



# Acuut HF: hoe implementeren we de resultaten van de PUSH-AHF en ADVOR-trial?

**Dr. Kevin Damman**

Cardioloog  
UMC Groningen



# Disclosures

Speaker fees en consultancy fees aan werkgever door:

- AstraZeneca
- Boehringer Ingelheim
- Novartis
- Abbott
- FIRE1
- Echosense

# Achtergrond

Acuut (gedecompenseerd) hartfalen – één van de uitdagingen van de 21ste eeuw.....

Behandeling van overvulling (congestie) is eigenlijk nauwelijks veranderd in de afgelopen jaren, sinds de ontdekking van lis diuretica

Dit terwijl adequate behandeling van congestie lastig blijft – een “one size fits all” approach werkt niet in veel patiënten.

Er is dus noodzaak tot het individualiseren van de de-congestie behandeling in acuut HF

# De behandeling van “Acuut” HF in Nederland in 2024....



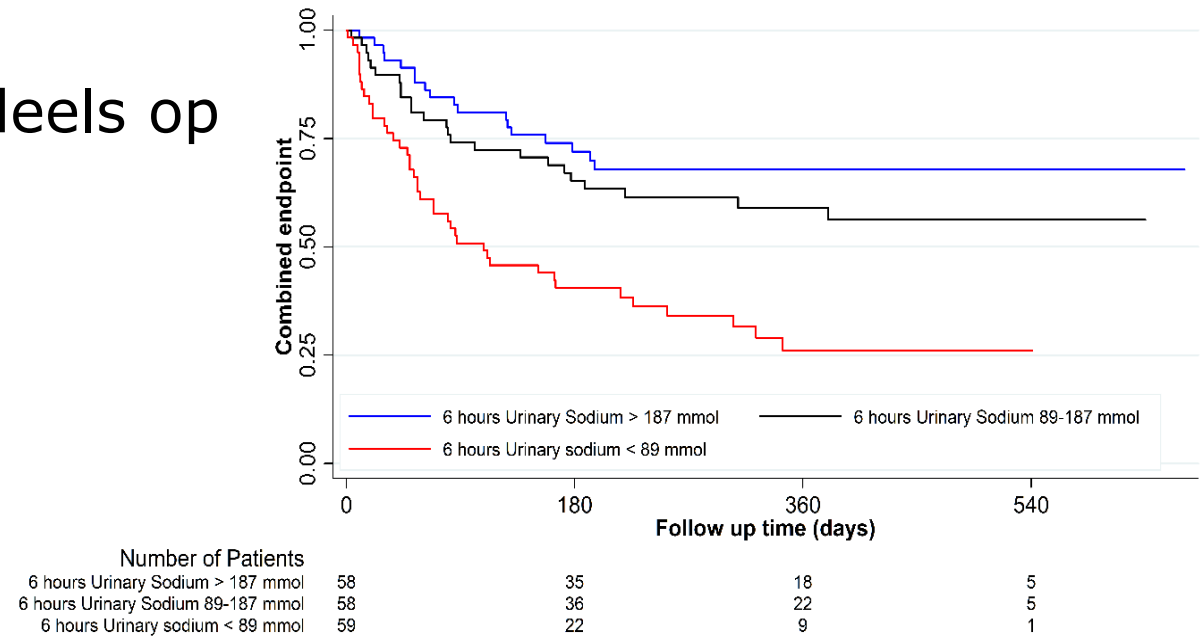
Triage  
Onderzoek  
Nog eens nadenken..  
Longarts in consult...  
SEH-verpleegkundige even lunchen...  
Arts-assistent even lunchen  
Overdracht aan nieuwe collega  
**- Ah Diagnose Hartfalen...!**



Opname naar verpleegafdeling...  
Overdracht  
Eerste iv diuretica bolus (of continue infusie)  
aangehangen  
Patiënt voelt zich al stukken beter....

# De behandeling van “Acuut” HF in Nederland in 2024....

- **Alleen dit al, is een bizarre situatie**
- Acuut HF is één van de ernstige aandoeningen als gekeken wordt naar post opname mortaliteit en morbiditeit
- En toch liggen deze patiënten grotendeels op “gewone” verpleegafdelingen
- En wordt behandeling “laat” gestart



# De behandeling van “Acuut” HF in Nederland in 2024....



## Vervolgens:

Hebben vele patiënten wél een catheter

Worden vochtbalansen slecht bijgehouden

Wordt vooral gekeken naar gewicht

Is men bang voor verslechtering van nierfunctie

En als patiënt zich na 2 dagen beter voelt, het gewicht is wat gedaald, wordt het proces van ontslag in gang gezet.....

## Resultaat:

Veel patiënten worden niet ‘droog’ ontslagen

Houden klachten

Grotere kans op heropname en overlijden

Dit moet anders en de vraag is nu: hoe!

# Achtergrond

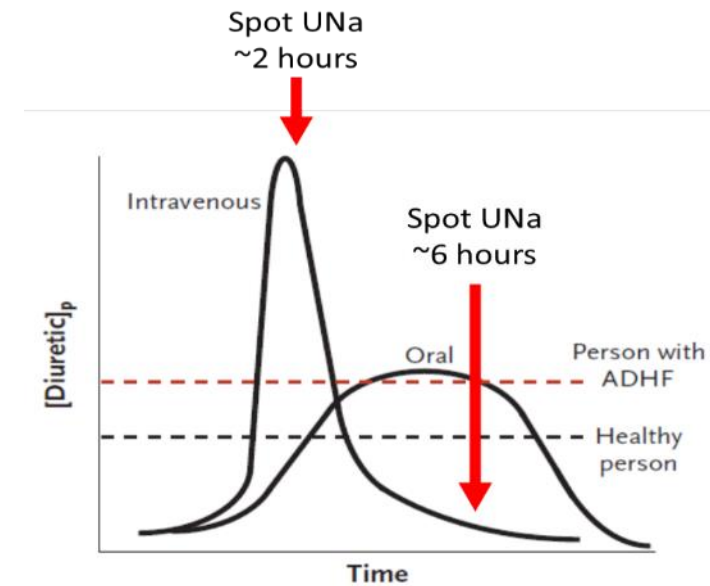
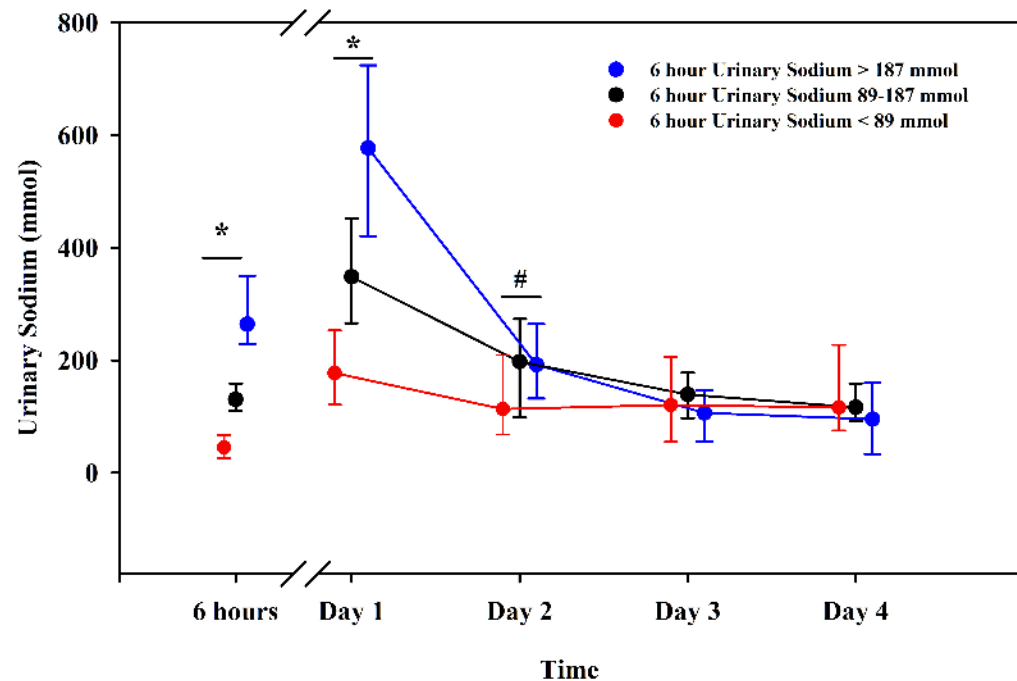
Eén van de doelen van de behandeling van acuut hartfalen moet zijn het nastreven van een negatieve zout (natrium) balans

Uiteraard moet dit parallel lopen aan negatieve vochtbalans, maar als natrium niet wordt uitgescheiden, is de kans op nieuwe decompensatie groot

Met andere woorden: Een responsmaat voor de effectiviteit van (lis) diuretica in acuut HF is de hoeveelheid zout in urine (natriurese)

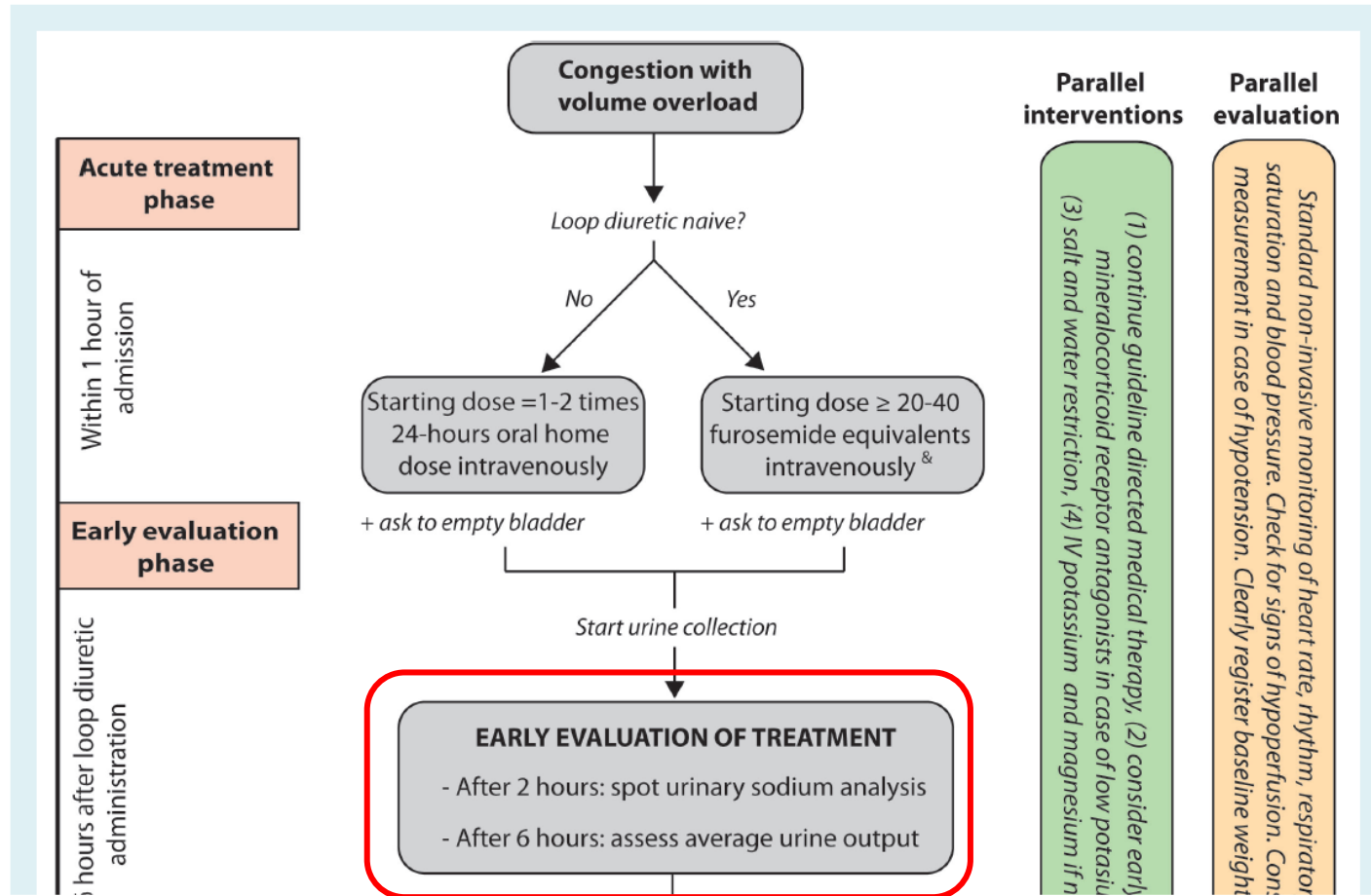
# Natriurese

- Lisdiuretica leiden tot piek natriurese na 1-3 uur
- Diurese na 3-6 uur
- Duur van respons is variabel

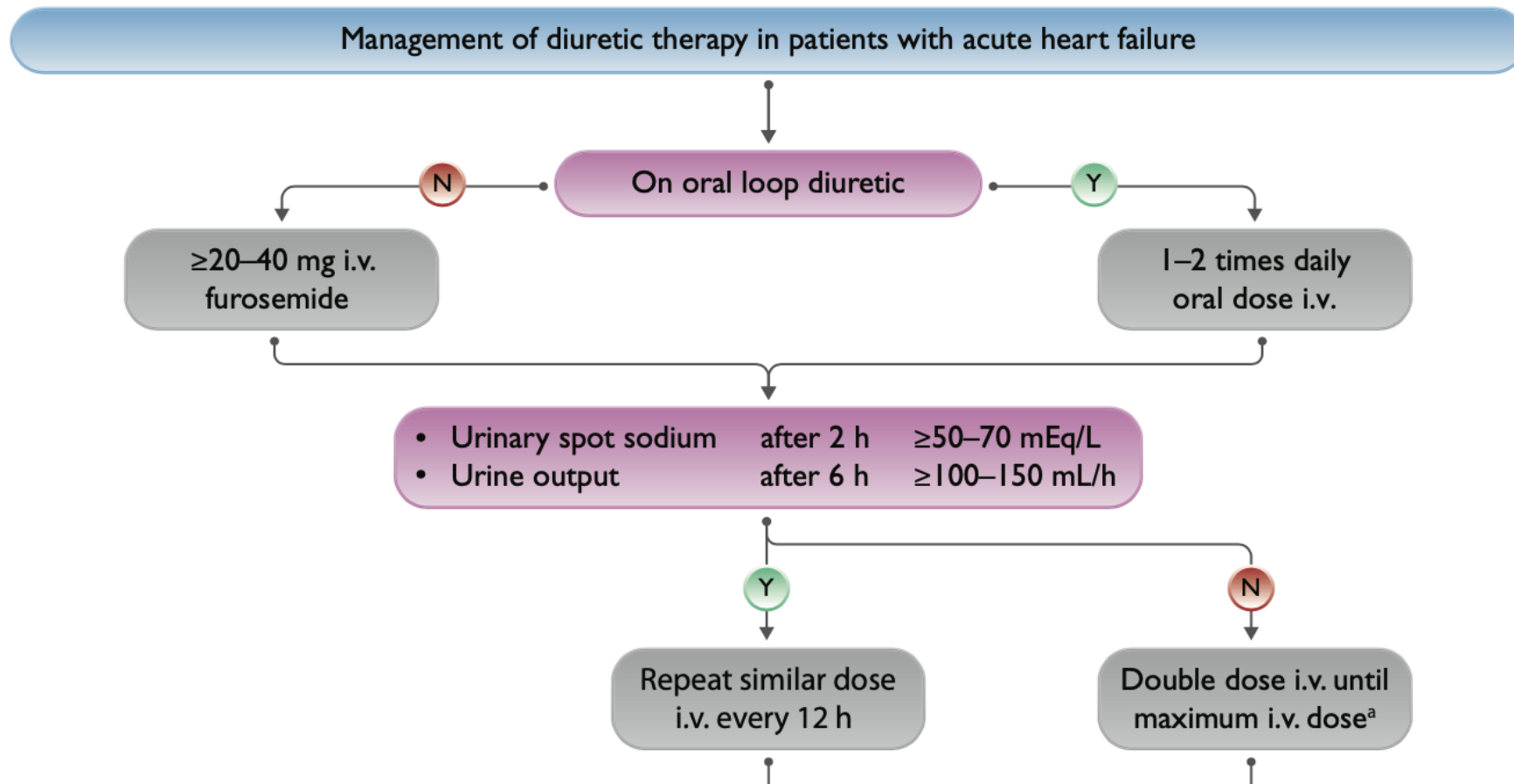




# Natriurese gestuurde diureticabehandeling – Consensusdocument



# Staat zelfs in ESC HF Richtlijnen....!



# Natriurese gestuurde behandeling, maar welk bewijs....

- Vooral observationele data
- 2 prospectieve studies
  - NRPE – Testani et al – berekenen totale natriuresis
  - ENACT trial (pre-/post)
- Geen RCT

→ PUSH AHF

## Hypothese

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

# Studie design

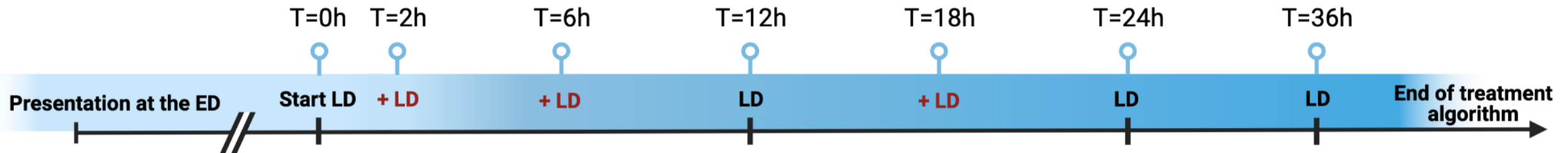
- PUSH-AHF – Pragmatic Urinary Sodium based treatment algorithm in Acute Heart Failure
  - Gerandomiseerde, gecontroleerde, open label studie
- 310 patiënten met acuut hartfalen
  - Randomisatie naar natriurese gestuurde therapie vs. standaard behandeling
  - Behandel algoritme
- Primaire uitkomst (co-primary endpoint):
  - Natriurese na 24 uur
  - Rehospitalisatie en mortaliteit na 6 maanden
- Secundaire uitkomsten:
  - Natriurese na 48 en 72 uur, ziekenhuisopnameduur, percentage verandering in NT-proBNP

# PUSH-AHF studie design

## 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



# PUSH-AHF studie design – Pragmatisch!

## Inclusie (Deferred Consent)

BestPractice-aanwijzing - Spies, M.

Research (1)

**Klik op "Reageren op studie" om te includeren in PUSH-AHF (Deferred Consent)**  
ⓘ - Natriuresis Guided vs. Standard of Care in Acuut Hartfalen  
- Deferred Consent is mondeling, volledig informed consent volgt tijdens opname

**Reageren op studie** Niet antwoorden PUSH-AHF (6 Deferred consent)

Bevestigingsreden

Patient/Vertegenwoordiger Geweigerd

Accepteren Annuleren

BestPractice-aanwijzing - Spies, M.

Research (1)

**Klik op "Reageren op studie" om te includeren in PUSH-AHF (Deferred Consent)**  
ⓘ - Natriuresis Guided vs. Standard of Care in Acuut Hartfalen  
- Deferred Consent is mondeling, volledig informed consent volgt tijdens opname

**Reageren op studie** Niet antwoorden PUSH-AHF (6 Deferred consent)

Bevestigingsreden

Patient/Vertegenwoordiger Geweigerd

Accepteren Annuleren

## Alarmering als iv diuretica wordt aangevraagd maar niet juiste orderset werd gebruikt

BestPractice-aanwijzing - Koster, Jan

Research (1)

**U ordert Diuretica i.v. óf standaard acuut HF orderset voor patient met (mogelijk) hartfalen maar gebruikt niet PUSH-AHF orderset**  
ⓘ - Open de PUSH-AHF orderset als patient mee kan doen aan studie  
- Open de algemene Hartfalen Opname orderset als patient niet mee/wil kan doen en selecteer "declined/ineligible"

De volgende orders **Verwijderen?**

**Verwijderen** Behouden buMETANide 0,5mg/ml injectie 2 mg  
Eenmalig, 2 mg, Intraveneus, Toedienen gedurende 1 minuten, vandaag om 11:45, Voor 1 dosis

Het volgende **Toepassen?**

**Orderset openen** Niet openen PUSH-AHF Studie [Voorbeeld](#)

Orderset openen **Niet openen** CARD MED Klinische opname Hartfalen [Voorbeeld](#)

Reageren op studie **Niet antwoorden** PUSH-AHF

3 Ineligible - did not meet full criteria  
 4 Declined

Bevestigingsreden

Andere opties...

Accepteren Annuleren

# Baseline karakteristieken

	Natriuresis guided therapy (n=150)	Standard of Care (n=160)	
<b>Demographics</b>			
<b>Age (years)</b>	74 [66-82]	74 [65-81.2]	
<b>Sex (n (%) female)</b>	61 (41%)	77 (48%)	
<b>Race (n (%) white)</b>	142 (96%)	155 (98%)	
<b>Physical examination at presentation</b>			
<b>Rales (n (%))</b>	108 (73%)	109 (71%)	
<b>Ascites (n (%))</b>	12 (12%)	16 (17%)	
<b>Edema (n (%))</b>	99 (68%)	103 (67%)	
<b>Orthopnea (n (%))</b>	85 (67%)	88 (72%)	
<b>NYHA Class (n (%))</b>			
	<b>II</b>	5 (3%)	11 (7%)
	<b>III</b>	39 (26%)	29 (18%)
	<b>IV</b>	106 (71%)	120 (75%)

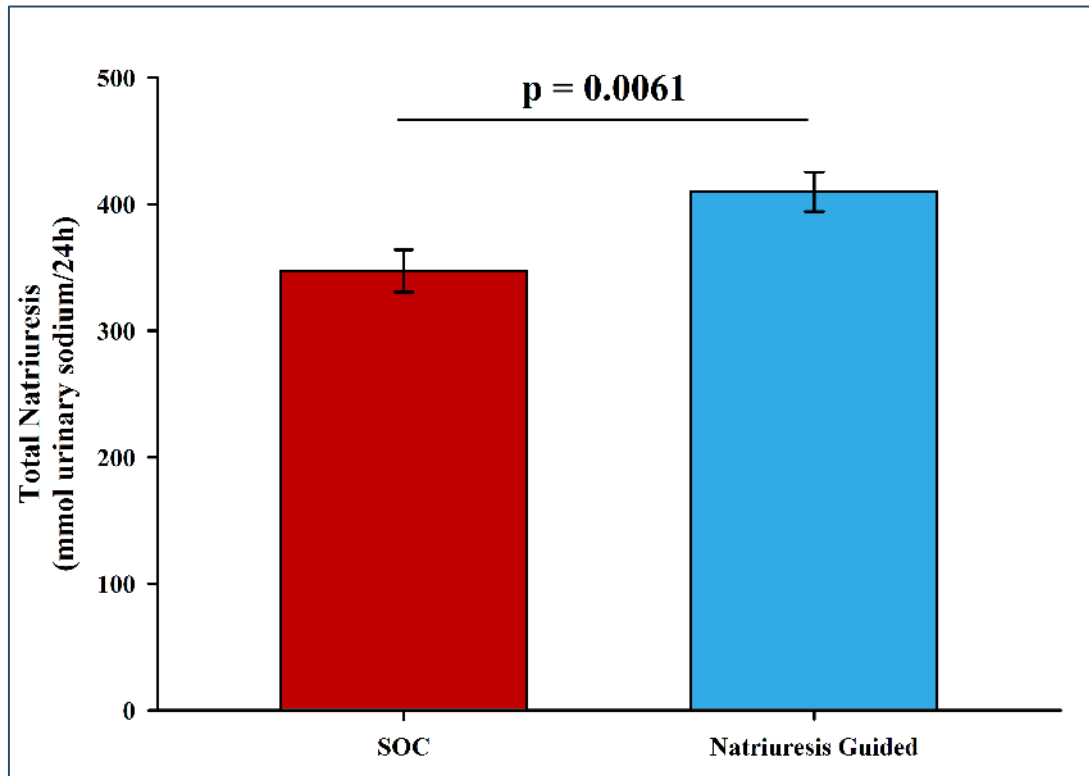
# Baseline karakteristieken

	Natriuresis guided therapy (n=150)	Standard of Care (n=160)
<b>Heart failure</b>		
<b>LVEF (%)</b>	35 [25-53]	38 [28-48]
<b>HFpEF (n (%))</b>	30 (26%)	21 (18%)
<b>New-onset heart failure (n (%))</b>	66 (44%)	69 (43%)
<b>Ischemic etiology (n (%))</b>	56 (37%)	55 (34%)
<b>Laboratory values at baseline</b>		
<b>eGFR (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	54 [35-72]	53 [34.8-73.2]
<b>NT-proBNP (ng/L)</b>	4390 [2554-8226]	4947 [2607-9809]
<b>Treatment before admission</b>		
<b>ACEi/ARB/ARNI (n (%))</b>	82 (55%)	87 (54%)
<b>Beta-blocker (n (%))</b>	100 (67%)	115 (72%)
<b>MRA (n (%))</b>	53 (35%)	54 (34%)
<b>SGLT2i (n (%))</b>	8 (5%)	12 (8%)
<b>Home loop diuretic (n (%))</b>	84 (56%)	93 (58%)
<b>Home loop diuretic dose (mg of bumetanide equivalents)</b>	2 [1-4]	2 [1-4]

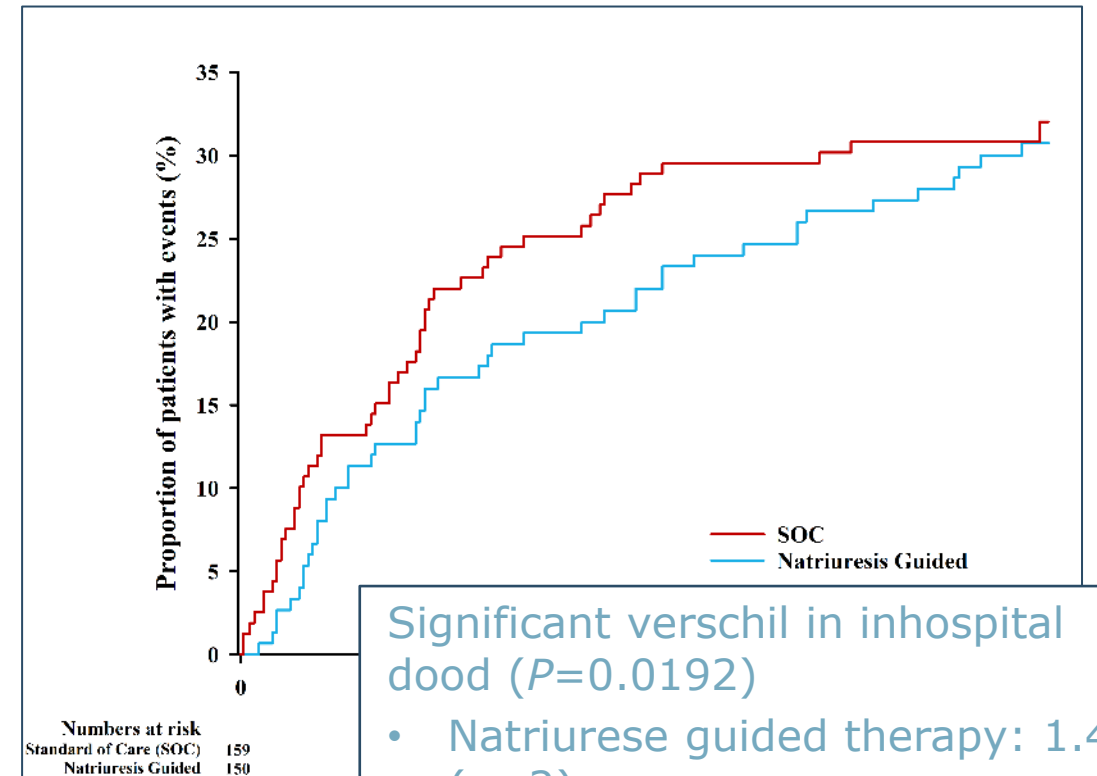


# Duale primaire eindpunt

24-uur natriurese



180 dagen ACM & HF hosp



Significant verschil in inhospital dood ( $P=0.0192$ )

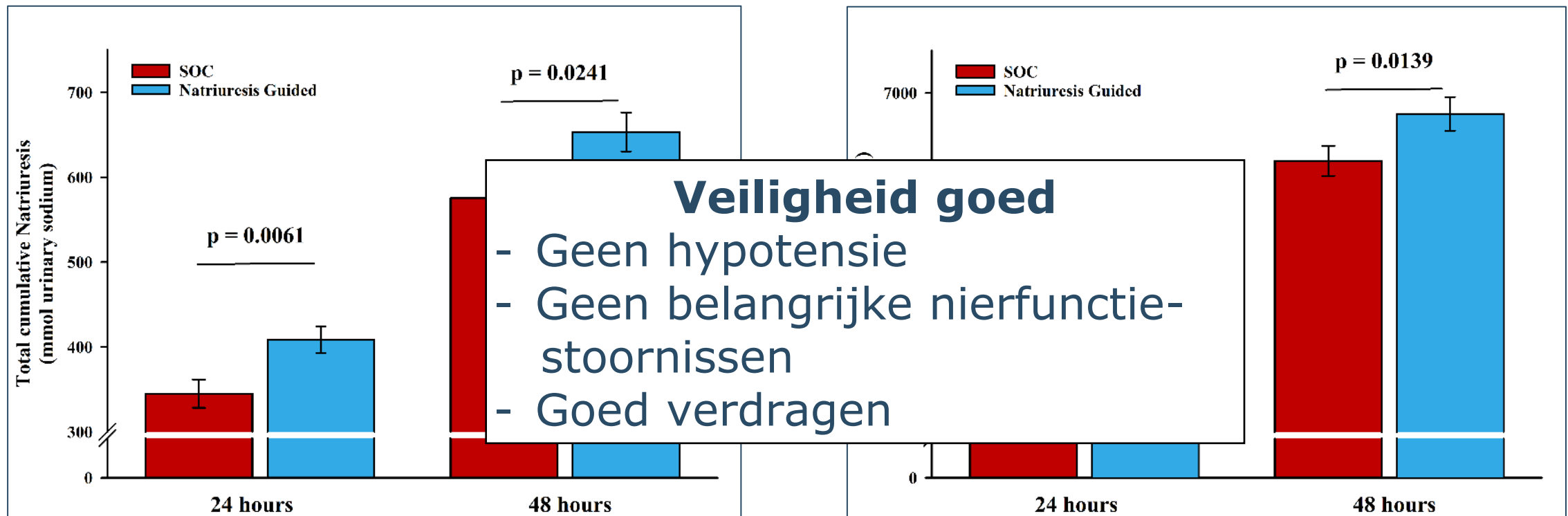
- Natriurese guided therapy: 1.4% (n=2)
- Standard of care: 7.5% (n=12)

Numbers at risk  
Standard of Care (SOC) 159  
Natriuresis Guided 150

# Secundair eindpunt – natriuresis en diuresis

Natriuresis

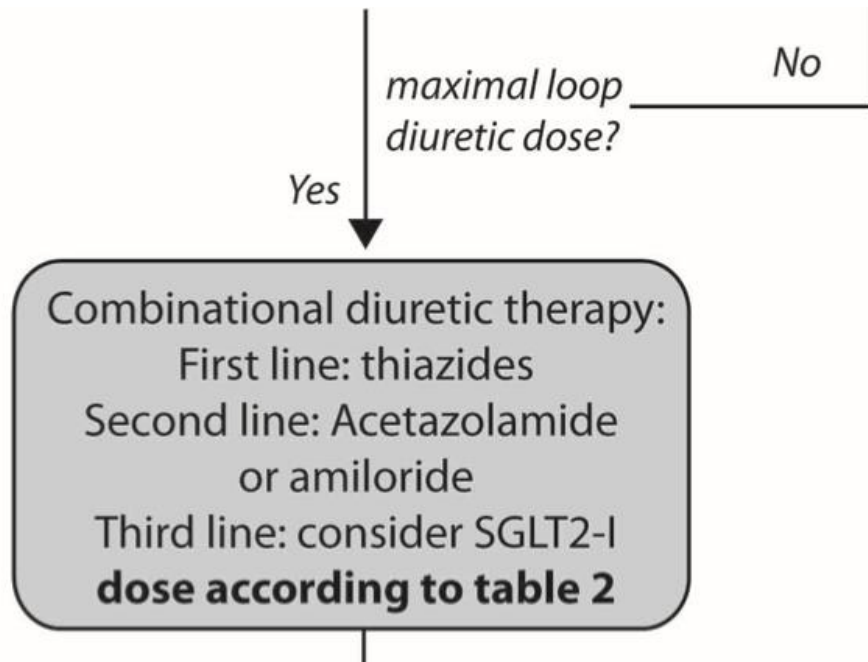
Diuresis



# PUSH-AHF vs Consensus/Richtlijnen

- Natriurese-gestuurde diuretische therapie was mogelijk!
- Natriurese-gestuurde diuretische therapie leidt to meer natriurese en diurese, mogelijk minder inhospital overlijden
- Natriurese-gestuurde diuretische therapie was veilig!
- Ook met natriurese-gestuurde diuretische therapie hadden sommige patiënten géén goede diuretische respons..
  - Wat dan te doen (of al eerder?)

# Diuretische Resistentie en Sequentiële Nefron Blokkade



- **ESC Richtlijnen/Consensus:**

- Thiazides
- Acetazolamide
- SGLT2i

- **Van belang voor start Lis diuretica:**

- Goed doseren:
  - Indien geen diuretica thuis: 40mg furosemide, 1 mg bumetanide
  - Lisdiuretica thuis: totale dagdosering
  - Bij eGFR < 60: deze doseringen verdubbelen!

# HCT – CLOROTIC trial

## Study population

Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial

History of chronic heart failure

Treatment with oral furosemide (80-240 mg/day)

Admission for acute decompensation

230 patients were randomized to 5 days of oral treatment with hydrochlorothiazide or placebo



83 years-old



48% women

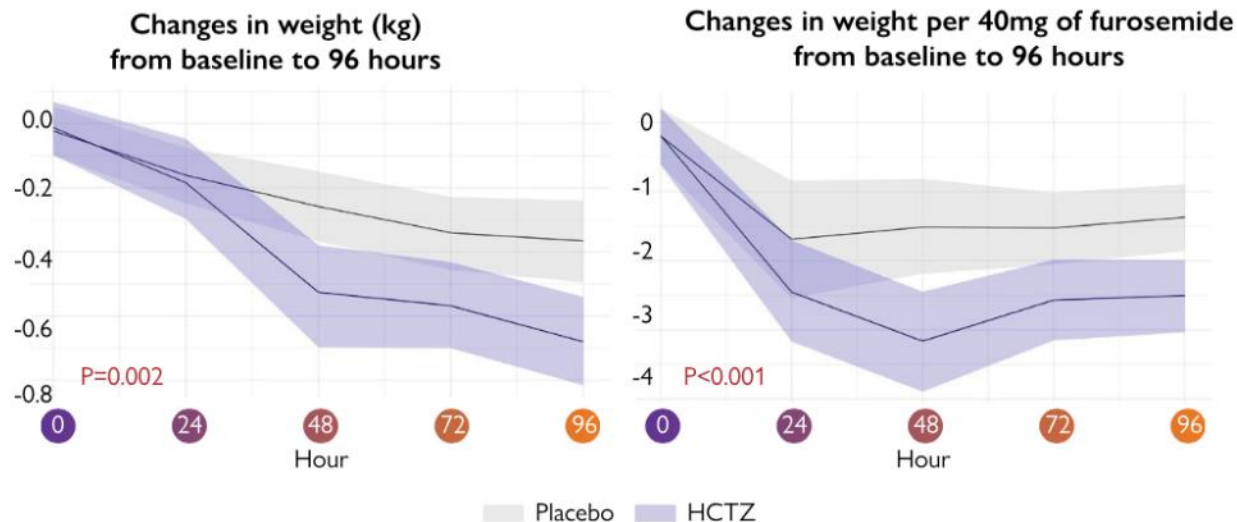


Comorbidities



HF-PEF 65%

## Efficacy



## Safety

	Placebo	HCTZ	p-value
All-cause mortality at 90 days	19 (16.4%)	23 (20.2%)	0.566
All-cause rehospitalizations at 90 days	40 (34.5%)	43 (37.7%)	0.709
Impaired renal function (serum creatinine and eGFR)	20 (17.2%)	53 (46.5%)	<0.001
Hyponatraemia (Na <sup>+</sup> ≤ 130 mmol/L) - (Na <sup>+</sup> ≤ 125 mmol/L)	6 (5.2%)–2 (1.7%)	10 (8.8%)–3 (2.6%)	0.416–0.682
Hypokalaemia (K <sup>+</sup> ≤ 3.0 mmol/L) - (K <sup>+</sup> ≤ 2.5 mmol/L)	18 (16.1%)–0 (0.0%)	43 (40.6%)–2 (1.8%)	<0.001–0.245
Serious adverse events	27 (23.3%)	26 (22.8%)	0.93

41% HypoK+ !

# Acetazolamide – ADVOR trial

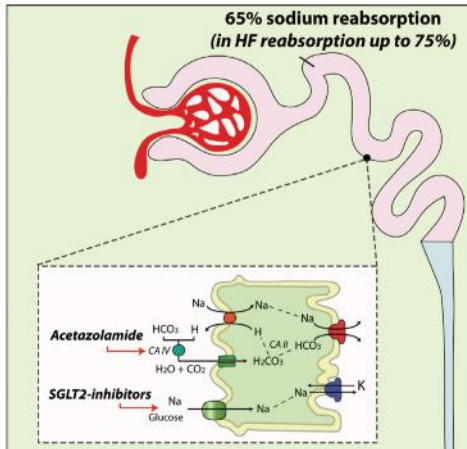
519 ADHF patiënten, lisdiuretica thuis  
1:1 acetazolamide 500 mg iv:placebo

Primaire eindpunt: succesvolle  
decongestie in 3 dagen

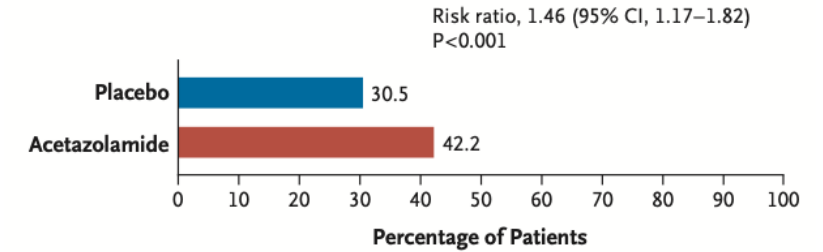
### Adverse events

During treatment phase — no. (%)

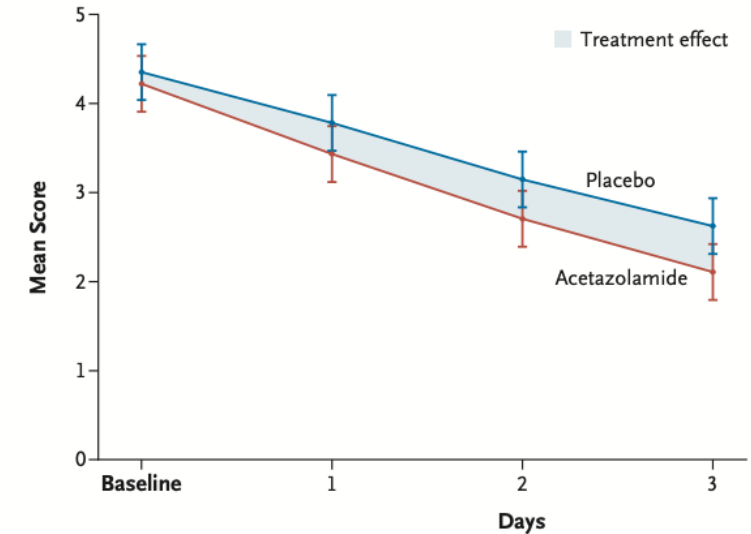
Combined renal safety end point	7 (2.7)	—	0.10
Doubling of serum creatinine line	0.8)	—	0.24
≥50% sustained decrease in	1.6)	—	0.21
Renal-replacement therapy d hospitalization	1.6)	—	0.21
Severe metabolic acidosis¶	)	—	—
Hypokalemia	5.5)	—	0.39
Hypotension**	6.6)	—	0.11
During 3 mo of follow-up — no. (%)			
Serious adverse event	48.0)	—	1.00
Adverse event related to placebo	3.1)	—	0.14
Cardiovascular adverse event	44.1)	—	0.53



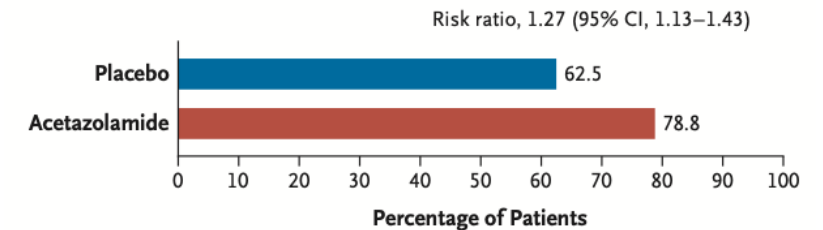
### A Successful Decongestion within 3 Days after Randomization



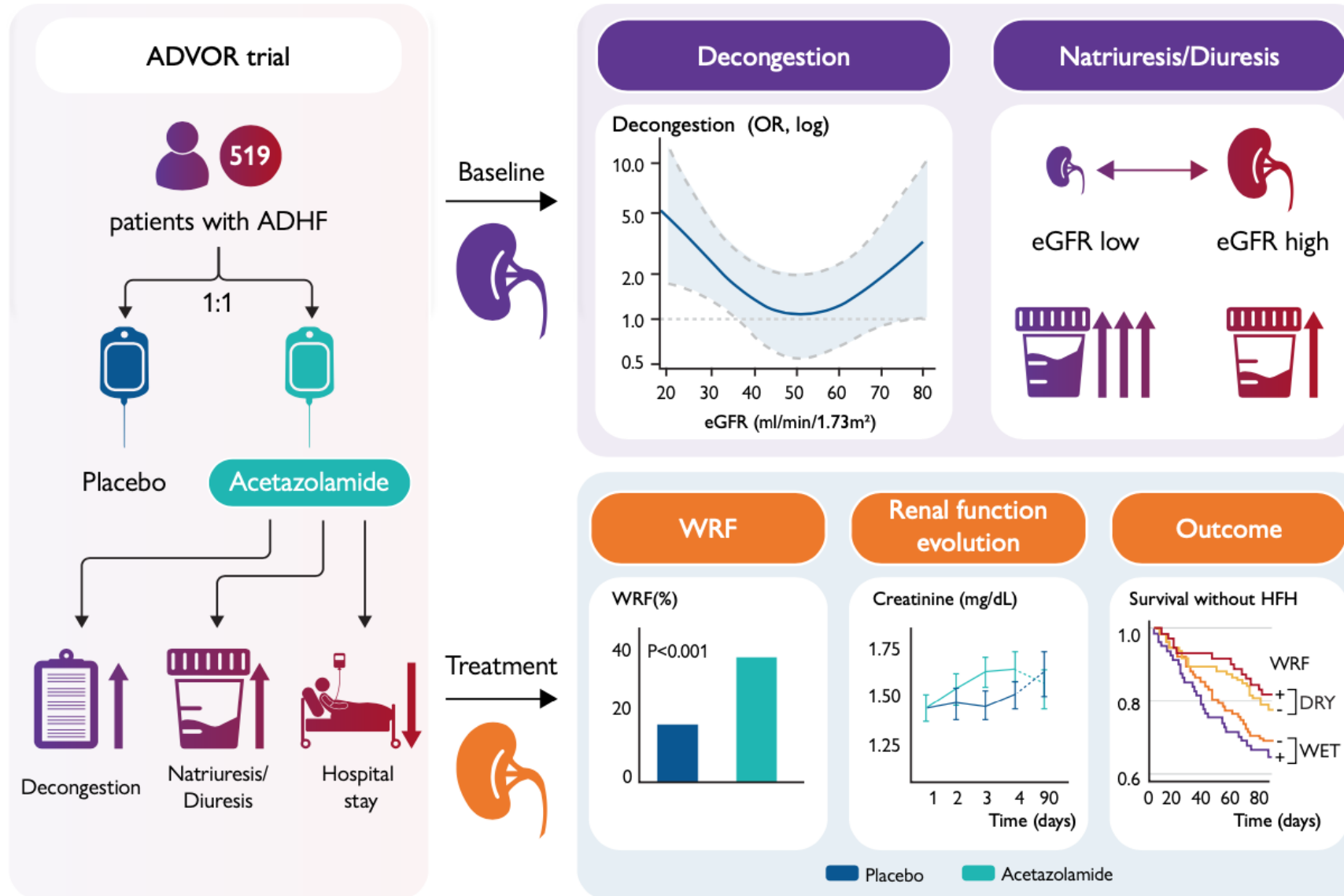
### B Congestion Score



### C Successful Decongestion at Discharge

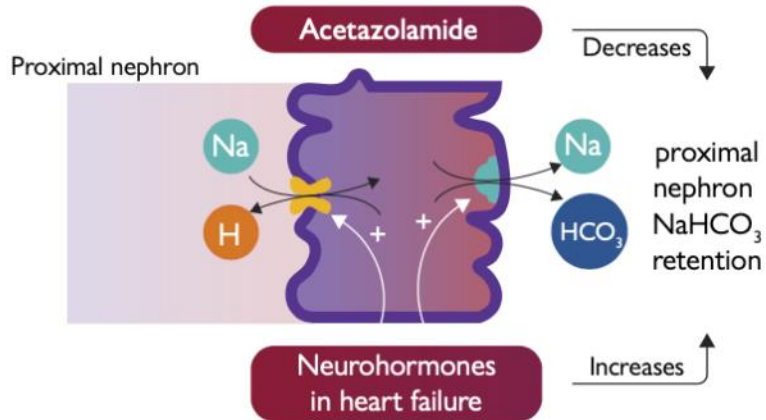


# ADVOR – Nierfunctie

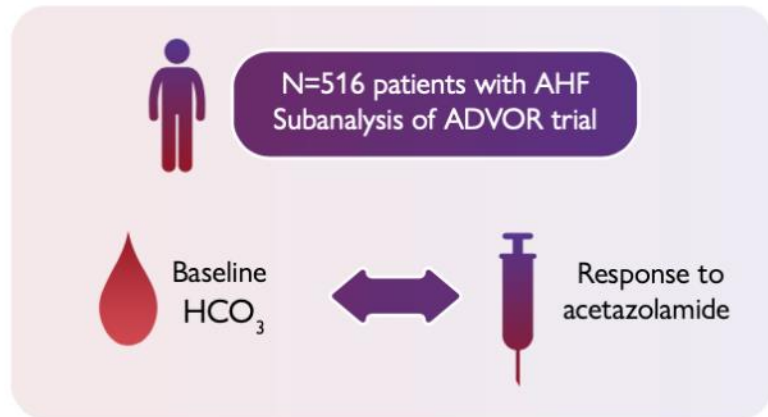


# ADVOR – bicarbonaat

## Background



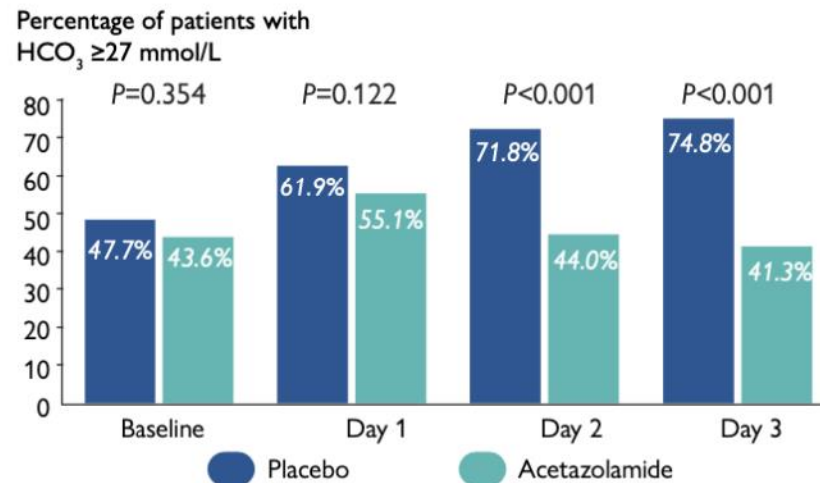
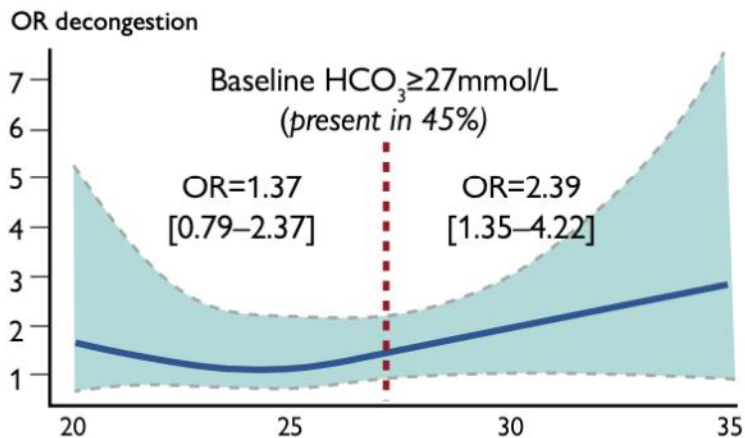
## Aims and methods



## Study findings

Higher decongestive response, diuresis, natriuresis and shorter LOS if baseline HCO<sub>3</sub> ≥27mmol/L

Acetazolamide prevents loop diuretic-induced increase in HCO<sub>3</sub> and the associated loop diuretic resistance





# Optimale diuretische therapie in acuut HF

1. Adequate start dosering!
  - Start HOOG, zeker in patiënten met lage eGFR of chronisch lisdiuretica-gebruik
2. Denk aan acetazolamide VAN TEVOREN om Diuretica Resistentie TE VOORKOMEN:
  - Vooral in patiënten met lage eGFR En hoge doseringen lisdiuretica thuis en massaal gedecompenseerd
3. Beoordeel de respons op diuretica: natriurese en diurese: Vroeg en sequentieel
4. En pas hierop diureticabehandeling aan:
  1. Optimalisatie lisdiuretica-doseringen (3 x 10 mg bumetanide kan prima)
  2. Combinatietherapie (acetazolamide, HCT (hoog doseren), SGLT2i)

Uiteraard: Bij opname GDMT optimaliseren

# Hoe implementeren we PUSH-AHF en ADVOR

- Praat met je team, vooral ook verpleegkundigen. Leg ze uit hoe belangrijk natriurese en diurese is. Waar ligt de patiënt? Bewaking?
- Wat is haalbaar in jouw situatie? Als 2 uur urine natrium niet haalbaar is, is 6 uur dat misschien wel?
- Zijn sommige bepalingen te automatiseren?
  - Sinds start van PUSH-AHF wordt in UMCG urine natrium gemeten op 2, 6, 12, 18, 24 uur na start iv diuretica en behandeling veranderd. Verpleegkundigen en arts-assistenten weten dit en verwachten dit!
- Stop moeite in het bepalen en beoordelen van natriurese en diurese!
- Urine natrium kan prima geïncorporeerd worden in een algoritme dat door een verpleegkundige wordt gevolgd. Het is niet te verwachten dat een patiënt binnen 24/48 uur euvoleem is.

# De behandeling van "Acuut" HF in Nederland in 2030!

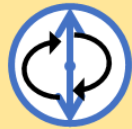
## Improved Monitoring and Therapy with Continuous Monitoring



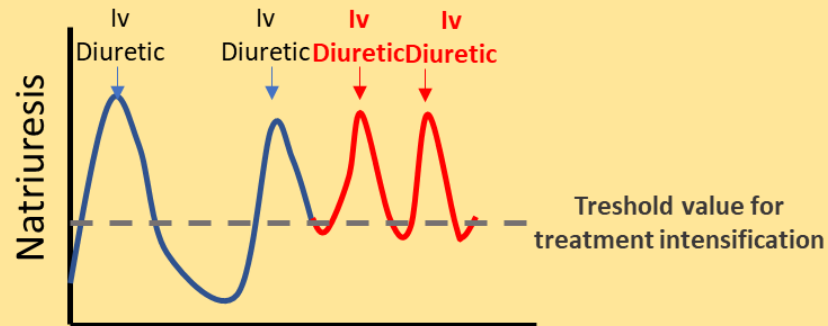
Admission for  
Acute HF



I.V. Loop Diuretic  
therapy



### Real Time – Continuous assessment of Natriuresis and Diuresis



## Meer focus op automatisering van processen

- In iedere patiënt directe meting van diurese en natriuresis
- Directe feedback in EPD
- (Semi) closed loop algoritme o.b.v. natriuresis/diurese
- Nieuwe technologieën / behandelingen
- Vroeg start met combinatietherapie:
  - Acetazolamide
  - HCT in sommige patiënten
  - MRA in vele (hypokaliëmie behandelen)
  - SGLT2i in allen (vroeg)

# Welke ontwikkelingen gaan komen?

**ESCALATE** – Dubbelblinde RCT over natriurese-gestuurde behandeling

**DECONGEST** – RCT over combinatie diuretische therapie en natriurese

**IPD Meta Analyse** PUSH-AHF and ESCALATE

**FASTR** – Urine Volume en natrium-gestuurd algoritme (automatisch)



**umcg**  
cardiology  
research institute

**Dank voor uw aandacht**