

Aus dem
CharitéCentrum für Innere Medizin mit Kardiologie, Gastroenterologie und
Nephrologie
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie
Direktor: Prof. Dr. med. Rainer Dietz

Habilitationsschrift

Pathophysiologie der Herzinsuffizienz – traditionelle Paradigmen und innovative Konzepte

zur Erlangung der venia legendi
für das Fach Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. Dr. med. Mathias Rauchhaus
geboren am 07. August 1966 in Halle

Eingereicht: Dezember 2008

Dekanin: Prof. Dr. med. A. Grüters-Kieslich

1. Gutachter: Prof. Dr. med. M. Böhm

2. Gutachter: Prof. Dr. med. G. Ertl

Für meine Familie

**Die in der Habilitationsschrift zusammengefassten Arbeiten
gründen sich auf folgende publizierte Artikel (*joint first author):**

- | | IF |
|--|-----------|
| 1. Rauchhaus M , Doehner W, Volk H-D, Koloczek V, Varney S, Coats AJS, Anker SD. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. <i>Circulation</i> 2000;102:3060-7. | 12,8 |
| 2. Rauchhaus M , Koloczek V, Volk H-D, Kemp M, Coats AJS, Anker SD. Inflammatory cytokines and the possible immunological role of lipoproteins in chronic heart failure. <i>Int J Cardiol</i> 2000;76:125-133. | 2,9 |
| 3. Rauchhaus M , Coats AJS, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein Hypothesis. <i>Lancet</i> 2000;356:930-933. | 28,6 |
| 4. Rauchhaus M , Clark A, Doehner W, Davos C, Bolger A, Sharma R, Coats AJS, Anker SD. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2003;42:1933-40. | 11,0 |
| 5. Sharma R*, Bolger AP*, Rauchhaus M* , von Haehling S, Doehner W, Adcock I, Barnes PJ, Poole-Wilson PA, Volk H-D, Coats AJS, Lim S, Anker SD. Cellular endotoxin desensitisation in patients with severe chronic heart failure. <i>Eur J Heart Fail</i> 2005;7:865-8. | 3,0 |
| 6. Sharma R*, von Haehling S*, Rauchhaus M* , Bolger AP*, Genth-Zotz S, Doehner W, Oliver B, Poole-Wilson PA, Volk H-D, Coats AJS, Adcock IM, Anker SD. Whole blood endotoxin responsiveness in patients with chronic heart failure: the importance of lipoproteins. <i>Eur J Heart Fail</i> 2005;7:479-84. | 3,0 |
| 7. Vaz Perez A, Anker SD, Dietz R, Rauchhaus M . Are diuretics overused in the treatment of chronic heart failure. <i>Nat Clin Pract Cardiovasc Med</i> 2008;5:238-9. | 4,7 |

Verzeichnis der Abkürzungen

ACE-I	angiotensin-1 converting enzyme inhibitors
ASAT	aspartate aminotransferase
AT	anaerobic threshold
BMI	body mass index
BP	binding protein
c	cachectic
CAD	coronary artery disease
cc	calcium channel
CHF	chronic heart failure
CI	confidence interval
ELISA	enzyme-linked immuno-sorbent assay
ESR	erythrocyte sedimentation rate
HDL	total high-density lipoprotein
HMG-CoA-R	β -hydroxy- β -methylglutaryl-coenzyme A
i	ischaemic
IL	interleukin
LBP	lipopolysaccharide binding protein
LDL	low-density cholesterol
LPS	lipopolysaccharide
LVEF	left ventricular ejection fraction
MODS	multiple organ dysfunction syndrome
nc	non-cachectic
ni	non-ischaemic
NYHA class	New York Heart Association functional class
peak VO ₂	peak oxygen consumption
RR	risk ratio
s	soluble
SEM	standard error of the mean
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
TNF	tumor necrosis factor-alpha
sTNF-R1	soluble TNF receptor 1

sTNF-R2	soluble TNF receptor 2
TG	triglycerides
TP	total protein
VE/VCO ₂ -slope	ventilation/carbon dioxide slope
WBC	white blood count

Inhaltsverzeichnis

Publikationen, auf denen diese Schrift beruht	3
Verzeichnis der Abkürzungen	4
Inhaltsverzeichnis	6
1 Einleitung	8
1.1 Herzinsuffizienz	8
1.1.1 Herzinsuffizienz – USA	8
1.1.2 Herzinsuffizienz – Deutschland	8
1.2 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz	9
1.2.1 Herzinsuffizienz – ein klinisches Syndrom	9
1.2.2 Herzinsuffizienz – eine progressive Systemerkrankung	11
1.2.3 Pathophysiologie der Herzinsuffizienzsymptome	12
1.3 Herzinsuffizienz im Alter	14
1.4 Prävention als Schlüssel zur Therapie	15
1.5 Therapieleitlinien zur Herzinsuffizienz – immer Evidenz basiert?	16
2 Ergebnisse	19
2.1 Proinflammatorische Zytokine und Letalität bei Herzinsuffizienz	19
2.2 Zytokine und Serumlipoproteine bei Herzinsuffizienz – mögliche immunologische Wechselwirkungen	29
2.3 Die Endotoxin-Lipoprotein Hypothese	40
2.4 Überleben bei chronischer Herzinsuffizienz in Abhängigkeit vom Serumcholesterol	46
2.5 Zelluläre Desensitivierung von Endotoxin bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz	55
2.6 Stimulationskapazität von Vollblut auf Endotoxin – mögliche Rolle der Lipoproteine	60
2.7 Herzinsuffizienz und Diuretika – gibt es eine Evidenz?	68

3	Diskussion	72
3.1	Immunaktivierung bei Herzinsuffizienz	74
3.2	Cholesteroll und Überleben bei Herzinsuffizienz – Kausalität oder Epiphänomen	79
3.3	Traditionelle Paradigmen und innovative Konzepte – Diuretika	80
4	Zusammenfassung und Ausblick	84
5	Literaturverzeichnis	87
6	Danksagung	95
7	Erklärung	97

1 Einleitung

1.1 Herzinsuffizienz

1.1.1 Chronische Herzinsuffizienz – USA

Die chronische Herzinsuffizienz (CHI) zählt zu bedeutendsten Erkrankungen in industrialisierten Ländern und stellt damit ein riesiges gesundheitspolitisches Problem dar. In den USA sind ca. 5 Millionen Menschen betroffen, mit 550.000 neuen Fällen pro Jahr.¹ Die CHI ist die führende Einweisungsdiagnose bei Patienten über 65 Jahren² und summiert sich z. B. alleine in den USA auf 3,6 Millionen Hospitalisierungen wegen CHI primärer oder sekundärer Ursache pro Jahr.³ Die geschätzten direkten und indirekten Kosten für die Behandlung der CHI im Jahr 2006 liegen in den USA bei 29,6 Milliarden Dollar. Die Überlebenswahrscheinlichkeit von herzinsuffizienten Patienten konnte während der letzten Jahre verbessert werden.⁴ Die Sterblichkeit von CHI-Patienten in NYHA 2-3 liegt heute innerhalb von kontrollierten Studien mit optimierter Therapie zwischen 5 – 10% pro Jahr,⁵ bei nicht selektierten Patienten ohne Studienbedingungen jedoch deutlich höher (ca. 9% Letalität innerhalb der ersten 90 Tage nach Entlassung).⁶

1.1.2 Chronische Herzinsuffizienz – Deutschland

Zur Zeit liegen aus Deutschland keine verlässlichen Daten zur Häufigkeit (Prävalenz) der symptomatischen CHI vor. Publikationen anderer europäischer Länder mit ähnlicher Bevölkerungsstruktur wie Deutschland bestätigen jedoch die Trends aus den USA. So zeigt sich besonders klar die starke Altersabhängigkeit der CHI. Außerdem wird deutlich, dass Herzinsuffizienz im höheren Alter häufiger bei Frauen als bei Männern zu finden ist.⁷ In Deutschland wurden bisher ebenfalls noch keine systematischen epidemiologischen Untersuchungen zur Rate der Neuerkrankungen (Inzidenz) der CHI durchgeführt. Man nimmt an, dass gegenwärtig ca. 1,8 Millionen Menschen in Deutschland an einer CHI leiden und jährlich 200.000 Patienten neu hinzukommen.⁸ Dem Fact Sheet Herzinsuffizienz des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz (KNHI) ist zu entnehmen, dass der Anstieg der jährlichen Krankenhausfälle in den neuen

Bundesländern innerhalb der letzten 10 Jahre deutlich steiler als in den alten Ländern verläuft.⁷ Die stationären Aufenthaltskosten, nicht die chronische medikamentöse Versorgung oder teure Interventionen, verursachen mit Abstand die größten Ausgaben in der Behandlung der Herzinsuffizienz (70%). Für das Jahr 2004 errechnen sich für beide Geschlechter zusammen in Deutschland Krankheitskosten im Wert von ca. 2,7 Milliarden Euro.⁷ Das gründet sich vor allem auf die lange Liegedauer der Patienten. Letztere wurde zwar im letzten Jahrzehnt deutlich verkürzt, aber im Vergleich zu ischämischen Herzerkrankungen (durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer 8,3 Tage bei Männern und 9,1 Tage bei Frauen) liegt sie bei Herzinsuffizienz für beide Geschlechter mit über 13 Tagen immer noch zu hoch.⁷ Die krankheitsbezogene Sterblichkeit (Letalität) lag in der prospektiven Kohortenstudie aus Würzburg (INH-Register) mit „real life“ Patienten bei ca. 27% nach einem Jahr und war bei beiden Geschlechtern vergleichbar.⁹ Die Zahl der pro Jahr in Deutschland an einer CHI versterbenden Patienten (Mortalität) ist bei Frauen (ca. 33.000) wesentlich höher als bei Männern (ca. 15.000) und stellt Platz 3 der Todesursachenstatistik in Deutschland im Jahre 2005 dar.¹⁰

1.2 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz

1.2.1 Herzinsuffizienz – ein klinisches Syndrom

Die CHI ist das einzige kardiovaskuläre Syndrom, dessen Auftreten sich trotz des Fortschrittes in der Pharmakotherapie kontinuierlich erhöht. Einerseits durch die immer bessere Therapie akuter Koronarsyndrome und der damit erhöhten Wahrscheinlichkeit, im Lauf der weiteren Jahre an einer ischämischen Kardiomyopathie zu erkranken. Andererseits durch die zunehmende Alterung der Bevölkerung mit langfristigen Auswirkungen von arterieller Hypertonie und Diabetes.

Die CHI beschreibt ein komplexes Syndrom klinischer Veränderungen und charakterisiert den gemeinsamen Endweg verschiedenster kardialer Erkrankungen. Zahlreiche Ursachen, die eine zunächst rein kardiale Schädigung hervorrufen, können zur Ausprägung des klinisch manifesten Krankheitsbildes führen, wobei das Herz im

Mittelpunkt der pathophysiologischen Betrachtung steht, periphere Organveränderungen aber zur Etablierung des Syndroms der Herzinsuffizienz beitragen.

Unser pathophysiologisches Verständnis hinsichtlich der Progression der Herzinsuffizienz hat sich in den letzten Jahrzehnten grundsätzlich verändert. Nachdem die CHI noch Mitte des 20. Jahrhunderts als ein rein kardio-renales Problem mit der damit verbundenen Flüssigkeitsretention verstanden wurde und die Etappe der Diuretikatherapie begründete, rückte in den 70er Jahren durch ein besseres Verständnis der systolischen Kontraktion und diastolischen Relaxation die Beeinträchtigung der linksventrikulären (LV) Pumpfunktion in den Vordergrund der Erklärungsansätze zur Progression der CHI. Die durch die Verminderung der kardialen Leistung reduzierte Blutzufuhr in die Peripherie mit konsekutiver Vasokonstriktion wies schon damals auf die Bedeutung der zirkulatorischen Insuffizienz als wichtigen Faktor der Erkrankung hin. Dieses hämodynamische Modell legte den Grundstein für die Therapie mit Vasodilatoren und Inotropika, konnte aber nicht alle klinischen Aspekte der CHI erklären. So wurde gezeigt, dass die Steigerung der kardialen Kontraktionskraft als pathophysiologisch plausibles Ziel der Pharmakotherapie nicht zur Verbesserung, sondern sogar zu einer Verschlechterung der Überlebenschancen bei Patienten mit CHI führte. In den 90er Jahren zeigte eine große Zahl von experimentellen und klinischen Untersuchungen, dass die CHI durch eine neurohumorale Aktivierung, speziell des sympathischen Nervensystems und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), charakterisiert ist. Diese Erkenntnis führte zur Entwicklung der heute etablierten Bausteine der medikamentösen Therapie, die in zahlreichen großen Endpunktstudien ihre Überlegenheit gegenüber einer Behandlung mit Diuretika und Vasodilatoren zeigte. Angiotensin-Konversions-Enzym-Hemmer (ACE-H), Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorblocker (AT1-B), β -Rezeptoren-Blocker und Aldosteroninhibitoren führten zu einer symptomatischen Verbesserung der CHI mit reduzierter Letalität, verringerter Morbidität und gesteigerter Lebensqualität. Zusätzlich wurde versucht, zirkulierende neuroaktive Hormone zu antagonisieren, basierend auf der Erkenntnis, dass diese und andere vasoaktive Substanzen sowohl im Myokard als auch in anderen Organen synthetisiert und zusätzlich zu ihrer zirkulatorischen Wirkung autokrin bzw. parakrin aktiv werden.

Einen weiteren interessanten Stellenwert nehmen chronisch-entzündliche Veränderungen mit systemischer und lokaler Aktivierung von proinflammatorischen Zytokinen bei der CHI ein. Diese inflammatorischen Komponenten könnten eine bedeutsame Rolle bei funktionellen und strukturellen Veränderungen spielen, die im Rahmen der CHI mit zunehmender Einschränkung der kardialen Funktion gefunden werden. Die bis heute durchgeführten Studien zur Prüfung des antiinflammatorischen Therapieansatzes verfehlten leider bisher die erwarteten Therapieziele, obgleich eine abschließende Beurteilung dieses attraktiven Konzepts noch aussteht.

Die CHI resultiert aus einer systolischen und/oder diastolischen Funktionsstörung des linken Ventrikels. Die systolische Herzinsuffizienz ist vornehmlich durch eine Beeinträchtigung der linksventrikulären Kontraktilität im Sinne eines morphologischen und geometrischen Remodelings gekennzeichnet, was primär zu einem Verlust der linksventrikulären kontraktiven Funktion und zur Chronifizierung primär reparativer Adaptationsmechanismen führt, die jedoch langfristig die Progression der CHI unterhalten. Die CHI mit eingeschränkter Pumpfunktion ($LVEF \leq 35\%$) wird altersadjustiert häufiger bei Männern diagnostiziert und gerade im Alter von einer signifikanten Komorbidität begleitet (COPD, Niereninsuffizienz, Diabetes, metabolisches Syndrom), die Prognose bestimmend werden kann. Regelmäßig aktualisierte Behandlungsrichtlinien zur systolischen CHI helfen dem behandelnden Arzt, die richtige Therapieentscheidung zum richtigen Zeitpunkt gemeinsam mit dem Patienten zu treffen.

1.2.2 Herzinsuffizienz – eine progressive Systemerkrankung

Unser gegenwärtiges Konzept zur Pathophysiologie der Herzinsuffizienz kombiniert verschiedene wissenschaftliche Thesen und ermöglicht eine plausible Erklärung aller phänotypischen Charakteristika von Patienten mit dieser Erkrankung. Es berücksichtigt einerseits die Tatsache, dass nicht alle Patienten mit der Diagnose CHI einen schlecht pumpenden linken Ventrikel und eine niedrige LV-Ejektionsfraktion haben. Viele Patienten haben unkorrigierte sekundäre Klappenerkrankungen oder abnormale Füllungsdrücke im Herzen, die zur Ausprägung der sogenannten diastolischen Herzinsuffizienz führen. Die Mehrzahl der Patienten ist alt und mehr als 75% der Kranken haben eine positive Anamnese hinsichtlich einer arteriellen Hypertonie.

Andererseits sind viele Patienten multimorbide, mit mindestens einer schwerwiegenden Begleiterkrankung zusätzlich zum fortgeschrittenen Lebensalter. Begleiterkrankungen wie die chronische Niereninsuffizienz oder die chronisch obstruktive Lungenerkrankung verringern die ohnehin schon eingeschränkte Lebenserwartung von Patienten mit CHI. Unter Berücksichtigung maladaptiver peripherer Veränderungen mit Funktionseinschränkung anderer Organen kann man das klinische Vollbild der CHI mit einer milden Form des Multi-Organ-Dysfunktions-Syndromes vergleichen, bei der die primäre Schädigung eines zentralen Organes durch die progressive Natur der Erkrankung zu einer Beeinträchtigung anderer Organe führt. Gleichzeitig verschiebt sich der Fokus der Betrachtung von einer rein zentralen, nur das Herz betreffenden Sicht auf eine mehr periphere, die den gesamten Organismus einschränkende Systemerkrankung. Mit Hilfe dieses modernen Konzepts soll versucht werden, die erhöhte CHI-Sterblichkeit in Assoziation mit Störungen des peripheren Gewebestoffwechsels und neuroendokriner Regelkreise zu erklären. Die gegenwärtige Anwendung der β -Rezeptoren-Blocker, ACE-H, AT1-B und Aldosteronantagonisten reflektiert diese neue Sichtweise: Ihre Anwendung gilt nicht allein der Besserung der linksventrikulären Pumpfunktion, sondern auch der Beseitigung bzw. Dämpfung der überschießenden neurohumoralen Dysregulation. Um diesem komplexen Problem zu begegnen, wurde das klinische Syndrom der chronischen Herzinsuffizienz neu definiert und graduiert.

1.2.3 Pathophysiologie der Herzinsuffizienzsymptome

Die CHI ist ein Syndrom und beschreibt eine klinische Konstellation, bei der eine primäre linksventrikuläre Funktionseinschränkung sekundäre Veränderungen in anderen Organen verursacht, die dann zur Generierung der für die CHI typischen Kardinalsymptome Belastungsintoleranz, Ermüdbarkeit und Dyspnoe führt. Mit modernen, individuell angepassten Therapiestrategien unter Kombination von ACE-H, AT1-B, β -Rezeptor-Blockern, Aldosteroninhibitoren und Diuretika findet sich allerdings eine nur unscheinbare Korrelation zwischen den Symptomen der CHI und traditionellen Messgrößen der LV-Funktion oder hämodynamischer Parameter. Beide Symptome treten zunächst nur unter Belastung auf, manifestieren sich später jedoch auch in Ruhe. Sowohl für die Dyspnoe als auch für die vorzeitige Ermüdbarkeit gibt es verschiedene pathophysiologische Erklärungen.

Dyspnoe: Die Wahrnehmung der Luftnot wird selbst bei Gesunden nur unzureichend verstanden. Wahrscheinlich spielen verschiedene physiologische Prozesse eine Rolle, einschließlich der Erkennung abnormaler Blutgase über den afferenten Schenkel des Chemorezeptors, der Wahrnehmung der Intensität der Ventilation oder die Fehldeutung verminderter statischer und dynamischer Lungenvolumina durch Rezeptoren innerhalb der Lunge. Noch weniger ist bekannt über die Entstehung der Dyspnoe bei Patienten mit CHI, ausgenommen der Fälle einer akuten Herzinsuffizienz mit Lungenödem. Dort findet sich als klassischer pathophysiologischer Gedanke zur Entstehung der Dyspnoe ein erhöhter pulmonal-kapillärer Druck, der dann zur Entwicklung eines Lungenödems führt. Es wurde lange Zeit angenommen, dass die Luftnot bei stabiler CHI primär ebenfalls aus der Manifestation der erhöhten Füllungsdrücke resultiert („backward failure“). Zahlreiche Untersuchungen sprechen jedoch gegen dieses Konzept und kommen schließlich zu zwei verschiedenen Hypothesen: Einerseits könnten die gleichen Rezeptoren, die für das Erkennen der Ermüdung der Muskulatur verantwortlich sind, den sensorischen Input, der als Luftnot erkannt wird, mit zum Kortex führen. Das alternative Konzept postuliert, dass die Sensation Luftnot und Ermüdbarkeit bei kardial gesunden Probanden im Vergleich zu Herzinsuffizienten hinsichtlich Qualität und Quantität verschieden ist. Diese Idee könnte helfen, die oft gleich gerichteten Veränderungen der Dyspnoe und Ermüdbarkeit bei Verschlechterungen als auch bei Verbesserungen der klinischen Situation zu erklären, da sie ein und dieselbe pathophysiologische Abnormalität symbolisieren. Diesbezüglich wurden zwei potenzielle Kontrollsysteme identifiziert: der muskuläre Ergoreflex, dessen ventilatorische Komponente beschrieben wurde¹¹ und die hypoxische Chemorezeptorsensitivität sowie die zentrale CO₂-Chemosensitivität.¹² Beide Reflexbögen können zu einer gesteigerten ventilatorischen Antwort während Belastung bei Patienten mit CHI führen.

Ermüdbarkeit: Verminderter peripherer Blutfluss, endotheliale Dysfunktion und veränderte myozytäre Strukturen mit funktioneller Verschlechterung spielen eine große Rolle bei der Generierung des Symptoms Ermüdbarkeit. Ermüdbarkeit innerhalb des Skelettmuskels hängt stark von der metabolischen Kapazität des Muskels und des extrazellulären Raumes ab. Die Kapazität des Muskels zum Aufbau metabolischer Substrate resultiert in zwei Effekten: 1) Sie vermittelt die objektive Ermüdbarkeit des Muskels selbst bei nachlassender metabolischer Kapazität und zusätzlich die

neurophysiologische Ermüdbarkeit des neuromuskulären Apparates. 2) Sie führt zur Wahrnehmung der Ermüdung durch die Großhirnrinde. Die sensorischen Efferenzen, die diese Wahrnehmung vermitteln, sind bisher noch nicht identifiziert wurden. Nach gegenwärtigem Kenntnisstand besteht die objektive Möglichkeit, dass sie den Rezeptoren des afferenten Ergorezeptors ähneln bzw. sogar zu ihnen identisch sind. Es ist nicht verwunderlich, dass Patienten mit Herzinsuffizienz bei der Vielzahl der beschriebenen strukturellen und funktionellen Veränderungen des Skelettmuskels eine ausgeprägte Ermüdbarkeit erleben. Möglicherweise wird die Wahrnehmung der Ermüdbarkeit im Kortex durch einen bisher unbekanntem sensorischen Mechanismus noch verschärft. Dieses Modell passt auch zu unserer klinischen Erfahrung und dokumentierten Ergebnissen klinischer Untersuchungen. Wir wissen, dass objektive Messungen der kardialen Funktion eine nur unbedeutende Korrelationen zur Belastungsintoleranz bei gut therapierten Patienten zeigen. Ergänzend konnten andere Arbeiten eine strenge Assoziationen zwischen muskulärer Ermüdbarkeit und unabhängigen Verfahren der funktionellen Charakterisierung des Skelettmuskels zeigen. Diese These wird weiter gestützt durch die verzögerte Verbesserung der Belastungskapazität nach vasodilatatorischer und inotroper Therapie oder sogar nach Herztransplantation.¹³

1.3 Herzinsuffizienz und Alter

Mit zunehmendem Alter verlagert sich die Ätiologie der Herzinsuffizienz von der systolischen Funktionseinschränkung hin zur diastolischen Dysfunktion mit allerdings sehr ähnlicher klinischer Symptomatik. Eine diastolische Dysfunktion respektive Herzinsuffizienz (DHI) ist bei ca. 50% aller Patienten mit einer klinischen Symptomatik der Herzinsuffizienz vorhanden. Sie wird charakterisiert durch eine linksventrikuläre diastolische Dysfunktion mit abnormaler Relaxation, Füllung, diastolischer Dehnbarkeit und Steifigkeit bei in der Regel normaler oder nur unwesentlich eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion. Der linksventrikulären Hypertrophie als eine der entscheidenden Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse, oft auf dem Boden von Bluthochdruck, Übergewicht, Herzklappenkrankheiten, Diabetes und zunehmendem Alter, kommt dabei eine wichtige Rolle zur Identifikation von Endorganschäden zu. Besonders Frauen leiden häufiger an einer klinischen

Herzinsuffizienzsymptomatik bei erhaltener systolischer Funktion. Leider gibt es im Gegensatz zur systolischen Herzinsuffizienz bisher wenig Evidenz basierte Daten zur pharmakologischen Behandlung der DHI. Ebenfalls unzureichend abgebildet in allen aktuellen Leitlinien sind pharmakologische Besonderheiten bei älteren Patienten mit Herzinsuffizienz sowohl systolischer als auch diastolischer Ursache. In der CHARM-Preserved Studie zeigte eine Behandlung mit Candesartan eine Reduzierung der Hospitalisierungsrate wegen klinisch diagnostizierter Herzinsuffizienz bei Patienten mit annähernd normaler LVEF und einem Altersdurchschnitt von 67 Jahren. Nur in der PEP-CHF Studie wurde ein Mindestalter von 72 Jahren festgelegt, jedoch konnte hier kein positiver Effekt von Perindopril auf die DHI im Vergleich zu Placebo festgestellt werden. Die laufenden randomisierten Studien zur DHI einschließlich TOPCAT (Aldosteronblockade), ALDO-DHF (eine Studie des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz unter Leitung von Herrn Prof. Pieske zur Behandlung des diastolischen Herzinsuffizienz mit einem Aldosteronrezeptorantagonisten¹⁴) und I-PRESERVE (Irbesartan bei Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer Funktion) versuchen gegenwärtig eine Behandlungsstrategie bei Patienten mit DHI zu belegen.

1.4 Prävention als Schlüssel zur Therapie

Eine wichtige und unterschätzte Tatsache ist, dass die CHI durch präventive Maßnahmen verhindert werden kann. Die Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils mit konsequenter Blutdruckkontrolle und Reduktion anderer kardialer Risikofaktoren sowie Änderungen im Lebensstil reduzieren die Inzidenz der Herzinsuffizienz. Dieser Erkenntnis wurde mit dem jüngsten Positionspapier zur Evaluierung und zum Management der Herzinsuffizienz durch das American College of Cardiology und der American Heart Association Rechnung getragen, indem prädisponierende Faktoren hinsichtlich des Risikos der Herzinsuffizienzentwicklung klar definiert und publiziert wurden.¹⁵ Die neue konzeptionelle Aufarbeitung der CHI beinhaltet und unterstreicht insbesondere die Risiken und pathophysiologischen Veränderungen, die im Verlaufe einer kardialen Erkrankung zur Progression in die CHI führen.

Entsprechend dieser aktuellen Einschätzung wird die CHI in vier Stadien eingeteilt. Patienten im Stadium A der CHI weisen ein erheblich gesteigertes Risiko hinsichtlich der Entwicklung der Herzinsuffizienz auf, haben aber keine erkennbaren strukturellen Veränderungen am Herzen. Patienten im Stadium B zeigen strukturelle Veränderungen am Herzen, leiden aber bisher nicht an typischen Symptomen der CHI. Das Stadium C gekennzeichnet Patienten mit strukturellen kardialen Abnormitäten, die sowohl jetzt oder auch früher symptomatisch waren. Patienten im Stadium D zeigen alle Symptome einer manifesten (finalen) CHI und sprechen auf Standardtherapie nur verzögert oder nicht mehr an (therapierefraktär). Diese Stadieneinteilung unterstreicht die Tatsache, dass etablierte Risikofaktoren zusammen mit strukturellen Veränderungen nötig sind, um das klinische Bild der CHI zu entwickeln. Sie fokussiert zugleich auf das progressive Verhalten der Erkrankung und betont den großen Stellenwert präventiver Therapiestrategien. Dieses interessante, interdisziplinäre Konzept entfernt sich damit von der traditionellen Einteilung nach der NYHA-Klassifikation, welche primär zur Beschreibung der funktionellen Beeinträchtigung der CHI benutzt wurde. Die Herzinsuffizienz kann bei einem Patienten vom Stadium A zum Stadium D voranschreiten, nicht aber den entgegengesetzten Weg gehen. Im Gegensatz dazu können sich Patienten mit Symptomen entsprechend NYHA IV relativ schnell um ein oder zwei funktionelle Klassen verbessern. Die Einteilung der Herzinsuffizienz in Stadien unter Berücksichtigung eines dynamischen pathophysiologischen Prozesses ermöglicht uns eine neue Sichtweise, die bei Krebspatienten bereits genutzt wird: die Identifizierung und das Erkennen von Patienten mit erhöhtem Risiko, solchen mit einem in-situ Prozess und letztlich den Patienten mit voll ausgeprägter manifester Erkrankung.¹⁶

1.5 Therapieleitlinien zur Herzinsuffizienz – immer Evidenz basiert?

Da die CHI signifikant zur krankheitsbezogenen Sterblichkeit, Morbidität und Kostensteigerung im Gesundheitswesen beiträgt, ist es besonders wichtig, Evidenzbasierte Therapiestrategien mit nachgewiesenen Vorteilen hinsichtlich Überleben und Lebensqualität in der täglichen klinischen Praxis zu etablieren. Zu diesem Zweck hat die deutsche Gesellschaft für Kardiologie die zweite revidierte Fassung der Leitlinie zur

Therapie der CHI publiziert, welche die Bedeutung der Evidenz basierten Therapie für die langjährige Behandlung dieser chronischen Erkrankung auch vor der Perspektive des Gesundheitswesens reflektiert.¹⁷ Der eindeutige Schwerpunkt und die Stärke der Leitlinie ist die Pharmakotherapie der CHI, welche durch Literaturrecherche und Benennung der Evidenzgrade an Qualität und Präzision gewinnt.

Die Behandlung der CHI hängt besonders im Alter vom Schweregrad der Krankheit, der begleitenden Symptomatik, dem Vorliegen signifikanter Begleiterkrankungen und den Wünschen der Patienten ab. Nicht jeder ältere Herzinsuffiziente möchte länger leben, ohne sich dabei einer zufriedenstellenden Lebensqualität zu erfreuen. Bei entsprechender Symptomatik und insbesondere nach Diagnosesicherung sollen alle Patienten leitliniengerecht behandelt werden.¹² Das bedeutet keine blind-vertrauende und rigide Anwendung von Empfehlungen, sondern die Planung einer individuell angepassten Therapie vergleichbar mit der Anfertigung eines persönlichen Maßanzugs. Besonders im Alter unter Berücksichtigung der zum Teil gravierenden Komorbiditäten ist dieses Konzept von entscheidender Bedeutung. Allerdings gibt es zum Teil enorme Unterschiede in der Betrachtung der Leitlinienumsetzung hinsichtlich selektionierter Patienten, die in großen randomisierten Studien behandelt wurden und denen in der täglichen Praxis.¹² Zum einen sind Studienpatienten wesentlich jünger (mittleres Alter 61 Jahre) und stellen in der Regel kein repräsentatives Kollektiv der Realität dar. Dagegen sind Patienten in der täglichen Praxis deutlich älter (mittleres Alter >70 Jahre), häufig weiblichen Geschlechts und meistens schwer moribund mit bedeutsamen Begleiterkrankungen. Erst in jüngster Zeit gibt man diesem Widerspruch recht und fokussiert sich auf spezielle Bedürfnisse älterer Patienten mit CHI. Auch das Kompetenznetz Herzinsuffizienz widmet sich mit der multizentrischen, internationalen, randomisierten, doppelblinden CIBIS-ELD-Studie dieser Problematik und vergleicht die Wirkung von Bisoprolol gegen Carvedilol bei Patienten mit CHI im Alter über 65 Jahren.¹¹

Bei der Behandlung der CHI stand die Reduktion der Letalität jahrelang im Vordergrund. Zunehmend wird in den letzten Jahren die ebenfalls entscheidende Bedeutung der Lebensqualität realisiert. Im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen wie COPD, KHK, Arthritis oder Diabetes wird die Lebensqualität ganz wesentlich durch die Erkrankung der CHI reduziert. Wie sich aus aktuellen Studien des

Kompetenznetzes Herzinsuffizienz andeutet, stellt die Depression die maßgebliche Determinante der Reduktion der Lebensqualität dar. Neben einer negativen Beeinflussung der Lebenserwartung wird auch die Compliance der Patienten durch die Depression stark reduziert. Eine schlechte Compliance wiederum korreliert mit einer höheren Sterbewahrscheinlichkeit bei CHI, so dass es hier gilt, diesen Circulus vitiosus zu durchbrechen. Unter Leitung von Frau Prof. Angermann aus Würzburg wird im Kompetenznetz eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo kontrollierte Studie (MOOD-HF) hoffentlich einige der offenen Fragen zur Interaktion von Depressivität und Herzinsuffizienz klären können.¹¹

Neben fehlenden Strukturen und Vergütungsmodalitäten zur vernetzten ambulanten interdisziplinären Versorgung von Herzinsuffizienzpatienten sind wir in Deutschland auch sehr weit entfernt von Überlegungen hinsichtlich der Betreuung terminal Herzkranker. In Anbetracht der steigenden Zahlen von Prävalenz und Inzidenz der CHI bei konstanter und zurzeit nicht zu verbessernden Versorgung mit Spenderherzen ist ein letztlich finaler Behandlungsweg neben der Transplantation nur mittels der Implantation von Assistenzgeräten (LVAD) zu gewährleisten. Aber wird jeder alte Patient mit terminaler CHI ein LVAD bekommen? Oder müssen wir uns auch fragen, ob jeder dieser Patienten diese Therapieoption wählen würde? Was in Deutschland bisher fehlt ist eine offene und trotzdem mitfühlende Diskussion zur Qualität des Sterbens, denn in Anbetracht der oben genannten Fakten werden immer häufiger Patienten unter maximaler medikamentöser Therapie ohne Unterstützungssysteme und ohne Aussicht auf eine Spenderherz versterben. Wie wir in einem vor kurzem publizierten Editorial anmerkten,¹⁸ könnte man sich hinsichtlich dieser Problematik auf Erfahrungen der Kollegen aus der Onkologie berufen und im engen Schulterschluss mit anderen öffentlichen Einrichtungen eine Lösung für dieses ethisch-moralische Thema suchen. Viel zu wenig kommen wir Ärzten unserer Pflicht nach Aufklärung und Empathie nach. Ein erfahrener Kollege bemerkte diesbezüglich vor kurzem, in Anlehnung an ein altes Zitat, das wir (die Ärzte) nur selten kurieren, häufig Symptome lindern und immer trösten (sollten). In diesem Sinne sollte das Thema des unabdingbaren Todes durch die progressive Natur der Erkrankung Herzinsuffizienz mehr Bedeutung in unserem Handeln und Lehren finden, zum Wohle unserer Patienten und ihrer Angehörigen.

2 Ergebnisse

2.1 Proinflammatorische Zytokine und Letalität bei Herzinsuffizienz

Hintergrund: Die systemische Entzündungsreaktion, gekennzeichnet durch erhöhte Konzentrationen proinflammatorisch wirksamer Zytokine im Plasma, trägt zur Pathogenese und Progression der chronischen Herzinsuffizienz (CHI) bei. Über die prognostische Wertigkeit dieser Zytokine (Tumornekrosefaktor- α [TNF], löslicher (soluble) TNF-Rezeptor 1 und 2 [sTNF-R1/2], Interleukin-6 [IL-6] und löslicher (soluble) CD14-Rezeptor [sCD14]) bei Patienten mit CHI ist wenig bekannt.

Methoden und Ergebnisse: Die Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine im Plasma wurden bei 152 Patienten mit CHI (Alter 61 ± 1 Jahre, NYHA-Klassifikation $2,6 \pm 0,1$, pVO_2 $17,3 \pm 0,6$ ml/kg/min; alles Mittelwert \pm Standardfehler) untersucht und hinsichtlich ihrer prognostischen Wertigkeit analysiert. Während des mittleren Beobachtungszeitraumes von 34 Monaten (>12 Monate bei allen Patienten) starben 62 Patienten (41%). Die kumulative Letalität betrug 28% nach 24 Monaten. Erhöhte Plasmakonzentrationen von TNF, sTNF-R1, sTNF-R2 (alle $p \leq 0,0001$), sCD14 ($p=0,0007$) und IL-6 ($p=0,005$) waren für den Zeitraum von 24 Monaten hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit bei CHI in univariater Analyse prognostisch prädiktiv. Unter Anwendung multivariabler Analysen und Berechnung von Sensitivität und Spezifität konnte gezeigt werden, dass von allen analysierten Zytokinen der sTNF-R1 die akkuratete und strengste Vorhersage der Sterblichkeit ermöglichte, unabhängig von der Länge des Beobachtungszeitraumes und verschiedenen Faktoren zur Klassifizierung der CHI wie der NYHA-Klasse, maximalen Sauerstoffaufnahme, Atemeffizienz, LVEF und der kardialen Kachexie (alle $p < 0,001$). Die Fläche unter der Kurve (Sensibilität und Spezifität) waren größer für sTNF-R1 im Vergleich zu sTNF-R2 für 6, 12 und 18 Monate (alle $p < 0,05$).

Schlussfolgerung: Der lösliche TNF-R1 zeigte die akkuratete Vorhersagegenauigkeit zur Prädiktion von Tod bei Patienten mit CHI, unabhängig anderer etablierter

Prognosemarker. Die Bestimmung des sTNF-R1 könnte für die Identifikation von Patienten mit hohem Letalitätsrisiko und zum Therapiemonitoring nützlich sein.

Plasma Cytokine Parameters and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure

Mathias Rauchhaus, MD; Wolfram Doehner, MD; Darrel P. Francis, MD; Constantinos Davos, MD, PhD; Michael Kemp, FRCPATH; Christa Liebenthal; Josef Niebauer, MD, PhD; James Hooper, MD; Hans-Dieter Volk, MD; Andrew J.S. Coats, DM; Stefan D. Anker, MD, PhD

Background—Inflammatory immune activation is an important feature in chronic heart failure (CHF). Little is known about the prognostic importance of tumor necrosis factor- α (TNF- α), soluble TNF-receptor 1 and 2 (sTNF-R1/sTNF-R2), interleukin-6 (IL-6), and soluble CD14 receptors (sCD14) in CHF patients.

Methods and Results—In 152 CHF patients (age 61 ± 1 years, New York Heart Association [NYHA] class 2.6 ± 0.1 , peak $\dot{V}O_2$ 17.3 ± 0.6 mL \cdot kg $^{-1}$ \cdot min $^{-1}$, mean \pm SEM) plasma concentrations of immune variables were prospectively assessed. During a mean follow-up of 34 months (>12 months in all patients), 62 patients (41%) died. Cumulative mortality was 28% at 24 months. In univariate analyses, increased total and trimeric TNF- α , sTNF-R1, and sTNF-R2 (all $P \leq 0.0001$), sCD14 ($P = 0.0007$), and IL-6 ($P = 0.005$) predicted 24-month mortality. With multivariate analysis and receiver operating characteristics, sTNF-R1 emerged among all cytokine parameters as the strongest and most accurate prognosticator in this CHF population, regardless of follow-up duration and independently of NYHA class, peak $\dot{V}O_2$, $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope, left ventricular ejection fraction, and wasting ($P < 0.001$). The receiver operating characteristic area under the curve for sTNF-R1 was greater than for sTNF-R2 at 6, 12, and 18 months (all $P < 0.05$).

Conclusions—sTNF-R1 was the strongest and most accurate prognosticator, independent of established markers of CHF severity. Assessment of sTNF-R1 may be useful in identifying patients who are at high risk of death and in monitoring patients undergoing anti-TNF- α treatment. (*Circulation*. 2000;102:3060-3067.)

Key Words: heart failure ■ immune system ■ proteins ■ prognosis ■ mortality

Tumor necrosis factor- α (TNF- α) and other proinflammatory cytokine parameters can be elevated in patients with advanced chronic heart failure (CHF).¹⁻³ Little is known, however, about the prognostic importance of these immune markers in CHF. Previous reports on inflammatory cytokines and cytokine receptors are controversial or refer to short-term follow-up only.⁴⁻⁶ Soluble TNF receptor 1 and 2 (sTNF-R1 and sTNF-R2) have been found to be particularly high in unstable patients with New York Heart Association (NYHA) class III and IV who died during 1 month of follow-up ($P < 0.001$).⁷ Plasma concentrations of soluble TNF receptors vary less than those of TNF- α and interleukin-6 (IL-6)⁸ and appear to reflect the history of inflammatory immune activation. They may therefore more closely relate to the patient's clinical condition.

Methods

Patient Population

Between 1992 and 1998, we consecutively enrolled 152 patients (142 men, 10 women) aged 23 to 85 years into our metabolic study

program. The clinical details are given in Table 1. The diagnosis of CHF was based on standard criteria.² In 135 patients, near-maximal exercise capacity was achieved, as indicated by a respiratory exchange ratio >1.00 during treadmill exercise testing with gas exchange analysis (Amis 2000). All patients were receiving standard medical treatment consisting of diuretics (96%), ACE inhibitors (91%), digoxin, aspirin, oral nitrates, statins, warfarin, calcium antagonists, angiotensin II receptor blockers (7%), and β -adrenoreceptor antagonists (12%) in various combinations. Patients were excluded from the study if they had clinical signs of acute infection, rheumatoid disease, severe renal failure (creatinine >250 μ mol/L), or myocardial infarction within the previous 12 months or if they were suspected of having a malignant or a primary wasting disorder. The presence of cardiac cachexia ($n=44$) was diagnosed as defined previously.⁹ Sixty (29%) of the 152 patients were studied before June 1995 and were included in a previous mortality study that focused on cachexia.⁹

Follow-Up

We planned a minimum follow-up of 12 months in all patients. This was achieved by outpatient assessments, telephone contact with the patient or his or her local physician, or through the Hospital

Received May 12, 2000; revision received July 26, 2000; accepted August 1, 2000.

From Clinical Cardiology, National Heart and Lung Institute (M.R., W.D., D.P.F., C.D., J.N., A.J.S.C., S.D.A.), and Biochemistry, Royal Brompton Hospital (M.K., J.H.), London, UK; the Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III, Martin-Luther-Universität (M.R.), Halle, Germany; and the Institut für Medizinische Immunologie, Charité (Campus Mitte) (C.L., H.-D.V.), and Franz-Volhard-Klinik (Charité, Campus Berlin-Buch) am Max-Delbrück Centrum für Molekulare Medizin (S.D.A.), Berlin, Germany.

Correspondence to Mathias Rauchhaus, MD, Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III, Martin-Luther-Universität, Ernst-Grube-Str. 40, 06097 Halle, Germany. E-mail mathias.rauchhaus@medizin.uni-halle.de

© 2000 American Heart Association, Inc.

Circulation is available at <http://www.circulationaha.org>

2.2 Zytokine und Serumlipoproteine bei Herzinsuffizienz – mögliche immunologische Wechselwirkungen

Hintergrund: Wir untersuchten die klinischen und immunologischen Wechselwirkungen von Cholesterolemie, HDL, LDL und Triglyceriden aus Nüchternblut von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (CHI) im Vergleich zu Plasmakonzentrationen des Tumornekrosefaktor- α (TNF), löslichen („soluble“) TNF-Rezeptors-1 und 2 (sTNF-R1/2) sowie wie dem Verhältnis von löslichem („soluble“) sCD14/Cholesterolemie als Surrogatparameter für Endotoxinbioaktivität.

Methoden und Ergebnisse: In dieser Studie wurden 58 stabile Patienten mit CHI und 19 gesunde, altersadjustierte Probanden prospektiv untersucht. Die Konzentrationen des sTNF-R1 und sCD14 waren bei Patienten höher als bei Kontrollen (1238 ± 96 versus 632 ± 72 pg/ml, $p=0,005$ bzw. 3401 ± 120 versus 2775 ± 139 pg/ml, $p=0,007$), während sich für TNF und sTNF-R2 keine erhöhten Konzentrationen fanden ($9,3 \pm 1,1$ versus $6,7 \pm 0,6$ pg/ml bzw. 2464 ± 145 versus 1920 ± 303 pg/ml). Die Serumwerte für Cholesterolemie und LDL unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen ($5,6 \pm 0,1$ versus $5,5 \pm 0,2$ mmol/l bzw. $3,5 \pm 0,1$ versus $3,6 \pm 0,2$ mmol/l). Jedoch hatten Patienten mit CHI ein niedrigeres HDL ($1,10 \pm 0,04$ versus $1,4 \pm 0,06$ mmol/l, $p=0,0004$) und höhere Triglyceride ($2,1 \pm 0,1$ versus $1,1 \pm 0,1$ mmol/l, $p=0,0006$) als Kontrollprobanden des gleichen Alters. Die Ätiologie der Herzinsuffizienz (ischämisch versus nicht-ischämisch) und das Vorhandensein einer kardialen Kachexie hatten keinen Einfluss auf die Lipidparameter im Blut. Innerhalb der Gruppe der Herzinsuffizienzpatienten fanden sich folgende Korrelationen: Cholesterolemie versus TNF ($r=-0,40$, $p=0,003$), versus sTNF-R1 ($r=-0,24$, $p=0,08$), versus sTNF-R2 ($r=-0,29$, $p<0,04$); sCD14 versus TNF ($r=0,44$, $p=0,005$), versus sTNF-R1: ($r=0,65$, $p<0,0001$), versus sTNF-R2 ($r=0,59$, $p<0,0001$). Das Verhältnis aus sCD14/Cholesterolemie als Surrogatparameter für bioaktives Endotoxin korrelierte stark mit den Konzentrationen von TNF ($r=0,60$), sTNF-R1 ($r=0,74$), sTNF-R2 ($r=0,65$, all $p<0,0001$) und zeigte den höchsten prädiktiven Wert für TNF, sTNF-R1 und sTNF-R2 (alle $p<0,01$). Diese Assoziation war unabhängig von der renalen und hepatischen Funktion sowie weiteren etablierten Markern der Krankheitsschwere. Ein Cholesterolemiewert $<5,2$ mmol/l ($n=18$) war mit einem schlechten klinischem Verlauf assoziiert ($p=0,04$, RR 3,5, 95% KI 1,1-11,0), auch dieser Zusammenhang zeigte sich

unabhängig von der maximalen Sauerstoffaufnahme unter Belastung ($p=0,07$), der NYHA-Klasse ($p=0,08$) und der Ätiologie der CHI ($p=0,14$) sowie vom Alter, dem Vorliegen einer Kachexie, dem Natriumwert, der LVEF, Herzfrequenz und dem Blutdruck (alle $p>0,20$, Beobachtungszeitraum 12 Monate, kumulative Ereignisrate 26%).

Schlussfolgerung: Unsere Daten untermauern frühere Berichte, dass entgegen des traditionellen Denkens im Rahmen von Risikofaktoren niedrigeres statt höheres Cholesterin mit einer erhöhten Ereignisrate bei Patienten mit CHI assoziiert ist. Diese Beziehung war in unserer Patientenkohorte unabhängig von der Ätiologie der Herzinsuffizienz und könnte einen Anhalt dafür geben, dass klassische Risikofaktoren bei einem katabolen Krankheitsbild wie der CHI eine untergeordnete Rolle spielen. Die starke Korrelation zwischen einem Surrogatmarker für bioaktives Endotoxin und proinflammatorischen Zytokinen unterstreicht die potenzielle Bedeutung von Lipoproteinen als endogene Puffersubstanzen gegen eine systemische Inflammationsreaktion. Diese Wechselwirkung ist seit längerem bekannt, wurde aber bisher unzureichend untersucht und könnte die überraschende Assoziation zwischen niedrigem Cholesterol, hohen Entzündungsparametern und schlechtem Überleben erklären.



ELSEVIER

International Journal of Cardiology 76 (2000) 125–133

International Journal of
Cardiology

www.elsevier.com/locate/ijcard

Inflammatory cytokines and the possible immunological role for lipoproteins in chronic heart failure

Mathias Rauchhaus MD^{a,b,*}, Veronika Koloczek^a, Hans-Dieter Volk MD^c,
Michael Kemp FRCPATH^a, Josef Niebauer MD PhD^a, Darrel P. Francis MRCP^a,
Andrew J.S. Coats DM^a, Stefan D. Anker MD PhD^{a,d}

^aDepartment of Clinical Cardiology, Imperial College School of Medicine at the National Heart and Lung Institute, London, UK

^bKlinik Innere Medizin III/Kardiologie, Martin-Luther-Universität, Halle, Germany

^cInstitut für Medizinische Immunologie, Charité, Berlin, Germany

^dFranz-Volhard Klinik at Max-Delbrück Centrum, Charité, (Campus Berlin-Buch), Berlin, Germany

Received 14 January 2000; accepted 28 January 2000

Abstract

Aims: We studied the clinical and immunological importance of fasting cholesterol, HDL, LDL and triglycerides in patients with chronic heart failure in relation to plasma concentrations of tumor necrosis factor- α (TNF α), soluble TNF receptor-1 and -2 (sTNF-R1 and -R2), and a ratio potentially indicating recent endotoxin bioactivity (soluble [s] CD14/total cholesterol). **Methods and results:** Fifty-eight stable, non-oedematous patients with established heart failure and 19 controls were studied prospectively. Concentrations of sTNF-R1 and sCD14 were higher in patients than in controls (1238 ± 96 vs. 632 ± 72 pg/ml, $P=0.005$ and 3401 ± 120 vs. 2775 ± 139 pg/ml, $P=0.007$, respectively), whereas those of TNF α (9.3 ± 1.1 vs. 6.7 ± 0.6 pg/ml) and sTNF-R2 (2464 ± 145 vs. 1920 ± 303 pg/ml) were not. Cholesterol (5.6 ± 0.1 vs. 5.5 ± 0.2 mmol/l) and LDL (3.5 ± 0.1 vs. 3.6 ± 0.2 mmol/l) were not different (both $P>0.75$). Patients had lower HDL (1.10 ± 0.04 vs. 1.4 ± 0.06 mmol/l, $P=0.0004$) and higher triglycerides (2.1 ± 0.1 vs. 1.1 ± 0.1 mmol/l, $P=0.0006$). Aetiology and the presence of cardiac cachexia did not influence the lipid profile. Correlations in patients: cholesterol vs. TNF α ($r=-0.40$, $P=0.003$), vs. sTNF-R1 ($r=-0.24$, $P=0.08$), vs. sTNF-R2 ($r=-0.29$, $P<0.04$); sCD14 vs. TNF α ($r=0.44$, $P=0.005$), vs. sTNF-R1: ($r=0.65$, $P<0.0001$), vs. sTNF-R2 ($r=0.59$, $P<0.0001$). The sCD14/cholesterol ratio related powerfully to TNF α ($r=0.60$), sTNF-R1 ($r=0.74$), and sTNF-R2 ($r=0.65$, all $P<0.0001$). This sCD14/cholesterol ratio emerged as the strongest predictor of TNF α , sTNF-R1 and -R2 (all $P<0.01$), independently of renal and hepatic function, and conventional measures of disease severity. A cholesterol level <5.2 mmol/l ($n=18$) significantly predicted a poor clinical outcome ($P<0.04$, RR 3.5, 95% CI 1.1–11.0) independently of peak VO_2 ($P=0.07$), NYHA class ($P=0.08$), aetiology ($P=0.14$), and age, body wasting, sodium, LVEF, heart rate, and blood pressure (all $P>0.20$, follow-up 12 months, event rate 26%). **Conclusion:** Our data supports previous findings that lower, rather than higher cholesterol levels are associated with poor clinical outcome in patients with chronic heart failure. This relationship is unrelated to heart failure aetiology, and suggests that the classic risk profile is not longer relevant in established heart failure. The little-recognised ability of all lipoprotein fractions to bind endotoxin and to serve as natural buffer substances may explain this relationship between lower lipoprotein levels, higher cytokine concentrations and impaired prognosis. © 2000 Elsevier Science Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Chronic heart failure; Cytokines; Lipoproteins; Immune activation; Prognosis; Endotoxin

1. Introduction

Following the first publication by Levine et al. [1] in 1990, increased concentrations of tumour necrosis

*Corresponding author. Tel.: +49-345-557-2601; fax: +49-345-557-2072.

E-mail address: mathias.rauchhaus@medizin.uni-halle.de (M. Rauchhaus).

2.3 Die Endotoxin-Lipoprotein Hypothese

Hintergrund: Die Entwicklung der Statine (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reduktaseinhibitoren) revolutionierte die Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, insbesondere der verschiedenen Formen der familiären Hypercholesterolämie. Durch die Verbesserung des atherogenen Risikoprofils reduziert eine Statintherapie das Risiko für Gesamtletalität, kardiovaskuläre Letalität und Morbidität erheblich. Die Behandlung mit Simvastatin konnte darüber hinaus zeigen, dass das Auftreten von neuen Fällen einer chronischen Herzinsuffizienz (CHI) eingeschränkt werden kann. Dies ist jedoch nicht eindeutig belegt durch die lipidsenkenden Eigenschaften, sondern möglicherweise durch sogenannte pleiotrophe Effekte vermittelt.

Methoden und Ergebnisse: In der Literatur finden sich vereinzelte und wenig beachtete Hinweise, dass entgegen der aktuellen Lehrmeinung ein niedriges Gesamtcholesterin mit einer erhöhten statt verbesserten Letalitätsrate bei Patienten mit CHI assoziiert ist. Neben der neuroendokrinen Aktivierung spielt die systemische Inflamationsreaktion eine entscheidende Rolle bei der Progression der Herzinsuffizienz. Die Ursachen für diese Immunaktivierung sind nicht genau geklärt. Neben der Produktion von Zytokinen im Herzmuskel selbst (verursacht durch Druck- oder Volumenüberladung des Herzens) könnte bakterielles Endotoxin (Lipopolysaccharide, LPS) über den Gastrointestinaltrakt in die Zirkulation gelangen und immunkompetente Zellen aktivieren. Dies führt dann zur T1-Reaktion mit Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und messbaren Entzündungsparametern in Serum, Plasma und Geweben. Da Lipoproteine in ihrer Gesamtheit im Vollblut bakterielle Spaltprodukte und Endotoxin selbst binden und damit einer Stimulation immunkompetenter Zellen vorbeugen können, entfalten Lipoproteine bei Patienten mit CHI möglicherweise protektive Effekte. Deshalb postulieren wir, dass Lipide bei Patienten mit CHI antiinflammatorisch wirken und die inverse Assoziation zwischen niedrigem Cholesterin und erhöhter Sterblichkeit auf dieser immunmodulierenden Wirkung beruht. Diese Hypothese beinhaltet auch die Formulierung eines optimalen Lipidserumwerts bei CHI, dessen weitere Senkung im Sinne einer immunologischen Dysbalance negative Folgen für Patienten hätte. Wir schlagen weiterhin vor, dass ein pharmakologisches Präparat ohne lipidsenkende Eigenschaften, welches aber die

pleiotropen Effekte der Statine in sich vereint, bei Patienten mit CHI effektiver und vorteilhafter ist als ein konventionelles Statin.

Schlussfolgerung: Die Endotoxin-Lipoprotein Hypothese bildet das wissenschaftliche Fundament für die wiederholt beobachtete, aber wenig beachtete Assoziation von niedrigen Serumlipiden, erhöhten Entzündungsparametern und vorzeitiger Sterblichkeit bei Patienten mit CHI. Sie bildet eine Rationale für die Konzeption der geforderten, dringend erwarteten, zukünftigen Therapiestudie fokussierend auf die Rolle von Statinen bei CHI. Gegebenenfalls ist dieses pathophysiologische Modell auf andere chronische Krankheitsbilder im Sinne der „Reverse Epidemiology“ übertragbar.

Hypothesis

The endotoxin-lipoprotein hypothesis

Mathias Rauchhaus, Andrew J S Coats, Stefan D Anker

The advent of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins) has revolutionised the treatment of hypercholesterolaemia. Statin treatment, by lowering the atherogenic lipoprotein profile, reduces morbidity and mortality in patients with cardiovascular disease. Treatment with simvastatin causes a reduction of events of new-onset heart failure, but this may be attributable to properties other than its lipid-lowering effects. There is some evidence that lower serum cholesterol concentrations (as a surrogate for the totality of lipoproteins) relate to impaired survival in patients with chronic heart failure (CHF). Inflammation is a feature in patients with CHF and increased lipopolysaccharide may contribute substantially. We postulate that higher concentrations of total cholesterol are beneficial in these patients. This is potentially attributable to the property of lipoproteins to bind lipopolysaccharide, thereby preventing its detrimental effects. We hypothesise there is an optimum lipoprotein concentration below which lipid reduction would, on balance, be detrimental. We also propose that, in patients with CHF, a non-lipid-lowering statin (with ancillary properties such as immune modulatory and anti-inflammatory actions) could be as effective or even more beneficial than a lipid-lowering statin.

Introduction

Lipid-lowering treatment with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme-A reductase inhibitors (statins) reduces morbidity and mortality in the primary and secondary prevention of coronary artery disease.^{1,2} If, as in this disease, higher cholesterol concentrations contributed to a worsening of disease state in chronic heart failure (CHF), a positive relation to impaired survival within a CHF population might be expected. Lower lipoprotein concentrations, however, are independent predictors of impaired survival in patients with CHF.^{3,4}

In patients with coronary artery disease in the 4S-trial (Scandinavian Simvastatin Survival Study), there were fewer instances of new-onset congestive heart failure after simvastatin treatment.⁵ This finding could be, however, independent of the lipid-lowering effect of simvastatin because baseline lipoprotein characteristics and changes in lipoproteins after 1 year of treatment were similar in patients with or without future events of heart failure.⁵ Prevention of CHF by statins is possible, but this effect might be attributable to other statin-mediated actions such as anti-inflammatory, antiproliferative, and antioxidative effects.^{6,7}

Cholesterol concentration seems to fall with age independent of any underlying severe illness.⁸ Furthermore, naturally low, or clinically lowered cholesterol concentrations, have been associated with increased suicide risk, violence-related mortality, and deaths from injuries, and seem not to be attributable to

malignancies.⁹ In a wide range of chronic and acute disorders, low cholesterol concentration is associated with increased mortality. A subclinical manifestation of malignant disease has mainly been referred to as the primary cause, although a definite interpretation of this interplay has not been possible.¹⁰

The endotoxin-lipoprotein hypothesis

We propose, first, that higher levels of cholesterol are beneficial in CHF on the basis of the ability of serum lipoproteins to modulate inflammatory immune function. Circulating cholesterol-rich lipoproteins and triglyceride-rich lipoproteins have the capacity to bind and detoxify bacterial lipopolysaccharide (LPS, endotoxin). High plasma concentrations of inflammatory cytokines, susceptibility to infections, cytokine induced catabolic metabolism, and increased mortality would all be a consequence of low lipoprotein concentrations, this being a function of total serum cholesterol. Central to our hypothesis is the idea that LPS is a very strong stimulator for the release of inflammatory cytokines from circulating immune competent cells and that LPS is an important stimulus of proinflammatory cytokine production in CHF. Inflammatory immune activation could in turn act as a negative feedback mechanism and further lower serum lipoproteins. Measures of total cholesterol concentration and the corresponding lipoprotein fractions might thus predict mortality causally in patients with CHF (figure 1).

Second, we propose considering a lower limit of cholesterol concentration, below which, it would not be advisable to go by pharmacological means. Third, we postulate that statins exert immunomodulatory effects that are clearly distinct from their cholesterol-lowering and LDL-lowering action and which might be of benefit in CHF. During the development process of the statins several statin-type molecules might have been recognised, but were later rejected because they showed little or clinically negligible lipid-lowering effects. If these ancillary properties could be exploited in these molecules they

Lancet 2000; **356**: 930–33

Department of Clinical Cardiology, National Heart and Lung Institute, London SW3 6LY, UK (M Rauchhaus MD, A J S Coats DM, S D Anker MD); Klinik für Innere Medizin III/Kardiologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle, Germany (M Rauchhaus); and Franz Volhard Klinik (Charité, Campus Berlin-Buch) at Max Delbrück Centrum for Molecular Medicine, Berlin, Germany (S D Anker)

Correspondence to: Dr Mathias Rauchhaus (e-mail: m.rauchhaus@ic.ac.uk)

2.4 Überleben bei chronischer Herzinsuffizienz in Abhängigkeit vom Serumcholesterol

Hintergrund: Wir untersuchten den Zusammenhang von Gesamtcholesterol und Überleben bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (CHI). Erhöhte Lipidwerte stellen anerkannte kardiovaskuläre Risikofaktoren dar, die prognostische Rolle der Lipidwerte bei Patienten mit CHI ist jedoch unzureichend untersucht.

Methoden und Ergebnisse: Innerhalb eines metabolischen Studienprogramms wurden 114 Patienten mit CHI prospektiv untersucht und nachbeobachtet über 12 Monate (Derivationsstudie). Die Ergebnisse und prognostische Modellierung wurden dann an einer weiteren Studiengruppe von 303 nicht-selektierten Patienten mit CHI überprüft (Validierungsstudie). In der Derivationsstudie überlebten nach 12 Monaten 87% der Patienten (95% KI 70-86%), nach 36 Monaten 56% (95% KI 51-62%). Erhöhtes Gesamtcholesterol war unabhängig von der Ätiologie der CHI, dem Alter, der LVEF und der Belastungskapazität ein Prädiktor für besseres Überleben (HR 0,64, 95% KI 0,48-0,86). Durch Analysen zu Sensitivität (80%) und Spezifität (62,9%) fand sich der beste prognostische Wert für 12 Monate bei einem Cholesterol von $\leq 5,2$ mmol/l (200,8 mg/dl). In der Validierungsstudie starben 88% der Patienten nach 12 (95% KI 84-91%) und 68% nach 36 Monaten (95% KI 63-73%). Das Überlebensrisiko stieg um 25% mit jedem mmol/l Anstieg des Cholesterols bei Patienten mit CHI. Es fand sich ein bedeutender Unterschied in den Überlebensraten von Patienten mit ischämischer Genese der Herzinsuffizienz (n=181) oberhalb oder unterhalb des berechneten optimalen Cholesterolwertes nach 12 Monaten (92%, 95% KI 89-94% versus 75%, 95% KI 64-85%) sowie nach 36 Monaten (72%, 95% KI 67-76% versus 50%, 95% KI 43-56%).

Schlussfolgerung: Bei Patienten mit CHI sind niedrige Serumwerte von Gesamtcholesterol mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert. Dies wurde sowohl in der Derivations- als auch in der Validierungsstudie gezeigt und ist unabhängig von einer ischämischen Genese oder einer begleitenden Statintherapie bei Herzinsuffizienz.

The Relationship Between Cholesterol and Survival in Patients With Chronic Heart Failure

Mathias Rauchhaus, MD,*† Andrew L. Clark, MD,‡ Wolfram Doehner, MD,*
Constantinos Davos, MD, PhD,* Aidan Bolger, BSC,* Rakesh Sharma, BSC,* Andrew J. S. Coats, DM,*
Stefan D. Anker, MD, PhD*§

London and Hull, United Kingdom; and Halle and Berlin, Germany

OBJECTIVES	We sought to describe the relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure (CHF).
BACKGROUND	Increasing lipoprotein levels are a cardiovascular risk factor. In patients with CHF, the prognostic value of endogenous lipoproteins is not fully clarified.
METHODS	A group of 114 patients with CHF recruited to a metabolic study was followed for a minimum of 12 months (derivation study). The results were applied to a second group of 303 unselected patients with CHF (validation study). The relationship between endogenous lipoproteins and survival was explored.
RESULTS	In the derivation study, survival at 12 months was 78% (95% confidence interval [CI] 70% to 86%) and 56% (95% CI 51% to 62%) at 36 months. Increasing total serum cholesterol was a predictor of survival (hazard ratio 0.64, 95% CI 0.48 to 0.86), independent of the etiology of CHF, age, left ventricular ejection fraction, and exercise capacity. Receiver-operating characteristic curves demonstrated a best cut-off value of ≤ 5.2 mmol/l (200.8 mg/dl) as being the best predictor of mortality at 12 months (sensitivity 80.0%, specificity 62.9%). In the validation population, one-year survival was 88% (95% CI 84 to 91%) and three-year survival was 68% (95% CI 63 to 73%). The chance of survival increased 25% for each mmol/l increment in total cholesterol. Survival rates above and below the cut-off value for cholesterol in patients with ischemic heart disease (n = 181) were 92% (95% CI 89 to 94) versus 75% (95% CI 64 to 85%) at one year and 72% (95% CI 67 to 76%) versus 50% (95% CI 43 to 56%) at three years.
CONCLUSIONS	In patients with CHF, lower serum total cholesterol is independently associated with a worse prognosis. (J Am Coll Cardiol 2003;42:1933-40) © 2003 by the American College of Cardiology Foundation

Coronary heart disease is a world-wide health care problem. Cholesterol is a major adverse risk factor for the development of coronary heart disease, and cholesterol reduction therapy with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors (statins) has been shown to be beneficial in both primary and secondary prevention of coronary heart disease (1,2). The risk of developing chronic

exclusion criterion in all of the landmark statin studies. The relationship between cholesterol and survival in CHF has not been fully established.

We have hypothesized that low serum cholesterol may be a marker of impaired prognosis in patients with CHF (7). Patients with CHF have a diffuse increase in indices of immune activity, which is potentially linked to higher than normal levels of endotoxin (8). Lipoproteins are natural nonspecific buffers of endotoxin; binding to endotoxin (lipopolysaccharide [LPS]) leads to reduced LPS bioactivity and to diminished immune activation. Preliminary reports have suggested that there is an increased mortality in CHF patients with low cholesterol (9,10). A more recent article has confirmed these findings in a larger population (11).

The objective of the present study was to explore and validate the relationships between cholesterol and triglyceride levels and all-cause mortality in a large CHF population.

See page 1941

heart failure (CHF) is strongly associated with the presence of coronary heart disease (3,4), and the use of a statin has been shown to prevent the development of new-onset CHF (5). There is, however, no evidence of either a benefit or harm with statin therapy in patients who have already developed CHF. There are theoretical concerns about statins in CHF (6), and the presence of CHF was an

METHODS

Study population. All patients with CHF were recruited from the Royal Brompton Hospital Chronic Heart Failure and Cardiomyopathy Clinic. The studies were approved by the local ethics committee, and all participants had given written, informed consent. The diagnosis of CHF was

From *Clinical Cardiology, National Heart and Lung Institute, Imperial College School of Medicine, London, United Kingdom; †Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III, Martin-Luther-Universität, Halle, Germany; ‡Academic Cardiology, Castle Hill Hospital, Hull, United Kingdom; and §Franz-Volhard-Klinik (Charité, Campus Berlin-Buch) am Max-Delbrück Centrum für Molekulare Medizin, Berlin, Germany.

Manuscript received April 9, 2003; revised manuscript received July 25, 2003, accepted July 28, 2003.

2.5 Zelluläre Desensitivierung von Endotoxin bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz

Hintergrund: Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (CH) finden sich erhöhte Endotoxinkonzentrationen im Blut. Endotoxin kann eine zelluläre Desensibilisierung verursachen, mit spezieller Unterdrückung der Endotoxin-vermittelten Immunantwort in Form reduzierter Konzentrationen des Tumornekrosefaktor- α (TNF) ohne Beeinflussung anderer Zytokine. Ob eine Endotoxin-Desensibilisierung bei Patienten mit CHI auftritt, ist nicht bekannt.

Methoden und Ergebnisse: Mononukleäre Zellen von 24 Herzinsuffizienten (Alter 70 ± 2 Jahre, NYHA-Klasse $3,0 \pm 0,2$, Mittelwert \pm Standardfehler) und 11 gesunden Kontrollpersonen (Alter 53 ± 3 Jahre) wurden vom venösen Blut separiert, über 24 Stunden kultiviert und mit Endotoxin in ansteigenden Dosierungen (E. coli, von 0-10 ng/ml) stimuliert. Anschließend wurde im Kulturüberstand TNF und Interleukin-1 Rezeptorantagonist (IL-1RA) gemessen. Die Patienten wurden unterteilt in milde (n=10), moderate (n=5) und schwere (n=9) CHI. Mononukleäre Zellen von Patienten mit schwerer CHI produzierten, unabhängig vom Alter, weniger TNF als solche von Kontrollpersonen ($p < 0,05$), Patienten mit milder Symptomatik ($p < 0,001$) und moderater Schwere der CHI ($p < 0,05$). Die Freisetzung des IL-1RA war höher in der Gesamtgruppe der Patienten im Vergleich zu Gesunden ($p < 0,05$), und es gab keinen Unterschied in der IL-1RA-Freisetzung innerhalb der unterschiedlichen Patientengruppen.

Schlussfolgerung: Mononukleäre Zellen von Patienten mit schwerer CHI produzieren ex vivo nach Stimulation mit Endotoxin weniger TNF als solche von gesunden Kontrollprobanden und Patienten mit milder und moderater Schwere der CHI. Dieses Ergebnis reflektiert eine wahrscheinliche Endotoxin-Desensibilisierung bei Patienten mit schwerer CHI, die auch die höchsten Konzentrationen von Endotoxin in vivo aufweisen.

Short report

Cellular endotoxin desensitization in patients with severe chronic heart failure

Rakesh Sharma^{a,1}, Aidan P. Bolger^{a,1}, Mathias Rauchhaus^{a,b,1}, Stephan von Haehling^{a,1},
Wolfram Doehner^{a,b}, Ian M. Adcock^c, Peter J. Barnes^c, Philip A. Poole-Wilson^a,
Hans-Dieter Volk^d, Andrew J.S. Coats^a, Sam Lim^c, Stefan D. Anker^{a,b,*}

^aClinical Cardiology, NHLI, Imperial College School of Medicine, London, UK

^bDivision of Applied Cachexia Research, Department of Cardiology, Charité Medical School, Berlin, Germany

^cThoracic Medicine, NHLI, Imperial College School of Medicine, London, UK

^dDepartment of Clinical Immunology, Charité Campus Mitte, Berlin, Germany

Received 5 January 2004; received in revised form 8 June 2004; accepted 20 September 2004

Available online 23 March 2005

Abstract

Background: Increased levels of bacterial lipopolysaccharide (LPS) have been demonstrated in chronic heart failure (CHF). LPS can induce cellular desensitization, with specific down-regulation of LPS-mediated cellular tumor necrosis factor (TNF- α) production which does not affect other cytokine parameters. It is not known if LPS desensitization occurs in CHF.

Methods and results: Mononuclear cells from 24 CHF patients (mean age 70 ± 2 years, age range 58 to 78 years, NYHA class 3.0 ± 0.2) and 11 healthy controls (mean age 53 ± 3 years, age range 39 to 75 years) were separated from venous blood and cultured for 24 h with LPS (*E. coli*, 0–10 ng/mL). Culture supernatants were tested for TNF- α and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1RA). Patients were subgrouped into mild ($n=10$), moderate ($n=5$), and severe ($n=9$) CHF. Independently of age, mononuclear cells from patients with severe heart failure produced less TNF- α than controls ($p < 0.05$) and patients with mild ($p < 0.001$) or moderate CHF ($p < 0.05$). IL-1RA release was higher for CHF patients as a group, compared with controls ($p < 0.05$). There was no significant difference in IL-1RA release between CHF patient subgroups.

Conclusions: Mononuclear cells from patients with severe heart failure produce significantly less TNF- α than healthy controls or patients with mild to moderate disease. Production of IL-1RA is not affected. This resembles a picture indicative of LPS desensitization occurring in patients with severe CHF.

© 2004 European Society of Cardiology. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Heart failure; Lipopolysaccharide; Cytokines

1. Background

Proinflammatory cytokines play a crucial role in patients with chronic heart failure (CHF) [1]. The precise stimulus for immune activation is unknown, but endotoxin (lipopolysaccharide, LPS) could be an important trigger for cytokine release [2,3]. Endotoxin can induce a transient

state of hyporesponsiveness to subsequent challenges, a phenomenon known as LPS desensitization. Restimulation of desensitized monocytes results in reduced tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 α , and interleukin-6 production. Synthesis of interleukin-1 receptor antagonist (IL-1RA) is maintained or increased [4]. The latter phenomenon is a specific feature of LPS desensitization. It is not known whether LPS desensitization occurs in CHF.

2. Aims

Patients with severe CHF are likely to have had recent episodes of decompensation (and therefore of endotoxin

* Corresponding author. Department of Clinical Cardiology, National Heart and Lung Institute, Dovehouse Street, London, SW3 6LY, UK. Tel.: +44 20 7351 8203; fax: +44 20 7351 8733.

E-mail address: s.anker@imperial.ac.uk (S. Anker).

¹ Rakesh Sharma, Aidan P. Bolger, Mathias Rauchhaus and Stephan von Haehling contributed equally to the work in this manuscript.

2.6 Stimulation Kapazität von Vollblut auf Endotoxin – mögliche Rolle der Lipoproteine

Hintergrund: Bakteriellendes Endotoxin (Lipopolysaccharide, LPS) steht im Verdacht, ein wichtiger Stimulator der systemischen Inflammationsreaktion mit Freisetzung von Zytokinen bei der chronischen Herzinsuffizienz (CHI) zu sein. Zuerst wollten wir in dieser Studie die Wechselwirkungen zwischen der Stimulation Kapazität von Vollblut auf unterschiedliche Konzentrationen von Endotoxin und der inflammatorischen Antwort in Abhängigkeit der im Vollblut enthaltenen Serumlipoproteine untersuchen. Zweitens wollten wir klären, ob geringe Endotoxinkonzentrationen (vergleichbar mit denen in vivo von Patienten mit CHI) die immunkompetenten Zellen stimulieren können.

Methoden und Ergebnisse: In ex vivo Experimenten wurde Vollblut von 32 Patienten mit CHI (Alter 66 ± 2 Jahre, NYHA-Klasse $2,7 \pm 0,2$, fünf Frauen) und 11 gesunden Kontrollpersonen (Alter 47 ± 4 , sechs Frauen) mit neun verschiedenen LPS-Konzentrationen stimuliert (0,001-10 ng/ml) und die Produktion des Tumornekrosefaktors- α (TNF) im Überstand analysiert. Zertifiziertes Standard-Endotoxin wurde in Dosierungen von 0; 0,6; 1 und 3 EU/ml zu Vollblutproben von 9 herzinsuffizienten Patienten gegeben (Alter 64 ± 9 , alle NYHA-Klasse II, acht Frauen), für 6 Stunden inkubiert und die TNF-Produktion quantifiziert. Serumlipoproteine wurden mittels Standard-Messverfahren analysiert. In der Gesamtgruppe der Patienten fand sich eine inverse Assoziation zwischen der TNF-Freisetzung und der Menge an Cholesterol im Vollblut, welche bei einer Endotoxinkonzentration von 0,6 EU/ml am stärksten ausgeprägt war ($r = -0,53$, $p = 0,002$). Es fand sich ein ähnlicher, wenn auch weniger stark ausgebildeter Zusammenhang zwischen LPS und HDL. Im Vollblut von Kontrollpersonen konnte eine derartige Assoziation nicht nachgewiesen werden. Bei Patienten und Gesunden konnte kein Zusammenhang zwischen der Höhe des LDL und der TNF-Freisetzung im Vollblut auf LPS-Stimulation gezeigt werden (alle $r^2 < 0,1$). Niedrige LPS-Konzentrationen, vergleichbar mit denen in vivo, erzeugten einen graduellen Anstieg der TNF-Freisetzung im Vollblut zu weit höheren Konzentrationen als bei Patienten mit CHI gewöhnlich gemessen werden.

Schlussfolgerung: Die im Vollblut enthaltenen Lipoproteine spielen möglicherweise eine wichtige Rolle in der Regulation der zellulären Immunantwort nach Stimulation durch bakterielles Endotoxin. Niedrige Endotoxinkonzentrationen, vergleichbar mit denen bei Patienten mit CHI in vivo, sind in der Lage, ex vivo im Vollblutexperiment signifikante Mengen von TNF zu produzieren.

Short Report

Whole blood endotoxin responsiveness in patients with chronic heart failure: the importance of serum lipoproteins

Rakesh Sharma^{a,1}, Stephan von Haehling^{a,1}, Mathias Rauchhaus^{a,b,1}, Aidan P. Bolger^{a,1}, Sabine Genth-Zotz^{a,c}, Wolfram Doehner^{a,b}, Brian Oliver^d, Philip A. Poole-Wilson^a, Hans-Dieter Volk^e, Andrew J.S. Coats^a, Ian M. Adcock^d, Stefan D. Anker^{a,b,*}

^aClinical Cardiology, NHLI, Imperial College School of Medicine, Dovehouse Street, SW3 6LY, London, UK

^bDivision of Applied Cachexia Research, Department of Cardiology, Charité Medical School, Berlin, Germany

^cDepartment of Medicine II, Johannes Gutenberg-University, Mainz, Germany

^dThoracic Medicine, NHLI, Imperial College School of Medicine, London, UK

^eDepartment of Clinical Immunology, Charité Campus Mitte, Berlin, Germany

Received 5 January 2004; received in revised form 12 August 2004; accepted 20 September 2004

Available online 19 March 2005

Abstract

Background: Endotoxin [lipopolysaccharide (LPS)] may be an important stimulus for cytokine release in patients with chronic heart failure (CHF). We sought to investigate the relationship between whole blood endotoxin responsiveness and serum lipoprotein concentrations. It is not known if low-dose LPS is sufficient to stimulate immune activation.

Methods and results: Whole blood from 32 CHF patients (mean age 66 ± 2 years, NYHA class 2.7 ± 0.2 , five female) and 11 healthy control subjects (mean age 47 ± 4 years, six female) was stimulated with LPS at nine different concentrations (0.001 to 10 ng/mL), and tumor necrosis factor (TNF- α) release was quantified. Reference standard endotoxin at concentrations of 0, 0.6, 1, and 3 EU/ml was added to whole blood from nine CHF patients (age 64 ± 9.1 years, all NYHA class II, eight male) and incubated for 6 h, the TNF- α production being measured. Serum lipoproteins were quantified using standard techniques. In CHF patients, there was an inverse relationship between whole blood TNF- α release and serum cholesterol which was strongest at 0.6 ng/mL of LPS ($r = -0.53$, $p = 0.002$). A similar although weaker relationship was found for serum HDL. No such correlation was found in healthy subjects or with serum LDL (all $r^2 < 0.1$). Low concentrations of LPS induced a stepwise increase in TNF- α release from whole blood to concentrations well above those seen in CHF.

Conclusions: Serum lipoproteins may play an important role in regulating LPS bioactivity in CHF. Very low LPS activity, at levels seen in vivo in CHF, can induce significant TNF- α production ex vivo.

© 2004 European Society of Cardiology. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Heart failure; Immune system; Lipids; Lipopolysaccharide

1. Introduction

Chronic heart failure (CHF) is a state of immune activation, with inflammatory cytokines contributing to

both the central and the peripheral manifestations of this syndrome [1]. Elevated levels of tumor necrosis factor (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) have been demonstrated in patients with CHF, which may play a crucial role in the pathogenesis of this condition. Endotoxin [lipopolysaccharide (LPS)], a potent stimulator of cytokine release, has been proposed as being responsible for the immune activation that is present in heart failure [2].

Prolonged or repeated exposure to endotoxin induces a shift in TNF- α responsiveness with reduced production of

* Corresponding author. Department of Clinical Cardiology, National Heart and Lung Institute, Dovehouse Street, London, SW3 6LY, UK. Tel.: +44 020 7351 8203; fax: +44 020 7351 8733.

E-mail address: s.anker@imperial.ac.uk (S.D. Anker).

¹ Rakesh Sharma, Stephan von Haehling, Mathias Rauchhaus and Aidan P. Bolger contributed equally to the work in this manuscript.

2.7 Herzinsuffizienz und Diuretika – gibt es eine Evidenz?

Hintergrund: Die Therapieleitlinien zur Herzinsuffizienz empfehlen ein Diuretikum bei jedem Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (CHI) unabhängig vom Vorliegen einer Flüssigkeitsüberladung als konstanten Baustein der Langzeittherapie.

Methoden und Ergebnisse: Diuretika gehören zu den ersten symptomatisch nutzbaren Medikamenten zur Behandlung der CHI. Sie wurden unter dem traditionellen Konzept der kardio-renalen Achse innerhalb des Syndroms der CHI entwickelt und helfen, akute Symptome wie periphere Ödeme und Luftnot zu verbessern. Im akuten Stadium einer Dekompensation sind Diuretika zweifelsohne symptomatisch hilfreich. Unter dem Aspekt der Evidenz basierten Medizin gibt es jedoch keinerlei Daten hinsichtlich ihrer prognostischen Wertigkeit und Langzeittherapie. Diuretikastudien stammen vornehmlich aus den 80er Jahren und dienten zum großen Teil der Therapiesicherheit der neu entwickelten Stoffklasse der ACE-Hemmer. Unter aktuellen pathophysiologischen Aspekten, bei der ein primär kardiales Krankheitsbild sich systemisch manifestiert und durch verschiedene maladaptive, ineinandergreifende Prozesse perpetuiert, ist der therapeutische Stellenwert einer chronischen Diuretikatherapie bei flüssigkeitsstabilen Patienten zu hinterfragen. Es ist bekannt, dass alle Medikamente, die in großen randomisierten, Placebo kontrollierten Studien zur CHI Morbidität und Letalität verbesserten, nicht primär am Herzen, sondern letztlich an der peripheren Maladaptation angreifen und zur Rebilanzierung von gestörter Vor- und Nachlast führen. Unter diesem Aspekt postulieren wir, dass bei Patienten unter optimaler medikamentöser Therapie und ausgeglichener Flüssigkeitsbalance die zusätzliche langfristige Gabe eines Diuretikums keinen Nutzen sondern gegebenenfalls sogar einen Schaden verursachen kann. Dieses Konzept ist pathophysiologisch begründbar und klinisch testbar, so dass wir eine randomisierte, Placebo kontrollierte Studie fordern. Für diese Studie gäbe es verschiedene Szenarien, aus unserer Sicht ist ethisch am leichtesten eine Diuretika-Entzugsstudie umsetzbar.

Schlussfolgerung: Der Stellenwert einer chronischen Therapie mit Diuretika bei stabilen Patienten mit CHI ohne Zeichen der Flüssigkeitsdysbalance ist nicht geklärt. Basierend auf modernen Konzepten zur Pathophysiologie der CHI ist eine diuretikafreie

medikamentöse Langzeitbehandlung von Herzinsuffizienten theoretisch machbar und wissenschaftlich plausibel. Die Zeit für eine randomisierte, Placebo kontrollierte Studie zum Stellenwert der chronischen Diuretikabehandlung ist reif.

Are diuretics overused in the treatment of chronic heart failure?

Amalia Vaz Pérez, Stefan D Anker, Rainer Dietz and Mathias Rauchhaus*

A Vaz Pérez is a doctoral student, SD Anker is Head of the Division of Applied Cachexia Research, R Dietz is the Medical Director, and M Rauchhaus is the Scientific Director of the Competence Network Heart Failure, all at the Department of Cardiology at the Charité Medical School, Berlin, Germany.

Diuretics constitute one of the drug classes most commonly used for the treatment of chronic heart failure (CHF). These agents rapidly relieve symptoms, and diminish pulmonary and peripheral edema, while fluid retention seems to be adequately controlled by long-term therapy. The use of non-potassium-sparing diuretics (denoted 'diuretics' hereafter) is a class I recommendation in the ACC/AHA guidelines for acutely decompensated CHF or severe cases of persistent fluid retention.¹ This recommendation is, however, based on level C evidence; no randomized trial has proven a positive long-term effect of diuretics on clinically relevant end points in patients with stable CHF who are receiving optimum medical therapy. We would, therefore, like to question the inferred long-term benefit of chronic diuretic therapy, because we believe there are no data on which to base these assumptions. We hypothesize that, in clinically stable patients with CHF, diuretics should not be used as the cornerstone of long-term medical treatment. We also emphasize the urgent need for a randomized trial to establish the long-term effectiveness of diuretics for CHF.

Intermediate-term studies have reported improvements in cardiac function and symptoms, exercise tolerance, and patients' overall wellbeing with the use of diuretics.² A Cochrane systematic review of data from 14 trials concluded that diuretics reduce the risk of death and worsening CHF.² In this analysis, the mortality in three small placebo-controlled trials, with a total of 221 participants, was found to be lower in patients receiving diuretics than among those in the placebo group (2.7% vs. 10.9%; $P=0.02$). These trials, however, had small sample sizes and recorded only 15 deaths. They enrolled individuals with clinically diagnosed CHF from 1977 to 1986 and did not include standardized assessments of left ventricular ejection fraction. Furthermore, the trials were performed at a time when angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, β -blockers, and spironolactone were not available for routine use. In all the studies, follow-up was short (4–24 weeks), the average

age of the participants was 59 years, the diagnosis of CHF was not clearly defined, and the conclusions were limited by poor statistical power.² The results of these trials are, therefore, unlikely to be relevant to patients with CHF today.

By contrast, animal studies and some trials in CHF populations have demonstrated no risk reduction associated with diuretic therapy for worsening CHF or all-cause mortality.^{3–7} A retrospective analysis of observational data from 7,788 ambulatory patients with CHF enrolled in the Digitalis Investigation Group (DIG) study showed, using propensity scores, that chronic use of diuretics was related to increased hospitalizations and long-term mortality.³ A subsequent, propensity-matched study of the DIG trial confirmed increased mortality and hospitalization in CHF patients over 65 years receiving ACE inhibitors and diuretics.⁴ In retrospective assessments of SOLVD⁸ and the DIG study,⁹ the use of non-potassium-sparing diuretics was related to an increased risk of cardiovascular death, sudden cardiac death, death from progressive CHF, and CHF hospitalization when compared with potassium-sparing diuretics or no diuretics, independent of CHF severity. Furthermore, when the relationship between treatment with diuretics and progression of CHF was studied in an observational cohort of 1,354 patients with advanced systolic CHF, increased diuretic dose was associated with decreased survival.⁷ Even after extensive covariate adjustment, diuretic dose remained an independent risk factor for mortality. The potentially harmful effects of continuous treatment with diuretics in patients with CHF have recently been evaluated in small prospective pilot studies. It has been demonstrated that withdrawal of diuretics in systolic CHF is associated with improvement in renal function, glucose metabolism, and plasma renin activity.¹⁰ Experimental studies have highlighted the deleterious effects of furosemide in CHF. McCurley *et al.* found that furosemide accelerated the contractile and metabolic adverse effects of CHF in a porcine research model.⁵ Springer *et al.* provided evidence of increased mortality

Correspondence

*Competence Network Heart Failure

Department of Cardiology
Charité Medical School
Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
D-13353 Berlin
Germany
mathias.rauchhaus@charite.de

Received 5 November 2007

Accepted 14 January 2008

Published online

12 February 2008

www.nature.com/clinicalpractice
doi:10.1038/npcardio1152

3 Diskussion

Die CHI ist unzweifelhaft ein bedeutendes gesundheitspolitisches Problem. Allein die Zahl der Krankenhauseinweisungen durch die CHI ist in den letzten 25 Jahren stetig gestiegen.¹ Die CHI ist zunehmend häufiger Grund für einen vorzeitigen Versterben und eine eingeschränkte Lebensqualität. Trotz moderner Kombinationstherapie ist die 5-Jahresletalität von Patienten mit CHI vergleichbar mit der von Krebserkrankungen.¹⁰ Die Zahl der Neuerkrankungen an CHI übertrifft selbst die der häufigsten und gefürchtesten Krebserkrankungen wie z. B. des Mamma-Karzinoms.¹⁰

Ein Großteil unseres Wissens zur CHI gründet sich auf therapeutische Studien der Pharmaindustrie und der Behandlung herzinsuffizienter Patienten in spezialisierten Einheiten. Patienten, die diese Daten generiert haben, sind überdurchschnittlich selektiert und repräsentieren nicht die Herzinsuffizienzpatienten der allgemeinen Bevölkerung und der täglichen Routine einer Hausarztpraxis. Allerdings haben uns große epidemiologische Studien mit der dringend benötigten Information versorgt, wie häufig die CHI in der allgemeinen westlichen Bevölkerung auftritt, welche Rolle das Alter für die Inzidenz und die Prävalenz der CHI spielt und welche langfristigen Trends in den Überlebensraten von Patienten mit CHI zu beobachten sind.

Interessanterweise hat sich in den Jahren 1990 bis 2000 in den epidemiologischen Studien ein steiler Anstieg in den Daten zur Prävalenz der CHI ergeben.¹⁹ Danach zeigt sich bei Frauen ein Anstieg der Prävalenz bezogen auf 1000 Personen von 3,7 im Jahre 1989 auf 14,3 im Jahre 1999 und bei Männern ein Anstieg von 4,0 auf 14,5. Diese Daten bestätigen die ursprünglichen Werte der FRAMINGHAM-Studie, nämlich eines sehr steilen Anstiegs der Inzidenzrate an CHI mit dem Alter: Beträgt diese in einem Alter <65 Jahren noch deutlich unter 1%, so steigt sie auf Werte über 4% mit dem Alter an. Da aber in Deutschland ungefähr doppelt so viele Frauen wie Männer im Alter >70 Jahre leben, ist die CHI vor allem eine Erkrankung der älteren Frauen.

Die vor einigen Jahren erfolgte Auswertung der FRAMINGHAM Heart Studie²⁰ zeigt ein interessantes Phänomen: Unabhängig vom Lebensalter bei Männern und Frauen, die zu Beginn der Untersuchung keine Zeichen der CHI hatten, beträgt das Risiko in der

restlichen verbleibenden Lebenszeit eine CHI zu entwickeln 20%: Das bedeutet: Eine von 5 Personen in einer westlichen Bevölkerung wird im Laufe ihres Lebens herzinsuffizient.

Zwei andere Faktoren dürften ebenfalls zu einem dramatischen Anstieg des Vorkommens von CHI in unserer westlichen Bevölkerung beitragen:

Das ist erstens das Paradox der erfolgreichen Behandlung der CHI selbst. Darunter kann man den spürbaren Effekt einer medizinischen Revolution innerhalb der letzten 15 Jahre in der kardiovaskulären Medizin verstehen. Erst in den letzten 15 Jahren haben sich Therapiestrategien im Bereich der CHI entwickelt, mit denen Einfluss auf die Prognose genommen werden konnte. Dazu gehört 1987 die Einführung der ACE-Hemmer, 1995 die Initiierung der Betablocker, im Jahre 2000 die Einführung der Aldosteron-antagonisten und schließlich im Jahre 2003 die neueren Studien mit Angiotensin-II-Rezeptor-Typ 1-Blockern (ARB) in der CHI.

Die 200 Jahre zuvor waren gekennzeichnet durch eine rein symptomatische Therapie, die sich lediglich auf die großen „D’s“ stützte:

- Die Einführung von Digitalis durch William Withering (1785),
- die Einführung der Reis-Diät (Walter Kempner, 1939) und
- die Entdeckung der Diuretika in den frühen 50'er Jahren dieses Jahrhunderts.

Doch trotz des Einflusses der neuen Medikamente auf die Prognose der CHI können wir nicht davon ausgehen, dass das Problem CHI kleiner wird, sondern größer. Jeder Patient, der mit einer leitliniengerechten medikamentösen Behandlung der Herzinsuffizienz versorgt wird, bleibt herzinsuffizient. Allerdings mit einer deutlich verbesserten Lebensqualität und einer besseren Lebenserwartung.

Zweitens: das Paradox der Akut-Intervention in der Kardiologie. Darunter kann man die dramatisch reduzierte Mortalität z. B. im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes verstehen, die sich innerhalb der letzten 25 Jahre in der Kardiologie, zunächst durch Einführung der Intensivstationen, dann aber durch die Reperfusionstrategien und in letzter Zeit durch die direkte Stentimplantation mit adjuvanter Therapie gezeigt hat. Auch hier gilt, dass jeder Patient, der in der Akutsituation gerettet werden konnte, ein

kardiologisch zu betreuender Patient bleibt und die meisten dieser Patienten schließlich das Heer der Patienten mit CHI weiter vergrößern.

Zusammenfassend bleibt also die Diskrepanz zwischen dem Fortschritt der Medizin für den einzelnen betroffenen Patienten mit Herzinsuffizienz in unserer westlichen Bevölkerung und auf der anderen Seite ein ständig wachsender Anteil der Bevölkerung, der unter dem Syndrom der CHI leidet.

Vor diesem Hintergrund bleibt das Krankheitsbild der Herzinsuffizienz für die meisten Experten interessant. Trotzdem gibt es gegensätzliche Stimmen, die der weiteren Erforschung dieser komplexen Erkrankung keine inhaltliche Spannung mehr abfordern können. Unter dem Einfluss der gegenwärtig verabreichten, prognostisch relevanten Medikamenten sehen sie die Zukunft der CHI nur noch in der regenerativen Therapie. Dennoch oder gerade deshalb bleibt die fortdauernde Erforschung pathophysiologischer Zusammenhänge spannend und fasziniert viele Kliniker und Grundlagenwissenschaftler. Besonders der Aspekt der Immunaktivierung und der scheinbar gegensätzlichen prognostischen Bedeutung niedriger Lipide bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist weiterhin Gegenstand intensiver Forschung.²¹

3.1 Immunaktivierung bei Herzinsuffizienz

In den letzten Jahren konnte nachgewiesen werden, dass das Immunsystem für das Fortschreiten der CHI von wesentlicher Bedeutung sein könnte. Dieses System setzt sich aus verschiedenen Komponenten zusammen, die komplex interagieren. Hierzu zählen pro- und antiinflammatorische Zytokine, deren Rezeptoren, Endotoxin, Adhäsionsmoleküle, Stickstoffmonoxid und die Stickstoffmonoxid-Synthase. Endotoxin (auch als LPS bezeichnet), ist einer der stärksten Stimulatoren zur Bildung des TNF oder anderer proinflammatorischer Mediatoren. Zur Bestätigung der vorbeschriebenen Hypothesen gibt es bisher nur indirekte Evidenzen. Es konnte gezeigt werden, dass zur Bildung von TNF lediglich geringe Konzentrationen von Endotoxin notwendig sind.²² Bei CHI-Patienten konnten erhöhte Konzentrationen von Interleukin-6 (IL-6) im venösen im Vergleich zum arteriellen Blut nachgewiesen werden, was für eine periphere Bildung von IL-6 sprechen würde.²³ Dies konnte jedoch nicht für TNF gezeigt werden. Erhöhte Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine beim akuten

Myokardinfarkt und bei der akuten Myokarditis sind möglicherweise auf eine Gewebeschädigung („tissue injury hypothesis“) zurückzuführen.²⁴

TNF wurde erstmals 1975 beschrieben und damals als Kachektin bezeichnet. Levine et al.²⁵ konnten nachweisen, dass CHI-Patienten höhere TNF-Konzentrationen aufwiesen als gesunde Kontrollpersonen (115 ± 25 vs. 9 ± 3 U/ml, $p < 0,001$). Weiterhin konnten sie zeigen, dass Patienten mit kardialer Kachexie die höchsten TNF-Spiegel hatten. TNF vermittelt seine Effekte über TNF-Rezeptoren (TNF-R), welche auf fast allen kernhaltigen Zellen exprimiert werden. TNFR-1 erscheint der bedeutsamere Rezeptor zu sein; hierüber werden die destruktiven TNF-Wirkungen vermittelt. Dem TNFR-2 werden protektive Effekte zugeschrieben. In verschiedenen Studien konnten beide Rezeptoren sowohl im insuffizienten als auch im nicht-insuffizienten Myokard nachgewiesen werden. TNF-Rezeptoren können, wie TNF selbst, von der Zellmembran freigesetzt werden („shedding“) und liegen dann als lösliche Rezeptoren vor (sTNF-R1, sTNF-R2). Dies erfolgt durch die proteolytische Spaltung durch das TNF-Konversionsenzym (TACE). Die Rolle der löslichen Rezeptoren ist noch nicht eindeutig geklärt, möglicherweise dienen sie der Stabilisierung des TNF-Moleküls und führen damit zu einer Potenzierung der destruktiven TNF-Effekte. Auf der anderen Seite scheinen hohe TNF-Rezeptorkonzentrationen die TNF-Aktivität zu inhibieren. Es wird angenommen, dass hohe Plasmakonzentrationen von sTNF-R auf eine vorausgegangene hohe TNF-Last hinweisen. Erwähnenswert ist weiterhin, dass die Reproduzierbarkeit der Plasmakonzentrationen von sTNF-R höher ist als die des TNF. Dies könnte der Grund sein, dass lösliche TNF-Rezeptoren bessere Prädiktoren der Kurz- und Langzeitprognose bei CHI im Vergleich zu TNF darstellen.^{26,27} Dem TNF werden bei der CHI verschiedene Effekte zugeschrieben. TNF soll zur Entstehung der linksventrikulären Dysfunktion, des linksventrikulären Remodeling, der vermehrten myokardialen Apoptose, der Entstehung von Anorexie und Kachexie, der Reduktion des myokardialen Blutflusses, der endothelialen Dysfunktion, dem Schweregrad der Insulinresistenz sowie anderer unerwünschter Effekte beitragen.²⁸

TNF ist nicht das einzige proinflammatorische Zytokin, das zur Progression der CHI beiträgt. Nach der Zytokinhypothese führen Zytokine zu einer Verschlechterung der Hämodynamik und/oder üben direkt toxische Effekte am Myokard aus.²⁹ Erhöhte IL-6-Konzentrationen konnten bei CHI-Patienten nachgewiesen werden. Interleukin-6 kann

zu einer Hypertrophie der Myozyten, zur myokardialen Dysfunktion und zu einer Abnahme der Muskelmasse führen. Auf der anderen Seite scheint IL-6 die Apoptose der Kardiomyozyten zu hemmen. Weiterhin wird angenommen, dass IL-6 als Folge einer TNF-Produktion gebildet und freigesetzt wird. Aus diesem Grunde ist es nicht verwunderlich, dass es eine enge Korrelation zwischen der TNF- und der IL-6-Konzentrationen gibt.²⁹ Erhöhte Konzentrationen von IL-6 gehen mit einer schlechten Prognose der CHI einher, was jedoch für den löslichen IL-6-Rezeptor (sIL-6R) nicht nachgewiesen werden konnte. Zellen, die nicht über einen IL-6-Rezeptor verfügen, können durch Bildung eines Komplexes des löslichen IL-6-Rezeptors mit einem kleinen transmembranösen Glykoprotein (gp130) für IL-6 zugänglich gemacht werden. Die weitere Signaltransduktion erfolgt über die Aktivierung der Transkriptionsfaktoren STAT1 und STAT3.

Interleukin-1 (IL-1) ist ein weiteres wichtiges Zytokin in der Pathogenese der CHI. Neben TNF wird es als der Prototyp des proinflammatorischen Zytokins angesehen. IL-1 konnte im Myokard von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie nachgewiesen werden und führt dosisabhängig zu einer Abnahme der linksventrikulären Kontraktilität.³⁰ Es besteht ein Synergismus mit TNF, wobei der Stimulation durch die induzierbare NO-Synthase (iNOS) möglicherweise eine bedeutsame Rolle zukommt. Es konnte nachgewiesen werden, dass IL-1 bei der myokardialen Apoptose, der Hypertrophie und der Genese von Arrhythmien beteiligt ist. In Zusammenschau der bisher vorliegenden Kenntnisse über IL-6 und IL-1 ist der Mechanismus, der zur Progression der CHI führt, bisher unzureichend aufgeklärt. Insbesondere weisen beide Zytokine auch positive Effekte auf, z. B. kardioprotektive, deren Bedeutung jedoch noch intensiver Untersuchungen bedarf.

Ein wesentlicher Faktor bei der intrazellulären Signaltransduktion proinflammatorischer Zytokine, Chemokine und Adhäsionsmoleküle stellt der Nuklearfaktor- κ B (NF- κ B) dar. Bei unstimulierten Zellen ist NF- κ B an ein inhibitorisches Protein (I κ B) gebunden, welches nach Aktivierung von dem NF- κ B-I κ B-Komplex abgespalten wird. Nach Lösung des Komplexes wandert NF- κ B vom Zytoplasma in den Zellkern und leitet dort die Synthese der oben genannten inflammatorischen Mediatoren ein. Bisher liegen wenige Daten über NF- κ B bei CHI-Patienten vor. Es ist jedoch anzunehmen, dass NF-

κ B in aktivierten Zellen erhöht ist. Tatsächlich konnte eine erhöhte NF- κ B-Aktivität im Myokard von CHI-Patienten nachgewiesen werden. Grabellus et al.³¹ konnten bei 16 Patienten mit terminaler CHI, die mit einem linksventrikulären Unterstützungssystem behandelt wurden, zeigen, dass die Zahl NF- κ B-positiver Zellen durch die Entlastung des Herzens signifikant abnahm. Gesundes Myokard weist normalerweise keine detektierbaren Mengen an NF- κ B auf. Damit könnte NF- κ B eine entscheidende Bedeutung bei dem sogenannten „reverse remodeling“ zukommen.

Interleukin-10 (IL-10) ist das bedeutsamste antiinflammatorische Zytokin. Es führt zu einer Herabsetzung der Produktion von TNF, IL-1 und IL-6. Dies konnte in einer Studie im Rahmen einer LPS-induzierten Zytokinfreisetzung in Vollblut bei CHI Patienten nachgewiesen werden.³² Ebenso führt IL-10 zu einer verminderten Produktion von NO aus Makrophagen und freien Sauerstoffradikalen. Des weiteren erhöht IL-10 die Freisetzung von löslichen TNF-Rezeptoren, die zu einer verminderten TNF-Aktivität führen können. Erhöhte, jedoch auch verminderte zirkulierende IL-10-Konzentrationen konnten bei CHI-Patienten im Vergleich zu einem altersentsprechenden, gesunden Patientenkollektiv nachgewiesen werden. Die intravenöse Applikation von Immunglobulin bei 40 CHI-Patienten führte in einer doppelblinden, randomisierten Studie zu einem Anstieg der IL-10-Spiegel, der mit einer Verbesserung der LVEF einherging (LVEF $26 \pm 2\%$ vs. $31 \pm 3\%$ nach Therapie, $p < 0,01$).³³ Damit könnte die Gabe von IL-10 oder Substanzen, welche die IL-10-Konzentration steigern, möglicherweise einen neuen Therapieansatz bei der CHI darstellen.

Trotz Einführung der ACE-Hemmer, Betablocker und Aldosteron inhibierenden Therapie bleibt die Prognose der CHI weiterhin schlecht. Möglicherweise könnte durch die Hemmung der Immunaktivierung eine Verbesserung der Prognose erzielt werden, obwohl die vorliegende Datenlage bisher eher enttäuschende Ergebnisse zeigte. Dies wurde in zwei großen Studien zur Antagonisierung der TNF-Aktivität untersucht. Etanercept ist ein TNF-R2-Fusionsprotein, welches TNF bindet und damit inaktiviert. Eine initial durchgeführte kleine, doppelblind randomisierte und Placebo kontrollierte Studie an 18 Patienten mit mittelschwerer CHI erbrachte zunächst ermutigende Ergebnisse.³⁴ Aufgrund dieser Daten wurden zwei große Studien initiiert, die amerikanische RENAISSANCE- (Randomized Etanercept North American Strategy to Study Antagonism of Cytokines) und die europäische RECOVER (Research into

Etanercept: Cytokine Antagonism in Ventricular Dysfunction)-Studie.³⁵ In diesen Studien wurden insgesamt 2048 Patienten mit milder bis mittelschwerer CHI eingeschlossen. Die kombinierte Analyse beider Studien wurde als RENEWAL bezeichnet. Nach einer 24-wöchigen subkutanen Applikation von Etanercept oder Placebo zeigten einige Patienten eine Verbesserung, andere keine Veränderung oder eine Verschlechterung der CHI. Es fanden sich keine Unterschiede zwischen Placebo oder den verschiedenen Dosierungen von Etanercept, insbesondere auch nicht in Bezug auf den primären Endpunkt (Tod oder Hospitalisierung aufgrund der Herzinsuffizienz, RR 1,10; 95% Konfidenzintervall 0,91 bis 1,33, $p=0,33$). Ebenso zeigten sich auch keine Unterschiede bei der Analyse des sekundären Endpunktes (Tod aus jedem Grund). Die Überlebenskurven der Etanercept- und Placebothherapie überlappten während der gesamten Therapiedauer von 12 Monaten. Die ATTACH-Studie (Anti-TNF Therapy Against Chronic Heart Failure)³⁶ untersuchte 150 CHI-Patienten. Hierbei wurde Infliximab, ein chimärer (Maus/human) IgG1-monoklonaler Antikörper, der sowohl lösliches als auch membrangebundenes TNF bindet, untersucht. Auch diese Studie wurde vorzeitig beendet. Wesentlich hierbei ist, dass die Plasmaspiegel von Infliximab wesentlich höher als erwartet lagen, was sich auf das Ergebnis niedergeschlagen haben könnte. Patienten, die mit einer hohen Dosis (10 mg/kg Körpergewicht) behandelt wurden, wiesen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko auf (RR 2,84, 95% Konfidenzintervall 1,01 bis 7,97, $p<0,05$). Patienten, die mit der geringen Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht therapiert wurden, hatten kein erhöhtes Letalitätsrisiko. Bei dieser Gruppe fand sich eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion ($p<0,05$).³⁵ Das Ergebnis dieser Studien legt nahe, dass TNF nicht nur negative Effekte mit sich bringt. Von Bedeutung ist jedoch auch, dass bei den oben beschriebenen Studien nur ein geringer Anteil der Patienten eine schwere Herzinsuffizienz aufwies. Gerade bei dieser Patientengruppe ist jedoch eine Immunaktivierung zu erwarten. Obwohl in der ATTACH-Studie insbesondere auch Patienten mit schwerer CHI eingeschlossen werden sollten, verstarb in der Placebogruppe keiner der 49 Patienten innerhalb des Follow-ups von 28 Wochen. Aufgrund der enttäuschenden Ergebnisse der anti-TNF-Studien wird die Weiterentwicklung dieser Medikamente für die CHI von geringerem Interesse sein. Einige Gruppen sind jedoch davon überzeugt, dass die „Zytokine Story“ der CHI weiterhin relevant ist. Wesentlich ist, dass antiinflammatorische Therapiestrategien bei Patienten mit nachgewiesener Immunaktivierung in den richtigen Dosierungen angewendet werden. Damit könnte möglicherweise eine Verbesserung der Prognose erzielt werden.

3.2 Cholesterol und Überleben bei Herzinsuffizienz – Kausalität oder Epiphänomen

Die Reduktion von Serumlipiden mittels 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A (HMG-CoA) Reduktasehemmern (Statine) konnte Morbidität und Letalität bei einer großen Zahl von kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere innerhalb der Primär- und Sekundärprävention, senken.^{37,38} Die koronare Herzerkrankung und die Hypertonie sind am ätiologisch am engsten mit der Entwicklung einer CHI verbunden. Deshalb kommt der Reduktion des kardiovaskulären Risikoprofils mit Senkung des Serumcholesterols und des Blutdruckes eine wichtige Rolle zu.³⁹ Wenn, wie bei der koronaren Herzerkrankung, höhere Lipidwerte mit einer zunehmenden Verschlechterung der CHI einhergehen würden, wäre eine positive Assoziation zwischen dem Serumwert der Lipide und vorzeitigem Versterben bei CHI zu erwarten. Entgegen dieser plausiblen Vorstellung konnte jedoch gezeigt werden, dass höhere Werte von Gesamtcholesterol, LDL, HDL und Triglyzeriden mit einem besseren Überleben korrelieren.⁴⁰ Die perioperative Letalität von Patienten mit schwerer CHI ist mit niedrigen Cholesterolwerten assoziiert.⁴¹ Bei nicht kardiovaskulären Erkrankungen zeigte sich ein niedriges Cholesterol ebenfalls als Prädiktor für vorzeitiges Versterben.^{42,43,44} Bei gesunden Älteren konnte zudem gezeigt werden, dass niedriges Cholesterin im Blut mit erhöhter Sterblichkeit verbunden ist.⁴⁵ In einer prospektiven, metabolischen Verlaufsstudie konnten wir zeigen, dass bei Patienten mit CHI unterschiedlichen Schweregrades und unabhängig von der Ätiologie der CHI niedrige Cholesterolwerte im Serum mit einem schlechteren klinischen Verlauf und vorzeitigem Versterben assoziiert sind.⁴⁶ Diese Ergebnisse wurden retrospektiv mit größeren Patientenzahlen bestätigt.⁴⁷ Mit der Endotoxin-Lipoprotein-Hypothese^{48,49} wurde eine wissenschaftlich plausible, experimentell begründbare und klinisch testbare Erklärung für diesen unerwarteten Zusammenhang dargestellt.

Die Prognose von Patienten mit CHI wird von einer ganzen Reihe von Faktoren beeinflusst, die in verschiedene Gruppen unterteilt werden können. Zum einen sind es Parameter, die sich von der Belastungskapazität ableiten wie z. B. die maximale Sauerstoffaufnahme als Maß für die funktionelle Kapazität. Weitere Faktoren ringen sich um die linksventrikuläre Auswurfleistung als ein Wert für die hämodynamische Beeinträchtigung des Herzens. Die dritte Gruppe reiht sich um Stressparameter, die

durch das insuffiziente Herz freigesetzt und in der Zirkulation gemessen werden können (z. B. natriuretische Peptide). Eine vierte Gruppe reflektiert metabolisch-inflammatorische Faktoren, und dazu zählen die Marker der Entzündungsreaktion inklusive der Zytokine, aber auch die Blutlipide. Der wiederholt dokumentierte Zusammenhang zwischen Inflammation und Metabolismus sowie zwischen Zytokinen und Lipiden weist auf die Bedeutung dieser Assoziation hin.⁵⁰ Leider ist mit den bisherigen Daten nicht abschätzbar, ob es sich um einen kausalen Zusammenhang oder ein Epiphänomen der Schwerkranken handelt. In Anbetracht aller Faktoren wird die Prognose bei CHI wahrscheinlich durch die Balance der sich gegensätzlich beeinflussenden Parameter bestimmt.⁵¹ Für die Diskussion hinsichtlich der Rolle der Serumlipide oder einer möglichen Statintherapie muss zur Zeit konstatiert werden, dass eine eindeutige Beurteilung dieser Fragen nicht möglich ist, die Entscheidung zur Therapie mit einem Statin vom Gesamtrisikoprofil des Patienten abhängig gemacht werden sollte und dass weitere Studien sich dieses Problems widmen müssen. Die erste und wahrscheinlich auch einzige Studie zur Überprüfung des Konzepts der Lipidsenkung mittels Statinen bei Patienten mit CHI (CORONA: *CO*ntrolled *RO*suvastatin *Mu*lti*N*ational Study in Heart Failure: A randomised, double-blind, placebo controlled phase III study with rosuvastatin in subjects with heart failure) konnte die Erwartungen nicht bestätigen.⁵² Rosuvastatin konnte den kombinierten primären Endpunkt bestehend aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Apoplex nicht signifikant beeinflussen ($p=0,12$). Neben der Betrachtung der geschilderten Ergebnisse aus Sicht der Endotoxin-Lipoprotein-Hypothese wird zunehmend auch der Begriff der „Reverse Epidemiology“ diskutiert.⁵³ Dieses provokative Konzept bricht mit dem alten Paradigma der klassischen Risikofaktoren und postuliert, dass bei chronischen Erkrankungen mit metabolischer Aktivität diese traditionellen Risikofaktoren keine prognostische Rolle im bekannten Sinn spielen sondern vielmehr durch Umkehr ihrer Bedeutung die Prognose bestimmen.

3.3 Traditionelle Paradigmen und innovative Konzepte – Diuretika

Diuretika werden zur symptomatischen Behandlung der dekompensierten Herzinsuffizienz benutzt, besonders bei Patienten mit Flüssigkeitsüberlastung und pulmonaler Stauung oder peripheren Ödemen.¹⁷ Klinische Erfahrung und kleinere

Studien haben dieses Vorgehen in Akutsituationen immer wieder bestätigt,^{54,55} aber in Bezug auf die langfristige, chronische Therapie und bezüglich harten Endpunkten wie Morbidität und Letalität gibt es keine kontrollierten, randomisierten, Placebo kontrollierten Studien.⁵⁶ Unter diesem Aspekt wird allgemein akzeptiert, dass Diuretika auch bei stabilen Patienten langfristig gegeben werden, um das Auftreten von Flüssigkeitsansammlungen im Gewebe zu verhindern.¹⁷ Diese Empfehlung wird als Expertenmeinung unter dem Evidenzgrad C eingestuft und durch uns und andere Gruppen bezweifelt.^{57,58}

Unter Einbeziehung jüngster Literaturquellen unter dem Stichwort „Diuretikatherapie & Herzinsuffizienz“ wird man nach kurzer Zeit feststellen, dass es nur wenige Untersuchungen mit dieser Fragestellung gibt. Die meisten stammen aus den 80er Jahren, beinhalteten nur wenige Patienten, kurze Beobachtungszeiträume und benutzten eine aus heutiger Sicht nicht unkritische Methodik.⁵⁶ Das Interessanteste aber ist die Tatsache, dass alle heutigen Medikamente mit nachweisbarer Reduktion der Morbidität und Letalität damals nicht routinemäßig zur Verfügung standen, sondern die Diuretika in der Regel die einzige symptomatisch wirksame Option darstellten. Auch heute können Symptome der Flüssigkeitsdysbalance wie Luftnot und Ödeme mit Diuretika recht schnell und effizient bekämpft werden. Über kurze Zeiträume gegeben, verbessern Diuretika das allgemeine Wohlbefinden.⁵⁶ Nach Restabilisierung und Etablierung eines bilanzierten Flüssigkeitshaushaltes werden Diuretika jedoch meistens nicht in ihrer Dosis reduziert und über lange Zeiträume unverändert weitergegeben. Das führt nach anfänglich positiven Effekten zu möglicherweise problematischen Veränderungen des Plasmavolumens mit Einschränkung der Nierenfunktion und des Salzhaushaltes.^{58,59} In einem experimentellem Modell der Herzinsuffizienz konnte gezeigt werden, dass Furosemid zu negativen Effekten führt.⁶⁰ Springer und Mitarbeiter⁶¹ konnten zeigen, dass die Diuretikabehandlung von Ratten mit experimentell erzeugter Herzinsuffizienz zu einem exzessiven Anstieg der Letalität führt, welche durch die Gabe eines Blockers des RAAS verhindert werden konnte.

In Bezug auf Letalitätsdaten mit Diuretika gibt es beim Menschen nur drei kleinere, Placebo kontrollierte Studien von fraglicher Qualität, die in einer Metaanalyse auf 15 Todesfälle bei insgesamt 221 Studienteilnehmern kommen.⁵⁶ Diese Studien wurden in der Zeit von 1977 – 1986 durchgeführt. In diesen Jahren war das Verständnis zur

Herzinsuffizienz weit entfernt von einer aus heutiger Sicht pathophysiologisch begründbaren Definition, die Studien waren nicht standardisiert und es fehlte ihnen an methodologischer Qualität und statistischer Untermauerung.⁵⁶ In retrospektiven Analysen großer randomisierter, Placebo kontrollierter Interventionsstudien bei der CHI zeigte sich ein konsistenter, das Überleben negativ beeinflussender Effekt der Diuretika bei Patienten mit dieser Erkrankung.^{62,63} Selbst nach Stratifizierung für die Schwere der Herzinsuffizienz und andere Einflussfaktoren konnte dieser prognostisch ungünstige Effekt nicht eliminiert werden.⁶⁴

Während des letzten Jahrhunderts wurde die CHI immer als ein Zustand mit Volumenüberladung beschrieben, bei dem das Herz als einfache Pumpe nicht mehr in der Lage war, die übermäßig im Körper angesammelte Flüssigkeit auszusecheiden. Diuretika waren die einzig verfügbaren Medikamente zur symptomatischen Entlastung des Patienten. Heute wissen wir, dass verschiedene neurohumorale Stoffwechselwege pathologisch aktiviert sind und dass deren Blockade nicht nur das Allgemeinbefinden der Patienten verbessert, sondern gleichzeitig auch Morbidität und Letalität.¹⁷ Damit ist es möglich, den Circulus vitiosus aus gestörter kardialer Pumpleistung, niedriger Organperfusion mit verringerter Urinproduktion und hohen peripheren Widerständen zu durchbrechen und damit die Balance zwischen eingeschränkter Herzleistung und reduziertem Angebot in der Peripherie neu zu balancieren. Wir wissen heute, dass die Entstehung von Ödemen von jeder Art der Ansammlung von Flüssigkeit im Interstitium ausgeht. Deshalb kann jeder Faktor, der zu einer Erhöhung des interstitiellen Permeabilitätsdrucks führt – mit Ansammlung von interstitieller Flüssigkeit, das Auftreten von Ödemen beeinflussen – auch ohne eingeschränkte Herzleistung. Im Prinzip gibt es drei grundsätzliche Probleme, die eine Flüssigkeitsretention verursachen können: ein erhöhter Kapillardruck, ein reduzierter kolloidosmotischer Druck und die lymphatische Obstruktion. Alle drei Faktoren bilden zusammen ein Sicherheitspaket gegen das Auftreten peripherer Ödeme, mit einem summativen Gegendruck von ca. 17 mmHg (respektive 7, 6 und 4 mmHg). Das heißt, der kapillare Druck muss erst um mehr als 17 mmHg über die Norm ansteigen (auf ca. 34 mmHg), um die Induktion von Ödemen zu ermöglichen. Durch die Blockade der neurohumoralen Aktivität mit den uns heute zur Verfügung stehenden Medikamenten wird in allererster Linie nicht der Herzmuskel gekräftigt, sondern die periphere Maldadaptation (mit Vasokonstriktion) reduziert. Damit wird die Peripherie der verminderten Herzleistung angepasst, was in

einer deutlichen Verbesserung der Morbidität und Letalität mündet. Auf diesen pathophysiologischen Überlegungen basierend haben wir unsere Hypothese entwickelt, dass bei stabilen Patienten mit Herzinsuffizienz eine langfristige Therapie möglicherweise ohne chronische Diuretikagabe möglich ist. Um diese Hypothese zu testen, wurde im Studienprogramm „Klinische Studien“ des BMBF und der DFG die erste multizentrische, randomisierte, prospektive, Placebo kontrollierte Interventionsstudie zum Stellenwert der Diuretika unter optimaler Basistherapie bei Patienten mit stabiler CHI durch unsere Studiengruppe eingereicht.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Erhöhte Zytokinkonzentrationen werden bei zahlreichen Herzerkrankungen gefunden und sind Ausdruck einer generalisierten Immunaktivierung, der eine prognostische Bedeutung zugeschrieben wird. Besonders gut belegt ist die stadienabhängige Erhöhung der Blutkonzentration von TNF und IL-6 bei CHI.²¹ Die Quelle der Zytokinfreisetzung in der Herzinsuffizienz, mögliche Triggermechanismen und potenzielle Therapiestrategien werden intensiv beforscht: Neben der Hypothese einer intestinalen Translokation von Endotoxin gelten oxidativer Stress, die neurohumorale Dysbalance mit erhöhtem Sympathikotonus sowie ein „Overspill“ von Zytokinen aus dem insuffizienten Herzen in die Blutbahn als mögliche Ursachen der erhöhten Zytokinkonzentrationen.^{28,29,50} Es ist experimentell gesichert, dass TNF am Herzen kardiodepressiv wirkt und extrakardial katabole Stoffwechselwirkungen zeigt. Analog der septischen Kardiomyopathie im Rahmen eines Multi-Organ-Dysfunktions-Syndroms bei systemischen Entzündungsprozessen wie der Sepsis könnte dem TNF und sekundären Zytokinen auch eine pathogenetische Bedeutung bei der Entstehung und Verschlechterung der CHI zukommen. Erste Studien zur Behandlung der CHI mit spezifischen anti-TNF-Strategien schlugen jedoch aus vielerlei Gründen fehl.^{35,36} Gegenwärtig wird die immunmodulierende Therapie, welche die immunologische Balance in ihrer Gesamtheit wieder herstellen soll, der konkreten Blockade eines Moleküls vorgezogen.^{33,65} Trotz erster Fehlschläge bleibt die Immunologie im Fokus der Pathophysiologie der CHI.²¹

Herzerkrankungen – vor allem die koronare Herzkrankheit und die CHI – zählen zu den häufigsten und durch ihre lange Behandlungsdauer zu den kostenintensivsten Erkrankungen in westlichen Ländern.^{7,17} Der Atherosklerose als Hauptursache der koronaren Herzkrankheit und damit auch maßgeblich der Herzinsuffizienz liegt ein multifaktorielles Geschehen zu Grunde, wobei inflammatorische Komponenten dieser pathologischen Prozesse zunehmend Aufmerksamkeit geschenkt wird.^{16,66} Über Jahrzehnte hinweg ist die Atheroskleroseentwicklung hauptsächlich als Akkumulation von Lipiden in der Gefäßwand betrachtet worden, bei der hohe Plasmakonzentrationen von Gesamtcholesterol und besonders von LDL-Cholesterol als prinzipielle Risikofaktoren eine entscheidende Rolle spielten.⁶⁶ Änderungen im Lebensstil und die

gezielte pharmakologische Reduktion erhöhter Cholesterolvereine haben jedoch kardiovaskuläre Erkrankungen nicht von ihrer Spitzenposition als Todesursache in Deutschland, Europa, Asien und den USA verdrängt. Es ist mittlerweile auch anerkannt, dass die klassischen Risikofaktoren nur ca. 50 – 60% der Variabilität des absoluten atherosklerotischen Ereignisrisikos vorhersagen können. Trotz widersprüchlicher Daten wurden die Erwartungen in eine Statintherapie bei CHI hochgesetzt.⁴⁸ Mit Veröffentlichung der Ergebnisse der CORONA-Studie im letzten Jahr wurden auch diese enttäuscht.⁵² Die therapeutische Senkung des Cholesterolvereines durch die Administration von Rosuvastatin bei Patienten mit CHI zeigte keinen Benefit in Bezug auf die Letalität – sowohl hinsichtlich der Gesamtletalität als auch der kardiovaskulären Letalität fanden sich keinerlei Unterschiede zwischen der Verum- und der Placebogruppe.⁵² Als einziger Vorteil der Statintherapie bei CHI konnte gezeigt werden, dass die Hospitalisierungsrate sinkt.⁵² Methodologisch und pathophysiologisch gibt es bei dieser Studie substantielle Mängel im Design und der Umsetzung bezogen auf die primäre Fragestellung. Entgegen den Erwartungen der überwiegenden Mehrheit der Spezialisten für Herzinsuffizienz kann die Frage nach der klinischen Bedeutung und Notwendigkeit einer Statintherapie bis heute nicht klar formuliert werden. Im Gegenteil, nach CORONA stehen mindestens vier neue wichtige Fragen zur Diskussion: 1) Wirkt das Konzept der Statintherapie bei CHI nicht wegen der verwendeten Substanz (Wirkstoff- oder Klasseneffekt)? 2) War es ein Dosis abhängiger Effekt, der mit einem milderem Statin hätte vermieden werden können? 3) Funktioniert die Statintherapie bei CHI nicht wegen der unterschiedlichen Art zu sterben? 4) War das Design der Studie mangelhaft? Auf keine der Fragen gibt es eine Evidenz basierte Antwort.

Neben den offenen Fragen zur Immunaktivierung bei CHI und dem therapeutischen Stellenwert der Statintherapie bei diesem Krankheitsbild finden sich weitere unbeantwortete Therapiefragen in den Leitlinien zur CHI.¹⁷ Unter Berücksichtigung der Behandlungsziele der CHI, nämlich Senkung der Sterblichkeit, Senkung der Hospitalisationsrate, Hemmung der Progression, Beschwerdebesserung und günstige Beeinflussung bzw. Verminderung nachteiliger Effekte einer möglichen Komorbidität findet sich ein nur kurzer Abschnitt zum Stellenwert der Diuretika in den Leitlinien.¹⁷ Diuretika führen bei Patienten mit Flüssigkeitsretention zu einer schnellen symptomatischen Besserung mit Abnahme der pulmonalen Stauung.¹⁷ Bei einer milden bis mittleren Flüssigkeitseinlagerung können Thiazide mit Erfolg eingesetzt werden.

Bei schwerer CHI oder eingeschränkter Nierenfunktion ist die Gabe von Schleifendiuretika erforderlich. Patienten mit schwerer CHI benötigen häufig erhöhte Dosen von Schleifendiuretika. Dies kann auf einer Verschlechterung der Nierenfunktion, einer verminderten gastrointestinalen Absorption oder einer erhöhten Natriumresorption im proximalen Tubulus mit vermindertem Substratangebot in der Henle-Schleife beruhen. Aufgrund der sehr variablen Resorptionsrate von Furosemid kann besonders bei Patienten mit schwerster Herzinsuffizienz die Therapie mit Schleifendiuretika, die eine stabilere, fast vollständige Resorption haben, wie Torasemid, günstiger sein.^{54,55} Bei therapieresistenten Ödemen hat sich die Kombinationstherapie von einem Schleifendiuretikum mit einem Thiazid durch eine sequenzielle Nephronblockade als effektiv erwiesen. Die Thiaziddiuretikatherapie im Rahmen dieser sequenziellen Nephronblockade ist auch bei einer glomerulären Filtrationsrate < 30 ml/min wirksam, bedarf jedoch einer besonders engmaschigen Kontrolle durch einen in dieser Therapie erfahrenen Arzt. Neben diesen sehr praktischen und symptomorientierten Empfehlungen finden sich zur prognostischen Bedeutung der Diuretika keine konkreten Angaben.¹⁷ Der Grund dafür ist einfach: es gibt nicht eine einzige randomisierte, Placebo kontrollierte Therapiestudie zur Langzeittherapie und deren Einfluss auf Morbidität und Letalität.^{57,58} Um diese Lücke zu schließen, haben wir im Ausschreibungsprogramm für „Klinische Studien“ der DFG und des BMBF eine große, multizentrische, randomisierte und Placebo kontrollierte Studie konzipiert, die einen Teil der offenen Punkte beantworten soll. Die Studie DIURETICS-HF (Diuretics Evaluation Trial in Chronic Systolic Heart Failure) befindet sich nach zwei finanziellen und inhaltlichen Revisionen innerhalb des letzten Jahres zur finalen Begutachtung beim BMBF. Mit einem Gesamtvolumen von 5 Millionen Euro ist sie die größte akademisch initiierte Therapiestudie in der Kardiologie in Deutschland und wird, eine Bewilligung vorausgesetzt, uns lang erwartete Ergebnisse bringen und damit die Evidenz in den Leitlinien konkretisieren. Aber auch hier kann nicht erwartet werden, dass eine einzige Studie alle Fragen beantwortet.

5 Literaturverzeichnis

- 1 American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2006 Update. Dallas, Tex: American Heart Association 2006.
- 2 Rich MW. Management of heart failure in the elderly. *Heart Fail Rev* 2002;7:89-97.
- 3 Koelling TM, Chen RS, Lubwama RN et al. The expanding national burden of heart failure in the United States: the influence of heart failure in women. *Am Heart J* 2004;147:74-8.
- 4 Levy D, Kenchaiah S, Larson MG et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1397-402.
- 5 Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA et al. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. Results of the CHARM low left ventricular ejection fraction trials. *Circulation* 2004;110:2618-26.
- 6 Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM et al. Association between performance measures and clinical outcomes for patients hospitalised with heart failure. *JAMA* 2007;297:61-70.
- 7 Fact Sheet Herzinsuffizienz 2008.
<http://www.knhi.de/html/Publikationen/publikationen.htm>
- 8 Fischer M, Baessler A, Holmer SR et al. Epidemiologie der linksventrikulären Dysfunktion in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands. Echokardiographische Untersuchungen einer großen Bevölkerungsstichprobe. *Z Kardiol* 2003;92:294-302.

- 9 Störk S, Angermann CE. Das Interdisziplinäre Netzwerk Herzinsuffizienz. Versorgungsforschung und Krankheitsmanagement. Gesundheit und Gesellschaft Wissenschaft 2007;7:14-22.
- 10 www.gbe-bund.de
- 11 Piepoli M, Clark AL, Volterani M, et al. Contribution of muscle afferents to the haemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1996;93:940-52.
- 12 Chua TP, Clark AL, Amadi AA, Coats AJS. Relation between chemosensitivity and the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:650-7.
- 13 Coats AJS. Syndrome of chronic heart failure: origin of symptoms. In: Poole-Wilson PA, Colucci WS, Massie BM, Chatterjee K, Coats AJS – Heart Failure. New York: Churchill Livingstone Inc. 1997; 297-310.
- 14 www.knhi.de
- 15 Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2101-13.
- 16 Jessup M, Brozena S. Heart Failure. *New Eng J Med* 2003;348:2007-18.
- 17 Hoppe UC, Böhm M, Dietz R et al. Leitlinie zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 2005;94:488-509.
- 18 Rauchhaus M, Doehner W, Anker SD. Heart failure therapy: testosterone replacement and its implications. *Eur Heart J* 2006;27:10-2.

- 19 McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA et al. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource utilization among congestive heart failure (REACH) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:60-9.
- 20 Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002;106:3068-72.
- 21 El-Menyar AA. Cytokines and myocardial dysfunction: state of the art. *J Card Fail* 2008;14:61-74.
- 22 Genth-Zotz S, von Haehling S, Bolger AP et al. Pathophysiologic quantities of endotoxin-induced tumor necrosis factor-alpha release in whole blood from patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2002;90:1226-30.
- 23 Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A et al. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:391-8.
- 24 Matsumori A, Yamada T, Suzuki H et al. Increased circulating cytokines in patient with myocarditis and cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994;72:561-6.
- 25 Levine B, Kalman J, Mayer L et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:236-41.
- 26 Ferrari R, Bachetti T, Confortini R et al. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation* 1995;92:1479-86.
- 27 Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP et al. Cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:3060-7.

- 28 Mann DL, Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. *Circ Res* 2002;9:988-98.
- 29 Seta Y, Shan K, Bozkurt B et al. Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis. *J Card Fail* 1996;2:243-9.
- 30 Long CS. The role of interleukin-1 in the failing heart. *Heart Fail Rev* 2001;6:81-94.
- 31 Grabellus F, Levkau B, Sokoll A et al. Reversible activation of nuclear factor-kappaB in human end-stage heart failure after left ventricular mechanical support. *Cardiovasc Res* 2002;53:124-30.
- 32 Bolger AP, Sharma R, von Haehling S et al. Effect of interleukin-10 on the production of tumor necrosis factor-alpha by peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2002;90:384-9.
- 33 Gullestad L, Aass H, Fjeld JG et al. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2001;103:220-225.
- 34 Deswal A, Bozkurt B, Seta Y et al. Safety and efficacy of a soluble P75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, etanercept) in patients with advanced heart failure. *Circulation* 1999;99:3224-6.
- 35 Anker SD, Coats AJ. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL AND ATTACH. *Int J Cardiol* 2002;86:123-30.
- 36 Chung ES, Packer M, Lo KH et al. Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the

- anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107:3133-40.
- 37 Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
- 38 Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998;97:1453-60.
- 39 Hunink MG, Goldman L, Tosteson AN et al. The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980-1990. The effect of secular trends in risk factors and treatment. *JAMA* 1997;277:535-42.
- 40 Vredevoe DL, Woo MA, Doering LV et al. Skin test anergy in advanced heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;82:323-8.
- 41 Richartz BM, Radovancevic B, Frazier OH et al. Low serum cholesterol levels predict high perioperative mortality in patients supported by a left-ventricular assist system. *Cardiology* 1998;89:184-8.
- 42 Windler E, Ewers-Grabow U, Thiery J et al. The prognostic value of hypocholesterolemia in hospitalized patients. *Clin Investig* 1994;72:939-43.
- 43 Obialo CI, Okonofua EC, Nzerue MC et al. Role of hypoalbuminemia and hypocholesterolemia as copredictors of mortality in acute renal failure. *Kidney Int* 1999;56:1058-63.
- 44 Fraunberger P, Pilz G, Cremer P, Werdan K, Walli AK. Association of serum tumor necrosis factor levels with decrease of cholesterol during septic shock. *Shock* 1998;10:359-63.

- 45 Schatz IJ, Masaki K, Yano K et al. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet* 2001;358:351-5.
- 46 Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1933-40.
- 47 Anker SD, Clark AL, Winkler R et al. Statin use and survival in patients with chronic heart failure--results from two observational studies with 5200 patients. *Int J Cardiol.* 2006;112:234-42.
- 48 Rauchhaus M, Coats AJS, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet* 2000;356:930-3.
- 49 Sandek A, Rauchhaus M, Anker SD, von Haehling S. The emerging role of the gut in chronic heart failure. *Curr Opin Clin Nutr* 2008; im Druck.
- 50 Rauchhaus M, Müller-Werdan U. Zytokine bei Herzerkrankungen. *Internist* 2001;42:75-84.
- 51 Witte KK, Clark AL. Micronutrients and their supplementation in chronic cardiac failure. An update beyond theoretical perspectives. *Heart Fail Rev* 2006;11:65-74.
- 52 Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357:2248-61.
- 53 Horwich TB, Fonarow GC. Reverse epidemiology beyond dialysis patients: chronic heart failure, geriatrics, rheumatoid arthritis, COPD, and AIDS. *Semin Dial* 2007;20:549-53.

- 54 Cosin J, Diez J. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:507–13.
- 55 Murray MD, Deer MM, Ferguson JA et al. Open-label randomized trial of torasemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med* 2001;111:513–20.
- 56 Faris R, Flather MD, Purcell H et al. Diuretics for heart failure. *Cochr Datab Syst Rev* 2006;25:CD003838.
- 57 Vaz Perez A, Anker SD, Dietz R, Rauchhaus M. Are diuretics overused in the treatment of chronic heart failure. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:238-9.
- 58 Weber KT. Furosemide in the long-term management of heart failure. The good, the bad, and the uncertain. *J Am Coll Cardiol* 2004;1308-10.
- 59 Ahmed A, Husain A, Love TE et al. Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. *Eur Heart J* 2006;27:1431-9.
- 60 McCurley JM, Hanlon SU, Wei SK et al. Furosemide and the progression of left ventricular dysfunction in experimental heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1301-7.
- 61 Springer J, Strassburg S, Palus S, Frusemide and mortality in a rat model of chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;6(Supp.1):139.
- 62 Domanski M, Norman J, Pitt B et al. Studies of Left Ventricular Dysfunction. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:705-8.

- 63 Domanski M, Tian X, Haigney M et al. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in DIG study. *J Card Fail* 2006;12:327-35.
- 64 Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart fail-ure. *Am J Cardiol* 2006;97:1759-64.
- 65 Torre-Amione G, Anker SD, Bourge RC. Results of a non-specific immunomodulation therapy in chronic heart failure (ACCLAIM trial): a placebo controlled randomised trial. *Lancet* 2008;371:228-36.
- 66 Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.

Danksagung

Herrn Professor Rainer Dietz gilt mein besonderer Dank. Er hat mir die Ausarbeitung der Habilitation an seiner Klinik ermöglicht und mich über die gesamte Zeit der letzten fünf Jahre tatkräftig unterstützt sowie bei vielen Fragestellungen die richtigen Empfehlungen gegeben. Basierend auf seiner Erfahrung und den technischen sowie personellen Voraussetzungen in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie wurde diese Schrift – begleitend zur klinischen Ausbildung – überhaupt möglich.

Ich möchte mich voller Anerkennung bei Herrn Professor Stefan D. Anker für seinen Rat, seine Hilfe und langjährige Unterstützung bedanken. Herr Anker legte den konzeptionellen Grundstein für die Mehrzahl der durchgeführten Arbeiten. Angeregt durch die wiederholten Diskussionen und intensive Zusammenarbeit entwickelten sich weiterführende Ideen und Konzepte, welche die Grundlage für neue Projekte liefern.

Für die Möglichkeit, in den Jahren von 1997 bis 2000 in die klinische, patientennahe Forschung zur Herzinsuffizienz intensiv einsteigen und ausführliche Erfahrungen am Royal Brompton Hospital in London machen zu dürfen, möchte ich mich bei den Herren Profes. Andrew J. S. Coats und Philip Poole-Wilson ganz herzlich bedanken. Beide unterstützten zu jeder Zeit die Progression meiner wissenschaftlichen Laufbahn und ebneten mir den Weg in die klinische, patientennahe Forschung.

Für seine persönliche Unterstützung in den Jahren 2000 bis 2003 möchte ich Herrn Professor Karl Werdan von der Martin-Luther-Universität in Halle ausdrücklich danken.

Während ich an dieser Schrift arbeitete, wurde ich durch zahlreiche Anregungen von Freunden und Kollegen bereichert. Ich möchte Herrn Privatdozenten Hendrik B. Schmidt aus der Klinik für Innere Medizin III / Kardiologie der Martin-Luther-Universität in Halle ganz herzlich für seine kontinuierliche Bestärkung und Freundschaft danken. Ein spezieller Dank gilt Herrn Dr. Wolfram Döhner für seine wertvollen Hinweise, kritischen Anmerkungen und seine tatkräftige Unterstützung zu

jeder Zeit. Ohne die außerordentliche Hilfe von Herrn Dr. Stephan von Haehling wären einige Projekte nicht so erfolgreich gewesen.

Den Mitstreitern und Mitstreiterinnen des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz, ganz besonders Herrn Ass. jur. Hans-Peter Wabro, Frau Anja Winkler und Frau Kerstin Kühn möchte ich für die tägliche Unterstützung und ausgezeichnete Zusammenarbeit danken. Ich danke den Kollegen und Kolleginnen der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie für Ihr kollegiales Verhalten in schwierigen Arbeitsphasen und bei zeitlichen Engpässen.

Ein spezieller Dank gilt auch den Doktoranden und Stipendiaten der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie sowie des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz für ihre Geduld und fleißige Mitarbeit im Rahmen verschiedener Projekte.

Eine Habilitationsschrift wie diese wäre ohne die freiwillige Mitarbeit von Probanden und Patienten unmöglich. Deshalb bedanke ich mich bei allen Kontrollpersonen und im Besonderen bei allen Patienten für die Einwilligung in die Studien, für die gute Zusammenarbeit, ihre Geduld und ihr Verständnis.

Für ihre langjährige ausdauernde Geduld, tatkräftige Unterstützung und ihr liebenswertes Verständnis danke ich ganz besonders tief und herzlich meiner Frau und meinem beiden Söhnen, die mich sehr oft vermissten, aber trotzdem immer wieder auf meinem Weg bestätigten.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

27. August 2008

.....
Datum

.....
Unterschrift