DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 35, S. 42; Ausgabe 06 / 2001

Betarezeptoren-Blocker bei schwerer Herzinsuffizienz. Die COPERNICUS- und die BEST-Studie

Als Ende der achtziger Jahre die ersten Berichte über günstige Wirkungen der Beta-Blocker bei Herzinsuffizienz kamen, war die Redaktion des ARZNEIMITTELBRIEFS skeptisch (1). Nach der CIBIS-Studie (Bisoprolol; 2), der MDC-Studie (Metoprolol; 3), der MERIT-HF-Studie (Metoprolol; 4) und den Untersuchungen zu Carvedilol (5) hat sich das Blatt aber gewendet. Beta-Blocker gehören heute bei Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz in vorsichtig ansteigender Dosierung zur Standardtherapie (5). In die zitierten Studien waren überwiegend Patienten mit *leichter* bis *mittelschwerer* Herzinsuffizienz eingeschlossen worden. Im N. Engl. J. Med. finden sich nun zwei weitere Arbeiten über die Anwendung bei *schwerer* Herzinsuffizienz (Carvedilol; 6, Bucindolol; 7). Auf einer der ersten Seiten des Heftes liest man ein ganzseitiges Inserat für Bisoprolol (Concor). Das sollte stutzig machen, denn es ist Werbung für die Stoffgruppe, die im redaktionellen Teil besprochen wird!

Die erste Arbeit untersucht die Wirkung von Carvedilol (Dilatrend, Querto) auf die Letalität und die Häufigkeit von Krankenhausaufenthalten (6). 2289 Patienten wurden eingeschlossen. Einschlußkriterien waren u.a. Herzinsuffizienz Stadium III und IV, Ejektionsfraktion 25%, Therapie mit ACE-Hemmern oder AT-II-Rezeptor-Antagonisten und Diuretika. Digitalispräparate, Nitrate, Hydralazin, Spironolacton, Amiodaron u.a. waren erlaubt. Ausschlußkriterien waren anhaltende Lungenstauung oder Ödeme, niedriger Blutdruck (systolisch 85 mm Hg), Herzfrequenz 68/Min., Kreatinin-Konzentration > 2,8 mg/dl und andere Hinweise für anhaltende Instabilität.

In Studienzentren in Europa sowie in Süd- und Nordamerika wurden 1156 Patienten randomisiert mit Carvedilol und 1133 mit Plazebo behandelt. Die Patienten erhielten initial zweimal 3,125 mg Carvedilol/d oder Plazebo. Die Dosis wurde nach 14 Tagen erhöht auf zweimal 6,25 mg/d, danach auf zweimal 12,5 mg/d, dann, wenn möglich, auf zweimal 25 mg/d. Etwa 70% der Patienten erreichten diese Zieldosis.

Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 10,4 Monaten waren 190 Patienten in der Plazebo-Gruppe aber nur 130 Patienten in der Carvedilol-Gruppe gestorben. In der Plazebo-Gruppe starben 507 Patienten oder mußten stationär behandelt werden (kombinierter Endpunkt) aber nur 425 in der Carvedilolgruppe. Der Unterschied war signifikant. Die Studie wurde daher vorzeitig abgebrochen.

Die Untersuchung wurde finanziell unterstützt von den Firmen Roche und GlaxoSmithKline, für die einige der Autoren auch als Berater tätig waren.

Die zweite randomisierte, doppeltblinde Studie untersuchte die Wirksamkeit von Bucindolol (in Deutschland nicht im Handel) im Vergleich zu Plazebo ebenfalls bei schwerer Herzinsuffizienz (7). Eingeschlossen wurden 2708 Patienten im Stadium III (92%) oder IV (8%). Die Ejektionsfraktion war

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

35%. Die Behandlung sollte optimal sein. ACE-Hemmer erhielten 91%, AT-II-Rezeptor-Antagonisten 7%, Diuretika 94%, Digitalis 92%. Ausgeschlossen wurden u.a. Patienten mit Bradykardie unter 50/Min., Patienten mit anhaltender Lungenstauung oder Ödemen, mit Hypotension 80 mm Hg systolisch sowie solche, die unmittelbar vor Einschluß Beta-Agonisten oder Antiarrhythmika erhalten hatten. Plazebo- und Verum-Gruppe unterschieden sich nicht in den wichtigsten Charakteristika. Etwa 23% waren Farbige. In beiden Gruppen waren 1354 Patienten. In der Plazebo-Gruppe waren nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren 449 Patienten gestorben (in der Verum-Gruppe 411), und es gab 875 Krankenhausaufnahmen (in der Verum-Gruppe 829). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant. Bei den Farbigen war sogar eine höhere Letalität in der Beta-Blocker-Gruppe festzustellen. Daher wurde auch diese Studie nach einer mittleren Beobachtungszeit von zwei Jahren abgebrochen. Im selben Heft des N. Engl. J. Med. findet sich zu beiden Arbeiten ein Editorial von E. Braunwald, dem Nestor der US-amerikanischen Kardiologie (8). Er meint, daß Betarezeptoren-Blocker heute ein weiterer „Pfeil im Köcher des Arztes“ sind, der Herzinsuffizienz behandeln will. Aber er macht auch auf die gefährlichen Nebenwirkungen dieser Substanzgruppe aufmerksam. Offenbar fällt es ihm schwer zu erklären, warum die beiden Studien zu einem unterschiedlichen Ergebnis kommen. Er stellt fest, daß auch Bucindolol einen geringen positiven Effekt hatte, wenn auch nicht signifikant. Vor allem die Farbigen sprachen nicht an (Polymorphismus der Beta-Blocker-Wirkung?). Auch auf substanzspezifische Wirkungsunterschiede, die klinisch bedeutsam sein könnten, geht er ein. Die Bucindolol-Patienten waren häufiger digitalisiert. Vielleicht wirken Beta-Blocker günstiger bei nicht digitalisierten Patienten? Auf einen weiteren Unterschied zwischen beiden Arbeiten weist er nicht hin: Die Studie mit dem positiveren Ergebnis, COPERNICUS, war von Herstellern gesponsort, die mit dem ausgeglichenen Ergebnis dagegen von Gesundheitsbehörden (ohne eigene Interessen). **Fazit:** Auch Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz können von einem Beta-Blocker profitieren. Eine Ausnahme sind offenbar Menschen mit schwarzer Hautfarbe. Eine Beta-Blocker-Therapie sollte nur im Stadium der Kompensation eingeleitet werden. Die Startdosis sollte sehr niedrig gewählt und nur langsam gesteigert werden. Ob ein bestimmter Beta-Blocker wegen seiner besonderen Eigenschaften bevorzugt werden muß, kann man erst nach Abschluß von Vergleichsstudien sagen.

Literatur

1. AMB 1986, **20**, 10.
2. CIBIS (**C**ardiac **I**nsufficiency **BI**soprolol **S**tudy): Circulation 1994, **90**, 1765; s.a. AMB 1996, **30**, 49.
3. Wagstein, F., et al. (MDC = **M**etoprolol in **D**ilated **C**ardiomyopathy Study): Lancet 1993, **342**, 1441; s.a. AMB 1996, **30**, 49.
4. MERIT-HF (**ME**toprolol CR/XL **R**andomized **I**ntervention **T**rial in **H**eart **F**ailure): Lancet 1999, **353**, 2001; 1999, **354**, 1471; JAMA2000, **283**, 1295; s.a. AMB 1999, **33**, 75b.
5. Packer, M., et al.: N. Engl. J. Med. 1996, **334**, 1349; s.a. AMB 1996, **30**, 49.
6. Packer, M., et al. (COPERNICUS = **C**arvedil**O**l **P**rosp**E**ctive **R**a**N**dom**I**zed **CU**mulative **S**urvival Study): N. Engl. J. Med. 2001, **344**, 1651.
7. BEST Investigators (**B**eta-Blocker **E**valuation of **S**urvival **T**rial): N. Engl. J. Med. 2001, **344**, 1659.
8. Braunwald, E.: N. Engl. J. Med. 2001, **344**, 1711.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.