

Gibt es differenzialtherapeutische Unterschiede?

Therapie der Herzinsuffizienz mit Beta-Rezeptorenblockern

R.H.G. Schwinger

Klinik III für Innere Medizin der Universität zu Köln
(Direktor: Prof. Dr. E. Erdmann)

Nur für die neurohumoral wirksamen ACE-Hemmer und Beta-Blocker haben mehrere randomisierte kontrollierte klinische Studien eine Verbesserung der Symptomatik und ein verlängertes Überleben chronisch herzinsuffizienter Patienten belegt. Dabei sollte die Therapie mit Beta-Blockern bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion niedrig dosiert begonnen werden, um dann über mehrere Wochen bis Monate bis zur Zieldosis auftitriert zu werden. Bevor allerdings eine Therapie initiiert wird, sollte sichergestellt sein, dass die Patienten seit mindestens zwei Wochen stabil sind, eine vollständige Basistherapie (ACE-Hemmer, Diuretika, gegebenenfalls Digitalis bzw. Aldactone) erhalten und kein akut gesteigerter Diuretika-Verbrauch vorliegt. Bisher wurde die symptom- und überlebensverlängernde Wirkung der Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern bei chronisch herzinsuffizienten Patienten nur für die β_1 -selektiven Antagonisten Metoprolol und Bisoprolol sowie für den nichtselektiven Beta-Rezeptorantagonisten Carvedilol nachgewiesen. Der Nutzen einer zusätzlichen Beta-Blocker-Therapie betrifft insbesondere Patienten mit Diabetes mellitus. Nicht eingesetzt werden sollten die Substanzen bei Patienten mit Asthma bronchiale, Erkrankungen des Sinusknotens, höhergradigen AV-Blockierungen, fortgeschrittener arterieller Verschlusskrankheit und hypotonen Blutdruckwerten unter 100 mmHg.

Bei herzinsuffizienten Menschen findet sich eine permanente Aktivierung des sympathoadrenergen Systems. Diese trägt dazu bei, die Herz-Kreislauf-Funktion aufrechtzuerhalten und führt selbst unter Ruhebedingungen zu einer erhöhten Herzfrequenz. Die zirkulierenden Katecholaminspiegel bedingen langfristig eine Schädigung des Myokards selbst und korrelieren mit einer ungünstigen Prognose der Patienten.

■ Beta-Rezeptoren-Blockade – Warum?

Beta-Rezeptoren koppeln über stimulierende (G_s) und inhibierende (G_i) G-Proteine an ihr Effektorsystem, die Adenylatcyclase (Abb. 1). Die Folge ist ein Anstieg des intrazellulären cAMPs – ein so genannter „second messenger“, der positiv inotrop und chronotrop wirkt und das Zellwachstum stimuliert. Werden die Beta-Adrenozeptoren permanent stimuliert, führt dies zu einer Down-

Regulation der β_1 -Rezeptoren und damit zu einem veränderten Verhältnis von β_1 - zu β_2 -Rezeptoren (nicht-insuffizientes Myokard 70–80/30–20 β_1/β_2) (6). Es gibt Hinweise, dass am menschlichen Myokard auch β_3 -Rezeptoren exprimiert werden und über inhibierende G-Proteine einen gegenregulatorischen Effekt haben. Auch ein β_4 -Rezeptor – wahrscheinlich ein atypischer Funktionszustand des β_1 -Rezeptors – wird aufgrund funktioneller Untersuchungen – vermutet (7, 8, 18).

Die permanente Stimulation des Beta-Adrenozeptor-Adenylatcyclase-Systems wirkt direkt kardiotoxisch. Transgene Mäuse, die eine Überexpression des menschlichen β_1 -Adrenozeptors (13, 23) oder von G_{α_s} (17) bzw. G_{α_q} (12) zeigten, entwickelten einen kardiomyopathischen Phänotyp mit Dilatation der Herzhöhlen und einer systolischen Dysfunktion. Eine permanente G_{α_s} -vermittelte Stimulation könnte möglicherweise zudem die Apoptose (programmierter Zelltod) initiieren. Dieser Effekt kann durch die Behandlung mit einem Beta-Blocker vollständig inhibiert werden (1).

Tierexperimentelle Untersuchungen belegen, dass eine permanente beta-adrenerge Stimulation ungünstige Auswirkungen auf Funktion und Geometrie der Herzhöhlen hat und erklären die deletäre Wirkung auf Symptomatik und Prognose herzinsuffizienter Patienten. Diese Überlegungen machen auch verständlich, warum Beta-Rezeptoren mit agonistischer Aktivität, also mit einer gering stimulierenden Wirkung am Beta-Adrenozeptor-Adenylatcyclase-System (z.B. Xamoterol, 5) die Prognose herzinsuffizienter Patienten ungünstig beeinflussen können. Beta-Rezeptorblocker mit intrinsischer sympathomimetischer Aktivität (ISA) sollten daher nicht verwendet werden.

Bei Herzinsuffizienten ist die Signaltransduktion des Beta-Adrenozeptor-Adenylatcyclase-Systems gestört. Ursache dafür ist

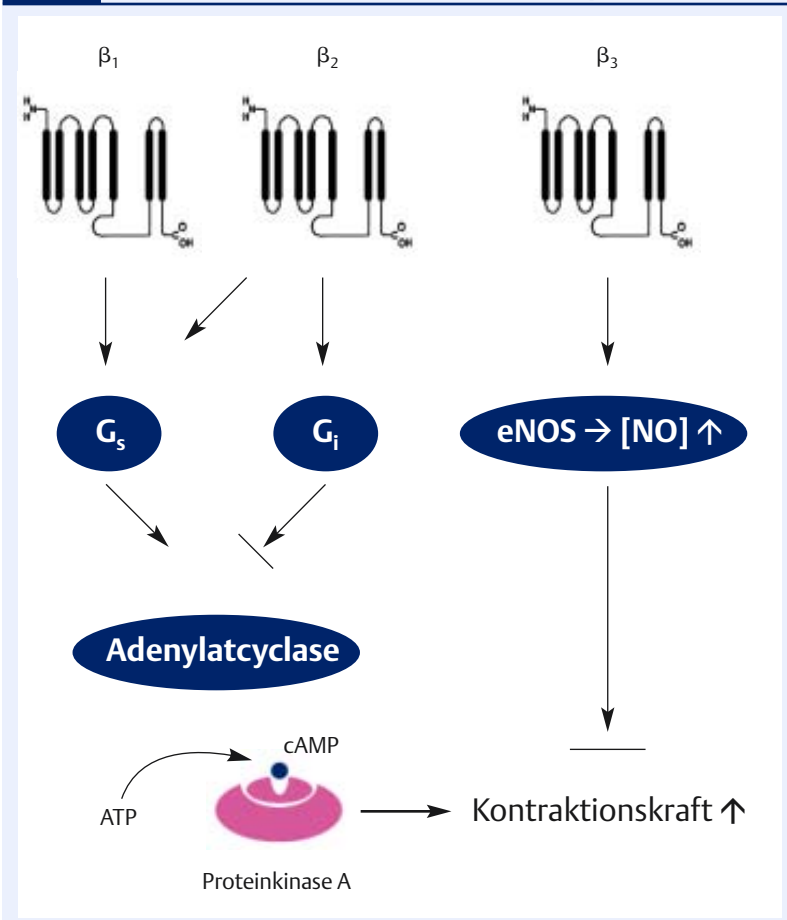
- die Reduktion der β_1 -Rezeptoren
- eine Desensibilisierung der β_2 -Rezeptoren
- eine Zunahme der inhibierenden G-Proteine
- eine Hochregulation der Beta-Adrenozeptorkinase (β ARK).

Möglicherweise ist daran auch eine Verminderung des Adenylatcyclasesystems selbst beteiligt (6, 25, 26). Am ventrikulären Myokard korreliert die Abnahme der Rezeptoren mit einer verminderten – über den Beta-Adrenozeptor vermittelten – Stimulation der Kontraktionskraft (6, 25, 24).

Drei Generationen von Beta-Rezeptoren-Blockern

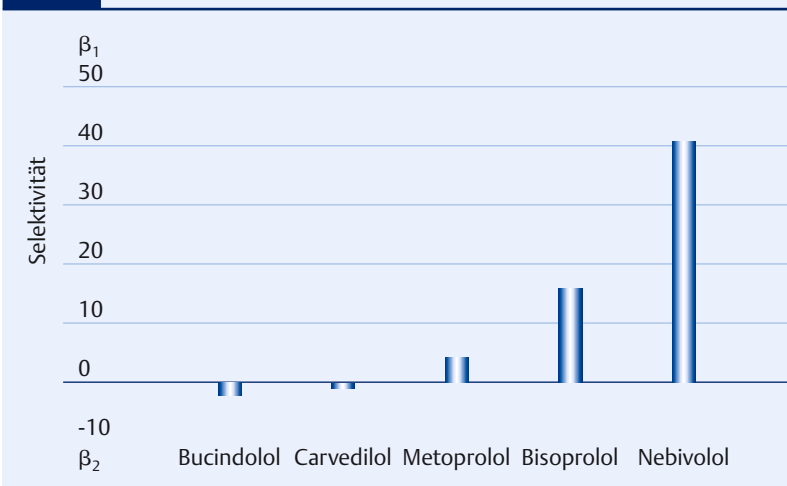
Zu unterscheiden sind Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, die sowohl β_1 - als auch β_2 -Rezeptoren inhibieren (nichtselektive Beta-Blocker, z.B. Propranolol), β_1 -selektive Beta-Adrenozeptor-Antagonisten (z.B. Bisoprolol, Metoprolol, Nebivolol) und Beta-Adrenozeptor-Blocker mit zusätzlicher vasodilatierender Wirkkomponente – beispielsweise über eine α_1 -blockierende Wirkung (z.B. Carvedilol, nichtselektive Beta-Blocker und Alpha-Blocker) oder aber über die Freisetzung von zusätzlichem Stickstoffmonoxid (z.B. Nebivolol, β_1 -se-

Abb. 1 Signaltransduktion über Beta-Adrenozeptoren



Während β_1 - und β_2 -Adrenozeptoren über eine Stimulation bzw. Inhibition der Adenylatcyclase die zytoplasmatischen Konzentrationen des Botenstoffes cAMP regulieren, gibt es erste Hinweise, dass die Stimulation von β_3 -Adrenozeptoren über die Aktivierung der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) zu einem Anstieg von Stickstoffmonoxid führt

Abb. 2 β_1 -Selektivität am menschlichen linksventrikulären Herzmuskel nichtinsuffizienter Patienten



Die β_1 -Selektivität nimmt in der Reihe Bucindolol, Carvedilol, Metoprolol, Bisoprolol und Nebivolol signifikant zu

ektiv und Verbesserung der Kopp- lung der eNOS). Abbildung 2 gibt die β_1 -Selektivität am menschlichen ventrikulären Herzmuskelgewebe wieder (8, 9, 22).

Metoprolol besitzt eine ausge- prägte invers agonistische Aktivität. Fehlt diese – und ist damit der kardiodepressive Effekt gering –, könnte dies möglicherweise in der Initiierungsphase der Beta-Blocker- Therapie bei Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion günstig sein. In der Langzeittherapie zeigten jedoch sowohl Substanzen mit starkem (z.B. Metoprolol) wie auch Substanzen mit schwach ausgeprägtem inversen Agonismus (z.B. Carvedilol) günstige Auswirkungen auf Belastbarkeit und Prognose.

Start der Beta-Blocker- Therapie

Da das insuffiziente Herz von der adrenergen Stimulation abhängt und ein erhöhter peripherer Wider- stand vorliegt, kann die akute Gabe von Beta-Blockern zu einer Vermin- derung der Herzauswurfleistung und damit zu einer Intoleranz ge- genüber der Beta-Blocker-Therapie führen (Hypotonie, negative Inotro- pie etc.). β_1 -selektive Antagonisten erlauben in dieser Situation die wei- tere Stimulation des Systems über β_2 -Rezeptoren. Zudem bleibt die über den β_2 -Rezeptor vermittelte periphere Vasodilatation (und die antiapoptotische Wirkung) erhalten (1). Noch ausgeprägter dürfte dieser Effekt bei Substanzen der dritten Generation mit zusätzlicher vasi- dilatierender Wirkkomponente sein.

Unklar ist bisher, ob diese zu- sätzliche vasodilatierende Wirk- komponente die günstigen Langzeit- effekte der Therapie mit Beta-Adre- nozeptor-Antagonisten auf Sympto- matik und Prognose bei Patienten mit Herzinsuffizienz vorteilhaft be- einflussen kann. Klinische Studien belegen bislang keine Überlegenheit dieses theoretischen Wirkprofils: Die COMET¹-Studie, die den β_1 - selektiven Beta-Blocker Metoprolol mit Carvedilol vergleicht, wurde bis- her zweimal verlängert. Ihre Ergeb- nisse werden anlässlich des „Euro-

¹carvedilol or metoprolol evaluation trial

pean Heart Congress 2003“ in Wien vorgestellt werden.

Eine Therapie mit Beta-Adreno- zeptor-Antagonisten sollte nur bei Patienten eingeleitet werden, die unter der Standardmedikation stabil sind. Initial sollte mit einer sehr niedrigen Dosierung (etwa ein Zehntel der Zieldosis) begonnen, die Dosis dann unter engmaschiger klinischer Kontrolle langsam – unge- fähr in zwei- bis dreiwöchigem Ab- stand – gesteigert werden. Wichtig ist dies, da es initial zu einer Reduk- tion der Auswurfleistung und des Blutdrucks sowie zu einer Zunahme des enddiastolischen Ventrikel- drucks kommen kann.

Klinische Studien belegen, dass erst nach drei Monaten die Ejekti-

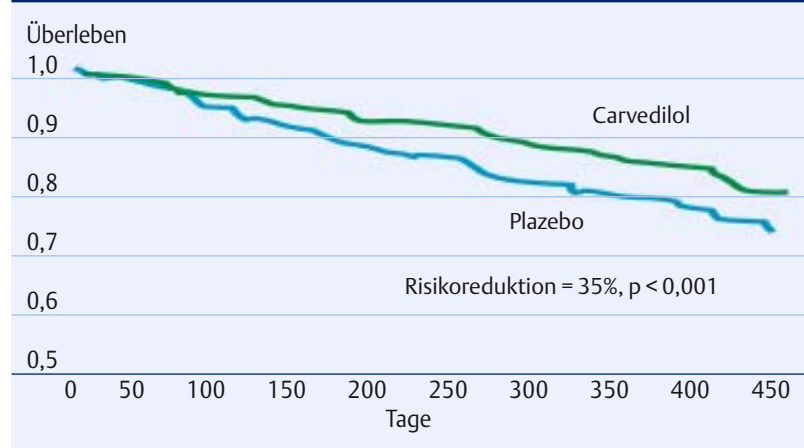
onsfraktion zunimmt, der Blutdruck sich normalisiert und der enddiasto- lische Ventrikel- druck sinkt. Die Ziel- dosis sollte die in den großen klini- schen Studien als lebensverlängernd nachgewiesene hohe Dosierung sein (6, 16). Tritt eine zunehmende Bra- dykardie oder eine symptomatische Hypotonie auf, kann eine Dosisre- duktion notwendig werden. Andere Ursachen, wie eine beginnende Infektion, die mangelnde Therapie- treue der Patienten oder Elektrolyt- Entgleisungen, sollten stets ausge- schlossen sein.

Initial auftretende Nebenwir- kungen sollten möglichst nicht zum Therapieabbruch, sondern nur zu einer besonders langsamen und vor- sichtigen Dosisanpassung führen.

Tab. 1 Wirkmechanismus der Therapie mit Beta-Adrenozeptor-Blockern

- Schutz vor sympathoadrenerger Überstimulation (besonders β_1 -Rezeptor- Antagonismus)
- günstige Wirkung auf Remodelling, Myokardstruktur, Apoptose
- günstige Auswirkung einer verminderten Herzfrequenz (Kraft-Frequenz- Beziehung)
- antiischämische Eigenschaften (verminderter O_2 -Verbrauch)
- Regulation des Beta-Adrenozeptor-Adenylatcyclase-Systems (Beta-Rezep- tor-Up-Regulation durch Metoprolol, Reduktion der Beta-ARK durch Carve- dilol, Abnahme von G_i). Erneut nutzbare endogene kontraktile Reserve?
- Verbesserung der intrazellulären Kalzium-Regulation
- Reduktion des plötzlichen Herztodes (CIBIS II)
- Normalisierung der kardialen Genexpression

Abb. 3 Einfluss der Beta-Blockade auf die Gesamt mortalität



Nicht nur der nichtselektive Beta-Blocker Carvedilol reduziert – wie hier dar- gestellt – signifikant die Mortalität bei Patienten mit symptomatischer Herz- insuffizienz (COPERNICUS). Auch eine Behandlung mit den β_1 -selektiven Beta- Blockern Bisoprolol (CIBIS-II-Studie) und Metoprolol (MERIT-HF-Studie) zeigt diesen Effekt

Oft ist es durch die Erhöhung der Diuretika-Medikation und/oder eine Reduktion der ACE-Hemmer-Medikation möglich, die Beta-Blocker-Therapie fortzuführen. Zudem sollte der Patient wissen, dass eine symptomatische Besserung erst nach mehreren Monaten der Therapie zu erwarten ist.

Prognose und Symptomatik verbessern

Die prognoseverbessernde Wirkung der Beta-Blockade ist bisher nur in den hohen, in Studien geprüften Dosierungen belegt (Tab. 4). Im Vergleich zu Placebo beträgt der relative Anstieg der Auswurfraction im Mittel 30% der Ausgangswerte (etwa 8% absolut). Die Risikoreduktion betrug in den US-amerikanischen Carvedilolstudien absolut 4,6% (relativ -65%), in der MERIT-HF²-Studie 3,8% (-34%) und in der CIBIS-II³-Studie 5,5% (-32%) (2, 3, 6, 14, 16, 20, 21, 27).

Diese günstigen Effekte korrelieren mit der verabreichten Dosis und dem Ausmaß der Herzfrequenzreduktion (als Messparameter der neurohumoralen Aktivität). Es gibt aber weder eine pathophysiologische Rationale noch klinische Daten, die eine Schrittmacherimplantation ausschließlich mit dem Ziel einer höher titrierten Beta-Blocker-Medikation sinnvoll erscheinen lassen.

Bei einem Drittel der Patienten kommt es zu keiner relevanten Änderung der Auswurfraction. Solche

Patienten haben möglicherweise eine ungünstigere Prognose.

Die günstigen Wirkungen sind sowohl mit β_1 -selektiven Beta-Adrenozeptor-Antagonisten (Metoprolol, Bisoprolol) wie auch mit dem nicht-selektiven Beta-Adrenozeptor-Antagonisten Carvedilol nachgewiesen worden. Dass es sich dabei aber nicht um einen Klasseneffekt handelt, zeigen die Ergebnisse der jüngsten Untersuchungen mit Bucindolol (4): Die BEST⁴-Studie wurde wegen fehlendem Nutzen vorzeitig beendet. Eine mögliche Ursache dafür könnte in einer intrinsischen sympathomimetischen Aktivität dieses Beta-Rezeptorblockers liegen – er zeigt also möglicherweise eine Eigenstimulation des Rezeptorsystems (8, 19). Seit den Untersuchungen mit Xamoterol weiß man, dass diese Eigenschaft bei Beta-Blockern unerwünscht ist und sogar den gegenteiligen Effekt zur Folge haben kann.

Die Auswahl der Patienten

Patienten mit einer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II–IV, die bereits eine vollständige Basistherapie mit Diuretikum, ACE-Hemmer (gegebenenfalls zusätzlich Digitalis und Spironolacton) erhalten und keine Kontraindikationen gegen einen Beta-Blocker haben, sollten diesen auch erhalten. Dies gilt für Patienten mit ischämischer und dilatativer Kardiomyopathie.

Genauere Analysen der vorliegenden Studien haben ergeben, dass

alle herzinsuffizienten Patienten von der Behandlung mit einem Beta-Blocker profitieren – unabhängig von ihrem Alter, dem Vorliegen eines Diabetes mellitus oder einer Niereninsuffizienz, der gleichzeitigen Therapie mit Amiodaron, Digitalis oder Aldosteron-Antagonisten (CIBIS II). Insbesondere gilt dies für Patienten mit Diabetes mellitus (14). Damit wird diese frühere Kontraindikation zur Indikation für eine Beta-Blockade.

Obwohl für keinen anderen Partner in der Kombinationstherapie der chronischen Herzinsuffizienz die Datenlage so überzeugend ist wie für Beta-Blocker (Tab. 3), nehmen derzeit nur etwa 37% der betroffenen Patienten diesen tatsächlich auch ein. Eine ernüchternde Zahl – vor allem vor dem Hintergrund, dass dies die Prognose der Patienten in NYHA-Stadium II und III (MERIT-HF, 20; CIBIS-II, 10) sowie bei Patienten mit schwerster Herzinsuffizienz NYHA IV (COPERNICUS⁵-Studie) deutlich verbessert. Wahrscheinlich haben auch Metoprolol und Bisoprolol einen lebensverlängernden Effekt im NYHA-Stadium IV, so die Ergebnisse der vorliegenden Subgruppenanalysen oder Metaanalysen.

²metoprolol randomized intervention trial in congestive heart failure
³cardiac insufficiency bisoprolol study
⁴betablocker evaluation of survival trial
⁵carvedilol prospective randomized cumulative survival trial

Tab. 2 Studien zum Einsatz von Beta-Blockern bei chronischer Herzinsuffizienz

Studie	Substanz	primärer Endpunkt	Endpunkt erreicht	zusätzliche Endpunkte
MDC	Metoprolol	Mortalität; Morbidität	p = 0,058	Hospitalisierung (↓)
Bucindolol MC	Bucindolol	EF – dosisabhängig	ja	linksventrikuläre Ejektionsfraktion (=)
CIBIS	Bisoprolol	Mortalität	nein	idiopathische dilatative Kardiomyopathie, verminderte Mortalität
MOCHA	Carvedilol	Submax Ex	nein	Mortalität und Hospitalisierung (↓)
PRECISE	Carvedilol	Submax Ex	nein	Mortalität und Symptomatik (↓)
mild Carvedilol	Carvedilol	Herzinsuffizienzprogression	ja	Hospitalisierung (↓)
severe Carvedilol	Carvedilol	Lebensqualität	nein	Hospitalisierung (↓)
ANZ carvedilol-I	Carvedilol	Submax Ex	nein	Remodelling (↓)
ANZ carvedilol-II	Carvedilol	Mortalität; Morbidität	ja	Hospitalisierung (↓)
CIBIS II	Bisoprolol	Mortalität	ja	Hospitalisierung (↓)
MERIT-HF	Metoprolol	Mortalität	ja	Hospitalisierung (↓)
COPERNICUS		Mortalität	ja	Risiko für Tod oder Hospitalisierung (↓)
BEST	Bucindolol	Mortalität	nein	Hospitalisierungsrate (=)

Prospektive Daten liegen aber nicht vor. Die Therapie mit Beta-Adrenozeptor-Antagonisten verlängert dabei nicht nur das Überleben, sondern verbessert auch signifikant die Symptomatik (z.B. Verminderung der Hospitalisierungsrate oder der Herzinsuffizienz-Symptome).

Die derzeit laufende SENIORS⁶-Studie untersucht den Einfluss einer zusätzlichen Beta-Blockade mit Nebivolol (β_1 -selektiv mit vasodilatierender Wirkkomponente) im Vergleich zu Placebo bezüglich Mortalität und Morbidität bei älteren Patienten (über 70 Jahre) mit Herzinsuffizienz. Bisher waren Ältere – und Frauen – nur anteilig in den großen kontrollierten Studien vertreten, obwohl sie aufgrund verschiedener Komorbiditäten häufig ein erhöhtes Risiko haben. Die Randomisierung von 2141 Patienten ist bereits abgeschlossen, und auf die Ergebnisse darf gespannt erwartet werden.

Kontraindikationen für eine Therapie mit Beta-Blockern bestehen bei Patienten mit Asthma bronchiale und bedeutender Atemwegsobstruktion (z.B. bei COPD). Dabei können Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) durchaus mit Beta-Blockern behandelt werden: Hierbei sind möglicherweise Substanzen mit hoher β_1 -Selektivität zu bevorzugen – gegebenenfalls kann hier eine Kontrolle der Lungenfunktionsparameter unter Medikation bei der Auftitrierung helfen.

Da auch humanes Lungengewebe in hohem Maße β_1 -Adrenozeptoren aufweist, sollte die Beurteilung verschiedener Beta-Blocker mit unterschiedlicher β_1 -Selektivität vor allem hinsichtlich ihrer klinischen Effekte erfolgen. Zudem ist die bronchokonstruktive Wirkung eines Beta-Blockers bei COPD deutlich geringer als bei Asthma-Patienten. Es ist besser einen Therapieversuch vorzunehmen, als einem Patienten mit COPD und Herzinsuffizienz den symptom- und prognoseverbessernden Effekt der Beta-Blocker vorzuenthalten.

⁶study of effects of nebivolol intervention on outcome and rehospitalization in seniors with heart failure

⁷carvedilol ACE inhibitor remodeling mild heart failure evaluation

Tab. 3 Deutsche Leitlinien: Therapie der Herzinsuffizienz

Beta-Blocker	Testdosis (mg)	Startdosis (mg/Tag)	Zieldosis (mg/Tag)
Metoprolol	10	2 x 10	2 x 100
Bisoprolol	1,25	1 x 1,25	1 x 10
Carvedilol	3,125	2 x 3,125	2 x 25
Dosisverdopplung alle 14 Tage			

Bei Erkrankungen des Sinusknotens, höhergradigen AV-Blockierungen, arterieller Verschlusskrankheit und hypotonen Blutdruckwerten unter 100 mmHg sind Beta-Blocker kontraindiziert.

ACE-Hemmer und Beta-Blocker

Neben der ACE-Hemmer-Therapie ist die Beta-Blocker-Medikation die zweite Säule zur symptomatischen und prognostischen Verbesserung chronisch herzinsuffizienter Patienten. Derzeit gibt es keinen Grund, herzinsuffiziente Patienten, die effektiv mit Bisoprolol, Metoprolol oder Carvedilol (Zieldosis) behandelt werden, auf einen anderen Beta-Blocker umzustellen (COMET). Ob es besser ist, die Behandlung mit einem Beta-Blocker oder einem ACE-Hemmer zu beginnen, ist derzeit aber noch nicht klar.

In der CARMEN⁷-Studie wurde der Einfluss einer Kombination aus Beta-Blockade (mit Vasodilatation; Carvedilol) und ACE-Hemmung (Enalapril) im Vergleich zu der Gabe der Einzelsubstanzen auf das ventrikuläre Remodelling bei Herzinsuffizienz untersucht (NYHA I-III). Dabei zeigten nur Patienten, die einen Beta-Blocker erhielten, eine Reduktion des linksventrikulären enddiastolischen Volumenindex – und damit des Remodellings. Unter der Kombinationstherapie war dieser Effekt sogar hoch signifikant. Diese Ergebnisse bestätigen die gültigen Richtlinien zum Einsatz von Beta-Blockern und ACE-Hemmern (16). Beta-Blocker sind demnach in der Kombinationstherapie der Herzinsuffizienz unverzichtbar – sie sind ein Muss!

Are there Differentialtherapeutical Differences? – Therapy of Chronic Heart Failure with Beta-Adrenoceptor-Blockers

Increasing evidence has been provided by numerous studies that modulation of the neurohumoral system leads to improvement in symptoms and prognosis in patients with chronic heart failure. This has been demonstrated for the use of ACE-inhibitors as well of beta-adrenoceptor-blockers. Both β_1 -selective antagonists (metoprolol, bisoprolol) as well as the non selective beta-blocker carvedilol showed beneficial effects on symptoms and prognosis in placebo controlled randomized trials. Beta-blocker therapy should be started at very low doses. Initial doses are often doubled during the second week, which subsequent titration at intervals of two weeks or longer; several months may be required to achieve the maximal tolerated doses in patients with previous decompensation. Before starting beta-blocker therapy, patients should be on ACE-inhibitors and diuretics for at least two weeks stable. A common reason for limiting dose escalation is bradycardia and a heart rate below 60 beats per minute. The main contraindications are bronchospasm and bradycardia. Especially in patients with diabetes mellitus Beta-blocker treatment most effectively improve symptoms and prognosis.

Key Words

beta-adrenoceptor-blocker – chronic heart failure – non selectiv beta-blocker – β_1 -selective beta-blocker

Literatur beim Verfasser / bei der Redaktion

Anschrift des Verfassers

Prof. Dr. Robert H.G. Schwinger
Klinik III für Innere Medizin
Labor für Herzmuskelphysiologie und Molekulare Kardiologie
Universität zu Köln
Joseph-Stelzmann-Str. 9
50924 Köln