

# Titration von Betablockern bei Herzinsuffizienz

Mehr Behandlungsnutzen, weniger Nebenwirkungen

## POSTGRADUATE MEDICINE

Obwohl umfangreiche Daten den Einsatz von Betablockern bei chronischer Herzinsuffizienz stützen, erhalten immer noch zu wenige Patienten einen dieser Wirkstoffe – und wenn, dann nicht selten in suboptimaler Dosierung.

Diese Resistenz der Ärzteschaft erklärt sich Jan N. Basile in seinem ausschliesslich der Titration von Betablockern bei Herzinsuffizienz in der Grundversorgung gewidmeten Beitrag in «Postgraduate Medicine» mit verschiedenen Gründen:

- der «kontraintuitiven» Natur des Betablocker-Einsatzes bei Herzversagen,
- der befürchteten Komplexität der Patientenbetreuung
- Daten, die darauf hinweisen, dass der Beginn einer Betablocker-Therapie zu einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen während der ersten Behandlungstage und -wochen führt.

Dem sei die Evidenz aus grossen klinischen Studien entgegenzuhalten, die die ausgezeichnete Verträglichkeit und signifikante Morbiditäts- und Mortalitätsvorteile belegen, wenn die Indikationsstellung, Titration und Erhaltungstherapie mit Betablockern bei Herzinsuffizienz sachgemäss erfolgen.

## Titrationsstrategien

### Patientenevaluation

Zunächst gilt es, unter Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz die geeigneten Kandidaten für eine Betablocker-Behandlung zu charakterisieren. Dies sind nach neueren grossen Behandlungsstudien nichthospitalisierte Patientinnen und Patienten der Klassen II und III der New York Heart Association (NYHA), die unter einer Standardtherapie mit ACE-Hemmer (oder bei Unverträglichkeit: Angiotensin-II-Antagonist), Diuretika und Digoxin stabil sind. Kronzeugen sind drei grosse Studien:

- MERIT-HF: Hier wurden 1990 Patienten (NYHA II 41%, NYHA III 56%, NYHA IV 3%) mit retardiertem Metoprolol-succinat (Beloc ZOC<sup>®</sup>) behandelt. Die Teilnehmenden hatten eine deutlich eingeschränkte mittlere linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) von 28 Prozent.
- CIBIS-II: 2647 ambulante Patienten (NYHA III 83%, NYHA IV 17%) mit einer mittleren LVEF von 28 Prozent erhielten randomisiert entweder Bisoprolol-fumarat (Concor<sup>®</sup>) oder Plazebo.
- Der nichtselektive Betablocker mit alpha-1-blockierender Aktivität Carvedilol (Dilatrend<sup>®</sup>) wurde in COPERNICUS an 2289 Patienten mit Herzinsuffizienzsymptomen in Ruhe und einer LVEF unter 25 Prozent untersucht.

Aus den Ergebnissen dieser Studien resultiert die Empfehlung der Heart Failure Association of America, bei den unter Standardtherapie während mindestens zwei Wochen stabilen Patienten NYHA II oder III Betablocker einzusetzen. Aus den Resultaten von COPERNICUS und Subgruppen von MERIT-HF lässt sich schliessen, dass auch Patienten NYHA IV mit tiefer LVEF von Betablockern profitieren.

## Merk-sätze

- In grossen klinischen Studien konnte eine Betablocker-Behandlung bei den meisten Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz (HI) erfolgreich begonnen und angepasst werden.
- Bei optimaler Titration und Aufrechterhaltung sind Betablocker bei Patienten effektiv und gut verträglich, die schon andere HI-Medikamente (ACE-Hemmer, Diuretika, Digoxin) erhalten.
- Es wird empfohlen, dass alle Patienten mit leichter bis mässiger HI (NYHA II oder III), Auswurfraction < 40% und ohne Betablocker-Kontraindikationen einen Betablocker erhalten.
- Der Betablocker soll mit einer niedrigen Dosis begonnen werden, und die Aufwärtstitration hat sehr langsam zu erfolgen: Vor der nächsten Dosissteigerung sollte der Patient im Allgemeinen für mindestens 2 Wochen stabil sein.
- Die langsame Titration verbessert die maximale Verträglichkeit.
- Bei Verschlechterung oder Nebenwirkungen kann die Dosis von ACE-Hemmer und/oder Diuretikum angepasst oder der Betablocker vorübergehend ausgesetzt werden.

## Titration von Betablockern bei Herzinsuffizienz

Tabelle 1: **Anfangs- und maximale Zieldosen von Betablockern bei chronischer Herzinsuffizienz**

Betablocker	Anfangs-dosis	Maximale Zieldosis	Titration
Metoprolol-succinat (Beloc ZOC®)	1 x 25 mg/Tag	1 x 200 mg/Tag	b. NYHA-Klasse III während der 1. Wo. mit 1 x 12,5 mg (1/2 Tabl. à 25 mg) beginnen. Dosis kann danach jede zweite Therapiewoche verdoppelt werden.
Carvedilol (Dilatrend®)	2 x 3,125 mg	2 x 25 mg	während 2 Wo. mit 2 x 3,125 mg (2 x 1/2 Tabl. à 6,5 mg). Wird diese Dosis vertragen, mit mindestens zweiwöchigen Intervallen steigern bis zu 2 x 6,25 mg; dann bis zu 2 x 12,5 mg; später bis zu 2 x 25 mg.
Bisoprolol-fumarat (Concor®)	1 x 1,25 mg/Tag	1 x 10 mg/Tag	1. Woche: 1 x 1,25 mg (1/2 Tabl. à 2,5 mg); 2. Woche: 1 x 2,5 mg (1 Tabl. à 2,5 mg); 3. Woche: 1 x 3,75 mg (1 1/2 Tabl. à 2,5 mg); 4.–7. Woche: 1 x 5 mg (1 Tabl. à 5 mg); 8.–11. Woche: 1 x 7,5 mg (1 1/2 Tabl. à 5 mg). Erhaltungstherapie bei guter Verträglichkeit ab 12. Woche: 1 x 10 mg (1 Tabl. zu 10 mg)

(Die Titrationsempfehlungen entsprechen denjenigen der Hersteller im Arzneimittel-Kompodium der Schweiz)

Vorsicht beim Beginn einer Therapie mit Betablockern ist angezeigt bei Patienten mit asymptomatischer Bradykardie (Puls < 60/min), bronchospastischer Erkrankung, symptomatischer Bradykardie oder ausgeprägtem Herzblock ohne Schrittmacher. Eine Betablocker-Behandlung soll ebenfalls nicht begonnen werden bei dekompensierter Herzinsuffizienz oder wenn ein Betaagonist oder ein anderes Inotropikum zur Kreislaufstützung nötig ist sowie bei ausgeprägter Flüssigkeitsretention oder Hospitalisationsbedürftigkeit. Der Beginn einer Betablocker-Therapie bei symptomatischer Herzinsuffizienz ist damit vor allem auch eine Aufgabe für die ambulante Praxis. Entgegen den Befürchtungen haben gut kontrollierte Studien gezeigt, dass eine Betablocker-Behandlung bei Diabetikern nicht zu einem höheren Risiko von (maskierten) Hypoglykämien führt und dass der Behandlungsnutzen demjenigen bei Nichtdiabetikern ähnlich ist. Auch ältere Menschen mit Herzinsuffizienz sind Kandidaten für eine Betablocker-Therapie.

### Beginn der Behandlung

Da der Einsatz eines Betablockers kurzfristig zu negativ chronotropen und negativ inotropen Effekten führt, kann sich die Myokardfunktion verschlechtern. Dies be-

deutet einerseits, dass die Therapie nur bei seit zwei bis vier Wochen stabilen Patienten ohne Zeichen einer akuten Dekompensation oder Flüssigkeitsüberlastung unter Standardmedikation begonnen werden darf und andererseits, dass der Betablocker mit einer sehr tiefen Anfangsdosis eingesetzt werden muss. Die in *Tabelle 1* wiedergegebenen Empfehlungen stützen sich auf die Ergebnisse klinischer Studien.

Der Autor empfiehlt bei symptomatischer Herzinsuffizienz die drei angeführten Betablocker und rät von kurzwirksamen Präparaten mit Metoprolol oder Atenolol in dieser Indikation ab, da für sie vorderhand eine adäquate Datenlage nicht gewährleistet sei. Mit der Verschreibung allein ist es nicht getan:

- Die Patienten müssen schon vorgängig über die Natur ihrer Erkrankung möglichst gut aufgeklärt werden.
- Sie müssen auch auf die Möglichkeit einer vorübergehenden Symptomverschlechterung hingewiesen werden.
- Das Auftreten von dosisbegrenzenden Nebenwirkungen während der ersten Behandlungswochen ist zu erwähnen.
- Schliesslich sind sie auch darauf vorzubereiten, dass das klinische Ansprechen bis zu drei Monate auf sich warten lassen kann.

### Dosistitration und Erhaltungstherapie

Bei Patienten, die die Anfangsdosis tolerieren, sollte die Dosis sehr langsam bis zur maximal tolerierten Zieldosis angepasst werden. Im Allgemeinen sollte das Intervall bis zur nächsten Dosissteigerung zwei oder mehr Wochen betragen. Die Aufwärtstitration kann individuell erfolgen, vorausgesetzt, die vorangegangene Dosis wurde vom Patienten gut vertragen. Umgekehrt muss so lange zugewartet werden, bis irgendeine Nebenwirkung mit der tieferen Dosis verschwunden ist. Ein sehr vorsichtiges Vorgehen am Anfang kann dazu beitragen, Verzögerungen im weiteren Therapieverlauf zu vermeiden. Jedem Therapieveruch ist von vornherein ausreichend Zeit zuzugestehen. Die langsame Aufwärtstitration begünstigt nicht nur die Therapieverträglichkeit, sondern lässt auch genug Zeit, um die Begleitmedikationen dem jeweiligen Zustand anzupassen. In der Standardmedikation lindert die Spreizung der Verabreichungszeiten eines ACE-Hemmers (oder Angiotensin-II-Antagonisten) und Betablockers oder die vorübergehende Dosisreduktion beim Diuretikum eine symptomatische Hypotonie. Allenfalls ist auch eine Dosisreduktion des ACE-Hemmers zu erwägen. Obwohl die-

## Titration von Betablockern bei Herzinsuffizienz

ses Vorgehen von manchen Fachleuten nicht empfohlen wird, zeigen klinische Daten, dass eine Erhöhung der ACE-Hemmer-Dosis nur zu einer bescheidenen Mortalitätsreduktion von 8 Prozent führt, während die Zugabe eines Betablockers das Sterblichkeitsrisiko um mehr als 30 Prozent senkt. Im Übrigen kann die ACE-Hemmer-Dosis wieder angepasst werden, wenn die Herzinsuffizienz unter der Betablocker-Behandlung stabil ist.

Obwohl diese Therapie die Herzinsuffizienz-Symptome nicht bei allen Patienten bessert, sollte sie auch dann weitergeführt werden, um das Risiko schwerer kardialer Ereignisse zu vermindern, mahnt Jan Basile. Selbst wenn Patienten schon während der Titrationsphase anfangen, sich besser zu fühlen, ist es wichtig, bis zur maximal verträglichen Dosis, idealerweise bis zur maximalen Zieldosis, weiter zu steigern. Die klinischen Studien sprechen nämlich für einen höheren Behandlungsnutzen bei höheren Dosen. Andererseits wurden Behandlungsvorteile auch schon bei niedrigeren Dosen gesehen, weshalb eine Intoleranz gegenüber hohen Dosen kein Anlass sein sollte, die Betablocker-Behandlung wieder ganz abzusetzen. Die Dauer der Betablocker-Therapie bei Herzinsuffizienz, so der Autor, ist zurzeit als unbegrenzt anzusehen.

### Nebenwirkungen während der Titration

Zu den wichtigen unerwünschten Wirkungen beim Behandlungsbeginn mit Betablockern gehören Hypotonie, Flüssigkeitsretention sowie Bradykardie und Überleitungsstörungen (*Tabelle 2*), die eine enge Überwachung nötig machen.

#### Hypotonie

Die Inzidenz von Hypotonie könnte vom eingesetzten Wirkstoff abhängen, meint Basile. So zeigte ein Vergleich zwischen Metoprolol und Carvedilol bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine vergleichbar gute Wirkung auf Symptome, Belastungskapazität und LVEF, fand aber unter Carvedilol eine signifikant ausgeprägtere Blutdruckabsenkung systolisch

Tabelle 2: **Risiken der Betablocker-Therapie**

- **Hypotonie**
  - möglicherweise häufiger bei alphablockierender Aktivität
  - tritt im Allgemeinen innert 24 bis 48 Stunden nach der 1. Dosis oder nach Dosiserhöhung auf
  - lässt bei wiederholter Anwendung nach
  - Risiko kann vermindert werden, wenn alle Antihypertensiva über den Tag verteilt eingenommen werden
- **Flüssigkeitsretention**
  - wenn schwer: Verschlechterung der Herzinsuffizienz
  - Manifestation: Anstieg des Körpergewichts innerhalb der ersten 3 bis 5 Therapietage
  - wenn unbehandelt: Symptomverschlechterung während der ersten 2 Behandlungswochen
  - Diuretika-Dosis erhöhen, um das Zielgewicht vor Therapiebeginn wieder zu erreichen
- **Bradykardie und Herzblock**
  - bei tief dosierter Betablocker-Therapie selten
  - Betablocker-Dosis reduzieren, wenn Herzfrequenz < 50/min oder bei AV-Block 2. oder 3. Grades
  - Begleitmedikation mit möglicherweise bradykarden Effekten sollte abgesetzt werden

und diastolisch. Einige Patienten könnten also unter dem kombinierten Alpha- und Betablocker Carvedilol ein höheres Hypotonierisiko haben als unter einem selektiven Betablocker wie Bisoprolol oder Metoprolol.

Da die vasodilatatorischen Nebenwirkungen von Carvedilol typischerweise während der ersten 24 bis 48 Stunden beobachtet werden, empfiehlt der Autor, den Blutdruck nach der ersten Dosis für zwei Stunden zu überwachen. Bei fortgesetzter Verabreichung verschwindet die Vasodilatation gewöhnlich. Eine vorübergehende Reduktion der ACE-Hemmer-Dosis kann das Auftreten von Hypotonien verringern. Bei vielen Patienten kann die ursprüngliche Dosis dann innert einiger Wochen ohne Probleme wieder eingesetzt werden.

#### Flüssigkeitsretention

Eine Flüssigkeitsretention, die sich durch einen Anstieg des Körpergewichts anzeigt, tritt innerhalb der ersten drei bis fünf Tage häufig auf. In schweren Fällen kann dies zu peripherer oder Lungenstauung mit Verschlechterung der Herzinsuffizienz führen. Die Symptome können weiter zunehmen, wenn die Flüssigkeits-

retention während der ersten ein bis zwei Wochen nicht behandelt wird. Daher müssen die Patienten instruiert werden, sich nach Beginn einer Betablocker-Behandlung täglich selbst zu wiegen und den Arzt zu kontaktieren, wenn sie mehr als 2 bis 3 Pfund zunehmen. Patienten mit Flüssigkeitsretention sollten höhere Diuretika-Dosen erhalten, um wieder ein Zielgewicht zu erreichen, das mit demjenigen vor Behandlungsbeginn übereinstimmt. Patienten, die schon zuvor Zeichen einer Flüssigkeitsüberlastung hatten, haben ein höheres Retentionsrisiko. Bei ihnen soll daher zunächst der Flüssigkeitszustand optimiert werden. Vor Beginn einer Betablocker-Therapie sollten die Herzinsuffizienzpatienten frei von Ödemen sein.

#### Bradykardie und Herzblock

Betablocker können die Herzfrequenz senken und die Überleitung verändern. Bei tiefen Dosen und sorgfältiger Aufwärtstitration sind diese Effekte selten und bleiben fast immer asymptomatisch. Die Betablocker-Dosis sollte reduziert werden, wenn der Puls unter 50 fällt oder ein AV-Block 2. oder 3. Grades auftritt. Zusätzlich sollten andere Medikamente mit bradykardisierendem Effekt abgesetzt

## Titration von Betablockern bei Herzinsuffizienz

werden. Für die Strategie, bei symptomatischer Bradykardie oder Überleitungsstörungen unter Betablockern immer einen Schrittmacher einzusetzen, gibt es keine stützenden Studiendaten.

### Dekompensation

In den grossen Studien waren Behandlungsabbrüche wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz ungewöhnlich, und in den Plazebogruppen war eine höhere Inzidenz von Zustandsverschlechterungen zu beobachten. Bei manchen Patienten sind auch diätetische und medikamentöse Non-compliance, kardiale Ischämie, Arrhythmie, Begleiterkrankungen, Infektionen oder ein Fortschreiten der Herzerkrankung potenzielle Gründe für die Dekompensation. Ein abruptes Absetzen des Betablockers sollte vermieden werden. Allenfalls angezeigt ist eine Reduktion oder das Absetzen des Betablockers, wenn der Patient hospitalisationsbedürftig wird oder eine intravenöse Therapie braucht. Hat sich der Zustand wieder stabilisiert, sollte versucht werden, die Aufwärtstitration wieder auf-

zunehmen. Wenn der Unterbruch mehr als 72 Stunden, aber weniger als sieben Tage dauerte, sollte mit der Hälfte der vorherigen Dosis wieder begonnen werden. Dauerte der Therapieunterbruch länger, ist wieder mit der Anfangsdosis zu beginnen, gefolgt von der langsamen Aufwärtstitration wie ursprünglich.

### Sicherheit und Verträglichkeit

Die klinischen Studien mit den hier besprochenen Betablockern – retardiertes Metoprolol, Bisoprolol und Carvedilol – haben gezeigt, dass die Substanzen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sicher und im Vergleich zu Plazebo gleich gut oder besser verträglich waren. Voraussetzung ist, dass die geeigneten Patienten ausgesucht werden und dass die Dosis sorgfältig titriert wird.

Zwar hat es Berichte über Depression, kognitive Beeinträchtigung, Schlafstörungen, sexuelle Dysfunktion oder Exazerbationen bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit unter Betablockern

gegeben, diese konnten aber nicht bestätigt werden, schreibt Jan Nasile. Ältere Menschen haben zwar wegen Begleitmedikationen und veränderter Pharmakokinetik eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen, dies soll aber nicht von einer Betablocker-Behandlung abhalten, da ältere Herzinsuffiziente von ihr genauso profitieren wie jüngere. ●

*Jan N. Basile (Ralph J. Johnson VA Medical Center, Medical University of South Carolina, Charleston/USA): Titration of  $\beta$ -blockers in heart failure. Postgrad. Med 2003; 113 (No. 3): 63–70.*

**Halid Bas**

Interessenlage: In der Originalpublikation deklariert der Autor Forschungsgelder sowie Redner- und Beraterhonorare etlicher Pharmafirmen. Die Originalpublikation wurde teilweise durch einen «Educational Grant» von AstraZeneca unterstützt.