

Wer die Regeln kennt, schafft es fast immer

## Maximaler Benefit dank maximaler Betablocker-dosis

**MONTE CARLO – Die Betablockertherapie bei Herzinsuffizienz ist lebensrettend. „Sie sollten sicher sein, dass Sie alle Möglichkeiten ausgeschöpft haben, bevor Sie entscheiden, dass ein Patient für diese Behandlung nicht in Frage kommt“, appellierte der kalifornische Kardiologe Professor Dr. Michael Fowler von der Stanford University an die Kollegen.**

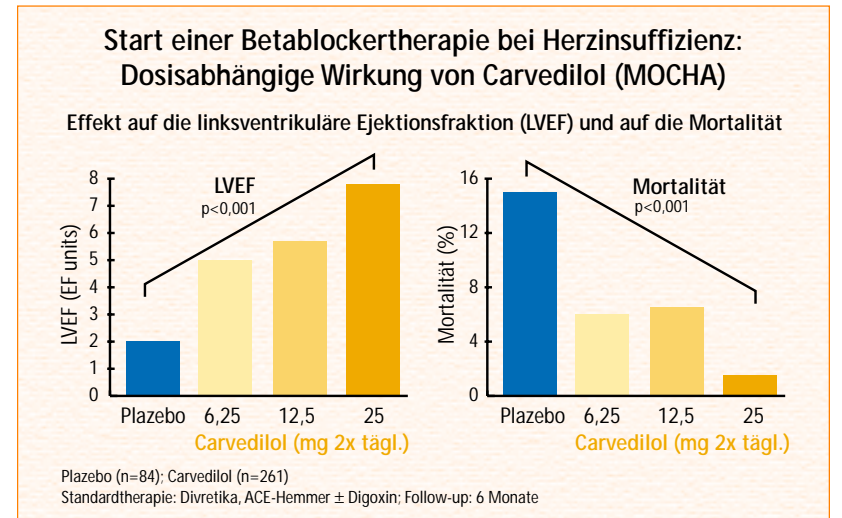
Dass sich mit der antiadrenergen Blockade Mortalität und Morbidität senken lässt, ist inzwischen in Studien mit mehreren tausend Teilnehmern zweifelsfrei belegt – für den Wirkstoff Carvedilol (Dilatrend®) sogar über das gesamte Spektrum vom NYHA-Stadium I, etwa bei Postinfarktpatienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, bis hin zur schwersten Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium IV (COPERNICUS\*-Studie).

In keiner der Studien, so Prof. Fowler bei einer internationalen

Fortbildungsveranstaltung des Unternehmens Roche in Monte Carlo, gelang es, eine Untergruppe von Patienten zu finden, die zu krank gewesen wäre, um von der Carvedilol-Therapie zu profitieren. Ganz im Gegenteil sind die Effekte bei den Schwerkranken oft besonders beeindruckend: Prof. Fowler berichtete von zwei Patienten seiner Klinik, die auf der Transplantationsliste standen und deren Zustand sich unter der Betablockertherapie bis zum NYHA-Stadium I und II besserte.

Wie geht man nun in der Praxis vor? „Stellen Sie sicher, dass der Patient stabil mit Diuretika und einem ACE-Hemmer eingestellt und ödemfrei ist“, empfahl Professor Dr. Lars E. Rydén vom Karolinska Institut in Stockholm. Dann wird mit einer sehr niedrigen Startdosis des Betablockers begonnen, bei Carvedilol z.B. mit 3,125 mg zweimal täglich. Das Ziel sollte immer sein, die auch in den Studien geprüfte Maximaldosis zu erreichen, so der schwedische Kardiologe. Auch wenn für Carvedilol in MOCHA\*, der einzigen derzeit verfügbaren prospektiven Dosis-Titrationsstudie, ein positiver Effekt auf Morbidität und Mortalität bereits ab Dosierungen von zweimal täglich 6,25 mg nachweisbar war, sollte die Maximaldosis von 25 mg zweimal täglich angestrebt werden – der Benefit für den Patienten ist dann nochmals erheblich grösser. (siehe Abb.)

Ungefähr alle zwei Wochen wird die Betablocker-dosis verdoppelt. Wie rasch auftitriert wird, ist dabei vom jeweiligen Patienten und der Verträglichkeit des Betablockers abhängig. Treten Probleme auf, „auf keinen Fall den Betablocker sofort wieder absetzen!“, legte Prof. Rydén den Kollegen



ans Herz: „Titrieren Sie langsamer auf, vermindern Sie eventuell die Betablocker-dosis wieder etwas, um es später erneut zu versuchen, korrigieren Sie die Diuretika- oder die ACE-Hemmer-dosis!“ lauteten seine Ratschläge. Blutdruck, Herzfrequenz und Herzrhythmus sowie das Körpergewicht sollten während der Einstellungsphase stets einem engen Monitoring unterliegen.

Geht man sorgfältig vor, lässt sich nahezu jeder Herzinsuffizienz-Patient ambulant auf einen Betablocker einstellen, so die Erfahrungen des Kardiologen. Dies gilt ganz besonders für Carvedilol (Dilatrend®). Denn im Gegensatz zu Metoprolol, bei dem in der MERIT-HF\*-Studie gerade während der Auftitrationsphase die Zahl

der Therapieabbrüche im Vergleich zu Plazebo deutlich erhöht war, schnitt in COPERNICUS die Verträglichkeit von Carvedilol selbst in der Initialphase der Therapie besser als die von Plazebo ab. Dies ist „besonders bemerkenswert“, so Prof. Rydén, da es sich in COPERNICUS ja um schwerstkranken Patienten im NYHA-Stadium IV handelte. Sogar in dieser Hochrisikopopulation konnten zwei Drittel der Patienten schliesslich mit der Maximaldosis von zweimal täglich 25 mg Carvedilol behandelt werden.

COPERNICUS = Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial  
MERIT-HF = Metoprolol Randomized Intervention Trial in Heart Failure  
MOCHA = Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment

Dank zusätzlicher Alphablockade

### Periphere Gefässdilatation steigert die Verträglichkeit

**MONTE CARLO – Herzinsuffizienz-Kranke stehen oft bereits in fortgeschrittenem Alter, zudem leiden sie häufig unter zusätzlichen Erkrankungen wie Hypertonie, Dyslipidämie und Diabetes. Carvedilol ist für Professor Dr. Thomas Lüscher aus Zürich für diese Patienten „ein antiadrenerge Therapeutikum der ersten Wahl“.**

Das spezifische hämodynamische und metabolische pharmakologische Profil von Carvedilol lässt sich – besonders bei Patienten mit Komorbiditäten – in klinische Vorteile umsetzen, meinte Prof. Lüscher. Von den konventionellen Betablockern Metoprolol und Bisoprolol, die ebenfalls die Zulassung für die Herzinsuffizienz-Therapie haben, unterscheidet sich Carvedilol vor allem durch seine breite antiadrenerge Blockade: Es blockiert nicht nur die  $\beta_1$ -adrenergen, sondern auch die  $\beta_2$ - und die Alpha-Rezeptoren. Die Blockade der Alpha-Rezeptoren in der Peripherie führt zur Vasodilatation, die für die gute Verträglichkeit von Carvedilol und für zahlreiche weitere günstige Wirkungen des Betablockers verantwortlich gemacht wird:

- Zum Beispiel sind Nebenwirkungen wie kalte Hände oder Impotenz weniger häufig.
- Glukose- und Lipidmetabolismus werden im Gegensatz zur Therapie mit  $\beta_1$ -selektiven Betablockern günstig beeinflusst.<sup>1)</sup>
- Und weil der periphere Widerstand nicht wie unter anderen Betablockern ansteigt, sondern abnimmt, ist die Gefahr einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz in der Initialphase geringer – was auch die neueste Auswertung der COPERNICUS-Daten der ersten acht Wochen bestätigt.
- Auch auf Nierenfunktion und Flüssigkeitsbalance der Herzinsuffizienz-Kranken wirkt sich die periphere Vasodilatation unter Carvedilol günstig aus: Die renale Hämodynamik verschlechtert sich nicht wie etwa unter dem  $\beta_1$ -selektiven Metoprolol.<sup>2)</sup> Unter Carvedilol ist die Nierenperfusion sogar erhöht.

<sup>1)</sup> Giugliano D. et al. Am Inter Med, 1997  
<sup>2)</sup> Abraham WT et al. Circulation, 1998

**Zusammensetzung:** Carvedilol. **Indikationen:** Essentielle Hypertonie, chronische Angina pectoris, Herzinsuffizienz ischämischer oder kardiomyopathischer Genese (NYHA-Klasse II/III). **Anwendung:** Essentielle Hypertonie: Tag 1+2 je 12,5 mg 1x täglich, dann 1x täglich 25 mg, max. Dosis 50 mg; Angina pectoris: Tag 1+2 je 12,5 mg 2x täglich, dann 2x täglich 25 mg, max. Dosis 100 mg; Herzinsuffizienz: stabile Basistherapie mit Digitalis, Diuretika und ACE-Hemmern: Titration in 2-wöchigen Intervallen bis zur höchsten verträglichen Dosis, beginnend bei 3,125 mg 2x täglich, dann 6,25 mg 2x täglich, 12,5 mg 2x täglich bis 25 mg 2x täglich (= max. empfohlene Dosierung bei Patienten bis zu 85 kg KG; 50 mg 2x täglich bei > 85 kg KG). **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber Carvedilol, dekompensierte Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse IV, chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen, Asthma bronchiale, allergische Rhinitis, Glottisödem, Cor pulmonale, Sinusknotensyndrom, AV-Block II. + III. Grades, schwere Bradykardie, kardiogener Schock, Herzinfarkt mit Komplikationen, klinisch manifeste Leberinsuffizienz, metabolische Azidose, Schwangerschaft, Stillzeit. **Vorsichtsmassnahmen:** Bei labiler Hypertonie, instabiler Angina pectoris, frischem Herzinfarkt, arteriellen Durchblutungsstörungen, Patienten mit Niereninsuffizienz. **Unerwünschte Wirkungen:** Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Bradykardie, Orthostase, Übelkeit, Diarrhoe. **Packungen:** Tabletten mit Bruchrille zu 6,25 mg; 14\*; Tabletten zu 12,5 mg; 30\*, 100\*; Tabletten zu 25 mg; 30\*, 100\*. Liste B, \*kassenzulässig. Weitere Angaben entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompendium der Schweiz inklusive Supplementum.

### Neue COPERNICUS-Daten belegen

## Carvedilol-Benefit beginnt schon nach zwei Wochen

**MONTE CARLO – Immer noch sind viele Ärzte zu zögerlich darin, Herzinsuffizienz-Kranken einen Betablocker zu geben. „Wenn Sie auf den ‚perfekten‘ Zeitpunkt warten, ist dies für die Patienten mit einem beträchtlichen Risiko verbunden!“, so Professor Dr. Milton Packer aus New York.**

Viel früher als bislang angenommen – schon nach den ersten zwei Wochen, noch während der Auf-titrationsphase – profitieren die Patienten von der antiadrenergen Therapie mit Carvedilol, belegt eine bislang unveröffentlichte Auswertung der COPERNICUS\*-Studie, die Prof. Packer bei einer internationalen Fortbildungsveranstaltung von Roche in Monte Carlo erstmals präsentierte.

Bisher war man der Meinung, dass Herzinsuffizienz-Kranke nach der Einleitung der Betablocker-

therapie erst einmal durch ein „Tal der Tränen“ müssen. Tatsächlich trennten sich z.B. in MERIT-HF\* die Überlebenskurven von Plazebo- und Metoprolol-Behandelten erst nach drei bis vier Monaten. In der Zeit davor war unter dem  $\beta_1$ -selektiven Betablocker im Vergleich zu Plazebo die Abbruchrate wegen einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz deutlich erhöht.

Dies gilt für Carvedilol jedoch nicht, beweisen die neuen COPERNICUS-Daten. Obwohl es sich bei den Studienteilnehmern um Schwerkranken im NYHA-Stadium IV handelte, war bereits während der Auf-titrationsphase die Zahl der Todesfälle, der Hospitalisierungen und der Therapieabbrüche unter Carvedilol niedriger als unter Plazebo. Meist wird mit der Betablockertherapie viel zu lange gewartet, bemängelte Prof. Packer: Im Durchschnitt erst zwei bis vier Monate, nachdem die Einschlusskriterien für die grossen Beta-

blockerstudien erfüllt sind, startet auch in der Praxis die Therapie – falls sie überhaupt beginnt. Noch immer erhalten im Schnitt nur 40 % der Patienten einen Betablocker, zeigt unter anderem der grosse Euro Heart Failure Survey. Möglich wäre die Behandlung bei etwa 80 %, schätzen Experten.

Damit wird den Kranken eine hoch effektive lebensverlängernde Therapie vorenthalten. Legt man die Daten des US-Carvedilol-Programmes und der COPERNICUS-Studie zugrunde, so reicht es, 15 Patienten ein Jahr lang mit Carvedilol (Dilatrend®) zu behandeln, um ein Leben zu retten. Im Vergleich: Diese als NNT (Number Needed to Treat) bezeichnete Rate liegt für Bisoprolol bei 23 und für Metoprolol bei 27. Enalapril im NYHA-Stadium I und II hat eine NNT von 100, Simvastatin bei KHK-Patienten von 163.

**Idee und Konzeption:** INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8, Postfach 368, 4020 Basel  
Information: Roche Pharma (Schweiz) AG  
Redaktion: Sonja Böhm, Winfried Powollik  
Layout: Patrik Brunner  
Produktion: Patricia Stachniss  
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.