

Hanna Fröhlich

Dr. med.

## **Prävalenz und prognostische Bedeutung eines „adrenergen Escapes“ bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und stabiler Beta-Blocker-Therapie**

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Ch. Zugck

Die Herzinsuffizienz ist aufgrund ihrer hohen Prävalenz und Mortalität schon heute eine der bedeutendsten Erkrankungen der westlichen Welt und ihr Stellenwert wird durch die demographische Entwicklung weiter ansteigen. Da die Herzinsuffizienz eine vielgestaltige Erkrankung ist, die sich in variablen Verläufen präsentiert, bedarf es zur optimalen Versorgung der Patienten einer individuell angepassten Risikostratifikation und Therapie.

Die Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz wird zu einem großen Teil durch die dauerhafte Überaktivierung des sympathischen Nervensystems bestimmt und es gibt deutliche Hinweise, dass erhöhte Katecholamin-Konzentrationen im Serum als Ausdruck dieser Hyperaktivität mit einer schlechten Krankheitsprognose assoziiert sind. Auf dieser Grundlage werden seit einigen Jahren Beta-Blocker als antiadrenerge Therapeutika in der Behandlung der Herzinsuffizienz erfolgreich eingesetzt. Trotz der nicht ganz eindeutigen Studienlage ist dabei davon auszugehen, dass Beta-Blocker im Sinne eines Klasseneffektes zu einer Verminderung der peripheren Katecholamin-Konzentrationen im Plasma führen.

Neben dem sympathischen Nervensystem spielt auch das RAAS eine wichtige Rolle in der Entstehung und Progredienz der Herzinsuffizienz, wobei beide Systeme eng miteinander verknüpft sind. Analog zur Plasma-Noradrenalin-Konzentration werden auch erhöhte Angiotensin II- und Aldosteron-Konzentrationen als Risikofaktoren für einen ungünstigen klinischen Verlauf der Herzinsuffizienz angesehen. ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Rezeptorblocker gehören als therapeutische Antagonisten des RAAS heute zur Basismedikation der chronischen Herzinsuffizienz, wobei gezeigt werden konnte, dass diese - zumindest bei akuter Applikation - zu einer Verminderung der peripheren Angiotensin II- und Aldosteron-Konzentrationen führen. Bereits 1995 beschrieben jedoch Struthers et al. den sogenannten „Aldosteron-Escape“ als ein Phänomen, bei dem trotz der dauerhaften Gabe von ACE-Hemmern erhöhte Aldosteron-Konzentrationen im peripheren Plasma der Patienten zu beobachten sind. Wie sich in dieser und in nachfolgenden Studien zeigen ließ, ist ein solcher „Escape“ mit einer deutlichen Erhöhung des Mortalitätsrisikos verbunden, weshalb die betroffenen Patienten einer intensivierten Therapie bedürfen.

Die Fragestellung unserer Studie war nun, ob ein solches „Escape“-Phänomen auch bei der antiadrenergen Therapie mit Beta-Blockern existiert und welche klinische Relevanz sich daraus ergibt. Dazu bestimmten wir prospektiv die Katecholamin-Konzentrationen im peripheren Plasma von 427 chronisch herzinsuffizienten Patienten, die dauerhaft und stabil mit Beta-Blockern therapiert waren, und beobachteten die Patienten im Median über 71 Monate.

Rund ein Drittel der von uns untersuchten Patienten zeigte einen „adrenergen Escape“ im Sinne einer über den Normwert erhöhten Noradrenalin-Konzentrationen im peripheren Plasma, was entsprechend der durch unser Labor definierten Grenzwerte einer Noradrenalin-Konzentration von mehr als 1,625 nmol/l bzw. 295,48 ng/l entsprach.

Diese Prävalenz war unabhängig vom individuellen Beta-Blocker-Wirkstoff und der verabreichten

Äquivalenzdosis. Da die Ruhe-Herzfrequenz ebenfalls nicht mit der Plasma-Noradrenalin-Konzentration korrelierte, ist sie kein geeigneter Indikator, um das Vorliegen eines „adrenergen Escapes“ anzuzeigen.

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse behauptete sich die Präsenz eines „adrenergen Escapes“ als ein gewichtiger Prädiktor eines erhöhten Mortalitätsrisikos, der unabhängig von anderen klassischen Risikofaktoren wie der LVEF oder dem NYHA-Stadium ist.

Der Einbezug der Plasma-Adrenalin-Konzentration in die Definition des „adrenergen Escapes“ birgt dagegen keine zusätzlichen prognostischen Informationen, da erhöhte Adrenalin-Konzentrationen im peripheren Plasma keinen unabhängigen Risikofaktor darstellen.

Aufgrund dieser gewonnenen Erkenntnisse erscheint es möglich, dass der anhand der Plasma-Noradrenalin-Konzentrationen definierte „adrenerge Escape“ Ausdruck eines unzureichenden Ansprechens auf eine antiadrenerge Beta-Blocker-Therapie ist. Die Bestimmung der Noradrenalin-Konzentration im peripheren Plasma, die zwar eine einfach auszuwertende, jedoch technisch anspruchsvolle Untersuchung darstellt, könnte somit helfen, Patienten mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko frühzeitig zu identifizieren und sie mittels der Gabe weiterer neurohumoraler Modulatoren einer entsprechend intensivierten Therapie zuzuführen. Hierfür bedarf es jedoch weitergehender klinischer Studien.