

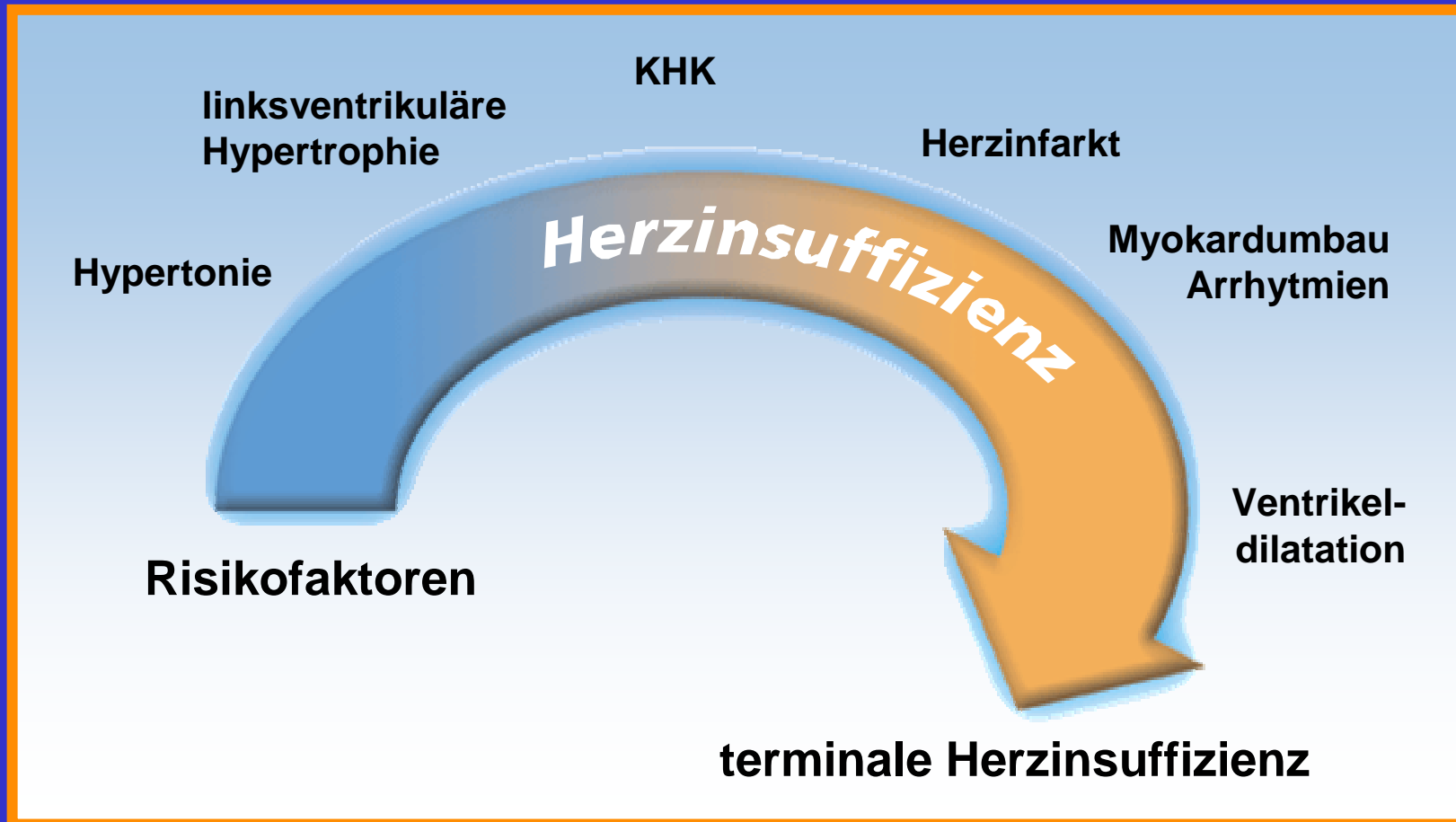
# Herzinsuffizienz

Diagnostik und moderne Therapie

Dr. med. Walter Willgeroth  
Facharzt für Innere Medizin  
- Kardiologie -



# Progredienz kardiovaskulärer Erkrankungen



## Definition der Herzinsuffizienz:

Unfähigkeit des Herzens, das vom Körper benötigte Herzminutenvolumen bei normalem enddiastolischem Ventrikeldruck zu fördern

# Ursachen der Herzinsuffizienz

- KHK (Myocardinfarkt)
- Hypertonie
- Vitien
- Kardiomyopathien

## 1. Low output failure:

Vorwärtsversagen; HZV ↩

art.-ven.-O<sub>2</sub>-Differenz erhöht

## 2. High output failure:

Verminderte O<sub>2</sub>-Versorgung

in der Peripherie; HZV ⌚

art.-ven.-O<sub>2</sub>-Differenz normal

(Anämie, Hyperthyreose)

**1. Linksherzinsuffizienz**

**2. Rechtsherzinsuffizienz**

**3. Globalinsuffizienz**

# 1. Akute Herzinsuffizienz

- a) Infarkt
- b) Hypertone Krise
- c) mechanisch (Pericarderguß -  
Pericardtamponade)
- d) HR-Störungen

# 2. Chronische Herzinsuffizienz

# Chronische Herzinsuffizienz — Low-output-failure

1. Systolische Funktionsstörung (KHK; DCM)
2. Diastolische Funktionsstörung (Hypertonie; HCM; Vitien)
3. Kombinierte Funktionsstörung

Zu 1: EF ↘; LVEDP ⌚; HZV ↘

Zu 2: EF normal; LVEDP ⌚; HZV ↘



# Pumpfunktion des Herzens abhängig von

## 1. Kontraktilität ( $dp/dt$ )

a) Frank-Starling-Mechanismus (preload)

b) Aktivierung des sympatho-adrenergen Systems

## 2. Afterload (per. Widerstand; RR)

## 3. Frequenz

# Folgen der herabgesetzten Pumpfunktion des Herzens

1. Vorwärtsversagen: HZV 
2. Rückwärtsversagen: Stauung

# Kompensationsmechanismen des insuffizienten Herzens

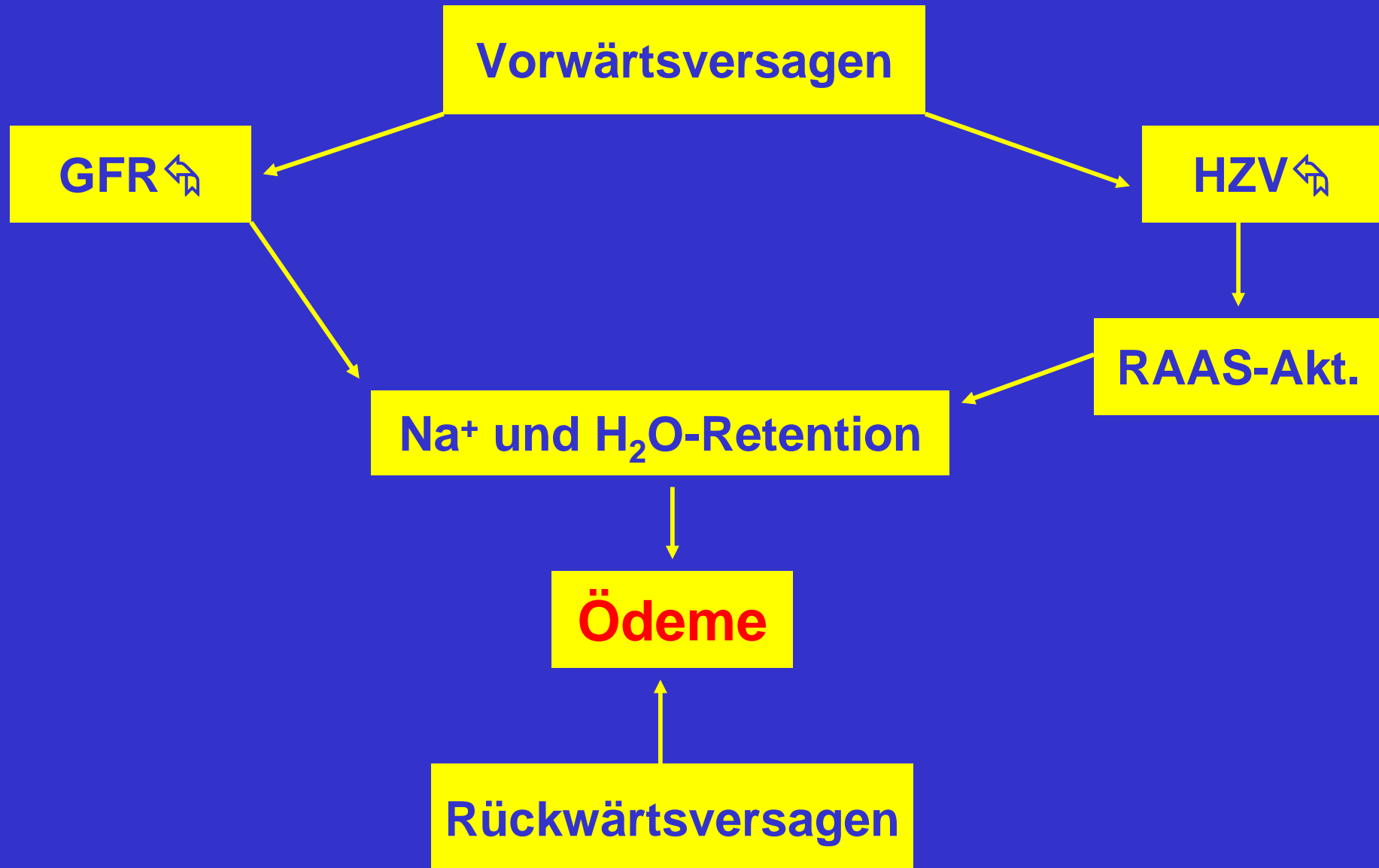
1. Sympathicusaktivierung (Adrenalin, Noradrenalin)
2. Aktivierung des RAAS
3. ADH-Aktivierung
4. Freisetzung von ANP, BNP
5. Hypertrophie des Herzens

a) akute HI      ↪ Dilatation

b) chronische HI      ↪ exzentrische Hypertrophie  
konzentrische Hypertrophie

**Versagen der Kompensationsmechanismen**  
**dekompensierte Herzinsuffizienz**

# Pathophysiologie der kardialen Ödembildung



# Stadieneinteilung NYHA

<b>NYHA I:</b>	<b>Keine Beschwerden</b>	<b>HZV in Ruhe und bei Belastung normal</b>
<b>NYHA II:</b>	<b>Beschwerden bei starker Belastung</b>	<b>HZV in Ruhe normal, bei Belastung nicht adäquat</b>
<b>NYHA III:</b>	<b>Beschwerden bei leichter Belastung</b>	<b>HZV unter Belastung deutlich reduziert</b>
<b>NYHA IV:</b>	<b>Beschwerden in Ruhe</b>	<b>HZV in Ruhe eingeschränkt</b>

# Pharmakologisch beeinflussbare Größen bei Herzinsuffizienz:

- Vorlast
- Nachlast
- Kontraktilität
- Frequenz

# Therapie der akuten Herzinsuffizienz

- Vorlast ↩ (Diuretika, Nitro, ACE-Hemmer)
- Nachlast ↩ (ACE-Hemmer)
- Frequenz ↩ (bei TA:  $\beta$ -Blocker, Digitalis)
- Kontraktilität  $\gamma$  (Katecholamine)

# **Therapie der chronischen Herzinsuffizienz (ab NYHA II)**

- 1. ACE-Hemmer oder AT II-Antagonisten**
- 2. Digitalis**
- 3. Diuretika**
- 4. Beta-Blocker**



# Warum $\beta$ -Blocker bei Herzinsuffizienz?

- Standardtherapie der Grunderkrankung (KHK)
- Senkung des myocardialen  $O_2$ -Verbrauchs (dpld+ ↩)
- Senkung der Mortalität (Capricorn, US-Carvedilol-Studie, Copernicus, Cibus II, Merit HF, Comet)

# **C O P E R N I C U S**

**Carvedilol Prospective**

**Randomized**

**Cumulative Survival Trial**

# COPERNICUS

## Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial

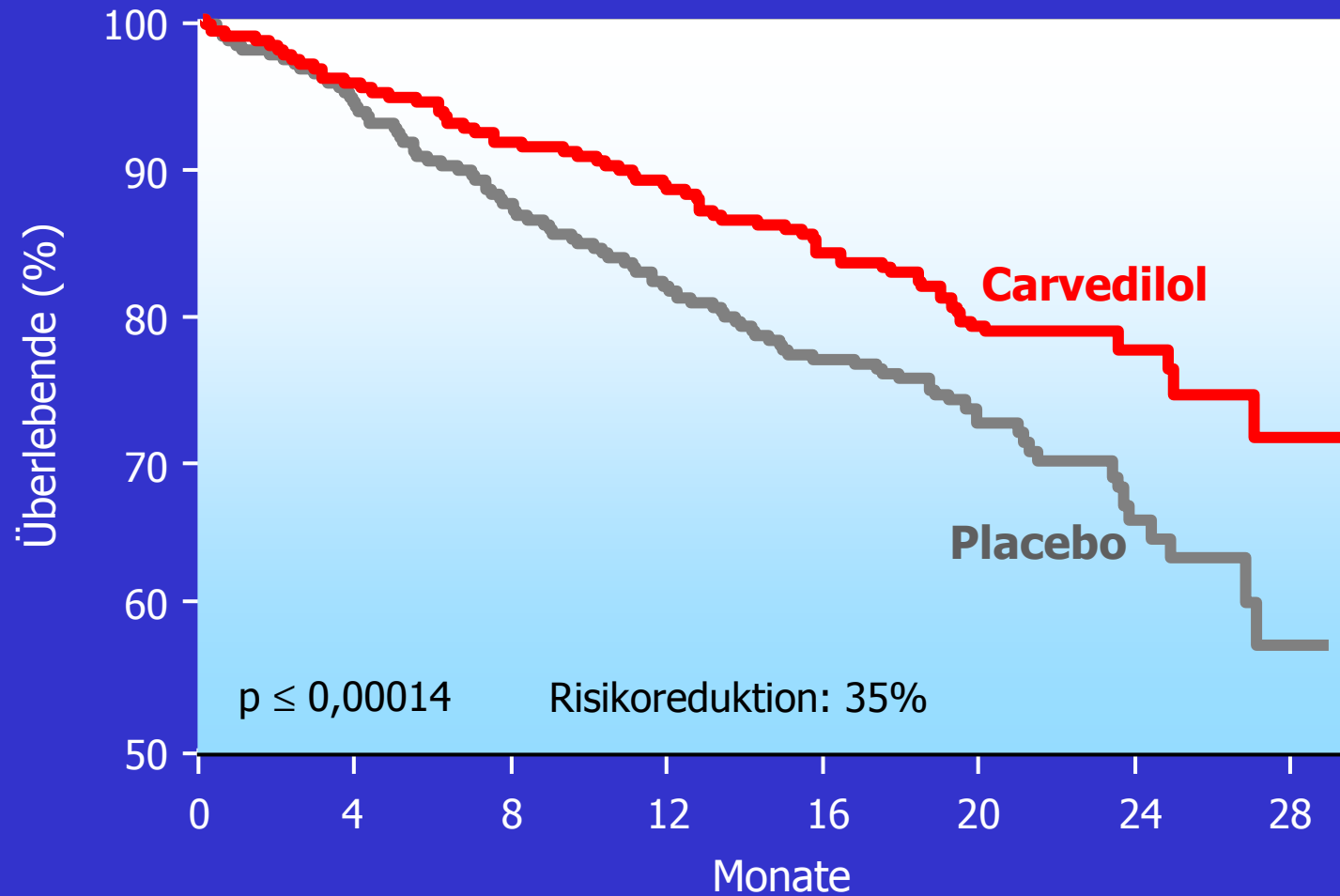
### Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz

#### Einschluss- kriterien für die Randomisierung

- ➔ NYHA IV (Ejektionsfraktion < 25 %)
- ➔ Bestehende Vortherapie (2 Monate)
  - Diuretikum (stabil eingestellt)
  - ACE-Hemmer oder AT-II-Antagonist
  - Patienten können eingestellt sein auf:  
Digitalis, Hydralazin, Nitrate,  
Amiodaron

# COPERNICUS: Gesamtmortalität

## Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial



**NNT**  
(Number  
needed  
to treat)

**15**

# **COPERNICUS: Zusammenfassung**

## **Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial**

- **In COPERNICUS waren vorwiegend Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz eingeschlossen**
- **Carvedilol reduziert signifikant die Mortalität dieser Patienten**
- **Die Senkung der Mortalität war in allen Subgruppen übereinstimmend, unabhängig von Alter, Geschlecht, Ursache der Herzinsuffizienz und linksventrikulärer Ejektionsfraktion**

# COMET

## Carvedilol or Metoprolol European Trial

Vergleich von Carvedilol und Metoprolol  
bezüglich

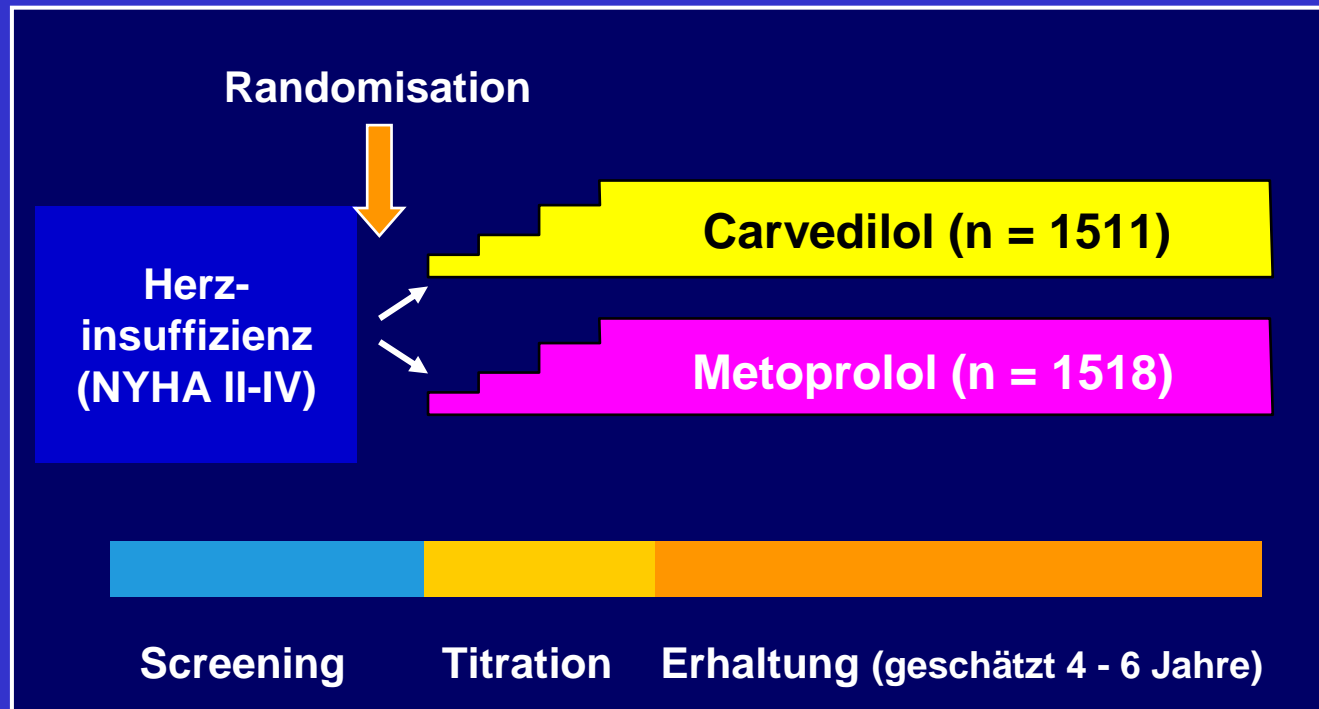
Reduktion von Mortalität und

Reduktion von Mortalität oder Hospitalisierungen

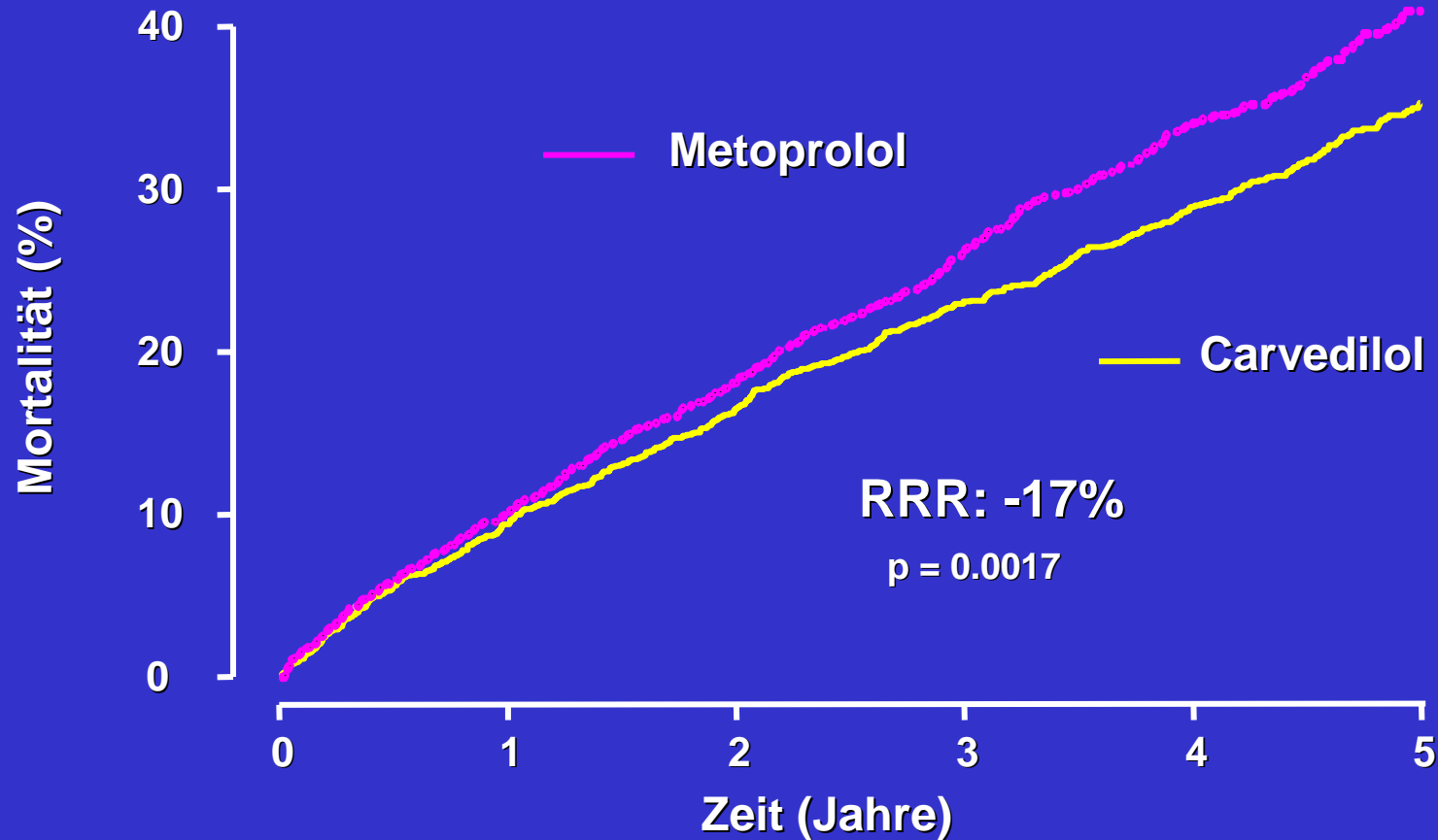
bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

# Design

---



# Primärer Endpunkt Mortalität





# Zusammenfassung und Schlußfolgerung

COMET ist die längste und größte Herzinsuffizienz-Studie

Sie ist die erste Head-to-Head-Mortalitätsstudie, die zwei Betablocker in der Indikation chronische Herzinsuffizienz miteinander vergleicht

Carvedilol rettet signifikant mehr Leben als Metoprolol (-17%,  $P = 0.0017$ )

Carvedilol reduziert die annualisierte Mortalitätsrate im Vergleich zu Metoprolol von 10,0% auf 8,3% und verlängert somit das mittlere Überleben um 1,4 Jahre

Carvedilol ist der zu bevorzugende Betablocker in der Indikation chronische Herzinsuffizienz

# Leitlinien der „Deutschen Gesellschaft für Kardiologie“ zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

Medikament	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
<b>Betablocker (ohne ISA)</b>	nach Myokard- infarkt bei Hypertonie	indiziert*	indiziert*	indiziert*

**\* nur bei stabilen Patienten, langsam einschleichend unter engmaschiger Kontrolle ISA intrinsische sympathomimetische Aktivität**

# Carvedilol-Therapie bei Herzinsuffizienz

**NYHA I**

Asymptomatische  
LV Dysfunktion



**indiziert**  
CAPRICORN

**NYHA II**

Symptomatische  
LV Dysfunktion



**indiziert**  
US CARVEDIOL

**NYHA III**

Hochsymptomatische  
LV Dysfunktion



**indiziert**  
US CARVEDIOL

**NYHA IV**

Endstadium



**indiziert**  
COPERNICUS



**Carvedilol Therapie = Evidence Based Medicine  
Indiziert bei allen Schweregraden der Herzinsuffizienz**



# Betarezeptorenblocker

## Indikationen

---

- Hypertonie
- Koronare Herzkrankheit
- Zustand nach Myokardinfarkt
- Herzrhythmusstörungen
- Hyperkinetisches Herzsyndrom
- Hyperthyreose
- Portale Hypertension
- Herzinsuffizienz

## **US-Carvedilol-Studie**

Relative Risikoreduktion: Mortalität: -65 %  
Hospitalisierung: -38 %

## **Merit-HF-Studie**

Relative Risikoreduktion: Mortalität: -34 %  
Hospitalisierung: -18 %

## **Cibis-II-Trial**

Relative Risikoreduktion: Mortalität: -34 %  
Hospitalisierung: -20 %

## Betablocker bei Herzinsuffizienz

Studien:	Substanz	Schweregrad der HI	NNT
<b>MERIT HF</b> <sup>1</sup>	Metoprolol	NYHA II & III	27
<b>CIBIS II</b> <sup>2</sup>	Bisoprolol	NYHA II & III	23
<b>US Carvedilol Programm</b> <sup>3</sup>	Carvedilol	NYHA II & III	15
<b>COPERNICUS</b> <sup>4</sup>	Carvedilol	NYHA IV	15

**NNT (Number needed to treat)**

Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen, um ein weiteres Leben zu retten



## Betablocker-Generationen

	Blutdruck	Herzzeit- volumen	Peripherer Gesamt- widerstand	Frequenz
1.& 2. Generation	↓	↓	↑	↓
3. Generation	↓	↑	↓	↓



## Die drei Betablocker-Generationen

<b>1. Generation</b>	<b>unselektiv</b>	<b>z.B. ■ Propranolol</b>
<b>2. Generation</b>	<b>selektiv</b>	<b>z.B. ■ Atenolol</b> <b>■ Metopropol</b> <b>■ Bisopropol</b> <b>■ Betaxolol</b>
<b>3. Generation</b>	<b>β-Blockade + Vasodilatation</b>	<b>■ Carvedilol (unsel.)</b> <b>■ Nebivolol (selektiv)</b>

Brislow, XX. int. Conference of ESC, Wien, (1998)





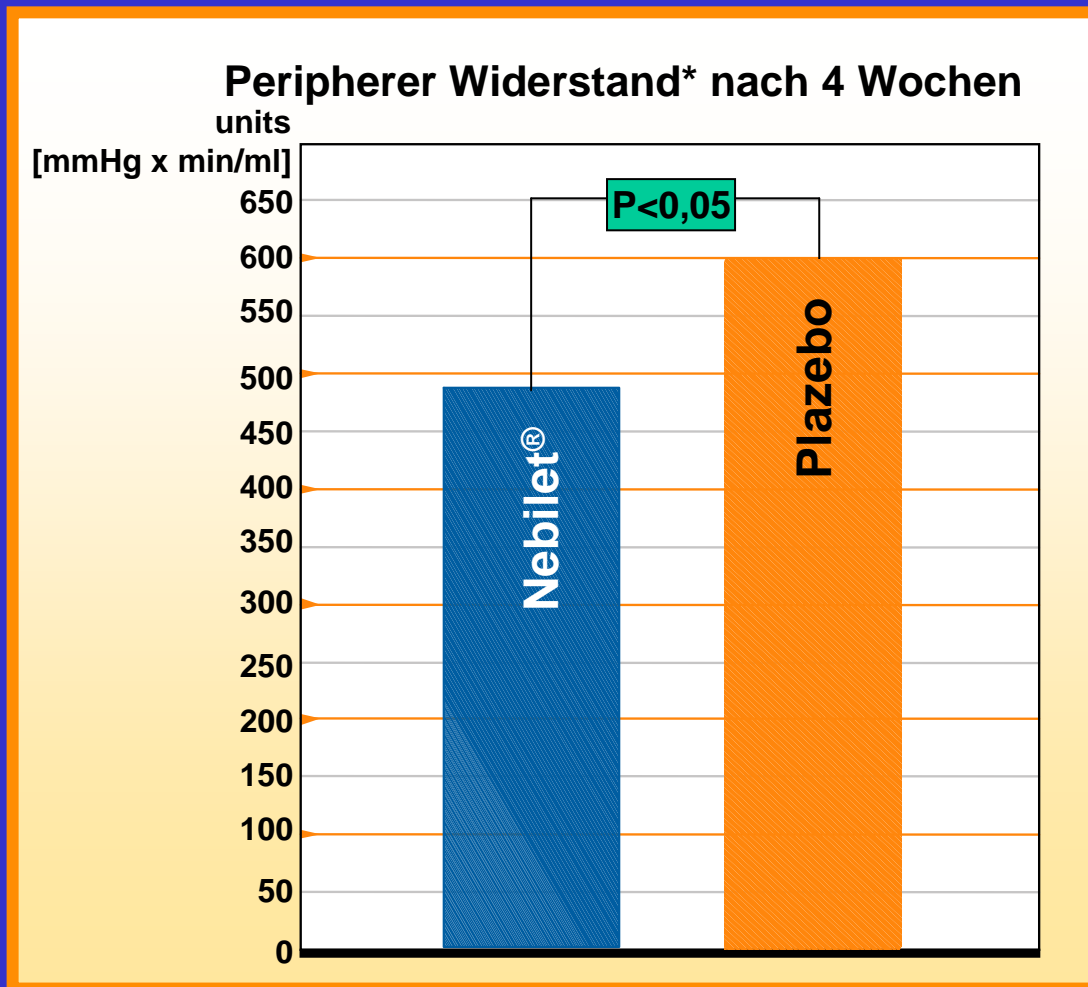
## Kardioselektivität

$\beta$ -Rezeptorenblocker	$\beta_1/\beta_2$ -Verhältnis
■ Atenolol	15,0
■ Bisoprolol	26,0
■ Celipropol	4,8
■ Metoprolol	25,0
■ <b>Nebivolol</b>	<b>293,0</b>
■ Propanolol	1,9

Erstellt aus Daten von Van de Water, A. et al., J. Cardiovasc Pharm. 11 (1988) 552-563, Janssens, W. et al., Nebivolol-Dokumentation (1994) und (1996), unveröffentlicht.



## Senkung des peripheren Widerstandes unter Nebivolol



Durch Stickoxidstimulation:

- Bessere Perfusion der Extremitäten
- Senkung der Vor- und Nachlast

\* Der periphere Widerstand in der Wade wurde durch Division des mittleren arteriellen Blutdrucks durch den gemessenen Blutfluß errechnet.

Nach A. Himmelmann et al., European J., Clin. Pharmacol. 51 (1996) 259



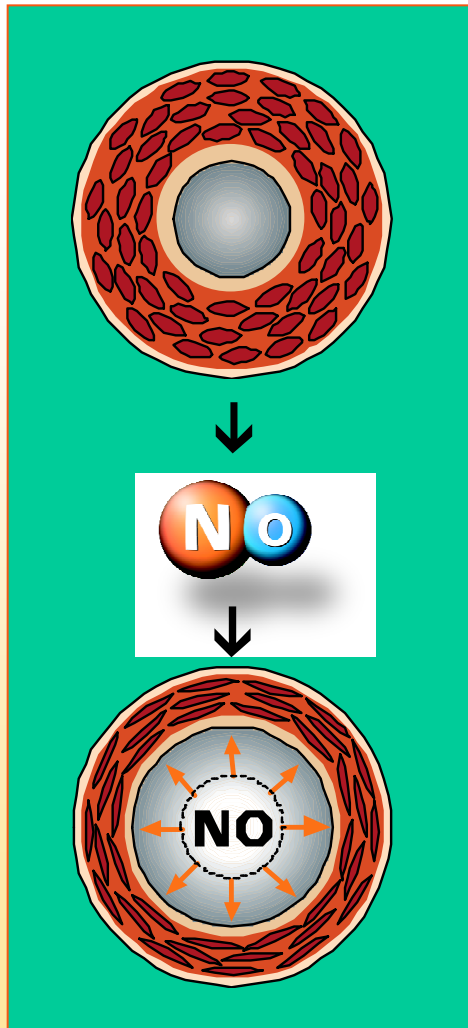
## Das Endothel

### Einfluß auf:

- **den Gefäßtonus,**
- **die antithrombotischen und antiadhäsiven Eigenschaften der Gefäßwand,**
- **die Architektur der Gefäßwand,**
- **die Gefäßpermeabilität.**



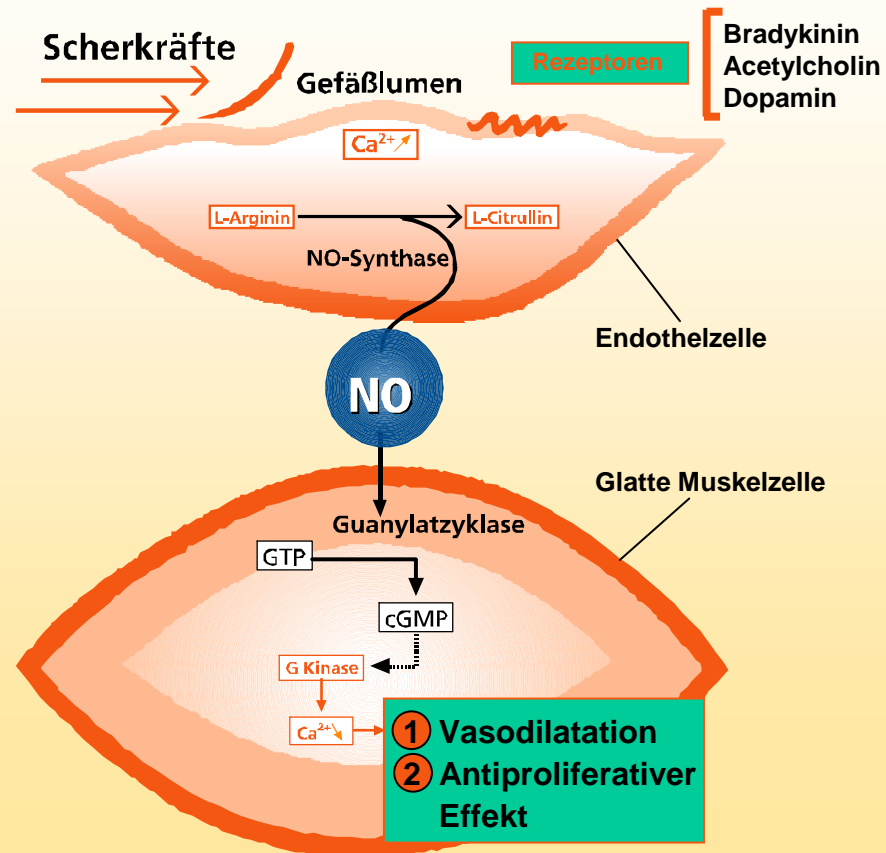
# Prinzip der NO-Stimulation



Relaxation der glatten Muskelzellen

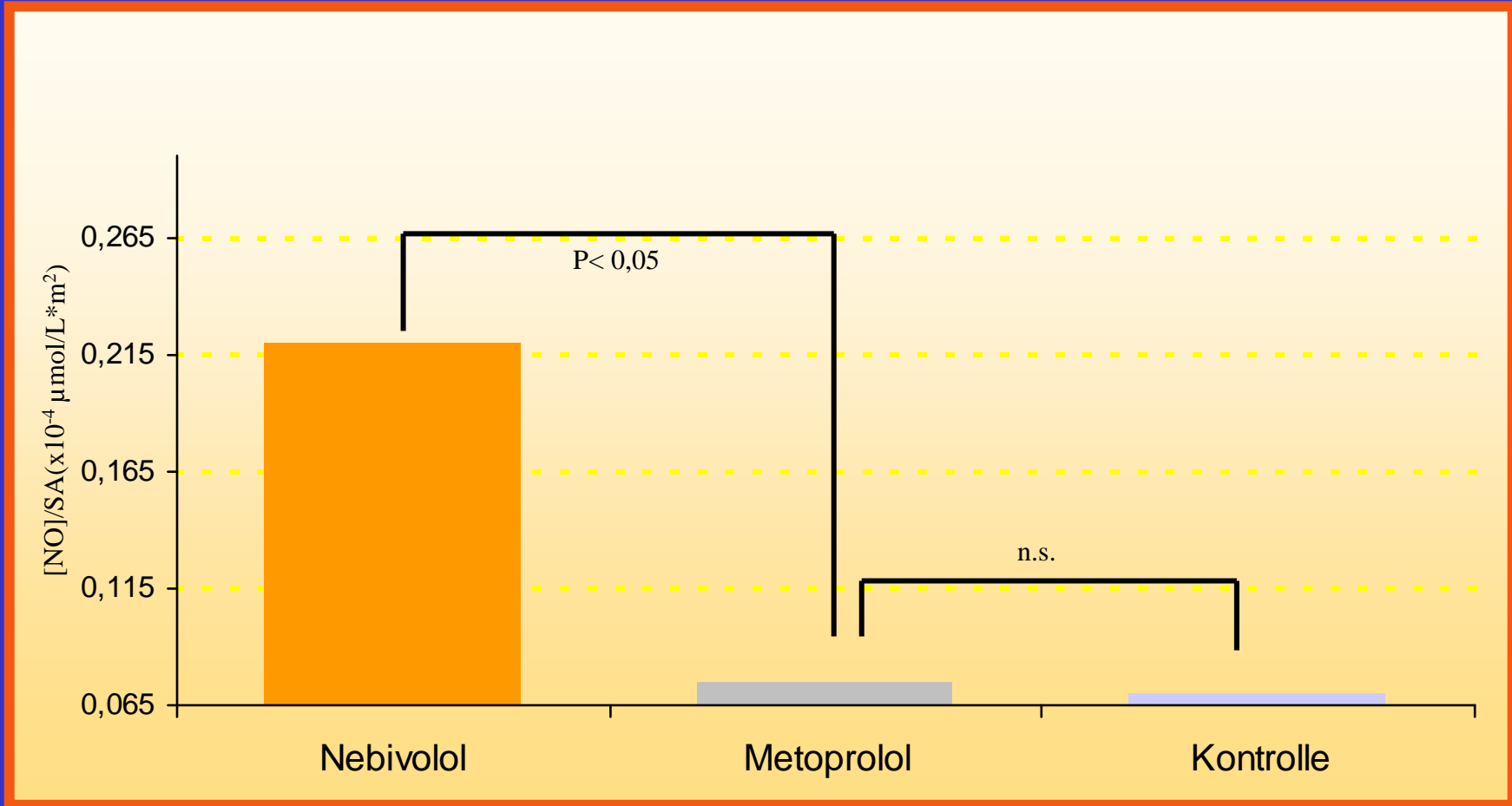


Physiologische Gefäßdilatation





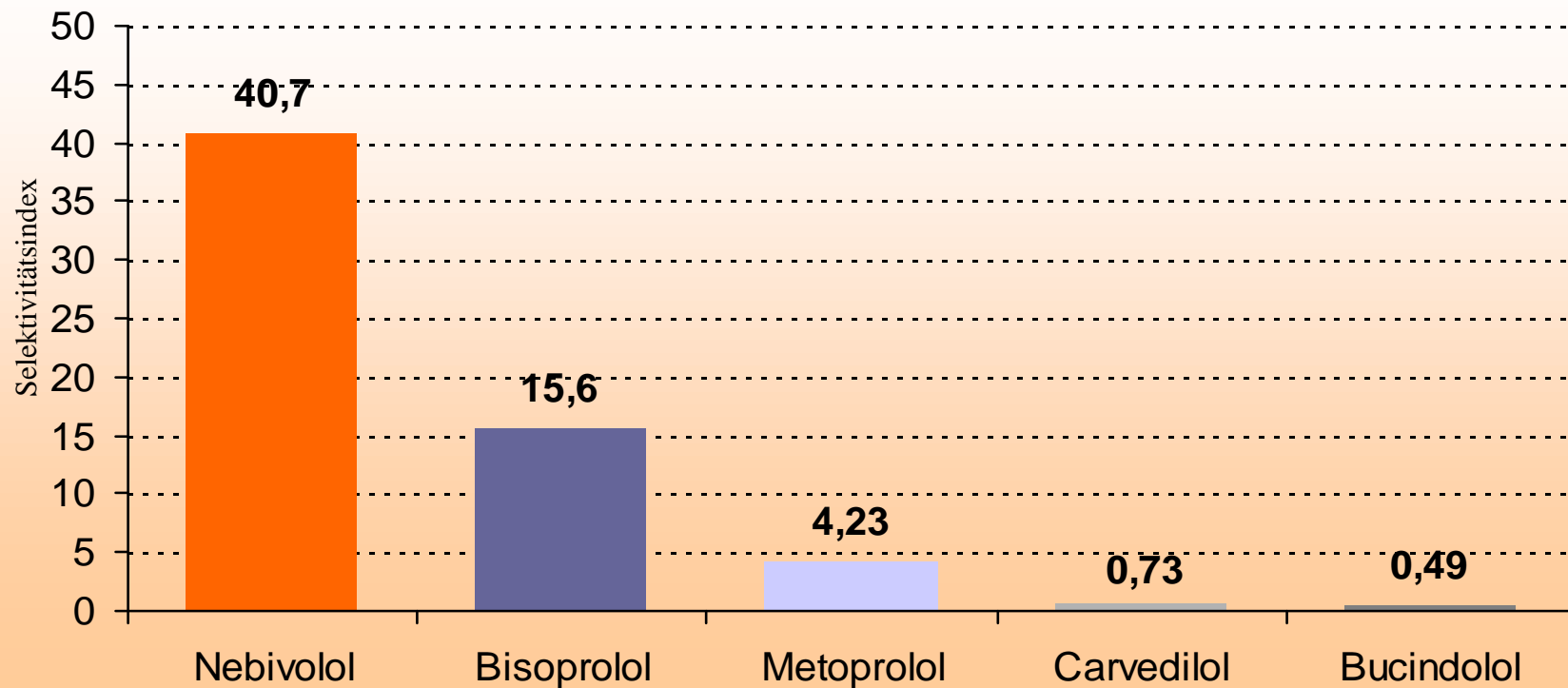
## NO- Freisetzung im Vergleich



Broeders et al., Circulation 2000;  
102: 677-684

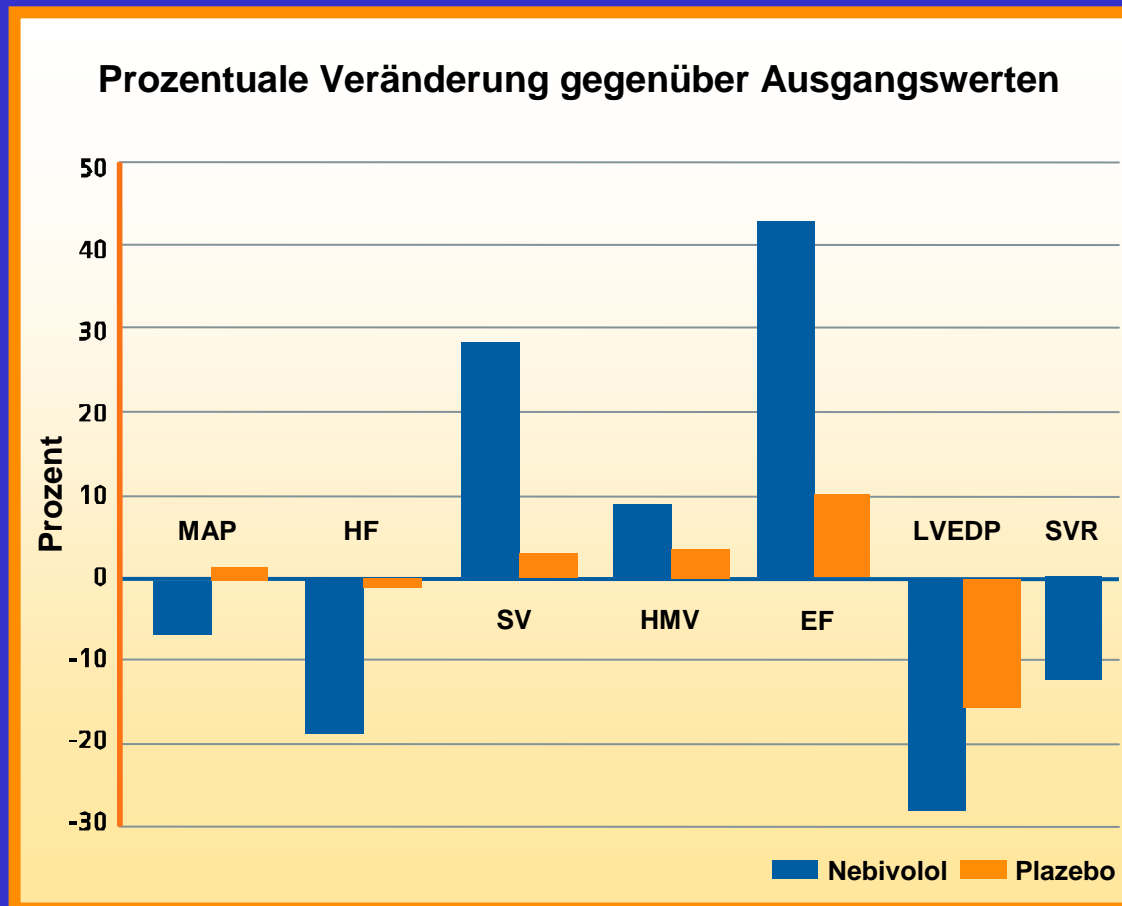


## Beta<sub>1</sub> - Selektivität verschiedener Beta- Rezeptoren Antagonisten





# Hämodynamik unter Nebivolol Therapie



■ Peripherer Widerstand ↓

■ Schlagvolumen ↑

■ Ejektionsfraktion ↑

■ Linksventrikulärer  
enddiastolischer Druck ↓

MAP: mittlerer arterieller Blutdruck

HF: Herzfrequenz

SV: Schlagvolumen

HMV: Herzminutenvolumen

EF: Auswurfraction

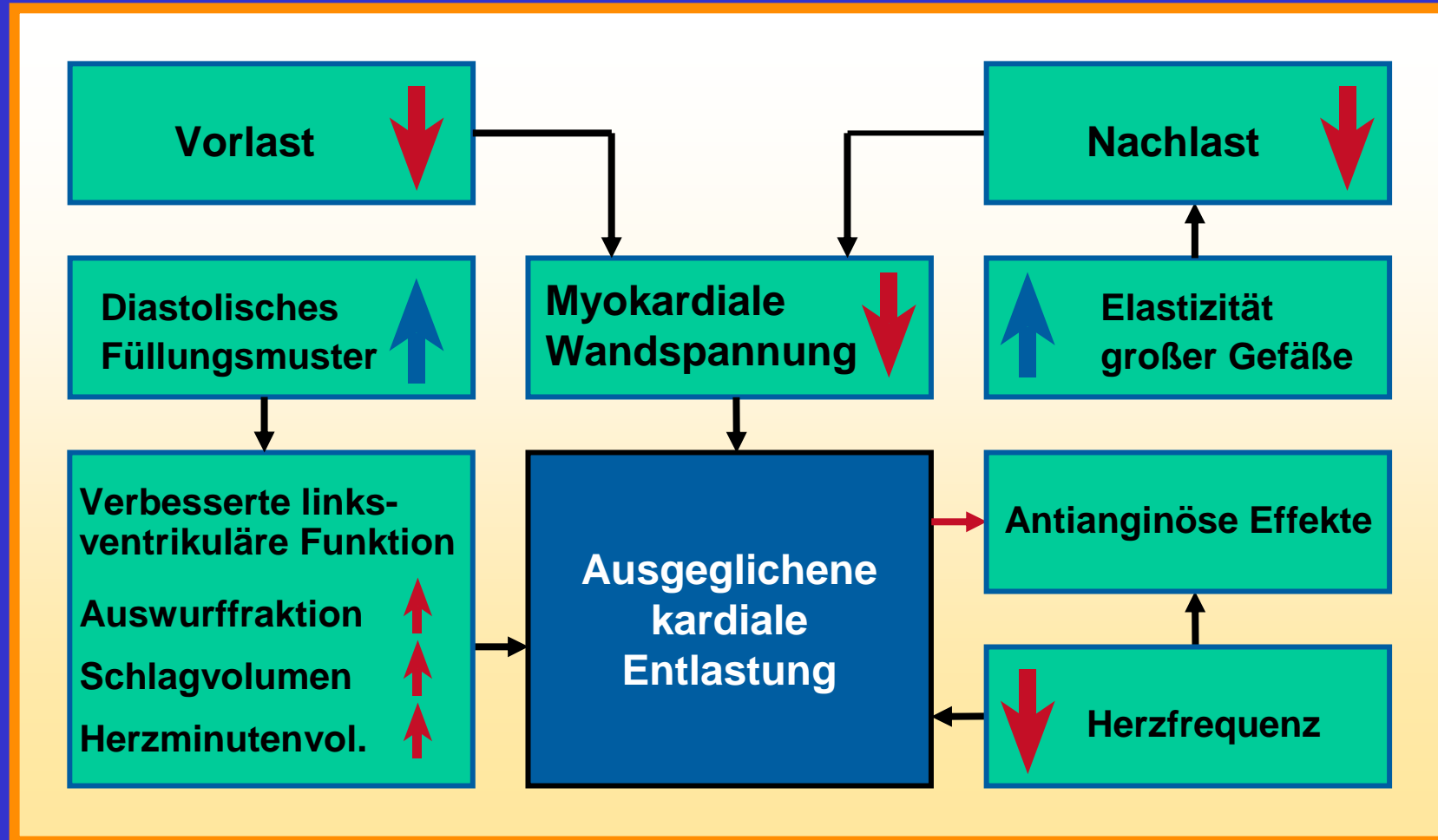
LVEDP: linksventrikulärer  
enddiastolischer Druck

SVR: peripherer Gefäßwiderstand

Quelle: Wisenbaugh T. et al., Am Coll. Cardiology 21 (1993) 1094-1100



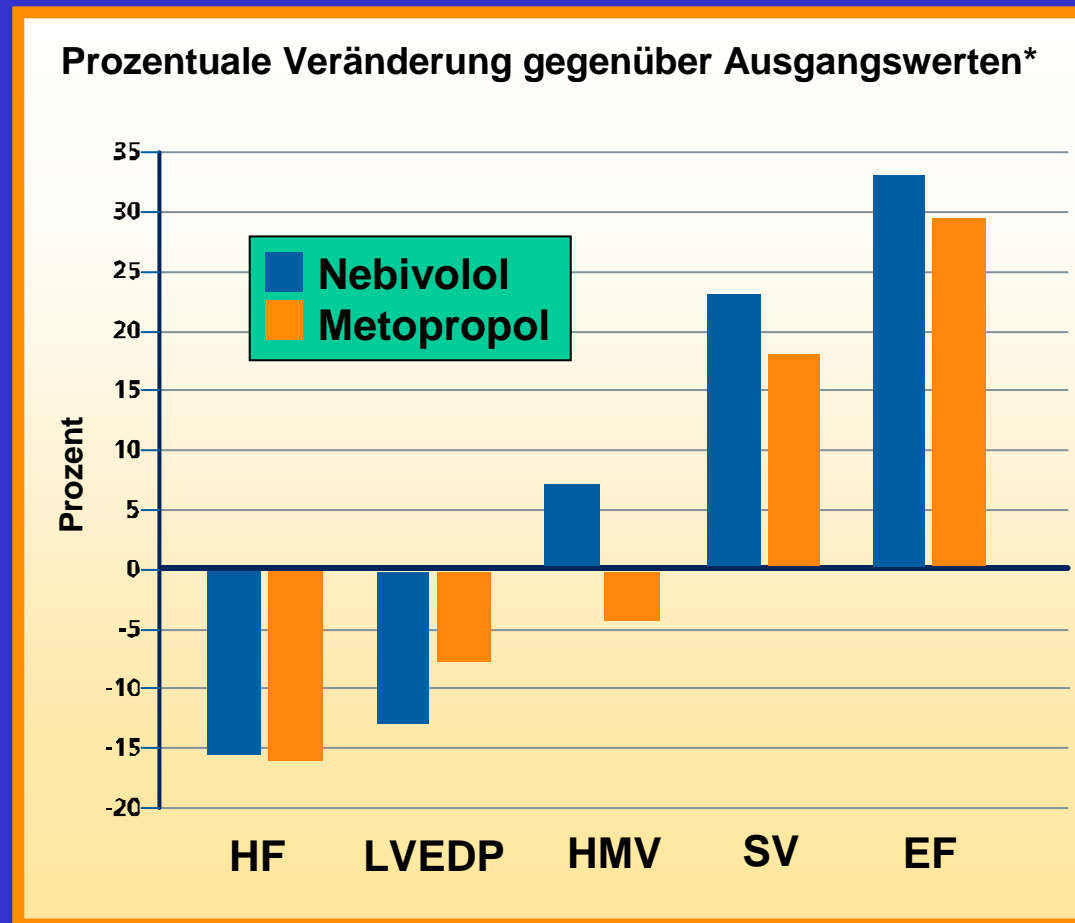
# Hämodynamische Effekte von Nebivolol







## Herzleistung, Therapie im Vergleich



HF: Herzfrequenz  
LVEDP: linksventrikulärer  
enddiastolischer Druck  
HMV: Herzminutenvolumen  
SV: Schlagvolumen  
EF: Auswurfraction

\* Nach Daten von  
Wisnbaugh T. et al., J. Am. Coll. Cardiol. 21 (1993) 1094-1100  
und Eichhorn E. J. et al., J. Am. Coll. Cardiol. 24 (1994) 1310-1320