

Παρουσίαση μελέτης
ENACT-HF: Efficacy of a Standardized
Diuretic Protocol in Acute Heart Failure

Μαλκός Μπελκίς

Ειδικευόμενη Καρδιολογίας

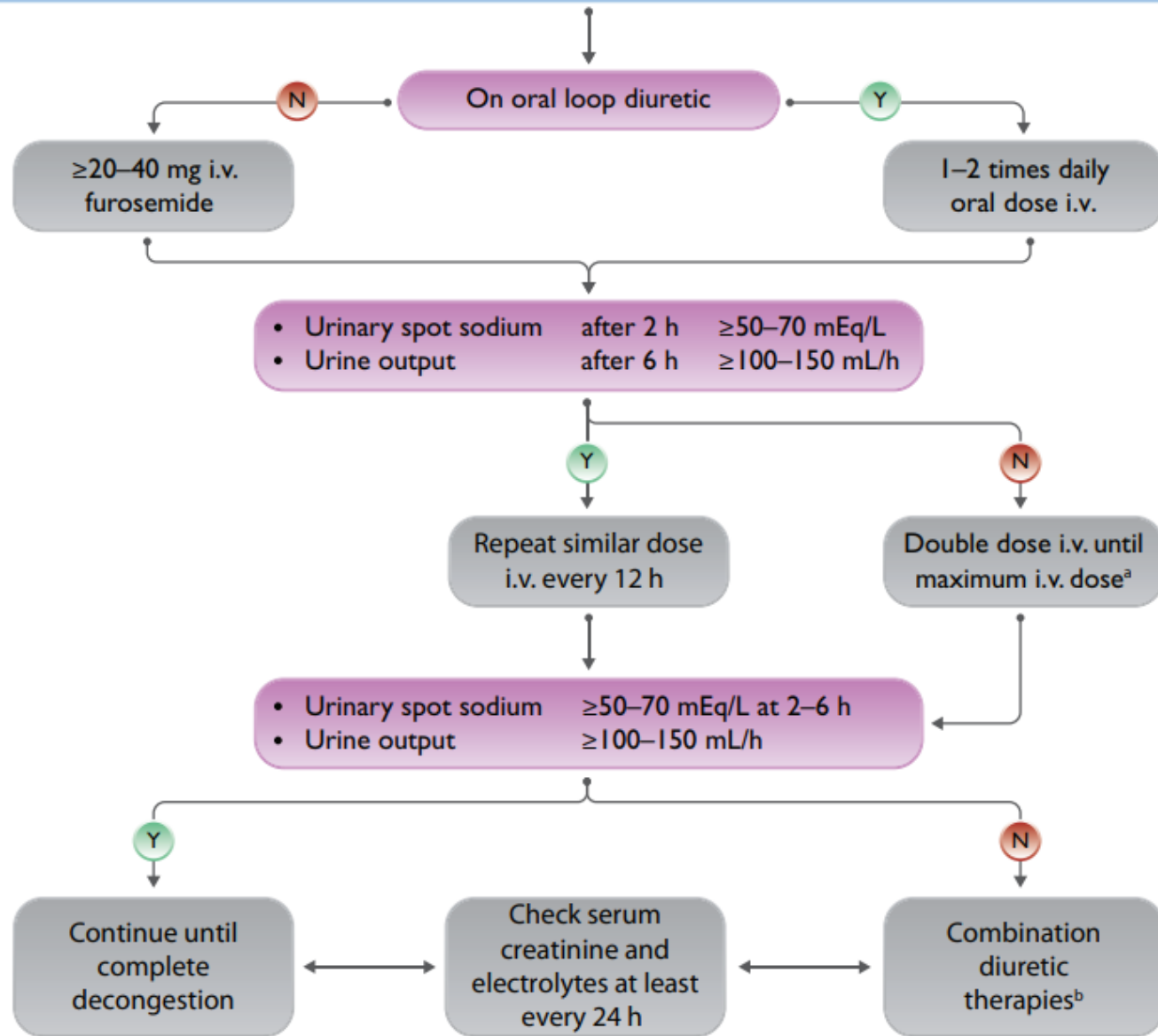
Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, ΠΓΝΑ

29/2/2024

- Η συμφόρηση αποτελεί χαρακτηριστικό κλινικό σημείο της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας και είναι η κύρια αιτία νοσηλείας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια
- Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC και του AHA τα διουρητικά συνιστώνται ως θεραπεία Class I για την ανακούφιση των σημείων και συμπτωμάτων συμφόρησης, ανεξάρτητα από το κλάσμα εξώθησης

- Ωστόσο τα δεδομένα που υποστηρίζουν τις στρατηγικές χρήσης των διουρητικών, συμπεριλαμβανομένου του τύπου, της δοσολογίας και της οδού χορήγησης, είναι περιορισμένα.
- Έτσι η ESC δημοσίευσε ένα άρθρο όπου συνιστά την άμεση έναρξη ενδοφλέβιων διουρητικών της αγκύλης και την έγκαιρη παρακολούθηση (εντός ωρών) της απόκρισης στα διουρητικά, μετρώντας είτε την παραγωγή ούρων είτε το νάτριο ούρων σε τυχαίο δείγμα

Management of diuretic therapy in patients with acute heart failure



- Λόγω περιορισμένων δεδομένων που υποστηρίζουν την παραπάνω στρατηγική διεξήχθη η μελέτη ENACT-HF

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

- Μη τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, πολυκεντρική, πραγματιστική κλινική μελέτη που διεξήχθη σε 29 κέντρα σε 18 χώρες παγκοσμίως
- Comparing SOC vs UNa-guided diuretic strategy in AHF
- Between October 2019 and December 2022, 401 patients were enrolled of whom 254 in the standard of care arm and 147 in the protocol arm.

- Στη μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς με Οξεία Καρ. Ανεπ. Και

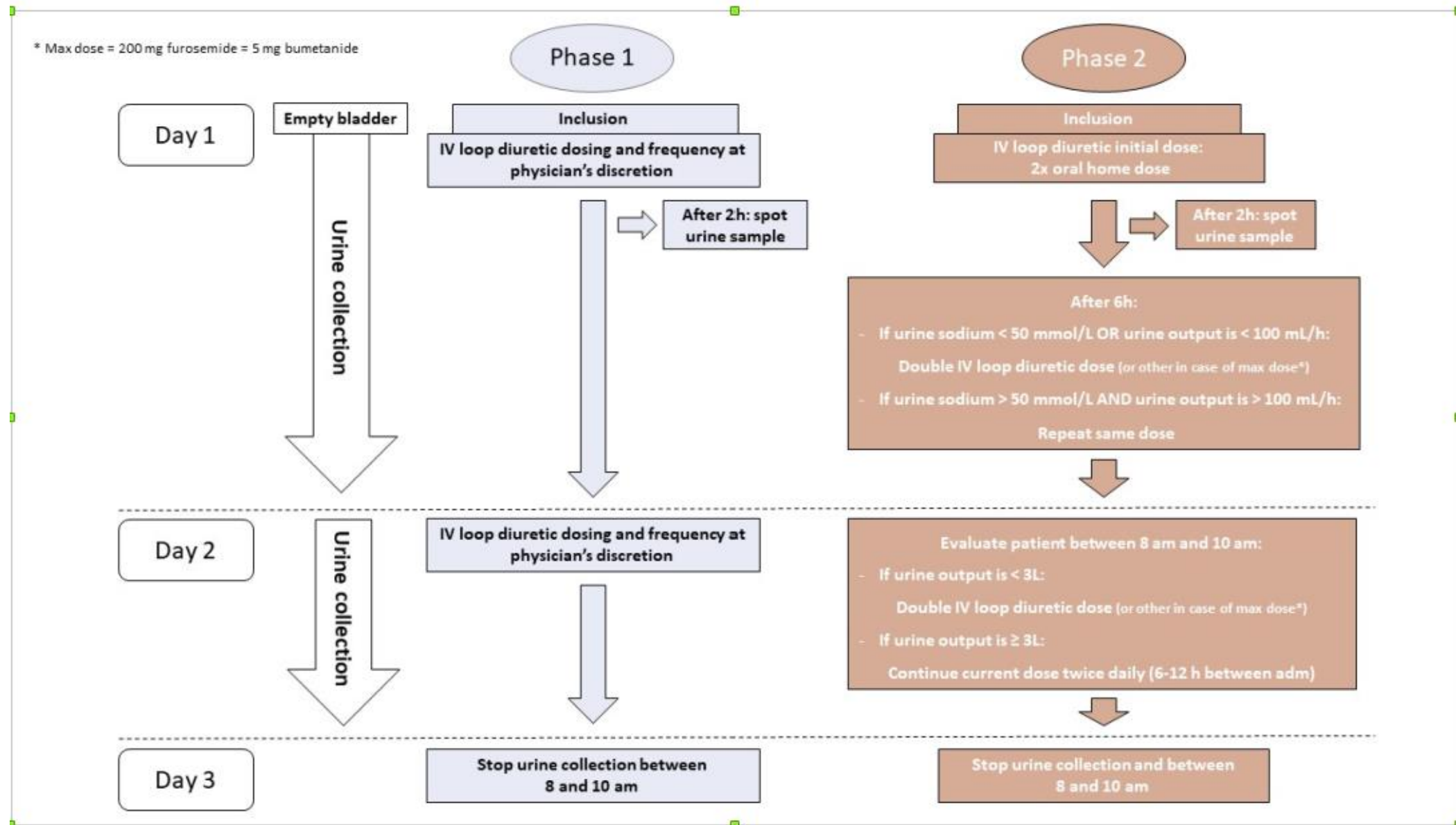
- 1) Σημεία συμφόρησης (οιδήματα, ασκίτης, πλευριτική συλλογή)

- 2) NT-proBNP >1000 pg/mL ή BNP >250 ng/mL

- 3) Λήψη διουρητικού της αγκύλης τουλάχιστον 40 mg σε καθημερινή βάση για τουλάχιστον 1 μήνα (ή άλλο ισοδύναμο διουρητικό)

- Στη μελέτη δεν συμπεριλήφθησαν ασθενείς με
- Καρδιογενές σοκ
- ΑΠ < 90 mmHg
- Θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης
- Ανάγκη για iv ινóτροπα

Figure S2: ENACT-HF protocol



Πρωτογενές καταληκτικό σημείο:

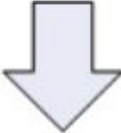
- 1) νατριούρηση μετά από 1 ημέρα

Δευτερογενή καταληκτικά σημεία:


- 1) νατριούρηση μετά από 2 ημέρες
- 2) διούρηση μετά από 2 ημέρες
- 3) απώλεια βάρους μετά από 2 ημέρες
- 4) ADVOR score μετά από 2 ημέρες
- 5) διάρκεια νοσηλείας και ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας

Figure S3: ADVOR 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-amenable for puncture) pleural effusion (score 2)		Major (amenable 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)	



Euvoemia



Congested

To calculate the total ADVOR score, the individual scores of oedema, pleural effusion and ascites are added up rendering a score with a range of 0-10.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

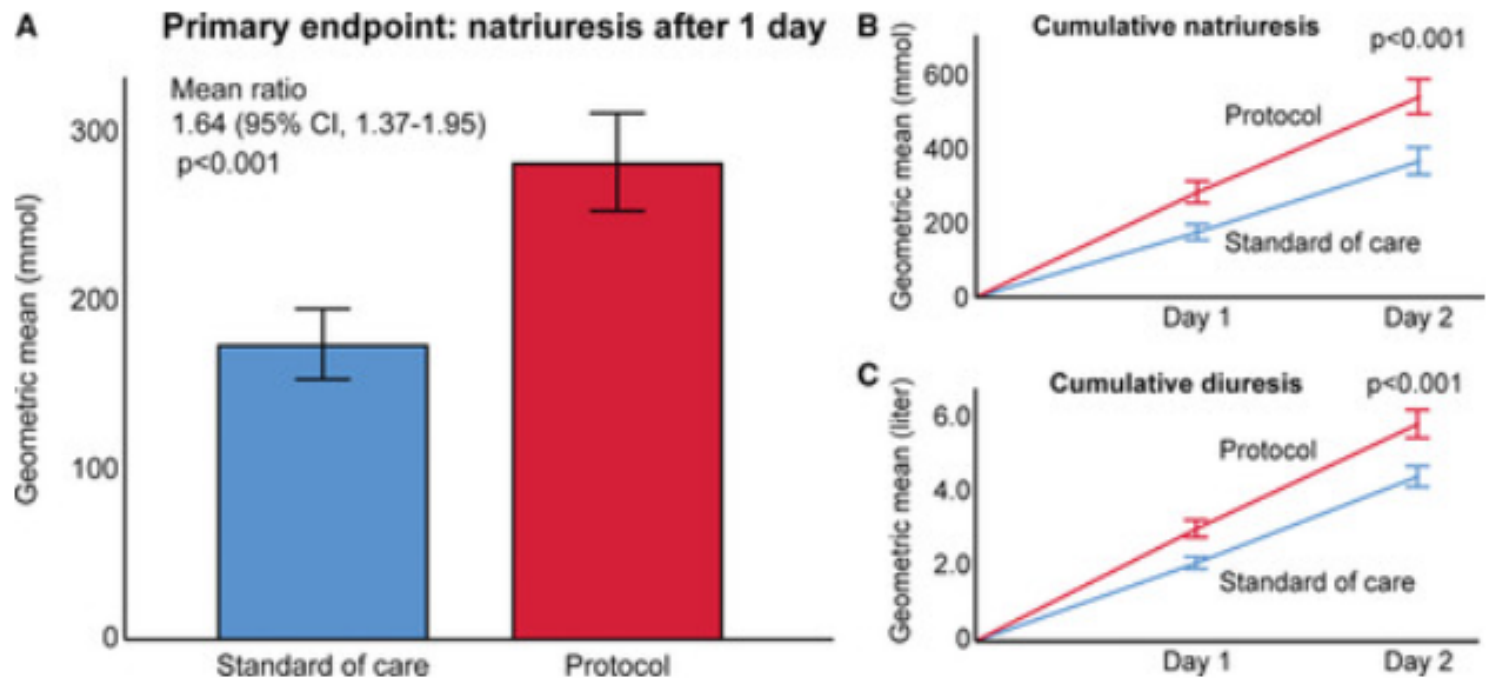
Table 1. Baseline Characteristics				
	All (N=401)	Standard of care (N=254)	Protocol (N=147)	P value
Age, y	70±14	70±13	69±14	0.618
Sex (female)	151 (37.7%)	96 (37.8%)	55 (37.4%)	0.940
Ischemic cause	154 (38.4%)	89 (35.0%)	65 (44.2%)	0.069
Comorbidities				
Arterial hypertension	297 (74.1%)	192 (75.6%)	105 (71.4%)	0.359
Atrial fibrillation	230 (57.4%)	145 (57.1%)	85 (57.8%)	0.886
Diabetes	187 (46.6%)	110 (43.3%)	77 (52.4%)	0.079
Dyslipidemia	256 (63.8%)	157 (61.8%)	99 (67.3%)	0.266
Stroke	32 (8.0%)	21 (8.3%)	11 (7.5%)	0.780
Peripheral artery disease	44 (11.0%)	30 (11.8%)	14 (9.5%)	0.480
COPD	67 (16.7%)	44 (17.3%)	23 (15.6%)	0.665
Chronic kidney disease	201 (50.1%)	127 (50.0%)	74 (50.3%)	0.948

Weight, kg	82.7±21.5	83.2±22.8	81.6±19.1	0.468
Body mass index, kg/m ²	29.5±6.6	29.7±7.1	29.2±5.5	0.400
Heart rate, bpm	83±20	83±20	82±22	0.834
Systolic blood pressure, mm Hg	126±22	127±23	124±21	0.283
Diastolic blood pressure, mm Hg	74±14	74±14	73±13	0.424
Congestion score	5 (3–6)	5 (4–7)	5 (3–6)	0.866
NT-proBNP, pg/mL	5888 (3200–11934)	5750 (3010–12685)	6137 (3266–11394)	0.761
LVEF mean (%)	39±15	40±16	37±14	0.107
LVEF categories				0.480
≤40%	223 (55.6%)	139 (54.7%)	84 (57.1%)	
41%–49%	61 (15.2%)	36 (14.2%)	25 (17.0%)	
≥50%	117 (29.2%)	79 (31.1%)	38 (25.9%)	
Hemoglobin, g/dL	12±2.3	12.2±2.3	12.2±2.5	0.965
Sodium, mmol/L	138±5	138±5	138±6	0.635
Potassium, mmol/L	4.3±0.6	4.2±0.6	4.3±0.7	0.732

Urea, mg/dL	56 (37–89)	55 (36–89)	58 (39–89)	0.426
Creatinine, mg/dL	1.3 (1.0–1.8)	1.3 (1.0–1.8)	1.3 (1.0–1.8)	0.836
eGFR, mL/min per 1.73 m ²	49 (32–74)	50 (32–74)	48 (32–71)	0.993
Troponin, ng/L	40 (20–70)	40 (21–70)	40 (19–70)	0.122
Treatment				
Loop diuretic	401 (100%)	254 (100%)	147 (100%)	
Furosemide equivalent dose, mg	60 (40–90)	60 (40–80)	60 (40–100)	0.220
Thiazide	42 (10.5%)	24 (9.4%)	18 (12.2%)	0.378
Beta blocker	317 (79.1%)	195 (76.8%)	122 (83.0%)	0.140
ACEI/ARB/ARNI	270 (67.3%)	170 (66.9%)	100 (68.0%)	0.821
MRA	207 (51.6%)	120 (47.2%)	87 (59.2%)	0.021
SGLT2 inhibitor	68 (17.0%)	31 (12.2%)	37 (25.2%)	0.001
Ivabradine	19 (4.7%)	10 (3.9%)	9 (6.1%)	0.321
Digoxin	52 (13.0%)	34 (13.4%)	18 (12.2%)	0.743
CRT	34 (8.5%)	21 (8.3%)	13 (8.8%)	0.842
ICD	55 (13.7%)	33 (13.0%)	22 (15.0%)	0.580

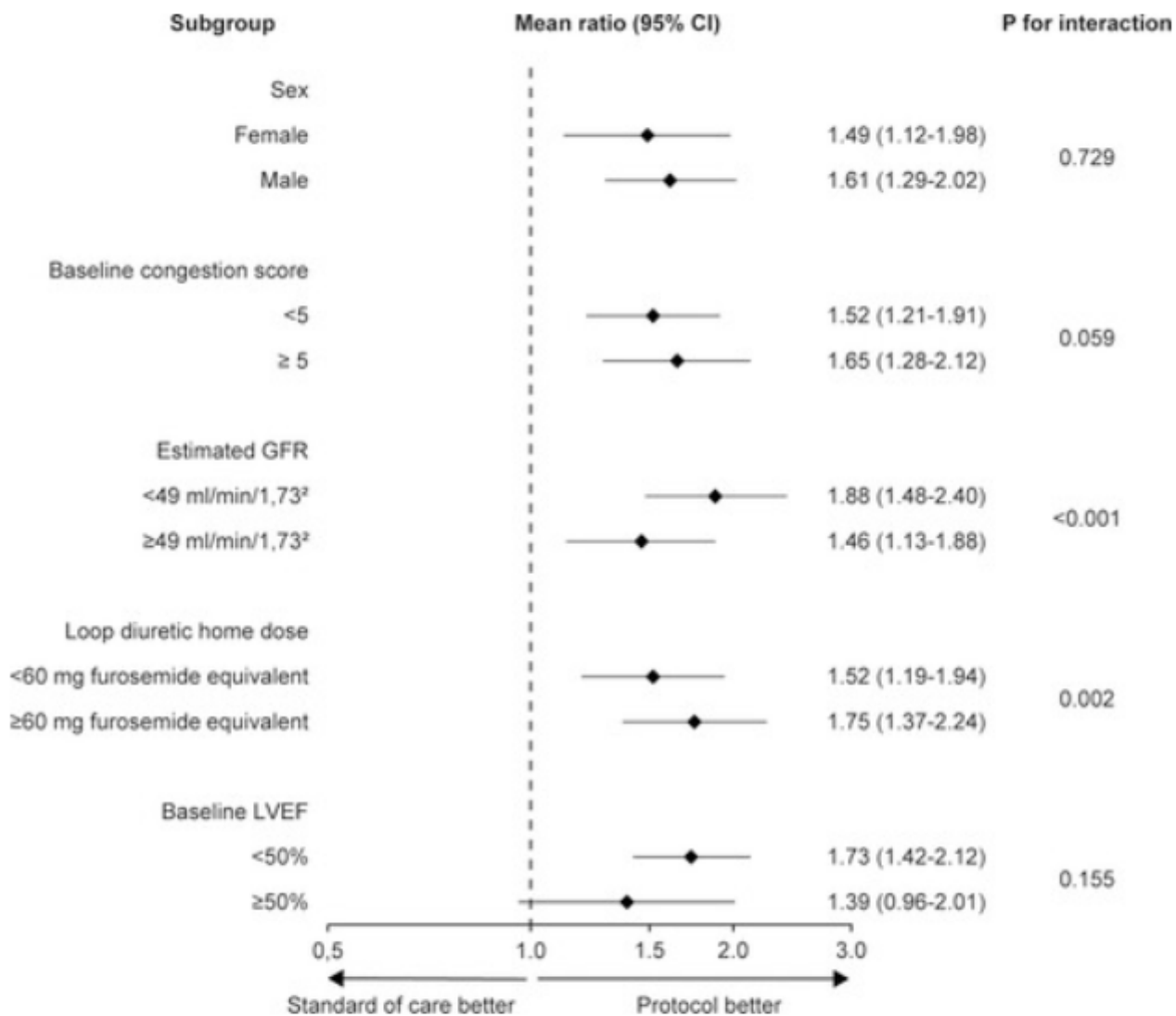
Table 2. Primary and Secondary End Points

	Standard of care (N=245)	Protocol (N=143)	Adjusted difference (95% CI)	<i>P</i> value
Primary end point				
Natriuresis after 1 day, mmol ₂₄ *	174 (154 to 196)	282 (254 to 312)	Mean ratio, 1.64 (1.37 to 1.95)	< 0.001
Secondary end points				
Natriuresis after 2 days, mmol ₄₈ *	365 (330 to 403)	538 (493 to 587)	Mean ratio, 1.52 (1.31 to 1.76)	< 0.001
Diuresis after 2 days, mL ₄₈ *	4381 (4113 to 4667)	5776 (5412 to 6162)	Mean ratio, 1.33 (1.21 to 1.47)	< 0.001
Weight loss after 2 days, kg	-3.4±2.7	-3.6±2.5	-0.2 (-0.8 to 0.3)	0.409
Change in congestion score after 2 days	-2.3±1.6	-2.5±1.7	-0.2 (-0.6 to 0.1)	0.180
Length of stay, d*	7.0 (6.4 to 7.7)	5.8 (5.2 to 6.6)	Mean ratio, 0.87 (0.77 to 0.99)	0.036
In-hospital mortality	5 (2.0%)	2 (1.4%)	Odds ratio, 0.90 (0.30 to 2.71)	0.847



[Download figure](#) | [Download PowerPoint](#)

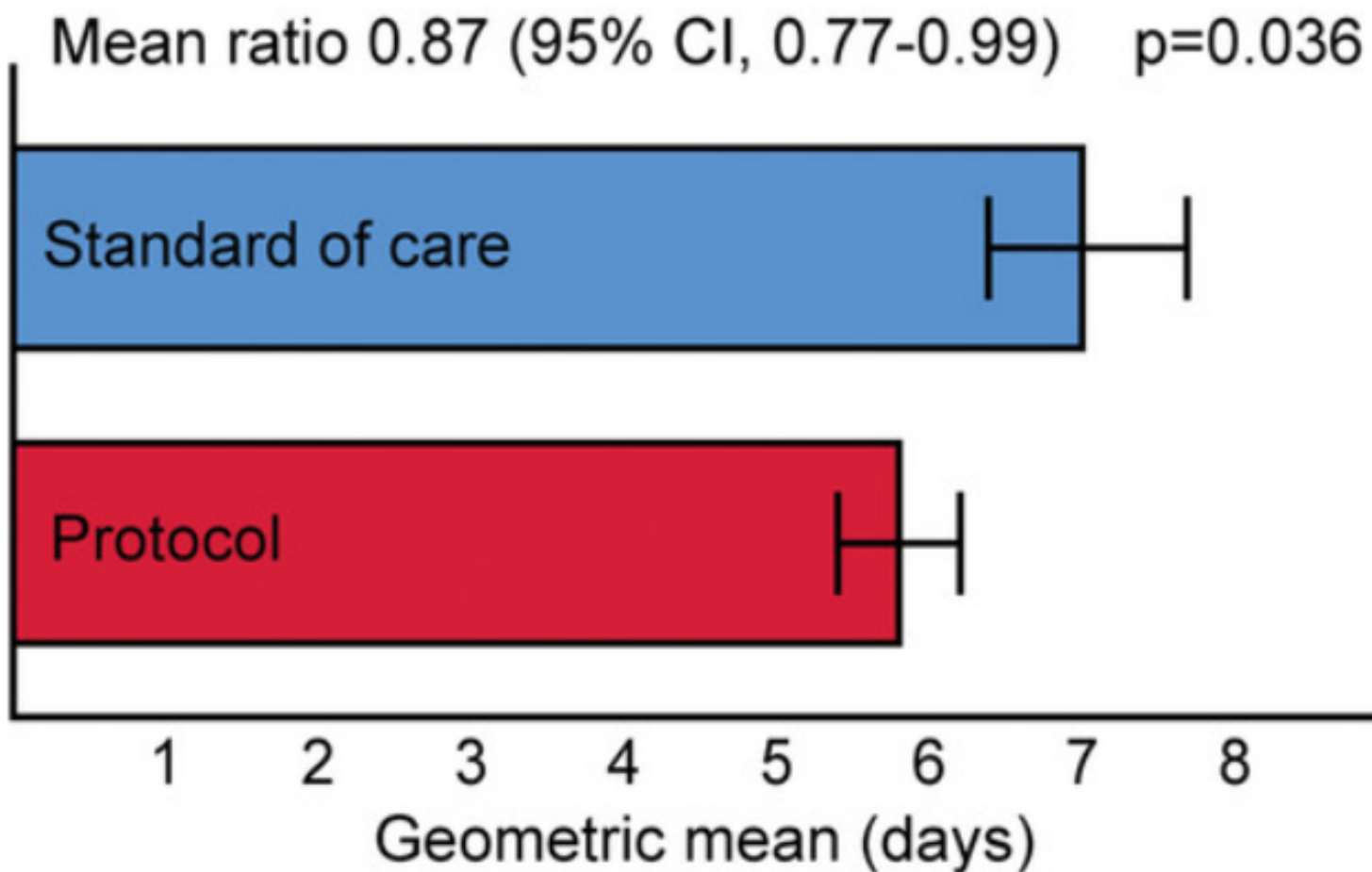
Figure 1. Natriuresis and diuresis. **A**, Natriuresis after 1 day. **B**, Cumulative natriuresis after 2 days. **C**, Cumulative diuresis after 2 days. The error bars indicate the 95% CIs of the geometric mean. Mean ratios were adjusted for baseline differences. *P* values for cumulative natriuresis and cumulative diuresis indicate the significance of difference on day 2.



[Download figure](#) | [Download PowerPoint](#)

Figure 2. Subgroup analyses for the primary end point. Mean ratios were adjusted for baseline differences. GFR indicates glomerular filtration rate; and LVEF, left ventricular ejection fraction.

Length of Stay



[Download figure](#) | [Download PowerPoint](#)

Figure 4. Length of stay. Mean ratios were adjusted for baseline differences.

Table 3. Safety End Points

	Standard of care (N=254)	Protocol (N=147)	<i>P</i> value
Renal			
Doubling creatinine from baseline	8 (3.1%)	4 (2.7%)	1.000
eGFR decrease \geq 50%	10 (3.9%)	5 (3.4%)	1.000
Hypokalemia	30 (11.8%)	18 (12.2%)	0.875
Hypotension	12 (4.7%)	7 (4.8%)	1.000
Hypokalemia was defined as a serum potassium \leq 3 mmol/L at any time during study treatment. Hypotension was defined as systolic blood pressure <90 mm Hg at any time during study treatment. eGFR indicates estimated glomerular filtration rate.			

Table 4. Use of Diuretics During the 2-Day Study Period

	Standard of care (N=245)	Protocol, (N=143)	P value
Chronic oral maintenance dose as furosemide equivalent dose, mg	60 (40–80)	60 (40–100)	0.220
Loop diuretic use			
First loop diuretic dose as furosemide equivalent dose, mg	60 (40–80)	120 (80–200)	<0.001
Cumulative furosemide equivalent dose, mg	240 (195–391)	640 (320–760)	<0.001
Use of continuous infusion	60 (24.5%)	0	<0.001
Use of bolus	229 (93.5%)	143 (100%)	0.002
Number of loop diuretic doses			<0.001
2 doses	33 (13.5%)	3 (2.1%)	
3 doses	55 (22.4%)	8 (5.6%)	
4 doses	50 (20.4%)	126 (88.1%)	
≥5 doses	107 (43.7%)	6 (4.2%)	

Use of thiazides	14 (5.7%)	27 (18.9%)	<0.001
Use of acetazolamide	4 (1.6%)	1 (0.7%)	0.656
Diuretic response assessment after first diuretic bolus			
Spot urinary sodium after 2 hour			
Mean, mmol/L	93±33	94±32	0.801
<50 mmol/L	29 (11.8%)	18 (12.6%)	0.827
Urine output			
Median, mL/h	102 (70–150)	144 (117–194)	<0.001
<100 mL/h	118 (48.2%)	28 (19.6%)	<0.001
Diuretic response assessment after 1 day of treatment			
Total urine output day 1			
Median, mL	2200 (1450–3127)	3126 (2300–4000)	<0.001
<3000 mL	177 (72.2%)	52 (36.4%)	<0.001

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ομάδα με το πρωτόκολλο υπερτερούσε σε όλες τις υποομάδες, αλλά υπήρχε ακόμη μεγαλύτερο όφελος στους ασθενείς με χαμηλότερο eGFR και στους ασθενείς με υψηλότερες από του στόματος δόσεις συντήρησης διουρητικών της αγκύλης.

Καθώς αυτές οι 2 τελευταίες ομάδες αντιπροσωπεύουν ασθενείς που παρουσιάζουν εγγενώς υψηλότερη αντίσταση στα διουρητικά, ένα προσαρμοσμένο πρωτόκολλο διουρητικών μπορεί να βοηθήσει ακόμη περισσότερο στη βελτίωση της διουρητικής ανταπόκρισης.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

- Μη τυχαιοποιημενη, ανοιχτή μελέτη-->bias από τους ερευνητές
- Ο αρχικός αριθμός ασθενών (n=500) δεν συμπληρώθηκε λόγω έλλειψης χρηματοδότησης
- Ο διαδοχικός σχεδιασμός της μελέτης υποδηλώνει ότι αλλαγές στη φροντίδα της καρδιακής ανεπάρκειας με την πάροδο του χρόνου ενδέχεται να επηρεάσουν τα αποτελέσματα της μελέτης.

- τα safety end points συλλέχθηκαν μόνο για τις πρώτες 2 ημέρες και για αυτόν τον λόγο, η ασφάλεια δεν μπορεί να προβλεφθεί πέρα από αυτήν την περίοδο.
- οι στατιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την προσαρμογή των ανισορροπιών των baseline χαρακτηριστικών μπορεί να είναι ανεπαρκείς για να ληφθούν υπόψη οι υπολειπόμενοι συγχυτικοί παράγοντες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η χρήση ενός τυποποιημένου πρωτοκόλλου διουρητικών της ανγκύλης- καθοδηγούμενου από την νατριούρηση ήταν εφικτή, ασφαλής και συσχετίστηκε με αυξημένη νατριούρηση και διούρηση και μικρότερη διάρκεια νοσηλείας.