

# **Herzinsuffizienz aus interdisziplinärer Sicht**

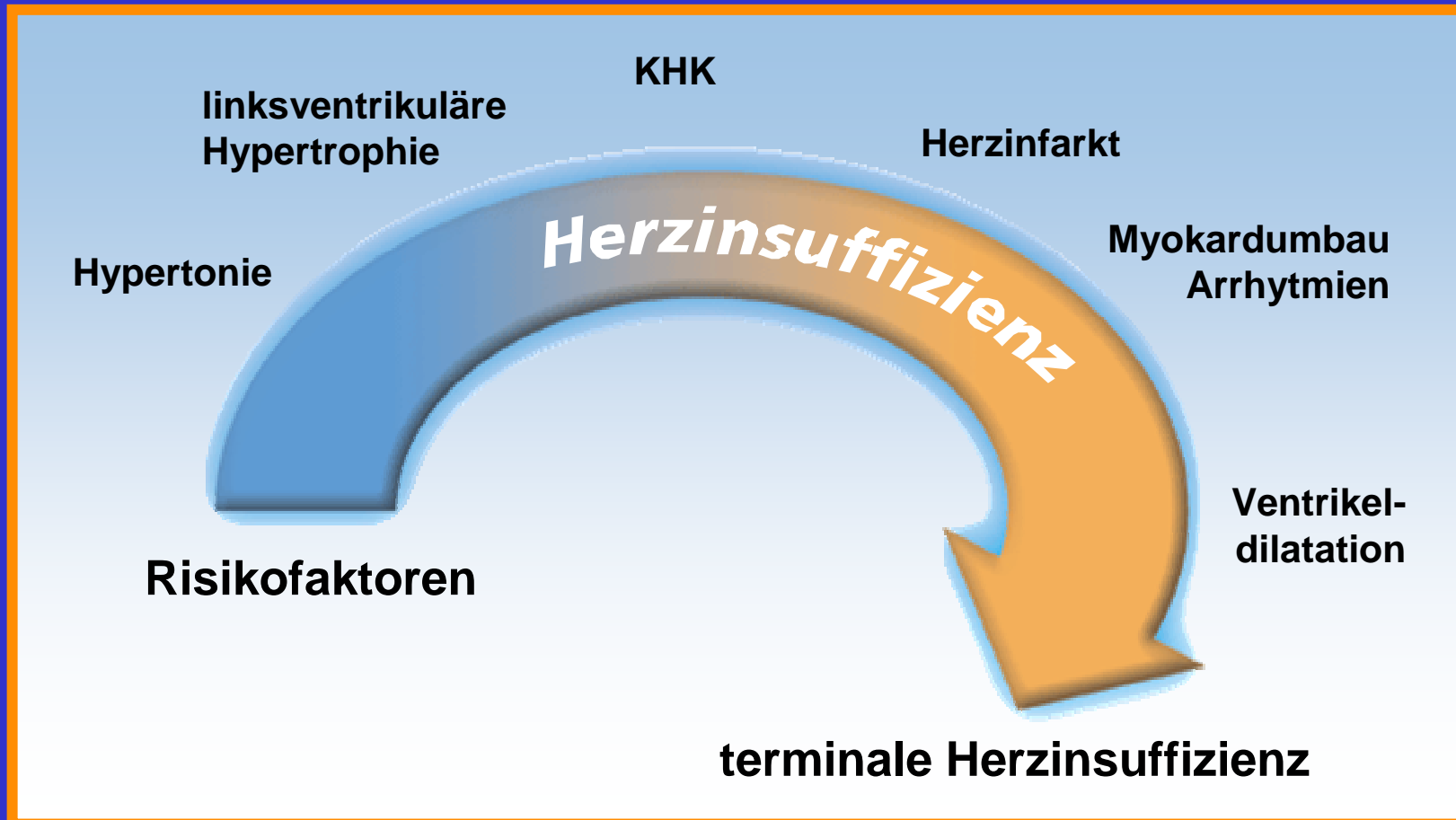
**Dr. med. Kai Hahn - Nephrologie**

**Dr. med. Walter Willgeroth - Kardiologie**

**Dortmund, 16.10.2003**



# Progredienz kardiovaskulärer Erkrankungen



# **Definition der Herzinsuffizienz:**

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

## 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

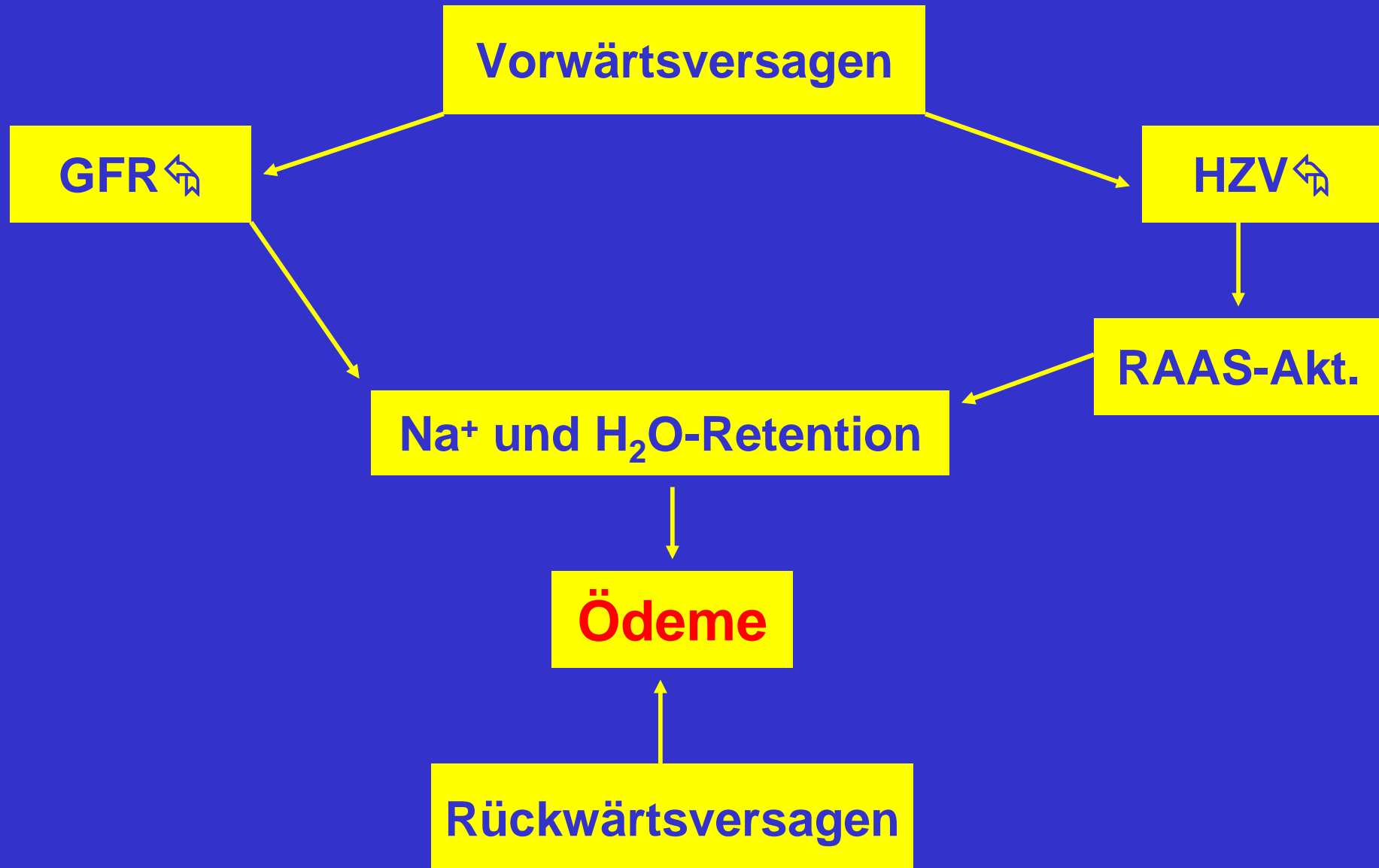
b) chronische HI      ↪ exzentrische Hypertrophie  
konzentrische Hypertrophie

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

# 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>

# Pathophysiologie der kardialen Ödembildung



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

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

# **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: Design

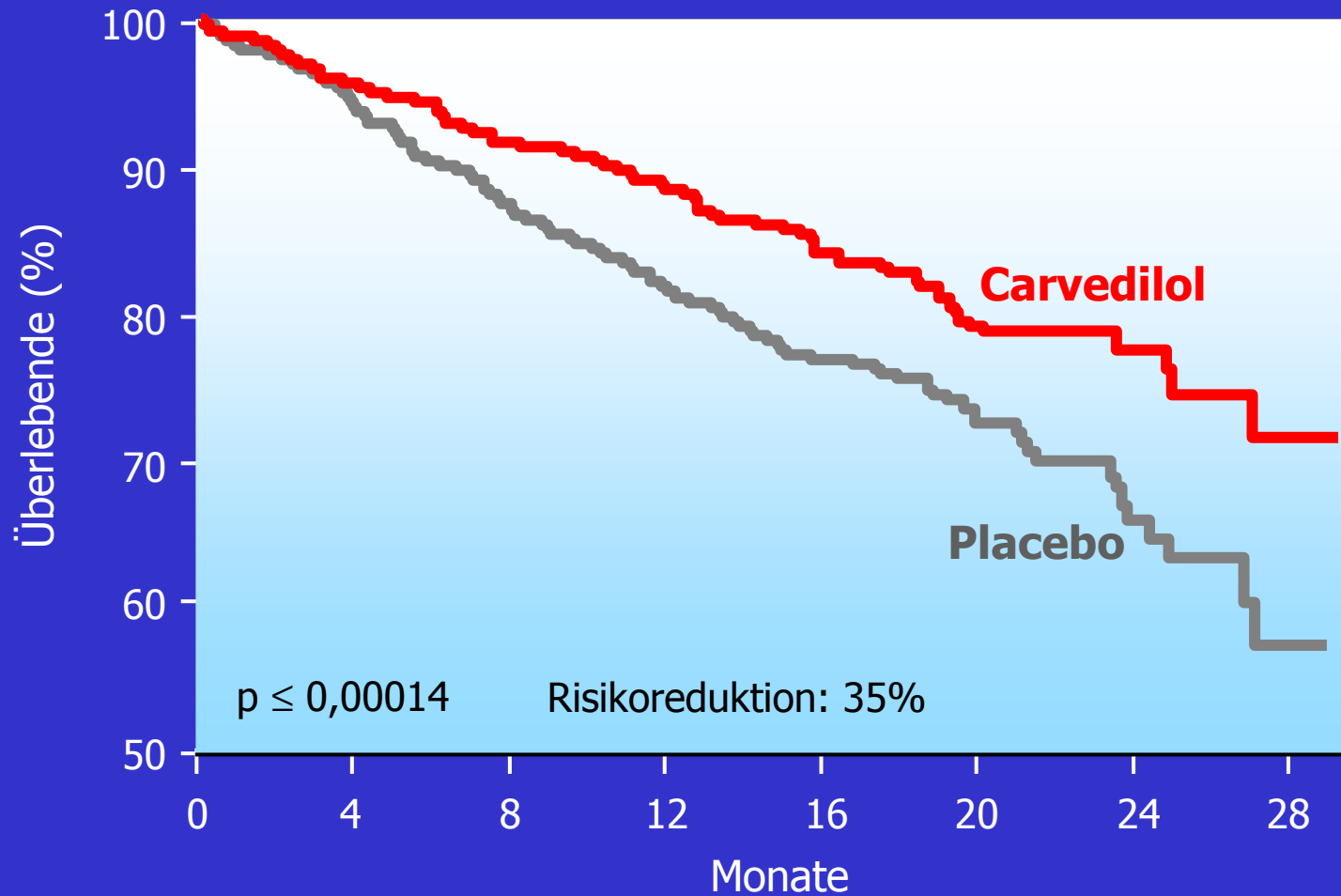
## Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial

<b>Vergleichssubstanz</b>	➔ Placebo
<b>Patienten</b>	➔ n = 2.289
<b>Randomisierung</b>	➔ 1:1
<b>Dosierung</b>	➔ Carvedilol <ul style="list-style-type: none"><li>● Startdosis: 3,125 mg bid</li><li>● Titration: 2 Wochen-Intervalle</li><li>● Zieldosis: 25 mg bid</li></ul>



# COPERNICUS: Gesamtmortalität

**Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial**



**NNT**  
(Number  
needed  
to treat)

**15**

# COPERNICUS: Zusammenfassung

## Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial

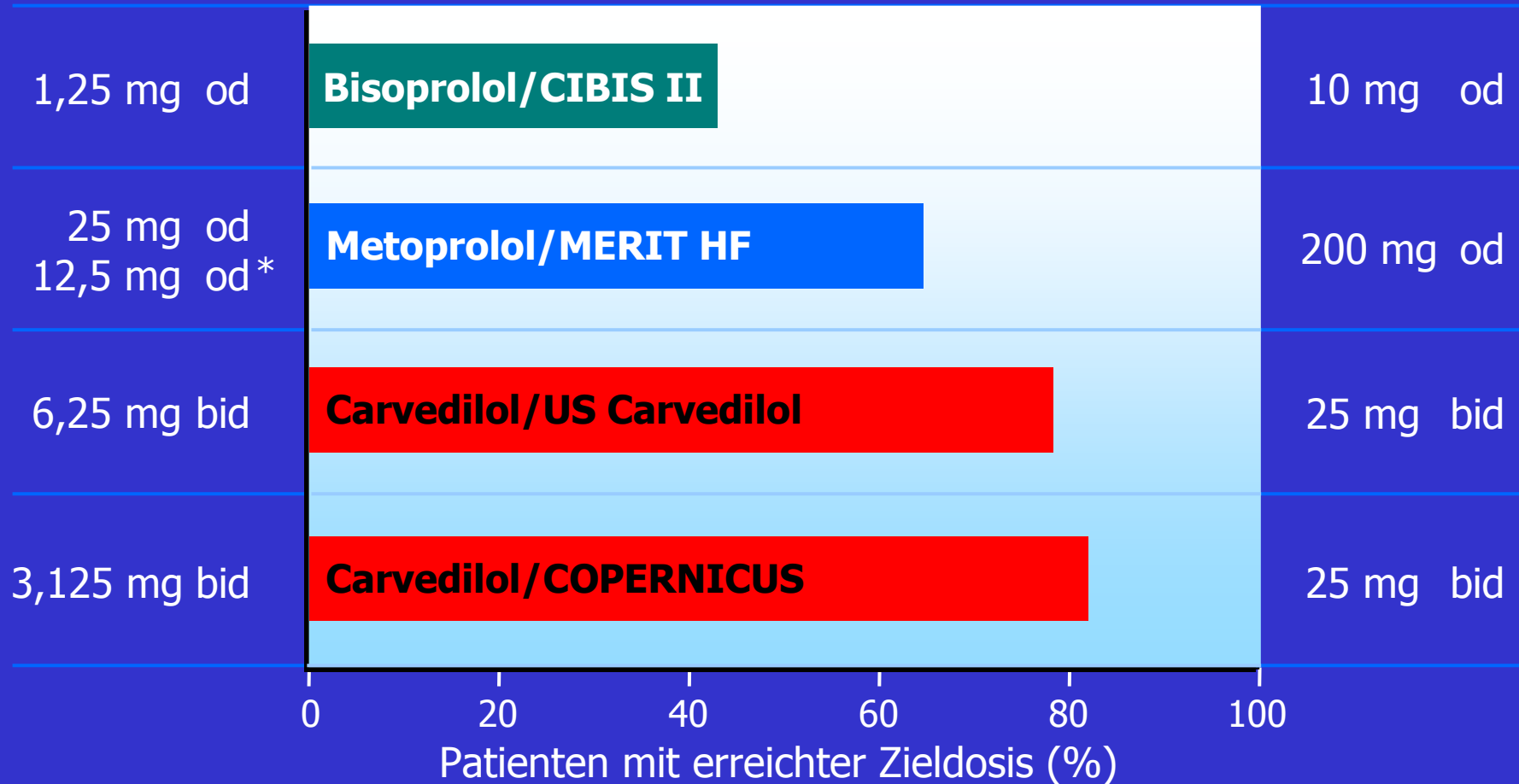
- In COPERNICUS waren vorwiegend Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz eingeschlossen
- Carvedilol reduziert signifikant die Mortalität dieser Patienten
- Die Senkung der Mortalität war in allen Subgruppen übereinstimmend, unabhängig von Alter, Geschlecht, Ursache der Herzinsuffizienz und linksventrikulärer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

# Verträglichkeit von Betablockern in klinischen Studien

**Startdosis**

**Substanz/Studie**

**Zieldosis**



\*NYHA IV

# 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

# Wichtigste Einschlusskriterien

---

- Symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) unter Standard-Behandlung
- Stabile Diuretika-Therapie  $\geq 2$  Wochen
- ACE-Hemmer-Therapie  $\geq 4$  Wochen  
(Gabe von Digitalis und Vasodilatoren war erlaubt)
- LVEF  $\leq 35\%$
- $\geq 1$  kardiovaskuläre Hospitalisation in den letzten 2 Jahren

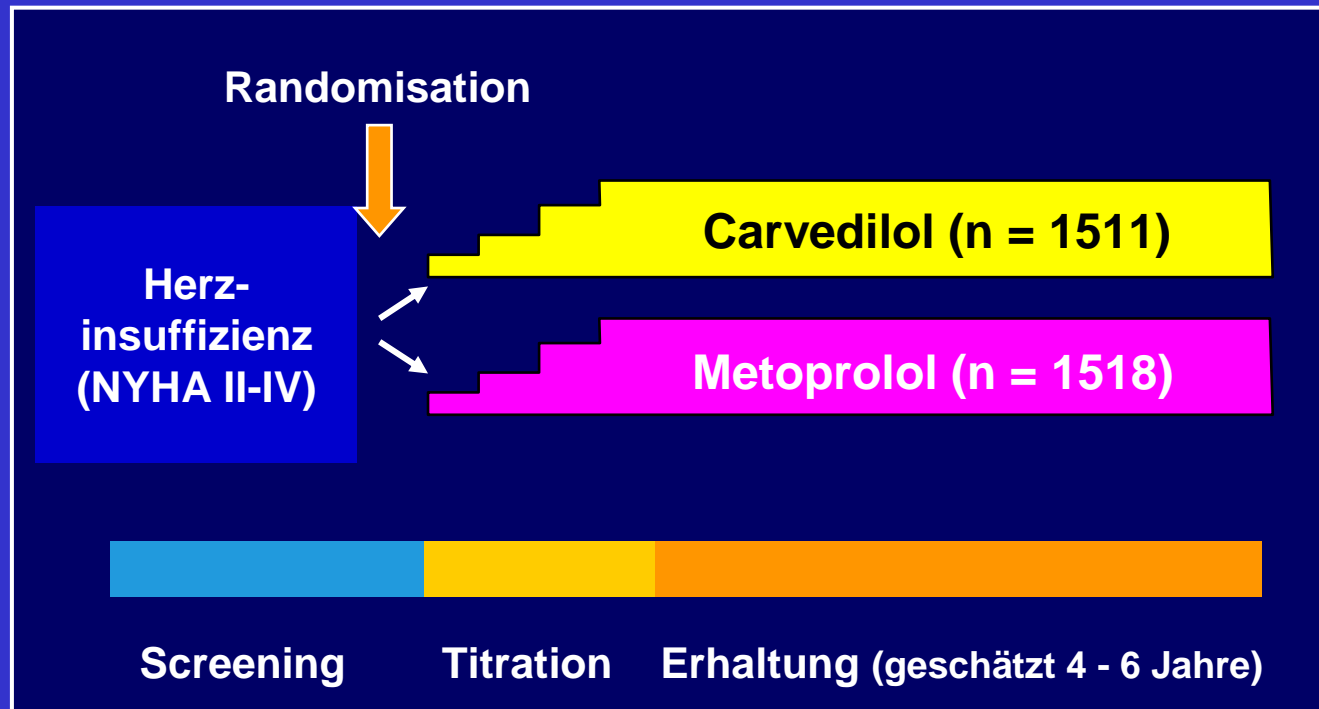
# Primäre Endpunkte

---

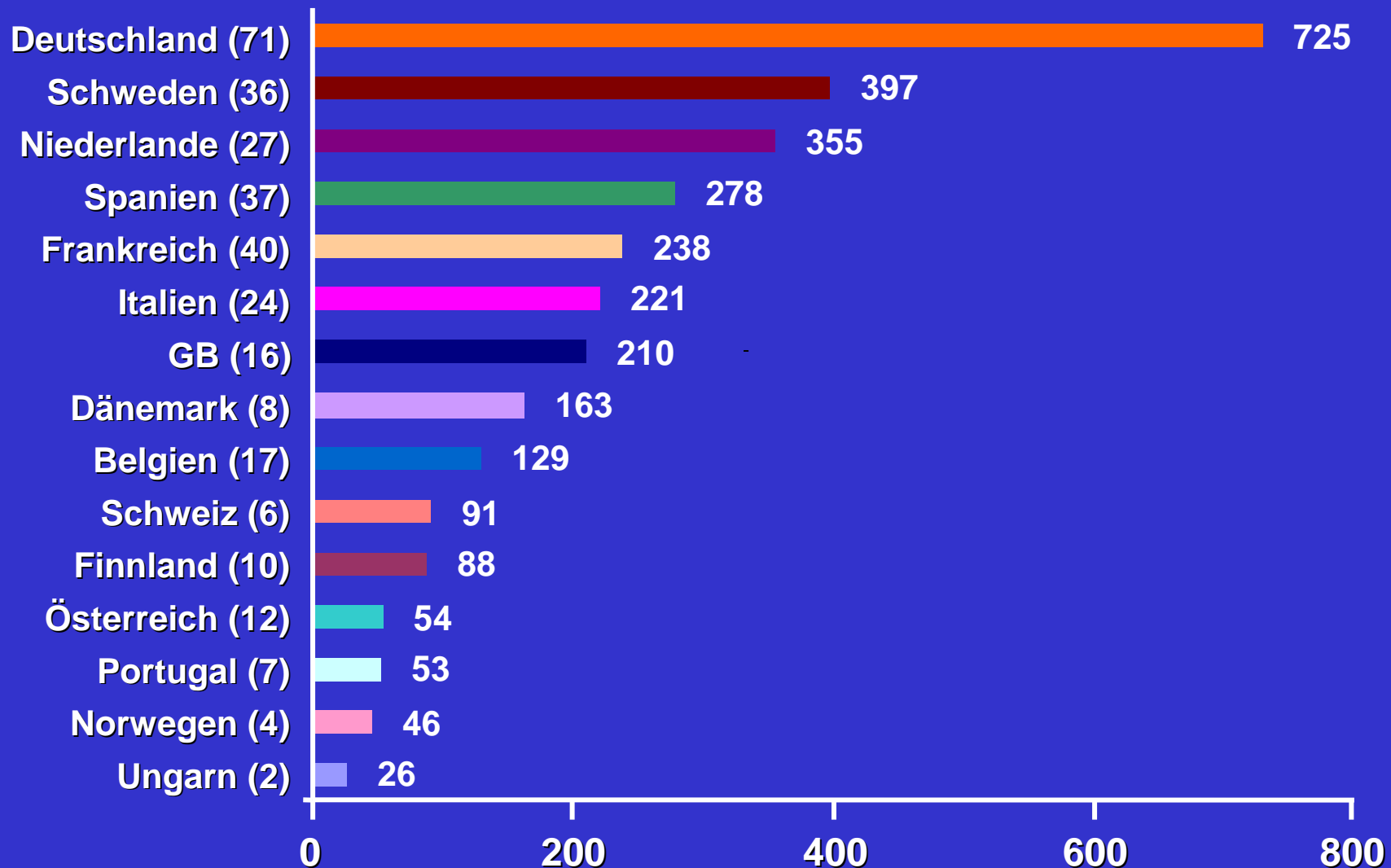
- Gesamt-Mortalität
- Kombiniertes Risiko von Tod oder Hospitalisierung (alle Ursachen)

# Design

---



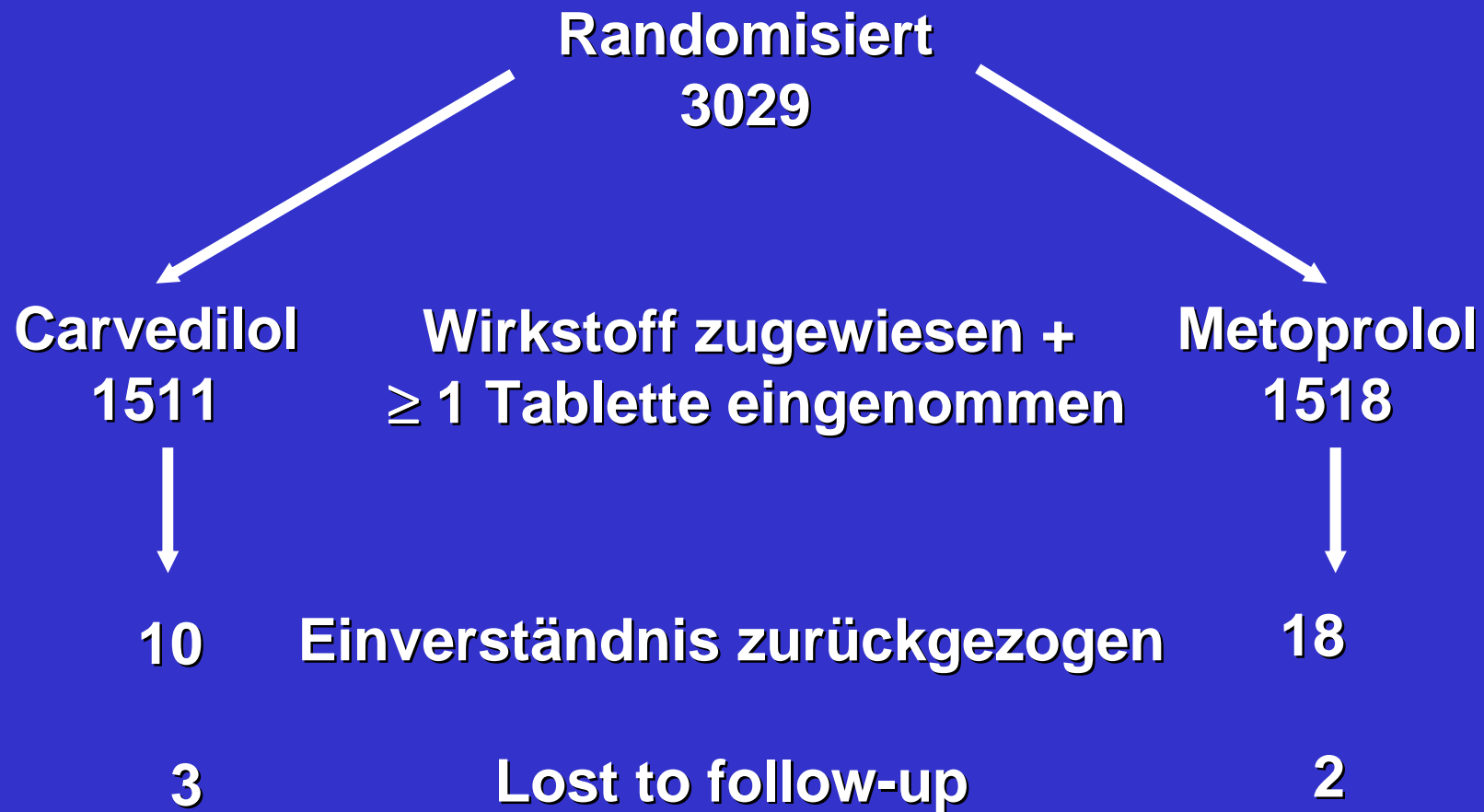
# Rekrutierung nach Ländern (Zentren)





# Patienten-Flow-Chart

---



# Baseline Charakteristika

	<b>Carvedilol (n=1511)</b>	<b>Metoprolol (n=1518)</b>
<b>Mittleres Alter (Jahre, SD)</b>	<b>61.6/11.3</b>	<b>62.3/11.4</b>
<b>Männlich (%)</b>	<b>79.4</b>	<b>80.2</b>
<b>Ischäm. Herzerkrankung (%)</b>	<b>52</b>	<b>54</b>
<b>Monate CHF (Mittel, Median)</b>	<b>42.6/22</b>	<b>42.2/20</b>
<b>Herzfrequenz (Schläge/Min.)</b>	<b>81</b>	<b>81</b>
<b>Systolischer RR (mm Hg)</b>	<b>126</b>	<b>126</b>
<b>Diastolischer RR (mm Hg)</b>	<b>77</b>	<b>77</b>
<b>NYHA Klasse (%) II/III/IV</b>	<b>48/48/3</b>	<b>49/47/4</b>
<b>Vorhofflimmern/-flattern (%)</b>	<b>20.5</b>	<b>19.2</b>
<b>Diabetes</b>	<b>23.8</b>	<b>24.4</b>

# Begleitende Ursachen der Herzinsuffizienz

	COMET N = 3,029
IHD* / Myokardinfarkt	53% / 41%
Dilatative Kardiomyopathie**	27%
Hypertonie	36%
frühere Herzklappenchirurgie	2%
Diabetes	24%
Vorhofflimmern	20%

\* Ischämische Herzerkrankung

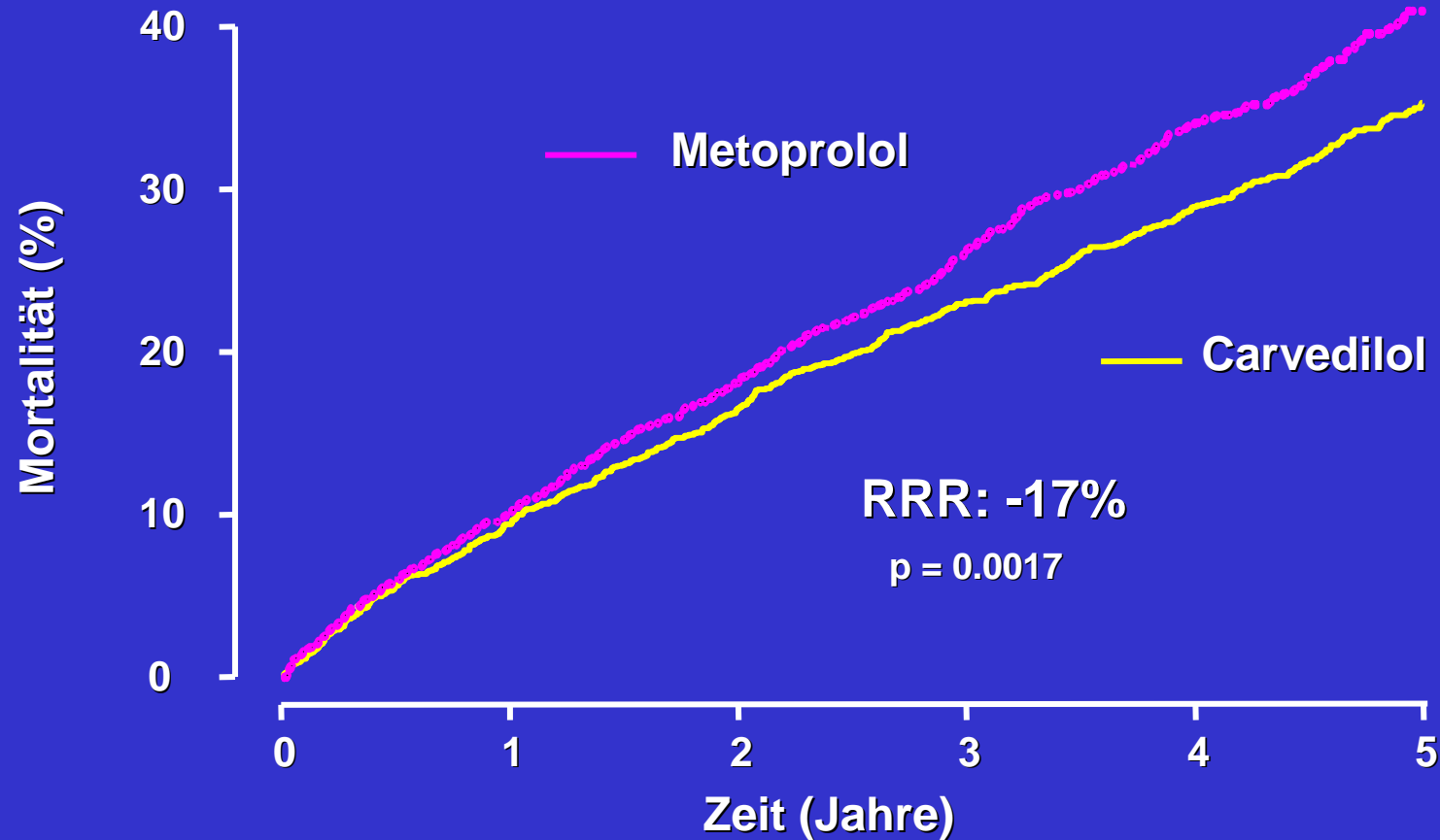
\*\* als alleinige Diagnose

# Begleitende Therapie

---

	COMET	MERIT-HF
Diuretika	99%	90%
ACE-Hemmer	91%	90%
AT-1-Blocker	7%	7%
Spironolacton	11%	8%
Digoxin	59%	64%
Aspirin	37%	46%
Warfarin	46%	NA

# Primärer Endpunkt Mortalität



# Primäre Endpunkte

---

<b>Primäre Endpunkte</b>	<b>Carvedilol</b>	<b>Metoprolol</b>	<b>Hazard Ratio</b>	<b>95% CI</b>	<b>P</b>
<b>Mortalität</b>	<b>512/1511 33.9%</b>	<b>600/1518 39.5%</b>	<b>0.828</b>	<b>0.736, 0.932</b>	<b>0.0017</b>
<b>Annualisierte Mortalität</b>	<b>8.3</b>	<b>10.0</b>			
<b>Mortalität oder Hosp. (alle Ursachen)</b>	<b>1116/1511 73.9%</b>	<b>1160/1518 76.4%</b>	<b>0.937</b>	<b>0.863, 1.018</b>	<b>0.1222</b>

# Dosierung

---

	<b>Tages-Ziel-Dosierung</b> (gegeben in 2 Einzeldosen)	<b>Mittlere Dosierung</b>
<b>Carvedilol</b>	<b>50 mg</b>	<b>42 mg</b>
<b>Metoprolol</b>	<b>100 mg</b>	<b>85 mg</b>

# Ereignisse, die mit der Betablockade in Zusammenhang gebracht werden

	<b>Carvedilol</b>	<b>Metoprolol</b>
<b>n</b>	<b>1511</b>	<b>1518</b>
<b>Bradykardie als UE</b>	<b>9.5%</b>	<b>8.9%</b>
<b>Bradykardie als schweres UE</b>	<b>2.6%</b>	<b>2.6%</b>
<b>Hypotonie als UE</b>	<b>14.2%</b>	<b>10.5%</b>
<b>Hypotonie als schweres UE</b>	<b>3.2%</b>	<b>1.9%</b>



# 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

<b>Medikament</b>	<b>NYHA I</b>	<b>NYHA II</b>	<b>NYHA III</b>	<b>NYHA IV</b>
<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**

# Daten, Zeitplan und Follow-up

**Erster Patient rekrutiert: 1. Dezember 1996**

**Letzter Patient rekrutiert : 15. Januar 1999**

**Total rekrutiert: 3029**

**Carvedilol: 1511**

**Metoprolol: 1518**

**Minimum Follow-up (Monate): 47**

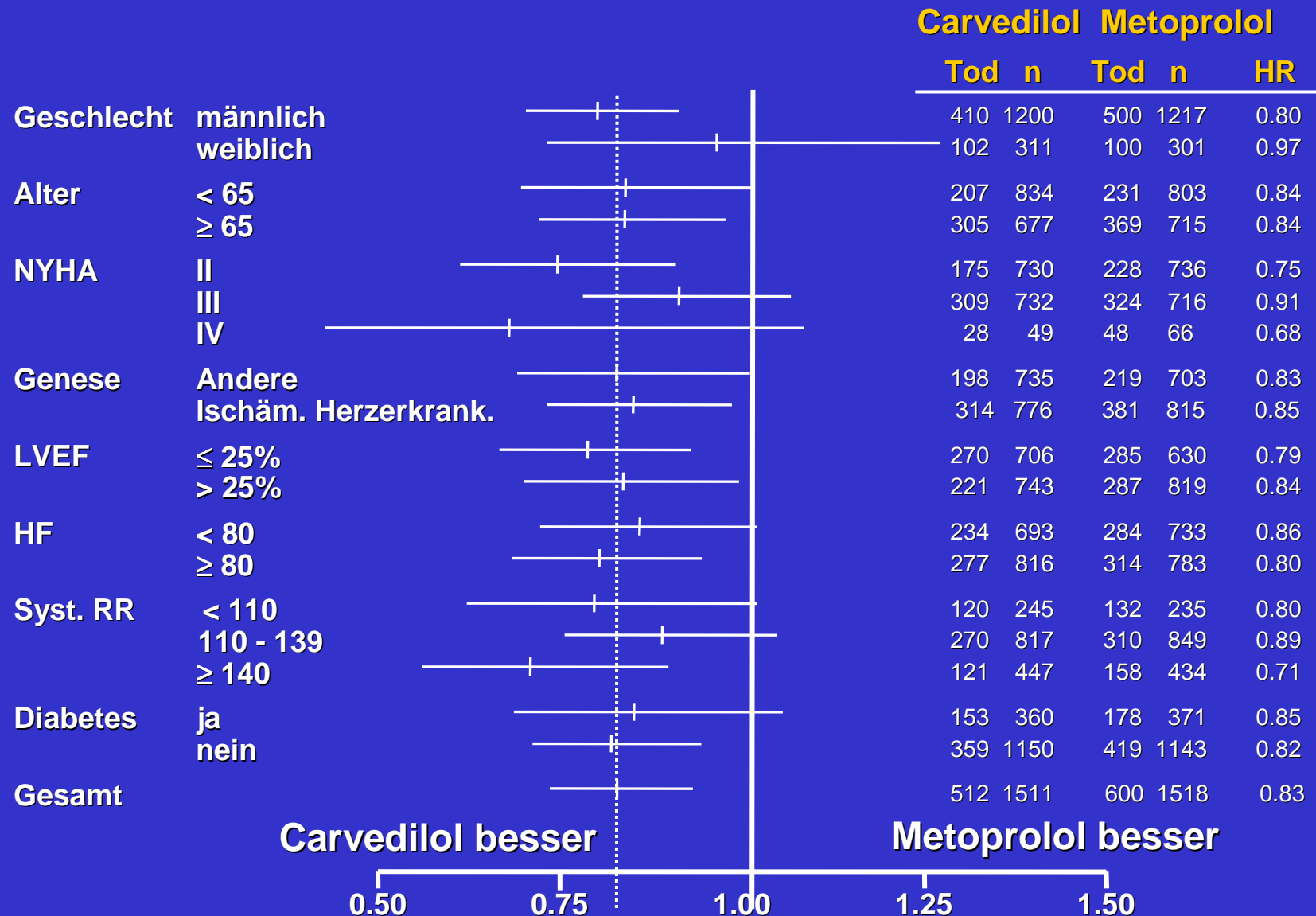
**Maximum Follow-up (Monate): 71**

**Mittleres Follow-up (Monate): 57.9**

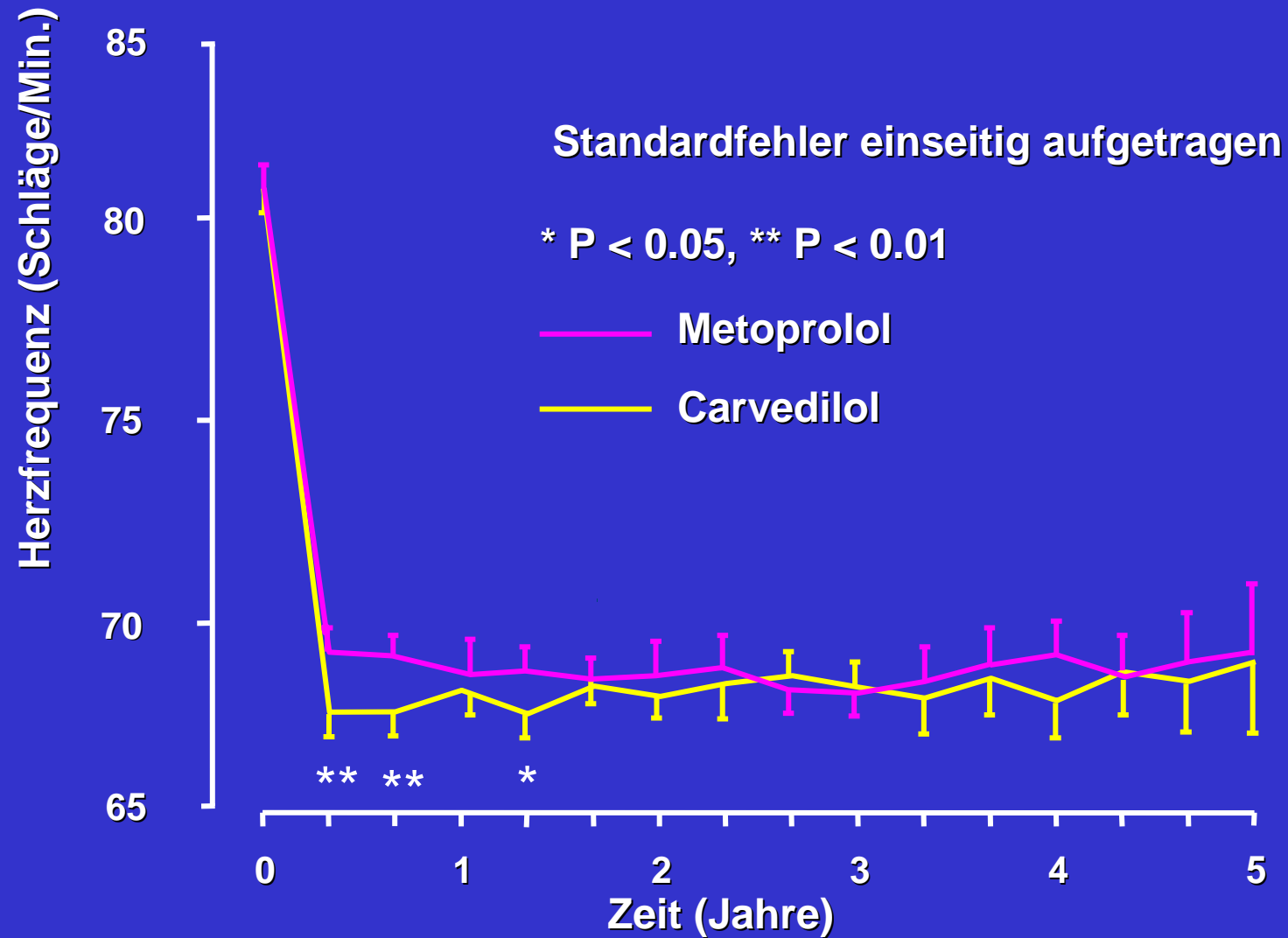
**Patienten-Beobachtungs-Monate: 175.447 (=14.621 Jahre)**

**Todesfälle bis 15. November 2002: 1112**

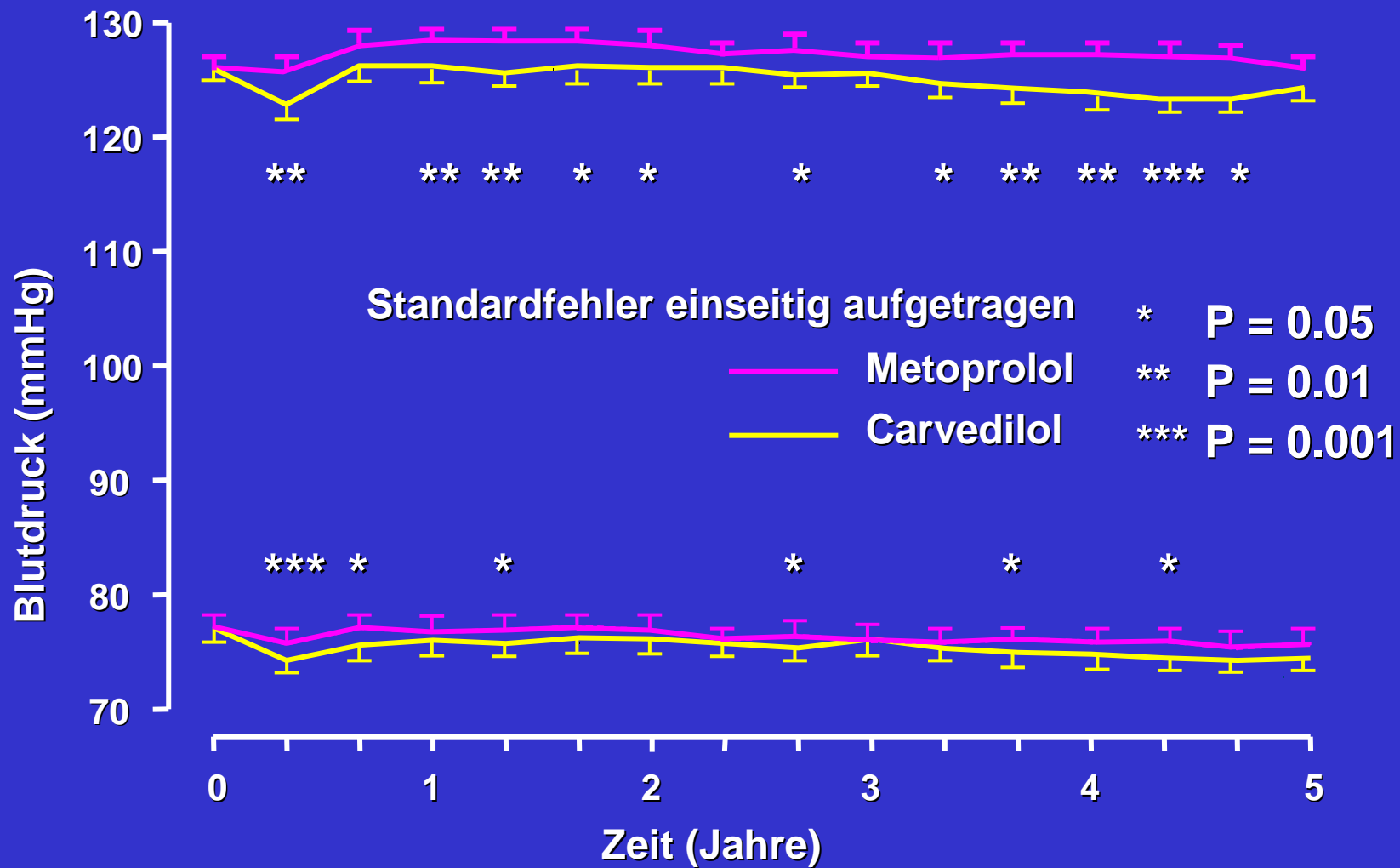
# Mortalität in den Subgruppen



# Herzfrequenz



# Blutdruck



# Unerwünschte Ereignisse (UE) und Studienabbrüche

	<b>Carvedilol</b>	<b>Metoprolol</b>
<b>n</b>	<b>1511</b>	<b>1518</b>
<b>Pat. mit mind. 1 UE</b>	<b>93.6%</b>	<b>95.8%</b>
<b>Pat. mit mind. 1 kardiovaskulären UE</b>	<b>73.9%</b>	<b>75.8%</b>
<b>Pat. mit mind. 1 schweren UE</b>	<b>75%</b>	<b>77.4%</b>
<b>Pat. mit mind. 1 schweren kardiovaskulären UE</b>	<b>55.1%</b>	<b>57.4%</b>
<b>Studienabbrüche (alle Ursachen)</b>	<b>762</b>	<b>827</b>
<b>Studienabbrüche (ohne Todesfälle)</b>	<b>481</b>	<b>483</b>