

Journal für
Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

Betablocker - aktuelle Indikationen

Stoschitzky K

*Journal für Kardiologie - Austrian Journal
of Cardiology 2001; 8 (Supplementum B), 3-6*

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

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Beta-blockers – current indications**Summary**

Over decades, beta-blockers have been used successfully in the treatment of various cardiovascular diseases. They directly inhibit the potentially deleterious effects of a (permanently increased) sympathetic tone, thus effecting a unique decrease in morbidity and mortality. Since they caused numerous side effects their use decreased during the last two decades. However, side effects usually only occur when therapy is started with high doses of short acting substances, which unfortunately was rather the rule than the exception over a long period of time. Therefore, there is nowadays some kind of „renaissance“ of beta-blockers

since therapy is started with low doses of long acting substances and titrated slowly until the desired dose is reached, according to the principle „Start low – go slow!“ Under these conditions, side effects of beta-blockers usually do not significantly differ from those of other groups of cardiovascular drugs. In addition, there is increasing awareness that beta-blockers may decrease morbidity and mortality despite of possible metabolic side effects. Finally, congestive heart failure and surgical interventions in patients suffering from coronary heart disease have changed from contraindications to clear indications of beta-blocking drugs.

EINLEITUNG

Haupteinsatzgebiet der Betablocker sind (weiterhin) kardiovaskuläre Erkrankungen (Tabelle 1). Dabei zählen sie bei arteriellem Hypertonus, koronarer Herzkrankheit (KHK), Myokardinfarkt, tachykarden Rhythmusstörungen, der hypertroph-obstruktiven Kardiomyopathie, dem dissezierenden Aortenaneurysma sowie beim hyperkinetischen Herzsyndrom ausdrücklich zu den Mitteln erster Wahl.

Seit drei große klinische Studien mit Carvedilol [1], Metoprolol [2, 3] und Bisoprolol [4] gezeigt haben, daß Betablocker – zusätzlich zu ACE-Hemmern, Diuretika und Digitalis gegeben – die Mortalität der Herzinsuffizienz um über 30 % deutlich zu senken imstande sind (wobei in der Carvedilol-Studie die Mortalität jedoch nicht als primärer Endpunkt untersucht wurde), ist zu diesen „altbekannten“ Indikationen in den letzten Jahren vor allem die Herzinsuffizienz (siehe Beitrag von F. M. Fruhwald in dieser Ausgabe) neu hinzugekommen. Weiters neu unter den Indikationen findet man nun den perioperativen Einsatz von Betablockern bei chirurgischen Patienten mit arteriellem Hypertonus und/oder KHK (siehe unten). Als „neue Erkenntnis“ setzt sich in den letzten Jahren auch immer mehr durch, daß die Entscheidung über Gabe oder Nichtgabe eines Betablockers primär anhand der Indikation und nicht anhand möglicher Nebenwirkungen getroffen werden sollte (siehe unten).

Dazu darf auch nicht übersehen werden, daß eine ganze Reihe nichtkardiovaskulärer Indikationen für Betablocker existiert, darunter Hyperthyreose, Glaukom, portale Hypertension, Migräne, essentieller Tremor, Prüfungsangst und Streß (Tabelle 2). Kommen Betablocker bei solchen Indikationen zum Einsatz, so ist häufig (auch) eine Blockade von Beta₂-Rezeptoren erwünscht, woraus sich

ZUSAMMENFASSUNG

Betablocker kommen seit über drei Jahrzehnten vor allem bei kardiovaskulären Erkrankungen zum Einsatz. Durch ihre direkte Blockade der potentiell deletären Wirkungen eines (permanent erhöhten) Sympathikotonus zeichnen sie sich vor allem durch eine hervorragende Reduktion von Morbidität und Mortalität aus, bei der sie keinen Vergleich zu scheuen brauchen. Vor allem wegen gehäufter Nebenwirkungen waren Betablocker jedoch etwas in Verruf geraten. Diese treten vor allem dann auf, wenn die Therapie zu rasch und mit zu hohen Dosen zu kurz wirksamer Substanzen begonnen wird, was über längere Zeit eher die Regel als die Ausnahme war. Die nun beginnende Renaissance von Betablockern basiert vor allem auf der Erkenntnis, daß sich ihre Verträglichkeit bei einschleichendem Therapiebeginn und langsamer Steigerung bis hin zur gewünschten Dosis („Start low – go slow!“) kaum von

jener anderer Substanzgruppen unterscheidet und daß Betablocker trotz aller (vor allem metabolischen) Nebenwirkungen Mortalität und Morbidität deutlich zu senken vermögen, was ja das Endziel jeder therapeutischen Intervention darstellt. Neu bei den Indikationen für Betablocker findet man nun vor allem auch die Herzinsuffizienz und die perioperative Prophylaxe, die sich damit von Kontraindikationen zu „neuen Indikationen“ für Betablocker gewandelt haben.

Tabelle 1: Kardiovaskuläre Indikationen für Betablocker

- Arterieller Hypertonus
- Koronare Herzkrankheit
- (St. p.) Myokardinfarkt
- Tachykarde Rhythmusstörungen
- Hypertroph-obstruktive CMP
- Aortenaneurysma
- **Neu:** Herzinsuffizienz
- **Neu:** Perioperative KHK-Prophylaxe
- **Neu:** Gesicherte Indikation vor möglicher Nebenwirkung

zwingend die Anwendung von „unselektiven“ Betablockern ergibt (es gibt keine zugelassenen spezifischen Beta₂-Blocker). Außerdem erfordern nichtkardiovaskuläre Indikationen auch häufig die gezielte Bevorzugung lipophiler oder hydrophiler Substanzen.

BETABLOCKER UND CHIRURGISCHE EINGRIFFE

Bei nichtkardialen chirurgischen Eingriffen stellt die kardiale Ischämie den mit Abstand häufigsten Grund für schwerwiegende Komplikationen dar. Ursachen für peri- und postoperative Ischämie sind in erster Linie ein erhöhter myokardialer Sauerstoffbedarf sowie eine erhöhte Inzidenz von Rupturen koronarer Plaques, die vor allem durch hohen Blutdruck und dadurch erhöhte Scherkräfte ausgelöst werden. Dabei spielen hohe Katecholaminspiegel sowie prothrombotische Tendenzen eine

zentrale Rolle. Das perioperative Risiko ist am höchsten bei Patienten mit KHK, St. p. Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus. Betablocker inhibieren diese gesteigerten Wirkungen von Katecholaminen direkt. Erst kürzlich konnte in zwei großen klinischen Studien mit Atenolol [5] und Bisoprolol [6] die perioperative kardiale Morbidität und Mortalität deutlich gesenkt werden, wobei vor allem die Senkung des primären Endpunktes (perioperativer Tod oder Myokardinfarkt) durch Bisoprolol mit –91 % beeindruckend war (Abbildung 1) [6]. Es sollten daher Patienten, die sich einem nichtkardialen chirurgischen Eingriff unterziehen und über zumindest einen der oben genannten Risikofaktoren verfügen (KHK, St. p. Myo-

kardinfarkt, Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus), peri- und postoperativ bevorzugt Betablocker erhalten, sofern keine klare Kontraindikation vorliegt. Selbst wenn dadurch die eine oder andere der bekannten Nebenwirkungen auftritt, wird diese im perioperativen Umfeld üblicherweise problemlos toleriert und sollte keinen Anlaß dazu geben, den Betablocker frühzeitig abzusetzen.

NEBENWIRKUNGEN UND KONTRAINDIKATIONEN

Spezifische Nebenwirkungen von Betablockern (Tabelle 3) resultieren zum Teil auch aus der Tatsache, daß Beta-rezeptoren nicht nur am Herzen, sondern auch an anderen Organen vorkommen und bei Gabe eines Betablockers naturgemäß mitblockiert werden. Die Nebenwirkungen sind meist dosis-

Tabelle 2: Nichtkardiovaskuläre Indikationen für Betablocker

• Glaukom	Nichtselektive, eher hydrophile, ohne ISA
• Portale Hypertension	Nichtselektive, ohne ISA+
• Migräne	Nichtselektive, eher lipophile
• Tremor	Nichtselektive, eher lipophile
• Streß, Prüfungsangst	Eher nichtselektive, ohne ISA
• Hyperthyreose	Propranolol (betarezeptorunabhängig)

Abbildung 1: Prozentueller Anteil von Patienten, die ohne („Standard care“) und mit Betablocker (Bisoprolol) eine schwerwiegende Komplikation (Tod oder Myokardinfarkt) bei einem nichtkardialen gefäßchirurgischen Eingriff erlitten: Bisoprolol reduzierte diesen primären Endpunkt um 91 %. Copyright © Massachusetts Medical Society, 1999. Alle Rechte vorbehalten. Mit freundlicher Genehmigung [6].

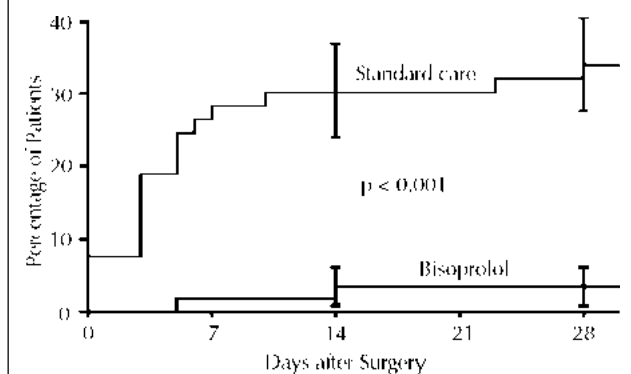
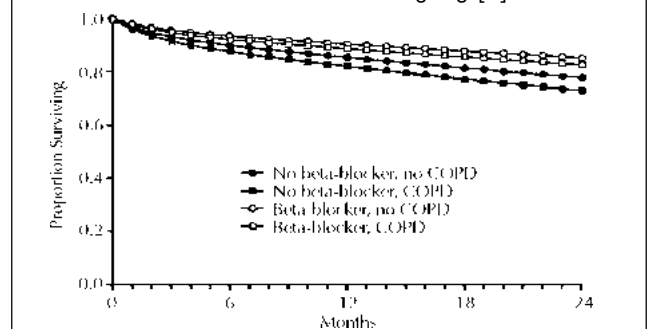


Abbildung 2: Überlebenswahrscheinlichkeit („Proportion Surviving“) über zwei Jahre nach Myokardinfarkt bei 201.752 Patienten in Abhängigkeit von Gabe oder Nichtgabe eines Betablockers und von Vorliegen oder Nichtvorliegen einer chronisch-obstruktiven Bronchitis (COPD): Die Überlebensrate ist bei Patienten mit Betablocker deutlich höher als ohne Betablocker, wobei Patienten mit COPD vom Betablocker sogar mehr profitierten als jene ohne COPD. Copyright © Massachusetts Medical Society, 1998. Alle Rechte vorbehalten. Mit freundlicher Genehmigung [7].



abhängig und treten vor allem dann auf, wenn zu rasch zu hohe Dosen von Betablockern gegeben werden. Nicht zuletzt weil ein derartiges Vorgehen über lange Jahre häufig betrieben wurde, sind Betablocker in Ver- ruf gekommen, besonders ausgepräg- te Nebenwirkungen zu haben. Bei langsam beginnender Therapie im Sinne des Prinzips „Start low – go slow!“ unterscheiden sich diese Nebenwirkungen jedoch nicht von jenen anderer kardiovaskulärer Sub- stanzen.

Von Betablockern verursachte Nebenwirkungen sind zudem praktisch immer reversibel, wenn die Dosis reduziert oder das Präparat abgesetzt wird. Da Betablocker kompetitive Antagonisten von Katecholaminen sind, können sie im Notfall durch Gabe von Adrenalin oder Noradrenalin jederzeit und sofort wieder von ihrer Bindung an Betarezeptoren verdrängt werden, womit ihre Wirkung binnen kürzester Zeit antago- nisiert und damit aufgehoben werden kann. Dieses Prinzip kann vor allem dann vorteilhaft genutzt werden, wenn Betablocker einmal über- dosiert wurden oder wenn Neben- wirkungen aufgetreten sind, die man rasch wieder beseitigen möchte. Tritt bei Gabe eines Betablockers eine unerwünschte Wirkung auf, die durch Katecholamine nicht zu besei- tigen ist, so liegt stets die Vermutung nahe, daß diese Reaktion nicht durch eine Blockade von Betarezeptoren bedingt ist.

Als potentielle Nebenwirkungen unbedingt ernst zu nehmen und ge- zielt zu hinterfragen sind vor allem Potenzstörungen beim Mann: Sie treten besonders bei niedriger Dosie- rung eher selten auf, wenn sie jedoch trotz Dosisreduktion anhalten, sollte ein Wechsel zu einer anderen Sub- stanzgruppe ins Auge gefaßt werden.

Kontraindikationen für Betablocker (Tabelle 4) stehen in engem Zusam- menhang mit deren Nebenwirkun- gen. Gerade sie haben in den letzten Jahren einen deutlichen Wandel erfahren: Höhergradige bradykarde Herzrhythmusstörungen und Erre- gungsleitungsstörungen scheiden als Kontraindikationen aus, sobald der Patient einen Schrittmacher trägt. Obstruktive Ventilationsstörungen sind nur dann als wirkliche Kontrain- dikation anzusehen, wenn sie trotz Therapie manifest bleiben. Auch die paVK zählt heute nicht mehr zu den Kontraindikationen, Betablocker können bei dieser Erkrankung in Einzelfällen im Sinne eines „Rever- sed Steal-Effekts“ sogar zu einer Ver- besserung führen. Die Herzinsuffizi- enz wurde in den letzten Jahren von der Kontraindikation zur Indikation, Voraussetzung dafür ist jedoch ein extrem langsam einschleichender Therapiebeginn. Auch der Diabetes mellitus zählt heute nicht mehr zu den Kontraindikationen für Beta- blocker, es konnte sogar ganz im Gegenteil gezeigt werden, daß vor allem Patienten mit Diabetes mel- litus, wenn sie eine klare Indikation

für einen Betablocker aufweisen (z. B. arterieller Hypertonus oder St. p. Myo- kardinfarkt) von diesem deutlich mehr profitieren als Nichtdiabetiker! Es gilt daher heute, daß ein Patient, der eine klare Indikation für einen Betablocker (z. B. eine KHK), aber gleichzeitig eine „relative Kontrain- dikation“ gegen einen Betablocker (z. B. eine paVK) hat, diesen in lang- sam steigender Dosierung und unter engmaschiger Beobachtung grund- sätzlich erhalten sollte, um ihm die potentiellen Vorteile dieser Therapie nicht vorzuenthalten. Erst bei Auftre- ten und Persistieren deutlicher Nebenwirkungen sollte die Dosis redu- ziert oder das Präparat abgesetzt werden.

Allen (meist metabolischen) Neben- wirkungen zum Trotz führen Beta- blocker (vor allem bei arteriellem Hypertonus, KHK und Herzinfarkt) zu einer deutlichen Reduktion von Morbidität und Mortalität, und genau das (und nicht „Befundkosmetik“) ist ja das Ziel allen ärztlichen Handelns. Dazu zeigte eine neuere Studie an über 200.000 Patienten mit Myo- kardinfarkt [7] zum Teil überraschen- de Ergebnisse (Abbildung 2): Vergli- chen wurden dabei kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patien- ten, die einen Myokardinfarkt erlitten hatten, in Abhängigkeit davon, ob sie einen Betablocker erhielten oder nicht. Wenig überraschend war da- bei im Hinblick auf das gesamte Kollektiv, daß jene Patienten, die mit einem Betablocker therapiert wur- den, eine eindeutig niedrigere Mor- bidität und Mortalität aufwiesen als jene, die ohne Betablocker auskom- men mußten. Für viele überraschend zeigten jedoch Subgruppenanalysen, daß diese Vorteile auch für jene Pati- enten signifikant waren, die „relative Kontraindikationen“ für Betablocker aufwiesen, wie obstruktive Atem- wegserkrankungen, Herzinsuffizienz oder Patienten mit einem Alter über 75 Jahre. Diese Ergebnisse bekräfti- gen das schon oben genannte neue Prinzip, daß die Entscheidung über Gabe oder Nichtgabe eines Beta-

Tabelle 3: Spezifische Nebenwirkun- gen von Betablockern

- Bradykardie
- Hypotonie
- Erregungsleitungsstörungen
- Obstruktive Ventilationsstörungen
- Periphere Durchblutungsstörungen
- Hypoglykämien
- Anstieg von Triglyzeriden
- Miosis
- Auslösung von Wehen
- Impotenz

Tabelle 4: Kontraindikationen von Beta- blockern

- Höhergradige bradykarde Herz- rhythmusstörungen*
- Höhergradige Erregungsleitungs- störungen*
- Höhergradige obstruktive Ventilationsstörungen
- Herzinsuffizienz
- paVK
- Diabetes mellitus

* außer Patient ist Schrittmacherträger

blockers in erster Linie von der Indikation und erst in zweiter Linie von möglichen Nebenwirkungen abhängig gemacht werden sollte.

HÄUFIGE, ABER VERMEIDBARE FEHLER BEI DER GABE VON BETABLOCKERN

Vor allem im Hinblick auf die Verträglichkeit von Betablockern und hier wieder vor allem bei Hypertonikern waren in den letzten Jahrzehnten häufig die folgenden drei Fehler zu beobachten, die zu vermehrten Nebenwirkungen und damit zu einer schlechten Patienten-Compliance führten:

1. Zu rascher Therapiebeginn mit zu hohen Dosen, dadurch vermehrt Nebenwirkungen, vor allem in den ersten Stunden nach Einnahme.
2. Fehlende 24-Stunden-Wirkung der verabreichten Substanzen, dadurch bei morgendlicher Einnahme überschießende Wirkung zwei bis vier Stunden danach, dafür aber „Wirkungslosigkeit“ vor allem in den „besonders gefährlichen“ frühen Morgenstunden.

3. Mangelnde Aufklärung des Patienten über die zu erwartenden Wirkungen (z. B. Blutdrucksenkung), dadurch schlechte Compliance.

Bei Vermeidung vor allem dieser drei Fehler unterscheidet sich die klinische Verträglichkeit von Betablockern kaum bis gar nicht von jener anderer Substanzgruppen. Damit unterstreicht sich auch das bereits oben erwähnte neue Prinzip, daß über die Gabe eines Betablockers auf der Basis *gesicherter* Indikationen und nicht *möglicher* Nebenwirkungen entschieden werden sollte.

Literatur:

1. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH (U.S. 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.
2. 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.
3. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P (MERIT-HF Study Group).

Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000; 283: 1295–302.

4. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
5. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *N Engl J Med* 1996; 335: 1713–20.
6. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van de Ven LLM, Blankensteijn JD, Baars HF, Yo TI, Trocino G, Vigna C, Roelandt JRTC, van Urk H. 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.
7. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 489–97.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Doz. Dr. med. Kurt Stoschitzky
Medizinische Universitätsklinik
Abteilung für Kardiologie
8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
E-Mail:
kurt.stoschitzky@kfunigraz.ac.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](#)