

### Keine Komplikationen beobachtet

Da es sich um eine „First-in-man“-Studie handelte, ging es im primären Endpunkt um die Sicherheit des Systems. Sekundär wurde die Effektivität untersucht, also Diurese und Netto-Bilanz. Das System war im Mittel 25 Stunden im Einsatz. Komplikationen gab es keine, der Blutdruck blieb stabil, und auch im 30-Tage-Follow-up fanden sich keine Sicherheitssignale. Bei allen Patienten konnte der primäre Effektivitätspunkt erreicht werden: Der Netto-Flüssigkeitsverlust überschritt in keinem Fall das vom Arzt vorgegebene Limit.

### Gesteuerte diuretische Therapie war effektiver

In der Gesamtschau war die Diurese in den rund 24 Stunden, in denen das gesteuerte Flüssigkeitsmanagement angeschaltet war, deutlich effektiver. Die Patienten verloren im Mittel 6284 +/- 2679 ml, gegenüber 1966 +/- 1057 ml in den 24 Stunden vorher und 2053 +/- 888 ml in den 24 Stunden danach. Dies war sowohl für die moderate Diurese in der TARGET-1 Studie als auch für die forcierte Diurese in der TARGET-2 Studie signifikant.

Dabei unterschieden sich die Furosemid-Dosierungen in der TARGET-1 Studie während der gesteuerten Phasen nicht von jenen vorher und nachher. In der TARGET 2-Studie war das anders: Hier lag die Furosemid-Gesamtdosis im gesteuerten Fenster signifikant höher – im Mittel 262 mg/24 h, gegenüber rund 80 mg in den 24 Stunden davor und danach. Die Ärzte, so die Studienautoren um Dr. Piotr Ponikowski von der Kardiologie der Universität Wroclaw, wurden wegen der Absicherung durch das reinfundierende System also etwas mutiger.

### Nierenschädigung durch Überdiurese scheint vermeidbar zu sein

Dies hatte keinen negativen Einfluss auf die Nieren. Der Kreatininwert sank während der technischen Unterstützung im Mittel von 1,45 mg/dl auf 1,26 mg/dl ( $p < 0,001$ ). Der mittlere Natriumverlust pro Stunden lag bei knapp 10 mmol. Insgesamt sprächen die Ergebnisse der TARGET-1/-2 Studien dafür, dass sich durch die technische Unterstützung eine Überdiurese und damit eine Gefährdung insbesondere der Nieren vermeiden lasse und gleichzeitig zumindest bei einigen Patienten eine effektivere Diurese erreicht werde. Dies müsse allerdings noch in größeren Studien bestätigt werden, so die Studienautoren.

### Wissenschaftliche Leitung



### Fadi Al Abdullah, MD

#### Chefarzt des

Kardiologischen Zentrums

#### Facharzt für

Innere Medizin, Kardiologie,  
Spezielle Rhythmologie,  
Interventionelle Kardiologie,  
Hypertensiologie-DHL

### Liebe Kolleginnen und Kollegen,

mit diesem **Newsletter Kardiologie** erhalten Sie aktuelle wissenschaftliche Ergebnisse und Diskussionen rund um neue Studien kompakt zusammen gefasst.

Gerade aufgrund der Vielzahl der heute verfügbaren Informationsquellen erscheint es wichtig einen kurzen Blick auf die Originaldaten zu werfen und eine unabhängige Interpretation vorzunehmen.

Anbei die Zusammenfassung.

### Kardiologisches Zentrum



CHRISTLICHES KRANKENHAUS  
QUAKENBRÜCK



ST. ANNA KLINIK  
LÖNNINGEN

# Newsletter Kardiologie



Ausgabe: Juli 2019

#### \* Stabile Herzinsuffizienz:

*Lässt sich die Therapie durch Absetzen von Diuretika vereinfachen?*

#### \* Akute Herzinsuffizienz und Lungenödem

*Automatisches Flüssigkeitsmanagement funktioniert*

**ReBIC-Studie: Stabile Herzinsuffizienz: Lässt sich die Therapie durch Absetzen von Diuretika vereinfachen?**

Autor: Peter Overbeck

Kann die medikamentöse Therapie bei stabil eingestellten Patienten mit Herzinsuffizienz vereinfacht werden, indem das Diuretikum abgesetzt wird? Nach den Ergebnissen einer beim Kongress Heart Failure 2019 vorgestellten randomisierten Studie scheint das möglich zu sein.

Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz müssen wegen dieser Erkrankung sowie häufig bestehenden Co-Morbiditäten zumeist viele Medikamente einnehmen. Da wäre es von Vorteil, wenn sich das komplexe Behandlungsregime durch Verzicht auf nicht zwingend benötigte Medikamente vereinfachen ließe.

Eine solche Möglichkeit deutet sich in der beim Kongress Heart Failure 2019 der European Society of Cardiology (ESC) in Athen in einer „Late-breaking Clinical Trial“-Sitzung vorgestellten ReBIC-Studie an. Ihre Ergebnisse sprechen dafür, dass bei klinisch stabiler Herzinsuffizienz unter Umständen ein Stopp der zur Symptomverbesserung verordneten Diuretika-Therapie erwogen werden kann, ohne dass dies klinische Verschlechterungen zur Folge hat.

**Furosemid-Therapie bei jedem zweiten Teilnehmer abgesetzt**

In die von einem brasilianischen Forschungsnetzwerk zur Herzinsuffizienz (ReBIC) an 11 Zentren in Brasilien durchgeführte Doppelblind-Studie hat eine Forschergruppe um Dr. Andréia Biolo von der University of Rio Grande do Sul in Porto Alegre insgesamt 188 Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz (NYHA I/II, linksventrikuläre Auswurfraction < 45%) ohne Stauungszeichen aufgenommen. Alle Teilnehmer hatten zuvor mindestens sechs Monaten lang eine niedrig dosierte Therapie mit Furosemid (40 - 80 mg pro Tag) erhalten, ohne dass in dieser Zeit eine wegen Herzinsuffizienz-Problemen erfolgte Klinikeinweisung notwendig gewesen war. Nach einer Zufallszuteilung (Randomisierung) wurde die Furosemid-Therapie entweder gestoppt (Interventionsgruppe) oder fortgesetzt (Kontrollgruppe).

**Kein Unterschied bezüglich Dyspnoe und Zusatz-Diuretika**

Maßgebliches Vergleichskriterium war zum einen der anhand einer visuellen Analogskala von den Patienten wiederholt beurteilte Schweregrad einer Dyspnoe. Hier gab es im Zeitraum von 90 Tagen nach Randomisierung keinen signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ( $p=0,94$ ). Verglichen wurde zum anderen der jeweilige Anteil an Patienten, die in diesem Beobachtungszeitraum ohne zusätzliche Furosemid-Gabe (additiv zur bestehenden Furosemid- oder Placebo-Therapie) auskamen. Auch bezüglich dieses Endpunktes war der Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Diuretika-Stopp nicht signifikant (75,3% vs. 83,9%,  $p=0,16$ ).

Bei den Veränderungen von kardialen Biomarkern (NTpro-BNP) oder Körpergewicht wurden ebenfalls keine relevanten Unterschiede festgestellt. Die Rate an klinischen Ereignissen (Tod, Klinikeinweisung wegen Herzinsuffizienz) war in beiden Gruppen mit jeweils 5,4% identisch. Allerdings ist die Studie aus statistischer Sicht zu klein, um zuverlässige Ergebnisse bezüglich des Risikos für entsprechende Ereignisse liefern zu können.

**Beobachtungsdauer war relativ kurz**

Die Ergebnisse zeigten, dass „Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz, die die Diuretika-Einnahme stoppen, nicht mehr Dyspnoe entwickeln als Patienten mit beibehaltener Therapie. Das Absetzen der Therapie hat auch zu keiner Zunahme von zusätzlichen Diuretika-Verordnungen geführt. Rund 20% der Patienten in beiden Gruppen haben –vermutlich zur Symptomverbesserung– eine On-Top-Therapie mit Diuretika benötigt“, wird Biolo in einer ESC- Pressemitteilung anlässlich der Studienpräsentation zitiert.

Allerdings ist dabei in Rechnung zu stellen, dass diese Ergebnisse bei ausgewählten, relativ jungen Patienten (Durchschnittsalter 59 Jahre) mit seit längerem stabiler Herzinsuffizienz erzielt wurden. Zudem war die Beobachtungsdauer relativ kurz und die statistische Power der Studie zu gering, um die Sicherheit der geprüften Strategie zuverlässig anhand klinischer Ereignisse beurteilen zu können.

**Andere Erfahrungen in der TRED-HF-Studie**

Die ReBIC-Ergebnisse stehen im Übrigen im Gegensatz zu denen der beim AHA-Kongress 2018 vorgestellten TRED-HF-Studie bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie. Auch in der randomisierten TRED-HF-Studie ging es um die Frage, ob bei Patienten, die bezüglich Symptome und Herzfunktion auf die Therapie gut angesprochen hatten, auf einen Teil der Medikamente verzichtet werden kann. Anders als in der ReBIC-Studie standen dabei aber nicht ausschließlich Diuretika im Fokus.

Im Unterschied zu ReBIC hatte das in strukturierter stufenweiser Form vorgenommene Absetzen von Medikamenten in TRED-HF bei vielen Patienten eine klinische Verschlechterung zur Folge. Die Studienautoren schlossen daraus, dass ein gutes Ansprechen auf die medikamentöse Therapie zumindest bei dilatativer Kardiomyopathie nur einer „Remission“ gleichkommt und eine Verschlimmerung der Pharmakotherapie hier rasch Probleme heraufbeschwört.

**Akute Herzinsuffizienz: Automatisches Flüssigkeitsmanagement funktioniert in Pilotstudie**

Autor: Philipp Grätzel

Die Diuretikatherapie bei der akuten Herzinsuffizienz ist schwer zu steuern. Die nicht randomisierten TARGET 1/2-Studien fanden jetzt erste Hinweise darauf, dass eine technisch gesteuerte Diurese die Rekompensation beschleunigen und die Nieren schonen könnte. Patienten mit akuten Symptomen bei Flüssigkeitseinlagerung infolge einer dekompensierten Herzinsuffizienz sollten einerseits schnell rekompensiert werden. Andererseits besteht bei Überdiurese die Gefahr, dass das intravasale Volumen zu stark verringert wird bzw. der Extrazellulärraum mit dem „Auffüllen“ des Intravasalraums nicht nachkommt. Das kann unter anderem die Nieren in Mitleidenschaft ziehen. Gleichzeitig verringert sich die Wirksamkeit applizierter Diuretika, da diese vom Herzzeitvolumen und von der Nierendurchblutung abhängt.

Lässt sich die diuretische Therapie bei akuter Herzinsuffizienz optimieren? Das versucht die gesteuerte diuretische Therapie, ein medizintechnisches Verfahren zum Flüssigkeitsmanagement, das die Urinmenge kontinuierlich misst und parallel dazu Flüssigkeit reinfundiert, sofern eine vom Arzt anfangs gesetzte Zielgröße für den Flüssigkeitsverlust überschritten wird. Soll ein Patient also beispielsweise mit 100 ml pro Stunde negativ bilanziert werden, würde das System „nachfüllen“, wenn der Patient mehr als das verliert.

**Pilotstudie bei 19 Patienten**

Beim ESC-Kongress Heart Failure 2019 in Athen wurden jetzt die Ergebnisse der Pilotstudien TARGET-1/-2 vorgestellt, in denen ein solches System bei insgesamt 19 Patienten, davon 18 Männer, zum Einsatz kam. Es handelte sich um das Reprieve System von Reprieve Cardiovascular, einem Schwesterunternehmen von Renal Guard, das das ähnlich funktionierende, in Studien bisher nur mäßig überzeugende Renal Guard System für eine Prävention von Kontrastmittelneuropathie vertreibt.

In den TARGET-1/-2 Studien wurden Patienten mit akuter, dekompensierter Herzinsuffizienz zunächst 24 Stunden lang konventionell mit Diuretika behandelt. Danach wurde das gesteuerte Flüssigkeitsmanagement begonnen, wobei als Substitutionsflüssigkeit 0,9% NaCl-Lösung zum Einsatz kam. Bei den ersten zehn Patienten wurde zunächst 40 ml Furosemid i.v. gegeben, eine Stunde lang mit einer Bilanz von +/- 0 ml Flüssigkeit ersetzt und dann eine Flüssigkeitsbilanz von - 100 ml/h festgesetzt. Bei den neun weiteren Patienten lief es ähnlich, mit dem Unterschied, dass es zusätzlich ein ZVK-Monitoring gab und dass nur noch jene Patienten an der Studie teilnehmen konnten, die in den ersten vier Stunden nach dem Furosemid-Bolus mindestens 200 ml ausgeschieden hatten. War das der Fall, startete das Flüssigkeitsmanagement mit einer Zielbilanz von - 200 ml/h. Was die applizierten Diuretikadosierungen anging, gab es kein Standardprotokoll. Begonnen wurde in der Regel mit 10 mg Furosemid pro Stunde.

**Referenz:**

<https://www.kardiologie.org/heart-failure-2019/> 03.06.2019 | Heart Failure 2019 | Nachrichten

<https://www.kardiologie.org/akute-herzinsuffizienz-und-lungenoedem/> 31.05.2019 | Akute Herzinsuffizienz und Lungenödem | Nachrichten