



FAKULTNÍ NEMOCNICE®
OLOMOUC



Lékařská
fakulta

Univerzita Palackého
v Olomouci

Studie ADVOR

HOTLINES – rapid fire

Jan Přeček

I. interní klinika – kardiologická, FN a LF UP Olomouc

*20. Konference České asociace akutní kardiologie
Karlovy Vary, 4. 12. 2022*

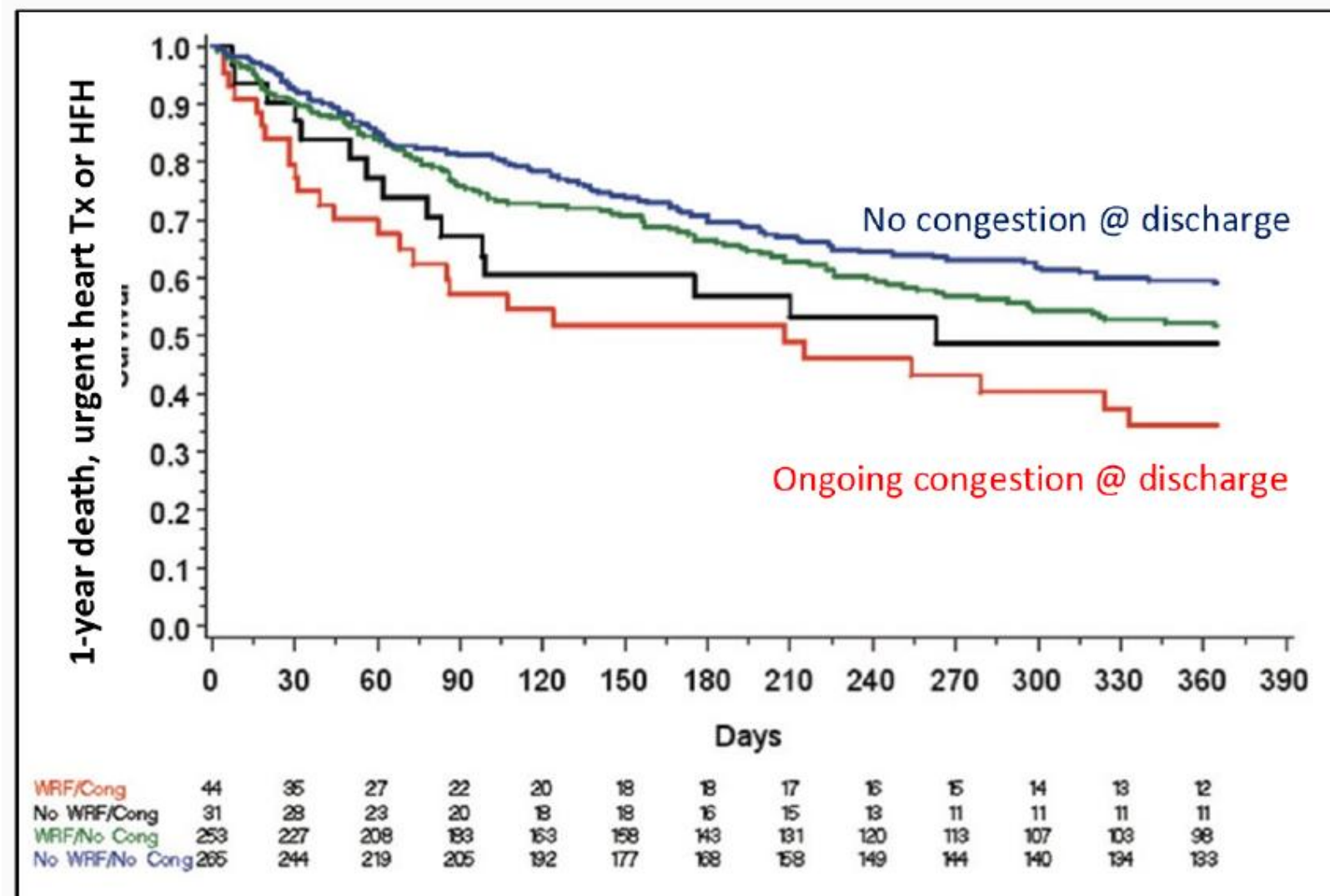
ORIGINAL ARTICLE

Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload

W. Mullens, J. Dauw, P. Martens, F.H. Verbrugge, P. Nijst, E. Meekers, K. Tartaglia, F. Chenot, S. Moubayed, R. Dierckx, P. Blouard, P. Troisfontaines, D. Derthoo, W. Smolders, L. Bruckers, W. Droogne, J.M. Ter Maaten, K. Damman, J. Lassus, A. Mebazaa, G. Filippatos, F. Ruschitzka, and M. Dupont, for the ADVOR Study Group*

Reziduální kongesce – významný determinant prognózy

Recently Hospitalized: 60% risk at 1 year

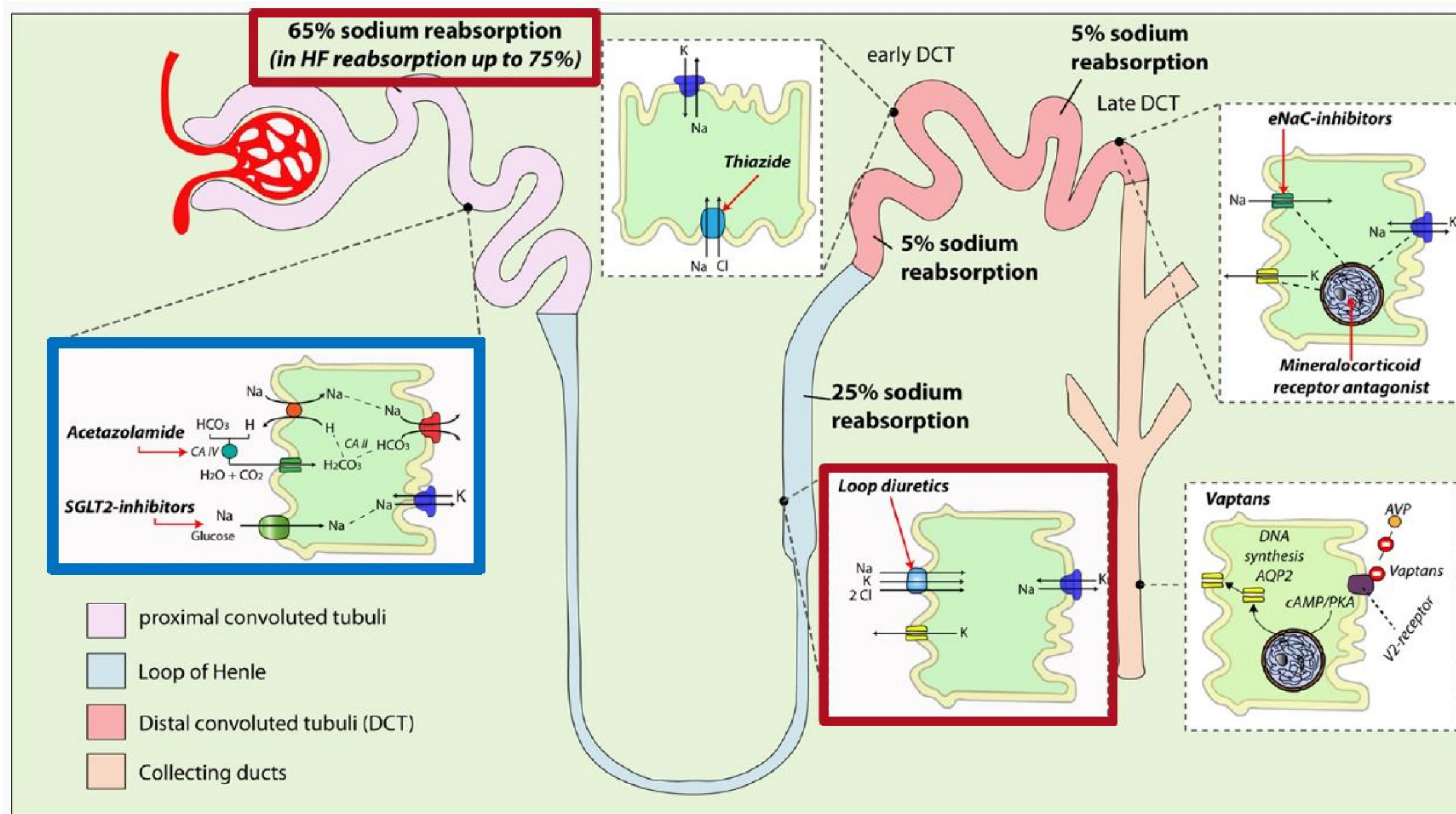


Doporučení pro iniciační léčbu akutního srdečního selhání

Doporučení	Třída doporučení	Úroveň důkazů
Diuretika		
Intravenózní kličková diuretika jsou doporučena pro zlepšení symptomů u všech pacientů s AHF přijatých se známkami a symptomy tekutinového přetížení.	I	C
Kombinace kličkových diuretik s thiazidovými by měla být zvážena u pacientů s rezistentními otoky, kteří neodpovídají na zvýšení dávky kličkových diuretik.	IIa	B
Doporučení pro vedení léčby pacientů po hospitalizaci pro srdeční selhání		
Před propuštěním pacientů hospitalizovaných pro srdeční selhání je doporučeno pečlivé zhodnocení k vyloučení přetrvávajících známek kongesce a optimalizace perorální léčby.	I	

Metra M et al. *Circ Heart Fail* 2012 Jan;5(1):54-62
 Málek F et al. *Cor Vasa* 2022;64:121–162

Diuretika – mechanismus účinku



Acetazolamid

- inhibitory karboanhydrázy - inhibují reabsorpci bikarbonátů v proximálním tubulu s následnou bikarbonátovou diurézou

Mullens W et al. Eur J Heart Fail 2019 Feb;21(2):137-155

ADVOR – trial design

- Prospective, multicenter (nationwide – Belgium)
- Randomization, double-blind, placebo-controlled, parallel
- Academic trial without industry involvement

ADVOR - populace

Main inclusion criteria

- Admitted with ADHF
- At least 1 sign of volume overload (oedema, pleural effusion*, ascites°)
To be confirmed with radiography or ultrasonography of the chest or ultrasonography of the abdomen°*
- At least 1 month maintenance dose of oral loop diuretics (≥ 40 mg furosemide)
- NT-proBNP > 1000 pg/ml or BNP > 250 pg/ml

Main exclusion criteria

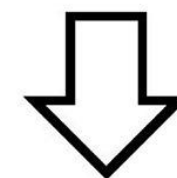
- Acetazolamide maintenance therapy
- Treatment with SGLT2i
- Systolic blood pressure < 90 mmHg
- eGFR < 20 ml/min

Methods – congestion score

OEDEMA	No oedema (score 0)	Trace oedema (pitting disappear immediately) (score 1)	Clear pitting oedema (score 2)	Visual deformation above ankle (score 3)	Visual deformation above knee (score 4)
PLEURAL EFFUSION (to be confirmed by chest X-ray or ultrasound on admission if suspected)	No pleural effusion (score 0)	Minor (non-amendable for puncture) pleural effusion (score 2)		Major (amendable for puncture) pleural effusion (score 3)	
ASCITES (to be confirmed by ultrasound on admission if suspected)	NO ascites (score 0)	Minor ascites, only detected by echography (score 2)		Significant ascites (score 3)	



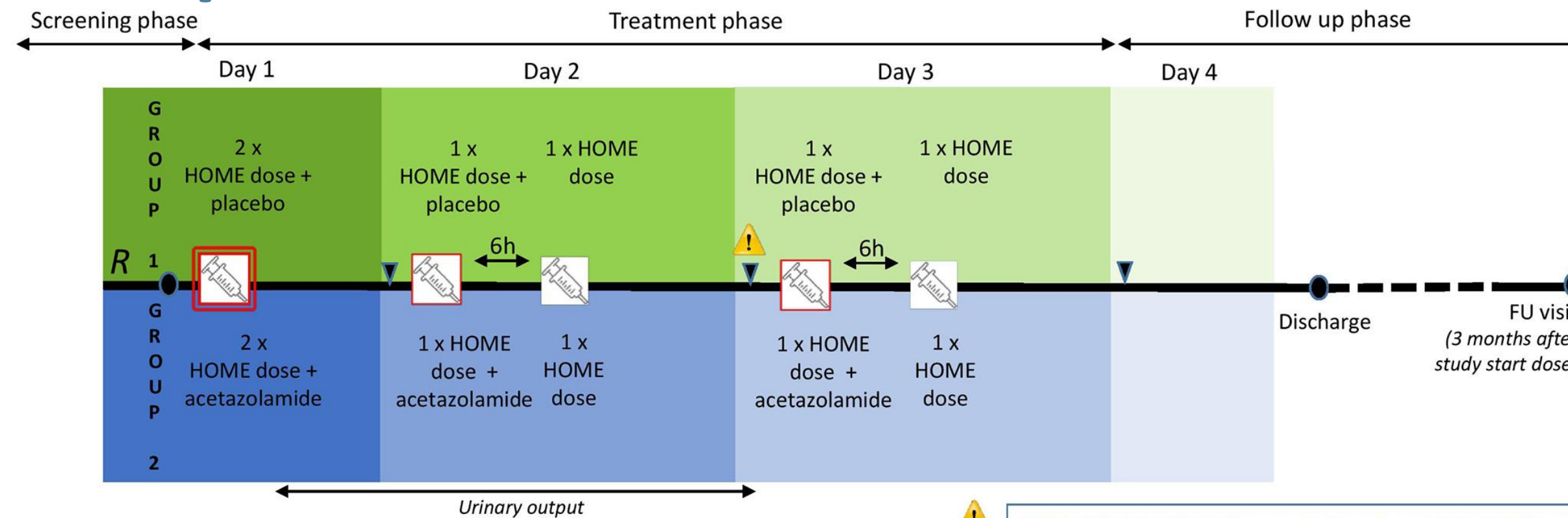
Succesfull decongestion



Continue IV diurectic therapy

Mullens W et al. Eur J Heart Fail 2018 Nov;20(11):1591-1600.

Protokol – použití diuretik



R: randomization

Group 1: therapy with high-dose loop diuretics with placebo

Group 2: therapy with high-dose loop diuretics with acetazolamide

▼ morning investigators Volume Assessment (oedema, pleural effusion or ascites) (figure 3)



Study start dose:

- 500 mg IV bolus of acetazolamide or placebo
- IV loop diuretics (= 2 x orally daily home dose)



Morning study treatment (8:00 – 12:00 am):

- 500 mg IV bolus of acetazolamide or placebo
- IV loop diuretics (= 1x orally daily home dose)



Afternoon study treatment (6 hours after morning study treatment):

- IV loop diuretics (= 1 x orally daily home dose)



ESCALATION THERAPY mandatory if patient is still volume overloaded AND urinary output < 3.5l (see section 8) :

- Doubling IV loop diuretics dose
- Add oral chlorthalidone 50 mg daily
- Ultrafiltration or renal replacement therapy

Bolus of loop diuretics is limited to 5 mg bumetanide = 100 mg furosemide

Mullens W et al. Eur J Heart Fail 2018 Nov;20(11):1591-1600.

Methods – end points

Primary end point:

Successful decongestion defined as congestion score ≤ 1 within 3 days after randomization without an indication for escalation of decongestive therapy

Secondary end points:

- Duration of the index hospital admission
- Death from any cause and rehospitalization for heart failure during 3 months follow-up

Safety end points: severe metabolic acidosis, renal events, hypokalemia, and hypotension

Baseline characteristics (1/2)

Characteristic	Placebo (N= 260)	Acetazolamide (N= 259)	Total (N= 519)
Age — yr	78.5±8.8	77.9 ±9.0	78.2±8.9
Male sex — no. (%)	155 (59.6)	170 (65.6)	325 (62.6)
White race — no. (%)†	256 (98.5)	258 (99.6)	514 (99.0)
Heart rate — beats/min	77±18	79±19	78±18
Blood pressure — mm Hg			
Systolic	127±22	126±20	127±21
Diastolic	73±13	72±13	72±13
Weight — kg	84.4±19.7	85.3±23.0	84.8±21.4
Median congestion score at baseline (IQR)‡	4 (3–6)	4 (3–5)	4 (3–6)
Components of congestion score — no. (%)			
Edema§	241 (92.7)	237 (91.5)	478 (92.1)
Pleural effusion	143 (55.0)	130 (50.2)	273 (52.6)
Ascites	25 (9.6)	21 (8.1)	46 (8.9)
Median home maintenance dose of furosemide equivalent (IQR) — mg	60 (40–100)	80 (40–120)	60 (40–100)
Left ventricular ejection fraction			
Mean — %	43±15	43±15	43±15
≤40% — no. (%)	111 (42.7)	113 (43.6)	224 (43.2)
Median NT-proBNP (IQR) — pg/ml	6483 (3262–11,839)	5600 (3034–10,100)	6173 (3068–10,896)
NYHA functional class — no. (%)			
II	35 (13.5)	31 (12.0)	66 (12.7)
III	148 (56.9)	148 (57.1)	296 (57.0)
IV	77 (29.6)	80 (30.9)	157 (30.3)
Ischemic cause — no. (%)	113 (43.5)	119 (45.9)	232 (44.7)

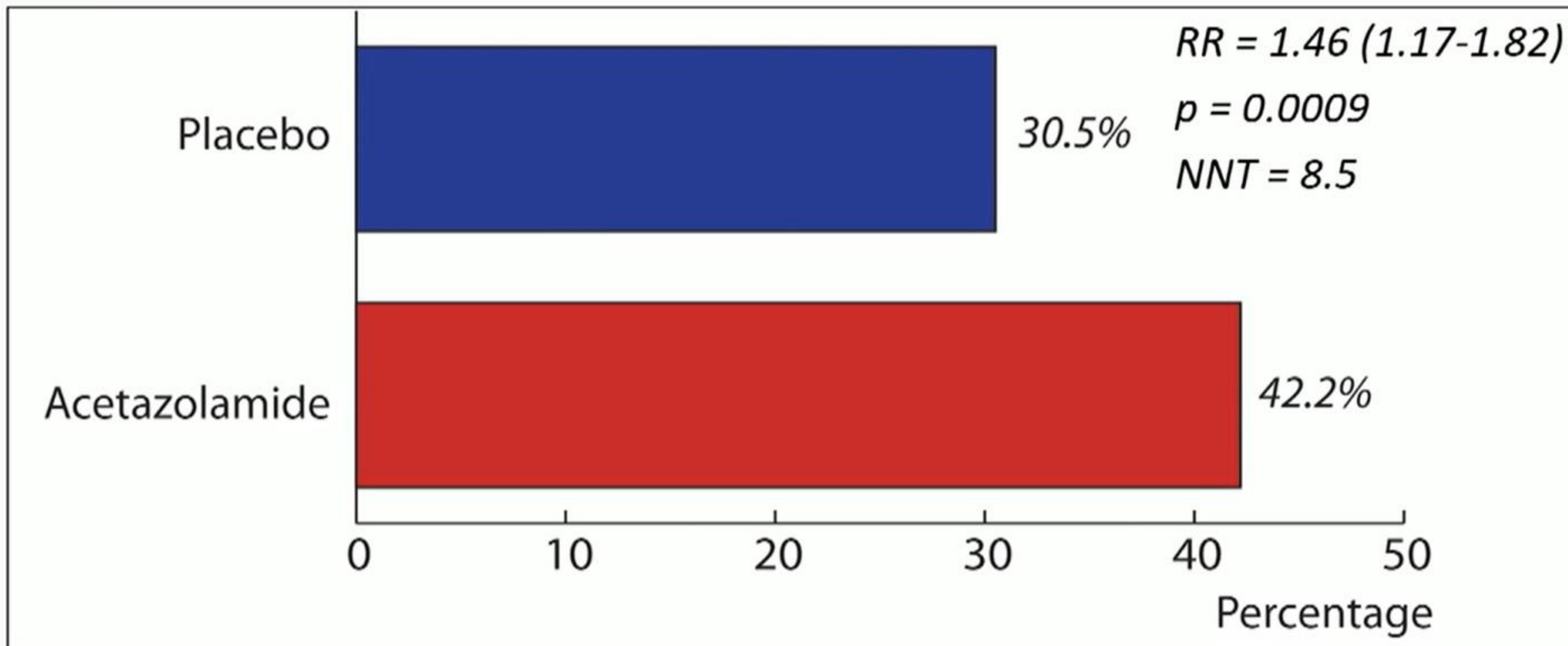
Mullens W et al. *N Engl J Med* 2022 Sep 29;387(13):1185-1195

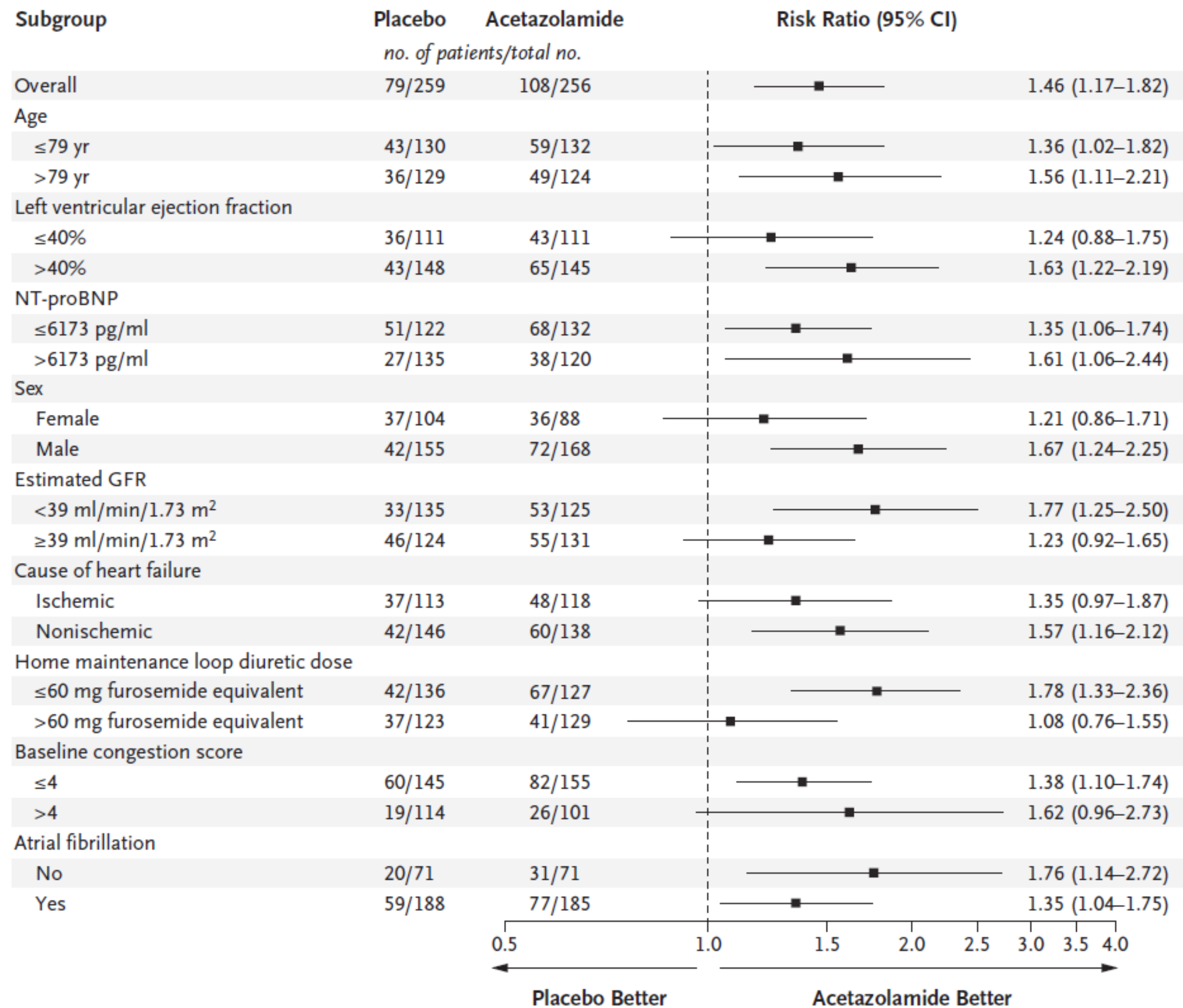
Baseline characteristics (2/2)

Characteristic	Placebo (N= 260)	Acetazolamide (N= 259)	Total (N= 519)
Serum hemoglobin — g/dl	11.9±2.0	11.9±2.0	11.9±2.0
Sodium — mmol/liter	140±4	139±4	139±4
Median serum creatinine (IQR) — mg/dl	1.5 (1.2–1.9)	1.5 (1.2–2.0)	1.5 (1.2–1.9)
Estimated GFR			
Median (IQR) — ml/min/1.73 m ²	38 (29–51)	40 (30–52)	39 (29–52)
<60 ml/min/1.73 m ² — no. (%)	215 (82.7)	209 (80.7)	424 (81.7)
Coexisting conditions — no. (%)			
History of atrial fibrillation	189 (72.7)	187 (72.2)	376 (72.4)
Diabetes	133 (51.2)	112 (43.2)	245 (47.2)
Hypertension	207 (79.6)	182 (70.3)	389 (75.0)
Treatment — no. (%)			
ACE inhibitor, ARB, or ARNI	140 (53.8)	130 (50.2)	270 (52.0)
Beta-blocker	212 (81.5)	207 (79.9)	419 (80.7)
Mineralocorticoid receptor antagonist	103 (39.6)	113 (43.6)	216 (41.6)
Loop diuretic	260 (100.0)	259 (100.0)	519 (100.0)
Implantable cardioverter–defibrillator	41 (15.8)	38 (14.7)	79 (15.2)
Cardiac-resynchronization therapy	25 (9.6)	36 (13.9)	61 (11.8)

Mullens W et al. *N Engl J Med* 2022 Sep 29;387(13):1185-1195

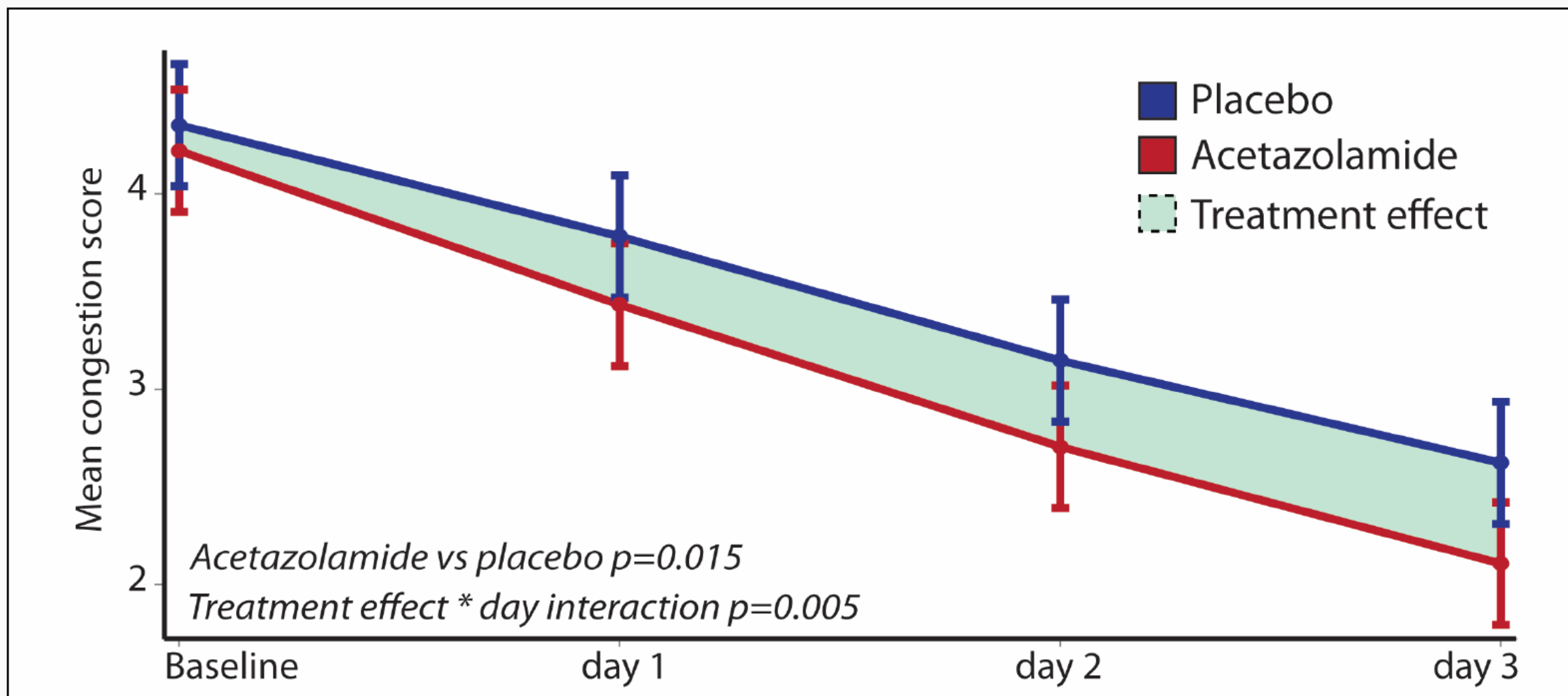
Results: primary end point (successful decongestion within 3 days)



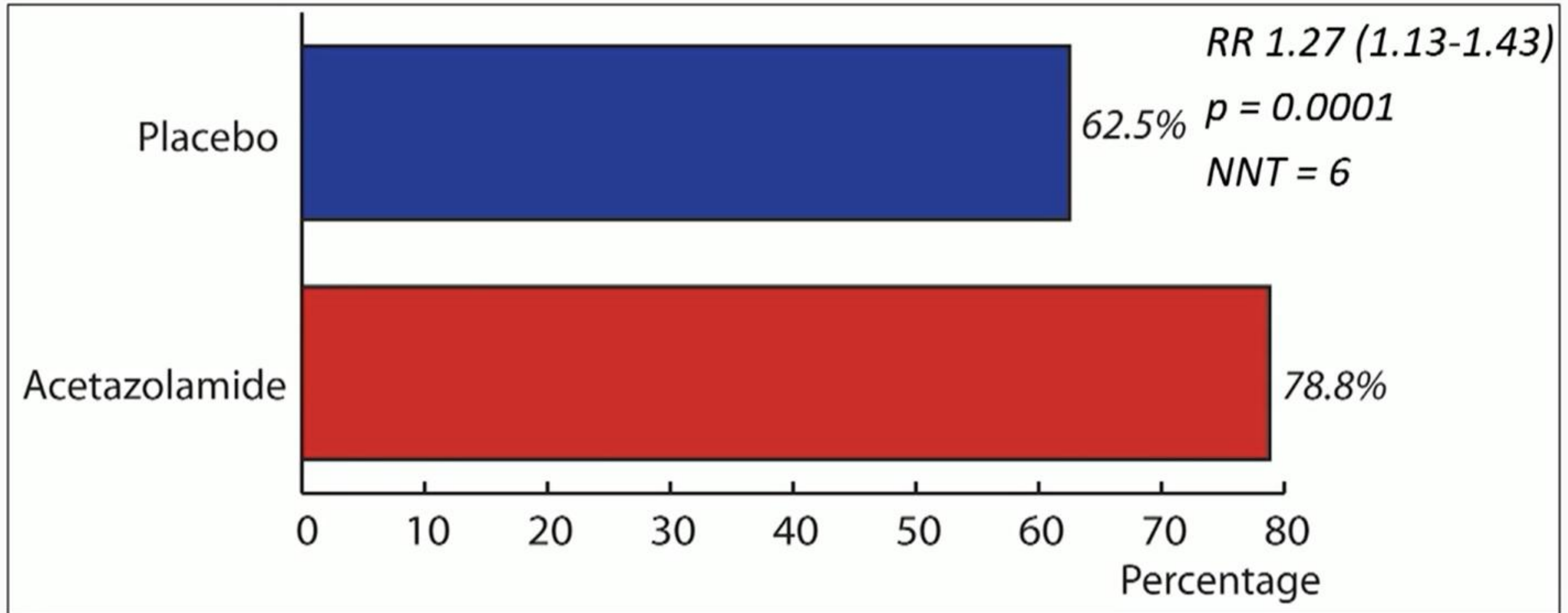


Mullens W et al. *N Engl J Med* 2022 Sep 29;387(13):1185-1195

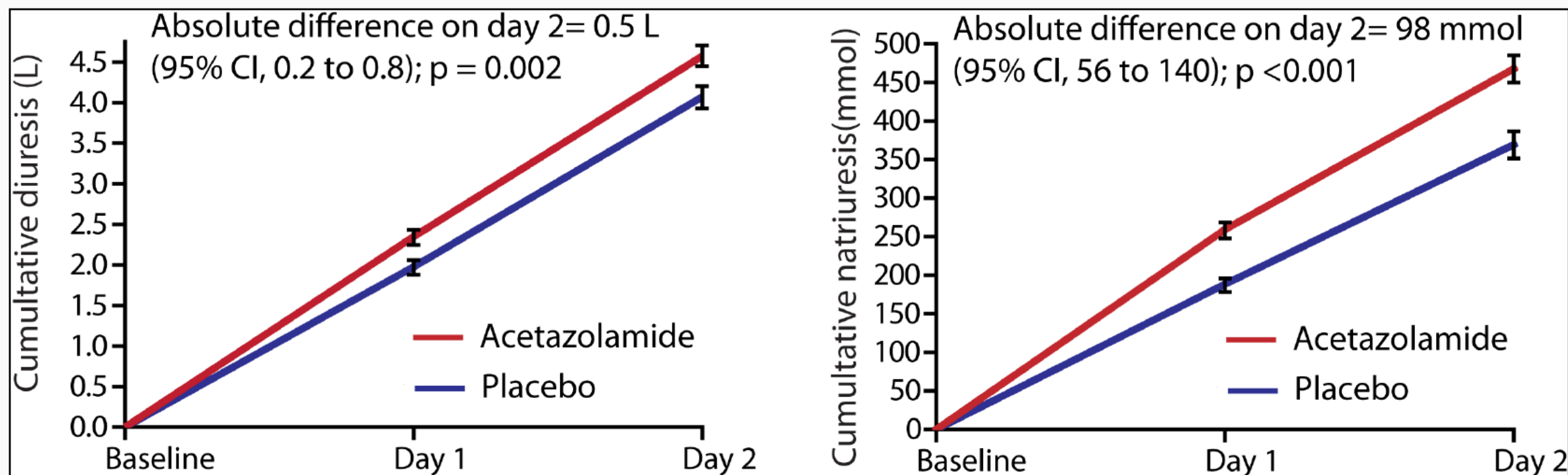
Results: effect of acetazolamide on congestion score



Results: successful decongestion at discharge



Results: effect of acetazolamide on diuresis and natriuresis



Results: secondary end points

Outcomes	Placebo	Acetazolamide	Risk Ratio, Geometric Mean or Hazard Ratio [95%CI]	p-value
Secondary endpoint				
Length of stay (days)	9.9 (9.1-10.8)	8.8 (8.0-9.5)	GM 0.89 (0.81 to 0.98)	0.016
All-cause mortality and hospitalization for heart failure at 3months	72 (27.8%)	76 (29.7%)	HR 1.07 (0.78 to 1.48)	ns
All-cause mortality at 3 months	31 (12.0%)	39 (15.2%)	HR 1.28 (0.78 to 2.05)	ns
Hospitalization for heart failure at 3 months	45 (17.4%)	47 (18.4%)	HR 1.07 (0.71 to 1.59)	ns
Sensitivity analysis of primary endpoint				
Successful decongestion within 3 days, irrespective of escalation	86 (33.2%)	115 (44.9%)	RR 1.42 (1.15 to 1.76)	0.001

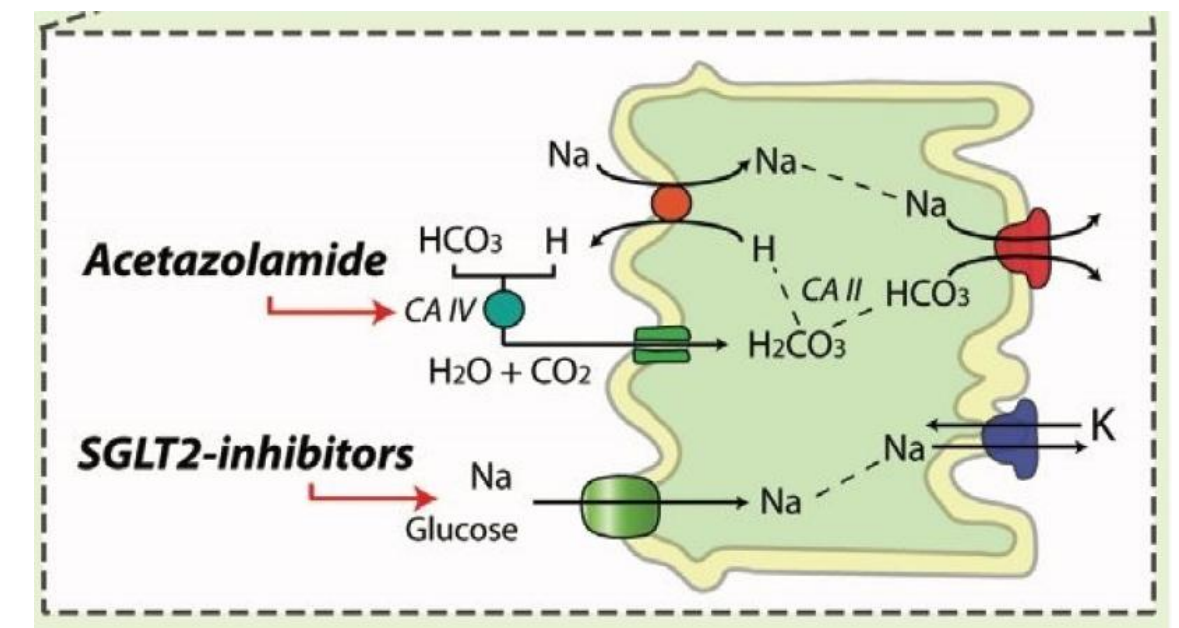
Results: safety end points

Outcome	Placebo	Acetazolamide	p-value
Adverse events during treatment phase			
Combined renal endpoint	2 (0.8%)	7 (2.8%)	0.10
Doubling of serum creatinine compared to baseline	0 (0%)	2 (0.8%)	0.24
≥50% sustained decrease in eGFR	1 (0.4%)	4 (1.6%)	0.21
Need for renal replacement therapy during index hospitalization	1 (0.4%)	4 (1.6%)	0.21
Severe metabolic acidosis bicarbonate <12 mmol/L	0 (0%)	0 (0%)	
Hypokalemia ≤3 mmol/L	10 (3.9%)	14 (5.5%)	0.39
Hypotension <85 mmHg	9 (3.5%)	17 (6.6%)	0.11
Adverse events during 3 months follow-up			
SAE overall	124 (47.9%)	123 (48.1%)	1.00
AE related to study drug	3 (1.2%)	8 (3.1%)	0.14
AE cardiovascular	122 (47.1%)	113 (44.1%)	0.53

(Acetazolamide has been used > 70 years)

Limitace

- Nejasný počet pacientů s optimalizovanou/cílovou chronickou farmakoterapií HF při randomizaci
- Vyloučení pacienti s nově dg. srdečním selháním
- Nemožnost použití SGLT2i
 - po většinu doby trvání studie nebylo použití SGLT2i u pacientů s HF schváleno
 - rozdílný efekt na absorpci Na v proximálním tubulu
 - 5 % zprostředkováno prostřednictvím SGLT2i
 - 60 % zprostředkováno atypickým Na/H iontoměničem inhibovaným acetazolamidem



Závěr – ADVOR trial

- Přidání acetazolamidu 500 mg i.v. ke standardní diuretické terapii u pacientů s ADHF a kongescí vede k **úspěšnější dekongesci po 3 dnech** (o 46 % oproti samotným kličkovým diuretikům).
- Pacienti léčení acetazolamidem mají - **větší diurézu a natriurézu, kratší dobu hospitalizace** a větší šanci na **propuštění z hospitalizace bez reziduální kongesce** (NNT 6).
- Použití acetazolamidu **nevede k vyššímu počtu nežádoucích příhod.**
- **Nedošlo k ovlivnění mortality a počtu rehospitalizací** (možnost podhocení vlivem vlikosti souboru i celkově nižšího výskytu sledovaných příhod).
- **Nejasný efekt při současném použití SGLT2 inhibitorů.**

DĚKUJEME ZA POZORNOST

FAKULTNÍ NEMOCNICE OLOMOUC



FAKULTNÍ NEMOCNICE[®]
OLOMOUC



Lékařská
fakulta

Univerzita Palackého
v Olomouci