

## ORIGINAL ARTICLE

# Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload

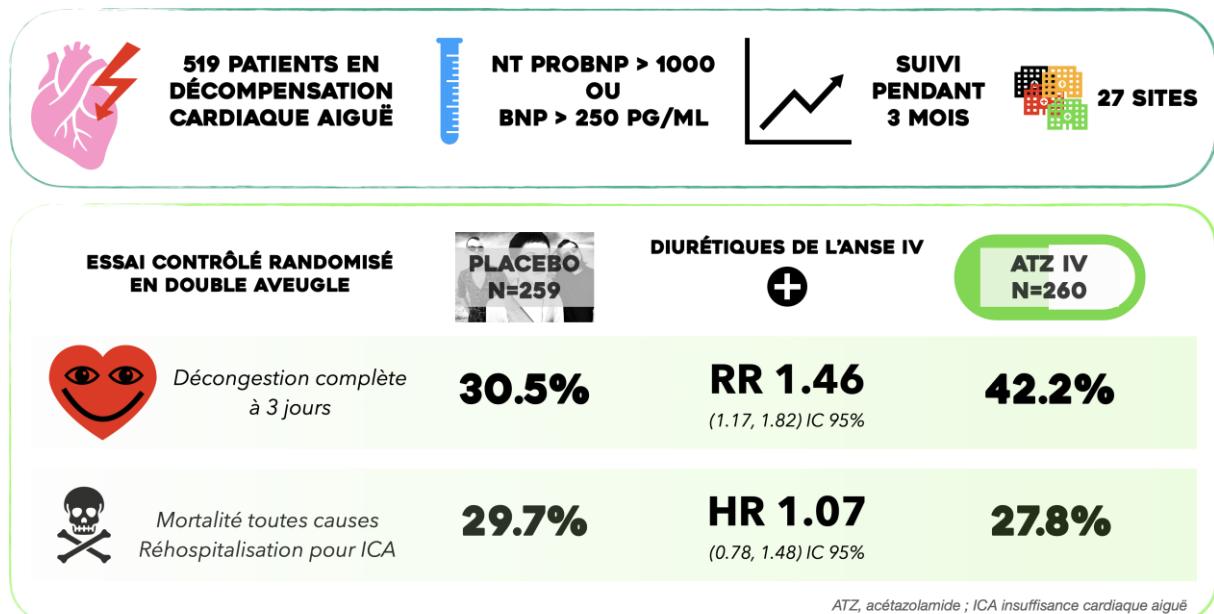
W. Mullens, J. Dauw, P. Martens, F.H. Verbrugge, P. Nijst, E. Meekers, K. Tartaglia, F. Chenot, S. Moubayed, R. Dierckx, P. Blouard, P. Troisfontaines, D. Derthoo, W. Smolders, L. Bruckers, W. Droogne, J.M. Ter Maaten, K. Damman, J. Lassus, A. Mebazaa, G. Filippatos, F. Ruschitzka, and M. Dupont, for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

**Publication :** Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload

NEJM, 2022 Aug 27 online ; DOI: 10.1056/NEJMoa2203094

**Mots-clés :** diurétique – insuffisance cardiaque – syndrome cardiorénal

## Visual abstract



L'ajout d'ATZ à une stratégie comprenant un diurétique de l'anse, améliore le nombre de patients en décongestion complète après trois jours de traitement comparé à une stratégie comprenant uniquement des diurétiques de l'anse

## Introduction

Le traitement de la congestion cardiaque est avant tout basé sur la modification de la posologie de diurétiques de l'anse. Cependant, un certain nombre de patients, à la suite de leur hospitalisation pour décompensation cardiaque garde une surcharge clinique qui impacte négativement leur pronostic à long terme.

L'acétazolamide (ATZ), un inhibiteur de l'anhydrase carbonique agit au niveau du tubule proximal et réduit la réabsorption sodée. Bien que très peu utilisé en monothérapie comme diurétique, des données de faible niveau de preuves ont suggéré que ce diurétique augmentait l'extraction sodée et améliorerait la décongestion quand il était prescrit avec un diurétique de l'anse durant les épisodes de décompensation cardiaque aiguë.

L'objectif de cette étude était donc d'évaluer l'ajout d'acétazolamide dans la stratégie de décongestion lors d'un épisode de décompensation cardiaque aiguë.

## Méthodes

Il s'agit d'un essai multicentrique randomisé en double aveugle contre placebo avec deux groupes en parallèle.

### Les critères d'admission étaient :

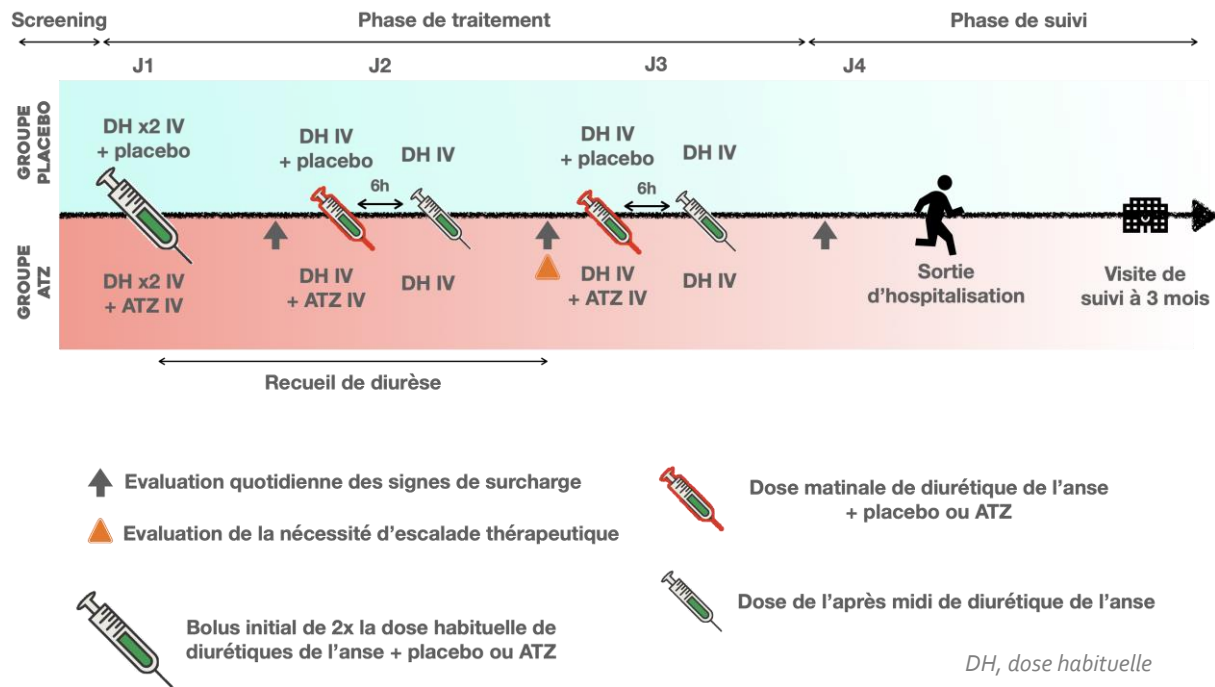
- Patients admis à l'hôpital pour une décompensation cardiaque aiguë avec moins un signe clinique de surcharge (œdème, épanchement pleural ou ascite)
- Une valeur de NT-proBNP > 1000 pg/mL ou de BNP > 250 pg/mL
- Avoir une dose de diurétique de l'anse de base d'au moins 40 mg de furosémide (ou 1mg de bumétamide, 20 mg de torasémide) depuis au moins un mois avant la randomisation.

### Les critères d'exclusion étaient :

- Une prescription chronique d'acétazolamide ou d'un autre diurétique du tube proximal (inhibiteur de SGLT2)
- Une pression artérielle systolique < 90 mmHg
- Un DFG estimé < 20 ml/min/1.73m<sup>2</sup>
- Une dose de furosémide supérieure à 80 mg avant la randomisation

La randomisation était faite en 1:1, stratifié par centre selon la FEVG (< ou > 40%).

Les patients recevaient donc à l'inclusion ou dans les deux jours qui suivaient la randomisation une dose journalière de 500mg d'ATZ IV ou de placebo jusqu'à la décongestion totale. Les diurétiques de l'anse par voie orale étaient remplacés par une double dose IV immédiatement après randomisation et séparés en deux doses journalières les deux jours suivants.



Une stratégie d'escalade thérapeutique était indiquée pour les patients qui présentaient toujours une surcharge et qui présentaient une diurèse cumulée inférieure à 3.5 litres sur une période entre 30 et 48 heures après la randomisation. L'escalade thérapeutique était basée sur un doublement de la posologie de diurétique de l'anse, l'ajout d'un diurétique thiazidique (chlorthalidone, 50 mg/j) ou des stratégies d'épuration type ultrafiltration ou épuration extrarénale. Le médecin en charge du patient calculait quotidiennement un score de congestion allant de 0 à 10 selon l'ajout des 3 items œdème, épanchement pleural et ascite.

**Figure S3. Congestion Score.**

<b>EDEMA</b>	No edema (score 0)	Trace edema (pitting disappear immediately) (score 1)	Clear pitting edema (score 2)	Visual deformation above ankle (score 3)	Visual deformation above knee (score 4)
<b>PLEURAL EFFUSION</b> (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)	
<b>ASCITES</b> (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)	

Successful decongestion

Continue IV diuretic therapy

L'ensemble des patients recevaient une perfusion quotidienne de 3 grammes de sulfate de magnésium dans 500mL de glucosé 5% administrée sur 24h. Une supplémentation potassique

était ajoutée à la perfusion si le potassium plasmatique était  $< 4$  mmol/L. La supplémentation orale était laissée à la discrétion des prescripteurs. Une perfusion de 100mL de bicarbonates 8.4% était recommandé si la réserve alcaline était  $< 20$  mmol/L.

Le critère de jugement principal était la décongestion complète dans les 3 jours post-randomisation sans avoir besoin d'avoir recours au protocole d'escalade thérapeutique.

Les critères secondaires étaient :

- un critère composite de mortalité toute cause et de ré hospitalisation pour le même motif dans les 3 mois post randomisation
- la durée d'hospitalisation (depuis la randomisation jusqu'à la sortie)

On notait deux critères tertiaires, la mortalité toute cause et la ré hospitalisation pour le même motif dans les 3 mois post randomisation.

Les effets indésirables étaient aussi monitorés (acidose métabolique sévère, hypokaliémie, hypotension, évènements rénaux *aka* doublement de la créatininémie, diminution de 50% du DFG ou nécessité de dialyse)

Les critères de jugement étaient analysés en intention de traiter en utilisant un modèle linéaire mixte généralisé pour le critère principal et un modèle de Cox pour le critère composite.

Une différence de 10% entre les deux groupes était considérée comme un succès.

## Résultats

L'étude a été menée sur 27 sites belges entre novembre 2018 et janvier 2022. Parmi 2915 patients screenés, 519 ont été randomisés. 259 dans le groupe ATZ et 260 dans le groupe placebo.

Les patients étaient majoritairement des hommes âgés (60% d'hommes, âge moyen  $78.2 \pm 8.9$ ). Une majorité était hypertendue (75%) et les principales comorbidités étaient la fibrillation atriale (72.4%) et le diabète (47.2%). La dose médiane de diurétique de l'anse était de 60mg. La FEVG à l'admission était de 43% en moyenne et le DFG médian était de 39 (29-52). 41.6% avaient une prescription d'antagonistes du récepteur des minéralocorticoïdes.

Le critère de jugement principal était atteint dans 42.2% des patients du groupe ATZ vs 30.5% dans le groupe placebo (risk ratio 1,46,  $p < 0,001$ ). La décongestion totale à la sortie d'hospitalisation était atteinte pour 78.8% des patients dans le groupe ATZ vs 62.5% dans le groupe placebo. Ce critère de jugement était aussi atteint dans quasi toutes les analyses en sous-groupes.

Concernant les critères de jugement secondaires, aucune différence sur le critère composite mais une plus courte durée moyenne d'hospitalisation dans le groupe ATZ (9.9 vs 8.8). La survenue de décès ou la réhospitalisation pour décompensation cardiaque est survenue chez 29,7% des patients recevant de l'ATZ versus 27,8% du groupe placebo (hazard ratio 1,07). Concernant les décès à 3 mois, pas de différence entre les deux groupes avec 31 décès dans le groupes placebo et 39 dans le groupe ATZ (Hazard ratio 1.28, 0.78—2.05).

L'ajout d'ATZ permettait une diurèse plus importante (4.6 vs 4.1L) et une meilleure natriurèse cumulée (468 vs 369 mmol sur la période de recueil).

Aucun effet adverse majeur n'a été signalé, notamment pas d'acidose métabolique sévère et la survenue des autres effets indésirables était répartie de façon similaire entre les deux groupes.

### **Points forts**

Bien que beaucoup utilisés, il n'existe pas véritablement d'études de haut niveau évaluant les différentes stratégies concernant l'utilisation des diurétiques dans la décompensation cardiaque aiguë.

Cette RCT est bien menée et la fenêtre d'évaluation thérapeutique est bien choisie car l'effet diurétique de l'ATZ est surtout vrai dans les premiers jours d'utilisation. De plus, le score de congestion est assez simple d'utilisation en pratique et pourrait être facilement utilisé en pratique clinique routinière.

Par ailleurs, le profil de tolérance de cette combinaison diurétique semble parfaitement toléré avec l'absence d'effets adverses supplémentaires par rapport à la stratégie diurétiques de l'anse seuls.

Sur le plan néphrologique, la fonction rénale des patients les place en IRC de stade III, il s'agit donc de patients que nous sommes amenés à prendre en charge dans cette situation particulière. L'ATZ garde son efficacité pour des valeurs de DFG plus basses ce qui serait intéressant pour des patients avec un DFG plus bas avec cependant la limite que les risques métaboliques soient aussi augmentés.

### **Points faibles**

Le fait d'exclure les patients sous inhibiteurs SGLT-2 est regrettable car cette thérapeutique va être un standard of care chez de nombreux de patients.

Les patients inclus reflètent surtout des patients chroniques et dont l'insuffisance cardiaque est connue, ce qui exclue les décompensations initiales.

Il existe des stratégies avec notamment l'ajout d'un diurétique thiazidique qui pourrait être aussi voire plus efficace et il aurait été intéressant de comparer avec une stratégie de ce type. De plus, les auteurs ont choisi une stratégie de diurétisation IV assez « timide » en doublant simplement la dose de diurétiques de l'anse. L'intérêt d'un tel ajout pourrait être comparée à des stratégies incluant une diurétisation plus « agressive ».

Bien que le critère principal soit atteint, l'absence de différence sur le critère composite et la réduction d'un seul jour d'hospitalisation reste assez décevante. Mais l'étude n'était pas « désignée » pour ces critères.

Le protocole pour limiter les effets aderses est assez sophistiqué et peut être difficile à suivre en pratique courante ce qui peut masquer d'éventuels effets indésirables sévères. Surtout que dans d'autres essais, l'acidose métabolique était retrouvée avec la prescription d'ATZ.

Les auteurs critiquent que dans la plupart des registres, près de 20% des patients sortent d'hospitalisation avec une surcharge persistante. Cependant ici c'est 37.5% et 22.2% dans les groupes placebo et ATZ respectivement. De fait la stratégie ne permet pas d'améliorer ce chiffre qui reste pourtant probablement le facteur principal de récidence et de mauvaise évolution à long terme.

Il n'est pas possible de connaître l'intensité de l'escalade thérapeutique des patients qui sont en échec de décongestion à 3 jours. En effet, il serait intéressant de savoir si l'ajout d'ATZ permet une escalade moins intense pour obtenir la décongestion totale.

Enfin d'un point de vue néphrologique, il est difficile de savoir si cette stratégie serait intéressante dans des situations de surcharge non-cardiaque.

**Dr Nans FLORENS pour la *commission Néphrologie clinique* de la SFNDT**

**22 septembre 2022**