

## Bei Dilatativer Kardiomyopathie die Therapie der Herzinsuffizienz auch nach Besserung fortsetzen

Eine aktuell auf dem Jahreskongress der American Heart Association präsentierte und zeitgleich im Lancet publizierte Studie widmet sich der wichtigen, auch von betroffenen Patienten häufig gestellten Frage, ob die Therapie der Herzinsuffizienz abgesetzt werden kann, wenn es infolge der Behandlung zu einer weitgehenden oder vollständigen Besserung einer Dilatativen Kardiomyopathie (DCMP) gekommen ist (1). Da bislang keine ausreichende Evidenz vorliegt, geben auch Leitlinien dazu keine Empfehlungen. Das Problem ist klinisch relevant, da die DCMP nicht selten ist und häufig Patienten mittleren und jüngeren Alters betrifft, die meist gut auf eine Arzneimitteltherapie ansprechen.

Es handelt sich um eine nicht verblindete, randomisierte Pilotstudie (mit zusätzlichem Single-arm-cross-over-Design) unter Führung britischer Forscher des Royal Brompton Hospitals ohne Industriebeteiligung. Eingeschlossen wurden Patienten aus mehreren britischen Krankenhäusern mit nicht mehr symptomatischer DCMP unter bestehender Therapie (Schleifendiuretikum, Betablocker, ACE-Hemmer, AT-II-RB-Blocker oder Aldosteronantagonist oder in Kombination). Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) musste sich von 40% auf  $\geq 50\%$  gebessert und das mittels kardialer Magnetresonanztomographie (MRT; bei Kontraindikation: mittels 3-dimensionaler Echokardiographie) bestimmte linksventrikuläre enddiastolische Volumen (LVEDV; bezogen auf Körperoberfläche) normalisiert haben. Das N-terminale pro-B-Typ-natriuretische Peptid (NT-pBNP) musste unter 250 ng/l liegen. Die Patienten wurden 1:1 randomisiert für ein stufenweises Ausschleichen vs. ein Beibehalten der bestehenden Herzinsuffizienztherapie. Das Ausschleichen erfolgte über bis zu 16 Wochen unter engmaschiger Kontrolle (klinische und NT-pBNP-Kontrollen mindestens alle 4 Wochen) nach einem detailliert vorgegebenem Schema. Als letzte Arzneimittel wurden ACE-Hemmer oder AT-II-RB-Blocker abgesetzt. Nach 16 Wochen und nach 6 Monaten erfolgten MRT-Kontrollen. Weiterhin wurden ergometrische und lebensqualitätsbezogene Daten (KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) erhoben. Nach 6 Monaten erfolgte auch in der zweiten Gruppe ein Ausschleichen nach demselben Schema („single-arm-cross-over“). Primärer Endpunkt war ein DCMP-Rezidiv, definiert als Abfall der LVEF von 10% *und* auf 50%, ein LVEDV-Anstieg um  $> 10\%$  *und* über die obere Normgrenze, ein NT-pBNP-Anstieg auf das Zweifache *und*  $> 400$  ng/l oder erneute klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz. In diesem Fall wurde die Therapie der Herzinsuffizienz wieder aufgenommen.

Sekundäre Endpunkte waren ein kombinierter kardiovaskulärer Sicherheitsendpunkt (Tod, schwerwiegende Ereignisse oder Rehospitalisierungen aus kardiovaskulärer Ursache) sowie anhaltende atriale oder ventrikuläre Arrhythmien. Das Studiendesign wurde nicht nur unter Spezialisten für Herzinsuffizienz, sondern auch mit Patientenorganisationen abgestimmt. Allen

Studienteilnehmern stand ein eigener 24-Stunden-Telefonkontakt für Notfälle zur Verfügung.

**Ergebnisse:** Es wurden 51 Patienten randomisiert, 25 für Ausschleichen und 26 für Fortführung der Therapie. Das mittlere Alter betrug 55 Jahre, 66% waren Männer. Die mittlere LVEF lag bei 60% (bei DCMP-Erstdiagnose 25%). Die Zeit seit der DCMP-Erstdiagnose betrug im Mittel 4,9 Jahre und die Zeit seit Erreichen der Remission im Mittel 24 Monate. Die Genese der DCMP war wie folgt: 69% idiopathisch, 14% familiär, 18% sekundär (Alkohol, Schwangerschaft, Anthrazyklin, thyreotoxisch, Myokarditis). Eine Koronare Herzkrankheit war bei 67% angiographisch und bei 8% durch nicht invasive Verfahren ausgeschlossen, bei 16% (überwiegend 50-Jährige) aufgrund fehlender Risikofaktoren sehr unwahrscheinlich. Innerhalb von 6 Monaten kam es bei 11 der 25 Patienten nach Therapierückzug zu einem DCMP-Rezidiv nach o.g. Definition und bei keinem unter Fortführung der Therapie. Nach 6 Monaten wurde bei 25 der 26 Patienten mit initialer Therapiefortführung wie geplant die Therapie zurückgenommen. Auch in dieser Gruppe kam es bei 9 Patienten zu einem DCMP-Rezidiv. Von allen 50 Patienten, bei denen im Verlauf der Studie die Therapie ausgeschlichen wurde, erlitten also 20 (40%) ein DCMP-Rezidiv – die Hälfte davon erfüllte mehr als ein Endpunkt-Kriterium. Zudem nahmen 4 Patienten die Therapie aus anderen Gründen wieder auf (zweimal wegen Hypertonie, je einmal wegen Vorhofflimmerns bzw. nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardie). Es kam zu keinen Todesfällen und keinen schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen; drei Rehospitalisierungen gab es in der Gruppe mit Therapierückzug (wegen nicht kardialen Thoraxschmerz, Sepsis und einem elektiven Eingriff). Unter den weiteren sekundären Endpunkten wurden während des Ausschleichens ein signifikanter Anstieg von Herzfrequenz und diastolischem Blutdruck sowie ein signifikanter Abfall von LVEF und Lebensqualität (KCCQ) registriert. Nach Wiederaufnahme der Herzinsuffizienztherapie kam es zu einer Besserung der Symptome und Befunde. Prädiktoren für ein DCMP-Rezidiv waren höheres Alter, höhere NT-ProBNP-Werte und die Einnahme von  $\geq 2$  Arzneimitteln. Unter den 50 Patienten mit Ausschleichen waren 8 Patienten mit potenziell reversibler Ursache (Alkohol, Schwangerschaft, Anthrazyklin, thyreotoxisch, Myokarditis); von diesen kam es bei dreien zu einem DCMP-Rezidiv.

**Diskussion:** Die Autoren schließen aus ihren Ergebnissen, dass eine bei DCMP eingeleitete Therapie der Herzinsuffizienz unbefristet weitergeführt werden sollte, auch wenn die DCMP nach klinischen, bildgebenden und laborchemischen Kriterien „ausgeheilt“ erscheint. Möglicherweise wäre es bei längerer Nachbeobachtung zu weiteren DCMP-Rezidiven gekommen; allerdings traten diese bei den meisten Patienten früh auf, nämlich innerhalb von 8 Wochen nach dem Absetzen des letzten Arzneimittels. Weitere Studien müssen zeigen, ob es Prädiktoren gibt, die zwischen einer Remission und einer vollständigen Ausheilung einer DCMP differenzieren lassen. Dann könnten verlässlich Subgruppen definiert werden, bei denen ein Ausschleichen oder eine Reduktion der Herzinsuffizienztherapie bei/nach DCMP sicher möglich ist. Neben klinischen und echokardiographischen Routineparametern werden dafür möglicherweise objektive und reproduzierbare bildgebende Verfahren (MRT), Biomarker und genetische Tests zunehmend eine Rolle spielen. Die pathogenetische Heterogenität DCMP ist dabei eine Schwierigkeit. Die bislang vorliegenden Ergebnisse dürfen nicht auf Patienten mit ischämischen, hypertensiven oder valvulären Kardiomyopathien übertragen werden.

**Fazit:** In einer kleinen, aber sorgfältig durchgeführten, nicht verblindeten Pilotstudie an Patienten mit Dilatativer Kardiomyopathie, die sich unter Therapie der Herzinsuffizienz nach klinischen, bildgebenden und laborchemischen Kriterien in Remission befanden, kam es nach Ausschleichen der Therapie in den ersten 6 Monaten bei 40% zu einem Rezidiv, das jedoch nach erneuter Therapie der Herzinsuffizienz reversibel war. Wenn ein Patient versuchen möchte, die Therapie abzusetzen, muss die Herzfunktion sorgfältig kontrolliert werden.

## **Literatur**

1. Halliday, B.P., et al. (TRED-HF = A pilot feasibility study in recovered **H**eart **F**ailure): Lancet 2019, **393**, 61. [Link zur Quelle](#)