

# Herzinsuffizienz und pulmonale Hypertonie

Herausforderung für ein interdisziplinäres Management

Herausgeber:  
E. Erdmann  
A. Mügge

76. Jahrestagung der  
Deutschen Gesellschaft für Kardiologie -  
Herz- und Kreislaufforschung e.V.





Liebe Kolleginnen und Kollegen,

welche Faktoren werden heute als Hauptfaktoren bei der Pathophysiologie der pulmonalen Hypertonie angesehen, welche Prognose besteht und ob es aus heutiger Sicht doch eine adäquate Therapie gibt, das sind Fragen, mit denen sich eine Reihe von Kollegen intensiv beschäftigen und die nur interdisziplinär beantwortet werden können.

Mit dem aktuellen Status des Wissens und dem Management der Patienten mit Herzinsuffizienz beschäftigen sich die nachfolgenden Beiträge.

Sie geben den Inhalt eines Symposiums anlässlich des Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz-Kreislauf-Forschung 2010 in Mannheim wieder.

Prof. Dr. med. Erland Erdmann

Prof. Dr. med. Andreas Mügge



## AUTOREN

Professor Dr. med. Erland Erdmann  
Herzzentrum der Universität zu Köln  
Klinik III f. Innere Medizin  
Kerpener Str. 62  
50924 Köln

Professor Dr. med. Andreas Mügge  
Medizinische Klinik II - Kardiologie  
St. Josef-Hospital/Bergmannsheil  
Universitätskliniken der Ruhr-Universität  
Gudrunstr. 56  
44791 Bochum

Professor Dr. med. Georg Ertl  
Universitätsklinikum Würzburg  
Medizinische Klinik u. Poliklinik I  
Josef-Schneider-Str. 2  
97080 Würzburg

Professor Dr. med. Horst Olschewski  
Medizinische Universität Graz  
Abteilung Pulmologie  
Auenbruggerplatz 20  
A-8036 Graz

Professor Dr. med. Georg Nickenig  
Medizinische Klinik und Poliklinik II  
Universitätsklinikum Bonn  
Sigmund-Freud-Str. 25  
53105 Bonn

Priv.-Doz. Dr. med. Stephan Rosenkranz  
Klinik III für Innere Medizin  
Herzzentrum der Universität zu Köln  
Kerpener Str. 62  
50937 Köln



## Herzinsuffizienz und pulmonale Hypertonie

Herausforderung für ein interdisziplinäres Management

Herausgeber: E. Erdmann A. Mügge

- |    |   |                      |
|----|---|----------------------|
| 6  | Einführung  | E. Erdmann, A. Mügge |
| 10 | Vaskuläre Dysfunktion:<br>Mechanismen, prognostische Bedeutung<br>und therapeutische Konsequenzen<br>für die Herzinsuffizienz | G. Ertl              |
| 14 | Die pulmonale Strombahn als Bindeglied<br>zwischen rechtem und linkem Herzen  | H. Olschewski        |
| 20 | Biomarker:<br>Stellenwert in Diagnostik und<br>Therapiekontrolle der Links- und<br>Rechtsherzinsuffizienz                     | G. Nickenig          |
| 37 | Bedeutung und Management<br>der pulmonalen Hypertonie<br>bei Herzinsuffizienz   | S. Rosenkranz        |



**Professor Dr. med. Erland Erdmann**

Herzzentrum der Universität zu Köln

Klinik III f. Innere Medizin

Kerpener Str. 62

50924 Köln

- 1965 - 1970 Studium der Medizin in Göttingen und Oxford  
09.12.1970 Staatsexamen an der Universität Göttingen  
22.12.1970 Promotion zum Doktor der Medizin bei Professor Riecker in Göttingen über: 'Die (Na<sup>++</sup>K<sup>+</sup>)-ATPase Aktivität in der Herzmuskulatur bei chronischem Kaliummangel - tierexperimentelle Untersuchungen am Ventrikelmyokard von Meerschweinchen.'
- 1971- 1973 Assistent am Institut für Biochemie der Universitäten Göttingen und Gießen bei Professor Schoner
- 1984 Assistent an der Medizinischen Klinik der Universität Göttingen bei Professor Riecker
- ab 1975 Assistent an der Medizinischen Klinik I der Universität München bei Professor Riecker
- 1979 Habilitation über: 'Quantitative Aspekte der spezifischen Bindung von Herzglykosiden an Membranrezeptoren'
- 1985 Ernennung zum Professor für Innere Medizin und Leiter des Herzkatheterlabors an der Ludwig-Maximilians-Universität München
- 1993 Berufung auf den Lehrstuhl für Innere Medizin mit den Schwerpunkten Kardiologie, Angiologie, Pneumologie und internistische Intensivmedizin der Universität zu Köln
- 1997 - 2001 Prorektor für Forschung und wissenschaftlichen Nachwuchs der Universität zu Köln

**Professor Dr. med. Andreas Mügge**  
Medizinische Klinik II - Kardiologie  
St. Josef-Hospital/Bergmannsheil  
Universitätskliniken der Ruhr-Universität  
Gudrunstr. 56  
44791 Bochum



- 1975/1980 Medizinstudium an der Medizinischen Hochschule Hannover
- 1983-1985 DFG-Ausbildungsstipendium  
Pharmakologisches Institut, Universitätskranke-  
haus Eppendorf, Hamburg  
(Leiter: Prof. Dr. med. H. Scholz)
- 04/1985 Eintritt als wiss. Assistent in das Zentrum Innere  
Medizin und Dermatologie, Medizinische Hochschule,  
Abt. Kardiologie (Leiter: Prof. Dr. P. R. Lichtlen)
- 1989-1990 DFG-Forschungsstipendium  
Cardiovascular Division, University of Iowa, Iowa, USA  
(Prof. D.D. Heistad, Prof. D. G. Harrison)
- 25.09.1991 Anerkennung als Arzt für Innere Medizin
- 01.12.1991 Ernennung zum Oberarzt der Abt. für Kardiologie
- 01.01.1992 Ernennung zum Oberarzt im Zentrum Innere  
Medizin & Dermatologie
- 12.02.1992 Venia legendi für das Fach Innere Medizin  
Thema der Habilitationsschrift:  
Tonusmodulation von Arterien durch das Endothel:  
Einfluß von Arteriosklerose, Sauerstoff-Radikalen  
und aktivierten Leukozyten`
- 07.10.1992 Erlangung der Teilgebietsbezeichnung Kardiologie
- 24.04.1996 Ernennung zum apl. Professor
- 01.04. 1996 Kommissarischer Leiter der Abteilung für  
Kardiologie bis 01.09.1996, MHH
- seit 1.9.1996 Leitender Oberarzt, ständiger Chefarztstellvertreter
- seit 01.05.1998 Direktor, Medizinische Klinik II, St. Josef-Hospital  
Bochum, Univ.-Professur an der Ruhr-Universität
- seit 1.4.2002 Direktor der Kardiologie/Angiologie  
BG Kliniken Bergmannsheil Bochum

## Herzinsuffizienz und pulmonale Hypertonie – Herausforderung für ein interdisziplinäres Management Erland Erdmann und Andreas Mügge

Eine chronische Linksherzinsuffizienz führt regelhaft zu einer Druckerhöhung im Lungenkreislauf, in einem fortgeschrittenen Schwerestadium in der Mehrzahl der Fälle (50-78%) auch zu einer pulmonalen Hypertonie mit Erhöhung des Lungengefäßwiderstandes (=sekundäre postkapilläre PHT). Eine spezifische Therapie dieser sekundären postkapillären PHT gibt es bisher nicht. Fast regelhaft nehmen jedoch die erhöhten Drucke in der Arteria pulmonalis wieder ab, wenn eine dekompensierte chronische Linksherzinsuffizienz durch körperliche Ruhigstellung, verminderte Flüssigkeitszufuhr und Diuretika rekompensiert wird. Dementsprechend gilt die Senkung der Vorlast bei ausgeprägter Linksherzinsuffizienz als wesentliches therapeutisches Ziel.

Frühere Behandlungsversuche mit Nitraten zeigten initial einen günstigen hämodynamischen Effekt bei chronischer Linksherzinsuffizienz mit pulmonaler Hypertonie. Die Langzeittherapie mit Nitraten war wegen der rasch beginnenden Toleranzentwicklung aber nicht aussichtsreich (1). Kürzlich wurden in dieser Situation sowohl unter Ruhebedingungen als auch unter Belastung erfolgreiche therapeutische Ansätze mit Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (Sildenafil) publiziert (2). Damit scheint das Therapieprinzip einer Nitrat-/bzw. NO-vermittelten Vorlastsenkung bei diesen Kranken erfolgversprechend.

Pentaerythryltetranitrat (PETN) ist ein langwirkender NO-Donator, der keine Toleranzentwicklung zur Folge hat und - im Gegensatz zu anderen Nitraten und NO-Donatoren - auch keine Zunahme von reaktiven Sauerstoffradikalen verursacht. Pilotuntersuchungen bei herzinsuffizienten Patienten mit pulmonaler Hypertonie haben nach Gabe von PETN erstaunliche Abnahmen des linksventrikulären Füllungsdruckes zur Folge gehabt (3). Es fehlen allerdings kontrollierte Langzeituntersuchungen. In der CAESAR-Studie sollen die günstigen Wirkungen von PETN bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie bei chronischer Linksherzinsuffizienz untersucht werden. Diese prospektive, plazebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Untersuchung, an der sich viele universitäre Zentren in Deutschland beteiligen, wird die Frage beantworten, ob ein NO-Donator ohne Toleranzentwicklung geeignet ist, Patienten mit chronischer Linksherzinsuffizienz und pulmonaler Hypertonie zu helfen.

In unserem Symposium über die pulmonale Hypertonie sollen alle Aspekte der Pathophysiologie, der Diagnostik, Therapiekontrolle und speziell das Management bei herzinsuffizienten Patienten mit erhöhten Drücken im Lungenkreislauf vor dem Hintergrund der geplanten CAESAR-Studie diskutiert werden.

#### Literatur:

1. Lewis, G., Shah, R., Shahzad, K., et al.  
Sildenafil Improves Exercise Capacity and Quality of Life in Patients with Systolic Heart Failure and Secondary Pulmonary Hypertension  
*Circulation* 2007;116:1555-62
2. Semigran, M., Cockrill, B., Kacmarek, R., et al.  
Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in heart failure  
*J Am Coll Cardiol.* 1994;24:982-8
3. Schneider, C., Erdmann, E.  
Nitrattherapie der pulmonalen Hypertonie – Pilotuntersuchung mit Pentaerithrityltetranitrat  
in: Mutschler, Erdmann, Stalleicken (Herausg.)  
Pentaerithrityltetranitrat  
Steinkopf Verlag, Darmstadt 2003, SS 11-20



**Professor Dr. med. Georg Ertl**

Universitätsklinikum Würzburg

Medizinische Klinik u. Poliklinik I

Josef-Schneider-Str. 2

97080 Würzburg

- 1968-1974 Studium der Humanmedizin in Mainz und Graz
- 1974-1975 Medizinalassistent in Pfronten (Chirurgie) und Universitätsklinik Mainz (Innere Medizin)
- 1975 Approbation als Arzt und Promotion (Dr. med.) an der Universitätsklinik Mainz
- 1975-1976 Stabsarzt bei der Deutschen Bundeswehr, Marinefliegergeschwader III, Nordholz
- 1977-1979 Wissenschaftlicher Assistent am Physiologischen Institut, Lehrstuhl I der Universität Düsseldorf
- 1979-1980 Forschungsstipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft an der Harvard Universität und dem Peter Bent Brigham Hospital, Boston, USA
- Ab 1981 Ausbildung als Wissenschaftlicher Assistent an der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg
- 1986 Habilitation an der Medizinischen Fakultät Universität Würzburg für das Fach Innere Medizin, Oberarzt und Leiter der Intensivstation
- 1987 Anerkennung der Teilgebietsbezeichnung „Kardiologie“
- 1991-1994 Ernennung zum Universitätsprofessor (C3), leitender Oberarzt der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg und Vertreter des Klinikdirektors in Klinik, Forschung und Lehre
- 1995-1998 Lehrstuhl für Kardiologie an der Fakultät für klinische Medizin Mannheim der Universität Heidelberg und Direktor der II. Medizinischen Klinik am Klinikum Mannheim, stellvertretender Ärztlicher Direktor des Klinikums Mannheim
- seit 11.01.1999 Lehrstuhl für Innere Medizin und Direktor der Medizinischen Klinik, Universität Würzburg
- 2005-2007 Dekan der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

# Vaskuläre Dysfunktion: Mechanismen, prognostische Bedeutung und therapeutische Konsequenzen

Georg Ertl

Herzinsuffizienz führt unabhängig vom Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit zur vaskulären endothelialen Dysfunktion (Treasure CB et al. 1990). Die Prognose von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist unter anderem mit dem Vorliegen einer vaskulären endothelialen Dysfunktion assoziiert (Katz SD et al. 2005). Im Tierexperiment findet sich ein Zusammenhang zwischen der endothelialen Dysfunktion und einer gesteigerten vaskulären Bildung von Superoxid Anionen (Bauersachs et al. 1999). Antioxidanzien können diese endotheliale Dysfunktion verhindern. Auch diätetisch, durch Abstinenz vom Zigarettenrauchen, durch ACE-Hemmer, Angiotensin Rezeptorblocker, Endothelinantagonisten, Mineralocorticoid receptor blocker, L-Arginin, körperliches Training und Statine werden diskutiert als mögliche Interventionen. Aktivierte Thrombozyten könnten ein Mechanismus sein, der die endotheliale Dysfunktion bei Herzinsuffizienz vermittelt (Schäfer A et al, 2003)

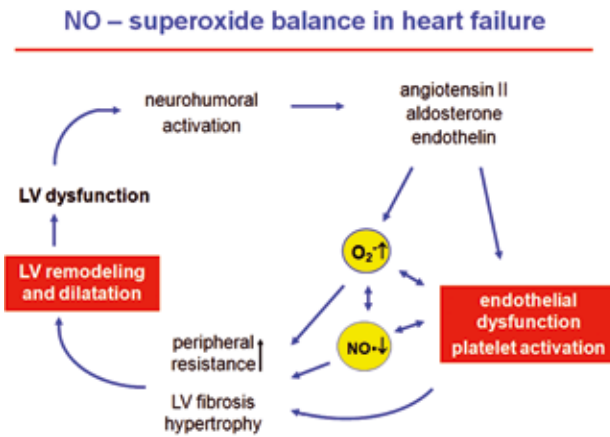


Abb. 1

Endothelfaktoren spielen auch eine Rolle bei linksventrikulärem Remodelling nach Herzinfarkt und damit für die mögliche Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Transgene Mäuse, denen das endotheliale NO-Synthase (eNOS) 3 Gen fehlt, zeigen eine sehr rasche und ausgeprägte linksventrikuläre Dilatation nach Myokardinfarkt (Scherrer-Crosbie et al 2001), die Überexpression von eNOS verbessert das Überleben nach Myokardinfarkt (Jones, PNAS 2003). (Abb. 1)

### Long-term AVE 9488 treatment increases endothelial progenitor cell levels after MI

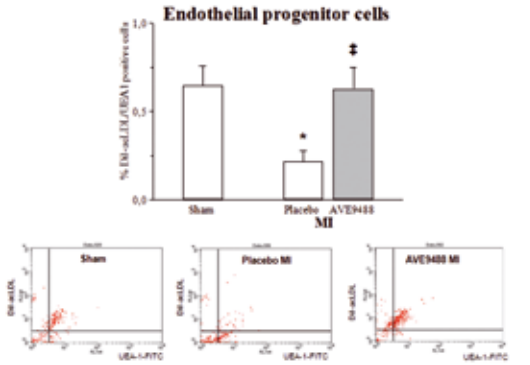
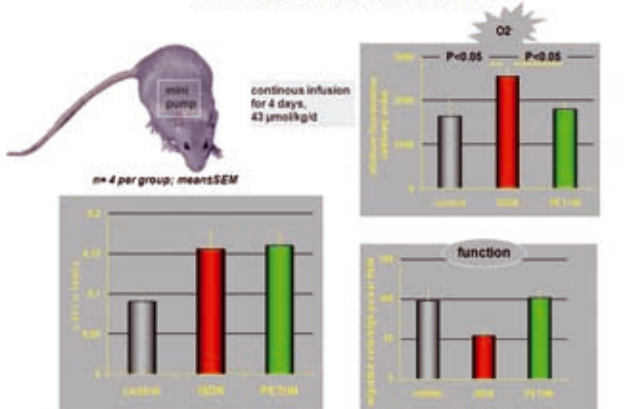


Abb. 2

Eine Langzeitbehandlung mit dem eNOS Enhancer AVE 9488 verhindert teilweise das kardiale Remodeling nach Myokardinfarkt: Die linksventrikuläre Druck-Volumenkurve wird nach links verschoben, Hypertrophie und Fibrose des überlebenden Myokards wird verhindert, Hypertrophiemarker und der enddiastolische Druck werden reduziert,

### Effects of *in vivo* treatments with organic nitrates on EPC levels and function in rats



Bauersachs, Thum, ATVB 2007

Abb. 3

der Kontraktilitätsparameter  $dP/dt$ -max verbessert. AVE 9488 stimuliert darüber hinaus die Bildung endothelialer Progenitorzellen (EPC),

was als Erklärung für seine günstigen Wirkungen mit herangezogen wird (Fraccarollo et al 2008). (Abb. 2)

Ähnliche Effekte können auch mit organischen Nitraten erzielt werden. Langwirksame Nitrate steigern zirkulierende EPCs, aber unterscheiden sich in ihrer Wirkung auf die EPC Funktion in Abhängigkeit von einer Induktion von intrazellulärem oxidativen Stress. Organische Nitrate, welche die EPC Funktion verbessern, können langfristig aufgrund ihrer günstigen Wirkung auf EPC's kardiovaskulär protektiv sein (Thum et al 2007). (Abb. 3)

### Literatur

1. Treasure CB, Vita JA, Cox DA, Fish RD, Gordon JB, Mudge GH, Colucci WS, Sutton MG, Selwyn AP, Alexander RW. Endothelium-dependent dilation of the coronary microvasculature is impaired in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1990;81:772-779.
2. Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, Balidemaj K, Dimayuga C, Hudaihed A, Yasskiy A. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; 111: 310-314.
3. Bauersachs J, Bouloumié A, Fraccarollo D, Hu K, Busse R, Ertl G. Endothelial dysfunction in chronic myocardial infarction despite increased vascular endothelial nitric oxide synthase and soluble guanylate cyclase expression: role of enhanced vascular superoxide production. *Circulation* 1999; 100: 292-298.
4. Schafer A, Fraccarollo D, Eigenthaler M, Tas P, Firschild A, Frantz S, Ertl G, Bauersachs J. Rosuvastatin reduces platelet activation in heart failure: role of NO bioavailability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;1071-1077.
5. Scherrer-Crosbie M, Ullrich R, Bloch KD, Nakajima H, Nasser B, Aretz HT, Lindsey ML, Vançon AC, Huang PL, Lee RT, Zapol WM, Picard MH. Endothelial nitric oxide synthase limits left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Circulation* 2001; 104:1286-91.
6. Fraccarollo D, Widder JD, Galuppo P, Thum Th, Tsikas D, Hoffmann M, Ruetten H, Ertl G, Bauersachs J. Improvement in left ventricular remodeling by the endothelial nitric oxide synthase enhancer AVE9488 after experimental myocardial infarction. *Circulation* 2008;118:818-827.
7. Thum Th, Fraccarollo D, Thum S, Schultheiss M, Daiber A, Wenzel Ph, Münzel Th, Ertl G, Bauersachs J. Differential effects of organic nitrates on endothelial progenitor cells are determined by oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:748-754.



**Prof. Dr. med. Horst Olschewski**

Medizinische Universität Graz

Abteilung Pulmologie

Auenbruggerplatz 20

A-8036 Graz

- 1978- 1984 Studium der Humanmedizin  
an der Justus-Liebig-Universität Giessen
- 1984 Approbation als Arzt
- 1985 - 1988 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Physiologischen  
Institut des FB Medizin der JLU Giessen
- 1986 Promotion an der JLU Giessen
- 1988 - 2001 Assistenzarzt an der Medizinischen Klinik II  
der JLU Giessen
- 1994 Facharzt für Innere Medizin
- 1999 Schwerpunkt Pneumologie
- 2000 Habilitation an der JLU Giessen
- 2000 Venia legendi für das Fach Innere Medizin
- 2002 - 2004 Oberarzt an der Medizinischen Klinik II  
der JLU Giessen
- 2002 Zusatzbezeichnung Intensivmedizin
- seit 2005 Leiter der Abteilung für Lungenkrankheiten an der  
Universitätsklinik Graz
- 2007 Zusatzbezeichnung Infektiologie

Natürlich wünschen wir uns alle eine adäquate Therapie der PH bei Linksherzerkrankungen – aber wir haben leider keine Evidenz, dass eines der verfügbaren PAH Medikamente auch tatsächlich adäquate Therapieziele erreicht! Eine deutsche Leitliniengruppe hat sich mit der Thematik ausführlich beschäftigt und die folgenden Aussagen gemacht:

1. Die pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen zählt nicht zur Gruppe der pulmonal arteriellen Hypertonien (PAH). Sie ist bekanntlich die Folge einer Erkrankung des linken Herzens. Am bedeutendsten ist die systolische oder diastolische Linksherzinsuffizienz. Jede dieser Störungen bedingt im Sinne einer chronischen „Stauung“ einen erhöhten Pulmonalvenen- und –kapillardruck. In der Folge ist zwangsläufig auch der pulmonal arterielle Druck erhöht. Dieser Mechanismus bedingt die sogenannte „passive“ Komponente der pulmonalen Druckerhöhung. Zusätzlich kann eine „aktive“ Komponente in Form einer präkapillären Gefäßengstellung sowie vaskulärer Umbauprozesse den pulmonal arteriellen Druck erhöhen 2. Das besondere Merkmal der aktiven Komponente ist der Anstieg des Druckgradienten zwischen den Pulmonalarterien und den Pulmonalvenen (transpulmonaler Gradient, TPG).

Je gravierender die funktionelle Einschränkung (NYHA-Klasse), desto häufiger findet man eine pulmonale Hypertonie 3. Fortgeschrittene Formen der pulmonal venösen Hypertonie können auch Charakteristika einer pulmonal arteriellen Hypertonie aufweisen. Pathogenetisch beteiligt sind u.a. die Aktivierung des Endothelin-1-Systems 4, 5, des Renin-Angiotensin-System 6, Angiopoetin 7 sowie die verminderte Ansprechbarkeit der pulmonalen Widerstandsgefäße auf endogene Vasodilatoren 8. Die pulmonal vaskuläre Widerstandserhöhung kann zunächst noch vollständig oder weitgehend reversibel sein, bei fortgeschrittener Erkrankung nimmt die Reagibilität gegenüber Vasodilatoren ab.

## Prognostische Bedeutung

Ein erhöhter pulmonal arterieller Druck geht mit einer signifikant verschlechterten Prognose der chronischen Linksherzinsuffizienz einher 3;9;10. Dabei ist eine Einschränkung der rechtsventrikulären Funktion ein unabhängiger negativer prognostischer Parameter 10.

Ein erhöhter pulmonal vaskulärer Widerstand korreliert ebenfalls mit einer schlechteren Prognose, insbesondere, wenn der Reversibilitätstest (s.u.) negativ ist 11.

## Therapie

Unter optimierter, leitliniengerechter Therapie der schweren Herzinsuffizienz kann in vielen Fällen nicht nur der PA-Druck, sondern auch der vermeintlich fixiert erhöhte PVR wieder gesenkt werden 2, 12-16. Auch nach erfolgreicher Herztransplantation 17 und Mitralklappenersatz kommt es meist zumindest zu einer partiellen Normalisierung des PVR.

## Gezielte Therapie

Eine gezielte Behandlung der schweren pulmonal vaskulären Widerstandserhöhung bei Linksherzinsuffizienz unter optimaler konventioneller Therapie ist nicht etabliert 18. Auch PDE-Hemmer oder Dobutamin, als „bridging“ zu einer Herztransplantation eingesetzt, führen nicht zwangsläufig zu einer Senkung des TPG 19, 20.

Pulmonal-selektive Vasodilatoren wie NO oder inhalative Prostanoiden sind wegen der Gefahr der Steigerung des pulmonalen Kapillardrucks und der Vorlast des linken Ventrikels 21 mit konsekutivem Lungenödem grundsätzlich nicht indiziert. Eine intravenöse „bridging“-Therapie mit PGE1 vor Herztransplantation wird ohne klare Evidenz von einigen Zentren durchgeführt 22, 23. Die FIRST-Studie zur Behandlung der schweren Herzinsuffizienz zeigte eine erhöhte Mortalität unter i.v. Epoprostenol (PGI2) 24. Eine Blockade des aktivierte Endothelin-1-Systems in der Herzinsuffizienz bewirkt akut eine pulmonale Vasodilatation 25, 26.

Studien mit dem Endothelin-Antagonisten Bosentan bei chronischer Linksherzinsuffizienz (NYHA-Stadium III und IV) zeigten jedoch keine positiven Ergebnisse und wurden u.a. wegen intolerabler Transaminasenerhöhung abgebrochen 27. Der Calcium-Sensitizer Levosimendan ist positiv inotrop und vasodilatatorisch wirksam und führt bei Linksherzinsuffizienz akut zu einer Abnahme von PVR und TPG 28, 29, mit signifikanter Besserung der 6-Monats-Prognose im Vergleich zu Dobutamin 30. Er ist jedoch zur spezifischen Therapie der PVR-Erhöhung noch nicht evaluiert. Nitrate bzw. Molsidomin haben keine

anerkannte Indikation zur Senkung des PVR bei pulmonal venöser Hypertonie.

Zusammenfassend besteht keine ausreichende Evidenz für eine gezielte Therapie der pulmonalen Hypertonie bei Linksherzinsuffizienz. Der Einsatz von Substanzen wie Prostanoiden, Bosentan, Levosimendan und Sildenafil mit dem Ziel einer pulmonal-vaskulären Widerstandssenkung kann derzeit, ungeachtet guter Erfahrungen in Einzelfällen, nicht empfohlen und allenfalls als individueller Heilver such angesehen werden.

### Literatur

1. Olschewski H, Hoeper MM, Borst MM et al. [Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension]. *Pneumologie* 2006 December;60(12):749-71.
2. Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation* 2000 October 3;102(14):1718-23.
3. Abramson SV, Burke JF, Kelly JJ, Jr. et al. Pulmonary hypertension predicts mortality and morbidity in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 1992 June 1;116(11):888-95.
4. Zhu ZG, Wang MS, Jiang ZB et al. The dynamic change of plasma endothelin-1 during the perioperative period in patients with rheumatic valvular disease and secondary pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994 November;108(5):960-8.
5. Kiowski W, Sutsch G, Hunziker P et al. Evidence for endothelin-1-mediated vasoconstriction in severe chronic heart failure. *Lancet* 1995 September 16;346(8977):732-6.
6. Jasmin JF, Calderone A, Leung TK, Villeneuve L, Dupuis J. Lung structural remodeling and pulmonary hypertension after myocardial infarction: complete reversal with irbesartan. *Cardiovasc Res* 2003 June 1;58(3):621-31.
7. Du L, Sullivan CC, Chu D et al. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2003 February 6;348(6):500-9.
8. Porter TR, Taylor DO, Cysan A et al. Endothelium-dependent pulmonary artery responses in chronic heart failure: influence of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1993 November 1;22(5):1418-24.
9. Rickenbacher PR, Trindade PT, Haywood GA et al. Transplant candidates with severe left ventricular dysfunction managed with me-

- dical treatment: characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1996 April;27(5):1192-7.
10. Ghio S, Gavazzi A, Campana C et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001 January;37(1):183-8.
11. Gavazzi A, Ghio S, Scelsi L et al. Response of the right ventricle to acute pulmonary vasodilation predicts the outcome in patients with advanced heart failure and pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2003 February;145(2):310-6.
12. Steimle AE, Stevenson LW, Chelimsky-Fallick C et al. Sustained hemodynamic efficacy of therapy tailored to reduce filling pressures in survivors with advanced heart failure. *Circulation* 1997 August 19;96(4):1165-72.
13. Kukin ML, Freudenberger RS, Mannino MM et al. Short-term and long-term hemodynamic and clinical effects of metoprolol alone and combined with amlodipine in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1999 August;138(2 Pt 1):261-8.
14. Stone CK, Uretsky BF, Linnemeier TJ et al. Hemodynamic effects of lisinopril after long-term administration in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989 March 1;63(9):567-70.
15. Metra M, Giubbini R, Nodari S, Boldi E, Modena MG, Dei CL. Differential effects of beta-blockers in patients with heart failure: A prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol. *Circulation* 2000 August 1;102(5):546-51.
16. Deeb GM, Bolling SF. The role of amrinone in potential heart transplant patients with pulmonary hypertension. *J Cardiothorac Anesth* 1989 December;3(6 Suppl 2):33-7.
17. Lindelow B, Andersson B, Waagstein F, Bergh CH. High and low pulmonary vascular resistance in heart transplant candidates. A 5-year follow-up after heart transplantation shows continuous reduction in resistance and no difference in complication rate. *Eur Heart J* 1999 January;20(2):148-56.
18. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001 September;22(17):1527-60.
19. Hatizacharias A, Makris T, Krespi P et al. Intermittent milrinone effect on long-term hemodynamic profile in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1999 August;138(2 Pt 1):241-6.
20. Aranda JM, Jr., Schofield RS, Pauly DF et al. Comparison of dobuta-

- mine versus milrinone therapy in hospitalized patients awaiting cardiac transplantation: a prospective, randomized trial. *Am Heart J* 2003 February;145(2):324-9.
21. Dickstein ML, Burkhoff D. A theoretic analysis of the effect of pulmonary vasodilation on pulmonary venous pressure: implications for inhaled nitric oxide therapy. *J Heart Lung Transplant* 1996 July;15(7):715-21.
22. Klotz S, Deng MC, Hanafy D et al. Reversible pulmonary hypertension in heart transplant candidates-pretransplant evaluation and outcome after orthotopic heart transplantation. *Eur J Heart Fail* 2003 October;5(5):645-53.
23. Stanek B, Sturm B, Frey B et al. Bridging to heart transplantation: prostaglandin E1 versus prostacyclin versus dobutamine. *J Heart Lung Transplant* 1999 April;18(4):358-66.
24. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997 July;134(1):44-54.
25. Givertz MM, Colucci WS, LeJemtel TH et al. Acute endothelin A receptor blockade causes selective pulmonary vasodilation in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000 June 27;101(25):2922-7.
26. Torre-Amione G, Young JB, Colucci WS et al. Hemodynamic and clinical effects of tezosentan, an intravenous dual endothelin receptor antagonist, in patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003 July 2;42(1):140-7.
27. Packer M CACVC-SAKWKWKHLBMBMJRPSK. Multicenter, double-blind, placebo-controlled study of long-term endothelin blockade with Bosentan in chronic heart failure - results of the REACH-1 trial. *Circulation* 1998;98:1-3.
28. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. *Circulation* 2000 October 31;102(18):2222-7.
29. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000 November 15;36(6):1903-12.
30. Follath F, Cleland JG, Just H et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002 July 20;360(9328):196-202.



**Professor Dr. med. Georg Nickenig**

Medizinische Klinik und Poliklinik II

Universitätsklinikum Bonn

Sigmund-Freud-Str. 25

53105 Bonn

- 1983-1989: Medizinstudium an der Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn
- 1990: Promotion an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn
- 1989-1991: AIP an der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie und in der Medizinischen Poliklinik der Universität Bonn
- 1991-1995: Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Medizinischen Univ.-Poliklinik Bonn
- 1993-1994: DFG-Forschungsstipendium in Atlanta, USA, Emory University Medical School, Department of Cardiology/Pharmacology (Prof. Alexander/Harrison/Murphy)
- 1996-2000: Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Klinik III für Innere Medizin der Universität zu Köln
- 1998: Facharzt für Innere Medizin
- 2000: Facharzt für Kardiologie
- 2000: Habilitation
- seit 10/2000: Geschäftsführender Oberarzt an der Klinik und Poliklinik Innere Medizin III der Universitätskliniken des Saarlandes
- 5/2004: APL-Professur
- seit 10/2005: Lehrstuhl für Innere Medizin, Kardiologie, Direktor der Medizinischen Klinik II, Universitätsklinik Bonn

# Biomarker: Stellenwert in Diagnostik und Therapiekontrolle der Links- und Rechtsherzinsuffizienz

G. Nickenig und F. Hoyer

Die Herzinsuffizienz steht in der Mortalitätsstatistik der westlichen Welt nach wie vor in der Spitzengruppe. Entsprechend dem deutschen Bundesamt für Statistik nimmt die Herzinsuffizienz neben der chronischen, ischämischen Herzerkrankung und dem akuten Myokardinfarkt eine bedeutende Rolle unter den Todesursachen ein. Eine frühzeitige Diagnosestellung könnte für einen möglichen kurativen Therapieansatz einen wichtigen Stellenwert besitzen. Darüber hinaus ist eine auf den Patienten abgestimmte und effektive Therapie bedeutsam. Um diesen Aspekten Rechnung zu tragen, sind neben den etablierten klinischen Ansätzen, zunehmend Biomarker in den Fokus der Diskussion geraten. Zu den Biomarkern im erweiterten Sinn zählen auch Varianten des Geno- und Phänotyps, histologische Untersuchungen unterschiedlicher Gewebearten oder die Ergebnisse von Leistungs- und Fitnesstests. Hier sollen aber nur biologische Marker, welche im Serum oder Urin messbar sind, hinsichtlich ihres Einflusses auf Diagnosestellung und Therapiekontrolle der Herzinsuffizienz diskutiert werden.

## Mögliche Ursachen einer akuten oder chronischen Links- oder Rechtsherzinsuffizienz

- Koronare Herzerkrankung
- Perikarderkrankungen
- Arterielle Hypertonie
- Drogen, Medikamente
- Kardiomyopathien
- High Output Failure
- Myokarditiden
- Lungenembolie
- Rhythmusstörungen
- Pulmonale arterielle Hypertonie
- Valvuläre Erkrankungen

Abb. 1

Exemplarische Darstellung von zur Herzinsuffizienz führenden Erkrankungen

### Epidemiologie und Prognose der Herzinsuffizienz:

Prävalenz und Inzidenz der Herzinsuffizienz sind abhängig vom Alter: 2 % der 40- bis 59 Jährigen, 5 % der 60- bis 69 Jährigen und 10 % der

über 70 Jährigen leiden an einer Herzinsuffizienz. Die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung liegt bei 0,3 bis 2,4 %. Auch die Inzidenz nimmt mit höherem Alter zu. Sie beträgt 0,002 % bei den 25- bis 34 Jährigen, 1,16 % bei den über 85 Jährigen [1], [2], [3], [4]. Die Prognose der Herzinsuffizienz ist abhängig von der linksventrikulären Funktion und dem klinischen Beschwerdebild. 30-40 % der Patienten mit Erstdiagnose Herzinsuffizienz versterben innerhalb des ersten Jahres [5]. Die längerfristige jährliche Mortalitätsrate der Herzinsuffizienz liegt bei ca. 10 % [6]. 50 % der aus dem Krankenhaus entlassenen Patienten werden innerhalb von 6 Wochen erneut aufgenommen.

### **Anforderungen an Biomarker:**

1. Eine wenig zeitaufwendige, technisch einfache, sensitive und spezifische Messung sollte dem Arzt zu moderatem Preis zur Verfügung stehen. 2. Der gemessene Biomarker sollte eine zusätzliche Information zur klinischen Untersuchung darstellen. 3. Die medizinische Entscheidungsfindung sollte erleichtert werden [7]. Bis heute sind viele unterschiedliche Biomarker beschrieben worden, nur wenige erfüllen diese Kriterien.

### **Einteilung der Biomarker nach pathogenetischen Gesichtspunkten:**

Pathophysiologisch liegt der Herzinsuffizienz eine komplexe Interaktion von genetischen, neurohumoralen, inflammatorischen und biochemischen Faktoren zu Grunde. Diese stellen selbst biologische Substanzen dar oder produzieren solche, wie z.B. unterschiedliche Proteine und Enzyme, welche im Serum detektierbar sind. Sowohl bei der akuten als auch bei der chronischen Linksherzinsuffizienz werden durch eine reduzierte Kontraktilität und verminderte Organperfusion verschiedene Kompensationsmechanismen aktiviert. Es kommt zu Schädigungen und molekularen Veränderungen im Myokard. Da diese Mechanismen sowohl bei der akuten als auch der chronischen Linksherzinsuffizienz auftreten, verläuft auch die Grenze zwischen Biomarkern der akuten und chronischen Herzinsuffizienz fließend. Eine klare Zuordnung der Biomarker in diagnostische, prognostische und therapeutische ist selten eindeutig möglich. Biomarker lassen sich nach pathogenetischen Gesichtspunkten unterteilen [8]:

**Inflammation** Inflammatorische Biomarker stellen TNF- $\alpha$ , Interleukin 2, Interleukin 6, Interleukin 18, CRP und der TNF-  $\alpha$  Rezeptor FAS dar.

Diese werden in Folge einer myokardialen Schädigung sezerniert und können verschiedene Effekte auslösen („Zytokin Hypothese der Herzinsuffizienz“). So induziert Interleukin 6 z.B. eine myozytäre Hypertrophie, TNF-  $\alpha$  eine ventrikuläre Dilatation [9].

## Biomarker der akuten oder chronischen Links- oder Rechtsherzinsuffizienz unterteilt nach pathogenetischen Gesichtspunkten

	Linksherzinsuffizienz	Rechtsherzinsuffizienz
Inflamation	C-reaktives Protein, TNF alpha Interleukin	
Myozyten Heart-	NT-pro-BNP, BNP, Troponin, Heart-  fatty-acid binding protein, Myosin-light chain, Kreatinin Kinase	NT-pro-BNP, BNP, Troponin,  fatty-acid binding protein
Oxidativer Stress	Myeloperoxidase, oxLDL, Malondialdehyde	
Katechoamine Hormone	Noradrenalin, Renin, Angiotensin, Aldosteron, Endothelin, Vasopressin	Endothelin
Extrazelluläre Matrix	Propeptid Prokollagen I, Prokollagen II	
Weitere	Adronomedullin, ST2, Chromogranin A, Galektin-3, GDF-15, Erythropoetin, Osteoprotegerin	D-Dimere, von Willebrand Faktor

Abb. 2

Einteilung der Biomarker nach pathogenetischen Gesichtspunkten

TNF-  $\alpha$  ~ Tumornekrosefaktor-  $\alpha$ , BNP ~ „Brain Natriuretic Peptide“, oxLDL ~ oxidiertes „Low Density Lipoprotein“, GDF-15 ~ „Growth Differentiation Factor-15“

**Remodeling** Im Rahmen des ventrikulären Remodelings kommt es u.a. zu einer gesteigerten Kollagensynthese. Vorstufen dieser Kollagene, das Propeptid Prokollagen Typ I und das Prokollagen Typ III, konnten als Biomarker identifiziert werden.

**Oxidativer Stress** Die Herzinsuffizienz ist durch eine Imbalance von prooxidativen und antioxidativen Komponenten charakterisiert. Neben einer Herabregulierung einiger antioxidativer Schutzmechanismen, wie z.B. der sogenannten Peroxiredoxine [10], kommt es zu einer vermehrten Bildung reaktiver Sauerstoffspezies. Diese verursachen in ihrer Entourage oxidative, molekulare Veränderungen, welche als Biomarker gemessen werden können und somit indirekt den oxidativen Stress widerspiegeln. Oxidiertes LDL, Malondialdehyde, Myeloperoxidase und Isoprostan können als solche Marker des oxidativen Stress dienen.

**Neurohormone** Pathophysiologisch ist die Herzinsuffizienz durch eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems charakterisiert. Es lassen sich gesteigerte Spiegel von Noradrenalin, Renin, Angiotensin II und Aldosteron nachweisen. Ein kleines, von Endothelzellen sezerniertes Peptid, Endothelin-1, führt zur Kontraktion und Proliferation vaskulärer glatter Muskelzellen und wirkt profibrotisch auf Gefäße und Ventrikel. Ein weiterer neurohumoraler Faktor stellt Vasopressin dar. Dieses im Hypothalamus gebildete und nach axonalem Transport in der Pars posterior der Hypophyse gespeicherte Nonapeptid besitzt vasokonstriktorische und antidiuretische Eigenschaften.

**Myozyten** Eine Schädigung von Myozyten führt zur Freisetzung von zum Teil sehr spezifischen Proteinen, welche sich im Blut bestimmen lassen und daher als Biomarker eignen: Troponin, Kreatinkinase, „heart-fatty-acid binding protein“ und „myosin light chain 1“. Drei weitere Biomarker spiegeln myokardialen Stress im Sinne von Hypertension, erhöhter Wandspannung und dilatierten Ventrikeln wider: „Brain Natriuretic Peptide“ (BNP), Adrenomedullin und ST2. BNP wird bei erhöhter Vorhofdehnung und Füllungsdrücken ventrikulär sezerniert und in der Peripherie zu NT-pro-BNP gespalten. Adrenomedullin, ein kleines Protein bestehend aus 52 Aminosäuren, besitzt vasodilatorische, natriuretische und inotrope Eigenschaften und wird bei erhöhter kardialer Druck- und Volumenbelastung freigesetzt. ST2 wird von Monozyten als Antwort auf myokardialen Stress sezerniert und stellt den Rezeptor für Interleukin 33 dar, dessen Stimulation antiinflammatorische Effekte aufweist und zu einer Herabregulation von Interleukin 6 und Interleukin 12 führt. Die aufgeführten Proteine stellen somit alle potentielle Marker der Herzinsuffizienz dar.

**Neue Biomarker** Einige Biomarker der Herzinsuffizienz lassen sich nicht sicher einem der oben genannten pathogenetischen Prozesse zuordnen. Hierzu zählen: Galektin-3, Chromogranin A, Osteoprotegerin, Erythropoetin und der „Growth Differentiation Factor 15“ (GDF-15).

### **Biomarker: Screening und Diagnose der Linksherzinsuffizienz**

Biomarker müssen auf der einen Seite hochsensitiv, auf der anderen Seite möglichst hochspezifisch für die Herzinsuffizienz sein. Eine hohe

Spezifität wird von den allermeisten Biomarkern jedoch nicht erreicht. Biomarker, die sich zum Screening der Herzinsuffizienz eignen, sollten zudem einen hohen prädiktiven Wert besitzen. Im Folgenden sollen Biomarker unter Berücksichtigung der Sensitivität, der Spezifität und dem positiven und negativen prädiktiven Wert an Hand bis dato vorliegender Studien dargestellt werden.

Im Rahmen der Framingham Heart Studie wurde analysiert, ob der Spiegel von Interleukin 6, TNF- $\alpha$  und CRP die Inzidenz einer Herzinsuffizienz vorhersagen kann. Es wurden 732 Personen über durchschnittlich 5,2 Jahre beobachtet. 8 % entwickelten eine Herzinsuffizienz. Ein CRP Spiegel von  $> 5\text{mg/dl}$  war mit einem 2,8-fach erhöhten Risiko assoziiert eine Herzinsuffizienz zu entwickeln. Die Interleukin 6 und TNF- $\alpha$  Konzentrationen wurden in Tertilen eingeteilt. Personen, die eine Zytokinkonzentration innerhalb des nächsten oberen Drittels aufwiesen, hatten ein 68 % bzw. 60 % erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz [11]. Waren beide Marker erhöht, lag ein 4-fach erhöhtes relatives Risiko vor. Mit Bestimmung dieser inflammatorischen Marker lassen sich Personen identifizieren, die ein hohes Risiko für eine zukünftige Herzinsuffizienz aufweisen. In der Praxis besitzen diese Marker jedoch keine ausreichende Spezifität.

In einem Kollektiv von nur 26 hypertensiven Patienten konnte eine positive Korrelation des Serumspiegels von Prokollagen Typ I mit dem Ausmaß einer ventrikulären Fibrose, gesichert durch Biopsie, belegt werden. Ein Cut Off Wert von  $127\ \mu\text{g/l}$  Prokollagen Typ I besitzt eine 78 % Spezifität und 75 % Sensitivität für eine schwergradige Ventrikelfibrose. Patienten mit einem Wert über  $127\ \mu\text{g/l}$  Prokollagen Typ I besitzen ein 4,8-fach erhöhtes relatives Risiko [12]. Das Kollektiv dieser Studie ist zu klein, um daraus praktische Konsequenzen zu ziehen. Aufgrund relativ hoher Spezifität und Sensitivität könnte dieser Biomarker hinsichtlich Diagnose und Screening zusätzliche und wichtige Informationen liefern.

Auch das Troponin nimmt als hochspezifischer Marker einer myokardialen Schädigung einen Platz in der Diagnostik der Herzinsuffizienz ein. In einer kleinen Kohorte von 34 hochgradig herzinsuffizienten Patienten ließ sich in 29 % der Fälle ein mittleres Troponin I von  $0,7\ \text{ng/ml}$  diagnostizieren [13]. In einer weiteren Studie mit 238 herzin-

suffizienten, zur Transplantation gelisteten Patienten, ließ sich in 49 % der Fälle ein Troponin von  $> 0,04\text{ng/ml}$  im Serum detektieren. In der Valsartan Heart Failure Trial wurden 4053 Patienten mit hochgradiger Herzinsuffizienz eingeschlossen. Mit einem konventionellen Troponin Nachweis Test (Detektionsgrenze:  $0,01\text{ ng/ml}$ ) wurde in 10 % der Patienten Troponin im Serum nachgewiesen. Mit einem sensitiveren Test (Detektionsgrenze:  $0,001\text{ ng/ml}$ ) gelang in 92 % der Fälle der Nachweis in einem vorher nicht detektierbaren Bereich. Der Nachweis des Troponin in diesen Studien besaß auch prognostische Bedeutung (siehe unten). Erhöhte Troponinwerte lenken differentialdiagnostisch den Verdacht primär auf ein akutes Koronarsyndrom, weshalb der praktische Einsatz im Rahmen der Diagnosestellung der Herzinsuffizienz trotz der hohen Spezifität für eine myokardiale Schädigung schwierig ist. Für das in der Praxis bereits etablierte BNP konnte in zahlreichen Studien eine Assoziation mit der Herzinsuffizienz bewiesen werden. Mit zunehmendem Patientenalter und abnehmender Nierenfunktion steigt der Spiegel des zirkulierenden BNP an [14]. Es besteht eine inverse Korrelation zum Body Mass Index [14]. Erhöhte BNP Spiegel konnten auch bei pulmonaler Hypertension nachgewiesen werden [15]. Diese Charakteristika des BNP sollten in der diagnostischen Evaluation des BNP Spiegels Beachtung finden. Eine Bestimmung des BNP Spiegels ist insbesondere dann sinnvoll, wenn keine Echokardiographie zur Verfügung steht. In einer prospektiven Analyse von 1586 Patienten, welche sich mit akuter Dyspnoe notärztlich vorstellten, erwies sich die Durchführung eines BNP Bedside Tests als sinnvolle Ergänzung zur Unterscheidung von akuter kardialer und akuter nicht kardialer Dyspnoe. Die Spezifität des Tests lag bei einem Cut Off Wert von  $100\text{ pg/ml}$  bei 83%. Der negative prädiktive Wert lag bei einem Cut Off Wert von  $50\text{ pg/ml}$  bei 96 % [16]. Die PRIDE Studie, im Setting vergleichbar, zeigte ähnliche Ergebnisse mit jedoch unterschiedlichen Cut Off Werten [17]. Der optimale Cut Off Wert lag hier bei  $300\text{ pg/ml}$ . Die laborchemische Bestimmung des BNP war der klinischen Diagnosestellung überlegen. Eine asiatische Studie mit 378 Patienten zeigte einen optimalen Cut Off Wert von  $296\text{ pg/ml}$  [18]. Neben der Funktion in der Diagnostik vermag BNP auch im Rahmen des Screenings von asymptomatischen Patienten einen wertvollen Platz einzunehmen [19], [20].

In einer 599 Patienten umfassenden prospektiven Studie wurde die

Rolle von Galektin-3 verglichen mit NT-pro-BNP als diagnostischer und prognostischer Biomarker der Herzinsuffizienz analysiert [21]. NT-pro-BNP zeigte sich als diagnostischer Marker Galektin-3 überlegen (Area under the Curve 0,94 versus 0,72). Der optimale Cut Off Wert als diagnostischer Marker für Galektin-3 lag bei 6,88 ng/ml mit einer Spezifität von 52 % und einer Sensitivität von 80 %. Zur prognostischen Bedeutung des Galektin-3 siehe unten. Aldosteron kann den diagnostischen Biomarkern zugeteilt werden. Ein erhöhter Aldosteronspiegel in Patienten mit akutem Koronarsyndrom geht mit einem erhöhtem Risiko einher für die spätere Entwicklung einer Herzinsuffizienz. 583 Patienten wurden über fünf Jahre beobachtet. Der Aldosteronspiegel wurde in Tertile eingeteilt: <83, 83–141, und >141 pmol/l. 10,3 % der Patienten mit einem Aldosteronspiegel im obersten Drittel entwickelten eine Herzinsuffizienz, lediglich 5,43 % der Patienten mit Wert im unteren Drittel [22]. Aldosteron weist keine ausreichende Spezifität auf, so dass ein Einsatz als Biomarker in der Überwachung von Herzinfarktpatienten nicht in Frage kommt.

Für Osteoprotegerin (OPG), Rezeptor für TNF- $\alpha$ , konnte im Rahmen der Populations-basierten Dallas Heart Studie für 2715 Personen (medianes Alter 45 Jahre) eine Korrelation des Plasmaspiegels mit der linksventrikulären Funktion und Struktur, bestimmt mittels MRT, beschrieben werden. Der mittlere OPG Spiegel betrug bei Frauen 1281 pg/ml und bei Männern 1114 pg/ml. Erhöhte Spiegel gingen mit einer verminderten Ejektionsfraktion bei beiden Geschlechtern einher; zusätzlich bei Männern mit einer linksventrikulären Hypertrophie [23]. OPG und Galektin-3 sind interessante Biomarker; ein Einsatz in der Praxis wäre jedoch verfrüht.

### **Biomarker: Prognose der Linksherzinsuffizienz**

Durch prognostische Biomarker lassen sich Patienten identifizieren, welche ein besonders hohes Risiko aufweisen und somit wahrscheinlich einer intensiveren Therapie bedürfen. Im Folgenden sollen anhand ausgewählter Studien prognostische Biomarker dargestellt werden:

Inflammatorische Biomarker besitzen prognostische Relevanz. In der Valsartan Heart Failure Trial konnte an 5010 herzinsuffizienten Patienten über ein Beobachtungszeitraum von 12 Monaten der

prognostische Wert des CRP belegt werden [24]. Der Medianwert des CRP zu Beginn der Untersuchung lag mit 3,23 mg/l über dem Wert einer Normalpopulation. Patienten mit einem CRP Wert im obersten Quartil wiesen ein 1,5-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko auf, verglichen mit Patienten deren Werte im untersten Quartil lagen. Der CRP Wert ist bezüglich der Herzinsuffizienz aufgrund seiner geringen Spezifität schwierig zu verwerthen. Akute und chronische Infektionen, Nikotinkonsum und das akute Koronarsyndrom können ebenfalls zu erhöhten Werten führen.

Während Prokollagen Typ I als diagnostischer Biomarker zu werten ist, kommt Prokollagen Typ III eine prognostische Bedeutung zu [25]. 101 Patienten mit einem mittleren Alter von 62 Jahren mit chronischer Herzinsuffizienz wurden über ein Intervall von zwei Jahren beobachtet. Spiegel von Prokollagen Typ III  $> 4,7 \mu\text{g/L}$  in Patienten mit einer Ejektionsfraktion  $< 31\%$  waren assoziiert mit einem signifikant höherem Mortalitätsrisiko. Gesteigerte Katecholamin Spiegel lassen sich in Patienten mit Herzinsuffizienz bestimmen. Die Bedeutung des Noradrenalins wurde in einer 106 Patienten umfassenden Studie analysiert. 57 % der Patienten verstarben innerhalb des 62-monatigen Beobachtungsintervalls. In der multivariaten Analyse konnte der Spiegel des Noradrenalins als prognostisch unabhängiger Faktor für eine erhöhte Mortalität identifiziert werden. Herzfrequenz, Plasma Renin Aktivität und der Plasma Natrium Spiegel hatten keinen vergleichbaren prognostischen Wert [26]. Auch in der Valsartan Heart Failure Trial wurden unterschiedliche Neurohormone hinsichtlich ihres prognostischen Nutzens in der Herzinsuffizienz in 4300 Patienten analysiert. Patienten mit einem BNP Wert  $> 97 \text{ pg/ml}$  wiesen das höchste Mortalitätsrisiko auf (hazard ratio 1,94). Ein Anstieg des BNP um  $10 \text{ pg/l}$  erhöhte das relative Mortalitätsrisiko um 1,2 %. Prädiktoren für den kombinierten Endpunkt aus Mortalität und Krankenhauseinweisung in absteigender Reihenfolge waren darüber hinaus: „Big“ Endothelin-1, Noradrenalin, Endothelin-1, Plasma Renin Aktivität und Aldosteron [27]. Eine weitere Studie arbeitete heraus, dass ein BNP Spiegel in stationär geführten, herzinsuffizienten Patienten zwischen 350 und 700 ng/l mit einem 5,2-fach erhöhtem Risiko für Mortalität und Wiederaufnahme einhergeht [28]. Bei einem BNP Spiegel  $> 700 \text{ ng/l}$  besteht sogar ein 15-fach erhöhtes Risiko. Patienten mit einem BNP Spiegel unterhalb des Cut Off Werts von 350 ng/l hatten eine

wesentlich günstigere Prognose. Die Vorläufersubstanz NT-pro-BNP ist als Biomarker geeigneter zur Risikostratifizierung als das BNP [29]. In einer 599 Patienten umfassenden prospektiven Studie wurde die Rolle von Galektin-3 verglichen mit NT-pro-BNP als diagnostischer und prognostischer Biomarker der Herzinsuffizienz analysiert [21]. Bei 209 Patienten konnte eine akute Herzinsuffizienz diagnostiziert werden. Als prognostischer Marker der 60-Tage Mortalität dieser Patienten zeigte sich Galektin-3 dem NT-pro-BNP überlegen (Area under the Curve 0,74 versus 0,67). Der optimale Cut Off Wert für Galektin-3 als prognostischer Marker lag bei 9,42 ng/ml mit einer Spezifität von 56 % und einer Sensitivität von 72 %. Zur diagnostischen Bedeutung von Galektin-3 siehe oben. In einer kleinen 22 Patienten umfassenden Studie wurde demonstriert, dass der Spiegel von Adrenomedullin in herzinsuffizienten Patienten erhöht ist (13.2 +/- 2.3 pg/mL vs. 47.3 +/- 6.7) und mit dem Grad der Herzinsuffizienz positiv korreliert [30]. In einem Kollektiv von 983 Patienten (medianes Follow-up 342 Tage), welche einen Myokardinfarkt erlitten hatten, konnte durch die kombinierte Messung von Adrenomedullin mit NT-pro-BNP eine verbesserte Risikostratifizierung bezüglich Herzinsuffizienz bedingter Mortalität und Krankenhausaufnahme erfolgen [31]. Troponin als Biomarker vermag Hochrisikopatienten zu identifizieren. So konnte in einer prospektiven 136 Patienten (Ejektionsfraktion < 35 %) betreffenden Studie belegt werden, dass ein initial bestimmtes Troponin > 0,02 ng/ml mit einem 4,2-fach erhöhtem Mortalitätsrisiko einherging [32]. In der o.e. Valsartan Heart Failure Trial wurden 4053 Patienten mit hochgradiger Herzinsuffizienz eingeschlossen. Mit einem konventionellen Troponin Nachweis Test (Detektionsgrenze: 0,01 ng/ml) wurde in 10 % der Patienten Troponin im Serum nachgewiesen. Mit einem sensitiveren Test (Detektionsgrenze: 0,001 ng/ml) gelang in 92 % der Fälle der Nachweis in einem vorher nicht detektierbaren Bereich. Ein Anstieg der Troponinkonzentration in diesem niedrigen Bereich um ein Dezil war mit einem 1,05-fach erhöhtem Mortalitätsrisiko behaftet; durch Nutzung des sensitiveren Test gelang somit eine präzisere Aussage über das vorliegende Mortalitätsrisiko [33]. In einer weiteren Studie mit 238 herzinsuffizienten, zur Transplantation gelisteten Patienten, ließ sich in 49 % der Fälle ein Troponin von > 0,04 ng/ml im Serum detektieren. Auch dieser Nachweis charakterisierte eine Gruppe von schwerkranken Patienten, die ein höheres Mortalitätsrisiko aufwiesen (RR, 2.05; 95% CI, 1.22 to 3.43).

Weitere Marker einer myokardialen Schädigung können als prognostische Biomarker eingestuft werden: „Heart-fatty-acid binding protein“, „myosin light chain 1“ und die Kreatinkinase [15]. Aufgrund geringerer Spezifität sind sie von untergeordneter Bedeutung. Ein erst kürzlich identifizierter prognostischer Biomarker der Herzinsuffizienz stellt Erythropoetin dar [34]. 605 Patienten wurde über 18 Monate im Rahmen der COACH- Studie beobachtet. Endogene Erythropoetin Spiegel, die bei der Baseline Messung über dem Median von 8,3 U/L und bei der 6 Monats-Messung über dem Median von 10,5 U/l lagen, gingen mit einem 2,24-fach erhöhtem Mortalitätsrisiko einher. Trotz dieser interessanten Ergebnisse ist der Einsatz von Erythropoetin als prognostischer Marker skeptisch zu beurteilen. Ein eindeutiger Cut Off Wert liegt nicht vor. In einer 455 Patienten (mediane EF 32 %) umfassenden Studie konnte demonstriert werden, dass der gemessene GDF-15 Spiegel sowohl mit dem klinischen Beschwerdebild (NYHA) als auch mit dem NT-pro-BNP Spiegel assoziiert war. 74,9 % der Patienten wiesen einen GDF-15 Spiegel oberhalb der Normgrenze von 1,200 ng/L auf [35]. Patienten, deren GDF-15 Werte im obersten Quartil lagen, wiesen eine Mortalitätsrate von 56,2 % auf. GDF-15 kann als unabhängiger Prädiktor einer erhöhten Mortalität gewertet werden und verbessert die Prognoseabschätzung zusätzlich zu den bekannten Faktoren NYHA Klasse, LVEF und NT-pro-BNP.

### **Biomarker: Therapiekontrolle der Linksherzinsuffizienz**

Biomarker, die zur Therapiekontrolle geeignet sind, sollten zum einen den Schweregrad der Erkrankung und zum anderen das Ansprechen auf die (medikamentöse) Therapie widerspiegeln. Optimalerweise sollten diese Biomarker einen Cut Off Wert besitzen, den es gilt durch therapeutische Interventionen zu erreichen.

In der STARS-BNP Studie wurden 220 Patienten, durchschnittlich 65 Jahre alt, im Stadium NYHA II bis III eingeschlossen. Eine Gruppe (110 Patienten) wurde entsprechend den Leitlinien medikamentös therapiert. Die andere Gruppe wurde mit dem Ziel therapiert, den BNP Wert unter 100 pg/ml zu senken. Das durchschnittliche Beobachtungsintervall betrug 15 Monate. 54 % der Leitlinien konform therapierten Patienten erreichten den kombinierten primären Endpunkt aus Mortalität und Krankenhauseinweisung; hingegen nur 24 % der Patienten, die mit dem Ziel der BNP-Senkung therapiert worden sind

[36]. Eine Korrelation mit der Herzinsuffizienz konnte auch für den Plasmaspiegel der Myeloperoxidase (MPO) beschrieben werden. In einer 207 Patienten umfassenden Studie war der Plasmaspiegel der MPO in 102 Personen mit einer Ejektionsfraktion < 50 % signifikant erhöht verglichen mit der Kontrollgruppe (1,158 +/- 2,965 vs. 204 +/- 139 pM,  $p < 0.0001$ ) [37]. Mit Zunahme des klinischen Schweregrades kam es zu einem Anstieg der MPO ( $p < 0.0001$ ). Vor dem praktischen Einsatz der MPO als therapeutischer Marker sind weitere Studien notwendig. Es konnte noch nicht gezeigt werden, dass unter erfolgreicher Therapie eine Reduktion des MPO Spiegels erreicht wird. Der lösliche TNF- $\alpha$  Rezeptor Fas korreliert ebenfalls mit dem klinischen Schweregrad der Herzinsuffizienz. Patienten im NYHA Stadium III zeigen einen Fas Spiegel, der um 41 % erhöht ist. Im Stadium IV ist sogar ein Anstieg um 97 % zu verzeichnen [38]. Auch hier sind weitere Untersuchungen notwendig, um den möglichen therapeutischen Einsatz zu bewerten. Bereits 1956 konnte an einer Kohorte von 40 Patienten bewiesen werden, dass der Schweregrad der Herzinsuffizienz positiv mit dem gemessenen Spiegel des C-reaktiven Proteins korreliert [39]. CRP eignet sich aufgrund zu geringer Spezifität nicht als therapeutischer Marker. In einer kleinen Studie mit 60 Patienten (40 Patienten mit DCM, 20 Patienten mit HOCM) konnten erhöhte Spiegel von Chromogranin A (CgA) beschrieben werden (DCM ~153.7 ng/mL; HCM ~150.2 ng/mL; Kontrollen ~64.1 ng/mL). Die Bedeutung von CgA als negativ inotrope Substanz liegt sicherlich im Bereich der experimentellen Forschung, eine Bestimmung könnte aufgrund seiner pathophysiologischen Rolle in Zukunft eine Aussage über den Therapieverlauf ermöglichen [40].

### **Biomarker der Rechtsherzinsuffizienz**

Die im Rahmen der Rechtsherzinsuffizienz auftretenden Biomarker können sowohl auf direkten myokardialen Veränderungen als auch auf Veränderungen der Lungenstrombahn beruhen. Eine eindeutige Unterteilung der Biomarker in rechts- bzw. linksventrikuläre ist in den allermeisten Fällen nicht möglich: Zum einen besteht häufig eine Globalinsuffizienz, zum anderen liegen häufig die gleichen auslösenden Faktoren dem Rechtsherzversagen zu Grunde. Eine exemplarische Darstellung rechtsventrikulärer Biomarker soll dennoch an Hand vorliegender Studien erfolgen:

In einer prospektiven, 36 Monate dauernden Studie von 55 Patienten mit hochgradiger, pulmonaler arterieller Hypertonie konnte demonstriert werden, dass ein Cut Off Wert von 1400 pg/ml NT-pro-BNP eine 88 % Sensitivität und 53 % Spezifität besaß Patienten mit einer schlechten Prognose zu identifizieren [41]. Neben NT-pro-BNP waren der rechtsatriale Druck und das Troponin unabhängige Indikatoren für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Ein erhöhtes Troponin kann in Patienten mit akutem Rechtsherzversagen in Folge einer Lungenembolie nachgewiesen werden. In einer Metaanalyse von 20 Studien wurde bewiesen, dass dieser Anstieg als prognostisch ungünstig einzustufen ist. 19,7 % der Patienten mit erhöhtem Troponin verstarben vs. 3,7 % der Patienten mit nicht nachweisbarem Troponin. Der Cut Off Wert des Troponin variierte in den einzelnen Studien zwar, sein Nachweis entsprach jedoch den üblichen Kriterien. Troponin wurde als erhöht anerkannt, wenn es die 99. Perzentile des physiologischen Referenzwerts überschritt [42]. Auch erhöhte Werte des „heart-fatty-acid binding protein“ im Rahmen von pulmonalen Embolien gehen mit einer erhöhten Mortalität einher [43]. Verschiedene Biomarker können zur Evaluierung von pathologischen Prozessen in der Lungenstrombahn herangezogen werden. Im Rahmen der pulmonalen arteriellen Hypertonie kommt es zu einer Erhöhung des Endothelin-1. In einer 44 Patienten umfassenden Studie korrelierte Endothelin-1 positiv mit dem rechtsatrialen Druck und dem pulmonalen-vaskulären Widerstand; negativ mit dem Herzzeitvolumen und der Sauerstoffsättigung. Endothelin-1 vermag daher vielleicht den Schweregrad der Erkrankung als therapeutischer Marker widerzuspiegeln [44]. An einem kleinen Kollektiv von 14 Patienten konnte eine Korrelation der D-Dimere mit dem Schweregrad einer vorliegenden Lungenembolie und der Überlebensrate aufgezeigt werden [45]. In einer größeren, 366 Patienten umfassende Studie lag die 3-Monats-Mortalität nach Lungenembolie bei D-Dimeren  $> 5500 \mu\text{g/l}$  bei 9,1 %, bei D-Dimeren  $< 1500 \mu\text{g/l}$  bei 1,1 % [46]. Endothelin-1 und D-Dimere können somit als ergänzende diagnostische und therapeutische Marker dienen. Insgesamt eignen sich mehrere Substanzen sensitiv Schädigungen des rechten Ventrikels aufzuspüren. Ihre Spezifität ist jedoch stark begrenzt. Die vorhandenen Studienkollektive sind in der Mehrzahl noch sehr klein.

### Zusammenfassung:

Eine Vielzahl von Biomarkern ist in den letzten Jahren beschrieben worden. Aufgrund mangelnder Spezifität und Sensitivität eignen sich nur wenige dieser Biomarker für den klinischen Alltag. Von Bedeutung ist der Nachweis des NT-pro-BNP zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz ( $< 300$  pg/ml). NT-pro-BNP zur Diagnosestellung der Herzinsuffizienz ist aufgrund ubiquitär vorhandener echokardiographischer Methoden häufig nicht notwendig. Im Rahmen der Therapiekontrolle könnte NT-pro-BNP mehr Bedeutung erlangen, da eine Bestimmung technisch relativ einfach ist und somit auch die ambulante Nachsorge unterstützen kann. Der Gebrauch mehrerer kontemporärer Biomarker weist gegenüber dem Gebrauch klassischer Risikofaktoren nur einen geringen zusätzlichen Nutzen auf [47]. Auch vermögen Biomarker bis dato nicht sicher zwischen Links- und Rechtsherzinsuffizienz zu unterscheiden. Biomarker dienen derzeit nicht als Screeningmethode. Für den praktischen Einsatz der vielen neuen Biomarker fehlen weitere Studien. Trotz zahlreicher Rückschläge ist die Idee aus einem Blutstropfen Informationen über Diagnose, Therapie und Prognose der Herzinsuffizienz zu erlangen ein faszinierender medizinischer Ansatz.

### Literatur

1. Cowie, M.R., et al., Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J*, 1999. 20(6): p. 421-8.
2. Cowie, M.R., et al., The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J*, 1997. 18(2): p. 208-25.
3. Massie, B.M. and N.B. Shah, Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. *Am Heart J*, 1997. 133(6): p. 703-12.
4. McMurray, J.J., et al., Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burdens. *Eur Heart J*, 1998. 19 Suppl P: p. P9-16.
5. Neubauer, S., The failing heart--an engine out of fuel. *N Engl J Med*, 2007. 356(11): p. 1140-51.
6. Cleland, J.G., et al., The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*, 2005. 352(15): p. 1539-49.
7. Morrow, D.A. and J.A. de Lemos, Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation*, 2007. 115(8): p. 949-52.

8. Braunwald, E., Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med*, 2008. 358(20): p. 2148-59.
9. Seta, Y., et al., Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis. *J Card Fail*, 1996. 2(3): p. 243-9.
10. Brixius, K., et al., Isoform-specific downregulation of peroxiredoxin in human failing myocardium. *Life Sci*, 2007. 81(10): p. 823-31.
11. Vasan, R.S., et al., Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2003. 107(11): p. 1486-91.
12. Querejeta, R., et al., Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation*, 2000. 101(14): p. 1729-35.
13. La Vecchia, L., et al., Cardiac troponin I as diagnostic and prognostic marker in severe heart failure. *J Heart Lung Transplant*, 2000. 19(7): p. 644-52.
14. Tang, W.H., et al., National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine practice guidelines: Clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. *Circulation*, 2007. 116(5): p. e99-109.
15. Sugiura, T., et al., Circulating levels of myocardial proteins predict future deterioration of congestive heart failure. *J Card Fail*, 2005. 11(7): p. 504-9.
16. Maisel, A.S., et al., Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*, 2002. 347(3): p. 161-7.
17. Januzzi, J.L., Jr., et al., The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol*, 2005. 95(8): p. 948-54.
18. Choi, S., et al., Cut-off values of B-type natriuretic peptide for the diagnosis of congestive heart failure in patients with dyspnoea visiting emergency departments: a study on Korean patients visiting emergency departments. *Emerg Med J*, 2007. 24(5): p. 343-7.
19. Daniels, L.B. and A.S. Maisel, Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*, 2007. 50(25): p. 2357-68.
20. Vickery, S., et al., B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis*, 2005. 46(4): p. 610-20.
21. van Kimmenade, R.R., et al., Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2006. 48(6): p. 1217-24.

22. Palmer, B.R., et al., Plasma aldosterone levels during hospitalization are predictive of survival post-myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2008. 29(20): p. 2489-96.
23. Omland, T., et al., Plasma osteoprotegerin levels in the general population: relation to indices of left ventricular structure and function. *Hypertension*, 2007. 49(6): p. 1392-8.
24. Anand, I.S., et al., C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation*, 2005. 112(10): p. 1428-34.
25. Ciccoira, M., et al., Independent and additional prognostic value of aminoterminal propeptide of type III procollagen circulating levels in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*, 2004. 10(5): p. 403-11.
26. Cohn, J.N., et al., Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*, 1984. 311(13): p. 819-23.
27. Latini, R., et al., The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J*, 2004. 25(4): p. 292-9.
28. Logeart, D., et al., Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 43(4): p. 635-41.
29. Masson, S., et al., Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem*, 2006. 52(8): p. 1528-38.
30. Jougasaki, M., et al., Elevation of circulating and ventricular adrenomedullin in human congestive heart failure. *Circulation*, 1995. 92(3): p. 286-9.
31. Khan, S.Q., et al., Prognostic value of midregional pro-adrenomedullin in patients with acute myocardial infarction: the LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) study. *J Am Coll Cardiol*, 2007. 49(14): p. 1525-32.
32. Hudson, M.P., et al., Implications of elevated cardiac troponin T in ambulatory patients with heart failure: a prospective analysis. *Am Heart J*, 2004. 147(3): p. 546-52.
33. Latini, R., et al., Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation*, 2007. 116(11): p. 1242-9.
34. Belonje, A.M., et al., Endogenous erythropoietin and outcome in heart failure. *Circulation*. 121(2): p. 245-51.

35. Kempf, T., et al., Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2007. 50(11): p. 1054-60.
36. Jourdain, P., et al., Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*, 2007. 49(16): p. 1733-9.
37. Tang, W.H., et al., Plasma myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*, 2006. 98(6): p. 796-9.
38. Okuyama, M., et al., Serum levels of soluble form of Fas molecule in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 1997. 79(12): p. 1698-701.
39. Elster, S.K., E. Braunwald, and H.F. Wood, A study of C-reactive protein in the serum of patients with congestive heart failure. *Am Heart J*, 1956. 51(4): p. 533-41.
40. Pieroni, M., et al., Myocardial production of chromogranin A in human heart: a new regulatory peptide of cardiac function. *Eur Heart J*, 2007. 28(9): p. 1117-27.
41. Fijalkowska, A., et al., Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest*, 2006. 129(5): p. 1313-21.
42. Becattini, C., M.C. Vedovati, and G. Agnelli, Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*, 2007. 116(4): p. 427-33.
43. Puls, M., et al., Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 2007. 28(2): p. 224-9.
44. Montani, D., et al., Endothelin-1/endothelin-3 ratio: a potential prognostic factor of pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 2007. 131(1): p. 101-8.
45. Shitrit, D., et al., Significance of a plasma D-dimer test in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest*, 2002. 122(5): p. 1674-8.
46. Aujesky, D., et al., Prognostic value of D-dimer in patients with pulmonary embolism. *Thromb Haemost*, 2006. 96(4): p. 478-82.
47. Wang, T.J., et al., Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med*, 2006. 355(25): p. 2631-9.

**Priv.-Doz. Dr. med. Stephan Rosenkranz**

Klinik III für Innere Medizin  
Herzzentrum der Universität zu Köln  
Kerpener Str. 62  
50937 Köln



- |           |  |
|-----------|--|
| 1987-1994 | Studium der Humanmedizin,<br>Justus-Liebig-Universität Gießen  |
| 1995-1997 | Assistenzarzt und wissenschaftlicher Mitarbeiter;<br>Klinik III für Innere Medizin, Universität<br>zu Köln (Direktor: Prof. E. Erdmann)  |
| 1997      | Promotion; Justus-Liebig-Universität Gießen<br>Thema: Verhalten der kapillären Filtrations-<br>koeffizienten bei pathogenetisch unterschiedlichen<br>Ödemformen der Lunge.                 |
| 1997-1999 | Forschungsaufenthalt (Post-Doc);<br>Harvard Medical School, Boston/USA,<br>Arbeitsgruppe von Prof. Andrius Kazlauskas.<br>Thema: Signaltransduktion des<br>PDGF alpha-Rezeptors.           |
| 1999-2006 | Assistenzarzt und wissenschaftlicher Mitarbeiter;<br>Klinik III für Innere Medizin der Universität zu Köln<br>(Direktor: Prof. E. Erdmann)   |
| seit 2000 | Leiter einer eigenen Arbeitsgruppe; Forschungs-<br>schwerpunkt: Signaltransduktion und patho-<br>biologische Bedeutung von Rezeptor-Tyrosin-<br>Kinasen bei kardiovaskulären Erkrankungen. |
| seit 2003 | Leiter der Spezialambulanz pulmonale Hypertonie  |
| 2004      | Facharzt für Innere Medizin  |
| 2005      | Teilgebietsbezeichnung Kardiologie   |
| 2006      | Habilitation; Venia legendi für das<br>Fach Innere Medizin; Thema: Signaltransduktion von<br>PDGF-Rezeptoren im Rahmen kardiovaskulärer<br>Erkrankungen                                    |
| seit 2006 | Oberarzt, Klinik III für Innere Medizin, Herzzentrum<br>der Universität zu Köln  |

## Bedeutung und Management der pulmonalen Hypertonie bei Herzinsuffizienz

Stephan Rosenkranz

Linksherzerkrankungen können durch eine pulmonal venöse Stauung zu einer Erhöhung des pulmonal kapillären Drucks und dadurch sekundär zu einer Erhöhung des pulmonal arteriellen Drucks führen (pulmonal venöse oder postkapilläre pulmonale Hypertonie). Hierbei muss zwischen systolischen Funktionsstörungen des linken Ventrikels (ischämische [ICM] oder dilatative Kardiomyopathie [DCM]), der diastolischen Herzinsuffizienz bei koronarer Herzkrankheit, hypertensiver Herzerkrankung oder diabetischer Kardiomyopathie und Klappenerkrankungen der Mitralk- oder Aortenklappe unterschieden werden. Die pulmonale Hypertonie ist bei Patienten mit Linksherzerkrankungen häufig (Kuznetsova et al., 2009; Lam et al., 2009), und das Auftreten einer pulmonalen Hypertonie bei Herzinsuffizienz geht mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose einher (Cappola et al., 2002).

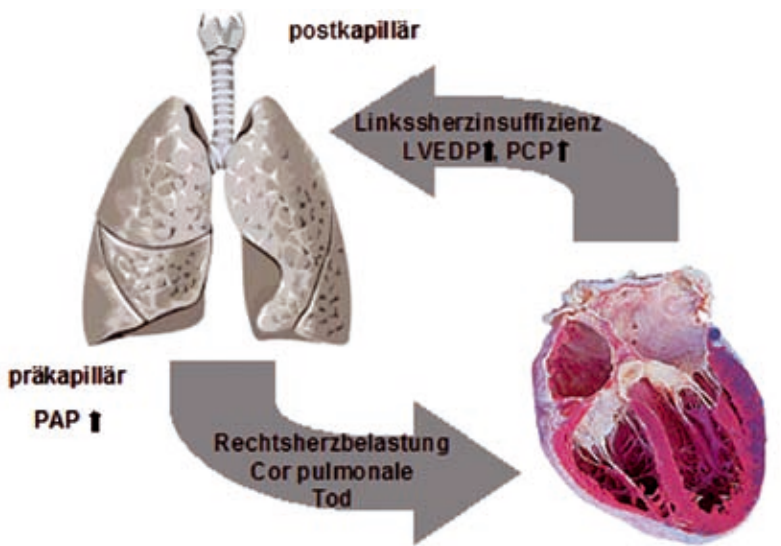


Abb. 1

Prä- versus postkapilläre pulmonale Hypertonie (aus: Rosenkranz, 2007)

Die manifeste Herzinsuffizienz geht meist mit erhöhten Füllungsdrücken im linken Herzen einher. So sind der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) bzw. der linksatriale Druck (LAP) auf Werte über 15 mmHg erhöht. Diese linkskardiale Druckerhöhung setzt sich passiv in die Lungenstrombahn fort und führt sekundär zu einer Steigerung des Druckniveaus in der Lungenstrombahn (Abb. 1). Der transpulmo-

nale Gradient (Differenz zwischen pulmonal arteriellem Mitteldruck und pulmonal kapillärem Verschlussdruck) ist zunächst mit  $<12$  mmHg normal, und der pulmonal vaskuläre Widerstand (PVR) ist nicht erhöht ( $<3$  Wood-Einheiten). Darüber hinaus kann die pulmonale Druckerhöhung durch reaktive Veränderungen der Lungengefäße noch verstärkt werden, was dann mit einer Erhöhung des transpulmonalen Gradienten und des PVR einhergeht (Abb. 1; Tabelle 1). Dies kann sowohl durch funktionelle (reaktive Vasokonstriktion) als auch durch weitgehend irreversible strukturelle Veränderungen der kleinen pulmonalen Arterien und Arteriolen (pulmonal vaskuläres Remodeling) bedingt sein (Delgado et al., 2005).

Tab. 1

Hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie (nach ESC/ERS-Leitlinien 2009; Galiè et al., 2009).

Definition	Characteristics	Clinical group(s) <sup>b</sup>
Pulmonary hypertension (PH)	Mean PAP $\geq 25$ mmHg	All
Pre-capillary PH	Mean PAP $\geq 25$ mmHg PWP $\leq 15$ mmHg CO normal or reduced <sup>c</sup>	1. Pulmonary arterial hypertension 3. PH due to lung diseases 4. Chronic thromboembolic PH 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Post-capillary PH	Mean PAP $\geq 25$ mmHg PWP $>15$ mmHg CO normal or reduced <sup>c</sup>	2. PH due to left heart disease
Passive	TPG $\leq 12$ mmHg	
Reactive (out of proportion)	TPG $>12$ mmHg	

Morphologisch lassen sich dann eine Intimaproliferation und Mediahypertrophie sowohl in pulmonalen Venolen und Venen, als auch in präkapillären Widerstandsgefäßen beobachten. Darüber hinaus kommt es zum Auftreten eines perivaskulären Ödems sowie zur vaskulären und perivaskulären Inflammation und Fibrose. Die pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen muss von der PAH streng abgegrenzt werden, da hier primär die Therapie der Linksherzerkrankung im Vordergrund steht. Die korrekte Klassifikation bereitet jedoch nicht selten Schwierigkeiten. Während die Erkennung einer systolischen Dysfunktion des linken Ventrikels zumeist keine

große Herausforderung darstellt, kann es schwierig sein, eine pulmonale Hypertonie aufgrund einer diastolischen Dysfunktion des linken Ventrikels von einer PAH zu unterscheiden. Diagnostische Algorithmen können bei der Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz und der korrekten ätiologischen Zuordnung einer pulmonalen Hypertonie hilfreich sein (Paulus et al., 2007; Galiè et al., 2009). Klinisch kann die pulmonal venöse Hypertonie bei Linksherzerkrankungen u.a. durch pulmonal venöse Stauung und Lungenödem imponieren. Klinische Hinweise auf eine diastolische Dysfunktion sind Alter >65 Jahre, arterielle Hypertonie, Adipositas, metabolisches Syndrom / Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung und Vorhofflimmern. In der Echokardiographie lassen sich bei diastolischer Dysfunktion des linken Ventrikels typischerweise ein vergrößerter linker Vorhof, eine linksventrikuläre Hypertrophie, charakteristische Flußprofile über der Mitralklappe und den Lungenvenen sowie charakteristische Veränderungen im Gewebedoppler (E/E') beobachten (Paulus et al., 2007). Zur zuverlässigen Unterscheidung zwischen einer pulmonalen Hypertonie bei Linksherzinsuffizienz und einer PAH ist in der Regel eine invasive Diagnostik (Rechtsherzkatheter) erforderlich. Ist der pulmonal kapilläre Verschlussdruck (PCWP) oder der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) auf >15 mmHg erhöht, so liegt eine Linksherzerkrankung mit pulmonal venöser Hypertonie vor. Ein transpulmonaler Gradient >12 mmHg spricht für eine zusätzliche präkapilläre Komponente. Bei diuretisch vorbehandelten Patienten schließt auch ein normaler PCWP eine diastolische Herzinsuffizienz nicht aus.

Bei begründetem Verdacht kann eine Volumenbelastung (z.B. 500 ml NaCl 0.9% über 5-10 min) erfolgen, um einen Volumen-induzierten Anstieg des PCWP zu provozieren und eine linksventrikuläre Dysfunktion zu demaskieren. Jedoch ist dieser Test bisher nicht hinreichend standardisiert.

Für die pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen existiert bisher keine gezielte Therapie. Eine Behandlung mit PAH-spezifischen Medikamenten wird nicht empfohlen, da kein Wirksamkeitsnachweis aus kontrollierten Studien vorliegt. Bei manifester Herzinsuffizienz ist primär eine Therapie der zugrunde liegenden Linksherzerkrankung nach den aktuellen Leitlinien indiziert. Jedoch besteht trotz Leitlinien-

gerechter Therapie häufig weiterhin eine pulmonale Hypertonie. In kontrollierten Studien mit PAH-Medikamenten wie Prostazyklin und Bosentan konnte keine Wirksamkeit dieser Substanzen bei Linksherzinsuffizienz gezeigt werden (Califf et al., 1997; Packer et al., 2005), für intravenöses Prostazyklin zeigte sich in der Behandlungsgruppe gar eine Übersterblichkeit. Demgegenüber weisen nicht-kontrollierte Studien auf eine mögliche Wirksamkeit von PDE5-Inhibitoren, insbesondere von Sildenafil, bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz und pulmonaler Hypertonie hin. So verbesserte Sildenafil akut die pulmonale Hämodynamik (Abnahme des PVR und PAPm, Zunahme des HZV) und die Sauerstoffaufnahme, und eine chronische Sildenafil-Therapie über bis zu 16 Wochen führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung verschiedener Parameter wie der Belastungstoleranz, Atemeffizienz, Endothelfunktion, Lebensqualität und hämodynamischer Parameter (Alaeddini et al., 2004; Lewis et al., 2007a+b; Guazzi et al., 2004; Guazzi et al., 2007). Auch für Nitrate, und hier insbesondere für (PETN) konnte eine positive Beeinflussung der pulmonalen Hämodynamik bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz und pulmonaler Hypertonie gezeigt werden (Schneider & Erdmann, 2004; Rosenkranz & Erdmann, unveröffentlichte Ergebnisse). Diese vorläufigen Ergebnisse lassen jedoch keine generelle Empfehlung zu, zumal der Effekt auf die Langzeitprognose noch nicht in kontrollierten Studien untersucht wurde. Ebenso ist unklar, ob nur Patienten mit erhöhtem TPG oder auch solche mit normalem TPG von einer zusätzlichen Therapie profitieren. Daher kann der Einsatz von PDE5-Inhibitoren und anderen Vasodilatoren bei pulmonal venöser Hypertonie bisher nicht empfohlen werden.

Allenfalls kann in besonderen Einzelfällen (austherapierte Herzinsuffizienz, ausgeprägte pulmonale Hypertonie, hoher transpulmonaler Gradient) ein Therapieversuch mit PAH-Medikamenten erwogen werden. Dies sollte jedoch ausschließlich an ausgewiesenen PAH-Zentren erfolgen.

### Literatur

1. Alaeddini J, Uber PA, Park MH, Scott RL, Ventura HO, Mehra MR. Efficacy and safety of sildenafil in the evaluation of pulmonary hypertension in severe heart failure. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1475-1477.

2. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, Gheorghiadu M, Uretsky BF, McNulty SE, Darius H, Schulman K, Zannad F, Handberg-Thurmond E, Harrell FE, Jr., Wheeler W, Soler-Soler J, Swedberg K. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997; 134: 44-54.
3. Cappola TP, Felker GM, Kao WH, Hare JM, Baughman KL, Kasper EK. Pulmonary hypertension and risk of death in cardiomyopathy: patients with myocarditis are at higher risk. *Circulation* 2002; 105: 1663-1668.
4. Delgado JF, Conde E, Sanchez V, Lopez-Rios F, Gomez-Sanchez MA, Escribano P, Sotelo T, Gomez de la Camara A, Cortina J, de la Calzada CS. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 1011-1016.
5. Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-2537.
6. Guazzi M, Samaja M, Arena R, Vicenzi M, Guazzi MD. Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2136-2144.
7. Guazzi M, Tumminello G, Di Marco F, Fiorentini C, Guazzi MD. The effects of phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil on pulmonary hemodynamics and diffusion capacity, exercise ventilatory efficiency, and oxygen uptake kinetics in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2339-2348.
8. Kuznetsova T, Herbots L, López B, Jin Y, Richart T, Thijs L, González A, Herregods MC, Fagard RH, Díez J, Staessen JA. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the general population. *Circ Heart Fail* 2009; 2: 105-112.
9. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield, MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1119-1126.
10. Lewis GD, Lachmann J, Camuso J, Lepore JJ, Shin J, Martinovic ME, Systrom DM, Bloch KD, Semigran MJ. Sildenafil improves exercise hemodynamics and oxygen uptake in patients with systolic heart failure.

Circulation 2007; 115: 59-66.

11. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, Hung J, Tawakol A, Gerszten RE, Systrom DM, Bloch KD, Semigran MJ. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. Circulation 2007; 116: 1555-1562.

12. Packer M, McMurray J, Massie BM, Caspi A, Charlon V, Cohen-Solal A, Kiowski W, Kostuk W, Krum H, Levine B, Rizzon P, Soler J, Swedberg K, Anderson S, Demets DL. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. J Card Fail 2005; 11: 12-20.

13. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbély A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007; 28: 2539-2550.

14. Rosenkranz S. Pulmonary hypertension: Current diagnosis and treatment. Clin Res Cardiol 2007; 96: 527-541.

15. Schneider CA, Erdmann E. Nitrattherapie der pulmonalen Hypertonie: Pilotuntersuchung mit PETN. In: Mutschler E, Erdmann E, Stalleicken D (Hrsg.): Pentaerithryltetranitrat – Vasoselektivität und therapeutische Perspektiven. Steinkopf-Verlag 2004, pp. 11-20.



# KHK-Therapie up to date.



## Pentalong®

Die Nr. 1\*

**Mehr Lebensqualität. Mehr Aktivität.**

[www.pentalong.de](http://www.pentalong.de)

**Pentalong® 50 mg/80 mg**

**Wirkstoff:** Pentaerythrityltetranitrat. **Verschreibungspflichtig. Zus.:** Pentalong® 50 mg/80 mg Tbl.: 1 Tbl. enth.: Pentaerythrityltetranitrat 50 mg bzw. 80 mg. **Sonst. Bestandteile:** Talkum, Magnesiumstearat, Lactose, Kartoffelstärke, hochdisp. Siliciumdioxid, Gelatine, Sorbitol, mikrokrist. Cellulose. **Anw.:** Prophylaxe u. Langzeitbehandl. d. Angina pectoris. (Nicht geeignet zur Behandl. d. akuten Angina pectoris-Anfalls.) **Gegenanz.:** Überempfindlichkeit gegenüber Nitroverbind. u. sonst. Bestandteilen, akutes Kreislaufversagen (Schock, Kreislaufkollaps), ausgeprägte Hypotonie, akuter Myokardinfarkt, kardiogener Schock (sofern kein ausreichend hoher Linksventrik. enddiastol. Druck gewährleistet ist). **Sorgf. Überwach.** bei niedrigen Füllungsdrücken (z.B. bei Linksherzinsuffiz.), hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, konstriktiver Perikarditis, Perikardtamponade, Aorten- u./o. Mitralklappenstenose, Neigung zu orthostat. Kreislaufregulationsstör., Erkrankungen mit erhöhtem intrakraniellen Druck. Keine gleichzeitige Einnahme von Sildenafil (Viagra®), da durch Sildenafil der blutdrucksenkende Effekt von Pentalong® 50 mg/80 mg erheblich verstärkt werden kann. **Schwangersch./Stillzeit:** Strenge Ind.-Stellung. **Nebenw.:** Initial häufig Kopfschmerzen (meist vorübergehend); gelegentl. Flush, orthostat. Hypotension mit Benommenheit, Schwindel- u. Schwächegefühl, Reflextachykardie; selten allerg. Hautreakt., gastrointest. Beschwerden, starker Blutdruckabfall mit Verstärkung d. Angina pectoris-Symptomatik, Kollapszustände, gelegentl. mit bradykarden Herzrhythmusstörungen u. Synkopen. Toleranzentw./ Kreuztoleranz (Vermeid. hoher kontinuierl. Dos.). **Hinw.:** Bei KHK-Pat. durch Hypoxämie Ischämie möglich. Reaktionsvermögen kann beeinträchtigt werden! **Wechselw. u. Dos.:** Siehe Fach- u. Gebrauchsinformation. Stand: Juli 2008.

\*verordnungsstärkstes Nitrat – lt. medimed Q4/2009

Actavis Deutschland GmbH & Co. KG, Elisabeth-Selbert-Str. 1, 40764 Langenfeld, Tel. 02173 / 1674-0, [www.actavis.de](http://www.actavis.de)

 **actavis**  
creating value in pharmaceuticals