

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V05210405

Rationel anvendelse af diuretika til behandling af kronisk hjertesvigt med akut forværring

Abdullahi Ahmed Mohamed¹, Tayfun Basaran², Mikael Kjær Poulsen³, Lisbeth Antonsen³ & Jacob Eifer Møller^{4, 5}

1) Hjertemedicinsk Afdeling, Sygehus Lillebælt – Kolding, 2) Akutafdeling, Slagelse Sygehus, 3) Hjertemedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital, 4) Hjertemedicinsk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 5) Klinisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet

Ugeskr Læger 2021;183:V05210405

HOVEDBUDSKABER

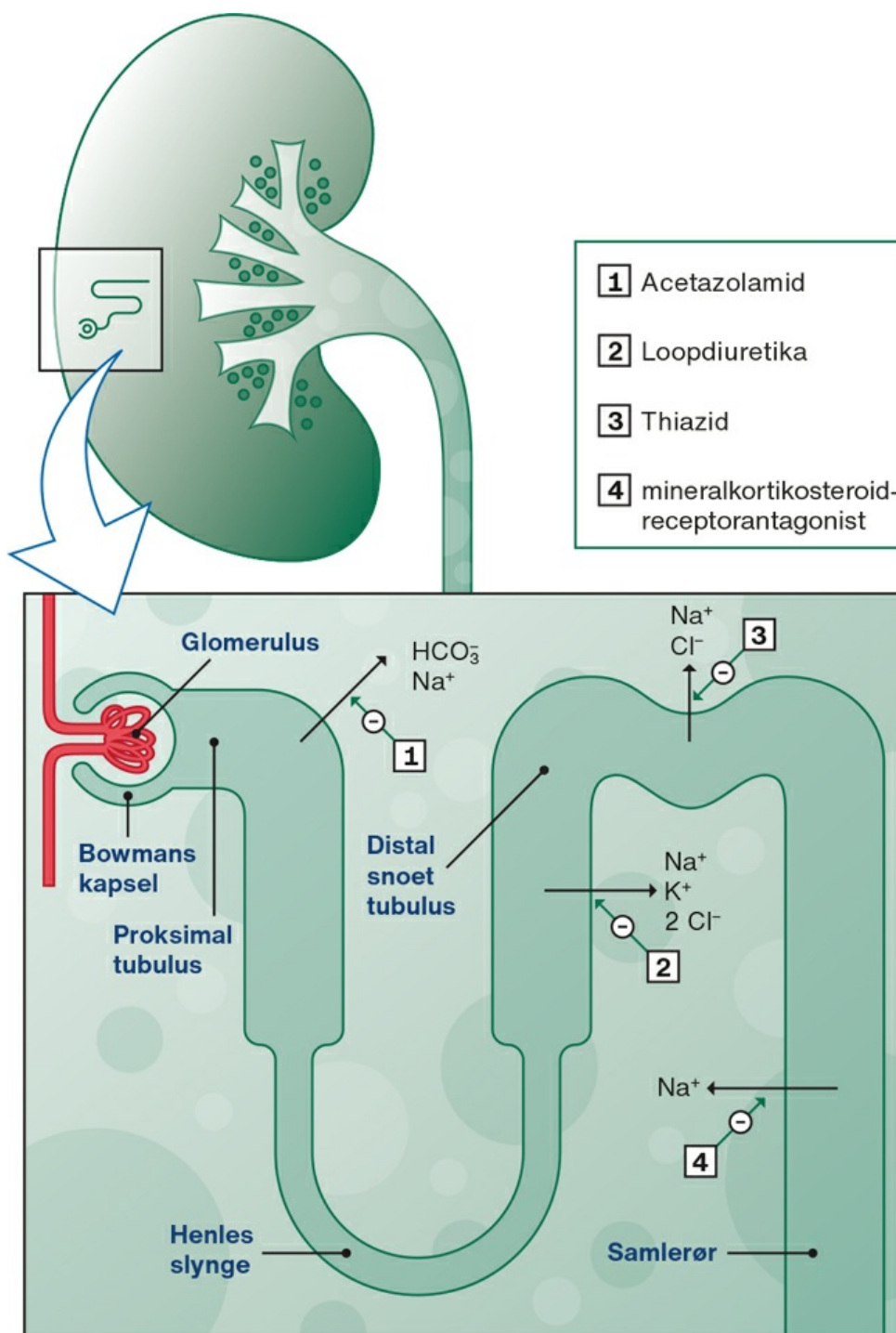
- Intravenøst givet loopdiuretikum er førstevalg i behandlingen af akut forværring hos patienter med kronisk hjertesvigt.
- Måling af urinnatriumkoncentration kan bidrage til at guide anvendelsen af diuretika.
- Ved diuretikaresistens kan der kombineres med andre typer diuretika.

Det anslås, at akut hjertesvigt årligt medfører ca. 8.000 akutte indlæggelser i Danmark. Akut hjertesvigt kan inddeles i flere undergrupper, hvoraf den hyppigste er kronisk hjertesvigt med akut forværring hos patienter med nedsat venstre ventrikelfunktion (LVEF \leq 40%) [1]. Disse patienter benævnes som havende hjertesvigt med reduceret venstre ventrikel-funktion (HFrEF). Patienterne med HFrEF er ofte akut påvirkede med symptomer og objektive tegn på overhydrering [2]. Selv om loopdiuretika længe har været hjørnestenen i behandlingen af disse patienter, er der fortsat sparsom evidens, som kan guide anvendelsen. Patienter, der fortsat er inkompenserede ved udskrivelse har en øget mortalitet og risiko for genindlæggelse som tegn på manglende behandlingseffekt [3].

Formålet med denne artikel er at opsummere den nyeste viden om rationel og effektiv anvendelse af diuretika til afvanding af patienter, som har HFrEF og er klinisk inkompenserede, men har bevaret organperfusion.

PATOFYSIOLOGI

Patienter, som har HFrEF med akut hjertesvigt, vil ofte have nedsat kardial minutvolumen (CO) men dette er ikke obligat. Derimod vil overhydreringen være forbundet med forhøjet centralt venøst tryk (CVP) og/eller tryk i lungekapillærer (PCW). Det forhøjede CVP fører til nedsat perfusionstryk i nyrerne og dermed reduktion i den renale perfusion, som yderligere reduceres ved lavt middelblodtryk. Nedsat renal perfusion vil medføre en kompensatorisk aktivering af det neurohormonale system, der omfatter det sympatiske nervesystem og renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Disse systemer vil via flere mekanismer øge vand- og saltretentionen og den perifere modstand i et forsøg på at opretholde CO. Konsekvensen vil være symptomer og objektive tegn på overhydrering [4].



LOOPDIURETIKUM OG VALG AF INITIAL DOSIS

Intravenøst (i.v.) givet loopdiuretika er førstevalg til den overhydrerede patient med HFrEF, da der ved peroralt indtag kan være en stor variation i biotilgængeligheden af de forskellige loopdiuretika (særligt furosemid), og absorptionen i tarmen kan være nedsat pga. tarmødem.

Dosis og administrationsform af furosemid er undersøgt i et prospektivt, dobbeltblindet, randomiseret kontrolleret studie (RCT) (DOSE-studiet), som inkluderede 308 patienter med kronisk hjertesvigt (gennemsnitlig LVEF = 35%) i fast diuretikabehandling med akut forværring. I studiet sammenlignede man højdosis- og

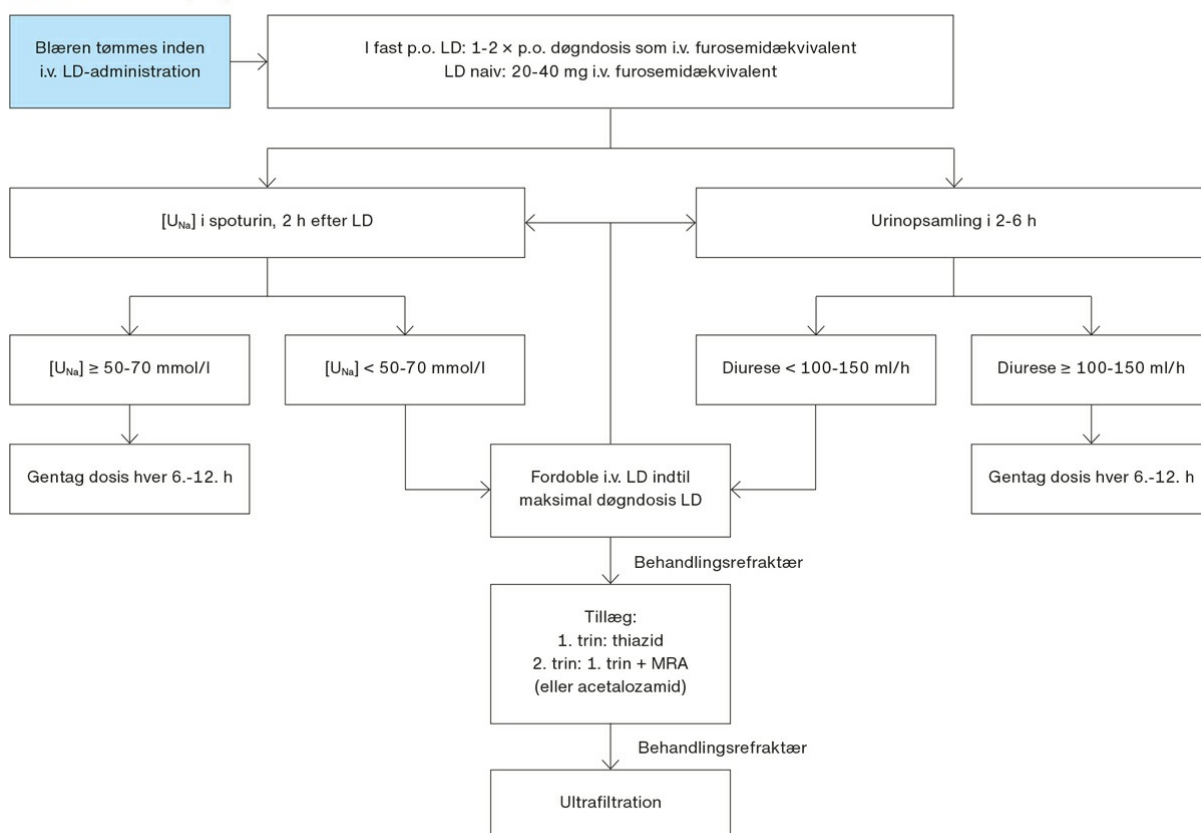
lavdosisdiuretika samt bolusbehandling med kontinuert infusionsbehandling i et 2 × 2-design. Højdosigruppen fik i.v. givet furosemid i doser på 2,5 gange deres totale faste perorale døgndosis med 12 timers mellemrum i tre døgn. Lavdosigruppen fik kun svarende til deres totale perorale døgndosis. Studiets primære endepunkt var symptomforbedring, og studiets resultat var neutralt, om end der var en tendens ($p = 0,06$) mod bedre subjektiv effekt i højdosigruppen, som også opnåede et større væske- og vægttab [5].

På baggrund af dette studie anbefaler European Society of Cardiology (ESC), at den initiale dosis i.v. givet loopdiuretikum til patienter i fast peroral behandling bør være 1-2 gange den totale perorale døgndosis som furosemidækvivalent (Tabel 1). Hos patienter, som ikke er i fast peroral loopdiuretikabehandling anbefales 20-40 mg i.v. givet furosemid ækvivalent som initial dosis [6]. Dog skal højere dosis overvejes hos patienter med præeksisterende nedsat nyrefunktion. Da effekten af loopdiuretika er negligabel efter 6-8 timer, bør dosis gentages 2-4 gange dagligt indtil euvolæmi er opnået (Figur 1).

TABEL 1 Konvertering fra peroralt (p.o.) til intravenøst (i.v.) administrerede loopdiuretika. Værdierne er angivet i mg.

| P.o. furosemid | P.o./i.v. bumetanid | I.v. furosemid |
|----------------|---------------------|----------------|
| 40 | 1 | 20 |
| 80 | 2 | 40 |
| 120 | 3 | 60 |
| 160 | 4 | 80 |
| 200 | 5 | 100 |
| 240 | 6 | 120 |

FIGUR 1 Behandlingsalgoritme.



i.v. = intravenøst; LD = loopdiuretika; MRA = mineralcortikosteroidreceptorantagonist; p.o. = peroralt; U_{Na} = urinnatrium.

DIURETISK RESPONS

Evaluering af diuretisk respons

Dårlig behandlingsrespons på diuretika er et hyppigt forekommende klinisk problem hos kroniske hjertesvigtspatienter med overhydrering. Årsagen er multifaktoriel, og tidlig identifikation af patienter med suboptimal respons er vigtig (Tabel 2). Traditionelt vurderes behandlingsrespons på baggrund af daglige vægtmålinger og registrering af væskebalancen. I flere studier har man imidlertid påvist en dårlig sammenhæng mellem vægt og væsketab [7]. Derimod er der påvist en stærk korrelation mellem natriumudskillelse og urinvolumen [8].

TABEL 2 Mulige årsager til diuretikaresistens.

| |
|---|
| Utilstrækkelig diuretikadosis |
| Højt saltindtag |
| Medicin: NSAID, kortikosteroid m.m. |
| Nedsat RBF pga. nedsat CO og højt CVP |
| Kronisk nyreinsufficiens |
| Hypotension |
| Distal nefrogen hypertrofi |
| Postdiuretisk natriumretention/neurohormonal aktivering |
| Svær proteinuri |
| Hypoalbuminæmi |
| Øget intraabdominalt tryk pga. ascites |

CO = kardial minutvolumen; CVP = centralt venøst tryk; NSAID = nonsteroidale antiinflammatoriske midler; RBF = renal blodgennemstrømning.

Flere studier har vist, at en lav urinnatriumkoncentration ($[U_{Na}] < 50-60$ mmol/l i spoturin, målt allerede to timer efter loopdiuretikaadministration, er associeret med lavere urinvolumen, mindre vægttab, forværring i nyrefunktionen, stigning i N-terminal-pro-brain natriuretisk peptidniveauet samt længere indlæggelsesvarighed end en $[U_{Na}] \geq 50-60$ mmol/l [8-12]. Lav natriurese ses hyppigere hos kvinder end hos mænd samt hos personer med præeksisterende nedsat nyrefunktion og ved behandling med fast peroralt givet loopdiuretika forud for indlæggelsen [8].

I et nyere position paper fra ESC defineres $[U_{Na}] < 50-70$ mmol/l, to timer efter loopdiuretikaadministration som en nedsat diuretisk respons [13]. I et nyligt publiceret studie havde 35% af patienterne med HFrEF nedsat respons ud fra måling af $[U_{Na}]$ [12].

Da urinen typisk bliver mere hypoton de efterfølgende dage ved fortsat behandling med loopdiuretikum, og eftersom studierne hidtil bygger på $[U_{Na}]$ målt inden for de første 24 timer, er det afgørende, at vurderingen af det diuretiske respons på baggrund af $[U_{Na}]$ gøres inden for det første døgn, efter administrationen af i.v.-givet loopdiuretikum er påbegyndt [8].

Da det kan være logistisk krævende og tidskrævende at bestemme $[U_{Na}]$, kan måling af diuresen være et godt alternativ som markør for responset, eftersom der er en god korrelation mellem natriurese og diurese. En diurese > 200 ml i de første to timer, $\geq 100-150$ ml/time i de første seks timer eller 3 l i det første døgn efter at loopdiuretika er administreret i.v. er ligeledes alle tegn på et godt diuretisk respons (Figur 1). Dog bygger algoritmen, der henvises til i figuren udelukkende på observationelle studier samt konsensus blandt eksperter.

Udskillelse af natrium som prognostisk markør

I flere studier har man kunnet påvise, at nedsat natriurese inden for de første 24-48 timer efter i.v.-givet loopdiuretikabehandling er associeret med øget mortalitet, øget risiko for inkomensation ved udskrivelsen og reindlæggelse [8, 10, 14, 15]. Samme association er ikke påvist for væggtab og negativ væskebalance, og observationelle data tyder på, at den prognostiske betydning af nedsat natriurese også ses, på trods af at der er en negativ væskebalance [14]. Dette tydeliggør vigtigheden af natriurese.

DIURETIKARESISTENS

Der findes ikke en universel definition på diuretikaresistens. Generelt er der enighed om, at tilstanden er til stede, hvis der, på trods af en passende døgndosis diuretikum, fortsat er lav natriurese og diurese. Årsagen til diuretikaresistens er multifaktoriel (Tabel 2) om end ikke fuldstændig klarlagt [16].

Kompensatorisk øgning i den distale tubulære reabsorption, forårsaget af hypertrofi af tubulus cellerne i de distale tubuli, anses som den primære årsag til diuretikaresistens hos patienter, som er i fast diuretisk behandling [17]. Patofysiologisk er diuretikaresistens associeret med højt dagligt saltindtag, hyponatriæmi, hypokaliæmi og hypokloremisk metabolisk alkalose [18]. Endvidere har man i flere studier påvist, at patienter med lav natriurese har øget neurohormonel aktivitet, hvilket muligvis kan være et udtryk for mere fremskredent hjertesvigt eller sværere grad af inkomensation [10].

Der er ingen specifik behandling af diuretikaresistens. Mulige reversible årsager bør først afdækkes og behandles (Tabel 2).

Generelt anbefales det, at loopdiuretikum optitreres ved at fordoble dosis indtil patienten har opnået en optimal diuretisk respons. Dette fortsættes, indtil maksimal døgndosis er nået (Figur 1) [13]. Skift til kontinuerlig infusion mod fast dosering fire gange dagligt med loopdiuretikum synes ikke at have signifikant effekt [5].

Ved refraktær væskeretention til trods for maksimal døgndosis loopdiuretika, kan kombinationen med et andet diuretikum øge natriuresen. Et thiazid anbefales som førstevalg [13]. Dette er dog behæftet med øget risiko for svære elektrolyt- og syre-base-forstyrrelser.

Resultaterne af en række observationelle studier tyder på, at azetalozamid kan øge natriuresen, når det tillægges loopdiuretikum, da det hæmmer natriumreabsorptionen i de proksimale tubuli, hvor størstedelen af natriumreabsorptionen foregår [10]. Acetalozamid anvendes i dag ikke rutinemæssigt til afvanding af patienter med hjertesvigt, og derfor undersøges effekten af denne strategi i ADVOR-studiet (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03505788) i et randomiseret design. Studiet er planlagt til at inkludere mere end 500 patienter med akut hjertesvigt. Resultatet forventes i 2022.

Loopdiuretika kombineres ofte med en mineralkortikosteroidreceptorantagonist, hvilket undertiden øger natriuresen i den akutte fase, formentlig medieret ved at hæmme sekundær hyperaldosteronisme [19]. I et RCT med patienter med akut hjertesvigt var der ingen signifikant effekt på de kliniske endepunkter, når man sammenlignede lavdosis spironolacton (25 mg) og placebo med 100 mg spironolacton efter 96 timer. Da spironolacton er et prodrug, og da fuld effekt først indtræder efter 48-72 timer, kan dette muligvis forklare den manglende effekt [20].

I tilfælde af fortsat behandlingsrefraktær væskeretention er ultrafiltration sidste udvej. Ultrafiltration fjerner effektivt overskydende væske, men giver ingen mortalitetsgevinst eller reduceret genindlæggelse, men derimod ses en øget forekomst af komplikationer ved tidlig applikation før oliguri/anuri er indtrådt [21].

VURDERING AF EUVOLÆMI OG FORVÆRRING I NYREFUNKTION

Euvolæmi kan være vanskelig at definere. Afgørelsen bygger på en samlet klinisk vurdering på baggrund af symptomer samt kliniske og billeddiagnostiske fund (Tabel 3), da de enkelte fund har en lav sensitivitet og specificitet [22].

TABEL 3 Symptomer samt kliniske og billeddiagnostiske tegn på euvolæmi.

| | Euvolæmi |
|-------------------|---|
| Symptomer | Ingen ortopnø Ingen hviledyspnø |
| Klinisk | Ingen hepatomegali Ingen deklive ødemer JVP < 8 cm Negativ hepatojugulær refluks Stetoskopi af lunger uden bilaterale krepirationer |
| Biokemisk | BNP-niveau <100 pg/ml ^a NT-proBNP-niveau < 400 pg/ml ^a |
| Billeddiagnostisk | Røntgenundersøgelse af thorax uden tegn på stase FLUS uden pleural effusion og tegn til interstitielt syndrom ^b Ekkokardiografi med IVC-inspiratorisk kollaps > 50% og normal E/E'-ratio |

E = early diastolic filling velocity; E' = early diastolic mitral annular velocity; E/E'-ratio = ratio of tranmitral blood flow velocity to tissue Doppler velocity; FLUS = fokuseret lunge-UL-skanning; IVC = inferior vena cava; E/E'-ratio; JVP = jugulært venøst tryk; NT-proBNP = N-terminal pro B-type-natriuretisk peptid.

a) Forhøjede værdier kan dog også ses ved andre kardielle og nonkardielle lidelser, f.eks. lungemboli, sepsis, atrieflimren, nyreinsufficiens m.m.

b) ≥ 2 B-linjeartefakter pr. interkostalrum i en zone, til stede i ≥ 2 zoner på hver hemithorax.

Den 3.1.2022 er der foretaget to rettelser i artiklens Tabel 3.

Stigning i kreatininniveauet ses relativt hyppigt i forbindelse med aggressiv diuretisk terapi. Paradoksalt ses en bedre prognose hos de patienter, der udskrives velkompenserede, men som har udviklet forværring i nyrefunktionen (et fald i den estimerede glomerulære filtrationsrate 20% eller stigning i kreatininniveauet på 26,5 $\mu\text{mol/l}$). Prognosen er dog værst, hvis der ved udskrivelsen er både forværring i nyrefunktionen og tegn på inkompensation [23-25]. Den påvirkede nyrefunktion er oftest forbigående, og et nyere studie har vist, at stigningen i kreatininniveauet i forbindelse med aggressiv afvanding ikke er associeret med nyreskade [26]. Således skal en forværring i nyrefunktionen under afvanding ses i relation til den kliniske tilstand, hvor målet om fuld kompensation bør vægtes meget højt. Dog bør man fortsat være opmærksom på hastig og markant stigning i kreatininniveauet, især hvis diureserne samtidig aftager, da det kan være et tegn på akut nyresvigt.

DEVICE-GUIDED DIURETIKABEHANDLING

CardioMEMS er en implementerbar trådløs trykmåler til overvågning af trykket i lungekredsløbet, og den er indtil videre kun undersøgt hos patienter med svært hjertesvigt. CardioMEMS er det eneste device, der indtil videre har vist sig at reducere risikoen for indlæggelse eller død pga. akut forværring hos disse hjertesvigtspatienter. Årsagen til dette er, at stigning i pulmonaltrykket og dermed tidlige tegn på dekomensation kan detekteres, før patienten oplever symptomer, hvorved hjertesvigtmedicinen - herunder den diuretiske behandling - kan justeres for at forebygge akut indlæggelse pga. inkompensation [27, 28]. Det betyder, at man med trykmåleren kan guide optitreringen af den evidensbaserede hjertesvigtmedicin samt den

diuretiske behandling. CardioMEMS anbefales primært brugt til udvalgte patienter [6].

KONKLUSION

Anvendelse af diuretika er hjørnestenen i behandlingen af patienter med HFrEF med akut forværring. Formålet med behandlingen er, at patienterne opnår fuld kompensation. Tidlig vurdering af det diuretiske respons kan udføres ved at måle enten $[U_{Na}]$ eller diuresen i de første timer, efter at loopdiuretika er administreret. Som udgangspunkt bør loopdiuretika optitreres til maksimal døgndosis, før der tillægges en anden type diuretikum. Behandlingsalgoritmen i artiklen bygger udelukkende på observationelle studier samt konsensus blandt eksperter. Der er fortsat behov for studier, hvor man validerer denne algoritme eller undersøger andre mere effektive strategier.

Korrespondance *Abdullahi Ahmed Mohamed*. E-mail: abmoh06410@gmail.com

Antaget 16. september 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 6. december 2021

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V05210405

Rettelse: Den 3.1.2022 er der foretaget to rettelser i artiklens Tabel 3.

SUMMARY

Rational dosing of diuretics in the treatment of chronic heart failure with acute deterioration

Abdullahi Ahmed Mohamed, Tayfun Basaran, Mikael Kjær Poulsen, Lisbeth Antonsen & Jacob Eifer Møller

Ugeskr Læger 2021;183:V05210405

For decades, diuretics have been the cornerstone in the treatment of patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) presenting with congestion. However, evidence guiding the use of diuretics is generally lacking. Adequate dosing and evaluation of diuretic effect are important for treatment success. Measuring the concentration of sodium in urine in addition to urinary output has been suggested as a good marker to guide the use of diuretics. This review summarizes the current knowledge on the use of diuretics in patients with HFrEF presenting with congestion.

REFERENCER

1. Farmakis D, Parissis J, Lekakis J et al. Acute heart failure: epidemiology, risk factors, and prevention. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015;68:245-8.
2. Grand J, Møller JE, Boesgaard S et al. Akut hjertesvigt. *Ugeskr Laeger* 2020;182:V04200296.
3. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP et al. Acute heart failure congestion and perfusion status – impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC/EORP/HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1338-52.
4. Arrigo M, Jessup M, Mullens W et al. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:16.
5. Felker GM, Lee KL, Bull DA et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364:797-805.

6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599-3726.
7. Testani JM, Brisco MA, Kociol RD et al. Substantial Discrepancy between fluid and weight loss during acute decompensated heart failure treatment. *Am J Med* 2015;128:776-783.e4.
8. Damman K, Ter Maaten JM, Coster JE et al. Clinical importance of urinary sodium excretion in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1438-47.
9. Luk A, Groarke JD, Desai AS et al. First spot urine sodium after initial diuretic identifies patients at high risk for adverse outcome after heart failure hospitalization. *Am Heart J* 2018;203:95-100.
10. Verbrugge FH, Dupont MB, Bertrand P et al. Determinants and impact of the natriuretic response to diuretic therapy in heart failure with reduced ejection fraction and volume overload. *Acta Cardiol* 2015;70:265-73.
11. Cunningham JW, Sun J, Mc Causland FR et al. Lower urine sodium predicts longer length of stay in acute heart failure patients: insights from the ROSE AHF trial. *Clin Cardiol* 2020;43:43-9.
12. Galluzzo A, Frea S, Boretto P et al. Spot urinary sodium in acute decompensation of advanced heart failure and dilutional hyponatremia: insights from DRAIN trial. *Clin Res Cardiol* 2020;109:1251-9.
13. Mullens W, Damman K, Harjola VP et al. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology: diuretics in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2019;21:137–55.
14. Hodson DZ, Griffin M, Mahoney D et al. Natriuretic response is highly variable and associated with 6-month survival. *JACC Heart Fail* 2019;7:383-91.
15. Biegus J, Zymliski R, Sokolski M et al. Serial assessment of spot urine sodium predicts effectiveness of decongestion and outcome in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2019;21:624-33.
16. Ellison DH, Felker GM. Diuretic treatment in heart failure. *N Engl J Med* 2017;377:1964-75.
17. Rao VS, Planavsky N, Hanberg JS, et al. Compensatory Distal Reabsorption Drives Diuretic Resistance in Human Heart Failure. *JASN* 2017;28:3414–24.
18. Wilcox CS, Testani JM, Pitt B. Pathophysiology of diuretic resistance and its implications for the management of chronic heart failure. *Hypertension* 2020;76:1045-54.
19. van Vliet AndréA, Donker AJM, Nauta JJP et al. Spironolactone in congestive heart failure refractory to high-dose loop diuretic and low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol* 1993;71:A21-8.
20. Butler J, Anstrom KJ, Felker GM et al. Efficacy and safety of spironolactone in acute heart failure: the ATHENA-HF randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:950-8.
21. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2296-304.
22. Gheorghide M, Follath F, Ponikowski P et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail* 2010;12:423-33.
23. Testani JM, Chen J, McCauley BD, et al. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation* 2010;122:265-72.
24. Brisco MA, Zile MR, Hanberg JS et al. Relevance of changes in serum creatinine during a heart failure trial of decongestive strategies: insights from the DOSE trial. *J Card Fail* 2016;22:753-60.
25. Metra M, Davison B, Bettari L et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? *Circ Heart Fail* 2012;5:54-62.
26. Ahmad T, Jackson K, Rao VS et al. Worsening renal function in patients with acute heart failure undergoing aggressive diuresis is not associated with tubular injury. *Circulation* 2018;137:2016-28.
27. Ayyadurai P, Alkhawam H, Saad M-, et al. An update on the CardioMEMS pulmonary artery pressure sensor. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2019;13:1753944719826826.
28. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:658-66.