



Therapie der Herzinsuffizienz

Wie kann die Betablocker-Therapieadhärenz optimiert werden?

Zusammenfassung des Expertenmeetings vom 5. Mai 2014, Wien

Moderation: OA Priv.-Doz. 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

Die Effizienz einer β -Blockertherapie bei Herzinsuffizienz (HI) mit reduzierter linksventrikulärer Auswurfraction im Sinne einer Senkung der Gesamtmortalität und Reduktion der Re-Hospitalisierungsrate wurde u.a. in drei randomisierten Meilensteinstudien CIBIS-II (1), MERIT-HF (2,3) und COPERNICUS (4,5) an insgesamt fast 9.000 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 Motivations-Kampagne 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 Priv.-Doz. 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 Dosistitration der Herzinsuffizienzmedikation diskutiert wurde:

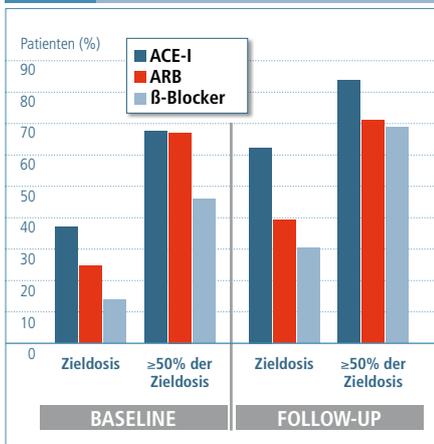
- Therapieadhärenz: Dzt. Situation in Österreich und Optimierungspotential
- Mangelnde Therapieadhärenz: Ursachen und Konsequenzen
- Therapieoptimierung: Praktisches Vorgehen

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 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 bis 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)

Abb. 1 HI-Medikation in Zieldosis oder mindestens 50% der Zieldosis bei Einschluss und nach 1 Jahr (10)



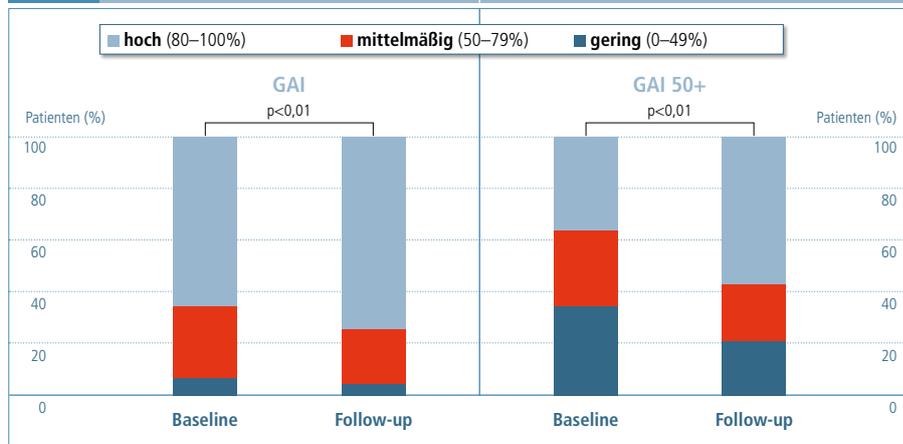
ACE-I=ACE-Inhibitoren; ARB=Angiotensin-Rezeptorblocker

angeführten β-Blocker-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 auftritt 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 bis 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 sind. Von den Patienten, die aufgrund einer HI hospitalisiert worden sind, standen bereits 54,8% unter β-Blocker-Therapie, bei Entlassung war diese Rate auf 72% angestiegen. Den Patienten mit chronischer HI wurden Guideline-konform ACE-Inhibitoren/ARB (92,2%), β-Blocker (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 zwei Drittel der Fälle wurden jedoch

Abb. 2 Guideline-Adhärenz Baseline und nach einem Jahr (Follow up) (10)



GAI=Anzahl der eingenommenen Herzinsuffizienzmedikamente dividiert durch Anzahl der indizierten. GAI50+=Wie GAI, wenn mind. 50% der Zieldosis erreicht wurden.

Gründe für das Nicht-Erreichen der in den Guidelines vorgegebenen Dosis dokumentiert. Eine Analyse für β-Blocker 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 einem Drittel 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 Potential 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) ≤35% aufweisen, und in die NYHA-Klassen II-IV fallen, sollte die zusätzliche Gabe eines Mineralkortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) eingeleitet werden. Bei Zeichen einer Flüssigkeitsretention wird die Gabe eines Diuretikums empfohlen. (**Tab. 2**)

Die kombinierte Gabe eines β-Blockers mit einem ACE-Hemmer weist komplementäre Wirkmechanismen auf: Während ACE-Hemmer nur moderate Effekte auf das kardiale Remodeling aufweisen, führen β-Blocker zu einer substanziel-

Guideline-Adhärenz unter Miteinbezug der Patienten, die zugleich auch die Zieldosis erhalten haben (10)

len 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)

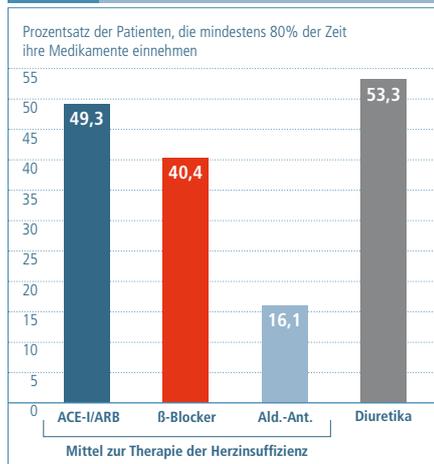
Der problematische Aspekt im Patientenmanagement liegt darin begründet, dass in der Anfangsphase die negativ inotrope Wirkung der β-Blocker für die Patienten spürbar ist und häufig den Grund dafür darstellt, dass die Auftitration der Dosis nicht wie vorgesehen durchgeführt wird.

Basierend auf der vorliegenden Evidenz wird in den ESC-Guidelines 2012 (7) die Therapieinitiation mit einem β-Blocker mit einer eindeutigen Empfehlung (Class 1, Level A) zusätzlich zu einem ACE-Hemmer ab einer Ejektionsfraktion ≤40% zwecks Reduktion der Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungsrate und der Mortalität angeführt.

Herzinsuffizienz-Register: Guideline-Adhärenz und Dosissteigerung sind ausschlaggebend

Anhand der zwischen 2006 und 2010 im österreichischen Herzinsuffizienzregister (HIR) dokumentierten Patientendaten konnte nun auch für österreichische Patienten belegt werden, dass die medikamentöse Therapie ein beträchtliches Optimierungspotential hat. Zusätzlich zeigen die Daten von fast 1.014 Patienten, die im HIR erfasst und nach einem Jahr nachkontrolliert wurden, dass eine Optimierung der Guideline-Adhärenz inklusive Dosissteigerung der Herzinsuffizienzmedikation mit einer geringeren Mortalität einhergeht. (10)

Abb.3 Therapietreue der Patienten nach Medikamentengruppe (11)



ACE-I=ACE-Inhibitoren; ARB=Angiotensin-Rezeptorblocker; Ald.-Ant.=Aldosteronantagonisten
 Nach: Hauptverband der Sozialversicherungsträger – GgK Salzburg, Kardiologie

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

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

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 indizierten; 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 Zieldosis 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 essentielle 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 Guideline-konformes Vorgehen in der Therapie (Dosissteigerung!) ist von hoher Bedeutung, da damit eine Überlebensverlängerung erzielt werden kann.
- Die Ergebnisse bestätigen, dass das 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 bis 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 und der Rest (58%) blieb ereignisfrei.

Bei Spitalsentlassung bekamen 76,4% der Patienten eine ACE-Hemmer- bzw. ARB-, 67,7% eine β-Blocker-, 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“ Herzinsuffizienzmedikamenten, die die Krankheit selbst und die Prognose verbessern, war die Adhärenzrate durchwegs unter 50%: ▶

Tab.1 β-Blocker Zieldosen (7)

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

Tab.2 Pharmakologische Therapie, die bei potenziell allen Patienten mit symptomatischer systolischer Herzinsuffizienz (funktionelle NYHA-Klasse II-IV) indiziert ist (7)

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

Praktische Empfehlungen

Key Points

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

β -Blocker: Start- und Zieldosen (1)

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

Titrationalgorithmus bei β -Blockertherapie

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 90mmHg

2. Führen eines Tagebuches mit Messung und Dokumentation von Herzfrequenz, Blutdruck und Gewicht

3. Vorsicht bei höhergradigem AV-Block, Asthma bronchiale (weitere Info siehe FI)

4. Problemlösung erforderlich: symptomatische Bradykardie, Herzfrequenz <50, Schwindel, Verschlechterung der HI

Patientenempfehlungen (2)

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 drei bis sechs Monate oder länger dauert

4. Verlauf: Eine vorübergehende symptomatische Verschlechterung kann während der Initiierungs- oder Auftrationsphase auftreten; langfristig führen β -Blocker 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 β -Blockertherapie 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 2,0kg erhöht werden.

REFERENZEN:

- (1) Mc Murray J et al., Eur Heart J 2012; 33:1787-1847 (2) McMurray J et al., Eur J Heart Fail 2005; 7:710-721



Prim. Dr. Johann Altenberger
SKA-RZ Großmain

„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.“



Ass. Prof. Dr. Helmut Brussee
Universitätsklinik für Innere Medizin, MU Graz

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



OA Dr. Christian Ebner
Krankenhaus der Elisabethinen, Linz

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



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

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



OA Priv.-Doz. Dr. Deddo Mörtl
Universitätsklinikum St. Pölten

„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.“



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

„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.“



Dr. Thomas Quinton
Facharzt für Innere Medizin, 1030 Wien

„Ein häufiges Problem in der niedergelassenen Praxis stellt die fehlende Leistungsfähigkeit bei sonst guten Ruhe-Kreislaufwerten auf Grund 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: β -Blocker so viel wie möglich.“



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

„Trotz des dokumentierten Morbiditäts- und Mortalitätsbenefits von ACE-Hemmern (AT1-Blockern) und β -Blockern in der Behandlung der systolischen Herzinsuffizienz werden diese Substanzen v.a. bei älteren Patienten noch immer unterdosisiert bzw die langsame Hochtitration nicht konsequent umgesetzt. Dadurch wird der volle Nutzen dieser effektiven Behandlung nicht erzielt.“

- Die Adhärenzrate unter ACE-Antagonisten bzw. ARB lag bei 49,3%, unter β -Blockern bei 40,4%, unter MRA bei 16,1% und unter Digitalis-Glykosiden nur bei 4,3%. (**Abb.3**)
- Aus der Untersuchung geht hervor, dass die leitlinienkonforme Medikation unterrepräsentiert ist.
- 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 β -Blocker erhalten und wann sollte die Therapieinitiation erfolgen?

Indikationen:

- Für eine β -Blockertherapie 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 /Minute
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 werden*
 - Digoxin, Amiodaron
- Die β -Blocker 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 β -Blockers ist besser als die Nicht-Verabreichung eines β -Blockers.
- Kontrolle von Herzfrequenz, Blutdruck, klinischem Status (Symptome, Zeichen – insbesondere von Stauungszeichen, Körpergewicht).
- Kontrolle der Blutwerte ein bis zwei Wochen nach Initiierung und ein bis zwei 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 β -Blockertherapie 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 vonstattengeht.
- Eine vorübergehende symptomatische Verschlechterung kann während der Initiierungs-/Auftraktionsphase auftreten; langfristig führen β -Blocker jedoch zu einer Verbesserung des Wohlbefindens.
- Der Patient sollte angewiesen werden, über eine Verschlechterung zu berichten (siehe Problemlösung)

sung) 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 β -Blockertherapie 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 Diuretikadosis im Falle einer Gewichtszunahme von $>1,5$ bis $2,0$ kg (>2 Tage) auf Empfehlung des behandelnden Arztes entsprechend zu erhöhen bzw. anzupassen (z.B. Erhöhung der Diuretikadosis, 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 Diuretikadosis und/oder Halbierung der β -Blockerdosis (falls die Steigerung der Diuretikadosis nicht funktioniert).
- Bei starker Müdigkeit (und/oder Bradykardie, siehe unten) Halbierung der β -Blockerdosis (selten erforderlich).
- Begutachtung des Patienten nach ein bis zwei Wochen; falls keine Besserung eingetreten ist, Einholen einer Expertenmeinung.

- Bei ernsthafter Verschlechterung Halbierung der β -Blockerdosis oder Therapiestopp (selten erforderlich); Einholen einer Expertenmeinung.

Niedrige Herzfrequenz:

- Bei einer HF <50 /min und Verschlechterung der Symptome – Halbierung der β -Blockerdosis oder im Falle einer ernsthaften Verschlechterung, Stopp der β -Blockertherapie (selten erforderlich).
- Überprüfung der Erfordernis nach anderen HF-reduzierenden Medikamenten; z.B. Digoxin, Amiodaron, Diltiazem, Verapamil.*
- 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, Kalziumkanalblockern* und anderen blutdrucksenkenden Medikamenten, die nicht zur HI-Therapie gehören.
- Wenn keine Stauungszeichen vorliegen, sollte eine Reduktion der Diuretikadosis oder des ACE-Inhibitors in Erwägung gezogen werden
- Wenn diese Maßnahmen nicht zur Lösung des Problems führen, sollte eine Expertenmeinung eingeholt werden.

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

REFERENZEN: (1) The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999; 353:9-13 (2) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353:2001-2007 (keine Autoren angegeben) (3) Hjalmarson A et al., JAMA 2000; 283:1295-1302 (4) Packer M et al., N Engl J Med 2001; 344:1651-1658 (5) Packer M et al., Circulation 2002; 106:2194-2199 (6) Flather MD et al., Eur Heart J 2005; 26:215-225 (7) Mc Murray J et al., Eur Heart J 2012; 33:1787-1847 (8) Düngen HD et al., Eur J Heart Fail 2011; 13:670-680 (9) Maggioni AP et al., Eur J Heart Fail 2013; doi: 10.1093/eurjhf/hft134(7) (10) Pözl G et al., Int J Cardiol 2014; 175:83-89 (11) Vortrag von Prof. Wolz beim AdBoard am 5.5.2014, data on file (12) McMurray J et al., Eur J Heart Fail 2005; 7: 710-721

FACHKURZINFORMATION: 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:** Juli 2012

CO-15/02-GM-01-D

IMPRESSUM: Positionspapier ist eine Publikation von MEDAhead, Gesellschaft für medizinische Information m.b.H., A-1070 Wien, Seidengasse 9/Top 1.3, office@medahead.at. Für den Inhalt verantwortlich: MEDAhead. Redaktion: Dr. Anita Schreiberhuber. Hinweis: Die in dieser Publikation dargestellten Empfehlungen stellen das Wissen und die Erfahrungen der teilnehmenden Ärzte dar. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten entnehmen Sie bitte der aktuellen österreichischen Fachinformation. Trotz sorgfältiger Prüfung übernimmt der Medieninhaber keinerlei Haftung für inhaltliche oder drucktechnische Fehler. Die in dieser Publikation verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen treten der besseren Lesbarkeit halber nur in einer Form auf, sind aber natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die vorliegende Publikation wurde durch die finanzielle Unterstützung von Merck GmbH Österreich ermöglicht.