DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 45, S. 38; Ausgabe 05 / 2011

Diuretika-Therapie bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz

Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz sind eine große klinische und ökonomische Herausforderung. In den USA ist diese bedrohliche Situation der häufigste Grund für stationäre Behandlung bei Patienten über 65 Jahren. Die damit verbundene Morbidität und Letalität ist sehr hoch. Trotz verschiedener neuer Arzneimittel (Vasopressin- und Endothelin-Antagonisten, natriuretische Peptide, Kalziumsensitizer u.a.) ist die i.v. Gabe von Schleifendiuretika nach wie vor die entscheidende Akutmaßnahme. Dennoch gibt es für dieses Vorgehen nur wenig Evidenz aus klinischen Studien. Insbesondere besteht Unklarheit über die wirksamste Dosierung und die optimale Applikationsart (wiederholte Einzelgaben oder Dauerinfusion). Welche Strategie bringt nun den größten Nutzen und die wenigsten unerwünschten Wirkungen, z.B. akutes Nierenversagen, Arrhythmien oder schwere Elektrolytentgleisungen?

Das Heart Failure Clinical Research Network des US-amerikanischen National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) hat die Aufgabe, solch wichtige Fragen des klinischen Alltags, an deren Beantwortung die Industrie wenig Interesse zeigt, mit öffentlichen Geldern unterstützt zu beantworten.

In der DOSE-Studie (1) wurden prospektiv, randomisiert und doppeltblind Schleifendiuretika in zwei verschiedenen Dosierungen und zwei Verabreichungsintervallen bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz untersucht. Insgesamt wurden 308 akut (24 Stunden) kardial dekompensierte Patienten eingeschlossen. Wichtigstes Einschlusskriterium war eine bekannte Herzinsuffizienz und eine Vorbehandlung mit einem Schleifendiuretikum oral (80-240 mg/d Furosemid oder 10-20 mg/d Torasemid). Ausgeschlossen waren Patienten mit einem Kreatininwert > 3 mg/dl, einem systolischen Blutdruck unter 90 mm Hg und solche, die einen Vasodilatator i.v. oder ein Inotropikum erhielten.

In einem „2 x 2-Studiendesign" wurde jedem Patienten zweimal eine Behandlungsstrategie zugelost: hohe oder niedrige Furosemid-Dosis sowie Bolusgabe oder Dauerinfusion. Bei der i.v. Dosis orientierte man sich an der vorbestehenden oralen Dauermedikation (20 mg Torasemid oder 1 mg Bumetamid wurden dabei 40 mg Furosemid als äquivalent angenommen): in der Gruppe mit Niedrigdosis (n = 157) wurde diese als Ausgangsdosis übernommen und in der Gruppe mit Hochdosis (n = 151) wurde mit der 2,5-fachen Menge begonnen. Die Bolusgaben erfolgten alle 12 Stunden (n = 156), die Dauerinfusion mittels Perfusor (n = 152). Um die Verblindung sicherzustellen, erhielten alle Patienten mit Dauerinfusion auch Bolusgaben mit Plazebo und umgekehrt.

Die Therapie wurde 72 Stunden lang durchgeführt. Nach 48 Stunden hatten die behandelnden Ärzte die Option, die Furosemid-Dosis dem Therapieerfolg anzupassen (Erhöhung um 50%, Beibehalten der

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Dosis oder Absetzen der i.v.-Gaben und unverblindete Weiterbehandlung oral). Nach 72 Stunden wurden alle Patienten je nach klinischer Erfordernis offen weiterbehandelt.

Als primärer *Effektivitätsendpunkt* wurde das Patientenbefinden gewählt. Das beurteilten die Patienten auf einer visuellen Analogskala (VAS) mit 100 Einheiten mehrfach und kontinuierlich selbst. Die Veränderungen auf dieser Skala während der 72 Stunden wurden als area under the curve (AUC) gemessen. Als primärer *Sicherheitsendpunkt* war ein Kreatininanstieg in den ersten 72 Stunden vordefiniert. Sekundäre Endpunkte waren u.a. Veränderungen im Körpergewicht und dem Biomarker N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) sowie Dauer des Krankenhausaufenthalts, Tod sowie Wiederaufnahmen innerhalb von 60 Tagen.

Die zum Beweis der Nullhypothesen notwendige Fallzahl (Unterschied um 600 Punkte in der AUC der VAS bzw. um 0,2 mg/dl beim Kreatininwert) wurde bei einer statistischen Power von 88% mit 300 Patienten berechnet. Insgesamt wurden in 22 Monaten 308 Patienten an 26 Zentren eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug 66 Jahre, 74% waren Männer, 52% Diabetiker. 74% der Studienteilnehmer waren im Jahr zuvor mindestens einmal wegen kardialer Dekompensation stationär behandelt worden. Die durchschnittliche orale Furosemid-Dosis vor der Dekompensation war hoch und betrug ca. 130 mg/d. Unerklärlicherweise waren nur 65% mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker vorbehandelt, 82% nahmen einem Betablocker ein. 92% hatten bei Aufnahme Orthopnoe, der mittlere Kreatininwert betrug 1,5 mg/dl, die mittlere LVEF 35% und das NT-proBNP 7439 pg/ml.

Ergebnisse: Die verblindete Gabe der Studienmedikation erfolgte im Durchschnitt 65,3 Stunden lang. Nach 72 Stunden hatten die Patienten durchschnittlich mehr als vier Liter Flüssigkeit ausgeschwemmt und ca. sieben kg Gewicht verloren. Die mediane Krankenhausverweildauer betrug fünf Tage ohne Unterschiede zwischen den Behandlungsstrategien.

Bolus vs. Infusion: Bei Patienten, die Furosemid als Bolus erhielten, war nach 48 Stunden signifikant häufiger eine Dosissteigerung erforderlich als bei Patienten mit Dauerinfusion (21% vs. 11%; p = 0,01). Die mediane kumulative Gesamtdosis nach 72 Stunden betrug in der Bolusgruppe entsprechend 592 mg vs. 480 mg (p = 0,06). Der Anteil der Patienten, die nach 48 Stunden auf orale Diuretika umgestellt werden konnten, war jedoch bei beiden Applikationsarten gleich (22% vs. 26%; p = 0,44). Bezüglich der beiden primären Endpunkte fanden sich keine Unterschiede zwischen den Applikationsarten: VAS-Score (AUC 4236 vs. 4373; p = 0,47) und Kreatininanstieg (+0,05 vs. +0,07 mg/dl; p = 0,45).

Hochdosis vs. Niedrigdosis: Die mediane Furosemid-Gesamtdosis nach 72 Stunden betrug in der Hochdosis-Gruppe 773 mg und in der Niedrigdosis-Gruppe 358 mg (p 0,001). Patienten, die mit hohen Dosen behandelt wurden, konnten nach 48 Stunden häufiger auf orale Diuretika umgestellt werden als Patienten mit niedrigen Dosen (31% vs. 17%; p 0,001), und bei Patienten in der Niedrigdosis-Gruppe musste nach 48 Stunden häufiger die Dosis erhöht werden (24% vs. 9%; p = 0,003). Bei beiden primären Endpunkten fanden sich jedoch ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen hoher und niedriger Dosis: VAS-Score 4430 vs. 4171 (p = 0,06) und Kreatininanstieg +0,08 mg/dl vs. +0,04 mg/dl (p = 0,21).

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Bei den sekundären Endpunkten fand sich ein größerer Gewichtsverlust in der Hochdosisgruppe (-8,7 kg vs. -6,1 kg; p = 0,01), allerdings auch häufiger ein Kreatininanstieg um > 0,3 mg/dl (23% vs. 14%; p = 0,04). Alle übrigen Endpunkte waren statistisch nicht unterschiedlich. 42% der Patienten hatten im Verlauf von 60 Tagen ein unerwünschtes klinisches Ereignis (Rehospitalisierung, Notfallkonsultation, Tod) ohne Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Fazit: Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz können mit Furosemid i.v. effektiv behandelt werden. Dabei sind wiederholte Einzelgaben alle 12 Stunden hinsichtlich der Besserung der Symptome genauso wirksam und sicher wie eine Dauerinfusion. Für eine Dauerinfusion spricht, dass eine geringere Gesamtdosis benötigt wird. Hohe Tagesdosen (> 250 mg) bewirken zwar einen rascheren Flüssigkeitsverlust, haben jedoch hinsichtlich der Symptome und der Krankenhausverweildauer keine Vorteile gegenüber einer niedrigeren Tagesdosis, sind aber mit einem höheren Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion verbunden.

Literatur

1. Felker, G.M., et al. (DOSE = **D**iuretic **O**ptimization**S**trategies **E**valuation): N. Engl. J. Med. 2011, **364**, 797. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.