

SENIORS-Studie

Nebivolol stärkt schwache Altersherzen

MÜNCHEN – Ältere Herzinsuffizienzpatienten profitieren von der Betablockertherapie mit Nebivolol. Zu diesem Schluss kommt die erstmals auf dem Europäischen Kardiologenkongress vorgestellte SENIORS-Studie, die erste Studie, in der ein Betablocker seinen therapeutischen Nutzen bei älteren Herzinsuffizienzpatienten unter Beweis stellte.

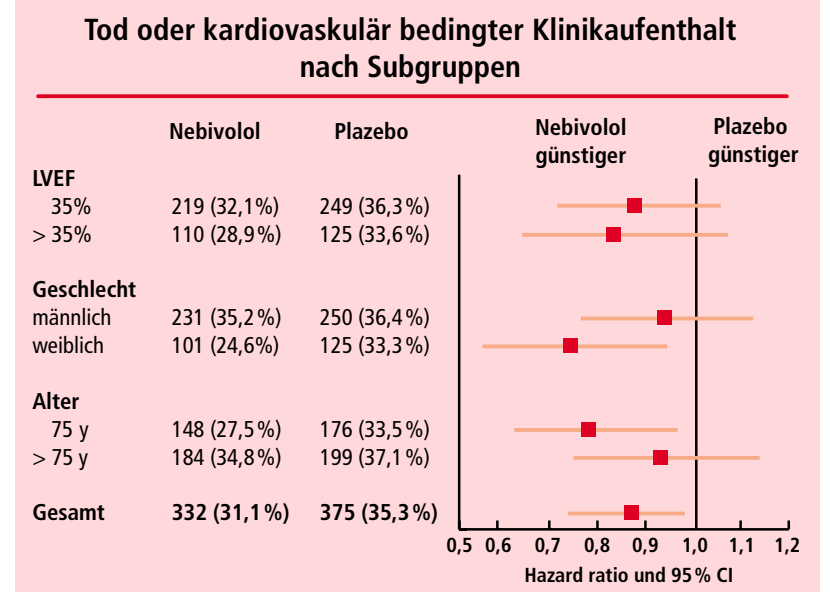
Vor dem Hintergrund der steigenden Lebenserwartung nimmt auch die Inzidenz der chronischen Herzinsuffizienz zu. Die Mehrzahl aller Herzinsuffizienzpatienten ist älter als 70 Jahre, betonte Professor Dr. Josep Redon, Valencia, Spanien. Hat sich eine Herzinsuffizienz manifestiert, ist die Prognose schlecht: Ein Grossteil der Betroffenen stirbt innerhalb weniger Jahre. Zudem stellt die dekompensierte Herzschwäche die häufigste Ursache stationärer Behandlungen im Alter dar. Den-

noch war diese Altersgruppe in klinischen Studien bislang unterrepräsentiert, und es ist unklar, ob diese Patienten ebenso von einer Betablockertherapie profitieren wie jüngere Patienten mit Herzinsuffizienz. Klarheit brachte jetzt die von Studienleiter Professor Dr. Andrew Coats, Sydney/Australien, erstmals beim „ESC Congress 2004“ präsentierte, prospektiv, doppelblind und plazebokontrolliert angelegte Multicenter-Studie mit dem treffenden Akronym SENIORS („study of the effects of

nebivolol intervention on outcomes and rehospitalisation in seniors with heart failure“). Denn SENIORS schloss nur Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ein, die mindestens 70 Jahre alt waren; das Durchschnittsalter der 2128 Patienten lag bei 76 Jahren – „das entspricht in etwa dem Durchschnittsalter von Herzinsuffizienzkranken in der täglichen Praxis“, kommentierte Prof. Coats. Ein Drittel der Patienten hatte eine linksventrikuläre Auswurfleistung von über 35%. Auch dies ist typisch für diese Altersgruppe. In anderen Betablockerstudien war die linksventrikuläre Ejektionsfraktion im Allgemeinen durchgehend stärker eingeschränkt.

Nebivolol (Nebilet®) wurde beginnend mit 1,25 mg/d langsam auftitriert. Die Zieldosis von 10 mg/d wurde von etwa 65% der Patienten erreicht. Nebivolol bzw. Plazebo wurde drei Jahre lang zusätzlich zur Herzinsuffizienzstandardmedikation verabreicht.

Das überzeugende Ergebnis: Nebivolol reduzierte den primären Endpunkt aus Gesamtmortalität und Häufigkeit kardiovaskulär bedingter Krankenhauseinweisungen signifikant um 14% im Vergleich zu Plazebo. Diese Risikoreduktion muss vor dem Hintergrund der Alterstruktur der Studienpopulation bewertet werden. Mit einem Durchschnittsalter von 79,5 Jahren, lagen die Teilnehmenden am Ende der Betrachtungsperiode zum Teil über den Lebenserwartungen in den partizipierenden



Ländern. Eine signifikante Risikoreduktion in diesem sensiblen Altersbereich zu erzielen, spricht für die hohe Wirksamkeit von Nebivolol in der Therapie der Herzinsuffizienz.

Im Hinblick auf die Verträglichkeit und die Abbruchrate unterschied sich die mit Nebivolol behandelte Gruppe nicht signifikant von der Plazebogruppe. Dieser Aspekt ist von besonderer Bedeutung, denn wie Prof. Coats betonte, stellen gerade diese älteren Patienten den Arzt in der Praxis aufgrund von Multimorbidität und -medikation häufig vor ein besonderes therapeutisches Problem. Zudem sind in dieser Altersgruppe bei einer Betablockertherapie besonders häufig Nebenwirkungen

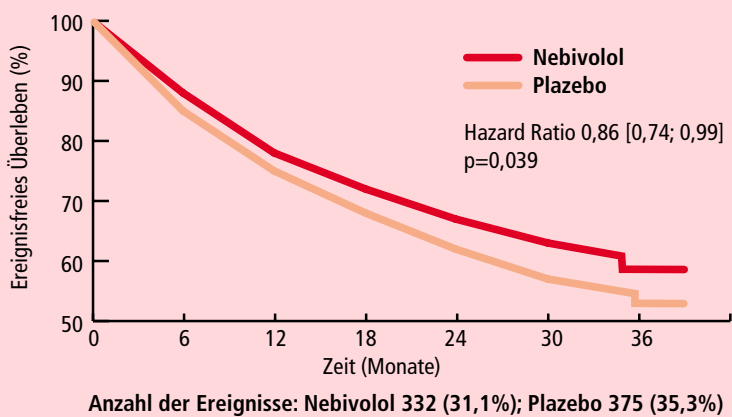
wie Bradykardie oder AV-Blockierungen zu erwarten.

Die besonderen klinischen Eigenschaften von Nebivolol sind bereits in der Indikation *essentielle Hypertonie* vielfach gesichert. Nach den Daten der SENIORS-Studie ist Nebivolol der einzige Betablocker, der eine evidenzbasierte Therapieoption für ältere Herzinsuffizienzpatienten bietet.

Der Herzinsuffizienz die Basis entziehen

Die Prognose der Herzinsuffizienz ist schlecht. Viele Patienten sterben innerhalb weniger Jahre nach Krankheitsbeginn. Ursache der schlechten Prognose ist die erhöhte Stimulation des Sympathikus, betonte Professor Dr. Alain Cohen Solal. Anfänglich als sinnvolle Reaktion des Organismus gedacht, initiiert sie langfristig einen Teufelskreis: Es resultiert eine periphere Vasokonstriktion, die es dem geschwächten Herzen ermöglicht, den Blutdruck weiterhin aufrechtzuerhalten. Der Preis für die Kompensation ist allerdings hoch: Vor- und Nachlast steigen, der myokardiale Energiebedarf wächst, das Schlagvolumen sinkt, die Sauerstoffbilanz wird negativ. Als „Retter in der Not“ wird der Sympathikus stärker aktiviert. Die fatalen Folgen: Die kardiale Arbeitslast steigt weiter, die myokardiale Durchblutung sinkt, das Arrhythmierisiko nimmt dramatisch zu. Der Circulus vitiosus der Herzinsuffizienz dreht sich immer schneller, bis der Herztod schliesslich die Spirale stoppt.

Gesamtmortalität oder kardiovaskulär bedingter Klinikaufenthalt (Primärer Endpunkt)



Beta-1-Selektivität plus NO-vermittelte Vasodilatation

Hämodynamische Vorteile bei HI

Zum überzeugenden Ergebnis von SENIORS hat das duale Wirkprinzip von Nebivolol einen entscheidenden Beitrag geleistet. Denn im Gegensatz zu üblichen Betablockern inhibiert Nebivolol hochselektiv die Beta-1-Rezeptoren und stimuliert zusätzlich die endotheliale NO-Freisetzung.

Eine verminderte NO-Freisetzung trägt entscheidend zur Manifestation und Progression kardiovaskulärer Erkrankungen bei, erklärte Professor Dr. Robert H. G. Schwinger, Köln. Noch vor weni-

gen Jahren galt das Endothel als inerte Innenauskleidung der Gefässe. Heute weiss man, dass das Endothel das grösste endokrine Organ im menschlichen Körper ist. Über die Freisetzung vasoaktiver Mediatoren spielt das Endothel eine zentrale Rolle bei der Regulation des Gefässtonus. Vasodilatierend wirkt insbesondere das vom Endothel freigesetzte Stickstoffmonoxid (NO). Da NO aber nicht nur die Gefässe erweitert, sondern zudem hemmend auf die Aggregationsfähigkeit von Thrombozyten und die Adhäsionsbereitschaft von Leukozyten wirkt, verbessert NO auch die rheologischen

Eigenschaften des Blutes. Eine verminderte NO-Freisetzung ist das pathognomonische Kennzeichen der endothelialen Dysfunktion. Klinisch resultieren Vasokonstriktion und erhöhte Thrombogenität. Die Bildung atherosklerotischer Plaques wird gefördert. Die Folge: Das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen steigt.

Bei Herzinsuffizienz entlastet Nebivolol infolge der NO-vermittelten Vasodilatation effektiv das geschwächte Herz. Prof. Schwinger verwies in diesem Zusammenhang auf die Daten der Herzinsuffizienz-Studie ENECA*, in der Nebi-

volol bei älteren Patienten symptomatischer Herzinsuffizienz die Belastbarkeit und die linksventrikuläre Auswurfleistung im Vergleich zu Plazebo signifikant verbesserte. Zudem reduzierte Nebivolol effektiv die Herzfrequenz. Dies ist insofern von grosser klinischer Relevanz, da eine hohe Herzfrequenz als prognostisch ungünstiger Marker für die Progression der Herzinsuffizienz gilt.

*Efficacy of nebivolol in the treatment of elderly patients with chronic cardiac failure NYHA Class II-IV as an add-on therapy to ACE inhibitors or A-II-antagonist, diuretics and/or digitalis