

Journal für
Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**Therapie von Hypertonie, KHK
Arrhythmien, Herzinsuffizienz
-; Beta-Blocker und mehr**

Herzinsuffizienz und Beta-Blocker

Pözl G

*Journal für Kardiologie - Austrian Journal
of Cardiology 2003; 10 (Supplementum A)
17-19*

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

2012: Abo-Aktion zum Kennenlernen

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

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

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

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

Bestellung kostenloses e-Journal Abo



Herzinsuffizienz und Beta-Blocker

G. Pözl

Kurzfassung: Die Antagonisierung von langfristig aktivierten neurohumoralen Systemen ist das derzeitige Paradigma in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. In einer Reihe von experimentellen und klinischen Studien konnte gezeigt werden, daß Beta-Blocker eine Umkehr des Remodellings am linken Ventrikel, eine Reduktion von Mortalität und Krankenhausaufnahmen sowie eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit bewirken können. Zu-

dem ist diese Therapie mit relevanten Kosteneinsparungen verbunden. Therapiebeginn und Dosistitration bedürfen allerdings einer speziellen Überwachung.

Abstract: Beta-Blockers in Congestive Heart Failure. Antagonism of chronic activated neurohumoral systems is the paradigm by which congestive heart failure is currently treated. It has been demonstrated in a series of

experimental and clinical studies that beta-blockers successfully reverse ventricular remodelling, reduce mortality and hospitalisation for worsening heart failure and improve functional capacity. Furthermore, beta-blocker therapy is associated with substantial cost savings. However, special attention has to be paid on initiation of therapy and on dose titration. *J Kardiol* 2003; 10: (Suppl A): 17–9.

■ Einleitung

Hohe Mortalität, häufige Krankenhausaufnahmen und eingeschränkte Leistungsfähigkeit sind die Kennzeichen der chronischen Herzinsuffizienz. Ausgehend von klinischen Beobachtungen (Tachykardie, Blässe, Kaltschweißigkeit), konnte die Gruppe um E. Braunwald bereits Anfang der 1960er Jahre eine vermehrte adrenerge Aktivität bei betroffenen Patienten nachweisen [1]. In den nachfolgenden Jahrzehnten haben sich das Paradigma der neurohumoralen Aktivierung und die damit verbundene Expression von Zytokinen sowie der progrediente Umbau des linken Ventrikels (Remodelling) als pathophysiologisches Konzept für die Progression der chronischen Herzinsuffizienz etabliert. Mittlerweile konnte überzeugend gezeigt werden, daß durch neurohumorale Blockade eine Reduktion von Mortalität und Krankenhausaufnahmen sowie eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit erreicht werden können.

Die negativ inotropen Beta-Blocker galten über lange Zeit als kontraindiziert in der Behandlung der Herzinsuffizienz. Erste – erfolgreiche – Therapieversuche in Schweden vor gut 25 Jahren wurden zwar zur Kenntnis genommen, in der Folge jedoch nur zögerlich weiterverfolgt. So dauerte es bis in die späten 1990er Jahre, bis Beta-Blocker als Standardtherapie Einzug fanden in nationale und internationale Therapieleitlinien für die chronische Herzinsuffizienz.

■ Wirkmechanismen

Dem ungünstigen, negativ inotropen pharmakologischen Effekt stehen die unmittelbare Absenkung der Herzfrequenz und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs sowie die hämodynamisch günstige Verlängerung der Diastolendauer gegenüber. Für den klinisch relevanten Effekt in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz sind jedoch vor allem mittelfristig wirksame, biologische Mechanismen verantwortlich. Neben der Wiederherstellung der gestörten Signaltransduktion (z. B. der Betarezeptorsensibilität) und der Kalziumhomöostase (z. B. vermehrte Expression der Ca-ATPase am sarkoplasmatischen Retikulum – SERCA), konnten bislang auch

positive Effekte auf den kontraktilem Apparat (verminderte Expression von fetalen, muskelspezifischen Genen) und den programmierten Zelltod (Apoptose) beobachtet werden. Eine ausführliche Diskussion der komplexen molekularen Wirkmechanismen der antiadrenergen Therapie bei chronischer Herzinsuffizienz ist in einem Übersichtsartikel von M. Bristow nachzulesen [2].

Insgesamt führen die biologischen – nicht die pharmakologischen! – Therapieeffekte mittelfristig zu phänotypischen Änderungen vornehmlich am myopathischen Herzen (detaillierte Untersuchungen der Medikamentenwirkung auf die Peripherie sind bislang noch ausständig) und damit zu einer Abnahme des LV-Volumens und einer Zunahme der LV-Auswurfraction, d. h. zu einer Umkehr des Remodellingprozesses.

■ Effekt der Therapie auf Mortalität und Morbidität

Der klinische Effekt von Beta-Blockern konnte mittlerweile in einer Reihe von großangelegten, prospektiven, randomisierten Mortalitätsstudien nachgewiesen werden [3–5]. Dabei zeigte sich eine relative Mortalitätsreduktion von 34–35 % trotz Vorbehandlung mit ACE-Hemmern, deren Stellenwert in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz unumstritten ist (Tabelle 1). Der Effekt der Beta-Blocker ist somit additiv zum Effekt der etablierten ACE-Hemmer zu sehen. Die Wirksamkeit konnte bislang definitiv für drei unterschiedliche Substanzen (Metoprolol CR/XL, Bisoprolol, Carvedilol) bei Patienten mit mittelschwerer (MERIT-HF, CIBIS II) und schwerer Herzinsuffizienz (COPERNICUS) gezeigt werden. Neben der Reduktion der Gesamtmortalität war bei diesen

Tabelle 1: Reduktion von Gesamtmortalität (absolut und relativ), plötzlichem Herztod und Krankenhausaufnahmen wegen dekompensierter Herzinsuffizienz in den „großen“ Beta-Blocker-Studien

	Gesamt-mortalität		Plötzlicher Herztod %	KH-Aufnahmen wg. Herzinsuff. %
	Absolut %	Relativ %		
MERIT-HF (1999)	11–7	–34	–41	–35
CIBIS II (1999)	17–12	–34	–44	–36
COPERNICUS (2001)	19–11	–35	n. a.	–20
CAPRICORN (2001)	15–12	–23	–26	–14

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung Kardiologie, Innsbruck
Korrespondenzadresse: Dr. med. Gerhard Pözl, Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Innsbruck, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck;
E-Mail: gerhard.poelzl@uklibk.ac.at

Studien auch eine deutliche Reduktion der Krankenhausaufnahmen wegen dekompensierter Herzinsuffizienz (ca. -30 %), vor allem aber eine Abnahme der plötzlichen Herztodesfälle (ca. -40 %) zu beobachten, woraus wiederum ein antiarrhythmischer Therapieeffekt abzuleiten ist.

Bestätigung fanden die eindrucksvollen Ergebnisse der zitierten Studien in einer kürzlich publizierte Metaanalyse an insgesamt 10.135 Patienten, wo ebenfalls eine 35%ige Reduktion der Gesamtmortalität sowie eine 36%ige Abnahme der Wiederaufnahmerate wegen dekompensierter Herzinsuffizienz dokumentiert wurden [6].

■ Ischämische Kardiomyopathie

Der Anteil von Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie lag in den angeführten Studien zwischen 50 % (CIBIS II) und 67 % (COPERNICUS), so daß von einer gesicherten Wirksamkeit der Therapie auch bei dieser Ätiologie ausgegangen werden kann.

In der Sekundärprävention nach unkompliziertem Myokardinfarkt ist die Langzeittherapie mit Beta-Blockern äußerst effektiv [7]. Basierend auf der Beobachtung, daß Carvedilol dem ungünstigen Remodelling-Prozeß bei Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion nach akutem Myokardinfarkt entgegenwirkt [8], wurde die CAPRICORN-Studie konzipiert. Die mittlerweile vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß Carvedilol (wiederum „on top of“ ACE-Hemmern bei 98 % und ASS bei 86 % der Patienten) selbst bei asymptomatischen Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion (EF um 33 %) zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität (-23 %) und der nicht-fatalen Reinfarkte (-41 %) führt [9].

Geht man davon aus, daß die KHK bzw. der stattgehabte Myokardinfarkt in bis zu zwei Drittel der Patienten der Herzinsuffizienz zugrunde liegen, und daß dieser Anteil infolge des verbesserten Infarktmanagements zudem im Steigen begriffen ist, sind Beta-Blocker – neben ACE-Hemmern – auch bei dem großen Anteil an asymptomatischen Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion unverzichtbar.

Aus Subgruppenanalysen der zitierten Studien geht hervor, daß Beta-Blocker auch bei Frauen, älteren Patienten und Diabetikern mit chronischer Herzinsuffizienz wirksam sind.

Angesichts der vorliegenden Studienergebnisse – und es wurden bislang mehr Patienten in Beta-Blocker als in ACE-Hemmer-Studien untersucht – ist die Schlußfolgerung zuläs-

sig, daß prinzipiell jeder Patient mit eingeschränkter LV-Funktion von einer Therapie mit Beta-Blockern profitieren kann (Abbildung 1).

Entsprechende Untersuchungen haben darüber hinaus gezeigt, daß mit dem Einsatz von Beta-Blockern, bedingt in erster Linie durch die Reduktion der Krankenhausaufnahmen, eine relevante Kosteneinsparung verbunden ist [10].

Es ist somit ausreichend Evidenz verfügbar, die belegt, daß der Einsatz von Beta-Blockern in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz nicht nur eine Reihe von vorteilhaften morphologischen und funktionellen Veränderungen am Herzen selbst mit sich bringt, sondern auch mit eindrucksvollen Verbesserungen klinisch relevanter Parameter wie Gesamtmortalität, plötzlicher Herztod, Krankenhausaufnahmen wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz und Leistungsfähigkeit verbunden ist und daß diese Therapie zudem zu einer Kostenersparnis beiträgt (Tabelle 2).

■ Praktische Tips und offene Fragen

1. Therapiemodalitäten?

- a) Um den anfänglich ungünstigen pharmakologischen Medikamenteneffekt zu vermeiden sind ein niedrigdosierter Therapiebeginn und eine langsame Dosisstufung erforderlich – dies umso mehr, je schwerer das Erkrankungsstadium ist (Tabelle 3). Der Therapieeffekt ist dosisabhängig; maximale Dosen sind daher anzustreben. Gleichzeitig gilt jedoch, daß selbst eine „niedrige Dosis für den Patienten günstiger ist als keine Dosis“.
- b) Grundsätzlich soll die Therapie nur bei stabilen, ausreichend vorbehandelten Patienten begonnen werden. In der Regel ist eine Steigerung der Diuretikadosis schon vor Beginn der Therapie sinnvoll. Engmaschige Kontrollen während der ersten Therapiewochen sind vor allem bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz erforderlich.
- c) Ein Therapieversuch ist auch bei Patienten mit einer zusätzlichen leichten bis mittelschweren chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) gerechtfertigt. Die periphere arterielle Verschlusskrankung (PAVK) stellt nur in den seltensten Fällen eine Kontraindikation dar.

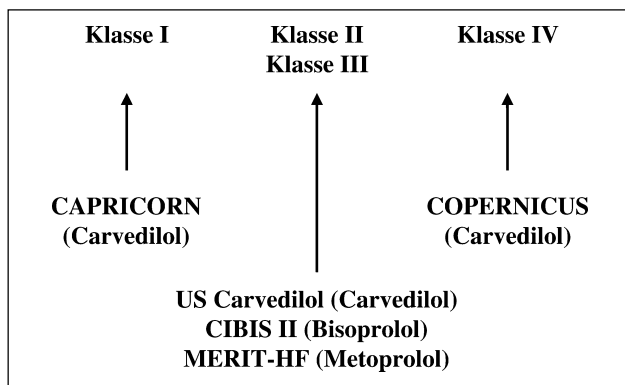


Abbildung 1: Die Wirksamkeit der Beta-Blocker ist studienmäßig für alle Schweregrade der Herzinsuffizienz gesichert (nach M. Packer, AHA 2000)

Tabelle 2: Gesicherte Therapieeffekte von Beta-Blockern in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

- Verbesserung der LV-Funktion
- Umkehr des LV-Remodellings
- Verbesserung der Leistungsfähigkeit
- Reduktion der Krankenhausaufnahmen
- Verbesserung der Lebensqualität
- Reduktion der Mortalität
- Reduktion der Behandlungskosten

Tabelle 3: Test- und Startdosis sowie anzustrebende Zieldosis der für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz etablierten Beta-Blocker

	Testdosis (mg/d)	Startdosis (mg/d)	Zieldosis (mg/d)
Bisoprolol	1,25	1,25	10
Carvedilol	3,125	6,25	50
Metoprolol (CR-XL)	12,5	12,5–25,0	200
Metoprolol	10,0	20,0	150

d) Es kann davon ausgegangen werden, daß – entsprechende Konsequenz und Vorsicht vorausgesetzt – ca. 80 % der Patienten die Therapie bzw. die schrittweise Dosissteigerung tolerieren.

2. Klasseneffekt?

Die angeführten Beta-Blocker unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Rezeptorselektivität. Im Gegensatz zu Metoprolol und Bisoprolol, die eine spezifische β_1 -Blockade bewirken, besetzt Carvedilol β_1 - und β_2 -, aber auch α -Rezeptoren. Zudem weist diese Substanz einen antioxidativen Effekt auf. Obgleich eine Reihe von Untersuchungen einen Vorteil von Carvedilol gegenüber anderen Beta-Blockern gezeigt haben, konnte bislang kein definitiver Überlebensvorteil für diese Substanz nachgewiesen werden. Die derzeit noch laufende COMET-Studie (Carvedilol or Metoprolol European Trial) soll hier eine Antwort geben.

Für Bucindolol (BEST-Studie) war kein positiver Therapieeffekt nachweisbar [11]. Dies ist vermutlich auf den intrinsischen sympathomimetischen Effekt (ISA) dieser Substanz zurückzuführen. Der Einsatz von Beta-Blockern mit ISA in der Behandlung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist daher nicht sinnvoll.

3. Beta-Blocker oder ACE-Hemmer?

Bei allen bislang durchgeführten Studien wurden Beta-Blocker zusätzlich zu einer bereits bestehenden Therapie mit ACE-Hemmern verabreicht. Es ist daher unklar, 1., in wieweit diese beiden Substanzklassen in ihrer Wirksamkeit vergleichbar

sind und 2., welcher der beiden Substanzklassen am Beginn der Therapie der Vorzug gegeben werden soll. In einem direkten Vergleich der Substanzen auf die Umkehr des LV-Remodellings – CARMEN-Studie (Comparison of Carvedilol, Enalapril and the Combination on Structure and Function in Patients with Mild Heart Failure) – erwies sich Carvedilol gegenüber Enalapril als überlegen [12].

Eine endgültige Antwort auf diese Fragen ist von der soeben begonnenen CIBIS III-Studie zu erwarten.

Literatur

1. Chidsey CA, Harrison DC, Braunwald E. Augmentation of the plasma norepinephrine response to exercise in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1962; 267: 650–4.
2. Bristow MR. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 558–69.
3. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–7.
4. CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
5. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets D for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651–8.
6. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-Blocker in congestive heart failure: a Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001; 134: 550–60.
7. Freemantle N, Cleland JF, Young P, Mason J, Harrison J. Beta-Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 316: 1730–7.
8. Senior R, Basu S, Kinsey C, Schaeffer S, Lahiri A. Carvedilol prevents remodeling in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 137: 646–52.
9. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385–90.
10. Sucz TD, Schwenkglens M, Paschen B, Follath F. Wirtschaftlichkeit von Bisoprolol in der Behandlung der Herzinsuffizienz in Deutschland. *Med Klin* 2000; 95: 663–71.
11. The BEST Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1659–67.
12. Remme W, et al. ESC Berlin, Sept. 2002

ABONNEMENTBESTELLUNG

JOURNAL FÜR KARDIOLOGIE

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

 **DAZU HIER KLICKEN**

Hiermit bestelle ich
ein Jahresabonnement
(mindestens 6 Ausgaben)

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

Zutreffendes bitte ankreuzen

* im Ausland zzgl. Versandkosten
Stand 1.1.2012

Name

Anschritt

E-Mail

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

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

 **ELEKTRONISCHE BESTELLUNG**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
