

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

**SUPPLEMENTUM: Therapie der
Herzinsuffizienz Wie kann die
Betablocker-Therapieadhärenz
optimiert werden? Zusammenfassung
des Expertenmeetings vom 5. Mai
2014, Wien**

Journal für Kardiologie - Austrian

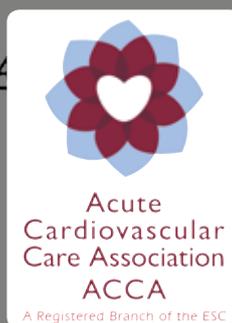
Journal of Cardiology 2015; 22

(5-6), 160

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Member of the



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Therapie der Herzinsuffizienz

Wie kann die Betablocker-Therapieadhärenz optimiert werden?

Zusammenfassung des Expertenmeetings vom 5. Mai 2014, Wien*

Moderation: OA PD Dr. Deddo Mörtl, UK St. Pölten; Univ.-Doz. Dr. Gerhard Pözl, Universitätsklinik für Innere Medizin III, MU Innsbruck

Teilnehmer: Prim. Dr. Johann Altenberger, SKA-RZ Großgmain; Ass. Prof. Dr. Helmut Brussee, Universitätsklinik für Innere Medizin, MU Graz; OA Dr. Christian Ebner, Krankenhaus der Elisabethinen Linz; Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann, Universitätsklinik für Innere Medizin II, MU Wien; Dr. Doris Kerö, FA für Innere Medizin, 1100 Wien; Dr. Thomas Quinton, FA für Innere Medizin, 1030 Wien; Prim. Univ.-Prof. Dr. Thomas Stefanelli, 1. Medizinische Abteilung SMZ-Ost, Wien; Univ.-Prof. Dr. Michael Wolzt, Universitätsklinik für klinische Pharmakologie, MU Wien

■ Einleitung

Die Effizienz einer Betablocker-Therapie bei Herzinsuffizienz (HI) mit reduzierter linksventrikulärer Auswurfraction im Sinne einer Senkung der Gesamtmortalität und Reduktion der Rehospitalisierungsrate wurde u. a. in drei randomisierten Meilensteinstudien CIBIS-II [1], MERIT-HF [2, 3] und COPERNICUS [4, 5] an insgesamt fast 9000 Patienten nachgewiesen. Nichtsdestotrotz ist die Therapieadhärenz gering und die empfohlene Dosierung mit einer Hochtitration bis zum Erreichen der Zieldosis selten umgesetzt. Aus diesem Grund wurde in Österreich 2013 eine Awareness- und Motivationskampagne der Sozialversicherungsanstalten und Gebietskrankenkassen „HERZ GESUND. Gut leben mit Herzschwäche!“ initiiert.

Mit dem Ziel, Strategien zur Optimierung der Therapieadhärenz sowie einen Leitfaden zu erstellen, der vor allem für den niedergelassenen Praktiker eine Hilfestellung bieten soll, wurde am 5. Mai 2014 in Wien ein Expertenmeeting veranstaltet, auf Basis dessen ein derartiges Positionspapier erarbeitet werden sollte. OA PD Dr. Deddo Mörtl erinnerte in seinen einleitenden Worten, dass in Positionspapieren nicht nur Probleme aufgegriffen und erörtert werden, sondern auch praktische umsetzbare Vorschläge, wie die angeführten Mängel behoben werden können, gemacht werden sollten.

Drei Themenschwerpunkte wurden definiert, innerhalb derer die praktische Umsetzbarkeit der empfohlenen Dosis titration der Herzinsuffizienz-Medikation diskutiert wurde:

- Therapieadhärenz: dzt. Situation in Österreich und Optimierungspotenzial
- Mangelnde Therapieadhärenz: Ursachen und Konsequenzen
- Therapieoptimierung: praktisches Vorgehen

Die Zahl der HI-Patienten in Österreich wird auf 200.000 bis 400.000 geschätzt. Nachdem es sich bei der HI um eine Erkrankung der älteren Patienten handelt, und dieses Kollektiv

* Nachdruck aus dem Positionspapier „Therapie der Herzinsuffizienz“, März 2015, mit freundlicher Genehmigung von MEDahead, Wien

Tabelle 1: Betablocker Zieldosen. Mod. durch MEDahead nach [7], Nachdruck mit Genehmigung von MEDahead.

Betablocker	Startdosis	Zieldosis
Bisoprolol	1,25 mg (1×/Tag)	10 mg (1×/Tag)
Carvedilol	3,125 mg (2×/Tag)	25–50 mg (2×/Tag)
Metoprololsuccinat (CR/XL)	12,5/25 mg (1×/Tag)	200 mg (1×/Tag)
Nebivolol	1,25 mg (1×/Tag)	10 mg (1×/Tag)

zunimmt, ist auch in Österreich von einem Anstieg der Prävalenz und Inzidenz auszugehen.

■ Warum werden die Zieldosen nicht erreicht?

Die HI weist ein mittleres Erkrankungsalter von 60–65 Jahren auf und zeigt eine Zunahme mit steigendem Lebensalter. In den großen randomisierten Studien lag lediglich in SENIORS [6] das mediane Patientenalter bei 76 Jahren. Dies wirft die Frage auf, ob die in den ESC-Guidelines [7] angeführten Betablocker-Zieldosen (Tab. 1) tatsächlich auch für die älteren Patienten > 70 Jahre zutreffend bzw. realistisch erreichbar sind.

In CIBIS-ELD [8] wurden 883 Patienten in einem medianen Alter von 72,8 Jahren untersucht. Hier war der primäre Endpunkt das Erreichen der Zieldosis von Bisoprolol bzw. Carvedilol innerhalb von sechs Wochen. In dieser Studie wurde nur bei 55 % der Patienten zumindest eine Zieldosis ≥ 50 % und die volle Zieldosis nur bei 31 (Bisoprolol) bzw. 32 % (Carvedilol) erreicht. Zu den Gründen, warum nicht auf die Zieldosis auftitriert werden konnte, zählten Bradykardie, Müdigkeit, Schwindel, pulmonale Ursachen, Anämie und ein höheres Alter [8].

Um zu überprüfen, inwieweit die ESC-Guidelines [7] in der klinischen Praxis tatsächlich umgesetzt werden, wurde zwischen Mai 2011 und April 2013 das prospektive ESC-Heart-Failure-Long-Term-Registry [9] an insgesamt 12.440 Patienten in Europa durchgeführt. Für die Untersuchung der Guideline-Adhärenz wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt: jene, die aufgrund von akuter HI hospitalisiert waren, und Patienten mit stabiler HI, die ambulant versorgt worden

Tabelle 2: Pharmakologische Therapie, die bei potenziell allen Patienten mit symptomatischer systolischer Herzinsuffizienz (funktionelle NYHA-Klasse II–IV) indiziert ist. Mod. durch MEDahead nach [7], Nachdruck mit Genehmigung von MEDahead.

Empfehlungen	Klasse ^a	Level ^b
Ein ACE-Inhibitor wird zusätzlich zu einem Betablocker bei allen Patienten mit einer EF \leq 40 % empfohlen, um das Risiko für eine CHF-bedingte Hospitalisierung und einen vorzeitigen Tod zu senken.	I	A
Ein Betablocker wird zusätzlich zu einem ACE-Hemmer (oder ARB, falls eine Unverträglichkeit gegen einen ACE-Hemmer vorliegt) bei allen Patienten mit einer EF \leq 40 % empfohlen, um das Risiko für eine CHF-bedingte Hospitalisierung und einen vorzeitigen Tod zu senken.	I	A
Ein MRA wird bei allen Patienten mit persistierenden Symptomen (NYHA-Klasse II–IV) und einer EF \leq 35 % trotz Therapie mit einem ACE-Hemmer (oder ARB, falls eine Unverträglichkeit gegen einen ACE-Hemmer vorliegt) und einem Betablocker empfohlen, um das Risiko für eine CHF-bedingte Hospitalisierung und einen vorzeitigen Tod zu senken.	I	A

ACE: Angiotensin converting enzyme; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker; MRA: Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonist; EF: Ejektionsfraktion; CHF: chronic heart failure (chronische Herzinsuffizienz); NYHA: New York Heart Association ^a Empfehlungsgrad; ^b Evidenzlevel

sind. Von den Patienten, die aufgrund einer HI hospitalisiert worden sind, standen bereits 54,8 % unter Betablocker-Therapie, bei Entlassung war diese Rate auf 72 % angestiegen. Den Patienten mit chronischer HI wurden guidelinekonform ACE-Inhibitoren/ARB (92,2 %), Betablocker (92,7 %) bzw. MRA (67 %) verschrieben. Dabei wurde bei 3,2 %, 2,3 % bzw. 5,4 % der Patienten eine Unterbehandlung ohne Angabe von Gründen als Ursache für eine Non-Adhärenz identifiziert. Bei ca. 30 % wurde die Zieldosis erreicht, in beinahe 2/3 der Fälle wurden jedoch Gründe für das Nichterreichen der in den Guidelines vorgegebenen Dosis dokumentiert. Eine Analyse für Betablocker ergab, dass nur bei 17,5 % die adäquate Zieldosis erreicht wurde – negativ formuliert bedeutet dies, dass ein alarmierender Prozentsatz von > 80 % die Zieldosis nicht erreicht hatte.

Als Gründe wurden v. a. symptomatische Hypotonie (16,9 %), eine klinische Verschlechterung (3,5 %) und Bradyarrhythmien (11 %) angegeben. Bei 1/3 der Patienten wurde allerdings argumentiert, dass das Hochtitrieren noch nicht beendet sei, und bei einem weiteren Drittel wurde kein spezifischer Grund angegeben, sodass bei einer relativ großen Subgruppe noch Potenzial für das Erreichen der Zieldosis vorhanden war.

In den aktuellen ESC-Guidelines [7] werden derzeit fünf Substanzklassen für die Therapie der HI empfohlen. Als Standardtherapie werden zunächst ein ACE-Hemmer und ein Betablocker empfohlen. Im Fall einer Unverträglichkeit wird die Gabe eines ARB (Angiotensin-Rezeptorblocker) sowie bei Erfordernis die Verabreichung von Diuretika empfohlen [1]. Bei Patienten, die trotz Einnahme dieser Substanzen noch eine Ejektionsfraktion (EF) \leq 35 % aufweisen und in die NYHA-Klassen II–IV fallen, sollte die zusätzliche Gabe eines Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) eingeleitet werden. Bei Zeichen einer Flüssigkeitsretention wird die Gabe eines Diuretikums empfohlen (Tab. 2).

Die kombinierte Gabe eines Betablockers mit einem ACE-Hemmer weist komplementäre Wirkmechanismen auf: Während ACE-Hemmer nur moderate Effekte auf das kardiale Remodeling aufweisen, führen Betablocker zu einer substanziellen Verbesserung der EF, was langfristig in einer verbesserten Pumpfunktion des linken Ventrikels resultiert. Es besteht Konsensus dahingehend, dass die beiden Substanzen so früh wie möglich nach Diagnose einer HF-REF initiiert werden sollten [7].

Der problematische Aspekt im Patientenmanagement liegt darin begründet, dass in der Anfangsphase die negativ inotrope Wirkung der Betablocker für die Patienten spürbar ist und häufig den Grund dafür darstellt, dass die Auftitration der Dosis nicht wie vorgesehen durchgeführt wird.

Basierend auf der vorliegenden Evidenz wird in den ESC-Guidelines 2012 [7] die Therapieinitiierung mit einem Betablocker mit einer eindeutigen Empfehlung (Klasse I, Level A) zusätzlich zu einem ACE-Hemmer ab einer Ejektionsfraktion \leq 40 % zwecks Reduktion der herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungsrate und der Mortalität angeführt.

■ Herzinsuffizienz-Register: Guideline-Adhärenz und Dosissteigerung sind ausschlaggebend

Anhand der zwischen 2006 und 2010 im österreichischen Herzinsuffizienz-Register (HIR) dokumentierten Patientendaten konnte nun auch für österreichische Patienten belegt werden, dass die medikamentöse Therapie ein beträchtliches Optimierungspotenzial hat. Zusätzlich zeigen die Daten von fast 1014 Patienten, die im HIR erfasst und nach einem Jahr nachkontrolliert wurden, dass eine Optimierung der Guideline-Adhärenz inklusive Dosissteigerung der Herzinsuffizienz-Medikation mit einer geringeren Mortalität einhergeht [10].

Initial standen insgesamt 87,8 % unter einer Betablocker-, 90,5 % unter einer ACE-Hemmer- oder ARB- und 42,7 % unter einer MRA-Therapie. Davon hatten 46 % zumindest \geq 50 % der Betablocker-Zieldosis erhalten.

Während bei Aufnahme in das Register nur knapp 15 % der Patienten eine Betablocker-Therapie in empfohlener Zieldosis hatten, betrug dieser Prozentsatz nach einem Jahr bereits 35 % (70 % der Patienten hatten zumindest \geq 50 % der Zieldosis). Analog dazu hatten bei der Nachkontrolle mehr Patienten einen ACE-Hemmer oder ARB in Zieldosis als bei Einschluss [10] (Abb. 1).

Guideline-Adhärenz und Dosissteigerung sind mit verbessertem Langzeitüberleben assoziiert
Zur Evaluierung der Guideline-Adhärenz wurde der GAI (Guideline Adherence Indicator) herangezogen. Dieser berechnet sich aus der Anzahl der eingenommenen Herzinsuffizienz-Medikamente dividiert durch die Anzahl der indizier-

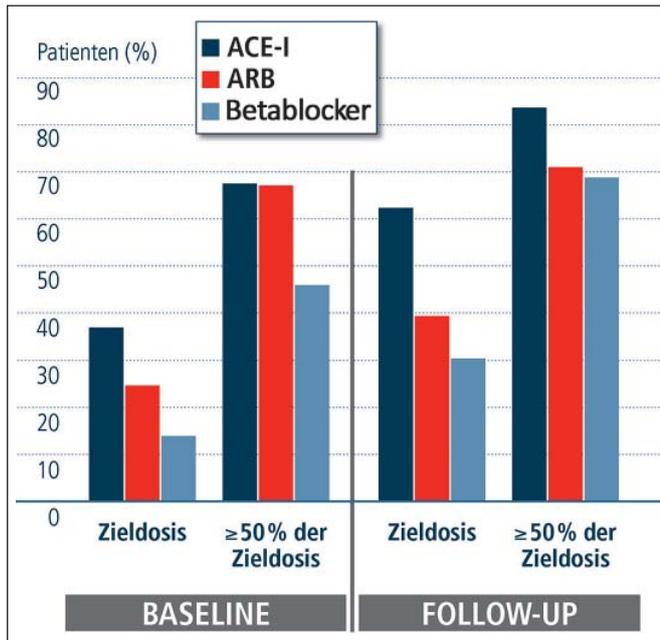


Abbildung 1: HI-Medikation in Zioldosis oder mindestens 50 % der Zioldosis bei Einschluss und nach 1 Jahr. Mod. durch MEDahead nach [10], Nachdruck mit Genehmigung von MEDahead.
ACE-I: ACE-Inhibitoren; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker

ten; berücksichtigt wurden ACE-Hemmer, ARBs und MRAs und auch eventuell vorhandene Kontraindikationen. Ähnlich wurde der GAI50+ berechnet, wobei hier nur Medikation mit mindestens 50 % der empfohlenen Zioldosis gewertet wurde, um die Bedeutung der Dosissteigerung zu erfassen. Bereits bei der Basisuntersuchung wiesen ca. 65 % der Patienten einen hohen GAI (80–100 %) auf, dieser Wert verbesserte sich innerhalb eines Jahres um knapp 10 %. Der GAI50+ wurde im selben Zeitraum von 35 % auf knapp 60 % erhöht ($p < 0,01$) (Abb. 2). Eine essenzielle Beobachtung dieser Studie war, dass die über GAI50+ erfasste Dosissteigerung mit einem verbesserten Langzeitüberleben der Patienten assoziiert war, und dies war unabhängig von anderen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Schweregrad der HI und Komorbiditäten.

Zudem konnte eine eindeutige Korrelation zwischen Guideline-Adhärenz und der Leistungsfähigkeit festgestellt werden: Je besser die Guideline-Adhärenz, umso besser die Leistungsfähigkeit im Sinne einer Verbesserung des NYHA-Stadiums.

- Die Daten aus dem HI-Register untermauern das Problem, dass die medikamentöse Therapie der HI-Patienten in Österreich suboptimal ist.
- Ein guidelinekonformes Vorgehen in der Therapie (Dosissteigerung!) ist von hoher Bedeutung, da damit eine Überlebensverlängerung erzielt werden kann.
- Die Ergebnisse bestätigen, dass eine Optimierung der Dosierungen sehr wohl realisierbar und mit einer Prognoseverbesserung assoziiert ist.

Therapieadhärenz in Österreich – Daten liefern Beweise aus der Praxis

Basierend auf der Idee, dass aus der Zahl der eingelösten Rezepte innerhalb eines Jahres auf die Adhärenz geschlossen werden kann, wurden von den Sozialversicherungsträgern in Österreich zur Verfügung gestellte Daten aus den Jahren 2006–2010 ausgewertet [11]. Dabei handelte es sich im Speziellen um Patienten, die mit der Diagnose HI aus dem Spital entlassen worden sind und somit ein Hochrisikokollektiv hinsichtlich einer erneuten Hospitalisierung und einem verkürzten Überleben repräsentieren. Von den 36.829 ausgewerteten Patienten (mediane Nachbeobachtungsdauer: 615 Tage) verstarben 22 %, 20 % wurden rehospitalisiert, 58 % der Patienten blieben ereignisfrei.

Bei Spitalsentlassung bekamen 76,4 % der Patienten eine ACE-Hemmer- bzw. ARB-, 67,7 % eine Betablocker-, 47,2 % eine MRA-, 87,8% eine Diuretika- und 26,9 % eine Digitalistherapie verschrieben.

Als adhärenz wurden jene Patienten klassifiziert, bei denen 80 % des Jahres eine Einnahme verzeichnet werden konnte. Die höchste Adhärenzrate zeigte sich für Diuretika: 53 % der Patienten waren hier adhärenz. Bei den anderen, „eigentlichen“ Herzinsuffizienz-Medikamenten, die die Krankheit selbst und die Prognose verbessern, war die Adhärenzrate durchwegs $< 50 %$:

- Die Adhärenzrate unter ACE-Antagonisten bzw. ARB lag bei 49,3 %, unter Betablockern bei 40,4 %, unter MRA bei 16,1 % und unter Digitalisglykosiden nur bei 4,3 % (Abb. 3).
- Aus der Untersuchung geht hervor, dass die leitlinienkonforme Medikation unterrepräsentiert ist.

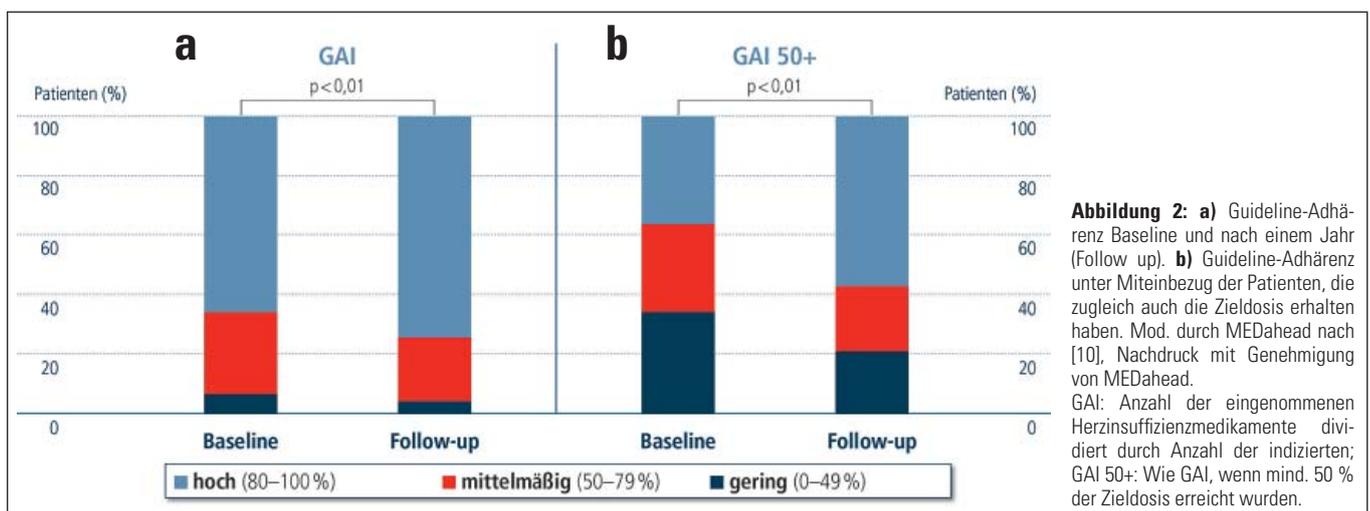


Abbildung 2: a) Guideline-Adhärenz Baseline und nach einem Jahr (Follow up). b) Guideline-Adhärenz unter Miteinbezug der Patienten, die zugleich auch die Zioldosis erhalten haben. Mod. durch MEDahead nach [10], Nachdruck mit Genehmigung von MEDahead.
GAI: Anzahl der eingenommenen Herzinsuffizienzmedikamente dividiert durch Anzahl der indizierten; GAI 50+: Wie GAI, wenn mind. 50 % der Zioldosis erreicht wurden.

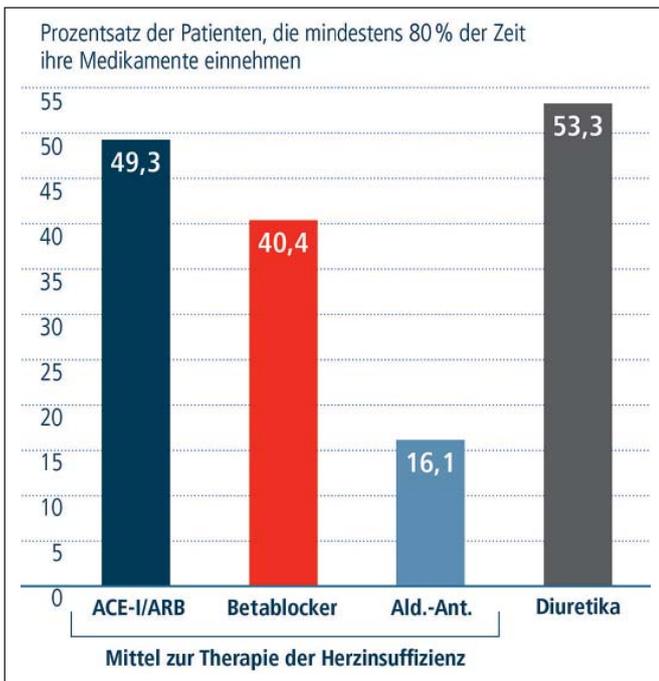


Abbildung 3: Therapietreue der Patienten nach Medikamentengruppe [11]. Mod. durch MEDahead nach Hauptverband der Sozialversicherungsträger – GGK Salzburg, Kardionet. Nachdruck mit Genehmigung von MEDahead. ACE-I: ACE-Inhibitoren; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker; Ald.-Ant.: Aldosteron-antagonisten

- Für die Steigerung der Therapieadhärenz ist die regelmäßige ärztliche Kontrolle zwecks Symptomsteuerung, Titration und ärztlicher Zuwendung erforderlich.
- Leitlinienkonforme medikamentöse Therapie und intensivere ärztliche Versorgung im niedergelassenen Bereich korrelieren mit einem verbessertem Überleben.

■ Empfehlungen für die Praxis [1, 12]

Wer sollte einen Betablocker erhalten, und wann sollte die Therapieinitiierung erfolgen?

Indikationen:

- Für eine Betablocker-Therapie kommen potenziell alle Patienten mit stabiler milder und moderater HI in Frage; Patienten mit schwerer HI sollten an einen Spezialisten überwiesen werden.
- Erstlinientherapie (in Kombination mit ACE-Hemmern) bei Patienten mit stabiler HI der NYHA-Klassen II–III; Therapiestart so bald wie möglich im Verlauf der Erkrankung.

KI: Asthma:

Relative KI:

- AV-Block oder Herzfrequenz < 60/min
- persistierende Stauungszeichen, ausgeprägte periphere Ödeme
- erhöhter Jugularvenendruck
- höhergradiger AV-Block
- kürzlich erfolgte (< 4 Wochen) Exazerbation der HI, z. B. Hospitalisierung mit Verschlechterung der HI
- Aszites
- Asthma

Relevante KI:

- schwere HI (NYHA-Klasse IV)
- aktuelle Exazerbation der HI
- relevante Hypotonie (systolischer RR < 90 mmHg)

Zu beachtende Medikamenteninteraktionen:

- Verapamil, Diltiazem sollten abgesetzt werden¹
- Digoxin, Amiodaron

Die Betablocker sollten in der Dosierung wie in Tabelle 1 aufgelistet zur Anwendung kommen.

Wie sollte die Verabreichung erfolgen?

- Start mit einer niedrigen Dosis
- Dosisverdoppelung nach ≥ 2 Wochen
- Anstreben der Zieldosis und falls nicht realisierbar – Erzielen der höchsten tolerablen Dosis
- Reminder: Die Gabe eines Betablockers ist besser als die Nichtverabreichung eines Betablockers
- Kontrolle von Herzfrequenz, Blutdruck, klinischem Status (Symptome, Zeichen – insbesondere von Stauungszeichen, Körpergewicht)
- Kontrolle der Blutwerte 1–2 Wochen nach Initiierung und 1–2 Wochen nach der finalen Dosistitration
- Wann sollte die Auftitration/die Therapie gestoppt werden? (siehe Problemlösung)

Empfehlungen für den Patienten

- Dem Patienten sollten vor Therapiebeginn einer Betablocker-Therapie die zu erwartenden Benefits umfassend erklärt werden.
- Die Therapie wird verabreicht, um die Symptome zu verbessern, einer Verschlechterung der HI mit der Folge einer Hospitalisierung entgegenzuwirken, und um den frühzeitigen Tod zu verhindern.
- Es ist möglich, dass die symptomatische Verbesserung nur langsam vonstattgeht.
- Eine vorübergehende symptomatische Verschlechterung kann während der Initiierungs-/Aufitritationsphase auftreten; langfristig führen Betablocker jedoch zu einer Verbesserung des Wohlbefindens.
- Der Patient sollte angewiesen werden, über eine Verschlechterung zu berichten (siehe Problemlösung), und darüber aufgeklärt werden, dass eine vorübergehende Verschlechterung (Müdigkeit, Kurzatmigkeit) üblicherweise durch Anpassung anderer Medikamente einfach gemanagt werden kann; die Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, die Betablocker-Therapie nicht ohne Konsultation ihres Arztes zu stoppen.
- Um eine Verschlechterung früh zu bemerken und zu behandeln, sollten die Patienten dazu ermutigt werden, sich täglich abzuwiegen (nach dem Aufwachen, vor dem Anziehen, nach dem Toilettengang, vor dem Essen) und ihre Diuretika-Dosis im Falle einer Gewichtszunahme von > 1,5–2,0 kg (> 2 Tage) auf Empfehlung des behandelnden Arztes entsprechend zu erhöhen bzw. anzupassen (z. B. Erhöhung der Diuretika-Dosis, Konsultation des Arztes).

Problemlösung

Verschlechterung der Symptome (z. B. Zunahme von Dyspnoe, Müdigkeit/Erschöpfung, Ödemen, Gewicht) während Auftitration der Betablocker-Dosis

- Bei Zunahme von Stauungssymptomen Erhöhung der Diuretika-Dosis und/oder Halbierung der Betablocker-

¹ Kalziumkanalblocker (außer Amlodipin und Felodipin) sollten bei HF-REF generell nicht verabreicht werden.

Praktische Empfehlungen*

Key Points

1. Aufklärung und Motivation des Patienten sind für den Therapieerfolg notwendig
2. Betablocker sind bei allen Patienten mit einer LV EF < 40 % indiziert
3. Die Dosis ist wichtig!

Betablocker: Start- und Zieldosen [7]

Betablocker	Startdosis	Zieldosis
Bisoprolol	1,25 mg (1x/Tag)	10 mg (1x/Tag)
Carvedilol	3,125 mg (2x/Tag)	25–50 mg (2x/Tag)
Metoprololsuccinat (CR/XL)	12,5/25 mg (1x/Tag)	200 mg (1x/Tag)
Nebivolol	1,25 mg (1x/Tag)	10 mg (1x/Tag)

Titrationalgorithmus bei Betablockertherapie

1. **Titration**
Beginn sobald wie möglich; stetige Steigerung der Dosis (z.B. Verdopplung der Dosierung alle zwei Wochen → Start- und Zieldosis siehe Box oben) bis zur
a) Erreichung der Zieldosis oder
b) Herzfrequenz von 60 Schlägen/min. oder
c) systolischer RR von 90 mmHg
2. **Führen eines Tagebuches** mit Messung und Dokumentation von Herzfrequenz, Blutdruck und Gewicht
3. **Vorsicht** bei höhergradigem AV-Block, Asthma bronchiale (weitere Info siehe Fachkurzinformation)
4. **Problemlösung erforderlich:** symptomatische Bradykardie, Herzfrequenz < 50, Schwindel, Verschlechterung der HI

Patientenempfehlungen [12]

1. **Erörterung des zu erwartenden Benefits**
2. **Therapieziele:** Die Therapie wird verabreicht, um eine Symptomverbesserung zu erzielen, einer HF-bedingten Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung vorzubeugen und um das Überleben zu verlängern.
3. **Wirkungseintritt:** Es ist möglich, dass die symptomatische Verbesserung nach Therapiestart langsam voranschreitet und 3–6 Monate oder länger dauert.
4. **Verlauf:** Eine vorübergehende symptomatische Verschlechterung kann während der Initiierungs- oder Auftrationsphase auftreten; langfristig führen Betablocker zu einer Verbesserung des Wohlbefindens.
5. **Patientenmanagement:**
 - a) Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, über eine Verschlechterung zu berichten und darüber informiert werden, dass eine Verschlechterung (Müdigkeit, Kurzatmigkeit) mittels Anpassung anderer Medikationen in der Regel leicht managbar ist; die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, die Betablockertherapie nicht ohne Konsultation ihres Arztes zu beenden.
 - b) Um eine Verschlechterung früh zu bemerken und zu behandeln, sollten die Patienten ermutigt werden, sich täglich abzuwiegen (nach dem Aufwachen, vor dem Ankleiden, nach dem Stuhlgang, vor dem Essen) und im Fall einer Gewichtszunahme (>2 Tage), sollte die Diuretika-Dosis dauerhaft per 1,5 bis 2,0 kg erhöht werden.

* Erstellt von MEDahead nach [7, 12]. Nachdruck mit Genehmigung von MEDahead.

Dosis (falls die Steigerung der Diuretika-Dosis nicht funktioniert).

- Bei starker Müdigkeit (und/oder Bradykardie, siehe unten) Halbierung der Betablocker-Dosis (selten erforderlich).
- Begutachtung des Patienten nach 1–2 Wochen; falls keine Besserung eingetreten ist, Einholen einer Expertenmeinung.
- Bei ernsthafter Verschlechterung Halbierung der Betablocker-Dosis oder Therapiestopp (selten erforderlich); Einholen einer Expertenmeinung.

Niedrige Herzfrequenz

- Bei einer HF < 50/min und Verschlechterung der Symptome: Halbierung der Betablocker-Dosis oder im Falle einer ernsthaften Verschlechterung, Stopp der Betablocker-Therapie (selten erforderlich).
- Überprüfung der Erfordernis nach anderen HF-reduzierenden Medikamenten; z. B. Digoxin, Amiodaron, Diltiazem, Verapamil¹
- Durchführung eines EKG zum Ausschluss eines höhergradigen AV-Blocks.
- Einholen einer Expertenmeinung.

Asymptomatische Hypotonie

- Erfordert üblicherweise keine Änderung der Therapie.

Symptomatische Hypotonie

- Bei Schwindel, leichter Benommenheit und/oder Verwirrtheit und niedrigem Blutdruck erneute Überprüfung des Bedarfs an Nitraten, Kalziumkanalblockern¹ und anderen blutdrucksenkenden Medikamenten, die nicht zur HI-Therapie gehören.
- Wenn keine Stauungszeichen vorliegen, sollte eine Reduktion der Diuretika-Dosis oder des ACE-Inhibitors in Erwägung gezogen werden.
- Wenn diese Maßnahmen nicht zur Lösung des Problems führen, sollte eine Expertenmeinung eingeholt werden.

Literatur:

1. [No authors listed]. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
2. [No authors listed]. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–7.
3. Hjalmarson A, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with

heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000; 283: 1295–302.

4. Packer M, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651–8.
5. Packer M, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106: 2194–9.

¹ Vgl. S. 5

6. Flather MD, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26: 215–25.
7. Mc Murray J, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–847.
8. Dünigen HD, et al. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 670–80.
9. Maggioni AP, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 1173–84.
10. Pözl G, et al. Dose matters! Optimization of guideline adherence is associated with lower mortality in stable patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2014; 175: 83–9.
11. Vortrag von Prof. Wolz beim AdBoard am 5.5.2014, data on file.
12. McMurray J, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 710–21.

Weitere Informationen:

Mag. (FH) Leonie Kaiser
Merck Gesellschaft mbH
A-1147 Wien, Zimbaggasse 5
Tel. 01/576 00 272, Fax: 01/576 00 271
E-Mail: leonie.kaiser@merckgroup.com

CO-15/03-GM-09-D

■ Kommentare der Experten

„Die Zielparameter müssen sehr wohl angestrebt werden. Für die Erarbeitung eines Algorithmus benötigt man einen harten Zielparameter und klare Vorgaben, wie lang man ‚blind‘ hinauftitrieren kann.“

– Prim. Dr. Johann Altenberger, SKA-RZ Großmain

„Es kann immer nur die klinisch höchste tolerierte Dosis angestrebt werden.“

– Ass.-Prof. Dr. Helmut Brussee, Univ.-Klinik für Innere Medizin, MU Graz

„Eines habe ich aber schon gemerkt: In der Ambulanz ist der Outcome jener Patienten am besten, die die Dosissteigerung nicht hinterfragen!“

– OA Dr. Christian Ebner, KH der Elisabethinen Linz

„Man benötigt einen strikten Algorithmus und das Argument einer individuell schlechteren Verträglichkeit bei einer höheren Dosierung sollte eine absolute Ausnahme für einen Stopp darstellen.“

– Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann, Univ.-Klinik für Innere Medizin II, MU Wien

„Es genügt nicht, dass Mängel in der Betreuung von HI-Patienten beschrieben werden, vielmehr soll das Ziel dieses AdBoards sein, Stop-and-go-Kriterien für die Titration festzulegen.“

– OA PD Dr. Deddo Mörtl, Univ.-Klinikum St. Pölten

„Ich glaube, man muss davon wegkommen, zu glauben, dass die Therapie der HI monopolisiert ist auf wenige Zentren. Sie wird nur

dann funktionieren, wenn die Durchführung auf breiter Basis über alle Niedergelassenen und alle Krankenhausärzte hinweg erzielt werden kann.“

– Univ.-Doz. Dr. Gerhard Pözl, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, MU Innsbruck

„Ein häufiges Problem in der niedergelassenen Praxis stellt die fehlende Leistungsfähigkeit bei sonst guten Ruhe-Kreislaufwerten aufgrund einer chronotropen Inkompetenz unter Belastung bei manchen dieser Patienten dar – nicht jeder ist gleich dekompensiert, bradykard oder hypoton. Dies verschlechtert die Compliance/Adherence erheblich. Als Diagnostikum ist hier eine Ergometrie notwendig, und als Problemlösung genügt normalerweise eine Dosisreduktion. Patienten sollten ja auch eine medizinische Trainingstherapie erhalten, die sonst nicht auf vernünftige Weise möglich ist. Als Quintessenz gilt auch für mich: Betablocker, so viel wie möglich.“

– Dr. Thomas Quinton, Facharzt für Innere Medizin, Wien

„Trotz des dokumentierten Morbiditäts- und Mortalitätsbenefits von ACE-Hemmern (ATI-Blockern) und Betablockern in der Behandlung der systolischen Herzinsuffizienz werden diese Substanzen v. a. bei älteren Patienten noch immer unterdosiert bzw. die langsame Hochtitration nicht konsequent umgesetzt. Dadurch wird der volle Nutzen dieser effektiven Behandlung nicht erzielt.“

– Prim. Univ.-Prof. Dr. Thomas Stefanelli, 1. Medizinische Abteilung, SMZ-Ost, Wien

Fachkurzinformation zum Inserat auf der letzten Umschlagseite

Bezeichnung des Arzneimittels: Concor Cor 1,25 mg Filmtabletten Concor Cor 2,5 mg Filmtabletten Concor Cor 3,75 mg Filmtabletten Concor Cor 5 mg Filmtabletten Concor Cor 7,5 mg Filmtabletten Concor Cor 10 mg Filmtabletten **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 1,25/2,5/3,75/5/7,5/10 mg Bisoprolol Fumarat. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz bei eingeschränkter systolischer Linksventrikelfunktion zusätzlich zu ACE-Hemmern und Diuretika und optional zu Herzglykosiden. Gegenanzeigen: Bisoprolol darf nicht angewendet werden bei chronisch herzinsuffizienten Patienten mit: – akuter Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v.-Therapie mit inotropen Substanzen erfordert. – kardiogenem Schock – AV-Block II. oder III. Grades – Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom) – sinuatrialem Block – symptomatischer Bradykardie – symptomatischer Hypotonie – schwerem Asthma bronchiale oder schwerer chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankung – schwere Formen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder schwere Formen des Raynaud-Syndrom – unbehandeltem Phäochromocytom (siehe Abschnitt 4.4.) – metabolischer Azidose – Überempfindlichkeit gegenüber Bisoprolol oder einen der im Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Betarezeptorenblocker, ATC Code: C07AB07 **Liste der sonstigen Bestandteile:** Concor Cor 1,25 mg: **Tablettenkern:** Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, vorverkleisterte Maisstärke, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. **Tablettenüberzug:** Dimeticon, Talkum, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. Concor Cor 2,5 mg: **Tablettenkern:** Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. **Tablettenüberzug:** Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. Concor Cor 3,75 mg: **Tablettenkern:** Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. **Tablettenüberzug:** Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. Concor Cor 5 mg: **Tablettenkern:** Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. **Tablettenüberzug:** Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. Concor Cor 7,5 mg: **Tablettenkern:** Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. **Tablettenüberzug:** Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. Concor Cor 10 mg: **Tablettenkern:** Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. **Tablettenüberzug:** Eisenoxid rot (E 172), Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. **Inhaber der Zulassung:** Merck Gesellschaft mbH, Zimbaggasse 5, 1147 Wien **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig **Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.** **Stand der Information:** März 2015

IMPRESSUM: Herausgeber/Chefredaktion: Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber, 3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Erstversorgung, Wilhelminenspital der Stadt Wien, A-1171 Wien, Montleartstraße 37. **Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:** Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10. **Druck:** Ueberreuter Print GmbH, A-2100 Korneuburg, Industriestraße 1.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)