikuläre Auswurffraktion jedoch zeigte keine Veränderung. Ähnlich zu der Symptomatik von Herzinsuffizienz-Patienten mit schwerer Kachexie,[1,24,25] wurde daher die Annahme gestellt diesen Herzmuskelschwund in Tumorpatienten als eine Form der Herzinsuffizienz einzuordnen.[21] Final geht dieses Phänomen mit einer erhöhten Sterberate einher und kann als eine degenerative Form der Herzmuskelschwäche zu einer klinischen Herzinsuffizienz führen.[9,21]

1.3. Anti-Tumor-Therapien und der Einfluss auf die Patienten

Anti-Tumor-Therapie-bedingter metabolischer Stress führt zu Veränderungen der Stoffwechsellage.[2] Als Reaktion darauf wird der Körper zusätzlich zu einer ständigen Umstellung aufgefordert. In einer vorherigen Studie unserer Arbeitsgruppe wurde gezeigt, dass

kardiale Kachexie unabhängig von kardiotoxischer Chemotherapie auftritt.[9] Als kardiotoxisch wurden hier systemische Anti-Tumor-Therapien nach European Society of Cardiology (ESC) Leitlinie[12] definiert, die eine akute oder chronische Herzinsuffizienz auslösen können.

Parameter der Wachstumshormonsachse wurden bereits versucht als Surrogat für das Ansprechen einer Anti-Tumor-Therapie heranzuziehen. Erwiesenermaßen gilt IGF-I als Initiator für Tumorwachstum und schützt die Zellen vor der Apoptose.[5,7,11,26,27] Anlehnend an die aktuellsten Leitlinien, betrachteten wir in dieser Arbeit Anti-Tumor-Therapien als kardiotoxisch, die A) Herzinsuffizienz auslösen[3] (ESC Guidelines 2022), sowie B) in Zusammenhang mit einer Kardiomyopathie stehen[4] (AHA 2022).

Dabei ist zu berücksichtigen, dass das Ansprechen der Tumorpatient:innen auf eine Anti-Tumor-Therapie sehr individuell verläuft und stark von unterschiedlichsten sensiblen Faktoren abhängig ist. Eine definierte Kardiotoxizität ist daher nicht stets zu generalsieren. Darüber hinaus sind die Mechanismen, die zu einer Schädigung des Herzens führen auch bei bereits als kardiotoxisch aufgeführten Anti-Tumor-Therapien teils noch nicht vollständig verstanden. In Folge dessen liegt ein konstant starker Fokus auf der Erforschung der Anti-Tumor-Therapien und deren Auswirkungen. Aus einem anderen Blickwinkel jedoch bleibt es wichtig diese Variable nicht als absolut zu setzen, um mögliche unabhängig verlaufende Phänomene nicht zu übersehen. Zusätzlich bleibt die Dringlichkeit nicht-kardiotoxische Anti-Tumor-Therapien und deren Auswirkungen auf das Herz zu untersuchen bestehen.

Der hohe Bedarf an aufmerksamer Beobachtung und dem isolierten Betrachten des komplexem Verhaltens der Zellen ist ungebrochen.

1.4. Kardiales *Wasting* und das Ungleichgewicht der Wachstumshormone (Ziel der Studie)

Die Pathophysiologie, welche erklärt wann, warum und in welchem Maße ein Herzmuskelschwund auftritt, ist noch nicht ausreichend erforscht. Wir gehen davon aus, dass bei einem Anteil der Tumorpatient:innen ein kardiales *Wasting* auftritt, welches unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann. Ein möglicher kausaler Ansatz, der das kardiale *Wasting* mit einer Wachstumshormon-Resistenz in Tumorpatient:innen verknüpft, bleibt ebenfalls zu untersuchen. Weiter vermuten wir daher, dass das kardiale *Wasting* unab-

hängig von der Anti-Tumor-Therapie in einem Zusammenhang mit einem Ungleichgewicht der GH-IGF-I Achse steht (**Abbildung 2**).[28] Wir gehen außerdem davon aus, dass das Ausmaß des kardialen *Wastings* mit der Quantität der Wachstumshormone im Blut der Patient:innen korrelieren kann. Vor diesen Hintergrund entwickelten wir eine Hypothese, welche folgendermaßen beschrieben wird „Wachstumshormone in Abhängigkeit der Anti-Tumor-Therapie von Tumorpatient:innen haben einen Einfluss auf die kardiovaskuläre Funktion“. Im Rahmen meiner Forschung soll diese holistische Leithypothese genauer untersucht werden, um den von uns postulierten Zusammenhang zu bestätigen. Aufgrund vorheriger Studien, die eine Verknüpfung der Anti-Tumor-Therapie zu den Wachstumshormonen äußern, formulieren wir die Hypothese beziehentlich und wollen nicht ausschließen, dass entgegen unserer Annahme eine kardiotoxische Anti-Tumor-Therapie einen Einfluss ausübt. Darüber hinaus sollen die weiteren Annahmen individuell beleuchtet werden. Die Studie wurde zu diesem Zweck designt und durchgeführt. Weitergeführt kann diese Studie einen wichtigen Bestandteil zu der klinischen Praxis beitragen. Routineuntersuchungen können um Maßnahmen und das Bestimmen von Makern im Blut erweitert werden, die ein ganzumfängliches Bild des Herzens ermöglichen und Pathologien frühzeitig zu demaskieren .

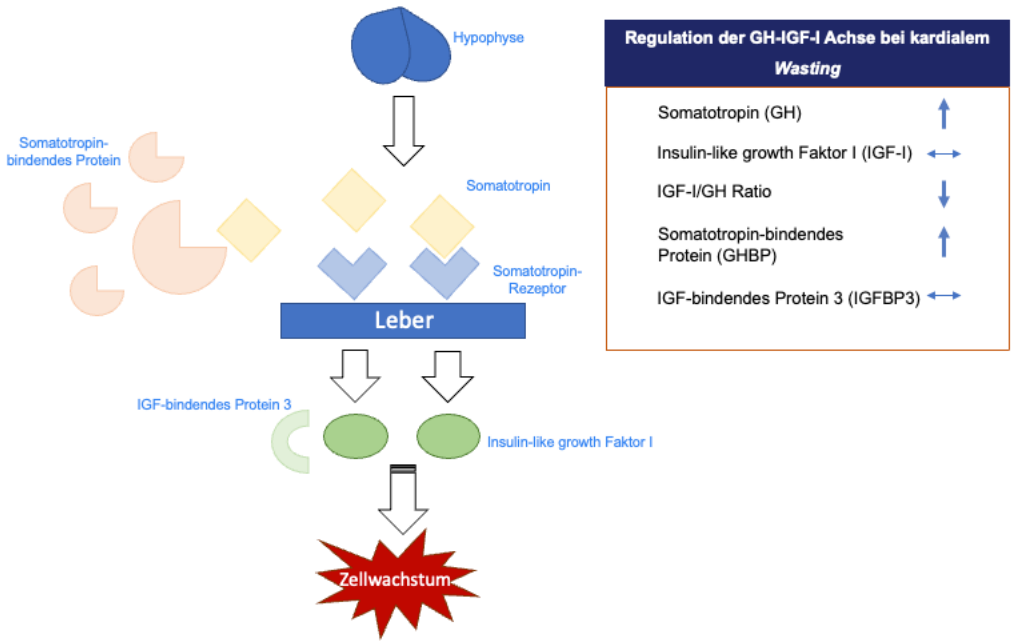


Abbildung 2 Die indirekte anabole Achse des Wachstumshormons bezogen auf Patient:innen mit kardialem Wasting

Modifiziert nach Fröhlich et al., Clin. Res. Cardiol. 2024

2 Methodik

2.1. Patientenkohorte

Im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie wurden von September 2017 bis Oktober 2020 Patienten mit einer Krebserkrankung im Endstadium kardiologisch untersucht. Diese Patienten, 159 Frauen und 148 Männer, waren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses an der Charité Berlin hospitalisiert. Rekrutiert wurde auf zwei verschiedenen Campus, Campus Benjamin Franklin und Campus Virchow-Klinikum. Die Einschlusskriterien beinhalteten ein Alter von mindestens 18 Jahren; keine kardiologischen Vorerkrankungen (z.B. signifikante Herzklappenerkrankungen, vorherige Herzinfarkte oder eine reduzierte linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF<50%)); und nur einen, aktuell aktiven, Tumor innerhalb der letzten 5 Jahre. Bei Patienten mit Lungenkarzinom wurden zusätzlich die GOLD Stadien[29] ≥ 3 der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) zugelassen, nicht aber bei anderen Tumorentitäten. Im Falle eines arteriellen Hypertonus, wurden all solche Patienten zugelassen die kontrollierte Blutdruckwerte von <160/100 mmHg zeigten. Ein unkomplizierter Diabetes Mellitus Typ II war ebenfalls als Begleiterkrankung erlaubt.

2.2. Design der Studie

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Charité (Antragsnummer EA4/104/17) genehmigt und im Einklang mit der Deklaration von Helsinki entworfen und durchgeführt. Alle Teilnehmer unterschrieben eine Einverständniserklärung der Einwilligung zur Studie. Hauptschwerpunkt war der Studieneinschluss von Patienten mit einer Tumorerkrankung im Endstadium. Dieses war definiert als A) Union for International Cancer Control (UICC)[30] Stadium III und IV; B) nach Ann Arbor Klassifizierung[31] Stadium III und IV; und C) nach der Durie und Salmon Klassifizierung[32] Stadium III. Allen Patienten bot sich zusätzlich zu der Erstuntersuchung die Möglichkeit eine zweite Echokardiographie Untersuchung innerhalb der folgenden 12 Monate zu erhalten. Diese fand bevorzugt nach 3-6 Monaten statt. Alle Tumorpatienten wurden in Bezug auf ihre LV-Masse (adjustiert nach der Körpergröße zum Quadrat)[9,33] und unter Berücksichtigung ihres Geschlechts in Terzile eingeteilt.

2.2.1. Ultraschalluntersuchung und Bestimmung der linksventrikulären Masse

Drei unabhängige, erfahrene Untersucher auf dem Gebiet der transthorakalen Echokardiographie führten die Untersuchungen unter Anwendung eines Vivid E90 Gerätes (GE, Boston, USA) durch. Unter Berücksichtigung des Zweiaugenprinzips analysierten sie im Anschluss die Bilder mithilfe des Tomtec Programms (Unterschliessheim, Deutschland). Zur Bestimmung der linksventrikulären Masse wurde die angepasste LV-Massen-Formel nach Devereux[34] verwendet. Hierzu werden in der Aufnahme der parasternalen langen Achse des linken Ventrikels in der Enddiastole der Durchmesser, sowie die Wanddicken linear vermessen. Alle Messwerte der linksventrikulären Masse sind entweder als absolute Werte (g) angegeben oder adjustiert nach dem Quadrat der Größe des Körpers (g/m^2). [12]

2.2.2. Blutuntersuchung

Am Morgen der Untersuchung wurde jedem Patienten venöses Blut entnommen. Anschließend wurden die Blutwerte der GH-IGF-I-Achse durch ELISA Essays bestimmt (Roche, assay Messbereich 30-50.000 pg/mL inter coefficient of variantion (CV)%: 2,23-4,73), Growth Hormone Binding protein (R&D systems assay Messbereich: 125-80.000 pg/mL, inter CV%: 4,53-6,78), IGFBP3 (Roche, assay Messbereich: 0-5000ng/mL, inter CV%: 8,9-10,66), IGF-I (Roche, assay Messbereich: 0-4,0 ng/mL, inter CV%: 3,54-8,31).

2.3. Anti-Tumor-Therapie und Kachexie

Eingeschlossen wurden sowohl Anti-Tumor-Therapie naive Patient:innen, als auch Patient:innen die bereits eine oder mehrere Therapielinien erhalten haben. Die Anti-Tumor-Therapie bis zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses, sowie die aktuelle Anti-Tumor-Therapie wurden vom Studienteam dokumentiert. Anhand der aktuellsten Leitlinien sind diese nach Anti-Tumor-Therapien, die Herzinsuffizienz auslösen (ESC Leitlinie der Kardioonkologie 2022)[3], sowie Anti-Tumor-Therapien, die in Zusammenhang mit Kardiomyopathie stehen (AHA Leitlinie für das Management der Herzinsuffizienz 2022)[4] eingeteilt. Im Folgenden gelten sie hier als kardiotoxische Anti-Tumor-Therapie.
Zusätzlich wurde bei jedem Patient:in eine detaillierte Anamnese durchgeführt, sowie das aktuelle Gewicht als auch der Gewichtsverlauf innerhalb der letzten 12 Monate aufgenommen. Vor dem Hintergrund dieser Daten teilten wir die Patient:innen nach dem Krite-

rium der Kachexie (/Wasting-Syndrom mit unbeabsichtigtem Gewichtsverlust) ein. Kachexie wurde definiert als ein Gewichtsverlust von mehr als 5% innerhalb der letzten 12 Monate, begleitet von einem Body Mass Index (BMI) <24,0 kg/m^2.[35-37]

2.4. Statistik

Um die Variablen auf Normalverteilung zu untersuchen, wurde der Kolmogorov-Smirnov Test verwendet. Für Unterschiede zwischen den Gruppeneinteilungen verwendeten wir den Fisher post hoc Test und die Einwegvarianzanalyse. Alle normalverteilten Variablen sind als mean ± standard error mean (SEM) dargestellt, sowie die nicht-normalverteilten Variablen als Median mit interquartil range (IQR). Für nicht-normalverteilte Variablen wurden entsprechend der Mann-Whitney U Test und der Kruskal-Wallis Test angewendet. Der Chi-Square Test wurde genutzt, um Häufigkeiten zu vergleichen. Bei einem p-Wert <0,05 lag eine statistische Signifikanz vor. Um den besten Cut-Off für den IGF-I Wert in Bezug auf die LV-Massenänderung zu ermitteln, führten wir eine ROC-Analyse durch.

Alle Analysen wurden mit der SAS/STAT Software Version 9,4 (SAS Institute, Inc), Stata (StataCorp. 2021. Stata Statistical Software: Release 17. College Station, TX: StataCorp LLC.) und der SPSS Software Version 26,0 (IBM Corp.) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristika

Aufgrund der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse einer hormonellen Achse, teilten wir die Kohorte (n=307) in männliche und weibliche Tumorpatient:innen ein. 148 männliche und 159 weibliche Patient:innen mit einer Tumorerkrankung, vorwiegend im Endstadium (83%), nahmen an der Studie teil. 50% (n=152) der Patient:innen zeigten Kachexie. Die Tumorentitäten der Patientenkohorte sind in **Tabelle 1** aufgelistet. Die Charakteristika der Patient:innen zu Beginn der Untersuchungen sind in **Tabelle 2 und 3** dargestellt.

Tabelle 1 Tumorentitäten der gesamten Patientenkohorte

Tumorentität	Solider/hämatologischer Tumor	Anzahl der Patient:innen, n (%)
Mammakarzinom	solider Tumor	39 (13)
Kolorektalkarzinom	solider Tumor	27 (9)
Lungenkarzinom	solider Tumor	27 (9)
Pankreaskarzinom	solider Tumor	15 (5)
Mundhöhlen-/ Speicheldrüsenkarzinom	solider Tumor	11 (4)
Aderhautmelanom	solider Tumor	13 (4)
Prostatakarzinom	solider Tumor	10 (3)
Speiseröhrenkarzinom	solider Tumor	1 (1)
Karzinom des Leber-Gallen-Trakts	solider Tumor	2 (1)
Karzinom des oberen Gastrointesinaltrakts	solider Tumor	1 (1)
Gynäkologisches Karzinom (Vulva, Cervix, Eileiter, Eierstock, Uterus)	solider Tumor	6 (2)
Weichgewebssarkom	solider Tumor	1 (1)
Larynxkarzinom	solider Tumor	2 (1)
Weitere Entitäten (Gehirn, Niere, Schilddrüse, malignes Hautmelanom, unbekannt)	solider Tumor	15 (5)
Non-Hodgkin-Lymphom	hämatologischer Tumor	92 (30)
Klassisches Hodgkin Lymphom	hämatologischer Tumor	29 (9)
Multiples Myelom	hämatologischer Tumor	16 (5)

Modifiziert nach Fröhlich et al., Clin. Res. Cardiol. 2024

3.1.1. Charakteristika der Patient:innen zu Beginn der Untersuchungen

Die Patient:innen wurden geschlechterspezifisch in Terzile der LV-Masse, adjustiert für das Quadrat der Körpergröße, eingeteilt. Patient:innen in Terzil 1 (entsprechend dem Terzil mit der geringsten LV-Masse/Kröpergröße^2) waren jünger, zeigten niedrigere Body Mass Indices und litten verstärkt an Kachexie. Die Häufigkeit von soliden Tumoren im Vergleich zwischen den Terzilen zeigte keinen Unterschied. Die körperliche Leistungsfähigkeit, gemessen an Eastern Co-operative of Oncology Group (ECOG)[38] Performance Points und der Karnowsky[39] Skala, fiel in Bezug auf die Terzile ähnlich aus. Die Begleiterkrankungen und die Medikation zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses sind in **Tabelle 2 und 3** abgebildet.

Tabelle 2 Charakteristika weiblicher Tumorpatientinnen zu Beginn der Untersuchungen unter Berücksichtigung der Einteilung in Terzile der linksventrikulären Masse

		1.Terzil (n=53)	**2.Terzil** (n=53)	**3.Terzil** (n=53)	
Messwert	**Frauen** n= 159	LV-Mass/Größe^2 <50,00 g/m^2	LV-Masse/Größe^2 ≥50,00 – <61,15 g/m^2	LV- Masse/Größe^2 ≥61,15 g/m^2	p-Wert, ANOVA
Klinische Parameter					
Alter (Jahre)	62 ± 1,1	53 ± 2,0 $^{###, ***}$	64 ± 1,6	68 ± 1,6	**<0,001**
Body Mass Index, BMI (kg/m^2)	24,1 ± 0,4	21,8 ± 0,6 $^{##, ***}$	24,5 ± 0,7	26,1 ± 0,7	**<0,001**
Kachexie, n (%)	85 (54)	37 (70)***	29 (55)*	19 (36)	**0,002**
Tumorstadium III/IV, n (%)	127 (79)	41 (77)	45 (85)	41 (77)	0,56
Solider Tumor, n (%)	98 (62)	31 (58)	39 (74)	28 (53)	0,08
ECOG performance scale points	1.96 ± 0,09	1,68 ± 0,14	2,09 ± 0,16	2,09 ± 0,16	0,09
Karnofsky Index (%)	70,8 ± 1,6	74,5 ± 2,4	66,7 ± 2,9	69,1 ± 2,8	0,24
Nebenerkrankungen					
Anämie, n (%)	109 (69)	36 (68)	31 (58)	42 (79)	0,08
Arterielle Hypertonie, n (%)	79 (50)	14 (26) $^{##, ***}$	29 (55)	36 (68)	**<0,001**
Hypercholesterinämie, n (%)	49 (31)	8 (15) $^{##, *}$	23 (43)	18 (34)	**0,004**
Typ-II Diabetes Mellitus, n (%)	20 (13)	1 (2) $^{#, **}$	8 (15)	11 (21)	**0,008**
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)	9 (6)	1 (2)	3 (6)	5 (9)	0,30
Medikation					
ACE-Hemmer/AT2-Blocker, n (%)	41 (26)	8 (15)	16 (30)	17 (32)	0,09
Beta-Blocker, n (%)	28 (18)	6 (11)	9 (17)	13 (25)	0,22
Antikoagulantien, n (%)	6 (4)	2 (4)	2 (4)	2 (4)	1,00
Diuretika, n (%)	30 (19)	3 (6) ***	10 (19)	17 (32)	**0,003**
Antidepressiva, n (%)	25 (16)	11 (21)	8 (15)	6 (11)	0,45
Opioide, n (%)	43 (27)	9 (17)	19 (36)	15 (28)	0,08
Kortikosteroide, n (%)	46 (29)	12 (23)	18 (34)	16 (30)	0,47

vs 1. Terzil: : $^{#}$ <0,05; $^{##}$ < 0,01; $^{###}$ < 0,001; vs 3. Terzil: * <0,05; ** < 0,01; *** < 0,001
ACE, angiotensin converting enzyme; AT2-Blocker, Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker; ECOG, Eastern Co-operative of Oncology Group; Karnofsky Index; ANOVA p-Wert/ chi-squared (χ^2) Test zum Vergleich zwischen LV-Masse-Terzil 1, LV-Masse-Terzil 2 und LV-Masse-Terzil 3 von weiblichen Tumorpatientinnen. Normal verteilte Variablen sind dargestellt als Mean ± SEM und nominale Variablen als n (%).

Modifiziert nach Fröhlich et al., Clin. Res. Cardiol. 2024

Tabelle 3 Charakteristika männlicher Tumorpatienten zu Beginn der Untersuchungen unter Berücksichtigung der Einteilung in Terzile der linksventrikulären Masse

		1.Terzil (n=48)	**2.Terzil** (n=51)	**3.Terzil** (n=49)	
Messwert	**Männer** n= 148	LV-Mass/Größe^2 <59,58 g/m^2)	LV-Mass/Größe^2 ≥59,58 – <74,06 g/m^2	LV-Mass/Größe^2 ≥74,06 g/m^2	p-Wert, ANOVA
Klinische Parameter					
Alter (Jahre)	62 ± 1,1	63 ± 2,4	61 ± 1,8	63 ± 1,6	0,53
Body Mass Index, BMI (kg/m^2)	25,1 ± 0,4	22,4 ± 0,5 $^{\#\#\#, ***}$	26,4 ± 0,6	26,4 ± 0,7	**<0,001**
Kachexie, n (%)	67 (45)	32 (67) $^{\#\#, **}$	17 (33)	18 (37)	**0,001**
Tumorstadium III/IV, n (%)	127 (86)	43 (90)	44 (86)	40 (82)	0,54
Solider Tumor, n (%)	72 (49)	28 (58)	18 (35)	26 (53)	0,05
ECOG performance scale points	1,49 ± 0,09	1,54 ± 0,17	1,25 ± 0,15	1,67 ± 0,17	0,18
Karnofsky Index (%)	76,2 ± 1,6	72,7 ± 3,0	81,6 ± 2,5	73,9 ± 2,8	0,05
Nebenerkrankungen					
Anämie, n (%)	113 (76)	42 (86) $^{\#\#}$	32 (63)	39 (80)	**0,014**
Arterielle Hypertonie, n (%)	65 (44)	21 (44)	19 (37)	25 (51)	0,39
Hypercholesterinämie, n (%)	23 (16)	5 (10)	7 (14)	11 (22)	0,26
Typ-II Diabetes Mellitus, n (%)	23 (16)	7 (15)	8 (16)	8 (16)	1,00
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)	12 (8)	2 (4)	3 (6)	7 (14)	0,17
Medikation					
ACE-Hemmer/AT2-Blocker, n (%)	37 (25)	9 (19)	11 (22)	17 (35)	0,17
Beta-Blocker, n (%)	25 (17)	9 (19)	6 (11)	10 (21)	0,48
Antikoagulantien, n (%)	6 (4)	1 (2)	0	5 (10)	**0,023**
Diuretika, n (%)	26 (18)	8 (17)	7 (14)	11 (22)	0,55
Antidepressiva, n (%)	17 (12)	6 (13)	6 (12)	5 (10)	0,95
Opioide, n (%)	28 (19)	11 (23)	5 (10)	12 (25)	0,11
Kortikosteroide, n (%)	55 (37)	22 (46)	19 (37)	14 (29)	0,23

vs 2. Terzil: : $^{\#}$ <0,05; $^{\#\#}$ < 0,01; $^{\#\#\#}$ < 0,001; vs 3. Terzil: * <0,05; ** < 0,01; *** < 0,001
ACE, angiotensin converting enzyme; AT2-Blocker, Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker; ECOG, Eastern Co-operative of Oncology Group; Karnofsky Index; ANOVA p-Wert/ chi-squared (χ^2) Test zum Vergleich zwischen LV-Masse-Terzil 1, LV-Masse-Terzil 2 und LV-Masse-Terzil 3 von männlichen Tumorpatienten. Normal verteilte Variablen sind dargestellt als Mean ± SEM und nominale Variablen als n(%).

Modifiziert nach Fröhlich et al., Clin. Res. Cardiol. 2024

3.2. Die somatotrope Achse bei weiblichen und männlichen Tumorpatient:innen

Eingeteilt nach geschlechterspezifischen LV-Masse/Größe^2-Terzilen (**Tabelle 4 und 5**), präsentierten Tumorpatient:innen im ersten Terzil höhere Plasmalevel von Somatotropin (Growth Hormone; GH) und eine niedrigere Ratio von IGF-I zu GH (log IGF-I/GH) (**Abbildung 3**). In weiblichen Tumorpatientinnen zeigte sich eine niedrigere LV-Masse in einem Zusammenhang mit hohen IGF-I Plasmablutwerten. Diese Assoziation zeigte sich nicht in männlichen Tumorpatienten. Die Werte der Bindungsproteine GHBP und IGFBP3

standen in keinem Bezug zu einer erniedrigten linksventrikulären Masse. In der Gesamtkohorte aller Tumorpatient:innen korrelierte GHBP negativ mit der IGF-I/GH-Ratio (**Abbildung 4**). Nach einer Adjustierung für das Alter der Patient:innen blieb diese Korrelation (log(IGF-I/GH)/Alter vs. GHBP) signifikant (weibl. Tumorpatientinnen: $p<0.001$; männl. Tumorpatienten: $p<0.001$). Die LV-Masse war signifikant assoziiert mit der IGF-I/GH- Ratio (Pearson Korrelationskoeffizient: 0.203, $p<0.001$). In einem multivariablen Modell erwiesen sich alle Parameter der GH-IGF-I Achse als signifikante Prädiktoren der LV-Masse ($R^2=0.079$; Beta(IGF-I)=-0.101, $p=0.12$; Beta(GH)=-0.193, $p<0.001$; Beta(IGF-I)=0.167, $p=0.007$; Beta(GHBP)=0.143, $p=0.04$).

Tabelle 4 Parameter der GH-IGF-I Achse von weiblichen Tumorpatientinnen im Endstadium

		1.Terzil (n=53)	**2.Terzil** (n=53)	**3.Terzil** (n=53)	
Messwert	**Frauen** n= 159	LV-Masse/Größe^2 <50,00 g/m^2	LV-Masse/Größe^2 ≥50,00 – <61,15 g/m^2	LV- Masse/Größe^2 ≥61,15 g/m^2	p-Wert, ANOVA
Parameter der GH-IGF-I Achse					
Somatotropin, GH (ng/mL)	0,97 (0,35-2,55)	1,82 (0,86-4,17) $^{\#,\,*}$	0,82 (0,21-2,18)	0,51 (0,27-1.63)	**0,029**
Insulin-like growth Faktor-1, IGF-1 (ng/mL)	64,7 (40,7-97,4)	67,6 (48,2-115,9) **	71,6 (47,9-95,3) *	48,5 (34,9-75,5)	**0,007**
log IGF-1/GH Ratio	1,83 ± 0,05	1,60 ± 0,09 $^{\#\#,\,*}$	2,02 ± 0,09	1,88 ± 0,09	**0,004**
Somatotropin-bindendes Protein, GHBP (pmol/L)	384 (138-663)	276 (144-627)	294 (132-696)	424 (125-685)	0,54
IGF-1-bindendes Protein 3, IGFBP3 (µg/mL)	1,82 ± 0,05	1,97 ± 0,09 **	1,90 ± 0,08 *	1,65 ± 0,08	**0,022**

vs 2. Terzil: : $^{\#}$ <0,05; $^{\#\#}$ < 0,01; $^{\#\#\#}$ < 0,001; vs 3. Terzil: * <0,05; ** < 0,01; *** < 0,001
ESC, European Society of Cardiology cardio-oncology guidelines 2022; AHA, American Heart Association 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure; ANOVA p-Wert/ chi-squared (χ^2) Test zum Vergleich zwischen LV-Masse-Terzil 1, LV-Masse-Terzil 2 und LV-Masse-Terzil 3 von weiblichen Tumorpatientinnen. Normal verteilte Variablen sind dargestellt als Mean ± SEM, nicht-normalverteilte Variablen als Median (interquartile range) und nominale Variablen als n (%).

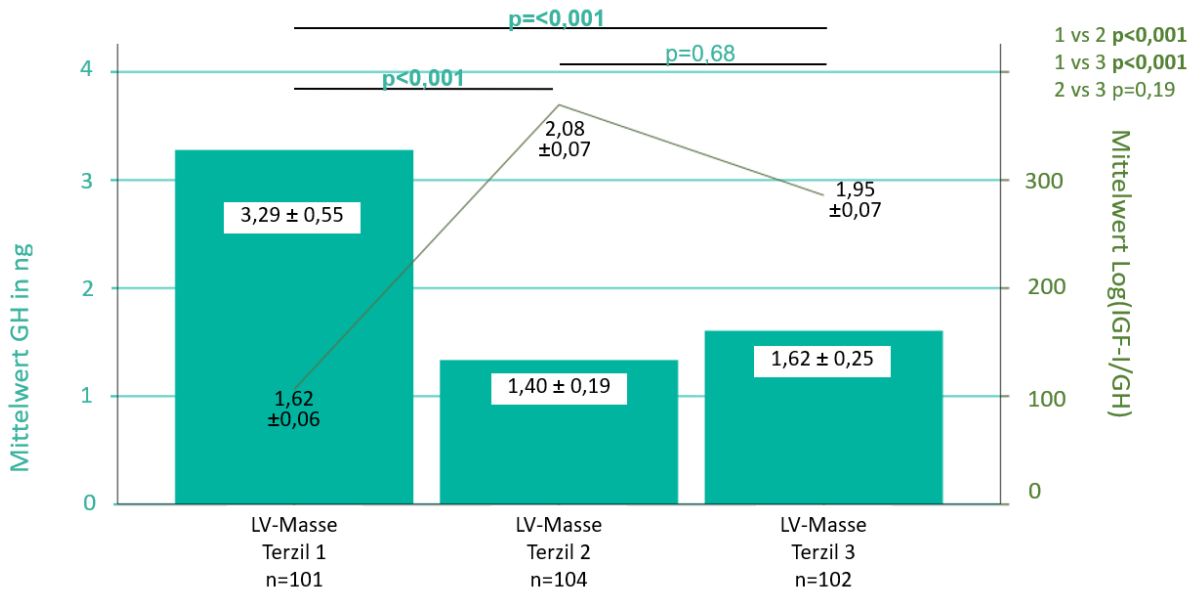
Modifiziert nach Fröhlich et al., Clin. Res. Cardiol. 2024

Tabelle 5 Parameter der GH-IGF-I Achse von männlichen Tumorpatienten im Endstadium

		1.Terzil (n=48)	2.Terzil (n=51)	3.Terzil (n=49)	
Messwert	**Männer** n= 148	LV-Mass/Größe^2 <59,58 g/m^2)	LV-Mass/Größe^2 ≥59,58 – <74,06 g/m^2	LV-Mass/Größe^2 ≥74,06 g/m^2	p-Wert, ANOVA
Parameter der GH-IGF-I Achse					
Somatotropin, GH (ng/mL)	0,91 (0,26-2,34)	2,11 (0,77-3,22) $^{\#\#, **}$	0,56 (0,12-1,65)	0,70 (0,19-1,89)	**0,003**
Insulin-like growth Faktor-1, IGF-1 (ng/mL)	73,6 (46,6-107,2)	73,4 (49,6-108,8)	78,3 (51,8-113,4)	68,9 (42,6-107,7)	0,98
log IGF-1/GH Ratio	1,95 ± 0,06	1,64 ± 0,09 $^{\#\#\#, **}$	2,14 ± 0,11	2,04 ± 0,11	**0,002**
Somatotropin-bindendes Protein, GHBP (pmol/L)	325 (108-857)	413 (159-972)	233 (95-598)	293 (89-950)	0,44
IGF-1-bindendes Protein 3, IGFBP3 (µg/mL)	1,45 ± 0,05	1.41 ± 0.08	1,49 ± 0,08	1,47 ± 0,08	0,75

vs 2. Terzil: : $^{\#}$ <0,05; $^{\#\#}$ < 0,01; $^{\#\#\#}$ < 0,001; vs 3. Terzil: * <0,05; ** < 0,01; *** < 0,001
ESC, European Society of Cardiology cardio-oncology guidelines 2022; AHA, American Heart Association 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure; ANOVA p-Wert/ chi-squared (χ^2) Test zum Vergleich zwischen LV-Masse-Terzil 1, LV-Masse-Terzil 2 und LV-Masse-Terzil 3 von männlichen Tumorpatienten. Normal verteilte Variablen sind dargestellt als Mean ± SEM, nicht-normalverteilte Variablen als Median (interquartile range) und nominale Variablen als n (%).

Modifiziert nach Fröhlich et al., Clin. Res. Cardiol. 2024



Terzil 1: LV-Masse/Körpergröße^2 Männer: <59,58 g/m^2; Frauen:<50,00 g/m^2
Terzil 2: LV-Masse/Körpergröße^2 Männer: ≥59,58 – <74,06 g/m^2; Frauen: ≥50,00 – <61,15 g/m^2
Terzil 3: LV-Masse/Körpergröße^2 Männer: ≥74,06 g/m^2 ; Frauen: ≥61,15 g/m^2

Abbildung 3 Somatotropin und die Ratio des IGF-I/GH in Bezug auf die LV-Massen Terzile der Gesamtkohorte

Eigene Darstellung

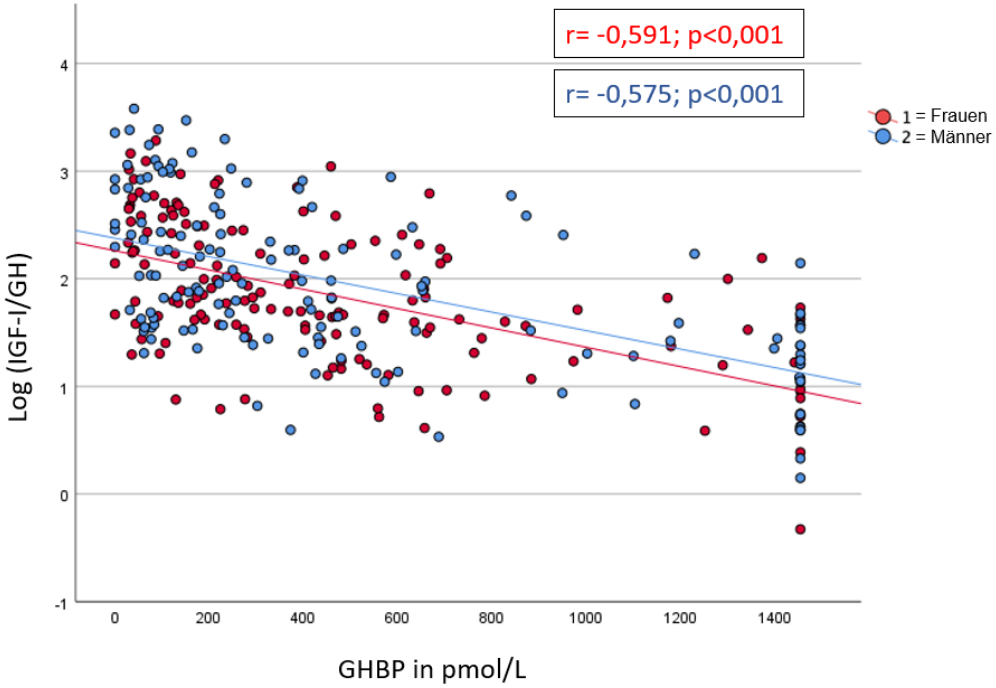


Abbildung 4 Beziehung der IGF-I/GH Ratio und dem Bindungsprotein GHBP bei Tumorpatient:innen im Endstadium

Modifiziert nach Fröhlich et al., Clin. Res. Cardiol. 2024

3.3. Gruppeneinteilung anhand des *Wasting* Syndroms mit unbeabsichtigtem Gewichtsverlust (Kachexie)

Weibliche, sowie männliche Tumorpatient:innen wurden nach dem Auftreten von Kachexie zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung eingeteilt. Die Charakteristika bei Erstunterscuhung sind in **Tabelle 6** dargestellt. Generell betrachtet litten kachektische Tumorpatient:innen seltener an Hypercholesterinämie, Diabetes Mellitus Typ-II, sowie einem arteriellen Hypertonus. Im Vergleich präsentierten Patient:innen mit Kachexie gegenüber Patient:innen ohne Kachexie höhere GH- und GHBP-Werte, jedoch eine niedrigere log IGF-I/GH Ratio. In Bezug auf IGF-I und sein Bindungsprotein IGFBP3 zeigten sich die Plasmawerte ähnlich. Tumorpatient:innen mit Kachexie demonstrierten niedrigere LV-Massen und LV-Massen/Körpergröße^2. Die körperliche Leistungsfähigkeit bei kachektischen Patienten war im Vergleich zu nicht-kachektischen Patient:innen erniedrigt. Es zeigte sich kein Unterschied in Anbetracht des Tumorstadiums.

Tabelle 6 Charakteristika der Tumorpatient:innen in Bezug auf Kachexie bei Erstuntersuchung

(Kachexie definiert als ein Gewichtsverlust ≥5% in den letzten 12 Monaten und ein BMI<24kg/m²)

Messwert	Alle Patient:innen n=307	Kachektische Frauen n=85	Nicht-kachetische Frauen n=74	p-Wert	Kachektische Männer n=67	Nicht-kachetische Männer n=81	p-Wert
Klinische Parameter							
Alter (Jahre)	62 ± 0,8	61 ± 1,6	63 ± 1,6	0,43	62 ± 1,9	63 ± 1,4	0,92
Body Mass Index, BMI (kg/m²)	24,6 ± 0,3	20,5 ± 0,3	28,3 ± 0,5	**<0,001**	21,3 ± 0,3	28,3 ± 0,4	**<0,001**
Tumor und Anti-Tumor-Therapien							
Tumorstadium III/IV, n (%)	254 (83)	71 (84)	56 (76)	0,24	58 (87)	69 (85)	0,82
Solider Tumor, n (%)	170 (55)	54 (64)	44 (60)	0,63	41 (61)	31 (38)	**0,008**
ECOG performance scale points	1,73 ± 0,07	2,18 ± 0,13	1,70 ± 0,12	**0,008**	1,81 ± 0,16	1,22 ± 0,11	**0,002**
Karnofsky Index (%)	73,4 ± 1,1	66,6 ± 2,3	75,5 ± 1,9	**0,005**	70,3 ± 2,8	80,9 ± 1,7	**0,001**
Parameter der GH-IGF-I Achse							
Somatotropin, GH (ng/mL)	0,94 (0,27-2,42)	1,45 (0,49-3,78)	0,54 (0,25-1,63)	**0,029**	1,79 (0,66-3,28)	0,53 (0,17-1,88)	**<0,001**
Insulin-like growth Faktor-1, IGF-1 (ng/mL)	69,2 (44,3-100,3)	63,6 (43,9-95,3)	68,4 (37,4-98,2)	0,56	69,0 (47,2-112,3)	80,7 (50,6-107,1)	0,37
log IGF-1/GH Ratio	1,89 ± 0,04	1,68 ± 0,08	2,00 ± 0,07	**0,003**	1,68 ± 0,09	2,15 ± 0,07	**<0,001**
Somatotropin-bindendes Protein, GHBP (pmol/L)	331 (128-668)	444 (194-760)	272 (64-640)	**0,038**	431 (220-1455)	216 (84-470)	**<0,001**
IGF-1-bindendes Protein 3, IGFBP3 (µg/mL)	1,66 ± 0,04	1,85 ± 0,07	1,83 ± 0,08	0,86	1,45 ± 0,07	1,47 ± 0,06	0,87
Nebenerkrankungen							
Anämie, n (%)	222 (72)	65 (77)	44 (60)	**0,026**	56 (84)	57 (70)	0,08
Arterielle Hypertonie, n (%)	144 (47)	31 (37)	48 (65)	**0,001**	24 (36)	41 (51)	0,09
Hypercholesterinämie, n (%)	72 (24)	23 (27)	26 (35)	0,30	6 (9)	17 (21)	0,07
Typ-II Diabetes Mellitus, n (%)	43 (14)	6 (7)	14 (19)	**0,032**	7 (10)	16 (20)	0,17
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)	21 (7)	2 (2)	7 (10)	0,08	5 (8)	7 (9)	1,00
Medikation							
ACE-Hemmer/AT2-Blocker,n(%)	78 (25)	16 (19)	25 (34)	**0,045**	10 (15)	27 (33)	**0,013**
Beta-Blocker, n (%)	53 (17)	8 (9)	20 (27)	**0,006**	9 (13)	16 (20)	0,38
Antikoagulantien, n (%)	12 (4)	0	6 (8)	**0,009**	3 (5)	3 (4)	1,00
Diuretika, n (%)	56 (18)	9 (11)	21 (28)	**0,005**	8 (12)	18 (22)	0,13
Antidepressiva, n (%)	42 (14)	14 (17)	11 (15)	0,83	6 (9)	11 (14)	0,45
Opioide, n (%)	71 (23)	23 (27)	20 (27)	1,00	16 (24)	12 (15)	0,21
Kortikosteroide, n (%)	101 (33)	20 (24)	26 (35)	0,12	23 (34)	32 (40)	0,61
Echokardiographische Parameter							
Linksventrikuläre (LV) Masse (g)	183 ± 3	144 ± 5	169 ± 4	**<0,001**	195 ± 7	225 ± 5	**<0,001**
LV-Masse adjustiert nach Größe²	62 ± 1	53 ± 2	62 ± 2	**<0,001**	62 ± 2	71 ± 2	**<0,001**

ACE, angiotensin converting enzyme, AT2-Blocker, Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker; BSA, body surface area; ECOG, Eastern Cooperative of Oncology Group; t-Test p-Wert/ chi-squared (χ^2) Test zum Vergleich zwischen kachektischen und nicht-kachektischen Patienten. Normal verteilte Variables sind dargestellt als Mean ± SEM, nicht-normal verteilte Variablen als median (interquartile range) und nominale Variablen als n(%).

Modifiziert nach Fröhlich et al., Clin. Res. Cardiol. 2024

3.4. Follow-Up Analyse und relative LV-Massenveränderung

Bei 85 (41 Frauen und 44 Männer) der 307 Tumorpatient:innen fand eine zweite transthorakale Echokardiographie Untersuchung nach 153±16 Tagen statt. Zwischen Erstuntersuchung und Follow-Up nahm die LV-Masse im Durchschnitt -18,8±2,6 (entsprechend relativer Abnahme an LV-Masse -9,2±1,5%) Gramm ab. 46% dieser Follow-Up-Patient:innen (n=39) verloren ≥10% ihrer LV-Masse während der Beobachtungszeit. Erhöhte IGF-I Blutwerte bei Erstuntersuchung waren mit einem verstärkten LV-Massen-Schwund assoziiert (**Abbildung 5**) (univariat: r=-0,318, p=0,003; Standardisierter Koeffizient (Beta) des multiples linearen Regressionsmodells: -0,308, p=0,02, adjustiert nach Geschlecht, Alter, BMI und GHBP). Der optimale Entscheidungs-Wert von IGF-I (ROC Analyse) für die Vorhersage einer LV-Massenveränderung ergab sich als IGF-I ≥98,22 ng/mL.

Charakteristika dieser Gruppen sind in **Tabelle 7** dargestellt. Tumorpatient:innen mit niedrigerem IGF-I Plasmalevel gegenüber solcher mit erhöhten IGF-I-Werten waren älter; hatten einen ähnlichen BMI, sowie ein ähnlich frequentiertes Auftreten von Kachexie. Des Weiteren zeigten sie höhere LV-Massen und GHBP-Werte bei Erstuntersuchung, erniedrigte IGFBP3 Werte, eine erniedrigte IGF-I/GH-Ratio und vergleichbare GH-Werte.
Nach Adjustierung für das Alter der Tumorpatient:innen bleibt die Korrelation von log(IGF-I/GH)/Alter vs. relativer LV-Massenveränderung (%) signifikant (r=-0,314, p=0,003).

Tabelle 7 Charakteristika von 85 Patient:innen mit FU Untersuchung unter Berücksichtigung der IGF-I Werte bei Erstuntersuchung

Messwert	IGF-I < 98,22 ng/mL / Log(IGF-I) < 1,992 n=54	IGF-I ≥ 98,22 ng/mL / Log(IGF-I) ≥ 1,992 n=31	p-Wert
Klinische Paramter			
Geschlecht, weiblich, n (%)	26 (48)	15 (48)	1,0
Alter (Jahre)	63 ± 1,9	47 ± 2,8	**<0,001**
Body Mass Index, BMI (kg/m²)	26,0 ± 0,8	25,1 ± 0,9	0,42
Kachexie, n (%)	19 (35)	13 (42)	0,64
Tumor und Anti-Tumor-Therapie			
Tumorstadium III/IV, n (%)	38 (70)	20 (65)	0,63
Solider Tumor, n (%)	19 (35)	8 (26)	0,47
ECOG performance scale points	1,44 ± 0,16	1,06 ± 0,15	0,11
Karnofsky Index (%)	80,4 ± 2,4	83,6 ± 2,3	0,38
Anti-Tumor-Therapie naiv, n (%)	8 (15)	4 (13)	1,0
Labor Parameter			
Somatotropin, GH (ng/mL)	0,51 (0,18-1,61)	0,72 (0,16-2,57)	0,33
Insulin-like growth Faktor-1, IGF-1 (ng/mL)	58,3 (40,6-79,7)	134,1 (118,0-158,6)	**-**
log IGF-1/GH Ratio	2,02 ± 0,09	2,33 ± 0,12	**0,040**
Somatotropin-bindendes Protein, GHBP (pmol/L)	319,7 (119,6-516,2)	82,7 (36,7-224,6)	**0,006**
IGF-1-bindendes Protein 3, IGFBP3 (µg/mL)	1,51 ± 0,07	2,11 ± 0,09	**<0,001**
Nebenerkrankungen			
Anämie, n (%)	42 (78)	22 (71)	0,60
Arterieller Hypertonus, n (%)	23 (43)	7 (23)	0,98
Hypercholesterinämie, n (%)	15 (28)	9 (29)	1,0
Typ-II Diabetes Mellitus, n (%)	6 (11)	2 (6)	0,71
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)	6 (11)	1 (3)	0,41
Medikation			
ACE-Hemmer/ AT2-Blocker , n (%)	13 (24)	3 (10)	0,15
Beta-Blocker, n (%)	14 (26)	4 (13)	0,18
Antikoagulantien, n (%)	1 (2)	0 (0)	1,0
Diuretika, n (%)	10 (19)	3 (10)	0,36
Antidepressiva, n (%)	6 (11)	3 (10)	1,0
Opioide, n (%)	7 (13)	5 (16)	0,75
Kortikosteroide, n (%)	24 (44)	10 (32)	0,36
Echokardiographische Parameter			
Linksventrikuläre (LV) Masse (g)	194 ± 7	175 ± 8	0,12
LV-Masse adjustiert nach Körpergröße² (g/m²)	66 ± 2	57 ± 2	**0,015**

ACE, angiotensin converting enzyme, AT2-Blocker, Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker; ECOG, Eastern Co-operative of Oncology Group; t-test p-value/ chi-squared (χ^2) Test zum Vergleich zwischen niedrigen log (IGF-I) Tumorpatienten, and erhöhten log (IGF-I) Tumorpatienten. Normalverteilte Variablen sind dargestellt als Mean ± SEM, Nicht-normalverteilte Variablen als Median (interquartile range) and nominale Variablen als n(%).

Modifiziert nach Fröhlich et al., Clin. Res. Cardiol. 2024

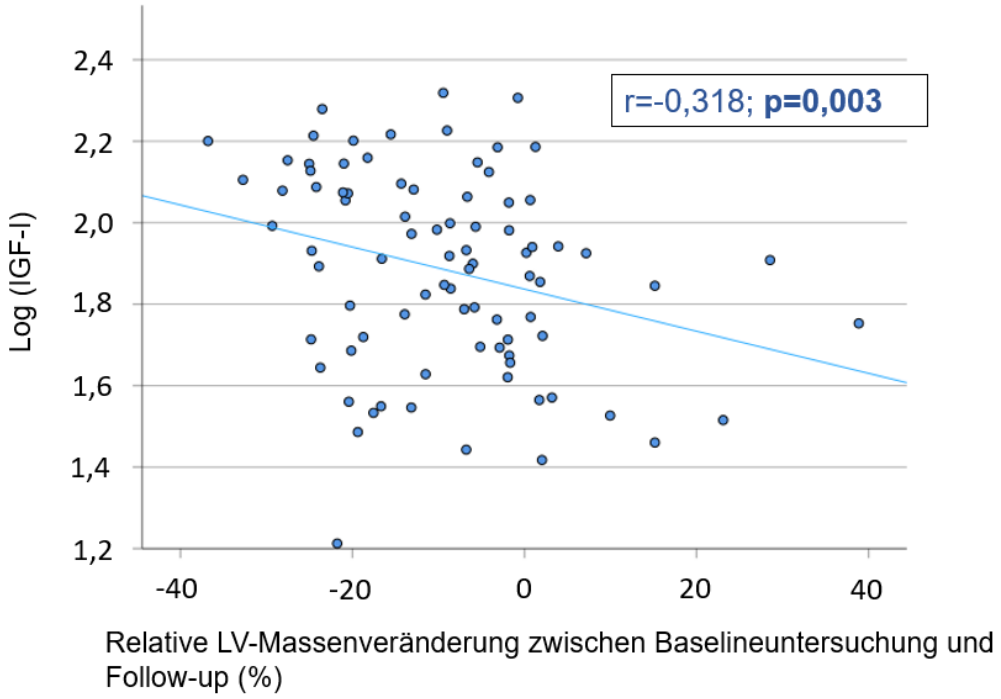


Abbildung 5 Korrelation der relativen LV-Massenveränderung (%) mit IGF-I (Ausgangsuntersuchung)

Modifiziert nach Fröhlich et al., Clin. Res. Cardiol. 2024

4 Diskussion

4.1. Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

Tumorpatient:innen in einem Endstadium ihrer Erkrankung zeigen niedrige LV-Massen simultan zu einer erniedrigten IGF-I/GH Ratio, jedoch hohen GH-Werten. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass bei Tumorpatient:innen mit kardialem *Wasting* eine erworbene GH-Resistenz vorliegt.[28]

Aufgrund des abweichenden Ansprechens der Geschlechter auf eine Hormon-Ersatztherapie in Hinblick auf die GH-IGF-I Achse[40] und geschlechterspezifischer Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Tumorpatient:innen, behielten wir uns vor diese separat zu betrachten. Bei weiblichen Tumorpatientinnen beobachtete man deutlich höhere IGF-I-, sowie GH-Werte. Männlichen Patienten hingegen zeigten diese Veränderung des IGF-I Werts nicht. Es wurden weder bei weiblichen noch bei männlichen Patienten Unterschiede des GHBPs in Bezug auf die LV-Massen Terzile festgestellt. Ausschließlich IGF-I war ein aussagekräftiger Prädiktor für das Ausmaß an LV-Massen-Veränderung zwischen Erst- und Zweituntersuchung. Hohe IGF-I Werte führten zu einem verstärkten LV-Massenschwund. Das Syndrom der Kachexie war in allen Terzilen beider Geschlechter ähnlich häufig vertreten. Jedoch konnte man die Tendenz einer vermehrten Häufigkeit in niedrigen LV-Massen-Terzilen erkennen. In einer zweiten Analyse teilten wir daher Kohorte in weibliche bzw. männliche Tumorpatienten mit vs. ohne Kachexie. Auffällig war hier, dass sowohl kachektische Frauen als auch kachektische Männer deutlich höhere Werte des GH & IGF-I und niedrigere IGF-I/GH Ratio aufwiesen als nicht-kachektische. Ein Unterschied in Hinblick auf IGF-I war nicht zu beobachten.

Bezüglich der Anti-Tumor-Therapie oder des Therapiestatus gab es keine Unterschiede zwischen niedrigen oder höheren LV-Massen-Terzilen. Auch therapienaive Patient:innen waren in allen Terzilen gleichermaßen vertreten. Kardiotoxische Anti-Tumor-Therapien wurden mit ähnlicher Frequenz über die Terzile verteilt erhalten.

4.2 Interpretation der Ergebnisse

Kardiales *wasting (engl. cardiac wasting)* ist ein Phänomen, welches bereits bei Patient:innen mit chronischer Herzinsuffizienz (HF) beobachtet wurde.[41] Zurückgeführt wird es hier auf oxidativen und metabolischen Stress, einen Zustand der Mangelernährung und chronische Inflammationsprozesse. Tumorpatient:innen in einem Endstadium der Erkrankung zeigen ähnliche metabolische Veränderungen zu HF-Patient:innen mit einem ausgeprägten Grad der Kachexie.[1,24,25]

Diese Tumorpatient:innen leiden unter einer Form des kardialen *Wastings,* die hingegen- unter Standardbedingungen betrachtet- durch eine normale linksventrikuläre Auswurffraktion gekennzeichnet ist.[9] Interessanterweise trat dieses Merkmal unabhängig von dem Status der Anti-Tumor-Therapie (kardiotoxisch, nicht-kardiotoxisch oder therapienaiv) auf. Des Weiteren wurde zuvor beobachtet, dass die Somatotropin-Werte gemessen bei nicht-therapierten Herzinsuffizienzpatient:innen höher sind als bei bereits behandelten HF-Patient:innen.[42] Auch dies unterstützt unsere Annahme eines Zusammenhangs des Krankheitsbildes mit einer HF. Im Falle einer kachektische Stoffwechsellage kommt es zu einem reflexartigen Anstieg an GH. Kann aber daraufhin IGF-I nicht adäquat antworten- wird der Prozess des Fett- und Muskelschwundes (Ganzkörper- *wasting*) deutlich verschlimmert.

Die unterschiedlich auftretenden Muster der IGF-I- Werte bei männlichen und weiblichen Tumorpatient:innen führen wir darauf zurück, dass das Ansprechen in Form von IGF-I auf GH sehr heterogen verläuft.[40] In früheren Studien wurde hier bei weiblichen Patientinnen eine verringerte Sensitivität gegenüber exogen zugeführtem GH beobachtet.[43] Bemerkenswert ist außerdem das generell höhere Niveau der IGF-I- Werte bei unseren weiblichen Tumorpatientinnen. Dieses klinische Bild ist unserer Meinung nach daher nicht aufgrund der Tumorerkrankung entstanden. Wir gehen viel eher davon aus, dass die hohen IGF-I Werte- sowie die Veränderung dessen im Lauf der LV-Massen-Terzile, als klinisch nicht relevant eingestuft werden sollten. Interessanterweise berichten weitere Studien um Patient:innen mit einer gastrointestinalen Tumorerkrankung Ergebnisse bezüglich niedrigen GH-, parallel zu normalen IGF-I-Werten wiederum gepaart mit einer niedrigeren log IGF-I/GH Ratio.[14,44,45] In diesem Wissen interpretieren wir die in unserer Studie aufgenommenen normalen IGF-Werte, zusammen mit erhöhten GH-Werten als

das Bild eines sekundären katabolen Stoffwechselzustandes. Wir vermuten einen unabhängigen LV-Massenschwund im Kontext des generalisierten, den gesamten Körper betreffenden, Muskel-und Fettschwundes.[28] Abermals ähnelt diese Darstellung der einer unbehandelten HF.[21]

Patient:innen aus unserer Studie mit Kachexie zeigten deutlich niedrigere LV-Massen als Patient:innen ohne Kachexie. Als Ursache verstehen wir hier einen stärkeren Progress einer GH-Resistenz. Zudem wurde von einer erworbenen GH-Resistenz bereits im Kontext eines alters-bedingten Skelettmuskelmassenschwunds (primäre Sarkopenie) bei geriatrischen Patient:innen berichtet. [46] Sowie bereits eine Verbindung zwischen Kachexie und einer erworbenen Wachstumshormon-Resistenz beobachtet wurde.[17,20,47] Im Hinblick darauf kommen wir zu der Annahme, dass ein tumorbedingtes *wasting*-Syndrom, sowie kardiales *Wasting*, obgleich mechanistisch ähnlich, unabhängig voneinander oder auch nacheinander entstehen können.[48,49]

Vor dem Hintergrund einer möglichen katabolen Energiebereitstellung im Rahmen eines aktiven systemischen Infekts, schlossen wir keine Patient:innen mit einer akuten, Antibiotika-fordernden Infektion ein. Dieser Bedarf einer katabolen Stoffwechsellage beeinflusst zusätzlich die GH-IGF-I-Achse. Trotz dessen ist eine chronische Inflammation bei Tumorpatient:innen im Endstadium der Erkrankung allgegenwärtig und auch progressiv. Dies begünstigt zusätzlich *wasting* Prozesse im Körper. Ob eine Entzündung jedoch immer einer GH-Resistenz vorangeht, bleibt offen. Wir zeigen hingegen, dass eine Unempfindlichkeit gegenüber der anabolen Wirkung von Somatotropin im Rahmen einer GH-Resistenz mit einem LV-Massen-Schwund zusammenhängt (engl.: *cardiac wasting*).

Diese Resistenz kann zusätzlich potenziell die Entwicklung einer *mit kardialem Wasting-assoziierte Kardiomyopathie* fördern.[28] Ein kausaler Zusammenhang muss jedoch noch hinreichend untersucht werden.

Auf Basis der Forschungsergebnisse dieser Studie nehme ich die postulierte Hypothese teilweise als bestätigt an. Wachstumshormone in Abhängigkeit der Anti-Tumor-Therapie von Tumorpatient:innen haben einen Einfluss auf die kardiovaskuläre Funktion. Ein Anteil der untersuchten Patient:innen mit einer Tumorerkrankung zeigte ein kardiales *Wasting* in Form eines LV-Masse Verlusts, welches individuell verstärkt ausgeprägt zu beoachten

ist. Zusätzlich konnte, wie vermutet, eine Korrelation der Achse der Wachstumshormone mit dem Ausmaß der Massenabnahme des linken Ventrikels erkannt werden. Hingegen zeigen diese Ergebnisse ebenfalls entgegen der Hypothese, dass dieser Zusammenhang unabhängig einer kardiotoxisch definierten Anti-Tumor-Therapie auftritt. In dieser Studie ist in Bezug auf den Einfluss auf die kardiovaskuläre Funktion keine Abhängigkeit der Wachstumshormone von der Anti-Tumor-Therapie zu beobachten. Hingegen bleibt es offen die allgemeine Abhängigkeit der Wachstumshormone von einzelnen Anti-Tumor-Therapien darüber hinaus stärker zu erforschen.

4.3 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand

Die Ergebnisse dieser Studie beleuchten einen wichtigen neuen Aspekt hinsichtlich der Regulation der GH-IGF-I Achse in Bezug auf die linksventrikulären Massen von Patient:innen mit einer Tumorerkrankung.

Das Fundament unserer Studie bilden Forschungsergebnisse aus früheren Studien, in welchen klinisch kardiales *Wasting* in Patient:innen mit einer chronischen Erkrankung beschrieben wird. Eine weitere wichtige Grundlage ist eine Studie aus unserer Arbeitsgruppe, die sich mit präklinischen Tiermodellen befasst.[2] In diesen Modellen wurde die Tumorkachexie genauer untersucht und die zugrunde liegenden- auf Zellen basierende-Mechanismen erforscht. Neben den vom Tumor freigesetzten Zytokinen; oxidativem sowie metabolischem Stress; und einer chronischen Inflammation, wurde auch eine erhöhte Entzündung im Myokard beschrieben. Diese wurde darauffolgend als eine Reaktion auf eine kardiotoxische Chemotherapie erfasst. Die pathophysiologischen Mechanismen, die zu einem kardialen Schwund führen hingegen, sind noch nicht ausreichend untersucht.

Hinsichtlich der somatotropen Achse haben auch hier vorherige Studien einen Grundstein gelegt, in dem sie einen Zusammenhang zwischen einer Imbalance der GH-IGF-I Achse und einer Verschlechterung der Kachexie bei Tumorpatient:innen im Endstadium feststellten.[44] Grundsätzlich zeigte sich darüber hinaus bei HF-Patient:innen eine positive Korrelation der LV-Masse mit dem IGF-I-Wert im Rahmen einer Therapie mit einem rekombinanten GH [50]. Interessanterweise wurde auch bereits das Auftreten eine Brustkrebserkrankung mit erhöhten Plasmawerten der Parameter der GH-IGF-I Achse in Ver-

bindung gebracht.[51] Darüber hinaus ist es außerdem bekannt, dass IGF-I das Tumorwachstum begünstigt[5,26,27] und die Zelle, unter anderem auch die Muskelzelle, vor der Apoptose schützt.[7,11]

Ergänzend wurde schon vor 20 Jahren bei kachektischen gegenüber nicht-kachektischen Patient:innen mit chronischer HF eine erworbene GH-Resistenz beobachtet.[17,19]
Diese Studien im Kontext der somatotropen Achse und einer chronischen Erkrankung, sowie explizit der Tumorerkrankung in Bezug auf kardiales oder auch Ganzkörper *Wasting* sind ein wichtiger Bestandteil als Hintergrund unserer Überlegungen.

4.4 Stärken und Schwächen der Studie

Dies ist eine prospektive Beobachtungsstudie, die ausschließlich an den Campus der Charité Berlin durchgeführt wurde. Über den Zeitraum von 3 Jahren wurden hier hospitalisierte Tumorpatient:innen untersucht. Diese Zeitspanne wurde mithilfe einer Poweranalyse ausgewählt, um valide und reproduzierbare Daten zu erhalten. Der Grund der Hospitalisierung der Patient:innen ist individuell, jedoch wurden ausschließlich Studienteilnehmer:innen in Betracht gezogen, die einen guten Allgemeinzustand und keinen Infekt vorwiesen. Bei einer plötzlichen Verschlechterung des Allgemeinzustandes während des Untersuchungszeitraumes wurden die Daten der Teilnehmer:innen von der Analyse ausgeschlossen. Weiter musste zusätzlich, unter Rücksprache mit den behandelnden Ärzt:innen, eine Teilnahme an der Studie als positiv bewertet werden. Die Daten wurden von einer Person in Vollzeit erhoben, ausschließlich mit der Unterstützung weiterer, klar eingewiesener Personen aus der Arbeitsgruppe. Vor diesem Hintergrund und dem Verfolgen eines festen Studienprotokolls sind individuell abweichende, subjekte Datenerhebungen auszuschließen. Diese Untersucher:innen schlossen ebenfalls alle eine genormte Ausbildung der Echokardiographie ab. Dies befähigte sie dazu unabhängig echokardiographische Untersuchungen durchzuführen, dessen Ergebnisse von Oberärzt:innen validiert wurden. Dies gewährleistet einen Standard der Bildqualität. In dieser Studie sind die Bestimmungen der linksventrikulären Masse ausschließlich mit der angepassten Devereux-Formel berechnet worden. Dies kann zu interindividuellen Schwankungen zwischen den Echokardiograph:innen führen, welche wir durch die Validierung im Rahmen

des Zweiaugenprinzips sowie das genaue, auf Basis der selben Grundlagen fundierte, Erlernen der echokardiographischen Fähigkeiten der Untersucher:innen minimiert haben. Des Weiteren wurden ausschließlich Patient:innen in einem Endstadium ihrer Tumorerkrankung eingeschlossen. Diese Stadien wurden anhand des letzten, verfügbaren medizinischen Tumorstagings eingeteilt. Ein kurzfristiges Auftreten neuer Metastasen oder eine Veränderung der Tumorgröße kann nicht ausgeschlossen werden. Jedoch wurden Bildgebungsverfahren und Untersuchungen zur Einstufung des Tumors regelmäßig durchgeführt. Zusätzlich haben wir darauf geachtet, dass ein aktueller Bericht vorliegt.
Weiter haben wir ausschließlich Patient:innen in unsere Studie eingeschlossen, die eine definierte Anti-Tumor-Therapie erhielten, beziehungsweise nur jene bei welchen eine klar dokumentierte Historie vorzuweisen war. Somit waren die Primärdaten sicher zu verarbeiten. Ferner wurden sowohl therapienaive als auch, strahlentherapierte und Tumorpatient:innen, die einer systemischen Anti-Tumor-Therapie unterliegen eingeschlossen. Der Anteil sollte zu gleichen Teilen gewählt sein, um mögliche Unterschiede zu untersuchen. Dennoch kann es zu Abweichungen kommen, wenn Therapien kurzfristig direkt vor oder nach der Untersuchung geplant wurden. Wir haben dies bei der Verarbeitung der Daten berücksichtigt und vorrangig versucht diese Umstände zu vermeiden, die vermehrt spontan im Klinikalltag auftreten. Auch hier haben wir zu gleichen Teilen Patient:innen eingeschlossen.
Als kardiotoxisch haben wir ausschließlich Anti-Tumor-Therapien definiert, die bereits als solche in einer offiziellen Leitlinie aufgenommen wurden. Hier haben wir durch das Betrachten von zwei Leitlinien, anstelle von nur einer, versucht diese Variable möglichst sinnvoll zu beleuchten. Anhand der Leitlinien konnte diese Variable objektiv und validiert in die Analyse mit aufgenommen werden.
Die Teilnehmer:innen wurden unter Berücksichtigung ihres Alters ausgewählt. Patient:innen auffallend jungen beziehungsweise fortgeschrittenen Alters wurden in der Auswahl des Studieneinschlusses gematcht und zu gleichen Teilen eingeschlossen.
Überdies wurde klar im Studienprotokoll definierte, welche kardiologischen Vorerkrankungen als Ausschlusskriterium zu werten sind. Tumorpatient:innen, die eine solch unerkannte Vorerkrankung nach Einschluss in die Studie -durch zum Beispiel echokardiographische Bildgebung- zeigten, wurden fortan von der Analyse ausgeschlossen. Dennoch kann das Nichterfassen kardiologischer Vorerkrankungen nicht ausgeschlossen werden. Unter anderem zur weiteren Sensibilisierung der Untersucher:innen wurden, ebenfalls laut Studienprotokoll, kardiologische Risikofaktoren der Patient:innen miterfasst. Der

Blutdruck wurde aus der Patient:innen-Kurve des Untersuchungstages entnommen oder am Morgen selbstständig erfasst. Schwankungen aufgrund des Weißkittelsyndroms oder Stimmungen sind möglich, nach Verifizierung von zu hohen Werten (RR >160/100) wurden die Patient:innen von der Analyse ausgeschlossen.
Die Blutentnahme fand jeweils am Morgen des Studientages statt, um eine valide Bestimmung der Hormone zu gewährleisten. Schwankungen durch morgendliche Untersuchungen im Rahmen der Tumorbehandlungen oder ein leerer Magen wurden versucht zu berücksichtigen. Auch dies ist im Klinikalltag nicht immer möglich und wurde daher aktiv mit dem Stationspersonal besprochen.
Abschließend führten wir eine zweite echokardiographische Untersuchung innerhalb der ersten 12 Monate nach der Erstuntersuchung durch. Bevorzugt aber nach einem Zeitraum von 3-6 Monaten, da die Tumorpatient:innen im Endstadium ihrer Erkrankung weniger flexibel sind und daher ihre Termine mit Routineuntersuchungen verbinden. Die Variabilität in diesem Zeitraum wurde von uns minimiert, in dem wir Termine bereits im Vorfeld ausmachten. Veränderungen des Allgemeinzustandes oder der Therapie und auch Verlegung in ein Hospiz ließen dies nicht immer zu.
Beachtet werden muss weiter, dass sich Kausalitäten allein aus dieser Studie nicht ableiten lassen können.
Dessen ungeachtet, dass in dieser Studie Patient:innen im Endstadium ihrer Tumorerkrankung mit einem gleichen Maß an Therapielinien eingeschlossen wurden, ist die Charité Berlin ein Universitätsklinikum in welchem bereits austherapierte Tumorpatient:innen die Chance auf neue Therapieansätze erhalten. Dies kann die Art der Studienkohorte im Vergleich zu anderen beeinflussen.
Trotz dessen, dass wir in dieser Studie keine Unterschiede zwischen therapienaiven und bereits behandelten Tumorpatient:innen feststellen konnten, empfiehlt es sich gesonderte Studien zu spezifischen Anti-Tumor-Therapien durchzuführen um isoliert dessen Einfluss auf die linksventrikuläre Masse zu beobachten. Des Weiteren schlossen wir Patient:innen unabhängig des nicht-/kardiotoxischenTherapiestatus ein, um den möglichen zusammenhängenden Effekt einer Inflammation und oxidativen Stresses im Herzmuskel gleichermaßen zu untersuchen. Auch wenn diese Variable klar definiert ist, sollte diese weiter aus mehreren Blickwinkeln beleuchtet werden. Der Begriff der Kardiotoxizität kann nicht pauschalisiert übernommen werden.
In folgenden Studien könnte man in Erwägung ziehen, Patient:innen mit einem arteriellen Hypertonus oder auch Diabetes Mellitus Typ II gänzlich auszuschließen. Wenngleich in

unserer Studie diese beiden Nebenerkrankungen ausschließlich in einer medizinisch kontrollierten Form vorlagen, können diese Nebenerkrankungen -insbesondere wenn unkontrolliert- einen zusätzlichen parallel verlaufenden Effekt auf das Herz ausüben.
Die Anzahl an Entitäten vertreten in unserer Patient:innenkohorte spiegelt den realitätsnahen Alltag auf einer onkologischen Station wider, auch wenn man in vereinzelten Studien Tumorentitäten isoliert betrachten könnte. Dieser Querschnitt eines Universitätsklinikums ist Kliniki-inidividuell zu bewerten und kann nicht pauschalisiert übernommen werden. Dennoch setzt sich die Liste reproduzierbar aus den häufigsten Tumorentitäten zusammen.
Darüber hinaus schlossen wir keine Patient:innen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen in unsere Studie ein, um ein Beeinträchtigen unserer Ergebnisse hierdurch zu verhindern. Wir schlagen vor Studien ausschließlich mit Tumorpatient:innen mit signifikanten kardiovaskulären Ereignissen durchzuführen, um einen Progress dieser zu untersuchen.
Abschließend beobachteten wir in dieser Studie die longitudinale Veränderung der linksventrikulären Masse, es wäre von großem Interesse in weiteren Studien ebenfalls eine Veränderung des biochemischen Status der GH-IGF-I Achse zu analysieren.

4.5. Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung

Wie kürzlich in einer Studie unserer Arbeitsgruppe veröffentlicht, beobachteten wir bei Tumorpatient:innen in einem Endstadium ihrer Erkrankung ein kardiales *Wasting.* Darüber hinaus unterliegen diese Patient:innen ferner dem Risiko eine -der Herzinsuffizienz ähnlichen- *mit einem kardialen Wasting assoziierte Kardiomyopathie* zu entwickeln.[2,9,21]
Bisher ist es nicht möglich die hier verantwortlichen pathophysiologischen Mechanismen vollständig zu benennen oder auch den prognostischen Wert von bereits bekannten Risikofaktoren valide einzuschätzen. Wie bereits beschrieben wurden bei HF-Patient:innen hohe IGF-I Werte mit einer erhöhten linksventrikulären Masse in Verbindung gebracht. Trotz dessen zeigten die klinischen Studien um ein Applizieren von Wachstumshormonen sehr unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich gewählter harter klinischer Endpunkte.[50,52,53]
Die *kardiales Wasting-assoziierte Kardiomyopathie* hingegen ist eine individuelle Entität, welche möglicherweise anders als eine HF auf eine Steigerung der GH-IGF-I Achse reagiert.[28] Dies bleibt allerdings noch zu untersuchen. Eine Veränderung der GH-IGF-I

Achse simultan zu einem LV-Massenschwund könnte als ein sensitives Früherkennungsinstrument genutzt werden. Klinisch wäre es dadurch möglich eine *mit einem kardialen Wasting assoziierte Kardiomyopathie* über eine Blutwertbestimmung frühzeitig zu erkennen und bedarfsgerecht mögliche Therapien rechtzeitig einzusetzen. Anabole Interventionen- im Besonderen im Kontext der *mit einem kardialen Wasting assoziierte Kardiomyopathie* oder als Teil einer Tumorkachexie-Therapie[8,54] - könnten einen direkten ausschlaggebenden und unterstützenden Beitrag zu den hier beobachteten Ergebnissen leisten. Wir sehen es als einen wichtigen Aspekt, dass in diesen Studien bei Patient:innen in einem Endstadium ihrer Tumorerkrankung oder auch mit Tumorkachexie kardiale Auswirkungen anaboler Therapien mit beobachtet und dokumentiert werden sollten. Es könnte außerdem einen großen Nutzen für Patient:innen mit einer *mit kardialem Wasting-assozierten Kardiomyopathie* erbringen, diese GH-Resistenz therapeutisch zu bewältigen.

Ferner können die Ergebnisse dieser Studie einen wichtigen Beitrag zu der Praxisarbeit im Klinikalltag leisten. Die Beobachtung der Veränderungen des Herzens unabhängig von der Art der Anti-Tumor-Therapie, sollte ein wichtiger Bestandteil der Betreuung von Patient:innen darstellen. Abweichungen sollten unumgänglich kardiologisch untersucht und unvoreingenommen der von Leitlinien definierten Kardiotoxizität adäquat bewertet werden. Die stetige Detektion, Aufnahme, Beobachtung und Bewertung kardiologischer Anomalien bleibt elementar. Das Abwarten der gestellten Indikation einer echokardiograpaphischen Untersuchung beispielsweise ist meist ungenügend. Ein weiterer Augenmerk liegt auf der Bestimmung von Wachstumshormonen im Blut, die derzeitig noch keine Routine abbildet. Diese könnten, wie oben beschrieben, einen höheren Stellenwert in dem Bereich der Blutuntersuchung erlangen. Ein Ungleichgewicht der Achse der Wachstumshormone könnte früh erfasst, beobachtet und potentiell eine Wachstumshormon-Resistenz vermieden werden. Die Bestimmung dieser Marker muss jedoch adhoc aktiv erfolgen und kann nicht, wie eine Berechnung der linksventrikulären Masse, im Anschluss analysiert werden. Bei einer echokardiographischen Untersuchung können, bei adäquater Bildqualität, auch a posteriori Parameter mithilfe von Auswertungsprogrammen bestimmt werden. Hier sei dazu angehalten einen Fokus auf die linksventrikuläre Masse zu legen, die neben der linksventrikulären Auswurffraktion einen Hinweis auf die kardiovaskuläre Funktion geben kann. Die LV Auswurffraktion bildet hier meist eine Momentaufnahme dieser ab, während die LV-Masse demgegenüber nicht direkt augenfällig aber sukzessiv beobachtet von hohem Interesse sein kann.

Ungeachtet der hohen Geschäftigkeit im Krankenhausbetrieb sollten generelle Gesichtspunkte neuester Forschungsergebnisse und Reflexionen stets präsent und von großem Interesse sein. Nur auf Grundlage dessen kann die Patientenversorgung stark profitieren und auch zukünftig stets optimiert werden.

5 Schlussfolgerungen

Bei Patient:innen mit einer Tumorerkrankung im Endstadium ist eine niedrige linksventrikuläre Masse assoziiert mit einem Ungleichgewicht in der Wachstumshormonachse.[28] Diese Ergebnisse implizieren, für Frauen und Männer gleichermaßen, das Vorliegen einer erworbenen Wachstumshormon-Resistenz bei Tumorpatient:innen mit kardialem *Wasting*. Anhand dieser Studie ist es möglich einen wichtigen Aspekt des tumorbedingten *Wastings* zu beleuchten und ein tieferes Verständnis für die ablaufenden Mechanismen zu gewinnen. Tumorpatient:innen im Endstadium erleiden an einem generalisierten *Wasting* syndrom- simultan zu einem unbeabsichtigtem Gewichtsverlust- und im Speziellen einem auftretenden kardialen *Wasting*. Dieses kann sich weiter zu einer *mit kardialem Wasting-assoziierten Kardiomyopathie* entwickeln, welche dann unter anderem Ursache für eine eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit und einer Verschlechterung der Lebensqualität ist. Diese Herzmuskelschwäche kann potentiell klinisch dann zu einem Herzversagen führen. Es ist wichtig weitere klinische Studien durchzuführen, um den kausalen Zusammenhang zwischen einer erworbenen GH-Resistenz und dem kardialem *Wasting* zu untersuchen. Zusätzlich sollten damit verbundene Interventionen erforscht werden, welche direkt in eine *mit kardialem Wasting-assoziierte Kardiomyopathie* eingreifen oder diese sogar verhindern können.

Literaturverzeichnis

1. Peixoto da Silva, S., Santos, J.M.O., Costa, E.S.M.P., Gil da Costa, R.M. & Medeiros, R. Cancer cachexia and its pathophysiology: links with sarcopenia, anorexia and asthenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **11**, 619-635 (2020).
2. Springer, J., Tschirner, A., Haghikia, A., von Haehling, S., Lal, H., Grzesiak, A., Kaschina, E., Palus, S., Pötsch, M., von Websky, K., Hocher, B., Latouche, C., Jaisser, F., Morawietz, L., Coats, A.J., Beadle, J., Argiles, J.M., Thum, T., Földes, G., Doehner, W., Hilfiker-Kleiner, D., Force, T. & Anker, S.D. Prevention of liver cancer cachexia-induced cardiac wasting and heart failure. *Eur Heart J* **35**, 932-941 (2014).
3. Lyon, A.R., López-Fernández, T., Couch, L.S., Asteggiano, R., Aznar, M.C., Bergler-Klein, J., Boriani, G., Cardinale, D., Cordoba, R., Cosyns, B., Cutter, D.J., de Azambuja, E., de Boer, R.A., Dent, S.F., Farmakis, D., Gevaert, S.A., Gorog, D.A., Herrmann, J., Lenihan, D., Moslehi, J., Moura, B., Salinger, S.S., Stephens, R., Suter, T.M., Szmit, S., Tamargo, J., Thavendiranathan, P., Tocchetti, C.G., van der Meer, P. & van der Pal, H.J.H. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* **43**, 4229-4361 (2022).
4. Heidenreich, P.A., Bozkurt, B., Aguilar, D., Allen, L.A., Byun, J.J., Colvin, M.M., Deswal, A., Drazner, M.H., Dunlay, S.M., Evers, L.R., Fang, J.C., Fedson, S.E., Fonarow, G.C., Hayek, S.S., Hernandez, A.F., Khazanie, P., Kittleson, M.M., Lee, C.S., Link, M.S., Milano, C.A., Nnacheta, L.C., Sandhu, A.T., Stevenson, L.W., Vardeny, O., Vest, A.R. & Yancy, C.W. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* **145**, e876-e894 (2022).
5. Boguszewski, C.L. & Boguszewski, M. Growth Hormone's Links to Cancer. *Endocr Rev* **40**, 558-574 (2019).
6. Ross, R.J. The GH receptor and GH insensitivity. *Growth Horm IGF Res* **9 Suppl B**, 42-45; discussion 45-46 (1999).
7. Resnicoff, M., Abraham, D., Yutanawiboonchai, W., Rotman, H.L., Kajstura, J., Rubin, R., Zoltick, P. & Baserga, R. The insulin-like growth factor I receptor protects tumor cells from apoptosis in vivo. *Cancer Res* **55**, 2463-2469 (1995).
8. Ebner, N., Anker, S.D. & von Haehling, S. Recent developments in the field of cachexia, sarcopenia, and muscle wasting: highlights from the 12th Cachexia Conference. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **11**, 274-285 (2020).
9. Lena, A., Wilkenshoff, U., Hadzibegovic, S., Porthun, J., Rösnick, L., Fröhlich, A.K., Zeller, T., Karakas, M., Keller, U., Ahn, J., Bullinger, L., Riess, H., Rosen, S.D., Lyon, A.R., Lüscher, T.F., Totzeck, M., Rassaf, T., Burkhoff, D., Mehra, M.R., Bax, J.J., Butler, J., Edelmann, F., Haverkamp, W., Anker, S.D., Packer, M., Coats, A.J.S., von Haehling, S., Landmesser, U. & Anker, M.S. Clinical and Prognostic Relevance of Cardiac Wasting in Patients With Advanced Cancer. *J Am Coll Cardiol* **81**, 1569-1586 (2023).
10. Kazemi-Bajestani, S.M.R., Becher, H., Butts, C., Basappa, N.S., Smylie, M., Joy, A.A., Sangha, R., Gallivan, A., Kavsak, P., Chu, Q. & Baracos, V.E. Rapid atrophy of cardiac left ventricular mass in patients with non-small cell carcinoma of the lung. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **10**, 1070-1082 (2019).

11. Resnicoff, M., Burgaud, J.L., Rotman, H.L., Abraham, D. & Baserga, R. Correlation between apoptosis, tumorigenesis, and levels of insulin-like growth factor I receptors. *Cancer Res* **55**, 3739-3741 (1995).
12. McDonagh, T.A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R.S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J.G.F., Coats, A.J.S., Crespo-Leiro, M.G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A.W., Jaarsma, T., Jankowska, E.A., Lainscak, M., Lam, C.S.P., Lyon, A.R., McMurray, J.J.V., Mebazaa, A., Mindham, R., Muneretto, C., Francesco Piepoli, M., Price, S., Rosano, G.M.C., Ruschitzka, F. & Kathrine Skibelund, A. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* **24**, 4-131 (2022).
13. Sturgeon, K.M., Deng, L., Bluethmann, S.M., Zhou, S., Trifiletti, D.M., Jiang, C., Kelly, S.P. & Zaorsky, N.G. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J* **40**, 3889-3897 (2019).
14. Ross, R.J. & Chew, S.L. Acquired growth hormone resistance. *Eur J Endocrinol* **132**, 655-660 (1995).
15. Martín, A.I., Priego, T., Moreno-Ruperez, Á., González-Hedström, D., Granado, M. & López-Calderón, A. IGF-1 and IGFBP-3 in Inflammatory Cachexia. *Int J Mol Sci* **22**(2021).
16. Trobec, K., von Haehling, S., Anker, S.D. & Lainscak, M. Growth hormone, insulin-like growth factor 1, and insulin signaling-a pharmacological target in body wasting and cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **2**, 191-200 (2011).
17. Anker, S.D., Volterrani, M., Pflaum, C.D., Strasburger, C.J., Osterziel, K.J., Doehner, W., Ranke, M.B., Poole-Wilson, P.A., Giustina, A., Dietz, R. & Coats, A.J. Acquired growth hormone resistance in patients with chronic heart failure: implications for therapy with growth hormone. *J Am Coll Cardiol* **38**, 443-452 (2001).
18. Bentham, J., Rodriguez-Arnao, J. & Ross, R.J. Acquired growth hormone resistance in patients with hypercatabolism. *Horm Res* **40**, 87-91 (1993).
19. Anker, S.D., Chua, T.P., Ponikowski, P., Harrington, D., Swan, J.W., Kox, W.J., Poole-Wilson, P.A. & Coats, A.J. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation* **96**, 526-534 (1997).
20. Doehner, W., Pflaum, C.D., Rauchhaus, M., Godsland, I.F., Egerer, K., Cicoira, M., Florea, V.G., Sharma, R., Bolger, A.P., Coats, A.J., Anker, S.D. & Strasburger, C.J. Leptin, insulin sensitivity and growth hormone binding protein in chronic heart failure with and without cardiac cachexia. *Eur J Endocrinol* **145**, 727-735 (2001).
21. Anker, M.S., Sanz, A.P., Zamorano, J.L., Mehra, M.R., Butler, J., Riess, H., Coats, A.J.S. & Anker, S.D. Advanced cancer is also a heart failure syndrome: a hypothesis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **12**, 533-537 (2021).
22. Tian, M., Nishijima, Y., Asp, M.L., Stout, M.B., Reiser, P.J. & Belury, M.A. Cardiac alterations in cancer-induced cachexia in mice. *Int J Oncol* **37**, 347-353 (2010).
23. Cosper, P.F. & Leinwand, L.A. Cancer causes cardiac atrophy and autophagy in a sexually dimorphic manner. *Cancer Res* **71**, 1710-1720 (2011).
24. Pototschnig, I., Feiler, U., Diwoky, C., Vesely, P.W., Rauchenwald, T., Paar, M., Bakiri, L., Pajed, L., Hofer, P., Kashofer, K., Sukhbaatar, N., Schoiswohl, G., Weichhart, T., Hoefler, G., Bock, C., Pichler, M., Wagner, E.F., Zechner, R. & Schweiger, M. Interleukin-6 initiates muscle- and adipose tissue wasting in a novel

C57BL/6 model of cancer-associated cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **14**, 93-107 (2023).
25. Zhang, Q., Song, M.M., Zhang, X., Ding, J.S., Ruan, G.T., Zhang, X.W., Liu, T., Yang, M., Ge, Y.Z., Tang, M., Li, X.R., Qian, L., Song, C.H., Xu, H.X. & Shi, H.P. Association of systemic inflammation with survival in patients with cancer cachexia: results from a multicentre cohort study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **12**, 1466-1476 (2021).
26. Kaleko, M., Rutter, W.J. & Miller, A.D. Overexpression of the human insulinlike growth factor I receptor promotes ligand-dependent neoplastic transformation. *Mol Cell Biol* **10**, 464-473 (1990).
27. Rodriguez-Tarduchy, G., Collins, M.K., García, I. & López-Rivas, A. Insulin-like growth factor-I inhibits apoptosis in IL-3-dependent hemopoietic cells. *J Immunol* **149**, 535-540 (1992).
28. Fröhlich, A.K., Porthun, J., Talha, K.M., Lena, A., Hadzibegovic, S., Wilkenshoff, U., Sonntag, F., Nikolski, A., Ramer, L.V., Zeller, T., Keller, U., Bullinger, L., Anker, S.D., Haverkamp, W., von Haehling, S., Doehner, W., Rauch, U., Skurk, C., Cleland, J.G.F., Butler, J., Coats, A.J.S., Landmesser, U., Karakas, M. & Anker, M.S. Association of an impaired GH-IGF-I axis with cardiac wasting in patients with advanced cancer. *Clin Res Cardiol* (2024).
29. Marçôa, R., Rodrigues, D.M., Dias, M., Ladeira, I., Vaz, A.P., Lima, R. & Guimarães, M. Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) according to the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017: Comparison with GOLD 2011. *Copd* **15**, 21-26 (2018).
30. Bertero, L., Massa, F., Metovic, J., Zanetti, R., Castellano, I., Ricardi, U., Papotti, M. & Cassoni, P. Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria-What has changed and why? *Virchows Arch* **472**, 519-531 (2018).
31. Carbone, P.P., Kaplan, H.S., Musshoff, K., Smithers, D.W. & Tubiana, M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* **31**, 1860-1861 (1971).
32. Durie, B.G. & Salmon, S.E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* **36**, 842-854 (1975).
33. Lauer, M.S., Anderson, K.M., Larson, M.G. & Levy, D. A new method for indexing left ventricular mass for differences in body size. *Am J Cardiol* **74**, 487-491 (1994).
34. Devereux, R.B. & Reichek, N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* **55**, 613-618 (1977).
35. Fearon, K., Strasser, F., Anker, S.D., Bosaeus, I., Bruera, E., Fainsinger, R.L., Jatoi, A., Loprinzi, C., MacDonald, N., Mantovani, G., Davis, M., Muscaritoli, M., Ottery, F., Radbruch, L., Ravasco, P., Walsh, D., Wilcock, A., Kaasa, S. & Baracos, V.E. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* **12**, 489-495 (2011).
36. Bauer, J., Morley, J.E., Schols, A., Ferrucci, L., Cruz-Jentoft, A.J., Dent, E., Baracos, V.E., Crawford, J.A., Doehner, W., Heymsfield, S.B., Jatoi, A., Kalantar-Zadeh, K., Lainscak, M., Landi, F., Laviano, A., Mancuso, M., Muscaritoli, M., Prado, C.M., Strasser, F., von Haehling, S., Coats, A.J.S. & Anker, S.D. Sarcopenia: A Time for Action. An SCWD Position Paper. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **10**, 956-961 (2019).
37. Stewart Coats, A.J., Ho, G.F., Prabhash, K., von Haehling, S., Tilson, J., Brown, R., Beadle, J. & Anker, S.D. Espindolol for the treatment and prevention of

cachexia in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer or colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, international multicentre phase II study (the ACT-ONE trial). *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **7**, 355-365 (2016).

38. Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T. & Carbone, P.P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* **5**, 649-655 (1982).
39. Karnofsky, D.A., Burchenal, J.H. & Escher, G.C. Chemotherapy of neoplastic diseases. *Med Clin North Am* **34**, 439-458, illust (1950).
40. Span, J.P., Pieters, G.F., Sweep, C.G., Hermus, A.R. & Smals, A.G. Gender difference in insulin-like growth factor I response to growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adults: role of sex hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* **85**, 1121-1125 (2000).
41. Cicoira, M., Kalra, P.R. & Anker, S.D. Growth hormone resistance in chronic heart failure and its therapeutic implications. *J Card Fail* **9**, 219-226 (2003).
42. Anand, I.S., Ferrari, R., Kalra, G.S., Wahi, P.L., Poole-Wilson, P.A. & Harris, P.C. Edema of cardiac origin. Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamic indexes, and plasma hormones in untreated congestive cardiac failure. *Circulation* **80**, 299-305 (1989).
43. Drake, W.M., Coyte, D., Camacho-Hübner, C., Jivanji, N.M., Kaltsas, G., Wood, D.F., Trainer, P.J., Grossman, A.B., Besser, G.M. & Monson, J.P. Optimizing growth hormone replacement therapy by dose titration in hypopituitary adults. *J Clin Endocrinol Metab* **83**, 3913-3919 (1998).
44. Bing, C. Insight into the growth hormone-insulin-like growth factor-I axis in cancer cachexia. *Br J Nutr* **93**, 761-763 (2005).
45. Huang, Q., Nai, Y.J., Jiang, Z.W. & Li, J.S. Change of the growth hormone-insulin-like growth factor-I axis in patients with gastrointestinal cancer: related to tumour type and nutritional status. *Br J Nutr* **93**, 853-858 (2005).
46. Ferrari, U., Schmidmaier, R., Jung, T., Reincke, M., Martini, S., Schoser, B., Bidlingmaier, M. & Drey, M. IGF-I/IGFBP3/ALS Deficiency in Sarcopenia: Low GHBP Suggests GH Resistance in a Subgroup of Geriatric Patients. *J Clin Endocrinol Metab* **106**, e1698-e1707 (2021).
47. Niebauer, J., Pflaum, C.D., Clark, A.L., Strasburger, C.J., Hooper, J., Poole-Wilson, P.A., Coats, A.J. & Anker, S.D. Deficient insulin-like growth factor I in chronic heart failure predicts altered body composition, anabolic deficiency, cytokine and neurohormonal activation. *J Am Coll Cardiol* **32**, 393-397 (1998).
48. Florea, V.G., Moon, J., Pennell, D.J., Doehner, W., Coats, A.J. & Anker, S.D. Wasting of the left ventricle in patients with cardiac cachexia: a cardiovascular magnetic resonance study. *Int J Cardiol* **97**, 15-20 (2004).
49. Florea, V.G., Henein, M.Y., Rauchhaus, M., Koloczek, V., Sharma, R., Doehner, W., Poole-Wilson, P.A., Coats, A.J. & Anker, S.D. The cardiac component of cardiac cachexia. *Am Heart J* **144**, 45-50 (2002).
50. Osterziel, K.J., Strohm, O., Schuler, J., Friedrich, M., Hänlein, D., Willenbrock, R., Anker, S.D., Poole-Wilson, P.A., Ranke, M.B. & Dietz, R. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of human recombinant growth hormone in patients with chronic heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Lancet* **351**, 1233-1237 (1998).
51. Pazaitou-Panayiotou, K., Kelesidis, T., Kelesidis, I., Kaprara, A., Blakeman, J., Vainas, I., Mpousoulegas, A., Williams, C.J. & Mantzoros, C. Growth hormone-

binding protein is directly and IGFBP-3 is inversely associated with risk of female breast cancer. *Eur J Endocrinol* **156**, 187-194 (2007).

52. Isgaard, J., Bergh, C.H., Caidahl, K., Lomsky, M., Hjalmarson, A. & Bengtsson, B.A. A placebo-controlled study of growth hormone in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* **19**, 1704-1711 (1998).
53. Fazio, S., Sabatini, D., Capaldo, B., Vigorito, C., Giordano, A., Guida, R., Pardo, F., Biondi, B. & Saccà, L. A preliminary study of growth hormone in the treatment of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* **334**, 809-814 (1996).
54. Takayama, K., Takiguchi, T., Komura, N. & Naito, T. Efficacy and safety of anamorelin in patients with cancer cachexia: Post-hoc subgroup analyses of a placebo-controlled study. *Cancer Med* **12**, 2918-2928 (2023).

CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Eidesstattliche Versicherung

[auch Bestandteil der Dissertation, darf im Wortlaut nicht verändert werden]

„Ich, Ann-Kathrin Fröhlich, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Wachstumshormone und die Anti-Tumor-Therapie bei Tumorpatienten und deren Einfluss auf die kardiovaskuläre Funktion"; engl.: „Growth Hormones and anti-cancer therapy in patients with advanced-stage cancer and their impact on the cardiovascular function" 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.og) 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."

Berlin 02.09.24

Ort, Datum

[redacted]

Unterschrift (Doktorand/Doktorandin)

CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Anteilserklärung

(nur bei Publikationspromotion zu verwenden)

[Die Anteile an der/n jeweiligen Publikation/en sind so deutlich und detailliert zu erklären, dass es der Promotionskommission und den wissenschaftlichen Gutachtern ohne Probleme möglich ist zu erkennen, was Sie selbst dazu beigetragen haben. Wünschenswert wäre ein konkreter Bezug zur Publikation wie z. B.: „aus meiner statistischen Auswertung sind die Tabellen 1, 4, 47 und 60 entstanden.]"

Sofern Sie im Standard-Track (Dr. med., Dr. med. dent., Dr. rer. medic.) eine Publikationspromotion beabsichtigen und dazu nur eine einzige Publikation vorlegen oder Sie im Advanced-Track (PhD oder MD/PhD) eine Publikationspromotion mittels eines TOP-Journals beabsichtigen, gilt folgendes:

Sie sind alleinige/r Erstautor/in: Binden Sie bitte Ihre Anteilserklärung mit in Ihre Dissertation ein. In der digitalen Version der Dissertation brauchen nur Sie nicht zu unterschreiben. Ein weiteres Exemplar, auf dem Sie und Ihr/e Erstbetreuer/in unterschrieben haben, legen Sie den Unterlagen zur Eröffnung des Promotionsbüros ausgedruckt und von Ihnen und Ihrem Erstbetreuer unterschrieben für die Akte bei.

Sie teilen sich die Erstautorenschaft mit jemand anderem: Dies ist nur auf Antrag möglich und ist sichtbar anzugeben. Legen Sie dazu ein formloses Schreiben den Unterlagen zur Eröffnung bei. Auch ist in diesem Fall die Erklärung von beiden Autoren/innen abzugeben. Nur Ihre eigene Erklärung ist mit in Ihre Dissertation mit einzubinden. Auf diesem Exemplar brauchen nur Sie selbst zu unterschreiben. Darüber hinaus legen Sie bitte noch eine weitere von Ihnen und Ihrem/r Erstbetreuer/in unterschriebene Erklärung sowie die Erklärung des/der anderen Erstautors/in mit dessen/deren Unterschrift für die Akte vor.]

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Ann-Kathrin Fröhlich hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: [Ann-Kathrin Fröhlich; Jan Porthun; Khawaja M. Talha; Alessia Lena; Sara Hadzibegovic;Ursula Wilkenshoff; Frederike Sonntag; Anja Nikolski; Luisa Valentina Ramer; Tanja Zeller; Ulrich Keller; Lars Bullinger; Stefan D. Anker; Wilhelm Haverkamp; Stephan von Haehling; Wolfram Doehner; Ursula Rauch; Carsten Skurk; John G. F. Cleland; Javed Butler; Andrew J. S. Coats; Ulf Landmesser; Mahir Karakas; Markus S. Anker, Association of an impaired GH-IGF-I axis with cardiac wasting in patients with advanced cancer, Clin. Res. Cardiol., 2024] 2023 Impact Factor: 3,8
Beitrag im Einzelnen (bitte ausführlich ausführen): Beitrag im Einzelnen durch AKF:

- Erarbeiten der Fragestellung zusammen mit MSA
- Literaturrecherche
- Konzept der Methodik und Auswertung mit Hilfe von MSA
- Erstellen eines Datenkollektivs mit Hilfe von AL, SH, FS, AN, LVR, MSA
- statistische Auswertung/ Analyse der Daten mit Hilfe von MSA und JP
- Interpretation der Daten mit Hilfe von MSA und JP und allen anderen Ko-Autoren
- erster Entwurf des Manuskripts, aller Tabellen und Abbildungen/ Grafiken
- konstruktive, gemeinsame Diskussion mit den Ko-Autoren

• Mehrfache Revision des Manuskripts, der Tabellen und Abbildungen zusammen mit den Ko-Autoren

~~Publikation 2: [Autoren], [Titel], [Zeitschrift], [Erscheinungsjahr]~~ na
~~Beitrag im Einzelnen (bitte ausführlich ausführen):~~

~~Publikation 3: [Autoren], [Titel], [Zeitschrift], [Erscheinungsjahr]~~ [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Druckexemplar der Publikation

Association of an impaired GH-IGF-I axis with cardiac wasting in patients with advanced cancer

Ann-Kathrin Fröhlich· Jan Porthun· Khawaja M. Talha· Alessia Lena· Sara Hadzibegovic· Ursula Wilkenshoff· Frederike Sonntag· Anja Nikolski· Luisa Valentina Ramer Tanja Zeller· Ulrich Keller· Lars Bullinger· Stefan D. Anker· Wilhelm Haverkamp· Stephan von Haehling· Wolfram Doehner· Ursula Rauch· Carsten Skurk· John G. F. Cleland· Javed Butler Andrew J. S. Coats· Ulf Landmesser· Mahir Karakas· Markus S. Anker

Clin. Res. Cardiol., 20214

Clinical Research in Cardiology https://doi.org/10.1007/s00392-024-02400-x

Clinical Research in Cardiology
https://doi.org/10.1007/s00392-024-02400-x

ORIGINAL PAPER

Association of an impaired GH-IGF-I axis with cardiac wasting in patients with advanced cancer

Ann-Kathrin Fröhlich[1,2,3,4] · Jan Porthun[1,4,5] · Khawaja M. Talha[6] · Alessia Lena[1,2,3,7] · Sara Hadzibegovic[1,2,3,7] · Ursula Wilkenshoff[1,7,8] · Frederike Sonntag[1,2,3,4] · Anja Nikolski[1,2,3,4] · Luisa Valentina Ramer[1,2,3,4] · Tanja Zeller[9,10,11] · Ulrich Keller[12,13,14] · Lars Bullinger[13,15] · Stefan D. Anker[2,3,16] · Wilhelm Haverkamp[2,3,16] · Stephan von Haehling[17,18] · Wolfram Doehner[2,3,4,19] · Ursula Rauch[1,2,7] · Carsten Skurk[1,7] · John G. F. Cleland[20] · Javed Butler[6,21] · Andrew J. S. Coats[22] · Ulf Landmesser[1,2,7,8] · Mahir Karakas[11,23] · Markus S. Anker[1,2,3,7]

Received: 13 December 2023 / Accepted: 7 February 2024
© The Author(s) 2024

Abstract

Background Growth hormone (GH) resistance is characterized by high GH levels but low levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and growth hormone binding protein (GHBP) and, for patients with chronic disease, is associated with the development of cachexia.

Objectives We investigated whether GH resistance is associated with changes in left ventricular (LV) mass (cardiac wasting) in patients with cancer.

Methods We measured plasma IGF-I, GH, and GHBP in 159 women and 148 men with cancer (83% stage III/IV). Patients were grouped by tertile of echocardiographic LVmass/height^2 (women, < 50, 50–61, > 61 g/m^2; men, < 60, 60–74, > 74 g/m^2) and by presence of wasting syndrome with unintentional weight loss (BMI < 24 kg/m^2 and weight loss ≥ 5% in the prior 12 months). Repeat echocardiograms were obtained usually within 3–6 months for 85 patients.

Results Patients in the lowest LVmass/height^2 tertile had higher plasma GH (median (IQR) for 1st, 2nd, and 3rd tertile women, 1.8 (0.9–4.2), 0.8 (0.2–2.2), 0.5 (0.3–1.6) ng/mL, $p = 0.029$; men, 2.1 (0.8–3.2), 0.6 (0.1–1.7), 0.7 (0.2–1.9) ng/mL, $p = 0.003$). Among women, lower LVmass was associated with higher plasma IGF-I (68 (48–116), 72 (48–95), 49 (35–76) ng/mL, $p = 0.007$), whereas such association did not exist for men. Patients with lower LVmass had lower log IGF-I/GH ratio (women, 1.60 ± 0.09, 2.02 ± 0.09, 1.88 ± 0.09, $p = 0.004$; men, 1.64 ± 0.09, 2.14 ± 0.11, 2.04 ± 0.11, $p = 0.002$). GHBP was not associated with LVmass. Patients with wasting syndrome with unintentional weight loss had higher plasma GH and GHBP, lower log IGF-I/GH ratio, and similar IGF-I. Overall, GHBP correlated inversely with log IGF-I/GH ratio (women, $r = -0.591$, $p < 0.001$; men, $r = -0.575$, $p < 0.001$). Additionally, higher baseline IGF-I was associated with a decline in LVmass during follow-up ($r = -0.318$, $p = 0.003$).

Conclusion In advanced cancer, reduced LVmass is associated with increased plasma GH and reduced IGF-I/GH ratio, suggesting increasing GH resistance, especially for patients with wasting syndrome with unintentional weight loss. Higher baseline IGF-I was associated with a decrease in relative LVmass during follow-up.

Mahir Karakas and Markus S. Anker contributed equally to this work.

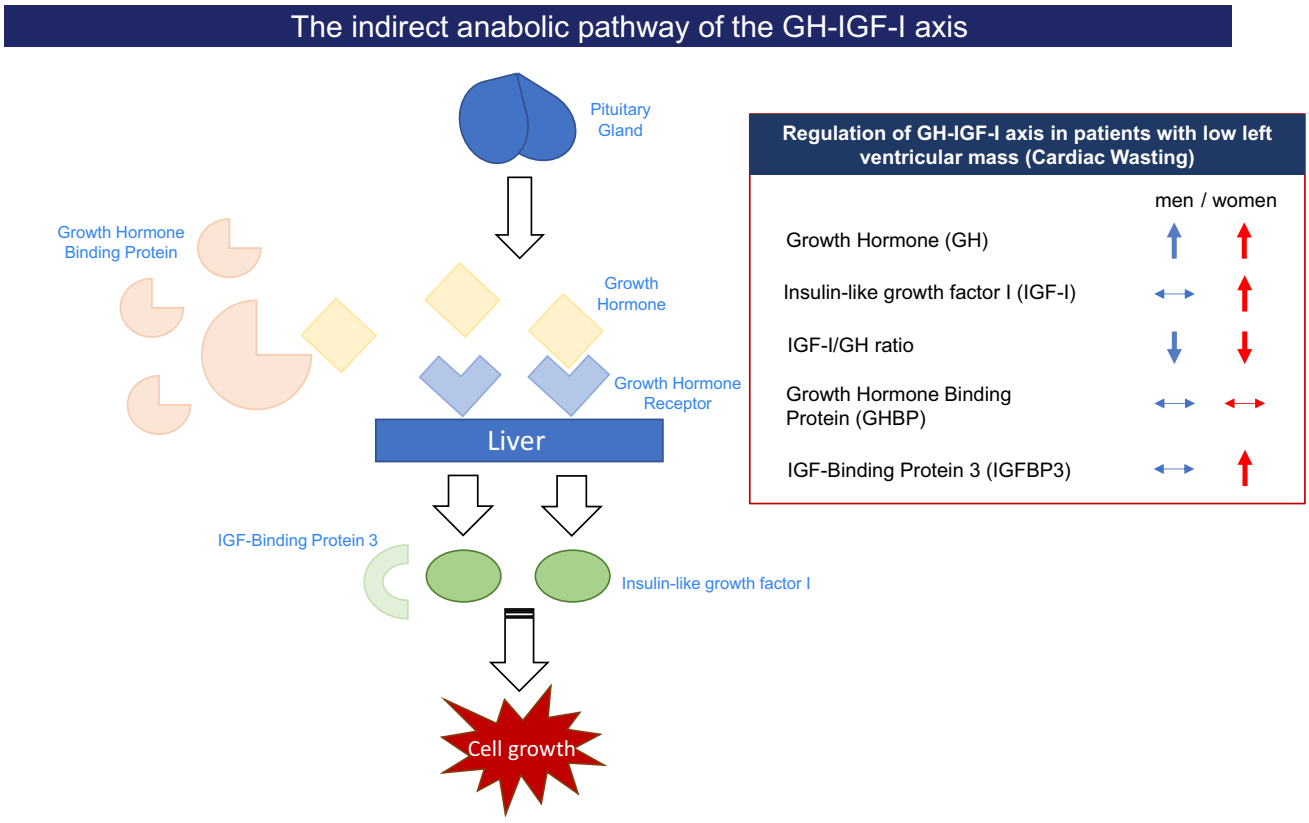
The last authorship is shared by Mahir Karakas and Markus S. Anker.

✉ Markus S. Anker
markus.anker@charite.de

Extended author information available on the last page of the ar

Published online: 08 April 2024

Graphical abstract



Keywords Left ventricular mass · Growth hormone · Insulin-like growth factor-I · Cardiology · Cancer · Echocardiography · Cachexia

Introduction

Cardiac wasting–associated cardiomyopathy has recently been described in patients with advanced-stage cancer [1, 2] and was shown to be associated with reduced physical performance, increased all-cause mortality, and inflammation. In preclinical models, the loss of left ventricular (LV) mass has been attributed to cytokine-mediated inflammatory processes and malnutrition [2, 3]. The pathophysiological process in humans causing a remodelling process in the heart as well as an absolute decline of heart muscle tissue remains to be established. Chronic illnesses such as heart failure (HF) and cancer are often characterized by enhanced catabolism and malnutrition predisposing to loss of skeletal muscle mass (sarcopenia) and loss of fat and lean muscle mass with global weight loss (cachexia). The GH-IGF-I axis is an important regulator of the wasting processes in chronic heart failure [4–7]. The GH-IGF-I axis consists of a complex interplay of several stages in this hormonal system (Fig. 1) [5, 8]. Growth hormone (GH) is periodically released from the pituitary gland and leads to the activation of both lipolysis and anabolic effects in the body, affecting men and women similarly. GH's main anabolic mediator is insulin-like growth factor I (IGF-I) that is mainly bound to IGF-Binding Protein 3 (IGFBP3) when circulating in the blood. GH itself is an important anabolic hormone that mediates several cardiometabolic processes but requires an adequate IGF-I response. Growth hormone binding protein (GHBP) is a surrogate marker for the amount of cellular GH receptors. Derived by proteolytic cleavage of the extracellular binding domain of the GH receptor, GHBP is structurally identical to the GH receptor ectodomain, and therefore both (GH receptor and GHBP) are in constant competition for GH. Depending on feedback mechanisms, GHBP can then either prolong the efficacy of GHBP-bound GH or exclude GH from binding to the GH receptor. In patients with chronic HF and GH treatment, IGF-I has been shown to positively correlate with LV mass [9]. Acquired

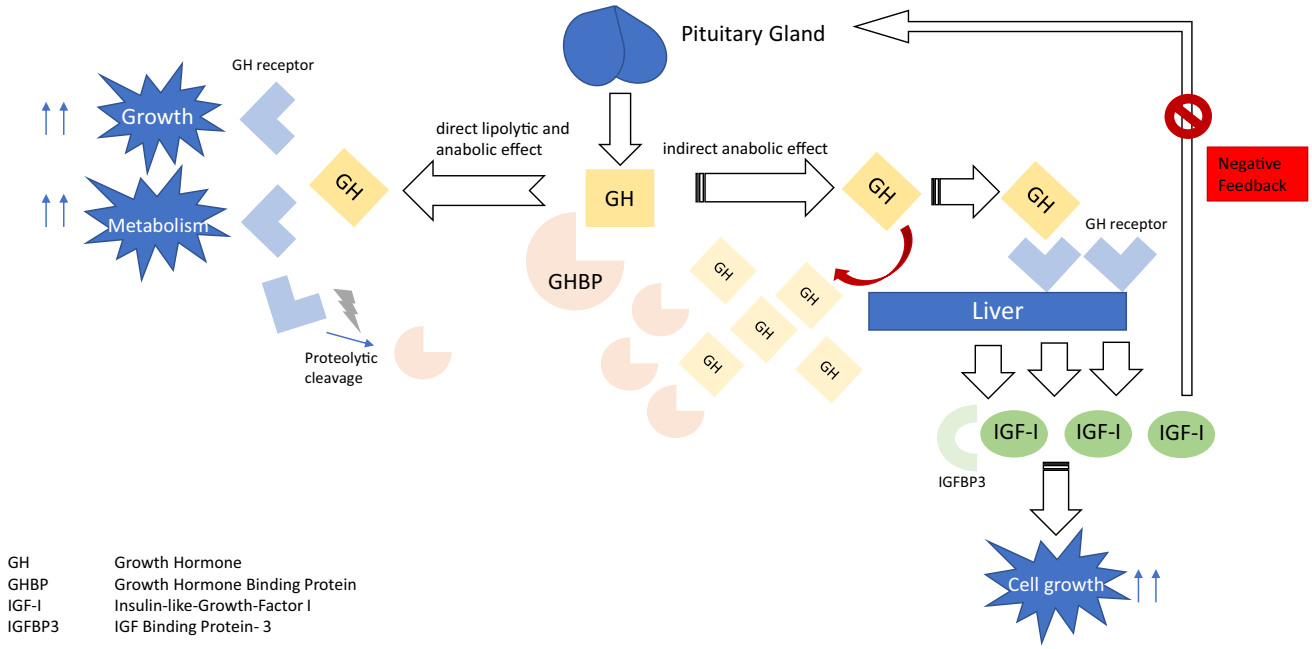


Fig. 1 The GH-IGF-I axis (simplified); a simplified version of the human GH-IGF-I axis. GH, growth hormone; GHBP, growth hormone binding protein; IGF-I, insulin-like growth factor I; IGFBP3, IGF binding protein-3

GH resistance (as seen in cachectic HF patients) [10] is characterized by a shortage of cellular GH receptors (i.e., GHBP is reduced), elevated circulating GH, and low IGF-I [8, 11]. GH sensitivity, as represented by the IGF-I/GH ratio, is very important as isolated IGF-I levels alone cannot be interpreted. We hypothesized that GH resistance is also important in the development of cardiac wasting and designed this study to test this hypothesis in cancer patients.

Methods

Patient population

In a prospective single-center study, we enrolled 307 cancer patients (159 female, 148 male, advanced stage III/IV 83%) hospitalized at the oncology wards of Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin and Campus Virchow-Klinikum, with assessment of GH-IGF-I biochemical status. Of 332 prospectively examined cancer patients, we excluded 12 patients due to newly diagnosed cardiac dysfunction and 13 patients due to inadequate imaging quality that precluded assessment of LV mass. Recruitment took place between September 2017 and October 2020. At baseline, all patients where (A) ≥ 18 years of age, (B) had a histologically confirmed active cancer disease, and (C) had no other diagnosis of cancer in the previous 5 years. All patients provided written informed consent for participation in the study.

We excluded cancer patients with (A) significant cardiovascular (CV) disease such as myocardial infarction, coronary artery disease, major valvular defects, or a left ventricular ejection fraction (LVEF) < 50% at baseline; (B) presence of acute, antibiotic-treated infection, and (C) all patients with chronic obstructive pulmonary disease GOLD stages ≥ 3 [12] were excluded from participation in the study—whereas all lung cancer patients could participate in the study, regardless of GOLD stage. The presence of uncomplicated type II diabetes mellitus (T2DM) and controlled arterial hypertension (RR < 160/100 mmHg) were not reasons for exclusion. Cancer entities are displayed in Table S3.

Study design

We assessed patients with mostly advanced cancer stage. Definition for advanced cancer stage was Union for International Cancer Control (UICC) [13] stage III and IV, the Ann Arbor [14] classification stage III and IV, and Durie and Salmon classification [15] stage III. The possibility of a follow-up examination was provided to every study participant preferably after 3–6 months (maximum 12 months) after baseline assessment. All cancer patients were grouped in tertiles of LV mass adjusted for height squared (height^2) using sex-specific cut-offs [1, 16]. Additionally, cancer patients were grouped according to the presence/absence of wasting

Table 1 Baseline characteristics of women with advanced-stage cancer

Measurement	All women $n=159$	LV mass/ height^2 < 50.00 g/m^2 (1st tertile, $n=53$)	LV mass/ height^2 ≥ 50.00– < 61.15 g/m^2 (2nd tertile, $n=53$)	LV mass/ height^2 ≥ 61.15 g/m^2 (3rd tertile, $n=53$)	*p*-value, ANOVA
Clinical variables					
Age (years)	62 ± 1.1	53 ± 2.0###, ***	64 ± 1.6	68 ± 1.6	**< 0.001**
Body mass index, BMI (kg/m^2)	24.1 ± 0.4	21.8 ± 0.6##, ***	24.5 ± 0.7	26.1 ± 0.7	**< 0.001**
Wasting syndrome with unintentional weight loss, *n* (%)	85 (54)	37 (70)***	29 (55)*	19 (36)	**0.002**
Markers of the GH-IGF-I axis					
Growth hormone, GH (ng/mL)	0.97 (0.35–2.55)	1.82 (0.86–4.17)#, *	0.82 (0.21–2.18)	0.51 (0.27–1.63)	**0.029**
Insulin-like growth factor-I, IGF-I (ng/mL)	64.7 (40.7–97.4)	67.6 (48.2–115.9)**	71.6 (47.9–95.3)*	48.5 (34.9–75.5)	**0.007**
Log IGF-I/GH ratio	1.83 ± 0.05	1.60 ± 0.09##, *	2.02 ± 0.09	1.88 ± 0.09	**0.004**
Growth hormone binding protein, GHBP (pmol/L)	384 (138–663)	276 (144–627)	294 (132–696)	424 (125–685)	0.54
IGF-I binding protein 3, IGFBP3 (µg/mL)	1.82 ± 0.05	1.97 ± 0.09**	1.90 ± 0.08*	1.65 ± 0.08	**0.022**
Cancer and anti-cancer therapy details					
Cancer stage III/IV, *n* (%)	127 (79)	41 (77)	45 (85)	41 (77)	0.56
Solid cancer, *n* (%)	98 (62)	31 (58)	39 (74)	28 (53)	0.08
ECOG Performance Scale points	1.96 ± 0.09	1.68 ± 0.14	2.09 ± 0.16	2.09 ± 0.16	0.09
Karnofsky Index (%)	70.8 ± 1.6	74.5 ± 2.4	66.7 ± 2.9	69.1 ± 2.8	0.24
Systemic anti-cancer therapy naïve, *n* (%)	25 (16)	7 (13)	6 (11)	12 (23)	0.23
Cancer drugs causing heart failure (ESC guidelines '22), *n* (%)	66 (42)	22 (42)	23 (43)	21 (40)	0.98
Cancer therapies associated with cardiomyopathy (AHA '22), *n* (%)	88 (55)	29 (55)	32 (60)	27 (51)	0.62
Side diagnosis					
Anemia, *n* (%)	109 (69)	36 (68)	31 (58)	42 (79)	0.08
Arterial hypertension, *n* (%)	79 (50)	14 (26)##, ***	29 (55)	36 (68)	**< 0.001**
Hypercholesterolemia, *n* (%)	49 (31)	8 (15)##, *	23 (43)	18 (34)	**0.004**
Type II diabetes mellitus, *n* (%)	20 (13)	1 (2)#, **	8 (15)	11 (21)	**0.008**
Chronic kidney disease, *n* (%)	9 (6)	1 (2)	3 (6)	5 (9)	0.30
Medication					
ACE inhibitors/ ARBs, *n* (%)	41 (26)	8 (15)	16 (30)	17 (32)	0.09
Beta-blockers, *n* (%)	28 (18)	6 (11)	9 (17)	13 (25)	0.22

Table 1 (continued)

Measurement	All women $n = 159$	LV mass/ height^2 < 50.00 g/m^2 (1st tertile, $n = 53$)	LV mass/ height^2 ≥ 50.00– < 61.15 g/m^2 (2nd tertile, $n = 53$)	LV mass/ height^2 ≥ 61.15 g/m^2 (3rd tertile, $n = 53$)	*p*-value, ANOVA
Anticoagulants, *n* (%)	6 (4)	2 (4)	2 (4)	2 (4)	1.00
Diuretics, *n* (%)	30 (19)	3 (6)***	10 (19)	17 (32)	**0.003**
Antidepressants, *n* (%)	25 (16)	11 (21)	8 (15)	6 (11)	0.45
Opioids, *n* (%)	43 (27)	9 (17)	19 (36)	15 (28)	0.08
Corticosteroids, *n* (%)	46 (29)	12 (23)	18 (34)	16 (30)	0.47

vs. 2nd tertile: # < 0.05, ## < 0.01, ### < 0.001

vs. 3rd tertile: * < 0.05, ** < 0.01, *** < 0.001

ACE, angiotensin-converting enzyme; *ARB*, angiotensin II receptor blocker; *BSA*, body surface area; *ECOG*, Eastern Co-operative of Oncology Group [22]; Karnofsky Index [23]; *ESC*, European Society of Cardiology cardio-oncology guidelines 2022 [24]; *AHA*, American Heart Association 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure [25]; ANOVA *p*-value/chi-squared (χ^2) test for comparison between LV mass-tertile 1, LV mass-tertile 2, and LV mass-tertile 3 of female cancer patients. Normal distributed variables are presented as means ± SEM, non-normally distributed variables as median (interquartile range) and nominal variables as *n* (%), *p*-values <0.05 are bold

syndrome with unintentional weight loss at baseline defined as body mass index (BMI) < 24.0 kg/m^2 and weight loss of at least 5% during the previous 12 months [17–19]. The study was approved by the Ethics Committee of the Charité and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Echocardiography and LV mass

Echocardiographic examination and analysis were performed by three experienced echocardiographers in minimum dual control principle with a Vivid E90 echocardiography device (GE, Boston, USA) utilizing Tomtec analyzing software (Unterschliessheim, Germany). To calculate LV mass, we applied the Devereux [20] formula, using the linear measurements of left ventricular wall thickness and left ventricular diameter at end-diastole in parasternal long axis view. All echocardiographic variables are shown as absolute values or adjusted for height [2, 21].

Blood sampling

We collected venous blood samples of the patients in the mornings. Hormonal parameters of the GH-IGF-I axis were analyzed using ELISA: growth hormone (Roche, assay range 30–50.000 pg/mL inter coefficient of variation (CV)%, 2.23–4.73), growth hormone binding protein (R&D Systems, assay range, 125–80.000 pg/mL, inter CV%, 4.53–6.78), IGFBP3 (Roche, assay range, 0–5000 ng/mL, inter CV%, 8.9–10.66), IGF-I (Roche, assay range, 0–4.0 ng/mL, inter CV%, 3.54–8.31).

Statistical analyses

To determine normal distribution of variables, we used the Kolmogorov–Smirnov test. To assess between-group differences, Fisher post hoc tests and one-way analysis of variance were used. We presented mean ± standard error (SEM) for normally distributed values when appropriate. For non-normally distributed variables, we displayed the data as median and interquartile range (IQR) and used the Mann–Whitney *U* test as well as the Kruskal–Wallis test, as appropriate. The chi-square test was used to compare frequencies. We calculated the best cut-off to predict LV mass change during follow-up for IGF-I using ROC analysis.

A *p*-value < 0.05 was considered statistically significant in all analyses. Analyses for this paper were generated using SAS/STAT software version 9.4 (SAS Institute, Inc), Stata (StataCorp. 2021, Stata Statistical Software: Release 17, College Station, TX: StataCorp LLC.), and SPSS software version 26.0 (IBM Corp).

Results

Baseline characteristics

A total of 307 patients with mostly advanced-stage cancer were included in this study (52% female, mean age 62 ± 1 years (SEM)), mean BMI was 24.6 ± 0.3 kg/m^2 (SEM), and 152 (50%) were cachectic. Baseline characteristics are displayed in Tables 1 and 2.

Table 2 Baseline characteristics of men with advanced-stage cancer

Measurement	All men $n=148$	LV mass/ height^2 < 59.58 g/m^2 (1st tertile, $n=48$)	LV mass/ height^2 ≥ 59.58– < 74.06 g/m^2 (2nd tertile, $n=51$)	LV mass/ height^2 ≥ 74.06 g/m^2 (3rd tertile, $n=49$)	*p*-value, ANOVA
Clinical variables					
Age (years)	62 ± 1.1	63 ± 2.4	61 ± 1.8	63 ± 1.6	0.53
Body mass index, BMI (kg/m^2)	25.1 ± 0.4	22.4 ± 0.5###, ***	26.4 ± 0.6	26.4 ± 0.7	**< 0.001**
Wasting syndrome with unintentional weight loss, *n* (%)	67 (45)	32 (67)##, **	17 (33)	18 (37)	**0.001**
Markers of the GH-IGF-I axis					
Growth hormone, GH (ng/mL)	0.91 (0.26–2.34)	2.11 (0.77–3.22)##, **	0.56 (0.12–1.65)	0.70 (0.19–1.89)	**0.003**
Insulin-like growth factor-I, IGF-I (ng/mL)	73.6 (46.6–107.2)	73.4 (49.6–108.8)	78.3 (51.8–113.4)	68.9 (42.6–107.7)	0.98
Log IGF-I/GH ratio	1.95 ± 0.06	1.64 ± 0.09###, **	2.14 ± 0.11	2.04 ± 0.11	**0.002**
Growth hormone binding protein, GHBP (pmol/L)	325 (108–857)	413 (159–972)	233 (95–598)	293 (89–950)	0.44
IGF-I binding protein 3, IGFBP3 (µg/mL)	1.45 ± 0.05	1.41 ± 0.08	1.49 ± 0.08	1.47 ± 0.08	0.75
Cancer and anti-cancer therapy details					
Cancer stage III/IV, *n* (%)	127 (86)	43 (90)	44 (86)	40 (82)	0.54
Solid cancer, *n* (%)	72 (49)	28 (58)	18 (35)	26 (53)	0.05
ECOG Performance Scale points	1.49 ± 0.09	1.54 ± 0.17	1.25 ± 0.15	1.67 ± 0.17	0.18
Karnofsky Index (%)	76.2 ± 1.6	72.7 ± 3.0	81.6 ± 2.5	73.9 ± 2.8	0.05
Systemic anti-cancer therapy naïve, *n* (%)	16 (11)	7 (15)	5 (10)	4 (8)	0.55
Cancer drugs causing heart failure (ESC guidelines '22), *n* (%)	72 (49)	27 (56)	23 (45)	22 (45)	0.46
Cancer therapies associated with cardiomyopathy (AHA '22), *n* (%)	99 (67)	36 (75)	35 (69)	28 (57)	0.17
Side diagnosis					
Anemia, *n* (%)	113 (76)	42 (86)##	32 (63)	39 (80)	**0.014**
Arterial hypertension, *n* (%)	65 (44)	21 (44)	19 (37)	25 (51)	0.39
Hypercholesterolemia, *n* (%)	23 (16)	5 (10)	7 (14)	11 (22)	0.26
Type II diabetes mellitus, *n* (%)	23 (16)	7 (15)	8 (16)	8 (16)	1.00
Chronic kidney disease, *n* (%)	12 (8)	2 (4)	3 (6)	7 (14)	0.17
Medication					
ACE inhibitors/ ARBs, *n* (%)	37 (25)	9 (19)	11 (22)	17 (35)	0.17
Beta-blockers, *n* (%)	25 (17)	9 (19)	6 (11)	10 (21)	0.48

Table 2 (continued)

Measurement	All men $n=148$	LV mass/ height^2 < 59.58 g/m^2 (1st tertile, $n=48$)	LV mass/ height^2 ≥ 59.58– < 74.06 g/ m^2 (2nd tertile, $n=51$)	LV mass/ height^2 ≥ 74.06 g/m^2 (3rd tertile, $n=49$)	p-value, ANOVA
Anticoagulants, n (%)	6 (4)	1 (2)	0	5 (10)	**0.023**
Diuretics, n (%)	26 (18)	8 (17)	7 (14)	11 (22)	0.55
Antidepressants, n (%)	17 (12)	6 (13)	6 (12)	5 (10)	0.95
Opioids, n (%)	28 (19)	11 (23)	5 (10)	12 (25)	0.11
Corticosteroids, n (%)	55 (37)	22 (46)	19 (37)	14 (29)	0.23

vs. 2nd tertile: # < 0.05, ## < 0.01, ### < 0.001

vs. 3rd tertile: * < 0.05, ** < 0.01, *** < 0.001

ACE, angiotensin-converting enzyme, *ARB*, angiotensin II receptor blocker; *BSA*, body surface area; *ECOG*, Eastern Co-operative of Oncology Group; *ESC*, European Society of Cardiology cardio-oncology guidelines 2022; *AHA*, American Heart Association 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure; ANOVA p-value/chi-squared (χ^2) test for comparison between LV mass-tertile 1, LV mass-tertile 2, and LV mass-tertile 3 of male cancer patients. Normal distributed variables are presented as means ± SEM, non-normally distributed variables as median (interquartile range), and nominal variables as n (%), p-values <0.05 are bold

Group stratification by left ventricular mass

Patients were grouped by LVmass/height^2 tertiles, as assessed by transthoracic echocardiography (tertiles females, < 50.00 g/m^2, 50.00– < 61.15 g/m^2, ≥ 61.15 g/m^2; tertiles males, < 59.85 g/m^2, 59.85– < 74.06 g/m^2, ≥ 74.06 g/m^2; Tables 1 and 2). Patients in the lowest tertile were younger, had a lower BMI, and more frequently demonstrated wasting syndrome with unintentional weight loss. Cancer stage, cardiotoxic anti-cancer therapies [24, 25], and presence of solid cancer were similar in all three groups. Cancer patients in the lowest tertile showed higher levels of GH and lower log IGF-I/GH ratio (Fig. 2A, B). LV mass is significantly associated with the IGF-I/GH ratio (Pearson correlation coefficient, 0.203, $p < 0.001$). In a multivariate model, markers of the GH-IGF-I axis are significant predictors for the LV mass ($R^2 = 0.079$; Beta(IGF-I) = − 0.101, $p = 0.12$; Beta(GH) = − 0.193, $p < 0.001$; Beta(IGF-I/GH) = 0.167, $p = 0.007$; Beta(GHBP) = 0.143, $p = 0.04$). Among females, lower LV mass was associated with higher levels of IGF-I, whereas such association did not exist for males. GHBP and IGFBP3 were not associated with reduced LV mass, whereas in all cancer patients, GHBP negatively correlated with log IGF-I/GH ratio (Fig. 3). When adjusting for age (log(IGF-I/GH)/age ratio vs. GHBP), the correlation remained significant (female, $p < 0.001$; male, $p < 0.001$).

Group stratification by wasting syndrome with unintentional weight loss

Women and men were stratified by presence or absence of wasting syndrome with unintentional weight loss and baseline characteristics are provided in Table 3. Cachectic cancer patients in general less frequently had hypercholesterinemia, T2DM, and arterial hypertension. Patients with vs. without wasting syndrome with unintentional weight loss had higher GH and GHBP, lower log IGF-I/GH ratio, and similar levels of IGF-I and IGFBP3. Cancer patients with wasting syndrome with unintentional weight loss had lower LV mass and LV mass/height^2 than patients without. There was no difference in cancer stage or administration of cardiotoxic anti-cancer therapies regarding presence of wasting syndrome with unintentional weight loss.

Follow-up analysis

Eight-five cancer patients (41 female, 44 male) had a follow-up assessment after a mean of 153 ± 16 days. During that time, LV mass declined by on average − 18.8 ± 2.6 g (i.e., − 9.2 ± 1.5% [SEM]). Thirty-nine patients (46%) had a reduction of LV mass by ≥ 10%. Higher IGF-I baseline values were associated with a reduction of LV mass at follow-up (univariate $r = -0.318$, $p = 0.003$; multiple linear regression model standardized coefficient (Beta) − 0.308, $p = 0.02$—adjusted for sex, age, BMI, and GHBP, Table S1/Fig. 4). Best IGF-I cut-off for LV mass change prediction was ≥ 98.22 ng/mL. Patients with lower vs. higher IGF-I levels were older, had a similar BMI and frequency of wasting syndrome with unintentional weight loss, higher LV mass at baseline and GHBP levels, lower IGFBP3 and IGF-I/GH ratio, and similar levels of GH (Table S2). Further, when adjusting for age, the log (IGF-I)/age ratio vs. relative change of LV mass (%) significantly correlate ($r = -0.314$, $p = 0.003$).

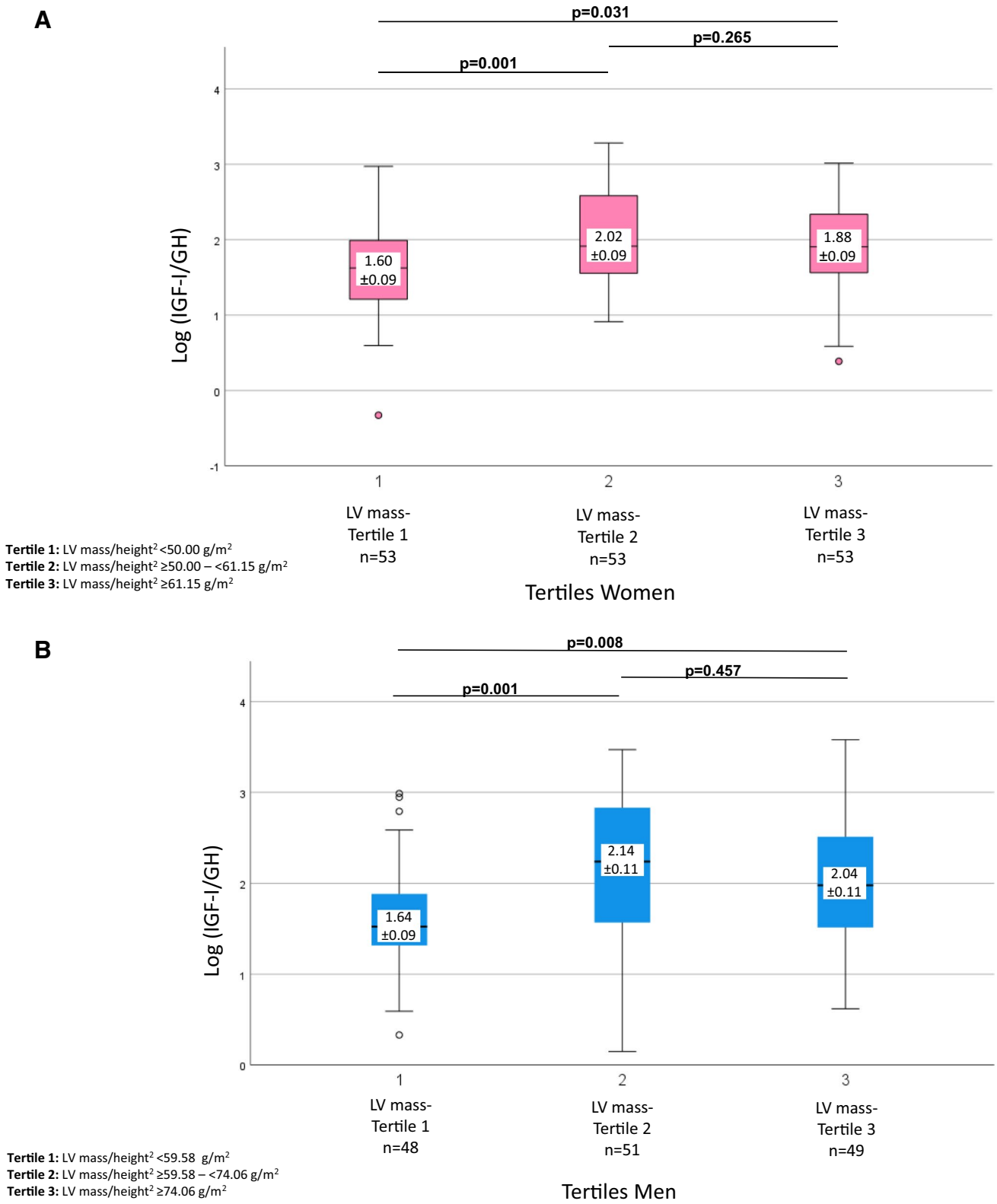


Fig. 2 **A** LV mass according to tertiles of log(IGF-I/GH) in women; **A** compares the ratio of Log (IGF-I/GH) in dependence of LV mass adjusted for height squared tertiles in women. GH, growth hormone; IGF-I, insulin-like growth factor I; Log (IGF-I/GH), log insulin-like growth factor I/growth hormone ratio; LV, left ventricular. **B** LV mass according to tertiles of log(IGF-I/GH) in men; **B** compares the ratio of Log (IGF-I/GH) in dependence of LV mass adjusted for height squared tertiles in men. GH, growth hormone; IGF-I, insulin-like growth factor I; Log (IGF-I/GH), log insulin-like growth factor I/growth hormone ratio; LV, left ventricular

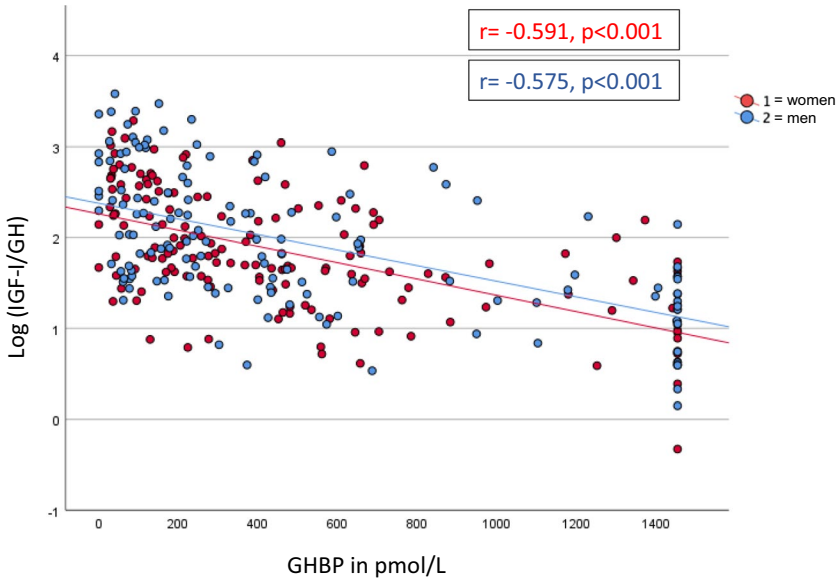


Fig. 3 Relationship between ratio of insulin-like growth factor-I (IGF-I) to growth hormone (GH) (log IGF-I/GH ratio) vs. growth hormone binding protein (GHBP in pmol/L) in patients with cancer; displays the correlation of Log (IGF-I/GH) ratio with the growth hormone binding protein in our cohort. GH, growth hormone; GHBP, growth hormone binding protein; IGF-I, insulin-like growth factor I; Log (IGF-I/GH), log insulin-like growth factor I/growth hormone ratio

Discussion

This analysis provides new insights into the regulation of the GH-IGF-I axis with regard to the LV mass of cancer patients. We found that reduced LV mass (i.e., cardiac wasting) in patients with mostly advanced-stage cancer is associated with an imbalance in the GH-IGF-I axis. Low LV mass was associated with higher GH levels (with mostly stable GHBP and IGF-I levels observed across LV mass tertiles) and lower log IGF-I/GH ratio, indicating a state of acquired GH resistance in these patients. Overcoming GH resistance therapeutically may be beneficial for cancer patients with cardiac wasting–associated cardiomyopathy.

Cardiac wasting is known to occur in patients with chronic HF [26] and is attributed to chronic inflammatory processes, oxidative and metabolic stress, as well as severe malnutrition. Patients with advanced-stage cancer show similar systemic metabolic abnormalities as chronic HF patients marked by severe cachexia [27–29] and suffer from cardiac wasting without overt LV dysfunction, at least when standard criteria like LVEF are considered [1]. Previous studies have demonstrated a link between imbalance in the GH-IGF-I axis and worsening cachexia in patients with advanced-stage cancer [30]. The current study found an inverse relationship between LV mass and circulating GH levels and IGF-I/GH ratio indicative of an acquired GH resistance. GHBP levels were consistent across all LV mass tertiles in men and women. Interestingly, increased levels of markers of the GH-IGF-I axis have previously been linked to incidence of breast cancer [31]. IGF-I is found to promote tumor growth [32–34] and prevent cell apoptosis [35, 36], including skeletal muscle cells. GH levels are also known to be much higher in untreated vs. treated heart failure patients [37]. These findings suggest that GH resistance is present in cancer patients with cardiac wasting and may potentially contribute towards cardiac wasting–associated cardiomyopathy, although a causal relationship remains to be determined.

We stratified our findings based on sex to account for differences in baseline LV mass and potential effects of sex-specific endocrine systems. Women were found to have significantly lower levels of GH and IGF-I with increased LV mass. A variable GH-IGF-I axis response has been reported previously in the setting of hormone replacement therapy in women and men [38]. No significant differences in GHBP levels were found across LV mass tertiles among men or women. Among men, a similar trend was observed between GH and LV mass tertiles; however, no significant difference in IGF-I levels was observed for men across the LV mass spectrum. These findings of different IGF-I patterns in men and women may be attributed to inherent sex-specific differences in responsiveness to GH levels [38]. Additionally, high IGF-I levels at baseline were a predictor for LV mass loss at follow-up. Several studies have reported reduced sensitivity of exogenous GH analogue supplementation in stimulating circulating IGF-I in GH-deficient women compared to men [39]. It can be reasonably inferred that the variable trends in IGF-I levels with increasing GH levels in women across LV mass tertiles may not be of special cancer-specific clinical significance as levels predictably remained lower than those observed in men. Previous studies in gastrointestinal cancer, for instance, reported low GH levels and low log IGF-I/GH ratio in combination with normal IGF-I levels [5, 30, 40]. Consequently, the reported normal IGF-I levels but high

Table 3 Baseline characteristics of cachectic and non-cachectic women ($n=159$) and men ($n=148$) (wasting syndrome with unintentional weight loss defined as weight loss ≥ 5% in the last 12 months and BMI < 24 kg/m^2)

Measurement	All patients $n=307$	Women with wasting syndrome with unintentional weight loss $n=85$	Women without wasting syndrome with unintentional weight loss $n=74$	*p*-value	Men with wasting syndrome with unintentional weight loss $n=67$	Men without wasting syndrome with unintentional weight loss $n=81$	*p*-value
Clinical variables							
Age (years)	62 ± 0.8	61 ± 1.6	63 ± 1.6	0.43	62 ± 1.9	63 ± 1.4	0.92
Body mass index, BMI (kg/m^2)	24.6 ± 0.3	20.5 ± 0.3	28.3 ± 0.5	**< 0.001**	21.3 ± 0.3	28.3 ± 0.4	**< 0.001**
Cancer and anti-cancer therapy details							
Cancer stage III/IV, *n* (%)	254 (83)	71 (84)	56 (76)	0.24	58 (87)	69 (85)	0.82
Solid cancer, *n* (%)	170 (55)	54 (64)	44 (60)	0.63	41 (61)	31 (38)	**0.008**
ECOG Performance Scale points	1.73 ± 0.07	2.18 ± 0.13	1.70 ± 0.12	**0.008**	1.81 ± 0.16	1.22 ± 0.11	**0.002**
Karnofsky Index (%)	73.4 ± 1.1	66.6 ± 2.3	75.5 ± 1.9	**0.005**	70.3 ± 2.8	80.9 ± 1.7	**0.001**
Systemic anti-cancer therapy naïve, *n* (%)	41 (13)	12 (14)	13 (18)	1.00	5 (8)	11 (14)	0.59
Cancer drugs causing heart failure (ESC guidelines '22), *n* (%)	138 (45)	38 (45)	28 (38)	0.42	31 (46)	41 (51)	0.60
Cancer therapies associated with cardiomyopathy (AHA '22), *n* (%)	187 (61)	52 (61)	36 (49)	0.11	45 (67)	54 (67)	0.95
Laboratory variables							
Growth hormone, GH (ng/mL)	0.94 (0.27–2.42)	1.45 (0.49–3.78)	0.54 (0.25–1.63)	**0.029**	1.79 (0.66–3.28)	0.53 (0.17–1.88)	**< 0.001**
Insulin-like growth factor-I, IGF-I (ng/mL)	69.2 (44.3–100.3)	63.6 (43.9–95.3)	68.4 (37.4–98.2)	0.56	69.0 (47.2–112.3)	80.7 (50.6–107.1)	0.37
Log IGF-I/GH ratio	1.89 ± 0.04	1.68 ± 0.08	2.00 ± 0.07	**0.003**	1.68 ± 0.09	2.15 ± 0.07	**< 0.001**
Growth hormone binding protein, GHBP (pmol/L)	331 (128–668)	444 (194–760)	272 (64–640)	**0.038**	431 (220–1455)	216 (84–470)	**< 0.001**
IGF-I binding protein 3, IGFBP3 (µg/mL)	1.66 ± 0.04	1.85 ± 0.07	1.83 ± 0.08	0.86	1.45 ± 0.07	1.47 ± 0.06	0.87
Side diagnosis							
Anemia, *n* (%)	222 (72)	65 (77)	44 (60)	**0.026**	56 (84)	57 (70)	0.08
Arterial hypertension, *n* (%)	144 (47)	31 (37)	48 (65)	**0.001**	24 (36)	41 (51)	0.09

Table 3 (continued)

Measurement	All patients $n=307$	Women with wasting syndrome with unintentional weight loss $n=85$	Women without wasting syndrome with unintentional weight loss $n=74$	*p*-value	Men with wasting syndrome with unintentional weight loss $n=67$	Men without wasting syndrome with unintentional weight loss $n=81$	*p*-value
Hypercholesterolemia, *n* (%)	72 (24)	23 (27)	26 (35)	0.30	6 (9)	17 (21)	0.07
Type II diabetes mellitus, *n* (%)	43 (14)	6 (7)	14 (19)	**0.032**	7 (10)	16 (20)	0.17
Chronic kidney disease, *n* (%)	21 (7)	2 (2)	7 (10)	0.08	5 (8)	7 (9)	1.00
Medication							
ACE inhibitors/ARBs, *n* (%)	78 (25)	16 (19)	25 (34)	**0.045**	10 (15)	27 (33)	**0.013**
Beta-blockers, *n* (%)	53 (17)	8 (9)	20 (27)	**0.006**	9 (13)	16 (20)	0.38
Anticoagulants, *n* (%)	12 (4)	0	6 (8)	**0.009**	3 (5)	3 (4)	1.00
Diuretics, *n* (%)	56 (18)	9 (11)	21 (28)	**0.005**	8 (12)	18 (22)	0.13
Antidepressants, *n* (%)	42 (14)	14 (17)	11 (15)	0.83	6 (9)	11 (14)	0.45
Opioids, *n* (%)	71 (23)	23 (27)	20 (27)	1.00	16 (24)	12 (15)	0.21
Corticosteroids, *n* (%)	101 (33)	20 (24)	26 (35)	0.12	23 (34)	32 (40)	0.61
Echocardiographic variables							
Left ventricular (LV) mass (g)	183 ± 3	144 ± 5	169 ± 4	**< 0.001**	195 ± 7	225 ± 5	**< 0.001**
LV mass adjusted to height^2 (g/m^2)	62 ± 1	53 ± 2	62 ± 2	**< 0.001**	62 ± 2	71 ± 2	**< 0.001**

ACE, angiotensin-converting enzyme, *ARB*, angiotensin II receptor blocker; *BSA*, body surface area; *ECOG*, Eastern Co-operative of Oncology Group; *ESC*, European Society of Cardiology cardio-oncology guidelines 2022; *AHA*, American Heart Association 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure; *t*-test *p*-value/chi-squared (χ^2) test for comparison between patients with wasting syndrome with unintentional weight loss vs. without. Normal distributed variables are presented as means ± SEM, non-normally distributed variables as median (interquartile range), and nominal variables as *n* (%), *p*-values <0.05 are bold

GH levels for our study suggest presence of a secondary catabolic state and point towards an independent loss of LV mass in the context of whole body wasting. This clinical scenario may also resemble untreated heart failure. [2]

We found a high prevalence of wasting syndrome with unintentional weight loss across all LV mass tertiles, with increasing frequency of wasting syndrome with unintentional weight loss with worsening LV mass across both sexes. Since the link between cachexia and acquired GH resistance has previously been established [7, 10, 41], we performed a secondary analysis where patients were classified by the presence or absence of wasting syndrome with unintentional weight loss to assess the GH-IGF-I axis in patients with vs. without. We found that men and women with wasting syndrome with unintentional weight loss had significantly higher levels of GH and GHBP and lower IGF-I/GH ratio compared to men and women without wasting syndrome with unintentional weight loss, with no significant differences between IGF-I levels. Wasting syndrome with unintentional weight loss leads to a reactionary increase in GH and if IGF-I fails to respond the wasting gets worse—therefore, it is hard to interpret an IGF-I level without knowing the GH level first.

Moreover, patients with wasting syndrome with unintentional weight loss also had significantly lower LV mass compared with patients without. This can potentially be explained by a greater degree of progression of GH resistance in patients who have developed wasting syndrome with unintentional weight loss, compared to patients without. Moreover, acquired GH resistance has been associated with age-mediated loss of skeletal muscle mass (i.e., primary sarcopenia) in geriatric patients [42]. These findings suggest that cancer-related wasting syndrome with unintentional weight loss and cardiac wasting, although modulated by similar mechanisms, can occur independently of each other, or occur sequentially after each other [43, 44].

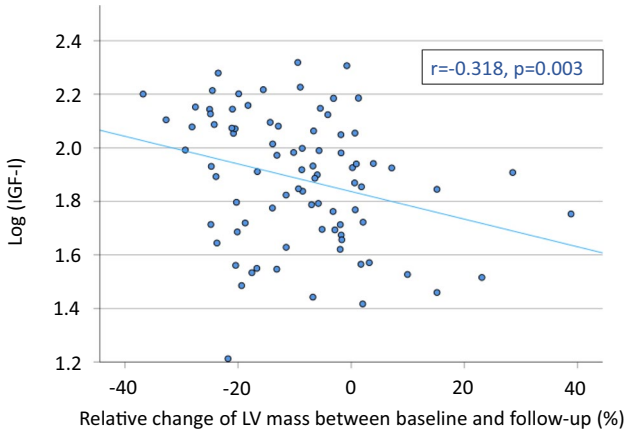


Fig. 4 Correlation of relative change in LV mass (%) vs. insulin-like growth factor-I (log(IGF-I)) at baseline in 85 patients with cancer with follow-up; the change of LV mass over time of 85 patients with cancer in dependence of IGF-I levels at baseline. Log (IGF-I/GH), log insulin-like growth factor I/growth hormone ratio; LV, left ventricular

We excluded patients with active, antibiotic-treated infection to reduce the possible catabolic effects of an acute systemic immune response influencing the GH-IGF-I axis [45]. However, chronic inflammation is persistent and progressive in patients with advanced-stage cancer and is known to contribute towards wasting processes [46]. It is still to be determined if inflammation predates the development of GH resistance. However, here we show that blunting of GH's anabolic activity with GH resistance is associated with loss of LV mass (i.e., cardiac wasting).

Anabolic interventions—specifically in the context of cardiac wasting–associated cardiomyopathy of cancer patients or as part of cancer cachexia therapies [47, 48]—could provide such direct evidence. Clinical trials in advanced cancer and cancer cachexia per se should monitor cardiac effects of these interventions in detail.

In recent studies conducted by our group, we investigated the presence of cardiac cachexia in advanced-stage cancer patients and the risk of developing a HF-like syndrome in the setting of cardiac wasting–associated cardiomyopathy [1, 2, 49]; however, studies have been limited in the assessment of the underlying mechanisms and prognostic value of already known risk factors. As described earlier, higher levels of circulating IGF-I levels have been associated with improved myocardial mass with GH supplementation in patients with chronic HF, although trial results have been variable in terms of improvement in hard clinical endpoints [9, 50, 51]. Cardiac wasting–associated cardiomyopathy is a separate entity that may behave differently to augmentation of the GH-IGF-I axis, but that remains to be proven. Alterations in GH-IGF-I axis observed with changes in LV mass may serve as a sensitive screening tool for earlier detection of cardiac wasting–associated cardiomyopathy in patients with cancer to allow for earlier implementation of appropriate treatment measures.

Study limitations

This was a prospective cross-sectional study that enrolled patients from one center using standardized assessments. Still, causality cannot be inferred from those studies. Although we found no significant difference in LV mass loss in anti-cancer treatment naïve and treated patients, it might be desirable to study whether specific anti-cancer therapies could influence LV mass. We did not exclude patients with controlled arterial hypertension nor T2DM in an intention to show a real-world cohort of cancer patients—but those patients could be excluded in future studies. We excluded all patients with significant cardiovascular disease at baseline with the intent to not bias the analyses by such underlying diseases—further studies in the future could therefore exclusively investigate those patients with cancer that already demonstrate significant cardiovascular disease. While our study monitored the longitudinal change of LV mass over time by echocardiography, we did not measure longitudinal changes in GH-IGF-I axis over time, and therefore this could be of great interest for future studies.

Conclusion

Low LV mass in patients with advanced-stage cancer is associated with an impaired state of the GH-IGF-I axis in both men and women, indicating presence of acquired GH resistance in many of these patients with cardiac wasting. These observations provide further insights into the underlying mechanism of a cancer-related wasting syndrome with unintentional weight loss, and particularly cardiac wasting in patients with cancer, which can result in a cardiomyopathy, leading to impaired exercise capacity and worsening symptoms and quality of life. Further prospective studies are warranted to ascertain a potential causal relationship between acquired GH resistance and cardiac wasting, and to explore related interventions to center-act or prevent cardiac wasting–associated cardiomyopathy in advanced cancer.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at https://doi.org/10.1007/s00392-024-02400-x.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. This study was partly funded by the German Centre for Cardiovascular Research through research support to Dr Hadzibegovic, Dr

S. Anker, and Dr M. Anker. TZ is supported by the German Center of Cardiovascular Research (DZHK, FKZ: 81Z0710102).

Declarations

Conflict of interest Dr Wilkenshoff is supported by a Clinical Fellowship Grant from the Berlin Institute of Health; and has received speaker fees and/or contributions to congresses from Abbott, AstraZeneca, Bayer, Berlin Chemie, Bristol Myers Squibb, GE Healthcare, Pfizer, Philips, and Servier, all outside the submitted work.
Dr Zeller has received support from the German Centre for Cardiovascular Research (FKZ 81Z1710101 and FKZ 81Z0710102).
Dr Karakas is supported by a Clinician Scientist Professorship Grant from the Else Kroener-Fresenius-Foundation; and has received personal fees and grant support from Daiichi-Sankyo, Adrenomed, Sphingotec, and Vifor Pharma, all outside the submitted work, and is a part-time employee of 4TEEN4 Pharmaceuticals.
Dr Keller has served on advisory boards for Roche, Janssen-Cilag, Celgene, Takeda, Bristol Myers Squibb, Gilead, Hexal, Pfizer, AstraZeneca, and Pentixapharm; has received clinical research support from Janssen-Cilag, Novartis, Takeda, Bristol Myers Squibb, Roche, and Pfizer; and has received travel support from Roche, Bristol Myers Squibb, Gilead, Takeda, Janssen-Cilag, and Celgene.
Dr Bullinger has received honoraria from AbbVie, Amgen, Astellas, Bristol Myers Squibb, Celgene, Daiichi-Sankyo, Gilead, Hexal, Janssen, Jazz Pharmaceuticals, Menarini, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, and Seattle Genetics; and has received research support from Bayer and Jazz Pharmaceuticals.
Dr S. Anker has received grants and personal fees from Vifor and Abbott Vascular; and has received personal fees for consulting, trial committee work, and/or lectures from Actimed, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bioventrix, Brahms, Cardiac Dimensions, Cardior, Cordio, CVRx, Edwards Lifesciences, Faraday, Impulse Dynamics, Janssen, Novartis, Occlutech, Pfizer, Respicardia, Servier, Vectorious, and V-Wave, all outside the submitted work; and is named co-inventor of 2 patent applications regarding MR-proANP (DE 102007010834 & DE 102007022367), but does not benefit personally from the related issued patents.
Dr Butler has received personal fees/fees as consultant from Abbott, American Regent, Amgen, Applied Therapeutic, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Cardiac Dimension, Cardior, CVRx, Cytokinetics, Edwards, Element Science, Innolife, Impulse Dynamics, Imbria, Inventiva, Lexicon, Lilly, LivaNova, Janssen, Medtronics, Merck, Occlutech, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Pharmacosmos, Pharmain, Roche, Sequana, SQ Innovation, and Vifor.
Dr Coats has received honoraria and/or speaker fees from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Menarini, Novartis, Servier, Vifor, Abbott, Actimed, Arena, Cardiac Dimensions, Corvia, CVRx, Enopace, ESN Cleer, Faraday, Impulse Dynamics, Respicardia, and Viatris.
Dr Landmesser has received institutional research grants from Amgen, Bayer, and Novartis; and has received speaker or consulting honoraria from AstraZeneca, Bayer, Boehringer, Amgen, Sanofi, Novartis, and Novo Nordisk.
Dr M. Anker has received personal fees from Servier, outside the submitted work.
Dr Zeller is listed as co-inventor of an international patent on the use of a computing device to estimate the probability of myocardial infarction (International Publication Number WO2022043229A1). TZ is shareholder of the ART.EMIS GmbH Hamburg.
Dr von Haehling has been paid a consultant for and/or received honoraria payments from AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, BRAHMS, Chugai, Grünenthal, Helsinn, Hexal, Novartis, Pharmacosmos, Respicardia, Roche, Servier, Sorin, and Vifor. He also reports research support from Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Innovative Medicines Initiative (IMI), and the German Center for Cardiovascular Research (DZHK).
Dr. Doehner reports consulting fees and speaker honoraria from Aimediq, Bayer, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Cardiomatics, Lilly, Medtronic, and Vifor Pharma; travel support from Pharmacosmos; and research support to the Institute from EU (Horizon2020), German Ministry of Education and Research, German Center for Cardiovascular Research, Boehringer Ingelheim, and Vifor Pharma.
Dr Cleland reports personal fees from Abbott, Amgen, Novartis, Medtronic, Idorsia,Servier, AstraZeneca, Biopeutics, Torrent, and Respicardia; grants and personalfees from Bayer, Bristol Myers Squibb, Pharmacosmos, Vifor, Johnson & Johnson, Myokardia, and Viscardia; and personal fees and non-financial support from Boehringer Ingelheim and NI Medical.
All other authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

References

1. Lena A et al (2023) Clinical and prognostic relevance of cardiac wasting in patients with advanced cancer. J Am Coll Cardiol 81:1569–1586
2. Anker MS et al (2021) Advanced cancer is also a heart failure syndrome: a hypothesis. J Cachexia Sarcopenia Muscle 12:533–537
3. Tian M et al (2010) Cardiac alterations in cancer-induced cachexia in mice. Int J Oncol 37:347–353
4. Bentham J, Rodriguez-Arnao J, Ross RJ (1993) Acquired growth hormone resistance in patients with hypercatabolism. Horm Res 40:87–91
5. Ross RJ, Chew SL (1995) Acquired growth hormone resistance. Eur J Endocrinol 132:655–660
6. Anker SD et al (1997) Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. Circulation 96:526–534
7. Doehner W et al (2001) Leptin, insulin sensitivity and growth hormone binding protein in chronic heart failure with and without cardiac cachexia. Eur J Endocrinol 145:727–735
8. Ross RJ (1999) The GH receptor and GH insensitivity. Growth Horm IGF Res 9 Suppl B:42–45 (discussion 45-46)
9. Osterziel KJ et al (1998) Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of human recombinant growth hormone in patients with chronic heart failure due to dilated cardiomyopathy. Lancet 351:1233–1237
10. Anker SD et al (2001) Acquired growth hormone resistance in patients with chronic heart failure: implications for therapy with growth hormone. J Am Coll Cardiol 38:443–452
11. Trobec K, von Haehling S, Anker SD, Lainscak M (2011) Growth hormone, insulin-like growth factor 1, and insulin signaling-a pharmacological target in body wasting and cachexia. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2:191–200

12. Marçôa R et al (2018) Classification of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) according to the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017: comparison with GOLD 2011. COPD 15:21–26
13. Bertero L et al (2018) Eighth edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria-what has changed and why? Virchows Arch 472:519–531
14. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M (1971) Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res 31:1860–1861
15 Durie BG, Salmon SE (1975) A clinical staging system for multiple myelom. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer 36:842–854
16. Lauer MS, Anderson KM, Larson MG, Levy D (1994) A new method for indexing left ventricular mass for differences in body size. Am J Cardiol 74:487–491
17. Fearon K et al (2011) Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol 12:489–495
18 Bauer J et al (2019) Sarcopenia: a time for action. An SCWD position paper. J Cachexia Sarcopenia Muscle 10:956–961
19. Stewart Coats AJ et al (2016) Espindolol for the treatment and prevention of cachexia in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer or colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, international multicentre phase II study (the ACT-ONE trial). J Cachexia Sarcopenia Muscle 7:355–365
20. Devereux RB, Reichek N (1977) Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. Circulation 55:613–618
21 McDonagh TA et al (2022) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail 24:4–131
22. Oken MM et al (1982) Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649–655
23 Karnofsky DA, Burchenal JH, Escher GC (1950) Chemotherapy of neoplastic diseases. Med Clin North Am 34:439–458 (illust)
24. Lyon AR et al (2022) 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J 43:4229–4361
25. Heidenreich PA et al (2022) 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation 145:e876–e894
26. Cicoira M, Kalra PR, Anker SD (2003) Growth hormone resistance in chronic heart failure and its therapeutic implications. J Card Fail 9:219–226
27 Peixoto da Silva S, Santos JMO, Costa ESMP, Gil da Costa RM, Medeiros R (2020) Cancer cachexia and its pathophysiology: links with sarcopenia, anorexia and asthenia. J Cachexia Sarcopenia Muscle 11:619–635
28. Pototschnig I et al (2023) Interleukin-6 initiates muscle- and adipose tissue wasting in a novel C57BL/6 model of cancer-associated cachexia. J Cachexia Sarcopenia Muscle 14:93–107
29. Zhang Q et al (2021) Association of systemic inflammation with survival in patients with cancer cachexia: results from a multicentre cohort study. J Cachexia Sarcopenia Muscle 12:1466–1476
30. Bing C (2005) Insight into the growth hormone-insulin-like growth factor-I axis in cancer cachexia. Br J Nutr 93:761–763
31. Pazaitou-Panayiotou K et al (2007) Growth hormone-binding protein is directly and IGFBP-3 is inversely associated with risk of female breast cancer. Eur J Endocrinol 156:187–194
32. Boguszewski CL, Boguszewski M (2019) Growth hormone's links to cancer. Endocr Rev 40:558–574
33. Kaleko M, Rutter WJ, Miller AD (1990) Overexpression of the human insulinlike growth factor I receptor promotes ligand-dependent neoplastic transformation. Mol Cell Biol 10:464–473
34. Rodriguez-Tarduchy G, Collins MK, García I, López-Rivas A (1992) Insulin-like growth factor-I inhibits apoptosis in IL-3-dependent hemopoietic cells. J Immunol 149:535–540
35. Resnicoff M et al (1995) The insulin-like growth factor I receptor protects tumor cells from apoptosis in vivo. Cancer Res 55:2463–2469
36. Resnicoff M, Burgaud JL, Rotman HL, Abraham D, Baserga R (1995) Correlation between apoptosis, tumorigenesis, and levels of insulin-like growth factor I receptors. Cancer Res 55:3739–3741
37 Anand IS et al (1989) Edema of cardiac origin. Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamic indexes, and plasma hormones in untreated congestive cardiac failure. Circulation 80:299–305
38. Span JP, Pieters GF, Sweep CG, Hermus AR, Smals AG (2000) Gender difference in insulin-like growth factor I response to growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adults: role of sex hormone replacement. J Clin Endocrinol Metab 85:1121–1125
39. Drake WM et al (1998) Optimizing growth hormone replacement therapy by dose titration in hypopituitary adults. J Clin Endocrinol Metab 83:3913–3919
40. Huang Q, Nai YJ, Jiang ZW, Li JS (2005) Change of the growth hormone-insulin-like growth factor-I axis in patients with gastrointestinal cancer: related to tumour type and nutritional status. Br J Nutr 93:853–858
41. Niebauer J et al (1998) Deficient insulin-like growth factor I in chronic heart failure predicts altered body composition, anabolic deficiency, cytokine and neurohormonal activation. J Am Coll Cardiol 32:393–397
42. Ferrari U et al (2021) IGF-I/IGFBP3/ALS deficiency in sarcopenia: low GHBP suggests GH resistance in a subgroup of geriatric patients. J Clin Endocrinol Metab 106:e1698–e1707
43. Florea VG et al (2004) Wasting of the left ventricle in patients with cardiac cachexia: a cardiovascular magnetic resonance study. Int J Cardiol 97:15–20
44. Florea VG et al (2002) The cardiac component of cardiac cachexia. Am Heart J 144:45–50
45. Martín AI, Priego T, Moreno-Ruperez Á, González-Hedström D, Granado M, López-Calderón A (2021) IGF-1 and IGFBP-3 in Inflammatory Cachexia. Int J Mol Sci 22(17):9469
46. Refsgaard Holm M et al (2019) Fibroblast growth factor 21 in patients with cardiac cachexia: a possible role of chronic inflammation. ESC Heart Fail 6:983–991
47. Takayama K, Takiguchi T, Komura N, Naito T (2023) Efficacy and safety of anamorelin in patients with cancer cachexia: post-hoc subgroup analyses of a placebo-controlled study. Cancer Med 12:2918–2928
48. Ebner N, Anker SD, von Haehling S (2019) Recent developments in the field of cachexia, sarcopenia, and muscle wasting: highlights from the 11th Cachexia Conference. J Cachexia Sarcopenia Muscle 10:218–225
49. Springer J et al (2014) Prevention of liver cancer cachexia-induced cardiac wasting and heart failure. Eur Heart J 35:932–941
50. Isgaard J et al (1998) A placebo-controlled study of growth hormone in patients with congestive heart failure. Eur Heart J 19:1704–1711
51. Fazio S et al (1996) A preliminary study of growth hormone in the treatment of dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 334:809–814

Authors and Affiliations

Ann-Kathrin Fröhlich[1,2,3,4] · Jan Porthun[1,4,5] · Khawaja M. Talha[6] · Alessia Lena[1,2,3,7] · Sara Hadzibegovic[1,2,3,7] · Ursula Wilkenshoff[1,7,8] · Frederike Sonntag[1,2,3,4] · Anja Nikolski[1,2,3,4] · Luisa Valentina Ramer[1,2,3,4] · Tanja Zeller[9,10,11] · Ulrich Keller[12,13,14] · Lars Bullinger[13,15] · Stefan D. Anker[2,3,16] · Wilhelm Haverkamp[2,3,16] · Stephan von Haehling[17,18] · Wolfram Doehner[2,3,4,19] · Ursula Rauch[1,2,7] · Carsten Skurk[1,7] · John G. F. Cleland[20] · Javed Butler[6,21] · Andrew J. S. Coats[22] · Ulf Landmesser[1,2,7,8] · Mahir Karakas[11,23] · Markus S. Anker[1,2,3,7]

1 Charité – University Medicine Berlin corporate member of Free University Berlin and Humboldt-University Berlin, Berlin, Germany

2 German Centre for Cardiovascular Research (DZHK), Partner Site Berlin, Berlin, Germany

3 Berlin Institute of Health Center for Regenerative Therapies (BCRT), Berlin, Germany

4 Department of Cardiology, Angiology and Intensive Care Medicine Campus Virchow Clinic, German Heart Center Charité, Berlin, Germany

5 Norwegian University of Science and Technology, Campus Gjøvik, Gjøvik, Norway

6 Department of Medicine, University of Mississippi Medical Center, Jackson, MS, USA

7 Department of Cardiology, Angiology and Intensive Care Medicine Campus Benjamin Franklin, German Heart Center Charité, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin, Germany

8 Berlin Institute of Health, Charité – University Medicine Berlin, Berlin, Germany

9 University Center of Cardiovascular Science, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

10 Clinic for Cardiology, University Heart and Vascular Centre Hamburg, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

11 German Centre for Cardiovascular Research, Partner Site HH/Kiel/HL, Hamburg, Germany

12 Department of Hematology, Oncology and Cancer Immunology, Charité – University Medicine Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Germany

13 German Cancer Consortium (DKTK), Partner Site Berlin, a partnership between DKFZ and Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

14 Max Delbrück Center, Berlin, Germany

15 Department of Hematology, Oncology, and Tumor Immunology, Charité – University Medicine Berlin corporate member of Free University Berlin and Humboldt University Berlin, Berlin, Germany

16 Department of Cardiology Campus, Virchow Clinic of German Heart Center Charité, Charité – University Medicine Berlin, Berlin, Germany

17 Department of Cardiology and Pneumology, University of Göttingen Medical Center, Göttingen, Germany

18 German Centre for Cardiovascular Research (DZHK), Partner Site Göttingen, Göttingen, Germany

19 Centre for Stroke Research, Berlin, Charité-Universitätsmedi zin, Berlin, Germany

20 School of Cardiovascular and Metabolic Health, University of Glasgow, Glasgow, UK

21 Baylor Scott and White Research Institute, Dallas, TX, USA

22 Heart Research Institute, Sydney, Australia

23 Department of Intensive Care Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

1. **Fröhlich AK**, Diek M, von Haehling, et al., JCSM: growing together with cachexia and sarcopenia research. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2021 Dec, 12(6):1359-1367 *Journal Impact Factor 2023 9,4*
2. **Fröhlich AK**, Diek M, von Haehling, et al., Furnishing the cachexia landscape: A year of research in JCSM. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2022 Dec, 13(6):2763-2771 *Journal Impact Factor 2023 9,4*
3. Hadzibegovic s, Porthun J, Lena A, Weinländer P, Lück LC, Potthoff SK, Rösnick L, **Fröhlich AK**, et al., Hand grip strength in patients with advanced cancer: A prospective study. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2023 Aug, 14(4):1682-1694 *Journal Impact Factor 2023 9,4*
4. Lena A, Wilkenshoff U, Hadzibegovic S, Porthun J, Rösnick L, **Fröhlich AK**, et al., Clinical and Prognostic Relevance of Cardiac Wasting in Patients With Advanced Cancer. J Am Coll Cardiol. 2023 Apr 25, 81(16):1569-1586 *Journal Impact Factor 2023 21,7*
5. Anker MS, Lena A, Roeland EJ, Porthun J, Schmitz S, Hadzibegovic S, Sikorski P, Wilkenshoff U, **Fröhlich AK**, et al., Patient-reported ability to walk 4 m and to wash: New clinical endpoints and predictors of survival in patients with pre-terminal cancer. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2023 Aug, 14(4):1670-1681 *Journal Impact Factor 2023 9,4*
6. Anker MS, Potthoff SK, Lena A, Porthun J, Hadzibegovic S, Evertz R, Denecke C, **Fröhlich AK**, et al., Cardiovascular health-related quality of life in cancer: a prospective study comparing the ESC HeartQoL and EORTC QLQ-C30 questionnaire. Eur J Heart Fail. 2023 Sep, 25(9):1635-1647 *Journal Impact Factor 2023 16,9*
7. **Fröhlich AK**, Porthun J, Talha KM, et al., Association of an impaired GH-IGF-I axis with cardiac wasting in patients with advanced cancer. Clin Res Cardiol. 2024 Apr 8, doi: 10.1007/s00292-024-02400-x *Journal Impact Factor 2023 3,8*

Stand 02.09.2024

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich auf dem Weg meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonders möchte ich meinem Erstbetreuer, Professor Anker und meinem Zweitbetreuer Professor Haverkamp für die Unterstützung bei der Umsetzung der Arbeit danken.

Des Weiteren danke ich meinem Betreuer Dr Markus Anker für den konstanten Einsatz während meiner gesamten Doktorarbeit, durch deren Bemühungen und unseren Gedankenaustausch meine Arbeit maßgeblich geprägt wurde.

Außerdem möchte ich Frau Dr Wilkenshoff für ihre Geduld danken, mit welcher sie ihr großes Fachwissen mit der gesamten Arbeitsgruppe geteilt und dadurch zu einer hohen und wertvollen Qualität beigetragen hat. Sowie der gesamten Arbeitsgruppe für ihr Durchhaltevermögen, den konstruktiven Austausch und die tolle Teamarbeit.

Ein herzlicher und besonderer Dank gebührt meiner Familie und meinem Freund, für ihre unermüdliche Geduld und ihr liebevolles Verständnis, sowie ihre Ermutigung während meiner Zeit der Arbeit an dieser Dissertation.

Nicht zuletzt gebührt der größte Dank den Teilnehmern an dieser Studie. Sie haben durch ihr Vertrauen und ihren bewundernswerten Einsatz den größten Beitrag zu dieser Dissertation und einen maßgeblichen Fortschritt zur Forschung beigetragen.

Vielen Dank.