



# Adrenalin – Freund oder Feind des Herzens?

**Auch tradierte Therapiekonzepte müssen im aktuellen Kontext überprüft werden: Im kardiogenen Schock sollte Adrenalin nicht Mittel der ersten Wahl sein, hier scheint Noradrenalin als Vasopressor deutliche Vorteile zu haben.**

Aktuelle Studien hinterfragen den Nutzen von Adrenalin bei kardiovaskulären Notfallpatienten. Adrenalin ist seit über 100 Jahren als Arzneimittel in Verwendung und vor exakt 100 Jahren erfolgte im Jahr 1919 durch Reinhard von den Velden die erste intrakardiale Adrenalininjektion. Trotz dieser langen Tradition wurde die Bedeutung von Adrenalin in der Akutmedizin erst kürzlich in randomisierten Studien untersucht. Adrenalin, hauptsächlich im Mark der Nebennieren gebildet, wirkt über  $\alpha$ 1-Adrenozeptoren als potenter Vasokonstriktor kleiner Gefäße vor allem in Haut, Schleimhäuten, Nieren, intraabdominell und auch venös.

Gleichzeitig erfolgt aber bei niedrigen Dosen über  $\beta$ 2-Rezeptoren eine Vasodilatation im Bereich der Koronarien und der Skelettmuskulatur. Dieser Effekt wird aber bei höheren Dosen durch die dann überwiegend durch  $\alpha$ -Rezeptoren vermittelte Wirkung aufgehoben. Kardial bewirkt Adrenalin über die Stimulation von  $\beta$ 1-Rezeptoren positiv inotrop, chronotrop, dromotrop und bathmotrop (Tab. 1). Physiologische Adrenalinkonzentrationen im Blut sind unter 100 ng/l und können in Stresssituationen um das 50-Fache steigen. Die im Rahmen einer kardiopulmonalen Reanimation verabreichte Dosierung kann die Normkonzentration um das 1.000-Fache erhöhen.

## Kardiopulmonale Reanimation

Die aktuellen Leitlinien des European Resuscitation Council aus dem Jahr 2015 sehen eine Gabe von 1 mg Adrenalin alle 3 bis 5 Minuten im Rahmen einer Reanimation vor [1].

Diese Vorgabe stammt noch aus den 1960er-Jahren, als in Tierversuchen an Hunden zur kardiopulmonalen Reanimation die 1-mg-Dosis als Standard festgelegt wurde. Beim Menschen konnte die Wirkung von Adrenalin mit Steigerung des koronaren Perfusionsdrucks unter prolongierter Reanimation bestätigt werden [2]. Über die Jahrzehnte hat sich die Empfehlung zur Adrenalin-gabe ohne direkte Bestätigung im Rahmen großer randomisierter Studien in den Leitlinien gehalten. Trotz widersprüchlicher Ergebnisse in großen Registerstudien und Metaanalysen kleinerer randomisierter Studien [3, 4] findet sich die Empfehlung weiterhin, wie oben beschrieben, in den aktuellen Leitlinien.

Kürzlich wurden die Ergebnisse der lange erwarteten PARAMEDIC 2-Studie im New England Journal of Medicine publiziert [5]. Diese doppelt verblindete und randomisierte Studie untersuchte bei 8.014 Patienten mit Herzstillstand außerhalb des Krankenhauses die Wirkung von Adrenalin auf das Überleben nach 30 Tagen. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem das Überleben bis zur Krankenhausaufnahme, die Dauer von Intensiv- und Krankenhausaufenthalt sowie die Überlebensrate bei Krankenhausaufnahme bzw. nach 3 Monaten einerseits als Gesamtüberleben andererseits Überleben mit zusätzlichem gutem neurologischen Status (definiert als eine Punktzahl von 3 oder weniger in der modifizierten Rankin-Skala). Die Studie wurde vor allem in Großbritannien durchgeführt und alle erwachsenen Patienten mit andauerndem Herz-Kreislaufstillstand, die durch ein in die Studie involviertes Notfallteam behandelt wurden, konnten eingeschlossen werden.

## Nicht schockbare Herzrhythmen

Die meisten dieser Patienten (78%) wiesen nicht schockbare Herzrhythmen, in erster Linie eine Asystolie, auf. Dies ist konträr gegenüber anderen Studien wie dem Target Temperature (TTM) Trial, in der 80% der Patienten einen schockbaren Rhythmus hatten, dürfte aber eher der alltäglich im deutschen Notarztsystem erlebten Situation entsprechen. Dies erklärt partiell das deutlich niedrigere Überleben von 2,8% nach 30 Tagen im Vergleich zur TTM-Studie.

Insgesamt zeigte sich im primären Endpunkt 30-Tages-Überleben ein signifikanter Vorteil für die Patienten in der Adrenalingruppe (3,2 vs. 2,4%; Odds Ratio [OR]: 1,39 [1,06–1,82];  $p = 0,02$ ). Dieser Unterschied blieb auch nach 3 Monaten signifikant bestehen (3,0 vs. 2,2%; OR: 1,41 [95%-Konfidenzintervall, KI: 1,07–1,87]). Die Rate an Patienten mit einem guten neurologischen Überleben war allerdings nach 3 Monaten nicht signifikant verbessert (2,1 vs. 1,6%; OR: 1,31 [95%-KI: 0,94–1,82]) aufgrund einer signifikant höheren Rate an Patienten mit schweren neurologischen Einschränkungen in der Adrenalingruppe (31 vs. 17,8% der den Krankenhausaufenthalt überlebenden Studienteilnehmer).

Wie diese Ergebnisse in den neuen für 2020 geplanten Leitlinien interpretiert werden und welche Ver-

» ABB. 1



» TABELLE 1

## Adrenalineffekt auf Organe und Rezeptoren ( $\alpha + \beta$ )

alpha 1	+++
alpha 2	+++
beta 1	++
beta 2	+++
Niere	+/-
Gehirn	+
Herz	+
Splanchnikus	+/-
Muskel	+/0
Haut	-

Wiederbelebungsversuche: Wann kardiale Notfälle Adrenalin benötigen, ist umstritten.

© imagebroker/Interfoto

änderungen dadurch in den Empfehlungen zum Reanimationsalgorithmus entstehen, bleibt abzuwarten. Eine klare Aussage lassen die Daten leider nicht zu, da aufgrund der Diskrepanz zwischen Gesamt- und neurologisch gutem Überleben eine Interpretation schwierig ist. Wenn man den kleinen nicht signifikanten numerischen Unterschied bezüglich des neurologisch guten Überlebens nach 3 Monaten heranzieht und diese Zahlen hypothesengenerierend verwendet, wären etwas über 10.500 Patienten in einer Studie notwendig, um eine ausreichende Aussagekraft zu diesem Punkt tätigen zu können.

## Kardiogener Schock

Etwas eindeutiger, wenngleich mit deutlich geringeren Patientenzahlen belegt, ist die Datenlage im kardiogenen Schock. Im Gegensatz zur kardiopulmonalen Reanimation erfolgt im kardiogenen Schock die Verabreichung von Katecholaminen idealerweise kontinuierlich mittels Perfusor und nicht als Bolusgabe. Aktuell sind die mit am häufigsten benutzten Vasopressoren Adrenalin und Noradrenalin [6]. In den vorliegenden Registerdaten zeigte sich durchgehend, dass mit Adrenalin behandelte Patien-

ten im kardiogenen Schock eine höhere Mortalität haben. Diese Ergebnisse aus Registerstudien sind aber möglicherweise durch die Tatsache beeinflusst, dass Patienten mit Adrenalinbehandlung deutlich kränker waren und schwerere Schocks hatten [7].

Eine aktuelle relativ kleine Studie im kardiogenen Schock untersuchte erstmals multizentrisch, randomisiert und verblindet die Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin [8]. Ursprünglich waren insgesamt 80 Patienten geplant, die Studie wurde jedoch aufgrund einer erhöhten Rate von therapierefraktären Schocks, dem primären Sicherheitsendpunkt, in der Adrenalingruppe (37 vs. 7%) vorzeitig nach dem Einschluss von 57 Patienten abgebrochen.

Der primäre Endpunkt, Entwicklung des Herzindex während der ersten 72 Stunden, war zwischen beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Lediglich in den ersten Stunden zeigte sich passager ein höherer Herzindex bedingt durch eine höhere Herzfrequenz in der Adrenalingruppe. Darüber war die Gabe von Adrenalin hochsignifikant mit einer metabolischen Azidose und höheren arteriellen Laktatspiegeln assoziiert. In Zusammenschau der aktuell vorliegenden Daten im kardiogenen Schock auch ohne große randomisierte Studie sollte die Gabe von Adrenalin eher vermieden werden. Auf jeden Fall ist hier Adrenalin nicht Mittel der ersten Wahl als Vasopressor.

## Alte Therapiekonzepte prüfen

**Fazit:** Adrenalin als kardiovaskuläres Notfallmedikament eine jahrzehntelange Tradition. Es zeigt

sich aber, dass auch über eine lange Zeit tradierte Therapiekonzepte einer klinischen Prüfung im aktuellen medizinischen Kontext unterzogen werden müssen. Adrenalin sollte im kardiogenen Schock nicht das Mittel der ersten Wahl sein, hier scheint Noradrenalin als Vasopressor ein deutlich besseres Wirk- und Nebenwirkungsprofil zu haben.

Für die kardiopulmonale Reanimation bleibt die Lage unklarer, da sich in der bis dato größten randomisierten Studie in dieser Patientenpopulation zwar ein genereller Überlebensvorteil jedoch kein Vorteil bezüglich eines guten neurologischen Überlebens ergab. Da hier aber keine eindeutigen negativen Effekte gesehen wurden, sollte die aktuelle Praxis bis zur Interpretation der Datenlage in den 2020 zu erwartenden neuen Reanimationsleitlinien beibehalten werden. ■

» Dr. med. Georg Fürnau,  
Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK) und  
Universitäres Herzzentrum Lübeck,  
Medizinische Klinik II  
(Kardiologie, Angiologie,  
Internistische Intensivmedizin),  
Ratzeburger Allee 160,  
23538 Lübeck,  
georg.fuernau@uksh.de

## Literatur:

1. Soar J et al. Resuscitation. 2015;95:100-47
2. Paradis NA et al. JAMA. 1991;265:1139-44
3. Lin S et al. Resuscitation. 2014;85:732-40
4. Hagihara A et al. JAMA. 2012;307:1161-8
5. Perkins GD et al. N Engl J Med. 2018;379:711-21
6. Tarvasmaki T et al. Crit Care. 2016;20:208
7. Leopold V et al. Intensive Care Med. 2018;44:847-56
8. Levy B et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72:173-82