

Senkung der Letalität durch Behandlung der Herzinsuffizienz mit dem selektiven Beta-Rezeptor-Blocker Bisoprolol (CIBIS-II-Studie)

Nachdem der Einsatz von Betarezeptoren-Blockern bei Linksherzinsuffizienz früher als kontraindiziert betrachtet wurde, mehren sich in den letzten Jahren Studienergebnisse, die dafür sprechen, daß Beta-Blocker überschießende kardiotoxische Effekte von Katecholaminen im Rahmen der neuroendokrinen Gegenregulation bei Linksherzinsuffizienz günstig beeinflussen können. Erwähnt sei die früher besprochene Studie über die Behandlung der Herzinsuffizienz mit Carvedilol, einem Beta₁-Rezeptoren-Blocker mit zusätzlicher vasodilatativer Wirkung (1, 2). Aber auch mit selektiven Beta₁-Blockern wurden bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz des Schweregrades NYHA III und IV günstige therapeutische Effekte erzielt. Das geht aus einer Metaanalyse hervor, in der die Ergebnisse von 18 doppelblinden plazebokontrollierten Studien mit Beta-Blockern bei Herzinsuffizienz, die bis 1997 publiziert waren, zusammengefaßt wurden. Die mittlere Reduktion der Letalität betrug 32% (3). In der Januar-Ausgabe des Lancet (4) werden erneut Ergebnisse einer Behandlungsstudie mit einem selektiven Beta₁-Rezeptoren-Blocker (Bisoprolol) referiert. P. Lechat et al. berichten über die Ergebnisse der CIBIS-II-Studie, die multizentrisch an 2647 Patienten mit Herzinsuffizienz Grad NYHA III oder IV durchgeführt wurde. Etwa 80% der Patienten gehörten jedoch dem Grad III an. Die Patienten waren ambulant, zwischen 18 und 80 Jahre alt (im Mittel 61 Jahre), hatten eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von 35% und litten an Ruhedyspnoe oder Belastungsdyspnoe oder nächtlicher Orthopnoe mit oder ohne Ödeme. Alle Patienten waren vorher stabil mit einem Diuretikum und einem ACE-Hemmer eingestellt. Die Verwendung von Digitalis war erlaubt; als Antiarrhythmikum war nur Amiodaron zugelassen. Die meisten Patienten hatten eine dokumentierte ischämische Herzkrankheit (ohne Myokardinfarkt oder PTCA in den letzten Monaten), andere hatten eine primäre dilatative Kardiomyopathie oder Herzklappenfehler. Die Bisoprolol-Dosierung (n = 1327) bzw. Plazebogabe (n = 1320) erfolgte einschleichend, beginnend mit einer Dosis von 1,25 mg/d, die je nach Wirkung und Toleranz auf maximal 10 mg/d gesteigert werden konnte. **Ergebnisse:** Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte eine kontinuierliche Divergenz zwischen den Letalitätskurven unter Behandlung mit Bisoprolol und Plazebo. Wegen des eindeutigen Vorteils der mit Bisoprolol behandelten Patienten wurde die Studie abgebrochen. Die Gesamtlealität nach im Mittel 1,3 Jahren Behandlung betrug in der Plazebo-Gruppe 228 (17,3%) und in der Verum-Gruppe 156 (11,8%); Relatives Risiko = 0,66; p = 0,001. Auch die Häufigkeit des Plötzlichen Herztods wurde durch Bisoprolol signifikant von 6,3% auf 3,6% gesenkt (RR = 0,56; p = 0,001). Die Wirksamkeit der Behandlung war unabhängig vom Schweregrad und von der Ursache der Herzinsuffizienz bei den eingeschlossenen Patienten, deren Symptomatik vor Einschluß in die Studie mehrere Wochen lang stabil gewesen sein mußte. In einem begleitenden Editorial bezeichnet H. M. Krumholz aus New Haven (5) diese Studie als einen weiteren Meilenstein in der

Therapie der Herzinsuffizienz. Wegen der signifikanten Reduktion des Plötzlichen Herztods ist der Haupteffekt der Beta-Blocker möglicherweise ihrer antiarrhythmischen Wirkung zuzuschreiben. Es scheint jedoch auch eine verbesserte Pumpfunktion durch Blockade der ungünstigen Wirkung von Noradrenalin eine Rolle zu spielen. Beta-Blocker sollten deshalb häufiger, wenn auch vorsichtig, bei Patienten mit symptomatischer, nicht terminaler Herzinsuffizienz verwendet werden. Die Dosissteigerung sollte sehr langsam unter Berücksichtigung der Beschwerden des Patienten, des Blutdrucks und der Herzfrequenz erfolgen. Nach Ansicht von H.M. Krumholz ist die Indikation bei Patienten mit noch asymptomatischer Herzinsuffizienz, bei solchen mit sehr schwerer Insuffizienz (Grad NYHA IV) und bei Patienten über 80 Jahren nicht klar. **Fazit:** Auch selektive Beta₁-Rezeptoren-Blocker, nicht nur Beta-Blocker mit gleichzeitiger vasodilatativer Wirkung wie Carvedilol, können bei Patienten mit mäßiggradiger bis mittelschwerer Linksherzinsuffizienz bei Beachtung von Kontraindikationen (z.B. Bradykardie, sehr niedriger Blutdruck usw.) eingesetzt werden. Wichtig ist eine niedrige Anfangsdosis und eine Dosissteigerung unter genauer und kontinuierlicher Beachtung von Symptomen, der Herzfrequenz und des Blutdrucks.

Literatur

1. Packer, M., et al.: N. Engl. J. Med. [1996, 334, 1349](#).
2. AMB 1996, **30**, 49.
3. Lechat, P., et al.: Circulation [1998, 98, 1184](#).
4. Lechat, P., et al., CIBIS-II = **C**ardiac **I**nsufficiency **B**isoprolol **S**tudy: Lancet [1999, 353, 9](#).
5. Krumholz, H.M.: Lancet [1999, 353, 2](#).