

Nationella utbildningsdagar i hjärtsvikt

VIC Huddinge 181026

Vad har vi för evidens bakom diuretika?

Hans Persson, Överläkare, docent
Hjärtkliniken och Karolinska Institutet
Danderyds sjukhus, Stockholm

Ingen intressekonflikt



L Werkö, Internmedicin 1975: "Påverkan på sekundära fenomen – diuretika bör i allmänhet tillföras i början av behandlingen men kan sedan minskas, eventuellt helt utsättas"

Bakgrund

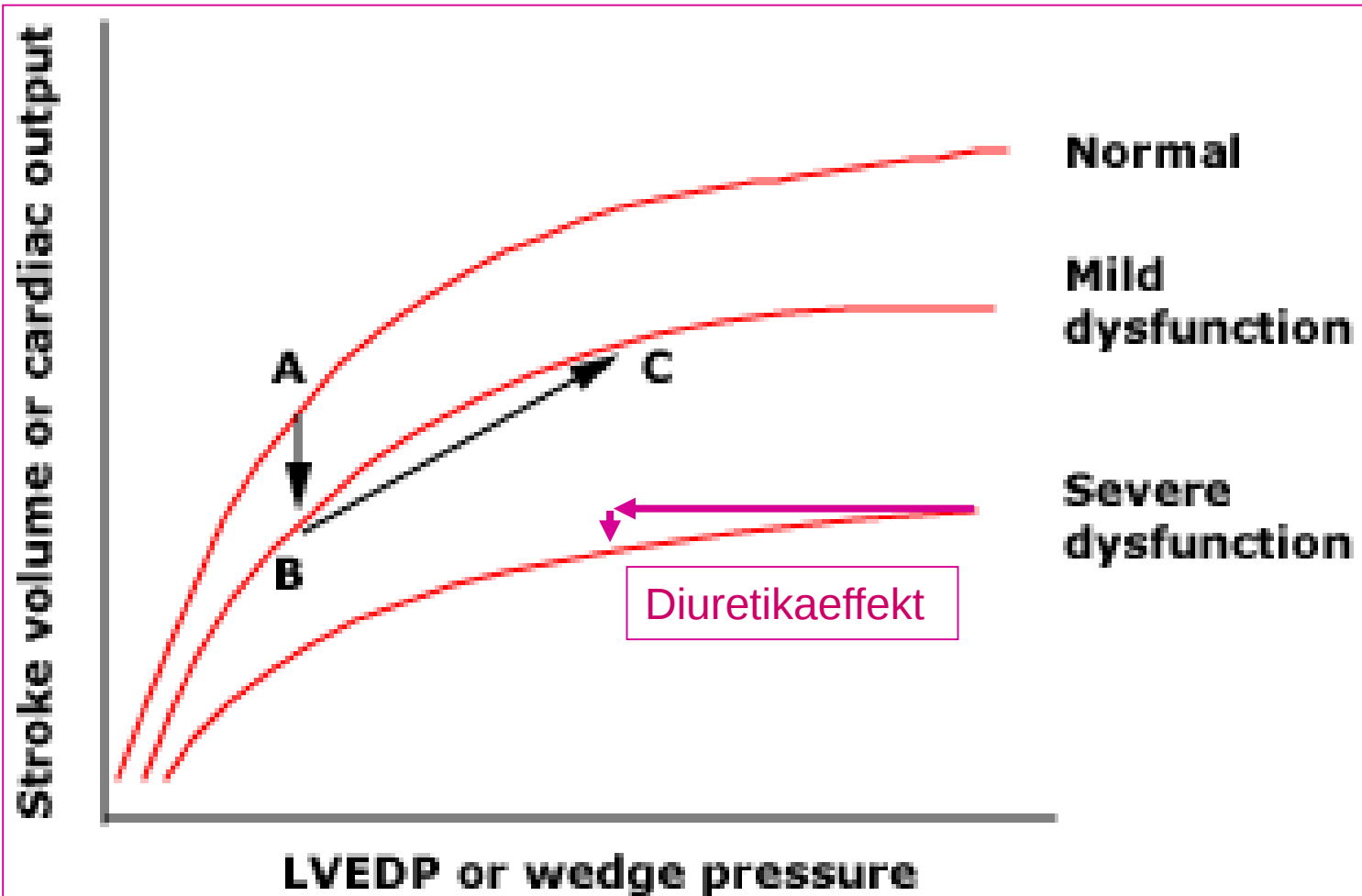
- Akut dekompenenserad hjärtsvikt är den vanligaste orsaken till sjukhusinläggning >65 år
- Iv diuretika ges till ungefär 90% av patienter som är hospitaliserade pga svikt
- Prospektiva data/större studier saknas
- Guidelines baseras ffa på "expert opinion"

Världshistorien - behandling hjärtsvikt

- Antiken - Diuretiska medel
- 1785-1997 - Digitalis
- 1960 - Loopdiuretika
 - » Tiazider, amilorid, carbanhydrashämmare m fl
- 1967 - Hjärttransplantation
- 1986 - Nitrat + hydralazin
- 1987 - ACE-hämmare
- 1999 - Betablockerare
- 1999-2003 - ARB/Aldosteronantagonist
- 2005
 - Sviktpacemaker (CRT)
 - Defibrillator (ICD)
 - Hjälpumpar (LVAD m fl)
- 2012 - Ivabradine
- 2014 - ARNI

Ökad överlevnad

Pre-load: Frank-Starling mechanism



Diuretika - det tveeggade svärdet



+

- ↓ fyllnadstryck
- ↑ diures
- ↓ dyspne

-

- ↓ hjärtminutvolym
- ↓ GFR
- ↑ RAAS

Vad händer med hjärtat om vi ger diuretika efter hjärtinfarkt, EF<40%?

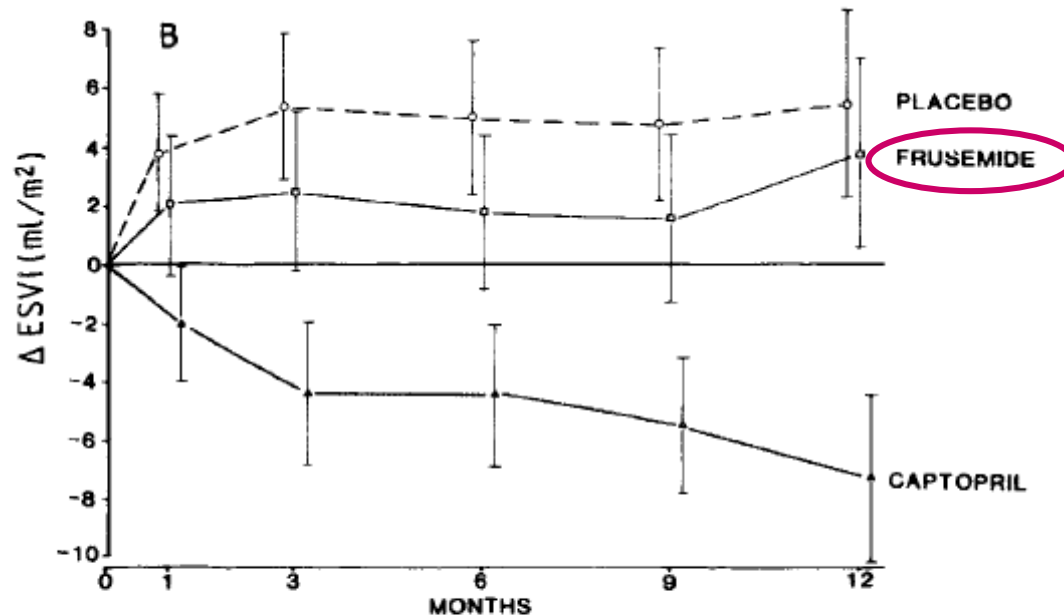


Fig 2—Adjusted mean differences from baseline at 1, 3, 6, 9, and 12 months for the three treatment groups for (A) LVEDVI and (B) LVESVI.

Values shown are least squares means with upper and lower least significant difference intervals ($p < 0.05$).

ESC Guidelines

- 2016 Diuretics are recommended to reduce the signs and symptoms of congestion in patients with HFrEF
- Loop diuretics produce a more intense and shorter diuresis than thiazides, although they act synergistically and the combination may be used to treat resistant oedema.
- 2008 Diuretics cause activation of the RAAS system and should usually be used in combination with an ACEI/ARB.
- The dose requirement must be tailored to the individual patient's needs and requires careful clinical monitoring.
- In general, a loop diuretic will be required in moderate or severe HF.

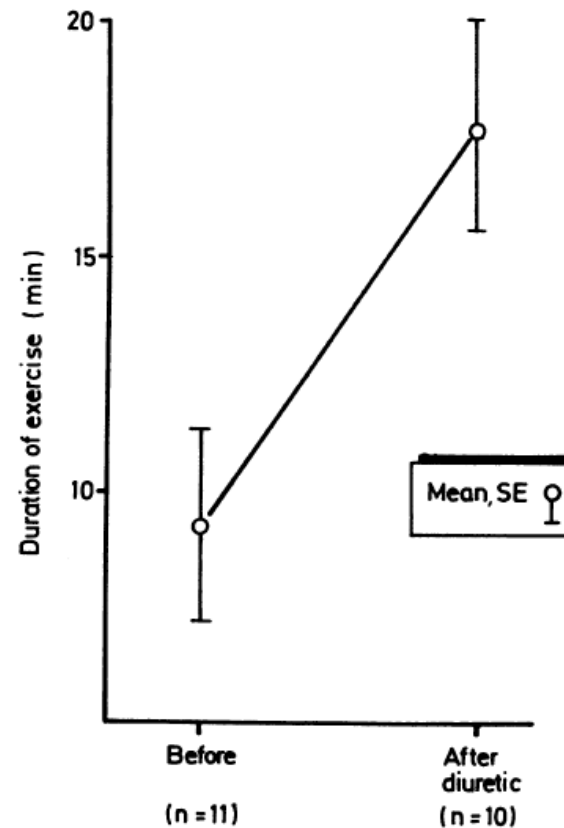
Diuretika vid svikt – vilka?

- Loopdiuretika (iv och po)
 - Furosemid
 - Bumetanid
 - Torasemid
 - Etakrynsyra (utgått)
- Tiazider
 - Bendroflumetiazid, hydroklortiazid
 - Metolazon
- Aldosteronantagonister
 - Spironolaktone
 - Eplerenone
 - Soldactona iv (utgått)

Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics

JOHN BAYLISS,* MICHAEL NORELL,† RUDOLPH CANEPA-ANSON,*
GEORGE SUTTON,† PHILIP POOLE-WILSON*

Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics



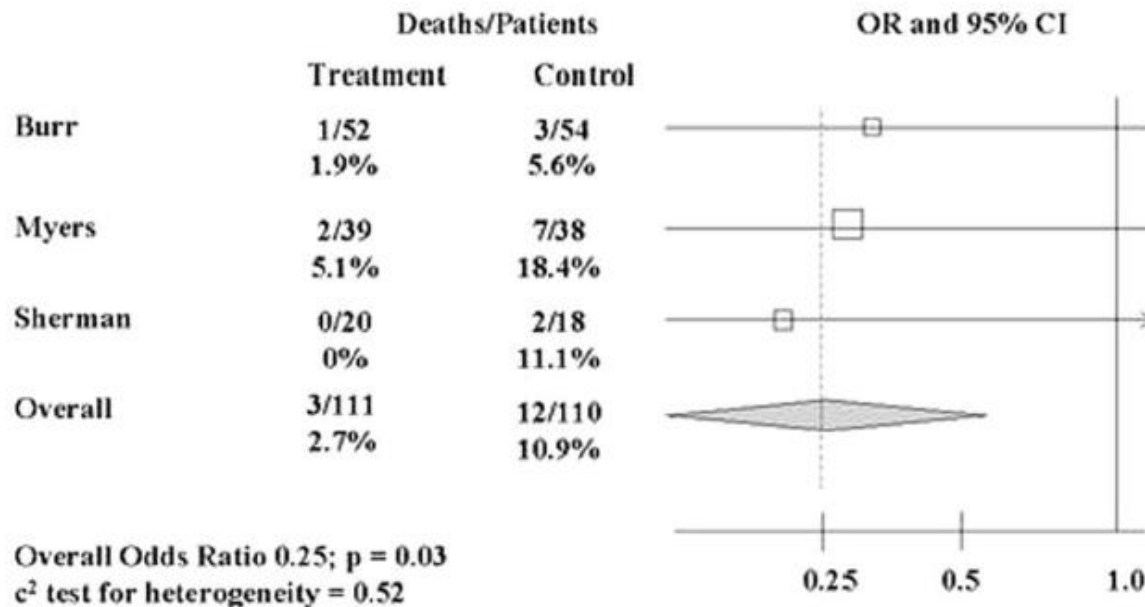
Furosemide 40 mg + Amiloride 5 mg
for 30 days - -3,5 kg

Fig 1 Maximal treadmill exercise time in patients before and after diuretic treatment

Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials

R. Faris*, M. Flather, H. Purcell, M. Henein, P. Poole-Wilson, A. Coats

Royal Brompton Hospital, Sydney Street, London SW3 6NP, UK



Effects of diuretic therapy on mortality in patients with congestive heart failure (active/placebo trials).

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 3, 2011

VOL. 364 NO. 9

Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure

G. Michael Felker, M.D., M.H.S., Kerry L. Lee, Ph.D., David A. Bull, M.D., Margaret M. Redfield, M.D.,
Lynne W. Stevenson, M.D., Steven R. Goldsmith, M.D., Martin M. LeWinter, M.D., Anita Deswal, M.D., M.P.H.,
Jean L. Rouleau, M.D., Elizabeth O. Ofili, M.D., M.P.H., Kevin J. Anstrom, Ph.D., Adrian F. Hernandez, M.D.,
Steven E. McNulty, M.S., Eric J. Velazquez, M.D., Abdallah G. Kfoury, M.D., Horng H. Chen, M.B., B.Ch.,
Michael M. Givertz, M.D., Marc J. Semigran, M.D., Bradley A. Bart, M.D., Alice M. Mascette, M.D.,
Eugene Braunwald, M.D., and Christopher M. O'Connor, M.D.,
for the NHLBI Heart Failure Clinical Research Network*

DOSE studien

Metoder & Studiepopulation

- Prospektiv RCT (double-dummy)
- Inklusionskriterier
 - Kronisk svikt med symtom o tecken akut svikt
 - Måttliga-höga doser po loopdiuretika ≥ 30 d
 - Furosemid 80 – 240 mg/d (eller motsvarande)
- Exklusionskriterier
 - SBT < 90 mmHg
 - iv vasodilaterare eller iv inotropi
 - Serum Krea > 240 mmol/L

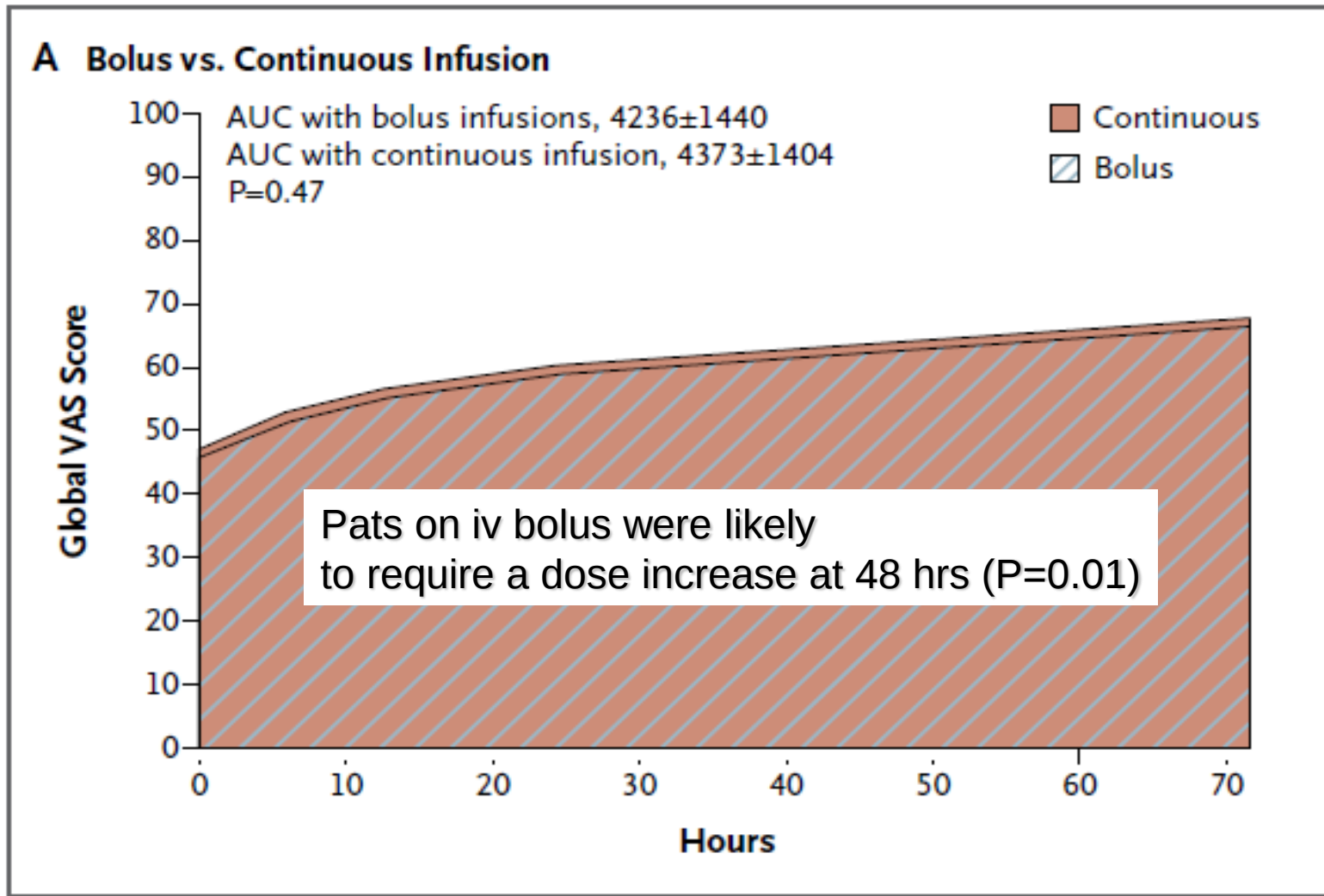
Randomisering o behandling

- 2x2 faktoriell design
- Behandling i 72 timmar, dosökning möjlig efter 48 timmar
- Randomisering 1:1:1:1 iv behandling:
 - Lågdosstrategi = peroral dos ges iv
 - Högdosstrategi = 2.5 x peroral dos iv
 - Iv bolus var 12:e timme
 - Kontinuerlig infusion

Målsättning

- Primär endpoint
 - Skillnad i global skattning av symtom (AUC)
- Primär säkerhets endpoint
 - Förändring i serum Krea baseline- 72 timmar
- Sekundära endpoints
 - Pat rapporterad dyspné
 - Förändring i vikt och vätskeförlust
 - Andel patienter fria från svikttecken
 - Förändring i biomarkörnivåer
 - Klinisk kombinerad endpoint: död, återinläggning, akutbesök, sjukhusdagar och mortalitet <60 d efter randomisering

Resultat - bolus vs infusion



Resultat – låg dos vs hög dos

B Low-Dose vs. High-Dose Strategy

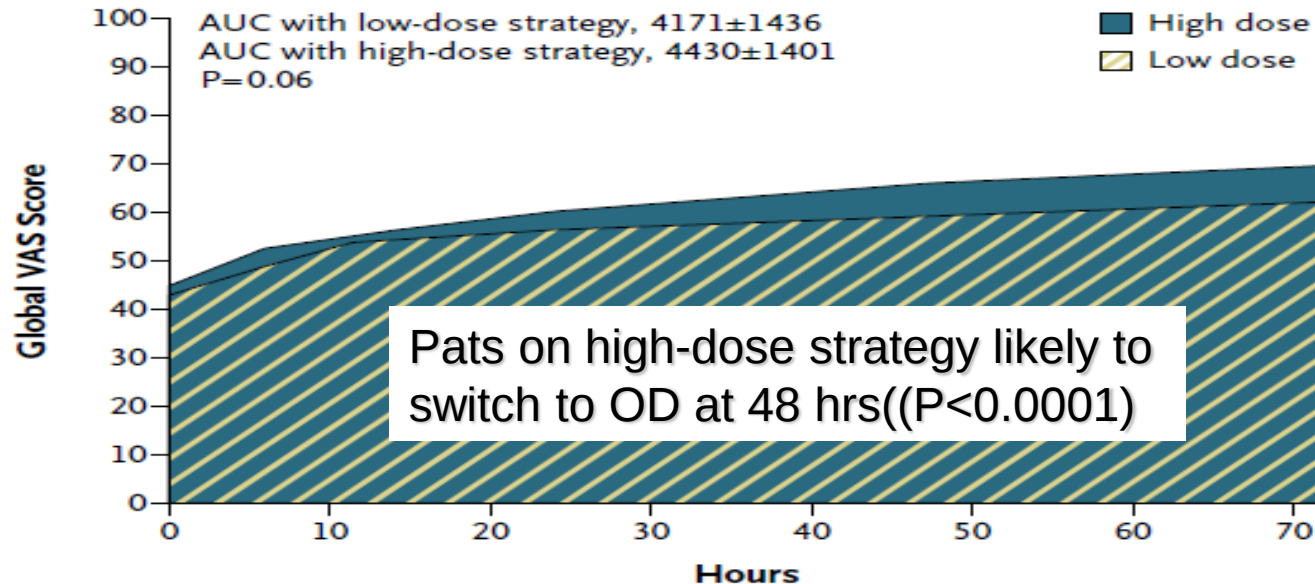
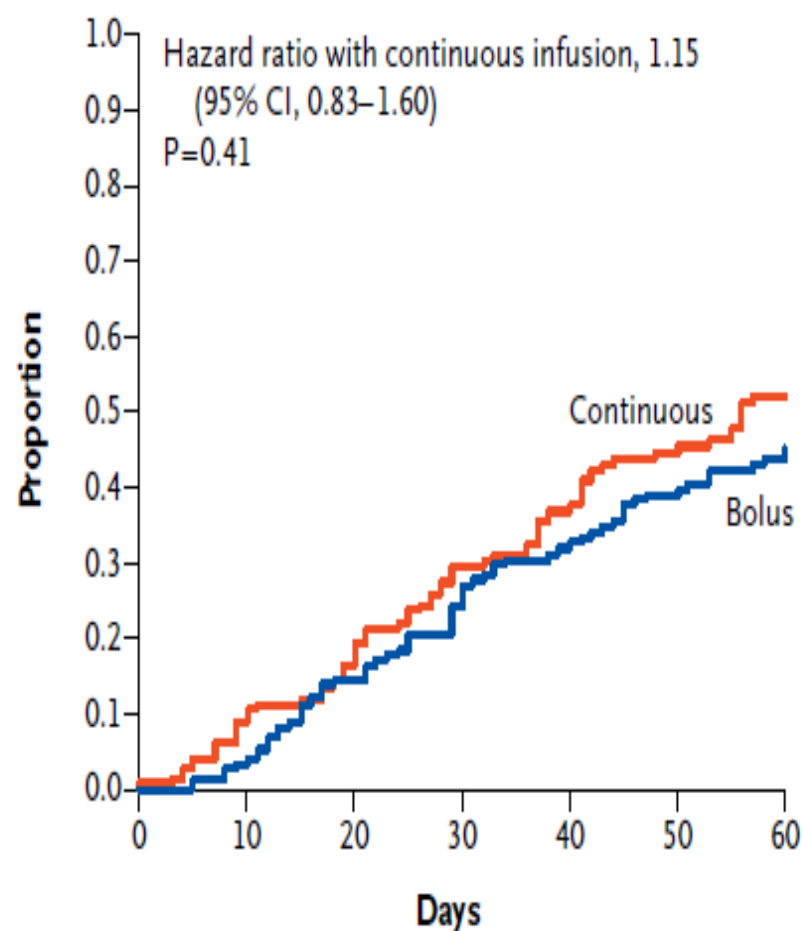


Figure 1. Patients' Global Assessment of Symptoms during the 72-Hour Study-Treatment Period.

Patients' global assessment of symptoms was measured with the use of a visual-analogue scale and quantified as the area under the curve (AUC) of serial assessments from baseline to 72 hours. Mean ($\pm$ SD) AUCs are shown for the group that received boluses every 12 hours as compared with the group that received a continuous infusion (Panel A) and for the group that received a low dose of the diuretic (equivalent to the patients' previous oral dose) as compared with the group that received a high dose (2.5 times the previous oral dose) (Panel B). Plus-minus values are means $\pm$ SD.

A Bolus vs. Continuous Infusion



B Low-Dose vs. High-Dose Strategy

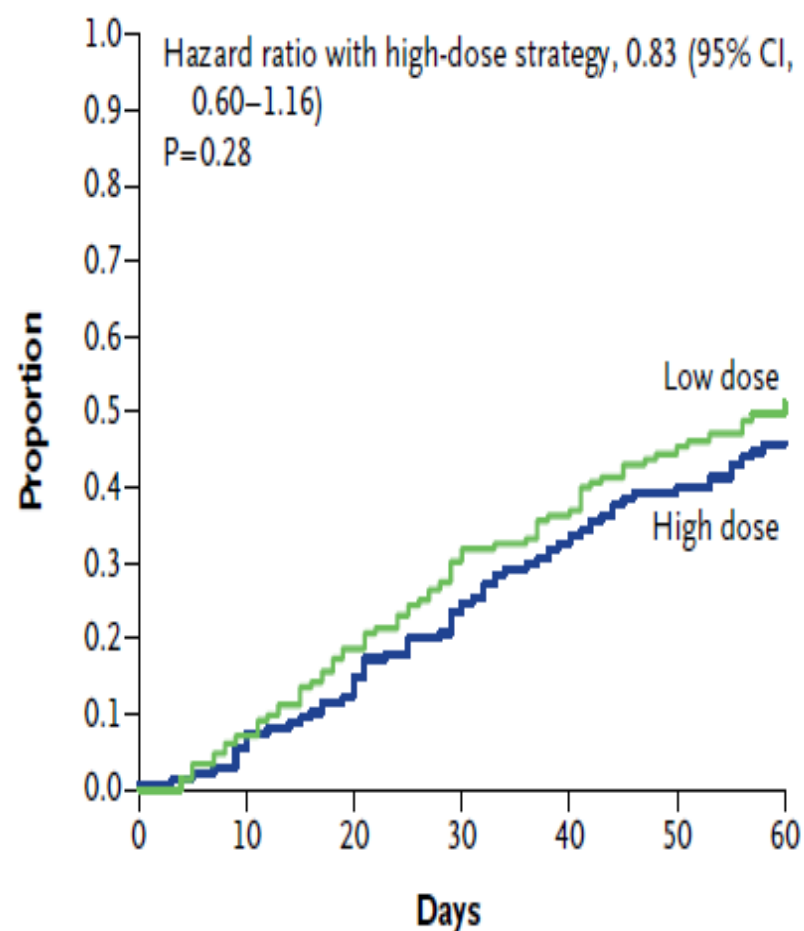


Figure 3. Kaplan–Meier Curves for the Clinical Composite End Point of Death, Rehospitalization, or Emergency Department Visit.

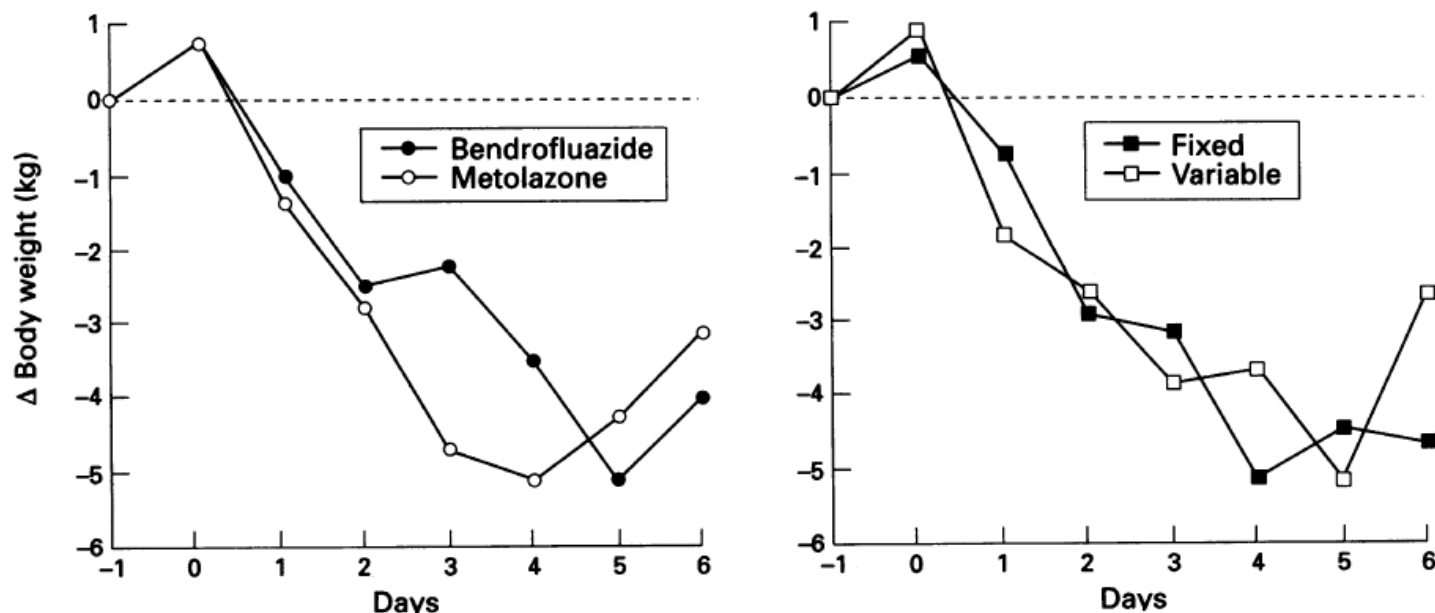
Konklusion DOSE

- Inga signifikanta skillnader i symtom eller förändring i kreatinin-nivå efter 72 timmars behandling med loopdiuretika i
 - iv bolus eller infusion
 - lågdos eller högdos
- 50% återinsjuknade <60 dagar trots effektiv akut behandling!
- Diuretika lindrar för stunden.

Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial

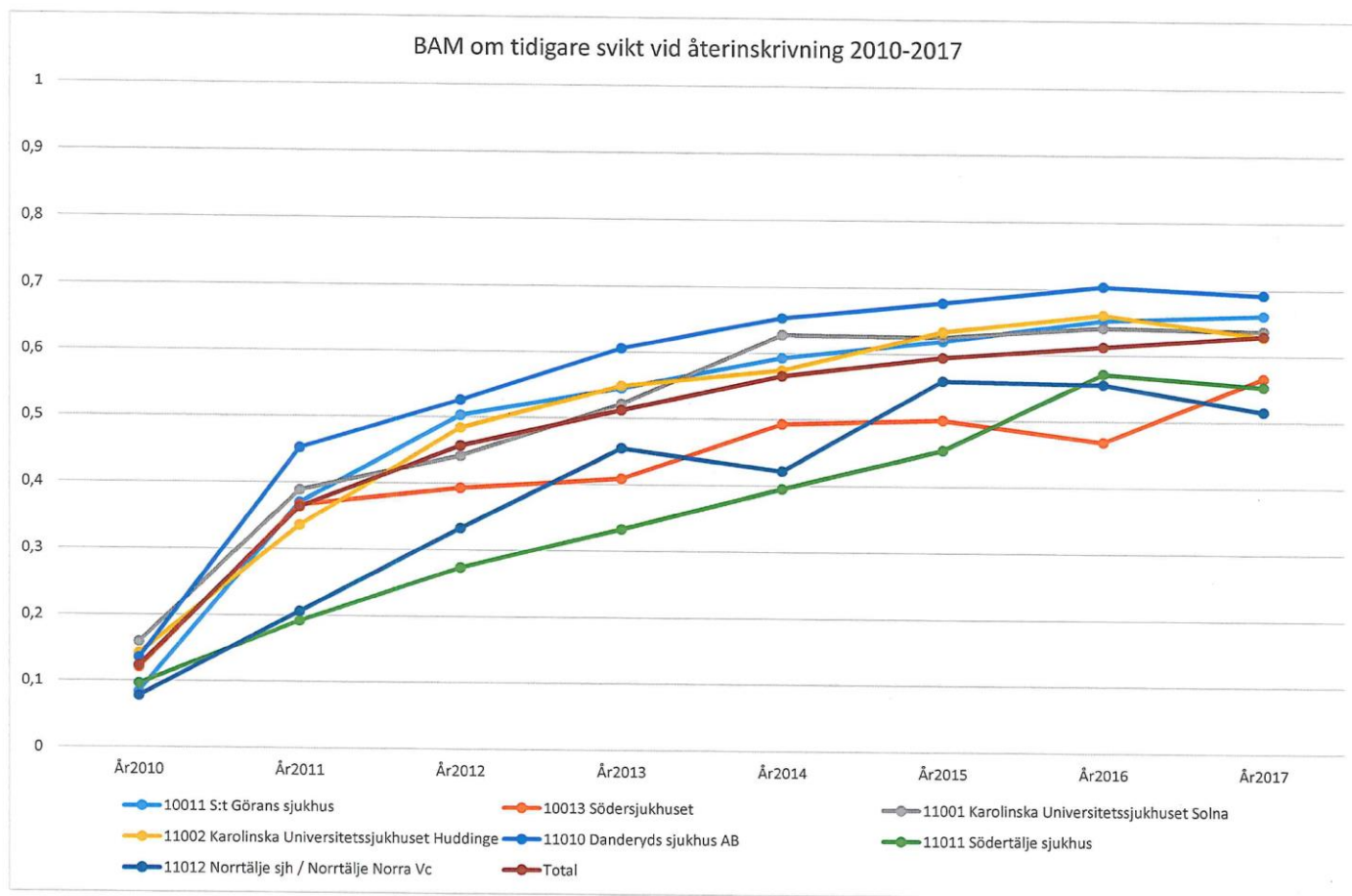
K S Channer, K A McLean, P Lawson-Matthew, M Richardson

Figure 1 Changes in body weight during treatment with bendrofluazide and metolazone given for either a fixed period of 3 days (fixed) or for a duration determined clinically (mean 5.6 days; variable).



n=33 during 40 treatment episodes

MRA är sjukdomsmodifierande behandling och bör öka – SLL/4D 2010-17



Vad tar Du med Dig av detta?

- **Loopdiuretika**
 - symtomatisk effekt, men ej sjukdomsmodifierande
 - ge minst samma dos iv som peroralt, helst högre dos.
 - urvätska pat ordentligt, kontroll ödem o matchvikt.
 - Kan vara 3-30 kg, i medel 5-6 kg.
- **MRA – är sjukdomsmodifierande, lägg till oftare!**
- Tiazider - sätts ut vid insättning av loopdiuretika.
- Tiazid/metolazon tillägg (restriktivt) vid svår refraktär svikt och höga doser loop-diuretika.
- Kontrollera alltid njurfunktion o ellyter, ffa Kalium