

ORIGINAL ARTICLE

Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload

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

ABSTRACT

BACKGROUND

Whether acetazolamide, a carbonic anhydrase inhibitor that reduces proximal tubular sodium reabsorption, can improve the efficiency of loop diuretics, potentially leading to more and faster decongestion in patients with acute decompensated heart failure with volume overload, is unclear.

METHODS

In this multicenter, parallel-group, double-blind, randomized, placebo-controlled trial, we assigned patients with acute decompensated heart failure, clinical signs of volume overload (i.e., edema, pleural effusion, or ascites), and an N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level of more than 1000 pg per milliliter or a B-type natriuretic peptide level of more than 250 pg per milliliter to receive either intravenous acetazolamide (500 mg daily) or intravenous placebo (500 mg daily) in addition to standard medical therapy.

• **Publication :** 29.09.2022

• **Période d'inclusion :**
11.11.2018 – 17.01.2022

• **Lieux d'inclusion :** 27 sites,
en Belgique

• **Population :** Population belge,
insuffisant cardiaque,
en décompensation cardiaque

• **Intervention :**
ACETAZOLAMIDE vs PLACEBO

• **Outcome :**
Si l'ajout de l'ACETAZOLAMIDE
au traitement standard de la
décompensation cardiaque
améliore l'incidence d'une
bonne décongestion cardiaque
parmi les patients en
décompensation cardiaque

Justifications

- Guide de recommandations:
 - Utilisation des **diurétiques de l'Anse** chez patients en surcharge
- Mais
 - Malgré utilisation **2 à 2,5 fois la dose orale**
 - Nombreux patients = **signes cliniques résiduels de surcharge (= critère fort de mauvais pronostic)** à la sortie de l'hôpital
- Suggestions précédentes études
 - **Association de diurétique** seraient **plus efficace** sur la décongestion cardiaque ?
 - Mais pas d'évidence clinique forte sur :
 - lesquels utilisés,
 - séquence à utiliser,
 - délai d'administration

Justifications

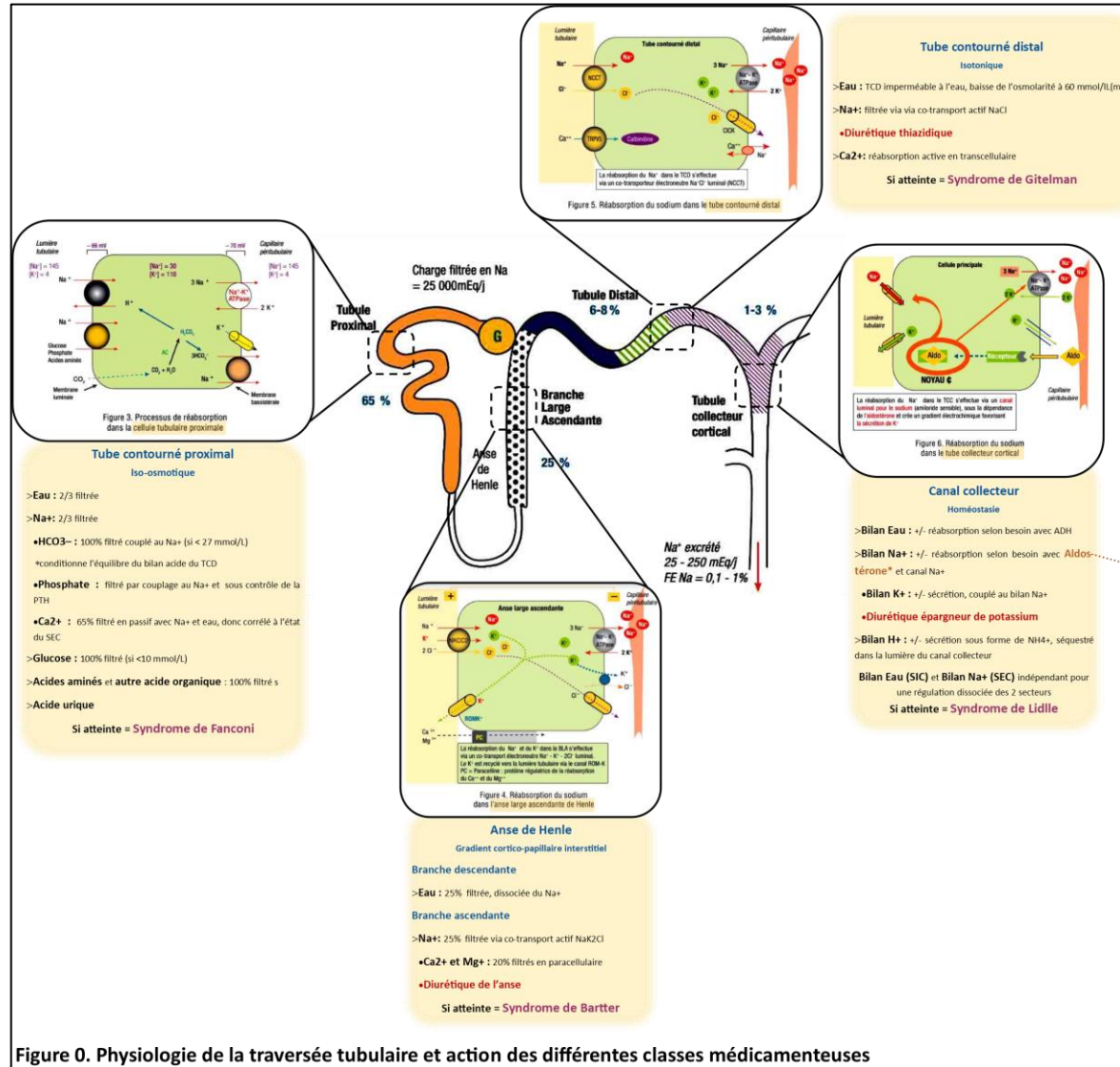
• ACETAZOLAMIDE

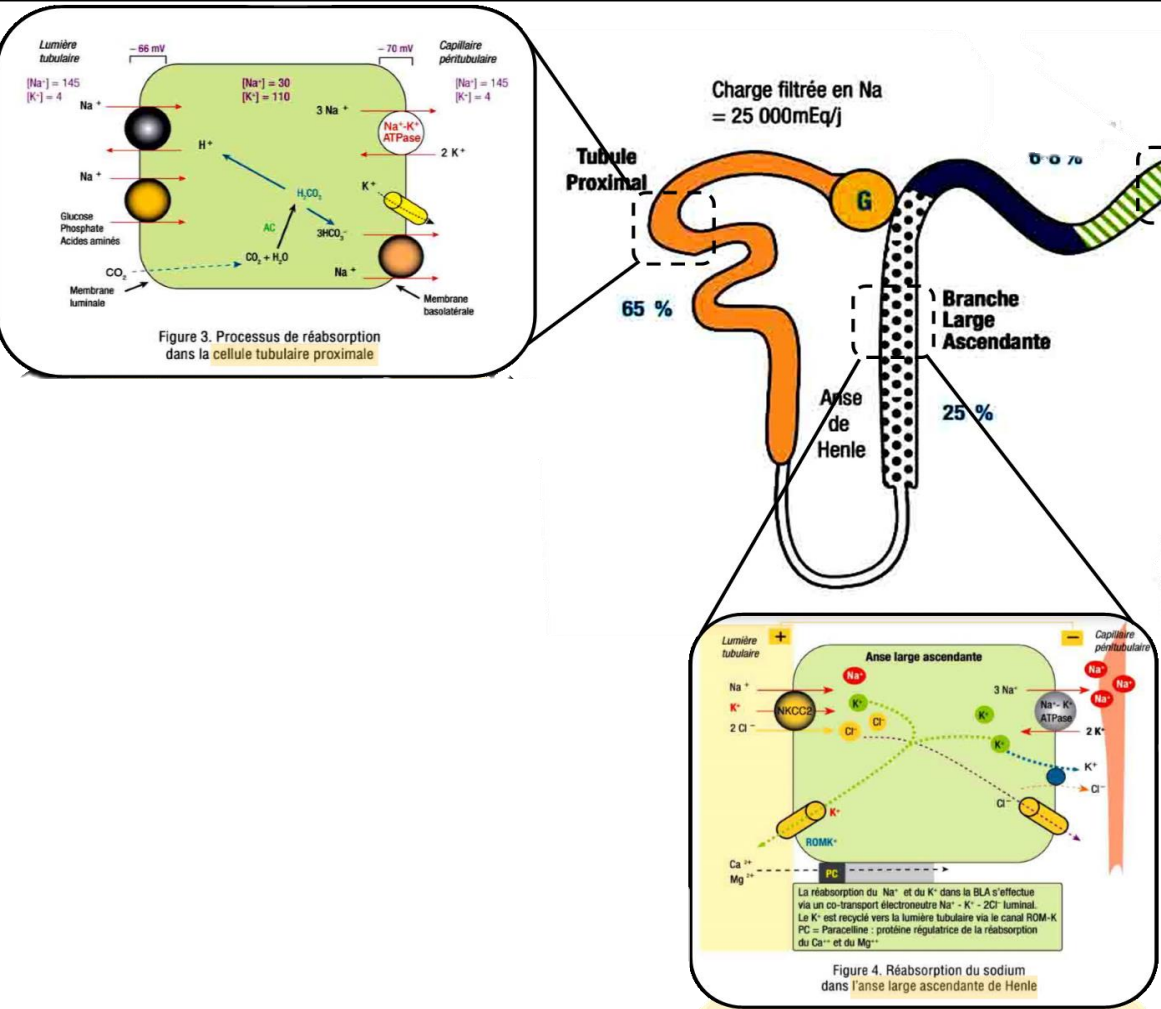
- Inhibiteur de l'anhydrase carbonique
- Réduction absorption du Na^+ au TCP

- Suggestions précédentes études (Étude observationnelle **grade C** + petite étude prospective randomisée **grade B**)

- Association diurétique de l'Anse + ACETAZOLAMIDE 500mg IV /24h

- Augmentation natriurèse = marqueur objectif de efficacité des diurétiques





Tube contourné proximal

- **Filtration :**

- 2/3 eau
- **2/3 Na^+**
- 100% glucose
- 100% HCO_3^- couplé au Na^+

- **Diurétiques :**

- **Acetazolamide** : co-transporteur du Na^+
- **Inhibiteur de SGLT2** : co-transporteur sodium + glucose

Branche ascendante de l'Anse

- **Filtration :**

- **25% Na^+**

- **Diurétiques :**

- **Diurétique de l'Anse** : co-transporteur NaKCl_2

Diurétiques	Site d'action	Mode d'action	FE Na partiellement inhibée	Effets secondaires	Indications
Acétazolamide	Tubule Proximal	Inhibiteur de l'anhydrase carbonique	Faible	Hypokaliémie, acidose métabolique	Glaucome Alcalose métabolique de reventilation
Diurétiques de l'anse (furosémide, bumétanide)	Anse large ascendante	Inhibe le co-transport Na-K-2Cl	20-25 %	Hypokaliémie Hyperuricémie hypomagnésémie	Syndromes œdémateux HTA (si IR)
ISGLT2	Tubule Proximal	Inhibiteur co-transporteur Na ⁺ -glucose	/	Acidocétose Hypotension	DT2 Bénéfices cardiovasculaires

FE Na: fraction excrétée de sodium ; IR: insuffisance rénale

Design de l'étude

- Caractéristiques

- Multicentrique
- Randomisée
- Double aveugle
- Contre placebo

- Critères inclusion/exclusion

- Protocole

- Comité de direction (14 academics, 1 représentant patient, 1 statisticien) : erreurs de l'étude, rapporté les résultats
- Comité d'adjudication
- Statistiques analysées par un centre académique indépendant

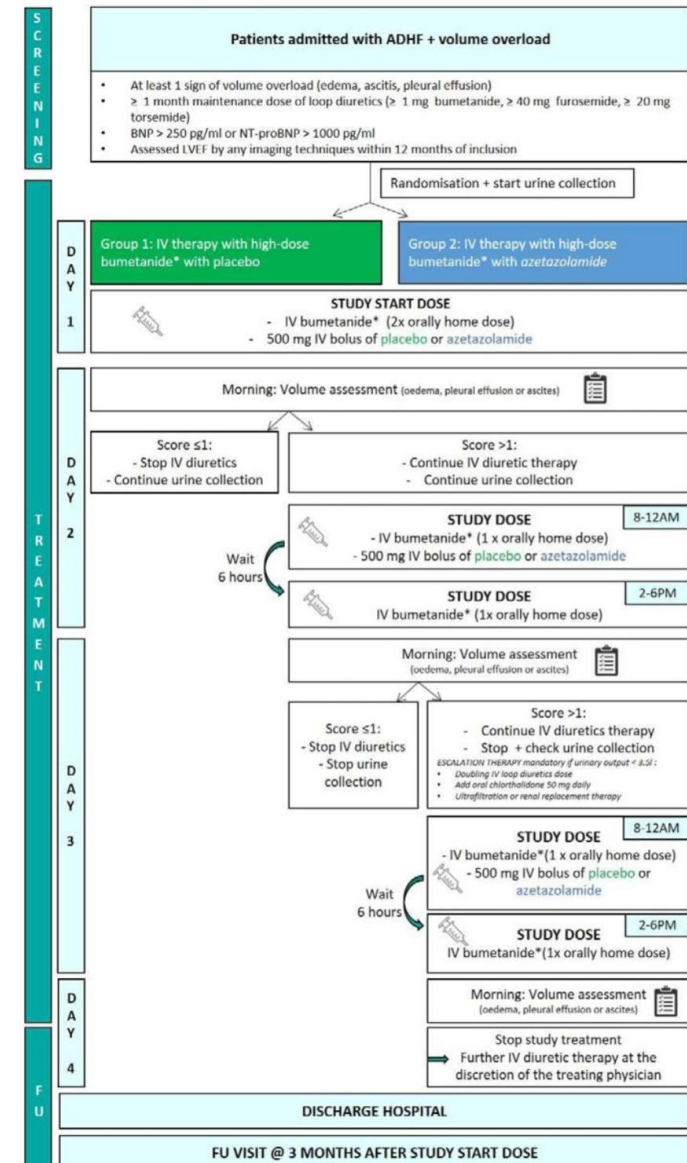
Inclusion	Exclusion
<ul style="list-style-type: none"> - admis à l'hôpital pour décompensation cardiaque aigue - signes cliniques de surcharge = œdème, pleurésie, ascites (confirmé avec Rx et/ou écho) - NT-ProBNP > 1000 pg or BNP > 250 pg - FUROSEMIDE per os \geq 40mg/j \geq 1 mois avant randomisation 	<ul style="list-style-type: none"> - ACETAZOLAMIDE - ISGLT2 - PAS < 90 mmHg - DFG < 20 mL/min/1.73m² - Furosémide > 80mg IV avant randomisation

Procédure de l'étude

- Randomisation
 - Équilibrée 1:1
 - Centralisée
 - Par blocs permutés
 - Stratifiée sur FEVG $\leq 40\%$ vs $> 40\%$ et centre de l'étude
- Procédure
 - Arrêt FUROSEMIDE per os $> 2x$ dose PO en IVD
 - puis $\frac{1}{2}$ IVD . 0 . $\frac{1}{2}$ IVD pendant 2 jours ou **décongestion complète***
 - ACETAZOLAMIDE ou PLACEBO 500mg en IVD
 - puis 1 . 0 . 0 pendant 2 jours **décongestion complète***
 - 500 mL G5 + 3g MgSo4 sur 24h
 - Recueil des urines pendant 48h
 - si $<3,5L/24h$ ou surcharge persistante \rightarrow majoration FURO
 - Calcul du score de surcharge
 - à la PEC aux urgences
 - Puis tous les jours avant TTT,
 - à la sortie et pendant 3 mois

TRIAL FLOW CHART

Figure 1. Trial flow Chart.



*bumetanide is preferred loop diuretic agent
 Conversion factor is 1 mg bumetanide = 20mg torsemide = 40 mg furosemide (IV and oral)
 Bolus of bumetanide is limited to 5 mg bumetanide

Procédure de l'étude

- Décongestion complète
 - Absence de signe clinique de surcharge
 - Sauf trace d'œdème

• Score de surcharge (0 à 10)

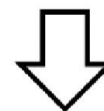
- Œdème (0 à 4)
- Pleurésie (0 à 3)
- Ascite (0 à 3)

Figure 3: Volume assessment

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



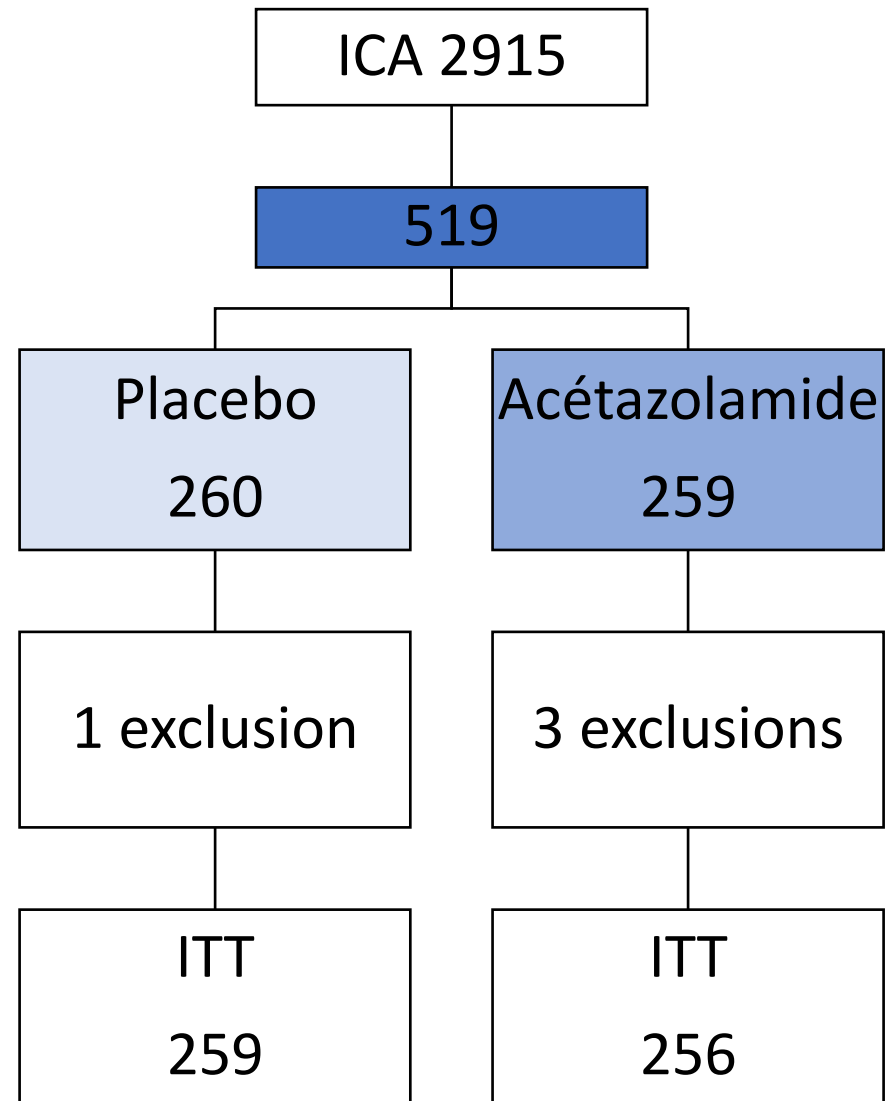
Continue IV diurectic therapy

Statistiques

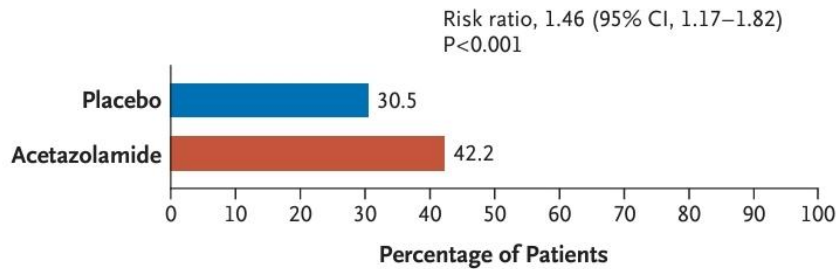
- Critères de jugement principal : décongestion cardiaque satisfaisante
 - absence de signe de surcharge = score de surcharge évaluée par un cardiologue expérimenté
 - dans les 3 jours de randomisation
 - sans indication de majoration des traitements ICA
- Critère de jugement secondaire composite
 - Décès toute cause confondue
 - Ou
 - Réhospitalisations pour ICA dans les 3 mois

Statistiques

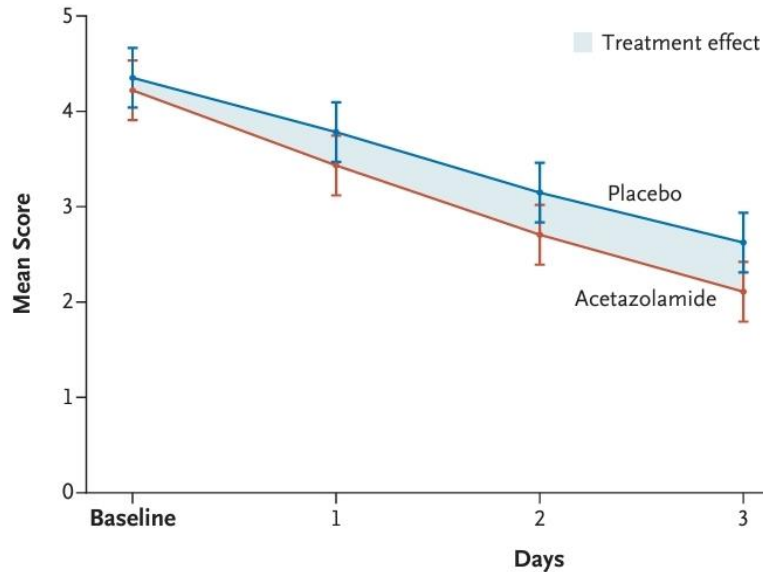
- Sur les bases de l'étude DOSE
 - Placebo : 15% décongestion satisfaisante
 - TTT : 25% décongestion satisfaisante (arbitraire, différence de 10% = bénéfice ++)
- $P = 0,05$, puissance à 80 %, NSN à 494 avec 5% de perte = 519
- Etude de supériorité TTT vs placebo
- Pour CJP :
 - En Intention de traiter
 - Modèle linéaire mixte
 - Analyses en sous-groupe
 - Analyse de sensibilité sur le SARS-Cov2



A Successful Decongestion within 3 Days after Randomization



B Congestion Score



C Successful Decongestion at Discharge

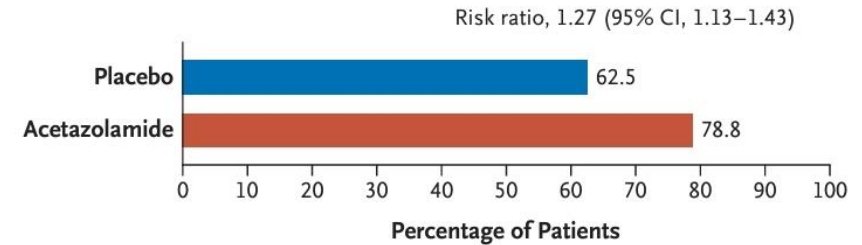


Figure 1. Successful Decongestion and Evolution of Congestion Scores.

The primary end point was successful decongestion, defined as the absence of signs of volume overload, within 3 days after randomization and without an indication for escalation of decongestive therapy. Congestion scores range from 0 to 10 and are defined as the sum of scores for the degree of edema (0 to 4), pleural effusion (0 to 3), and ascites (0 to 3); on all scales, higher scores indicate a worse condition. An exploratory analysis was conducted regarding successful decongestion at discharge among patients who were alive.

Réduction relative du risque :

- $RRR = -11,7 / 30,5 = -0,38$

Augmentation de 38% de
décongestion cardiaque satisfaisante
avec ACETAZOLAMIDE

Table 2. Primary and Secondary End Points, Sensitivity and Exploratory Analyses, and Adverse Events.*

Variable	Placebo (N=259)	Acetazolamide (N=256)	Treatment Effect (95% CI)	P Value
Primary end point				
Successful decongestion within 3 days after randomization — no. (%)†	79 (30.5)	108 (42.2)	Risk ratio, 1.46 (1.17–1.82)	<0.001
Secondary end points				
Duration of hospital stay (95% CI) — days‡	9.9 (9.1–10.8)	8.8 (8.0–9.5)	0.89 (0.81–0.98)	
Death from any cause or rehospitalization for heart failure during 3 mo of follow-up — no. (%)	72 (27.8)	76 (29.7)	Hazard ratio, 1.07 (0.78–1.48)	
Sensitivity analysis of primary end point				
Successful decongestion within 3 days after randomization, regardless of escalation of therapy — no. (%)§	86 (33.2)	115 (44.9)	Risk ratio, 1.42 (1.15–1.76)	
Exploratory analysis				
Successful decongestion at discharge among patients who were alive — no./total no. (%)	145/232 (62.5)	190/241 (78.8)	Risk ratio, 1.27 (1.13–1.43)	
Death from any cause at 3 mo — no. (%)	31 (12.0)	39 (15.2)	Hazard ratio, 1.28 (0.78–2.05)	
Rehospitalization for heart failure at 3 mo — no. (%)	45 (17.4)	47 (18.4)	Hazard ratio, 1.07 (0.71–1.59)	

Analyse de sensibilité pour évaluer l'interaction de l'infection au SARS-cov-2 et la mesure du CJP : pas de biais de confusion

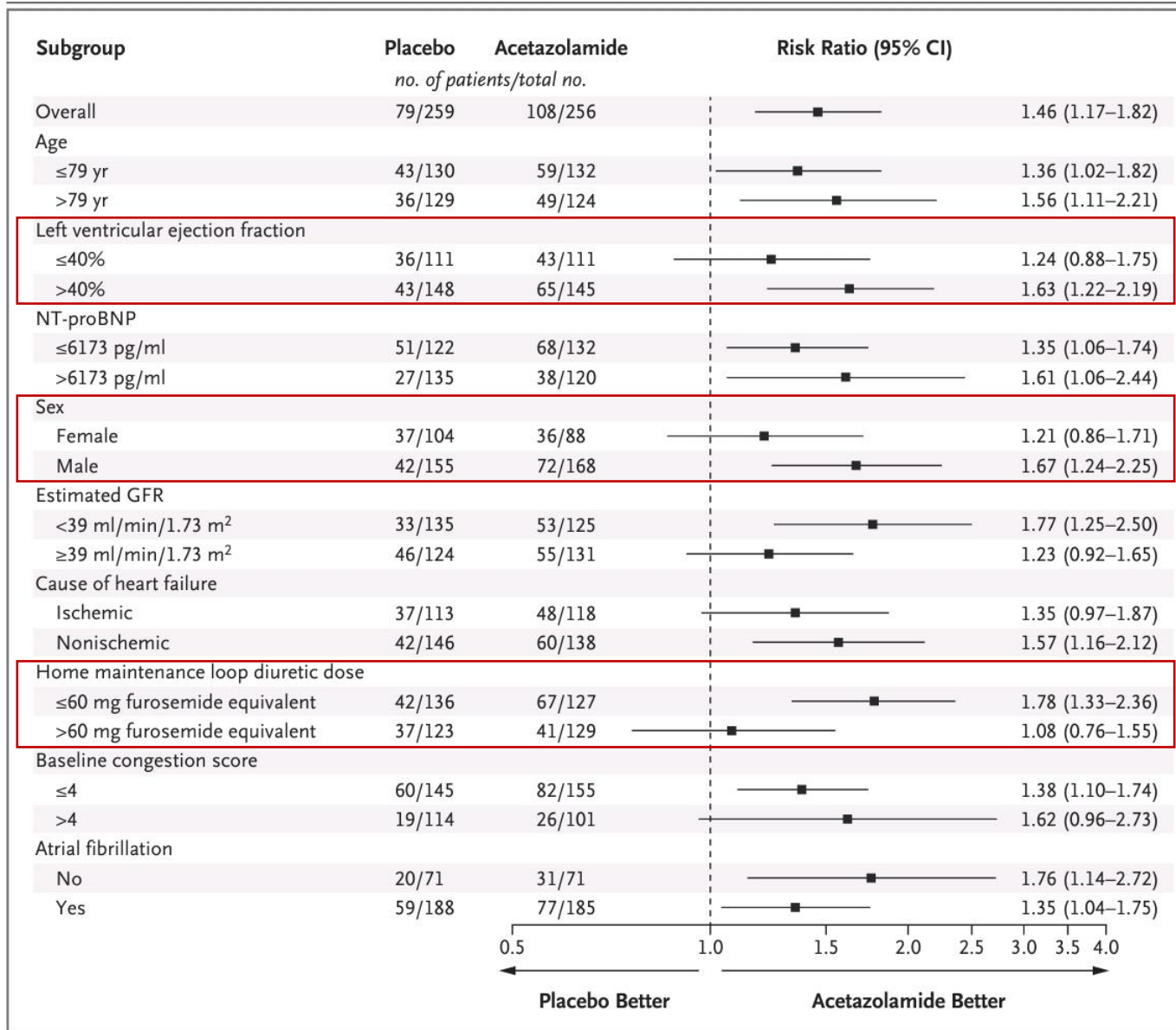


Figure 2. Subgroup Analysis.

Subgroups that were defined according to age, the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) level, the estimated glomerular filtration rate (GFR), the home maintenance dose of loop diuretic, and the baseline congestion score were based on observed median values at randomization.

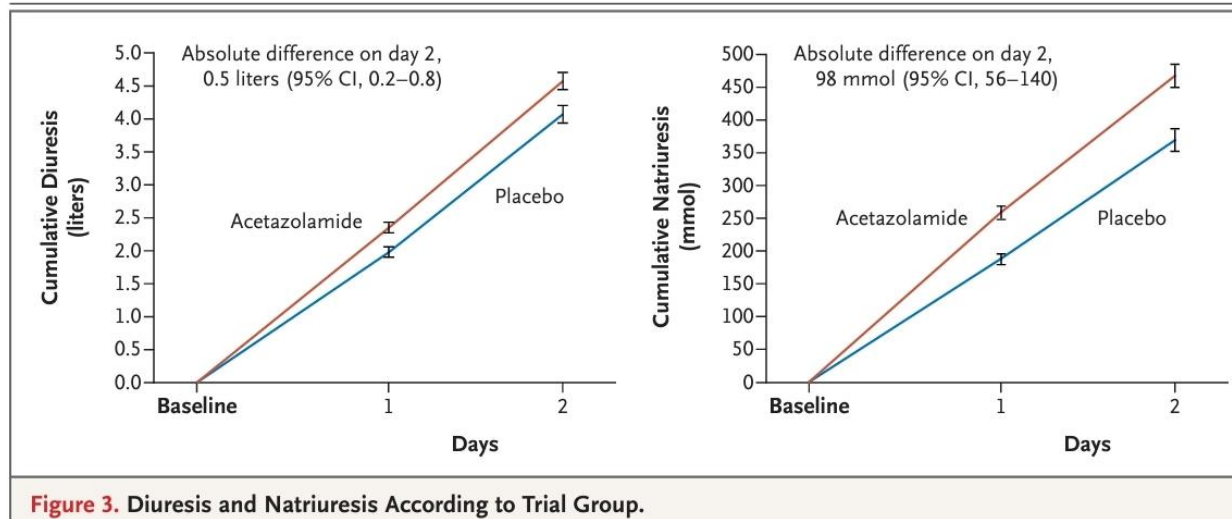


Figure 3. Diuresis and Natriuresis According to Trial Group.

Table 2. Primary and Secondary End Points, Sensitivity and Exploratory Analyses, and Adverse Events.*

Variable	Placebo (N = 259)	Acetazolamide (N = 256)	Treatment Effect (95% CI)	P Value
Adverse events				
During treatment phase — no. (%)				
Combined renal safety end point	2 (0.8)	7 (2.7)	—	0.10
Doubling of serum creatinine level from baseline	0	2 (0.8)	—	0.24
≥50% sustained decrease in estimated GFR	1 (0.4)	4 (1.6)	—	0.21
Renal-replacement therapy during index hospitalization	1 (0.4)	4 (1.6)	—	0.21
Severe metabolic acidosis¶	0	0	—	—
Hypokalemia	10 (3.9)	14 (5.5)	—	0.39
Hypotension**	9 (3.5)	17 (6.6)	—	0.11
During 3 mo of follow-up — no. (%)				
Serious adverse event	124 (47.9)	123 (48.0)	—	1.00
Adverse event related to placebo or acetazolamide	3 (1.2)	8 (3.1)	—	0.14
Cardiovascular adverse event	122 (47.1)	113 (44.1)	—	0.53

Limites de l'étude

- Analyses multiples sans ajustement du risque alpha
- Population caucasienne européenne uniquement
- Population d'IC chronique avec FUROSEMIDE ≥ 40 mg/j
- CJP basé sur un score clinique
 - Pas d'utilisation de la mesure de la diurèse et de la natriurèse, cité comme marqueur objectif de l'efficacité des diurétiques
- Etude réalisée courant AMM pour ISGLT2 et critère d'exclusion
 - Quel effet chez les patients traité par ISGLT2 ?

Conclusion

- Etude de grade A, recommandation de niveau 1
- Démontre intérêt de l'ajout de ACETAZOLAMIDE chez IC chronique traité par FUROSEMIDE, en décompensation cardiaque

MAIS

- Quid de l'applicabilité ce jour et de l'efficacité de l'ACETAZOLAMIDE sur ces patients
 - aujourd'hui pour la plupart traités au long cours par ISGLT2 ?
 - + risque effets secondaires ?