

Journal für  
**Kardiologie**

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**Neurohumorale Aspekte der  
Herzinsuffizienz**

Hülsmann M

*Journal für Kardiologie - Austrian*

*Journal of Cardiology 2003; 10*

*(11), 491-495*

Offizielles Organ des  
Österreichischen Herzfonds



Member of the ESC-Editors' Club



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Homepage:

[www.kup.at/kardiologie](http://www.kup.at/kardiologie)

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

Member of the



[www.kup.at/kardiologie](http://www.kup.at/kardiologie)

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

## 2012: Abo-Aktion zum Kennenlernen

**Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.**

**Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.**

**Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.**

**Inkludiert im PDF sind im Laufe des Jahres eine Serviceseite für Vortragende, mit direktem Zugriff auf hochauflösende Grafiken und – so vorhanden – embedded Video-Clips.**

**Bestellung kostenloses e-Journal Abo**



# Neurohumorale Aspekte der Herzinsuffizienz

M. Hülsmann

**Kurzfassung:** Die Aktivierung vasokonstringierender und vasodilatierender Hormone in der Herzinsuffizienz zählt zu den wesentlichen perpetuierenden Komponenten der Erkrankung. Entsprechend fokussierte sich die Forschung der letzten Jahre auf ihre therapeutische Beeinflussung auf der einen und ihre Nutzbarmachung als Diagnostikum auf der anderen Seite. Dies führte zur Entwicklung der ACE-Hemmer, von Spironolacton und nunmehr auch der Angiotensin-II-Rezeptorblocker zur Unterbrechung des RAAS-Systems und der Betablocker zur Beeinflussung des sympathikoadrenalen Systems. Im Stadium der Entwicklung befinden sich Endothelinantagonisten und BNP. Darüber hinaus wurden alle Neurohormone als Werkzeug zur Primärdiagnostik, Risikostratifizierung oder Therapiekontrolle evaluiert. Zum jetzigen Zeitpunkt stellen sich die kardial produzierten Hormone BNP, N-BNP und N-ANP als die hochwertigsten dar. Die Val-HeFT-Studie ist ein anschauliches Beispiel, wie auf der einen Seite neurohumorale Antagonistentherapie hinsichtlich ihrer klinischen Wirkung untersucht wird, und zusätzlich mittels repetitiver Erhebung von Neurohormonen effektive Subanalysen durchgeführt werden können. Die Ergeb-

nisse der Hauptstudie belegten einen klaren Therapievorteil hinsichtlich eines kombinierten Endpunktes bei Gabe des Angiotensin-II-Rezeptorblockers Valsartan zusätzlich zur Standardtherapie. In einer Subgruppenanalyse zeigte sich, daß lediglich die Gabe einer Kombination eines ACE-Hemmers, eines Betablockers und Valsartans derzeit nicht empfehlenswert ist. Die neurohumorale Substudie gibt allerdings deutliche Hinweise, daß aufgrund einer adäquaten Senkung des BNP-Spiegels diese Kombination positive Effekte für den Patienten haben könnte. Diese Untersuchungen zeigen ebenfalls einen additiven Effekt von ACE-Hemmern und Valsartan auf die neurohumorale Aktivierung und die besonders ausgeprägte Wirkung von Valsartan zusätzlich zu einer isolierten Betablockertherapie. Diese Ergebnisse verlangen selbstverständlich eine klinische Bestätigung in entsprechenden Studien.

**Abstract: Neurohumoral Aspects of Congestive Heart Failure.** Activation of vasoconstricting and vasodilating hormones in congestive heart failure are the main components of perpetuation of the disease.

Consequently, research focus on therapeutic intervention of these hormones and secondly on utilization of these hormones as markers of diagnosis, risk stratification and therapeutic efficacy. Up to now, N-ANP, N-BNP and BNP, three cardiac hormones, have proven to be the best for this purpose. Val-HeFT is a good example for investigating neurohumoral therapy from a clinical point of view and additional to undergo subanalysis by repetitive measurement of neurohormones. The main results demonstrated a clear benefit of the angiotensin II antagonist valsartan regarding a combined endpoint when given additionally to standard therapy. A subanalysis revealed that only the combination of ACE-inhibitor, betablocker and valsartan is not yet approved. But the neurohumoral substudy demonstrate that this combination has at least beneficial effects on BNP levels, which is known to be a surrogate marker of clinical outcome. Moreover these investigations support an additive effect of ACE-inhibition and valsartan. Last but not least, the differences in BNP are most pronounced if valsartan is added to a single therapy of betablocker. These results from the substudy have to be proven in further studies. **J Kardiol 2003; 10: 491–5.**

## ■ Einleitung

Die Entdeckung, daß die neurohumorale Aktivität einen zentralen Mechanismus in der Herzinsuffizienz darstellt, führte zu einem Paradigmenwechsel in der Vorstellung über die Erkrankung. Bis dahin bezogen sich die pathophysiologischen Grundkonzepte hauptsächlich auf die hämodynamischen Veränderungen im Sinne eines reduzierten Herzminutenvolumens und eines erhöhten peripheren Widerstandes. Entsprechend waren die therapeutischen Ansatzpunkte durch positiv inotrope Substanzen und periphere Vasodilatoren geprägt. Wie die damalige Datenlage zeigte, waren die Therapieerfolge eher mäßig, allerdings zum damaligen Zeitpunkt die einzig verfügbaren. Heute wissen wir, daß es mit einer Initiailläsion im Herzen zu einer Aktivierung verschiedenster Transmitter kommt, welche auf andere Organe einwirken und als Folge im Sinne einer Rückkoppelung die kardiale Leistung negativ beeinflussen. So entsteht über die Zeit ein Teufelskreis, welcher schließlich in der terminalen Herzinsuffizienz endet. Wesentlich zu diesem Geschehen tragen die Neurohormone bei.

## ■ Therapieintervention

Spielen sie in der chronischen Herzinsuffizienz auch keine auslösende Rolle, so sind sie doch als perpetuierendes bzw. aggravierendes Agens wesentlich am Prozeß der Herzinsuffizienz beteiligt. Mit dem Renin-Angiotensin-System, dem sympathikoadrenalen System und dem Endothelinsystem sind

drei vasokonstringierende Komponenten aktiviert. Diese sind auch therapeutisch die derzeitigen Zielgruppen. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System kann auf der Ebene des Angiotensin-converting-Enzyms, des Angiotensin-I-Rezeptors und des Aldosteron blockiert werden. Aus pathophysiologischen Gründen werden auf den AT-Rezeptorblocker besondere Hoffnungen gesetzt. Zumindest vom theoretischen Konzept her sollte dieser dem bereits erfolgreichen ACE-Hemmer noch überlegen sein.

Dafür sprechen folgende Punkte:

1. Da es ACE-unabhängige (Chymase-)Aktivierungswege des AT-II gibt, ist eine vollständige Unterdrückung des Systems mittels ACE-Hemmer nicht möglich.
2. Es sind zwei unterschiedliche Angiotensinrezeptorpopulationen nachweisbar, wobei die vasokonstringierenden und proliferativen Effekte von Typ 1 bekannt sind, während Typ 2 eine vasodilatierende Wirkung hat. Somit ist, im Gegensatz zum ACE-Hemmer, mit einem AT-Rezeptorblocker eine selektivere und konsequentere Beeinflussung des Systems möglich. Dies schien sich auch in präliminären klinischen Ergebnissen der ELITE-Studie zu bestätigen [1]. Da jedoch das Outcome kein primär definierter Endpunkt war, sollten diese Daten in späteren Studien bestätigt werden. Dies gelang jedoch bislang nicht [2].
3. Ein weiterer Ansatzpunkt besagt, daß möglicherweise ein additiver Effekt des ACE-Hemmers zu einem AT-Rezeptorblocker besteht. Auch dieses Konzept fand bisher keine Bestätigung. Durchwegs konnte aber eine deutlich bessere Verträglichkeit des AT-Rezeptorblockers im Vergleich zum ACE-Hemmer nachgewiesen werden.

Das Endothelinsystem besitzt vor allem diagnostische und – erst in klinischer Erprobung – therapeutische Wertigkeit. Als stärkster endogener Vasokonstriktor ist vor allem das Endothelin I in der chronischen Herzinsuffizienz wirksam. Kurz

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin II Kardiologie, Wien

**Korrespondenzadresse:** Univ.-Doz. Dr. med. Martin Hülsmann, Universitätsklinik für Innere Medizin II Kardiologie, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien; E-Mail: martin.huelsmann@univie.ac.at

zusammengefaßt, wird dieses durch ADH, Angiotensin II und Katecholamine in der Endothelzelle über die Vorstufen Präproendothelin und Big-Endothelin synthetisiert und primär abluminal, aber auch in das Gefäßsystem als aktives Endothelin abgegeben. Die Hauptwirkung besteht in einer Vasokonstriktion. Allerdings bestehen auch beim Endothelinsystem, vergleichbar dem Angiotensinsystem, Rezeptoren, welche eine NO- und prostaglandinvermittelte Vasodilatation erzeugen können. Erste Bemühungen, diesen Mechanismus zu unterbrechen, sind in klinischen Studien untersucht, allerdings bislang ohne durchschlagenden Erfolg. Auf das sympathikoadrenale System und seine Beeinflussung mittels Betablockade muß nicht weiter eingegangen werden, da es in den letzten Jahren ausführlich diskutiert wurde.

Neben der Gruppe vasokonstringierender Hormone ist in der chronischen Herzinsuffizienz gegenregulatorisch eine Gruppe vasodilatierender Substanzen aktiv, welche im Sinne einer negativen Rückkopplung den Krankheitsverlauf verzögern. Zum jetzigen Zeitpunkt am interessantesten sind die kardial produzierten natriuretischen Peptide ANP und BNP. Ersteres wird vor allem im Bereich der Vorhöfe produziert, letzteres vorrangig im Ventrikel. Beide werden in Form größerer Vorstufen gelagert und verbleiben dort bis zum Auftreten eines adäquaten Triggers. Dieser dürfte nach dem derzeitigen Wissensstand am ehesten eine erhöhte kardiale Wandspannung sein. Die Spaltung der Vorläufermoleküle erfolgt in die biologisch aktiven C-terminalen Anteile und die N-terminalen biologisch inaktiven Fragmente (N-ANP, N-BNP) (Abb. 1). Der Abbau erfolgt über die Niere mittels der neutralen Endopeptidase, einem eher unspezifischen Enzym, und durch eine rezeptorvermittelte Endozytose. Die Halbwertszeit der C-terminalen Fragmente ist mit 3 Minuten für ANP äußerst kurz und mit 22 Minuten für BNP etwas länger. Die biologisch inaktiven N-terminalen Fragmente N-ANP und N-BNP haben eine längere Halbwertszeit, was ihre serologische Nachweisbarkeit erhöht. Die Wirkungen der natriuretischen Peptide sind vor allem eine Antagonisierung vasokonstringierender Komponenten. Das Renin-Angiotensin-System wird auf der Ebene des Renin im Sinne einer Sekretionshemmung inhibiert. Die Aktivität des Angiotensin-converting-Enzyms wird reduziert, und die Angiotensin-II-vermittelte Freisetzung von Aldosteron gehemmt. Im Bereich des Endothelinsystems hemmen ANP und BNP die Endothelinfreisetzung, und auch die Aktivität des sympathikoadrenalen Systems scheint durch die natriuretischen Peptide moduliert. Zusätzlich besitzen sie auch einen direkten vasodilatierenden Effekt, welcher NO-

vermittelt wirkt. Darüber hinaus bewirken sie eine Natriurese und konsekutive Diurese (Tab. 1). Im speziellen Fall der chronischen Herzinsuffizienz muß allerdings vermerkt werden, daß trotz deutlich erhöhter Plasmaspiegel von ANP und BNP deren Wirkung reduziert ist. Die Ursache dafür ist letztendlich noch unklar, insbesondere da die vasokonstringierenden Hormone ihre volle Wirkung entfalten können. Eine Möglichkeit liegt in der verminderten Ausschüttung der Hormone auf akute Reize. Darüber hinaus werden Veränderungen auf dem Rezeptorniveau diskutiert. Die therapeutische Wertigkeit natriuretischer Peptide ist derzeit in Erprobung [3].

Ein zusätzlicher Bedeutungsfaktor der Neurohormone liegt in ihrem prädiktiven Wert. Dies führte letztendlich zu einer Verbesserung der Primärdiagnostik, der Risikostratifizierung und der Kontrolle der Therapieeffizienz.

### ■ Prognoseparameter

Historisch waren das Renin und das Norepinephrin die ersten neurohumoralen Variablen, welche als prädiktive Marker herangezogen wurden. Der Reninspiegel mußte bald fallengelassen werden, da mit Einführung der ACE-Hemmer diese bei den Patienten konsekutiv trotz Verbesserung der Prognose anstiegen und somit ihre Wertigkeit verloren. Cohn zeigte erstmals, daß Norepinephrin direkt mit dem NYHA-Stadium korrelierte [4] und, eingeteilt in Quartilen, auch im direkten Verhältnis zur Überlebenswahrscheinlichkeit steht. Ein direkter Vergleich mit anderen Prognosemarkern bestätigte die Richtigkeit dieser Ergebnisse, relativierte allerdings die Wertigkeit des Norepinephrins. Vor allem konnte gezeigt werden, daß das vasodilatierende Hormon ANP diesem deutlich überlegen ist [5]. Beiden Hormonen waren jedoch bestimmungstechnische Probleme gemein. Erstens war die Abnahmetechnik kompliziert. Da die Werte von äußeren Reizen und Belastungen abhängig sind, war gefordert, daß die Patienten eine halbe Stunde vor Abnahme nach Möglichkeit in einem abgedunkelten Raum ruhen mußten. Zumindest das ANP verliert lagerungsbedingt an Aktivität, so daß der Wert möglichst schnell bestimmt werden muß. Als dritter Nachteil erwiesen sich die Bestimmungsmethoden mit Chromatographie bzw. RIA. Dies machte eine sofortige Verfügbarkeit der Werte unmöglich. Eine Verwendbarkeit für Studien war damit zwar prinzipiell gegeben, für den klinischen Alltag waren diese Parameter jedoch praktisch nicht einsetzbar.

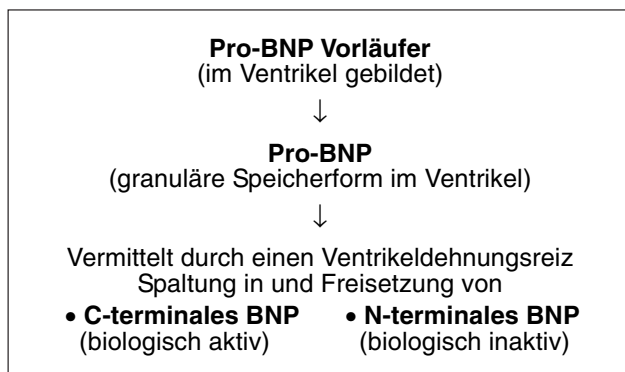


Abbildung 1: Freisetzung natriuretischer Peptide (für ANP gilt ein analoger Mechanismus im Vorhof)

Tabelle 1: Wirkung natriuretischer Peptide

Peptid	Freisetzung	Stimulus	Wirkung
ANP	Vorhof	Vorhofdehnung	Natriurese, Diurese, Hemmung des RAAS-Systems, des Endothelin- und des sympathikoadrenalen Systems, anxiolytisch
BNP	Ventrikel	Ventrikeldehnung	Natriurese, Diurese, Hemmung des RAAS-Systems, des Endothelin- und des sympathikoadrenalen Systems
N-ANP	Vorhof	Vorhofdehnung	Keine
N-BNP	Ventrikel	Ventrikeldehnung	Keine

Teile dieser Probleme konnten mit der Erarbeitung des Endothelin 1 und des Vorläufermoleküls Big-Endothelin-1 überwunden werden. Es handelt sich um ein belastungsstabiles Hormon, so daß zumindest auf die Ruhephase vor der Blutabnahme verzichtet werden konnte. Darüber hinaus zeigte sich die Überlegenheit vor allem des Big-ET-1 über die anderen bereits evaluierten neurohumoralen, aber auch klinischen und belastungsphysiologischen Parameter [6, 7]. Somit konnte in breiten Vergleichsstudien erstmals die Bedeutung der Hormone über die wesentlichen prädiktiven Marker bewiesen werden.

Eine neuerliche Weiterentwicklung ergaben die Untersuchungen des BNP und der inaktiven Nebenprodukte der natriuretischen Peptide N-ANP sowie N-BNP. Ein technischer Vorteil bestand vor allem darin, daß diese Peptide mittels ELISA einer schnellen Bestimmung zugänglich sind. Ihre belastungsabhängige Stabilität ist deutlich höher als bei ANP bzw. Norepinephrin, und über die längere Halbwertszeit im Serum ist die Nachweisbarkeit stark erhöht. Prinzipiell sind zwei Rollen dieser Hormone zu unterscheiden. Dabei handelt es sich zum einen um die Primärdiagnostik. Diesbezüglich fehlen für N-BNP bisher Daten. Die Publikation von McDonagh in „Lancet“ 1998 [8] zeigt sehr deutlich, daß sowohl für BNP als auch für N-ANP ein 50 %-Anstieg über die Normwerte eine sehr hohe Aussagekraft hinsichtlich der Existenz einer linksventrikulären Dysfunktion besitzt. Die Sensitivität für BNP lag dabei bei 77 %, die Spezifität bei 87 %. Für N-ANP lagen die Werte in ähnlichen Bereichen. Als Grenzwerte wurden bei BNP 17,9 pg/ml und bei N-ANP 1,76 ng/ml verwendet. Zwei besonders interessante Arbeiten beschäftigen sich mit dem N-ANP zur Primärdiagnostik. Dort konnte gezeigt werden, daß erhöhte N-ANP-Werte (Grenzwerte wurden keine angegeben) einen besseren Vorhersagewert für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz haben, als die Echokardiographie [9, 10]. Damit zeichnet sich ein radikales Umdenken in der Diagnostik ab, galt doch bisher die Echokardiographie als Goldstandard in der Diagnostik der CHF.

Als zweite wichtige Rolle fungieren die natriuretischen Peptide in der Risikostratifizierung bei bekannter Herzinsuffizienz. Von diesen Parametern ist zum derzeitigen Zeitpunkt das N-BNP das am wenigsten untersuchte Hormon. Mehrere Arbeiten zeigten einen guten Vorhersagewert bei Patienten nach Myokardinfarkt [11] bzw. im Rahmen einer ischämischen CMP. Vergleichsstudien, welche N-BNP, BNP oder N-ANP in einem konsekutiven Patientenkollektiv inkludierten, zeigten aber die Überlegenheit letzterer Hormone [12]. N-ANP hat offenbar einen guten Stellenwert, vor allem in der leichten Herzinsuffizienz und zur Diagnosestellung einer linksventrikulären Dysfunktion [8, 9]. Lediglich eine Arbeit zeigte in einem konsekutiven Patientenkollektiv auch in der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz einen sehr guten Vorhersagewert, welcher in diesem Kollektiv auch dem N-BNP, dem BNP und dem Big-ET-1 überlegen ist. Dabei wurde eine Risikogrenze bei 5000 fmol/ml gezeigt [12].

Der derzeit am ausführlichsten untersuchte Wert ist das BNP. Bereits zur Diagnosestellung im Sinne eines Screenings bei Risikopatienten ist die Datenlage bereits so gut, daß diese durchaus der Echokardiographie zur Seite gestellt werden kann. Ein erhöhter BNP-Wert über 100 pg/ml hat einen negativen Vorhersagewert von 96 % mit einer Sensitivität von 86 % [13]. BNP korreliert mit der Leistungsfähigkeit der Patienten

[14]. Darüber hinaus konnte seine prädiktive Wertigkeit sowohl bei Patienten nach Myokardinfarkt als auch bei der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz in einem gemischten Kollektiv nachgewiesen werden [15]. Erstmals konnte mit dem BNP-Wert eine Aussage getroffen werden, daß ab einem Wert von etwa 130 pg/ml ein erhöhtes Risiko bezüglich des Sudden Cardiac Death besteht [16]. Der Grenzwert für eine deutlich erhöhte Mortalität bei der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz (ein Notfallkollektiv) wurde mit 480 pg/ml errechnet [17].

In Parenthese ist allerdings zu erwähnen, daß der Vergleich dieser Studien schwerfällt, da sehr unterschiedliche Kollektive beobachtet wurden (ischämisch, unterschiedliche Schweregrade, unterschiedliche Beobachtungszeiträume oder konsekutiv). Bei Cut-off-values sollte mit absoluten Werten derzeit noch vorsichtig umgegangen werden, da verschiedene Bestimmungsmethoden parallel verwendet werden und sich die Normwerte dementsprechend unterscheiden. Eine Vereinheitlichung ist dabei sicher noch notwendig.

Aus dem Gesagten folgte die Europäische Gesellschaft für Kardiologie vorsichtige Empfehlungen hinsichtlich der klinischen Anwendbarkeit natriuretischer Peptide (siehe Kasten).

## ■ Neurohormone als Surrogatparameter für erfolgreiche Therapieinterventionen

Ein großes Ziel in der Prognoseforschung war die Erarbeitung von Markern, welche in ihrer Qualität auch als Ersatzvariablen für das Überleben nach Therapieintervention verwendet werden können. Die meisten Parameter enttäuschten diesbezüglich. So verliefen Studien z. B. über Prostacyclin oder Phosphodiesteraseinhibitoren hinsichtlich eines Überlebensvorteils negativ, obwohl ein positiver Einfluß auf die Hämodynamik zu verzeichnen war. Umgekehrt konnten Therapien erfolgreich eingesetzt werden, obwohl kein positiver Einfluß auf Prognosemarker zu verzeichnen war (z. B. LVEF bei ACE-Hemmern oder pVO<sub>2</sub> bei Betablockern). Dies änderte sich mit der Einführung hormoneller Marker. Krum [18] zeigte erstmals ein Absinken der Endothelin Spiegel bei Patienten nach Betablockertherapie. Frey [19] fand ähnliches für Big-Endothelin nach aggressiver intravenöser Therapie, Johnson [20] im gleichen Schwerstkrankenkollektiv wiederum für Endothelin und auch für BNP. Konklusiv dazu wies Cheng [21] nach, daß ein schneller Abfall von BNP nach Rekompensation dekompensierter Patienten einen guten prädiktiven Wert für die zukünftige Stabilität des Patienten darstellt. In

### ESC Guidelines für die Diagnostik und Therapie der chronischen Herzinsuffizienz [27]

Die Messung der natriuretischen Peptide N-ANP, N-BNP, BNP ist ein vielversprechender Ansatzpunkt bezüglich der Diagnostik bei chronischer Herzinsuffizienz (*These peptides may be most useful clinically as a rule out test ...*). Auch hinsichtlich einer Therapieentscheidung wird diesen Hormonen eine mögliche Rolle zugewiesen (*There is recent evidence that adjusting heart failure therapy in order to reduce natriuretic peptides levels in individual patients may improve outcome*). Zum jetzigen Zeitpunkt kann noch keine direkte Empfehlung abgegeben werden. Auch welches Hormon den anderen überlegen ist, wird derzeit von der ESC offengelassen.

einem stabilen Patientengut konnten Klinge [22] bei AT-II-Antagonisten und Stanek [23] bei Betablockern einen Abfall des N-ANP nachweisen.

Die wesentliche Arbeit bezüglich des BNP stellen die von Maeda [15] publizierten Daten dar. Er konnte zeigen, daß in einem unselektionierten Patientenkollektiv die Anpassung der oralen Therapie nach klinischen Gesichtspunkten zu einer Reduktion des BNP-Spiegels führt. Dieser reduzierte Spiegel wiederum hat den besten Vorhersagewert hinsichtlich der weiteren Prognose der Patienten. Der BNP-Wert, welcher vor Therapieintervention erhoben wird, verliert durch diese Intervention deutlich an Wertigkeit. Dies zeigt, daß neurohumorale Aktivierungsparameter (wiederum vor allem BNP und N-ANP) einen direkten Therapieerfolg widerspiegeln. Dies ist insofern von Bedeutung, als mit vorhandenen Laborwerten somit deutlich bessere Subanalysen einzelner Studien auch bei geringerer Patientenzahl durchgeführt werden können.

Aus dem bisher Gesagten lassen sich folgende Punkte für die neurohumorale Aktivität, primär BNP und N-ANP, zusammenfassen:

1. Aufgrund ihres hohen prädiktiven Wertes lassen sich ausgezeichnete Risikostratifizierungen durchführen. Dies führt in Studien zu einer deutlich verbesserten Homogenisierung der Kollektive.
2. Mittels neurohumoraler Aktivierung lassen sich auch in kleineren Studiengruppen bzw. in Subanalysen größerer Studien Aussagen über den positiven Effekt neuerer Substanzen treffen.

## ■ Praktische Umsetzung

Trotz dieses Wissens ist die bisherige Datenlage sehr schwach. Aufwendige Untersuchungen wie Echokardiographie oder Belastungsuntersuchungen gehören zum Standardprogramm von Herzinsuffizienzstudien. Das Erheben von Plasmaproben allerdings fand bisher im wesentlichen nur in Subgruppen größerer Studien statt. Rühmliche Ausnahmen sind rar, und deren größte Populationen überschreiten 800 Patienten nicht. Um so wichtiger erscheint daher die Val-HeFT-Studie [24]. Erstmalig konnten 4284 auswertbare Plasmaproben zur Untersuchung von BNP und Norepinephrin gesammelt werden [25]. Dies ermöglicht vor allem eine suffiziente Subgruppenanalyse, um einzelne Fragen besser zu beleuchten.

Wie erinnerlich, war die Grundfrage in der Val-HeFT-Studie die Überlegenheit einer zusätzlichen Gabe des AT-II-Blockers Valsartan zu einer Standardtherapie. Letztere war primär nicht definiert, so daß sich eine Studienpopulation mit den unterschiedlichen Therapiekonstellationen ergab. *In toto* ergab sich ein Vorteil aus der ergänzenden Gabe von Valsartan zu einer Standardtherapie bezüglich des kombinierten Endpunktes Tod, Hospitalisation, i.v.-Therapie oder Reanimation. Hinsichtlich der reinen Mortalität ergab sich kein Therapievorteil. Interessant waren vor allem die *post hoc* durchgeführten Subgruppenanalysen, welche nach der Hintergrundtherapie stratifiziert wurden. Dort zeigte sich ein abnehmender Wirkungseffekt von Valsartan bei zusätzlicher Gabe zu einem ACE-Hemmer. Bei der kombinierten Gabe von ACE-Hemmer und Betablocker zeigte sich jedoch ein – nichtsignifikanter – Risikoanstieg bei einer additiven Verschreibung von Valsar-

tan. Die Ursache für den negativen Einfluß einer Dreifachkombination bleibt aus diesen Daten spekulativ.

Welche zusätzlichen Informationen lassen sich nun aus den neurohumoralen Daten erheben? Zum ersten zeigt sich die gute Risikostratifizierung mittels der Hormone. Vergleicht man die Prognosearbeit von Tsutomoto [26] mit den Ergebnissen der Val-HeFT-Studie, so ergeben sich bei ähnlichen BNP-Mittelwerten vergleichbare Überlebensraten. Dies ist in verschiedenen Studien, welche nach NYHA-Stadium oder LVEF stratifiziert werden, nicht immer der Fall.

Neben den basalen BNP- und Norepinephrinwerten wurden in der Val-HeFT-Studie auch konsekutive Verläufe gemessen. Entsprechend dem natürlichen Verlauf der Erkrankung zeigte sich ein progredienter Anstieg beider Parameter über die Zeit in der Placebogruppe. Umgekehrt führt die erfolgreiche Therapieintervention mit Valsartan zu einem schnellen Abfall der BNP-Werte, welche bis zum Erreichen des Endpunktes bzw. des Beobachtungszeitraumes unterhalb der Ausgangswerte blieben. Für Norepinephrin ergab sich eine deutliche Verzögerung im Anstieg der Plasmaspiegel. Stabile Patienten, welche 24 Monate ohne Ereignis nachbeobachtet werden konnten, sanken mit ihren Norepinephrinspiegeln sogar unter den Ausgangswert.

Interessant sind vor allem die Subanalysen, stratifiziert nach der neurohumoralen Therapie (ACE-Hemmer ±, Betablocker ±, Valsartan ±). Wie oben bereits erwähnt, zeigten die Patienten mit einer Therapiekombination von Betablocker, ACE-Hemmer und Valsartan ein schlechteres Überleben als Patienten ohne Valsartan. Es wurde argumentiert, daß sich die extensive Blockade neurohumoraler Systeme kontraproduktiv auswirken könnte. Anhand der verfügbaren Hormone stellt sich die Datenlage anders dar. Es zeigt sich, daß über die Zeit die BNP-Spiegel durch die Zweifachkombination nicht anstiegen (i. e. die Patienten blieben stabil), während es in der Dreierkombination zu einem Abfall des BNP kam. Dieser Abfall war jedoch wesentlich moderater als in anderen Subgruppen mit einem besseren Outcome. Eine primär argumentierte zu starke Unterdrückung der Neurohormone scheidet als Ursache für das schlechtere Outcome somit aus.

Weiter oben wurde bereits die Frage behandelt, ob eine Kombinationstherapie eines ACE-Hemmers mit Valsartan einen additiven Effekt besitzt. Bezüglich des kombinierten Endpunktes konnte immerhin bei denjenigen, welche zur Singletherapie mit einem ACE-Hemmer Valsartan erhielten, eine weitere Risikoreduktion um 20 % nachgewiesen werden. Dies spiegelt sich noch stärker in den BNP-Spiegeln wider. Nach Erreichen der Studienendpunkte konnte eine ähnlich ausgeprägte Differenz zwischen den Gruppen nachgewiesen werden wie in den anderen Subgruppen. Daraus läßt sich ein synergistischer Effekt suszipieren. Die Antwort auf die Frage, ob ähnliche Ergebnisse durch eine aggressivere Dosierung eines Medikaments erzielbar wären, bleibt die Studie allerdings schuldig.

Nur eine Gruppe verzeichnete eine höhere BNP-Differenz. Patienten, welche nur mit einem Betablocker behandelt wurden, entwickelten im Follow-up einen besonders hohen Anstieg des BNP (im Gegensatz zum Norepinephrin), zeigten also ein ausgeprägtes Risikopotential. Dieses ist offenbar höher als bei jenen Patienten, welche nur mit einem ACE-Hemmer behandelt werden, da deren BNP-Verlauf wesentlich mehr abgeschwächt ist. Die ergänzende Gabe von Valsartan

senkte den exzessiven BNP-Anstieg, dies wirkte sich in einem besonders ausgeprägten Risiko-Shift aus, welcher wesentlich stärker war, als in den anderen Subgruppen. Dies weist auf ein besonders hohes Wirkungspotential von Valsartan bei Patienten hin, welche lediglich mit einem Betablocker behandelt werden.

Aufgrund der Tatsache, daß bei Studienbeginn bereits 92 % der Patienten einen ACE-Hemmer einnahmen, sind die Subgruppen ohne ACE-Hemmer-Therapie nominell eher klein. Dies limitiert natürlich ihre Aussagekraft. Außerdem sind die Dosen der ACE-Hemmer und von Valsartan in den Subgruppen nicht publiziert, so daß über mögliche kumulative Dosisseffekte nur spekuliert werden kann.

## Literatur

- Pitt B, Segal R, Martinez F et al. Randomised trial of Losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747–52.
- Pitt B, Poole-Wilson P, Segal R et al. Effect of Losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure (ELITE II). *Lancet* 2000; 355: 1582–7.
- Gheorghide M, Gattis WA, Adams KF Jr, Jaffe AS, O'Connor CM. Rationale and design of the pilot randomized study of nesiritide versus dobutamine in heart failure (PRESERVD-HF). *Am Heart J* 2003; 145 (Suppl 2): S55–S57.
- Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB, Rector T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819–23.
- Gottlieb SS, Kukin ML, Ahern D, Packer M. Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1534–9.
- Hülsmann M, Stanek B, Frey B, Sturm B, Putz D, Kos T, Berger R, Woloszczuk W, Maurer G, Pacher R. Value of cardiopulmonary exercise testing and big endothelin plasma levels to predict short-term prognosis of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1695–700.
- Pacher R, Stanek B, Hülsmann M, Koller-Strametz J, Berger R, Schuller M, Hartter E, Ogris E, Frey B, Heinz G, Maurer G. Prognostic impact of big endothelin-1 plasma concentrations compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 633–41.
- McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, Dargie HJ. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 9–13.
- Andersson B, Hall C. N-terminal proatrial natriuretic peptide and prognosis in patients with heart failure and preserved systolic function. *J Card Fail* 2000; 6: 208–13.
- Otterstad J, Sutton J, Froeland G, Holme I, Skjaerpe T, Hall C. Prognostic value of two-dimensional echocardiography and n-terminal proatrial natriuretic peptide following an acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23: 1011–20.
- Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, Buttimore RC, Lainchbury JG, Elliott JM, Ikram H, Crozier IG, Smyth DW. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1921–9.
- Hülsmann M, Berger R, Sturm B, Bojic A, Woloszczuk W, Bergler-Klein J, Pacher R. Prediction of outcome by neurohumoral activation, the six-minute walk test and the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire in an outpatient cohort with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2002; 23: 886–91.
- Maisel A, Cord J, Nowak R et al. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2010–7.
- Kruger S, Graf J, Kunz D, Stickel T, Hanrath P, Janssens U. Brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 718–22.
- Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Matsumoto T, Kinoshita M. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1587–93.
- Berger R, Hülsmann M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, Pacher R. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105: 2392–7.
- Harrison A, Morrison L, Krishnaswamy R et al. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department. *Ann Emerg Med* 2002; 39: 131–8.
- Krum H, Gu A, Wilshire-Clement M, Sackner-Bernstein J, Goldsmith R, Medina N, Yushak M, Miller M, Packer M. Changes in plasma endothelin-1 levels reflect clinical response to beta-blockade in chronic heart failure. *Am Heart J* 1996; 131: 337–41.
- Frey B, Pacher R, Locker G, Bojic A, Hartter E, Woloszczuk W, Stanek B. Prognostic value of hemodynamic vs. big endothelin measurements during long-term IV therapy in advanced heart failure patients. *Chest* 2000; 117: 1713–9.
- Johnson W, Omland T, Hall C, Lucas C, Myking OL, Collins C, Pfeffer M, Rouleau JL, Stevenson LW. Neurohormonal activation rapidly decreases after intravenous therapy with diuretics and vasodilators for class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1623–9.
- Cheng V, Kazanaga R, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N, Clopton P, Maisel A. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 386–91.
- Klinge R, Polis A, Dickstein K, Hall C. Effects of angiotensin II receptor blockade on N-terminal proatrial natriuretic factor plasma levels in chronic heart failure. *J Card Fail* 1997; 3: 75–81.
- Stanek B, Frey B, Hülsmann M, Berger R, Sturm B, Strametz-Juranek J, Bergler-Klein J, Moser P, Bojic A, Hartter E, Pacher R. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 436–42.
- Cohn JN, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667–75.
- Latini R, Masson S, Anand I, Judd D, Maggioni AP, Chiang YT, Bevilacqua M, Salio M, Cardano P, Dunselman PH, Holwerda NJ, Tognoni G, Cohn JN. Valsartan Heart Failure Trial Investigators Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2002; 106: 2454–8.
- Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, Ohnishi M, Sugimoto Y, Kinoshita M. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96: 509–16.
- Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527–60.

## ■ Addendum

Nach Abfassung und vor Drucklegung dieses Artikels wurde die CHARM-added-Studie publiziert. Diese unterstreicht den Wert der neurohumoralen Substudie des Val-HeFT-Trials. Wie im Artikel vermutet, weist der Abfall des BNP in der Subgruppe der Patienten mit einer Kombinationstherapie aus ACE-Hemmer, AT-II-Antagonist und Betablocker auf einen positiven Wirkungseffekt hin, was durch CHARM belegt wurde.

ABONNEMENTBESTELLUNG

# JOURNAL FÜR KARDIOLOGIE

**Achtung Aktion: Abonnement e-Journal derzeit bis auf Widerruf kostenlos!**

 **DAZU HIER KLICKEN**

Hiermit bestelle ich  
ein Jahresabonnement  
(mindestens 6 Ausgaben)

- als Printversion zum Preis von  
€ 60,-\*
- als e-Journal (das Gesamt-PDF  
erhalte ich per Download zum  
Preis von € 60,-)
- als Printversion und e-Journal  
zum Preis von € 60,-\*

Zutreffendes bitte ankreuzen

\* im Ausland zzgl. Versandkosten  
Stand 1.1.2012

\_\_\_\_\_  
Name

\_\_\_\_\_  
Anschrift

\_\_\_\_\_  
E-Mail

\_\_\_\_\_  
Datum, Unterschrift

**Einsenden oder per Fax an:**

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft  
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10  
FAX: +43/(0)2231/612 58-10

 **ELEKTRONISCHE BESTELLUNG**

---

**Bücher & CDs**  
**Homepage: [www.kup.at/buch\\_cd.htm](http://www.kup.at/buch_cd.htm)**

---