

# Betablocker reduzieren die Mortalität bei Herzinsuffizienz unabhängig von der Herzfrequenz

**Aus den gepoolten Daten von Studien, die Betablocker und Plazebo bei Herzinsuffizienz verglichen, geht hervor, dass die Auswirkungen auf die Mortalität bei Patienten im Sinusrhythmus und solchen mit Vorhofflimmern unterschiedlich sind. Warum dies so ist, bleibt unklar.**

*Journal of the American College of Cardiology*

Betablocker verringern bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Auswurfraction (HFrEF) im Sinusrhythmus die Morbidität und Mortalität. Ob der Schlüsselmechanismus der Schutz der adrenergen Rezeptoren vor einer erhöhten Sympathikusaktivität oder die Reduktion der Herzfrequenz ist, bleibt unklar. Es ist auch ungewiss, ob die Wirksamkeit der Betablocker in Beziehung zur Dosis, zur Senkung der Herzfrequenz oder zum erzielten Puls steht.

## Methodik

Die Beta-Blocker in Heart Failure Collaborative Group hat die individuellen Patientendaten von Behandlungsstudien gepoolt, welche Betablocker mit Plazebo

verglichen. Die Arbeitsgruppe erstellte eine Metaanalyse der harmonisierten individuellen Patientendaten aus elf doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studien. Der primäre Endpunkt war die Gesamtmortalität, analysiert mit Cox-proportionalen Hazard Ratios (HR) und in Beziehung gesetzt zur Herzfrequenz bei Ausgangsbasis und ungefähr sechs Monate nach Randomisierung.

## Ergebnisse

Die für die Analyse zur Verfügung stehende Kohorte umfasste 14 313 Patienten im Sinusrhythmus und 3065 Patienten mit Vorhofflimmern. Unabhängig vom Herzrhythmus waren Patienten mit höherem Puls eher jünger und weiblich und hatten eine nicht ischämische Kardiomyopathie, tiefere linksventrikuläre Auswurfraction sowie schwerere Symptome.

Eine höhere Herzfrequenz war bei Patienten im Sinusrhythmus auch assoziiert mit einer höheren Gesamtmortalität (adjustierte Hazard Ratio [HR]: 1,11 pro 10 Schläge/min; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 1,07–1,15,  $p < 0,0001$ ), nicht jedoch bei Patienten mit Vorhofflimmern (HR: 1,03 pro 10 Schläge/min; 95%-KI: 0,97–1,08,  $p = 0,38$ ). Betablocker reduzierten die Kammerfrequenz sowohl bei Sinusrhythmus wie bei Vorhofflimmern um 12 Schläge/min. Die Mortalität war bei Patienten im Sinusrhythmus, die zu Betablockern randomisiert worden waren, unabhängig von der Ausgangsherzfrequenz tiefer (HR: 0,73; 95%-KI: 0,67–0,79,  $p < 0,0001$ ). Bei jedem Niveau der Herzfrequenz hatten Betablocker jedoch bei Patienten mit Vorhofflimmern keine Auswirkung auf die Mortalität (HR: 0,96; 95%-KI: 0,81–1,12,  $p = 0,58$ ). Unabhängig von der Art der Therapie war eine tiefere erzielte Ruheherzfrequenz mit einer besseren Prognose assoziiert. Dies

galt nur für Patienten im Sinusrhythmus (HR: 1,16 pro Zunahme um 10 Schläge/min; 95%-KI: 1,11–1,22,  $p < 0,0001$ ).

## Diskussion

Die Analyse bestätigt eine Mortalitätssenkung durch Betablocker bei Patienten mit HFrEF im Sinusrhythmus, unabhängig von der Herzfrequenz vor Behandlungsbeginn. Für Patienten im Sinusrhythmus ist die Herzfrequenz ein wichtiger Prognoseindikator, und dies sowohl vor als auch nach Beginn der Behandlung mit einem Betablocker. Eine tiefere Herzfrequenz ist mit einer tieferen Folgemortalität assoziiert und tritt unter Betablockern eher ein. Bei Herzinsuffizienzpatienten mit Vorhofflimmern hingegen bewirken Betablocker keine Mortalitätssenkung, unabhängig von der beobachteten Herzfrequenz.

Die hier gefundenen Auswirkungen der Betablockerbehandlung sprechen dafür, dass die Mortalitätssenkung nicht nur auf der Reduktion der Herzfrequenz beruht. Ungewiss bleibt, warum die Beziehung zwischen Herzfrequenz und Prognose bei Herzinsuffizienzpatienten mit Vorhofflimmern anders ausfällt. Möglicherweise ist die Herzfrequenz nur im Sinusrhythmus ein gutes Abbild der sympathischen Aktivierung, dies vermuten die Autoren.

Ein seit Langem strittiger Punkt ist, ob das Behandlungsziel sich an der erreichten Zielgröße für die Herzfrequenz oder an der erreichten Betablockerdosis orientieren soll. Die Autoren dieser Studie konnten dazu keinen Konsens erzielen. Dies liegt daran, dass alle Studienprotokolle, die auch die Basis für die derzeit gültigen internationalen Guidelines bilden, eine Dosisstratagem der Betablocker unter Berücksichtigung von Verträglichkeit und exzessiver Bradykardieprovokation verlangten. Eine Randomisierung zu höheren oder tieferen Betablockerdosierungen fand nicht statt. Nur Post-hoc-Analysen sprechen für einen größeren Behandlungsnutzen bei höheren Dosierungen. Indes unterstützt die vorliegende Analyse die Vorstellung, dass das Erreichen einer tieferen Herzfrequenz (ca. 60 Schläge/min) einen Nutzen bringt. ❖

Halid Bas

Quelle: Kotecha D et al.: Heart rate and rhythm and the benefit of beta-blockers in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2885–2896.

Interessenlage: Einige Autoren der referierten Originalstudie deklarieren finanzielle Zuwendungen von Pharmafirmen mit Interessen auf dem Gebiet der Kardiologie.

## MERKSÄTZE

- ❖ In einer Metaanalyse der individuellen Patientendaten aus elf Betablockerstudien bei Herzinsuffizienz reduzierten Betablocker die Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Auswurfraction, die im Sinusrhythmus waren. Diese Reduktion trat bei allen beobachteten Herzfrequenzen auf.
- ❖ Patienten, die unter Betablockern eine tiefere Herzfrequenz erreichten, hatten jedoch eine tiefere Mortalität.
- ❖ Demgegenüber hatten Herzinsuffizienzpatienten mit Vorhofflimmern durch Betablocker keinen Mortalitätsnutzen, und es bestand auch keine Beziehung zwischen Herzfrequenz und Mortalität.