

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. Malte Kelm

Beschreibung von Frühmarkern zur Detektion
einer Anthrazyklin-induzierten Kardiotoxizität
bei jungen Brustkrebspatientinnen

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Tobias Melz

2022

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Florian Bönner

Zweitgutachter: PD Dr. med. Michael Gliem

Zusammenfassung

Bei den Anthrazyklinen handelt es sich um hocheffektive Chemotherapeutika, welche bei einer Vielzahl von Krebserkrankungen, so etwa dem Brustkrebs, Anwendung finden. Gleichzeitig weisen Anthrazykline mit der Kardiotoxizität eine therapielimitierende Nebenwirkung auf.

Eine frühe Detektion der Kardiotoxizität ist elementar zur Verhinderung irreparabler Schädigungen. Aktuell gibt es keine sicheren und effizienten Frühmarker. Laborchemische, echokardiografische (TTE) und magnetresonanztomographische Verfahren (CMR) wecken Hoffnung auf eine frühere Detektion bzw. Vorhersage von Kardiotoxizität.

Das Ziel dieser Arbeit liegt in der Identifizierung geeigneter Frühmarker einer kardialen Schädigung durch Anthrazyklin-basierte Chemotherapie (ABCT) in einem bisher kaum untersuchten Kollektiv junger Patientinnen mit Brustkrebs. Der Fokus richtet sich neben der myokardialen Relaxometrie auf die CMR-basierte myokardiale Deformierungsanalyse.

Es wurde eine prospektive Beobachtungsstudie in einem Niedrigrisiko-Kollektiv von jungen Brustkrebspatientinnen ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren durchgeführt. Jeweils vor, unmittelbar sowie 12 Monate nach ABCT wurden laboranalytische, TTE- und CMR-Untersuchungen zur kardialen Beurteilung der Patientinnen vorgenommen. Innerhalb der CMR-Untersuchung wurden kardiale Volumina und Funktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEF) evaluiert sowie *Strain*- und relaxometrische Analysen (T1- und T2-*Mapping*) durchgeführt.

53 Brustkrebspatientinnen wurden in die finale Analyse dieser Arbeit eingeschlossen. Keine einzige der Patientinnen entwickelte eine Krebstherapie-verbundene kardiale Dysfunktion (CTRCD) nach Definition der *European Society of Cardiology (ESC)*, was auf die in der Literatur einmalige Risikokonstellation (junges Alter, keine kardialen Risikofaktoren) zurückgeführt wurde. Gleichzeitig zeigte jede einzelne Patientin nach ABCT eine im Vergleich zur Ausgangslage eingeschränkte systolische Funktion. Der Myokardschaden ließ sich am signifikantesten anhand von CMR-LVEF (reduziert), T2-Zeit (erhöht) und hs-Troponin T (erhöht) darstellen. Es wurde kein Prädiktor für eine stärkere myokardiale Reaktion oder eine bessere Regenerierung im Rahmen der Kardiotoxizität identifiziert. Patientinnen mit stärkerem T2-Zeit-Anstieg nach ABCT wiesen in einer Subgruppenanalyse allerdings geringere LVEF-Einschränkungen nach 12 Monaten auf.

Die beobachtete Kardiotoxizität wird weder durch den Begriff der CTRCD noch durch andere zur Verfügung stehende Definitionen oder Krankheitsbilder adäquat erfasst. In Anlehnung an die Definition der *ESC* wurde, wegen des transienten Charakters und ihrer im Vergleich zur CTRCD leichten Ausprägung, die Benennung „transiente leichte Krebstherapie-verbundene kardiale Dysfunktion“ (tmCTRCD) vorgeschlagen sowie anhand der beobachteten multimodalen Reaktionen durch einen tmCTRCD-Score definiert. Eine Verknüpfung der tmCTRCD mit dem Langzeitverlauf der Kardiotoxizität ist, aufgrund fehlender Langzeitdaten, nicht möglich.

Zusammenfassend zeigt sich in unserem Kollektiv eine kardiovaskulär sichere Anwendung des Chemotherapeutikums. Die myokardialen Veränderungen in Bezug auf Kontraktilität waren nur mittels CMR detektierbar, betrafen aber alle Patientinnen. Möglicherweise wurden potenzielle Frühmarker einer Kardiotoxizität nicht früh genug aufgezeichnet.

Summary

Anthracyclines are highly effective chemotherapeutic agents that are used for a variety of cancers, such as breast cancer. At the same time, anthracyclines have a therapy-limiting side effect in the form of cardiotoxicity.

An early detection of cardiotoxicity is elementary for the prevention of irreparable damage. Currently, there are no safe and efficient early markers for cardiotoxicity. Laboratory chemical, echocardiographic (TTE) and cardiac magnetic resonance imaging (CMR) techniques raise hopes for earlier detection or prediction of cardiotoxicity.

The aim of this dissertation is to identify suitable early markers of cardiac damage caused by anthracycline-based chemotherapy (ABCT) in a previously understudied population of young patients with breast cancer. The focus is on CMR-based myocardial deformation analysis and myocardial relaxometry.

A prospective observational study was conducted in a low-risk cohort of young breast cancer patients without cardiovascular risk factors. Laboratory, TTE and CMR examinations were performed before, immediately after and 12 months after ABCT. Within the CMR examination, cardiac volumes and function (left ventricular ejection fraction, LVEF) were evaluated, also strain and relaxometry analyses (T1- and T2-mapping) were performed.

53 breast cancer patients were included in the final analysis of this dissertation. None of the patients developed cancer therapy-related cardiac dysfunction (CTRCD) as defined by the European Society of Cardiology (ESC), which was traced back to the unique risk constellation (young age, no cardiac risk factors). At the same time, every single patient showed impaired systolic function after ABCT compared to baseline. Myocardial damage was most significantly expressed by CMR-LVEF (reduced), T2-time (increased) and hs-troponin T (increased). No predictor of greater myocardial damage or regeneration in the setting of cardiotoxicity was identified. However, in a subgroup analysis, patients with greater T2-time-elevation after ABCT had lower LVEF-reductions at 12 months.

The observed cardiotoxicity is not adequately captured by the ESC-definition of CTRCD, nor by other available definitions. According to the ESC-definition, the term "transient mild cancer therapy-related cardiac dysfunction" (tmCTRCD) was proposed due to the transient character and the mild expression of the phenomenon, compared to CTRCD. The tmCTRCD was defined by a tmCTRCD-score based on the observed multimodal responses. A link between tmCTRCD and the long-term course of cardiotoxicity is, due to the lack of long-term data, not possible.

In summary, the use of the chemotherapeutic agent in our collective was safe from a cardiovascular point of view. The myocardial changes in terms of contractility were only detectable by CMR but were seen in all patients. It is possible that potential early markers of cardiotoxicity were not recorded early enough.

I. Abkürzungsverzeichnis

ABCT	Anthrazyklin-basierte Chemotherapie
ARNI	Angiotensin-Rezeptor/Nepriylsin-Inhibitor
ASE	<i>American Society of Echocardiography</i>
AT1-Blocker	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonist
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
CTRCD	Krebstherapie-verbundene kardiale Dysfunktion
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung
DNA	Desoxyribonukleinsäure
Eäd	Epirubicin-äquivalente Dosis
ECV	Extrazellulärvolumen
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
GCS	<i>Global Circumferential Strain</i>
GLS	<i>Global Longitudinal Strain</i>
GRS	<i>Global Radial Strain</i>
Gy	Gray
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
LVEDVi	Linksventrikulärer enddiastolischer Volumen-Index
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESVi	Linksventrikulärer endsystolischer Volumen-Index
mL	Mililiter
ms	Millisekunden
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
ng	Nanogramm
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
pg	Pikogramm
RNA	Ribonukleinsäure
ROI	<i>Region of Interest</i>
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
SAX	Kurze Achse
SOP	<i>Standard Operating Procedure</i>
SSFP	<i>Steady-state free precession cine sequences</i>
SV	Schlagvolumen
SVi	Schlagvolumen-Index
tmCTRCD	Transiente leichte Chemotherapie-verbundene kardiale Dysfunktion
TTE	Transthorakale Echokardiografie
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf

II. Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1	Das Mammakarzinom	1
1.1.1	Epidemiologie.....	1
1.1.2	Klinik	2
1.2	Therapie des Mammakarzinoms.....	2
1.2.1	Operative Verfahren	2
1.2.2	Chemotherapeutika	2
1.2.3	Bestrahlung	3
1.2.4	Molekularbiologische Therapie.....	3
1.3	Kardiotoxizität in der Behandlung des Mammakarzinoms	4
1.3.1	Definition und Formen	4
1.3.2	Epidemiologie.....	6
1.3.3	Kardiale Nebenwirkungen der verschiedenen Therapieansätze	7
1.4	Anthrazyklin-induzierte Kardiotoxizität	8
1.4.1	Wirkmechanismus der Anthrazykline	8
1.4.2	Pathophysiologie der Kardiotoxizität	9
1.4.3	Risikofaktoren	10
1.4.4	Klinische Manifestation.....	11
1.4.5	Prognose.....	13
1.5	Diagnostik der Anthrazyklin-induzierten Kardiotoxizität	14
1.5.1	Zirkulierende Biomarker.....	15
1.5.2	Verfahren der kardialen Magnetresonanztomographie	17
1.5.3	Marker der myokardialen Funktion: LVEF und <i>Strain</i>	18
1.5.4	Marker der myokardialen Textur: Relaxometrie und <i>Mapping</i>	22
1.6	Ansätze zur Behandlung der Kardiotoxizität.....	25
1.6.1	Prävention	25
1.6.2	Therapie	27
1.7	Ziele der Arbeit.....	28
2.	Material und Methoden.....	29
2.1	Studiencharakteristik	29
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	29
2.3	Studiendesign.....	30
2.4	Anamnesebogen	31
2.5	Elektrokardiogramm	31

2.6	Fahrradergometrie	32
2.7	Laborchemische Parameter: NT-proBNP und hs-Troponin T.....	32
2.8	Transthorakale Echokardiografie	32
2.9	<i>Cardiovascular Magnetic Resonance</i>	33
2.9.1	Untersuchungsprotokoll.....	33
2.9.2	Volumetrie und Funktion	34
2.9.3	<i>T1-Mapping</i>	35
2.9.4	<i>T2-Mapping</i>	36
2.9.5	<i>3D-Strain</i> mittels <i>Feature Tracking</i>	37
2.10	Überprüfung der Reproduzierbarkeit	38
2.11	Statistische Methoden und Darstellung der Ergebnisse	38
3.	Ergebnisse	39
3.1	Stichprobe	39
3.1.1	Beschreibung des Studienkollektivs	39
3.1.2	Stattegehabte onkologische Therapie	40
3.1.3	<i>Drop-outs</i> und Studien-Adhärenz.....	41
3.2	Kardiotoxizität und klinische Präsentation	42
3.3	Elektrokardiogramm	43
3.4	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion.....	43
3.4.1	Verlauf.....	43
3.4.2	Subgruppenanalyse nach Stratifizierung der LVEF-Differenz.....	45
3.4.3	Korrelation und Zusammenhänge.....	47
3.5	LVEDV, LVESV und SV	48
3.6	Laborchemische Parameter	49
3.6.1	NT-proBNP.....	49
3.6.2	hs-Troponin T	49
3.7	Deformierungsanalyse	51
3.7.1	<i>Global Radial Strain</i>	51
3.7.2	<i>Global Circumferential Strain</i>	52
3.7.3	<i>Global Longitudinal Strain</i>	52
3.8	Relaxometrie	54
3.8.1	<i>T1-Mapping</i>	54
3.8.2	<i>T2-Mapping</i>	55
3.9	Teilkollektiv-Betrachtung: Fahrradergometrie	56
3.10	Verknüpfung diagnostischer Parameter und klinischer Symptomatik	58
3.11	Mögliche Einflussgrößen	58

3.11.1	Alter.....	58
3.11.2	Dosis der Anthrazykline.....	59
3.11.3	Molekularbiologische Therapie.....	60
3.11.4	Bestrahlung.....	60
3.11.5	Raucherstatus.....	61
3.12	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	61
4.	Diskussion.....	62
4.1	Stichprobe und Studiendesign.....	62
4.1.1	Studiengröße und Beobachtungszeitraum.....	62
4.1.2	Geringes Risikoprofil: Alleinstellungsmerkmal der ANKE-Studie.....	63
4.1.3	Stattehabte onkologische Therapie.....	64
4.1.4	<i>Drop-outs</i>	65
4.1.5	Studienadhärenz.....	66
4.2	Ausbleiben von CTRCD.....	68
4.3	Kardiotoxizität außerhalb der Definition von CTRCD.....	69
4.3.1	Klinische Präsentation.....	70
4.3.2	CMR-LVEF: Verlauf.....	71
4.3.3	Diskrepanz zwischen CMR- und TTE-LVEF.....	72
4.3.4	Subgruppenanalyse nach Stratifizierung der LVEF-Differenz.....	73
4.3.5	CMR-LVEF: Prädiktor späterer linksventrikulärer Funktion bei Niedrigrisiko-Patientinnen?.....	73
4.4	Linksventrikuläre Volumina.....	75
4.5	Elektrokardiogramm.....	75
4.6	Laborchemische Parameter.....	75
4.6.1	NT-proBNP.....	75
4.6.2	hs-Troponin T: Der <i>Link</i> zur myokardialen Zellschädigung.....	76
4.7	Deformierungsanalyse.....	78
4.7.1	<i>Global Radial Strain</i>	78
4.7.2	<i>Global Circumferential Strain</i>	78
4.7.3	<i>Global Longitudinal Strain</i>	79
4.7.4	Liefert <i>Strain</i> einen prädiktiven Mehrwert im Vergleich zur LVEF?.....	80
4.8	Relaxometrie.....	81
4.8.1	<i>T1-Mapping</i>	81
4.8.2	<i>T2-Mapping</i> : Marker der Schädigung oder der Regenerierung?.....	82
4.9	tmCTRCD: Eine Unterform der Kardiotoxizität?.....	85
4.10	Ein multimodaler Blick auf die Pathophysiologie.....	88

4.11	Limitationen	91
4.12	Schlussfolgerungen und Ausblick	91
5.	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	93

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Klassifikation von Kardiotoxizität	5
Tabelle 2:	Gängige Definitionen von CTRCD	6
Tabelle 3:	NYHA-Klassifikation	12
Tabelle 4:	Definition und Prävalenz von Kardiotoxizität unterschiedlicher Schweregrade	13
Tabelle 5:	Wirksamkeit vergleichender und quantitativer Verfahren zur Diagnostik von Myokardpathologien.....	22
Tabelle 6:	Ein- und Ausschlusskriterien der ANKE-Studie	30
Tabelle 7:	<i>Baseline</i> -Charakteristika des Studienkollektivs	40
Tabelle 8:	Übersicht über stattgehabte Brustkrebs-Therapien	40
Tabelle 9:	Klinische Präsentation innerhalb eines Jahres nach ABCT	43
Tabelle 10:	Linksventrikuläre Volumina und Funktion vor und nach ABCT	44
Tabelle 11:	Charakteristika der Subgruppen (LVEF-Differenz <6,3% vs. >6,3%).....	46
Tabelle 12:	<i>Strain</i> -Mittelwerte vor und nach ABCT	52
Tabelle 13:	Charakteristika der Subgruppen (T2-Differenz <5,7% vs. >5,7%).....	56
Tabelle 14:	Charakteristika der Subgruppen (Alter <50 vs. ≥50 Jahre).....	59
Tabelle 15:	Prozentuale Veränderung verschiedener Parameter nach ABCT	62
Tabelle 16:	Kriterien und zugehörige Punktwerte der tmCTRCD.....	86
Tabelle 17:	Verteilung der tmCTRCD-Scores im Kollektiv der ANKE-Studie.....	87

IV. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Zeitlicher Ablauf der ANKE-Studie	30
Abbildung 2:	Bestimmung volumetrischer Funktionsparameter mittels CVI42	35
Abbildung 3:	T2- <i>Tool</i>	36
Abbildung 4:	<i>Tissue Tracking</i> mittels CVI42	37
Abbildung 5:	Ein- und Ausschlüsse der ANKE-Studie	42
Abbildung 6:	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	45
Abbildung 7:	Verlauf der LVEF in den Subgruppen (LVEF-Differenz <6,3% vs. >6,3%)	47
Abbildung 8:	Lineare Regression der LVEF zu <i>Baseline</i> und Monat 12	48
Abbildung 9:	NT-proBNP vor und nach ABCT.....	49
Abbildung 10:	hs Troponin T vor und nach ABCT.....	50
Abbildung 11:	GRS vor und nach ABCT	51
Abbildung 12:	GLS vor und nach ABCT.....	53
Abbildung 13:	T1- und T2-Zeiten vor und nach ABCT	54
Abbildung 14:	Farbkodierte T2- <i>Maps</i>	55
Abbildung 15:	Maximale Belastbarkeit vor und nach ABCT.....	57
Abbildung 16:	Spektrum der Kardiotoxizität unterhalb der CTRCD.....	86
Abbildung 17:	Multimodale Darstellung der Pathophysiologie	90

1. Einleitung

Bei der Behandlung von Krebserkrankungen stehen gegenwärtig Wirkung und Nebenwirkung in einem scheinbar unlösbaren Dilemma: Je effizienter die Behandlungsverfahren, desto gravierender können Nebenwirkungen auftreten, wie etwa bei *Immunecheckpoint*-Inhibitoren (1). Die akute und chronische Kardiotoxizität limitiert den Einsatz zahlreicher Agenzien und ist so ein relevantes Problem vieler Therapieschemata. Besonders der seit mehr als einem halben Jahrhundert eingesetzten (2) Chemotherapie-Gruppe der Anthrazykline wird diese unerwünschte Arzneimittelwirkung zugeschrieben (3). Die frühe Detektion sowie die Handhabung von kardialer Dysfunktion infolge einer Chemotherapie sind daher fächerübergreifend von großer Bedeutung (3). Besonders bei jungen, nicht vorerkrankten Patienten/-innen ist die Datengrundlage zur Früherkennung und Therapie von Kardiotoxizität unzureichend.

Diese Dissertation befasst sich mit der Fragestellung, ob die Anthrazyklin-induzierte Kardiotoxizität bei jungen Brustkrebspatientinnen durch moderne magnetresonanztomographische Verfahren frühzeitig erkannt werden kann.

1.1 Das Mammakarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist eine bösartige Neoplasie der Brust. Während Männer nur selten erkranken, handelt es sich bei dem Mammakarzinom mit 28% der Entitäten um die häufigste Krebserkrankung der Frau. Von 100 Frauen erkranken statistisch 10 bis 12, also etwa jede achte, während ihres Lebens an Brustkrebs. Darüber hinaus handelt es sich bei dem Mammakarzinom auch um die häufigste Krebstodesursache der Frau. Ein Auftreten ist in jeder Altersgruppe möglich, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63 Jahren, womit eine jüngere Gruppe als bei den meisten anderen Krebserkrankungen betroffen ist. Etwa jede sechste Betroffene ist unter 50. Zwischen 1980 und 2004 konnte durch bessere Diagnostik und Therapie die 5-Jahres-Überlebensrate von 69% auf 81% gesteigert werden. (4)

1.1.2 Klinik

Das Krankheitsbild des Brustkrebses bleibt im Frühstadium in den meisten Fällen asymptomatisch. Auffällig wird das Mammakarzinom meist durch lokale Haut-, Mamillen- oder Brustdrüsenveränderungen. In etwa 50% der Fälle treten diese Veränderungen im oberen äußeren Quadranten auf. (5)

Die hohe Mortalitätsrate verdankt das Mammakarzinom auch seiner frühen lymphogenen sowie hämatogenen Metastasierung. Besonders häufig von der hämatogenen Metastasierung betroffen sind die Knochen sowie die Lunge. In späteren Stadien, bei stattgehabter Streuung, imponieren häufig Gewichtsverlust, Leistungsabfall sowie eine den Metastasierungsartort betreffende Lokalsymptomatik. Eine frühzeitige Erkennung der Läsion sowie Einleitung einer geeigneten Therapie ist prognosebestimmend. (5)

1.2 Therapie des Mammakarzinoms

Die Therapie des Mammakarzinoms erfolgt stadienadaptiert. Während bei lokal begrenzten sowie lokal fortgeschrittenen Karzinomen ohne Fernmetastasen ein primär kurativer Therapieansatz bevorzugt wird, steht bei fernmetastasierten Karzinomen meist nur eine palliative Therapie zur Verfügung. Unabhängig von dem Stadium des Befundes erfolgt die Therapie aber stets multimodal. (6)

1.2.1 Operative Verfahren

Je nach Ausmaß des Befundes stehen verschiedene operative Optionen zur Verfügung. Wenn die Ausdehnung des Befundes dies zulässt, wird eine brusterhaltende Therapie mit Kompletresektion des Tumors angestrebt. Nur bei Kontraindikationen gegen dieses Vorgehen, wie etwa einem ungünstigen Tumor-Brust-Verhältnis, erfolgt eine Mastektomie. Eine operative Lymphknotenentfernung wird bei allen invasiven Mammakarzinomen durchgeführt; dies dient sowohl dem *Staging* als auch der Tumorkontrolle. (6)

1.2.2 Chemotherapeutika

Bei Chemotherapeutika handelt es sich um eine heterogene Gruppe verschiedener Zytostatika, welche die Zahl sich schnell teilender Tumorzellen reduzieren sollen (7). Im Allgemeinen erfolgt dies durch einen hemmenden Eingriff in den Zellzyklus der sich teilenden Zelle (7).

Der Vielzahl von Substanzen ist gemeinsam, dass sich ihre Wirkung neben der beabsichtigten Schädigung der Krebszellen aufgrund ihrer systemischen Darreichungsform und Wirkweise stets

auch auf gesunde Körperzellen beziehen und so teilweise schwere Nebenwirkungen hervorrufen kann (7). Vor allem sich schnell teilende Gewebe, wie etwa Magen- und Darmschleimhäute, sind stark betroffen (7). Häufige Seiteneffekte einer Chemotherapie sind Übelkeit und Erbrechen sowie Haarausfall oder eine Beeinträchtigung des blutbildenden Systems (7). Interessanterweise ist auch das terminal differenzierte Gewebe des kardiovaskulären Systems häufig von den Nebenwirkungen einer Chemotherapie betroffen, was zu einem deutlichen Anstieg von Morbidität und Mortalität bei Patienten nach Chemotherapie führt (8).

Bei dem Brustkrebs wird in den meisten Fällen eine chemotherapeutische Behandlung notwendig, welche sowohl präoperativ mit Ziel der Reduktion der Tumormasse (=neoadjuvant) als auch postoperativ (=adjuvant) angewendet wird. Es stehen eine Vielzahl an Protokollen zur Verfügung; je nach Stadium sowie Rezeptoreigenschaften des Befundes wird das geeignete Vorgehen ausgewählt. (6)

Sowohl bei einer neoadjuvanten als auch adjuvanten Gabe sollten die Zytostatika dabei sequenziell oder simultan über einen Zeitraum von 18-24 Wochen verabreicht werden (6). Das *first-line* Chemotherapie-Schema beim Mammakarzinom besteht aus einem Anthrazyklin und einem Taxan, bei *triple*-negativen Karzinomen (Abschnitt 1.2.4) kann ein Platinderivat hinzugezogen werden (6). Darin, dass Anthrazykline sowohl bei adjuvanter als auch neoadjuvanter Chemotherapie Mittel der ersten Wahl sind (6), begründet sich der sehr häufige Einsatz dieser Wirkstoffgruppe.

1.2.3 Bestrahlung

Etwa 31% aller Krebserkrankten erhalten innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose eine Bestrahlung; für Brustkrebs liegt dieser Wert sogar bei 66% (9). Im Rahmen dessen wird der Primärtumor so gezielt wie möglich ionisierender Strahlung ausgesetzt, welche durch Einzel- und Doppelstrangbrüche der Desoxyribonukleinsäure (=DNA) die Apoptose einläutet (10).

Bei der postoperativen Bestrahlung handelt es sich um die effektivste Maßnahme zur lokalen Tumorkontrolle; gleichzeitig wird auch die Rate an metastasierten Rezidiven verringert (11). Durch die verbesserte Tumorkontrolle senkt eine Radiotherapie die Mortalität von Brustkrebspatientinnen (11) und wird nach brusterhaltender operativer Therapie uneingeschränkt empfohlen (6).

1.2.4 Molekularbiologische Therapie

Zentral für molekularbiologische Verfahren ist eine Identifizierung von durch die Tumorzellen stark exprimierten Merkmalen, an die diese *Targeted Therapy* ansetzen kann. Diese Merkmale

bestehen bei Brustkrebszellen in Form von teilweise exprimierten Östrogen-, Progesteron- und Wachstumsfaktorrezeptoren. Je nach Vorliegen erfolgt eine Unterteilung des Brustkrebses: Bilden die Tumorzellen beispielsweise keinen der Rezeptoren aus, ist die Rede von einem *triple-negativen* Mammakarzinom. (5)

Die beiden wichtigsten Formen der molekularbiologischen Therapie sind die Antihormon- und die Antikörpertherapie. Beide kommen sowohl neo- als auch adjuvant zum Einsatz. (5)

Die Antihormontherapie nutzt aus, dass das Wachstum des Brustkrebses häufig hormonellen Einflüssen unterliegt. Die Suppression der Hormonsynthese oder Blockade der Rezeptoren führt zu einem Stopp des Zellwachstums und kann den Zelluntergang initiieren. (5)

Etwa 30% der Mammakarzinome weisen eine Überexpression des humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (=HER2) auf (7). Der monoklonale humanisierte Antikörper Trastuzumab führt zur *Down*-Regulierung des Rezeptors und senkt die Mortalitäts- und Rezidivrate deutlich (5, 7). Daher wird Trastuzumab bei jedem über 10mm messenden, HER2-positiven Mammakarzinom empfohlen (6).

1.3 Kardiotoxizität in der Behandlung des Mammakarzinoms

Wie bereits erwähnt, treten Nebenwirkungen der Tumorthherapie grundsätzlich in sich schnell teilenden Geweben auf. Auch das terminal differenzierte kardiovaskuläre Gewebe ist allerdings teils stark betroffen. Durch Chemotherapie verursachte kardiovaskuläre Nebenwirkungen können sich durch eine Vielzahl von Symptomen äußern und stellen Kardioonkologen vor diagnostische Herausforderungen, da manche der Symptome sowohl auf die Krebserkrankung selbst als auch auf die Chemotherapie zurückzuführen sein können. Die häufigsten Symptome sind Brustschmerzen, Dyspnoe, Synkopen und Palpitationen. (12)

1.3.1 Definition und Formen

Zur Strukturierung der kardialen Nebenwirkungen können verschiedene, teils noch in der Evaluierung befindliche Einteilungen herangezogen werden. Betroffene Kompartimente des Herzens sind das Myokard, die Herzkranzgefäße sowie das Erregungsleitungssystem. Diese werden in der nachfolgenden Tabelle systematisch dargestellt (Tabelle 1). (13)

Tabelle 1: Klassifikation von Kardiotoxizität

Typ	Definition	Leitsubstanz
I	Irreversible myokardiale Schädigung	Anthrazykline
II	Reversible myokardiale Schädigung	Trastuzumab
III	Koronare Herzerkrankung	Strahlung, 5-Fluoruracil
IV	Myokarditis/Takotsubo-Kardiomyopathie	5-Fluoruracil
V	Leitungsstörungen (z.B. Arrhythmien)	Platin-Derivate

Quelle: modifiziert nach Perez et al. (13)

Die myokardiale Dysfunktion ist die häufigste und am meisten beachtete kardiale Nebenwirkung von Krebstherapien (3). Bei ihr handelt es sich um eine systolische und/oder diastolische Herzinsuffizienz, welche gemeinhin unter dem Begriff „Krebstherapie-verbundene kardiale Dysfunktion“ (*Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction*; =CTRCD) zusammengefasst und etwa den ersten beiden Typen (Tabelle 1) zugeordnet werden kann (3). Details dazu werden in Abschnitt 1.3.3 näher erläutert.

Je nach Fachgesellschaft werden wiederum verschiedene Definitionen von CTRCD angeführt, wobei drei verschiedene als zentral angesehen werden können (14). Alle drei greifen auf die linksventrikulären Ejektionsfraktion (=LVEF) sowie teilweise auf den *Global Longitudinal Strain* (=GLS), welcher ein erhöhtes Risiko für CTRCD anzeigt (3), zurück (Tabelle 2).

Die Linksventrikuläre Ejektionsfraktion berechnet sich wie folgt (15):

$$\text{LVEF (\%)} = \frac{\text{Schlagvolumen (ml)}}{\text{Enddiastolisches Volumen (ml)}} \times 100$$

Tabelle 2: Gängige Definitionen von CTRCD

Herausgeber	Kriterium	Mögliches weiteres Kriterium
<i>American Society of Echocardiography und European Association of Cardiovascular Imaging (16)</i>	LVEF-Abnahme >10% (auf <53%)	
<i>European Society of Cardiology (3)</i>	LVEF-Abnahme >10% (auf <50%)	>15% relative GLS-Abnahme
<i>Cardiac review and evaluation committee (17)</i>	LVEF-Abnahme ≥5% (auf <55%) + kardiale Symptomatik	LVEF-Abnahme ≥10% (auf <55%)

Quelle: modifiziert nach Perez et al. (13)

Falls nicht anders gekennzeichnet, handelt es sich in dieser Arbeit bei Kardiotoxizität um CTRCD nach den Kriterien der *European Society of Cardiology* (=ESC) (3).

1.3.2 Epidemiologie

Brustkrebspatienten/-innen haben, im Vergleich zur Normalbevölkerung, ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (18). Die Inzidenz der CTRCD bei Anthrazyklin-basierter Chemotherapie liegt im klinischen Setting bei 9% (19).

Außerdem konnte in großen Studien eine Kumulativinzidenz kardiovaskulärer Komplikationen in Höhe von 4,1% innerhalb von 5 Jahren festgestellt werden (20). Mit einer 5-Jahres-Inzidenz von 8,9% treten kardiovaskuläre Ereignisse deutlich häufiger bei älteren Brustkrebspatientinnen als bei solchen im Alter unter 65 Jahren (3,1%) auf (20). Das Vorhandensein kardialer Risikofaktoren kann die Häufigkeit noch weiter erhöhen (20).

Die Literatur bezieht sich, aufgrund der höheren Inzidenzen, vorrangig auf dieses ältere, teilweise vorerkrankte Kollektiv. Das mittlere Erkrankungsalter des Brustkrebs hingegen liegt bei 63 Jahren (21). Gleichzeitig wird davon ausgegangen, dass jüngere Patientinnen aggressivere Chemotherapeutika erhalten (22) und aufgrund der im Mittel längeren Lebenserwartung länger mit den Nebenwirkungen zu kämpfen haben (23, 24). Insgesamt ist die Gruppe der jungen Brustkrebspatientinnen, welche keine kardialen Risikofaktoren aufweist, nicht hinreichend untersucht.

1.3.3 Kardiale Nebenwirkungen der verschiedenen Therapieansätze

Die Kardiotoxizität der Therapie des Mammakarzinoms hängt vom gewählten Therapieansatz sowie der Wahl der einzelnen Agenzien, welche jeweils verschiedene Arten von kardialen Nebenwirkungen hervorrufen können, ab (3).

Für Alkylanzien, wie zum Beispiel Cyclophosphamid, wird angenommen, dass sie vor allem in hoher Dosierung bereits wenige Tage nach Applikation zu einer Herzinsuffizienz führen können. Verantwortlich gemacht werden Reaktive Sauerstoffspezies (=ROS) sowie mitochondriale Dysfunktionen. Fluorpyrimidine hingegen können über einen Vasospasmus der Koronararterien zu anginösen Beschwerden oder gar einem Myokardinfarkt führen. Eine myokardiale Ischämie kann ebenfalls durch Platinverbindungen verursacht werden, wobei hier endotheliale Dysfunktionen sowie thrombotische oder thromboembolische Ereignisse im Vordergrund stehen. (25)

Auch für die Strahlentherapie wird eine dosisabhängige Kardiotoxizität beobachtet (25). Während die akute Perikarditis durch verbesserte Therapieverfahren seltener geworden ist, tritt die chronische Form weiterhin auch nach niedrigdosierter Bestrahlung auf (26). Auch das Risiko für valvuläre Herzschädigungen, anginöse Beschwerden sowie vor allem für koronare Herzerkrankungen mit myokardialen Ischämien zeigt sich erhöht (27, 25). Der Hauptrisikofaktor besteht in der Strahlendosis; es wird von einer Toleranzdosis des Herzens in Höhe von 36 bis 40 Gray (=Gy) ausgegangen (26).

Als einer der ersten verfügbaren zielgerichteten Krebstherapien ist die kardiotoxische Wirkung von Trastuzumab inzwischen gut untersucht. Die Zielstruktur von Trastuzumab, der humane epidermale Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2), spielt eine wichtige Rolle in der Kompensation von Zellschäden (25). Durch Blockade des Rezeptors kommt es, vor allem bei gleichzeitiger Therapie mit einem Anthrazyklin, zur Apoptose der Kardiomyozyten (28). Während für Trastuzumab früher noch Inzidenzen einer linksventrikulären Dysfunktion in Höhe von bis zu 30% angenommen wurden, liegt dieser Wert durch Verbesserung der Diagnostik und Therapie heute nur noch bei unter 10% (25, 29, 30). In den meisten Fällen bildet sich diese myokardiale Dysfunktion zurück (31). Lange wurde die durch Trastuzumab verursachte Kardiotoxizität als reversible, dosisunabhängige „Typ-2-Kardiotoxizität“ der Kardiotoxizität anderer Chemotherapeutika gegenübergestellt (25). Diese Definition wird aufgrund vieler Überschneidungen zunehmend verlassen (25).

Eine besonders interessante Rolle bezüglich der Kardiotoxizität von Chemotherapien spielt die Gruppe der Anthrazykline. Anthrazykline gehören, aufgrund ihrer hervorragenden Effektivität im

Einsatz gegen eine Vielzahl von Krebsentitäten, zu den am meisten verordneten Chemotherapeutika überhaupt – während Sie gleichzeitig auch hinsichtlich des Risikos für eine Kardiotoxizität führend sind (3). Um Brustkrebs effektiv behandeln zu können, wird auch in Zukunft auf dieses hochpotente Zytostatikum zurückgegriffen werden müssen. Da jeder Einsatz das Risiko einer kardialen Schädigung birgt, unter der vor allem die zunehmende Anzahl junger Überlebender einer Krebserkrankung potenziell viele Jahre zu leiden hat, lohnt sich die genauere Auseinandersetzung mit dieser Wirkstoffgruppe mit dem Ziel, die Rahmenbedingungen durch gezielte Forschung weiter zu verbessern.

1.4 Anthrazyklin-induzierte Kardiotoxizität

1.4.1 Wirkmechanismus der Anthrazykline

Bei den Anthrazyklinen handelt es sich um einen primär aus Streptomyces-Kulturen isolierten, zytotoxischen, zytostatischen sowie leicht antibiotischen Wirkstoff (32). Durch den Einsatz in der Therapie der akuten myeloischen und der akuten lymphatischen Leukämie sowie bei dem Hodgkin- und vielen Non-Hodgkin Lymphomen kommt den Anthrazyklinen in der Behandlung zahlreicher Krebserkrankungen eine zentrale Rolle zu (32). So gehört einer der Wirkstoffe auch zur Erstlinientherapie des Mammakarzinoms (6).

Die prominentesten und zum Teil schon seit 1964 eingesetzten Substanzen sind das Dauno-, Epi- und Doxorubicin; auch Idarubicin, Mitoxantrone und Valrubicin werden der Gruppe zugerechnet (2, 32).

Die zytostatische und zytotoxische Wirkung der Anthrazykline wird auf eine Vielzahl von Wirkmechanismen zurückgeführt, wovon viele noch Gegenstand aktueller Forschung sind und einige im Folgenden kurz dargestellt werden (32):

1. Hemmung der Topoisomerase II α

Bei der Topoisomerase II α handelt es sich um ein Schlüsselenzym der DNA-Replikation und -Transkription, da es die DNA durch Lockerung und Lösung der Helix-Windungen zugänglich macht (33). Durch Bindung des Anthrazyklins an die Topoisomerase wird die erneute Ligation der DNA unterbunden. Im Folgenden kommt es zu einer Hemmung des Zellwachstums sowie zur Induktion der Apoptose. (32)

2. DNA-Interkalation

Unter DNA-Interkalation versteht man, dass sich ein Stoff, in diesem Fall das Anthrazyklin, zwischen zwei Basenpaare der DNA schiebt (34). So kommt es zu einem

funktionellen Arrest, also einem Stopp von Ribonukleinsäure- (=RNA) und DNA-Synthese dieses Abschnittes (34). Es folgt wiederum ein Stopp der Zellteilung. (32)

3. Bildung reaktiver Sauerstoffspezies

Durch die Cytochrom P450-Reduktase sowie Nicotinamidadeninukleotidphosphat (=NADPH) werden die Anthrazykline, bei denen es sich um Quinone handelt, in den Mitochondrien zu Semichinon-Radikalen reduziert; eine Radikalreaktion mit Bildung von Sauerstoffradikalen (Superoxidanion-Radikale sowie Wasserstoffperoxid) ist die Folge (8). Letztlich kommt es zu oxidativem Stress und DNA-Schädigung sowie Beschädigung der Zellmembran durch Lipidperoxidation; beide Prozesse führen ebenfalls in die Apoptose. (35, 8)

1.4.2 Pathophysiologie der Kardiotoxizität

Die genaue Entstehung der Kardiotoxizität durch Anthrazykline ist weiterhin nicht vollständig geklärt. Definitiv ursächlich ist eine Schädigung auf zellulärer Ebene, gefolgt von strukturellen Veränderungen des Myokards (36). Letztlich kann es zur Funktionseinschränkung des gesamten Organs kommen, was sich am ehesten durch eine eingeschränkte linksventrikuläre systolische Funktion äußert (36). Angenommen wird, dass der Schaden der Kardiomyozyten vor allem durch Reaktive Sauerstoffspezies sowie einen Eingriff in den Eisenstoffwechsel (und Generierung der Sauerstoffspezies unter Beisein von Eisen) verursacht wird (37, 8). Andere Untersuchungen legen außerdem nahe, dass für die Entwicklung der Kardiotoxizität das Enzym Topoisomerase II β eine zentrale Rolle spielt: In Mausmodellen konnte durch Kardiomyozyten-spezifizierte Deletion der Topoisomerase II β die Entwicklung einer kardialen Dysfunktion verhindert werden (38). Neue Untersuchungen lassen außerdem vermuten, dass Signalwege beteiligt sind, über welche auch eine Seneszenz vieler anderer Zellarten, wie etwa von Stammzellen, Endothelzellen und Fibroblasten, voran getrieben wird (37).

Unbestritten ist, dass es auf histopathologischer Ebene im Rahmen der Anthrazyklin-induzierten Kardiotoxizität zur Ausbildung von intrazellulären Vakuolen kommt, was einen der ersten darstellbaren Prozesse auf dem Weg der Kardiomyozyten hin zu Apoptose darstellt (39, 40). Es folgen ein Umbau der Extrazellulärmatrix sowie Fibrosierungen (40).

In einem Mausmodell aus dem Jahr 2016 konnte dargestellt werden, dass es 5 Wochen nach Initiation einer Doxorubicin-Therapie erst zu myokardialen Ödemen, nach zehn Wochen dann auch zur Reduktion der LVEF sowie zu myokardialen Fibrosen kommt (41). Ähnliche Ergebnisse lieferte auch ein Experiment mit Schweinen aus dem Jahr 2019 (40).

Es gibt einige Theorien, warum ausgerechnet Kardiomyozyten besonders stark von dem toxischen Effekt der Anthrazykline betroffen sind:

1. Hohe Vulnerabilität der Kardiomyozyten für Reaktive Sauerstoffspezies

Die Kardiomyozyten sind gegen den durch Anthrazykline hervorgerufenen oxidativen Stress besonders schlecht geschützt, da sie bereits im physiologischen Zustand über geringe Level antioxidativer Enzyme wie Katalase, Superoxid-Dismutase und Peroxidase verfügen (8).

Darüber hinaus ist in Kardiomyozyten im Vergleich zu anderen Zellen die Anzahl von Mitochondrien um 30-40% gesteigert. Die toxischen Semichinon-Radikale werden in den Mitochondrien gebildet. Dementsprechend stark läuft in Kardiomyozyten die Bildung der Sauerstoffradikale ab. Letztlich werden apoptotische Stoffwechselwege aktiviert. (8)

2. Beeinträchtigung des Kalziumhaushalts

Der Kalziumhaushalt spielt in den Kardiomyozyten zur Aufrechterhaltung der Kontraktilität eine zentrale Rolle. Doxorubicin etwa kann den toxischen Metaboliten „DOXol“ generieren; dieser hemmt den Natrium-Kalzium-Austauscher, wodurch der Kalziumspiegel im Kardiomyozyten steigt (42). Es folgt eine Dysbalance des Energiehaushaltes, was die Kontraktilität der Kardiomyozyten mindert und die Zelle schädigt. (39, 8)

Insgesamt ist zu sagen, dass der Fokus zum Nachvollziehen der ursächlichen Mechanismen zunehmend auf Signalwege innerhalb der Zelle statt einzig auf die erhöhte Konzentration von reaktiven Sauerstoffspezies gelegt wird; von einem vollständigen Verständnis der komplexen Abläufe ist man dennoch weit entfernt (37).

1.4.3 Risikofaktoren

Die Kardiotoxizität der Anthrazykline ist ausgeprägt dosisabhängig, wobei höhere Dosen das Risiko exponentiell erhöhen (3, 43). Daher stellt sie die dosislimitierende Nebenwirkung dieser hocheffektiven Chemotherapeutika dar (3). Verschiedene Anthrazykline bergen ein unterschiedlich hohes Risiko für eine Kardiotoxizität (3). Diese wird mit der auf die Körperoberfläche gerechneten Kumulativdosis, ab welcher das Risiko für eine Herzinsuffizienz auf über 5% steigt, beziffert (3, 44):

1. Doxorubicin: 400mg/m²
2. Daunorubicin: 800mg/m²
3. Epirubicin: 900mg/m²

Für Doxorubicin etwa liegt die kumulative Höchstdosis laut Gebrauchsinformation bei 450 bis maximal 550 mg/m² Körperoberfläche. Das Risiko einer linksventrikulären Dysfunktion liegt für eine Kumulativdosis von 400mg/m² noch bei 5%, während diese nach einer Gabe von 550mg/m² bereits in bis zu 26% der Fälle beobachtet wird (3). Subklinische kardiale Einschränkungen konnten auch Jahre nach der Verabreichung von Dosen zwischen lediglich 180 und 240 mg/m² beobachtet werden (45), weshalb davon auszugehen ist, dass es keine unbedenklichen Dosen von Anthrazyklinen gibt (46).

Für die Ausbildung einer Kardiotoxizität sind eine Vielzahl von Risikofaktoren bekannt, welche vor Therapiebeginn evaluiert werden müssen. Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und eine familiäre Vorbelastung gelten, genauso wie Alkoholkonsum, Rauchen und Übergewicht, als gesicherte Risikofaktoren. Das weibliche Geschlecht, ein Alter über 65 Jahre, ein vorbestehendes Nierenversagen sowie eine vorherige oder gleichzeitige (das Herz einbeziehende) Bestrahlung sind ebenfalls mit einem erhöhten Risiko einer Kardiotoxizität nach Anthrazyklin-Therapie assoziiert. Weitere Risikofaktoren bestehen in einer gleichzeitigen zielgerichteten (Immuno-) Therapie, einer Therapie mit Alkylanzien oder Spindelgiften sowie in vorbestehender Herzschädigungen und dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie. Darüber hinaus spielen genetische Faktoren ebenfalls eine Rolle. (3)

1.4.4 Klinische Manifestation

Kardiotoxische Nebenwirkungen nach Anthrazyklin-Therapie können sowohl früh als auch spät nach Therapie auftreten (3). Akute Nebenwirkungen äußern sich zumeist unmittelbar nach Applikation als EKG-Auffälligkeiten und sind reversibel, Früh- und Spätform hingegen sind durch eine Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Funktion gekennzeichnet (3, 36).

Einiges deutet darauf hin, dass es sich bei der Entwicklung der Kardiotoxizität um einen kontinuierlichen Prozess handelt, wobei es in 98% der Fälle zu einer Manifestation im ersten Jahr nach Applikation kommt, im Median nach 3,5 Monaten (36, 19). Cardinale et al. beschreiben diesen Prozess als auf zellulärer Ebene beginnend, gefolgt von der Ausbildung einer asymptomatischen Kardiotoxizität in Form einer Abnahme der LVEF, welche über einen Zeitraum von Jahren zur symptomatischen Herzinsuffizienz fortschreiten kann (36).

Die klinische Endstrecke der Kardiotoxizität ist die symptomatische Herzinsuffizienz. Sie zeigt typische Symptome wie Leistungsminderung, Müdigkeit, Dyspnoe sowie Flüssigkeitsretentionen. Sie bedarf einer konsequenten medikamentösen Behandlung und gegebenenfalls einer Pausierung der Anthrazyklin-basierten Chemotherapie (=ABCT). (47, 3)

Eine symptomorientierte Einteilung der Herzinsuffizienz erfolgt anhand der *New York Heart Association* (=NYHA) Klassifikation (Tabelle 3).

Tabelle 3: NYHA-Klassifikation

Klasse	Definition	2-Jahresmortalität (48)
I	keine physischen Einschränkungen	14,6%
II	Einschränkungen (Kurzatmigkeit, Palpitationen, Erschöpfung) bei mittelschwerer Belastung	16,9%
III	Einschränkungen bei leichter Belastung	30,8%
IV	Einschränkungen bei jeder Belastung oder in Ruhe	53,3%

Quelle: modifiziert nach ESC-Leitlinie (47) und Störk et al. (48)

Anhand der CardioTOX-Studie aus dem Jahr 2020 (49) lassen sich die subklinischen kardialen Nebenwirkungen, welche eine Vielzahl der Patienten/-innen aufweisen, gut quantifizieren (Tabelle 4). Nach Cardinale et al. können gerade diese subklinischen Veränderungen mit späterer, manifester Herzinsuffizienz vergesellschaftet sein (36).

Tabelle 4: Definition und Prävalenz von Kardiotoxizität unterschiedlicher Schweregrade

Schwere der Kardiotoxizität	Definition	Absolut	Relativ
Keine	-normale LVEF -normale Biomarker	441	60,3%
Mild	-LVEF $\geq 50\%$ + abnormale Biomarker -LVEF $\geq 50\%$ + linksventrikuläre Auffälligkeiten	247	33,8%
Moderat	-LVEF $\geq 40\%$ und $< 50\%$ + linksventrikuläre Auffälligkeiten	20	2,7%
Schwer	-LVEF $< 40\%$ -symptomatische Herzinsuffizienz -Tod kardiovaskulärer Ursache	23	3,1%
Summe		n=731	100%

Legende: linksventrikuläre Auffälligkeiten = gesteigertes LVESV, linke Vorhoffläche $> 30\text{cm}^2$, 10% Abnahme der LVEF auf unter 53%, $E/E' > 14$, $GLS > -18$ oder GLS -Abnahme um 15%

Quelle: modifiziert nach López-Sendón et al. (49)

1.4.5 Prognose

Mit 16,3% der Todesfälle stellen kardiovaskuläre Erkrankungen die (nach der Grunderkrankung) zweithäufigste Todesursache von Brustkrebspatientinnen dar (50). Bei Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen während oder nach Chemotherapie vervielfacht sich die Gesamtmortalität um den Faktor 3,8 (18). Für eine durch Doxorubicin-induzierte Kardiomyopathie liegt die 2-Jahresmortalität bei über 50% (51).

Eine Überwachung der kardialen Funktion innerhalb des ersten Jahres nach Chemotherapie ermöglicht eine frühe Diagnosestellung, wodurch kardialen Funktionseinschränkungen effektiv medikamentös entgegengewirkt werden kann (52). Der Zeitpunkt des Therapiestarts bestimmt die Erholung der kardialen Funktion; 12 Monate nach Abschluss der Chemotherapie erscheint der kardiale Schaden bereits als irreparabel (52), was vor allem für junge Patienten/-innen eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität bedeutet. Darin begründet sich das große Interesse an der Verbesserung der Möglichkeiten zur Früherkennung eines Anthrazyklin-induzierten Herzschadens.

1.5 Diagnostik der Anthrazyklin-induzierten Kardiotoxizität

Obwohl es sich bei der Kardiotoxizität durch Anthrazykline um ein lange bekanntes und viel diskutiertes Problem handelt, fehlen weiter verbindliche Diagnosealgorithmen in ausreichender Detailtiefe. Im Folgenden werden die aktuellen Empfehlungen zur Diagnostik dargelegt, woraufhin einige vielversprechende Ansätze genauer beleuchtet werden.

Bei einer Anthrazyklin-Therapie handelt es sich um eine Therapie, welche ein deutlich erhöhtes Risiko kardialer Schädigungen mit sich bringt, weshalb die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung (=DGK), welche sich in ihrem Konsensuspapier an der *American Society of Clinical Oncology* (53) orientiert, eine intensive kardiologische Mitbetreuung empfiehlt (3, 25):

1. Während der Anthrazyklin-Therapie

Das Konsensuspapier empfiehlt eine Überwachung mit Echokardiografie- und EKG-Untersuchungen während der Therapie (25). Ebenfalls werden Laborparameter, in diesem Falle Troponin, zur Evaluation eines kardialen Schadens in Betracht gezogen (25).

2. Nach Abschluss der Anthrazyklin-Therapie

Wegen der häufig zeitversetzten Manifestation nach Anthrazyklin-Gabe kommt auch späteren Verlaufskontrollen eine wichtige Rolle zu. Diese umfassen eine jährliche Re-Evaluation und Einstellung kardialer Risikofaktoren (25). Patienten/-innen mit Risikofaktoren, nach Strahlentherapie (>30Gy mit kardialem Bestrahlungsfenster), Trastuzumab-Therapie oder solche, die eine Doxorubicin-Dosis größer 250mg/m² Körperoberfläche erhalten haben, sollen eine EKG- und eine Echokardiografie-Untersuchung jeweils 6, 12, und 24 Monate sowie alle 5 Jahre nach Therapieende erhalten (25).

Laut ESC liegt das Hauptaugenmerk während der Echokardiografie auf der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Eine Abnahme dieses zentralen Funktionsparameters soll durch Folgeuntersuchungen nach einigen Wochen objektiviert werden. Eine vielversprechende Rolle werden Deformierungsanalysen wie der *Strain*-Analyse, vor allem dem GLS, welche an späterer Stelle (Abschnitt 1.5.3) noch detaillierter erläutert wird, zugeschrieben. Eine relative Abnahme dieses Markers um 15% stellt einen frühen Marker subklinischer kardialer Funktionseinschränkungen dar. (3)

Neben der Echokardiografie werden außerdem Biomarker (hs-Troponin, BNP und NT-proBNP) sowie Techniken der kardialen Magnetresonanztomographie (T1- und T2-*Mapping*) als mögliche

Ansätze genannt, wobei es aufgrund einer dünnen Datenlage aber an Referenzwerten und klaren Empfehlungen mangelt (3).

1.5.1 Zirkulierende Biomarker

Verschiedene myokardiale Serum- und Plasmamarker erfahren durch ihren Einsatz in der Diagnostik von Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt große Aufmerksamkeit. Einige dieser Marker scheinen auch geeignet, die CTRCD anzuzeigen oder gar vorherzusagen (8):

1. Troponin

Bei Troponinen handelt es sich um Strukturproteine, welche eine wichtige Rolle in der elektromechanischen Kopplung kontraktile Apparate spielen. Sie kommen in allen Muskelarten des Menschen vor; spezifisch für das Myokard sind die Unterformen Troponin I und T. Bei einer Schädigung der Muskelzelle tritt Troponin in den Blutkreislauf über, wo es bis zu seinem Abbau nachgewiesen werden kann. Dadurch kommen Troponin T und I vor allem in der Diagnostik des akuten Myokardinfarkts eine herausragende Rolle zu. (54)

Auch bei Kardiotoxizität durch Anthrazyklin-Therapie kommt es zur Schädigung der Kardiomyozyten und somit zur Freisetzung von Troponin in das Blut. Bereits in einer Studie aus dem Jahr 2004 mit 702 vorrangig Brustkrebs- und Lymphompatienten/-innen konnte gezeigt werden, dass eine Troponin I-Erhöhung auf über 0,08ng/ml unmittelbar sowie zusätzlich einen Monat nach kardiotoxischer Chemotherapie ein deutlich erhöhtes Risiko einer eingeschränkten LVEF innerhalb der nächsten 3 Jahre anzeigt (55). Katsurada et al. zeigten ähnliches für hs-Troponin T: Ein Wert von über 5,5pg/ml 3 Monate nach Ende der ABCT war mit einer LVEF-Reduktion nach 12 Monaten verknüpft (56).

Laut einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2020 verfügen Troponine zur Vorhersage späterer linksventrikulärer Dysfunktion über eine Sensitivität von 69% und eine Spezifität von 87%. Bemerkenswert ist außerdem der hohe negativ prädiktive Wert von 93%. (57)

In einer Studie von Cardinale et al. wurde der klinische Nutzen der Troponin-Bestimmung unterstrichen: Von 473 Krebspatienten/-innen fielen 114 nach Chemotherapie durch erhöhte Troponin I-Werte auf. Dieses Kollektiv wurde im nächsten Schritt randomisiert, wobei ein Arm mit dem ACE-Hemmer Enalapril behandelt wurde. In dieser Gruppe war die Inzidenz einer CTRCD signifikant geringer als in der nicht behandelten Kontrollgruppe (0% und 43%). (58)

Gleichzeitig liegt allerdings auch eine neuere, multizentrische Studie vor, welche diesen Effekt, zumindest für ein Patientenkollektiv mit geringem kardiovaskulärem Risiko, in Zweifel zieht (59).

Auch hier ist folglich weitere Forschungsarbeit notwendig, was auch den Grund darstellt, warum keine verbindliche Empfehlung zur Troponin-gesteuerten Therapie möglicher CTRCD besteht, während bereits belegt ist, dass eine Troponin-Erhöhung einen späteren kardialen Schaden vorhersagen kann.

2. Natriuretische Peptide

Bei den Natriuretischen Peptiden handelt es sich um physiologisch im Kreislauf auftretende Peptide, welche über verschiedene Mechanismen die Vor- und Nachlast des Herzens senken (60). Klinisch werden sie primär zur Diagnostik der chronischen Herzinsuffizienz angewandt. (54)

Neben kardialen Ursachen können allerdings auch andere Krankheitsbilder, so eine Niereninsuffizienz oder Diabetes mellitus, erhöhte BNP-Spiegel verursachen. Grundsätzlich weisen außerdem weibliche sowie ältere Patienten/-innen grundsätzlich höhere BNP-Level auf, weshalb stets das klinische Gesamtbild zu betrachten ist. (60)

Die Literatur legt dar, dass BNP und dessen inaktives N-terminales Fragment NT-proBNP bei Patienten/-innen mit CTRD erhöht sind (61). Dadurch können diese Parameter als Screening-Parameter auf eine aktuelle kardiale Einschränkung während und nach der Chemotherapie eingesetzt werden. Gleichzeitig besagen einige Studien, dass diese Parameter auch einen Schaden des Myokards anzuzeigen vermögen, welcher sich noch nicht in der LVEF widerspiegelt: In einer Studie mit 100 Teilnehmenden konnte ein Anstieg der BNP-Werte bereits vor Veränderungen der LVEF detektiert werden; gleichzeitig korrelierten höhere Werte mit einer gesteigerten Mortalität innerhalb eines Jahres (62).

Insgesamt ergibt sich allerdings kein homogenes Bild bezüglich des Vorhersagewertes der Natriuretischen Peptide: Während einige Studien einen Zusammenhang zwischen erhöhten BNP-Spiegeln (unmittelbar nach den Therapiezyklen) und zukünftigen kardialen Events beschreiben (63), liegen auch widersprüchliche Daten vor. In zwei Vergleichsstudien etwa, in denen sowohl Troponin als auch (NT-)proBNP bestimmt wurden, lieferten lediglich erhöhte Troponin-Werte eine Aussage über mögliche Entwicklung von CTRCD in der Zukunft. (57, 56, 64)

3. Weitere vielversprechende Biomarker

Einige andere Biomarker könnten ebenfalls die Diagnostik von CTRCD verbessern und sollen der Vollständigkeit halber erwähnt werden.

Einer dieser Marker ist das Enzym Myeloperoxidase, welches eine wichtige Rolle in der Entstehung oxidativen Stresses spielt. Die Bestimmung der Myeloperoxidase innerhalb der ersten Monate einer kardiotoxischen Chemotherapie vermag in kleinen Studien Aufschluss über das Risiko kardiotoxischer Events innerhalb der ersten 15 Monate geben zu können und qualifiziert sich damit für weitere Forschung. (65)

Andere interessante Ansätze konzentrieren sich auf sogenannte *MicroRNAs*. Dabei handelt es sich um RNA-Moleküle, welche Einfluss auf die Genexpression von Zellen nehmen. Eine Studie konnte zeigen, dass ein Anstieg der *MicroRNA* miR-1 stark mit der Reduktion der LVEF unter Doxorubicin-Therapie korreliert und das kardiovaskuläre Risiko sogar besser vorhersagt als Troponin I (66).

Insgesamt sind die verschiedenen Biomarker als wichtiges und vielversprechendes Werkzeug zur Detektion und Risikoabschätzung der CTRCD zu werten, wobei besonders multimodale Kombinationen, etwa von Troponin mit einer bildgebenden Darstellung wie der Relaxometrie oder *Strain*-Analyse, Hoffnungen auf eine suffizientere Diagnostik wecken (54).

1.5.2 Verfahren der kardialen Magnetresonanztomographie

Die kardiale Magnetresonanztomographie (*Cardiovascular magnetic resonance*, =CMR) stellt den aktuellen Goldstandard zur Darstellung von Anatomie und Funktion des Herzens sowie der myokardialen Gewebecharakterisierung dar. Die Vorteile liegen in der exzellenten Kontrastierung und Auflösung sowie in der ausbleibenden Strahlenbelastung. Nachteile sind die langen Untersuchungsdauern sowie die hohen Kosten, welche mit einer geringen Verfügbarkeit verbunden sind. (67, 68)

Die Darstellung von Kontrasten innerhalb einer CMR-Aufnahme basiert auf T1- und T2-Relaxation sowie der Protonendichte, welche die maximale Signalintensität widerspiegelt. Anhand dieser drei Merkmale können eine Vielzahl von Geweben anhand kleiner Unterschiede in ihrer Zusammensetzung voneinander differenziert werden, was dem MRT sein diagnostisches Potential verleiht. (69)

Seine herausragende Rolle innerhalb der kardialen Diagnostik verdankt das CMR seinem guten Weichteilkontrast und seiner Eigenschaft als dreidimensionales Schnittbildverfahren. Wesentliche Verfahren innerhalb einer CMR-Untersuchung sind (67):

1. *CMR cine imaging*

Durch die Darstellung des Herzens in bewegten Bildern entlang eines Herzzyklus (*Steady-state free precession cine sequences*; =SSFP) können exakte Aussagen über Anatomie, rechts- und linksventrikuläre und -atriale Volumina sowie linksventrikuläre systolische Funktion des Herzens getroffen werden. *Strain*- und *Wallthickening/-motion*-Analysen liefern außerdem Aussagen über Wandbewegungen und -verdickungen. (67, 12)

2. *Late Gadolinium Enhancement* (=LGE)

Das LGE bietet eine Möglichkeit, nichtinvasiv über die Verabreichung von gadoliniumhaltigen Kontrastmittel Fibrosierungen innerhalb des Myokards darzustellen. Über verschiedene Anreicherungs- und Auswaschmuster können darüber hinaus Rückschlüsse gezogen werden, ob der Fibrosierung eine ischämische oder nicht-ischämische Genese zugrunde liegen. (67)

3. CMR-Perfusion

Durch Darstellung der Myokardperfusion kann im klinischen Alltag beispielsweise eine koronare Herzkrankheit detektiert werden. (67)

Die herkömmlichen T1- und T2-gewichteten Methoden gelten als vergleichende Verfahren: Ihren Aussagewert erlangen sie durch visuellen oder semi-quantitativen Vergleich der Signalintensitäten von Geweben untereinander. Vor allem die Beurteilung homogener oder diffuser Veränderungen innerhalb des Myokards fällt durch dieses Vorgehen schwer. (67, 70)

1.5.3 Marker der myokardialen Funktion: LVEF und *Strain*

Die mittels CMR oder transthorakaler Echokardiografie (=TTE) erhobene LVEF stellt seit Jahren den gebräuchlichsten Parameter zur Evaluation der systolischen linksventrikulären Funktion dar. Gleichzeitig weist dieses Verfahren einige Limitationen auf: Zum einen werden die häufigen Herzinsuffizienzen mit erhaltener LVEF nicht erfasst, zum anderen wird die Deformierung des Myokards selbst nicht einbezogen, wodurch subklinische Veränderungen der kardialen Funktion häufig unentdeckt bleiben. (71)

Ein klinisch relevanter Nachteil der LVEF zur Detektion und Vorhersage von CTRCD liegt außerdem darin, dass die LVEF-Reduktion bei vielen Patienten/-innen in diesem Stadium auch durch Abbruch der Chemotherapie oder Start einer kardioprotektiven Therapie nicht mehr

reversibel ist; diesem Kollektiv kommt bei alleiniger Funktionsdiagnostik mittels LVEF keine optimale Versorgung zu (19). An dieser Stelle setzt die *Strain*-Analyse an. (71)

Das Herz vollzieht, wegen seiner gitterartig übereinander gelegten Muskelfasern, in jeder Systole eine Verdrehung, Verkürzung und Verengung. Alle drei Dimensionen können mittels *Strain*-Analyse durch TTE und CMR dargestellt werden: Es ergeben sich der globale radiale (=GRS), longitudinale (=GLS) und zirkumferentielle (=GCS) *Strain*. (70)

Der *Strain* wird nach der Lagrange-Formel wie folgt berechnet (70):

$$\text{Strain (e)} = \frac{L-L_0}{L_0} \quad (\text{L: aktuelle Länge; } L_0: \text{ Länge zu Beginn})$$

Damit handelt es sich bei dem *Strain*, wörtlich übersetzt „Verformung“, um einen Parameter, welcher Aufschluss über die Deformierung des Myokards in der jeweiligen Dimension gibt. Ein positiver *Strain* zeigt eine Verlängerung der Muskelfaser, ein negativer ihre Verkürzung um den jeweiligen Prozentwert an (70). Bei GCS und GLS handelt es sich um Prozentwerte mit positivem, bei GRS mit einem negativen Vorzeichen. Wenn im Folgenden von „Reduktion“ oder „Abnahme“ dieser Werte die Rede ist, wird, wie in der Literatur üblich (3), auch für negative Werte die Verringerung der Differenz zu Null gemeint.

Sowohl die echokardio-, als auch die magnetresonanztomographische *Strain*-Analyse wird durch *Postprocessing*-Algorithmen durchgeführt. Bei beiden wird die Bewegung eines charakteristischen Gewebeteils über den Herzzyklus verfolgt, woher auch der Name „*Tissue Tracking*“ stammt. (72)

1. Echokardiografische *Strain*-Analyse

Sowohl die zwei- als auch dreidimensionale echokardiografische *Strain*-Analyse beruht auf dem *speckle-tracking*-Algorithmus (73). Dabei wird die räumliche Verschiebung (=tracking) von charakteristischen sonografischen Strukturen, bestehend aus einigen wenigen Pixeln charakteristischer Graustufen (=speckles), über den Herzzyklus verfolgt (74).

Im klinischen Alltag findet die sonografische *Strain*-Analyse bereits breite Anwendung, etwa im Rahmen der Diagnostik nach einem Myokardinfarkt oder bei valvulären Herzerkrankungen (73).

Auch in der Diagnostik der CTRCD spielt diese Funktion eine vielversprechende Rolle, da sich Auffälligkeiten bereits im subklinischen Bereich darstellen lassen (3). Laut Expertenkonsensus der *American Society of Echocardiography* (=ASE) und der *European Association of*

Cardiovascular Imaging von 2014 stellt eine relative Abnahme des GLS um 15% im Vergleich zum Ausgangswert einen Indikator für eine subklinische kardiale Dysfunktion dar (16).

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2019 zeigen Oikonomou et al., dass eine relative Reduktion des GLS um (im Median) 13,7% einen guten Schwellenwert für ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer späteren CTRCD darstellt; hier lagen die Mediane von Spezifität und Sensitivität bei 86% und 79%. Eine Option zur Detektion einer subklinischen myokardialen Dysfunktion, bevor sich diese zu einem Myokardschaden mit reduzierter LVEF weiterentwickelt, scheint mit dem GLS gefunden, wobei in der Metaanalyse sowohl die weiterhin dünne Datenlage als auch etwaige *Publication-* oder *Selection Bias* thematisiert werden. (75)

In einer anderen, multizentrischen internationalen Studie mit 331 Patienten/-innen unter Anthrazyklin-Therapie (278 davon mit Brustkrebs) wurden diese Ergebnisse mit einer Therapie-Indikation verknüpft: Eine kardioprotektive Therapie (bestehend aus ACE-Hemmer bzw. Beta-Blocker) wurde in der einen Gruppe LVEF-basiert, in der anderen bei einer relativen Reduktion des GLS um $\geq 12\%$ initiiert (76). In der zweitgenannten Gruppe wurde häufiger eine kardioprotektive Therapie eingeleitet, gleichzeitig wurden hier höhere finale LVEF-Werte bei seltenerem Auftreten von CTRCD beobachtet (76). Damit unterstreicht diese Studie den Nutzen der *Strain*-Analyse für die klinische Entscheidungsfindung.

Nachteile der echokardiografischen *Strain*-Analyse liegen im begrenzten akustischem Fenster, der Abhängigkeit von den Fähigkeiten des Untersuchers und einer letztlich großen *Inter-* und *Intra-Observer*-Variabilität (77, 78). Gleichzeitig gelingt die Erhebung des 3D-GLS laut einer Übersichtsarbeit überhaupt nur in 85% der Untersuchungen, was den Bedarf einer Alternativmethode impliziert (79). (80)

2. Magnetresonanztomographische *Strain*-Analyse

Anders als in der Echokardiografie spricht man bei der *Strain*-Analyse mittels CMR nicht von *speckle-tracking*, sondern von der *feature-tracking*-Methode (72). Klinische Anwendungsprobleme der Echokardiografie wie schlechte Schallbedingungen oder Bildqualitäten können durch das CMR gelöst werden (72). Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass sämtliche relevante Marker wie LVEF, Gewebscharakterisierung und *Strain*-Analysen in einer einzigen CMR-Visite sowie ohne die Inkaufnahme von Strahlenbelastung oder Einsatz von Kontrastmitteln erhoben werden können. (80)

Die Werte der Messungen variieren zum einen je nach verwendeter Software, zum anderen auch zwischen verschiedenen MRT-Geräten (72). Bezüglich der Reproduzierbarkeit sind globale den

segmentalen Analysen überlegen; am konsistentesten verhält sich GCS, gefolgt von GLS, während eine hohe Variabilität von GRS dessen Einsatzmöglichkeiten schmälert (81).

Analog zur Literatur, welche die echokardiografische *Strain*-Analyse zur Früherkennung von CTRCD untersucht, liegen auch einige Studien zum CMR vor. Frühe Auffälligkeiten von GLS und GCS lassen sich so etwa bei Brustkrebspatientinnen unter Anthrazyklin-Therapie darstellen, wobei die Patienten mit der größten Veränderung der *Strain*-Werte auch jene mit den größten Einschränkungen der LVEF sind (82, 14). Die Verknüpfung von veränderten *Strain*-Werten und einer späteren LVEF-Reduktion ist bezüglich des CMR aber deutlich weniger gut mit Daten belegt als für die Echokardiografie.

Houbois et al. demonstrierten in ihrer Studie erstmals, dass die oben genannte Assoziation zwischen CMR-*Strain* und nachfolgender CTRCD allerdings durchaus besteht. Dazu wurden Brustkrebspatientinnen vor Initiation sowie 3, 6, 9 und 15 Monate nach Abschluss der Anthrazyklin-Therapie bei begleitender Trastuzumab-Gabe echo- und magnetresonanztomographische Untersuchungen unterzogen (14).

Auffällig ist, dass dieser oben beschriebene Zusammenhang, mehr noch als für absolute Werte, für die relativen Veränderungen des *Strains* besteht. Innerhalb dessen zeigt besonders ein einzelner, mittventrikulär erhobener GCS eine gute Vorhersagekraft in Bezug auf alle 3 gängigen Definitionen von CTRCD (Tabelle 2). Insgesamt schneidet in dieser Studie allerdings der echokardiografisch erhobene GLS geringfügig besser als die durch CMR akquirierten Daten ab, wobei das CMR aufgrund seiner guten Reproduzierbarkeit und Genauigkeit der Messungen dennoch zukünftig eine große Rolle spielen könnte. Auffällig ist darüber hinaus, dass neben *Strain* auch die LVEF selbst sowie das auf die Körperoberfläche bezogene linksventrikuläre endsystolische Volumen, der linksventrikuläre endsystolische Volumen-Index (=LVESVi) signifikant mit späterer CTRCD assoziiert ist. Für diese Parameter werden über alle Untersuchungszeitpunkte gemittelte Schwellenwerte mitsamt jeweiliger Sensitivität und Spezifität, welche allerdings noch keinen sicheren klinischen Einsatz ermöglichen, errechnet. (14)

Im folgenden Schritt versuchen die Autoren durch Kombination mehrerer dieser Parameter, welche als Risikofaktoren zur Entwicklung der CTRCD betrachtet werden können, die maximal mögliche Aussage über das tatsächliche Risiko einer CTRCD zu evaluieren. Bei den Parametern handelt es sich um die *Strain*-Werte, LVEF, LVESVi zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt sowie die klinischen *Baseline*-Risikofaktoren (Alter, Diabetes, Hypertension, Rauchen, Dyslipidämie sowie *Baseline*-LVEF) der Patienten. Insgesamt kann durch Kombination mehrerer dieser Parameter die prognostische Aussage gestärkt werden, durch echokardiografische *Strain*-

Analysen jeweils noch stichhaltiger als mittels CMR *feature-tracking*. Eine Kombination der klinischen Risikofaktoren, der LVEF sowie des aktuellen *Strain* ermöglicht die beste prognostische Aussage über das Risiko einer Entwicklung späterer CTRCD. (14)

Letztlich haben Houbois et al. damit gezeigt, dass sich die CMR-basierte *Strain*-Analyse grundsätzlich zur Vorhersage einer späteren CTRCD eignet, wobei diese Aussage zwangsläufig mit weiteren Daten untermauert werden muss.

1.5.4 Marker der myokardialen Textur: Relaxometrie und *Mapping*

Als vierte Dimension des CMR (siehe Abschnitt 1.5.2) werden in den letzten Jahren zunehmend parametrische Verfahren genutzt, welche in Form von Relaxationszeiten quantitative Aussagen über die Textur von myokardialeem Gewebe (Gewebecharakterisierung) treffen. Diese Werte können zum einen numerisch für das Gesamtmyokard oder Teile dessen (Relaxometrie oder Quantifizierung), oder aber in Form einer *Map*, wobei jeder Pixel die lokale Relaxationszeit codiert, ermittelt werden. Durch den Vergleich mit Normwerten können so auch diffuse Myokarderkrankungen verlässlich detektiert werden (Tabelle 5). Zu diesen Methoden zählen das T1- und T2-*Mapping*. (67)

Tabelle 5: Wirksamkeit vergleichender und quantitativer Verfahren zur Diagnostik von Myokardpathologien

Pathologie des Myokards	Signalintensität (vergleichend)	<i>Mapping</i> /Relaxometrie (quantitativ)
Fokal	++	+
Diffus	-	++

Legende: nicht hilfreich -, hilfreich +, sehr hilfreich ++; Quelle: modifiziert nach Hergan et al. (70)

Das Myokard kann in ein intrazelluläres (Anteil: etwa 75%), ein intravasales (etwa 10%) und ein interstitielles Kompartiment (etwa 15%) eingeteilt werden. Bei einer Erkrankung des Herzmuskels kann es zu einer Verschiebung dieser Verteilung kommen (meist zugunsten des Extrazellularraums), welche wiederum durch die Relaxometrie bzw. das *Mapping* dargestellt werden kann. (70)

1. T1-*Mapping*

Das native T1-Signal des Myokards repräsentiert den intra- und extrazellulären Anteil des Herzmuskels und verfügt, wie jede Gewebeart, über eigene T1-Normwerte, wobei Abweichungen physiologische oder pathologische Ursachen haben können. T1-*Mapping* eignet sich besonders zur Detektion von interstitiellen Fibrosen, Ödemen sowie Amyloid-

Ablagerungen innerhalb des Myokards. Alle drei Pathologien führen zu erhöhten T1-Werten, während etwa ein Morbus Fabry durch erniedrigte Werte gekennzeichnet ist. (68)

Für die Diagnostik diffuser Myokarderkrankungen wird das Einzeichnen einer *Region of Interest* (=ROI) im mittventrikulären Septum empfohlen (83, 68).

Durch Messungen vor sowie nach Gabe von Kontrastmittel kann anhand des T1-*Mappings* außerdem das Extrazelluläre Volumen, welche ebenfalls Aussage über eine mögliche Fibrosierung liefert, bestimmt werden (68)

Bezogen auf eine CTRCD liegen mehrere Studien vor, welche einen Zusammenhang zwischen erhöhten T1- sowie ECV-Werten (=Extrazellulärvolumen) und Kardiotoxizität zeigen.

So wurde dargestellt, dass ABCT eine myokardiale Fibrose verursachen kann, wobei es die Möglichkeit gibt, diese durch erhöhte T1- und ECV-Werte, welche 3 Monate nach Therapie ansteigen (84), zu detektieren. Die Fibrose führt außerdem zu einer diastolischen Dysfunktion sowie zu vergrößerten atrialen Volumina (85). (86)

Laut Alaha et al. liegen bei Patienten/-innen mit CTRCD stärkere Anstiege des T1-Wertes vor (87).

Trotz dieser Hinweise auf einen diagnostischen Nutzen von T1-*Mapping* handelt es sich bisher nicht um ein etabliertes Untersuchungsverfahren im Zusammenhang mit CTRCD. Dies ist auch auf die große intraindividuelle Variabilität der Werte bei gesunden, noch stärker aber bei Patienten/-innen mit CTRCD, zurückzuführen (87).

2. T2-*Mapping*

Das T2-*Mapping* stellt die beste Möglichkeit dar, ein myokardiales Ödem mittels CMR zu detektieren (88). Die Evidenz des T2-*Mappings* wurde in den letzten Jahren zunehmend gestärkt, so dass der Einsatz inzwischen für Erkrankungen wie Myokarditis, kardiale Transplantatabstoßungen, Myokardinfarkt sowie chemotoxische Kardiomyopathie empfohlen wird (68).

Auch in der Entstehung der Anthrazyklin-induzierten Kardiotoxizität scheint das myokardiale Ödem eine Rolle zu spielen (41). In einem Tiermodell mit Schweinen, welche fünfmalig im Abstand von 2 Wochen intrakoronare Doxorubicin-Injektionen sowie wöchentliche CMR-Untersuchungen erhielten, zeigten sich im T2-*Mapping* als erstes Anzeichen für eine spätere Kardiotoxizität (40). Während innerhalb der ersten 5 Wochen keine Veränderungen im T2-*Mapping* gefunden wurden, stiegen die Werte ab der 6. Woche kontinuierlich und signifikant an, bevor das T1-*Mapping*, dessen Werte

erst ab der 10. Woche anstiegen (ab der 12. Woche signifikant), ebenfalls Veränderungen zeigte (40).

Zu einer signifikanten Abnahme der LVEF kam es erst ab der 12. Woche, also 6 Wochen nachdem erhöhte T2-Werte detektiert wurden. Es ist also anzunehmen, dass das Ödem, welches mit T2 erfasst wird, der Fibrosierung und der LVEF-Reduktion vorausgeht. In derselben Studie wurde daher außerdem die Frage gestellt, ob sich die T2-Veränderungen in einem reversiblen Stadium der Kardiotoxizität ereignen. Um dieser Theorie nachzugehen, wurden 5 Schweine in eine zweite Gruppe separiert. Diese erhielten ab Anstieg der T2-Werte (Woche 6) keine weiteren Doxorubicin-Injektionen. Während in beide Gruppen zu Woche 6 die T2-Werte signifikant erhöht waren, stiegen sie bei weiteren Doxorubicin-Injektionen kontinuierlich an; in Gruppe zwei hingegen normalisierten sich die Werte bis zur Woche 8. Diese Gruppe wies auch im weiteren Verlauf keine Abnahme der LVEF, *Wallmotion* oder anderer Parameter auf, wodurch vermutet werden kann, dass es sich bei erhöhten T2-Werten um einen Frühmarker eines noch nicht manifesten kardialen Funktionsschadens handelt, welcher durch Therapieanpassungen noch verhindert werden kann. (40)

Anhand einer dritten Gruppe von 5 Schweinen wurden außerdem histopathologische Korrelate des T2-Anstiegs in Woche 6 untersucht. Wie vermutet war der myokardiale Wassergehalt signifikant gesteigert. Da aber das ECV zu diesem Zeitpunkt keine Änderungen anzeigte, ziehen Galán-Arriola et al. den Schluss, dass es sich zu diesem frühen Zeitpunkt nicht um ein extra-, sondern ein intrazelluläres Ödem bzw. um die Bildung von intrazellulären Vakuolen handelt, was das erste Anzeichen einer Anthrazyklin-induzierten Kardiotoxizität darstellt. (40)

Diese Aussagen lassen sich gut mit dem bereits an früherer Stelle beschriebenen Mausmodell übereinbringen, wonach Anthrazyklin-Therapie zu einem akuten myokardialen Ödem und subakuter Fibrose mit LVEF-Reduktion führen; sowohl Ödem als auch Fibrose sagen eine gesteigerte Mortalität voraus (41).

Martin-Garcia et al. versuchen in einer noch laufenden 5-Jahres-*Follow-up*-Studie, diese Ergebnisse auf den Menschen zu übertragen. In einem Teilkollektiv von 28 über 65 Jahre alten Patienten/-innen, welche eine ABCT erhielten, kam es in 8 Fällen zur Entwicklung von CTRCD. Bei diesen Patienten/-innen waren die T2-Werte, verglichen zu den Werten jener, welche keine Kardiotoxizität entwickelten, zum Zeitpunkt nach dem zweiten und dritten Chemotherapiezyklus verlängert. Gleichzeitig verfügten die T2-Werte zu diesen Zeitpunkten über eine bessere prädiktive Aussage als zu allen anderen, späteren Visiten. Aus diesen Ergebnissen, welche sich allerdings nur auf eine sehr kleine Gruppe sowie

ausschließlich auf ältere Menschen beziehen, ließe sich ableiten, dass ein CMR optimalerweise frühzeitig nach Initiation der ABCT erfolgen sollte und über eine prädiktive Aussage über eine LVEF-Reduktion verfügt. (89)

Dass es bei Brustkrebspatientinnen unter Anthrazyklin-Therapie früher zu einem Anstieg der T2-Werte als zu einer Einschränkung der LVEF kommt, stellen auch Lustberg et al. in ihrer Studie dar; aus diesen Daten kann allerdings keine Korrelation zwischen frühem T2-Anstieg oder *Strain*-Reduktion und späterer Kardiotoxizität abgeleitet werden (90).

1.6 Ansätze zur Behandlung der Kardiotoxizität

1.6.1 Prävention

Im klinischen Setting werden verschiedene Ansätze verfolgt, um das Auftreten kardialer Nebenwirkungen einer Anthrazyklin—Therapie zu minimieren. Die größte Rolle spielt dabei die Primärprävention (36):

1. Minimierung der verabreichten Anthrazyklin-Dosis

Bei diesem Ansatz müssen stets Bekämpfung der Krebserkrankung gegen Protektion des Herzens bis hin zur Therapieumstellung abgewogen werden; die Anfertigung eines kardialen Risikoprofils ist zur individuellen Therapieentscheidung unerlässlich. (36, 3)

2. Einsatz weniger kardiotoxischer Anthrazykline/Analoga

Epirubicin, Idarubicin und Mitoxantron gelten als weniger kardiotoxisch als Doxorubicin (36). Zumeist werden aber wiederum höhere Dosen dieser Wirkstoffe benötigt, um einen ähnlichen Medikamenteneffekt in Hinblick auf die Krebserkrankung zu erwirken; ähnlich wie bei der ersten Strategie obliegt es auch hier dem Therapeuten, verschiedene Güter gegeneinander abzuwägen (36, 3).

3. Veränderte Darreichungsformen der Anthrazykline

In Metaanalysen konnte dargestellt werden, dass die Verbindung von Doxorubicin mit Liposomen, welche verhindern, dass der Wirkstoff sich im Kardiomyozyten anreichern kann, das Auftreten von Kardiotoxizität bei anderen Krebsentitäten senken kann (91). Eine klare Empfehlung wird allerdings aufgrund einer noch immer nicht ausreichenden Datenlage nicht ausgesprochen (92, 3).

4. Verringerung des kardiovaskulären Gesamtrisikos: Lebenswandel

Zwischen den Risikofaktoren für eine Krebs- sowie denen einer kardiovaskulären Erkrankung bestehen viele Überschneidungen, wobei eine kardiale Risikokonstellation auch das Risiko für Kardiotoxizität erhöht. Lebensstilinterventionen wie ein Rauchstopp, Ausdauertraining sowie der Verzicht auf Alkohol gelten als hilfreich. (36)

Darüber hinaus weckt das Medikament Dexrazoxan Hoffnung. Dexrazoxan ist ein starker Eisenchelator, der den eisenabhängigen oxidativen Stress in den Kardiomyozyten senkt (93). Neuere Hypothesen gehen davon aus, dass der Wirkstoff außerdem die Spiegel der Topoisomerase II β senkt und so, analog zum bereits aufgeführten Mausmodell (38), Kardiotoxizität verhindern kann (94). Eine Vielzahl von Studien konnte darlegen, dass die Gabe von Dexrazoxan das Risiko einer Herzinsuffizienz (Relatives Risiko: 0,19) und kardialer Events (Relatives Risiko: 0,36) durch Anthrazyklin-Therapie deutlich mindert (93). Wegen eines vermuteten Einflusses auf die Effektivität der Krebstherapie sowie wegen der Sorge vor Sekundärmalignomen wird Dexrazoxan im klinischen Setting bis dato allerdings kaum verwendet (36). Beide Aspekte konnten in einer Metaanalyse von Macedo et al. (93), welche sich auf Brustkrebspatientinnen nach ABCT bezieht, allerdings nicht bestätigt werden, weshalb weitere, randomisierte Studien und eine Re-Evaluation dieses vielversprechenden Medikaments unumgänglich sind. (36, 93)

Darüber hinaus finden verschiedene kardiovaskulär wirksame Pharmaka, welche auch bei der Behandlung einer Herzinsuffizienz verwendet werden, Einsatz zur Kardioprotektion (36):

1. Beta-Blocker

Durch Gabe von Carvedilol kann das Risiko, dass die LVEF unter Anthrazyklin-Therapie auf unter 50% abfällt, laut einer Metaanalyse deutlich (Relatives Risiko: 0,42) gesenkt werden (95).

In einer kleinen Studie konnte auch durch Gabe von Nebivolol der LVEF-Abnahme sowie einem Anstieg von NT-proBNP entgegengewirkt werden (96).

2. Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten (=AT1-Blocker), Aldosteron-Antagonisten und ACE-Hemmer

Die ACE-Hemmer Enalapril und Perindopril konnten einer LVEF-Reduktion in kleineren Studien entgegenwirken (58, 97). Auch für AT1-Blocker wie Candesartan und Valsartan zeichnet sich ein klinischer Nutzen ab, für eine definitive Aussage fehlt es aber an belastbarer Evidenz (36).

Während in einer Studie mit 83 Brustkrebspatientinnen eine Spironolacton-Gabe den LVEF-Abfall verhindern konnte (98), wurden in einer neueren Studie mit 44 Patientinnen keine Unterschiede bezüglich systolischer oder diastolischer Funktion durch die Applikation von Eplerenon festgestellt (99).

3. Statine

Die kardioprotektiven Effekte der Statine in Bezug auf eine Anthrazyklin-Therapie sind primär auf die antioxidative und antiinflammatorische Wirkung, welche den Statinen neben ihrem Haupt-Wirkmechanismus anhaftet, zurückzuführen (36, 23). Eine Metaanalyse, welche allerdings lediglich 6 Studien einschließt, lässt eine Reduktion von Kardiotoxizität nach Anthrazyklin- und/oder Trastuzumab-Therapie durch gleichzeitige Gabe von Statinen vermuten (100).

Auch bei suboptimaler Datenlage kann davon ausgegangen werden, dass einige Pharmaka die Prognose der CTRCD verbessern. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist daher die Identifikation der frühesten Diagnosemöglichkeit eines anfänglichen Herzschadens zur gezielten Einleitung der vielversprechenden Präventivmaßnahmen zentral.

1.6.2 Therapie

Die therapiebedürftige Form der CTRCD ist die Herzinsuffizienz. Die in der ESC-Leitlinie enthaltene Therapieempfehlung beinhaltet neben allgemeinen Maßnahmen den Einsatz von fünf verschiedenen Medikamentenklassen (47):

1. ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor/Nepriylsin-Inhibitoren (=ARNI) wie Enalapril und Sacubitril/Valsartan
2. Beta-Blocker wie Bisoprolol
3. Aldosteron-Antagonisten wie Eplerenon
4. SGLT2-Inhibitoren wie Dapagliflozin
5. Schleifendiuretika wie Furosemid (bei Ödemen)

Ziel der medikamentösen Therapie ist die Senkung der Mortalität, die Prävention weiterer Klinikaufenthalte sowie die Steigerung der Lebensqualität (47).

In einer Studie aus dem Jahr 2010 zeigten Cardinale et al., dass die Wahrscheinlichkeit einer kompletten Erholung der LVEF von der Zeitspanne zwischen Ende der Chemotherapie und Einleitung der Herzinsuffizienztherapie abhängt. Ein frühes Einleiten einer Therapie ist elementar, um das Auftreten von CTRCD und kardialen Events minimieren zu können. (52)

1.7 Ziele der Arbeit

Die aktuelle Datenlage lässt vermuten, dass CMR-Parameter der myokardialen Deformierungsanalyse sowie der relaxometrischen Analyse des Myokards Frühmarker von Kardiotoxizität nach ABCT sein könnten. Somit könnten Risikopatienten/-innen mit hoher Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer CTRCD identifiziert werden. Vor dem Hintergrund der teilweise jungen Betroffenen wären solche Frühmarker durch frühere Einleitung einer bereits etablierten medikamentösen Therapie von großem klinischem Nutzen. Um die bisherigen Studien aber in Empfehlungen übersetzen zu können, bedarf es einer breiteren Datenbasis.

Diese Dissertation basiert auf der ANKE-Studie (=Anthracycline und kardiovaskuläre Erkrankungen; *ClinicalTrials.gov Identifier*: NCT03940625), welche seit 2016 prospektiv Patientinnen mit Mammakarzinom seriell vor sowie nach einer Chemotherapie mit Anthrazyklinen untersucht. Hierbei werden etablierte Methoden, aber auch neuere Verfahren eingesetzt. Ziel ist, einen Zusammenhang zwischen Laborparametern, *Mapping*- und *Strain*-Auffälligkeiten sowie einer späteren, manifesten oder therapiebedürftigen CTRCD zu überprüfen, um bestenfalls zu einem suffizienten Diagnostikalgorithmus beitragen zu können.

Während bisherige Studien meist über ein sehr heterogenes Kollektiv mit kardiovaskulären Risikofaktoren und großer Altersverteilung verfügten, gibt es kaum Daten zu jungen, kardial nicht vorerkrankten Patienten/-innen, welche eine isolierte Beobachtung der kardialen Nebenwirkung der Chemotherapie ermöglichen. Diese Lücke soll durch die ANKE-Studie geschlossen werden.

Das Ziel dieser Arbeit liegt in der multimodalen Darstellung kardialer Auswirkungen der Anthrazyklin-Therapie zur Identifikation geeigneter Frühmarker. Der Fokus richtet sich dabei auf die CMR-basierte myokardiale Deformierungsanalyse.

2. Material und Methoden

2.1 Studiencharakteristik

Die ANKE-Studie (*ClinicalTrials.gov Identifier*: NCT03940625) ist eine prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie zur Untersuchung von Anthrazyklin-induzierter Kardiotoxizität in einem Kollektiv von jungen Brustkrebspatientinnen ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren.

In dem Zeitraum von 2016 bis 2021 wurden in Zusammenarbeit mit den Kliniken für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf (=UKD) sowie des Marien Hospitals Düsseldorf insgesamt 69 Brustkrebspatientinnen mit geplanter Anthrazyklin-basierter Chemotherapie in der ANKE-Studie eingeschlossen, wovon 53 das Studienprotokoll abgeschlossen hatten und in die finale Analyse dieser Arbeit einbezogen wurden (siehe Abschnitt 3.1.3). Das mittlere Alter der Patientinnen lag bei 45,38 Jahre, der Median des Alters bei 46 Jahren.

Ein positives Ethikvotum durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität liegt unter der Studiennummer 5018R vor.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Patientinnen, welche in den genannten Kliniken mit der Erstdiagnose eines Mammakarzinoms vorstellig wurden, wurden auf Einschluss überprüft und nach Aufklärung durch einen Studienarzt in die Studie aufgenommen.

Die Akquise erfolgte durch Angebot der Partizipation an der ANKE-Studie durch die jeweilig behandelnden Kollegen/-innen der gynäkologischen Klinik. Bei Interesse der Patientinnen erfolgte die Kontaktaufnahme durch das Team der ANKE-Studie, um den Studieneinschluss vollziehen zu können.

Um den isolierten Effekt von CTRCD evaluieren zu können, haben wir uns auf eine junge, kardial nicht vorbelastete Patientengruppe konzentriert, was sich in den Ein- und Ausschlusskriterien der ANKE-Studie widerspiegelt (Tabelle 6).

Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien der ANKE-Studie

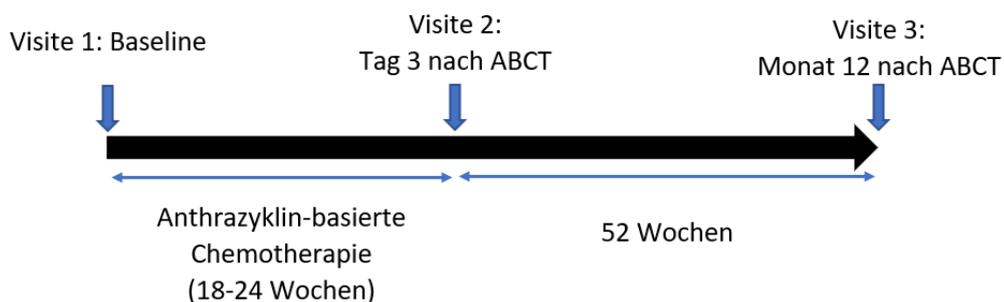
Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Erstdiagnose eines Mammakarzinoms	Kardiovaskuläre Erkrankung jedweder Art
Geplante Anthrazyklin-basierte Chemotherapie	Anamnestiche Chemotherapie
Weibliches Geschlecht	Kontraindikation gegen CMR-Untersuchungen oder gadoliniumhaltiges Kontrastmittel
Alter: 20-60 Jahre	Hyperlipidämie
	Diabetes mellitus

Bei Auftreten einer der Kontraindikationen während des Studienablaufs wurden die Patientinnen, genauso wie bei Widerruf der Einwilligungserklärung, exkludiert.

2.3 Studiendesign

Die Aufklärung und schriftliche Einwilligung der Studienteilnehmerinnen erfolgte im Rahmen der Erstvorstellung in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie. Im Rahmen dessen wurde auch über sämtliche Einzeluntersuchungen aufgeklärt sowie in diese eingewilligt.

Abbildung 1: Zeitlicher Ablauf der ANKE-Studie



Quelle: Eigene Darstellung.

Vor Beginn und nach Abschluss der ABCT sowie nach 12 Monaten erfolgte die Untersuchung der Patientinnen (Abbildung 1), wobei jeder Termin dieselben fünf Teiluntersuchungen umfasste:

1. Anamnesebogen: Risikofaktoren und kardiovaskuläre Vorerkrankungen (umfassender, standardisierter Fragebogen)

2. Elektrokardiogramm
3. Fahrradergometrie
4. Laborchemische Parameter: Kardiale Enzyme (hs-Troponin T) und kardiale Marker (NT-proBNP)
5. Transthorakale Echokardiografie: Bestimmung der LVEF und *speckle-tracking-Strain*-Analyse
6. CMR: Funktionsdiagnostik (Bestimmung kardialer Volumina und Berechnung der Funktion), kardiale Strukturanalyse mittels T1- und T2-*Mapping* und kardiale Funktionsdiagnostik mittels *feature-tracking-Strain*-Analyse

Alle Untersuchungen wurden in der Kardiologischen Ambulanz (bzw. der zugehörigen Funktionsabteilung der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des UKD von für die jeweilige Untersuchung qualifiziertem medizinischen Personal durchgeführt.

2.4 Anamnesebogen

Der standardisierte Anamnesebogen, welcher bei jeder Visite durch die Patientinnen ausgefüllt wurde, dient zur Erhebung von kardiovaskulären Vorerkrankungen und kardiovaskulären Risikofaktoren. Darüber hinaus fragt der Bogen auch gezielt nach einer aktuellen kardialen Symptomatik wie etwa Arrhythmien, Synkopen oder einer eingeschränkten Belastbarkeit nach NYHA-Klassifikation. Auch die stattgehabte Chemotherapie sowie eventuelle weitere Medikationen wurden dokumentiert.

Bei der NYHA-Klassifikation handelt es sich um eine symptomorientierte Einteilung der Herzinsuffizienz. In dieser Arbeit hingegen wird sie ohne definitives Vorliegen einer Herzinsuffizienz als *Screening* auf Symptome bei Belastung verwendet.

Bei Fehlen einzelner anamnestischer Aussagen erfolgte die nachträgliche Einholung der Werte zum Folgetermin bzw. telefonisch.

2.5 Elektrokardiogramm

Zu Beginn eines jeden Untersuchungstermins wurde bei jeder Patientin nach DGK-Leitlinie (101) ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm abgeleitet und von einem erfahrenen Untersucher befundet. Etwaige Auffälligkeiten wurden dokumentiert und im Anschluss bei der Auswertung berücksichtigt.

2.6 Fahrradergometrie

Um die maximale Belastbarkeit der Studienteilnehmerinnen über die verschiedenen Zeitpunkte beurteilen zu können, wurde, soweit keine Kontraindikationen vorlagen, zu jeder Visite eine Fahrradergometrie durchgeführt. Die Durchführung und Befundung erfolgten nach der aktuell geltenden Leitlinie der DGK (102).

Bezüglich der Fahrradergometrie erfolgte ein Ausschluss, wenn nicht mindestens Daten zu *Baseline* und einem Folgetermin vorlagen.

2.7 Laborchemische Parameter: NT-proBNP und hs-Troponin T

Zur Blutentnahme erfolgte die Punktion einer peripheren Armvene sowie die Entnahme von jeweils insgesamt 5-10ml venösen Blutes mithilfe des im UKD standardmäßig eingesetzten *BD Vacutainer®* Blutentnahmesystems (BD Vacutainer® Systems, Plymouth, Vereinigtes Königreich). Zeitnah nach Entnahme erfolgte der Transport der Proben in das Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik des UKD, wo die laborchemischen Analysen nach standardisiertem Vorgehen vorgenommen wurden.

Zur Bestimmung der NT-proBNP-Level erfolgte die Entnahme des venösen Blutes in ein *BD Vacutainer® Serumröhrchen*. Der laborspezifische Referenzbereich dieser Messung liegt innerhalb des UKD bei <125 pg/ml.

Bezüglich der Troponin-Bestimmung wurde sich für die Analyse von hs-Troponin T entschieden. Bei der Blutentnahme kam ebenfalls das *BD Vacutainer® Serumröhrchen* zum Einsatz; der Referenzbereich bei dieser ebenfalls standardisiert durch das Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik des UKD durchgeführten Messung liegt bei <14ng/l.

2.8 Transthorakale Echokardiografie

Alle echokardiografischen Untersuchungen wurden in der Kardiologischen Ambulanz des UKD von einem qualifizierten und erfahrenen Untersucher durchgeführt. Im Rahmen der ANKE-Studie orientierten sie sich an der standardisierten TTE-Untersuchung nach Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie sowie der *American Society of Echocardiography* (15, 103). Konzentriert wurde sich zum einen auf den Basisbefund, mit Hinblick auf eine mögliche CTRCD wurde aber auch eine Wandbewegungsanalyse, einbezogen. Die LVEF wurde mittels Scheibchensummationsmethode erhoben.

Die Hardware stand in Form mehrerer Sonografiegeräte des Typs *Vivid E9* (GE Healthcare, Chicago, Illinois, USA) in der Kardiologischen Ambulanz des UKD bereit. Für die Analysen wurde auf die Optionen des integrierten Softwarepakets *EchoPac BT12* zurückgegriffen.

Strain-Analysen können echokardiografisch durch einen Gewebedoppler, aber auch durch den vorher bereits beschriebenen *speckle-tracking*-Algorithmus erhoben werden. In den Untersuchungen wurde auf die zweite Methode zurückgegriffen. Wichtig war die artefaktfreie, hochqualitative Visualisierung; bei schlechter Myokarddarstellung ergeben sich falsch-niedrige *Strain*-Werte (104).

Als zeitlicher Bezugspunkt wurde die Enddiastole gewählt, wodurch, wie in der Literatur üblich, negative *Strain*-Werte eine Verkürzung, positive eine Verlängerung des Myokards anzeigen (104). Zielwert dieser Untersuchung war der GLS, welcher aus jeweils drei apikalen Schnittebenen gemittelt wurde. Der herstellerspezifische Mittelwert des GLS ist mit -21,5%, der untere Normwert mit -18% angegeben (104).

2.9 Cardiovascular Magnetic Resonance

Für die magnetresonanztomographischen Untersuchungen wurde auf einen 1,5 Tesla Scanner (*Achieva*®, Philips, Best, Niederlande) in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des UKD zurückgegriffen.

Alle CMR-Untersuchungen wurden von einem Team aus Technischer Assistenz und einem erfahrenen Kardiologen gemäß *Standard Operating Procedure* (=SOP) vorbereitet und jeweils in einem Zeitraum von etwa 45 Minuten durchgeführt. Sie beinhaltete die Applikation von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln (*ProHance*®, Bracco Imaging Deutschland GmbH, Singen).

Alle mittels CMR erhobenen Werte wurden auf Ausreißer sowie auf Plausibilität überprüft. Starke Ausreißer wurden mit einem zweiten erfahrenen Untersucher diskutiert und bei unzureichender Bildqualität, Atemartefakten oder anderen Störfaktoren einzeln exkludiert.

2.9.1 Untersuchungsprotokoll

Zur Erhebung der kardialen Funktion und Anatomie wurde der linke Ventrikel während des Durchlaufens des Herzzyklus durch Anfertigung von kommerziell erhältlichen Bildaufnahmesequenzen im Zwei-, Drei- und Vierkammerblick sowie in Kurzachsenschnitten dargestellt. Auf diese SSFP-Sequenz folgend wurde außerdem eine MOLLI- (bzw. T1 native) sowie

eine GRASE-Sequenz für das spätere T1- und T2-*Mapping* erhoben. Insgesamt ergeben sich die folgenden Parameter:

- SSFP: *cine-loops* in 3 Schnitten der kurzen Achse (=SAX) sowie im Zwei-, Drei- und Vierkammerblick (2CH, 3CH, 4CH); balancierte SSFP *cine-MRI*: TR/TE = 3,2/1,59; 30 Phasen; räumliche Auflösung 8 x 1,8 x 1,9 mm³; EKG-getriggert, unter Atemstopp
- MOLLI: 3 Schichten (10mm); TR/TE=2,3/1,04; Trigger-Zeit: 505ms; räumliche Auflösung 10 x 2,2 x 2,4 mm³; 10 Echos; *Flip angle* 35°, EKG-getriggert enddiastolisch; unter Atemstopp
- GRASE: 3 Schichten (8mm); TR/TE=612/20; Trigger-Zeit: 592ms; räumliche Auflösung 10 x 2 x 2 mm³; *EPI-Faktor* 7, 15 Echos, *Flip angle* 90°, EKG-getriggert enddiastolisch; unter Atemstopp

2.9.2 Volumetrie und Funktion

Zur Bestimmung der volumetrischen Funktionsparameter (wie LVEDV, LVESV und LVEF) wurden die akquirierten *cine*-Sequenzen in das Programm CVI42 (Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Kanada) importiert. Eine Kontrolle auf Verwertbarkeit wurde stets direkt nach Import durchgeführt: Bei fehlerhaften oder unvollständigen Aufnahmen wurde, nach Rücksprache mit einem erfahrenen Anwender, ein Ausschluss einzelner Sequenzen oder der gesamten Aufnahme vorgenommen.

Über den Modus „*Short 3D*“ (Abbildung 2) erfolgte für die kurze Achse (unter Hinzunahme des Vierkammerblicks als Referenz) durch Verwendung des Bedienpunktes „*Detect LV/RV Contours at ED/ES Phases*“ die semi-automatische Detektion der Myokard-Grenzen, wobei diese auf Plausibilität überprüft und bei augenscheinlichen Abweichungen korrigiert wurden.

Die über Scheibchensummationsmethode automatisch errechneten Volumina, welche im rechten Fenster „*SAX3D Stack LV Function*“ angezeigt wurden, wurden übernommen. Um auch die Parameter *Cardiac Output* und *Cardiac Index* zu erhalten, mussten Herzfrequenz bzw. Körpergröße und Körpergewicht unter dem Reiter „*Patient Data*“ ergänzt werden.

Die kardialen Volumina LVEDV, LVESV und Schlagvolumen (=SV) wurden auf die Körperoberfläche bezogen (ml/m²), wodurch sich der linksventrikuläre enddiastolische Volumen-Index (=LVEDVi), der linksventrikuläre endsystolische Volumen-Index sowie der Schlagvolumen-Index (SVi) ergaben.

LVEF, aber auch GCS, GRS und GLS werden im Fließtext zwecks besserer Verständlichkeit nach einmaligem Nennen der Einheit in Klammern ohne Prozentzeichen angegeben; der durchgängige Einsatz von Prozentzeichen wird den relativen Differenzen vorbehalten.

Abbildung 2: Bestimmung volumetrischer Funktionsparameter mittels CVI42



Zu Abbildung 2: Benutzeroberfläche des Modus „Short 3D“ des Programms CVI42 (Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Kanada). Legende: Endokard: rot; Epikard: grün. Rechts unten: Vierkammerblick als Referenz. Quelle: Eigener Screenshot aus CVI42 (Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Kanada).

2.9.3 T1-Mapping

Auch für das T1-Mapping wurde auf das Softwarepaket CVI42 zurückgegriffen.

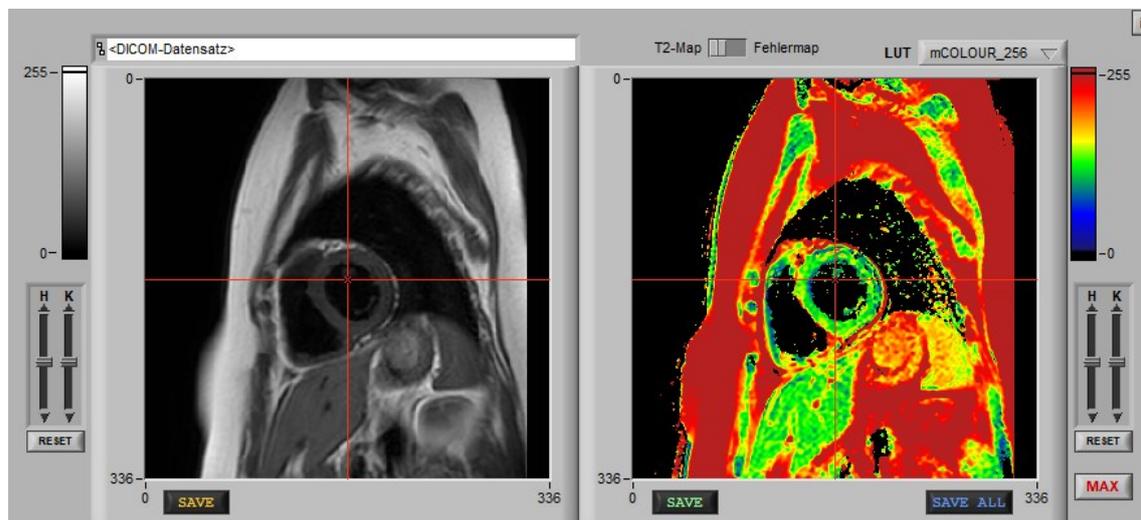
Innerhalb der MOLLI-Sequenz findet sich stets eine vom Scanner generierte T1-Map, welche im Menüpunkt „T1“ unter „Map Analysis“ eingespielt und ausgewählt wurde. Die semi-automatisches Myokardgrenzen wurden in allen 3 Slices eingezeichnet, bei Bedarf korrigiert sowie folgend über die Auswahl „Forward all Contours“ auf den gesamten Zyklus übertragen. Durch Aktivierung des Menüpunktes „AHA-Segments“ wurde eine Bulls-Eye-Darstellung angezeigt. Der Zielwert dieser Analyse wurde unter dem Namen „Global Myo Across Slices – Native T1“ im rechten Menüfenster aufgeführt.

2.9.4 T2-Mapping

Für das T2-Mapping wurde eine *Multi-Slice Multi-Echo-Sequenz*, genauer gesagt eine kombinierte Gradienten-Spinecho-Sequenz, die GRASE-Sequenz, akquiriert. Dabei handelt es sich um eine Kombination einer Turbo-Spinecho-Sequenz und einer *Echo-planar-imaging*-Sequenz (105).

Anders als die anderen Auswertungen des CMR, erfolgte die T2-Auswertung nicht mithilfe von CVI42, sondern, wie schon bei Spieker (105), über ein klinikinternes T2-Tool (Abbildung 3), welches auf LabVIEW (National Instruments, Austin, Texas) basiert. In dem Tool kann die GRASE-Sequenz, welche jeweils aus 3 Kurzachsenschnitten des linken Ventrikels mit je 15 Echobildern und einem zeitlichen Abstand von 10ms besteht, eingespielt und danach der Abfall der T2-Intensität für jedes Pixel einzeln sowie in einer Gesamtkurve des Intensitätsabfalls für eine *Region of Interest* dargestellt werden. Aus den ROIs der drei Schichten wurden automatisch Median, Mittelwert sowie Standardabweichung der T2-Zeiten in Millisekunden (=ms) errechnet. Sollte der Regressionskoeffizient für die Gesamtkurve nicht zwischen 0,7 und 1 liegen, wurde der T2-Wert exkludiert. Das gesamte linksventrikuläre Myokard wurde als ROI definiert und innerhalb des Tools dementsprechend für alle drei Schichten eingezeichnet.

Abbildung 3: T2-Tool



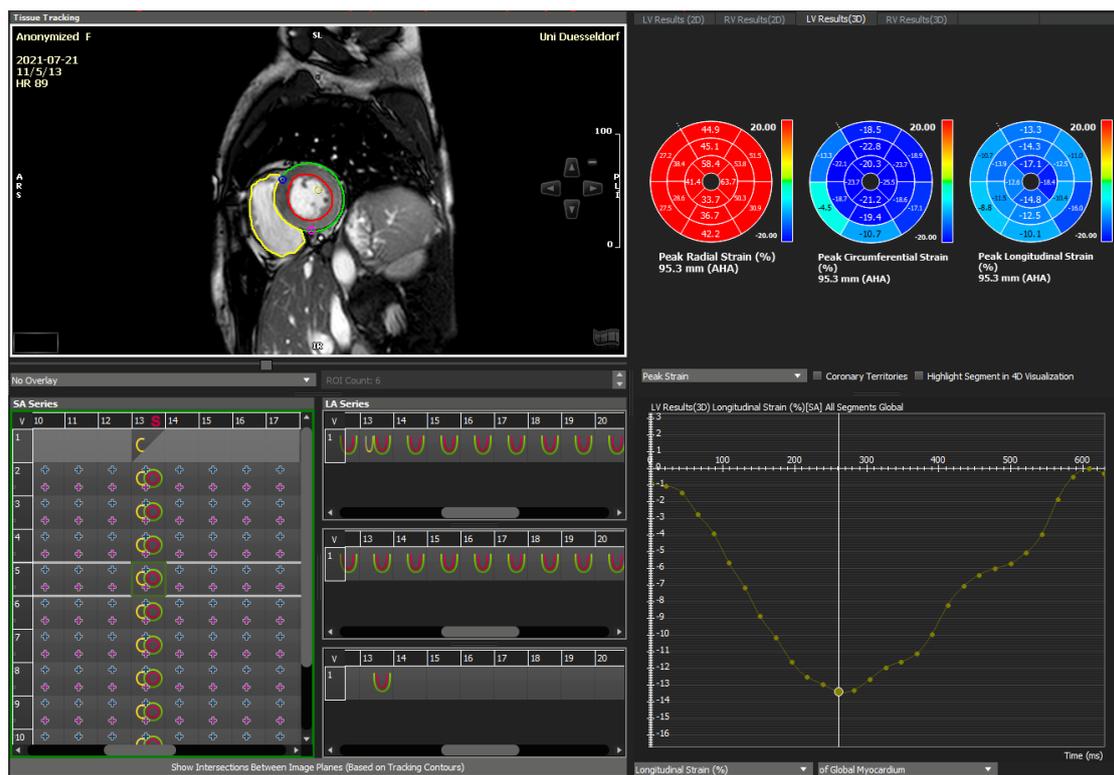
Zu Abbildung 3: Links: GRASE-Sequenz. Rechts: Erzeugte T2-Map. Durch Einzeichnen der Endo- und Epikard-Grenzen erhält man die Fitting-Curve sowie den myokardialen T2-Wert. Quelle: Eigener Screenshot aus klinikinternem T2-Tool.

2.9.5 3D-Strain mittels *Feature Tracking*

Für das *Tissue Tracking* wurde sich des Algorithmus von CVI42, welcher auf *feature-tracking* basiert, bedient.

Im Rahmen dessen wurden die Aufnahmen der kurzen Achse, des Zwei-, Drei- und Vierkammerblicks in den CVI42-Modus „*Tissue Tracking*“ importiert (Abbildung 4). Nach Definition von Systole und Diastole erfolgte auch hier die semi-automatische Ergänzung der fehlenden Endo- und Epikard-Grenzen in allen vier Sequenzen durch Anwahl von Systole bzw. Diastole und Auswahl von „*Detect Contours Current Phase*“ mit nachfolgender Kontrolle und Korrektur. Außerdem wurde ein oberer und unterer Referenzpunkt gesetzt. Die Auswahl „*Perform STRAIN-Analyse*“ führte folgend automatisch eine Wandbewegungsanalyse durch. Durch Anwählen von „*AHA-Segments*“ wurde der *Strain* zusätzlich als *Bulls-Eye*-Darstellung angezeigt.

Abbildung 4: *Tissue Tracking* mittels CVI42



Zu *Abbildung 4*: Benutzeroberfläche des Modus „*Tissue Tracking*“ von CVI42. Links oben: Kurze Achse samt eingezeichneten Myokardgrenzen. Links unten: Übersicht über die vier Serien. Rechts oben: *Bulls-Eye*-Darstellung von GRS, GCS und GLS nach dem AHA-Segmentmodell. Rechts unten: Kurvenverlauf des GLS. Das markierte Maximum der Kurve stellt den Peak des GLS dar. Ist im klinischen Sprachgebrauch von GLS die Rede, wird stets dieser Maximalwert gemeint. Quelle: Eigener Screenshot aus CVI42 (Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Kanada).

Die Entnahme der *Strain*-Werte erfolgte nicht direkt aus dem Programmfenster von CVI42, sondern erforderte das Abspeichern des Datensatzes als „*Scientific Report*“, aus welchem durch die Suchfunktion dann gezielt die gewünschten Werte exportiert werden konnten.

Im Detail handelte es sich bei den aus dem „*Scientific Report*“ exportierten Zielwerten um GLS, GCS, GRS, *Wallthickening* (%) sowie *Wallmotion* (mm).

2.10 Überprüfung der Reproduzierbarkeit

Die Auswertung der CMRs erfolgte durch zwei im Umgang mit CVI42 sowie dem T2-Tool erfahrene, verblindete Anwender anhand des zuvor definierten, oben beschriebenen Anwendungsprotokolls. Wurden Werte erhoben, welche außerhalb des Normbereichs liegen, erfolgte eine Zweitauswertung durch den jeweils anderen Anwender; aus beiden Werten wurde folgend ein Mittelwert gebildet.

Durch regelmäßiges Auswerten von CMRs nach dem Vier-Augen-Prinzip sowie durch Definition verbindlicher Handlungspfade konnte einer Variabilität zwischen beiden Anwendern entgegengewirkt werden.

2.11 Statistische Methoden und Darstellung der Ergebnisse

Die statistische Auswertung erfolgte unter Zuhilfenahme der Software SPSS Statistics (IBM, Armonk, New York, USA) sowie von GraphPad Prism (Graphpad Software Inc., San Diego, Kalifornien, USA). Zum Einsatz kam eine einfaktorielle Varianzanalyse (=ANOVA) für verbundene Stichproben, um Unterschiede der Messwerte zwischen den verschiedenen Visiten darstellen zu können. Bei Subgruppenvergleichen wurde, wenn nicht anders angegeben, ein zweiseitiger T-Test verwendet. Wegen der in der Literatur beschriebenen Altersabhängigkeit der CTRCD kam diesbezüglich ein einseitiger T-Test zur Anwendung. Von Signifikanz ist die Rede bei einem p-Wert unter 0,05, Ergebnisse mit $p < 0,01$ gelten als hochsignifikant.

Es wurden sowohl arithmetische Mittel als auch Mediane errechnet, wobei auf Median-Werte an der jeweiligen Stelle hingewiesen wird. Die Standardabweichung wird mittels des Zeichens „ \pm “ ausgedrückt und auf eine Nachkommastelle gerundet. Bei Korrelationen handelt es sich, wenn nicht anders angegeben, um Korrelationen nach Pearson. Durch externe Software wie Circle errechnete Werte wurden auf 2 Nachkommastellen gerundet.

Einheiten werden im Fließtext einmalig in eckigen Klammern angegeben und gelten damit für alle folgend genannten Werte desselben Parameters.

Die Erstellung von Boxplots und Regressionen erfolgte über die Software GraphPad Prism.

Wo Verläufe von Werten (z.B. in Boxplots oder Verlaufstabellen) dargestellt werden, wurden lediglich Patientinnen eingeschlossen, bei denen der jeweilige Parameter zu allen drei Untersuchungszeitpunkten vorliegt, außer es wird ausdrücklich auf das Gegenteil hingewiesen. Die jeweilige Fallzahl der zugrunde liegenden Analyse wird stets angegeben.

Voraussetzung zur Bildung einer Differenz war das Vorhandensein beider Werte, weshalb gemittelte Differenzwerte teilweise leicht von absoluten Werten des Gesamtkollektivs oder des (verlaufsbeobachteten) Teilkollektivs abweichen.

3. Ergebnisse

3.1 Stichprobe

3.1.1 Beschreibung des Studienkollektivs

Das mittlere Alter im Studienkollektiv der ANKE-Studie lag bei Einschluss bei $45,38 \pm 9,6$ Jahren, womit ein für die Kardiotoxizität ungewöhnlich junges Kollektiv untersucht wurde. Aufgrund ihres geringen biologischen Alters wurden insgesamt drei Patientinnen im Alter von über 59 Jahren eingeschlossen. Die jüngste Patientin war 27, die älteste 67 Jahre alt. Alle Studienteilnehmerinnen waren weiblich und wurden mit der Neudiagnose eines Mammakarzinoms vorstellig.

Bewusst wurden nur Patientinnen eingeschlossen, welche keinerlei kardiovaskuläre Vorerkrankungen (wie eine koronare Herzkrankheit, eine Herzinsuffizienz oder anamnestische Myokarditiden) aufwiesen sowie keine kardiale Medikation einnahmen. Eine arterielle Hypertonie, eine Hyperlipidämie, eine starke Fettleibigkeit mit *Body-Mass-Index* (=BMI) über 35 oder ein Diabetes lagen ebenfalls bei keiner der Patientinnen vor. Von den 53 Studienteilnehmerinnen rauchten 9 (17%) aktuell, 3 (6%) gaben an früher geraucht zu haben. Keine der Patientinnen hatte zuvor bereits eine kardiotoxische (Chemo-)Therapie erhalten.

Eine Übersicht über die *Baseline*-Charakteristika der Patientinnen bietet Tabelle 7.

Tabelle 7: Baseline-Charakteristika des Studienkollektivs

n=53	
Demografie und Krebserkrankung	
Alter	45,38 ± 9,6
50-59 Jahre	17 (32%)
≥60 Jahre	3 (6%)
BMI (kg/m ²)	24,66 ± 3,7
Brustkrebs rechtsseitig	22 (42%)
Brustkrebs linksseitig	31 (58%)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	
Kardiale Vorerkrankung	0
Dyslipidämie	0
Diabetes	0
Schwere Adipositas (BMI > 35)	0
Rauchen aktuell/rauchten in der Vergangenheit	9/3 (17%/6%)
Kardiale Medikation	0
Vorherige kardiotoxische Therapie	0
Diagnostische Parameter	
Systolischer Blutdruck (mmHg)	118 ± 14
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	81 ± 9
Herzfrequenz (bpm)	76 ± 12
LVEF (%)	63,66 ± 3,3
NTproBNP (pg/mL)	75,59 ± 53,2
hs-Troponin T (ng/mL)	4,72 ± 1,6

3.1.2 Stattgehabte onkologische Therapie

Alle 53 Studienteilnehmerinnen erhielten das Anthrazyklin Epirubicin sowie das Alkylans Cyclophosphamid, gefolgt von dem Taxan Paclitaxel. Für Epirubicin lag die kumulative Gesamtdosis im Mittel bei 352,04 ± 13,3 mg/m². 10 Patientinnen erhielten zusätzlich Carboplatin. Die monoklonalen Antikörper Trastuzumab oder Pertuzumab fanden bei 9 Patientinnen Anwendung. 36 der Studienteilnehmerinnen erhielten eine zusätzliche Strahlentherapie, wobei die mittlere Bestrahlungsdosis bei 50,82 ± 4,0 Gy lag (Tabelle 8).

Tabelle 8: Übersicht über stattgehabte Brustkrebs-Therapien

n=53	
Chemotherapie	
Kumulative Anthrazyklin-Dosis (mg/m ²)	352,04 ± 13,3
Kumulative Cyclophosphamid-Dosis (mg/m ²)	2234,4 ± 454,6
Kumulative Paclitaxel-Dosis (mg/m ²)	964,6 ± 126,7
Zusätzliche Brustkrebs-Therapie	
Carboplatin	10 (19%)
Trastuzumab/Pertuzumab	9 (17%)
Radiotherapie	36 (68%)
Bestrahlungsdosis (Gy)	50,82 ± 4,0

3.1.3 Drop-outs und Studien-Adhärenz

Insgesamt wurden 98 Patientinnen durch die Gynäkologischen Abteilungen des UKD und des Marien Hospitals für den Einschluss in die ANKE-Studie vorgestellt (Abbildung 5).

29 dieser Patientinnen konnten nicht eingeschlossen werden, da die Teilnahme abgelehnt wurde, die Einschlusskriterien nicht erfüllt wurden oder kein Termin für die *Baseline*-Untersuchung vor Start der Chemotherapie vereinbart werden konnte.

10 der 69 eingeschlossenen Patientinnen gingen der Nachbeobachtung verloren und wurden nachträglich ausgeschlossen. Drei dieser Patientinnen widerriefen Ihre Einwilligung, eine davon aufgrund eines verschlechterten Allgemeinzustandes bei voranschreitender Grunderkrankung, die beiden anderen ohne Angabe von Gründen. Zwei Patientinnen zogen weg und standen für die Folgeuntersuchungen nicht mehr zur Verfügung. Bei zwei weiteren Patientinnen konnte kein Folge-CMR durchgeführt werden, da in einem ferromagnetischen Expander beziehungsweise in aggravierter Platzangst Kontraindikationen bestanden. Zwei Patientinnen brachen beziehungsweise lehnten die Chemotherapie ab. Eine Patientin wollte die Folgeuntersuchungen aufgrund der Covid-19-Pandemie nicht wahrnehmen. Das durchschnittliche Alter der exkludierten Patientinnen lag bei $45,5 \pm 8,6$ Jahren.

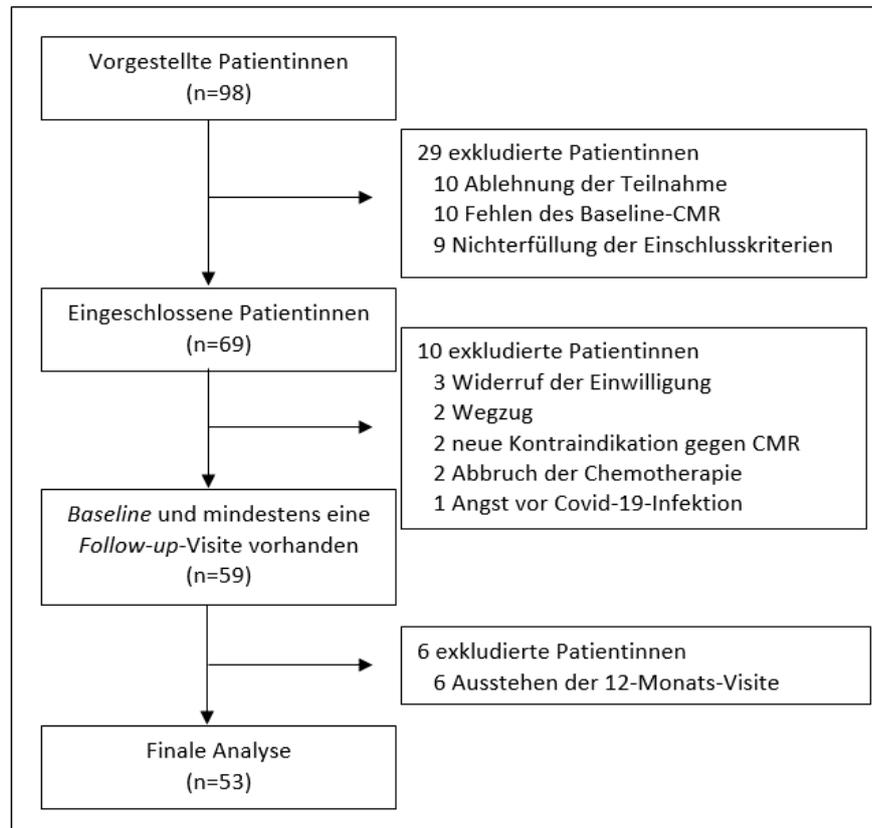
Als Mindestanforderung zum Einschluss in die Analyse wurde, neben stattgehabter *Baseline*-Untersuchung, das Vorhandensein mindestens einer Visite nach abgeschlossener ABCT definiert.

Sechs Patientinnen hatten das Studienprotokoll zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht vollständig durchlaufen und wurden in die finale Analyse (siehe Abschnitt 2.11 sowie 4.1.4), nicht eingeschlossen. Das mittlere Alter dieser Patientinnen betrug $46,33 \pm 7,9$ Jahre, der mittlere BMI $23,23 \pm 4,9$ und die mittlere *Baseline*-LVEF $63,56 \pm 1,7$.

Bei 46 der 53 Patientinnen, welche final analysiert wurden, liegen CMR-Daten zu allen drei Untersuchungszeitpunkten vor. Bei 5 Patientinnen wurde der Termin nach Abschluss der Chemotherapie aufgrund von Kontaktaufnahme- oder Terminproblemen oder der Covid-19-Pandemie versäumt. Bei 2 Patientinnen fehlt die Abschluss-Untersuchung nach 12 Monaten.

Insgesamt liegen der Analyse somit 152 CMR-Untersuchungen zugrunde.

Abbildung 5: Ein- und Ausschlüsse der ANKE-Studie



3.2 Kardiotoxizität und klinische Präsentation

Nach den Kriterien der *American Society of Echocardiography* und der *European Association of Cardiovascular Imaging* sowie den Hauptkriterien der ESC entwickelte keine der 53 Patientinnen während des Beobachtungszeitraumes eine CTRCD.

4 Patientinnen wiesen zu einem der Termine nach Ende der Chemotherapie einen relativen Abfall des TTE-GLS um mehr als 15% auf, womit bei diesen Patientinnen nach Definition der ESC ein erhöhtes Risiko einer CTRCD vorlag.

Innerhalb eines Jahres nach Abschluss der ABCT berichteten 5 der 53 Patientinnen über akute Brustschmerzen und ebenfalls 5 über transiente Palpitationen. Eine Patientin synkopierte einmalig. Stets erfolgte eine unauffällige Abklärung mittels Langzeit-EKG; keine der Betroffenen musste weitergehend medizinisch versorgt werden.

Von allen 53 Patientinnen lagen Aussagen zur Belastbarkeit gemäß NYHA-Klassifikation zu allen drei Zeitpunkten vor. Vor Beginn der Chemotherapie gab keine Patientin belastungsabhängige Symptome an. Unmittelbar nach Chemotherapie waren 31 Patientinnen weiterhin unauffällig, 20 (38%) beklagten eine Einschränkung bei mittelschwerer, 2 (4%) bei leichter Belastung.

Die Beschwerden bildeten sich innerhalb der folgenden 12 Monate zurück, lediglich zwei Patientinnen klagten zum Abschlusstermin weiterhin über Kurzatmigkeit bei mittelschwerer Belastung. Keine Patientin wies innerhalb eines Jahres nach ABCT Beschwerden in Ruhe auf.

Insgesamt klagten 24 der 53 Patientinnen (45%) über eines oder mehrere der in Tabelle 9 aufgeführten Symptome.

Tabelle 9: Klinische Präsentation innerhalb eines Jahres nach ABCT

n=53				
Klinische Beschwerden				
Akuter Brustschmerz				5 (10%)
Palpitationen				5 (10%)
Synkopen				1 (2%)
Herzinsuffizienz-Symptomatik	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
Baseline	53	0	0	0
Tag 3	31	20	2	0
Monat 12	51	2	0	0

Zu Tabelle 9: Keine Patientin wies eine CTRCD auf. Die NYHA-Klassifikation spiegelt in diesem Zusammenhang keine Herzinsuffizienz, sondern etwaige Symptome bei Belastung wider.

3.3 Elektrokardiogramm

Keines der zu den drei Zeitpunkten bei den Patientinnen abgeleiteten EKGs fiel aufgrund von Störungen des Rhythmus oder der Herzfrequenz auf. Sowohl die erhobenen Überleitungszeiten als auch die Morphologie der Kammerkomplexe waren unauffällig, ebenso die Erregungsrückbildung.

Eine Patientin wies eine elektrische Herzachse von kleiner -30° und somit einen überdrehten Linkslagetypen auf; dieser bestand allerdings bereits vor Initiation der ABCT. Auch bei allen anderen Patientinnen lagen keine nennenswerten Veränderungen zum *Baseline*-EKG vor.

3.4 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

3.4.1 Verlauf

Von 46 der 53 Patientinnen lag die CMR-LVEF zu allen 3 Zeitpunkten vor (Abbildung 6). Zum *Baseline*-Untersuchungstermin betrug die mittlere LVEF [%] $63,87 \pm 3,3$. Beim ersten Termin nach Abschluss der ABCT fiel dieser Wert hochsignifikant auf $58,89 \pm 3,3$, bevor die LVEF nach 12 Monaten mit $59,84 \pm 3,9$ wieder höher, allerdings noch immer hochsignifikant unter dem Ausgangswert lag (Tabelle 10).

Die myokardiale Reaktion nach ABCT ließ sich in zwei Phasen unterteilen: Die durchschnittliche Differenz der LVEF zwischen Erst- und Zweitvorstellung (=LVEF-Reduktion) lag im Gesamtkollektiv bei $-5,04 \pm 2,5$ (-7,9%), zwischen Zweit- und Drittvorstellung (=LVEF-Regenerierung) bei $+0,95 \pm 3,1$ (+1,7%). Die durchschnittliche Differenz der LVEF (=LVEF-Differenz) zwischen *Baseline* und Monat 12 betrug $-4,06 \pm 2,75$ (-6,3%).

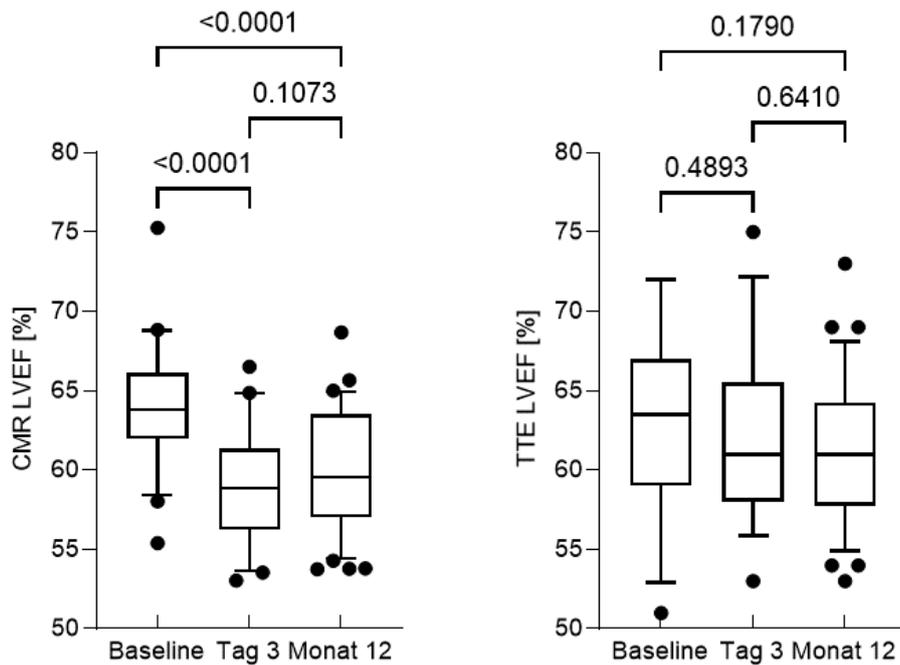
Tabelle 10: Linksventrikuläre Volumina und Funktion vor und nach ABCT

	Baseline	Tag 3 nach ABCT	Monat 12 nach ABCT
LVEF (%)	63,87 ± 3,3	58,89 ± 3,3	59,84 ± 3,9
LVEDVi (mL/m ²)	76,75 ± 13,0	77,62 ± 13,2	78,46 ± 12,9
LVESVi (mL/m ²)	27,82 ± 5,7	31,94 ± 5,9	31,55 ± 6,2
SVi (mL/m ²)	48,94 ± 8,3	45,68 ± 8,1	46,91 ± 8,0
n=	46	46	46

Jede einzelne Patientin wies zu Termin 2 eine geringere LVEF als zur *Baseline*-Untersuchung auf; die *Range* lag zwischen -10,51 und -0,39. Während sich die LVEF-Reduktion bei jeder Patientin vollzog, kam es zwischen Visite 2 und 3 bei 30 Patientin zu einer partiellen Regenerierung der LVEF, bei 16 zu einer weiteren Verschlechterung. Auch zu Untersuchungszeitpunkt 3 lag die LVEF jeder der Patientinnen unter dem Wert der *Baseline*-Untersuchung. Im Kollektiv der Anke-Studie regenerierte die LVEF keiner einzigen Patientin innerhalb von 12 Monaten nach ABCT vollständig.

Auffällig war außerdem, dass der charakteristische Verlauf der LVEF lediglich mittels CMR akquirierter Daten abgebildet werden konnte, während sich keine signifikanten Änderungen in den sonografische LVEF-Messungen darstellten, da der Mittelwert zu Visite 2 bei denselben Patientinnen deutlich höher lag (58,71 vs. 61,9, $p < 0,01$).

Abbildung 6: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion



Zu Abbildung 6: Links: CMR ($n=46$), rechts: TTE ($n=38$)

3.4.2 Subgruppenanalyse nach Stratifizierung der LVEF-Differenz

Die durchschnittliche LVEF-Differenz (zwischen *Baseline* und Monat 12) lag im Gesamtkollektiv bei 6,3%. Für die nächste Analyse folgte eine binäre Unterteilung des Kollektivs in zwei Subgruppen, wobei Gruppe 1 ($n=27$) zwischen *Baseline* und Abschluss-Untersuchung weniger, Gruppe 2 ($n=19$) mehr als die durchschnittlichen 6,3% einbüßten (Tabelle 11). Voraussetzung zum Einschluss in eine der Gruppe war erneut das Vorliegen von CMR-Daten zu allen 3 Zeitpunkten.

Tabelle 11: Charakteristika der Subgruppen (LVEF-Differenz <6,3% vs. >6,3%)

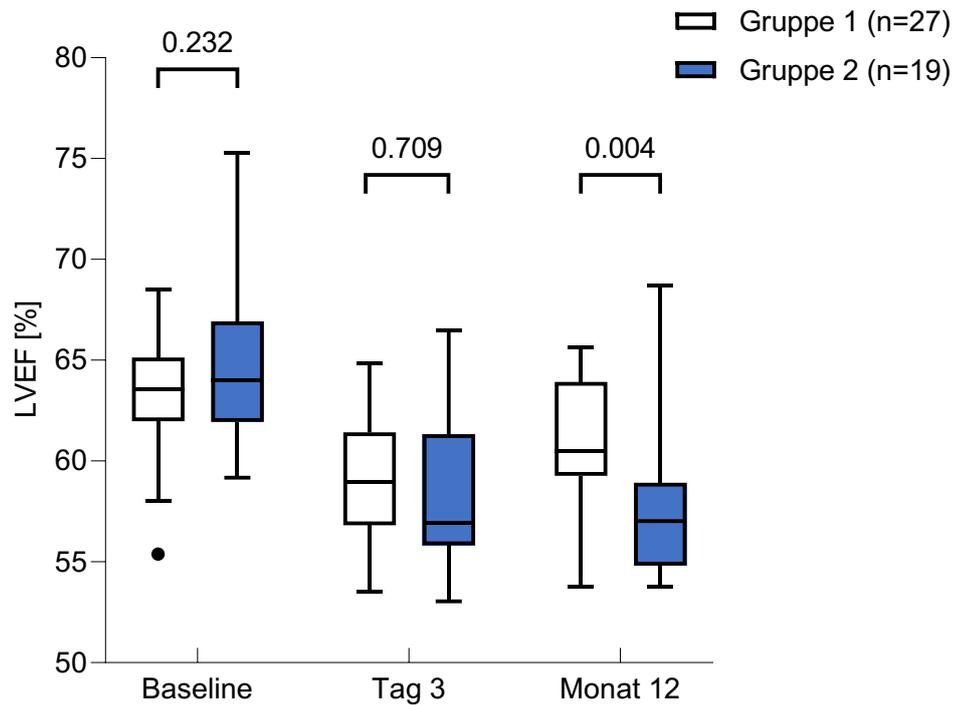
	Gruppe 1 n= 27	Gruppe 2 n= 19	
Demografie			
Alter	43,29 ± 10,1	48,52 ± 9,4	p < 0,05*
BMI (kg/m ²)	24,28 ± 3,7	24,97 ± 3,1	ns
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)			
Baseline	63,36 ± 2,9	64,57 ± 3,8	ns
Tag 3	59,04 ± 3,0	58,67 ± 3,8	ns
Monat 12	61,18 ± 3,2	57,94 ± 4,0	p < 0,01
LVEF-Reduktion (Baseline vs. Tag 3)	-4,33 (-6,8%)	-5,91 (-9,1%)	p < 0,05
LVEF-Regenerierung (Tag 3 vs. Monat 12)	+2,13 (+3,7%)	-0,73 (-1,2%)	p < 0,01
LVEF-Differenz (Baseline vs. Monat 12)	-2,19 (-3,5%)	-6,64 (-10,3%)	p < 0,01
Chemotherapie			
Kumulative Anthrazyklin-Dosis (mg/m ²)	354,07 ± 12,1	350,06 ± 15,9	ns
Kumulative Cyclophosphamid-Dosis (mg/m ²)	2213,51 ± 493,9	2369,82 ± 67,4	ns
Kumulative Paclitaxel-Dosis (mg/m ²)	925,82 ± 101,2	1007,94 ± 154,5	ns
Zusätzliche Brustkrebs-Therapie			
Carboplatin	8 (30%)	2 (11%)	
Trastuzumab/Pertuzumab	4 (15%)	5 (26%)	
Radiotherapie	16 (59%)	13 (68%)	
Bestrahlungsdosis (Gy)	49,91 ± 4,6	50,42 ± 0,3	ns

Legende: * = einseitiger Signifikanztest; ns = nicht signifikant.

Während sich die LVEF der beiden Gruppen zu *Baseline* und auch 3 Tage nach ABCT nicht signifikant unterschied, wies Gruppe 2 12 Monate nach Ende der Chemotherapie hochsignifikant geringere LVEF-Werte auf (Abbildung 7). Die LVEF-Reduktion vollzog sich in Gruppe 2 minimal deutlicher (p=0,04), die LVEF-Regenerierung unterschied sich hochsignifikant. Gruppe 1 zeigte eine starke LVEF-Regenerierung, während diese in Gruppe 2 im Mittel komplett ausblieb (+3,7% vs. -1,2%, p<0,01). Hochsignifikant fällt ebenfalls der Mittelwerts-Unterschied des subgruppendifinierenden Parameters LVEF-Differenz aus.

Das Kollektiv der Gruppe 2 war im Durchschnitt 5,23 Jahre älter als das der Gruppe 1, was einem einseitig signifikanten Altersunterschied entspricht (p<0,05).

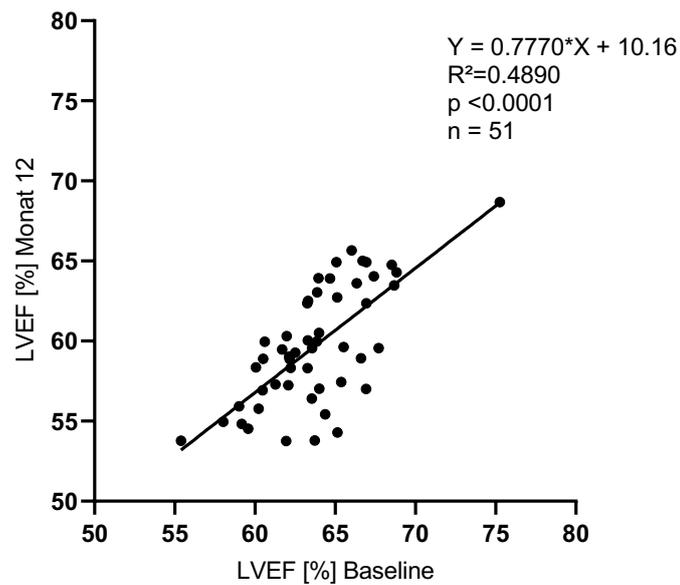
Abbildung 7: Verlauf der LVEF in den Subgruppen (LVEF-Differenz <6,3% vs. >6,3%)



3.4.3 Korrelation und Zusammenhänge

Die CMR-LVEF Werte der drei Untersuchungszeitpunkte korrelierten stark und hochsignifikant untereinander, so beispielsweise die LVEF der *Baseline*-Untersuchung mit denen der Visite 2 ($r=0,73$, $p<0,001$) sowie zwischen *Baseline*-Untersuchung und Visite 3 (siehe Lineare Regression, Abbildung 8). Damit lagen Hinweise auf eine Proportionalität zwischen Eingangs- und Verlaufs-LVEF vor. Innerhalb der TTE-Werte fand sich die beschriebene Korrelation des CMRs nicht wieder. Es wiesen lediglich einzelne Untersuchungszeitpunkte eine schwache Korrelation zu anderen Visiten auf.

Abbildung 8: Lineare Regression der LVEF zu *Baseline* und Monat 12



Das Alter korrelierte schwach negativ mit der LVEF-Differenz ($r = -0,25$, $p < 0,05$, einseitig). Eine Korrelation zwischen Alter und LVEF-Regenerierung erreichte knapp nicht das Signifikanzniveau ($r = -0,23$, $p = 0,059$, einseitig).

Es konnte kein eindeutiger Zusammenhang zwischen CMR-LVEF und der vorübergehenden klinischen Symptomatik der Patientinnen (Absatz 3.2) dargestellt werden.

3.5 LVEDV, LVESV und SV

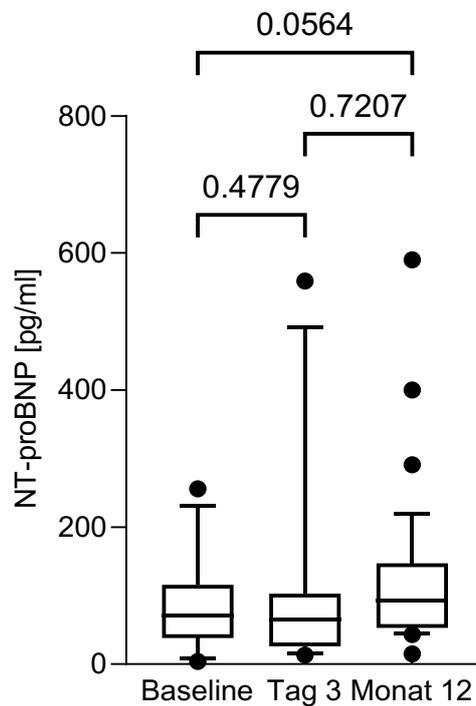
Über die drei Untersuchungstermine blieb der LVEDVi im Studienkollektiv annähernd konstant. Gleichzeitig kam es unmittelbar nach ABCT bei hochsignifikanter Abnahme des SVi zu einer Zunahme des LVESVi (Tabelle 10). Beide Werte näherten sich zu Monat 12 wieder dem Ausgangswert an, blieben aber darunter (SVi) bzw. hochsignifikant darüber (LVESVi). Während keine diastolische Füllungsstörung vorlag, konnte im Studienkollektiv eine Einschränkung der linksventrikulären Kontraktilität beobachtet werden.

3.6 Laborchemische Parameter

3.6.1 NT-proBNP

Von 35 Patientinnen lagen NT-proBNP-Werte zu allen drei Zeitpunkten vor (Abbildung 9). Die Mittelwerte stiegen zwischen den Untersuchungsterminen von $80,14 \pm 57,12$ [pg/ml] über $105,7 \pm 127,5$ auf $122, \pm 110,4$ an, wobei keine der Differenzen signifikant war. Die Differenz zwischen *Baseline* und Monat 12 verfehlte das Signifikanzniveau von 5% nur knapp. Insgesamt war das Bild von Ausreißern und einer hohen Standardabweichung geprägt.

Abbildung 9: NT-proBNP vor und nach ABCT



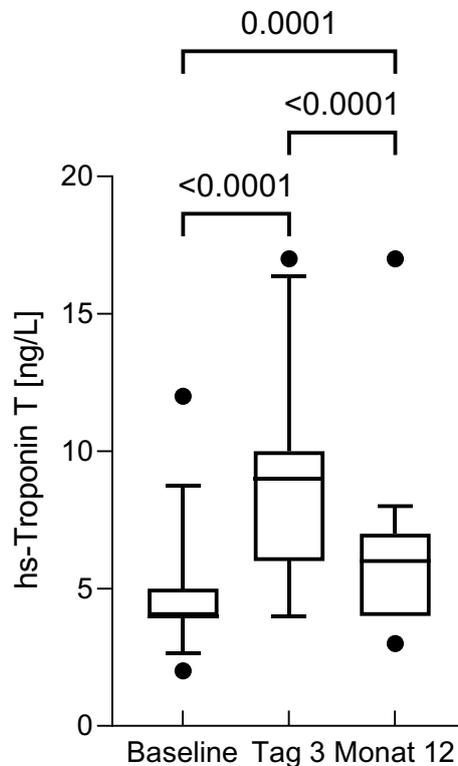
Im Gesamtkollektiv lagen zur ersten Visite 12,2% der 41 Werte oberhalb des Schwellenwertes (125 pg/ml), am dritten Tag nach Chemotherapie 10 von 49 (20,4%). Zur Abschlussuntersuchung stieg der Anteil mit 17 von 47 Proben auf 36,2%. Eine negative Korrelation der NT-proBNP-Werte mit CMR-LVEF oder TTE-LVEF konnte im Studienkollektiv nicht nachgewiesen werden.

3.6.2 hs-Troponin T

Von 32 Patientinnen lagen hs-Troponin T-Werte zu allen drei Zeitpunkten vor (Abbildung 10). Nach initial normwertigem Mittelwert ($4,59 \pm 1,6$ ng/L) stieg hs-Troponin T zur zweiten Visite hochsignifikant auf $8,69 \pm 3,1$ ng/L an, was nahezu eine Verdopplung des Wertes bedeutet.

12 Monate nach Ende der ABCT lag der Wert mit durchschnittlich $6 \pm 2,5$ ng/L wieder unter dem vorher gemessenen Wert, blieb aber hochsignifikant oberhalb des Ausgangsniveaus.

Abbildung 10: hs Troponin T vor und nach ABCT



Von 35 Patientinnen lagen Werte vor und unmittelbar nach ABCT vor. 31 (89%) dieser Patientinnen zeigten einen Anstieg, 3 keine Veränderung. Bei einer Patientin lag der Wert nach Chemotherapie tiefer als der vorherige.

Im Gesamtkollektiv überschritten drei Patientinnen den Wert von 14ng/L, allesamt unmittelbar, eine zusätzlich auch 12 Monate nach Ende der ABCT. Während drei der vier Werte unterhalb von 20ng/L lagen, wies eine der Patientinnen einen Wert von 50ng/L auf. Klinisch präsentierte sich die Patientin im Vergleich zum restlichen Studienkollektiv unauffällig. Der 12-Monats-Termin fand bei dieser Patientin nicht statt.

Eine Subgruppenanalyse der Patientinnen, welche unmittelbar nach ABCT einen hs-Troponin T-Wert von über 5,5ng/L aufwiesen, blieb ohne signifikante Ergebnisse.

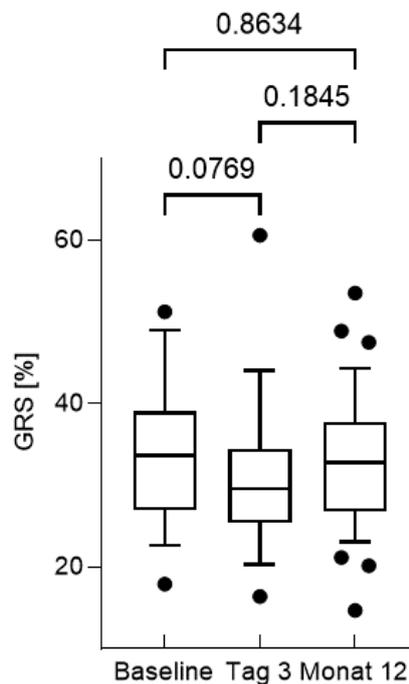
Ein Zusammenhang der Troponin-Werte mit *LVEF-Reduktion* oder *LVEF-Regenerierung* bestand nicht.

3.7 Deformierungsanalyse

3.7.1 Global Radial Strain

Bei 37 Patientinnen lagen zu allen drei Untersuchungszeitpunkten verwertbare GRS-Parameter vor (Abbildung 11). Während der Mittelwert des GRS [%] (Tabelle 12) vor Chemotherapie noch bei $33,71 \pm 8,0$ lag, fiel der Wert unmittelbar nach Abschluss der ABCT auf $30,86 \pm 7,7$ ab und stieg folgend wieder auf $32,98 \pm 8,2$ an. Keine der Differenzen erreichte das Signifikanzniveau von 5%.

Abbildung 11: GRS vor und nach ABCT



Im Gesamtkollektiv wiesen zum zweiten Untersuchungstermin 13 von 40 Patientinnen einen deutlich reduzierten GRS (-15%) im Vergleich zur Voruntersuchung auf. Zwischen diesen Patientinnen und dem restlichen Kollektiv konnten keine signifikanten Differenzen in Bezug auf LVEF sowie die Entwicklung der LVEF festgestellt werden.

Die GRS-Werte der verschiedenen Untersuchungszeitpunkte korrelierten miteinander sowie mit der LVEF des jeweiligen Termins. Darüber hinaus konnte ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen dem *Strain* sowie der LVEF zu den anderen Visiten dargestellt werden, so etwa zwischen GRS zu Visite 2 und LVEF zu Visite 3 ($r=0,401$; $p<0,01$). Die Korrelation des GRS oder dessen Differenzen mit der LVEF-Reduktion bzw. der LVEF-Regenerierung ergab hingegen keine signifikanten Ergebnisse.

Tabelle 12: Strain-Mittelwerte vor und nach ABCT

	n=	Baseline	Tag 3 nach ABCT	Monat 12 nach ABCT
Radial Strain (%)	37	33,71 ± 8,0	30,86 ± 7,7	32,98 ± 8,2
Circumferential Strain (%)	41	-20,5 ± 3,0	-19,76 ± 2,8	-20,13 ± 2,9
Longitudinal Strain (%)	40	-13,77 ± 2,6	-12,11 ± 2,8	-11,89 ± 2,8

3.7.2 Global Circumferential Strain

Der GCS [%] zeigte, als einziger der untersuchten *Strain*-Parameter, keine signifikante Veränderung des Mittelwertes; dieser lag über alle drei Untersuchungszeitpunkte im Bereich um -20.

Sieben von 49 Patientinnen zeichneten sich durch einen deutlich verminderten GCS (-15%) während der zweiten Visite aus, wobei auch in dieser Subgruppe keine vom Gesamtkollektiv abweichende Entwicklung der LVEF beobachtet werden konnte.

Die erhobenen GCS-Werte korrelierten intraindividuell untereinander sowie, genau wie schon für GRS beschrieben, mit der LVEF zu allen drei Zeitpunkten, wobei dieser Zusammenhang für GCS innerhalb der drei *Strain*-Parameter am stärksten ausgeprägt war. Der *Baseline*-GCS-Wert wies einen stärkeren Zusammenhang mit der LVEF nach 12 Monaten auf ($r=-0,56$, $p<0,001$) als der GCS unmittelbar nach Chemotherapie ($r=-0,42$, $p<0,001$). Die Bestimmtheitswerte beider Regressionen waren gering ($R^2=0,31$ und $R^2=0,18$). Ein Zusammenhang zwischen GCS-Differenzen und LVEF oder LVEF-Differenzen bestand nicht.

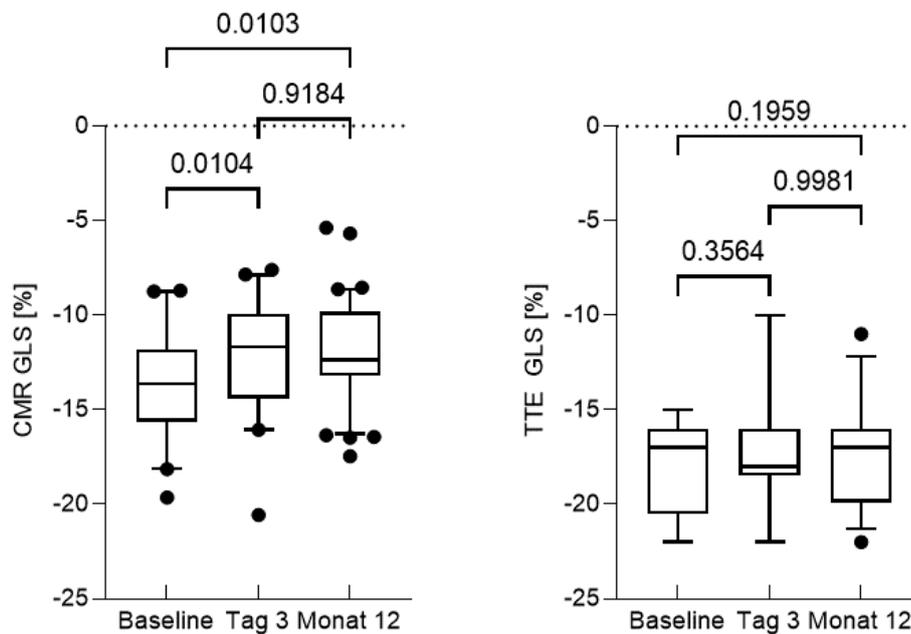
3.7.3 Global Longitudinal Strain

Bei 40 Patientinnen lagen zu jedem der 3 Untersuchungstermine verwendbare CMR-GLS-Werte vor (Abbildung 12). Der CMR-GLS [%] bei Erstvorstellung wich mit einem Mittelwert von $-13,77 \pm 2,6$ deutlich von dem in der Literatur (106) üblichen Referenzwert von -20 ab. Zur Untersuchung nach Ende der Chemotherapie reduzierte sich dieser Wert signifikant um 13,7% auf $-12,11 \pm 2,8$. Im Unterschied zu vorher genannten Parametern kam es beim GLS folgend nicht zu einer Regenerierung, sondern zu einer weiteren Abnahme. Die 12-Monatswerte lagen ebenfalls signifikant unter denen der ersten Untersuchung.

18 der 44 Patientinnen, bei denen beide Werte vorlagen, wiesen zur zweiten Visite eine starke Reduktion des GLS (-15% im Vergleich zu *Baseline*) auf. In dieser Gruppe waren die absolute (-4,24 vs. -6,07; $p<0,05$) sowie relative LVEF-Reduktion signifikant stärker ausgeprägt

(-6,62% vs. -9,45%, $p < 0,01$), in der Subgruppenanalyse konnten aber weder für die weitere Entwicklung der LVEF noch für Troponin oder Belastbarkeit signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen dargestellt werden.

Abbildung 12: GLS vor und nach ABCT



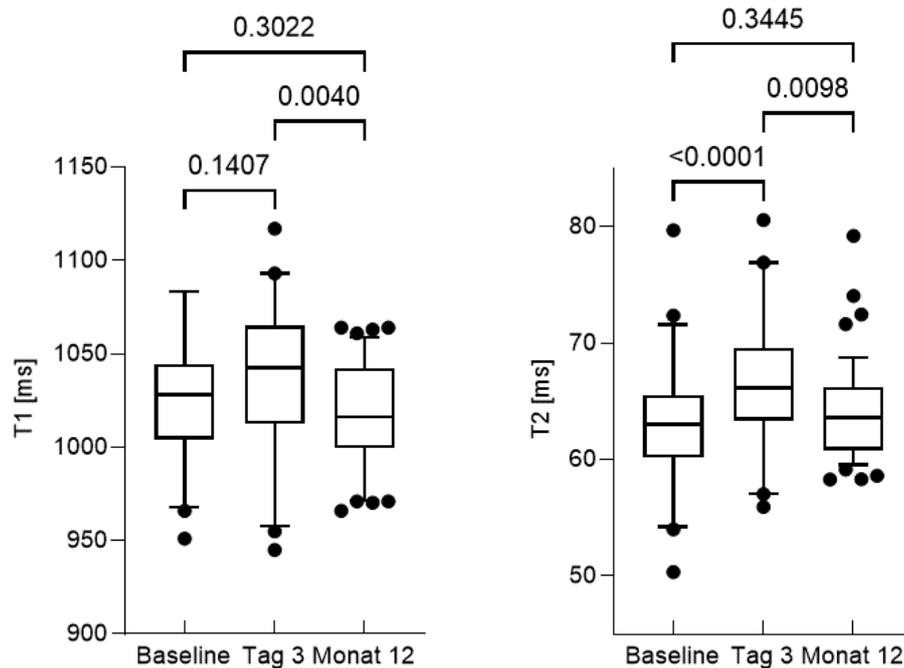
Zu Abbildung 12: Links: CMR-GLS ($n=40$), rechts: TTE-GLS ($n=13$)

Die beschriebene Reaktion des GLS ließ sich lediglich durch CMR, nicht aber mittels TTE detektieren, wobei auch lediglich bei 13 Patientinnen ein TTE-GLS zu allen drei Zeitpunkten vorlag. Die Mittelwerte des TTE-GLS [%] variierten über die drei Untersuchungszeitpunkte kaum und lagen bei $-18,22 \pm 2,4$, $-17,13 \pm 2,9$ und $-17,18 \pm 2,9$. Bei 3 der 21 Patientinnen, bei denen beide Werte vorlagen, ereignete sich eine TTE-GLS-Reduktion zwischen Visite 1 und 2 größer 15%; alle drei Patientinnen zeigten sich in den sonstigen Untersuchungen unauffällig.

Auffällig war, dass die TTE-GLS Werte unter den verschiedenen Terminen miteinander sowie teilweise mit TTE-LVEF, nicht aber mit CMR-GLS oder CMR-LVEF korrelierten.

3.8 Relaxometrie

Abbildung 13: T1- und T2-Zeiten vor und nach ABCT



Zu Abbildung 13: links: Globale T1-Zeit (n=42), rechts: Globale T2-Zeit (n=47)

3.8.1 T1-Mapping

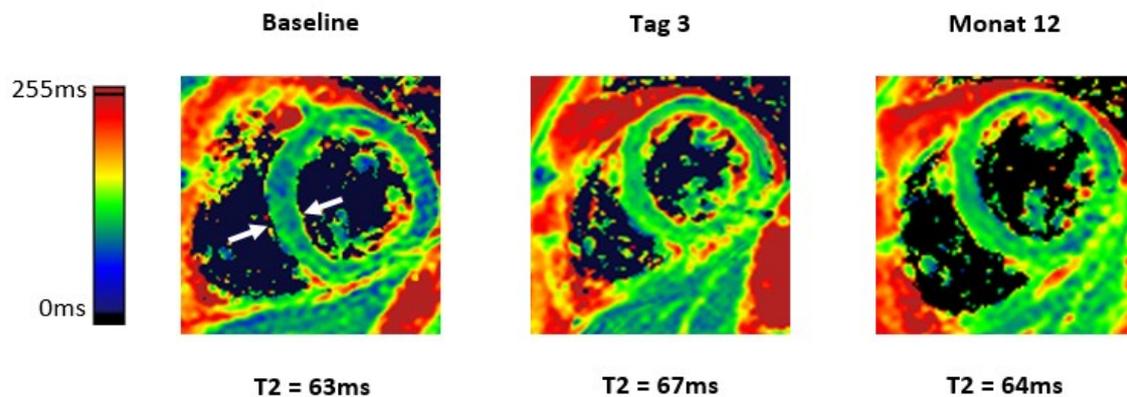
Bei 42 Patientinnen lagen zu allen 3 Untersuchungszeitpunkten T1-Werte vor (Abbildung 13, links). Bei der *Baseline*-Untersuchung lag der globale T1-Wert im Durchschnitt bei $1027 \pm 30,9$ und stieg nach ABCT auf $1038 \pm 37,8$ an, um folgend hochsignifikant unter das Ausgangsniveau ($1018 \pm 37,8$) abzufallen.

14 der 45 Patientinnen, bei denen beide Werte vorlagen, wiesen zu Tag 3 einen niedrigeren Wert (Gruppe 1), die restlichen 31 einen höheren Wert (Gruppe 2) als zur Eingangsuntersuchung auf. Beide Gruppen unterschieden sich weder bei dem Verhalten der LVEF noch in den Laborparametern. In Gruppe 1 fiel der prozentuale Anstieg der T2-Werte zwischen *Baseline* und Tag 3 signifikant stärker aus (+8,9%, Gruppe 2: +4,4%; $p < 0,05$). Eine negative Korrelation beider Prozentwerte erreichte für das Gesamtkollektiv nicht das Signifikanzniveau ($r = -0,29$; $p = 0,054$).

3.8.2 T2-Mapping

Bei 47 Patientinnen lagen zu allen 3 Untersuchungszeitpunkten T2-Werte vor (Abbildung 13, rechts). Die globalen T2-Werte lagen zur Erstvorstellung im Mittel bei $63,06 \pm 5,0$ und stiegen nach ABCT hochsignifikant auf $66,53 \pm 5,5$ an. Auf diesen Anstieg folgte eine ebenfalls hochsignifikante Reduktion auf $64,06 \pm 4,2$. Die T2-Werte zu Monat 12 waren damit noch oberhalb des Ausgangszustandes vor ABCT, unterschieden sich von diesem aber nicht signifikant. Beispielhafte T2-Maps zu den drei Zeitpunkten sind in Abbildung 14 dargestellt.

Abbildung 14: Farbkodierte T2-Maps



Zu Abbildung 14: T2-Maps zu verschiedenen Zeitpunkten. Die zentrale, runde Struktur entspricht dem Myokard des linken Ventrikels (beispielhaft durch weiße Pfeile markiert). Drei Tage nach ABCT stieg die globale T2-Zeit an, um nach 12 Monaten wieder abzufallen. Links: Skala der Farbkodierung. Quelle: Eigene Screenshots aus klinikinternem T2-Tool.

Sechs der 49 Patientinnen, bei denen beide Werte vorlagen, wiesen zu Tag 3 einen niedrigeren T2-Wert, 43 einen höheren Wert als zur Eingangsuntersuchung auf. Der Mittelwert der prozentualen Differenz zwischen beiden Terminen lag im Gesamtkollektiv bei +5,7%.

Für die folgende Subgruppenanalyse wurde erneut nur Patientinnen eingeschlossen, welche sowohl LVEF-Werte als auch T2-Zeiten zu allen drei Terminen aufwiesen. Jene Patientinnen, welche einen stärkeren Anstieg als 5,7% verzeichneten (Subgruppe 2, Tabelle 13), wiesen vor und nach ABCT eine (hoch-)signifikant geringere T2-Zeit, eine bessere LVEF-Regenerierung (+2,5% vs. +0,9%, nicht signifikant) sowie eine signifikant geringere LVEF-Differenz auf (-4,8% vs. -7,6%; $p < 0,05$). Die bereits in Abschnitt 3.8.1 genannte Beobachtung, dass Patientinnen mit höheren T1-Werten nach ABCT niedrigere T2-Werte aufwiesen, zeigte sich auch in dieser, umgekehrten Analyse signifikant. Eine negative Korrelation beider Werte war knapp nicht signifikant ($p = 0,054$). In den *Strain*- oder Labor-Analysen unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant.

Tabelle 13: Charakteristika der Subgruppen (T2-Differenz <5,7% vs. >5,7%)

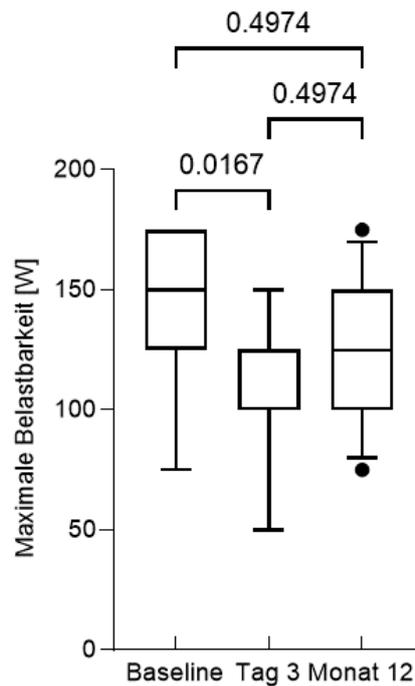
	Gruppe 1 n= 24	Gruppe 2 n= 21	
Demografie			
Alter	45,50 ± 9,8	45,10 ± 10,3	ns
BMI (kg/m ²)	25,05 ± 3,2	23,71 ± 3,6	ns
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)			
Baseline	64,18 ± 3,5	63,45 ± 3,3	ns
Tag 3	58,78 ± 3,6	59,10 ± 3,0	ns
Monat 12	59,29 ± 3,9	60,73 ± 3,6	ns
LVEF-Reduktion (Baseline vs. Tag 3)	-5,39 (-8,4%)	-4,53 (-7,1%)	ns
LVEF-Regenerierung (Tag 3 vs. Monat 12)	+0,5 (+0,9%)	+1,44 (+2,5%)	ns
LVEF-Differenz (Baseline vs. Monat 12)	-4,89 (-7,6%)	-3,09 (-4,8%)	p < 0,05
Relaxometrie: T2-Zeit (ms)			
Baseline	64,86 ± 4,7	60,82 ± 4,7	p < 0,01
Tag 3	65,31 ± 5,3	67,53 ± 5,5	ns
Monat 12	64,89 ± 4,1	62,50 ± 3,5	p < 0,05
Baseline vs. Tag 3	+0,45 (+0,6%)	+7,0 (+11,0%)	p < 0,01
Tag 3 vs. Monat 12	-0,43 (-0,2%)	-4,92 (-6,8%)	p < 0,01
Baseline vs. Monat 12	+0,03 (+0,3%)	+2,03 (+3,8%)	ns
Relaxometrie: T1-Zeit (ms)			
	n=21	n=21	
Baseline	1026 ± 29	1029 ± 33	ns
Tag 3	1054 ± 31	1023 ± 38	p < 0,01
Monat 12	1027 ± 26	1009 ± 31	p < 0,05
Baseline vs. Tag 3	+28 (+2,8%)	-6 (-0,6%)	p < 0,01
Tag 3 vs. Monat 12	-27 (-2,4%)	-14 (-1,3%)	ns
Baseline vs. Monat 12	+1 (+0,2%)	-20 (-1,9%)	ns

Die T2-Werte sowie deren Differenzen korrelierten nicht mit LVEF-Reduktion oder LVEF-Regenerierung. Der T2-Wert nach 12 Monaten korrelierte hochsignifikant negativ mit der LVEF zum selben Termin ($r=-0,358$; $p<0,01$) sowie signifikant negativ mit der LVEF-Differenz ($r=-0,302$; $p<0,05$). Ein Zusammenhang der T2-Werte mit den Anthrazyklin-Dosen konnte nicht nachgewiesen werden.

3.9 Teilkollektiv-Betrachtung: Fahrradergometrie

Von lediglich 11 Patientinnen lagen fahradergometrische Daten zu allen 3 Zeitpunkten vor (Abbildung 15). Aufgrund der quantitativen Datenqualität erfolgt die Betrachtung getrennt von der des Gesamtkollektivs.

Abbildung 15: Maximale Belastbarkeit vor und nach ABCT



Die maximale Belastbarkeit lag vor ABCT bei $143,2 \pm 33,7$ [Watt] und reduzierte sich hochsignifikant auf $115,9 \pm 28,0$ unmittelbar nach Ende der ABCT. Nach 12 Monaten lag sie mit $129,5 \pm 29,2$ wieder über Termin 2, aber unter dem Ausgangswert vor ABCT; beide Differenzen waren nicht signifikant.

Von 19 Patientinnen lagen Fahrradergometrische Daten zu *Baseline* und Monat 12 nach ABCT vor. Neun dieser Patientinnen wiesen 12 Monate nach ABCT wieder mindestens dieselbe maximale Belastbarkeit wie zuvor auf (=Subgruppe 1), 10 blieben unter diesem Wert (Subgruppe 2). Beide Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich der LVEF, den Verformungsparametern oder in der Gewebecharakterisierung zu einem der Untersuchungszeitpunkte. Der Mittelwert der LVEF-Regenerierung lag in Subgruppe 1 signifikant über dem von Subgruppe 2 ($+5,84\%$ vs. $-0,75\%$, $p < 0,05$).

Zur Darstellung von Zusammenhängen mittels einer Regression war das Kollektiv zu klein; signifikante Zusammenhänge waren stets auf einzelne Ausreißer zurückzuführen.

3.10 Verknüpfung diagnostischer Parameter und klinischer Symptomatik

Es lag, abgesehen von der zeitlichen Koinzidenz, kein klarer Zusammenhang zwischen CMR-, Labor-, oder Echo-Parametern und der vorübergehenden klinischen Symptomatik der Patientinnen (Absatz 3.2) vor.

Die Patientinnen mit Brustschmerz, Palpitationen und/oder Synkopen (n=8; vergleiche Tabelle 9, Seite 43) unterschieden sich nicht bezüglich LVEF-Entwicklung, *Strain*, Relaxometrie oder Laboranalysen signifikant von den klinisch unauffälligen Patientinnen (n=45).

Auch bei den 21 Patientinnen, welche zum zweiten Untersuchungstermin Herzinsuffizienz-Symptome der Schwere NYHA II oder III angaben, lagen bezüglich absoluter LVEF, *Strain*, Relaxometrie oder Laboranalysen zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zu den klinisch unauffälligen Patientinnen (n=26) vor. Die maximale, fahrradergometrische Belastbarkeit war in dieser Gruppe signifikant geringer.

Bei den 11 Patientinnen, bei denen die Fahrradergometrie zu allen 3 Zeitpunkten vorlag, wies die maximale Belastbarkeit deutliche Parallelen sowohl zur LVEF-, aber auch der Entwicklung anderer untersuchter Parameter auf. Darüber hinaus ereignete sich, wie in der Subgruppenanalyse in Abschnitt 3.9 dargestellt, die LVEF-Regenerierung bei den Patientinnen mit einer vollständig regenerierten Belastbarkeit signifikant stärker als bei den Patientinnen, welche auch 12 Monate nach ABCT nicht ihre herkömmliche Belastbarkeit erreichten.

3.11 Mögliche Einflussgrößen

3.11.1 Alter

Das durchschnittliche Alter im Gesamtkollektiv betrug 45,38 Jahre. 17 (32%) der Patientinnen waren zwischen 50-59 Jahre, drei (6%) 60 Jahre oder älter.

Für die nächste Analyse folgte eine binäre Unterteilung des Kollektivs in zwei Subgruppen, wobei die Patientinnen von Gruppe 1 (n=27) jünger als 50 Jahre, Gruppe 2 (n=19) 50 Jahre oder älter waren (Tabelle 14). Voraussetzung zum Einschluss in eine der Gruppe war erneut das Vorliegen von CMR-Daten zu allen 3 Zeitpunkten.

Gruppe 2 wies signifikant höhere LVEF-Werte zur *Baseline*- und 3-Tages-Visite auf. Die LVEF-Regenerierung fiel im älteren Kollektiv schwächer aus und die resultierende LVEF-Differenz war größer, wobei in beiden Fällen das Signifikanzniveau nicht erreicht wurde.

Bei den älteren Patientinnen lagen in der Eingangsuntersuchung hochsignifikant höhere globale T2-Zeiten vor. In Gruppe 1 fiel der Anstieg der T2-Werte nach ABCT höher aus, wobei auch hier knapp keine Signifikanz vorlag ($p=0,067$).

Tabelle 14: Charakteristika der Subgruppen (Alter <50 vs. ≥50 Jahre)

	Gruppe 1 n= 27	Gruppe 2 n= 19	
Demografie			
Alter	38,81 ± 7,0	54,89 ± 4,6	p < 0,01
BMI (kg/m ²)	24,40 ± 3,3	24,76 ± 3,6	ns
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)			
Baseline	62,87 ± 2,9	65,28 ± 3,5	p < 0,05
Tag 3	57,89 ± 3,0	60,30 ± 3,2	p < 0,05
Monat 12	59,19 ± 3,6	60,77 ± 4,2	ns
LVEF-Reduktion (Baseline vs. Tag 3)	-5,00 (-7,9%)	-5,0 (-7,6%)	ns
LVEF-Regenerierung (Tag 3 vs. Monat 12)	+1,30 (+2,4%)	+0,46 (+0,8%)	ns
LVEF-Differenz (Baseline vs. Monat 12)	-3,68 (-5,8%)	-4,51 (-6,9%)	ns
Relaxometrie: T2-Zeit (ms)			
Baseline	60,84 ± 4,1	66,1 ± 4,8	p < 0,01
Tag 3	65,29 ± 4,7	68,41 ± 6,3	ns
Monat 12	63,76 ± 3,6	64,34 ± 5,0	ns
Baseline vs. Tag 3	+4,44 (+7,4%)	+2,31 (+3,6%)	ns
Tag 3 vs. Monat 12	-1,53 (-2,0%)	-4,07 (-5,3%)	ns
Baseline vs. Monat 12	+2,91 (+5,1%)	-1,76 (-2,5%)	p < 0,01

Das Alter korrelierte im Gesamtkollektiv hochsignifikant mit den T2-Werten zur Ausgangsuntersuchung ($r=0,41$; $p<0,01$), nicht aber mit denen der Folgeuntersuchungen.

Darüber hinaus korrelierte das Alter negativ, allerdings knapp nicht signifikant, mit der LVEF-Regenerierung ($r= -0,23$, $p=0,059$; einseitig) sowie signifikant mit der LVEF-Differenz ($r=-0,25$, $p<0,05$; einseitig), nicht aber mit der LVEF-Reduktion.

Ein Zusammenhang des Alters zur vorübergehenden klinischen Symptomatik oder den absoluten LVEF-, *Strain*-, T1- oder Laborwerten wurde nicht beobachtet.

3.11.2 Dosis der Anthrazykline

Alle Patientinnen erhielten das Anthrazyklin Epirubicin. Die mittlere Dosis lag bei $352,04 \pm 13,3$ mg/m² und variierte bei standardisierter Therapie damit kaum.

Ein Einfluss der Anthrazyklin-Dosis auf die LVEF oder deren Entwicklung sowie auf Laborparameter, *Mapping*- oder *Strain*-Werte konnte weder durch Subgruppenanalysen (Grenzwert war die Median-Dosis), noch durch Korrelationen dargestellt werden. Ein Zusammenhang zur klinischen Präsentation der Patientinnen bestand ebenfalls nicht.

3.11.3 Molekularbiologische Therapie

Neun der 53 Patientinnen erhielten eine molekularbiologische Therapie in Form von Trastuzumab und/oder Pertuzumab.

Für die Subgruppenanalyse wurden erneut nur jene Patientinnen eingeschlossen, welche über einen CMR-LVEF-Wert zu allen drei Zeitpunkten verfügten. 9 Patientinnen waren der Trastuzumab-positiven, 37 der Trastuzumab-negativen Gruppe zuzuordnen.

Die LVEF zur Eingangsuntersuchung lag in der Trastuzumab-negativen Gruppe signifikant tiefer als in der Trastuzumab-positiven (63,37 vs. 65,91; $p < 0,05$). Bei beiden anderen Untersuchungen ergab sich hinsichtlich der LVEF keine signifikante Differenz, ebenso nicht in den übrigen CMR- oder laborchemischen Analysen.

Ein Zusammenhang der molekularbiologischen Therapie zur klinischen Präsentation der Patientinnen bestand nicht.

Die weiter oben dargestellten charakteristischen und teils (hoch-)signifikanten Verläufe von CMR-LVEF, hs-Troponin T, T1- und T2-Zeiten blieben auch bei Ausschluss der 9 Patientinnen ohne Überschreiten der jeweiligen Signifikanzniveaus erhalten. Insgesamt wurde kein Einfluss der molekularbiologischen Therapie auf die myokardiale Reaktion der Patientinnen detektiert.

3.11.4 Bestrahlung

36 der 53 Patientinnen erhielten eine zusätzliche Strahlentherapie. Die Strahlendosis lag bei standardisiertem Therapiekonzept bei $50,82 \pm 4,0$ Gy. Dabei handelt es sich nicht um die kardiale, sondern um die insgesamt verabreichte Strahlendosis.

Über 80% der Patientinnen erhielten eine Gesamtdosis zwischen 50,05 und 51,3 Gy, weshalb auf Dosis-Korrelationen verzichtet wurde.

Für eine Subgruppenanalyse wurden erneut nur jene Patientinnen eingeschlossen, welche über einen CMR-LVEF-Wert zu allen drei Zeitpunkten verfügten. 29 Patientinnen waren der Strahlentherapie-positiven, 17 der Strahlentherapie-negativen Gruppe zuzuordnen. Zwischen beiden Gruppen ergaben sich keine signifikanten Differenzen in einem der untersuchten Parameter.

Auch nach Aufteilung des Gesamtkollektivs nach Seite der bestrahlten Brust konnten bei keinem der Parameter signifikante Unterschiede zwischen der links- und der rechtsseitig-bestrahlten Patientengruppe festgestellt werden.

Insgesamt wurde damit keinerlei Einfluss der Strahlentherapie auf die klinische Präsentation, die Entwicklung oder den Verlauf der Kardiotoxizität oder auf einen der erhobenen Parameter beobachtet.

3.11.5 Raucherstatus

Rauchen war der einzige nennenswerte Risikofaktor innerhalb des Studienkollektivs. Von den 53 Studienteilnehmerinnen rauchten 9 (17%) aktuell, 3 (6%) gaben an früher geraucht zu haben. Die 9 Patientinnen wiesen zur *Baseline*-Untersuchung signifikant höhere T1- und T2-Zeiten auf, unterschieden sich allerdings weder hinsichtlich der LVEF sowie deren Entwicklung, Labor- oder anderen CMR-Parametern signifikant voneinander.

Für eine Beeinflussung der Ergebnisse aufgrund des Raucherstatus der neun Patientinnen gab es keine Hinweise.

3.12 Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt können aufgrund der dargestellten Ergebnisse vier zusammenfassende Aussagen getroffen werden:

1. Ausbleiben von CTRCD

Keine einzige der jungen, kardial nicht vorerkrankten Patientinnen der ANKE-Studie entwickelte eine CTRCD nach Definition der ESC.

2. Auftreten von Kardiotoxizität außerhalb der Definition von CTRCD

Jede einzelne Patientin zeigte nach Abschluss der ABCT eine im Vergleich zur Ausgangslage eingeschränkte systolische Funktion, welche sich bei keiner einzigen Patientin in den folgenden 12 Monaten wieder vollständig regenerierte. Fast die Hälfte der Patientinnen beschrieb eine eingeschränkte Belastbarkeit oder vorübergehende Beschwerden nach ABCT.

3. Kardiotoxizität spiegelte sich in verschiedenen Parametern wider

Der Myokardschaden nach ABCT ließ sich neben CMR-Volumetrie sowohl durch laborchemische Parameter als auch durch relaxometrische Verfahren darstellen. Die signifikantesten Reaktionen zeigten CMR-LVEF (bzw. CMR-LVESvi), T2-Zeit und hs-Troponin T (Tabelle 15).

4. Kein prädiktiver Wert von Frühmarkern der Kardiotoxizität für die LVEF 12 Monate nach ABCT

Es gab keinen Prädiktor für eine stärkere myokardiale Reaktion oder eine bessere Regenerierung im Rahmen der Kardiotoxizität.

Tabelle 15: Prozentuale Veränderung verschiedener Parameter nach ABCT

	n=	Baseline vs. Tag 3	Tag 3 vs. Monat 12	Baseline vs. Monat 12
Linksventrikuläre Volumina und Funktion				
LVEF	46	-7,7%***	+1,7%	-6,3%***
LVEDVi	46	+2,0%	+2,6%	+3,7%
LVESVi	46	+17,3%***	-0,5%	+14,9%***
SVi	46	-6,4%**	+5,1%	-3,0%
TTE-LVEF	36	-1,4%	-0,8%	-2,2%
Laborchemische Parameter				
NT-proBNP	33	+72,9%	+95,1%	+129,3%
hs-Troponin T	31	+105,3%***	-27,2%***	+34,9%**
Verformungsparameter				
Global Radial Strain	37	-5,8%	+9,6%	+0,8%
Global Circumferential Strain	41	-1,9%	+2,9%	-0,3%
Global Longitudinal Strain	40	-9,7%*	+2,1%	-10,4%*
Relaxometrie				
T1-Zeit	42	+1,6%	-2,0%**	-0,8%
T2-Zeit	46	+5,8%***	-3,4%**	+2,0%

Legende: * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$.

4. Diskussion

4.1 Stichprobe und Studiendesign

4.1.1 Studiengröße und Beobachtungszeitraum

Insgesamt wurden 53 Patientinnen, die allesamt Anthrazykline erhielten, eingeschlossen und vor sowie bis 12 Monate nach Ende der ABCT mittels CMR, Echo und laborchemischen Analysen untersucht.

Damit liegt die ANKE-Studie, verglichen mit der Kollektivgröße anderer Publikationen mit Fokus auf myokardiale Analyse durch CMR, im Spitzenfeld. Im Kollektiv von Jordan et al. (107) erhielten 37 Patienten/-innen Anthrazykline, Lustberg et al. (90) schlossen 29 Brustkrebspatientinnen mit ABCT ein. Beide Studien konzentrierten sich auf kardiale Veränderungen während der

Anthrazyklin-Therapie, während die Folgeuntersuchungen der ANKE-Studie nach abgeschlossener ABCT stattfanden.

Der Studienaufbau der ANKE-Studie ähnelt der Arbeit von Houbois et al. aus dem Jahr 2021 (14), wobei diese mit insgesamt 125 Brustkrebspatientinnen auch deutlich aus der übrigen Literatur hervorsticht.

In noch größeren Studien zur Früherkennung von Kardiotoxizität (19, 49) wurden zumeist echokardio- und keine magnetresonanztomographischen Untersuchungen durchgeführt sowie Patienten/-innen mit verschiedenen Grunderkrankungen und Chemotherapie-Regimen eingeschlossen.

Insgesamt beobachtete die ANKE-Studie durch den Fokus auf Brustkrebspatientinnen mit Anthrazyklin-Therapie ein spezifisches, im klinischen Alltag aber stark vertretenes Patientenkollektiv. Unter Hinzunahme des für eine CMR-Studie großen Stichprobenumfangs ist dies als klare Stärke zu bewerten. Lediglich die Fallzahl von Houbois et al. (14) ist bei ähnlichem Versuchsaufbau deutlich größer, unterscheidet sich aber, wie im Folgenden dargestellt, hinsichtlich der Stichproben-Charakteristika deutlich von der ANKE-Studie.

4.1.2 Geringes Risikoprofil: Alleinstellungsmerkmal der ANKE-Studie

Die in der ANKE-Studie eingeschlossenen Patientinnen wiesen keinerlei kardiovaskuläre Vorerkrankungen und, abgesehen vom Raucherstatus von 9 Patientinnen (17%), auch keinerlei kardiovaskuläre Risikofaktoren auf. Das durchschnittliche Alter lag bei 45,38 Jahren. Nach ESC-Kriterien (108) wiesen 52 Patientinnen das geringstmögliche kardiale 10-Jahres-Risiko (<50 Jahre: <2,5%, >50 Jahre <5%) auf, lediglich eine ältere Patientin lag mit dem Risiko zwischen 5-10%. Aufgrund dessen kann von einem Niedrigrisiko-Kollektiv gesprochen werden.

In der oben genannten Studie von Houbois et al. (14) war das Durchschnittsalter höher (50,9 Jahre) und es lagen sowohl kardiovaskuläre Risikofaktoren als auch kardiovaskuläre Vorerkrankungen vor. 14% der Patientinnen wiesen etwa eine Hypercholesterinämie, 10% einen arteriellen Hypertonus auf. 5% der Patientinnen nahmen eine kardiale Medikation ein. Bei Lustberg et al. (90) lag das mittlere Alter bei 54 Jahren; 45% der Patientinnen waren mit einem arteriellen Hypertonus bereits kardiovaskulär vorerkrankt.

Die genannten kardiovaskulären Risikofaktoren erhöhen, genau wie ein höheres Alter, das Risiko für CTRCD (3). Um den Effekt der ABCT aber von äußeren Risikofaktoren oder Begleiterkrankungen unverfälscht bewerten zu können, bedarf es eines möglichst jungen und wenig risikobehafteten Kollektivs. Das Kollektiv der ANKE-Studie ist deutlich jünger als das der

beiden vorgestellten Studien, aber auch jünger als bei allen anderen Publikationen zu dieser Thematik.

Alter und Risikokonstellation der untersuchten Patientinnen stellen somit ein Alleinstellungsmerkmal der ANKE-Studie dar.

4.1.3 Stattgehabte onkologische Therapie

Alle eingeschlossenen Patientinnen erhielten eine aus Epirubicin, Cyclophosphamid und Paclitaxel bestehende Chemotherapie. Teilweise wurde ergänzend Trastuzumab/Pertuzumab (17%), Carboplatin (19%) oder eine Strahlentherapie (68%) verabreicht (Abschnitt 3.1.2). Für jeden einzelnen dieser Therapiebestandteile ist eine Kardiotoxizität beschrieben, wobei dem Anthrazyklin die größte kardiotoxische Potenz zugeschrieben wird (3). Der Fokus der Untersuchungen lag auf der Wirkung des Anthrazyklins Epirubicin.

Auch andere Studien beschreiben, da eine Monotherapie mit einem Anthrazyklin unüblich ist (6), letztlich stets die kumulative Kardiotoxizität mehrere Krebstherapien. Cardinale et al. exkludierten alle Patienten/-innen mit Trastuzumab-Therapie (19), Houbois et al. inkludierten ausschließlich Trastuzumab-positive Patientinnen (14). In dieser Arbeit wurden die 9 Patientinnen mit molekularbiologischer Therapie nicht exkludiert, allerdings in Abschnitt 3.11.3 separat betrachtet, wobei ein signifikanter Einfluss der molekularbiologischen Therapie auf die erhobenen Parameter weitestgehend ausgeschlossen werden konnte. Um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die molekularbiologische Therapie vollständig zu vermeiden, hätten HER2-positive Patientinnen durch dahingehende Studienkriterien exkludiert werden können.

Bezüglich des Anteils an Bestrahlungs-positiven Patientinnen ähnelt das Kollektiv der ANKE-Studie dem Brustkrebs-Kollektiv anderer Arbeiten (49).

Bei Houbois et al. (14) erfolgte die Chemotherapie mit verschiedenen Anthrazyklinen, wobei später in Epirubicin-äquivalente Dosen (=EäD) umgerechnet wurde. In der Literatur liegen dazu teils verschiedene Umrechnungswerte vor, allgemeingültige Umrechnungsfaktoren sind noch Bestandteil aktueller Diskussion (109, 3). Dieser potenziell fehleranfällige Umrechnungs-Schritt konnte, da in unserer Studie alle Patientinnen Epirubicin erhielten, umgangen werden, was als Stärke zu bewerten ist.

Das verabreichte Epirubicin weist ein im Vergleich zu anderen Anthrazyklinen geringeres Risiko für Kardiotoxizität auf: Laut ESC liegt das Risiko bei einer Kumulativdosis von $900\text{mg}/\text{m}^2$ bei 5% (3). In unserem Kollektiv wurde mit im Mittel $352,04\text{mg}/\text{m}^2$ weniger als die Hälfte dieser Dosierung verabreicht, womit es sich auch bezüglich der Dosierung um ein Niedrigrisiko-Kollektiv

handelt. Dennoch ist die im Kollektiv der ANKE-Studie verabreichte Anthrazyklin-Dosis mit der Dosis anderer Studien (Lustberg (90): 390mg/m² EäD, Houbois (14): 307mg/m² EäD) vergleichbar.

Die Dosierung von Epirubicin variierte zwischen den Patientinnen der ANKE-Studie kaum, wodurch, wie in Abschnitt 3.1.2 dargestellt, ein weiterer möglicher Einflussfaktor eliminiert werden konnte.

4.1.4 Drop-outs

69 Patientinnen wurden initial eingeschlossen, wovon 10 aufgrund der in Abschnitt 3.1.3 beschriebenen Gründe wieder exkludiert werden mussten. Dies entspricht mit 14% einem hohen Anteil, weshalb folgend die Gründe der *Drop-outs* und in Abschnitt 4.1.5 mögliche Optimierungsmaßnahmen genauer beleuchtet werden.

Weder die Exklusion der zwei Patientinnen, welche ihre Chemotherapie abbrachen bzw. diese nicht antraten, noch die der beiden Patientinnen mit neu aufgetretenen Kontraindikationen gegen die CMR-Untersuchung hätte durch Optimierung des Designs oder der Abläufe verhindert werden können. Eine der weggezogenen Patientinnen lebte fortan im Ausland, die andere im weit entfernten Inland. In beiden Fällen hätten weitere Untersuchungstermine einen hohen Aufwand, welchen die Patientinnen nicht zu erbringen bereit waren, nach sich gezogen. Eine aufgrund der Covid-19-Pandemie verängstigte Patientin stimmte den weiteren Untersuchungen aus Sorge vor einer Infektion nicht zu. Eine Patientin schied auf eigenen Wunsch aus der Studie aus, da die Brustkrebserkrankung metastasierend fortschritt. Eine fraglich kardiale Symptomatik wurde von dieser Patientin verneint.

In zwei Fällen der Exklusion wurden keine Gründe genannt. Die in Abschnitt 4.1.5 folgende Analyse bezieht sich ebenfalls auf diese beiden Patientinnen.

Das Alter der exkludierten Patientinnen entsprach mit $45,50 \pm 8,6$ Jahren etwa dem Alter des restlichen Kollektivs. Es gab keinerlei Hinweise darauf, dass die ausgeschlossenen Patientinnen bezüglich der untersuchten Parameter signifikant von denen des inkludierten Kollektivs abwichen. Von einer Verfälschung der Gesamtaussage durch den hohen Anteil an Exklusionen ist daher nicht auszugehen.

Sechs weitere Patientinnen, welche das Studienprotokoll zum Zeitpunkt der Analysen für diese Arbeit noch nicht vollständig durchlaufen hatten, wurden nicht von der Studie ausgeschlossen, allerdings für die finale Analyse nicht berücksichtigt. Das Alter der Patientinnen lag bei 46,33 Jahren. Sie unterschieden sich in keinem der bisher erhobenen Werte signifikant von den

analysierten Patientinnen, weshalb auch hier von keiner Verfälschung der Ergebnisse auszugehen ist.

4.1.5 Studienadhärenz

Ein Schwachpunkt der ANKE-Studie liegt in dem Fehlen einzelner Termine oder einzelner Untersuchungen innerhalb eines Termins. Um Verläufe adäquat abbilden zu können, musste stets die fallweise Exklusion der Patientinnen für den jeweiligen Parameter erfolgen, wodurch im Ergebnisteil die Fallzahlen und somit das beschriebene Kollektiv zwischen den verschiedenen Modalitäten teils leicht variiert. Dies reduziert die Validität der getroffenen Aussagen. Aufgrund dessen erfolgt eine genauere Analyse möglicher zugrundeliegenden Faktoren sowie ergriffener Maßnahmen zur Minimierung beider Schwachpunkte.

1. Fehlen einzelner Termine

53 Patientinnen hatten das Studienprotokoll zum Zeitpunkt der Analyse abgeschlossen. Bei ihnen fanden insgesamt 152 von 159 (95,6%) möglichen Terminen statt; 7 Studientermine fehlten für die Analyse.

Zwei Gründe für das Entfallen einzelner Termine konnten identifiziert werden: Eine mangelnde Bereitschaft der Patientinnen zur Teilnahme und eine, vor allem zu Beginn der Studie, suboptimale *Follow-Up*-Kommunikation seitens des ANKE-Teams.

Aufgrund von Rückmeldungen von Patientinnen kann angenommen werden, dass der zeitliche Umfang der Untersuchungen die Bereitschaft zur Teilnahme negativ beeinflusst haben könnte. Eine Optimierung der Abläufe am Untersuchungstag erfolgte nach erstmaliger Rückmeldung, wodurch die Abfolge der einzelnen Untersuchungen beschleunigt und die Gesamtdauer des Untersuchungstages reduziert werden konnte. Darüber hinaus wurde das standardisierte und umgehende Zusenden von Untersuchungsbefunden umgesetzt, um die Patientenzufriedenheit zu erhöhen.

Die Kommunikation und Vereinbarung weiterer Studientermine erfolgte zum Beginn der Studie nicht standardisiert, wodurch bei schlechter Erreichbarkeit der Patientinnen einzelne Termine versäumt wurden. Nach Identifikation der Fehlerquelle wurden den Patientinnen stets sowohl per E-Mail als auch telefonisch mögliche Untersuchungstermine angeboten. Zusätzlich konnte durch eine Steigerung der Studien-CMR-Kapazitäten im Jahr 2019 weiteren Ausfällen vorgebeugt werden.

Insgesamt zeigten die etablierten Maßnahmen Wirkung: Während bei den ersten 20 eingeschlossenen Patientinnen insgesamt 4 Termine fehlten (7%), wurden bei den 20 zuletzt inkludierten Teilnehmerinnen alle 60 Studientermine wie geplant durchgeführt. Eine frühere Umsetzung hätte das Problem der Datenstruktur abmildern können.

2. Fehlen einzelner Befunde innerhalb eines Termins

Auch bei Stattfinden der geplanten Termine lagen teilweise die zu erhebenden Parameter nicht vollständig vor.

Ebenfalls konnten zwei Gründe identifiziert werden: Zum einen mussten teilweise einzelne CMR-Parameter (wie T1- und T2-Zeiten) aufgrund der Bildqualität oder wegen Atemartefakten ausgeschlossen werden. Zum anderen wurden die benötigten Untersuchungen zum Teil nicht durchgeführt. Zweiteres betraf vor allem das TTE, die laborchemischen Analysen und die Fahrradergometrie.

Auch hier konnte durch Standardisierung der Abläufe (wie etwa der Bereitstellung von Muster-Anforderungsscheinen), durch verbesserte Kommunikation sowie gesteigerte Präsenz des ANKE-Teams in der kardiologischen Ambulanz die Vollständigkeit der Untersuchungen über die Zeit kontinuierlich verbessert werden.

Während beispielsweise bei den ersten 20 eingeschlossenen Patientinnen noch 9 TTE-Untersuchungen trotz stattgefundener Visite fehlten (15%), fehlte diese bei den 20 zuletzt eingeschlossenen Patientinnen bei keiner einzigen.

Insgesamt handelt es sich bei dem Fehlen einzelner Werte um ein häufiges Problem klinischer Studien (110). Dieses Phänomen verstärkt sich, wenn sehr zeitaufwändige Untersuchungen (wie CMR oder Fahrradergometrie) involviert sind. Houbois et al. (14) beschreiben in ihrer Arbeit, dass 97,9% der per Studienprotokoll geplanten CMRs stattgefunden haben; auf eventuellen Ausschluss nicht verwertbarer Aufnahmen wird nicht eingegangen. Insgesamt ist die ANKE-Studie mit 152 verwertbaren von 159 möglichen CMRs (95,6%) bezüglich des Kernverfahrens CMR absolut vergleichbar.

Auch wenn das Fehlen einzelner Werte die Aussagekraft dieser Arbeit leicht schmälert, ist nicht von einer Verfälschung der Gesamtaussage durch die beiden beschriebenen Phänomene auszugehen. Welche Werte innerhalb einer Visite fehlten, unterlag dem Zufall. Die Patientinnen, welche einen Studientermin versäumten, verneinten eine kardiale Symptomatik als Grund für das Fernbleiben.

4.2 Ausbleiben von CTRCD

Keine einzige der 53 Patientinnen erfüllte die ESC-Kriterien der CTRCD.

In der Literatur wird, aufgrund einer großen Studie von Cardinale et al., von einem Auftreten von CTRCD bei Anthrazyklin-Therapie in 9% der Fälle ausgegangen (19). In der oben genannten Studie von Houbois et al. (14) liegt der Anteil von Patientinnen, deren LVEF um $\geq 10\%$ auf unter 55 fällt, sogar bei 26%.

Damit tritt CTRCD in der ANKE-Studie seltener als in den beiden genannten, aber auch seltener als in allen anderen vorliegenden Studien auf. Dies wirft die Frage nach möglichen Gründen auf:

1. War die Stichprobe zu klein?

Wie in Abschnitt 4.1.1 dargelegt, gehört die ANKE-Studie zu den größeren Studien der Thematik, wobei in allen anderen Studien Fälle von CTRCD beobachtet wurden.

Die Wahrscheinlichkeit, dass bei 53 Patientinnen und einer Prävalenz von 9% zufällig kein einziger CTRCD-Fall vorliegt, liegt lediglich bei 0,7%.

Die Annahme, dass eine zu kleine Stichprobe alleiniger Grund für das Ausbleiben von CTRCD war, kann somit verworfen werden.

2. War der Beobachtungszeitraum zu kurz?

Laut Cardinale et al. tritt CTRCD in 98% der Fälle innerhalb der ersten Jahres nach Abschluss der ABCT auf (19). Dies entspricht dem Beobachtungszeitraum der ANKE-Studie. Daher ist auch diese These nicht haltbar.

3. War die verabreichte Anthrazyklin-Dosis zu gering?

Die von Houbois et al. (14) und Cardinale et al. (19) beschriebenen Prävalenzen liegen, bei vergleichbaren Dosen, sehr hoch (Houbois: 28% bei $307\text{mg}/\text{m}^2$ EäD; Cardinale: 9% bei $359\text{mg}/\text{m}^2$ Doxorubicin, entspricht $512,9\text{mg}/\text{m}^2$ EäD bei Faktor 0,7 nach ESC-Positionspapier (3)).

Auch in anderen Studien wurde bei vergleichbarer Dosierung ein hoher Anteil an CTRCD beobachtet, weshalb eine zu geringe Anthrazyklin-Dosierung das Ausbleiben von CTRCD im Studienkollektiv nicht erklärt.

4. Trat aufgrund des Alters und der Risikokonstellation keine CTRCD auf?

Wie in Abschnitt 4.1.2 dargelegt, stellt die Kombination zwischen jungem Alter und geringer kardiovaskulärer Vorbelastung ein Alleinstellungsmerkmal des Kollektivs der ANKE-Studie dar.

Nach Ausschluss anderer möglicher Faktoren kann tatsächlich angenommen werden, dass aufgrund dieser in der Literatur einzigartigen Risikokonstellation keine CTRCD beobachtet wurde.

Dass höheres Alter und kardiovaskuläre Risikofaktoren die Auftretenswahrscheinlichkeit von CTRCD signifikant erhöhen, ist bekannt (3). In der vorliegenden Arbeit wurde allerdings erstmalig das vollständige Ausbleiben von CTRCD bei jungen, kardial nicht vorerkrankten Brustkrebspatientinnen nach Anthrazyklin-Therapie beschrieben.

Einige der Patientinnen verfehlten die CTRCD-Definition der ESC nur knapp, weshalb davon auszugehen ist, dass bei einer größeren Stichprobe durchaus Patientinnen auch definitionsgemäß eine CTRCD entwickeln würden. Ein Anstieg des Wertes auf die in der Literatur gängigen Prävalenzen bleibt aber unwahrscheinlich.

Gleichzeitig wies jede einzelne Patientin eine kardiale Reaktion auf die ABCT auf, ohne CTRCD zu entwickeln. Dieses zuvor nicht beschriebene Phänomen, welches die Frage aufwirft, ob die CTRCD das gesamte Spektrum von Chemotherapie-verbundener Kardiotoxizität adäquat abbildet, bedarf einer genaueren Betrachtung.

4.3 Kardiotoxizität außerhalb der Definition von CTRCD

Jede einzelne der untersuchten Patientinnen erfuhr eine Einschränkung der LVEF. Eine Vielzahl von multimodalen Parametern zeigten einen kardialen Schaden an. Fast die Hälfte der jungen Patientinnen klagte über neuauftretene (teils belastungsabhängige) Symptome, welche auf eine kardiale Beeinträchtigung zurückzuführen sein können. Dennoch wurde bei keiner einzigen Patientin eine kardiale Erkrankung in Form der CTRCD diagnostiziert.

Weitergehend kann festgehalten werden, dass weder die CTRCD noch die subklinische Kardiotoxizität (siehe Abschnitt 4.3.1) oder eine Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion das Phänomen adäquat beschreibt. Die im Gesamtkollektiv beobachtete kardiale Reaktion wird im Folgenden, in Anlehnung an die Definition der ESC, transiente leichte Krebstherapie-verbundene kardiale Dysfunktion (*transient mild Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction*; =tmCTRCD) genannt. Zuerst erfolgt die Diskussion der verschiedenen Parameter, später die genaue Definition des Phänomens (Abschnitt 4.9).

4.3.1 Klinische Präsentation

Ein Zusammenhang der in Abschnitt 3.2 geschilderten, vorübergehenden Symptome zur eingeschränkten systolischen linksventrikulären Funktion der Patientinnen kann angenommen werden. Symptome wie Kurzatmigkeit, Brustschmerz und Palpitationen sowie eine eingeschränkte maximale Belastbarkeit sind typisch kardial bedingte Symptome. Sie können allerdings, gerade in einer für den gesamten Körper belastenden Situation wie nach einer Chemotherapie, auch anderer Genese sein. Die betroffenen Patientinnen unterschieden sich hinsichtlich der kardialen Funktion nicht signifikant vom symptomnegativen Kollektiv. Gleichzeitig ist das Auftreten der Symptome (inklusive der eingeschränkten Belastbarkeit in der Fahrradergometrie) zeitlich klar mit den beschriebenen Veränderungen in den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten verbunden.

Insgesamt beobachteten wir eine sich bei jeder einzelnen Patientin ereignete Einschränkung der kardialen Funktion, wobei manche Patientinnen (45%) über damit assoziierbare Symptome klagten.

Damit ist die tmCTRCD von der in der Literatur gelegentlich bei Nichterfüllen der CTRCD-Definition angeführten subklinischen Kardiotoxizität (36) abzugrenzen. In Form von belastungsabhängigen Symptomen, transienten Palpitationen, Brustschmerzen oder gar Synkopen liegt, wenn auch nicht bei allen Patienten/-innen, durchaus ein klinisches Korrelat des myokardialen Schadens vor. Gerade vor dem Hintergrund des jungen Alters, der damit einhergehenden anspruchsvollen Lebensphase und der, abgesehen von der Grunderkrankung, sehr guten Verfassung der Patientinnen, darf diese Komponente nicht vernachlässigt werden, indem ausschließlich in CTRCD und subklinische Kardiotoxizität unterschieden wird.

Auch bei ersten Ansätzen zur genaueren Differenzierung der „subklinischen“ Kardiotoxizität, wie von López-Sendón et al. (49) beschrieben und in der Einleitung dieser Arbeit aufgefasst (Abschnitt 1.4.4), werden die beschriebenen, teils symptomatischen Patientinnen nicht adäquat erfasst.

Ein Jahr nach Abschluss der ABCT klagten nur noch 2 Patientinnen über weiterhin bestehende belastungsabhängige Kurzatmigkeit. In allen anderen Fällen (91%) war die Symptomatik transient. Über ein Abklingen der Symptome bei diesen beiden Patientinnen im weiteren Zeitverlauf kann spekuliert werden. Darüber hinaus zeigten auch weitere Parameter, so die T1-, T2- und der hs-Troponin T-Wert, eine signifikante Rückbildung. Der Begriff „transient“ scheint das Krankheitsbild insgesamt, vor allem in Abgrenzung zur Anthrazyklin-induzierten Herzinsuffizienz ohne Rückbildungstendenzen, adäquat zu beschreiben.

4.3.2 CMR-LVEF: Verlauf

Die LVEF-Reaktion (Abschnitt 3.4.1) der Patientinnen bestand aus LVEF-Reduktion (*Baseline* vs. Tag 3; -7,9%), LVEF-Regenerierung (Tag 3 vs. Monat 12; +1,7%) und resultierender LVEF-Differenz (*Baseline* vs. Monat 12; -6,3%). Dieser Kurvenverlauf der CMR-LVEF ist in der Literatur in ähnlicher Form vielfach beschrieben, so etwa von Cardinale et al. (19), wobei die Darstellung hier allerdings mittels Echokardiografie erfolgte und sich auf CTRCD-positive Patienten/-innen bezog.

Die im Kollektiv beobachtete Reduktion der LVEF bei jeder einzelnen Patientin wurde hingegen bisher in dieser Form nicht beschrieben. Die beschriebenen Patientinnen bewegen sich nach abgeschlossener ABCT bezüglich ihrer kardialen Funktion in einem zuvor nicht genau benannten Spektrum zwischen „gesund“ und CTRCD. Diesem Kollektiv soll mit dem Arbeitsbegriff der tmCTRCD begegnet werden. In Abgrenzung zur hochgradig funktionsgestörten CTRCD-Definition der ESC, wird das in Abschnitt 4.3.1 hergeleitete „transient“ zusätzlich durch „leicht“ (englisch: „mild“) ergänzt.

Laut Cardinale et al. (36) ist genau diese, dort allerdings als „subklinisch“ beschriebene, Kardiotoxizität mit später Einschränkung der systolischen Funktion sowie einem *Remodeling* der Herzgeometrie verbunden.

Es ist davon auszugehen, dass bei einem derart jungen Patientenkollektiv eine Kontraktilitätsstörung des beobachteten Ausmaßes früher oder später zu klinischen Einschränkungen führen wird. Fast die Hälfte der Patientinnen der ANKE-Studie klagte bereits über vorübergehende Symptome. Eine zentrale Frage, welche unbedingt weitergehend behandelt werden sollte, lautet, wie sich die linksventrikuläre Funktion bei tmCTRCD über den Beobachtungszeitraum der ANKE-Studie hinaus verhält. 3 Szenarien können diskutiert werden:

1. Weitere Erholung der LVEF

Laut Cardinale et al. (19) erfolgt eine eventuelle Erholung der systolischen Funktion bei CTRCD unter kardioprotektiver Therapie innerhalb von 8 ± 5 Monaten nach Abschluss der Chemotherapie. Diese Erholung ist damit mit der LVEF-Regenerierung CTRCD-negativer Patientinnen dieser Studie vergleichbar.

Auch Cardinale et al. (19) registrierten für die CTRCD-negativen Patienten/-innen eine geringere LVEF (61 ± 4 vs. 64 ± 4) zum Ende des Beobachtungszeitraumes (im Median 5,2 Jahre), wobei dieses Kollektiv (bei Fokus auf CTRCD) keine weitere Aufmerksamkeit erfuhr. Eine spannende Forschungsfrage wäre, einer eventuell langsam ablaufenden

weiteren Regenerierung dieser CTRCD-negativen Patientinnen innerhalb mehrerer Jahre nach Abschluss der ABCT nachzugehen.

2. Persistenz der reduzierten LVEF

In diesem Szenario haben die Patientinnen die Brustkrebs-Erkrankung überlebt, allerdings eine (nach 12 Monaten größtenteils subklinische) persistierende Einschränkung der linksventrikulären Funktion davongetragen. Die klinische Relevanz dessen wäre nach Jahren zu überprüfen. Die Prävalenz der Herzinsuffizienz liegt für 80- bis 84-Jährige bei 24,3% (111). Auch Patientinnen mit überstandener Brustkrebserkrankung werden in diese Gruppe fallen. Dass die Erkrankung bei einem vorgeschädigten Myokard häufiger, früher sowie heftiger auftritt, ist anzunehmen.

3. Auftreten später CTRCD

Dieses Szenario beinhaltet eine späte Verschlechterung der LVEF und ähnelt dem vorherigen Punkt. Hier greifen Diagnosealgorithmen der späten Kardiotoxizität.

Das erstgenannte Szenario würde den bisher primär auf die Symptomatik bezogenen transienten Charakter der tmCTRCD belegen, die beiden letztgenannten Szenarien die klinische Relevanz der tmCTRCD unterstreichen.

4.3.3 Diskrepanz zwischen CMR- und TTE-LVEF

Auffällig ist, dass der Verlauf der LVEF nur mittels CMR, nicht aber durch die Echokardiografie abgebildet werden konnte. Dieses Phänomen galt auch, wenn nur Patientinnen verglichen wurden, von denen alle 3 Werte beider Modalitäten vollständig vorlagen.

Die Beobachtung führt zu der These, dass die geringen Veränderungen der LVEF durch CMR souveräner erfasst werden als durch TTE, da die minimale detektierbare Differenz des TTE eventuell oberhalb der beobachteten LVEF-Differenzen bei tmCTRCD liegt.

Auch Houbois et al. deuten an, dass CMR leichte Veränderungen bei CTRCD adäquater abzubilden vermag als TTE (14). Lambert et al. beschreiben, dass die Veränderungen bei CTRCD-positiven Patienten größer sind als bei CTRCD-negativen und unterstreichen die überlegene Aussagekraft des CMR bei fraglicher CTRCD (112). Die beobachteten Differenzen in unserem Kollektiv, welches keine CTRCD aufweist, sind noch geringer als in den vorliegenden Studien, was den Effekt weiter verstärkt.

Überraschend ist auch, dass die LVEF-Werte beider Modalitäten nicht signifikant miteinander korrelierten. Auch Walker et al. beschrieben anhand von Brustkrebspatientinnen, dass 2D-TTE-LVEF und CMR-LVEF nur schwach miteinander korrelieren (113). Erneut unterstrichen wurde die

Überlegenheit des CMR in unserem Kollektiv durch die Tatsache, dass die LVEF-Werte zu den verschiedenen Terminen stärker miteinander korrelierten als die mittels TTE erhobenen Werte.

Insgesamt war das TTE nicht imstande, die mittels CMR dargestellten, hochsignifikanten Veränderungen der LVEF adäquat abzubilden. Zur sicheren Beurteilung der LVEF sollte bei fraglicher CTRCD auf das CMR zurückgegriffen werden. Auch bei unveränderten TTE-LVEF-Werten vermochte das CMR eine linksventrikuläre Funktionseinschränkung zu detektieren.

4.3.4 Subgruppenanalyse nach Stratifizierung der LVEF-Differenz

Zur Einschätzung der Schwere der tmCTRCD ist nicht nur die transiente, sondern auch die verbleibende LVEF-Einschränkung zu bewerten. Im Gesamtkollektiv lag diese bei -6,3%. Um eventuelle Einflussfaktoren sowie die Entwicklung evaluieren zu können, erfolgte die Stratifizierung entlang dieses Mittelwertes (Abschnitt 3.4.2).

Zwischen CMR-LVEF beider Gruppen lag sowohl zu *Baseline* als auch zu Tag 3 nach ABCT keine signifikante Differenz vor. Eine Differenz entstand erst innerhalb der 12 Monate nach Abschluss der ABCT, also während des Zeitraumes der LVEF-Regenerierung. Diese unterschied sich hochsignifikant zwischen beiden Gruppen (+3,7% vs. -1,2%, $p < 0,01$).

Folglich wird die linksventrikuläre systolische Funktion nach 12 Monaten viel stärker durch die myokardiale Regenerierung als durch den eigentlichen, akuten Myokardschaden beeinflusst.

Dass die Patientinnen mit größerer LVEF-Differenz im Mittel 5,23 Jahre älter waren (einseitig signifikant), passt gut zu der häufig beschriebenen Altersabhängigkeit der CTRCD (19, 3). Ein Zusammenhang des Alters zur tmCTRCD kann angenommen werden. Diese Annahme wird durch die Korrelation des Alters mit der LVEF-Differenz untermauert. Die These, dass bei älteren Patientinnen offenbar vor allem die Regenerationsfähigkeit der LVEF weniger stark ausgeprägt ist, konnte mit den vorliegenden Daten (bei $p = 0,059$) nicht eindeutig bestätigt werden. Der Zusammenhang ist (angesichts des einheitlich jungen Alters der Patientinnen) aber dennoch sehr bemerkenswert und sollte unbedingt in einer größeren Stichprobe mit breiterer Altersverteilung überprüft werden. Die LVEF-Reduktion hingegen unterlag eindeutig keiner Altersabhängigkeit ($r = 0,009$, $p = 0,48$).

4.3.5 CMR-LVEF: Prädiktor späterer linksventrikulärer Funktion bei Niedrigrisiko-Patientinnen?

Eines der Ziele der ANKE-Studie war die Identifizierung von Prädiktoren für CTRCD bzw. eine eingeschränkte LVEF. Die Werte mit der signifikantesten Korrelation innerhalb der gesamten

Untersuchungen waren die CMR-LVEF-Werte aufeinanderfolgender Untersuchungen. Diese Beobachtung ist keinesfalls überraschend, könnte durch korrekte Einordnung aber helfen, die Kardiotoxizität bei Niedrigrisiko-Patienten/-innen besser zu verstehen.

Eine Vielzahl von Einfluss- und Risikofaktoren konnten, wie vorangegangen dargestellt, durch Einschlusskriterien sowie standardisierte Therapieprotokolle ausgeschlossen werden. Als Resultat beobachteten wir eine alle Patientinnen in sehr ähnlichem Maße betreffende Einschränkung der linksventrikulären systolischen Funktion. 12 Monate nach Ende der ABCT lag das 95%-Konfidenzintervall für diese Einschränkung bei [-7,5%; -5,2%], die erwartbare LVEF folglich bei 93,7% der CMR-LVEF bei Ausgangsuntersuchung [92,5%; 94,9%].

Wenn man annimmt, dass das beschriebene LVEF-Verhalten kein Zufallsbefund, sondern eine sich bei allen jungen, kardial nicht vorerkrankten Patientinnen in dieser oder ähnlichen Form vollziehende kardiale Reaktion handelt (siehe Regression, Abbildung 8, Seite 48) lässt sich unterstreichen, dass vor allem Patientinnen mit einer geringen LVEF vor Beginn der ABCT ein höheres Risiko aufweisen, unter die Grenze von 50% zu fallen und somit eine CTRCD zu entwickeln. Auch Houbois et al. (14) setzten die *Baseline*-LVEF als wirkungsvolle Variable zur Vorhersage der späteren linksventrikulärer Funktion ein. Einer der Gründe für das Ausbleiben von CTRCD im Kollektiv der ANKE-Studie wäre dann auch die gute LVEF der Patientinnen vor Antritt der ABCT.

Das Bestimmtheitsmaß der linearen Regression ist mit $R^2=0,49$ gering, der Zusammenhang aber hochsignifikant. Durch weitere Untersuchungen könnte das Bestimmtheitsmaß gesteigert werden, was letztlich ermöglichen könnte, die LVEF von Niedrigrisiko-Patientinnen mit ähnlichen Chemotherapie-Dosen unmittelbar oder 12 Monate nach Abschluss der ABCT durch einfache Messung der CMR-LVEF vor ABCT vorherzusagen. Besonders gefährdet, eine LVEF unterhalb des Referenzbereichs von 50 zu entwickeln, wären nach dieser Argumentation bei einer wie im Kollektiv beobachteten durchschnittlichen LVEF-Reduktion von -7,9% Patientinnen mit einer *Baseline*-CMR-LVEF von unter 54,29 ($50 / (1-0,079) = 54,29$).

Die Beispielrechnung kann in dieser Form nur eingeschränkt auf die CTRCD übertragen werden, da alle gängigen CTRCD-Definitionen eine LVEF-Reduktion um mindestens 10% fordern. Sie könnte bei Untermauerung durch weitere Studien mit jungen und kardial unbelasteten Patienten/-innen aber zur Prognoseabschätzung und eventuell sogar zur Entscheidung über die Einleitung einer prophylaktischen Kardioprotektion hilfreich sein.

4.4 Linksventrikuläre Volumina

Der LVEDVi blieb annähernd konstant, während der SVi nach ABCT abfiel und sich folgend wieder erholte, allerdings nicht das Ausgangsniveau erreichte (Abschnitt 3.5). Der LVESVi verhielt sich als Differenz beider Werte komplementär zum SVi.

Durch diese Verläufe konnte dargestellt werden, dass die kardiale Problematik bei tmCTRCD primär eine systolische ist. Houbois et al. beschrieben, dass LVEDVi und LVESVi nach ABCT anstiegen, der LVEDVi sich aber zwischen CTRCD-positiven und negativen Patienten/-innen nicht unterschied. Im Kollektiv der ANKE-Studie konnte lediglich ein Anstieg des LVESVi registriert werden, während der LVEDVi keine Veränderungen nach ABCT zeigte.

4.5 Elektrokardiogramm

Das EKG war (neben der TTE) die einzige Untersuchung, bei der keinerlei Veränderungen oder Auffälligkeiten nach ABCT detektiert wurden (Abschnitt 3.3). Diese Beobachtung war aufgrund der Vielzahl der EKGs nicht unbedingt zu erwarten, überrascht allerdings angesichts des Ausbleibens schwerwiegender kardialer Schädigungen auch nicht. Eventuelle EKG-Veränderungen werden auch im Positionspapier der ESC (3) als häufig unmittelbar nach Applikation des Anthrazyklins sowie zumeist vorübergehend beschrieben, weshalb etwaige EKG-Auffälligkeiten sich zu den Untersuchungsterminen der ANKE-Studie bereits zurückgebildet haben könnten.

4.6 Laborchemische Parameter

4.6.1 NT-proBNP

Die Mittelwerte sowie die Anzahl an Werten oberhalb des Referenzbereiches stiegen über die drei Termine an, wobei aufgrund ausreißender Werte keine Signifikanz erreicht wurde (Abschnitt 3.6.1). Schon bei der Eingangsuntersuchung lagen 12,2% der Werte oberhalb des Schwellenwertes 125pg/ml.

Bei NT-proBNP handelt es sich um einen Marker der Herzinsuffizienz. Im Kollektiv der ANKE-Studie lag keine Herzinsuffizienz vor. Dennoch fiel der Parameter durch mehrere, teils hohe Ausreißer (Maximum: 590pg/ml) auf.

Bei CTRCD wurden erhöhte NT-pro-BNP-Werte beobachtet (61). Michel et al. beschreiben außerdem grundsätzlich höhere NT-proBNP-Werte nach ABCT (57). Genau wie im Kollektiv der ANKE-Studie konnten diese aber nicht mit einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion in Verbindung gebracht werden.

Der NT-proBNP-Anstieg nach 12 Monaten erreicht nur knapp nicht das Signifikanzniveau ($p=0,056$). Auch hier wäre eine weitergehende Beobachtung spannend, um eruieren zu können, ob die Werte weiter ansteigen sowie ob deutlich erhöhte Werte zu diesem Zeitpunkt eventuell mit einer Chronifizierung der eingeschränkten LVEF (gemäß Szenario 2, Abschnitt 4.3.2) einhergehen.

Auf Basis der vorliegenden Werte konnte kein Rückschluss auf die Schwere oder Entwicklung der tmCTRCD bei den einzelnen Patientinnen gezogen werden. Aufgrund der vielen Ausreißer bei CTRCD-negativen Patientinnen ist auch die Spezifität des Parameters für die Detektion von CTRCD kritisch zu hinterfragen.

4.6.2 hs-Troponin T: Der *Link* zur myokardialen Zellschädigung

Der Marker für myokardiale Zellschädigung hs-Troponin T gehört zu den Parametern mit der signifikantesten Reaktion nach ABCT (Abschnitt 3.6.2 und Tabelle 15, Seite 62). Der Ausgangswert verdoppelte sich im Mittel nach ABCT nahezu. 89% der Patientinnen wiesen einen Anstieg von hs-Troponin T nach ABCT auf. Vor dem Hintergrund, dass nach Anthrazyklin-Therapie kein Myokardschaden im Ausmaß eines Infarktes anzunehmen ist, sind auch diese hochsignifikanten Veränderungen des Parameters unterhalb von gängigen Referenzschwellen genaustens zu beleuchten.

Während die bisher diskutierten Parameter eine Funktionseinschränkung aufgrund der ABCT darstellten (bspw. LVEF) oder erahnen ließen (NT-pro BNP), ist Troponin ein direkter Marker für den Myokardschaden durch die ABCT.

Troponin wird, wie in der Einleitung geschildert, bei Schädigung der Kardiomyozyten in den Blutkreislauf freigesetzt. Die Hauptfunktion der Kardiomyozyten ist die Kontraktilität. Dass ein Zugrundegehen von Kardiomyozyten (Anstieg des hs-Troponin T) zur eingeschränkten Kontraktilität (LVEF) führt, liegt auf der Hand. Das beobachtete hochsignifikante Ansteigen von hs-Troponin T beweist einen mikrostrukturellen Myokardschaden als Grund für die eingeschränkte linksventrikuläre systolische Funktion der Patientinnen im Rahmen der tmCTRCD. Diese Aussage deckt sich mit den Annahmen über die Pathophysiologie in der Literatur.

Der optimale Zeitpunkt für eine Troponin-Bestimmung zur Vorhersage der CTRCD ist noch immer unbekannt und es bedarf wiederholter Messungen um positive Patienten/-innen zu detektieren (36). So kann angenommen werden, dass die Patientinnen unseres Kollektivs zu einem anderen, vermutlich früheren Zeitpunkt, noch höhere Troponin-Werte dargeboten hätten. Dadurch hätte der von mehreren Autoren beschriebene Zusammenhang zur LVEF eventuell bestätigt werden können.

Cardinale et al. wiesen bereits darauf hin, dass bei Kardiotoxizität durch Anthrazykline, anders als beim Myokardinfarkt, der Troponin-Wert nicht innerhalb weniger Tage oder Wochen abfällt, sondern länger erhöht bleibt, was durch die unterschiedliche Pathophysiologie von Myokardinfarkt (ischämisch) und CTRCD (nicht-ischämisch) erklärt wird (55).

Die Studie von Katsurada et al. (56) beschreibt, dass sich der Anstieg von hs-Troponin T (zu werten als akuter Myokardschaden) bei allen Patientinnen ähnlich (und auch ähnlich zu dem von uns beobachteten) ereignet, ein prolongiert hoher oder weiter ansteigender Troponin-Wert 3 Monate nach ABCT aber mit einer schlechteren LVEF nach 12 Monaten verknüpft ist. Dieses Erkenntnis lässt sich mit unserer, dass bei tmCTRCD die LVEF-Reduktion bei allen Patientinnen ähnlich abläuft und vor allem die LVEF-Regenerierung über die LVEF-Differenz nach 12 Monaten bestimmt, zusammenbringen. Es kann gemutmaßt werden, dass erhöhte Troponin-Werte einige Monate nach Abschluss der ABCT mit einer schlechteren, zeitgleich ablaufenden LVEF-Regenerierung assoziiert sind. Zur Untermauerung dieser These, welche in Abschnitt 4.10 erneut aufgegriffen wird, wären weitere Troponin-Werte in den Monaten nach Abschluss der ABCT nützlich.

Insgesamt konnte die gängige pathophysiologische Erklärung, dass Anthrazykline einen mikrostrukturellen Myokardschaden verursachen und dadurch folgend die linksventrikuläre Funktion einschränken, untermauert werden. Eine Verknüpfung einzelner Troponin-Werte mit der LVEF gelang hingegen in dieser Arbeit nicht, was eventuell auf die Zeitpunkte der Troponin-Bestimmung zurückzuführen ist. Weitere Forschung bezüglich des bisher nur in kleinen Studien evaluierten hs-Troponin T, welches sich in unserer Studie hochsensitiv für die durch ABCT verursachten Schädigungen zeigte, erscheint vielversprechend.

Die spannende Beobachtung, dass die Troponin-Werte in den Monaten nach ABCT nicht auf das Ausgangsniveau abfielen und dass dieses Phänomen möglicherweise mit einer schlechteren linksventrikulären Regenerierung verbunden ist, wird in Abschnitt 4.10 in Zusammenschau mit anderen Parametern weitergehend diskutiert.

4.7 Deformierungsanalyse

Dem ausgegebenen Ziel, den prädiktiven Wert der CMR-*Strain*-Analyse für spätere CTRCD zu evaluieren, konnte wegen des unerwarteten Ausbleibens von CTRCD aufgrund der einzigartigen Risikokonstellation (siehe Abschnitt 4.2) nicht nachgegangen werden. Gleichzeitig beobachteten wir mit der tmCTRCD eine bisher in dieser Form nicht explizit beschriebene Unterform der Kardiotoxizität. Anstelle einer CTRCD wurde versucht, einen Zusammenhang der einzelnen Parameter zu einer stärker eingeschränkten linksventrikulären systolischen Funktion herzustellen.

Vor allem für die tmCTRCD, bei der sich im Vergleich zur CTRCD lediglich leichte funktionelle Einschränkungen vollziehen (welche darzustellen bereits das TTE versagte), könnte die *Strain*-Analyse einen Mehrwert bieten.

4.7.1 Global Radial Strain

Der Verlauf des GRS ähnelte dem der LVEF. Die prozentuale Reaktion nach ABCT fiel höher als die der LVEF aus, woraus sich allerdings aufgrund der großen Standardabweichung keine höhere Sensitivität für den beobachteten kardialen Schaden ableiten lässt. Die Werte variierten intraindividuell zwischen den Terminen sehr stark, was für TTE-GRS auch in ähnlicher Form vorbeschrieben ist (114).

Ong et al. (115) beschrieben eine frühe CMR-GRS-Reduktion, welche mit der von uns beobachteten Reaktion vergleichbar ist. Jafari et al. (86) lassen dem GRS nur eine untergeordnete Rolle zukommen, Houbois et al. (14) verzichteten ganz auf eine Nennung des Parameters.

Auch in unseren Analysen konnte dem GRS kein Nutzen zur Diagnose oder dem Verständnis der (tm)CTRCD abgerungen werden. Limitationen des Parameters liegen vor allem in der hohen Standardabweichung sowohl vor als auch nach ABCT. Aufgrund dessen wird der GRS in der Diagnostik der Kardiotoxizität wohl auch zukünftig lediglich eine Randnotiz bleiben.

4.7.2 Global Circumferential Strain

Die GCS-Werte lagen während des Beobachtungszeitraumes relativ konstant um -20, was angesichts der Reaktion der anderen *Strain*-Parameter sowie der LVEF überrascht. Nichtsdestotrotz korrelierten die GCS-Werte gut mit der LVEF zum selben und zu den anderen Zeitpunkten.

Während der GCS für die Echokardiografie gut untersucht ist (114), liegen weniger Studien zum CMR-GCS vor. Eine Korrelation von CMR-GCS und CMR-LVEF ist bereits von Houbois et al. (14) beschrieben worden, wobei dort der GCS nach ABCT signifikant abfällt. In derselben Arbeit wurde gezeigt, dass eine Reduktion des Parameters um 15% mit einem deutlich gesteigerten Risiko einer CTRCD zum Folgetermin verknüpft ist (Odds Ratio: 1,87; $p=0,039$). In unserer Arbeit unterschied sich die spätere LVEF der Patientinnen mit einer solchen GCS-Reduktion nicht signifikant von der des restlichen Kollektivs.

Über die Frage warum der GCS in unseren Beobachtungen nicht, wie auch von Jolly et al. (82) und Houbois et al. (14) beschrieben, abfällt, kann nur spekuliert werden, ohne dass sich stichhaltige Argumente für einzelne Theorien aufbringen ließen.

Insgesamt qualifiziert sich der *Strain*-Parameter GCS aufgrund der hier, aber auch der von Houbois et al. dargelegten Ergebnisse für weitere Forschung. Eine zentrale Rolle in der Vorhersage von CTRCD ist aufgrund der innerhalb der drei *Strain*-Parameter besten Korrelation mit der späteren LVEF denkbar.

4.7.3 *Global Longitudinal Strain*

Der GLS, welcher gemeinhin als vielversprechendster der drei *Strain*-Parameter gilt (3), wich im Kollektiv der ANKE-Studie schon zur Erstvorstellung mit einem CMR-Mittelwert von -13,54 deutlich von den in der Literatur üblichen Werten, welche etwa bei -20 liegen (106), ab.

Da die Werte kaum streuten und die Patientinnen keinerlei kardiale Vorerkrankungen, welche eine pathologische Reduktion des Parameters erklären könnten, präsentierten, ist davon auszugehen, dass die vorliegenden Eingangswerte als physiologisch zu bewerten sind. Die Abweichung ist folglich auf die angewandten Materialien und Methoden zurückzuführen. Untermauert wird diese These durch normwertige TTE-GLS-Werte. Dass Referenzwerte je nach Gerät, Software und Untersucher variieren können, ist vorbeschrieben (106).

Die Reduktion des CMR-GLS fiel nicht signifikant aus. Auffällig war, dass, anders als bei einer Vielzahl anderer Parameter, im Mittel keine Regenerierung des GLS erfolgte, sondern der Wert sein Minimum erst nach 12 Monaten erreichte. Eine Unterteilung in Gruppen nach Stärke der Reduktion sowie stattfindender und ausbleibender Regenerierung lieferte keinerlei signifikante Mittelwertsunterschiede. Bei Houbois et al. (14) war eine stärkere GLS-Reduktion mit folgender Verschlechterung der linksventrikulären Funktion in Form einer CTRCD verknüpft (Odds Ratio: 1,63), wobei der Zusammenhang, anders als für GCS, nicht signifikant sowie die Ratio im Vergleich niedriger war.

Es lag keine Korrelation zwischen CMR- oder TTE-GLS und der späteren LVEF vor. Von allen drei *Strain*-Parametern schnitt der GLS als Prädiktor der linksventrikulären systolischen Funktion damit am schlechtesten ab.

Genau wie die CMR-LVEF nicht mit TTE-LVEF korrelierte, korrelierten auch die GLS-Werte beider Modalitäten nicht miteinander. Grundsätzlich wäre eine Übereinstimmung zwischen CMR- und TTE-GLS anzunehmen gewesen (116), weshalb über Gründe für die Diskrepanz spekuliert werden kann. Ein Einfluss der ABCT kann ausgeschlossen werden, da die Werte bereits vor Beginn der Therapie keine Übereinstimmungen zeigten. Während die sonografische *Strain*-Analyse äußeren Faktoren wie guten Schallbedingungen sowie den Fähigkeiten der in der Ambulanz wechselnden Untersucher unterlag, wies die semiautomatische CMR-*Strain*-Analyse potenziell weniger Fehlerquellen auf. Insgesamt sind die CMR-Werte sowohl bezüglich LVEF als auch GLS als valider einzuschätzen.

Insgesamt enttäuschten sowohl TTE- als auch CMR-GLS in der Darstellung der kardialen Reaktion nach ABCT sowie in der Vorhersage der späteren linksventrikulären systolischen Funktion.

4.7.4 Liefert *Strain* einen prädiktiven Mehrwert im Vergleich zur LVEF?

Vorangegangen wurde bereits die Möglichkeit dargestellt, dass in einem Niedrigrisiko-Kollektiv wie dem der ANKE-Studie der Basisparameter CMR-LVEF als Prädiktor für die spätere LVEF dienen könnte. Nach einem ähnlichen Schema lassen sich zwei Fragen diskutieren:

1. Sagen *Strain*-Werte die spätere LVEF besser voraus als die *Baseline*-LVEF selbst?

Dass alle drei *Strain*-Parameter mit der LVEF zum selben Zeitpunkt korrelierten, war erwartbar. Die LVEF wiederum korrelierte auch zwischen verschiedenen Zeitpunkten. Ähnliches galt für GRS und GCS: Die Werte korrelierten untereinander sowie mit der zeitgleichen und zeitversetzten LVEF. GLS hingegen korrelierte weder mit den GLS-Werten noch mit der LVEF anderer Termine.

Unter den drei *Strain*-Parametern wies GCS den signifikantesten Zusammenhang auf, wobei auch hier das Bestimmtheitsmaß nur bei $R^2=0,31$ lag und weit unter dem der *Baseline*-LVEF zurückblieb (siehe Lineare Regression, Abbildung 8). Einen Zusammenhang aus Differenzen der *Strain*-Werte und der späteren linksventrikulären systolischen Funktion oder klinischen Präsentation herzustellen, misslang.

Der alleinige Einsatz von CMR-*Strain* bietet auf Basis unserer Daten keine sinnvolle Option zur Vorhersage von Kardiotoxizität bzw. schwerer Ausprägung von tmCTRCD.

2. Sagen *Strain*-Werte in Kombination mit der LVEF die spätere LVEF besser voraus als die *Baseline*-LVEF allein?

Houbois et al. (14) legten dar, dass eine Kombination aus *Strain*, Risikofaktoren und *Baseline*-LVEF die beste Vorhersagekraft über eine spätere CTRCD liefert. Für unser Niedrigrisiko-Kollektiv ohne CTRCD wurde diese Annahme anhand einer multiplen linearen Regression mit Zielwert der LVEF nach 12 Monaten überprüft.

Tatsächlich konnte durch Kombination von GCS an Tag 3 und *Baseline*-LVEF das Bestimmtheitsmaß der Regression im Vergleich zur alleinigen LVEF zu *Baseline* verbessert werden (korrigiertes $R^2=0,53$ vs. $R^2=0,49$). Der Einfluss der hinzugefügten Variable GCS war aber, angesichts der deutlich stärkeren Variable *Baseline*-LVEF, nicht signifikant.

Auch durch Kombination mehrerer Parameter konnte keiner der *Strain*-Werte als wirkungsvoller Prädiktor einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion eingesetzt werden.

Letztlich ist festzuhalten, dass bei Verfügbarkeit der CMR-LVEF der CMR-*Strain* höchstens als zusätzliches Diagnosekriterium herangezogen werden kann, diesem aber nicht überlegen ist. Dies deckt sich mit der Einschätzung von Houbois et al (14). Im Niedrigrisiko-Kollektiv ist eine alleinige Bestimmung der *Baseline*-CMR-LVEF das Mittel der Wahl zur Abschätzung der linksventrikulären systolischen Funktion nach ABCT.

Während GLS am meisten untersucht wurde, wies auch GCS sowohl in unseren als auch in den Analysen von Houbois et al. (14) einen (eingeschränkt) prädiktiven Wert für die LVEF zu späteren Zeitpunkten auf. In unseren Untersuchungen ist eindeutig GCS und nicht GLS der vielversprechendste der drei CMR-*Strain*-Parameter. Seine Untersuchung sollte in zukünftiger Forschung fokussiert werden.

4.8 Relaxometrie

4.8.1 T1-Mapping

Die globalen T1-Zeiten reagierten erst mit einem nicht signifikanten Anstieg, gefolgt von einer signifikanten Reduktion des Wertes zum 12-Monatstermin. Eine Verbindung zur LVEF konnte nicht hergestellt werden.

Genau wie von Altaba et al. (87) beschrieben, variierten auch bei uns die T1-Werte sowohl zwischen den einzelnen Patientinnen als auch zwischen den verschiedenen Zeitpunkten sehr stark.

Die ebenfalls von Altaba et al. (87) vorgebrachte Beobachtung, dass CTRCD-positive Patienten/-innen einen stärkeren Anstieg der T1-Werte aufwiesen, konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden.

Hohe T1-Werte werden in der Literatur weniger mit einer eingeschränkten Kontraktilität, mehr aber mit einer möglicherweise auftretenden Fibrose sowie einer eingeschränkten diastolischen Funktion verbunden (85, 107).

Dass die T1-Werte auch in unserem Kollektiv keinen klaren Zusammenhang zur LVEF oder anderen funktionellen Parametern zeigten, ist daher wenig verwunderlich. ECV-Werte wurden im Rahmen der ANKE-Studie nicht regelhaft erhoben. Eine genaue Betrachtung von ECV-, T1- und diastolischen Funktionsparametern könnte allerdings wertvolle Rückschlüsse auf die myokardialen Prozesse nach ABCT zulassen.

Letztlich sind auch in unseren Beobachtungen T1-Werte nicht mit CTRCD oder eine stärker ausgeprägten tmCTRCD verknüpft. Vielmehr ist *T1-Mapping* ein Verfahren, welches dazu beitragen kann, die Pathophysiologie der Kardiotoxizität besser zu verstehen. Eine Diskussion des Parameters vor diesem Hintergrund erfolgt, in Zusammenschau mit anderen Parametern, in Abschnitt 4.10.

4.8.2 *T2-Mapping*: Marker der Schädigung oder der Regenerierung?

Die Reaktion des Myokards auf die ABCT ließ sich in Form eines hochsignifikanten Anstiegs der globalen T2-Zeiten darstellen (Abschnitt 3.8.2). Folgend fielen die Werte wieder hochsignifikant ab, erreichten ihren Ausgangswert allerdings nicht. Bei der T2-Zeit handelt es sich um eine Gewebecharakterisierung des Myokards, welche mehreren individuellen Einflussfaktoren unterliegt. In unserem Kollektiv wiesen ältere Patientinnen vor ABCT hochsignifikant höhere T2-Zeiten auf. Dies deckt sich mit den Beobachtungen von Bönner et al. (117). Insgesamt lässt sich ableiten, dass für Verlaufsbeurteilungen prozentuale T2-Änderungen absoluten Werten vorzuziehen sind.

Galán-Arriola et al. (40) legten in ihrem an Schweinen durchgeführten Modell dar, dass die myokardiale T2-Zeit der erste CMR-Parameter ist, welcher den Myokardschaden detektiert und schon 6 Wochen nach erstmaliger Applikation ausschlägt, wobei der myokardiale Schaden zu diesem Zeitpunkt noch reversibel ist. Erst später fällt die LVEF ab und T1-Werte steigen an (40).

Laut Martin-Garcia et al. (89) liegt der optimale Zeitpunkt für eine prädiktive Aussage über spätere CTRCD zwischen dem zweiten und dritten Therapiezyklus.

In unseren Untersuchungen hingegen wurden deutlich erhöhte T2-Zeiten und eine eingeschränkte LVEF zeitgleich, nämlich zum ersten Termin nach Abschluss der ABCT, detektiert. Es ist davon auszugehen, dass die von uns beschriebene, im Vergleich späte, T2-Erhöhung zum Tag 3 nach ABCT (und somit Monate nach erstmaliger Applikation) nicht den frühestmöglichen Zeitpunkt zur Beobachtung dieses Phänomens darstellt. Demnach ist anzunehmen, dass die erhöhten T2-Zeiten 3 Tage nach ABCT möglicherweise nicht den Maximalwerten der Patientinnen, welche früh nach Initiation der ABCT auftreten (90), entsprechen. Hierin könnte auch begründet sein, dass der Zusammenhang zwischen T2-Zeiten und linksventrikulärer Funktion in unseren Analysen nicht auftrat, da sich dieser Zusammenhang nur auf den frühen T2-Anstieg, welcher mit der unmittelbaren kardialen Schädigung übereingebracht wird, bezieht.

Im Gegensatz dazu konnte in unserer Subgruppenanalyse (siehe Tabelle 13, Seite 56) bei einem stärkeren prozentualen Anstieg der T2-Zeiten nach ABCT eine bessere folgende LVEF-Regenerierung (nicht signifikant) sowie eine signifikant kleinere LVEF-Differenz 12 Monate nach ABCT beobachtet werden. Die Patientinnen mit stärkerem T2-Anstieg wiesen vor und nach ABCT (hoch-)signifikant geringere absolute T2-Werte auf, was vermuten lässt, dass deren physiologischen T2-Zeiten von denen der anderen Subgruppe abweichen, wofür es verschiedene Gründe geben kann. Auffällig an unseren Untersuchungen ist außerdem, dass höhere T2-Werte 12 Monate nach ABCT mit einer geringeren LVEF sowie einer größeren LVEF-Differenz korrelierten. Darüber hinaus zeigte sich in der einen Gruppe ein Anstieg der T2-Zeit, aber keine Reaktion der T1-Zeit, in der anderen Gruppe ein gegenteiliges Phänomen. Eine negative Korrelation blieb knapp ohne Signifikanz ($p=0,054$). Die Gruppe mit T2-Reaktion wies eine weniger starke LVEF-Differenz nach 12 Monaten auf.

Der frühe T2-Anstieg, dessen maximale Ausprägung wir vermutlich verpassten, spiegelt eine frühe Vakuolisierung (nach Farhad et al. (41) 5 Wochen nach Applikation beginnend, während die T2-Werte nach 10 Wochen wieder normwertig sind) wider. Folglich stellt sich die Frage, ob die von uns beobachtete, späte T2-Dynamik nicht bereits Marker einer anderen myokardialen Reaktion sein könnte.

Die beiden von uns beobachteten und oben beschriebenen Phänomene lassen sich durch eine Theorie verbinden: Könnte eine späte Erhöhung von T2-Zeiten kein Zeichen eines fortlaufenden Myokardschadens, sondern einer (noch) ablaufenden Reparatur des Myokards sein?

Wie vorbeschrieben, ereignete sich der Myokardschaden in unserem homogenen Niedrigrisiko-Kollektiv bei allen Patientinnen im sehr ähnlichen Ausmaß, während vor allem die (vermutlich altersabhängige) LVEF-Regenerierung über die LVEF nach 12 Monaten entschied (Abschnitt 4.3.2). Dass dieser wichtige Schritt bei allen Patientinnen nach genau 12 Monaten vollständig abgeschlossen ist, muss nicht angenommen werden. Ein Parameter, welcher eine noch ablaufende Regenerierung des Myokards beschreibt, wäre von größtem Interesse.

Erhöhte T2-Werte sind, anders als etwa Troponin, kein direkter Marker des Myokardschadens, sondern zeigen ein intrazelluläres Ödem in Form von Vakuolen, welche wiederum einem reversiblen Vorstadium in Richtung Apoptose entsprechen, an (40). Dass frühe T2-Anstiege daher mit einem stärkeren Myokardschaden bzw. einer stärker eingeschränkten LVEF korrelieren (89), ist nachvollziehbar. Der Prozess der Vakuolisierung lässt den T2-Wert früh ansteigen, während die von uns detektierten, spät erhöhten Werte auf das Vorliegen von Vakuolen zurückzuführen sind. Kardiomyozyten, welche diese Veränderung ausweisen, sind vorgeschädigt und können entweder zugrunde gehen, oder regenerieren. In beiden Fällen sinkt der Anteil an vakuolisierten Kardiomyozyten und damit auch die T2-Zeit. Spät hohe T2-Zeiten könnten demnach möglicherweise das Ausmaß des noch bevorstehenden myokardialen Umbaus und somit auch das Regenerationspotenzial anzeigen.

Auch unter Hinzunahme der anderen erhobenen Parameter ist die Vermutung auf pathophysiologischer Ebene möglicherweise schlüssig (Abschnitt 4.10).

Dass ein stärkerer T2-Anstieg nach ABCT mit einer geringeren finalen LVEF-Differenz verbunden war sowie dass die Patientinnen, die eine schlechte bisherige Regenerierung der linksventrikulären systolischen Funktion nach 12 Monaten hohe T2-Zeiten zum selben Zeitpunkt aufwiesen, untermauert die These. Eine fortgeführte Beobachtung dieser Patientinnen könnte Aufschluss über den Hintergrund später T2-Erhöhungen geben. Eine Reduktion der globalen T2-Zeiten bei gleichzeitiger Erholung der LVEF, bis beide Werte optimalerweise zeitgleich ihren Ausgangswert erreichen, würde die These stützen.

Da es sich um eine neue Vermutung handelt, steht keine Bezugsliteratur aus dem Bereich der Kardiotoxizität zur Verfügung. Nach einem Myokardinfarkt hingegen sind prolongiert erhöhte T2-Werte mit einem schwereren Infarkt und einem ungünstigen myokardialen Umbau verknüpft (118). Allerdings kann davon ausgegangen werden, dass die Prozesse aufgrund der verschiedenen Pathophysiologie (ischämische Zellschädigung vs. nicht-ischämische Vakuolen (55, 41)) nicht gänzlich vergleichbar sind.

Insgesamt zeigten die erhöhten T2-Werte nach ABCT eine deutliche myokardiale Reaktion an, welche allerdings nicht mit der Einschränkung der LVEF korrelierte. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass der zeitliche Abstand zwischen Initiation der ABCT und T2-Messung zu groß war. Die These, dass der frühe T2-Anstieg den Prozess der Vakuolisierung, spät erhöhte T2-Werte das Vorliegen von Vakuolen und somit eine noch nicht abgeschlossene Reparatur des Myokards und somit Regenerierung der LVEF anzeigen, könnte weitergehend verfolgt werden.

4.9 tmCTRCD: Eine Unterform der Kardiotoxizität?

Das in dieser Arbeit beobachtete Phänomen lässt sich in keine bisherige Form der Kardiotoxizität einordnen.

Während die LVEF-Einschränkungen für CTRCD nicht schwer genug waren, kann auch von einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, für die der Diagnosealgorithmus beispielsweise diastolische *Compliance*-Störungen verbunden mit erhöhten Biomarkern fordert (47), nicht die Rede sein. Der Begriff der Subklinischen Kardiotoxizität hingegen ist zum einen nicht klar definiert, zum anderen wird „subklinisch“ der klinischen Präsentation des Gesamtkollektivs nicht gerecht. Während bei einem alten, kardial vorerkrankten Kollektiv belastungsabhängige Einschränkungen wie Kurzatmigkeit noch als subklinisch gelten, sind diese für das junge, nicht vorerkrankte Kollektiv dieser Studie mit Alltags-Einschränkungen während einer hochgradig herausfordernden Lebensphase verbunden.

Eine Definition von Kardiotoxizität unterhalb der Schwelle der CTRCD erscheint sinnvoll.

Der Arbeitsbegriff der transienten leichten Krebstherapie-verbundene kardialen Dysfunktion (*transient mild Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction*; =tmCTRCD) wurde bereits in Abschnitt 4.3 eingeführt. „Mild“ beschreibt die Ausprägung der Einschränkung der LVEF, „transient“ die beobachtete Rückbildungstendenz, welche am deutlichsten für die Symptome, aber auch für eine Vielzahl anderer Parameter dargestellt wurde.

Die Kardiotoxizität nach ABCT spiegelte sich in mehreren Markern wider, wobei nicht bei jeder Patientin jeder Parameter ausschlug. Zur Definition der tmCTRCD wurden die Marker mit den signifikantesten Ausschlägen herangezogen und durch Vergabe von Punkten kombiniert. Dies waren CMR-LVEF, hs-Troponin T und die globale linksventrikuläre T2-Zeit (Tabelle 16).

Tabelle 16: Kriterien und zugehörige Punktwerte der tmCTRCD

Kriterium der tmCTRCD	Punkte	Zusatz
1. Im Vergleich zur Voruntersuchung eingeschränkte CMR-LVEF (auf ≥ 50)	+2	
2. Im Vergleich zur Voruntersuchung gesteigener hs-Troponin T-Wert	+1	
3. Im Vergleich zur Voruntersuchung gestiegene globale T2-Zeit	+1	
4. Neu aufgetretene, potenziell kardial-bedingte Symptomatik	+1	+S

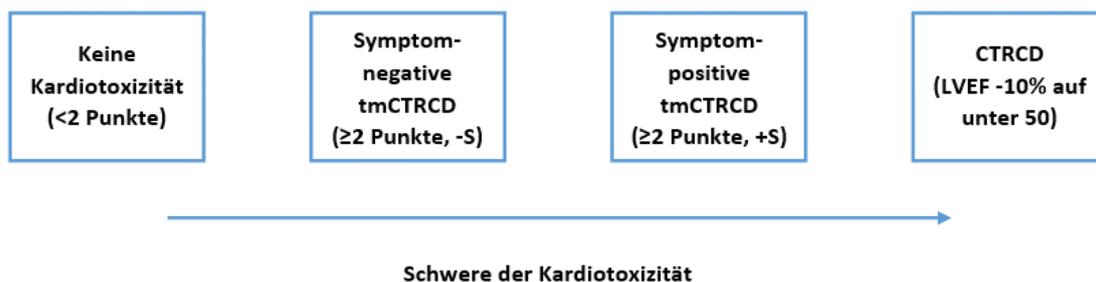
Zu Tabelle 16: Kriterien und zugehörige Punktwerte der tmCTRCD. Sollte kein Baseline-CMR durchgeführt worden sein, kann statt CMR-LVEF auf die TTE-LVEF, statt der Baseline-T2-Zeit auf einen altersspezifischen Referenzwert zurückgegriffen werden.

Die Erhebung des Scores wird durch Anamnesegespräch, Blutentnahme und CMR-Untersuchung unmittelbar nach Abschluss der ABCT vorgenommen.

Bei einer Gesamtsumme von 2 oder höher erfolgt die Zuordnung zur Gruppe der tmCTRCD. Bei neu aufgetretenen Symptomen (akuter Brustschmerz, Synkopen, Palpitationen oder Herzinsuffizienz-Symptomatik nach NYHA-Klassifikation) wird dem Score eine „S“ für „symptompositiv“ angehängt. Ein Wert über 2 Punkte ohne begleitende Symptome gilt als asymptomatische tmCTRCD, welche den Begriff der subklinischen Kardiotoxizität ablöst. Unterhalb von 2 Punkten liegt keine Kardiotoxizität und folglich keine tmCTRCD vor.

Das durch tmCTRCD definierte Spektrum der Kardiotoxizität unterhalb der CTRCD wird in Abbildung 16 veranschaulicht.

Abbildung 16: Spektrum der Kardiotoxizität unterhalb der CTRCD



Quelle: Eigene Darstellung.

Die vorgeschlagene Definition der tmCTRCD und die daraus resultierende Einteilung soll 3 Ziele verfolgen:

1. Differenzierung zwischen Patienten/-innen mit und ohne kardialer Reaktion nach ABCT
2. Differenzierung nach Ausmaß der kardialen Reaktion in den verschiedenen Parametern
3. Ermöglichen eines standardisierten Überwachungskonzeptes

Zu Punkt 1 ist anzumerken, dass alle von uns beobachteten Patientinnen eine LVEF-Reduktion erfuhren und somit tmCTRCD-positiv waren. In einer noch größeren Stichprobe sowie bei abweichenden Chemotherapie-Dosen wären auch Patientinnen ohne LVEF-Reduktion zu erwarten.

Der vorgeschlagene Score differenziert nach Anzahl der betroffenen Modalitäten, was angesichts der teils kleinen Änderungen innerhalb der Modalitäten suffizienter als eine Betrachtung der absoluten Werte ist. In unserem Kollektiv diskriminiert er außerdem gut zwischen den verschiedenen Patientinnen (Tabelle 17). Dass bei höherer Anzahl betroffener Modalitäten eine stärkere myokardiale Reaktion auf die ABCT abläuft, könnte angenommen werden. Eine Verwendung im Sinne eines Risiko-Scores kann anhand der vorliegenden Daten allerdings nicht abgeleitet werden.

Tabelle 17: Verteilung der tmCTRCD-Scores im Kollektiv der ANKE-Studie

tmCTRCD-Score	Relative Häufigkeit	Absolute Häufigkeit
2	7,5%	4
3	30,2%	16
4	32,1%	17
5	30,2%	16
	100%	53

Bis dato gibt es für Kardiotoxizität unterhalb des Schwellenwertes der CTRCD keine verbindlichen diagnostischen Algorithmen. Eine Benennung dieses Spektrums stellt einen ersten Schritt zu einer solchen kardialen Überwachungsstrategie dar. Denkbar wäre beispielsweise, tmCTRCD-negative Patienten/-innen aufgrund der nach ABCT ausbleibenden kardialen Reaktion keiner weiteren Überwachung zu unterziehen, was sowohl Ressourcen sparen als auch eine weitere Belastung der Betroffenen vermeiden würde. tmCTRCD-positive Patienten/-innen, vor allem solche mit hohen Punktzahlen oder Symptomen, könnten einer intensiveren Überwachung zugeführt werden.

Für eine solche Verwendung des tmCTRCD-Scores als klinische Entscheidungshilfe bedürfte es belastbarer Langzeitdaten, welche eine Bedeutung der tmCTRCD für den weiteren Verlauf der Kardiotoxizität belegen. Die Definition der tmCTRCD sowie der tmCTRCD-Score stellen eine mögliche Richtung zur weiteren Forschung im Bereich der Kardiotoxizität unterhalb der Definition der CTRCD dar, wobei ihr tatsächlicher Wert in weiteren Studien untersucht werden muss.

4.10 Ein multimodaler Blick auf die Pathophysiologie

Mit Blick auf den Wirkmechanismus der Anthrazykline sowie dem Mechanismus ihrer Kardiotoxizität (Reaktive Sauerstoffspezies, Hemmung der Topoisomerase II α , DNA-Interkalation und Eingriff in den Kalziumhaushalt, siehe Abschnitt 1.4.1) kann versucht werden, die stattgehabten myokardialen Vorgänge zu rekonstruieren (Abbildung 17). Wie auch schon bei der Beschreibung der linksventrikulären systolischen Funktion, kann auch pathophysiologisch von einem zeitlichen Ablauf von Schädigung und folgender Regenerierung ausgegangen werden.

1. Schädigungsphase

Für die akut toxischen Effekte der Anthrazykline kann die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies verantwortlich gemacht werden (8). Dadurch kommt es, wie von Cardinale et al. (119) beschrieben, bereits 72 Stunden nach Beginn der Therapie zu einem Anstieg des Troponins als Ausdruck der akuten Zellschädigung. Neben dieser akuten Zellschädigung, bei der bereits einige Kardiomyozyten in Apoptose gehen, weisen die Ergebnisse von Farhad et al. (41) und Galán-Arriola et al. (40) darauf hin, dass Kardiomyozyten innerhalb der ersten Wochen nach erstmaliger Anthrazyklin-Applikation mit einer Vakuolisierung reagieren. Dabei handelt es sich um ein intrazelluläres Ödem, welches sich durch erhöhte T2-Zeiten darstellen lässt (40). Nach Betrachtung der T1- und T2-Zeiten der beiden Subgruppen (siehe Tabelle 13, Seite 56) könnte weitergehend spekuliert werden, dass einige Patientinnen eher mit einer Vakuolisierung (T2-Anstieg), andere eher mit einer Apoptose und früher Fibrosierung (früher T1-Anstieg) auf die ABCT reagieren.

Die Vakuolisierung stellt einen reversiblen Schritt auf dem Weg zur Apoptose dar (40). Dies impliziert, dass die vakuolisierten Kardiomyozyten in der folgenden Zeit ebenfalls vermehrt zugrunde gehen. Sie werden bindegewebig ersetzt, wodurch, wie in der Literatur beschrieben (40), verzögert die T1-Zeiten ansteigen. Diese fortlaufend erhöhte Apoptose-Rate von Kardiomyozyten, zu der potenziell auch die Hemmung der Topoisomerase II α sowie die DNA-Interkalation durch Eingriffe in den Zellzyklus beitragen können, dient als Erklärung, warum die Troponin-Werte nicht, wie etwa beim Myokardinfarkt (120), kurze Zeit nach dem Trigger-Ereignis wieder abfallen.

Etwa zur selben Zeit kann eine erste Reduktion der LVEF angenommen werden, für die zwei Gründe vorliegen, deren Effekte sich vermutlich nacheinander entfalten: Zu einen kommt es durch die Dysregulation des Kalziumhaushaltes (39) unmittelbar zur eingeschränkten Kontraktilität, zum anderen wirkt sich das Zugrundegehen der Kardiomyozyten langsamer, aber zunehmend auf die LVEF aus. Hierin ist begründet, dass Troponin und T2-Zeiten vor der LVEF auf

die ABCT reagieren (119, 40). In unseren Daten registrierten wir, da keine Untersuchungen während der ABCT durchgeführt wurden, einen zeitgleichen Anstieg von Troponin, LVEF und T2-Zeit.

Der in unserem Kollektiv nicht signifikante Anstieg des NT-proBNP ist am ehesten als Folge der eingeschränkten kardialen Funktion zu werten und zeitlich später anzusiedeln.

Die minimalen LVEF-Werte liegen in unseren Daten unmittelbar, bei Cardinale et al. (19) 6 Monate nach Abschluss der ABCT vor. Fest steht, dass es einen Zeitpunkt nach Abschluss der Chemotherapie gibt, zu dem das Gros an kardialer Schädigung abgelaufen ist und folgend die regenerativen Prozesse überwiegen.

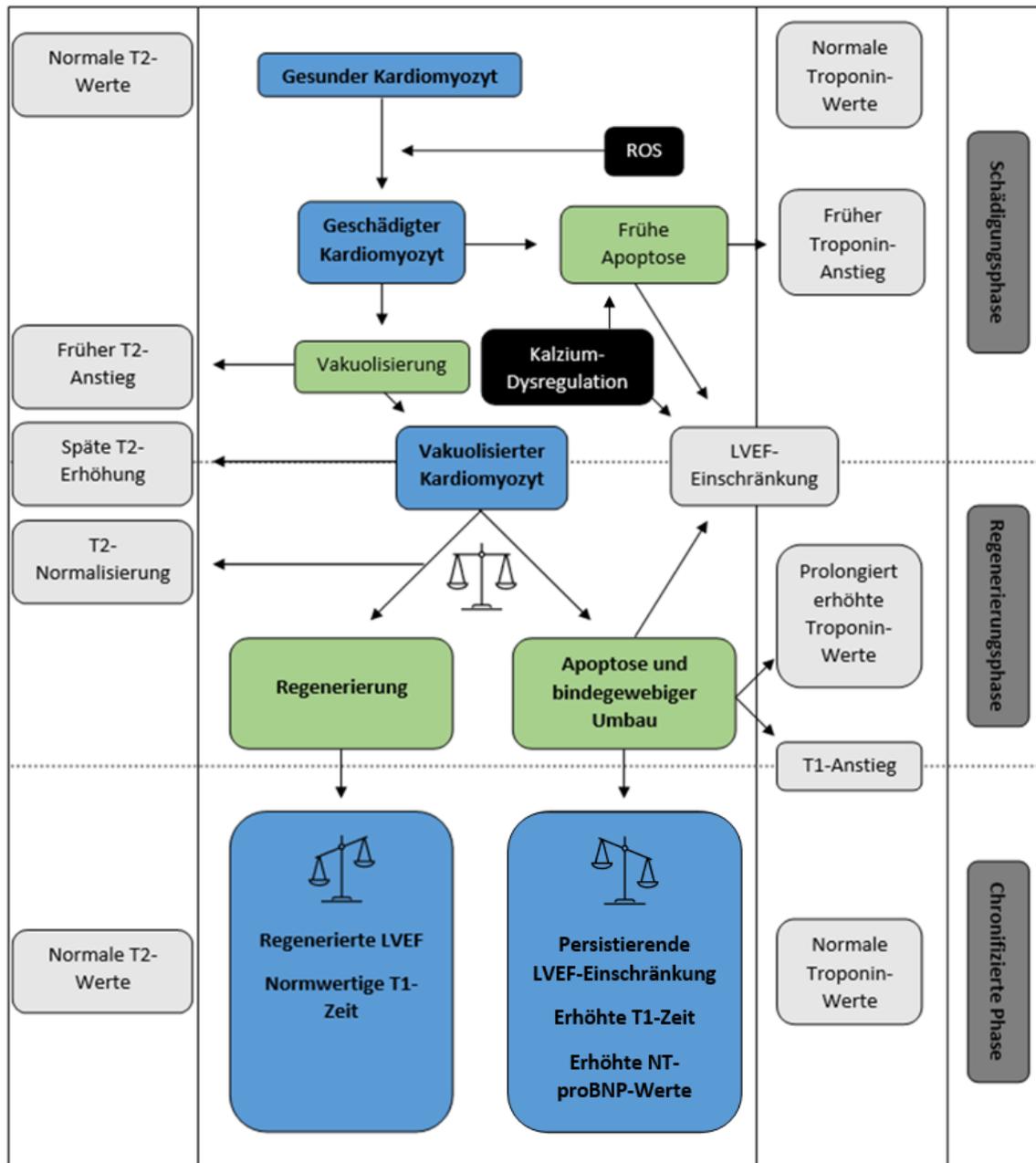
2. Regenerierungsphase

Diese Phase ist, wie bereits diskutiert (Abschnitt 4.3.4), im jungen Niedrigrisiko-Kollektiv die kritische Phase, welche über die LVEF nach 12 Monaten entscheidet. Ein Teil der Kardiomyozyten ist bereits zugrunde gegangen, ein anderer Teil weist mit Vakuolen, welche die erhöhten T2-Werte erklären, eine Vorstufe der Apoptose auf. Es ist davon auszugehen, dass ein Teil dieser angeschlagenen Kardiomyozyten während des Regenerationsprozesses zugrunde geht, was wiederum erklärt, warum die Troponin-Werte auch 12 Monate nach Abschluss der ABCT im Mittel nicht auf das Ausgangsniveau abfallen. Da sich die T2-Anstiege im reversiblen Stadium der Kardiotoxizität ereignen (40), bilden sich die Vakuolen mancher Kardiomyozyten zurück bzw. die Kardiomyozyten werden durch gesunde ersetzt. Diese Prozesse sind das zelluläre *Pendant* der LVEF-Regenerierung. Ein größerer Anteil an vakuolisierten Kardiomyozyten entspricht demnach einem noch nicht abgeschlossenen Umbau, spiegelt das Regenerationspotenzial wider und äußert sich durch erhöhte T2-Werte. Langzeitig erhöhte Troponin-Werte könnten auf ein Übergewicht von Apoptose gegenüber Regeneration der vakuolisierten Kardiomyozyten hinweisen, was mit den Aussagen von Katsurada et al. (56), wonach prolongierte Troponin-Erhöhungen eine schlechtere LVEF vorhersagen, übereinstimmt. Klinische Korrelate sowie Möglichkeiten zur Überprüfung dieser These wurden in Abschnitt 4.8.2 beschrieben.

Vermutlich nach mehr als einem Jahr nach Chemotherapie sind die Umbauprozesse abgeschlossen: Teilweise verbleibt ein myokardialer Schaden, welcher sich eventuell durch eine persistierend eingeschränkte LVEF äußert. Definitiv ist aber davon auszugehen, dass Troponin und die T2-Zeit, deren Anstiege den Umbauprozess begleitet haben, auf das Anfangsniveau abfallen und so den Abschluss der Regenerierung anzeigen.

Die dargelegte Theorie widerspricht teilweise dem bisherigen Verständnis der Zusammenhänge zwischen T2-Zeiten und Kardiotoxizität, ist aber dennoch (als alternative Deutung) mit einigen Beobachtungen dieser sowie anderer Studien übereinzubringen. Auf Basis der aktuell vorliegenden Daten kann sie nicht belegt werden, könnte aber Grundlage für weitere Diskussionen bieten.

Abbildung 17: Multimodale Darstellung der Pathophysiologie



Zu Abbildung 17. Legende: ROS: Reaktive Sauerstoffspezies. Je nachdem, ob regenerative oder apoptotische Prozesse während der Regenerierungsphase überwiegen, resultiert eine regenerierte oder persistierend eingeschränkte LVEF. Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Bhagat et al. (8), Cardinale et al. (19, 119), Mitry et al. (39), Galán-Arriola et al. (40), Farhad et al. (41) und Katsurada et al. (56)

4.11 Limitationen

Mehrere Limitationen innerhalb der vorliegenden Arbeit müssen berücksichtigt werden.

In dem Kollektiv der ANKE-Studie entwickelte keine einzige Patientin eine CTRCD, weshalb die Evaluation von prädiktiven Markern für die CTRCD nicht erfolgen konnte. Stattdessen erfolgte die Konzentration auf die Vorhersage der LVEF nach 12 Monaten. Dass kein Prädiktor gefunden werden konnte, könnte daran gelegen haben, dass die beobachteten Einschränkungen der linksventrikulären systolischen Funktion zu gering waren, um durch die in der Literatur als suffizient beschriebenen Marker vorhergesagt zu werden. Gleichzeitig bot sich durch das Ausbleiben von CTRCD die Möglichkeit, sich der vernachlässigten Kardiotoxizität unterhalb der Definition der CTRCD zuzuwenden.

Aufgrund der Beobachtungen waren Aussagen zu dem akuten Schädigungsprozess nur eingeschränkt möglich, da Untersuchungen nur vor und nach, nicht aber während der ABCT stattfanden.

Die Einschränkung der Aussagen durch Fehlen einzelner Termine sowie einzelner Werte bei stattgefundenen Terminen wurde ausgiebig in Abschnitt 4.1.5 diskutiert.

Letztlich ist anzumerken, dass die untersuchten Patientinnen eine Kombination mehrerer Chemotherapeutika erhielten, von denen mehreren eine kardiotoxische Potenz zugeschrieben wird. Neun Patientinnen erhielten neben dem Anthrazyklin eine molekularbiologische Therapie. Eine Beeinflussung der Ergebnisse wurde diskutiert, die Möglichkeit zur isolierten Betrachtung der nur durch Anthrazykline verursachten Kardiotoxizität war allerdings nicht vollständig gegeben.

4.12 Schlussfolgerungen und Ausblick

Innerhalb der ANKE-Studie wurde keine CTRCD beobachtet, wobei der Grund dafür in der einzigartigen Risikokonstellation lag. Die Patientinnen waren jung, kardial nicht vorerkrankt und wiesen keine nennenswerten Risikofaktoren für eine CTRCD auf.

Gleichzeitig zeigte sich im Mittel eine deutliche Reaktion des Myokards auf die ABCT, welche sich auf eine Vielzahl von Parametern erstreckte. Dies ermöglichte, den Fokus auf die bisher wenig beachtetet, aber möglicherweise relevante Kardiotoxizität außerhalb der Definition der CTRCD zu legen. Mit der Einführung der tmCTRCD erfolgte der Vorschlag einer Definition, welche einen einheitlichen Umgang mit Kardiotoxizität außerhalb der CTRCD ermöglichen könnte.

Vor allem für die beobachteten, im Vergleich zur CTRCD, leichten Einschränkungen der systolischen Funktion ist das CMR der Echokardiografie, welche die Veränderungen nicht darstellte, klar überlegen. Wann immer möglich, sollte im Niedrigrisiko-Kollektiv das CMR der Echokardiografie vorgezogen werden, um auch kleine funktionelle Veränderungen detektieren sowie von den anderen CMR-Modalitäten profitieren zu können.

In Abwesenheit von Risikofaktoren für CTRCD war, da sich die Einschränkung der LVEF bei allen Patientinnen im ähnlichen Maße vollzog, die alleinige Erhebung der CMR-LVEF vor Start der ABCT das wirkungsvollste Mittel zur Abschätzung der kardialen Funktion nach ABCT. Vor allem der prädiktive Wert der genau beleuchteten *Strain*-Analyse enttäuschte, wobei eine Erhebung der Werte während der Therapie eventuell aussagekräftigere Ergebnisse geliefert hätte. Während der Parameter GLS bisher die meiste Aufmerksamkeit erfuhr, erscheint sowohl bei uns als auch bei Houbois et al. (14) der CMR-GCS vielversprechender und sollte weiterführend untersucht werden.

Auf Basis unserer Beobachtungen, welche mit Erkenntnissen aus dem Bereich der Früherkennung von Kardiotoxizität kombiniert wurden, wurden Überlegungen über die mögliche Pathophysiologie der Kardiotoxizität angestellt. Die Möglichkeit, dass spät-erhöhte T2-Werte das noch ausstehende Regenerationspotential des Myokards nach ABCT andeuten könnten, sollte in weiteren Studien verfolgt werden, ist bis dato aber hochspekulativ.

Vor der ANKE-Studie gab es kaum Daten zu jungen, kardial nicht vorerkrankten Patienten/-innen, welche eine von anderen Einflussfaktoren isolierte Beobachtung der kardialen Nebenwirkung der Chemotherapie ermöglichte. Diese Lücke wurde durch die ANKE-Studie geschlossen, wobei die Ergebnisse, mit dem Ausbleiben von CTRCD und gleichzeitig durchgängigen Auftreten von tmCTRCD, elementar von den Ergebnissen in anderen Studienkollektiven abwichen. Diese Arbeit unterstreicht damit die Notwendigkeit weiterer Forschung im Niedrigrisiko-Kollektiv und gibt, durch Definition der tmCTRCD, eine mögliche Richtung vor.

5. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, Hicks M, Puzanov I, Alexander MR, Bloomer TL, Becker JR, Slosky DA, Phillips EJ, Pilkinton MA, Craig-Owens L, Kola N, Plautz G, Reshef DS, Deutsch JS, Deering RP, Olenchock BA, Lichtman AH, Roden DM, Seidman CE, Koralnik IJ, Seidman JG, Hoffman RD, Taube JM, Diaz LA, Anders RA, Sosman JA, Moslehi JJ. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade, *The New England journal of medicine* 2016; 375: 1749–1755.
2. DUBOST M, GANTER P, MARAL R, NINET L, PINNERT S, PREUDHOMME J, WERNER GH. RUBIDOMYCIN: A NEW ANTIBIOTIC WITH CYTOSTATIC PROPERTIES, *Cancer chemotherapy reports* 1964; 41: 35–36.
3. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC), *European heart journal* 2016; 37: 2768–2801.
4. Robert Koch Institut. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010, 28.7.2021.
5. Fischer U, Baum F. Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms, Stuttgart: Thieme 2014.
6. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 28.7.2021.
7. Freissmuth M. Chemotherapie von Tumorerkrankungen. In: Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S, Hrsg. *Pharmakologie und Toxikologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2020; 837–916.
8. Bhagat A, Kleinerman ES. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Causes, Mechanisms, and Prevention, *Advances in experimental medicine and biology* 2020; 1257: 181–192.
9. McLaughlin P-Y, Kong W, Metz C de, Hanna TP, Brundage M, Warde P, Gutierrez E, Mackillop WJ. Do radiation oncology outreach clinics affect the use of radiotherapy?, *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2018; 127: 143–149.
10. Jeggo P, Löbrich M. Radiation-induced DNA damage responses, *Radiation protection dosimetry* 2006; 122: 124–127.
11. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials, *Lancet (London, England)* 2011; 378: 1707–1716.
12. Harries I, Liang K, Williams M, Berlot B, Biglino G, Lancellotti P, Plana JC, Bucciarelli-Ducci C. Magnetic Resonance Imaging to Detect Cardiovascular Effects of Cancer Therapy: JACC CardioOncology State-of-the-Art Review, *JACC. CardioOncology* 2020; 2: 270–292.

13. Perez IE, Taveras Alam S, Hernandez GA, Sancassani R. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction: An Overview for the Clinician, *Clinical Medicine Insights. Cardiology* 2019; 13: 1179546819866445.
14. Houbois CP, Nolan M, Somerset E, Shalmon T, Esmailzadeh M, Lamacie MM, Amir E, Brezden-Masley C, Koch CA, Thevakumaran Y, Yan AT, Marwick TH, Wintersperger BJ, Thavendiranathan P. Serial Cardiovascular Magnetic Resonance Strain Measurements to Identify Cardiotoxicity in Breast Cancer: Comparison With Echocardiography, *JACC. Cardiovascular imaging* 2021; 14: 962–974.
15. Hagendorff A, Fehske W, Flachskampf FA, Helfen A, Kreidel F, Kruck S, La Rosée K, Tiemann K, Voigt J-U, Bardeleben RS von, Zahn R, Knebel F. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie – Update 2020 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, *Der Kardiologe* 2020; 14: 396–431.
16. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, DeCara JM, Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Liu JE, Magalhães A, Marwick T, Sanchez LY, Sicari R, Villarraga HR, Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging, *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2014; 27: 911–939.
17. Seidman A, Hudis C, Pierrri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, Murphy M, Stewart SJ, Keefe D. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2002; 20: 1215–1221.
18. Armenian SH, Xu L, Ky B, Sun C, Farol LT, Pal SK, Douglas PS, Bhatia S, Chao C. Cardiovascular Disease Among Survivors of Adult-Onset Cancer: A Community-Based Retrospective Cohort Study, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016; 34: 1122–1130.
19. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, Civelli M, Lamantia G, Colombo N, Curigliano G, Fiorentini C, Cipolla CM. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy, *Circulation* 2015; 131: 1981–1988.
20. Thavendiranathan P, Abdel-Qadir H, Fischer HD, Camacho X, Amir E, Austin PC, Lee DS. Breast Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction in Adult Women Treated in Routine Clinical Practice: A Population-Based Cohort Study, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016; 34: 2239–2246.
21. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2015/2016: Robert Koch-Institut 2019.
22. Bowles EJA, Wellman R, Feigelson HS, Onitilo AA, Freedman AN, Delate T, Allen LA, Nekhlyudov L, Goddard KAB, Davis RL, Habel LA, Yood MU, McCarty C, Magid DJ, Wagner EH. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study, *Journal of the National Cancer Institute* 2012; 104: 1293–1305.
23. Padegimas A, Clasen S, Ky B. Cardioprotective strategies to prevent breast cancer therapy-induced cardiotoxicity, *Trends in cardiovascular medicine* 2020; 30: 22–28.

24. Jatoi I, Chen BE, Anderson WF, Rosenberg PS. Breast cancer mortality trends in the United States according to estrogen receptor status and age at diagnosis, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25: 1683–1690.
25. Rassaf T, Totzeck M, Backs J, Bokemeyer C, Hallek M, Hilfiker-Kleiner D, Hochhaus A, Lüftner D, Müller OJ, Neudorf U, Pfister R, Haehling S von, Lehmann LH, Bauersachs J. *Onkologische Kardiologie, Der Kardiologe* 2020; 14: 267–293.
26. Cuomo JR, Sharma GK, Conger PD, Weintraub NL. Novel concepts in radiation-induced cardiovascular disease, *World Journal of Cardiology* 2016; 8: 504–519.
27. McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson N-O, Bennet AM, Fornander T, Gigante B, Jensen M-B, Peto R, Rahimi K, Taylor CW, Ewertz M. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden, *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2011; 100: 167–175.
28. Nemeth BT, Varga ZV, Wu WJ, Pacher P. Trastuzumab cardiotoxicity: from clinical trials to experimental studies, *British journal of pharmacology* 2017; 174: 3727–3748.
29. Goel S, Liu J, Guo H, Barry W, Bell R, Murray B, Lynch J, Bastick P, Chantrill L, Kiely BE, Abdi E, Rutovitz J, Asghari R, Sullivan A, Harrison M, Kohonen-Corish M, Beith J. Decline in Left Ventricular Ejection Fraction Following Anthracyclines Predicts Trastuzumab Cardiotoxicity, *JACC. Heart failure* 2019; 7: 795–804.
30. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2, *The New England journal of medicine* 2001; 344: 783–792.
31. Yoon HJ, Kim KH, Kim HY, Park H, Cho JY, Hong YJ, Park HW, Kim JH, Ahn Y, Jeong MH, Cho JG, Park JC. Impacts of non-recovery of trastuzumab-induced cardiomyopathy on clinical outcomes in patients with breast cancer, *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2019; 108: 892–900.
32. Venkatesh P, Kasi A. StatPearls. Anthracyclines. [Internet] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538187/?report=classic>, Zugriff: 06.01.2022, zuletzt gesichtet: 25.02.2022
33. Lee JH, Berger JM. Cell Cycle-Dependent Control and Roles of DNA Topoisomerase II, *Genes* 2019; 10.
34. Mukherjee A, Sasikala WD. Drug-DNA intercalation: from discovery to the molecular mechanism, *Advances in protein chemistry and structural biology* 2013; 92: 1–62.
35. Gröber U, Friedrichsen H-P, Holzhauer P. Antioxidanzien während Chemotherapie – ein Dogma?, *Zeitschrift für Orthomolekulare Medizin* 2019; 17: 6–11.
36. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of Anthracyclines, *Frontiers in cardiovascular medicine* 2020; 7: 26.
37. Cappetta D, Rossi F, Piegari E, Quaini F, Berrino L, Urbanek K, Angelis A de. Doxorubicin targets multiple players: A new view of an old problem, *Pharmacological research* 2018; 127: 4–14.
38. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalife T, Lu L-S, Lyu YL, Liu LF, Yeh ETH. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity, *Nature medicine* 2012; 18: 1639–1642.
39. Mitry MA, Edwards JG. Doxorubicin induced heart failure: Phenotype and molecular mechanisms, *International journal of cardiology. Heart & vasculature* 2016; 10: 17–24.

40. Galán-Arriola C, Lobo M, Vílchez-Tschischke JP, López GJ, Molina-Iracheta A de, Pérez-Martínez C, Agüero J, Fernández-Jiménez R, Martín-García A, Oliver E, Villena-Gutierrez R, Pizarro G, Sánchez PL, Fuster V, Sánchez-González J, Ibanez B. Serial Magnetic Resonance Imaging to Identify Early Stages of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity, *Journal of the American College of Cardiology* 2019; 73: 779–791.
41. Farhad H, Staziaki PV, Addison D, Coelho-Filho OR, Shah RV, Mitchell RN, Szilveszter B, Abbasi SA, Kwong RY, Scherrer-Crosbie M, Hoffmann U, Jerosch-Herold M, Neilan TG. Characterization of the Changes in Cardiac Structure and Function in Mice Treated With Anthracyclines Using Serial Cardiac Magnetic Resonance Imaging, *Circulation. Cardiovascular imaging* 2016; 9.
42. Licata S, Saponiero A, Mordente A, Minotti G. Doxorubicin metabolism and toxicity in human myocardium: role of cytoplasmic deglycosidation and carbonyl reduction, *Chemical research in toxicology* 2000; 13: 414–420.
43. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials, *Cancer* 2003; 97: 2869–2879.
44. Jones RL, Swanton C, Ewer MS. Anthracycline cardiotoxicity, *Expert opinion on drug safety* 2006; 5: 791–809.
45. Vandecruys E, Mondelaers V, Wolf D de, Benoit Y, Suys B. Late cardiotoxicity after low dose of anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood, *Journal of cancer survivorship : research and practice* 2012; 6: 95–101.
46. Chang H-M, Moudgil R, Scarabelli T, Okwuosa TM, Yeh ETH. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 1, *Journal of the American College of Cardiology* 2017; 70: 2536–2551.
47. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, *European heart journal* 2021; 42: 3599–3726.
48. Störk S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, Hupfer S, Klebs S. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study, *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2017; 106: 913–922.
49. López-Sendón J, Álvarez-Ortega C, Zamora Auñon P, Buño Soto A, Lyon AR, Farmakis D, Cardinale D, Canales Albendea M, Feliu Batlle J, Rodríguez Rodríguez I, Rodríguez Fraga O, Albaladejo A, Mediavilla G, González-Juanatey JR, Martínez Monzonis A, Gómez Prieto P, González-Costello J, Serrano Antolín JM, Cadenas Chamorro R, López Fernández T. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry, *European heart journal* 2020; 41: 1720–1729.
50. Abdel-Qadir H, Austin PC, Lee DS, Amir E, Tu JV, Thavendiranathan P, Fung K, Anderson GM. A Population-Based Study of Cardiovascular Mortality Following Early-Stage Breast Cancer, *JAMA cardiology* 2017; 2: 88–93.
51. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kasper EK. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy, *The New England journal of medicine* 2000; 342: 1077–1084.

52. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, Giacomi G de, Rubino M, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy, *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 55: 213–220.
53. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, Dent S, Douglas PS, Durand J-B, Ewer M, Fabian C, Hudson M, Jessup M, Jones LW, Ky B, Mayer EL, Moslehi J, Oeffinger K, Ray K, Ruddy K, Lenihan D. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2017; 35: 893–911.
54. Tan L-L, Lyon AR. Role of Biomarkers in Prediction of Cardiotoxicity During Cancer Treatment, *Current treatment options in cardiovascular medicine* 2018; 20: 55.
55. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, Civelli M, Peccatori F, Martinelli G, Fiorentini C, Cipolla CM. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy, *Circulation* 2004; 109: 2749–2754.
56. Katsurada K, Ichida M, Sakuragi M, Takehara M, Hozumi Y, Kario K. High-sensitivity troponin T as a marker to predict cardiotoxicity in breast cancer patients with adjuvant trastuzumab therapy, *SpringerPlus* 2014; 3: 620.
57. Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, Settelmeier S, Al-Rashid F, Rassaf T, Totzeck M. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis, *European journal of heart failure* 2020; 22: 350–361.
58. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, Martinelli G, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition, *Circulation* 2006; 114: 2474–2481.
59. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, Franzosi MG, Sandri MT, Civelli M, Cucchi G, Menatti E, Mangiavacchi M, Cavina R, Barbieri E, Gori S, Colombo A, Curigliano G, Salvatici M, Rizzo A, Ghisoni F, Bianchi A, Falci C, Aquilina M, Rocca A, Monopoli A, Milandri C, Rossetti G, Bregni M, Sicuro M, Malossi A, Nassiacos D, Verusio C, Giordano M, Staszewsky L, Barlera S, Nicolis EB, Magnoli M, Masson S, Cipolla CM. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial, *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2018; 94: 126–137.
60. Maries L, Manitiu I. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP), *Cardiovascular Journal of Africa* 2013; 24: 286–289.
61. Michel L, Rassaf T, Totzeck M. Biomarkers for the detection of apparent and subclinical cancer therapy-related cardiotoxicity, *Journal of thoracic disease* 2018; 10: S4282-S4295.
62. Iulii F de, Salerno G, Taglieri L, Biase L de, Lanza R, Cardelli P, Scarpa S. Serum biomarkers evaluation to predict chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients, *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 2016; 37: 3379–3387.
63. Lenihan DJ, Stevens PL, Massey M, Plana JC, Araujo DM, Fanale MA, Fayad LE, Fisch MJ, Yeh ETH. The Utility of Point-of-Care Biomarkers to Detect Cardiotoxicity During Anthracycline Chemotherapy: A Feasibility Study, *Journal of cardiac failure* 2016; 22: 433–438.

64. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, Gosavi S, Carver JR, Wiegers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients, *The American journal of cardiology* 2011; 107: 1375–1380.
65. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL, Sebag IA, Plana JC, Cohen V, Banchs J, Carver JR, Wiegers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab, *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 63: 809–816.
66. Rigaud VO-C, Ferreira LRP, Ayub-Ferreira SM, Ávila MS, Brandão SMG, Cruz FD, Santos MHH, Cruz CBBV, Alves MSL, Issa VS, Guimarães GV, Cunha-Neto E, Bocchi EA. Circulating miR-1 as a potential biomarker of doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer patients, *Oncotarget* 2017; 8: 6994–7002.
67. Ferreira VM, Piechnik SK. CMR Parametric Mapping as a Tool for Myocardial Tissue Characterization, *Korean circulation journal* 2020; 50: 658–676.
68. Mayr A, Reiter G, Beitzke D. Kardiale Magnetresonanztomographie : Trends und Entwicklungen, *Der Radiologe* 2020; 60: 1142–1152.
69. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. *Wie funktioniert MRI?*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2014.
70. Hergan K, Sommer O, Hrsg. *Herzbildgebung*, Horn: Breitenseher Publisher Jänner 2019.
71. Potter E, Marwick TH. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction, *JACC. Cardiovascular imaging* 2018; 11: 260–274.
72. Pedrizzetti G, Claus P, Kilner PJ, Nagel E. Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use, *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 2016; 18: 51.
73. Muraru D, Niero A, Rodriguez-Zanella H, Cherata D, Badano L. Three-dimensional speckle-tracking echocardiography: benefits and limitations of integrating myocardial mechanics with three-dimensional imaging, *Cardiovascular diagnosis and therapy* 2018; 8: 101–117.
74. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zacà V, Ballo P, D'Andrea A, Muraru D, Losi M, Agricola E, D'Errico A, Buralli S, Sciomer S, Nistri S, Badano L. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function, *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 2011; 30: 71–83.
75. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktis PN, Amir EA, Marwick TH, Gupta D, Thavendiranathan P. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis, *JAMA cardiology* 2019; 4: 1007–1018.
76. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, Aakhus S, Miyazaki S, Shirazi M, Galderisi M, Marwick TH. Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy, *Journal of the American College of Cardiology* 2021; 77: 392–401.
77. Mirea O, Pagourelis ED, Duchenne J, Bogaert J, Thomas JD, Badano LP, Voigt J-U. Intervendor Differences in the Accuracy of Detecting Regional Functional Abnormalities: A

- Report From the EACVI-ASE Strain Standardization Task Force, *JACC. Cardiovascular imaging* 2018; 11: 25–34.
78. Mirea O, Pagourelis ED, Duchenne J, Bogaert J, Thomas JD, Badano LP, Voigt J-U. Variability and Reproducibility of Segmental Longitudinal Strain Measurement: A Report From the EACVI-ASE Strain Standardization Task Force, *JACC. Cardiovascular imaging* 2018; 11: 15–24.
 79. Nabeshima Y, Seo Y, Takeuchi M. A review of current trends in three-dimensional analysis of left ventricular myocardial strain, *Cardiovascular ultrasound* 2020; 18: 23.
 80. Giusca S, Korosoglou G, Montenbruck M, Geršak B, Schwarz AK, Esch S, Kelle S, Wülfing P, Dent S, Lenihan D, Steen H. Multiparametric Early Detection and Prediction of Cardiotoxicity Using Myocardial Strain, T1 and T2 Mapping, and Biochemical Markers: A Longitudinal Cardiac Resonance Imaging Study During 2 Years of Follow-Up, *Circulation. Cardiovascular imaging* 2021; 14: e012459.
 81. Morton G, Schuster A, Jogiya R, Kutty S, Beerbaum P, Nagel E. Inter-study reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking, *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 2012; 14: 43.
 82. Jolly M-P, Jordan JH, Meléndez GC, McNeal GR, D'Agostino RB, Hundley WG. Automated assessments of circumferential strain from cine CMR correlate with LVEF declines in cancer patients early after receipt of cardio-toxic chemotherapy, *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 2017; 19: 59.
 83. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Kim RJ, Knobelsdorff-Brenkenhoff F von, Kramer CM, Pennell DJ, Plein S, Nagel E. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance - 2020 update : Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR): Board of Trustees Task Force on Standardized Post-Processing, *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 2020; 22: 19.
 84. Meléndez GC, Jordan JH, D'Agostino RB, Vasu S, Hamilton CA, Hundley WG. Progressive 3-Month Increase in LV Myocardial ECV After Anthracycline-Based Chemotherapy, *JACC. Cardiovascular imaging* 2017; 10: 708–709.
 85. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Shah RV, Feng JH, Pena-Herrera D, Mandry D, Pierre-Mongeon F, Heydari B, Francis SA, Moslehi J, Kwong RY, Jerosch-Herold M. Myocardial extracellular volume by cardiac magnetic resonance imaging in patients treated with anthracycline-based chemotherapy, *The American journal of cardiology* 2013; 111: 717–722.
 86. Jafari F, Safaei AM, Hosseini L, Asadian S, Kamangar TM, Zadehbagheri F, Rezaeian N. The role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection and monitoring of cardiotoxicity in patients with breast cancer after treatment: a comprehensive review, *Heart failure reviews* 2021; 26: 679–697.
 87. Altaha MA, Nolan M, Marwick TH, Somerset E, Houbois C, Amir E, Yip P, Connelly KA, Michalowska M, Sussman MS, Wintersperger BJ, Thavendiranathan P. Can Quantitative CMR Tissue Characterization Adequately Identify Cardiotoxicity During Chemotherapy?: Impact of Temporal and Observer Variability, *JACC. Cardiovascular imaging* 2020; 13: 951–962.
 88. McAlindon EJ, Pufulete M, Harris JM, Lawton CB, Moon JC, Manghat N, Hamilton MCK, Weale PJ, Bucciarelli-Ducci C. Measurement of myocardium at risk with cardiovascular MR: comparison of techniques for edema imaging, *Radiology* 2015; 275: 61–70.

89. Martin-Garcia A, Diaz-Pelaez E, Lopez-Corral L, Sanchez-Pablo C, Macias de Plasencia G, Galan-Arriola C, Sanchez-Gonzalez J, Cruz JJ, Ibanez B, Sanchez PL. T2 Mapping Identifies Early Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Elderly Patients With Cancer, *JACC. Cardiovascular imaging* 2020; 13: 1630–1632.
90. Lustberg MB, Reinbolt R, Addison D, Ruppert AS, Moore S, Carothers S, Suresh A, Das H, Berger M, Ramaswamy B, Wesolowski R, Binkley P, Raman SV, Shapiro CL. Early Detection of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Breast Cancer Survivors With T2 Cardiac Magnetic Resonance, *Circulation. Cardiovascular imaging* 2019; 12: e008777.
91. Rafiyath SM, Rasul M, Lee B, Wei G, Lamba G, Liu D. Comparison of safety and toxicity of liposomal doxorubicin vs. conventional anthracyclines: a meta-analysis, *Experimental hematology & oncology* 2012; 1: 10.
92. Upshaw JN. Cardioprotective Strategies to Prevent Cancer Treatment-Related Cardiovascular Toxicity: a Review, *Current oncology reports* 2020; 22: 72.
93. Macedo Ariane V.S., Hajjar Ludhmila A., Lyon Alexander R., Nascimento Bruno R., Putzu Alessandro, Rossi Lorenzo, Costa Rafael B., Landoni Giovanni, Nogueira-Rodrigues Angélica, Ribeiro Antonio L.P. Efficacy of Dexrazoxane in Preventing Anthracycline Cardiotoxicity in Breast Cancer, *JACC: CardioOncology* 2019; 1: 68–79.
94. Hasinoff BB, Patel D, Wu X. The Role of Topoisomerase II β in the Mechanisms of Action of the Doxorubicin Cardioprotective Agent Dexrazoxane, *Cardiovascular toxicology* 2020; 20: 312–320.
95. Kheiri B, Abdalla A, Osman M, Haykal T, Chahine A, Ahmed S, Osman K, Hassan M, Bachuwa G, Bhatt DL. Meta-Analysis of Carvedilol for the Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity, *The American journal of cardiology* 2018; 122: 1959–1964.
96. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, Akkaya H, Kaya EG, Akpek M, Kalay N, Dikilitas M, Yarlioglues M, Karaca H, Berk V, Ardic I, Ergin A, Lam YY. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study, *International journal of cardiology* 2013; 167: 2306–2310.
97. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, Pagano JJ, Chow K, Thompson RB, Vos LJ, Ghosh S, Oudit GY, Ezekowitz JA, Paterson DI. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2017; 35: 870–877.
98. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, Inanc M, Dogan A, Yazici C, Berk V, Karaca H, Kalay N, Oguzhan A, Ergin A. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy, *European journal of heart failure* 2015; 17: 81–89.
99. Davis MK, Villa D, Tsang TSM, Starovoytov A, Gelmon K, Virani SA. Effect of Eplerenone on Diastolic Function in Women Receiving Anthracycline-Based Chemotherapy for Breast Cancer, *JACC. CardioOncology* 2019; 1: 295–298.
100. Obasi M, Abovich A, Vo JB, Gao Y, Papatheodorou SI, Nohria A, Asnani A, Partridge AH. Statins to mitigate cardiotoxicity in cancer patients treated with anthracyclines and/or trastuzumab: a systematic review and meta-analysis, *Cancer causes & control : CCC* 2021.
101. Sauer G, Andresen D, Cierpka R, Lemke B, Mibach F, Perings C, Vaerst R. Positionspapier zur Durchführung von Qualitätskontrollen bei Ruhe-, Belastungs- und Langzeit-EKG, *Zeitschrift für Kardiologie* 2005; 94: 844–857.

102. Klingenheben T, Löllgen H, Bosch R, Trappe H-J. Manual zum Stellenwert der Ergometrie, *Der Kardiologe* 2018; 12: 342–355.
103. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging, *Journal of the American Society of Echocardiography* : official publication of the American Society of Echocardiography 2016; 29: 277–314.
104. Hagendorff A, Helfen A, Flachskampf FA, Ewen S, Kruck S, La Rosée K, Knierim J, Voigt J-U, Kreidel F, Fehske W, Brandt R, Zahn R, Knebel F. Manual zur Indikation und Durchführung spezieller echokardiographischer Anwendungen, *Der Kardiologe* 2021; 15: 595–641.
105. Maximilian Claus Spieker. T2 Mapping Analyse steigert die Genauigkeit der MRT basierten Myokarditis Diagnostik. Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf 2017.
106. Scatteia A, Baritussio A, Bucciarelli-Ducci C. Strain imaging using cardiac magnetic resonance, *Heart failure reviews* 2017; 22: 465–476.
107. Jordan JH, Vasu S, Morgan TM, D'Agostino RB, Meléndez GC, Hamilton CA, Arai AE, Liu S, Liu C-Y, Lima JAC, Bluemke DA, Burke GL, Hundley WG. Anthracycline-Associated T1 Mapping Characteristics Are Elevated Independent of the Presence of Cardiovascular Comorbidities in Cancer Survivors, *Circulation. Cardiovascular imaging* 2016; 9.
108. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe, *European heart journal* 2021; 42: 2439–2454.
109. Feijen EAM, Leisenring WM, Stratton KL, Ness KK, van der Pal HJH, van Dalen EC, Armstrong GT, Aune GJ, Green DM, Hudson MM, Loonen J, Oeffinger KC, Robison LL, Yasui Y, Kremer LCM, Chow EJ. Derivation of Anthracycline and Anthraquinone Equivalence Ratios to Doxorubicin for Late-Onset Cardiotoxicity, *JAMA oncology* 2019; 5: 864–871.
110. Austin PC, White IR, Lee DS, van Buuren S. Missing Data in Clinical Research: A Tutorial on Multiple Imputation, *The Canadian journal of cardiology* 2021; 37: 1322–1331.
111. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG Selbsthilfe), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGFN), Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP), Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen (DGPR), Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM), Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW), Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM), Deutsche Gesellschaft für Thorax- Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG), Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM), Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). NVL Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage: Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung

- (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2019.
112. Lambert J, Lamacie M, Thampinathan B, Alaha MA, Esmailzadeh M, Nolan M, Fresno CU, Somerset E, Amir E, Marwick TH, Wintersperger BJ, Thavendiranathan P. Variability in echocardiography and MRI for detection of cancer therapy cardiotoxicity, *Heart (British Cardiac Society)* 2020; 106: 817–823.
 113. Walker J, Bhullar N, Fallah-Rad N, Lytwyn M, Golian M, Fang T, Summers AR, Singal PK, Barac I, Kirkpatrick ID, Jassal DS. Role of three-dimensional echocardiography in breast cancer: comparison with two-dimensional echocardiography, multiple-gated acquisition scans, and cardiac magnetic resonance imaging, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28: 3429–3436.
 114. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K-D, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review, *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 63: 2751–2768.
 115. Ong G, Brezden-Masley C, Dhir V, Deva DP, Chan KKW, Chow C-M, Thavendiranathan D, Haq R, Barfett JJ, Petrella TM, Connelly KA, Yan AT. Myocardial strain imaging by cardiac magnetic resonance for detection of subclinical myocardial dysfunction in breast cancer patients receiving trastuzumab and chemotherapy, *International journal of cardiology* 2018; 261: 228–233.
 116. Obokata M, Nagata Y, Wu VC-C, Kado Y, Kurabayashi M, Otsuji Y, Takeuchi M. Direct comparison of cardiac magnetic resonance feature tracking and 2D/3D echocardiography speckle tracking for evaluation of global left ventricular strain, *European heart journal. Cardiovascular Imaging* 2016; 17: 525–532.
 117. Bönner F, Janzarik N, Jacoby C, Spieker M, Schnackenburg B, Range F, Butzbach B, Haberkorn S, Westenfeld R, Neizel-Wittke M, Flögel U, Kelm M. Myocardial T2 mapping reveals age- and sex-related differences in volunteers, *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 2015; 17: 9.
 118. Carberry J, Carrick D, Haig C, Ahmed N, Mordi I, McEntegart M, Petrie MC, Eteiba H, Hood S, Watkins S, Lindsay M, Davie A, Mahrous A, Ford I, Sattar N, Welsh P, Radjenovic A, Oldroyd KG, Berry C. Persistence of Infarct Zone T2 Hyperintensity at 6 Months After Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Incidence, Pathophysiology, and Prognostic Implications, *Circulation. Cardiovascular imaging* 2017; 10.
 119. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Borghini E, Civelli M, Lamantia G, Cinieri S, Martinelli G, Fiorentini C, Cipolla CM. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy, *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2002; 13: 710–715.
 120. Blankenberg S, Wittlinger T, Nowak B, Rupprecht H-J. Troponine als Biomarker bei Myokardschaden und Myokardinfarkt, *Herz* 2019; 44: 4–9.