



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Kardiale Nebenwirkungen tumorreduktiver Therapien bei Patienten
mit einem Mammakarzinom**

Autor: Sandra Maier
Institut / Klinik: I. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. M. Borggrefe

Das Mammakarzinom ist sowohl die häufigste Krebserkrankung als auch die häufigste Todesursache bei Frauen weltweit. Die systemische tumorreduktive Therapie stellt hierbei die wichtigste operationsergänzende Therapiemöglichkeit dar. Durch die Entwicklung immer neuer tumorreduktiver Therapien konnte die Prognose maßgeblich verbessert werden. Eine gefürchtete Komplikation aufgrund der hohen Potenz dieser tumorreduktiven Substanzen stellt hierbei die Kardiotoxizität dar. Das Auftreten einer derartigen therapieinduzierten medikamentös-toxischen Herzerkrankung ist hierbei multifaktoriell bedingt. Bislang konnten noch nicht alle Einflussfaktoren für die Entstehung derartiger therapieinduzierter kardiovaskulärer Ereignisse identifiziert werden. Am häufigsten kommen die Typ-I Kardiotoxizität durch Anthrazykline und die Typ-II Kardiotoxizität durch HER2/neu-Antikörper vor. Diese Studie untersucht die Effekte der tumorreduktiven Therapien auf die kardiale Struktur und Funktion durch regelmäßige Untersuchungen der Herzfunktion bei den Mammakarzinompatienten unter der laufenden tumorreduktiven Therapie.

Retrospektiv wurden 136 Studienteilnehmer mit einem diagnostizierten Mammakarzinom, die Teil des Mannheimer Registers für CardioOnkologie (MARKO) sind, anhand des Auftretens therapieinduzierter kardiovaskulärer Ereignisse in zwei Gruppen eingeteilt (*mit* $n = 47$; *ohne* $n = 89$) und hinsichtlich verschiedener onkologischer und kardiovaskulärer Parameter ausgewertet. Basierend auf diesen Auswertungen erfolgte die Planung einer prospektiven Beobachtungsstudie in die 20 Studienteilnehmer mit einem Mammakarzinom eingeschlossen wurden. Es fanden standardisierte Verlaufsvisiten vor Therapiebeginn, sowie drei und sechs Monate nach Einleitung der tumorreduktiven Therapie mit Fragebögen zu kardiovaskulären Vorerkrankungen und Nebenwirkungen der tumorreduktiven Therapie, einem 12-Kanal-EKG, einer transthorakalen Echokardiographie (TTE), der Bestimmung kardiovaskulärer Risikolaborparameter und kardialer Biomarker (Troponin I, NT-proBNP) statt. Außerdem wurden die spezifischen Biomarker für oxidativen Stress und Inflammation VCAM-1, sST2 und Adiponektin ebenfalls vor Therapiebeginn und nach sechs Monaten bestimmt.

Die Ergebnisse zeigten, dass in der retrospektiven Basiskohorte 47 der 136 Studienteilnehmerinnen (34,6 %) ein kardiovaskuläres Ereignis entwickelten. Hierbei konnte ein thromboembolisches Ereignis (25,7 %, $p < 0,0001$), eine Herzinsuffizienz (15,4 %, $p < 0,0001$), eine akut-toxische Kardiomyopathie (5,2 %, $p = 0,0002$), eine supraventrikuläre Arrhythmie (3,7 %, $p = 0,004$) sowie ein Myokardinfarkt (2,2 %, $p = 0,04$) signifikant häufiger beobachtet werden. Studienteilnehmer mit einem kardiovaskulären Ereignis wiesen zum Zeitpunkt der Auswertung sowohl ein höheres Lebensalter (*mit* $63,9 \pm 14,5$ vs. *ohne* $59,8 \pm 14,1$, $p = 0,08$) als auch eine höhere Anzahl an Risikofaktoren für eine Kardiotoxizität (*mit* $2,2 \pm 1,6$ vs. *ohne* $1,5 \pm 1,2$, $p = 0,06$) auf, wobei letzteres keine Signifikanz zeigte. Prospektiv wurde ebenfalls bei sechs der 20 Studienteilnehmerinnen (30,0 %) mit einem Mammakarzinom ein kardiovaskuläres Ereignis festgestellt, wobei sich ein signifikanter Unterschied bei der Entstehung eines Klappenvitiums (25,0 %, $p = 0,0004$) und einer Myokardhypertrophie (10,0 %, $p = 0,079$) ergab. Jedoch zeigte kein Studienteilnehmer eine pathologische LVEF < 50 %. Im Gegensatz dazu wurde bei fünf Studienteilnehmern (25,0 %) ein erhöhter GLS < -16 % zu mindestens einem Zeitpunkt gemessen. Eine Erhöhung des NT-proBNP-Spiegels (> 125 ng/l) konnte bei 13 Studienteilnehmerinnen beobachtet werden, wobei vier (30,8 %) ein therapieinduziertes kardiovaskuläres Ereignis aufwiesen. Unter den 16 Studienteilnehmerinnen zum Zeitpunkt beider Visiten wiesen acht (50,0 %) einen Konzentrationsanstieg des Biomarker VCAM-1 und sieben (43,4 %) einen Anstieg des sST2 auf. Einen Konzentrationsabfall von Adiponektin, welcher als proinflammatorisch gilt, konnte ebenfalls bei sieben Studienteilnehmerinnen (43,4 %) gemessen werden. Diese Konzentrationsveränderungen korrelierten jedoch nicht mit einer erhöhten Rate an kardiovaskulären Ereignissen.

Zusammenfassend konnten medikamentös-toxische Herzerkrankungen im Sinne unerwünschter Nebenwirkungen einer tumorreduktiven Therapie bei bis zu 35 % der retrospektiven und 30 % der prospektiven Studienteilnehmerinnen beobachtet werden. Dabei konnte lediglich in der retrospektiven Basiskohorte, nicht jedoch in der prospektiven eine therapieinduzierte akut-toxische Kardiomyopathie signifikant häufiger nachgewiesen werden. Trotz fehlender Signifikanz sollte zur genaueren Quantifizierung der kardialen Funktion eine routinemäßige Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) sowie des global longitudinalen Strain erfolgen. Dagegen erscheint eine Bestimmung des kardialen Biomarkers Troponin I, des NT-proBNP und der spezifischen Biomarker für oxidativen Stress und Inflammation VCAM-1, sST2 und Adiponektin nach Auswertung dieser Studie nicht zweckmäßig. Als Hochrisikopatientinnen sollten Patientinnen mit einem höheren Lebensalter, einem postmenopausalen Status, einem hohen BMI, einer höheren Anzahl an Risikofaktoren für Kardiotoxizität, einer Metastasierung, einem Rezidiv sowie einer kombinierten oder zeitlich versetzten Therapie insbesondere mit einem Anthrazyklin oder 5 Fluorouracil gelten. Eine vorbekannte koronare Herzerkrankung und Niereninsuffizienz (hier neu beschrieben) zählen ebenfalls als wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung einer medikamentös-toxischen Herzerkrankung. Insbesondere Hochrisikopatientinnen sollten in einer überregionalen kardi-onkologischen Sprechstunde verstärkt beobachtet werden. Inhalt dieser Sprechstunde sollte eine detaillierte Anamnese, eine transthorakale Echokardiographie zum Ausschluss einer eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion und von Herzklappenvitien sowie ein 12-Kanal-EKG zur Identifizierung therapieinduzierter Herzrhythmusstörungen sein. Hierbei ist es das Ziel das jeweilige individuelle Risiko besser abschätzen und kardiovaskuläre Risikofaktoren für eine Kardiotoxizität adäquat therapieren zu können, um die Entstehung medikamentös-toxischer Herzerkrankungen frühzeitig effektiv zu verhindern. Das Beobachtungsintervall sollte sich hierbei nach dem individuellen Risikoprofil der Patienten und der Zeit seit Beendigung der Therapie richten. Insgesamt ist eine kardiologische Kontrolle mit regelmäßiger Reevaluierung der Screeningmethoden und Therapiemöglichkeiten lebenslang empfehlenswert. Wichtig ist hierfür insbesondere auch eine enge Zusammenarbeit zwischen Kardiologen und Onkologen.