

Médecine fondée sur les preuves en cardiologie chez l'hémodialysé

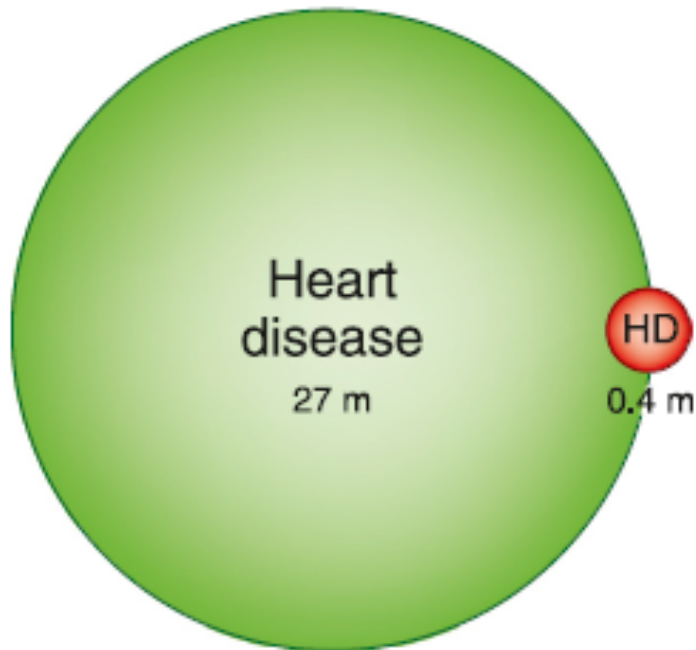
Aucun conflit d'intérêt à déclarer ;
pas de compte en Suisse

Dr F CHANTREL

Chef de service de Néphrologie Hémodialyse

CH Mulhouse

APPAC Biarritz 4-6 juin 2014



Aux US, les patients
hémodialysés
représentent environ
2% des patients
« cardiaque »

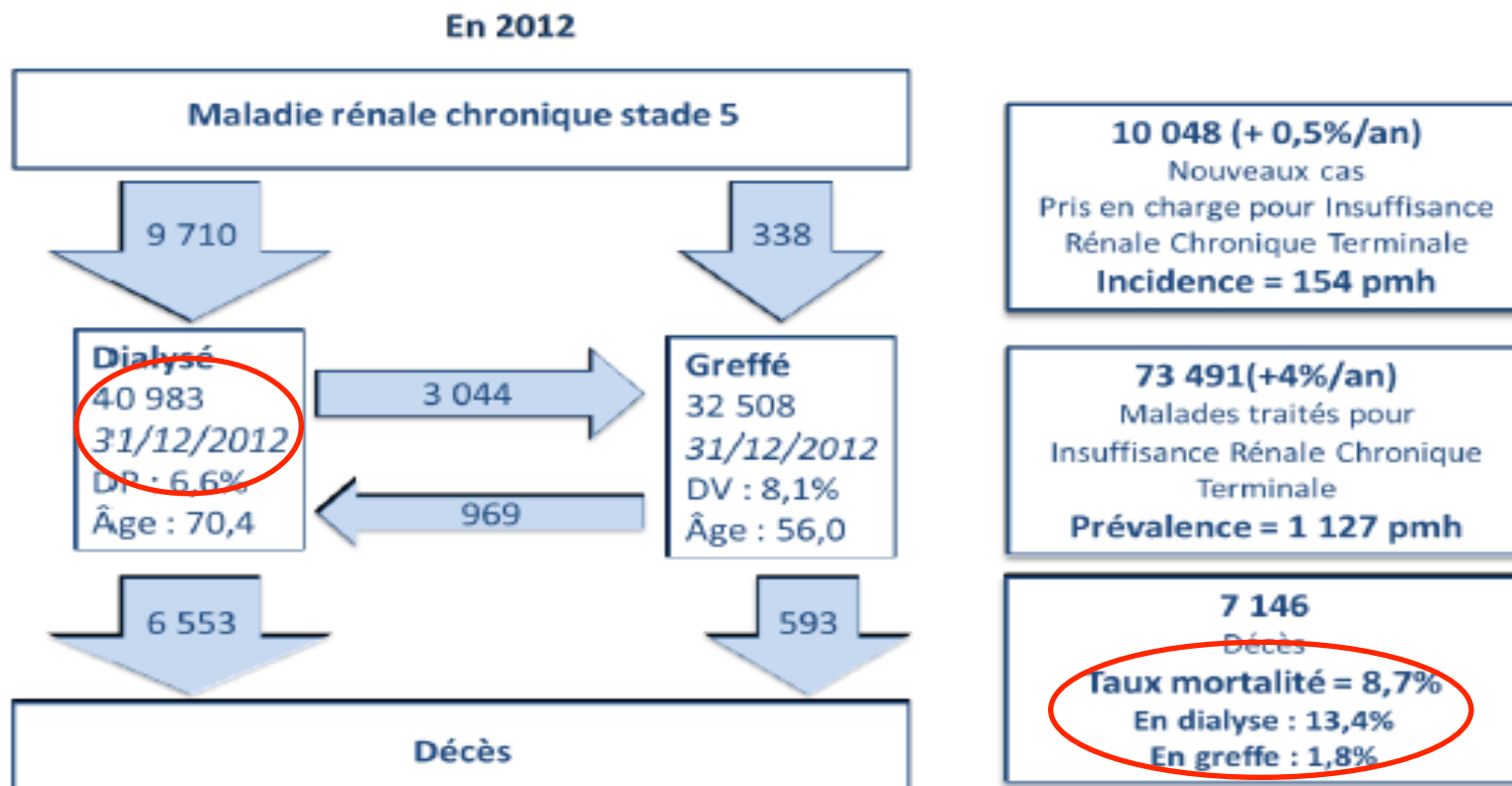
80 % des hémodialysés
ont une atteinte
cardiaque

La plupart des études exclut les patients atteints d'insuffisance rénale.



Rapport annuel REIN 2012 : Synthèse

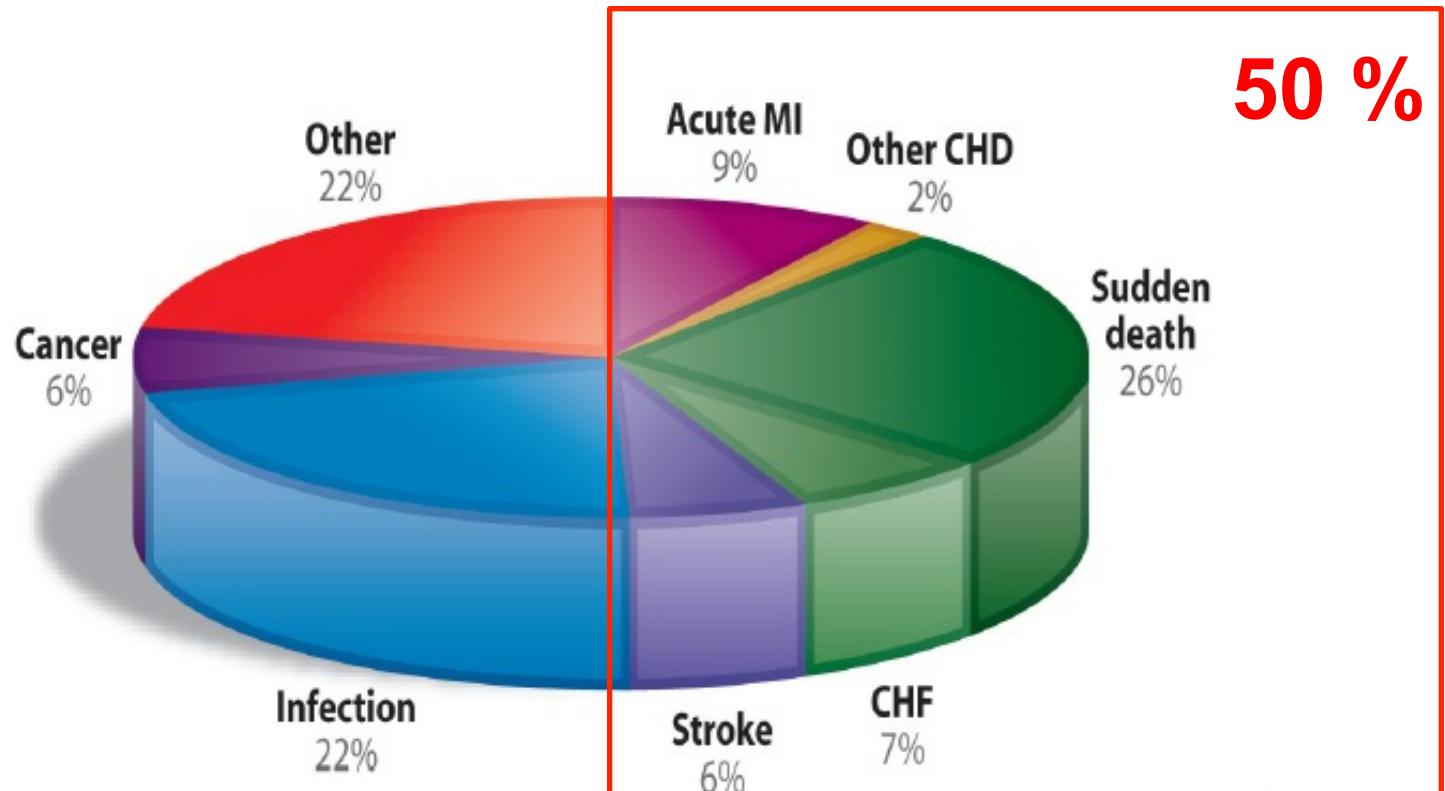
Traitement de suppléance pour une Insuffisance rénale chronique terminale en 2012 en France



Causes de décès 4D hémodialysés diabétiques

4D

T2DM



NEJM 2005;353:238

JASN 2008;19:1065

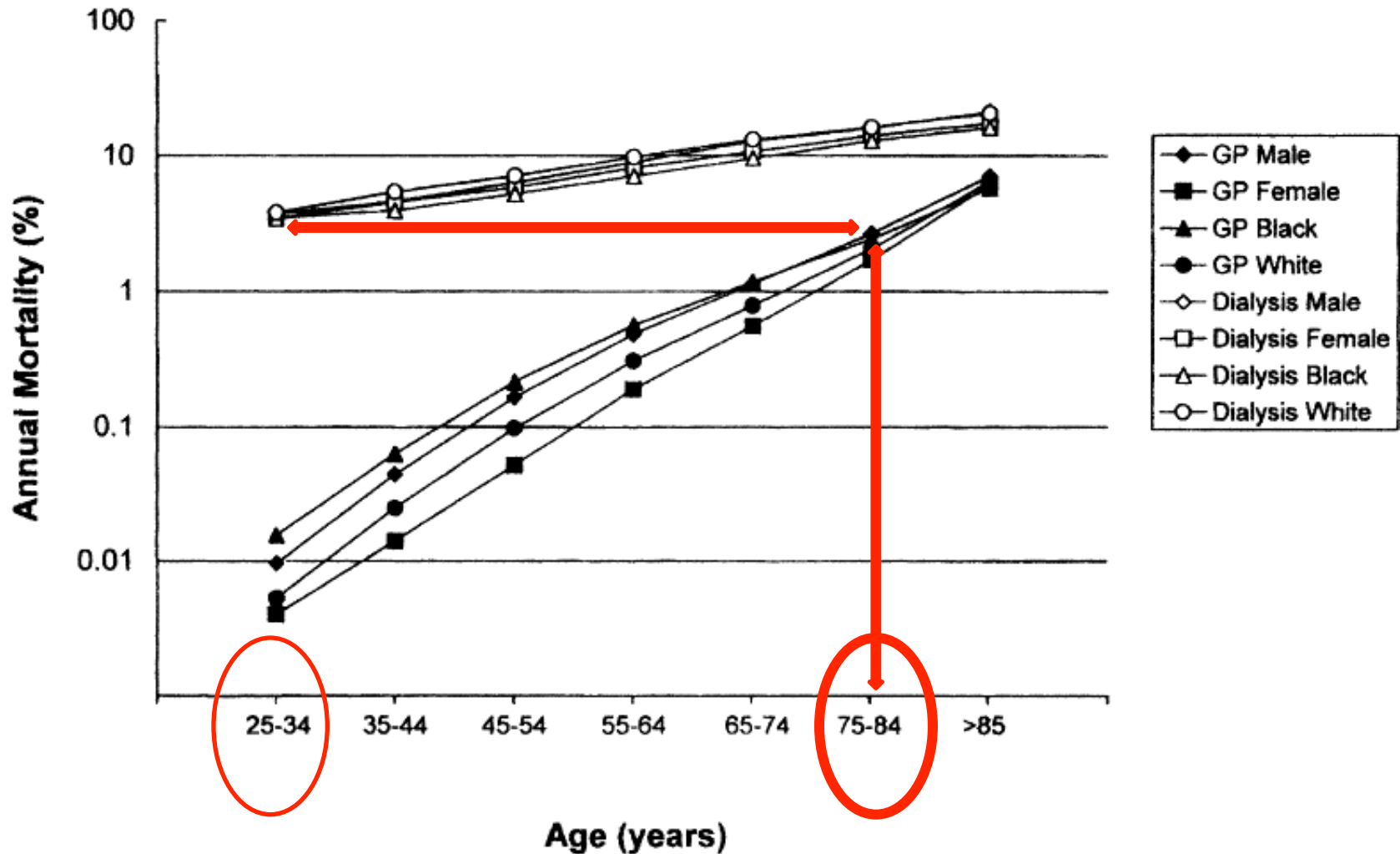
Causes de décès en dialyse en France(2002-2012)

Epidémiologie

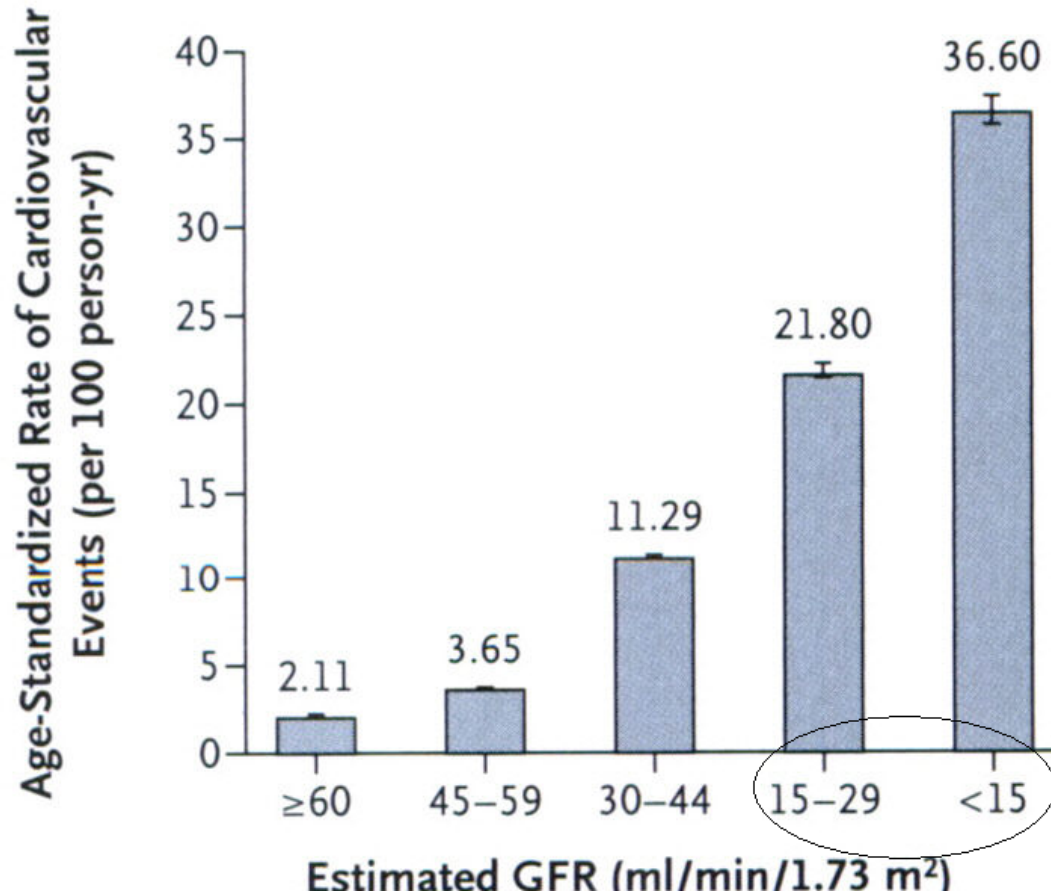
Les maladies cardiovasculaires : 26%

Mort rapide ou inattendue, choc sans précision : 15.8 %

mortalité cardiovasculaire en dialyse

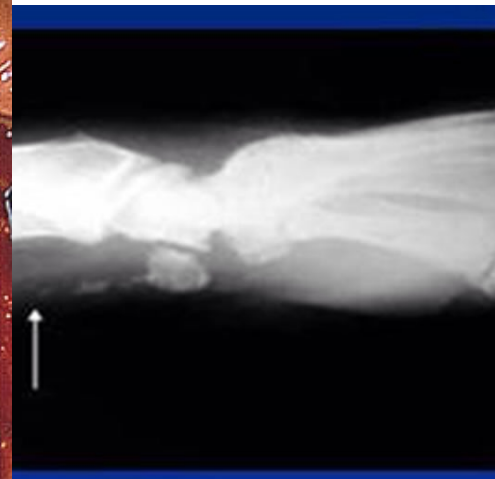
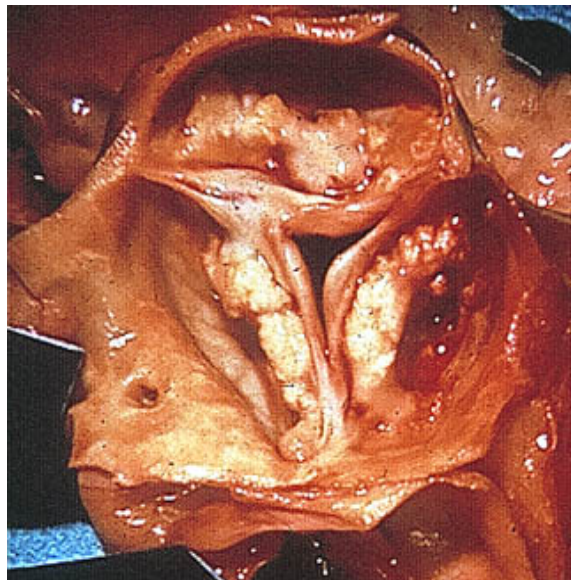
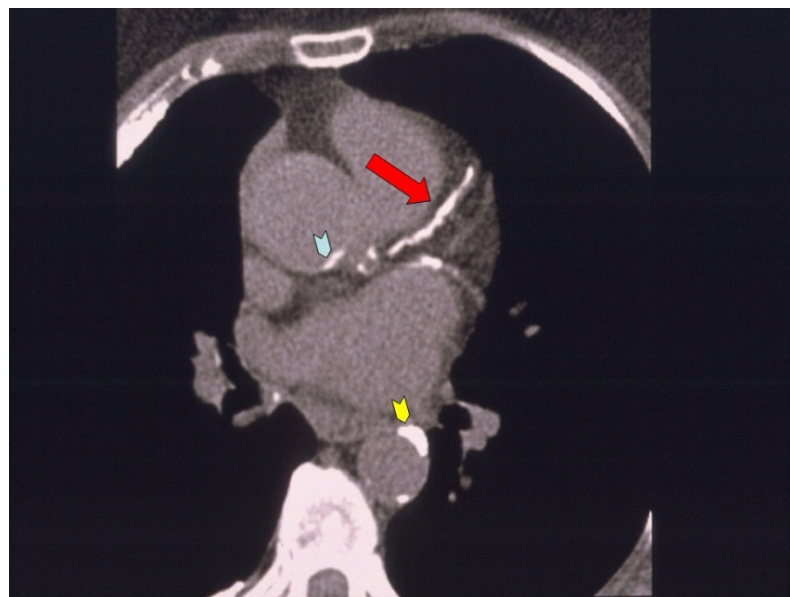
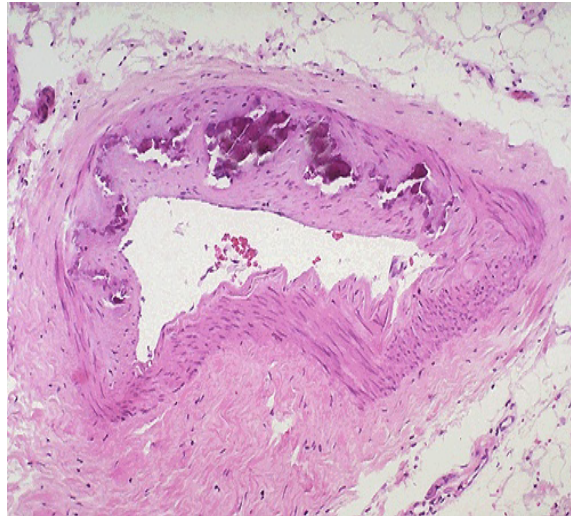
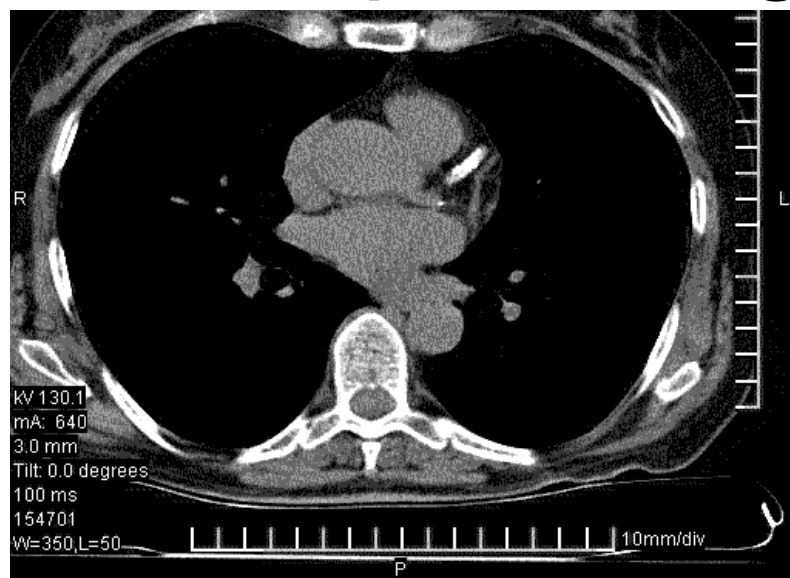


***n = 1 120 295 between 1996 and 2000 in California
(mean age 52 yrs) - Mean follow-up 2.84 yrs***



AS Go et al., N Engl J Med 2004

La pathologie CV du dialysé



La coronaropathie de l'hémodialysé est « masquée »



Coronaropathie

	Hémodialysés (%)	Non –hémodialysés (%)	p
Clinique à l' admission			
OAP	15.2	7.6	<0.001
Élévation ST	19.1	35.9	<0.001
Admis pour IDM	21.8	43.8	<0.001
Intervention			
Angioplastie	8.2	18.6	<0.001
Pontage	4.2	9.1	<0.001
Complications hospitalières			
Arrêt cardiaque	11.0	5.0	<0.001
Décès	21.3	11.7	<0.001

Facteurs de risque coronariens chez l'hémodialysé

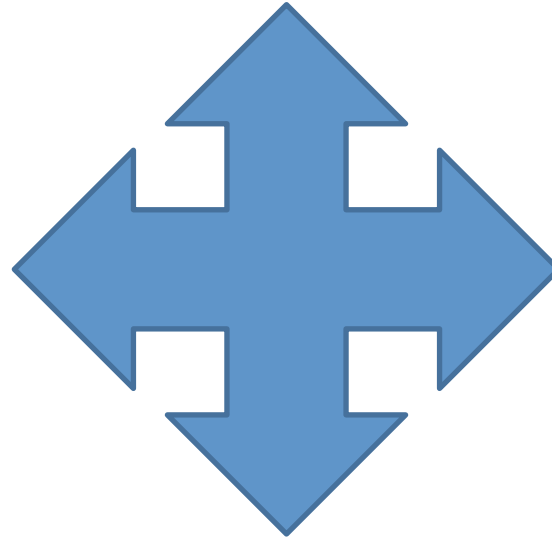
Classique	Hémodialysé
– Age	↘
– Homme	↕
– Diabète	↘ (HbA1c ↘ ↘)
– HTA	↘ (100-200mmHg)
– Tabagisme	→
– Hyperlipidémie	↘ (100-300mg/dl)

Facteurs de risque coronariens chez l'hémodialysé

- **Facteurs de risque spécifiques**
 - Urémie
 - Anémie
 - Hyperphosphatémie
 - Hyperparathyroïdie
 - Calcification coronaire
 - Hyperhomocystéinémie
 - Inflammation
 - Stress Oxydatif
 - HVG

Les Statines

- Réduisent le risque cardiovasculaire en prévention primaire et secondaire dans la population générale



- La Fréquence de la maladie cardio vasculaire est nettement majorée chez l'hémodialysé



Les Statines chez l'hémodialysé

4D (2005)	Statine vs pcb	1255	Décès CV, IDM non fatal, AVC	0.92(0.77-1.10)
AURORA (2009)	Statine vs pcb	2776	Décès CV, IDM non fatal, AVC	0.96(0.84-1.11)
SHARP (2011)	Statine + ezetemibe vs pcb	3191	Décès CV, IDM , AVC isch ou revascularisation	0.95(0.78-1.15)

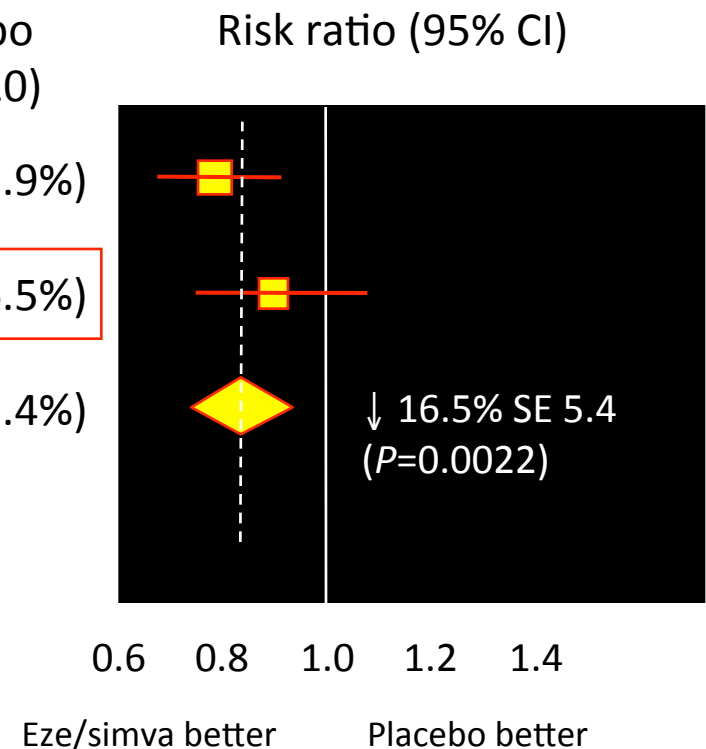
4D , Diabétiques Dialysés; Atorvastatine : 50% evts à 5 ans

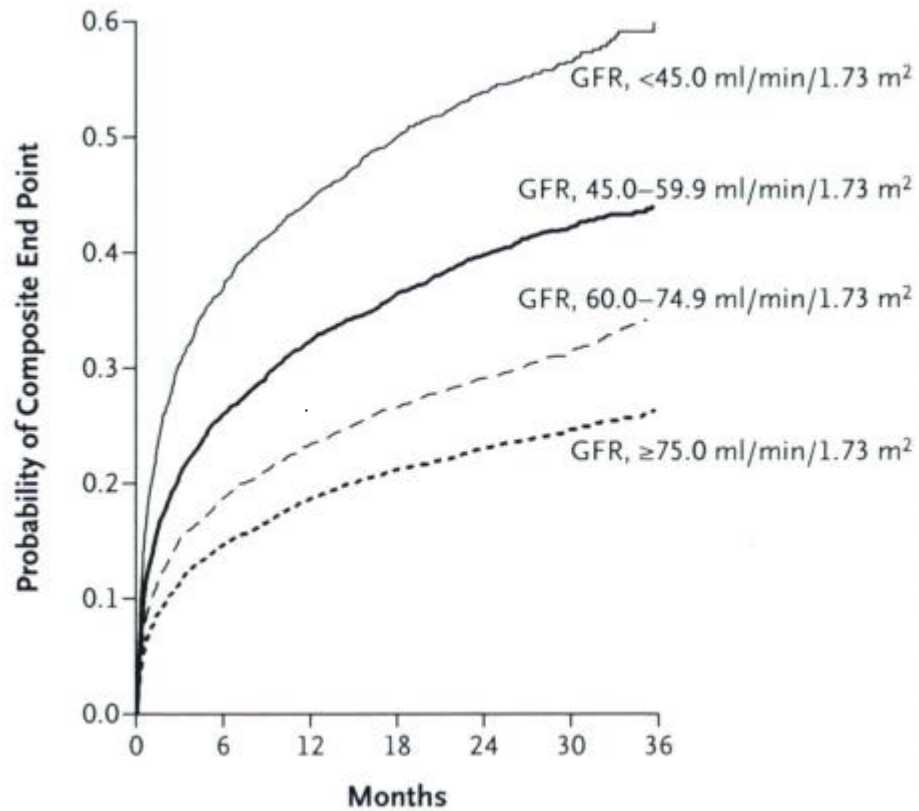
Aurora, Rosuvastatine, 35% evts à 5 ans

SHARP; 3191 hémodialysés, Simvastatin + Ezetemibe; -5% NS

SHARP: évènements CV en fonction du status rénal à la randomisation

	Eze/simva (n=4650)	Placebo (n=4620)
Non-dialysés (n=6247)	296 (9.5%)	373 (11.9%)
Dialysés (n=3023)	230 (15.0%)	246 (16.5%)
Evènements vasculaires	526 (11.3%)	619 (13.4%)





***Decreases in GFR influence survival rate in patients following
MI
(VALIANT STUDY)***

Recommendations KDIGO 2013

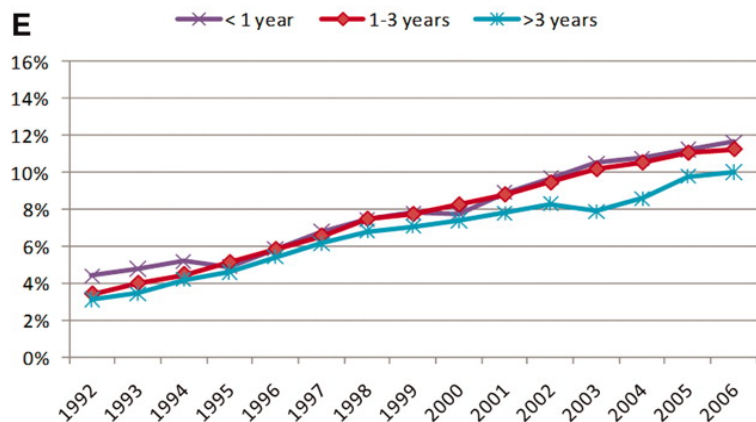
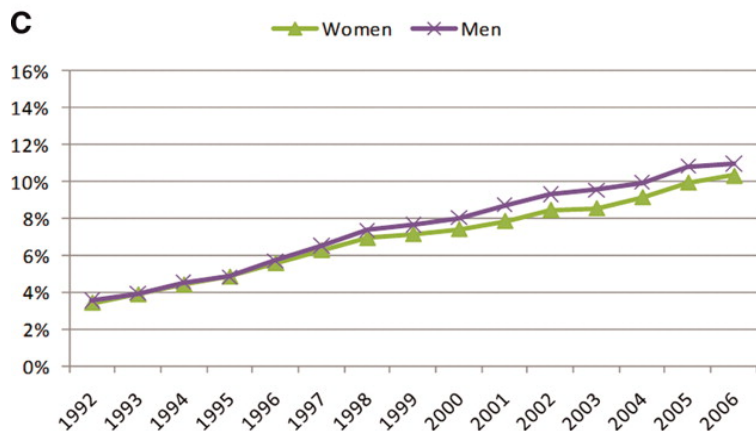
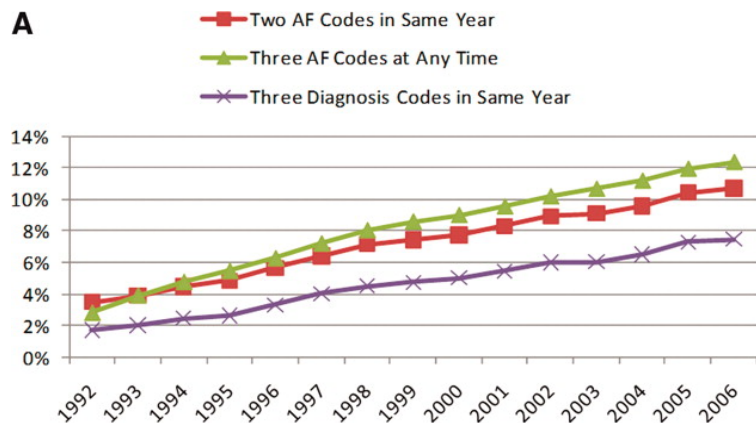
Chapter 2: Pharmacological cholesterol-lowering treatment in adults

- 2.1.1: In adults aged ≥ 50 years with $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ but not treated with chronic dialysis or kidney transplantation (GFR categories G3a-G5), we recommend treatment with a statin or statin/ezetimibe combination. (1A)
- 2.1.2: In adults aged ≥ 50 years with CKD and $\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (GFR categories G1-G2) we recommend treatment with a statin. (1B)
- 2.2: In adults aged 18–49 years with CKD but not treated with chronic dialysis or kidney transplantation, we suggest statin treatment in people with one or more of the following (2A):
- known coronary disease (myocardial infarction or coronary revascularization)
 - diabetes mellitus
 - prior ischemic stroke
 - estimated 10-year incidence of coronary death or non-fatal myocardial infarction $> 10\%$
- 2.3.1: In adults with dialysis-dependent CKD, we suggest that statins or statin/ezetimibe combination not be initiated. (2A)
- 2.3.2: In patients already receiving statins or statin/ezetimibe combination at the time of dialysis initiation, we suggest that these agents be continued. (2C)
- 2.4: In adult kidney transplant recipients, we suggest treatment with a statin. (2B)

Facteurs de risque spécifiques Les Etudes

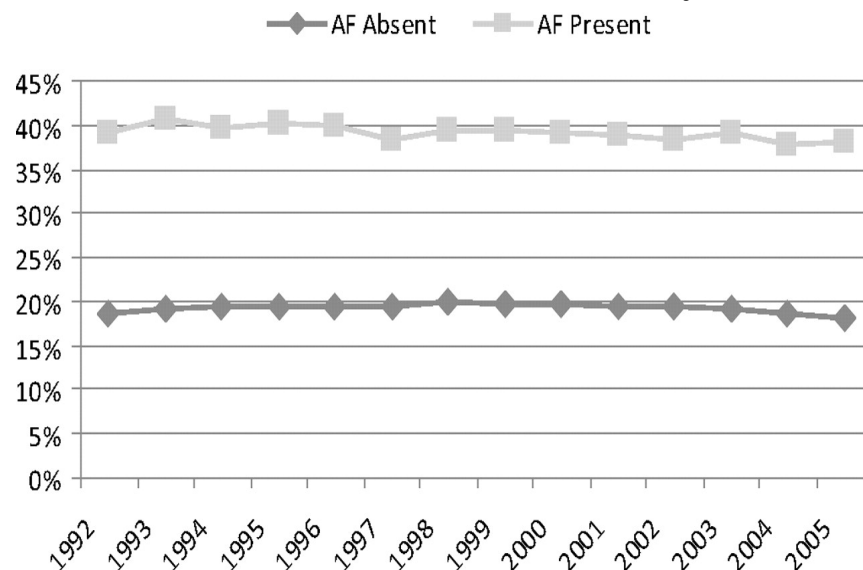
Dose de dialyse		Nb de pts	Critères principaux	HR (95% CI)
HEMO(2002)	Kt/V 1.65vs 1.25	1846	Mortalité toutes causes	0.96(0.84-1.1)
HEMO(2002)	Haut flux vs bas flux	1846	Mortalité toutes causes	0.92(0.81-1.05)
MPO(2009)	Haut flux vs bas flux	647	Mortalité toutes causes	P=0.21
CONTRAST (2012)	HDF vs HD	714	Mortalité toutes causes	0.95(0.75-1.2)
ESHOL(2012)	HDF vs HD	906	Mortalité toutes causes	0.70(0.53-0.92)
Turk OL HDF (2013)	HDF vs HD	782	Mortalité toutes causes ; AVC, IDM revascularisation Angor instable	0.83(0.59-1.16)

Prévalence de la fibrillation auriculaire en hémodialyse, (US1992 to 2006).



**Fibrillation
auriculaire**

Mortalité annuelle en hémodialyse



Warfarin Use and the Risk for Stroke and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing DialysisCLINICAL PERSPECTIVE

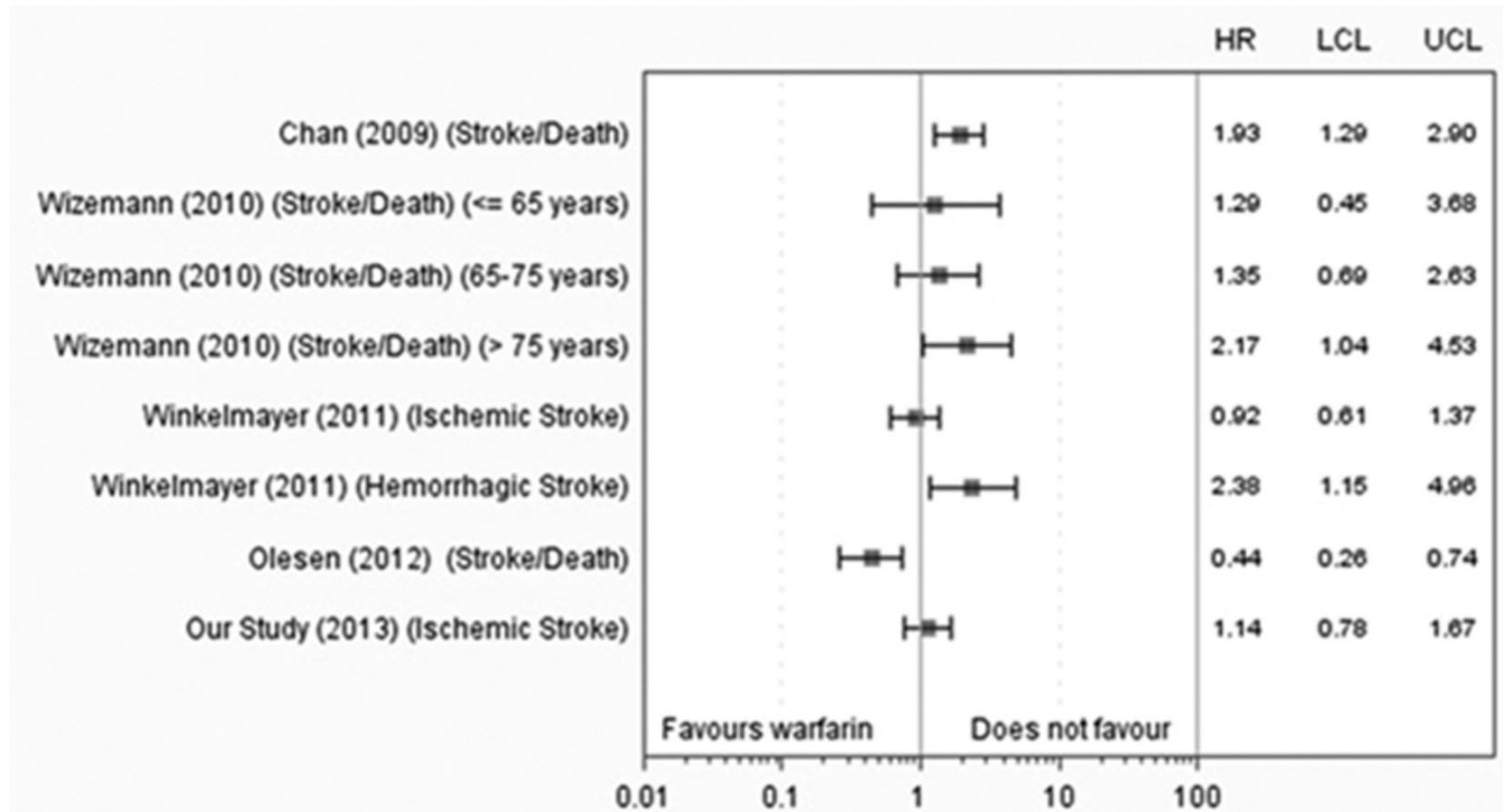
*by Mitesh Shah, Meytal Avgil Tsadok, Cynthia A. Jackevicius, Vidal Essebag,
Mark J. Eisenberg, Elham Rahme, Karin H. Humphries, Jack V. Tu, Hassan
Behloul, Helen Guo, and Louise Pilote*

Circulation
Volume 129(11):1196-1203
March 18, 2014

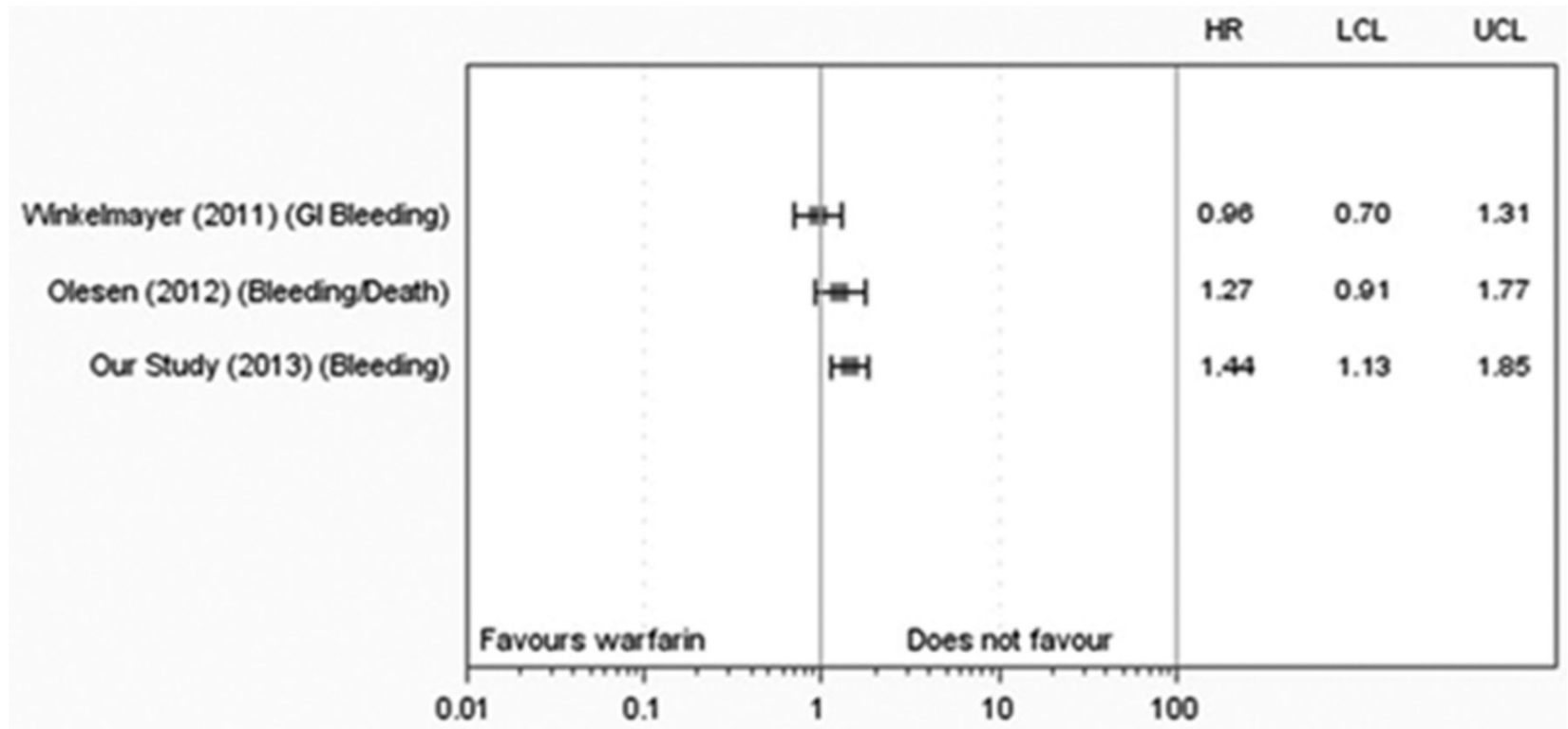
Fibrillation auriculaire, Wafarine : risque d' AVC et d' hémorragie

Patients avec FA		HR (95%CI)	Score de propension HR (95%)
Hémodialysés (n=1626)	AVC	1.14(0.78-1.67)	1.17(0.79-1.75)
	Hémorragie	1.44(1.13-1.85)	1.41(1.09-1.81)
Non-hémodialysés (n=204.210)	AVC	0.87(0.85-0.90)	0.89(0.87-0.92)
	Hémorragie	1.19(1.16-1.22)	1.20(1.17-1.23)

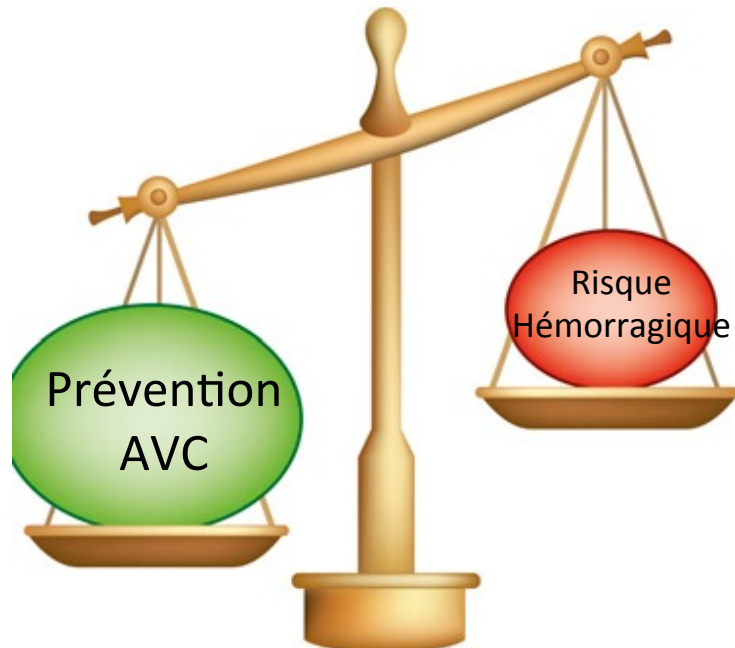
AVK et risque d'AVC chez l'hémodialysé en fibrillation auriculaire.



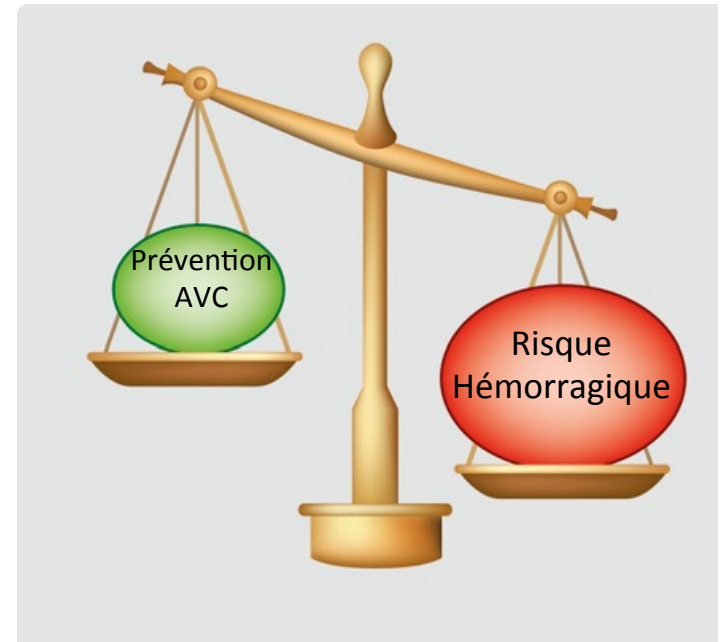
AVK et risque hémorragique chez l'hémodialysé en fibrillation auriculaire.



Fibrillation Auriculaire chez l'hémodialysé



Population générale



Patients hémodialysés

Chez l'hémodialysé, le bénéfice d'une anticoagulation reste incertain, la majoration du risque de saignement est elle certaine : **ainsi le rapport bénéfice / risque est en défaveur de l'utilisation de l'anticoagulation chez l'hémodialysé en présence d'une Fibrillation Auriculaire**

Pour le traitement anti-thrombotique de patients atteints d'IRC, le traitement devrait dépendre du calcul EGFR :

EGFR > 30 ml par minute: Nous recommandons que ces patients reçoivent un traitement anti-thrombotique en fonction de leur score CHAD₂ tel qu'indiqué dans les recommandations pour les patients ayant une fonction rénale normale [Forte recommandation, données probantes de haute qualité].

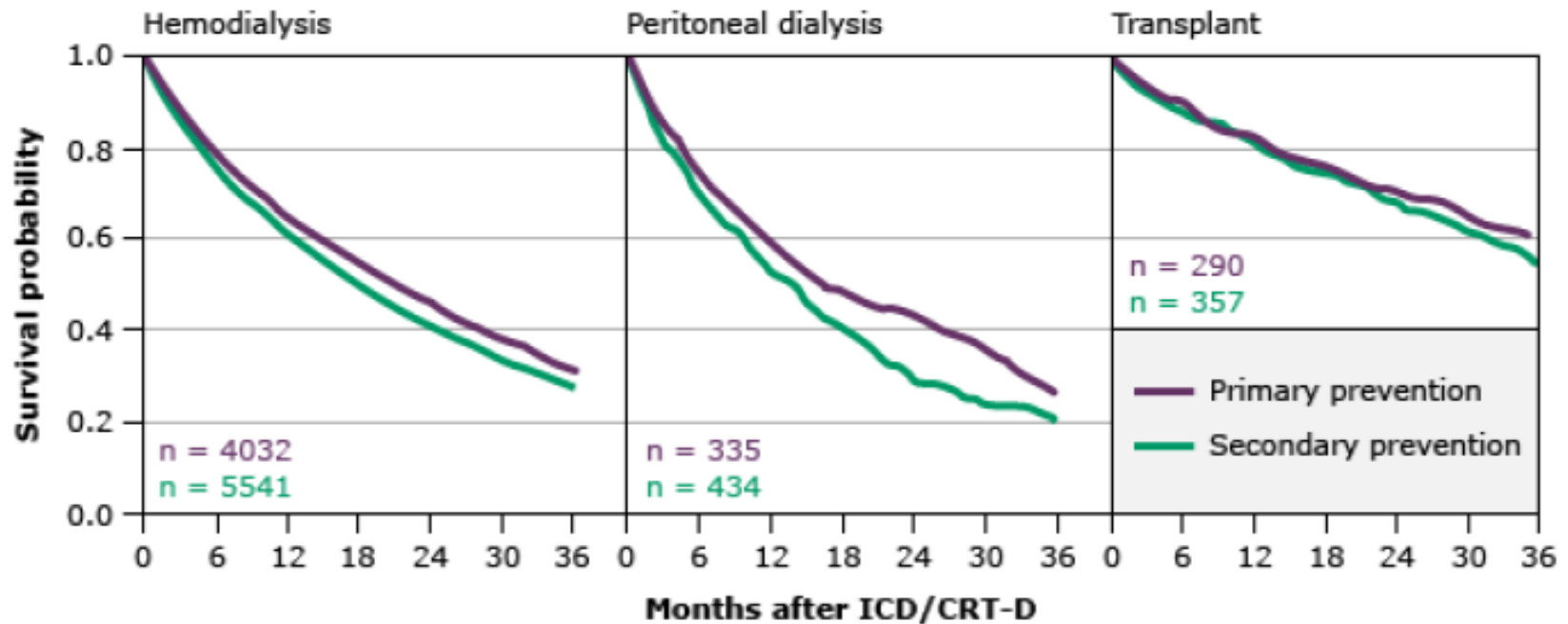
EGFR 15-30 ml par minute et non dialysé: Nous suggérons que ces patients reçoivent un traitement anti-thrombotique en fonction de leur score CHAD₂ tel qu'indiqué pour les patients ayant une fonction rénale normale. Warfarin est le traitement de préférence pour ces patients. [Recommandation conditionnelle, preuves de faible qualité].

EGFR < 15 ml par minute (dialysé): Nous suggérons que ces patients ne reçoivent systématiquement ni d'ACOs [Recommandation conditionnelle, preuves de faible qualité] ni d'ASA pour la prévention des ACVs dans le contexte de FA [Recommandation conditionnelle, preuves de faible qualité].

AVK et NACO en insuffisance rénale

GFR	Warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
GFR $\geq$ 60 mL/min	Dose adjusted for INR 2.0-3.0	150 mg bid or 110 mg bid	20 mg daily	5 mg bid
GFR 50-59 mL/min	Dose adjusted for INR 2.0-3.0	150 mg bid or 110 mg bid	20 mg daily	5 mg bid
GFR 30-49 mL/min	Dose adjusted for INR 2.0-3.0	150 mg bid or 110 mg bid	15 mg daily	5 mg bid (for GFR > 25 mL/min only) Consider 2.5 mg bid†
GFR 15-29 mL/min (not on dialysis)	No RCT data‡	No RCT data§	No RCT data¶	5 mg bid (for GFR > 25 mL/min only)20 Consider 2.5 mg bid†
GFR < 15 mL/min (on dialysis)	No RCT data‡	No RCT data¶	No RCT data¶	No RCT data

Insuffisance Cardiaque



Period prevalent ESRD patients, 1999-2008

Modified by Charles A Herzog, MD.

From: US Renal Data System, USRDS 2010 Annual Data Report:

Traitement de l'insuffisance cardiaque chez l'hémodialysé

	Critères	traitement	Durée	Mortalité totale % (HR 95%)	Hospitalisation pour IC %(HR95%)
VAL-HeFT	NYHA II-IV, FEVG < 40% (n=5010)	Valsartan (max 320mg/j)	1.9	19.7% vs 19.4% 1.02(0.88-1.18)	13.8% vs 18.2%
CHARM-Added	NYHA II-IV, FEVG ≤ 40% (n=2548)	Candesartan (max 32mg/j)	3.4	29.5% vs 32.4% 0.89(0.77-1.02)	24% vs 28% 0.83(0.71-0.96)
Cice et al.	Hémodialysés NYHA II-III, FEVG ≤ 40% (n=332)	Telmisartan (max 80mg/j)	3	35.1% vs 54.4% 0.51(0.32-0.82)	33.9% vs 55.1% 0.38(0.19-0.51)

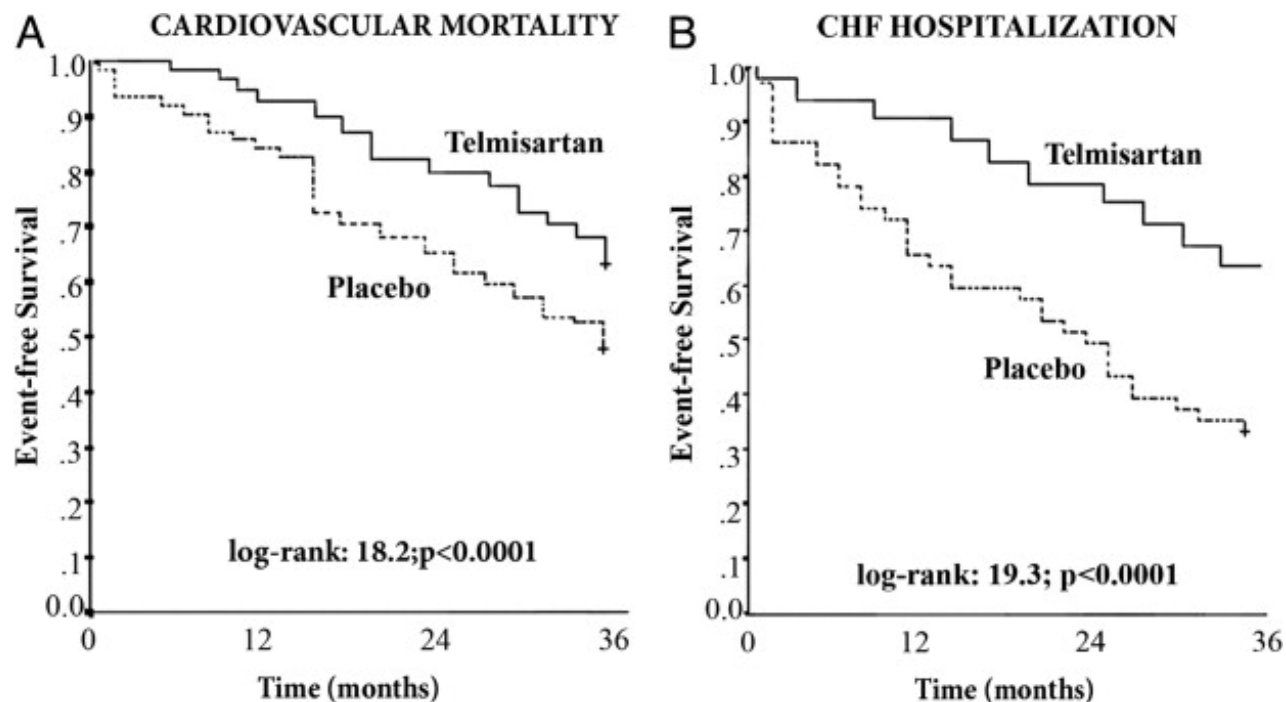


Figure 3 Kaplan-Meier Life-Table Analysis for Cardiovascular Mortality and CHF Hospital Stay Cumulative 3-year survival time free of cardiovascular deaths (A) and hospital admissions (B) in patients treated with telmisartan (solid line) or placebo ...

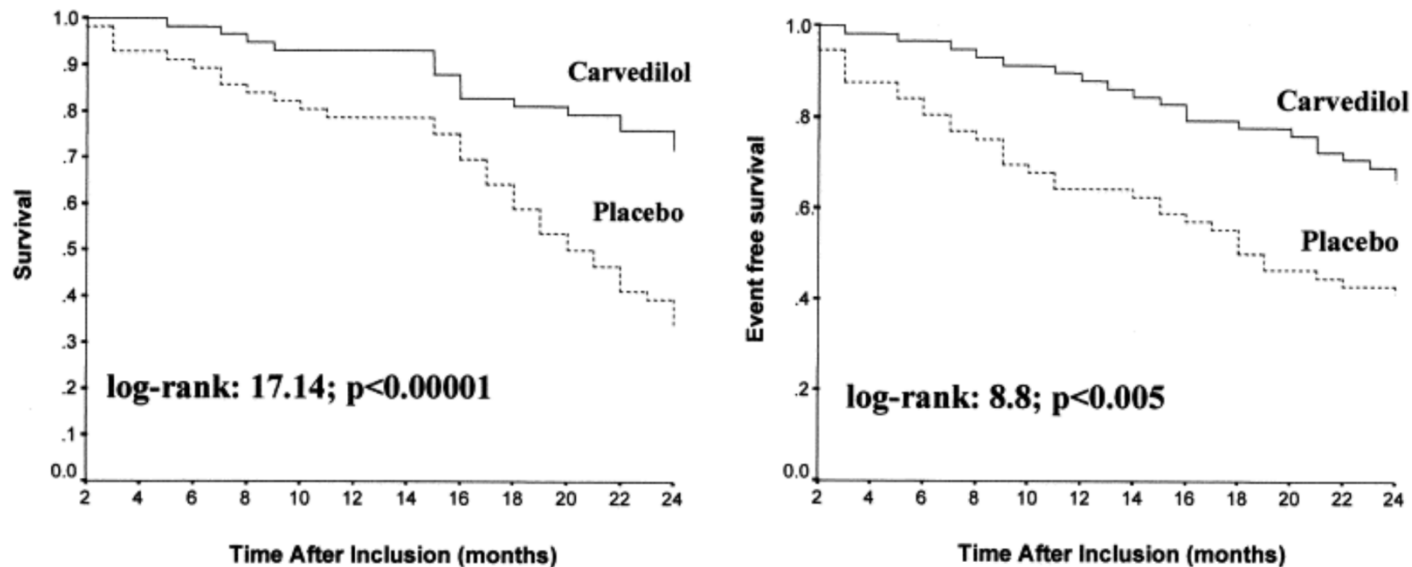
Gennaro Cice , Attilio Di Benedetto , Salvatore D'Isa , Antonello D'Andrea , Daniele Marcelli , Emanuele Gatti , R...

Effects of Telmisartan Added to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors on Mortality and Morbidity in Hemodialysis Patients With Chronic Heart Failure : A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

Journal of the American College of Cardiology, Volume 56, Issue 21, 2010, 1701 - 1708

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.105>

Carvedilol augmente la survie à 2 ans de patients hémodialysés porteur d'une cardiomyopathie dilatée: étude prospective randomisée vs placebo



Kaplan-Meier curves for cardiovascular death (left) and for all-cause hospital admission (right) during 24-month follow-up cumulative survival rate according to use of carvedilol. Solid lines = carvedilol group; dashed lines = placebo group.

Original Article

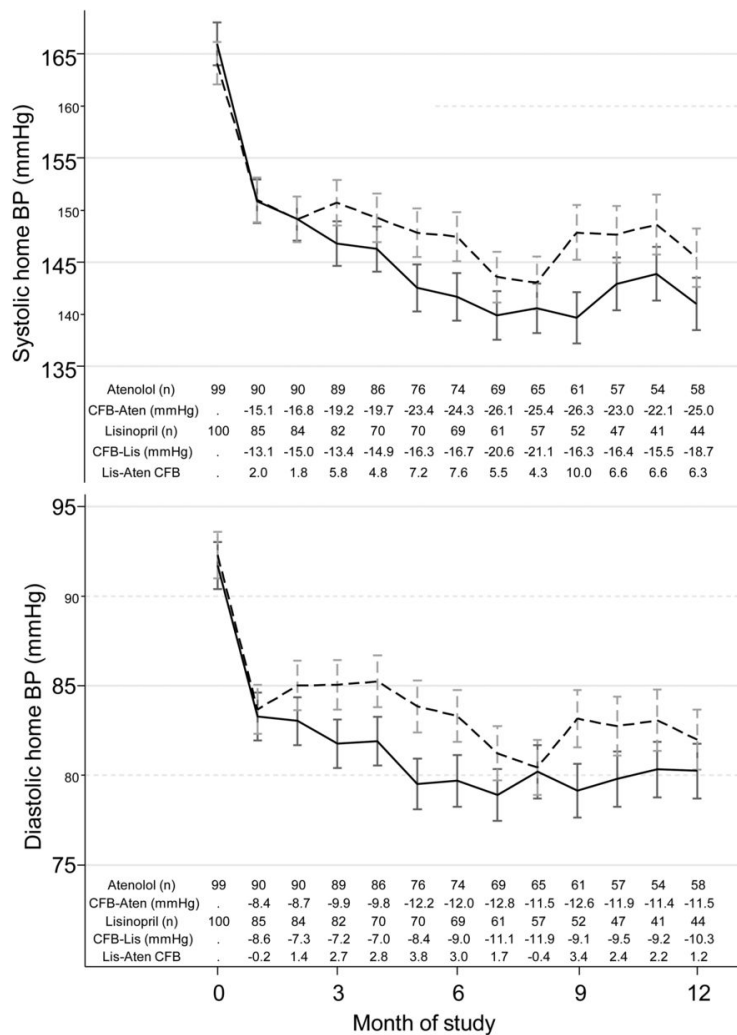
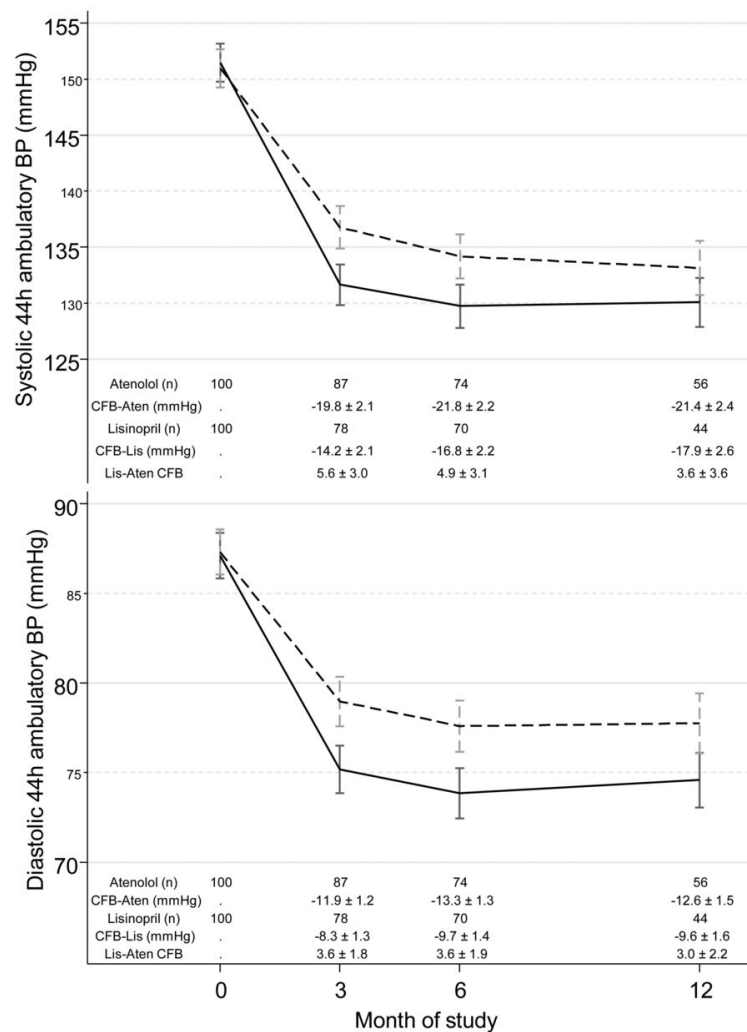
Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: a randomized controlled trial

Rajiv Agarwal, Arjun D. Sinha, Maria K. Pappas, Terri N. Abraham and Getachew G. Tegegne

Clinical characteristic	Atenolol (<i>n</i> = 100)	Lisinopril (<i>n</i> = 100)
Age (years)	52.2 ± 11.7	53.1 ± 13.5
Male sex, <i>n</i> (%)	73 (73)	58 (58)
Blacks, <i>n</i> (%)	86 (86)	86 (86)
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	29 (29)	27 (27)
Hypertension, <i>n</i> (%)	54 (54)	46 (46)
Dialysis vintage (years)	4.2 ± 4.4	3.9 ± 4.2
Anuric, <i>n</i> (%)	68 (68)	66 (66)
Hospitalized heart failure, <i>n</i> (%)	25 (25)	37 (37)
Coronary artery disease, <i>n</i> (%)	22 (22)	31 (31)
Coronary revascularization, <i>n</i> (%)**	4 (4)	15 (15)
Cerebrovascular disease, <i>n</i> (%)	13 (13)	20 (20)
Peripheral vascular disease, <i>n</i> (%)	10 (10)	11 (11)

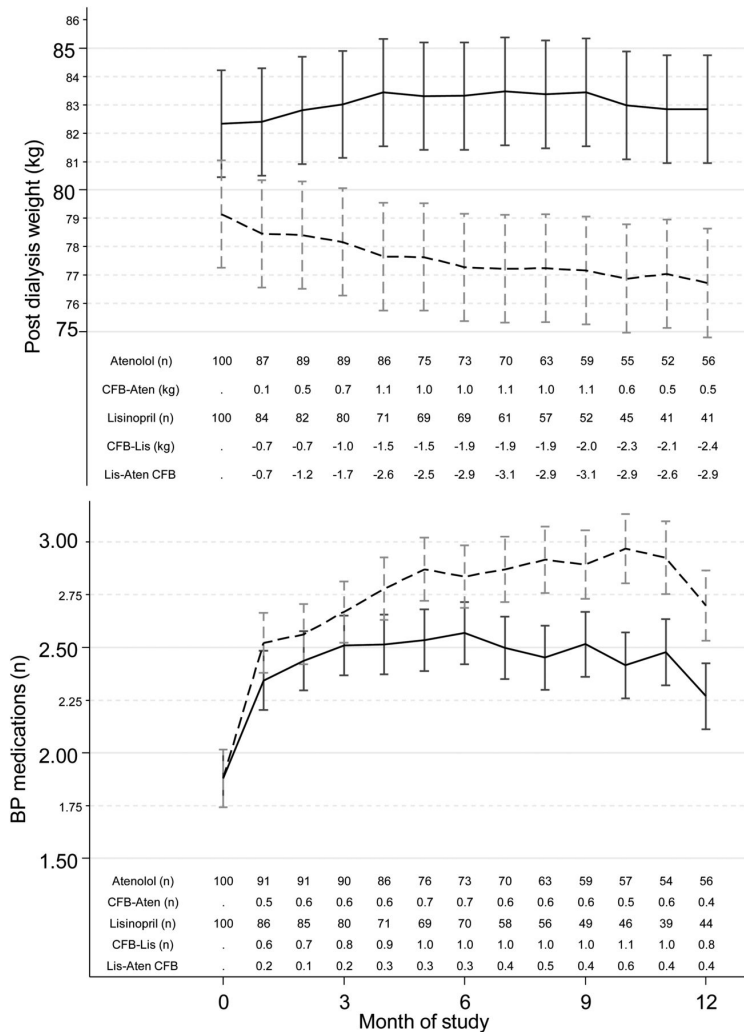
Antihypertensive drug	Atenolol (<i>n</i> = 100)	Lisinopril (<i>n</i> = 100)	All subjects (<i>n</i> = 200)
Antihypertensive drugs (<i>n</i>)	2.6 ± 1.5	2.7 ± 1.3	2.7 ± 1.4
No antihypertensive drug use, <i>n</i> (%)	5 (5)	2 (2)	7 (3.5)
Angiotensin converting enzyme inhibitors, <i>n</i> (%)	57 (57)	66 (66)	123 (61.5)
Angiotensin receptor blockers, <i>n</i> (%)	13 (13)	7 (7)	20 (10)
β-Blockers, <i>n</i> (%)	80 (80)	72 (72)	152 (76)
α-Blockers, <i>n</i> (%)	12 (12)	8 (8)	20 (10)
Centrally acting agents, <i>n</i> (%)	29 (29)	35 (35)	64 (32)
Non dihydropyridine calcium-channel blockers, <i>n</i> (%)	2 (2)	6 (6)	8 (4)
Dihydropyridine calcium-channel blockers, <i>n</i> (%)	47 (47)	52 (52)	99 (49.5)
Vasodilators, <i>n</i> (%)	22 (22)	25 (25)	47 (23.5)
Aspirin, <i>n</i> (%)	49 (49)	40 (40)	89 (44.5)
Clopidogrel, <i>n</i> (%) [*]	2 (2)	13 (13)	15 (7.5)
Warfarin, <i>n</i> (%)	4 (4)	7 (7)	11 (5.5)
Statin, <i>n</i> (%)	40 (40)	44 (44)	84 (42)

BP profiles at baseline and over time.



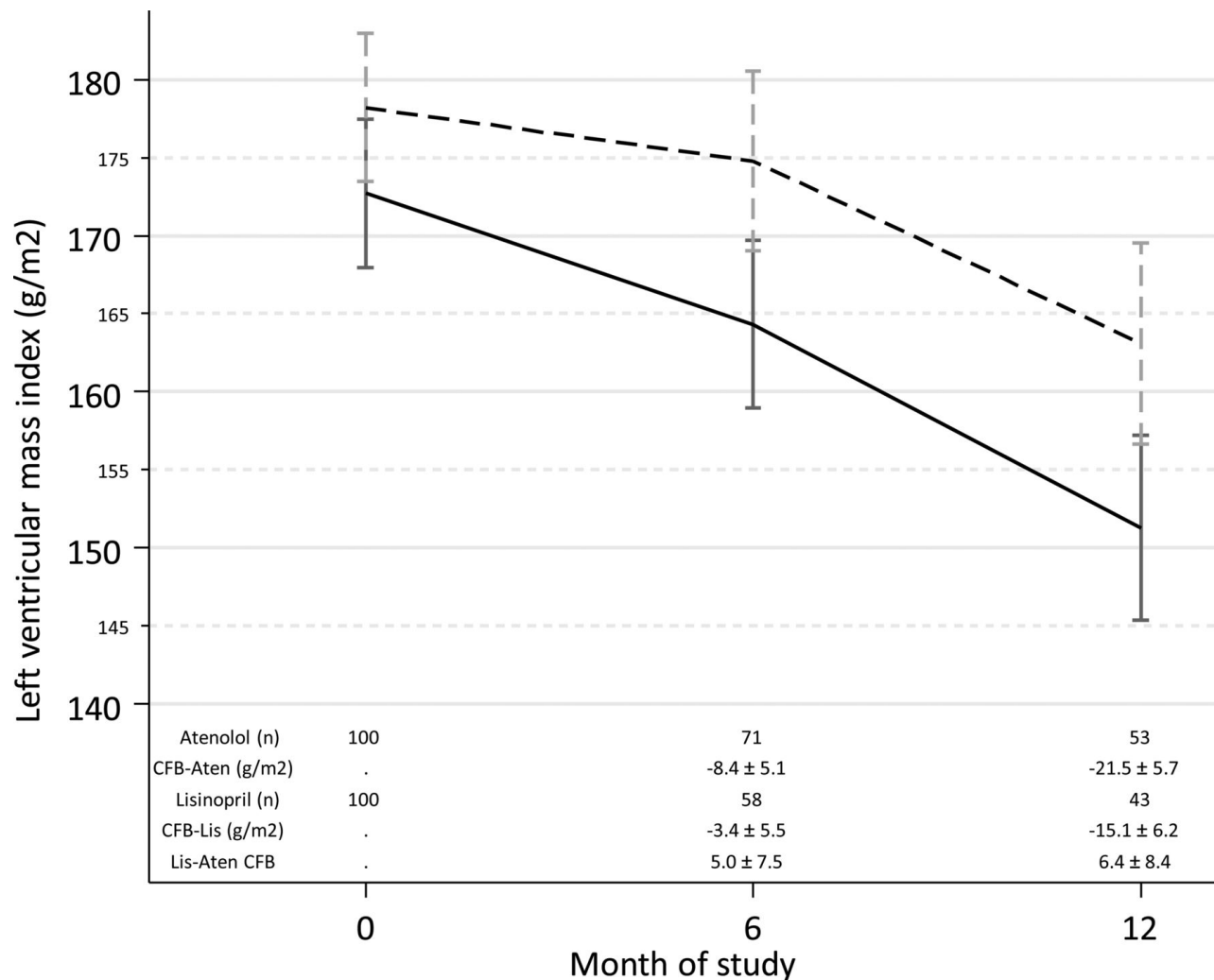
Agarwal R et al. Nephrol. Dial. Transplant. 2014;29:672-681

Time course of change in postdialysis weight and antihypertensive drug number.



Agarwal R et al. Nephrol. Dial. Transplant. 2014;29:672-681

Time course of change in echocardiographic LVMI. At 12 months, each group had an improvement in LVMI ($P = 0.015$ for lisinopril and $P < 0.001$ for atenolol at 12 months).



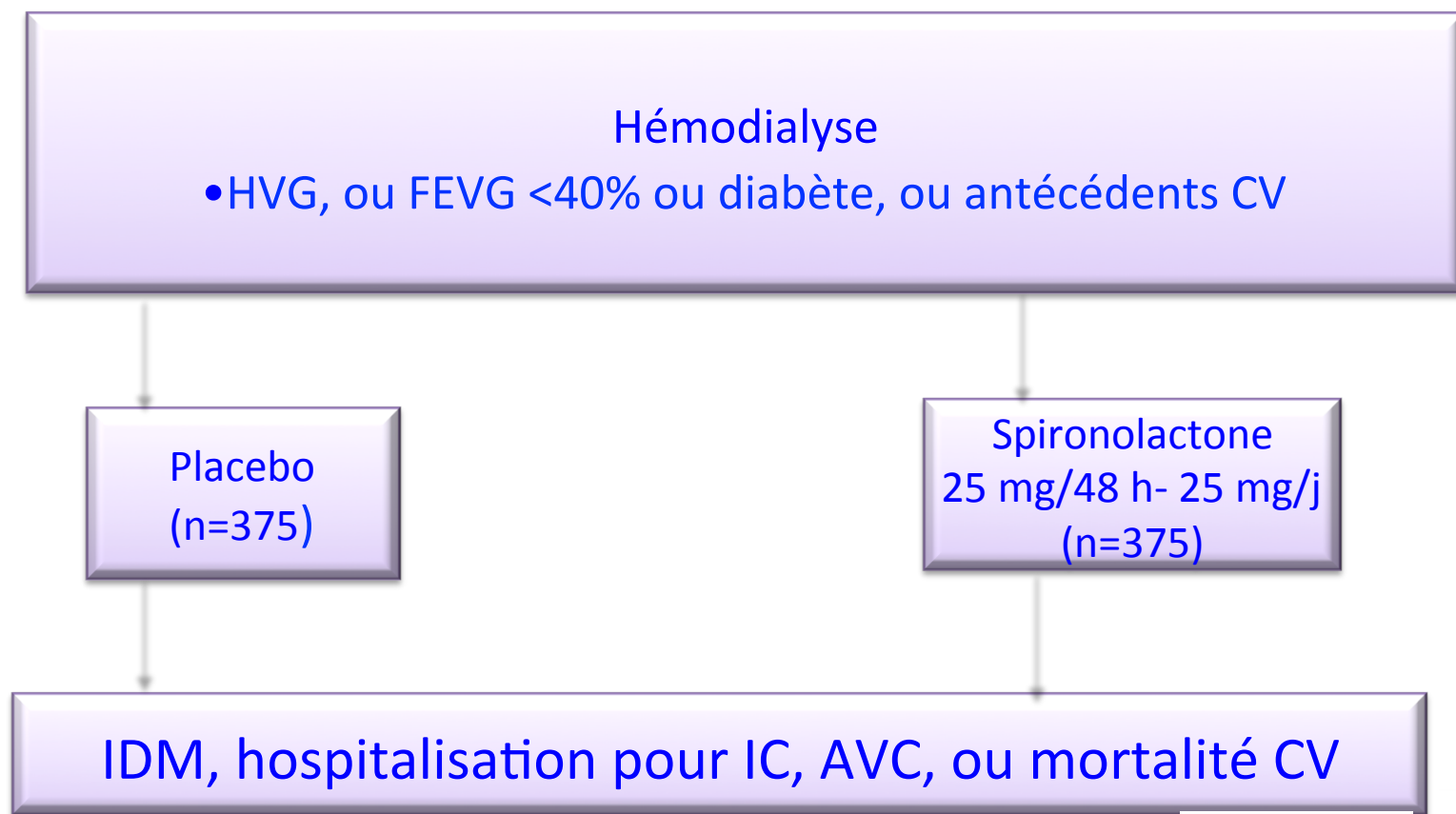
Agarwal R et al. Nephrol. Dial. Transplant. 2014;29:672-681

	Atenolol	Lisinopril	
Evts	20(16pts)	43(28pts)	IRR 2.36(1.36-4.23) p<0.001
CV Evts IDM, AVC, Hospit IC ou Deces CV	11(10pts)	23(17pts)	IRR 2.29, P = 0.021
Hospitalisation pour Insuf Cardiaque			IRR 3.13, P = 0.021
Toutes Hosp	73(37pts)	107(59pts)	IRR 1.61, 1.18-2.19, P = 0.002



Conclusions : Among maintenance dialysis patients with hypertension and left ventricular hypertrophy, **atenolol-based antihypertensive therapy may be superior to lisinopril-based therapy in preventing cardiovascular morbidity and all-cause hospitalizations.**

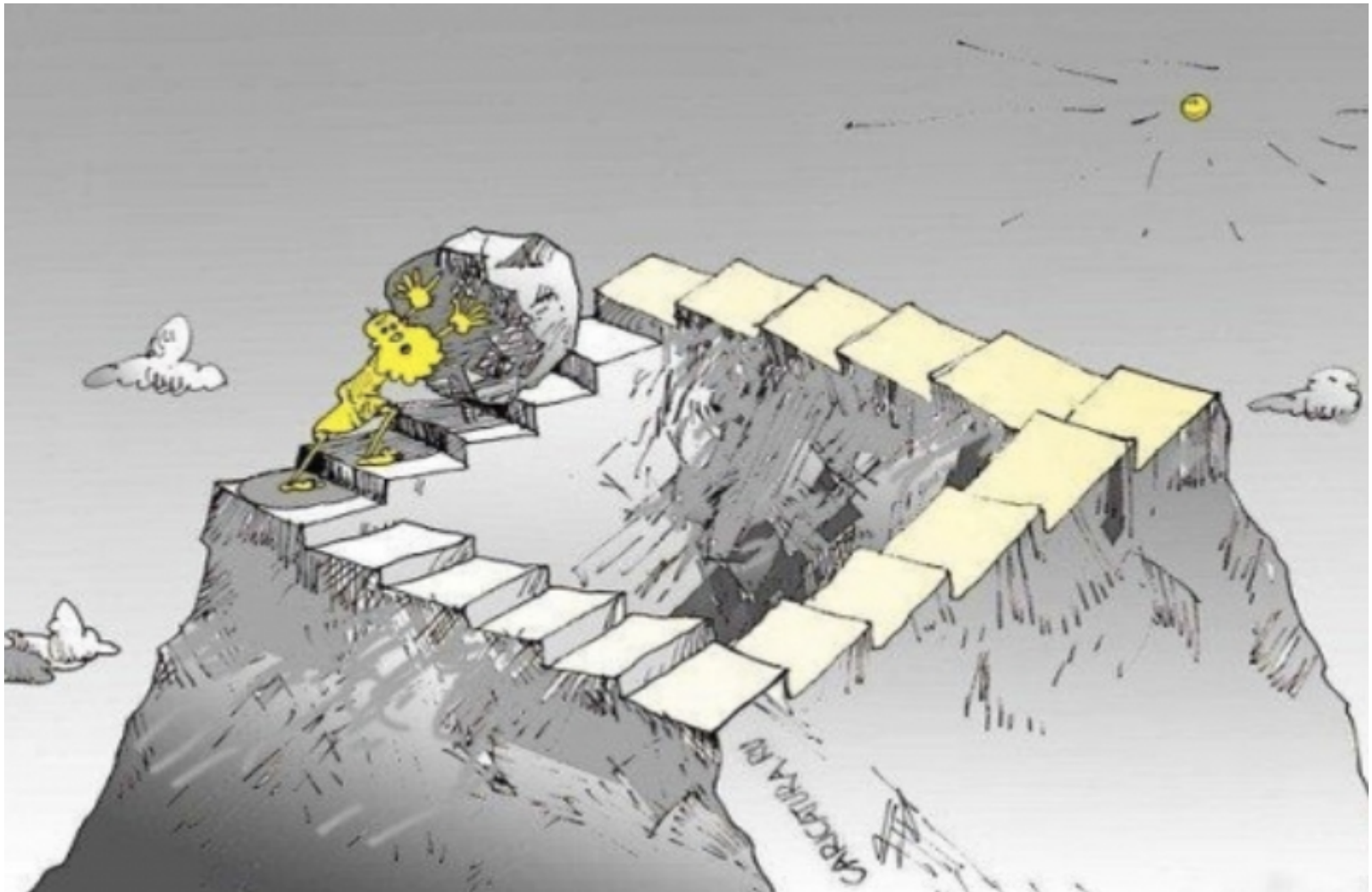
ALCHEMIST
PHRC national
Pr P ROSSIGNOL , Nancy



Take Home Message

- ✓ Un hémodialysé de 30 ans présente le même risque CV que sa grand mère de 85 ans
- ✓ L'initiation d'un ttt par statine n'est pas recommandée chez l'hémodialysé
- ✓ Les AVK ne sont pas recommandés chez l'hémodialysé en FA (prévention primaire)
- ✓ Les ARA2 et les BB ont montré leur efficacité dans le traitement de l'insuffisance cardiaque du dialysé,
- ✓ l'atenolol semble supérieur au lisinopril dans le traitement de l'HTA en dialyse.
- ✓ La spironolactone est en cours d'évaluation chez l'hémodialysé (ALCHEMIST)

Evidence based medicine en hémodialyse



Le mythe de Sisyphe vu par Escher



BNP/N-terminal-proBNP (NT-proBNP)

4.2.1: In people with GFR < 60ml/min/1.73 m² (GFR categories G3a-G5), we recommend that serum concentrations of **BNP/NT-proBNP be interpreted with caution and in relation to GFR with respect to diagnosis of heart failure and assessment of volume status. (1B)**

Troponins

4.2.2: In people with GFR < 60ml/min/1.73 m² (GFR categories G3a-G5), we recommend that serum concentrations of **troponin be interpreted with caution with respect to diagnosis of acute coronary syndrome. (1B)**



Non-invasive testing

4.2.3: We recommend that people with CKD presenting with chest pain should be investigated for underlying cardiac disease and other disorders **according to the same local practice for people without CKD (and subsequent treatment should be initiated similarly). (1B)**

4.2.4: We suggest that clinicians are familiar with the limitations of non-invasive cardiac tests (e.g., exercise electrocardiography [ECG], nuclear imaging, echocardiography, etc.) in adults with CKD and interpret the results accordingly. (2B)



4.1:CKD AND CVD

4.1.1: We recommend that all people with CKD be considered at increased risk for cardiovascular disease. (1A)

4.1.2: We recommend that the level of care for ischemic heart disease offered to people with CKD should not be prejudiced by their CKD. (1A)

4.1.3: We suggest that adults with CKD at risk for atherosclerotic events be offered treatment with antiplatelet agents unless there is an increased bleeding risk that needs to be balanced against the possible cardiovascular benefits. (2B)

4.1.4: We suggest that the level of care for heart failure offered to people with CKD should be the same as is offered to those without CKD. (2A)

4.1.5: In people with CKD and heart failure, any escalation in therapy and/or clinical deterioration should prompt monitoring of eGFR and serum potassium concentration. (Not Graded)

Asymptomatic or symptomatic **coronary artery disease**
in CKD or ESRD
To treat or not to treat ?

Observational studies

640 Endstage renal disease patients
Acute myocardial infarction

One year survival:

- *medical therapy 45 %*
- *percutaneous coronary intervention (PCI) 54 %*
- *coronary artery bypass grafting (CABG) 69 %*

Chertow, AJKD (2000) 35:1044

Prospective data collection non-dialysis dependent kidney disease and in dialysis dependent CKD

CABG –

survival advantage for all categories of kidney function

PCI –

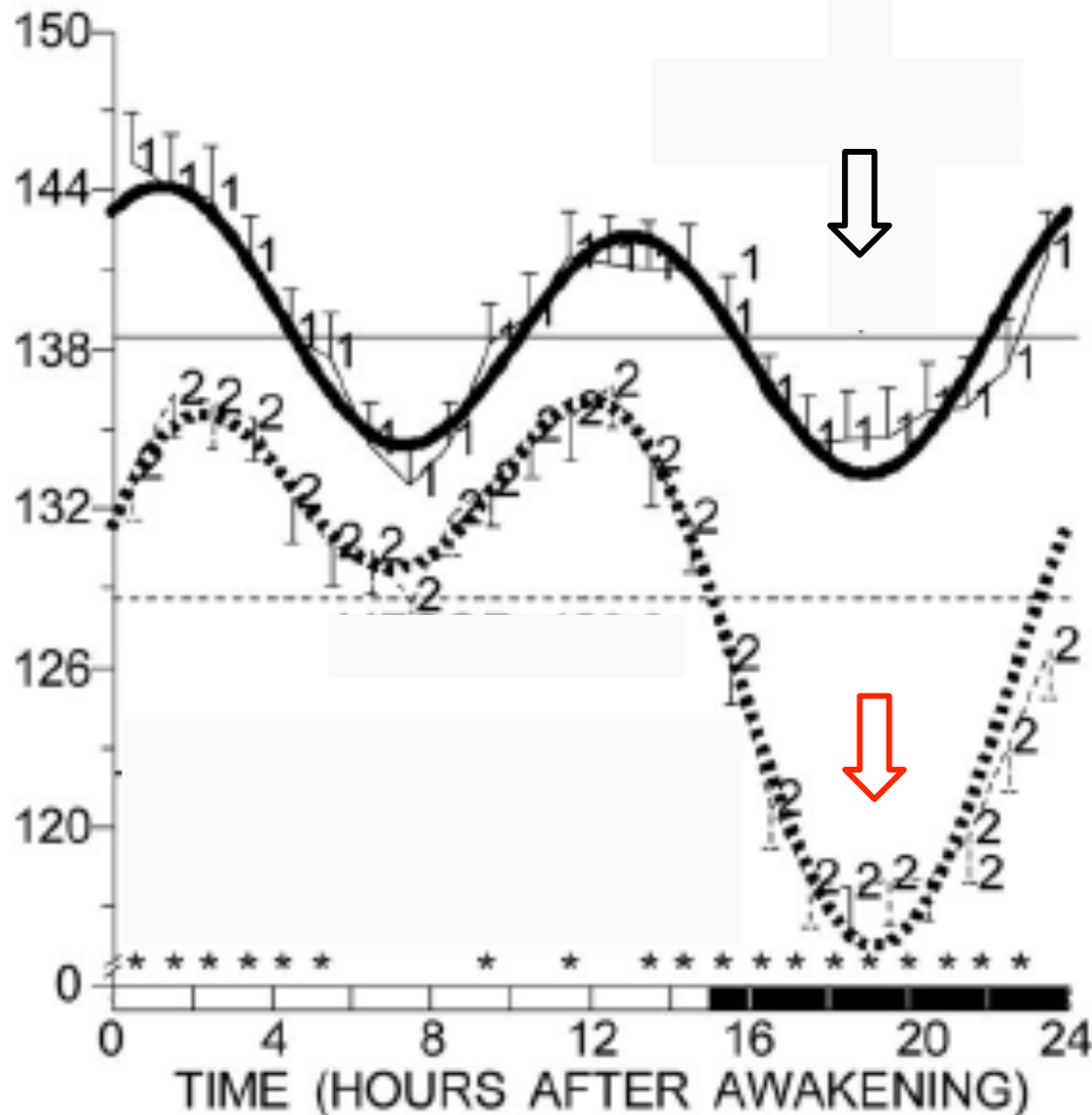
lower risk of death in dialysis and reference patients compared with no revascularisation

Hemmelgarn, Circulation (2004) 110:1890

study in hemodialysis patients (n=259)
coronary angiography (137 had lesions),
optional PCI (decided by patient),
all cause and cardiac 5-year survival **higher** in PCI group

Yasuda, JASN (2005) 17:2322

Antihypertensive treatment with triple medication
3 drugs in the morning ↓ vs 2 (morning) 1 (at bedtime) ↓

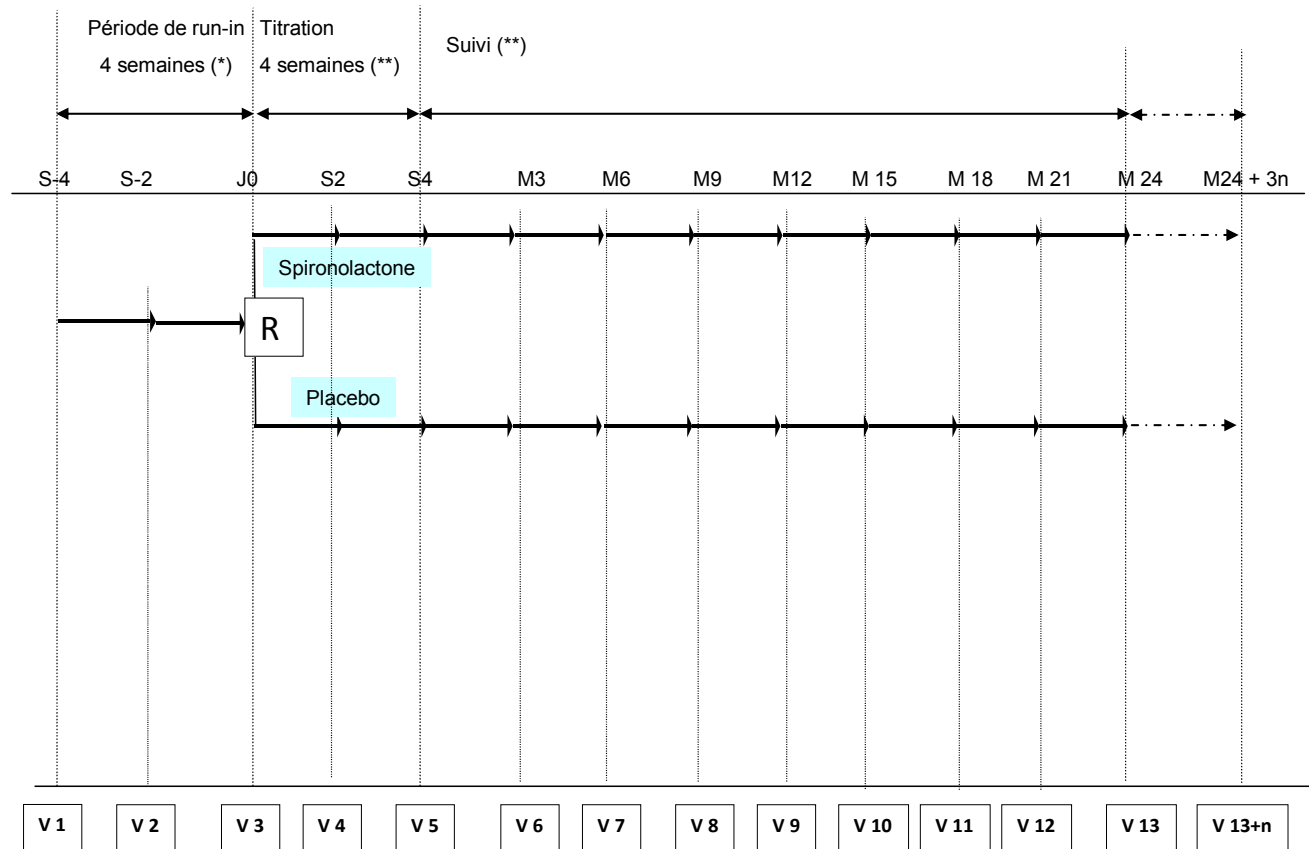


Design de l'étude

- Etude nationale multicentrique, de prévention cardiovasculaire,
- Phase IIIb,
- Randomisée: Spironolactone- versus placebo,
- En groupes parallèles,
- En double insu,
- Période de 1 mois de run-in (spironolactone),
- Durée de la période d'inclusion: 2 ans
- Durée de participation de chaque patient: 1 mois et 2 ans en moyenne
- Durée totale de la recherche: ~ 4 ans

Design de l'étude

Figure 1: Schéma de l'étude ALCHEMIST



(*) : posologie de 25 mg un jour sur deux, (administré en pratique après la séance, trois fois par semaine) ; les patients seront exclus avant randomisation si la kaliémie est supérieure ou égale à deux reprises à 5.5 mmol/l pendant le run-in ou le jour de la randomisation

(**): posologie maximale 25 mg/j, pourra être réduite ou arrêtée temporairement si la kaliémie est > 5.5 mmol/l

Objectifs et Critères d'évaluation

Objectif principal:

Déterminer les effets de la spironolactone par comparaison au placebo sur un critère de jugement combiné associant IDM non fatal, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, AVC constitué non fatal ou décès d'origine CV.

Critère principal d'évaluation:

☛ **Critère de jugement combiné comprenant la survenue d'au moins un des événements suivants:**

- infarctus du myocarde non fatal,
- hospitalisation pour insuffisance cardiaque,
- accident vasculaire cérébral constitué non fatal,
- ou décès d'origine CV

Objectifs et Critères d'évaluation

Objectifs secondaires:

Déterminer les effets de la spironolactone par comparaison au placebo sur :

a) le taux cumulé des accidents composant le critère de jugement principal,

b) le délai de survenue de décès :

i) de toute cause, ii) de cause CV, iii) de cause non CV,

c) le temps de survie sans évènement CV majeur (IDM non fatal, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, AVC non fatal, réanimation d'arrêt cardiaque),

d) l'incidence des procédures liées à une sténose ou à une thrombose de l'accès vasculaire pour HD,

e) l'incidence de revascularisations coronaires ou périphériques (dont amputations des membres inférieurs),

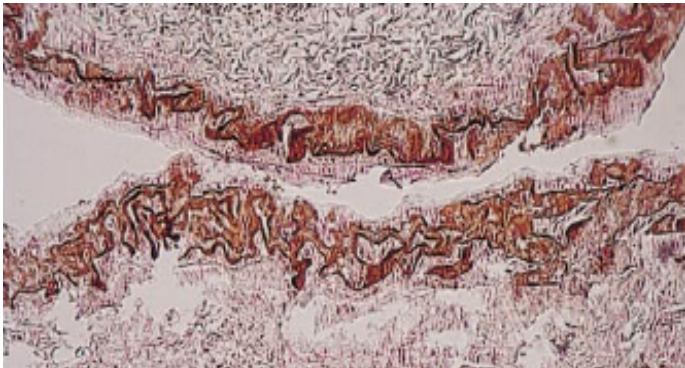
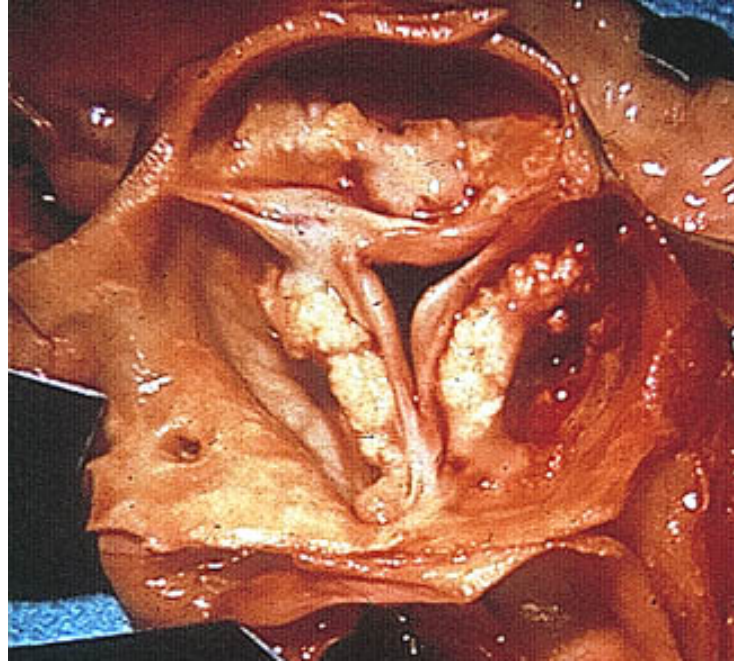
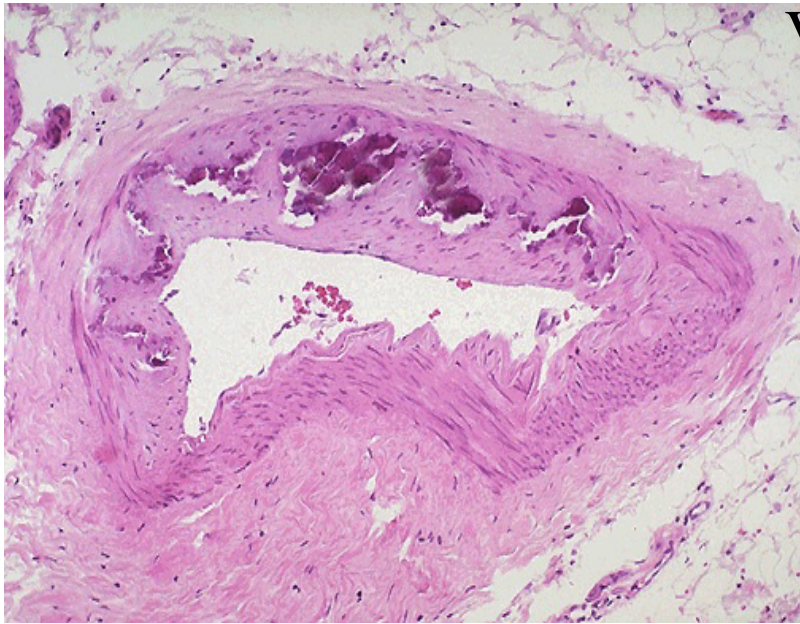
f) la pression artérielle et sa variabilité inter-visite,

Population

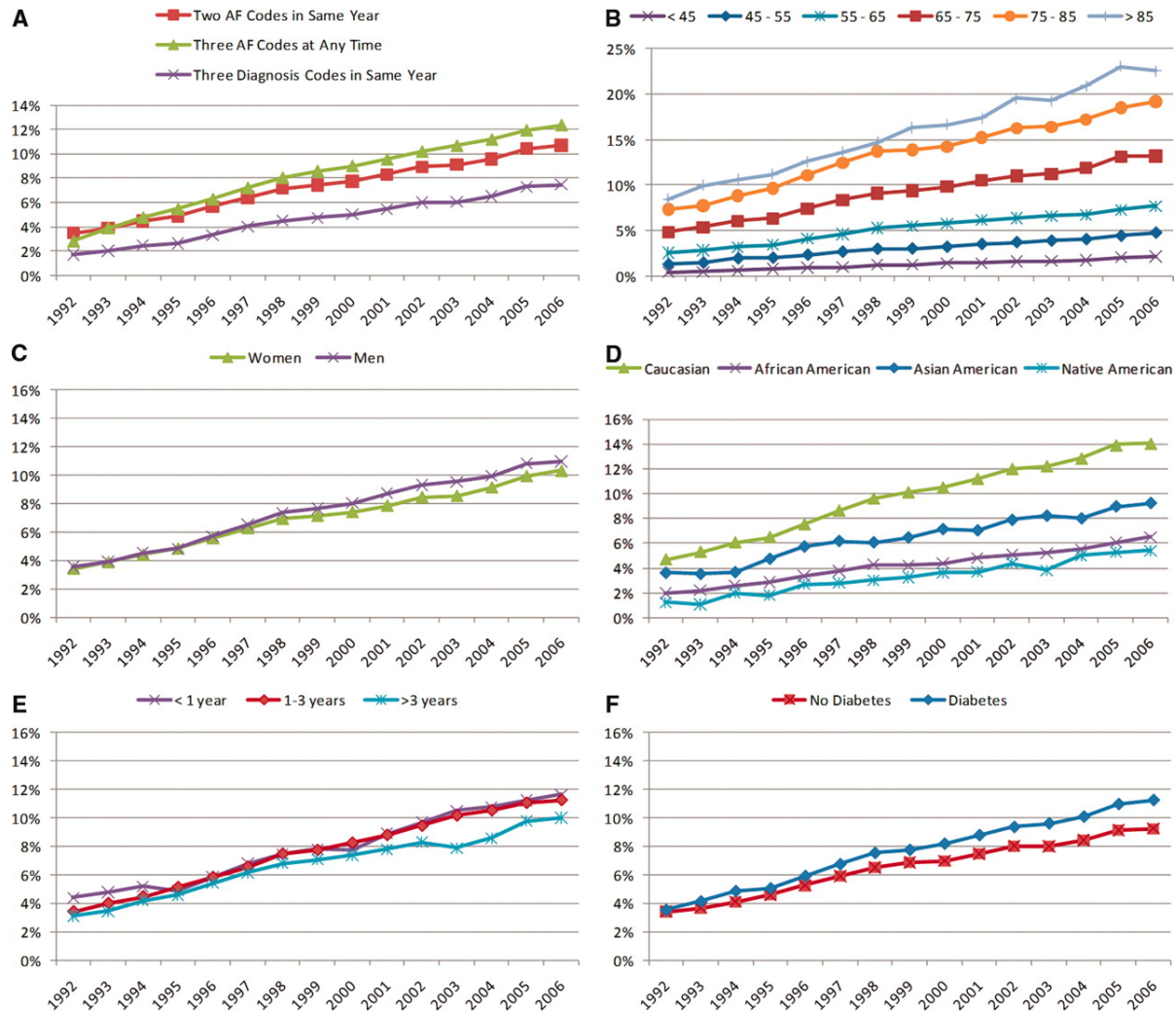
Critères d'inclusion:

- Hommes et femmes de plus de 18 ans
- Hémodialysé depuis au moins 6 mois pour IRCT quelle que soit l'étiologie dont diabète,
- Fréquence hebdomadaire des séances de dialyse au moins égale à 3 par semaine,
- Présentant **au moins l'une ou l'un** des comorbidités ou facteurs de risque CV suivants :
 - hypertrophie ventriculaire gauche définie par une masse ventriculaire gauche $> 130 \text{ g /m}^2$ chez l'homme et 100 g /m^2 chez la femme,
 - OU fraction d'éjection ventriculaire gauche $< 40\%$ mesurée au cours des douze mois précédents l'inclusion,
 - diabète,
 - antécédent de maladie CV (coronaropathie, artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique, sténose artérielle rénale ou carotidienne $> 50\%$, - AVC Constitué, hospitalisation pour insuffisance cardiaque)
- Ayant donné son consentement écrit, libre et éclairé.
- et affilié à un régime de sécurité sociale

VASCULAR MEDIAL CALCIFICATION



Trends in the prevalence of AF in U.S. patients receiving hemodialysis, 1992 to 2006.



Winkelmayer W C et al. JASN 2011;22:349-357

Why do renal patients tolerate poorly low diastolic pressure ?

