

Diuretika in der Herzinsuffizienz – grosse oder kleine Dosis ?

PD Dr. H.P. Brunner-La Rocca
Kardiologie Basel

Jan 2008

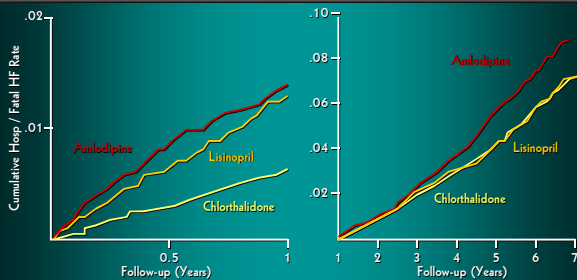


Diuretika – grosse oder kleine Dosis ?

- /// Einleitung Hypertonie
- /// Diuretika bei Herzinsuffizienz – Braucht es sie noch?
 - /// Bei akuter Dekompensation keine Frage
 - /// Chronische Herzinsuffizienz
 - /// Gründe gegen den Gebrauch von Diuretika
 - /// Gründe für den Gebrauch von Diuretika
 - /// Wie sollen Diuretika eingesetzt werden?



Risiko Herzinsuffizienz bei Hypertonie Einfluss der Behandlung



Davis et al. Circulation 2006, 113: 2201

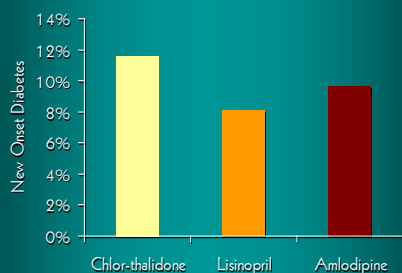


Gründe für den zurückhaltenden Einsatz von Diuretika

- /// Thiazide und Schleifendiuretika können Hypokaliämie und Hypomagnesämie bewirken
 - /// Erhöhtes Risiko schwerer Rhythmusstörungen
 - /// $Mg^{2+} \downarrow$ kann die kardiale Kontraktion vermindern
- /// Volumendepletion erhöht das Risiko von
 - /// Hypotonie
 - /// Niereninsuffizienz
 - /// Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems



Diuretische Therapie und neu-aufgetretener Diabetes mellitus



ALLHAT. JAMA 2002, 288: 2981



Einsatz der Diuretika bei Hypertonie

- /// Thiazide besser geeignet als Schleifendiuretika
- /// Wegen Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems vor allem geeignet in Kombination mit ACE-Hemmer oder ATII-Antagonist (Sartan)
- /// Positiver Effekt von Diuretika alleine möglicherweise überschätzt
 - /// Studien auf ca. 5 Jahre beschränkt, Effekte über ≥ 10 Jahre ???
 - /// Neu-aufgetretener Diabetes mellitus
- /// Elektrolytstörungen Dosis abhängig
 - /// Tiefe (bis mittlere) Dosis



Diuretika – grosse oder kleine Dosis ?

- /// Einleitung Hypertonie
- /// Diuretika bei Herzinsuffizienz – Braucht es sie noch?
 - /// Bei akuter Dekompensation keine Frage
 - /// Chronische Herzinsuffizienz
 - /// Gründe gegen den Gebrauch von Diuretika
 - /// Gründe für den Gebrauch von Diuretika
 - /// Wie sollen Diuretika eingesetzt werden?



Schwerpunkt Vasodilatation gegen Schwerpunkt Diuretika

	Nitrat + Diuretikum	Nitrat + Diuretikum	Sign.
Tod	1 (2%)	3 (6%)	0.61
Myokardinfarkt	9 (17%)	19 (37%)	<0.05
Mechanische Ventilation	7 (13%)	21 (40%)	<0.005
O ₂ -Sättigung	+18 ± 9 %	+13 ± 9 %	<0.01

Cotter et al. Lancet 1998, 351: 389



Diuretika – grosse oder kleine Dosis ?

- /// Einleitung Hypertonie
- /// Diuretika bei Herzinsuffizienz – Braucht es sie noch?
 - /// Bei akuter Dekompensation keine Frage
 - /// Chronische Herzinsuffizienz
 - /// Gründe gegen den Gebrauch von Diuretika
 - /// Gründe für den Gebrauch von Diuretika
 - /// Wie sollen Diuretika eingesetzt werden?



Kurzes Fall-Beispiel

- /// 37j. Mann mit dilatativer Kardiomyopathie
- /// Erstdiagnose vor über 10 Jahren, seit ca. 5 Jahren progredient
- /// Langsamer Ausbau der Therapie, inkl. CRT vor 2 Jahren
- /// Zwischenzeitliche Stabilisierung
- /// Seit ca. einem Jahr wiederum progredient
- /// Rezidivierende Dekompensationen
- /// Niereninsuffizienz
- /// Nebendiagnosen: Asthma



Kurzes Fall-Beispiel

- /// Vor ca. einem Jahr: NYHA III-IV, nächtlicher Husten, Schlaflosigkeit, Adynamie, psychisches Verhalten etwas auffällig
- /// Status: BD 84 / 68, P 98/°. 3/6 MI-Geräusch, 3.HT. Gestaute HV, Leber vergrössert. RG's bis Mittelfelder
- /// Labor: Krea um 140µmol/l, K 4.3
- /// Medikamente: Triatec 2x5mg, Dilatrend 2x12.5mg, Torem 50mg 1-0-0, Torem 10mg 0-2-0 (wechselnd), Digoxin 0.25mg, Aldactone 25mg
- /// Zugabe von Metolazon 5mg: Gewichtsverlust von 7kg



Kurzes Fall-Beispiel

- /// Medikation:
 - /// Diovan 3x80mg
 - /// Dilatrend 2x12.5mg
 - /// Digoxin 0.125mg
 - /// Metolazon 2.5mg
 - /// Torem 10mg 3-3-0
 - /// Nitroderm TTS 5 nachts
- /// NYHA III-IV, nächtlicher Husten, Schlaflosigkeit, Adynamie
- /// Status: BD 86 / 64, P 84/°. 3/6 MI-Geräusch, 3.HT. Gestaute HV, Leber vergrössert, wenig Aszites. Basal RG's
- /// Labor: Krea um 300µmol/l, H⁺stoff 30-40mmol/l, K 3.5-4.0



Kurzes Fallbeispiel

- /// Reduktion der β -Blockade auf 2x6.25mg
- /// Unveränderte Diuretika-Dosis
- /// Verbesserung auf NYHA III, Krea auf 150-200
- /// Gewichtsabnahme 4kg, Reduktion Diuretika Torem 2-1-0
- /// Patient steigert β -Blocker auf 3x6.25mg
- /// Erneute Verschlechterung mit Gewichtszunahme 3kg, NYHA IV, Krea 350, BNP >2000
- /// ...



Gibt es Prädiktoren für Verschlechterung der Nierenfunktion?

- /// Ja, diese sind aber (zu) offensichtlich (n=302)
 - /// Alter OR=1.032 p=0.002
 - /// Dosis Furosemid OR=1.006 p=0.03
 - /// Dauer Furosemid OR=1.106 p=0.02
 - /// MAP OR=0.973 p=0.03
 - /// EF tief OR=2.53 p=0.003
 - /// Natrium \leq 138 OR=2.38 p=0.03
 - /// Digitalis OR=0.39 p=0.003
- /// Also: Alter, Schwere CHF, Niereninsuffizienz

Sun et al. Am J Kidney Dis 2006; 47: 798



Diuretika – grosse oder kleine Dosis ?

- /// Einleitung Hypertonie
- /// Diuretika bei Herzinsuffizienz – Braucht es sie noch?
 - /// Bei akuter Dekompensation keine Frage
 - /// Chronische Herzinsuffizienz
 - /// Gründe gegen den Gebrauch von Diuretika
 - /// Gründe für den Gebrauch von Diuretika
 - /// Wie sollen Diuretika eingesetzt werden?

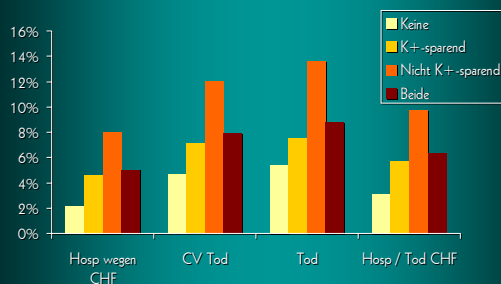


Probleme bei der Therapie mit Diuretika

- /// Niereninsuffizienz
- /// Hypotonie
- /// Hypo-, aber auch Hyperkaliämie
- /// Hyponatriämie
- /// Stimulation des Renin-Angiotensin Systems (und des sympathischen Nervensystems)



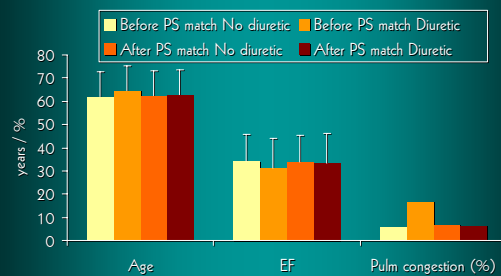
Post-hoc Analyse von SOLVD Erhöhtes Risiko durch Diuretika?



Domanski et al. JACC 2003; 42: 705



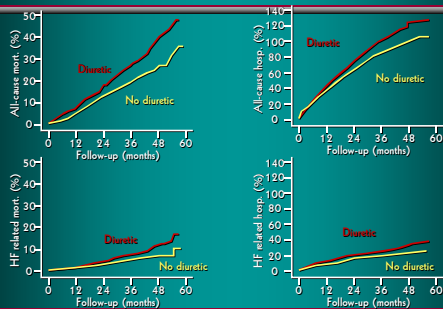
Diuretika bei Herzinsuffizienz – Effekt auf Prognose ?



Ahmed et al. Eur Heart J 2006; 27: 1431



Diuretika bei Herzinsuffizienz – Effekt auf Prognose ?



Ahmed et al. Eur Heart J 2006, 27: 1431

Kann man Diuretika stoppen ?

- /// 26 Patienten mit stabiler CHF (für 3 Monate)
- /// EF < 45% (Mittel $34 \pm 10\%$)
- /// NYHA II
- /// Klinisch keine Überwässerung
- /// Furosemid max. 80mg (alle ausser 3 40mg)
- /// Alter 61 ± 13 Jahre (32 bis 80), 20 Männer
- /// Diverse Ausschlusskriterien, u.a. Krea > 176 $\mu\text{mol/l}$
- /// Studie vor β -Blocker Ära
- /// Nach 3 Monaten: Wiederbeginn bei 7, Stop bei 17 (65%)

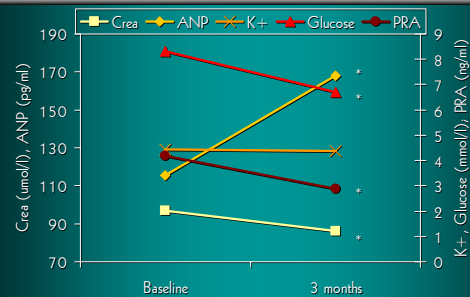
Galve et al. Eur J Heart Fail 2005, 7: 892

Welche Patienten tolerieren Diuretika-Entzug ?

- /// Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen
 - /// Zu kleine Studie, um (kleinere) Unterschiede zu sehen
- /// Patienten mit weniger schweren Herzinsuffizienz
 - /// Syst BD 135 ± 22 vs 122 ± 13 mmHg
 - /// LVEDD 59.7 ± 10.7 vs 66.4 ± 8.1 mm
 - /// EF 36.0 ± 12.9 vs 29.8 ± 3.9 %
 - /// Krea 97 ± 20 vs 115 ± 31 $\mu\text{mol/l}$
- /// Keine Hospitalisation nötig, 2 Behandlungen auf Notfallstation
 - /// In 5 von 9 Fällen bei Routine-Kontrollen bemerkt

Galve et al. Eur J Heart Fail 2005, 7: 892

Effekt durch Diuretika-Entzug (sofern toleriert)



Galve et al. Eur J Heart Fail 2005, 7: 892

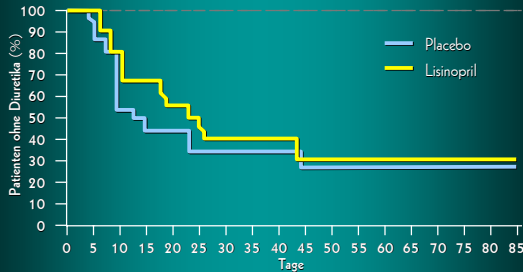
Diuretika – grosse oder kleine Dosis ?

- /// Einleitung Hypertonie
- /// Diuretika bei Herzinsuffizienz – Braucht es sie noch?
 - /// Bei akuter Dekompensation keine Frage
 - /// Chronische Herzinsuffizienz
 - /// Gründe gegen den Gebrauch von Diuretika
 - /// Gründe für den Gebrauch von Diuretika
 - /// Wie sollen Diuretika eingesetzt werden?

Einsatz von Diuretika zur Verbesserung der Symptome

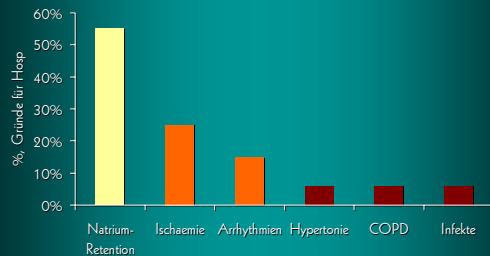
- /// Bereits seit langer Zeit etabliert
- /// Wasser und Salz-Retention ungenügend behandelt durch andere Medikamente
- /// Positive Wirkung der Medikamente zur Verbesserung der Prognose setzt verzögert ein
 - /// Wenig Daten über die Anpassungen der Medikamente bei grossen Multizenter-Studien
 - /// Allerdings beinhalten Empfehlungen Diuretika, vor allem bei der Initiierung einer β -Blockade

Können Diuretika in der chron. CHF abgesetzt werden?



Grinstead et al. Am J Cardiol 1994; 73: 881

Gründe für Hospitalisationen von CHF Patienten

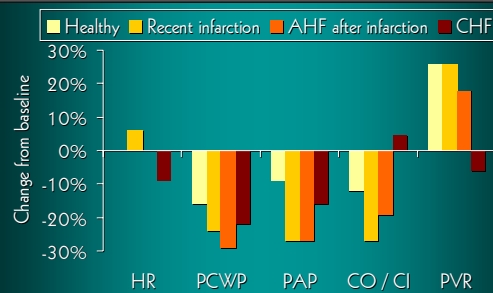


Bennett et al. Am J Crit Care 1998; 7: 168

Reduktion des Füllungsdrucks = verbesserte Prognose

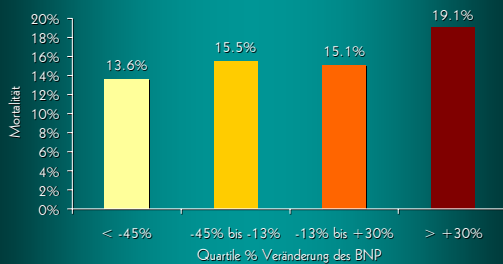
- /// Konzept der späten 80er Jahre
- /// L.W. Stevenson
- /// PCWP angepasste Therapie verbessert Prognose bei CHF Patienten (Am J Cardiol 1989; 63: 461)
- /// Allerdings, Studien bei Patienten, welche nicht unter aktueller Therapie waren
- /// Indirekte Evidenz, dass dies immer noch gültig ist

Hämodynamische Effekte von Diuretika



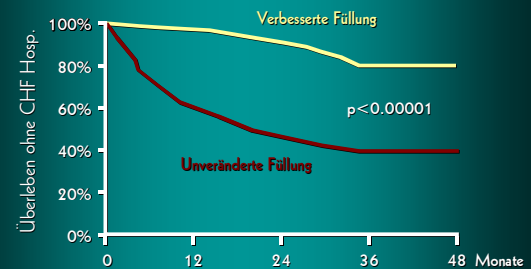
Raflerty. Br Heart J 1994; 72: S44

Änderungen des BNP – Änderung der Prognose (Val-HeFT)



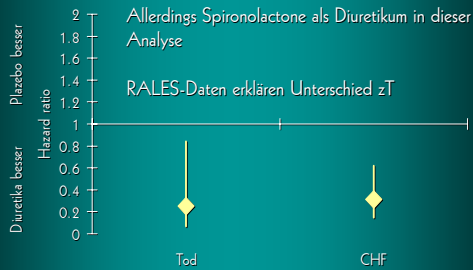
Anand et al. Circulation 2003; 107: 1278

Änderungen der Füllung des linken Ventrikels und Prognose



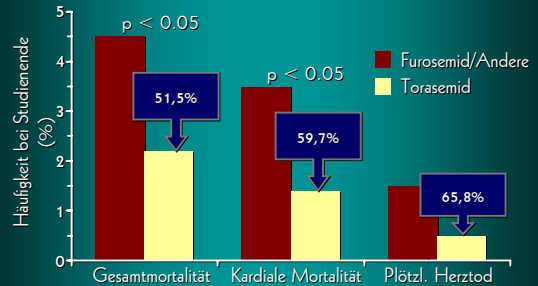
Temporelli et al. JACC 1998; 31: 1591

Metaanalyse zur prognostischen Wirkung von Diuretika bei CHF



Faris et al. Int J Cardiol 2002, 82: 149

TORIC-Studie – Mortalitätsdaten



Cosin et al. Eur J Heart Fail 2002, 4: 507

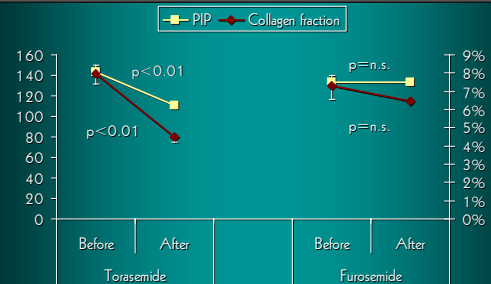
Pharmakokinetik von Schleifen-diuretika bei Gesunden

	Bumetanid	Furosemid	Pretanid	Torasemid
Bioverfügbarkeit [%]	59-89	11-90	80*	79-91
Halbwertszeit [h]	1,2	1,0	0,8	3,3
T _{max} [h]	1,3	1,6	1,2	1
V _d [l/kg]	0,17	0,16	0,27	0,16
A _e [%]	65	60	51*	27

T_{max} [h] = Zeit bis zur max. Plasma Konzentration
V_d [l/kg] = Verteilungsvolumen
A_e [%] = Unverändert ausgeschieden (geschätzt*)

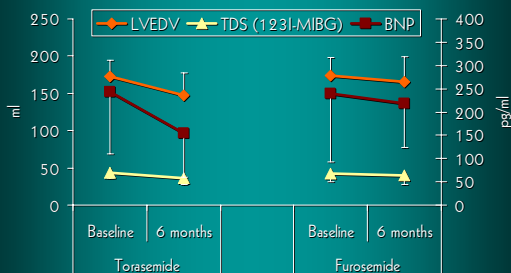
Brater. Drugs 1991; 41(Suppl. 3): 14

Reduktion von kardialer Fibrose durch Torasemid



López et al. JACC 2004, 43: 2028

Torasemid versus Furosemid – Remodelling und neurohumorale Stimulation



Kasama et al. Heart 2006, 92: 1434

Zusammenfassung der klinischen Effekte von Diuretika bei CHF

- /// Keine Mortalitätsdaten, ungenügende Daten zu Morbidität
- /// Daten zu Hämodynamik nicht einheitlich betr. Widerständen, CO₂; einheitliche Senkung der Füllungsdrucke
- /// Positive Effekte v.a. bei überwässerten Patienten
- /// Lebensqualität eher positiv beeinflusst, v.a. bei überwässerten Patienten
- /// Absetzen der Therapie führt bei einem Teil der Patienten zu Verschlechterung, Risiko abhängig von Schweregrad der CHF

Das Rätsel Diuretika in der chronischen Herzinsuffizienz-Therapie

Surprisingly little information exists regarding the efficacy and safety of diuretic therapy in patients with CHF. The lack of a suitable alternative for control of symptoms of congestion means that diuretics will continue to be used as first line therapy in the management of heart failure. ...

A relevant question may be whether diuretics offer any extra benefits or risks in compensated patients already on ACE-inhibitors and β -blockers, but who do not need diuretics on clinical grounds, ...

Until this question is answered by means of a suitably powered study with relevant and meaningful end points, diuretic usage in CHF will continue to remain a conundrum for clinicians worldwide.

Gupta et Neyses. Eur Heart J 2005, 26: 644



Diuretika bei Herzinsuffizienz – Braucht es sie noch ?

Diuretics in the Treatment of Heart Failure: Mainstay of Therapy or Potential Hazard ?

Natürlich!
Beides



Diuretika – Braucht es sie noch ? Grosse oder kleine Dosis ?

- /// Kein direkter Beweis der verbesserten Prognose
- /// Symptomatische Verbesserung unbestritten
- /// Nebenwirkungen nicht unproblematisch
 - /// (Prärenale) Niereninsuffizienz \Rightarrow kann Gabe / Auftitration prognostisch wirksamer Medikamente verhindern!
 - /// Stimulation Sympathikus: Erhöhung des peripheren Widerstandes (kritisch bei low output, Mitralinsuffizienz)
- /// Indirekte für Beeinflussung der Prognose
 - /// Torasemid dürfte ws. Zumindest neutral sein



Diuretika – Braucht es sie noch ? Grosse oder kleine Dosis ?

- /// Kein direkter Beweis der verbesserten Prognose
- /// Symptomatische Verbesserung unbestritten
- /// Nebenwirkungen nicht unproblematisch
 - /// (Prärenale) Niereninsuffizienz \Rightarrow kann Gabe / Auftitration prognostisch wirksamer Medikamente verhindern!
 - /// Stimulation Sympathikus: Erhöhung des peripheren Widerstandes (kritisch bei low output, Mitralinsuffizienz)
- /// Indirekte für Beeinflussung der Prognose
 - /// Torasemid dürfte ws. Zumindest neutral sein

So viel wie nötig,
so wenig wie möglich!

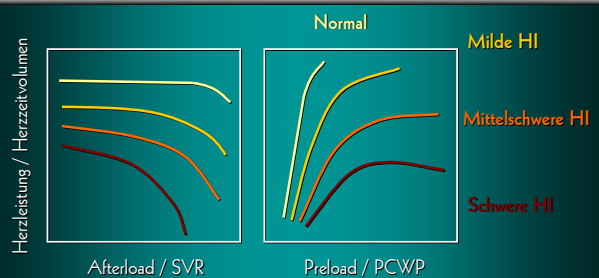


Praktische Empfehlungen zu Diuretika bei Herzinsuffizienz

- /// Bei akuter Dekompensation unbestritten (+Nitrate !)
- /// Bei „stabilen“ Patienten mit Zeichen der Überwässerung positive klinische (und hämodynamische) Effekte
 - /// Verkleinerung der Ventrikelgröße verbessert teilweise Kontraktionen und reduziert Mitralanulusdilatation / -insuffizienz
- /// Bei stabilen Patienten ohne Überwässerung nicht indiziert, wenn verwendet Versuch der Reduktion / Absetzen
 - /// Insbesondere bei NW und wenn prognostisch wirksame Substanzen nicht gegeben werden können !
 - /// Resistenz durch Niereninsuffizienz und Vasokonstriktion



Abhängig der kardialen Leistung von Vor- und Nachlast bei Herzinsuffizienz (HI)



Praktische Empfehlungen zu Diuretika bei Herzinsuffizienz

- ///Thiazide vor allem zur Behandlung der Hypertonie, bei CHF eher weniger (wenn nur Thiazid geht es meist auch ohne...)
- ///Thiazide zur sequentiellen Nephronblockade sehr effektiv (potenzierender Effekt der Schleifendiuretika)
- ///Akut (iv.) Furosemid, chronisch Torasemid als Schleifendiuret.
- /// Trotzdem bei gewissen Patienten in mehreren Dosen
- ///Spironolactone ist bei Herzinsuffizienz kein Diuretikum
- /// Prognostisch wirksam in tiefer Dosis !
- /// Hohe Dosen, mehr NW (sehr selten, 3-er Therapie)



Was gibt es Neues zur diuretischen Therapie

- ///Natriuretische Peptide bisher enttäuschend (ev. Urodilatin)
- ///Bei Hyponatriämie ev. Vasopressin-Rezeptor (V2) Antagonist z.B. Tolvaptan
- /// Erhöhung des Serum-Natriums (NEJM 2006; 355: 2099)
- ///Adenosin-A1-Antagonist (JACC 2007; 50: 1551)
- /// Adenosin: Konstriktion afferente Arteriole, Na-Reabsorption im prox. Tubulus. Relevant bei Diuretika-Resistenz
- /// Vermehrte Wasser- und Salzausscheidung, Reduktion Krea bei ADHF
- /// Grosse Studien werden z.Z. durchgeführt
- ///Ultrafiltration bei ADHF (UNLOAD, JACC 2007, 49: 675)

