

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Für Sie gelesen

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2010; 17

(9-10), 387-389

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

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

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. med. Simone Höfler-Speckner

■ Comparative effects of carvedilol vs bisoprolol for severe congestive heart failure

Konishi M, Haraguchi G, Kimura S et al. *Circ J* 2010; 74: 1127–34.

Einleitung

Die manifeste Herzinsuffizienz (HI) stellt für den Patienten eine schwere Belastung dar. Seit 1975 ist bekannt, dass Beta-blocker zur Behandlung der Herzinsuffizienz sinnvoll sind und konnten sich als Therapie der ersten Wahl durchsetzen. Carvedilol ist ein nicht selektiver β -adrenergischer Rezeptorblocker, der auch am α_1 -Rezeptor ansetzt und in zahlreichen Studien die HI milderte. Bisoprolol ist ein hoch selektiver β_1 -Rezeptorblocker und konnte ebenfalls in vielen Studien seine Wirksamkeit bei HI zeigen. Doch nur wenige Untersuchungen verglichen die beiden Substanzen miteinander. Ziel der aktuellen Studie war es, den Effekt von Carvedilol und Bisoprolol bei Patienten mit schwerer HI zu vergleichen.

Methode

Bei der Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive, nicht randomisierte Singlecenter-Studie. Dabei wurden über einen Zeitraum von 36 Monaten 655 Patienten des Department of Cardiovascular Medicine der Universitätsklinik Tokio mit einer akut dekompensierten HI (New York Heart Association – NYHA III und IV) entweder mit Carvedilol (110 Patienten) oder Bisoprolol (107 Patienten) behandelt. Ausschlusskriterien waren akutes Koronarsyndrom inklusive Myokardinfarkt, akuter Pneumonie, schwerer Klappenfehler oder dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. Patienten, die bereits vor dem akuten Ereignis mit Betablockern antherapiert wurden oder bei denen während des stationären Aufenthaltes nicht mit einer Betablockerbehandlung begonnen werden konnten, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Mit der Stabilisierung der hämodynamischen Parameter wurde mit der Betablockertherapie begonnen. Die Substanzwahl oblag dem behandelnden Arzt, die Diagnose einer HI beruhte auf den Kriterien der Framingham-Heart-Studie. Herangezogen wurden Befunde aus Anamnese und klinischem Status, Laboranalysen, Lungenröntgen, EKG und Echokardiographie. Nach der Entlassung wurde die Dosierung von entweder Carvedilol oder Bisoprolol bis zur Toleranzgrenze gesteigert.

Ergebnis

Die beiden Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich Alter, Geschlecht und Ätiologie der HI sowie Prävalenz von Vorhofflimmern, chronischer HI, Diabetes mellitus Typ 2, Hyperlipidämie, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und Rauchverhalten. Auch die übrigen Untersuchungsparameter und Vormedikationen waren in den beiden Behandlungsarmen ähnlich dimensioniert. Im Carvedilol-Arm wurde mit durchschnittlich $3,31 \pm 1,66$ mg Startdosis begonnen. Nach 18 Behandlungsmonaten lag die

Tagesdosis bei $7,38 \pm 4,11$ mg. Die Startdosis für Bisoprolol lag bei $2,22 \pm 0,67$ mg, nach 18 Monaten erhielten die HI-Patienten $3,37 \pm 1,41$ mg.

Nach 18 Behandlungsmonaten hatten sich in beiden Gruppen der systolische (SBP) und diastolische (DBP) Blutdruck, die Herzfrequenz (f), BNP- („brain natriuretic peptide“-) Level, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) sowie die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) signifikant verbessert. Diese Parameter unterschieden sich in den Behandlungsarmen nicht signifikant. Es gab auch keinen Unterschied bezüglich Überleben und des Freisein von kardialen Ereignissen. Allerdings war die Herzfrequenzreduktion im Bisoprolol-Arm signifikant deutlicher ausgeprägt (Carvedilol $-17,4 \pm 21,5$ vs. Bisoprolol $-27,9 \pm 19,8$; $p = 0,01$).

Die Subanalyse von Patienten mit Vorhofflimmern (VHF, Carvedilol, $n = 40$; Bisoprolol, $n = 43$) zeigte signifikante Unterschiede bei Herzfrequenz und BNP-Level, die sich mit Bisoprolol deutlich besser entwickelten als mit Carvedilol. Außerdem war in der VHF-Bisoprolol-Gruppe signifikant häufiger eine Konversion zum Sinusrhythmus zu beobachten als mit Carvedilol (48 % vs. 16 %; $p = 0,03$).

Diskussion

Die Effektivität von Carvedilol und Bisoprolol war in der aktuellen Studie klar gegeben. Obwohl NYHA III und IV als Einschlusskriterium gewählt wurde, lag in der Echokardiographie bei den meisten Patienten die LVEF bei > 40 %, was auf eine diastolische Funktionsstörung bei erhaltener systolischer Pumpleistung hindeutet. In beiden Gruppen verbesserten sich SBP, DBP, LVEF und BNP-Levels, wohingegen sich die GFR trotz Begleitmedikation mit Diuretika, ACE-Hemmern oder ARB stetig verschlechterte. Die Überlebenszeit und das Freisein von kardialen Ereignissen unterschieden sich zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht. Aufgrund seiner hohen β_1 -Selektivität führte Bisoprolol jedoch zu einer deutlich ausgeprägteren Herzfrequenzreduktion.

Die höhere Konversionsrate bei VHF unter Bisoprolol war ein unerwarteter Effekt. Die Autoren führen dazu an, dass Carvedilol zu Studienbeginn im Vergleich zu Bisoprolol unterdosiert war, der höhere Prozentsatz an Sinus Rhythmus mit Bisoprolol könnte aber auch auf die bessere Herzfrequenzsenkung zurückzuführen sein. Insgesamt lag die mittlere Tagesdosis für beide Substanzen unterhalb der in andern Studien verwendeten. Kongruent mit der höheren Konversionsrate zum Sinusrhythmus zeigte sich mit Bisoprolol eine signifikant bessere Reduktion des BNP-Levels als Ausdruck einer verbesserten Pumpleistung bei HI-Patienten mit VHF.

Zusammenfassung

Beide Betablocker sind zur Verbesserung der schweren Herzinsuffizienz gleich effektiv. Bisoprolol als hochselektiver β_1 -Rezeptorblocker scheint bei Herzinsuffizienzpatienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Carvedilol jedoch günstigere Effekte zu besitzen.

■ Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study

Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; on behalf of the SHIFT Investigators. *Lancet* 2010; 376: 875–85.

Hintergrund

Die chronische Herzinsuffizienz (HI) ist eine weit verbreitete, ernst zu nehmende und einschränkende Erkrankung. Sie betrifft 2–3 % der Bevölkerung in vielen Industrienationen. Sogar unter einer optimalen medikamentösen Therapie, die die Prognose in den vergangenen 2 Jahrzehnten substanzial verbessert hat, ist die Lebenserwartung noch deutlich herabgesetzt. Unter der Behandlung mit Betablockern und Antagonisten des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems (RAAS) kommt es durch Remodelling zu einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion und Senkung von Morbidität und Mortalität. Diese Effekte können bei Betablockern zumindest teilweise auf die herzfrequenzsenkende Wirkung zurückgeführt werden.

Eine erhöhte Ruheherzfrequenz ist ein kardiovaskulärer Risikofaktor. Eine Herzfrequenz (HF) von ≥ 70 /min führt bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und linksventrikulärer Dysfunktion zu einem um 34 % erhöhten Risiko für kardiovaskulären Tod und 53 % mehr herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen im Vergleich zu einer HF von ≤ 70 . Auch bei herzinsuffizienten Patienten steht die Herzfrequenz in einer direkten Beziehung mit dem Risiko für Tod, kardiovaskulären Tod und Hospitalisierung. Doch mit Betablockern lässt sich die HF bei vielen HI-Patienten nicht ausreichend senken. Die Entwicklung neuer Therapien ist daher entscheidend.

Ivabradin, ein hochselektiver Inhibitor des I_f -Kanal im Sinusknoten, senkt ausschließlich die HF ohne – im Gegensatz zu Betablockern – die myokardiale Kontraktilität und Reizleitung zu beeinflussen.

SHIFT (Systolic Heart Failure Treatment with the I_f Inhibitor Ivabradine Trial) hatte zum Ziel, den Effekt von Ivabradin auf das Kardiovaskuläre Outcome, Symptome und Lebensqualität von Patienten mit chronischer HI und systolischer Dysfunktion unter Einhaltung leitliniengerechter Behandlung zu untersuchen.

Methode

SHIFT war eine klinische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppen-Studie bei Patienten mit moderater bis schwerer HI und linksventrikulärer systolischer Dysfunktion. Eingeschlossen wurden Patienten mit Sinusrhythmus und einer Ruhe-HF von ≥ 70 /min im 12-Kanal-EKG (zweizeitige Messung), mit stabiler HI von mehr als 4 Wochen Dauer, einer Krankenhausaufnahme wegen Verschlechterung der HI in den letzten 12 Monaten und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) ≤ 35 %. Ausgeschlossen wurden Patienten mit angeborener Herzerkrankung und primären schweren Klappenfehlern, Myokardinfarkt (MI) innerhalb der letzten 2 Monate, Herzschrittmacheraktivität von ≥ 40 % der Tageszeit, Vorhofflimmern und -flattern sowie symptomatischer Hypotonie.

Nach einer 14-tägigen Eingangsphase erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer regulären HI-Medikation entweder die Startdosis mit Ivabradin 5 mg 2× täglich oder Placebo. Nach 14 Tagen wurde auf 7,5 mg Ivabradin gesteigert, außer die HF betrug ≤ 60 /min. Alle 4 Wochen wurden die Studienteilnehmer zu einer Visite eingeladen, bei der je nach Herzfrequenz eine Dosisanpassung erfolgte (Maximal 7,5 mg 2× täglich, bei bradykardiebedingten Symptomen oder HF ≤ 50 /min Reduktion auf 2,5 mg 2× täglich).

Als primärer Endpunkt wurde die Zusammensetzung aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung wegen Verschlechterung der HI gewählt. Sekundärer Endpunkt war kardiovaskulärer Tod und Hospitalisierung wegen Verschlechterung der HI bei Patienten, die zum Randomisierungszeitpunkt mindestens 50 % der täglichen Betablocker-Dosis erhielten. Weitere sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Tod, Hospitalisierung, und Tod durch HI u. a. Gemessen wurde die Zeit bis zum ersten Ereignis. Die Klassifizierung der HI erfolgte nach den NYHA-Stadien (New York Heart Association), zusätzlich wurden Patientenprotokolle und ärztliche Dekurse erfasst.

Ergebnis

6558 Patienten wurden randomisiert. Davon konnte auf die Daten von 3241 Patienten aus der Ivabradin-Gruppe und 3264 aus der Placebo-Gruppe zurückgegriffen werden. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug 22,9 (18–28) Monate. Das Durchschnittsalter war 60,4 Jahre (11 % ≥ 75 Jahre), 76 % der Studienteilnehmer waren männlich, die durchschnittliche HF lag bei 79,9/min und die durchschnittliche LVEF war 29 %. In 68 % der Fälle war die Herzinsuffizienz ischämisch bedingt. 91 % erhielten RAAS-Antagonisten, 89 % eine Betablocker-Therapie. 11 % erhielten aufgrund von Kontraindikationen wie COPD, Asthma oder Hypotonie keine Betablocker.

Die placebokorrigierte Herzfrequenzreduktion in der Ivabradin-Gruppe betrug nach 28 Tagen Behandlungsdauer durchschnittlich $-10,9$ /min im Vergleich zum Ausgangsstatus und $-9,1$ /min nach einem Jahr.

Die Ergebnisse zeigen, dass durch Ivabradin der primäre kombinierte Endpunkt bestehend aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz um -18 % signifikant reduziert werden konnte (937 [29 %] Placebo vs. 793 [24 %] HR 0,82; 95 %-CI: 0,75–0,90; $p < 0,0001$). Den Hauptanteil daran trug die Hospitalisierung wegen Verschlechterung der HI. Ivabradin reduziert auch die Todesfälle wegen Herzinsuffizienz um über ein Viertel (672 [21 %] Placebo vs. 514 [16 %] Ivabradin; HR 0,74; 0,66–0,83; $p < 0,0001$) und das Hospitalisierungsrisiko aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz um die gleiche Rate (151 [5 %] mit Placebo und 113 [3 %] mit Ivabradin; HR 0,74; 0,58–0,94; $p = 0,014$).

Diese Verbesserungen konnten bereits 3 Monate nach Behandlungsbeginn mit Ivabradin verzeichnet werden und dies trotz der Tatsache, dass Patienten bereits von Leitlinien empfohlene Therapien erhalten haben (Betablocker 89 %, ACE-Hemmer 91 %, Diuretika 83 %, Aldosteron-Antagonisten 60 %).

Demzufolge müssten 26 Patienten für ein Jahr mit Ivabradin behandelt werden, um einen kardiovaskulären Tod oder eine Hospitalisierung wegen Verschlechterung der HI zu verhindern.

Der sekundäre Endpunkt kardiovaskulärer Tod unterschied sich in den beiden Gruppen nicht signifikant, Tod durch HI kam in der Ivabradin-Gruppe jedoch signifikant seltener vor (HR 0,74; 95 %-CI: 0,58–0,94; $p = 0,014$).

Die Studie bestätigt auch das gute Verträglichkeitsprofil von Ivabradin bei diesen Risikopatienten. In der Ivabradin-Gruppe ereigneten sich weniger unerwünschte Ereignisse (3388 Events) als in der Placebo-Gruppe (3847; $p = 0,025$). 150 (5 %) der Ivabradin-Patienten litten unter symptomatischer Bradykardie, die bei 20 Patienten zum Abbruch der Therapie führte, während diese bei 32 (1 %) der Placebo-Patienten auftrat ($p < 0,0001$) und bei 5 Patienten zum Therapieabbruch führte. Phosphene wurden von 89 (3 %) der Ivabradin-Patienten beschrieben und von 7 (1 %) Patienten aus der Placebo-Gruppe ($p < 0,0001$).

Diskussion

Wenn Ivabradin, als ausschließlich herzfrequenzsenkende Therapie, zusätzlich zur leitliniengerechten Behandlung der HI gegeben wird, kann es wesentlich und signifikant zur Risikoreduktion von kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung wegen Verschlechterung der HI beitragen. Das legt den Schluss nahe, dass die Herzfrequenz einen wesentlichen Anteil an der Pathophysiologie der HI nimmt und eine Frequenzkontrolle die Progression wesentlich beeinflussen kann.

Schlussfolgerung

Die SHIFT-Studie ist die erste Studie, die beweist, dass eine selektive Herzfrequenzsenkung mit Ivabradin das Sterbe- oder Hospitalisierungsrisiko wegen Herzinsuffizienz signifikant verringert. Dieses Ergebnis bestätigt, dass die Herzfrequenz als Risikofaktor beim Fortschreiten der Krankheit eine Schlüsselrolle spielt.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)