

# Urine natrium gestuurd recompenseren

## *Lessen van de PUSH-AHF studie*

Iris E. Beldhuis, MD, PhD-kandidaat Cardiologie  
Universitair Medisch Centrum Groningen

16 April 2024

1. Casus
2. Waarom PUSH AHF?
3. Hoe kunnen we acuut hartfalen beter behandelen?

# Mevrouw X, 89 jaar

## Voorgeschiedenis

- 2012 Acuut coronair syndroom wv CABG LIMA-LAD vene CX-RDP
- 2017 Essentiele hypertensie
- Atriumfibrilleren
- Maculadegeneratie
- Cataract extractie

# Thuismedicatie

- Hydrochloorthiazide 1dd 12,5 mg
- Isosorbidedinitraat 1dd 60 mg
- Metoprolol 1dd 100 mg
- Omeprazol 1dd 40 mg
- Simvastatine 1dd 40 mg
- Enalapril 1dd 10 mg
- Apixaban 2dd 2.5 mg

# Presentatie SEH

Reden van Komst: Dyspnoe

Anamnese

- Dyspnoe, orthopnoe, oedemen, +3kg in gewicht, verkouden

Lichamelijk onderzoek

- Bloeddruk 166/95, polsfrequentie 88, temperatuur 36.2 °C, ademhalingsfrequentie 19, SpO2 95%
- Cor: Normale cortonen en geen souffles
- Pulm: VAG bdz, links enige crepitaties
- Abdomen: Geen afwijkingen
- Extremititeiten: Dikke enkels, pitting oedeem

# Aanvullend onderzoek 1/2

Hb	Laatste ref.waarden: 7,5 - 10,0 mmol/L	9,6
Ht	Laatste ref.waarden: 0,35 - 0,45 L/L	0,46 ▲
MCV	Laatste ref.waarden: 80,0 - 100,0 fL	93,5
Trombocyten	Laatste ref.waarden: 150 - 400 10 <sup>9</sup> /L	172
Neutrofielen (Abs)	Laatste ref.waarden: 1,80 - 7,00 10 <sup>9</sup> /L	12,15 ▲
Lymfocyten (Abs)	Laatste ref.waarden: 0,80 - 3,20 10 <sup>9</sup> /L	0,88
Monocyten (Abs)	Laatste ref.waarden: 0,30 - 0,90 10 <sup>9</sup> /L	0,58
Eosinofielen (Abs)	Laatste ref.waarden: 0,00 - 0,40 10 <sup>9</sup> /L	0,03
Basofielen (Abs)	Laatste ref.waarden: 0,00 - 0,20 10 <sup>9</sup> /L	0,04
Onrijpe granulocyten (Abs)	Laatste ref.waarden: 0,00 - 0,09 10 <sup>9</sup> /L	0,07
RDW-cv	Laatste ref.waarden: 12,4 - 15,1 %	13,1
Erytrocyten	Laatste ref.waarden: 4,00 - 5,50 10 <sup>12</sup> /L	4,92
Erytoblasten (Abs)	Laatste ref.waarden: 0,00 - 0,11 10 <sup>9</sup> /L	0,00
<b>CHEMIE</b>		
CRP	Laatste ref.waarden: <5 mg/L	3,5
Glucose	Laatste ref.waarden: 4,4 - 5,5 mmol/L	7,5 ▲
Natrium	Laatste ref.waarden: 135 - 145 mmol/L	139
Kalium	Laatste ref.waarden: 3,5 - 5,0 mmol/L	3,6
Chloride	Laatste ref.waarden: 97 - 107 mmol/L	104
Kreatinine	Laatste ref.waarden: 50 - 90 umol/L	49 ▼
EGFR	Laatste ref.waarden: >40 ml/min*1.73m <sup>2</sup>	83
Ureum	Laatste ref.waarden: 2,5 - 7,5 mmol/L	6,4
Calcium	Laatste ref.waarden: 2,20 - 2,60 mmol/L	2,20 ▼
Magnesium	Laatste ref.waarden: 0,70 - 1,00 mmol/L	0,70
Albumine	Laatste ref.waarden: 35 - 50 g/L	40
Eiwit totaal	Laatste ref.waarden: 60 - 80 g/L	66
Troponine T	Laatste ref.waarden: <14 ng/L	11
NT-pro-BNP	Laatste ref.waarden: <450 ng/L	1.622
CK	Laatste ref.waarden: <145 U/L	25
CK-MB-activiteit	Laatste ref.waarden: <25 U/L	21
CK-MB-massa	Laatste ref.waarden: <3,00 ug/L	



# Aanvullend onderzoek 2/2

## Poliklinische TTE (1.5 jaar voor opname)

Echo bij AF.

Normale syst. LVF, eyeballing EF 55-60%.

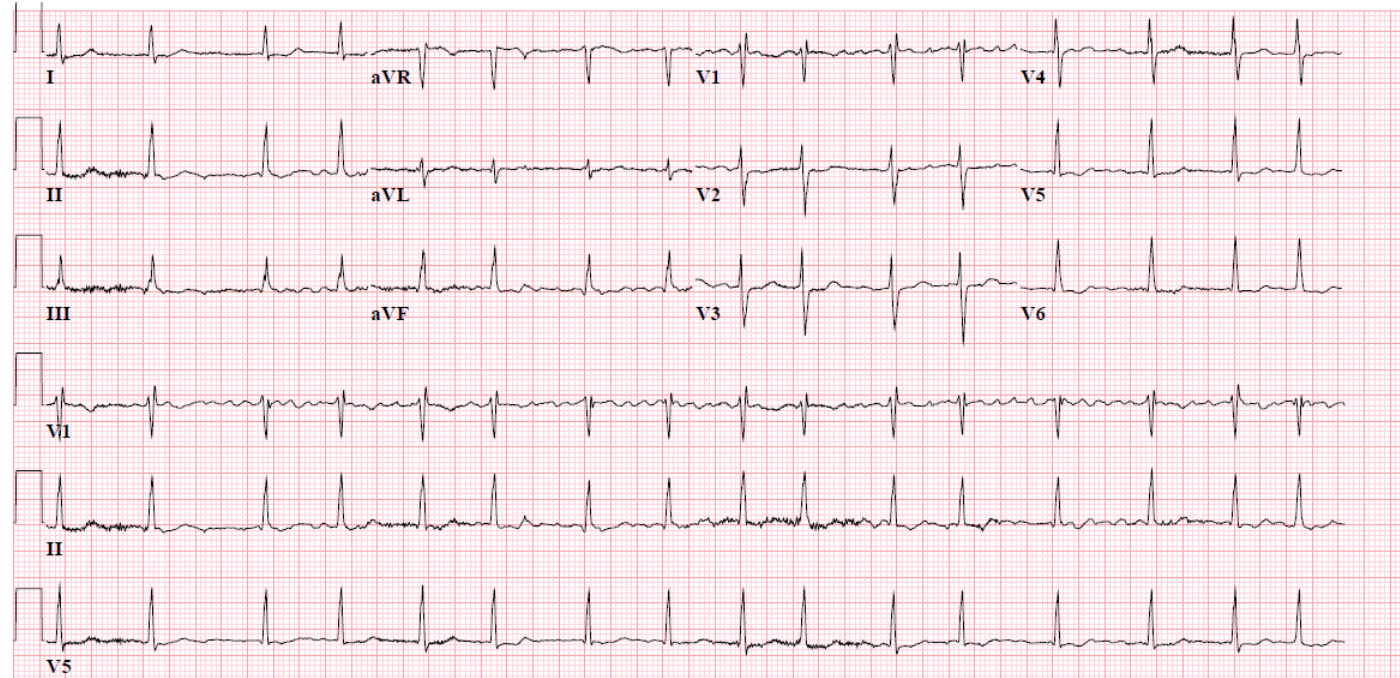
Diast ntb ivm AF.

Normale RVF.

Gr I/III MI, overige kleppen gb.

Atria gedilateerd.

VCI collabeert goed.



# Werkdiagnose

- ✓ Decompensatio cordis bij waarschijnlijk HFpEF, mogelijk uitgelokt door viraal infect danwel bij hypertensie



# En nu?

- Opname op CCU
  - Inclusie in PUSH AHF → Natriurese arm
  - NTG iv
  - HCT stop
- 
- Waarmee start je?
  - Hoe en wanneer evalueer je het effect?
  - Wat doe je als de 'respons' onvoldoende is?
  - Hoe bepaal je of de patiënt gerecompenseerd is?

# Start PUSH AHF

- Lisdiuretica naïeve patiënt
- eGFR 83 ml/min/1.73m<sup>2</sup>
  - Startdosering bumetanide 1mg iv 2dd
- Afnemen baseline samples op SEH (bloed, urine, spot urine)

	Lisdiuretica naïef	Chronisch lisdiuretica gebruik
eGFR ≥60 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Bolus 1 mg bumetanide	Bolus gelijk aan totale dagdosering thuis
eGFR <60 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Bolus 2 mg bumetanide	Bolus dubbel van totale dagdosering thuis

Onderhoudsdosering is 2x bolus dosering

# PUSH protocol

## Presentation at the ED with AHF:

Signs and symptoms of congestion  
Requiring treatment with intravenous loop diuretics (LD)

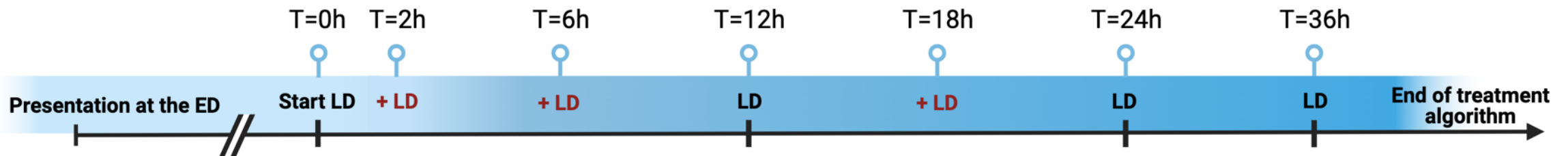
*Randomization* in EHR to natriuresis guided therapy or standard of care

## Enrollment:

First administered iv loop diuretic dose (deferred consent)

Standardized starting dose of loop diuretic based on:

- Renal function and
- Outpatient loop diuretic dose



## Insufficient response:

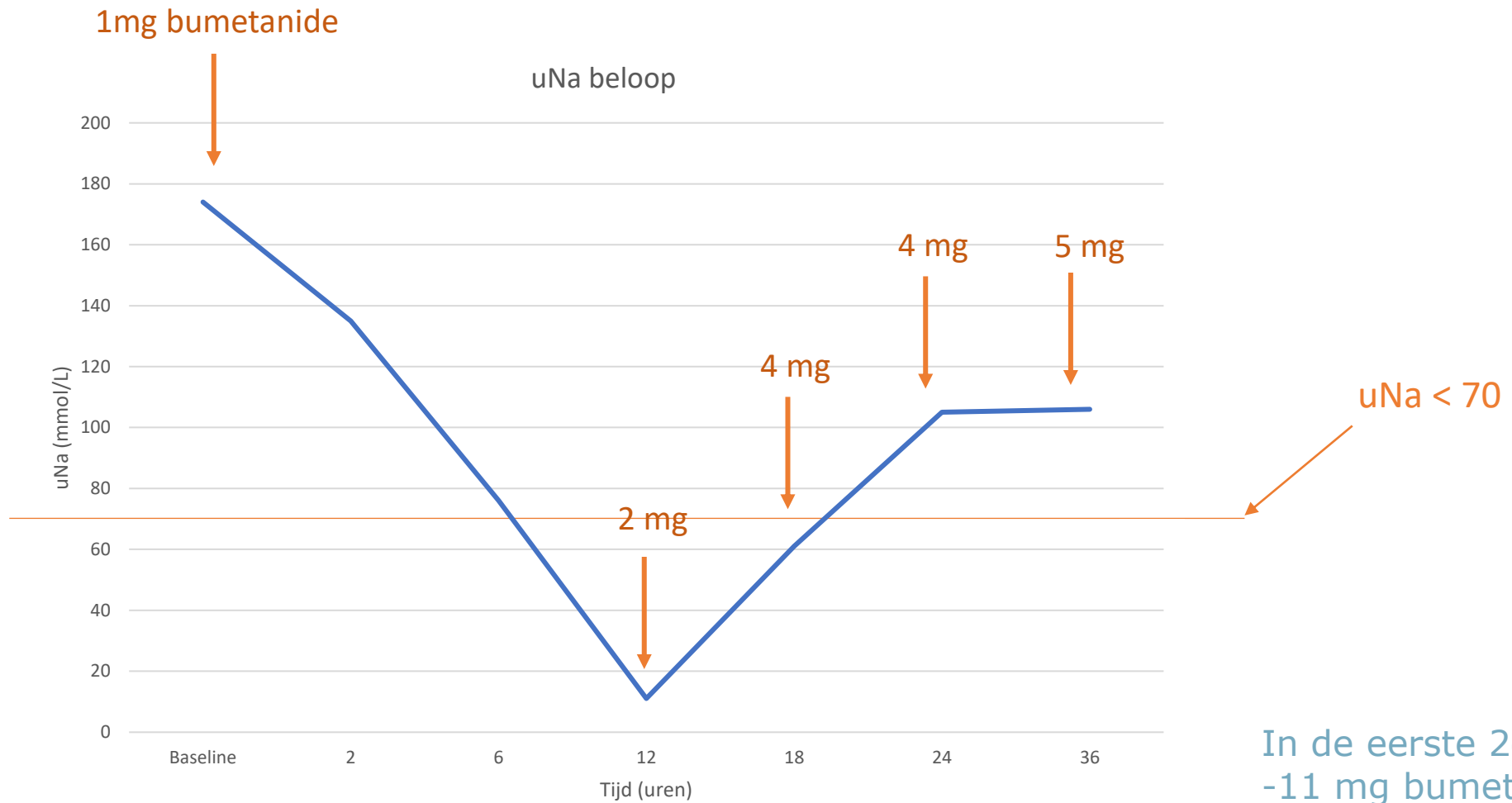
- Urinary sodium < 70 mmol/L
- Diuresis < 150 mL/hour

## Treatment algorithm if insufficient:

1. Double previous bolus dose
2. Combination diuretic therapy
  - a. Add hydrochlorothiazide
  - b. Add second line: acetazolamide or SGLT2i

# Ziekenhuisbeloop

	<b>uNa</b>	<b>Diurese</b>	<b>Actie (volgens protocol)</b>
Baseline	174	0	1mg baseline iv diuretica
T2	135	520	Geen actie nodig
T6	76	561	Geen actie nodig
T12	11	90	2 mg bumetanide
T18	61	490	4 mg bumetanide
T24	105	920	4 mg bumetanide
T36	106	520	5 mg bumetanide



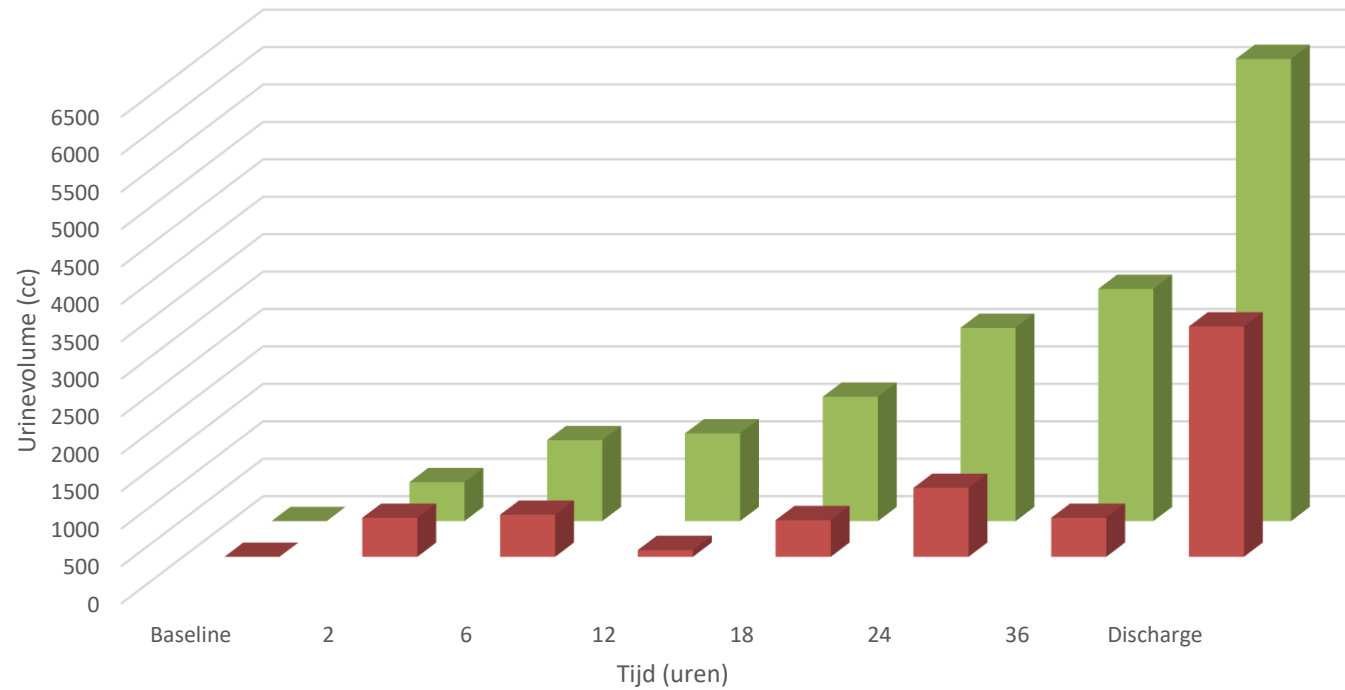
In de eerste 24u  
- 11 mg bumetanide

Gehele opname (4 dagen)  
- 23 mg bumetanide

Tijd	Baseline	T2	T6	T12	T18	T24	T36
uNa	174	135	76	11	61	105	106

## Urineproductie

■ Urineproductie ■ Urine totaal

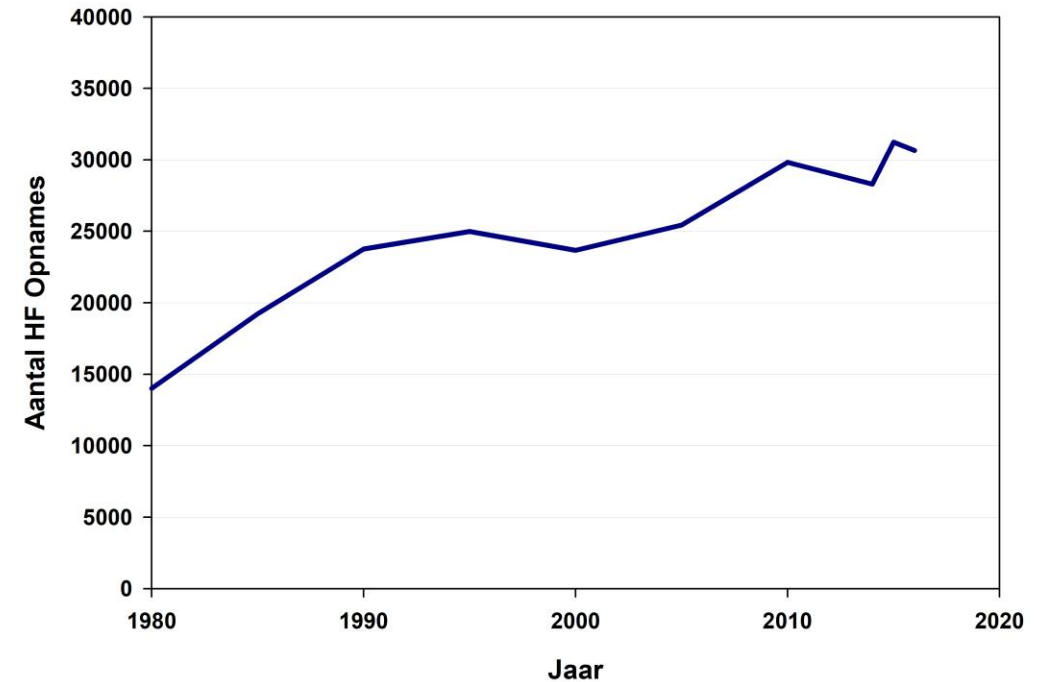


Tijd	Baseline	2	6	12	18	24	36	Discharge
Urineproductie	0	520	561	90	490	920	520	3075
Urine totaal	0	520	1081	1171	1661	2581	3101	<b>6176</b>

# Waarom PUSH AHF?

Acuut hartfalen is een groot maatschappelijk probleem

- No. 1 reden hospitalisatie bij 65+
- ↑ 88% in 2040
- € 817 miljoen (1-2% totale zorgbudget)
- 25% opgenomen <30 dagen
- 75% <1 jaar overleden of opgenomen



# Wat is de reden voor herhaalde opnames?

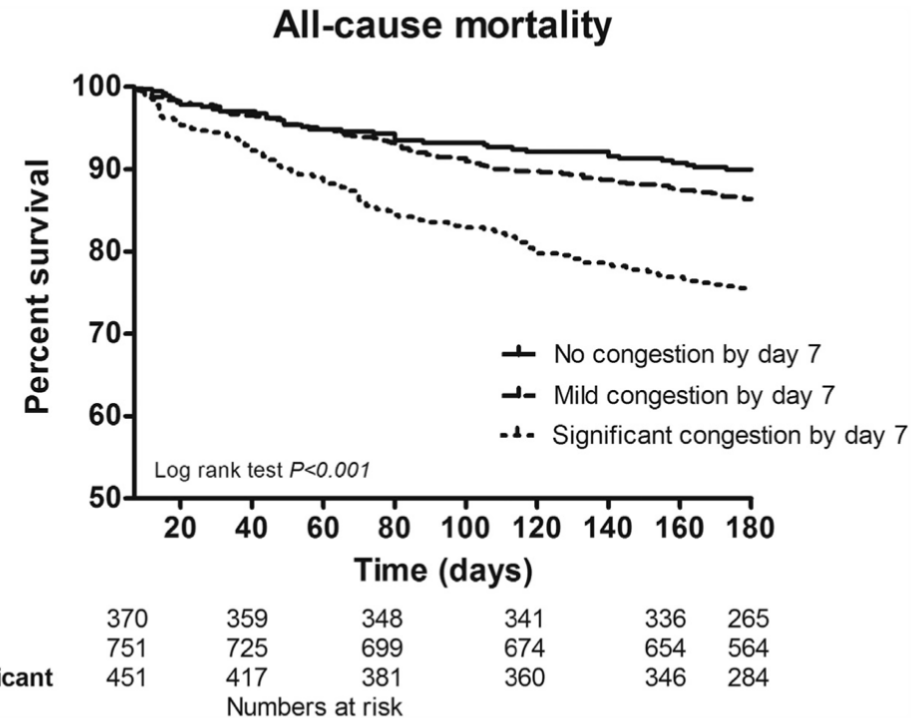
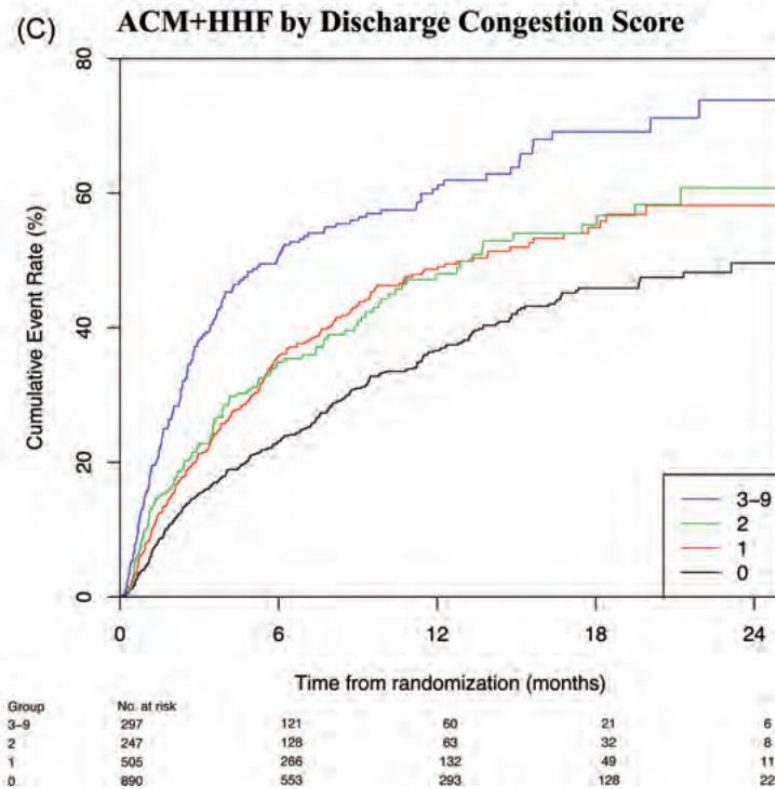


Fig. 1. Cumulative incidence of All-cause mortality by composite congestion score (CCS) at day 7.



# Hoe meten we (de)congestie?

- Gewicht
- Urine output
- Vochtbalans
- Nierfunctie

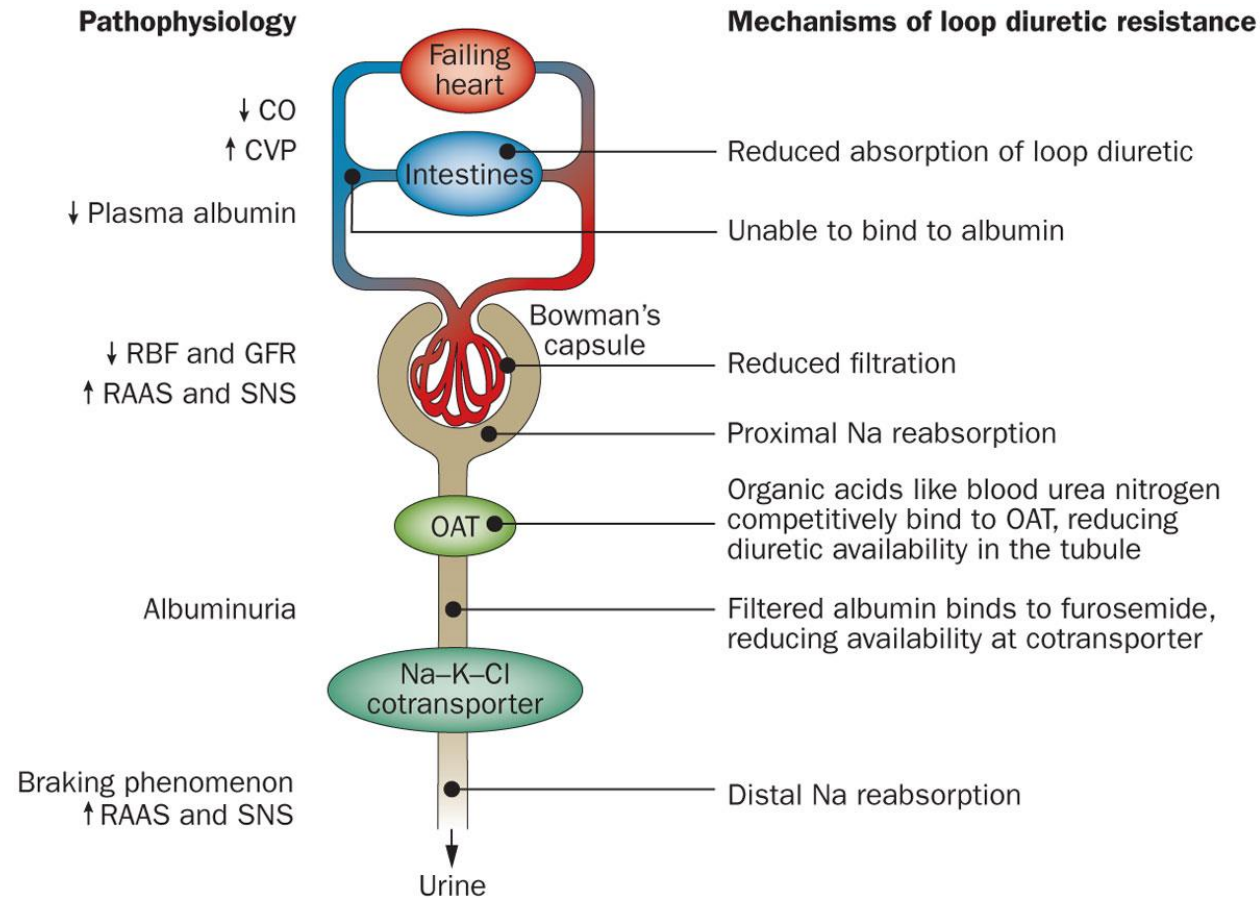
**Table 1** Sensitivity and specificity of different clinical and technical parameters to detect congestion

Parameter	Sensitivity	Specificity	Comparator	Comment
<b>Clinical evaluation</b>				
<i>Right-sided</i>				
JVP > 8 cm	48%	78%	RAP > 7 mmHg	Difficult in obese patient
Jugular venous reflux	50%	75%	RAP > 7 mmHg	Difficult in obese patient
Hepatomegaly	51%	62%	RAP > 7 mmHg	Difficult in obese patient, non-HF causes
Bilateral leg oedema	94%	10%	RAP > 7 mmHg	Non-HF oedema gives false positive
<i>Left-sided</i>				
Dyspnoea	50%	73%	PCWP > 18 mmHg	Multiple reasons for dyspnoea
Dyspnoea on exertion	66%	52%	PCWP > 18 mmHg	Multiple reasons for dyspnoea on exertion
Orthopnoea	66%	47%	PCWP > 18 mmHg	May be non-cardiac in origin or absent
S3	73%	42%	PCWP > 18 mmHg	Intra-observer variability
Rales	13%	90%	PCWP > 18 mmHg	May be non-cardiac in origin or absent
<b>Echocardiographic evaluation</b>				
<i>Right-sided</i>				
Collapse (< 50%) IVC	12%	27%	RAP > 7 mmHg	Difficult to use in positive pressure ventilated patients
Inspiratory diameter IVC < 12 mm	67%	91%	RAP > 7 mmHg	Cannot be used in positive pressure ventilated patients
<i>Left-sided</i>				
Mitral inflow E-wave velocity > 50 (cm/s)	92%	28%	PCWP > 18 mmHg	Difficult when fusion of E and A wave
Lateral E/e' > 12	66%	55%	PCWP > 18 mmHg	Less accurate in advanced heart failure and CRT
Deceleration time < 130 ms	81%	80%	PCWP > 18 mmHg	Difficult when fusion of E and A wave
Pulmonary vein S/D < 1	83%	72%	PCWP > 18 mmHg	Intra-observer variability in Doppler measurements of the vein
Diffuse B-lines on lung ultrasound <sup>a</sup>	85.7%	40%	PCWP > 18 mmHg	B-lines might be present in non-cardiac conditions

# Reden herhaalde opnames

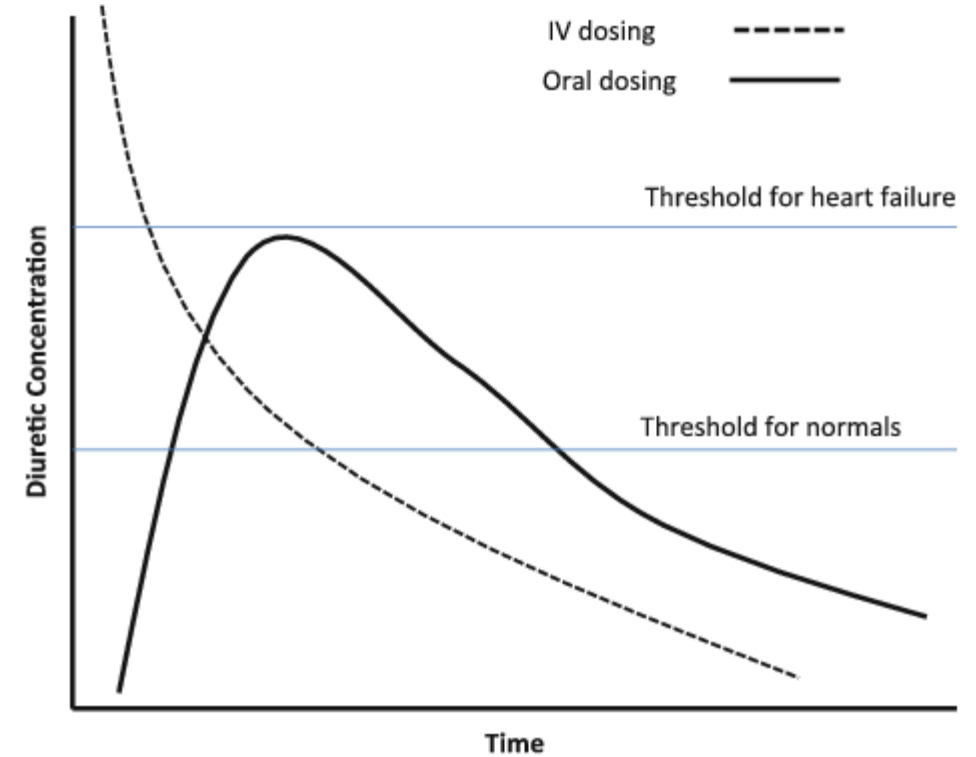
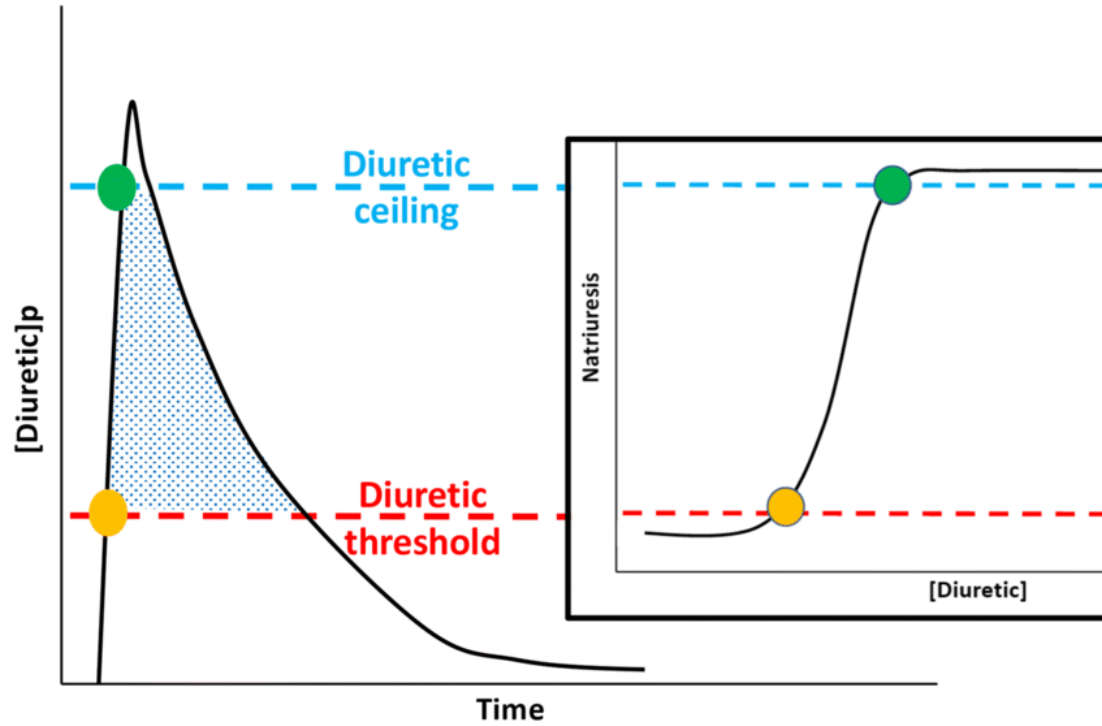
1. Meten van (de)congestie
2. Verminderde diuretische respons

# Etiologie verminderde respons

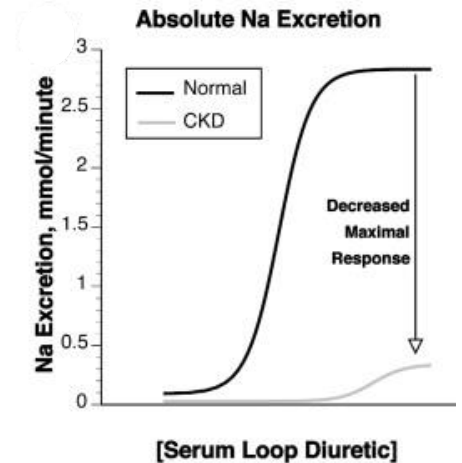
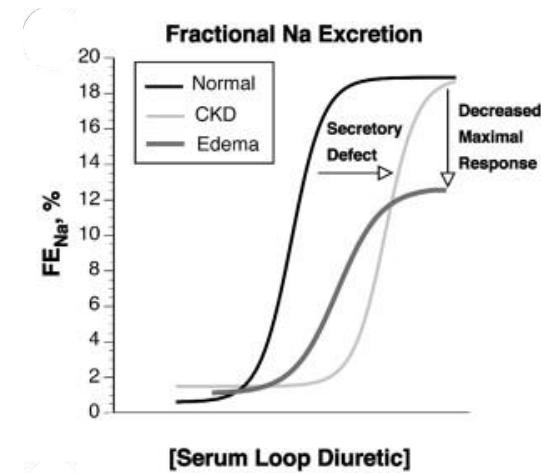
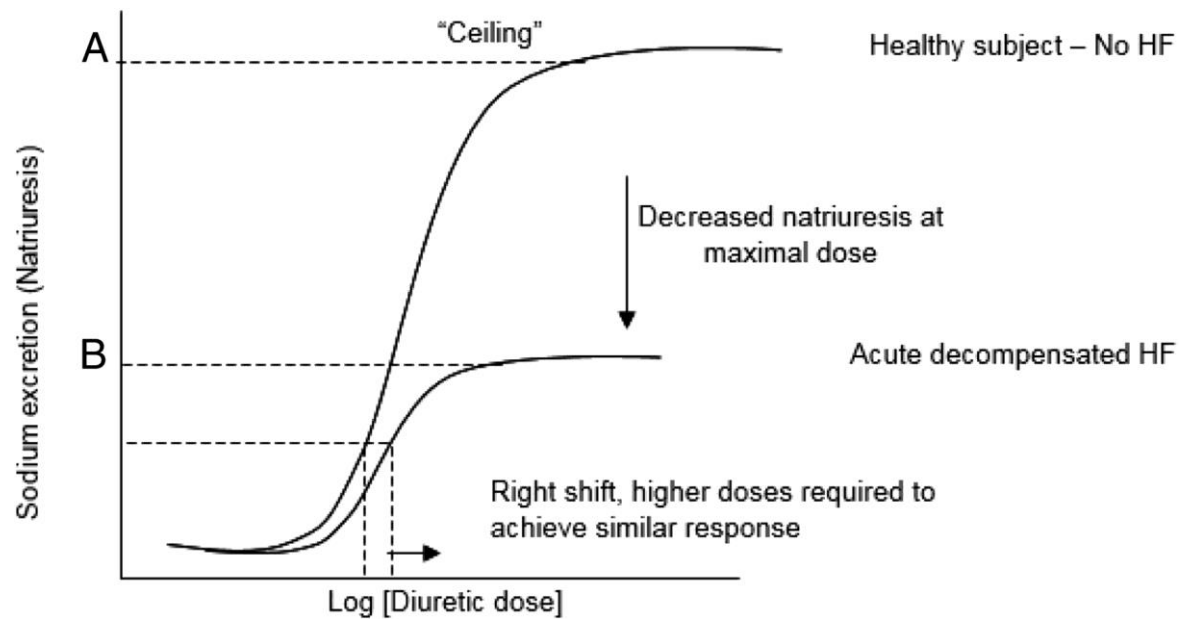


Nature Reviews | **Cardiology**

# Diuretic threshold vs ceiling



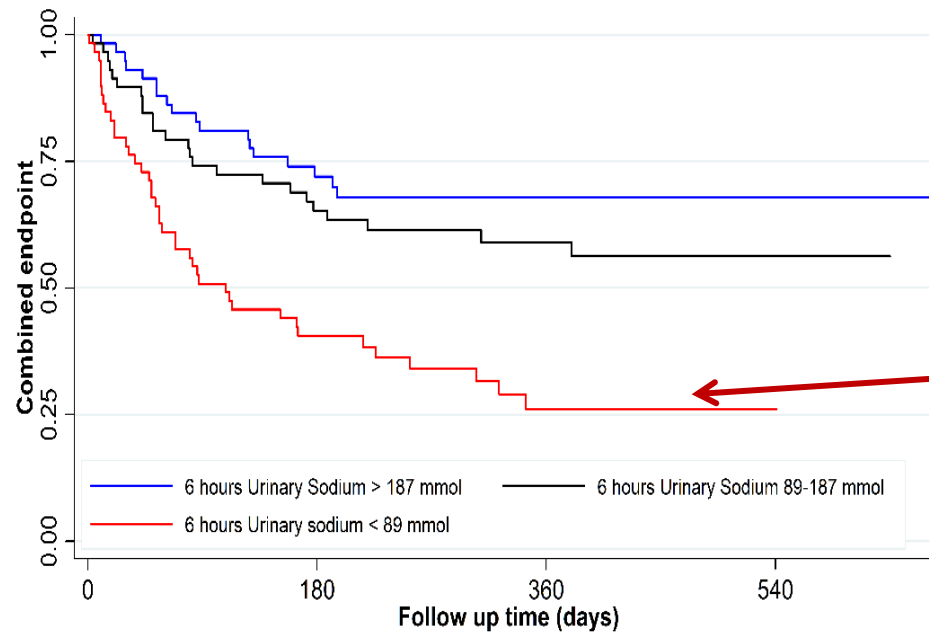
# Diuretic ceiling is verlaagd in HF



# Hoe kunnen we acuut hartfalen beter behandelen?

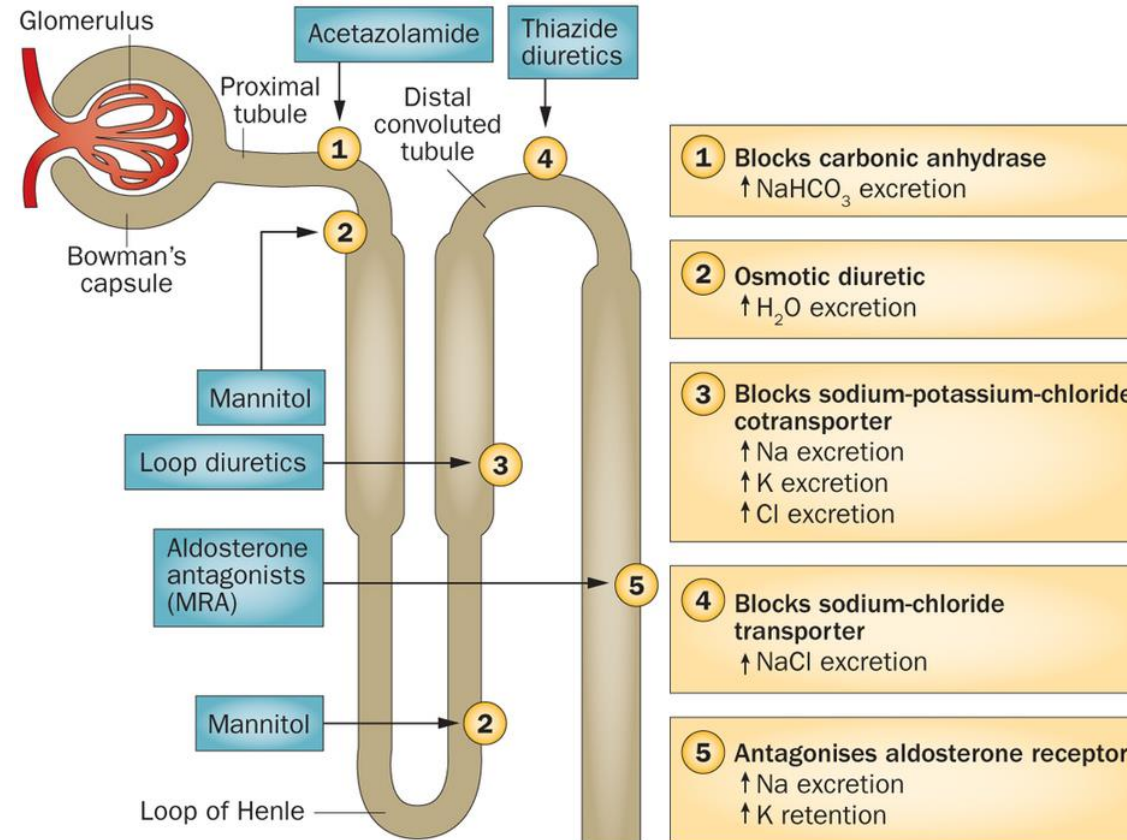
## Clinical importance of urinary sodium excretion in acute heart failure

Kevin Damman\*, Jozine M. Ter Maaten, Jenifer E. Coster, Jan A. Krikken, Vincent M. van Deursen, Hidde K. Krijnen, Mischa Hofman, Wybe Nieuwland, Dirk J. van Veldhuisen, Adriaan A. Voors, and Peter van der Meer



Bij slechte natriurese is 75% na 1 jaar heropgenomen of overleden!

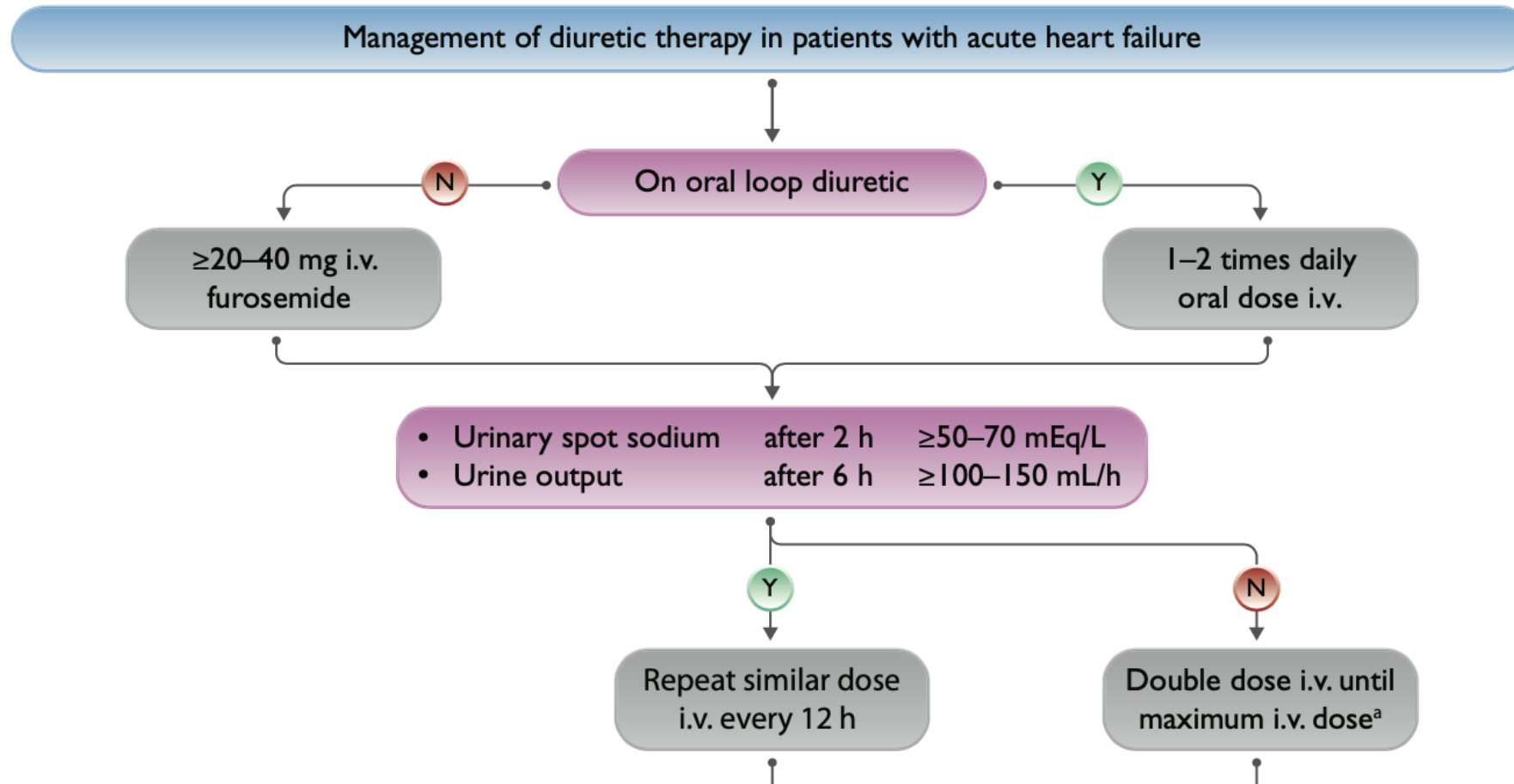
# Aangrijpingspunten diuretica



Nature Reviews | Cardiology



# Urine natrium gestuurde behandeling?



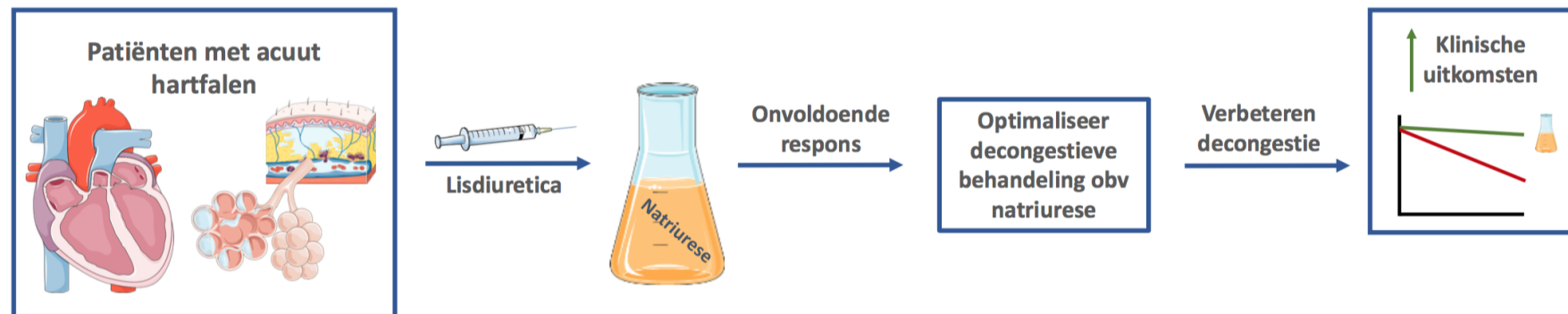
# Natriurese guided behandeling klaar voor implementatie in de kliniek?

- Voornamelijk observationele data
- 1 prospectieve studie
- Geen RCT
- Beperkt bewijs dat urine natrium gestuurde therapie leidt tot meer natriurese
- Geen bewijs dat urine natrium gestuurde therapie leidt tot betere klinische uitkomsten

→ PUSH AHF

# Hypothese

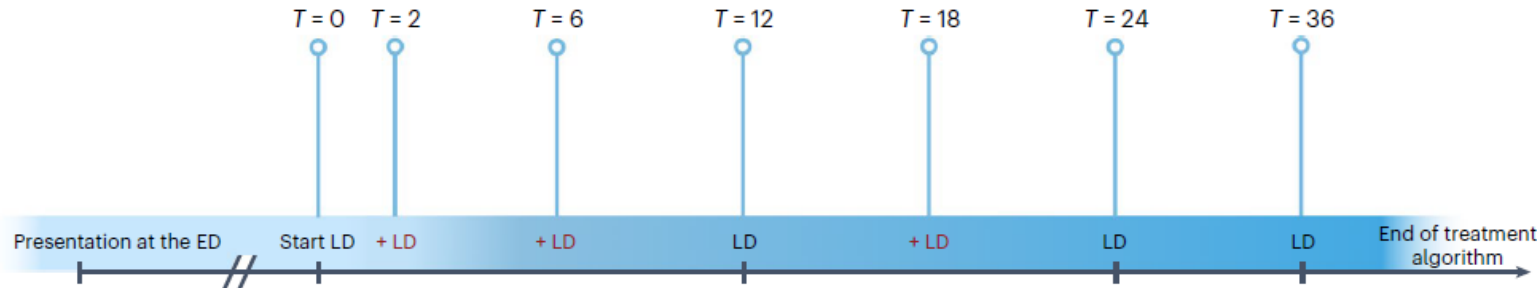
Urine natrium gestuurde therapie in patiënten met acuut hartfalen leidt tot een verbetering van diuretische respons, decongestie, en klinische uitkomsten



# PUSH AHF design

- PUSH-AHF – **P**ragmatic **U**rinary **S**odium based treatment algorithm in **A**cute **H**eart **F**ailure
  - Gerandomiseerde, gecontroleerde, open label studie
- 310 patiënten met acuut hartfalen
  - Randomisatie naar urine natrium gestuurde therapie vs. standaard behandeling
  - Behandel algoritme
- Primaire uitkomsten
  - Natriuresis na 24 uur
  - Rehospitalisatie en mortaliteit na 6 maanden
- Secundaire uitkomsten
  - Natriuresis na 48 en 72 uur, ziekenhuisopnameduur, percentage verandering in NT-proBNP

# PUSH protocol

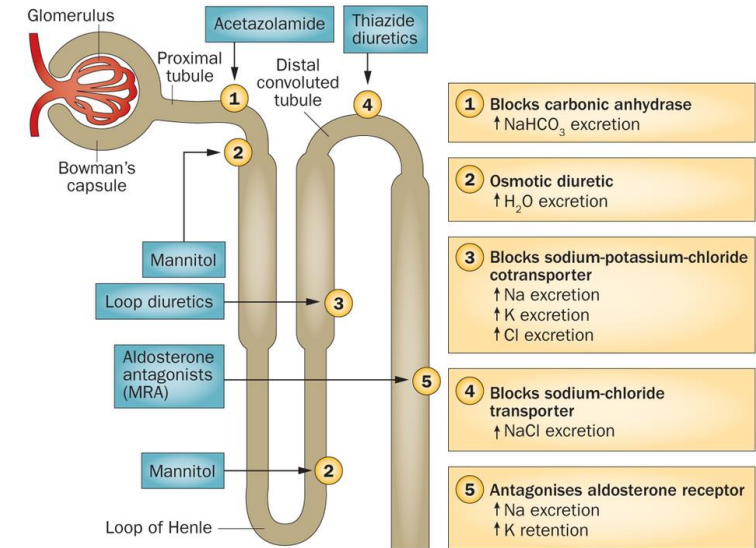


**Box 1**  
 Insufficient response:  
 Urinary sodium  $<70 \text{ mmol l}^{-1}$  and/or  
 diuresis  $<150 \text{ ml h}^{-1}$

Assessments:  
 T = 2: spot urinary sodium measurement  
 T = 6, 12, 18, 24, 36: spot urinary sodium and  
 diuresis measurements

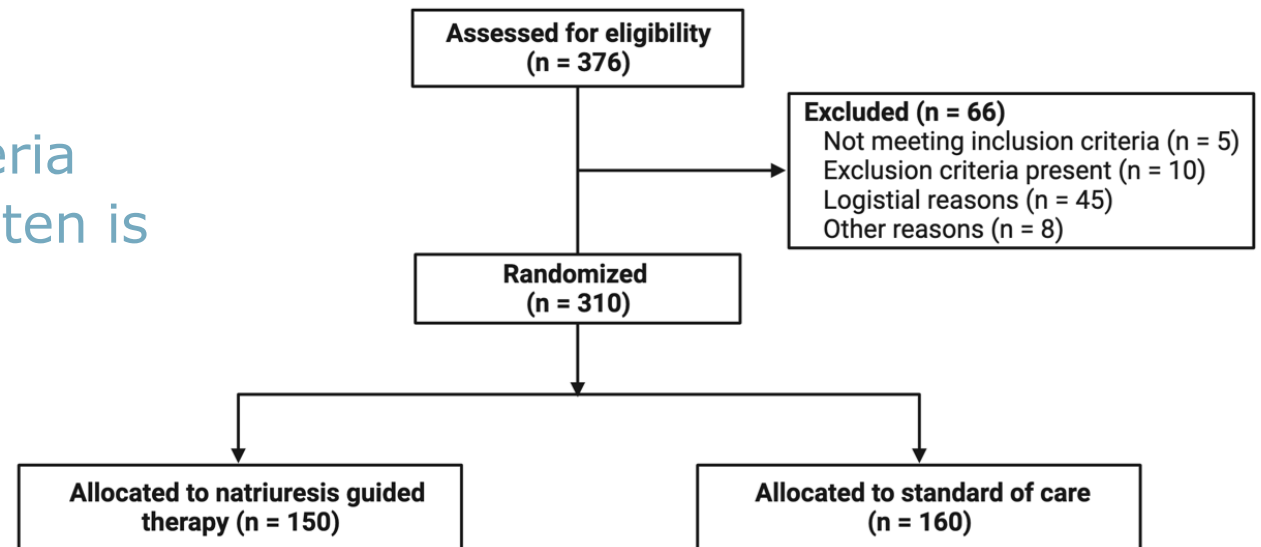
**Box 2**  
 Treatment algorithm (in case of insufficient response):

1. Double previous bolus dose
  - (a) To a maximum of 5 mg of bumetanide
  - (b) Adjust maintenance dose to the new bolus dose
2. Insufficient reponse despite two consecutive maximum bolus doses
  - (a) Add hydrochlorothiazide
  - (b) Add second line: acetazolamide or SGLT2i



# Wat zijn de resultaten van de PUSH AHF?

- All-comer AHF populatie
  - Geen LVEF of NTpro criteria
- 80% van de gescreende patienten is geïnccludeerd



# Baseline characteristics

	Natriuresis-guided therapy (n=150)	SOC (n=160)
<b>Demographics</b>		
Age (years)	74 [66–82]	74 [65–81.2]
Sex (% female (n))	41 (61)	48 (77)
Race (% white (n))	96 (142)	98 (155)
<b>Physical examination</b>		
Height (cm)	173 [166.2–180]	172 [165–179.5]
Weight (kg)	84 [71–92]	78 [70–93]
BMI (kg m <sup>-2</sup> )	27.3 [24.5–30.4]	28 [23.5–31.5]
Systolic blood pressure (mm Hg)	128 [110–150]	127.5 [113.5–147]
Diastolic blood pressure (mm Hg)	80 [68–92]	79 [69–94]
Heart rate (bpm)	89 [71–106]	94 [72–113]
Rales (% (n))	73 (108)	71 (109)
Ascites (% (n))	12 (12)	17 (16)
Edema (% (n))	68 (99)	67 (103)
Orthopnea (% (n))	67 (85)	72 (88)
<b>NYHA class (% (n))</b>		
II	3 (5)	7 (11)
III	26 (39)	18 (29)
IV	71 (106)	75 (120)
<b>HF</b>		
LVEF (%)	35 [25–53]	38 [28–48]
HFpEF (% (n))	26 (30)	18 (21)
Time since HF diagnosis (months)	7.5 [0–69.5]	14 [0–81.5]
New-onset HF (% (n))	44 (66)	43 (69)
Ischemic etiology (% (n))	37 (56)	34 (55)

<b>Medical history</b>		
History of atrial fibrillation (% (n))	56 (84)	56.2 (90)
History of diabetes (% (n))	34.7 (52)	41 (66)
History of hypertension (% (n))	62 (93)	64 (102)
<b>Laboratory values</b>		
Hemoglobin (mmol l <sup>-1</sup> )	7.7 [6.9–8.6]	7.8 [7–8.7]
Hematocrit (%)	0.4 [0.3–0.4]	0.4 [0.4–0.4]
Sodium (mmol l <sup>-1</sup> )	137 [133–140]	137 [134–140]
Potassium (mmol l <sup>-1</sup> )	4.3 [4.0–4.7]	4.3 [3.9–4.7]
Creatinine (μmol l <sup>-1</sup> )	106 [84–150]	106 [79–150]
Ureum (mmol l <sup>-1</sup> )	9.7 [6.3–14.8]	9.0 [6.4–14.4]
eGFR (ml min <sup>-1</sup> 1.73 m <sup>-2</sup> )	54 [35–72]	53 [34.8–73.2]
NT-proBNP (ng l <sup>-1</sup> )	4,390 [2,554–8,226]	4,947 [2,607–9,809]
<b>Treatment</b>		
ACEI/ARB/ARNI (% (n))	55 (82)	54 (87)
Beta-blocker (% (n))	67 (100)	72 (115)
MRA (% (n))	35 (53)	34 (54)
SGLT2i (% (n))	5 (8)	8 (12)
Home loop diuretic (% (n))	56 (84)	58 (93)
Home loop diuretic dose (mg of bumetanide equivalents)	2 [1–4]	2 [1–4]
ICD (% (n))	22 (33)	22 (35)
CRT (% (n))	11 (17)	8 (12)

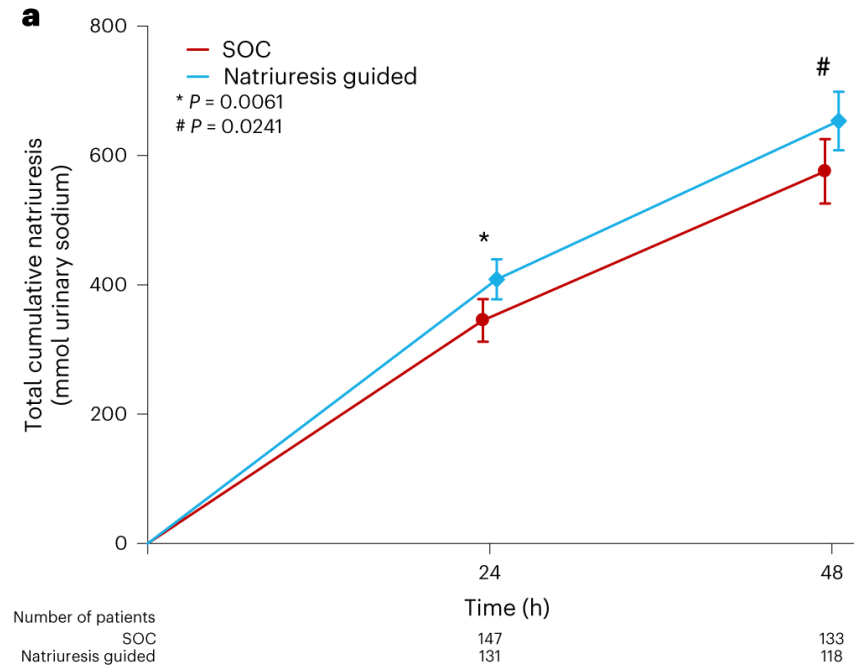
# Wat zijn de resultaten van de PUSH AHF?

- Mediane totale dagelijkse dosis iv diuretica = 4 mg [2-8] bumetanide
- Mediane totale dosering tijdens opname
  - 26 mg [15.5-44] in urine-natrium gestuurde groep
  - 15 mg [8.5-32] in SOC

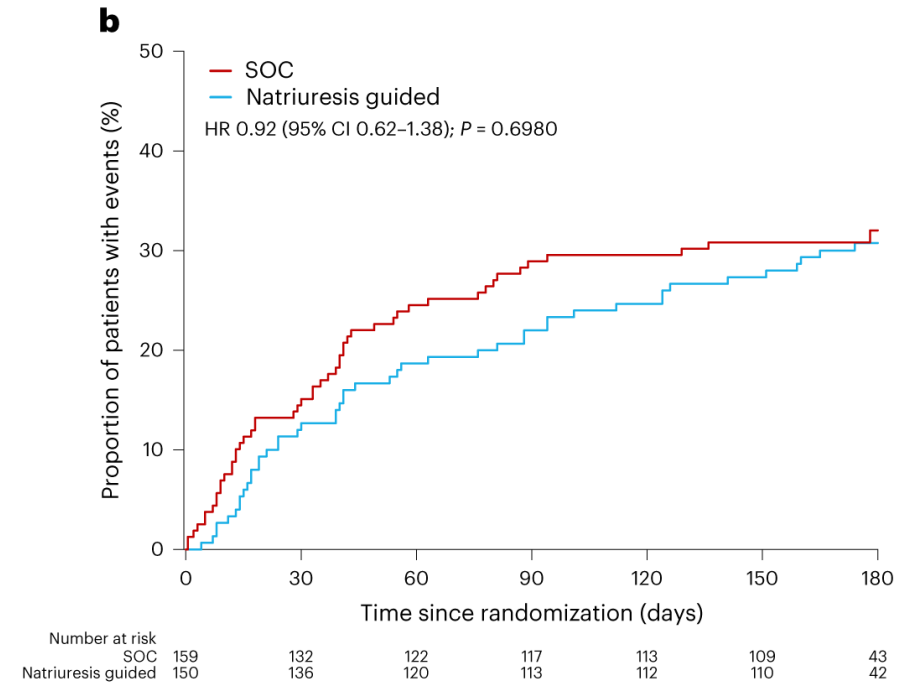


# Primaire uitkomsten

24-uur natriurese



180 dagen ACM & HF hosp



- uNa gestuurde groep  $409 \pm 178$
- SOC  $345 \pm 202$

HR 0.92 (0.62-1.38)

# Secundaire uitkomsten

	Natriuresis-guided therapy	SOC		P value
<b>Secondary endpoints (hierarchical testing)</b>				
48h natriuresis (mmol)	653 ± 249	575 ± 290	78 (10–145)	0.0241
24h diuresis (ml)	3,900 [3,200–4,945]	3,330 (2,510–4,500)	534 (160–908)	0.0053
48h diuresis (ml)	6,655 (5,401–7,824)	5,915 (4,600–7,400)	672 (137–1,206)	0.0140
Length of hospital stay (days)	6 [5–9]	7 [5–10]		0.1436
HF rehospitalization (% (n))	17 (25)	17 (26)	0.96 [0.56–1.67]	0.8904
Total number of HF rehospitalizations per patient	1 [1–1]	1 [1–1]		0.7663
180day all-cause mortality (% (n))	19 (29)	21 (33)	0.89 [0.54–1.46]	0.6369
<b>Percentage change in NT-proBNP (%)</b>				
At 48h	-22 [-48–12]	-18 [-41–17]		0.4351
At 72h	-33 [-61–0]	-33 [-58–8]		0.7881

# Veiligheid

	Natriuresis-guided therapy	SOC	P value
<b>Safety endpoints</b>			
Serious adverse events (% (n))	40 (60)	44 (70)	0.5799
Adverse events (% (n))	57 (86)	60 (96)	0.7180
<b>Renal safety events</b>			
Doubling of serum creatinine at 24 h from baseline (% (n))	0 (0)	1 (1)	1.0000
Doubling of serum creatinine at 48 h from baseline (% (n))	1 (1)	1 (2)	1.0000
Worsening HF (% (n))	6 (9)	9 (15)	0.3689
True worsening renal function (% (n))	1 (1)	1 (2)	1.0000

# PUSH AHF conclusies

- Urine natrium gestuurde therapie leidt tot toename van natriurese en diurese zonder dat dit effect heeft op lange termijn uitkomsten
- Onze resultaten bevestigen de aanbevelingen in de hartfalen richtlijn voor het gebruik van urine natrium als gepersonaliseerd behandeling van acuut hartfalen

# PUSH in de praktijk

- Patiënten met hartfalen hebben een hogere diuretic threshold
- Patiënten met hartfalen hebben een lagere diuretic ceiling
- HF patiënten met slechte nierfunctie → Doseer diuretica hoog genoeg (eGFR/thuisdiuretica)
  - Let op achteruitgang Nfx zonder decongestie!
- Monitoren van diurese & natriurese is essentieel in behandeling van patiënten met acuut hartfalen
- Zo vroeg mogelijk starten met behandeling
- Optimaliseer lisdiuretica/start combinatie therapie

# Lessen van de PUSH AHF studie

- Het meten van urine-zout is makkelijk, snel gedaan en de resultaten zijn snel beschikbaar in EPD
- Dit geeft de (CCU-)verpleegkundigen meer regie in de behandeling van de patient
- Implementatie is haalbaar: standaardzorg in UMCG
- Patientenzorg wordt hierdoor beter én persoonlijker

# Bedankt voor jullie aandacht!

@iebeldhuis  

[i.e.beldhuis@umcg.nl](mailto:i.e.beldhuis@umcg.nl)

[pushahf.nl](http://pushahf.nl)

[groningencardiology.com](http://groningencardiology.com)





# Natriuresis-guided diuretic therapy in acute heart failure: a pragmatic randomized trial

Received: 17 July 2023

Accepted: 3 August 2023

Jozine M. ter Maaten<sup>1</sup>✉, Iris E. Beldhuis<sup>1</sup>, Peter van der Meer<sup>1</sup>,  
Jan A. Krikken<sup>1</sup>, Douwe Postmus<sup>2</sup>, Jenifer E. Coster<sup>1</sup>, Wybe Nieuwland<sup>1</sup>,  
Dirk J. van Veldhuisen<sup>1</sup>, Adriaan A. Voors<sup>1</sup> & Kevin Damman<sup>1</sup>

