DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 33, S. 75b; Ausgabe 10 / 1999

Betarezeptoren-Blocker in der Therapie der Herzinsuffizienz. Die MERIT-HF-Studie

Wir haben mehrfach über die neueren Studienergebnisse zum Einsatz von Betarezeptoren-Blockern zur Behandlung der Linksherzinsuffizienz berichtet. In der CIBIS-II-Studie (2647 Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA III bis IV) konnte durch Gabe von Bisoprolol die Letalität um 34% gesenkt werden (s. AMB 1999, **33**, 21b). Im Lancet wurden nun die Ergebnisse der bislang größten Studie zur Beta-Blocker-Behandlung bei Herzinsuffizienz veröffentlicht (**ME**toprolol CR/XL **R**andomized **I**ntervention **T**rial in Heart Failure = MERIT-HF: Lancet 1999, **353**, 2001). Die in Schweden initiierte MERIT-HF-Studie wurde an 3991 Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) multizentrisch durchgeführt. Die Patienten waren zwischen 40 und 80 Jahre alt (im Mittel 64 Jahre), hatten eine Ejektionsfraktion unter 40% (im Mittel 28%) und waren vorher stabil mit Diuretikum und ACE-Hemmer eingestellt. Die Verwendung von Digitalis war erlaubt. Ausschlußkriterien waren eine Herzfrequenz von unter 68 Schlägen/Minute, ein systolischer Blutdruck im Liegen unter 100 mm/Hg und eine Vormedikation mit Amiodaron oder Kalziumantagonisten. 65% der Patienten hatten eine ischämische Herzkrankheit. Der NYHA Klasse IV gehörten nur 3% der Patienten an. Nach einer zweiwöchigen Run-in-Phase mit Plazebo für alle eingeschlossenen Patienten erfolgte die Randomisierung in 2 Gruppen.

Gruppe 1 (n = 1990) erhielt retardiertes Metoprolol mit einer Initialdosis von 12,5 mg oder 25 mg einmal täglich. Die Dosis wurde nach 2 Wochen je nach Wirkung und Toleranz auf eine Dosjs von 50 mg, 100 mg und schließlich auf die Zieldosis von 200 mg/d gesteigert. *Gruppe 2* (n = 2101) erhielt mit identischem Ablauf jeweils Plazebo.

Ergebnisse: Nach einer Zwischenanalyse wurde die Studie nach einer mittleren Behandlungszeit von einem Jahr und 3991 Patienten beobachteten Patientenjahren vorzeitig abgebrochen. Zu diesem Zeitpunkt waren 145 Patienten in der Metoprolol-Gruppe und 217 Patienten in der Plazebo-Gruppe gestorben (p = 0,0009). Die Gesamtletalität betrug somit 7,2% bzw. 11% pro Patientenjahr mit einem relativen Risiko (RR) von 0,66 (Konfidenzintervall: 0,53-0,81). Sowohl die Häufigkeit des plötzlichen Herztodes (79 vs. 132 Patienten, RR: 0,59) als auch einer progredienten terminalen Herzinsuffizienz (30 vs. 58 Patienten, RR: 0,51) wurde durch die Behandlung mit dem Betarezeptoren-Blocker Metoprolol signifikant gesenkt. Insgesamt war der Plötzliche Herztod in 60% die Todesursache. Der Anteil des Plötzlichen Herztodes an der Gesamtletalität nahm hierbei mit zunehmender Schwere der Herzinsuffizienz ab. Entsprechend starben Patienten mit NYHA-Klasse IV vorwiegend an der Progression der Erkrankung. Insgesamt profitierten alle Subgruppen von der Beta-Blocker-Therapie. Die mittlere erreichte Tagesdosis des retardierten Metoprobls betrug gegen Ende der Studie 151 mg einmal täglich; 67% erreichten die Zieldosis von 200 mg/d. Die Herzfrequenz fiel im Mittel um 14 Schläge/Minute in der Metoprolol-Gruppe und um 3 Schläge/Minute in der Plazebo-Gruppe ab.

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

Insgesamt war die Wirksamkeit der Behandlung unabhängig vom Schweregrad und von der Ursache der Herzinsuffizienz. In der Diskussion vergleichen die Autoren ihre Ergebnisse mit den Daten der CIBIS-II-Studie. Beide in den jeweiligen Studien verwendeten Beta-Blocker (Bisoprolol bzw. Metoprolol) sind lipophil und $beta_1$-selektiv. Der Studienaufbau beider Untersuchungen ist vergleichbar, wobei CIBIS II nur Patienten mit einer Ejektionsfraktion unter 35% und NYHA-KLasse III bis IV einschloß, während in MERIT-HF auch viele Patienten mit NYHA-Klasse II und einer EF bis 40% behandelt wurden.

Beide Studien zeigten einen vergleichbaren Nutzen hinsichtlich Gesamtletalität mit einer Senkung von 38% in MERIT-HF und 34% in CIBIS II. Da in beiden Studien nur wenige Patienten mit NYHA-Klasse IV behandelt wurden, ist die Wirksamkeit der Beta-Blocker-Therapie bei dieser Patientengruppe nach Ansicht der Autoren immer noch nicht ausreichend gesichert, wenngleich Daten aus nicht kontrollierten Studien auch für einen Nutzen bei dieser Patientengruppe sprechen (s. AMB 1999, **33**, 37). Die Autoren postulieren weiter, daß die kontinuierliche Wirkung des Betablockers über 24 Stunden durch das verwendete retardierte Metoprolol (CR/XL = controlled release/extended release) von besonderem Vorteil zur Prävention des Plötzlichen Herztodes ist. In einem begleitenden Editorial von N. Sharpe (Lancet 1999, **353**, 1988) werden die Ergebnisse der nun vorliegenden Beta-Blocker-Studien nochmals zusammengefaßt und der Nutzen als gesichert gewertet. Zur Zeit ist die Behandlung mit Bisoprolol, Carvedilol und Metoprolol als gleichwertig zu beurteilen. Es wird auf die noch fehlenden Daten zur Sicherheit bei älteren Patienten hingewiesen.

Fazit: Die Daten der MERIT-HF-Studie belegen erneut die Wirksamkeit der Therapie mit Betarezeptoren-Blockern bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Bei langsamer Steigerung und Austitrierung der Dosis sowie Beachten der Kontraindikationen kann der Nutzen bei vielen Patienten nunmehr als gesichert gelten.

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