

Frank Edelmann  
Dr. med.

**Die Therapie der chronischen Herzinsuffizienz: Der Kalziumantagonist Felodipin hemmt die positiven Effekte der chronischen  $\beta$ -Blockade mit Metoprolol. Eine plazebo-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Studie mit invasiv hämodynamischen Belastungsparametern**

Geboren am 15.12.1969 in Wolfen  
Reifeprüfung am 1.7.1988 in Delitzsch  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1991 bis WS 1998/ 1999  
Physikum am 26.3.1993 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg/ Wetzikon (Schweiz)  
Staatsexamen am 25.11.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktormutter: Frau Professor Dr. med. Ruth H. Strasser

Die Therapie des Symptomenkomplexes chronische Herzinsuffizienz zielt auf ursächliche Pathomechanismen sowie auf maßgebliche endogene Reflexsysteme wie verminderte Inotropie, periphere Widerstandserhöhung und erhöhte Flüssigkeitsretention. Daraus ist abzuleiten aber auch durch Studien belegt und in praktischen Therapierichtlinien umgesetzt, daß eine Kombinationstherapie mit unterschiedlichen Angriffspunkten am erfolgreichsten ist. Trotz der dadurch erzielten Verbesserung ist die erreichte Reduktion der Mortalität und Verbesserung der Morbidität noch ernüchternd schlecht.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb, die Wertigkeit einer Kombinationstherapie des  $\beta_1$ -selektiven  $\beta$ -Blockers Metoprolol und des langwirksamen Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp Felodipin als Zusatztherapie zur damals aktuellen Standardtherapie in der chronischer Herzinsuffizienz in einer invasiven hämodynamischen Therapiestudie zu prüfen. Diese Studie wurde zu einem Zeitpunkt durchgeführt, als auch die  $\beta$ -Blocker-Therapie noch nicht als Standardtherapie in der chronischen Herzinsuffizienz etabliert war.

In diese prospektive, randomisierte, doppelblinde und plazebo-kontrollierte Studie mit invasiven hämodynamischen Parametern wurden 63 Patienten mit chronischer, nicht-ischämischer Herzinsuffizienz eingeschlossen. Die demographischen und hämodynamischen Daten der Patienten in den randomisierten Gruppen waren nicht unterschiedlich.

1. 44 Patienten erreichten den geplanten Endpunkt von 6 Monaten. Es zeigten sich hinsichtlich der Verträglichkeit und Tolerabilität weder in der Titrations- noch in der Erhaltungsphase Unterschiede zwischen den beiden Therapiestrategien. Gegenüber

der Plazebo-Gruppe war eine vergleichbare und insgesamt geringe Rate an Nebenwirkungen einschließlich kardialer Dekompensation oder Tod zu verzeichnen.

2. Einfache klinische Parameter wie z.B. die NYHA- Klasse wurden durch die verschiedenen Therapien nicht verbessert oder verschlechtert

3. Nur in der Metoprolol-Gruppe wurden nach 6 Monaten signifikante Verbesserungen der nichtinvasiv mittels Echokardiographie bestimmten linksventrikulären Ejektionsfraktion und des enddiastolischen Durchmessers beobachtet. Die LVEF war nach 6-monatiger Therapie in dieser Gruppe signifikant besser als in der Plazebo-Gruppe.

4. Nach 6-monatiger Therapie zeigten nur die Patienten der Metoprolol-Gruppe signifikante Verbesserungen für invasiv mittels Rechtsherzkatheter bestimmte primäre und sekundäre Parameter der Herzfunktion (HF, CI, SVI, PAm-Druck, PVRI) in Ruhe und bei maximaler Belastung. Diese Veränderungen waren gegenüber der Plazebo-Gruppe signifikant. In der Kombinations-Gruppe zeigten sich bis auf eine signifikante Senkung des RRm und der HF in Ruhe keine Änderungen der hämodynamischen Parameter. In der Plazebo-Gruppe fanden sich tendenzielle Verschlechterungen entsprechend der Progression der Erkrankung.

5. Die Belastbarkeit zeigte in den drei Therapie-Gruppen keine signifikanten Veränderungen.

6. Das Belastungsempfinden blieb während der Therapie unverändert.

Die positiven Effekte der  $\beta$ -Blocker-Therapie zusätzlich zur Standardkombinationstherapie konnten damit bestätigt werden. In der Kombinationstherapie des Metoprolols mit Felodipin zeigte sich auch im Vergleich zur Plazebo-Gruppe keine signifikante Änderung der maßgeblichen hämodynamischen Parameter oder der Belastbarkeit trotz der ursprünglich erwarteten günstigen Effekte der zusätzlichen peripheren Vasodilatation.

Dies ist die erste Studie, die in dieser Klarheit und mit hämodynamischen Daten belegt, daß die zusätzliche Gabe des Kalziumantagonisten den günstigen Effekten des  $\beta$ -Blockers in der chronischen Herzinsuffizienz sogar entgegenwirkt und damit kontraindiziert ist. Die Gründe dieser ungünstigen Effekte des Kalziumantagonisten in dieser Kombination sind nicht sicher verstanden. Möglicherweise ist eine reflektorische Aktivierung des sympathischen Nervensystems durch die Vasodilatation oder die potentiell negativ inotrope Wirkung des Kalziumantagonisten hierfür verantwortlich.

Unter Berücksichtigung der limitierenden Faktoren der vorliegenden Studie (geringe Patientenzahlen aufgrund der hohen Invasivität der Studie und die relativ hohe Zahl von Therapieabbrüchen) konnte herausgearbeitet werden, daß sich die Kombinationstherapie von  $\beta$ -Blockern und Kalziumantagonisten in der chronischen Herzinsuffizienz verbietet. Daten zur Prognose einer solchen Therapie können

jedoch aus dieser Studie nicht abgeleitet werden. Jedoch ist die Durchführung einer solchen Studie bei Berücksichtigung der Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht vertretbar. Somit stellt die vorliegende Arbeit einen wichtigen Meilenstein in der Definition der Therapiestrategien in der chronischen Herzinsuffizienz dar.