

The relationship between the use of loop diuretics, congestion and heart failure outcome

Citation for published version (APA):

Simonavicius, J. (2022). *The relationship between the use of loop diuretics, congestion and heart failure outcome: in search of novel tools of congestion detection and grading*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20220930js>

Document status and date:

Published: 01/01/2022

DOI:

[10.26481/dis.20220930js](https://doi.org/10.26481/dis.20220930js)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

Introduction

The burden of heart failure is continuously rising worldwide. More than 60 million people suffer from it globally, and this number is estimated to increase dramatically, given the advances in treatment of myocardial infarction in an acute setting and increasing proportion of elderly patients in the modern societies. Despite some major innovations in medical and instrumental management, the prognosis of heart failure patients remains poor. There is little improvement in rehospitalization and mortality within a year after treatment for decompensation, which is primarily caused by congestion. Congestion is a recognised contributor to heart failure events, but its treatment with loop diuretics has never been prospectively evaluated in a sufficiently powered randomised clinical trial and remains poorly understood. Even more, some observational trials have uniformly related treatment with (high doses) loop diuretic agents to increased morbidity and mortality burden, but this observation may be biased and worse outcome may be in fact driven by congestion itself. Indeed, the presence and degree of congestion was not taken into account in these studies. This is in part because congestion is difficult to detect and data about its presence is often missing. There is an unmet need to find some novel tools for congestion detection and grading, in order to optimise congestion management interventions, potentially leading to an improvement in heart failure care. An in-depth observational analysis of the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF) and Lithuanian Echocardiography Study of Dyspnoea in Acute Settings (LEDA) was carried out to investigate the complex relationships between congestion, its treatment with loop diuretics and outcome as well as to look for novel biomarkers assisting in congestion detection and grading.

Results

The evidence behind loop diuretic treatment is extensively analysed in Chapter 2. This descriptive analysis showed that congestion management is primarily empirical in a contemporary clinical practice, given the absence of data from modern randomized controlled clinical trials. Even more, a detailed analysis of observational trials revealed that there exists a dose-dependent relationship between loop diuretic treatment and adverse events with no good quality data on causality. Potential mechanism of harm and benefit are also reviewed in Chapter 2. Recommendations for improvement of current clinical practice are outlined, underscoring the importance of fluid status assessment with clinical, instrumental, and circulating biomarkers. Some difficult scenarios of decongestion, including worsening renal function, electrolyte imbalance, and diuretic resistance are discussed in more detail with a special focus on practical recommendations.

Longitudinal clinical congestion patterns are analysed in Chapter 3. This analysis resulted in the development of a 7-item clinical congestion index (CCI), that showed its excellent prognostic properties. Sixty-one percent of TIME-CHF participants had a CCI ≥ 3 at baseline, which decrease to 18% at month 18. During the median [interquartile range] follow-up of 27.2 [14.3 – 39.8] months, 17%, 27%, and 47% of patients with baseline CCI of 0, 1-2, and ≥ 3 at inclusion, respectively, died ($p < 0.001$). CCI was identified as an independent predictor of mortality and heart failure hospitalization-free survival. Successful decongestion was related to better outcome as compared to persistent congestion or partial decongestion (log-rank $p < 0.001$).

The findings from the European Society of Cardiology Heart Failure Long Term (ESC-HF-LT) registry are challenged in Chapter 4. In particular, the ESC-HF-LT registry revealed that only 1 out of 4 patients undergoes loop diuretic dose adjustment in daily clinical practice, which is not likely to meet the recommendations of the current guidelines advising on the adaptation of treatment to the individual needs. Even more, loop diuretic de-escalation was unsuccessful in 52% of the cases although it only took place in only 8.3% of all patients. Despite that, the ESC-HF-LT investigation group advised on attempting loop diuretic dose de-escalation more often. Therefore, constructive criticism regarding this recommendation was shared in Chapter 4, drawing the attention from de-escalation to more accurate fluid status assessment.

The relationship between diuretic management and heart failure outcome considering the effect of this treatment on congestion is analysed in Chapter 5. Both treatment with high loop diuretic dose (≥ 80 mg of furosemide per day) and thiazide co-administration were not identified as independent predictors of outcome, whereas congestion remained strongly and independently related to worse survival and heart failure hospitalization-free survival.

Treatment intensification (the need to increase loop diuretic dose or add a thiazide drug) was independently associated with survival (HR 1.75, 95% CI [1.19-1.38], $p=0.004$) and heart failure hospitalisation-free survival (HR 1.69, 95% CI [1.22-2.35], $p=0.002$). Still, the analysis showed that patients undergoing treatment intensification resulting in decongestion had better outcome than patients with persistent (worsening) congestion despite LD dose up-titration ($p<0.001$). This suggests that congestion but not diuretic therapy is the main driver of poor outcome in heart failure patients.

The role of biologically active adrenomedullin (bio-ADM) in an acute dyspnoea model of congestion is described in Chapter 6. Bio-ADM concentration was higher in patients with peripheral oedema at admission (48.2 [28.2-92.6] vs 35.4 [20.9-59.2] ng/L, $p<0.001$). A stepwise increase in bio-ADM concentration was demonstrated with increasing prevalence of rales: 29.8 [18.8-51.1], 38.5 [27.5-67.1], and 51.1 [33.1-103.2] ng/L in patients with no rales, rales covering $< \frac{1}{2}$, and $\geq \frac{1}{2}$ of the pulmonary area, respectively ($p<0.001$). Bio-ADM concentration showed a gradual elevation in patients with normal, moderately, and severely increased estimated right atrial pressure (eRAP): 25.1 [17.6-42.4] ng/L, 36.1 [23.1-50.2] and 47.1 [30.7-86.7] ng/L, respectively ($p<0.05$). Survival tree analysis revealed that bio-ADM is a potent prognostic marker in acute dyspnoea. Survival in patients with high bio-ADM was significantly modified by neurohormonal blockade at admission ($p<0.05$), especially if NT-proBNP levels were lower than the median ($p = 0.002$ for interaction).

The potential role of soluble cluster of differentiation (sCD146) in congestion detection and grading is reviewed in Chapter 7, underscoring the mechanisms of its release and the already existing experimental and observational data showing its congestion assessment potential. In an acute dyspnoea model of congestion (Chapter 8), sCD146 concentration was significantly higher in patients presenting with peripheral oedema (472 [373-535] vs 400 [304-501] ng/mL, $p=0.009$) and rales (439 [335-528] vs 394 [296-484] ng/mL, $p=0.001$) at admission. Also, a parallel increase in eRAP and sCD146 concentration was demonstrated: 337 [300;425], 404 [290;489] and 477 [363;572] ng/mL in patients with normal, moderately elevated, and severely elevated eRAP, respectively ($p=0.001$). The additive value of sCD146 in disclosing interstitial and intravascular congestion was also observed in patients with low NT-proBNP values. Soluble CD146 – a peripheral biomarker – was able to reflect the presence and the severity of morphological and functional changes in the heart, including chamber dilation and biventricular function.

Discussion

Congestion is highly prevalent in a chronic heart failure setting. The present research demonstrates that an extensive clinical evaluation by means of a CCI enables to discriminate congested patients who are at risk of heart failure hospitalisation and death. The use of high doses loop diuretics as well as a combination therapy with thiazides both indicate worse outcome, but this relationship is mostly dependent on the severity of heart failure, rather than a direct negative effect of diuretics on outcome. This finding is supported by the fact that neither the use of high loop diuretic dose, nor the addition of a thiazide appeared as independent predictors of outcome in an extensive multivariate model. Even more, the worst prognosis was noted in case of diuretic treatment intensification, not resulting in clinical decongestion, whereas treatment intensification leading to complete or partial clinical decongestion was related to better outcome. Taken together, these findings underscore the importance of freedom from congestion. In clinical practice, intensive diuretic management should not be avoided in patients with persistent clinical signs / symptoms of congestion. The present research demonstrates that tolerating congestion is deleterious. Still, the effect of such strategy on outcome should be prospectively tested in a randomised controlled trial.

Bio-ADM and sCD146 both showed their ability to reflect congestion as assessed by means of clinical evaluation and ultrasound markers. Even more, an interaction between bio-ADM and neurohumoral blockade in acute dyspnoea was detected, but this observation needs further prospective testing. Soluble CD146 also showed its ability to reflect morphological and functional changes of the heart, despite being excreted from the vasculature. This finding is very important from a pathophysiological point of view since it illustrates a relationship between vascular congestion and cardiac damage. Whether congestion management interventions based on bio-ADM and sCD146 improve hard outcome should be tested in appropriate interventional clinical trials.

SAMENVATTING

De prevalentie van hartfalen neemt wereldwijd voortdurend toe. Wereldwijd lijden meer dan 60 miljoen mensen aan hartfalen en dit aantal zal naar schatting nog sterk toenemen, mede gezien de vooruitgang in de behandeling van myocardinfarcten in een acute setting en het toenemende aantal oudere patiënten in de moderne samenleving. Ondanks enkele belangrijke innovaties in de medische en instrumentele behandeling blijft de prognose van hartfalenpatiënten slecht. Er is weinig verbetering in heropnamecijfers en sterfte binnen een jaar na behandeling voor decompensatie, die voornamelijk wordt veroorzaakt door congestie. Congestie is een erkend gevolg van hartfalen, maar de behandeling ervan met lisdiuretica is nooit prospectief geëvalueerd in een voldoende grote, gerandomiseerde klinische studie en wordt nog steeds slecht begrepen. Sterker nog, sommige observationele studies hebben een verband gelegd tussen behandeling met (hoge doses) lisdiuretica en een verhoogde morbiditeit en mortaliteit, maar deze observatie kan een vertekend beeld zijn en de slechte uitkomst kan gedreven zijn door de aanwezigheid van congestie zelf; hetgeen niet in beschouwing werd genomen in deze studies. Dit komt deels doordat congestie moeilijk te detecteren is en gegevens over de aanwezigheid ervan vaak ontbreken. Er is dan ook een onvervulde behoefte voor congestiedetectie en -classificatie, om de interventies voor congestiebeheer te optimaliseren, wat mogelijk leidt tot een verbetering van de zorg voor hartfalen. Een diepgaande observationele analyse van de Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF) en Lithuanian Echocardiography Study of Dyspnoea in Acute Settings (LEDA) werd uitgevoerd om de complexe verbanden tussen congestie, de behandeling ervan met lisdiuretica en het resultaat te onderzoeken, alsook om te zoeken naar nieuwe biomarkers die helpen bij de detectie en gradering van congestie.

Resultaten

Het bewijs achter de behandeling met lisdiuretica is uitgebreid geanalyseerd in hoofdstuk 2. Deze beschrijvende analyse toonde aan dat de behandeling van congestie in de hedendaagse klinische praktijk voornamelijk empirisch is, gezien de afwezigheid van gegevens uit gerandomiseerde gecontroleerde klinische trials. Bovendien bleek uit een gedetailleerde analyse van observationele trials dat er een dosis-afhankelijk verband bestaat tussen de behandeling met loop-diuretica en bijwerkingen, zonder gegevens van goede kwaliteit over de causaliteit. Potentiële mechanismen van voor- en nadelen van diuretica worden besproken in hoofdstuk 2. Aanbevelingen voor verbetering van de huidige klinische praktijk worden geschetst, waarbij het belang van vochtstatusbepaling met klinische, instrumentele, en biomarkers wordt onderstreept. Enkele moeilijke scenario's van decongestie, waaronder verslechterende nierfunctie, elektrolyten onbalans, en diuretische resistentie worden in meer detail besproken met een speciale focus op praktische aanbevelingen.

Longitudinale klinische congestiepatronen worden geanalyseerd in hoofdstuk 3. Deze analyse resulteerde in de ontwikkeling van een klinische congestie index (CCI) gebaseerd op 7 items, die uitstekende prognostische eigenschappen liet zien. Eenzestig procent van de TIME-CHF deelnemers had een CCI ≥ 3 op baseline, wat afnam tot 18% op maand 18. Tijdens de mediane [interkwartielafstand] follow-up van 27,2 [14,3 - 39,8] maanden overleed respectievelijk 17%, 27% en 47% van de patiënten met een CCI van 0, 1-2, en ≥ 3 bij inclusie ($p < 0,001$). CCI werd geïdentificeerd als een onafhankelijke voorspeller van mortaliteit en hartfalen ziekenhuisopname-vrije overleving. Succesvolle decongestie was gerelateerd aan een betere uitkomst in vergelijking met persisterende congestie of gedeeltelijke decongestie (log-rank $p < 0,001$).

De bevindingen van de European Society of Cardiology Heart Failure Long Term (ESC-HF-LT) registry worden in hoofdstuk 4 in twijfel getrokken. Met name bleek uit het ESC-HF-LT register dat bij slechts 1 op de 4 patiënten in de dagelijkse klinische praktijk de dosis van lisdiuretica wordt aangepast, wat waarschijnlijk niet in overeenstemming is met de aanbevelingen van de huidige richtlijnen die adviseren de behandeling aan te passen aan de individuele behoeften. Bovendien was de reductie van lisdiuretica in 52% van de gevallen niet succesvol, hoewel dit slechts bij 8,3% van alle patiënten gebeurde. Desondanks adviseerde de ESC-HF-LT onderzoeksgroep om vaker vermindering van de dosis lisdiuretica te proberen. Daarom werd constructieve kritiek op deze aanbeveling gedeeld in Hoofdstuk 4, waarbij de aandacht werd verlegd van de-escalatie naar een meer accurate beoordeling van de vochtstatus.

De relatie tussen diureticumbehandeling en de uitkomst van hartfalen, rekening houdend met het effect van deze behandeling op congestie, wordt geanalyseerd in hoofdstuk 5. Zowel behandeling met een hoge dosis lisdiuretica (≥ 80 mg furosemide per dag) als thiazide gelijktijdige toediening werden niet geïdentificeerd als onafhankelijke

voorspellers van de uitkomst, terwijl congestie sterk en onafhankelijk gerelateerd bleef aan slechtere overleving en hartfalen ziekenhuisopname-vrije overleving. Intensivering van de behandeling (de noodzaak om de dosis lisdiuretica te verhogen of een thiazidemedicijn toe te voegen) was onafhankelijk geassocieerd met overleving (HR 1,75, 95% CI [1,19-1,38], $p=0,004$) en hartfalen ziekenhuisopname-vrije overleving (HR 1,69, 95% CI [1,22-2,35], $p=0,002$). Echter toonde deze analyse aan dat patiënten die intensivering van de behandeling ondergingen resulterend in decongestie, een betere uitkomst hadden dan patiënten met aanhoudende (verergerende) congestie ondanks verhoging van de LD-dosis ($p<0,001$). De analyse suggereert dat congestie, maar niet de diuretische behandeling de prognose van hartfalenpatiënten verslechterd.

De rol van biologisch actief adrenomedulline (bio-ADM) in een acuut dyspnoea model van congestie wordt beschreven in hoofdstuk 6. De bio-ADM concentratie was hoger bij patiënten met perifeer oedeem bij opname (48,2 [28,2-92,6] vs 35,4 [20,9-59,2] ng/L, $p<0,001$). Een stapsgewijze toename van de bio-ADM concentratie werd aangetoond met toenemende prevalentie van creptitities: 29,8 [18,8-51,1], 38,5 [27,5-67,1], en 51,1 [33,1-103,2] ng/L bij patiënten met respectievelijk geen creptitities, creptitities die $< \frac{1}{2}$, en $\geq \frac{1}{2}$ van het pulmonale gebied bevatten ($p<0,001$). De bio-ADM-concentratie vertoonde een geleidelijke stijging bij patiënten met normale, matig en ernstig verhoogde rechter atriumdruk (eRAP): 25,1 [17,6-42,4] ng/L, 36,1 [23,1-50,2] en 47,1 [30,7-86,7] ng/L, respectievelijk ($p<0,05$). Overlevingsboomanalyse toonde aan dat bio-ADM een krachtige prognostische marker is bij acute dyspneu. De overleving bij patiënten met een hoog bio-ADM werd significant beïnvloed door neurohormonale blokkade bij opname ($p<0,05$), vooral als de NT-proBNP niveaus lager waren dan de mediaan ($p = 0,002$ voor interactie).

De potentiële rol van sCD146 in de detectie en classificatie van congestie wordt besproken in hoofdstuk 7, waarbij de mechanismen van het vrijkomen ervan en de reeds bestaande experimentele en observationele gegevens die het potentieel ervan voor de beoordeling van congestie aantonen, worden onderstreept. In een acuut dyspneu model van congestie (Hoofdstuk 8), was de sCD146 concentratie significant hoger bij patiënten die zich presenteerden met perifeer oedeem (472 [373-535] vs 400 [304-501] ng/mL, $p=0,009$) en creptitities (439 [335-528] vs 394 [296-484] ng/mL, $p=0,001$) bij opname. Ook werd een parallele toename van de eRAP en sCD146 concentratie aangetoond: 337 [300;425], 404 [290;489] en 477 [363;572] ng/mL bij patiënten met respectievelijk normale, matig verhoogde, en ernstig verhoogde eRAP ($p=0,001$). De toegevoegde waarde van sCD146 bij het aantonen van interstitiële en intravasculaire congestie werd ook gezien bij patiënten met lage NT-proBNP-waarden. sCD146 - een perifere biomarker - was in staat om de aanwezigheid en de ernst van morfologische en functionele veranderingen in het hart weer te geven, met name met betrekking tot kamerverwijding en biventriculaire functie.

Discussie

Congestie komt veel voor bij chronisch hartfalen. Het huidige onderzoek toont aan dat een uitgebreide klinische evaluatie met behulp van een CCI het mogelijk maakt om patiënten met congestie te discrimineren die risico lopen op ziekenhuisopname en overlijden als gevolg van hartfalen. Het gebruik van hoge doses lisdiuretica en een combinatietherapie met thiaziden wijzen beide op een slechtere uitkomst, maar deze relatie is vooral afhankelijk van de ernst van hartfalen, en niet zozeer van een direct negatief effect van diuretica op de uitkomst. Deze bevinding wordt ondersteund door het feit dat noch het gebruik van een hoge dosis lisdiuretica, noch de toevoeging van een thiazide als onafhankelijke voorspellers van prognose naar voren kwamen in een uitgebreid multivariaat model. Bovendien was de prognose het slechtst in geval van intensivering van de diuretische behandeling, die niet leidde tot klinische decongestie, terwijl intensivering van de behandeling die leidde tot volledige of gedeeltelijke klinische decongestie, gerelateerd was aan een betere uitkomst. Al met al onderstrepen deze bevindingen het belang van het voorkomen van congestie. In de klinische praktijk moet intensieve diuretische behandeling niet worden vermeden bij patiënten met aanhoudende klinische tekenen / symptomen van congestie. Het huidige onderzoek toont aan dat het tolereren van congestie schadelijk is. Toch moet het effect van een dergelijke strategie op het resultaat prospectief worden getest in een gerandomiseerde gecontroleerde studie.

Bio-ADM en sCD146 toonden beide hun vermogen aan om congestie te weerspiegelen zoals beoordeeld door middel van klinische evaluatie en echografische markers. Er werd zelfs een interactie tussen bio-ADM en neurohumorale blokkade bij acute dyspnoe vastgesteld, maar deze observatie moet verder prospectief worden getest. sCD146 toonde ook zijn vermogen om morfologische en functionele veranderingen van het hart te weerspiegelen, ondanks het feit dat het uit de vasculatuur wordt uitgescheiden. Deze bevinding is zeer belangrijk

vanuit pathofysiologisch oogpunt omdat zij een verband aantoont tussen vasculaire congestie en cardiale schade. Of interventies ter congestiebeheersing op basis van bio-ADM en sCD146 de harde uitkomsten verbeteren, moet worden getest in geschikte klinische studies.