

SENIORS-Studie belegt:

Betablocker schützt alte schwache Herzen

STOCKHOLM – Die chronische Herzinsuffizienz ist eine Erkrankung des hohen Lebensalters: Das Gros der Patienten ist über 70 Jahre alt. Über die optimale therapeutische Strategie für diese Patienten gibt es bislang leider kaum Daten. Eine Ausnahme macht die SENIORS-Studie, wonach der vasodilatierende Betablocker Nebivolol überzeugende Ergebnisse geliefert hat.

Die wichtigen Herzinsuffizienz-Studien zeichnen sich praktisch durchgehend durch ein ausgesprochen „jugendliches“ Alter der Teilnehmer aus: 64 Jahre in MERIT-HF, 61 Jahre in CIBIS-II, 60 Jahre in COPERNICUS. Die Realität der Herzinsuffizienz-Therapie spiegelt das jedoch nicht wider, liegt doch das Durchschnittsalter des „typischen“

Patienten eher zwischen 70 und 80 Jahren, wie Professor Dr. Thomas Lüscher von der Universität Zürich am *Europäischen Herzkongress* ausführte. Die bisher untersuchten Patienten sind also im Mittel mindestens zehn Jahre zu jung.

Alte Herzen leiden anders

Mit dem Alter verändert sich das Gesicht der Herzinsuffizienz: Patienten im mittleren Lebensalter – die es natürlich auch gibt – sind



Professor Dr. Thomas Lüscher

überwiegend männlich, haben eine koronare Herzkrankheit als Ursache der Insuffizienz, eine reduzierte Ejektionsfraktion und wenige Begleiterkrankungen. Unter den Älteren dominieren die Frauen, die häufig eine Hypertonie als Grundkrankheit haben, viele Komorbiditäten aufweisen und eine erhaltene Ejektionsfraktion.

Um die wissenschaftliche Evidenz auch für das höhere Lebensalter zu stärken, wurde die SENIORS-Studie (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure) gestartet, in die nur Herzinsuffizienz-Patienten jenseits des 70. Lebensjahres aufgenommen wurden. Tatsächlich lag das Durchschnittsalter bei rund 76, es waren aber auch über 90-Jährige dabei. Das Design entsprach modernen Anforderungen: randomisiert, doppelblind, plazebokontrolliert.

Bei Betablockern zögern viele Ärzte

Als Prüfmedikament wurde aus mehreren Gründen der Betablocker Nebivolol (Nebilet®) gewählt, wie Studienleiter Professor Dr. Andrew Coats von der Universität Sydney beim *Symposium des Unternehmens Menarini* erläuterte. Zum einen werden Betablocker trotz der guten wissenschaftlichen Datenlage bei Herzinsuffizienz immer noch zu selten verordnet – Hauptargument für die

Zurückhaltung: das fortgeschrittene Alter der Patienten und die Angst, die Patienten würden den Betablocker aufgrund ihres Alters nicht vertragen. Argument Nr. 2: fehlende Studien bei diesen älteren Patienten.

Letzteres Argument sollte die SENIORS-Studie entkräften. Ausserdem erhoffte man sich, dass die Patienten von Nebivolol aufgrund seiner NO-freisetzenden Wirkung und dem daraus resultierenden positiven Effekt auf die Endothelfunktion noch zusätzlich profitieren würden.

Insgesamt nahmen 2128 Patienten an der Studie teil, davon fast 40 % Frauen. Gut ein Drittel der Patienten wies eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion über 35 % auf.

Schrittweise Dosiserhöhung führt zum Ziel

Nebivolol wurde innerhalb von maximal 16 Wochen in vier Schritten auftitriert, bis die Zieldosis von 10 mg pro Tag erreicht war. Die gute Verträglichkeit des Betablockers zeigt sich schon darin, dass über zwei Drittel der Patienten tatsächlich die Maximaldosis bekamen, laut Prof. Coats ebenso viele wie in anderen Betablocker-Studien an Jüngeren. Es folgte eine 30-monatige Erhaltungsphase.

Als primären Endpunkt hatte man Gesamt mortalität plus Krankenhauseinweisungen wegen kardiovaskulärer Probleme festgelegt. Nebivolol senkte das Risiko, diesen Endpunkt zu erreichen, signifikant um 14 %, wobei weder Alter noch Geschlecht oder Ejektionsfraktion das Ergebnis beeinflussten. Kardiovaskuläre Mortalität und Krankenhauseinweisungen nahmen signifikant um 16 % ab.

Endpunkt (Zeitspanne bis zum ersten Ereignis)	SENIORS Subgruppe mit 10 mg-Dosierung	
	relative Risikoreduktion	p-Wert
Gesamtmortalität oder Hospitalisierung (kardiovaskulär bedingt)	-27 %	<0,001
Gesamtmortalität	-24 %	0,027
Hospitalisierung insgesamt	-21 %	0,008
Gesamtmortalität oder Hospitalisierung insgesamt	-25 %	<0,001
Kardiovaskuläre Mortalität	-26 %	0,020
Kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung	-30 %	0,003
Kardiovaskuläre Mortalität oder kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung	-34 %	<0,001

Wirksamkeit von Nebivolol in der Subgruppe von Patienten, die mit der 10 mg-Dosierung behandelt wurden.

Verbesserte Endothelfunktion bei chronischer Herzinsuffizienz

Entscheidend für die Prognose

STOCKHOLM – Als Betablocker der 3. Generation bewirkt Nebivolol eine kompetitive und selektive Blockade der Beta-1-Rezeptoren, in Verbindung mit vasodilatierenden Eigenschaften, bei denen die endothelabhängige Vasodilatation im Vordergrund steht. Professor Dr. Ulf Landmesser, Abteilung Kardiologie und Angiologie, Medizinische Hochschule, Hannover, verwies auf die weitreichenden pathophysiologischen Konsequenzen der endothelialen Dysfunktion bei chronischer Herzinsuffizienz (CHF).

Das Endothel produziert zahlreiche vasoaktive Verbindungen, von denen das vasodilatierende Stickstoffmonoxid (NO) besondere

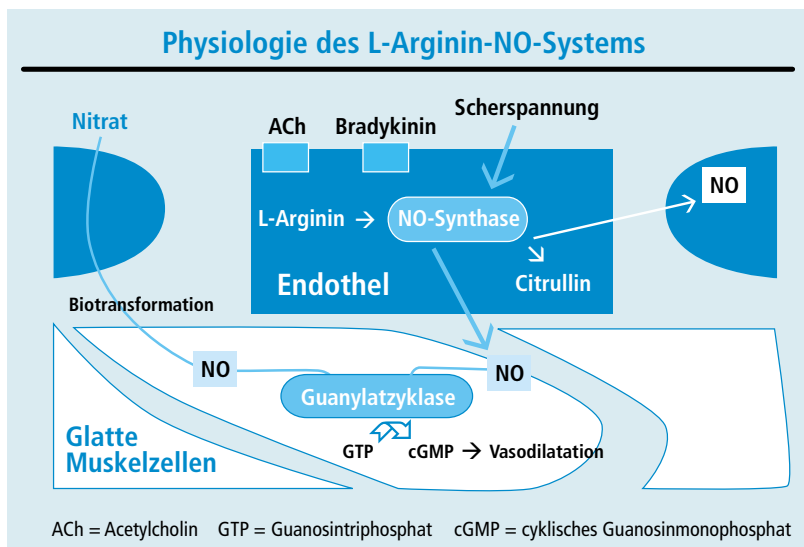
Bedeutung erlangt hat (s. Abb.). Bei Patienten mit CHF liegt eine endotheliale Dysfunktion vor, wodurch das Gleichgewicht zwischen oxidie-

renden und antioxidativ wirksamen Enzymsystemen (z.B. NO-Synthase) gestört ist. Nebivolol erhöht die endotheliale Freisetzung und Bioverfügbarkeit von NO, gleichbedeutend mit einer Gefässrelaxation, in dem es die NO-Synthase stimuliert.

Bei CHF-Patienten liess sich zeigen, dass es sich bei der endothelialen Dysfunktion um einen unabhängigen Prädiktor für kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen und Todesfälle handelt. Weitere Daten belegen, dass die gestörte Endothelfunktion eine Dekompensierung der Herzinsuffizienz begünstigen kann. Somit hat sich das Endothel zu einem attraktiven Target entwickelt. Seine Dysfunktion ist bei CHF von entscheidender Bedeutung für die Prognose, so das Fazit von Prof. Landmesser.

Nebivolol von der ESC empfohlen

Diesen Erkenntnissen hat die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) in den aktualisierten Leitlinien zur Therapie der Herzinsuffizienz Rechnung getragen. Nebivolol wird aufgrund der Resultate der SENIORS-Studie gerade bei älteren Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz als Add-On zur Standard-Therapie empfohlen.



Das L-Arginin-NO-System produziert NO als bedeutenden endogenen Vasodilatator. Erhöhte Strömungsgeschwindigkeit und Scherspannung initiieren die endotheliale NO-Freisetzung. NO aktiviert die Guanylatzyklase in den glatten Gefässmuskelfasern, woraus eine Vasodilatation resultiert. (nach Prof. Landmesser)

Hohe Dosis schützt am besten

Die detaillierte Analyse ergab, dass die günstigen Effekte umso ausgeprägter waren, je höher der Betablocker dosiert werden konnte (siehe Tabelle). Eine Subgruppenanalyse von Patienten, die täglich die empfohlene Maximaldosis von 10 mg Nebivolol erhielten, ergab für sämtliche Endpunkte wie Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und Krankenhauseinweisungen eine hochsignifikante Risikoreduktion um 20 bis 30 %, sowohl bei einzelner wie auch kombinierter Auswertung.

Ein wichtiger Aspekt der SENIORS-Studie war natürlich die Verträglichkeit der Therapie. Dabei zeigte sich, dass unter Nebivolol nicht wesentlich häufiger Nebenwirkungen auftraten als in der Plazebogruppe (2,6 %). Lediglich unter der Höchstdosis war die Rate mit 3,6 % leicht erhöht.

Zusammenfassend stellte Prof. Coats fest:

- Bei sämtlichen Endpunkten war die 10 mg-Dosis eindeutig wirksamer als alle anderen geprüften Dosierungen.
- Bei sämtlichen kombinierten Endpunkten resultierte für die 10 mg-Dosis eine hochsignifikante Überlegenheit ($p < 0,001$).
- Um die Wirksamkeit von Nebivolol zu optimieren, sollte – wenn immer möglich – die 10 mg-Dosierung angestrebt werden.
- Durch eine langsame Dosistitration lassen sich zu niedrige Erhaltungsdosierungen vermeiden.