

Journal für
Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**Behandlung der chronischen
Herzinsuffizienz mit Betablockern:
Ergebnisse der Cardiac
Insufficiency Bisoprolol Study II
(CIBIS II)**

Schotten U, Hanrath P

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 1999; 6

(10-11), 559-562

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Member of the ESC-Editors' Club



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Member of the



www.kup.at/kardiologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

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



BEHANDLUNG DER CHRONISCHEN HERZINSUFFIZIENZ MIT BETABLOCKERN: ERGEBNISSE DER CARDIAC INSUFFICIENCY BISOPROLOL STUDY II (CIBIS II)

EINLEITUNG

Das Syndrom Herzinsuffizienz gehört zu den wichtigsten gesundheitspolitischen Herausforderungen unserer Zeit. In den westlichen Industrieländern sind zwischen 1 und 4 % der Bevölkerung betroffen und mit zunehmender Überalterung der Bevölkerung wird dieser Anteil zukünftig weiter ansteigen. Schon jetzt ist die Herzinsuffizienz der häufigste Hospitalisierungsgrund bei über 60jährigen und trägt wesentlich zum Krankenstand erwerbsfähiger Personen bei. Darüber hinaus ist die Prognose bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III und IV mit einer 5-Jahresmortalität von ca. 50 % behaftet und damit vergleichbar jener maligner Erkrankungen. Vor dem Hintergrund dieser Fakten sind die vermehrten Anstrengungen der letzten Jahre zu sehen, die chronische Herzinsuffizienz effektiver zu behandeln.

NEUE ERKENNTNISSE ZUR PATHOPHYSIOLOGIE DER HERZINSUFFIZIENZ

Die Erforschung der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz hat in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht und durch die Entwicklung neuer Substanzen zur Verbesserung der Prognose geführt. Klassisches Beispiel ist die Entwicklung der ACE-Hemmer und deren günstiger Einfluß auf die Symptomatik, Hämodynamik und Mortalität bei der Herzinsuffizienz. Dies wurde insbesondere durch die Aufklärung charakteristischer neurohumoraler Veränderungen

begünstigt. Bei der Herzinsuffizienz kommt es nicht nur zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, einer vermehrten Vasopressin- und Endothelinfreisetzung, sondern insbesondere auch zu einer Aktivierung des sympathikoadrenergen Systems. Diese Aktivierungsvorgänge erscheinen zunächst im akuten Stadium sinnvoll, weil sie kompensatorisch zur Aufrechterhaltung der kardialen Pumpleistung und Durchblutung der peripheren Organe dienen. Heute weiß man jedoch, daß dieser Mechanismus langfristig für das kranke Herz deletäre Folgen hat und zur chronischen Progression der Erkrankung beiträgt. Basierend auf diesen pathophysiologischen Erkenntnissen gilt das Interesse der Forschung in der Herzinsuffizienz heutzutage nicht mehr so sehr der Entwicklung neuer positiv inotroper Substanzen, sondern der Suche nach Modulatoren dieser neurohumoralen Dysregulation. Der Einsatz von ACE-Hemmern hat in dieser Neuorientierung bereits Früchte getragen. So ist es nicht verwunderlich, wenn – trotz der alten Schulmeinung, daß Betablocker wegen der negativ inotropen Wirkung bei Herzinsuffizienz kontraindiziert sind – auch Sympatholytika in Erwägung gezogen werden.

ERGEBNISSE BISHERIGER KLINISCHER STUDIEN ZUR BETABLOCKERTHERAPIE BEI CHRONISCHER HERZINSUFFIZIENZ

Basierend auf den geschilderten pathophysiologischen Erkenntnissen und den Erfahrungen aus der Postinfarktbehandlung, daß

Patienten mit schwerer linksventrikulärer Funktionseinschränkung am meisten von einer additiven Betablockertherapie profitieren, haben die Betablocker in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz unterschiedlicher Ätiologie in den letzten Jahren eine Renaissance erlebt. Nach der Erstbeschreibung durch Waagstein [1] ist in mehreren kleineren, nicht-kontrollierten und kontrollierten Studien ein günstiger Effekt der Betablocker auf die Symptomatik und Hämodynamik beschrieben worden. Daran schloß sich eine Reihe großer, prospektiv-randomisierter Studien zur Frage der Beeinflussung der Morbidität und Mortalität durch Betablocker. Neben Metoprolol [2] und Carvedilol [3, 4] wurde auch der β_1 -selektive Betablocker Bisoprolol untersucht. In dieser 1994 publizierte Studie (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study, CIBIS I) [5] mit einem Nachbeobachtungszeitraum von knapp zwei Jahren erhielten 641 Patienten mit Herzinsuffizienz (95 % NYHA III, 5 % NYHA IV) unterschiedlicher Ätiologie zusätzlich zur Standardtherapie mit Diuretika und ACE-Hemmern Bisoprolol oder Placebo. Auch in dieser Studie hatte der Betablocker einen signifikant günstigen Effekt auf die klinische Symptomatik und die Rehospitalisierungsrate. Jedoch gelang der Nachweis einer unter Betablockertherapie reduzierten Mortalität nicht, der 20 %ige Rückgang der Sterblichkeit in der Verumgruppe war statistisch nicht signifikant. Allerdings konnte man bei einer retrospektiven Subgruppenanalyse für die idiopathische dilatative Kardiomyopathie und die ischämische Kardiomyopathie ohne vorausgegangenen Herz-

infarkt eine statistisch signifikante Letalitätssenkung nachweisen. Demgegenüber ließ sich bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie mit vorausgegangenem Myokardinfarkt kein signifikanter Effekt gegenüber Placebo feststellen. Dieser Befund steht allerdings im Widerspruch zu den Ergebnissen der Sekundärprophylaxe bei Postinfarktpatienten, die alle eine deutliche Mortalitätssenkung durch die Einnahme eines Betablockers zeigen. Ob die diesbezüglich abweichende Beobachtung im CIBIS-Trial durch eine begleitende antiarrhythmische Therapie mit Amiodaron, die bei 20 % der Patienten durchgeführt wurde, bedingt sein kann, bleibt spekulativ. Zur Klärung dieser Fragen kam es 1997 zur Neuauflage der Studie (CIBIS II), die an einer größeren Anzahl von Patienten den Einfluß einer additiven Bisoprololtherapie auf Morbidität und Mortalität bei der Herzinsuffizienz untersuchen sollte und deren Ergebnisse im Januar dieses Jahres publiziert wurden [6].

CIBIS II – ERGEBNISSE

2.647 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz auf dem Boden einer ischämischen (gesichert in 50 % aller Patienten) oder dilatativen (gesichert in 12 % aller Patienten) Kardiomyopathie der Klassen NYHA III (83 %) und IV (17 %) wurden in 247 europäischen Zentren rekrutiert. Alle Patienten erhielten eine Basistherapie mit Diuretika und ACE-Hemmern, sofern diese nicht kontraindiziert waren. Der Einsatz von Digitalis und Vasodilatoren war optional. Alle Patienten waren

unter dieser Medikation klinisch stabil, die echokardiographisch gemessene Ejektionsfraktion betrug weniger als 35 %, im Mittel 27,5 %.

Die Patienten erhielten 1,25 mg Bisoprolol täglich (n = 1.327) oder Placebo (n = 1.320), ohne daß bei ihnen in einer initialen Run-in-Phase die Verträglichkeit von Bisoprolol evaluiert wurde. Die Bisoprololdosis wurde nach je einer Woche auf 2,5 mg, 3,75 mg und 5,0 mg und nach je weiteren vier Wochen auf 7,5 mg und 10 mg erhöht, sofern der Patient die Dosiserhöhung vertrug. Bei den meisten Patienten wurde die Zieldosis von 10 mg erreicht (n = 564), 152 Patienten tolerierten noch 7,5 mg und bei immerhin 176 Patienten konnte die Therapie noch mit 5,0 mg durchgeführt werden.

Die Patienten sollten über 2 Jahre beobachtet werden, allerdings wurde die Studie bereits nach einer mittleren Behandlungsdauer von 1,3 Jahren durch das Safety Committee abgebrochen. Die Gesamtletalität, der primäre Endpunkt der Studie, war zu diesem Zeitpunkt in der Bisoprololgruppe bereits um 32 % vermindert. In der Verumgruppe verstarben 156 Patienten (11,8 %), verglichen mit 228 (17,3 %) in der Placebogruppe. Die geschätzte jährliche Sterberate sank damit von 13,2 % in der Placebogruppe auf 8,8 % in der Verumgruppe.

Hinsichtlich der sekundären Endpunkte (Hospitalisierung, kardiovaskuläre Todesfälle oder eines dieser Ereignisse) zeigte sich ebenfalls eine signifikante Verminderung in der Bisoprololgruppe. Ätiologie (ischämisch

oder dilatativ) oder Schwere der Erkrankung hatten keinen Einfluß auf Morbidität oder Letalität. Tendenziell profitierten jedoch die Patienten der NYHA Klasse III bzw. mit ischämischer Kardiomyopathie am meisten von der Therapie.

Besonders eindrucksvoll war die Wirkung von Bisoprolol auf die plötzlichen Todesfälle, deren Inzidenz um 42 % abnahm. Dagegen wurden die Todesfälle durch Pumpversagen lediglich tendenziell vermindert, jedoch zeigte sich eine Abnahme der Hospitalisierungen wegen zunehmender Herzinsuffizienz.

Die Therapieabbruchrate war mit 3,1 % in der Bisoprololgruppe niedrig und unterschied sich nur geringgradig von der in der Placebogruppe (2,1 %).

CIBIS II – SCHLUSSFOLGERUNGEN

CIBIS II war bis zur Veröffentlichung der MERIT-HF Studie im Juni 1999 die größte prospektiv-randomisierte Studie, die unzweifelhaft und unabhängig von der initialen Verträglichkeit eine Letalitätssenkung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz durch eine Therapie mit Betablockern nachwies. Der Nachweis einer Letalitätssenkung durch die additive Gabe eines Betablockers gelang zwar für Carvedilol in der aus mehreren Substudien bestehenden US Carvedilol Heart Failure Study [4] bereits 1996. Die Studie war aber gemessen an den großen ACE-Hemmer Studien relativ klein (etwa 1.100 Patienten). Zusätzlich wurden die Patienten

einer Run-in-Phase unterzogen, die zu einer gewissen Vorselektionierung des Patientengutes geführt haben mag. Im Design der CIBIS II-Studie fehlt die Run-in-Phase und die Patienten wurden in 247 Zentren behandelt, die zum Teil keine ausgewiesenen Spezialkliniken waren. Daher dürfte die Behandlungssituation in dieser Studie eher als bisherige Studien Rückschlüsse auf die Anwendbarkeit in breiter klinischer Praxis erlauben. Nimmt man alle randomisierten Trials zusammen, waren mit Abschluß der CIBIS II-Studie mehr als 6.000 Patienten mit Betablockern behandelt worden. In Einklang mit einer Metaanalyse aller bisheriger Studien [7] betrug die erreichte Mortalitätssenkung auch in CIBIS II etwas mehr als 30 %. Damit hat die Betablockertherapie bei Herzinsuffizienz endgültig ihre Experimentalphase hinter sich gelassen.

Die besonders ausgeprägte Verminderung der plötzlichen Herztode durch Bisoprolol (-42 %) unterstreicht das antiarrhythmische Potential einer Betablockertherapie bei Herzinsuffizienz. Diese Wirkung konnte auch für Carvedilol [4] und Metoprolol [8] nachgewiesen werden. Die antiarrhythmische Wirkung von Bisoprolol wird durch die Beobachtung in CIBIS II unterstützt, daß die Anzahl von Hospitalisierungen wegen ventrikulärer Tachykardie oder Kammerflimmern signifikant abnahm. Einflüsse auf die zelluläre Elektrophysiologie, die Balance des autonomen Nervensystems und den kardialen Energiehaushalt könnten daran beteiligt sein. Dagegen kam es in CIBIS II nur zu einer tendenziellen Abnahme der Todesfälle durch

Pumpversagen. Wegen strikter Definitionskriterien mußte jedoch in 19% aller Todesfälle die Todesursache als unklar angesehen werden. Hinter diesen Ereignissen dürften sich zahlreiche kardiale Todesfälle verbergen. Hierfür spricht, daß diese Fälle in der Bisoprololgruppe nur halb so häufig auftraten. Diese Überlegungen unterstreichen nach Einschätzung der CIBIS II-Autoren die Bedeutung der Gesamtleblichkeit als primären Endpunkt in vergleichbaren Studien.

Interessant ist die Beobachtung, daß Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie eindeutig von der Therapie profitierten. Diesbezüglich hatte CIBIS I Fragen aufgeworfen. In einer Subgruppenanalyse hatte sich damals bei Patienten mit vorausgegangenem Myokardinfarkt keine Letalitätsverminderung durch Bisoprolol nachweisen lassen. 50 % der 2.647 Patienten, die in CIBIS II rekrutiert wurden, litten an einer ischämischen Kardiomyopathie, und der Benefit von Bisoprolol war bei diesen Patienten tendenziell höher als in anderen Patientengruppen. Daher ist der geringe Effekt von Bisoprolol auf die Letalität von Postinfarktpatienten in CIBIS I am ehesten auf die geringe Fallzahl zurückzuführen. Zu berücksichtigen ist auch, daß die verabreichte Bisoprololdosis in CIBIS II (in 54 % der Patienten mehr als 5 mg) deutlich über der in CIBIS I lag. Dort erhielten 51 % der Patienten die Maximaldosis von 5 mg.

Auch zur Frage, welche Betablocker zur Therapie der Herzinsuffizienz empfohlen werden können, leistet die CIBIS II Studie einen wichtigen Beitrag. Die

Ergebnisse der US Carvedilol Heart Failure Study [4] suggerieren die Möglichkeit, daß Carvedilol einen größeren Benefit als andere Betablocker für die Patienten bietet, zumal zum damaligen Zeitpunkt für keinen anderen Betablocker eine Letalitätssenkung nachgewiesen war. Diese Annahme wird durch theoretische Überlegungen untermauert, die Carvedilol wegen seiner α -blockierenden und antioxidativen Eigenschaften eine überlegene kardioprotektive Potenz zuschreiben. Die Resultate der CIBIS II-Studie und auch der kürzlich publizierten MERIT-HF Studie [8], in der Metoprolol die Sterblichkeit von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz in sehr ähnlichem Ausmaß senkte, zeigen eindeutig, daß β_1 -selektive Betablocker auch ohne zusätzliche Substanzeigenschaften die Prognose bei der Herzinsuffizienz verbessern können. Der Benefit der Betablocker ist daher höchstwahrscheinlich auf einen Substanzklasseneffekt zurückzuführen. Heute können daher Bisoprolol, Metoprolol und Carvedilol gleichermaßen für die Therapie der Herzinsuffizienz empfohlen werden. Für alle Substanzen ist Mortalitätssenkung nachgewiesen worden, und alle haben durch niedrige Therapieabbruchraten gute Verträglichkeit und Sicherheit unter Beweis gestellt.

Trotz des hohen Informationszugewinns durch CIBIS II müssen einige Fragen noch offen bleiben. So wurden z. B. nur wenige Patienten mit Herzinsuffizienz der Klasse NYHA IV (17 %) in CIBIS II rekrutiert. Daher ist nach wie vor der Benefit für Patienten mit schwerster Herzinsuffizienz nicht sicher geklärt. Dasselbe gilt für Patienten mit symptomloser oder

überwiegend diastolischer linksventrikulärer Funktionseinschränkung für Patienten in hohem Lebensalter (> 70 Jahre).

ZUSAMMENFASSUNG

Die schwere Herzinsuffizienz auf dem Boden einer ischämischen oder dilatativen Kardiomyopathie weist trotz einer Basistherapie bestehend aus Digitalis, Diuretika und ACE-Hemmern eine hohe Morbidität und Mortalität auf. Basierend auf neueren pathophysiologischen Erkenntnissen der Herzinsuffizienz mit einer Aktivierung vorwiegend des sympathikoadrenergen Systems und den Ergebnissen aus einer Vielzahl klinischer Studien haben die Betablocker, sofern keine Kontraindikation besteht, heutzutage in der Behandlung der Herzinsuffizienz als adjuvantes Therapeutikum zu der oben genannten Basistherapie einen festen Platz. Der Vorteil dieser zusätzlichen Medikation besteht neben der Verbesserung der Symptomatik und der systolischen Pumpfunktion des linken Ventrikels vor allem in einer günstigen Beeinflussung der Morbidität und der Mortalität. Zum Nachweis der Prognoseverbesserung haben neben der US Carvedilol Studie vor allem die beiden jüngeren großen randomisierten Studien

CIBIS II und MERIT-HF beigetragen. Beide Studien konnten zeigen, daß diese additive Therapiemaßnahme auch außerhalb von Spezialkliniken auf hohem Sicherheitsniveau durchgeführt werden kann, wenn initial niedrig dosiert, die Patienten klinisch sorgsam überwacht und die Dosierung im wöchentlichen Intervall langsam hochtitriert wird. Es bleibt zu hoffen, daß diese Studien das Vertrauen der Ärzteschaft in eine Betablockertherapie bei Herzinsuffizienz stärken werden und damit mehr und mehr Patienten dieser Behandlung zugeführt werden können.

Von den zur Zeit an mehreren Tausend Patienten laufenden multizentrischen Studien (COPERNICUS, CAPRICORN, CARMEN, COMET) erwarten wir eine definitive Klärung der Fragen, ob es substanzspezifische Unterschiede zwischen den Betablockern gibt und welche Patientenpopulationen (Ätiologie, Schweregrad der Herzinsuffizienz) am meisten von dieser Therapie profitieren.

Literatur:

1. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37: 1022–36.
2. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA,

- Gilbert EM, Johnson MR, Goss FG, Hjalmarson A, Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy Trial Study Group. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1441–6.
3. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Effects of Carvedilol, a vasodilator- β -blocker, in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92: 212–8.
4. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH, US Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349–55.
5. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of β -blockade in heart failure. *Circulation* 1994; 90: 1765–73.
6. CIBIS Investigators and Committees. The cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
7. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of β -adrenergic blockade in chronic heart failure. A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* 1998; 98: 1184–91.
8. 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.

Korrespondenzadresse:

*Dr. med. Ulrich Schotten
Medizinische Klinik I,
Universitätsklinikum Aachen
D-52057 Aachen, Pauwelsstraße 30
email:
usch@pcserver.mk1.rwth-aachen.de*

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
