

Betablockade bei Herzinsuffizienz

# Überzeugende Evidenz in den Praxisalltag ummünzen

**STRASSBURG – Die Herzinsuffizienz wird unterschätzt: Sowohl was die mit ihr verbundene Morbidität und Mortalität, als auch was ihre Therapierbarkeit angeht, existiert ein solider Datenfundus, der die Wirksamkeit der Betablocker wie z.B. des Beloc ZOK® bei diesem Krankheitsbild belegt. Der aktuelle Stand der Betablockerbehandlung, die am Kongress Heart Failure 2003 neue Impulse bekam, wurde an einem von AstraZeneca organisierten Satellitensymposium diskutiert.**

Professor Dr. Karl Swedberg vom Sahlgrenska Universitätsspital in Göteborg zitierte aktuell publizierte Metaanalysen, die untersuchten, ob der klare Nachweis einer Wirkung von Betablockern und ACE-Hemmern bei Herzinsuffizienz angemessenen Eingang in die Behandlung fand. In der Schweiz ergibt sich Raum für Verbesserungen: Hier erhält erst jeder zweite Patient mit der geeigneten Indikation einen Betablocker und diesen häufig unterdosiert<sup>1</sup>. „Sorgen bereitet eine Untersuchung, die andeutet, dass ein Patient umso seltener einen Betablocker erhält, je mehr er ihn benötigt“, sagte Prof. Dr. Swedberg. In diesem Zusammenhang ist eine Subgruppenanalyse der MERIT-HF<sup>2</sup> interessant, die bei Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III und IV sogar eine relative Risikoreduktion von 39% für die Gesamtmortalitätsrate ergab (siehe Abb 1).

Dass schwer Herzinsuffiziente treue Patienten sind und einen Behandlungserfolg spüren, liess sich an einer weiteren Studie ablesen<sup>3</sup>. Sie zeigte immer grössere Abbrecherraten für Plazebo im Vergleich zu Betablockern, je schwerer herzinsuffizient der Patient war.

Evidenz für Betablocker

„Betablocker vermindern sehr markant die Häufigkeit eines plötzlichen Herztodes und das Fortschreiten des Herzversagens“, fasste Professor Dr. Åke Hjalmarson, Sahlgrenska-Universitätsspital Göteborg, die Ergebnisse von Studien wie MERIT-HF<sup>4</sup>, CIBIS-II<sup>5</sup>, COPERNICUS<sup>6</sup> u.a. zusammen. Wenn man langsam anfängt und sorgfältig die Dosis steigert, können fast alle Patienten auf die Zieldosis hochtitriert werden, ist seine Erfahrung.

Die Gretchenfrage lautet: Klasseneffekt, oder kommt es auf den einzelnen Betablocker an? Das versucht die in Strassburg präsentierte COMET<sup>7</sup>-Studie mit 3029 Patienten zu beantworten. Prof. Hjalmarson wertete jedoch den Vergleich der beiden verwendeten Betablocker Carvedilol versus Metoprolol-Tartrat kritisch: „Carvedilol wurde mit zweimal 25 mg pro Tag dosiert; das in der Studie verwendete Metoprolol-Tartrat mit rascher Freisetzung (50 mg zweimal täglich) dagegen ist keine Dosis mit äquivalenter Wirksamkeit. In den anderen Betablockerstudien hat die Zieldosis

150 mg betragen, in MERIT-HF bis 200 mg. Da die Halbwertszeit des Carvedilols doppelt so lang ist wie die des schnell freisetzenden Metoprolol-Tartrates, ist der Wirksamkeitsvergleich nicht aussagekräftig – über etliche Stunden ist die Metoprolol-Tartrat-Konzentration im Blut geringer.“ Metoprolol-Succinat (Beloc ZOK®) hat dagegen eine langsame Freisetzung über 24 Stunden (siehe Kasten)<sup>8</sup>.

<sup>1</sup> Komajda M, et al.: The EuroHeart Failure Survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. Eur Heart J, Mar 2003, 24(5) 464–74  
<sup>2</sup> S. Goldstein et al.: Metoprolol controlled release/extended release in patients with severe heart failure: analysis of the experience in the MERIT-HF study. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 932–938

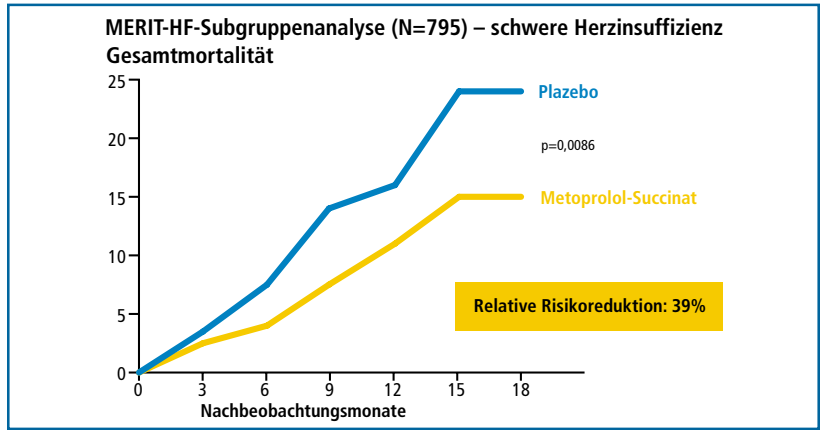


Abb. 1: MERIT-HF-Posthoc-Subgruppen-Analyse bei schwerer Herzinsuffizienz (Auswurfraction <20%, NYHA III und IV)<sup>2</sup>

<sup>3</sup> Gottlieb SS et al.: Tolerability of  $\beta$ -Blocker Initiation and Titration in the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Circulation 2002;105:1182  
<sup>4</sup> Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure: Hjalmarson A et al.: 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 Mar 8;283(10):1295–302  
<sup>5</sup> Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II) Study Group: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999 Jan 2;353(9146):9–13  
<sup>6</sup> Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial: Packer M et al.: Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. Circulation 2002 Oct 22;106(17):2194–9  
<sup>7</sup> Carvedilol or Metoprolol European Trial: Poole-Wilson, PA et al. for the COMET investigators: Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. Lancet 2003; 362: 7–13. Vorläufige Ergebnisse wurden präsentiert am Heart Failure 2003 in Strassburg.  
<sup>8</sup> M. J. Kendall et al., Controlled-Release Metoprolol Clinical Pharmacokinetics 1991; 21: 319–330

Erhaltene Herzleistung wiegt in falscher Sicherheit

# Viele Fragen, in Kürze eine profunde Antwort

**STRASSBURG – Eine klassische Frage aus der Praxis ist die, ob bei Herzinsuffizienz die Gabe eines AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockers zusätzlich zu einem ACE-Hemmer noch einen weiteren Vorteil bringt. Die CHARM<sup>9</sup>-Studie, deren Ergebnisse kurz vor der Publikation stehen, bringt Licht in diese Frage, da sie bei 2548 Patienten Candesartan versus Plazebo bei Patienten testet, die bereits einen ACE-Hemmer erhalten<sup>10</sup>. Anhand der Daten von insgesamt 7599 Patienten sollen aber noch weitere Fragen beantwortet werden.**

Nicht nur Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder hohem Risiko sind „Sorgenkinder“, sondern – eher überraschend – auch solche mit noch erhaltener Auswurfraction. „40% der Notfälle wegen eines Herzversagens gehen auf ein PLSF („heart failure with Preserved Leftventricular Systolic Function“, Auswurfraction über 40%) zurück, und zehn von zwölf aktuellen Kohortenstudien belegen hohe Mortalitätsraten für das PLSF“, betonte Professor Dr. Karl Swedberg, Göteborg.

Wie die Insuffizienz bei erhaltener systolischer Funktion zu

behandeln ist, lässt erst eine dünne Datenbasis erahnen. Das wird die Publikation der CHARM-Preserved-Ergebnisse am diesjährigen Kongress der *European Society of Cardiology* ändern. „CHARM Preserved“ ist mit 3023 Patienten die bislang umfassendste Studie zu dieser Frage.

Eine weitere wichtige Frage, die ein zweiter Arm des CHARM-Programms beantworten soll, ist die Wirksamkeit von Candesartan (Atacand®) bei Patienten, die keinen ACE-Hemmer vertragen (CHARM Alternative, n=2028), sowie die Wirksamkeit des Candesartans bei

vorbestehender und weiterlaufender Behandlung mit einem ACE-Hemmer im dritten Arm (CHARM Added).

<sup>9</sup> Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity: Swedberg K, et al.: Candesartan in heart failure-assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM): rationale and design. ChARM-Programme Investigators. J Card Fail, 1999, 5(3) 276–82  
<sup>10</sup> J. McMurray J et al., Clinical features and contemporary management of patients with low and preserved ejection fraction heart failure: baseline characteristics of patients in the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. Eur J Heart Fail. 2003; 5: 261–70.

Metoprolol: Äpfel und Birnen!

„Das“ Metoprolol gibt es nicht. Zu unterscheiden sind Metoprolol-Tartrat und Metoprolol-Succinat (Beloc ZOK®). Unterschiedliche Galeniken führen zu unterschiedlicher Wirksamkeit über 24 Stunden. Schnellere Freisetzung, z.B. bei Metoprolol-Tartrat, führt zu steileren Peaks, die für Betablockerempfindliche ungünstig sind, und andererseits zu Phasen mit sehr geringen Wirkkonzentrationen. Bei hohen Peaks werden auch die Beta-2-Rezeptoren im höheren Ausmass blockiert als bei einer verzögerten Freisetzung über 24 Stunden, wie sie durch das Metoprolol-Succinat gegeben ist<sup>8</sup>.

Die Zieldosis von Metoprolol liegt bei 200 mg am Tag. Die Möglichkeit der einmal täglichen Anwendung, die das Metoprolol-Succinat bietet, ist über die pharmakokinetischen Vorteile hinaus für die Compliance günstig.

Behandlungswoche	Dosierung in mg/Tag (einmal tägliche Gabe, verzögerte Freisetzung)
1–2	25*
3–4	50
5–6	100
7–8	200

Dosierungsschema des Metoprolol-Succinats zur Behandlung der Herzinsuffizienz<sup>4</sup>. Die Dosierung ist an die individuelle Verträglichkeit anzupassen. Kontraindikationen sind zu beachten.

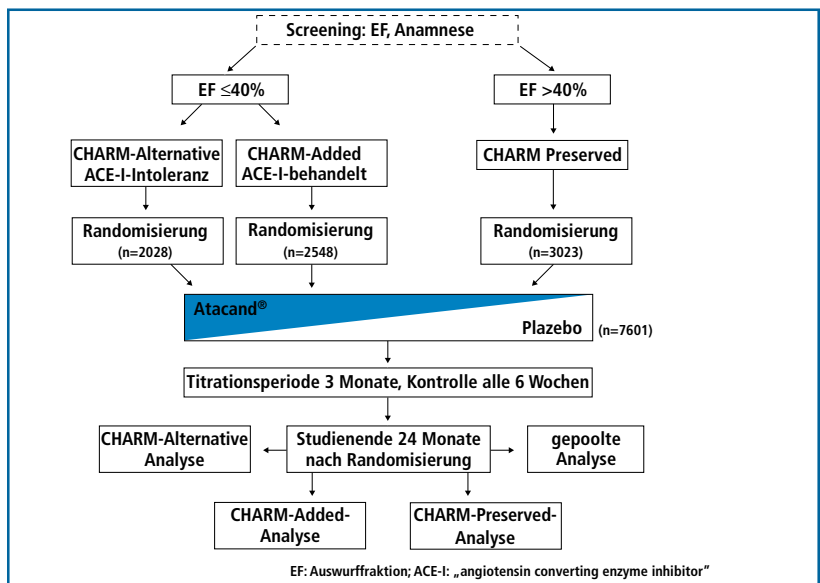


Abb. 2: Das CHARM-Studienprogramm<sup>9</sup>

Gekürzte Fachinformationen: **Beloc ZOK®** b-Rezeptorenblocker **Zusammensetzung:** Metoprololi succinas entsprechend 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg Metoprololi tartras; je 30 und 100 Retardtabletten; Liste B. **Indikationen:** Hypertonie, Angina pectoris (zur Langzeitprophylaxe), chronische Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II-III als Ergänzung zur Standardtherapie, funktionelle Herzkreislaufstörungen mit Palpitationen, Migräneprophylaxe. **Dosierung:** Hypertonie: 50-200 mg 1x/d; chronische Herzinsuffizienz: 12,5-25 mg/d als Initialdosis, bis 200 mg/d als Erhaltungsdosis; alle weiteren Indikationen: 100-200 mg 1x/d. Therapie ausschleichend beenden. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit, AV-Block 2. und 3. Grades, dekompensierte u/o schwere Herzinsuffizienz, klinisch manifeste Sinusbradykardie, Sinusknotensyndrom, schwere periphere Durchblutungsstörung, kardiogener Schock, Hypotonie, Bradykardie, unbehandeltes Phäochromozytom, Myokardinfarkt mit Herzfrequenz <45 Schläge/min, PQ-Intervall >0,24s oder systolischem Blutdruck <100 mmHg, schweres Asthma. **Vorsichtsmassnahmen:** obstruktive Atemwegserkrankung; Dosierung des b2-Stimulators muss ev. neu eingestellt werden, Diabetes, Leberzirrhose; Schwangerschaftskategorie B. **UAW:** Müdigkeit, Bradykardie, orthostatische Störungen, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Raynaud-Syndrom, Bronchospasmus, Thrombozytopenie. **Interaktionen:** andere Antihypertensiva oder Antiarrhythmika, MAO-Hemmer, Nitroglycerin, Ca-Antagonisten vom Verapamil-Typ, Cimetidin, Clomipramin, Haloperidol, SSRI, NSAR, Sympathomimetika.  
**Atacand®:** Antihypertensivum (Angiotensin-II-Antagonist, Typ AT1); **Zusammensetzung:** Candesartanum cilexetilum; Tabletten zu 4 mg, 8 mg und 16 mg; Packungen zu 7 Tabl. (4 mg) resp. zu 28 und 98 Tabl. (8 mg, 16 mg); Liste B. **Indikation:** Essentielle Hypertonie. **Dosierung:** Standardtherapie: 1x täglich 8–16 mg. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit, schwere Leberfunktionsstörung, Cholestase, hereditäres Angioödem resp. Angioödem unter ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Antagonist in der Anamnese, Schwangerschaft, Stillzeit. **Vorsichtsmassnahmen:** Nierenarterien-Stenose, intravasculäre Hypovolämie, schwere Niereninsuffizienz, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie, Hyperkaliämie, Kombination mit kaliumsparenden Diuretika, gleichzeitige Therapie mit oralen Antikoagulantien. Schwangerschaftskategorie C (1. Trimenon) und D (2./3. Trimenon). **Unerwünschte Wirkungen:** Kopfschmerzen, Angioödem, erhöhte Leberenzyme, Hepatitis. **Interaktionen:** keine klinisch relevanten Interaktionen bekannt.  
 Weitere Informationen: Arzneimittel-Kompendium der Schweiz oder AstraZeneca AG, 6301 Zug. www.astrazeneca.ch