



Rapid Review

## Betablocker bei Herzinsuffizienz: niedrig oder hoch dosiert?

erstellt von Dr.<sup>in</sup> Anna Glechner, cand med. Theresa Schmalfuß

[http://www.ebminfo.at/Betablocker\\_bei\\_Herzinsuffizienz](http://www.ebminfo.at/Betablocker_bei_Herzinsuffizienz)

Bitte den Rapid Review wie folgt zitieren:

Glechner A., Schmalfuß T., Betablocker bei Herzinsuffizienz: niedrig oder hoch dosiert?: Rapid Review. EbM

Ärztinformationszentrum; Februar 2019. Available from: [http://www.ebminfo.at/Betablocker\\_bei\\_Herzinsuffizienz](http://www.ebminfo.at/Betablocker_bei_Herzinsuffizienz)

## PIKO-Frage

Gibt es Studien, die bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz eine niedrigdosierte mit einer hochdosierten Betablocker-Therapie vergleichen und untersuchen, ob sich Länge der Spitalsaufenthalte und Mortalität zwischen den Dosisgruppen unterscheiden?

## Ergebnisse

### Studien

Wir fanden eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT), auch MOCHA-Studie genannt (Multicenter Oral Carvedilol HF Assessment) (1), und eine prospektive Beobachtungsstudie (2), die bei 2 676 PatientInnen mit Herzinsuffizienz unterschiedliche Dosen von Carvedilol untersuchten. Bei etwa der Hälfte der PatientInnen war die Herzinsuffizienz ischämisch bedingt. Die linksventrikuläre Auswurffraktion betrug im Mittel 23 bis 25 Prozent. Das Alter der PatientInnen variierte von 57 bis 62 Jahren. In beiden Studien nahmen etwa 70 bis 80 Prozent Männer teil. Die MOCHA-Studie definierte die hohe Dosis Carvedilol entsprechend der Zieldosis. Die Zieldosis von Betablockern wurde in Titrationsstudien ermittelt und in der ESC-Leitlinie angeführt (5).

### Resultate

- Die Sterberate war bei Personen, die eine höhere Dosis Carvedilol erhielten, geringer als bei Personen mit niedriger Dosis (Tabelle 1). Das zeigte der RCT mit insgesamt 345 Personen während sechs Monaten (1). In der Gruppe, die 6,25 mg Carvedilol erhielt, verstarben 6 Prozent der Personen (5 von 83) im Vergleich zu 1 Prozent (1 von 89) in der Gruppe, die 25 mg Carvedilol erhielt (Relatives Risiko [RR]: 5,36; 95% KI: 0,64-44,94). Die Dosis wurde zweimal täglich verabreicht. Der Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch nicht statistisch signifikant. Konsistent dazu war auch in der prospektiven Kohortenstudie das Sterberisiko während 2,5 Jahren, bei höherer Dosis Carvedilol geringer (HR [Hazard Ratio]: 0,94; 95% KI: 0,75-1,17), auch hier ohne statistische Signifikanz.
- Die Rate an Spitalsaufenthalten war in allen Dosisgruppen ähnlich. Beispielsweise wurden in den Gruppen die 6,25 mg bzw. 25 mg Carvedilol zweimal täglich erhielten, je 11 Prozent der Personen stationär aufgenommen (11,3 Prozent [9 von 83] vs. 11 Prozent [9 von 89]; RR [Relatives Risiko]: 1,07; 95% KI [Konfidenzintervall]: 0,45–2,57) (1).



**1 von 3 = niedrig**

Die Sterberate war höher bei Personen, die eine geringere Dosis Carvedilol einnahmen als die Vergleichsgruppe mit höherer Dosis. Die Rate an Spitalsaufenthalten zeigte keinen statistisch signifikanten

Unterschied zwischen den Gruppen. Aufgrund der geringen Fallzahlen ist die Stärke der Evidenz für die vorliegenden Ergebnisse niedrig.

Tabelle 1: Betablocker-Dosis niedrig versus hoch bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz

Studien		Risiko für Bias	Ereignisraten			Effekte			Stärke der Evidenz
			Niedrige Dosis	Mittlere Dosis	Hohe Dosis	Relativ (95% KI)	Mit niedriger Betablocker-Dosis (95% KI)		
<b>Mortalität</b>									
Bristow et al. 1996 (1)	Randomisierte kontrollierte Studie	gering	Carvedilol 6,25 mg 2x tgl. 6% (5 von 83)	Carvedilol 12,5 mg 2x tgl. 6,7% (6 von 89)	Carvedilol 25 mg 2x tgl. 1,1% (1 von 89)	<b>6, 25 mg vs. 25 mg</b> RR: 5,36; 95% KI: 0,64–44,94 <sup>a</sup>	<b>5 mehr pro 100</b> (von 0 weniger bis 49 mehr)	<b>Mehr Todesfälle bei niedriger Dosis, Unterschied nicht statistisch signifikant</b>	
MOCHA	N=345				<b>12,5 mg vs. 25 mg</b> RR: 6,00; 95% KI: 0,74–48,83 <sup>a</sup>	<b>6 mehr pro 100</b> (von 0 weniger bis 54 mehr)			
Fiuzat et al. 2016 (2)	Prospektive Beobachtungsstudie	gering	Carvedilol < 25 mg tgl. k. A. über Raten		Carvedilol ≥ 25 mg tgl. k. A. über Raten	Hohe vs. niedrige Dosis: HR: 0,94; 95% KI: 0,75–1,17 <sup>b</sup>			
<b>Mortalität oder Spitals-Wiederaufnahme</b>									
Fiuzat et al. 2016 (2)	Prospektive Beobachtungsstudie	gering	Carvedilol < 25 mg tgl. k. A. über Raten		Carvedilol ≥ 25 mg tgl. k. A. über Raten	Hohe vs. niedrige Dosis: HR: 0,87; 95% KI: 0,77–0,99 <sup>b</sup>	<b>Mehr Todesfälle und Spitalsaufnahmen bei niedriger Dosis</b>		
<b>Spitalsaufenthalt aufgrund kardiovaskulärer Ursachen</b>									
Bristow et al. 1996 (1)	Randomisierte kontrollierte Studie	gering	Carvedilol 6,25 mg 2x tgl. 11,3% (9 von 83)	Carvedilol 12,5 mg 2 x tgl. 13,4% (11 von 89)	Carvedilol 25 mg 2x tgl. 11% (9 von 89)	<b>6, 25 mg vs. 25 mg</b> RR: 1,07; 95% KI: 0,45–2,57 <sup>a</sup>	<b>1 mehr pro 100</b> (von 6 weniger bis 16 mehr)	<b>Unterschied nicht statistisch signifikant</b>	
MOCHA	N=345				<b>12,5 mg vs. 25 mg</b> RR: 1,22; 95% KI: 0,53–2,80 <sup>a</sup>	<b>2 mehr pro 100</b> (von 5 weniger bis 18 mehr)			

<sup>a</sup>errechnet vom Ärztinformationszentrum; <sup>b</sup>Adjustiert für Linksventrikelfunktion, Region, Geschlecht, ventrikuläre Leitfähigkeit, Weber-Klassifikation, Blut-Harnstoff-Stickstoff, mitrale Regurgitation

Abkürzungen: HF-ACTION: Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; MOCHA: Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment; N = Anzahl der Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; tgl.: täglich

	<b>hoch</b>	Die Stärke der Evidenz ist hoch. Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention verändern werden.
	<b>moderat</b>	Die Stärke der Evidenz ist moderat. Neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.
	<b>niedrig</b>	Die Stärke der Evidenz ist niedrig. Neue Studien werden mit Sicherheit einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.
	<b>insuffizient</b>	Die Evidenz ist unzureichend oder fehlend, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung/der Intervention einschätzen zu können.

# Methoden

Um relevante Studien zu finden, hat eine Informationsspezialistin in folgenden Datenbanken recherchiert: Ovid MEDLINE, Cochrane Library und UpToDate. Wir verwendeten Suchbegriffe, die sich vom MeSH-System (Medical Subject Headings) der National Library of Medicine ableiten. Zusätzlich wurde mittels Freitext gesucht und eine Pubmed-similar-articles-Suche durchgeführt. Als Ausgangsreferenzen dienten passende Publikationen, die in der Vorab-Suche identifiziert wurden. Die Suche erfasste alle Studien bis 10. Dezember 2018. Dies ist ein Rapid Review, der die beste Evidenz zusammenfasst, die in den genannten Datenbanken zu diesem Thema durch Literatursuche zu gewinnen war. Die Methoden von der Frage bis zur Erstellung des fertigen Rapid Reviews sind auf unserer Website abrufbar: <http://www.ebminfo.at/wp-content/uploads/Methoden-Manual.pdf>. Die Tabelle 1 wurde mit GRADEpro GDT erstellt: <https://gradepro.org/>

# Resultate

## Studien

Wir fanden eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT), auch MOCHA-Studie genannt (Multicenter Oral Carvedilol HF Assessment) (1), und eine prospektive Beobachtungsstudie (2), die Patientinnen mit chronischer Herzinsuffizienz untersuchten und die Auswirkungen einer hohen Dosis mit denen einer niedrigen Dosis Carvedilol verglichen. Weiters fanden wir zwei retrospektive Kohortenstudien (3, 4), die wir aufgrund der geringen Qualität der Studien nicht berücksichtigten (keine Anpassung der Ergebnisse an den Schweregrad der Herzinsuffizienz). Im Folgenden beschreiben wir daher die qualitativ gut durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie und die prospektive Studie mit insgesamt 2 676 PatientInnen. Bei etwa der Hälfte der PatientInnen hatte die Herzinsuffizienz eine ischämische Ursache. Der RCT definierte folgende Carvedilol-Dosen, die jeweils zweimal täglich verabreicht wurden: hoch = 25 mg, mittel = 12,5 mg und niedrig = 6,5 mg (1). Die hohe Dosis entspricht der Zieldosis, die in der in der Guideline der European Society of Cardiology (ESC) 2016 angeführt ist (5). Die Leitlinie definierte auch Zieldosen anderer Betablocker, die in Titrationsstudien ermittelt wurden. Teilnehmende des RCTS, erhielten sechs Monate Carvedilol. Die Studie untersuchte die Auswirkung unterschiedlicher Dosen auf die Rate an Spitalsaufenthalten und Mortalität.

Die prospektive Studie war ursprünglich ein RCT (HF-ACTION Trial, Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes, der Patientinnen mit Herzinsuffizienz entweder einer Trainingsgruppe oder einer Standardbehandlung zuwies (2). Die gesamte Kohorte wurde nach Abschluss der Studie untersucht, und Personen mit niedriger Carvedilol-Dosis (< 25 mg tgl.) verglichen mit solchen, die eine hohe Dosis (≥ 25 mg tgl.) erhielten. PatientInnen die keine Betablocker nahmen wurden der Gruppe mit < 25 mg Carvedilol zugeordnet. Die Studie dauerte 2,5 Jahre und untersuchte den Endpunkt Mortalität und einen kombinierten Endpunkt aus Spitalsaufenthalt und Mortalität. Die verabreichte Betablocker-Dosis, Alter und Geschlecht der PatientInnen sowie Schweregrad der Herzinsuffizienz ist in Tabelle 2 dargestellt.

**Rapid Review:** Betablocker bei Herzinsuffizienz: niedrig oder hoch dosiert?

**Tabelle 2: Alter, Geschlecht, Schweregrad der Herzinsuffizienz und Betablocker-Dosis in den Studien**

Studien	Population	Betablocker-Dosis
RCT, Bristow et al. 1996 (1)  MOCHA	N=345 Alter: 58 bis 60 Jahre <sup>a</sup> Männer: 74 bis 78 % NYHA II: 40 bis 50 % <sup>a</sup> NYHA III: 50 bis 60 % <sup>a</sup> LVEF: 23 % <sup>a</sup>	Carvedilol: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hoch: 25 mg; 2 x tgl.</li> <li>• medium: 12,5; 2 x tgl.</li> <li>• niedrig: 6,25 mg; 2 x tgl.</li> </ul>
Prospektive Kohortenstudie Fiuzat et al. 2016 (2)  HF-ACTION cohort	N=2 331 Alter: 57 bis 62 Jahre <sup>b</sup> Frauen: 26 bis 32 Prozent NYHA II: 59 bis 67 % <sup>b</sup> LVEF: 24 bis 25 % <sup>b</sup>	Carvedilol <ul style="list-style-type: none"> <li>• hoch <math>\geq</math> 25 mg tgl.</li> <li>• niedrig &lt; 25 mg tgl.</li> </ul>

Abkürzungen: HF-ACTION: Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training; LVEF: Linksventrikuläre Auswurffraktion; MOCHA: Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment; NYHA: New York Heart Association; N: Anzahl der TeilnehmerInnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; tgl.: täglich, <sup>a</sup>im Durchschnitt, <sup>b</sup>median

## Mortalität

Personen in der Gruppe mit niedrigerer Dosis Carvedilol hatten ein höheres Risiko zu versterben als jene, die die Zieldosis von 25 mg zweimal täglich erhielten. Der Unterschied war jedoch aufgrund der geringen Fallzahlen nicht statistisch signifikant. Der RCT zeigte, dass in der Gruppe, die 6,25 mg Carvedilol zweimal täglich verabreicht bekam, 6 Prozent (5 von 83) während sechs Monaten verstarben im Vergleich zu einem Prozent (1 von 89) mit 25 mg Carvedilol täglich (RR: 5,36; 95% KI: 0,64–44,94). Auch PatientInnen, die 12,5 mg zweimal täglich erhielten, hatten ein höheres Risiko zu versterben (6,7 Prozent [6 von 89] vs. 1,1 Prozent [1 von 89]; RR: 6,00; 95% KI: 0,74–48,83).

Konsistent dazu zeigte die prospektive Studie mit 2 331 PatientInnen während 2,5 Jahren ein geringeres Sterberisiko bei der Gruppe mit einer Dosis von  $\geq$  25 mg Carvedilol im Vergleich zur Gruppe mit einer niedrigeren Dosis von < 25 mg täglich (HR: 0,94; 95% KI: 0,75–1,17). Auch hier war der Unterschied nicht statistisch signifikant, genaue Sterberaten wurden nicht angegeben.

## Spitalsaufenthalt aufgrund kardiovaskulärer Ursachen

Ein RCT (1) mit 345 Personen mit Herzinsuffizienz zeigte bei der Rate an Spitalsaufenthalten, keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Behandlungsgruppen die unterschiedliche Dosen von Carvedilol erhielten (Tabelle 1). Innerhalb von sechs Monaten wurden in jeder Gruppe 11 bis 13 Prozent der PatientInnen stationär aufgenommen. Bei Personen die 6,25 mg Carvedilol bekamen, wurden 11,3 Prozent (9 von 83) aufgenommen, verglichen mit 11% (9 von 89) in der Gruppe mit 25 mg Carvedilol (RR [Relatives Risiko]: 1,07; 95% KI [Konfidenzintervall]: 0,45-2,57). Die Dosis wurde je zweimal täglich verabreicht.

## Kombinierter Endpunkt: Mortalität oder Spitals-Wiederaufnahme

Die prospektive Beobachtungsstudie konnte für die Mortalität alleine keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Personen mit niedriger oder hoher Betablocker-Dosis feststellen. Das Risiko in dieser Studie für den kombinierten Endpunkt „Tod jedweder Ursache oder Spitalswiederaufnahme“ war statistisch signifikant geringer für Personen, die eine hohe Dosis Carvedilol ( $\geq 25$  mg) erhielten (HR [Hazard Ratio]: 0,87; 95% KI: 0,77–0,99) im Vergleich zu  $< 25$  mg täglich.

# Suchstrategien

Ovid Medline 10.12.2018

Ovid MEDLINE(R) 1946 to November Week 5 2018, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print December 06, 2018, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations December 06, 2018, Ovid MEDLINE(R) Daily Update December 06, 2018

#	Searches	Results
1	exp Adrenergic beta-Antagonists/	81524
2	(beta* adj3 (block* or antagonist*)),ti,ab.	61612
3	(Atenolol or Bisoprolol or Metoprolol or Nebivolol or Esmolol or Betaxolol or Acebutolol or Celiprolol or Practolol or Propranolol or Bupranolol or Timolol or Carvedilol or Sotalol or Nadolol or Pindolol or Oxprenolol or Alprenolol or Carteolol).mp.	75354
4	1 or 2 or 3	123053
5	Dose-Response Relationship, Drug/	387764
6	((dose? or dosage?) adj3 (respon* or effect* or affect* or depend* or relate* or high* or low* or relation* or titrat*)),ti,ab.	662093
7	5 or 6	911954
8	4 and 7	16525
9	(beta* adj3 (block* or antagonist*) adj2 (dose? or dosage? or titrat*)),ti,ab.	853
10	8 or 9	16893
11	myocardial ischemia/ or acute coronary syndrome/	49818
12	exp Heart Failure/	110213
13	exp Ventricular Dysfunction/	34306
14	exp Myocardial Infarction/	166157

15	((heart or cardiac or myocardial or coronary) adj (failure or insufficiency or infarct* or isch?em*)).ti,ab.	348913
16	acute coronary syndrome?.ti,ab.	27251
17	(reduced ejection fraction or hfref or hf-ref).ti,ab.	2883
18	or/11-17	476646
19	10 and 18	2057
20	exp animals/ not humans/	4519948
21	19 not 20	1710
22	exp age groups/ not exp adult/	1771973
23	21 not 22	1685
24	(english or german).lg.	25344339
25	23 and 24	1531
26	review.pt.	2457799
27	(medline or medlars or embase or pubmed or cochrane or (scisearch or psychinfo or psycinfo) or (psychlit or psyclit) or cinahl or ((hand adj2 search\$) or (manual\$ adj2 search\$)) or (electronic database\$ or bibliographic database\$ or computeri?ed database\$ or online database\$) or (pooling or pooled or mantel haenszel) or (peto or dersimonian or der simonian or fixed effect)).tw,sh. or (retraction of publication or retracted publication).pt.	285826
28	26 and 27	143502
29	meta-analysis.pt. or meta-analysis.sh. or (meta-analys\$ or meta analys\$ or metaanalys\$).tw,sh. or (systematic\$ adj5 review\$).tw,sh. or (systematic\$ adj5 overview\$).tw,sh. or (quantitativ\$ adj5 review\$).tw,sh. or (quantitativ\$ adj5 overview\$).tw,sh. or (quantitativ\$ adj5 synthesis\$).tw,sh. or (methodologic\$ adj5 review\$).tw,sh. or (methodologic\$ adj5 overview\$).tw,sh. or (integrative research review\$ or research integration).tw.	259106
30	28 or 29	312971

31	25 and 30	62
32	randomized controlled trial.pt. or (random\$ or placebo\$ or single blind\$ or double blind\$ or triple blind\$).ti,ab. or (retraction of publication or retracted publication).pt.	1213920
33	(animals not humans).sh. or ((comment or editorial or meta-analysis or practice-guideline or review or letter) not randomized controlled trial).pt. or ((random sampl\$ or random digit\$ or random effect\$ or random survey or random regression).ti,ab. not randomized controlled trial.pt.)	8488650
34	32 not 33	891253
35	25 and 34	386
36	exp cohort studies/ or comparative study/ or ((control* or compar*) adj3 (study or trial or group?)).ti,ab. or cohort?.ti,ab.	4263248
37	case-control studies/ or case reports/ or case?.ti.	2614288
38	36 not 37	3929877
39	25 and 38	664
40	31 or 35 or 39	816

#### Cochrane Library 10.12.2018

ID	Search	Hits
#1	[mh "Adrenergic beta-Antagonists"]	4402
#2	(beta* NEAR/3 (block* or antagonist*)):ti,ab,kw	12749
#3	(Atenolol or Bisoprolol or Metoprolol or Nebivolol or Esmolol or Betaxolol or Acebutolol or Celiprolol or Practolol or Propranolol or Bupranolol or Timolol or Carvedilol or Sotalol or Nadolol or Pindolol or Oxprenolol or Alprenolol or Carteolol):ti,ab,kw	15710
#4	{or #1-#3}	21353

#5	[mh ^"Dose-Response Relationship, Drug"]	28782
#6	((dose or doses or dosage*) NEAR/3 (respon* or effect* or affect* or depend* or relate* or high* or low* or relation* or titrat*)):ti,ab,kw	138056
#7	#5 or #6	138056
#8	#4 and #7	3737
#9	(beta* NEAR/3 (block* or antagonist*) NEAR/2 (dose or doses or dosage* or titrat*)):ti,ab	254
#10	#8 or #9	3832
#11	[mh ^"myocardial ischemia"] or [mh ^"acute coronary syndrome"]	4682
#12	[mh "Heart Failure"]	7939
#13	[mh "Ventricular Dysfunction"]	2145
#14	[mh "Myocardial Infarction"]	10087
#15	((heart or cardiac or myocardial or coronary) NEXT (failure or insufficiency or infarct* or isch*em*)):ti,ab,kw	46232
#16	("acute coronary" NEXT syndrome*):ti,ab,kw	4985
#17	("reduced ejection fraction" or hfref or hf-ref):ti,ab,kw	730
#18	{or #11-#17}	49076
#19	#10 and #18	869
#20	#19 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	6
#21	#19 in Trials	863

### Epistemonikos 10.12.2018

Search	Results
("beta blocker" OR "beta blockers" OR betablocker*) AND (dose OR es OR dosage*) AND ("acute coronary syndrome" OR "heart failure" OR "myocardial infarction" OR "heart insufficiency")	148

**Pubmed Similar Articles 10.12.2018**

Search	Query	Items found
#1	Search 26403339[uid] Sort by: Best Match	1
#2	Similar articles for PubMed (Select 26403339)	131
#3	Search 22560018[uid]	1
#4	Similar articles for PubMed (Select 22560018)	227
#5	Search 26519996[uid]	1
#6	Similar articles for PubMed (Select 26519996)	346
#7	Search 29606298[uid]	1
#8	Similar articles for PubMed (Select 29606298)	80
#9	Search 26403339 22560018 26519996 29606298 24947717 26519996 22560018 25511558 23973701 19351941 23929781 27892884 28571635 24118421 26682793 16189366 25746548 22137073 19351941 19064029 17478143 23177293 23351822 30454912 10968437 25480782 23147689 18439049 20826250 23351822 23315907 24947319 27892884 22617188 30354340 26403339 25271049 22683041 27003232 30464110 24561113 24720927 29622423 25863805 23127614 21982425 24304938 25399276 21029817 14739726 24103327 26778165 16709383 25554369 14739726 21317621 25908770 26892413 22114101 23032550 23228922 24103327 18041162 25554369 24927969 30354340 23177293 12505115 21682553 21036889 26567816 25277998 16189366 26936932 26915374 24934977 25854796 22114101 24286620 28363921 12167391 24016498 26689943 10968437 24395980 19064029 28728744 19699860 24604524 24864045 23384631 29486987 8869861 30497641 23810881 25121083 23054967 26253941 24016498 25805065 25004457 24304938 22617188 29573074 23032550	305

28454828 22855557 27774703 21570515 22773109  
23351825 29545006 9718054 25443696 24864045  
29653999 23528803 23315907 24874200 25614494  
21450641 27179827 18060099 11980522 27650822  
20947188 25650369 27012911 12633793 23074464  
22137073 26451095 8990335 21704392 19700774  
23787795 24270505 23936756 29154427 26115922  
17161045 24114865 29263035 24395980 17000940  
23074496 25480782 23973701 26995368 19700774  
28359513 17542763 22343262 15459606 26253941  
25990485 7722129 23115322 22260944 9718054 9014971  
27389445 18617067 10761959 15066062 26796394  
26873681 10551683 26520013 22538330 27389445  
25072758 17679127 21664707 14583895 25034059  
9508222 26093641 9033462 26823497 25173537 23147689  
29781109 19166678 18332293 20388647 28233458  
24247428 20132502 24225201 17540206 27389445  
16123475 29263035 16230267 26879240 19576338  
22851113 15653024 25233038 10906894 20102924  
23936756 24706485 18294477 27395348 19026308  
29533470 22617188 22855557 28454828 25854796  
11300359 22748484 25173681 25784798 24093851  
18993155 29512170 21704300 15145098 24703206  
27379611 27513657 11223488 26689943 27514751  
26500097 9235799 25194287 12142116 22703928  
19064029 23810881 25399276 27206336 1360331  
28359513 15220013 10889126 10761959 29754673  
14760332 16935011 15781009 17540206 21036889  
15145098 24247428 14760332 25805065 20462892  
21262992 24286620 23115322 20427056 22078393  
23625945 27634557 23115322 16689842 19026308  
22760479 25640658 24140678 9033462 29154422  
22709128 10551683 22330091 23074464 27738920  
22800719 26915374 28859790 22760479 10088066  
15492298 18572040 26738790 18814223 26578668  
17397674 17679127 16265251 27367876 11889011  
20882655 15028352 17584550 24720927 26306578  
20569714 25703424 24935020 19653115 16271643  
28903983 24114865 29251711 26920611 23799908  
19487713 28978235 15970341 18617067 22968743  
23168009 17685825 22260944 15492298 16049209

11812667 24021697 17174643 29929392 10552190  
 17174643 25554369 30449611 12659986 22302663  
 28795299 12142116 11526365 21715583 26778165  
 26752417 28571635 10089851 24332674 24464774  
 18949804 20102923 23107655 15350554 23062530  
 11927527 2894312 10467196 29141857 22357361  
 15220013 24924587 26175358 15846279 28393567  
 22578736 25880407 18361899 24657993 10714728  
 19064029 25554369 15120808 26025322 15145099  
 20154635 22133470 10443856 11927527 22851113  
 15725985 11583861 24519908 19026290 19477026  
 10091817 11401137 7600653 24703206 16028343  
 29622423 22958623 11916357 22016505 24792738  
 25398372 23384631 12853193 10889126 21907317  
 28637881[uid]

#10	Search ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])	4520285
#11	Search (#9 NOT #10)	305
#12	Search ("age groups"[Mesh] NOT "adult"[Mesh])	1772105
#13	Search (#11 NOT #12)	304
#14	Search (#13) AND ("english"[Language] OR "german"[Language])	302
#15	Search (#14 AND systematic[sb])	26
#16	Search (#14 AND "therapy/narrow"[Filter])	118
#19	Search "Cohort Studies"[Mesh] OR "Comparative Study" [Publication Type] OR cohort*[tiab]	3518035
#20	Search (#14 AND #19)	217
#21	Search (#15 OR #16 OR #20)	267

# Referenzen

1. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation*. 1996;94(11):2807-16.
2. Fiuzat M, Wojdyla D, Pina I, Adams K, Whellan D, O'Connor CM. Heart Rate or Beta-Blocker Dose? Association With Outcomes in Ambulatory Heart Failure Patients With Systolic Dysfunction: Results From the HF-ACTION Trial. *JACC Heart failure*. 2016;4(2):109-15.
3. Ajam T, Ajam S, Devaraj S, Fudim M, Kamalesh M. Effect on Mortality of Higher Versus Lower beta-Blocker (Metoprolol Succinate or Carvedilol) Dose in Patients With Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2018;122(6):994-8.
4. Bolling R, Scheller NM, Kober L, Poulsen HE, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Comparison of the clinical outcome of different beta-blockers in heart failure patients: a retrospective nationwide cohort study. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(6):678-84.
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.

## Ein Projekt von

Das Evidenzbasierte Ärztinformationszentrum ist ein Projekt von Cochrane Österreich am **Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie** der Donau-Universität Krems. Rapid Reviews für niederösterreichische SpitalsärztInnen werden von der Landeskliniken-Holding finanziert.



## Disclaimer

Dieses Dokument wurde vom EbM Ärztinformationszentrum des Departments für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie der Donau-Universität Krems – basierend auf der Anfrage eines praktizierenden Arztes/einer praktizierenden Ärztin – verfasst.

Das Dokument spiegelt die Evidenzlage zu einem medizinischen Thema zum Zeitpunkt der Literatursuche wider. Das EbM Ärztinformationszentrum übernimmt keine Verantwortung für individuelle PatientInnentherapien.