β-Blockade bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Diabetes

Roger Hullin
Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsklinik Bern

Quintessenz

- β-Blocker senken das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus. Daher sollte aus prognostischen Gründen eine β-Blocker-Therapie bei jedem Herzinsuffizienz-Patienten mit einem Diabetes mellitus etabliert werden.
- Bei ambulanter Einleitung einer β-Blocker-Therapie mit Bisoprolol, Metoprolol oder Carvedilol sollte die Dosis grundsätzlich vorsichtig eingeschlichen und gesteigert werden [4, 5], besonders bei Patienten mit einer kardiovaskulären autonomen Neuropathie. Hypotonien, Müdigkeit und, selten, Verschlimmerung der Herzinsuffizienz-Symptomatik, können auftreten. Stärkster Prädiktor für eine problematische Auftitrierungsphase ist ein systolischer Blutdruckwert ≤120 mm Hg, während die Schwere der Herzinsuffizienz keinen wesentlichen Einfluss hat [12].
- Hypoglykämien können bei gleichzeitiger β-Blocker-Therapie weniger symptomatisch sein. Zudem kann sich die Symptomatik von Hypoglykämien verändern. Initial sollten daher häufigere Blutzucker-Selbstkontrollen angeregt werden.

Summary

β-blockade in patients with chronic heart failure and diabetes

- *β-blockers lower the mortality risk in patients with heart failure and diabetes mellitus. Thus, on prognostic grounds, β-blocker therapy should be instituted in every heart failure patient with diabetes mellitus.*
- *Ambulant introduction of β-blocker therapy with bisoprolol, metoprolol or carvedilol should as a rule be done step by step and the dose increased gradually [4, 5], especially in patients with cardiovascular autonomic neuropathy. Hypotonia, fatigue and, in rare cases, aggravation of heart failure symptoms may occur. The strongest predictor of a problematic dosage increase phase is a systolic blood pressure of ≤120 mm Hg, while the severity of heart failure has little or no influence [12].*
- *Hypoglycaemia may be less symptomatic under simultaneous β-blocker therapy. The symptoms of hypoglycaemia may also change. In the initial stages, therefore, more frequent blood glucose self-monitoring should be recommended.*

Einführung

β-Blocker sind heute fest etablierter Bestandteil der medikamentösen Behandlung der koronaren Herzerkrankung und der arteriellen Hypertonie. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, welche bereits eine Therapie mit ACE-Hemmer und Diuretika erhalten, senken β-Blocker das Mortalitätsrisiko um weitere 30%. Entsprechend wird der Einsatz von β-Blockern übereinstimmend in den Richtlinien der Schweizerischen und Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Behandlung der Herzinsuffizienz empfohlen [1, 2]. Wie Untersuchungen in verschiedenen europäischen Herzinsuffizienz-Registern zeigen, erhalten jedoch nicht alle Herzinsuffizienz-Patienten eine β-Blokkade. Aus mehreren Gründen ist die Zurückhaltung gegenüber einer β-Blocker-Therapie besonders gross bei den Herzinsuffizienz-Patienten, welche gleichzeitig einen Diabetes mellitus haben. Dazu gehört die Sorge, dass β-Blocker die linksventrikuläre Pumpfunktion kurzfristig negativ beeinflussen und die klinische Symptomatik verschlimmern könnten, obwohl langfristig positive Effekte auf die Auswurffraktion in verschiedenen Studien gut abgesichert wurden. Zudem können β-Blocker den Glukose-Metabolismus negativ beeinflussen und Warnzeichen einer Hypoglykämie im Rahmen einer antidiabetischen Therapie maskieren. Gesamthaft haben etwa ein Viertel aller chronischen Herzinsuffizienz-Patienten eine diabetische Stoffwechsellage [3], in der Schweiz sind etwa 30 000 Patienten betroffen. Diese Patientengruppe hat eine besonders schlechte Prognose [4], weshalb grundsätzlich alle therapeutischen Massnahmen zur Senkung des Mortalitätsrisikos eingesetzt werden sollten. Diese Übersicht fasst die aktuellen Daten zum Einsatz einer β-Blocker-Behandlung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus zusammen.

Klinischer Hintergrund

Verschiedene Befunde weisen auf eine pathophysiologische Assoziation von Diabetes und Herzinsuffizienz hin. So ist in der Framingham-Studie eine gestörte Glukosetoleranz mit einem erhöhten Risiko für das spätere Auftreten einer Herzinsuffizienz verbunden (bei Männern: 2,4fach; bei Frauen: 5,1fach). Und in der UKPDS-Studie erhöht der Anstieg des HbA_{1c} um 1% das Risiko für die Entstehung einer Herzinsuffizienz um 15%. Daten aus der Reykjavik-Studie zeigen, dass diese Kombination in der Bevölkerung mit einer vergleichsweise hohen Prävalenz (0,5% bei Männern, 0,4% bei Frauen) auftritt. Umgekehrt ist eine beste-

CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 337 oder im Internet unter www.smf-cme.ch.

hende Herzinsuffizienz mit einem gestörten Glukose-Metabolismus mit 1,5fach erhöhter Mortalität verbunden. Die hohe Prävalenz des Diabetes mellitus bei hospitalisierten Herzinsuffizienz-Patienten weist auf die ausgeprägte Morbidität dieser Kombination hin [5].

Pathophysiologischer Hintergrund

Verschiedene Studien belegen die prognostische Relevanz der Sympathikusaktivität bei Herzinsuffizienz-Patienten. Eine gesteigerte Sympathikusaktivität ist verbunden mit erhöhter Inzidenz von Herzrhythmusstörungen. Auf der Ebene der Herzmuskelzellen treten Nekrose und Apoptose auf. Noradrenalin-vermittelte arterielle Hypertension schädigt die arterielle Gefässwand und begünstigt die Atherom-Entstehung. Hohe Noradrenalin-Plasmaspiegel bewirken die Freisetzung von Renin aus dem juxtaglomerulären Apparat der Nieren durch Stimulation β-adrenerger Rezeptoren. Dies resultiert in erhöhten Angiotensin-II-Plasmaspiegeln, welche wiederum über zentrale Wirkung die Freisetzung von Noradrenalin aus peripheren Nervenendigungen stimulieren, insbesondere im Herz.
Die diabetische Stoffwechsellage entsteht bei chronischer Herzinsuffizienz durch periphere Insulinresistenz im Sinne eines Typ-II-Diabetes. Die damit verbundene Hyperinsulinämie führt durch die zentrale Wirkung des Insulins zur Sympathikusaktivierung mit den oben genannten Folgen [6], weshalb schon aus pathophysiologischen Gründen eine β-Blockade sinnvoll ist (Abb. 1).
Anders stellt sich die Situation dar, wenn ein langjähriger Diabetes mellitus sekundär zu einer autonomen Neuropathie des kardiovaskulären Systems geführt hat. Diese entsteht durch diabetische Schädigung parasympathischer und sympathischer Nervenfasern. Das klinische Erscheinungsbild wird geprägt durch die jeweils anteilige Schädigung dieser beiden Gegenspieler des autonomen Nervensystems. Die Schädigung der sympathischen Fasern hat einen verminderten Anstieg von Noradrenalin-Plasmaspiegeln im Stehen, bei Belastung und bei kardialer Dekompensation [7] zur Folge. Im Vordergrund der klinischen Beschwerden stehen eine labile Blutdruck- und Pulsregulation sowie die orthostatische Dysregulation. In dieser Situation ist es meist schwierig, auch nur eine tief dosierte β-Blocker-Therapie zu etablieren. β-Blocker können den Glukose-Metabolismus und damit den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen. Es stellt sich daher die Frage, ob eine β-Blocker-Therapie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus prognostisch sinnvoll ist.

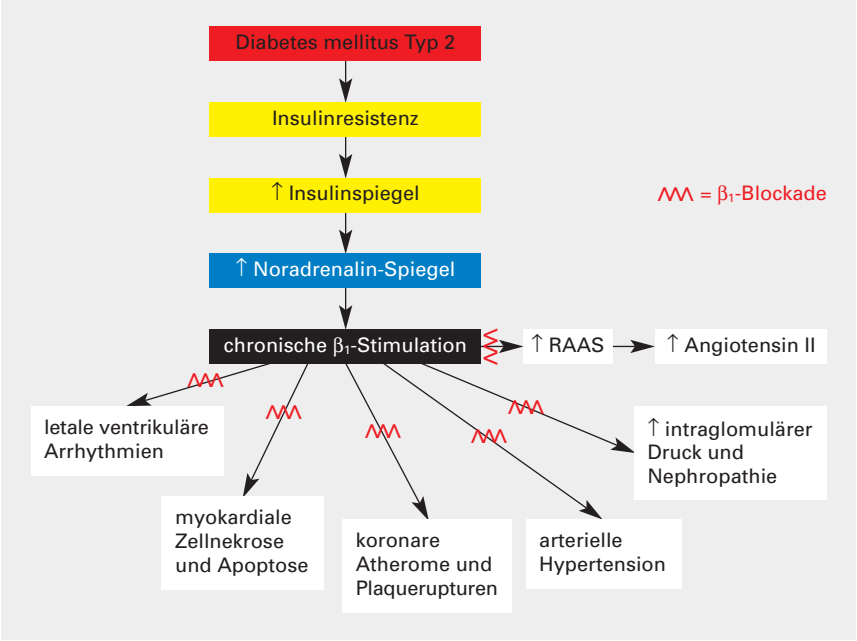

Abbildung 1

β-Blocker-Therapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus

Randomisiert-kontrollierte Studien zur Wirksamkeit einer β-Blockade bei Herzinsuffizienz-Patienten mit einem Diabetes mellitus liegen nicht vor. Aktuell stützen sich die Aussagen im wesentlichen auf eine entsprechende Subgruppenanalyse in einer Metaanalyse, welche mehrere β-Blocker-Interventionsstudien zusammenfasst [3]. Ein Viertel der Patienten dieser Metaanalyse von 13 129 Patienten hatte bei Studieneinschluss eine diabetische Stoffwechsellage, das Mortalitätsrisiko in dieser Subgruppe war um 25% erhöht (pooled RR, 1,25; 95% CI 1,15–1,36; p <0,001). Eine β-Blocker-Behandlung senkte in dieser Patientengruppe das Mortalitätsrisiko um 16%, und damit deutlich weniger als bei Herzinsuffizienz-Patienten ohne Diabetes mellitus (28%). Dieses Ergebnis ist überraschend angesichts der Beobachtung, dass β-Blockade die Mortalität bei Diabetikern mit koronarer Herzerkrankung ohne Herzinsuffizienz deutlicher senkt als bei Nicht-Diabetikern (48% vs. 33%) [6]. Aktuell bleiben die Ursachen für diese verminderte β-Blocker-Wirkung bei Herzinsuffizienz-Patienten mit Diabetes unklar. Möglicherweise war in den verschiedenen Patienten-Kollektiven die Prävalenz der kardiovaskulären autonomen Neuropathie unterschiedlich, so dass die β-Blocker-Dosis nicht in den prognostisch wirksamen Bereich ausgebaut werden konnte. Denkbar sind auch Substanz-spezifische Unterschiede, da sich die β-Blocker Bisoprolol, Bucindolol, Carvedilol und Metoprolol in ihrer β_1-Selektivität unterscheiden. Allerdings zeigte eine Subgruppenanalyse der MERIT-HF-Studie, dass Metoprolol bei Herzinsuffizienz-Patienten mit und ohne Diabetes mellitus die Anzahl der Hospitalisationen im gleichen Umfang senkt (37% vs. 35%) [8]. Auch in der

BEST-Studie senkte Bucindolol das Mortalitätsrisiko bei Herzinsuffizienz-Patienten mit Diabetes mellitus im gleichen Umfang wie bei Herzinsuffizienz-Patienten ohne Diabetes mellitus [9]. Interessanterweise war in dieser Studie das Mortalitätsrisiko nur für Diabetes-mellitus-Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie erhöht (RR 1,33; 95% CI 1,12–1,58; p = 0,001), nicht jedoch bei Vorliegen einer dilatativen Kardiomyopathie. Für Carvedilol wurde gezeigt, dass Wirksamkeit und Verträglichkeit dieses Medikamentes durch einen gleichzeitig bestehenden Diabetes mellitus nicht beeinträchtigt werden [10]. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die β_1-Selektivität für den Effekt der β-Blocker-Therapie bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus nicht vordergründig ist. Entsprechend dieser Ergebnisse werden Metoprolol, Bisoprolol und Carvedilol gleichermassen für die Behandlung einer chronischen Herzinsuffizienz in Kombination mit einem Diabetes mellitus in den neuesten europäischen Guidelines der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie empfohlen (Klasse I, Level C) (ESC guidelines on Diabetes, Pre-diabetes, and Cardiovascular diseases, 2007).

β-Blockade bei Herzinsuffizienz und Glukosestoffwechsel

Die Effekte einer β-Blocker-Therapie auf den Glukosestoffwechsel können beurteilt werden einerseits bezüglich des Neuauftretens eines Diabetes mellitus und anderseits des Einflusses auf eine bereits bestehende diabetische Stoffwechsellage.

Als Quelle für die Inzidenz eines neu aufgetretenen Diabetes mellitus unter β-Blocker-Therapie können einerseits epidemiologische Untersuchungen, andererseits Subgruppenanalysen einzelner randomisiert kontrollierter Studien herangezogen werden. Die ARIC-Studie (Atherosclerotic Risk in Communities) verfolgt seit 1987 12 550 Erwachsene (Alter bei Studieneinschluss: 46–64 Jahre) mit subklinischer oder klinischer Atherosklerose. Die Einleitung einer β-Blockade erhöhte in dieser epidemiologischen Untersuchung das relative Risiko für das Neuauftreten eines Diabetes mellitus um 28% im Vergleich zu Thiaziddiuretika oder ACE-Hemmern [11]. Auch in der LIFE-Studie, welche die Wirkung von Atenolol mit Losartan bei älteren Hypertonie-Patienten vergleicht, wurde in der β-Blocker-Behandlungsgruppe eine erhöhte Inzidenz für das Neuauftreten eines Diabetes mellitus beobachtet (7,9% vs. 6,1%, entsprechend 22,8%; p = 0,005). Wie oben beschrieben ist das gleichzeitige Auftreten einer Herzinsuffizienz und eines Diabetes mellitus mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden. Aktuell kann keine sichere Aussage dazu gemacht werden, inwieweit das Neuauftreten eines Diabetes mellitus unter β-Blocker-Therapie das Mortalitätsrisiko einer chronischen Herzinsuffizienz erhöht und damit die Vorteile der β-Blocker-Therapie aufwiegt. Jedoch wurde in der oben diskutierten Metaanalyse das Mortalitätsrisiko bei Herzinsuffizienz Patienten mit einer diabetischen Stoffwechsellage gesenkt, was bedeutet, dass Surrogat-Parameter nicht zwingend harte Endpunkte verändern.

Die verschiedenen β-Blocker unterscheiden sich hinsichtlich ihrer β_1-Selektivität (Bisoprolol > Metoprolol > Carvedilol). Für den Glukosestoffwechsel spielt der β_2-adrenerge Rezeptor eine wesentliche Rolle, daher könnte die β_1-Selektivität die Stoffwechsellage unterschiedlich beeinflussen. In klinischen Studien scheint die β_1-Selektivität jedoch von untergeordneter Bedeutung zu sein. So beeinflussen Carvedilol und Metoprolol die Blutzuckerwerte bei Hypertonie-Patienten mit einem Typ-II-Diabetes nicht unterschiedlich. Zudem verbessert Carvedilol einzelne Aspekte des metabolischen Syndroms wie die Insulin-Resistenz. Da β_1-Selektivität immer eine Frage der Dosis ist, könnten hier entsprechende Effekte verantwortlich sein.

Korrespondenz:
PD Dr. med. Roger Hullin
Klinik und Poliklinik
für Kardiologie
Universitätsklinik
CH-3010 Bern
roger.hullin@insel.ch

Literatur

1 Arbeitsgruppe für Herzinsuffizienz der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie. Empfehlungen zur Diagnose und Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz. SÄZ. 2002;83:1233–42.
2 Swedberg K, Cleland JG, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure. Eur Heart J. 2005;26:1115–40.
3 Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are b-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. Am Heart J. 2003;146:848–53.
4 Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH, Stevenson LW, Gersh BJ. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2001;38:421–8.
5 Brown AM, Cleland JG. Influence of concomitant disease on patterns of hospitalization in patients with heart failure discharged from Scottish hospitals in 1995. Eur Heart J. 1998;19:1063–9.
6 Cruickshank JM. Beta blockers and diabetes: the bad guys come good. Cardiovascular Drugs and Therapy. 2002;16: 457–70.
7 Burger AL, Aronson D. Blunted sympathetic response in diabetic patients with decompensated heart failure. Int J Cardiol. 2001;81:243–9.
8 Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, Ghali JK, Herlitz J, Hildebrandt P, et al. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. Am Heart J. 2005;149: 159–67.
9 Domanski M, Krause-Steinrauff H, Deedwania P, Follmann D, Ghali JK, Gilbert E, et al. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. J Am Coll Cardiol. 2003;42:914–22.
10 Nodari S, Metra M, Dei Cas L. Efficacy and tolerability of the long-term administration of carvedilol in patients with chronic heart failure with and without concomitant diabetes mellitus. Eur J Heart Fail. 2003;5:803–9.
11 Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atheroslerosis Risk In Communities study. N Engl J Med. 2000;342:905–12.
12 Anthonio RL, van Veldhuisen DJ, Breekland A, Crijns HJ, van Gilst WH. Beta-blocker titration failure is independent of severity of heart failure. Am J Cardiol. 2000;85:509–12.