

Évolution des troponines-T haute sensibilité et des paramètres échographiques en hémodiafiltration vs en hémodialyse conventionnelle

Isabelle Ethier MD¹, Dominique Auger MD², Martin Beaulieu MD³,
Ewa Wesolowska MD³, Muriel Grooteman MD⁴ et Renée Lévesque MD¹

¹ Service de néphrologie, CHUM, Montréal

² Service de cardiologie, CHUM, Montréal

³ Département de biochimie, CHUM, Montréal

⁴ Nephrology, VU University Medical Center, Amsterdam, Pays-Bas

ISABELLE ETHIER – R5 néphrologie UdeM

PRÉSENTATION ORALE LORS DU CONGRÈS ANNUEL DE LA SQN – 27 avril 2018

Déclaration de conflits d'intérêts

- Je n'ai pas établi de relation avec une organisation à but lucratif ou sans but lucratif
 J'ai établi des relations avec une organisation à but lucratif ou sans but lucratif

Nature des relations	Nom de l'organisation à but lucratif ou sans but lucratif
Les paiements directs incluant les honoraires	_____
La participation à des comités consultatifs ou des bureaux de conférenciers	_____
Le financement de subventions ou d'essais cliniques	_____
Les brevets sur un médicament, un produit ou un appareil	_____
Tout autre investissement ou toute autre relation qu'un participant raisonnable et bien informé pourrait considérer comme un facteur d'influence sur le contenu de l'activité éducative	Bourse Société Québécoise Insuffisance Cardiaque – Alliance BMS-Pfizer – Insuffisance cardiaque et insuffisance rénale (1000\$) lors du congrès de la SQIC 2016 pour la réalisation d'un projet de recherche connexe au présent projet



INTRODUCTION

- ▶ IRT : risque augmenté morbidité + mortalité
Cause #1 décès = maladie cardiovasculaire
 - ▶ Plusieurs mécanismes évoqués
- ▶ HDF associée à meilleur profil de marqueurs inflammatoires associés à l'athérosclérose que HD



INTRODUCTION

- ▶ Grandes ERCs suggérant effet bénéfique HDF sur survie lorsque grands volumes de convection atteints
- ▶ 2 méta-analyses d'ERCs démontrant réduction significative de la mortalité (de toute cause et cardiovasculaire) avec HDF
 - ▶ Mostovaya et al. : comparaison HDF vs. autres modalités → bénéfice de survie avec HDF : survie globale 16% et survie cardiovasculaire 27%
 - ▶ HDF Pooling Project Investigators : données de 4 ERCs en HDF → diminution de mortalité avec HDF : toute cause 14% et cardiovasculaire 23%
 - ▶ Toutefois, aucune de ces méta-analyses n'a comparé marqueurs biologiques & morphologie cardiaque



INTRODUCTION

- ▶ Chez patients hémodialysés :
 - ▶ Troponines T indépendamment liées à masse ventricule gauche (VG) + bon prédicteur de mortalité de toute cause et cardiovasculaire
 - ▶ Augmentation de troponines T dans le temps associée à la mortalité de toute cause
- ▶ Des études plus récentes :
 - ▶ Troponines T à haute sensibilité (TnT-hs) reliées à mortalité de toute cause + cardiovasculaire en IRT, avec ou sans maladie cardiaque
 - ▶ Pts dialysés stables et asymptomatiques → TnT-hs élevées
- ▶ Toutefois, données contradictoires quant à l'effet de la dialyse sur les niveaux de TnT-hs



INTRODUCTION

- ▶ Masse VG + fraction d'éjection du VG (FEVG) = bons prédicteurs de morbidité et mortalité cardiovasculaire en IRT
 - ▶ Tendances naturelles de ces paramètres en IRT : augmentation ou stabilisation masse VG sur 18-24 mois, mais diminution lente FEVG
 - ▶ Sous-étude CONTRAST : pas de différence masse VG ou FEVG dans le temps vs. HD
 - ▶ Rodriguez Castellanos et al [2013] : tendance à augmentation moindre de masse myocardique + augmentation significative FEVG en HDF vs. HD



INTRODUCTION

► Étude CONTRAST (2012) :

- ERC
- Multi-centrique → Pays-Bas + Norvège + Canada (une cohorte au CHUM (n=80) et une cohorte à Moncton)
- 714 patients : HDF = 358 patients vs. HD = 356 patients
- Issue primaire : mortalité de toute cause (131 décès en HDF vs. 138 en HD)
- Issue secondaire : événements cardiovasculaires majeurs
- Résultats : pas de bénéfice démontré de l'HDF (mortalité de toute cause et événements cardiovasculaires)

INTRODUCTION

Cependant, hauts volumes de convection associés à une diminution de mortalité de toute cause, même après ajustement pour les facteurs confondants et le centre de dialyse

	Hemodialysis	Online Hemodiafiltration Convection Volume Tertiles			P for Trend
		<18.17 L	18.18–21.95 L	>21.95 L	
Total mortality					
crude	1.0	0.95 (0.66–1.38)	0.83 (0.57–1.22)	0.62 (0.41–0.93)	0.010
adjusted ^a	1.0	0.79 (0.53–1.14)	0.77 (0.51–1.14)	0.65 (0.42–0.99)	0.012
adjusted ^b	1.0	0.80 (0.52–1.24)	0.84 (0.54–1.29)	0.61 (0.38–0.98)	0.015
Fatal and nonfatal cardiovascular events					
crude	1.0	1.37 (0.94–1.98)	1.06 (0.72–1.56)	0.76 (0.50–1.16)	0.473
adjusted ^a	1.0	1.41 (0.92–2.11)	0.93 (0.62–1.40)	0.77 (0.48–1.21)	0.369
adjusted ^b	1.0	1.35 (0.86–2.11)	1.04 (0.66–1.62)	0.72 (0.44–1.19)	0.475

*** Au CHUM, l'HDF est effectuée avec de grands volumes de convection (>28L/session)



OBJECTIF

- Déterminer l'effet de l'hémodiafiltration (HDF) avec hauts volumes de convection vs l'hémodialyse conventionnelle (HD) sur l'évolution des troponines-T hs (TnT-hs) et les paramètres échocardiographiques (masse du VG et FEVG) au suivi à 1 an



MÉTHODE

- Les patients étaient randomisés de 2007 à 2013 à l'HD ou HDF selon le protocole CONTRAST
 - initialement en tant que cohorte montréalaise de CONTRAST (jusqu'à 2010), puis comme cohorte locale (2010-2013).
- EXCLUSION de l'étude actuelle :
 - Donnée manquante au début de l'étude (TnT-hs ou échographie cardiaque)
 - Données manquantes à 1 an de suivi (TnT-hs + échographie pour une raison autre qu'une perte au suivi)
 - Patients ayant subi un infarctus du myocarde dans les 2 mois avant la randomisation



MÉTHODE

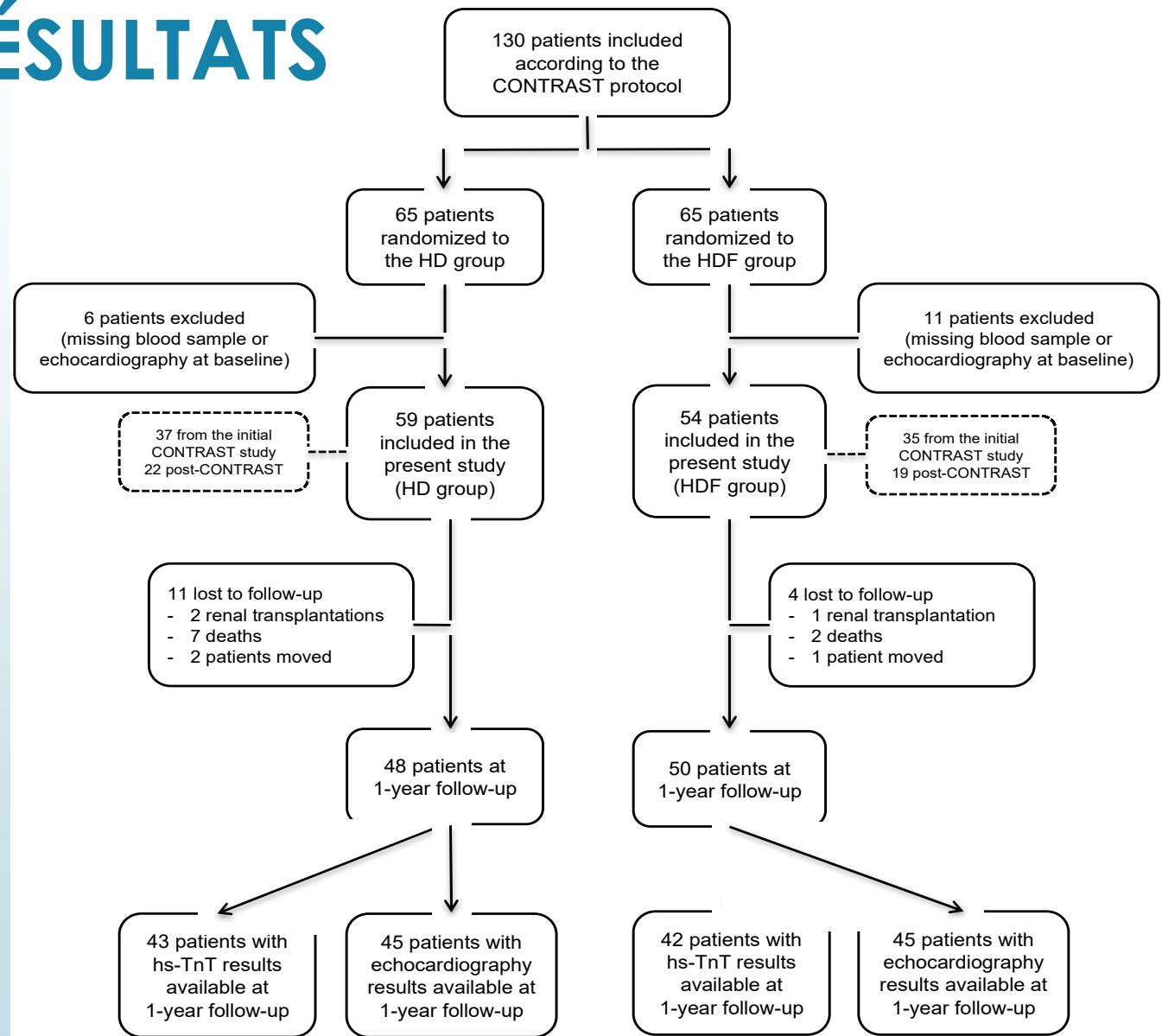
- Les TnT-hs étaient obtenues en pré-session et analysées au début de l'étude et au suivi à 1 an.
 - STAT assay (Roche Diagnostics); appareil Cobas e411
- Les échographies cardiaques étaient obtenues avant la randomisation et au suivi à 1 an
 - Toutes les échographies < 24 heures après dialyse
- Les comparaisons de l'évolution des valeurs de TnT-hs, de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) et de la masse indexée entre les groupes ont été faites avec les tests non-paramétriques appropriés.



MÉTHODE

- SYSTÈMES DE DIALYSE :
 - HDF : 4008 ONLINE (Fresenius Medical Care),
Optiflux 200NR (2,0 m²)
 - En post-dilution
 - Volume de convection ciblé : 6 L/h (100 cc/min) ou
le meilleur volume de convection atteint selon
l'accès vasculaire
 - HD : Optiflux 18NR (low-flux)
avec système de dialyse Integra (Gambro)

RÉSULTATS



RÉSULTATS

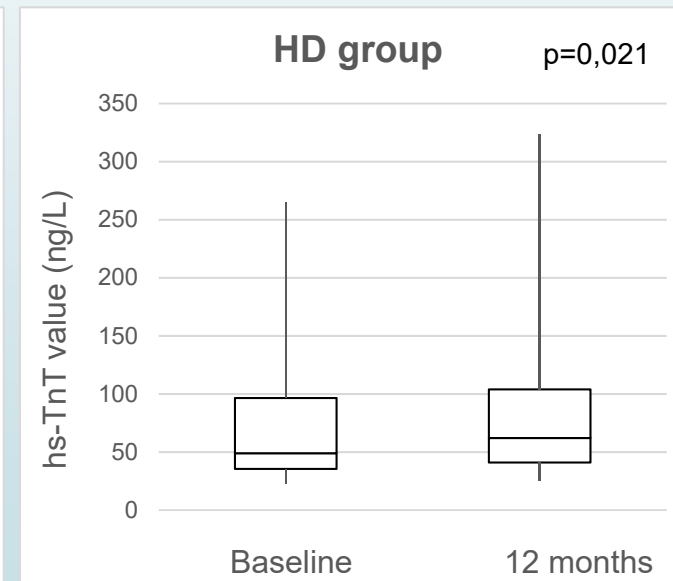
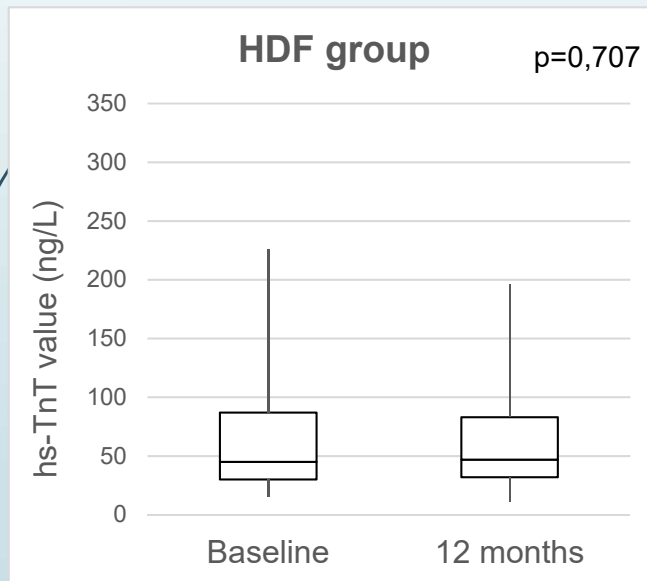
Variables	HDF (n=54)	HD (n=59)	P-value
Âge (ans)	65 ± 15	66 ± 11	0.587
Hommes	32 (59%)	40 (68%)	0.434
Tabac actif	4 (7%)	8 (14%)	0.407
IMC (kg/m ²)	27 ± 6	28 ± 7	0.940
MCAS	26 (48%)	31 (53%)	0.390
Diabète	27 (50%)	34 (58%)	0.266
Hypertension	47 (87%)	47 (80%)	0.076
MVAS	23 (43%)	24 (41%)	0.060
ATCD FA	12 (22%)	13 (22%)	0.543
Médication			
ASA	31 (57%)	35 (59%)	0.494
Statines	26 (48%)	30 (51%)	0.461
IECA/ARA	23 (43%)	20 (34%)	0.399
Causes IRT			0.749
Diabète	21 (39%)	28 (47%)	
NAS	6 (10%)	3 (6%)	
GN/HSF	13 (24%)	9 (15%)	
Autre	14 (26%)	19 (32%)	

RÉSULTATS

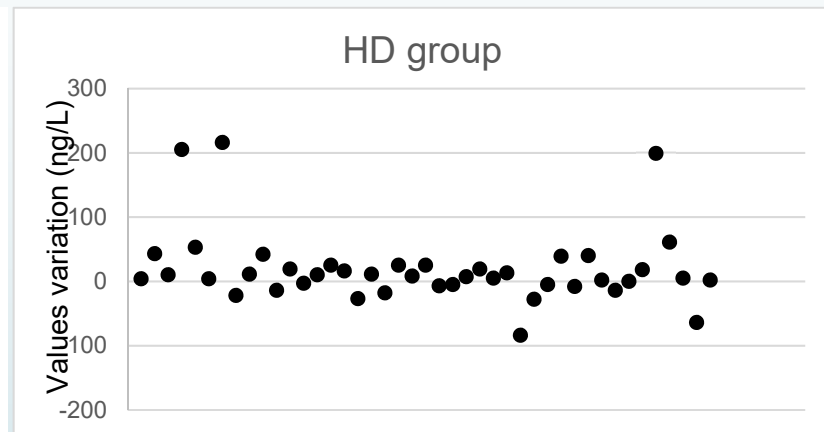
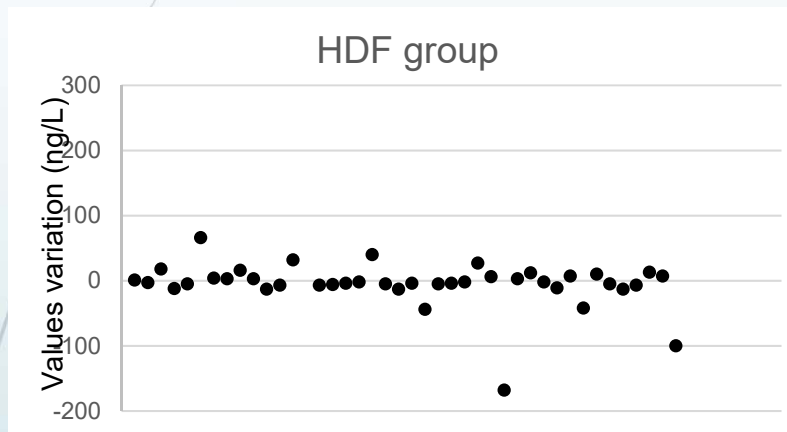
Variables	HD		HDF		p-value (baseline)
	Baseline	1 year	Baseline	1 year	
Dialysis data					
Dialysis vintage (months)	27 (12-53)		21 (7-66)		0.769
Vascular access					0.265
Catheter	22 (37%)		13 (24%)		
Native fistula	34 (58%)		36 (67%)		
PTFE graft	3 (5%)		5 (9%)		
Sessions per week	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	0.159
Time per session	4.0 (3.5-4.0)	4.0 (3.5-4.0)	4.0 (3.5-4.0)	4.0 (3.5-4.0)	0.737
Qb (ml/min)	360 (345-384)	379 (350-395)	393 (371-436)	420 (389-455)	<0.001
UF (L/session)	3.20 (1.96-3.70)	2.96 (2.50-3.58)	2.86 (1.57-3.68)	2.79 (2.37-3.12)	0.426
Convective volume (L)				28.6 (26.2-31.4)	
Kt/V	1.48 (1.37-1.62)	1.52 (1.36-1.68)	1.57 (1.38-1.90)	1.91 (1.66-2.22)	0.079
β2M reduction rate*(%)				69.2 (65.2-72.8)	

RÉSULTATS

Variables	HD			HDF		
	Baseline	1 year	p-value	Baseline	1 year	p-value
Albumin (g/L)	36 (34-38)	35 (33-38)	0.031	36 (34-38)	36 (33-39)	0.074
β 2M pre-session (mg/L)	34.2 (20.6-47.4)	37.5 (26.6-49.6)	0.030	29.9 (21.5-49.5)	27.2 (21.5-34.4)	0.001
Hs-TnT (ng/L)	60 (36-96)	62 (40-104)	0.021	49 (31-89)	49 (32-89)	0.707



RÉSULTATS



- La médiane de variation (delta) des valeurs de TnT-hs était **-3 ng/L** (EIQ -7-+8) en **HDF** vs. **+8 ng/L** (-5-+25) en **HD** ($p=0,042$).

RÉSULTATS

Variables	Univariate		Multivariate	
	β (95% CI)	p value	β (95% CI)	p value
Age	0.1 (-0.8–1.0)	0.786	...	
Gender (reference=male)	33.0 (4.9–62.1)	0.022	...	
CAD	43.4 (17.1–69.8)	0.002	31.0 (8.3–55.3)	0.009
Type of dialysis (reference=HD)	-28.9 (-56.2– -1.7)	0.038	-32.0 (-58.7– -5.3)	0.014
Diabetes	11.5 (-16.4–39.3)	0.416	...	
AAS	10.2 (-18.9–39.3)	0.488	...	
Statin	5.7 (-22.2–33.7)	0.684	...	
Baseline hs-TnT level	0.8 (0.6–1.0)	<0.001	0.7 (0.4–0.9)	<0.001
LVEF at 12 months	-2.2 (-3.7–0.7)	0.004	-0.3 (-1.6–1.0)	0.656
Kt/V at 12 months	-15.8 (-58.6–26.9)	0.464	...	

Analyses multivariées pour identifier les prédicteurs de valeurs de TnT-hs à 1 an et de la variation de TnT-hs

Prédicteurs indépendants de valeur de TnT-hs à 1 an :

- ATCD MCAS
- Valeur de TnT-hs au baseline
- Type de dialyse

Prédicteurs indépendants de variation de TnT-hs :

- ATCD MCAS
- Type de dialyse

RÉSULTATS

Variables	HD			HDF		
	Baseline	1 year	p-value	Baseline	1 year	p-value
LVEF (%)	60.0 (55.0-65.0)	65.0 (55.0-65.0)	0.312	60.0 (55.0-65.0)	65.0 (60.0-65.5)	0.040
LVMI (g/m ²)	110.0 (87.2-130.5)	104.0 (84.5-141.5)	0.421	104.3 (81.3-125.0)	99 (78.0-124.0)	0.295



DISCUSSION

- ▶ Valeur médiane de TnT-hs rapportée dans notre étude est semblable à études antérieures
 - ▶ Wolley et al. : 63 ng/L (37-108)
 - ▶ Fahim et al. : 34 ng/L (24-54) ((Patients en HD et DP))
- ▶ TnT-hs : poids moléculaire = 39,7 kDa
Albumine : poids moléculaire = environ 65 kDa
b2-microglobuline : poids moléculaire = 14 kDa
 - ▶ Hypothèse de clairance convective des TnT-hs en HDF.
 - ▶ Toutefois, un dosage des TnT-hs dans le dialysat serait nécessaire pour pouvoir le confirmer.
 - ▶ **Dans notre étude, les prélèvements étaient toujours faits AVANT la séance de dialyse.**



DISCUSSION

- ▶ Mécanismes pouvant expliquer le bénéfice cardiovasculaire de l'HDF :
 - ▶ ↓ **micro-inflammation + toxines**
 - ▶ Meilleure clairance de marqueurs inflammatoires/toxines
 - ▶ Qualité des solutions → production moindre
 - ▶ ↓ **stress cardiaque**
 - ▶ Meilleur contrôle volémique
 - ▶ Meilleure stabilité hémodynamique
 - ▶ ↓ **ischémie**



DISCUSSION

► FORCES

- Randomisation
- Biochimiste et cardiologue aveugles au traitement assigné au patient
- Grands volumes de convection atteints

► FAIBLESSES

- Petit groupe de patients
- Courte période d'observation



CONCLUSION

- ▶ HDF avec hauts volumes de convection associée à stabilité TnT-hs et pourrait être lié à augmentation FEVG au suivi à 1 an, alors que HD associée à augmentation significative TnT-hs.
- ▶ Études supplémentaires nécessaires pour déterminer si stabilité TnT-hs liée à meilleures issues cliniques chez patients sous HDF et si certains patients pourraient bénéficier plus que d'autres de l'HDF.
- ▶ *Par ailleurs, nous présenterons également les données d'une étude subséquente menée sur la même cohorte par rapport à l'évolution des NT-proBNP lors du congrès de l'ERA-EDTA en mai prochain.*



BIBLIOGRAPHIE

1. Foley RN. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *J Ren Care*. 2010;36(SUPPL. 1):4-8. doi:10.1111/j.1755-6686.2010.00171.x.
2. Cheung AK, Sarak MJ, Yan G, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2000;58(1):353-362. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00173.x.
3. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2003;63:S105-S110. <http://www.nature.com/ki/journal/v63/n85s/full/4493831a.html>.
4. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease: The hidden enemy. *Nephrology*. 2006;11(1):36-41. doi:10.1111/j.1440-1797.2006.00541.x.
5. den Hoedt CH, Bots ML, Grooteman MPC, et al. Online hemodiafiltration reduces systemic inflammation compared to low-flux hemodialysis. *Kidney Int*. 2014;86:423-432. doi:10.1038/ki.2014.9.
6. Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, et al. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: Effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCVID study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(7):2337-2343. doi:10.1093/ndt/gfm951.
7. Grooteman MPC, van den Dorpel MA, Bots ML, et al. Effect of Online Hemodiafiltration on All-Cause Mortality and Cardiovascular Outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(6):1087-1096. doi:10.1681/ASN.2011121140.
8. Ok E, Asci G, Toz H, et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: Results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(1):192-202. doi:10.1093/ndt/gfs407.
9. Maduell F, Moreso F, Pons M, et al. High-Efficiency Postdilution Online Hemodiafiltration Reduces All-Cause Mortality in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:487-497. doi:10.1681/ASN.2012080875.
10. Mostovaya IM, Blankestijn PJ, Bots ML, et al. Clinical evidence on hemodiafiltration: A systematic review and a meta-analysis. *Semin Dial*. 2014;27(2):119-127. doi:10.1111/sdi.12200.
11. Peters SAE, Bots ML, Canaud B, et al. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: A pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(6):978-984. doi:10.1093/ndt/gfv349.
12. Mallamaci F, Zoccali C, Parlongo S, et al. Troponin is related to left ventricular mass and predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(1):68-75. doi:10.1053/ajkd.2002.33914.



BIBLIOGRAPHIE

13. DeFilippi C, Wasserman S, Rosanio S, et al. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *J Am Med Assoc.* 2003;290(3):353-359. doi:10.1016/j.accreview.2003.09.048.
14. Iliou MC, Fumeron C, Benoit MO, et al. Factors associated with increased serum levels of cardiac troponins T and I in chronic haemodialysis patients: Chronic Haemodialysis And New Cardiac Markers Evaluation (CHANCE) study. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(7):1452-1458.
15. Ooi DS, Zimmerman D, Graham J, Wells GA. Cardiac troponin T predicts long-term outcomes in hemodialysis patients. *Clin Chem.* 2001;47(3):412-417.
16. Dubin RF, Li Y, He J, et al. Predictors of high sensitivity cardiac troponin T in chronic kidney disease patients: A cross-sectional study in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC). *BMC Nephrol.* 2013;14(229). <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84886931718&partnerID=40&md5=64928cdb0b7a5302379364e9278771c6>.
17. McGill D, Talaulikar G, Potter JM, Koerbin G, Hickman PE. Over time, high-sensitivity TnT replaces NT-proBNP as the most powerful predictor of death in patients with dialysis-dependent chronic renal failure. *Clin Chim Acta.* 2010;411(13-14):936-939. doi:10.1016/j.cca.2010.03.004.
18. Pianta TJ, Horvath AR, Ellis VM, et al. Cardiac high-sensitivity troponin T measurement: A layer of complexity in managing haemodialysis patients. *Nephrology.* 2012;17(7):636-641. doi:10.1111/j.1440-1797.2012.01625.x.
19. Wolley M, Stewart R, Curry E, Davidson J, White H, Pilmore H. Variation in and prognostic importance of troponin T measured using a high-sensitivity assay in clinically stable haemodialysis patients. *Clin Kidney J.* 2013;6(4):402-409. doi:10.1093/ckj/sfs122.
20. Laveborn E, Lindmark K, Skagerlind M, Stegmayr B. NT-proBNP and troponin T levels differ after haemodialysis with a low versus high flux membrane. *Int J Artif Organs.* 2015;38(2):69-75. doi:10.5301/ijao.5000387.
21. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: Prognostic value of left ventricular hypertrophy progression. *Kidney Int.* 2004;65(4):1492-1498. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00530.x.
22. Derthoo D, Belmans A, Claes K, et al. Survival and heart failure therapy in chronic dialysis patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: an observational retrospective study. *Acta Cardiol.* 2013;68(1):51-57.
23. Mostovaya IM, Bots ML, van den Dorpel M a., et al. A randomized trial of hemodiafiltration and change in cardiovascular parameters. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(3):520-526. doi:10.2215/CJN.07140713.
24. Rodriguez Castellanos F, Meave A, Paniagua Sierra R. Effects of high-efficiency postdilution online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis on serum phosphorus and cardiac structure and function in patients with end-stage renal disease. *Int Urol Nephrol.* 2013;45:1373-1378. doi:10.1007/s11255-012-0324-8.



BIBLIOGRAPHIE

25. Penne EL, Blankestijn PJ, Bots ML, et al. Effect of increased convective clearance by on-line hemodiafiltration on all cause and cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients – the Dutch CONvective TRANsport Study (CONTRAST): rationale and design of a randomised controlled trial [ISRC. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2005;6(1):8. doi:10.1186/1468-6708-6-8.
26. Bergström J, Wehle B. No change in corrected beta 2-microglobulin concentration after cuprophane haemodialysis. *Lancet*. 1987;(8533):628-629.
27. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;16(3):233-271. doi:10.1093/ehjci/jev014.
28. Mosteller R. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*. 1987;317(17):1098.
29. Assa S, Gansevoort RT, Westerhuis R. Determinants and prognostic significance of an intra-dialysis rise of cardiac troponin I measured by sensitive assay in hemodialysis patients. *Clin Res Cardiol*. 2013;102:439-445. doi:10.1007/s00392-013-0551-8.
30. Cardinaels EPM, Cornelis T, van der Sande FM, et al. Acute effects of conventional and extended hemodialysis and hemodiafiltration on high-sensitivity cardiac troponins. *Clin Chem Lab Med*. 2015;(May). doi:10.1515/cclm-2015-0201.
31. Nubé MJ, Peters SAE, Blankestijn PJ, et al. Mortality reduction by post-dilution online-haemodiafiltration : a cause-specific analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:548-555. doi:10.1093/ndt/gfw381.
32. Wu AHB. Cardiac troponin: Friend of the cardiac physician, foe to the cardiac patient? *Circulation*. 2006;114(16):1673-1675. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652123.
33. Cheung AK, Rocco M V, Yan G, et al. Serum beta-2 Microglobulin Levels Predict Mortality in Dialysis Patients: Results of the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(2):546-555. doi:10.1681/ASN.2005020132.
34. Okuno S, Ishimura E, Kohno K, et al. Serum β 2-microglobulin level is a significant predictor of mortality in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:571-577. doi:10.1093/ndt/gfn521.
35. Susantitaphong P, Siribamrungwong M, Jaber BL. Convective therapies versus low- flux hemodialysis for chronic kidney failure : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:2859-2874. doi:10.1093/ndt/gft396.