

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

Betablocker-Update 2000

Eber B, Auer J, Berent R, Maurer E

Mayr H, Porodko M, Weber T

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2000; 7

(11), 474-481

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



ÖKG
Österreichische
Kardiologische
Gesellschaft

Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

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,-

IM FOKUS

Patientenfälle aus der klinischen Praxis zum Thema „Antikoagulation“

Teilnahme kostenlos

Die „Direkten oralen Antikoagulantien“ (DOAKs) haben einen großen Stellenwert in der Prophylaxe von Schlaganfällen bei Patient:innen mit Vorhofflimmern und der Therapie venöser Thromboembolien. Mit dem AF-CARE Konzept legen die 2024 aktualisierten ESC-Guidelines für das Management von Vorhofflimmern den Fokus auf einen patientenzentrierten, interdisziplinären Ansatz. Eine bedeutende Rolle spielt dabei das Management von Komorbiditäten. In diesem Webinar werden verschiedene klinische Situationen anhand von Patientenfällen diskutiert und Ihre Fragen zur Antikoagulation beantwortet.

Live stream und on demand



13.05.2025

18:00 – 18:45 Uhr

link.fomf.at/daiichi-0525



Referent

Prim. Priv.-Doz. Dr. Hannes Alber
Klinikum Klagenfurt am Wörthersee



03.06.2025

18:00 – 18:45 Uhr

link.fomf.at/daiichi-0625



Referent

Priv.-Doz. Dr. Sebastian Reinstadler
Universitätsklinik Innsbruck

In freundlicher Zusammenarbeit mit



Daiichi-Sankyo

AT/AFI/03/25/0002

BETABLOCKER-UPDATE 2000**Summary**

Betablockers are well known substances for the treatment of different cardiovascular diseases. Despite long-term experience and newer mainly positive results this medication is restrictly used in daily practice. This

paper describes current status of β -blockade in the treatment of patients suffering from arterial hypertension, coronary artery disease, various tachyarrhythmias and chronic cardiac failure supported with the focus on practical aspects.

ZUSAMMENFASSUNG

Betarezeptorenblocker gelten bei klinisch tätigen Kardiologen bereits seit Jahren als das „Liebkind“ in der Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen. Trotz der großen Therapieerfahrung und immer neuen, durchwegs positiven Erkenntnissen werden diese Substanzen nach wie vor in der täglichen Praxis eher selten eingesetzt. Die vorliegende kurze Zusammenfassung soll den aktuellen Stand im Management nochmals auffrischen und – durch einige praktische Tips ergänzt – den sicheren Umgang mit β -Blockern bei Patienten mit arterieller Hypertonie, koronarer Herzkrankheit, tachykarden Rhythmusstörungen und chronischer Herzinsuffizienz darstellen.

PATHOPHYSIOLOGISCHE ASPEKTE

Betablocker entfalten ihre Wirkung über die kompetitive Inhibition von Katecholaminrezeptoren, ein Effekt, der fast ausschließlich durch die L-Stereoisomere bewirkt wird. Weiters führen sie zu einer direkten Membranstabilisierung und besitzen eine chinidinähnliche Wirkung. Auf das Herz haben sie eine negativ

inotrope (die Kontraktionsfähigkeit vermindern), negativ chronotrope (die Herzfrequenz reduzierende) und negativ dromotrope Wirkung (Beeinflussung der Erregungsleitungsgeschwindigkeit).

Hinweis:

- *Die Höhe der Herzfrequenz in Ruhe ist assoziiert mit der kardiovaskulären und Gesamtsterblichkeit [Kristal-Boneh et al., 2000].*

Im Körper liegen die beiden Hauptuntergruppen der Betaadrenorezeptoren als β_1 - und β_2 -Rezeptoren vor – in den einzelnen Organsystemen in unterschiedli-

cher Verteilung (Tabelle 1). Zusätzlich konnten β_3 -Rezeptoren im Fettgewebe und im Gastrointestinaltrakt identifiziert werden. Die Verwendung von Betablockern bei kardiovaskulären Erkrankungen zielt auf eine β_1 -Blockade ab, die β_2 -Wirkung entspricht hier eher einer Nebenwirkung. Generell können die verschiedenen handelsüblichen Präparate durch vier Merkmale unterschieden werden:

1. Kardioselektivität

β_1 -Rezeptoren dominieren im Herzen, ihre Stimulation führt zu einem Anstieg der Herzfrequenz, der AV-Überleitung und Kontraktilität, der Freisetzung von Renin aus den juxtaglomerulären Zellen der Nieren und zur Lipolyse in den Adipozyten. β_2 -Stimulation bewirkt Bronchodilatation, Vasodilatation und Steigerung der Glykogenolyse. Nichtselektive Betablocker (z. B. Propranolol, Pindolol, Sotalol) blockieren sowohl β_1 - als auch β_2 -Rezeptoren, wohingegen kardioselektive Blok-

Tabelle 1: Verteilung der β -Adrenorezeptoren in verschiedenen Organen

| Organ | Rezeptortyp | Wirkung |
|-----------------------|-------------|--|
| SA-Knoten Vorhöfe | β_1 | Zunahme der Herzfrequenz Zunahme der Kontraktilität und Leitungsgeschwindigkeit |
| AV-Knoten | β_1 | Zunahme der Automtizität und Leitungsgeschwindigkeit |
| His Purkinje-System | β_1 | Zunahme der Automtizität und Leitungsgeschwindigkeit |
| Ventrikel | β_1 | Zunahme der Automtizität, Kontraktilität und Leitungsgeschwindigkeit |
| Arterien: peripher | β_2 | Dilatation |
| koronar | β_2 | Dilatation |
| Carotis | β_2 | Dilatation |
| Lunge | β_2 | Bronchodilatation |
| Uterus | β_2 | Entspannung der glatten Muskulatur |
| Andere Organe | β_1 | vermehrte Insulinfreisetzung, vermehrte Glykogenolyse (Leber, Muskel) |

ker in erster Linie β_1 -Rezeptoren blockieren (Bisoprolol > Atenolol > Metoprolol). Diese kardioselektive Wirkung ist jedoch dosisabhängig, bei sehr hohen Dosen (wie zum Beispiel in der Hypertonietherapie üblich) wird der kardioselektive Effekt schwächer.

2. Intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA)

Die ISA bezeichnet eine teilweise agonistische β -Rezeptorenwirkung. Betablocker mit ISA (z. B. Pindolol) bewirken eine geringfügige β -Stimulation bei niedriger sympathischer Aktivität (z. B. in Ruhe), bei hohem Sympathikotonus überwiegt die konventionelle Betablockerwirkung. Das Ergebnis ist eine effektive Blutdrucksenkung, wie bei fehlender ISA jedoch mit geringerem Absinken der Herzfrequenz, des Cardiac Output und der Reninausschüttung.

3. Potenz

Diese wird gemessen als Wirksamkeit, eine durch Isoproterenol ausgelöste Tachykardie zu unterbinden (im Vergleich zu Propranolol – Wert 1,0). Timolol und Pindolol sind hier die wirksamsten Substanzen, Acebutolol und Labetalol die schwächsten.

4. Lipidlöslichkeit

Die Lipidlöslichkeit ist ein wesentlicher Parameter für die Absorption und Metabolisierung der Betablocker. Die lipophilen Substanzen Propranolol, Metoprolol und Pindolol werden rasch aus dem Gastrointestinaltrakt aufgenommen und in der Leber metabolisiert. Sie haben eine relativ kurze Halbwertszeit und benötigen daher normalerweise eine

2mal tägliche Verabreichung. Die hydrophilen Betablocker (Atenolol, Sotalol, Nadolol) hingegen entgehen der hepatischen Inaktivierung und werden nahezu unverändert über die Nieren ausgeschieden. Sie haben eine wesentlich längere Wirkdauer (Gabe: 1 mal täglich) und überschreiten die Blut-Hirn-Schranke nicht (dadurch weniger zentralnervöse Nebenwirkungen).

Im Gegensatz zu anderen Betablockern besteht für Carvedilol eine positive Wirkung auf den Lipidstoffwechsel durch eine Reduktion der LDL-Oxidation.

INDIKATIONEN

Betablocker finden ein breites Einsatzgebiet, allgemein unterscheidet man kardiovaskuläre von nichtkardiovaskulären Indikationen.

Hauptanwendungsgebiet sind die Herz-Kreislauf-Erkrankungen arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit (KHK; stabile oder instabile Angina pectoris, stumme Myokardischämie, akuter Myokardinfarkt, Zustand nach Myokardinfarkt), tachykarde Herzrhythmusstörungen, hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie, Aortenaneurysma (dissezierend und nichtdissezierend) sowie als relativ neue Indikation die chronische Herzinsuffizienz. Gesicherte nichtkardiovaskuläre Indikationen umfassen die Behandlung von Hyperthyreose, Thyreotoxikose, Glaukom, essentiellen Tremor, Anxiolyse und die Anfallsprophylaxe bei Migräne.

Als nicht gesicherte, aber teils empfohlene Anwendungsbereiche

gelten derzeit das Phäochromozytom, die Subarachnoidalblutung, das Schädelhirntrauma, Ösophagusvarizen, eine orthostatische Dysregulation, die akute Porphyrie und Torticollis spasticus.

Arterielle Hypertonie

Der Mechanismus der Blutdrucksenkung ist nicht vollständig geklärt, neben einer Hemmung präsynaptischer adrenerger Neurone und kardialer Rezeptoren entfalten Betablocker ihre blutdrucksenkende Wirkung durch den Einfluß auf bestimmte ZNS-Zentren der Kreislaufregulation. Sie hemmen die Reninfreisetzung und bewirken eine vermehrte periphere Vasodilatation sowie eine verstärkte Ausschüttung natriuretischer Peptide.

Gemäß den derzeit gültigen Richtlinien (World Health Organisation (WHO), International Society of Hypertension (ISH) und Joint National Committee VI (JNC)) werden Betablocker bei der Behandlung der arteriellen Hypertonie empfohlen, nach den JNC VI Guidelines sollen sie sogar beim Fehlen von Kontraindikationen und wesentlichen Begleiterkrankungen, welche eine andere Substanzklasse nötig machen, als Mittel der ersten Wahl verwendet werden (ebenso wie Diuretika). Gewisse Einschränkungen liegen weiterhin bei der Verordnung von β -Rezeptorenblocker beim älteren Hypertoniiker vor [Cruickshank 2000].

Hinweise:

- Eine Kombination mit Verapamil muß wegen der additiven bradycardisierenden Wirkung vermieden werden.

- In der UKPDS-Studie erwies sich die konventionelle Betablockertherapie bei Typ-II-Diabetikern als mindestens so gut wie die mit einem ACE-Hemmer [Slany 2000].
- Bei einer Schwangerschaftshypertonie sind Betablocker Mittel erster Wahl, fast alle anderen Medikamentengruppen haben die Gravidität in ihrer Liste für Kontraindikationen (z. B. ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten).

Koronare Herzkrankheit

Stabile und instabile Angina pectoris

Bei der Behandlung der KHK macht man sich die Reduktion des kardialen Sauerstoffbedarfes durch Senkung der Herzfrequenz, Verlängerung der Diastolendauer mit daraus resultierender Verbesserung der Koronarperfusion und die Senkung des belastungsinduzierten Blutdruckanstiegs und der Zunahme der Kontraktilität zu Nutze. Insgesamt führt dies zu einer Verminderung der Myokardischämien. Die Kombination mit NO-Donatoren (Nitrat, Molsidomin, Nicorandil) und/oder Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ ist möglich und vielfach notwendig, um einen Patienten asymptomatisch (= frei von Angina pectoris) zu bekommen.

Hinweis:

- Eine ausreichende β -Blockade liegt dann vor, wenn die Ruhe-Herzfrequenz auf 50–60 Schläge reduziert wird und bei Belastung ein adaptierter Frequenzanstieg möglich ist.

Akuter Myokardinfarkt

Betablocker reduzieren die Herzfrequenz und den Blutdruck, sie senken den myokardialen Sauerstoffbedarf. Diese Wirkungen können sowohl kurz- als auch langfristig einen Vorteil für die Behandlung des akuten Myokardinfarktes bedeuten. In der Akutphase ist das Infarktgeschehen im Sinne einer weiter ablaufenden Myokardnekrose noch im Gang. Um eine optimale Wirkung zu gewährleisten, ist eine rasche Verabreichung von Betablockern anzustreben. Bei oraler Gabe werden wirksame Blutspiegel erst nach Stunden erreicht, es ist daher eine anfangs intravenöse Applikation indiziert. Für Metoprolol und Atenolol besteht eine entsprechende parenterale Zulassung; der Effekt einer Betablockade kann durch einen Bolus Esmolol abgeschätzt werden (allfällige Nebenwirkungen nur von kurzer Dauer); Dosierungshinweise in den entsprechenden Beipackzetteln.

Hinweis:

- Vorsicht bei der möglichen Verwechslung von Esmolol i.v.-Ampullen und dem Konzentrat zur Infusionsbereitung – Dosisunterschied!

Von Intensivmedizinern wird eine höhergradige AV-Blockierung mit ausgeprägter, möglicherweise schrittmacherbedürftiger Bradykardie bei Einleitung einer β -Blockade gefürchtet. Vor allem bei Hinterwandinfarkt mit Spiegelbildern und besonders bei Rechtsherzbeteiligung muß mit dieser Komplikation in bis zu 50 %

gerechnet werden. Auf der sicheren Seite liegt man bei hypertonen Patienten mit Vorderwandinfarkt und/oder tachykarden Herzrhythmusstörungen. Vorsicht ist hingegen geboten bei Zeichen einer akuten Herzinsuffizienz (Orthopnoe, Lungenödem). Auf jeden Fall muß ein Infarktpatient hinsichtlich Blutdruck und Puls im weiteren Krankheitsverlauf monitorisiert werden. Bei Unsicherheit, ob eine akute Betablockade durchgeführt werden soll, ist es sicherlich kein Fehler, auch erst am Tag 2 oder 3 nach dem Infarkt mit dieser Therapie zu beginnen.

Die Kurzzeitziele dieser Behandlung bestehen in einer Reduktion von Angina pectoris-Beschwerden und Arrhythmien, einer Limitierung der Infarktgröße, Verhinderung von Reinfarkten und eine Reduktion der Mortalität (geringere Rupturgefahr!). Das Langzeitziel ist neben einer Reduktion der Langzeitmortalität zusätzlich die Verhinderung einer progressiven Herzinsuffizienz durch die zunehmende linksventrikuläre Hypertrophie und das sogenannte Remodeling.

Primärprävention des Myokardinfarktes

Derzeit liegen keine großen Studien vor, die einen signifikanten Benefit der Betablocker für die Primärprävention eines Myokardinfarktes zeigen.

Sekundärprävention des Myokardinfarktes (Tabelle 2)

Betablocker gehören neben der Behandlung des akuten Myokardinfarktes zur Standardbehandlung in der Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit. Im Rah-

men der CIBIS-Studien konnte gezeigt werden, daß Patienten mit höherem kardiovaskulärem Risikoprofil, ältere Patienten und Patienten mit Herzinsuffizienz am meisten von einer Sekundärpro-

phylaxe mittels Betablocker profitieren. Aber auch bei Patienten mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko besteht eine eindeutige Wirksamkeit der Betablockade. Obwohl nur einige Substanzen in

großen Studien bezüglich ihrer Wirksamkeit in dieser Indikation untersucht wurden, dürfte es sich, zumindest bei Betablockern ohne ISA, um einen Gruppeneffekt handeln. Eine Metaanalyse der vorliegenden Daten zeigt eine Risikoreduktion um ca. 30 % bezüglich der Gesamtmortalität und der Inzidenz von neuerlichen Myokardinfarkten.

Tabelle 2: Kardioprotektive Effekte der Betablocker

- Antiischämische Wirkung: Abnahme der Herzfrequenz, des Blutdruckes, der Kontraktilität und des Sauerstoffbedarfs, Verlängerung der diastolischen koronaren Füllung
- Positive Effekte auf den Myokardstoffwechsel, Zunahme des kollateralen Blutflusses, Hemmung der Apoptose (catecholaminvermittelt)
- Antifibrillatorische Wirkung: Anhebung der Flimmerschwelle im ischämischen Myokard, Reduktion der Häufigkeit von Kammerflimmern bzw. Asystolie
- Antithrombotische Mechanismen
- Hemmung der Thrombozytenaggregation
- Stimulation des NO-Weges, Erniedrigung der Endothelin-1-Spiegel (Carvedilol)

Tabelle 3: Übliche Dosierungen von Betablockern

Arterielle Hypertonie

| | | |
|-------------|------------|-----------------|
| Atenolol | 25–100 mg | 1mal/Tag |
| Bisoprolol | 5–10 mg | 1mal/Tag |
| Metoprolol | 50–100 mg | 1- bis 2mal/Tag |
| Propranolol | 40–240 mg | 2- bis 3mal/Tag |
| Carvedilol | 6,25–25 mg | 1- bis 2mal/Tag |

Koronare Herzkrankheit

| | | |
|------------|------------|-----------------|
| Atenolol | 25–100 mg | 1mal/Tag |
| Bisoprolol | 5–10 mg | 1mal/Tag |
| Metoprolol | 50–100 mg | 1- bis 2mal/Tag |
| Carvedilol | 12,5–25 mg | 1- bis 2mal/Tag |

Herzinsuffizienz: Empfohlene Titrationsschemata

| | | |
|------------|--|---|
| Metoprolol | Beginn mit 10 mg Steigerung bis 50 mg | 2mal/Tag 2mal/Tag |
| Bisoprolol | 1,25 mg/Tag dann 2,5 mg/Tag dann 3,75 mg/Tag dann 5 mg/Tag dann 7,5 mg/Tag maximale Dosis 10 mg/Tag ab Woche 12 | durch 1 Woche durch 1 Woche durch 1 Woche durch 4 Wochen durch 4 Wochen |
| Carvedilol | 3,125 mg dann 6,25 mg dann 12,5 mg maximale Dosis 25 mg 2mal/Tag (< 85 kg KG) maximale Dosis 50 mg 2mal/Tag (> 85 kg KG) | 2mal/Tag durch 2 Wochen 2mal/Tag durch 2 Wochen 2mal/Tag durch 2 Wochen |

KG = Körpergewicht

Hinweise:

- *Die Kombination eines β -Blockers mit einem ACE-Hemmer ist zwar nicht ausreichend untersucht, gegen eine gleichzeitige Verabreichung in der Postinfarktphase spricht jedoch nichts. Es profitieren von beiden Arzneimittelgruppen vor allem Personen mit reduzierter linksventrikulärer Funktion.*
- *Verwunderlich erscheint die Tatsache, daß Betablocker offenbar bei Frauen eine größere Effektivität zeigen gegenüber bei männlichen Patienten (31 versus 5 % Risikoreduktion in der ISIS-1-Studie [Klein 1996]).*

Tachykarde Herzrhythmusstörungen

Neben Arrhythmien, welche durch eine Thyreotoxikose, ein Phäochromozytom oder die Anästhesie mit Halothan ausgelöst werden, sind Betablocker auch gegen Arrhythmien, die durch einen erhöhten adrenergen Stimulus (bei körperlicher Anstrengung oder psychischer Belastung) auftreten, in Verwendung.

Hinweis:

- Der „alte“ Betablocker *Propranolol* stellt nach wie vor die Therapie der Wahl bei einer manifesten Hyperthyreose dar, da diese Substanz als einzige die periphere Konversion des Schilddrüsenhormons T_4 in T_3 hemmt.

Betablocker sind bei ventrikulären Tachykardien (z. B. bei angeborenem oder erworbenem langem QT-Syndrom oder Mitralklappenprolaps (-syndrom)) wirksam, führen zu einer Frequenzregulation bei Vorhofflimmern, aber auch Vorhofflattern (durch eine Verlängerung der AV-Überleitungszeit und Refraktärzeit) und bewirken eine Verlangsamung oder Terminierung von supraventrikulären Reentry-Tachykardien, orthodromen Kreisbahntachykardien bei WPW-Syndrom und Sinustachykardien.

Hinweis:

- In der Therapie von Arrhythmien wird manchmal ein Sick Sinus-Syndrom symptomatisch, wobei bei einem Bradykardie-Tachykardie-Syndrom ein permanenter Herzschrittmacher unumgänglich wird, wenn eine antiarrhythmische medikamentöse Therapie erfolgen soll.

Weiters dienen die Betablocker der Rezidivprophylaxe. Es konnte eine Reduktion der Gesamtmortalität und vor allem des plötzlichen Herztodes nach Myokardinfarkt festgestellt werden, Betablocker sollten

daher bei tachykarden Herzrhythmusstörungen als Mittel der ersten Wahl angesehen werden. Eine weitere wirksame Therapieoption stellt die Kombination mit Amiodaron dar. Ein Indikator für eine antiarrhythmisch wirksame, ausreichende Betablockade ist wiederum das Erreichen einer Ruhe-Herzfrequenz von 50–60 Schlägen/Minute.

Hinweis:

- *Betablocker (Bisoprolol) reduzieren auch perioperative kardiale Todesfälle und Myokardinfarkte bei Hochrisikopatienten, welche sich einer größeren, nicht-kardialen Operation unterzogen [Poldermans 1999].*

Die Verwendung von Sotalol als β -Blocker mit Klasse III-antiarrhythmischer Wirkung hat sich in den letzten Jahren trotz anfänglicher Euphorie nicht bewährt, da in entsprechender Dosierung (zumindest 320 mg/Tag) die Rate an proarrhythmogenen Effekten mit dem gehäuften Auftreten von Torsades de pointes-Tachykardien extrem hoch ist (ca. 40 %!)

Chronische Herzinsuffizienz

Eine wichtige Rolle bei der Entwicklung und Progression der linksventrikulären Dysfunktion bei der chronischen Herzinsuffizienz spielt eine gesteigerte sympathische Aktivität mit erhöhten Katecholaminkonzentrationen. Diese können auch den programmierten Zelltod im Herzmuskelgewebe (Apoptose) auslösen. Die Senkung der Herzfrequenz ist einer der wichtigsten Effekte der Betablockermedikation. Die Reduktion der Mortalität steht in

direktem Zusammenhang mit der erreichten Reduktion der Herzfrequenz. Betablocker zählen ja wie ACE-Hemmer, Aldosteron- und Endothelinantagonisten zu der Familie der neurohumoralen Blocker [zit. Stanek B. intern praxis 2000; in press]. Es konnte gezeigt werden, daß Betablocker mit ISA diesbezüglich keinen oder sogar einen negativen Effekt haben (BEST-Studie: Beta Blocker Evaluation of Survival Trial; kein Benefit vor allem bei Afro-Amerikanern). Nachdem der Einsatz von β -Blockern lange als Kontraindikation galt und dies nach wie vor in Beipackzetteln und Austria Codex steht, hat sich das Blatt gewendet, und diese Medikamentengruppe zählt nun zum fixen Standard bei symptomatischer Herzinsuffizienz.

Im Rahmen der CIBIS (I)-Studie (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) konnte erstmals ein signifikanter Benefit der Verwendung eines Betablockers (Bisoprolol) bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III und IV) bei gleichzeitiger Behandlung mit Diuretikum und Vasodilatator (meist ACE-Hemmer) über einen Zeitraum von zwei Jahren bezüglich Hospitalisation wegen kardialer Dekompensation und des kombinierten Endpunktes Tod und nichtletales Ereignis dokumentiert werden (N.B.: Bisoprolol wurde von 1,25 mg bis 5 mg auftitriert).

Die CIBIS II-Studie wurde wegen hochsignifikanter Reduktion der Mortalität unter Bisoprolol (Dosissteigerung von 1,25 mg auf maximal 10 mg) vorzeitig abgebrochen. Die Gesamtmortalität lag um 34 %, die Inzidenz für plötzlichen Herztod um 44 %, die Gesamthospitalisierungsrate um 20 % und die

Rate von Spitaleinweisungen wegen einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz um 36 % unter der Vergleichsgruppe. Dieser Effekt konnte unabhängig von der Ätiologie der Herzinsuffizienz, dem Alter, der NYHA-Klasse und der Linksventrikelfunktion zu Studienbeginn beobachtet werden. Diese Daten konnten im Rahmen der MERIT-HF Studie (Metoprolol Randomized Intervention Trial in Heart Failure) unter Verwendung von Metoprolol bestätigt werden.

Hinweis:

- *Ob Metoprolol oder Carvedilol besser ist (ist es ein Gruppeneffekt?), wird zur Zeit im Rahmen der COMET-Studie überprüft.*

Im Hinblick auf die Verwendung von Betablockern bei chronischer Herzinsuffizienz sollte bei Patienten der NYHA-Klassen II und III unabhängig von der Ursache der Herzinsuffizienz (ischämisch oder nichtischämisch) eine Kombinationstherapie mit ACE-Hemmer, Diuretikum und Digitalispräparat (optional) erfolgen. Die vorliegenden Daten sprechen für die Wahl eines β_1 -selektiven Blockers oder den nicht selektiven Betablocker Carvedilol (mit vasodilatatorischer Wirkung). Die Betablockermedikation sollte in besonders niedriger Dosis begonnen und über Wochen gesteigert werden („start low, go slow“). Besonders in den ersten Wochen ist das Risiko des negativ inotropen und chronotropen Effekts zu beachten.

Hinweise:

- *Betablocker scheinen lediglich die negativ inotropen sympathischen Reize abzuschirmen [zit. Pacher R. 2000].*
- *Voraussetzung für einen Betablocker bei Herzinsuffizienz ist ein Patient, der eine gute Compliance zeigt – das kurzfristige Absetzen (z. B. durch Vergessen) und die Wiedereinleitung mit voller Dosis kann deletäre Folgen haben.*
- *Beginn mit 1/10 der entsprechenden Zieldosis des gewählten β -Blockers.*
- *Zur Dosistitration sind die ConcorCor®-Präparate sehr hilfreich.*
- *Die Fortführung einer bestehenden Betablockade bei neu diagnostizierter Herzinsuffizienz ist möglich und sogar ratsam.*
- *Die Einleitung einer Betablocker-Therapie sollte nur bei stabiler Symptomatik erfolgen – frühestens 14 Tage nach einem akuten Ereignis (z. B. Lungenödem).*
- *Der Start für eine β -Blockade kann unter entsprechender Monitorisierung durchaus in der Praxis erfolgen.*
- *Offenbar sind Betablocker auch bei schwerster Herzinsuffizienz (NYHA IV) wirksam – die COPERNICUS-Studie (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial), die sich mit dieser Frage beschäftigte, wurde auf Grund signifikanter Vorzüge des Betablockers Carvedilol gegenüber Placebo im März 2000 vorzeitig abgebrochen.*
- *Bei Unverträglichkeit der Zieldosen ist auch die Fortführung mit niedrigeren, besser tolerierten Dosen empfehlenswert [Scherff 2000].*

NEBENWIRKUNGEN

Die meisten Nebenwirkungen sind eine direkte Folge der betablockierenden Wirkung. Neben kardialen Nebenwirkungen wie Hypotension und Bradykardie (durch Sinusbradykardie oder AV-Blockierung) existiert eine Reihe von nicht-kardialen Nebenwirkungen. Diese sind vorwiegend durch die (dosisabhängige) β_2 -Wirkung verursacht. Es kann zu einer Verschlechterung von chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen und Asthma bronchiale, Claudicatio intermittens bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit und einer Zunahme von Raynaud-Symptomatik sowie erektiler Dysfunktion (in 5 bis 10 % der Patienten) kommen. Mögliche Lethargie, Schwäche und Erschöpfung kann einerseits durch eine Verminderung des Herzminutenvolumens und andererseits durch eine direkte ZNS-Wirkung bedingt sein. Die beschriebenen Hypoglykämien bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus entstehen durch eine Blockade der von den Katecholaminen verursachten Gegenregulation und des Antagonismus bezüglich der adrenergen Warnsignale für eine Hypoglykämie. Weiters kann es zu einem Anstieg der Triglyzeride im Blut und einem Absinken der HDL-Fraktion kommen, wobei die Lipidstoffwechselwirkung bei Wirkstoffen mit ISA geringer ausgeprägt ist.

Andererseits konnte noch nie nachgewiesen werden, daß der negative metabolische Effekt sich auch über Jahre bei Patienten unter Betablockade ungünstig auswirkt. Bei starkem Anstieg insbesondere der Triglyzeride wird

aus Sicherheitsgründen jedoch die Umstellung auf einen kardio-selektiven Blocker oder Carvedilol empfohlen.

Intoxikation

Die toxische Wirkung der Beta-blocker beruht auf einer exzessiven Blockade der betaadrenergen Rezeptoren und zeigt sich als potentiell lebensbedrohliche Bradykardie, Hypotension, Herzversagen, kardiogener Schock, Bronchospasmus, Atemdepression oder Hypoglykämien. Bei schweren Vergiftungen kann das Myokard unempfindlich gegenüber pharmakologischer oder elektrischer Stimulation werden. An neurologischen toxischen Wirkungen wurden mentale Veränderungen, Konvulsionen und Koma beschrieben. Bei Sotalol besteht zusätzlich durch die Ausbildung einer signifikant verlängerten QT-Dauer die Gefahr von schweren ventrikulären Herzrhythmusstörungen. Generell gilt jeweils die 2- bis 3fache therapeutische Dosis als potentiell lebensbedrohlich, wobei Atenolol und Pindolol weniger toxisch zu sein scheinen. Therapeutisch steht neben einer intensivmedizinischen Überwachung und kardiorespiratorischen Stabilisierung die Dekontamination mittels aktivierter Kohle (1 g/kg Körpergewicht mit Wasser; beste Wirkung innerhalb einer Stunde) im Vordergrund.

Rebound-Effekt

Das plötzliche Absetzen von Beta-blockern kann durch eine stattgehabte Upregulation der Betarezeptoren und Anstieg der Empfindlichkeit gegenüber Katecholaminen zu Tremor, Tachykardie, Verschlechterung der Angina pec-

toris-Symptomatik, akutem Myokardinfarkt und bis zum plötzlichen Herztod führen. Die eigene Arbeitsgruppe beschrieb das Auftreten einer akuten Aortendissektion als Reboundphänomen [Eber 1993]. Sogar bei der Umstellung von einem β -Blocker auf ein anderes äquipotentes Antihypertensivum wurden überschießende Blutdruckentgleisungen beschrieben. Sie sollten daher immer aus-schleichend beendet werden.

KONTRAINDIKATIONEN

Das Spektrum der Kontraindikationen hat sich in den letzten Jahren deutlich gewandelt, so stellen das Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit ebenso wie eine medikamentös ausreichend therapierte chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) keine absoluten Kontraindikationen gegen Betablocker mehr dar. Die chronische Herzinsuffizienz ist als ehemalige Kontraindikation nun eine der Hauptindikationen. Nach wie vor ist die Verwendung von Betablockern bei symptomatischer Bradykardie (< 50/min.), AV-Block-II und III, Syndrom des kranken Sinusknotens und schwerer COPD kontraindiziert.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Betablocker stellen keine „Hustenzuckerl“ oder eine „08/15-Therapie“ [Slany J. 2000] dar. Sie erfordern Kontrolle und können auch nicht als kardiovaskuläre Allheilmittel betrachtet werden. Der geringe Einsatz von Beta-blockern bei zur Zeit ca. 18 %

aller geeigneten Patienten auf Grund verschiedener Vorurteile (z. B. Impotenz, Diabetesentstehung, Verträglichkeit) sollte unbedingt gesteigert werden, da kaum eine Medikamentengruppe bezüglich kardiovaskulärer Enddaten so gut belegt ist und auch hinsichtlich der Therapiekosten Betablocker sehr günstig abschneiden. Unter entsprechendem Monitoring müssen Betablocker auch nicht häufiger abgesetzt werden als andere Kardiaka (CIBIS II). Die Indikation Herzinsuffizienz muß in das medikamentöse Rüstzeug von praktischen Ärzten aufgenommen werden, die Datenlage ist trotz der nun notwendigen Polytherapie mehr als eindeutig. Besonders profitieren dürften Patienten mit besonders stark reduzierter linksventrikulärer Funktion und jene mit kardiovaskulären Ereignissen in der Vorgeschichte unter einer kontinuierlichen Betablockade [Funck-Brentano 2000].

ADDENDUM: BETABLOCKER (MONOPRÄPARATE) IN ÖSTERREICH

(parenteral zu verabreichende Präparate **fett** gedruckt)

ATEHEXAL (Atenolol) 50 mg,
 100 mg, Filmtabletten
 ATENOBENE (Atenolol) 50 mg,
 100 mg, Filmtabletten
 ATENOLAN (Atenolol) 50 mg,
 100 mg, Filmtabletten
 ATENOLOL „Genericon“ 50 mg,
 100 mg, Filmtabletten
 ATENOLOL „Stada“ 50 mg,
 100 mg, Tabletten
**BELLOC (Metoprolol) 5 mg,
 Ampullen**

BELOC 10 mg, 50 mg, 100 mg, Duriles 200 mg, Retard-Tabletten
 BETASYN (Atenolol) 50 mg, 100 mg, Filmtabletten
 BLOCADREN (Timolol), Tabletten
BREVIBLOC (Esmolol), Infusionslösung 100 mg/10 ml
BREVIBLOC, Konzentrat zur Infusionsbereitung 2500 mg/10 ml
 CONCOR (Bisoprolol), Filmtabletten 5 mg, 10 mg
 CONCOR Cor (Bisoprolol) 1,25 mg, 2,5 mg, 3,75 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, Filmtabletten
 CONDUCTON (Carazolol) Tabletten
 DILATREND (Carvedilol) 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg, Tabletten
INDERAL (Propranolol) Ampullen
 INDERAL 10 mg, 40 mg, 80 mg, Filmtabletten
 INDERAL retard 160 mg, Kapseln
 Öl
 LANOC (Metoprolol) 50 mg, 100 mg, Tabletten
 LOPRESOR (Metoprolol) Tabletten 50 mg, 100 mg
 LOPRESOR retard 200 mg, Filmtabletten
 METOHEXAL (Metoprolol) 50 mg, 100 mg, Tabletten
 METOLOL (Metoprolol) 50 mg, 100 mg, Tabletten
 METOPROLOL „Genericon“ 50 mg, 100 mg, Tabletten
 METOPROLOL „Stada“ 50 mg, 100 mg, 200 mg, Retard-Tabletten
 METOTYROL (Metoprolol) 50 mg, 100 mg, Tabletten
 SELECTOL (Celiprolol) 100 mg, 200 mg, Tabletten
 SELOKEN (Metoprolol) retard 47,5 mg, 95 mg, Filmtabletten
SOTACOR (Sotalol) 40 mg, 80 mg, 160 mg, Ampullen
 SOTALOL „Arcana“ 80 mg, 160 mg, Tabletten
 SOTAMED (Sotalol) 80 mg, 160 mg, Tabletten

SOTASTAD (Sotalol) 80 mg, 160 mg, Tabletten
TENORMIN (Atenolol) Ampullen
 TENORMIN 25 mg, 50 mg, 100 mg, Filmtabletten
 TRASICOR (Oxprenolol) 40 mg, 80 mg, 160 mg, Retard-Filmtabletten
 VISKEN (Pindolol) Tabletten 5 mg

Weiterführende Literatur:

Auer J, Berent R, Kirchgatterer A, Mayr H, Maurer E, Eber B. Carvedilol – mehr als ein β -Blocker? *Arzt & Praxis* 1999; 53: 442–5.
 Bristow MR. β -adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 558–69.
 CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure, the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765–73.
 CIBIS Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): A randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
 Cruickshanks JM. Beta-blockers continue to surprise us. *Eur Heart J* 2000; 21: 354–64.
 Eber B. Betablocker. *Praktischer Arzt* 1993; 47: 1082–8.
 Eber B, Tscheliessnigg KH, Anelli-Monti M, Kaufmann P, Lueger A, Delgado P, Kullnig P. Aortic dissection due to discontinuation of beta-blocker therapy. *Cardiology* 1993; 83: 128–31.
 First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1986; 345: 57–66.
 Funck-Bretano C, Lancar R, Le Heuzey JY, Lardoux H, Soubrie C, Lechat P. Predictors of medical events in patients enrolled in the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS): a study of the interactions between β -blocker therapy and occurrence of critical events using analysis of competitive risks. *Am Heart J* 2000; 139: 262–71.
 Grobecker HF, Krämer BK. Betarezeptor-Antagonisten. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1996.

Klein W. Gender differences in clinical trials in coronary heart disease: response to drug therapy. *Eur Heart J* 1996; 17: 1786–90.

Kristal-Boneh E, Silber H, Harari G, Froom P. The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality. *Eur Heart J* 2000; 21: 116–24.

MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–9.

McMurray JJV. Future management of heart failure. *Heart* 1999; 82 (Suppl IV): IV1–IV22.

Packer M, Bristow MR, Cohn JN. The effect of carvedilol on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349–55.

Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, Van de Ven LLM, Blankensteijn JD, Baars HF, Yon TI, Trocino G, Vigna C, Roelandt JRTC, van Urk H, for the Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 1999; 341: 1789–94.

Scherff F. β -Blocker bei Herzinsuffizienz. *Intern Prax* 2000; 40: 242–4.

Slany J. Renaissance der Betablocker. *Österreichische Ärztezeitung* 2000; 8: 42–4.

Stanek B. *Intern Prax* 2001; 41: in press.

Wagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, Gilbert EM, Johnson MR, Goss FG, Hjalmarson A for the MDC Trial Group. Beneficial effect of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1441–6.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof.

Dr. med. Bernd Eber

II. Interne Abteilung mit

Kardiologie und Intensivstation

A.ö. Krankenhaus der Barmherzigen

Schwwestern vom Hl. Kreuz

A-4600 Wels, Grieskirchnerstr. 42,

Homepage: www.cardiowels.at

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](#)