

# DEGAM-Benefits

## DEGAM Benefits

Ausgewählt und verfasst von Prof. Dr. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP, Freiburg

### Betablocker bei Herzinsuffizienz – keiner besser als der andere

#### *Betablockers in Patients with Heart Failure – No Single Agent Superior Over the Others*

*To clarify whether any particular  $\beta$ -blocker is superior in patients with heart failure and reduced ejection fraction a systematic review and network meta-analysis was done. No obvious differences were found when comparing the different  $\beta$ -blockers head to head for the risk of death, sudden cardiac death, death due to pump failure, or drug discontinuation.*

Betablocker zählen zu den etablierten Behandlungsprinzipien bei Patienten mit Herzinsuffizienz; sie wirken symptomatisch und verbessern die Prognose. In den aktuellen Leitlinien wird aber ausschließlich bestimmten Substanzen das Wort geredet. So heißt es in den Guidelines der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie von 2010:

„In kontrollierten Studien konnte belegt werden, dass additiv zu einem ACE-Hemmer bei herzinsuffizienten Patienten in den NYHA-Stadien II bis IV eine vorsichtig eingeleitete Betablocker-Therapie mit Bisoprolol, Carvedilol und Metoprolol sicher ist, zu einer Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion führt und die Gesamtsterblichkeit und plötzliche Herztodesrate reduziert ... Anders als bei ACE-Hemmern geht man bei Betablockern nicht von einem Gruppeneffekt aus, sondern es sollten nur die genannten Substanzen eingesetzt werden. ... In der Altersgruppe > 70 Jahre kann bei Herzinsuffizienz auch Nebivolol verordnet werden.“

Fast wortgleich lesen sich die Empfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie Herzinsuffizienz (Version 1.5, 2012), die in der Abbildung 1 dargestellt sind.

Sieht man sich die wissenschaftlichen Belege für diese Statements genauer an, so stellt sich heraus, dass viele der

als relevant eingestuften Studien oft nur eine kleine Patientengruppe für kurze Zeit untersuchten und bislang keine systematische Übersicht zum Thema existiert.

Amerikanische Wissenschaftler legen jetzt im British Medical Journal eine Netzwerk-Metaanalyse vor, deren Ergebnisse den Leitlinienempfehlungen widersprechen.

Der Arzneimittelbrief (2003) definiert die Unterschiede zwischen einer üblichen Metaanalyse und einer Netzwerk-Metaanalyse wie folgt:

„Eine Metaanalyse fasst Studien mit gleicher Fragestellung zusammen, um auf diese Weise größere Patientenzahlen und damit eine höhere Aussagekraft (Power) zu erreichen. [Beispiel: alle Studien, die antihypertensiv wirkende Diuretika mit Placebo vergleichen = direk-




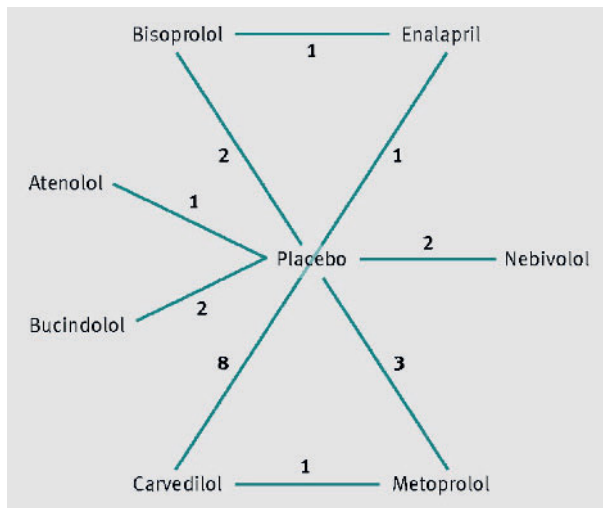
NVL Chronische Herzinsuffizienz Kurzfassung März 2012, Version 1.5		  	
Empfehlungen/Statements		Empfehlungsgrad	
<b>Pharmaka bei systolischer Herzinsuffizienz</b>			
<b>ACE-Hemmer</b>			
<b>6-5</b> Alle symptomatischen sowie asymptomatischen Patienten mit einer nachgewiesenen systolischen Dysfunktion (EF < 35 %-40 %*) und fehlenden Kontraindikationen sollen ACE-Hemmer erhalten. Dabei sollte bis zur höchsten in Studien ermittelten Zieldosis oder, falls diese nicht erreicht werden kann, bis zur maximal tolerierten Dosis schrittweise gesteigert werden.		↑↑	
<b>Angiotensin-II-Antagonisten (AT1-Rezeptorblocker)</b>			
<b>6-6</b> AT1-Rezeptorenblocker sollen Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) erhalten, die ACE-Hemmer nicht tolerieren.		↑↑	
<b>6-7</b> Asymptomatische Patienten (NYHA I), die ACE-Hemmer nicht tolerieren, können alternativ AT1-Rezeptorenblocker erhalten.		↔	
<b>Beta-Rezeptorenblocker</b>			
<b>6-8</b> Alle klinisch-stabilen**, symptomatischen Patienten (NYHA II-IV) mit nachgewiesener Herzinsuffizienz und Fehlen von Kontraindikationen sollen Beta-Rezeptorenblocker vom Typ Bisoprolol, Carvedilol oder Metoprololsuccinat in der Zieldosis bzw. der maximal tolerierten Dosis erhalten. Patienten über 70 Jahren können alternativ auch Nebivolol erhalten***.		↑↑	
<b>6-9</b> Bei Patienten, deren Zustand sich akut verschlechtert (Übergang NYHA III-IV) sollten Beta-Rezeptorenblocker nicht zwangsläufig abgesetzt werden.		↑	
<b>Aldosteron-Antagonisten</b>			
<b>6-10</b> Bei Patienten im akuten Myokardinfarkt, die eine eingeschränkte Ejektionsfraktion < 40 % haben und zusätzlich klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz aufweisen, sollte im akuten Infarktstadium (3-14 Tage nach Infarkt) eine Therapie mit Eplerenon begonnen werden.		↑	
<b>6-11</b> Niedrig dosiertes Spironolacton sollten diejenigen Patienten additiv erhalten, die trotz optimaler Therapie mit ACE-Hemmer, Beta-Rezeptorenblocker, Diuretikum mäßig bis		↑	

Abbildung 1 NVL Chronische Herzinsuffizienz Langfassung März 2012, Version 1.5, Auszug S. 38



**Abbildung 2**

Netzwerk-Metaanalyse  
[Chatterjee, et al.  
2013]

ter Vergleich]. Die Vergleiche werden als Relatives Risiko beschrieben (RR).“

Die Netzwerk-Metaanalyse führt zusätzlich den indirekten Vergleich ein, d.h. einen Vergleich der Relativen Risiken (RR) von zwei verschiedenen Substanzen, die nicht direkt gegeneinander getestet wurden, sondern jeweils separat gegen Placebo. „Die Netzwerk-Metaanalyse geht also methodisch in einer Weise vor wie ein medizinisch belehener Arzt, der sich aus verschiedenen ähnlichen Einzelstudien ein Bild zu machen versucht.“ Für die methodisch Interessierten unter den Leser/innen der Benefits ein Literaturzitat: „Indirekte Vergleiche therapeutischer Interventionen können theoretisch bei Einhaltung ihrer Voraussetzung – Homogenität in den zusammenzufassenden Studien – zu den

gleichen Ergebnissen kommen wie Metaanalysen von direkt vergleichenden Studien“ [Schöttker B, Lüthmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. DIMDI, Köln 2009, zu finden mit jeder generischen Suchmaschine]. Wie sich das Netzwerk im konkreten Fall grafisch darstellt, zeigt die Abbildung 2.

Die Autoren der Arbeit suchten in den größten medizinischen Datenbanken (u.a. Medline, EMBASE, Cochrane Library und Web of Science) nach randomisiert-kontrollierten Studien – in einem Zeitraum bis zu 46 Jahre! Primärer Endpunkt war die Gesamtmortalität zum spätesten erfassten Nachuntersuchungstermin.

Die 21 eingeschlossenen Studien behandelten die Wirksamkeit folgen-

der Substanzen bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz und entsprechend reduzierter Ejektionsfraktion:

- Atenolol
- Bisoprolol
- Bucindolol (in Deutschland nicht im Handel)
- Carvedilol
- Metoprolol
- Nebivolol

Alle untersuchten Substanzen verminderten nach 12 Monaten die Gesamtmortalität im Vergleich zu Placebo oder anderen Behandlungen (odds ratio 0,69, 95%-Konfidenzintervall 0,56–0,80). Aber im Vergleich der Betablocker untereinander war keine Substanz besser als die andere – und dies nicht nur bei der Gesamtmortalität, sondern auch bezüglich plötzlichem Herztod, Pumpversagen oder Behandlungsabbruch.

### Quintessenz

Zur Behandlung der systolischen Herzinsuffizienz lässt sich jeder der o.g. Betablocker einsetzen und keineswegs nur die bislang in Leitlinien genannten.

Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, et al. Benefits of  $\beta$  blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: f55 (frei unter [www.bmj.com/content/346/bmj.f55](http://www.bmj.com/content/346/bmj.f55))