

BETA-BLOKKERS BIJ HARTFALEN

De conclusie van een artikel in de Folia van februari 2000 was dat gebruik van β -blokkers kan aanbevolen worden bij patiënten met stabiel, mild tot matig hartfalen met systolische linkerventrikeldisfunctie. Sedertdien zijn gegevens beschikbaar gekomen over gebruik van β -blokkers bij patiënten met stabiel, ernstig hartfalen met systolische linkerventrikeldisfunctie: met carvedilol, maar niet met bucindolol, werd daarbij een daling van de mortaliteit en van het risico van hospitalisatie gezien. Het lijkt dus aangegeven enkel de β -blokkers te gebruiken waarvoor in degelijke studies een daling van morbiditeit en mortaliteit bij hartfalen is aangetoond: bij mild tot matig systolisch hartfalen bisoprolol, carvedilol of metoprolol; bij ernstig systolisch hartfalen carvedilol. Men dient rekening te houden met de contra-indicaties van de β -blokkers.

In de Folia van februari 2000 werd aandacht besteed aan het gebruik van β -blokkers bij hartfalen, met bespreking van de CIBIS-II-studie en de MERIT-HF-studie. De conclusie van het artikel was dat het gebruik van β -blokkers kan aanbevolen worden bij patiënten met stabiel, mild tot matig hartfalen [New York Heart Association (NYHA)-klassen II en III] en met systolische linkerventrikeldisfunctie.

Over gebruik van β -blokkers bij patiënten met ernstig systolisch hartfalen was op dat ogenblik weinig bekend. In 2001 zijn de resultaten van twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies beschikbaar gekomen over gebruik van β -blokkers bij dergelijke patiënten: de *BEST-studie* (met bucindolol) en de *Copernicus-studie* (met carvedilol). De ingesloten patiënten waren patiënten met ernstig hartfalen (NYHA-klassen III en IV) die reeds een adequate, conventionele behandeling (vooral ACE-inhibitor, diureticum) kregen. Niet-stabiele patiënten (b.v. klinische decompensatie) werden in beide studies uitgesloten.

- De *BEST-studie* werd vroegtijdig stopgezet omwille van de afwezigheid van een verschil tussen de twee groepen, met zelfs vermoeden van slechtere prognose bij de patiënten in NYHA-klasse IV behandeld met bucindolol.
- De resultaten van de *Copernicus-studie* tonen voor carvedilol een daling met 35% van het risico van overlijden [95%-betrouwbaarheidsinterval: 19 tot 48], en een daling met 24% van het risico van overlijden en/of hospitalisatie [95%-betrouwbaarheidsinterval: 13 tot 33]. Omwille van deze gunstige resultaten werd de studie vroegtijdig gestopt.

De resultaten van de *BEST-studie* doen vermoeden dat niet alle β -blokkers even doeltreffend zijn bij hartfalen. Enkel de β -blokkers waarvoor in grootschalige studies een daling van morbiditeit en mortaliteit bij hartfalen is aangetoond, kunnen dan ook aanbevolen worden: metoprolol (als succinaat onder vorm van een preparaat met vertraagde vrijstelling) en bisoprolol bij mild tot matig

systolisch hartfalen, carvedilol bij mild, matig en ernstig systolisch hartfalen. Eens een goede onderhoudsdosis is bereikt, moet men pogen deze dosis aan te houden gezien het risico van verslechtering bij plots stoppen van de β -blokker. Optreden van klinische decompensatie is geen reden om de β -blokker te stoppen; enkel als de decompensatie niet beantwoordt aan de klassieke behandeling, kan het aangewezen zijn de dosis van de β -blokker te verminderen of de behandeling te stoppen.

Toch blijven er enkele belangrijke beperkingen. Er zijn heel wat patiënten met contra-indicaties voor het gebruik van een β -blokker, met name refractaire decompensatie, ernstig obstructief longlijden, hooggradige geleidingsstoornissen (AV-blok 2^{de} of 3^{de} graad), symptomatische bradycardie of symptomatische hypotensie. Het opstarten van een behandeling met een β -blokker, wat zeer progressief moet gebeuren, vergt ervaring, en er blijft een risico van klinische deterioratie. Bij een aantal patiënten, die vooralsnog niet te identificeren zijn, hebben de β -blokkers geen effect. Ook bieden de uitgevoerde klinische studies onvoldoende gegevens over patiënten met asymptomatische linkerventrikeldisfunctie, hoogbejaarden, of patiënten met hartfalen en normale systolische functie. In alle studies met β -blokkers bij patiënten met hartfalen was de meerderheid van de patiënten reeds behandeld met digitaalglycosiden, diuretica en/of ACE-inhibitoren, zodat geen uitspraak kan worden gedaan omtrent β -blokkers als eerste keuze.

Naar The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigations: A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *New Engl. J. Med.* **344**, 1659-1667 (2001)

M. Packer et al.: Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *New Engl. J. Med.* **344**, 1651-1658 (2001)

W. Droogné et al.: Bèta-blokkers en hartfalen. *Tijdschr. voor Geneesk.* **57**, 1425-1430 (2001)

L. Missault et al.: Het gebruik van β -blokkers bij licht tot ernstig chronisch hartfalen. *Tijdschr. voor Geneesk.* **58**, 98-104 (2002)

Specialiteitsnamen

Bisoprolol: Emconcor, Isoten

Bucindolol (niet beschikbaar in België)

Carvedilol: Dimitone, Kredex

Metoprololsuccinaat (onder vorm van een preparaat met vertraagde vrijstelling):
Selozok

Nota van de redactie

In verband met de momenteel beschikbare gegevens over de doeltreffendheid van β -blokkers bij hartfalen lijkt het ons zinvol volgende overwegingen te maken. De studies die tot nu toe zijn uitgevoerd, betreffen carvedilol (bij patiënten met mild, matig en ernstig hartfalen), bisoprolol en metoprolol (bij patiënten met mild tot matig hartfalen), en bucindolol (bij patiënten met ernstig hartfalen). De negatieve resultaten met bucindolol illustreren dat extra-

polatie van de gunstige effecten van carvedilol, bisoprolol en metoprolol naar andere β -blokkers waarschijnlijk niet zomaar mogelijk is. Men gebruikt dan ook best de β -blokkers waarvoor de doeltreffendheid bij hartfalen is bewezen. Een nazicht van de Belgische bijsluiters van de specialiteiten op basis van bisoprolol, carvedilol en metoprolol toont ons dat de indicaties die worden vermeld voor wat gebruik bij hartfalen betreft, niet altijd overeenkomen met de hierboven gegeven aanbevelingen. In de bijsluiters van Selozok (metoprololsuccinaat onder vorm van een preparaat met vertraagde vrijstelling) wordt hartfalen niet als indicatie vermeld, terwijl dit wel het geval is in de bijsluiters van Seloken (metoprololtartraat), een zout waarmee geen mortaliteitstudie is uitgevoerd. De arts dient er zich wel van bewust te zijn dat hij op medico-legaal vlak de verantwoordelijkheid draagt wanneer een geneesmiddel buiten de in de bijsluiters vermelde indicaties wordt voorgeschreven.

FLASH

► **Hyperglykemie en insulineresistentie zijn frequent bij kritisch zieke patiënten**, ook in afwezigheid van voorafbestaande diabetes. Het is echter niet bekend of normalisering van de glucosespiegels met insuline de prognose van deze patiënten verbetert. In een gerandomiseerde, gecontroleerde studie [*New Engl. J. Med.* **345**, 1359-1367 (2001)] bij 1.548 kritisch zieke patiënten op een chirurgische intensieve zorgen-afdeling werden volgende behandelingen vergeleken.

- Intensieve insulinebehandeling: glucosespiegel tussen de 80 en 110 mg/dl.
- Conventionele insulinebehandeling: insulinetoediening enkel bij glucosespiegel > 215 mg/dl, en behoud van de glucosespiegel tussen de 180 en 200 mg/dl.

Bij de patiënten die meer dan 5 dagen op de intensieve afdeling verbleven, bedroeg de mortaliteit 10,6% in de groep die intensieve insulinebehandeling kreeg versus 20,2% in de groep met de conventionele behandeling ($P = 0,005$). In de groep die intensieve insulinebehandeling kreeg, was er ook een daling van het risico van septicemie, van acuut nierfalen met noodzaak van dialyse of hemofiltratie, van transfusie van rode bloedcellen, en van polyneuropathie alsook van de noodzaak van langdurige mechanische ventilatie en intensieve zorg. De onderzoekers wijzen op de beperkingen van de studie, met name de onmogelijkheid om de studie volledig blind uit te voeren, en de moeilijkheid om de resultaten te extrapoleren naar andere patiëntencategorieën. Volgens de auteur van een editoriaal [*New Engl. J. Med.* **345**, 1417-1418 (2001)] dienen de resultaten dan ook te worden bevestigd in multicenterstudies.