

SANS ACÉTATE POUR TOUS

Congrès des Techniciens de Dialyse, Nantes 2016

Lucile Mercadal

**Néphrologie Pitié-Salpêtrière, Paris, INSERM CESP,
équipe 5 épidémiologie rénale et cardiovasculaire**

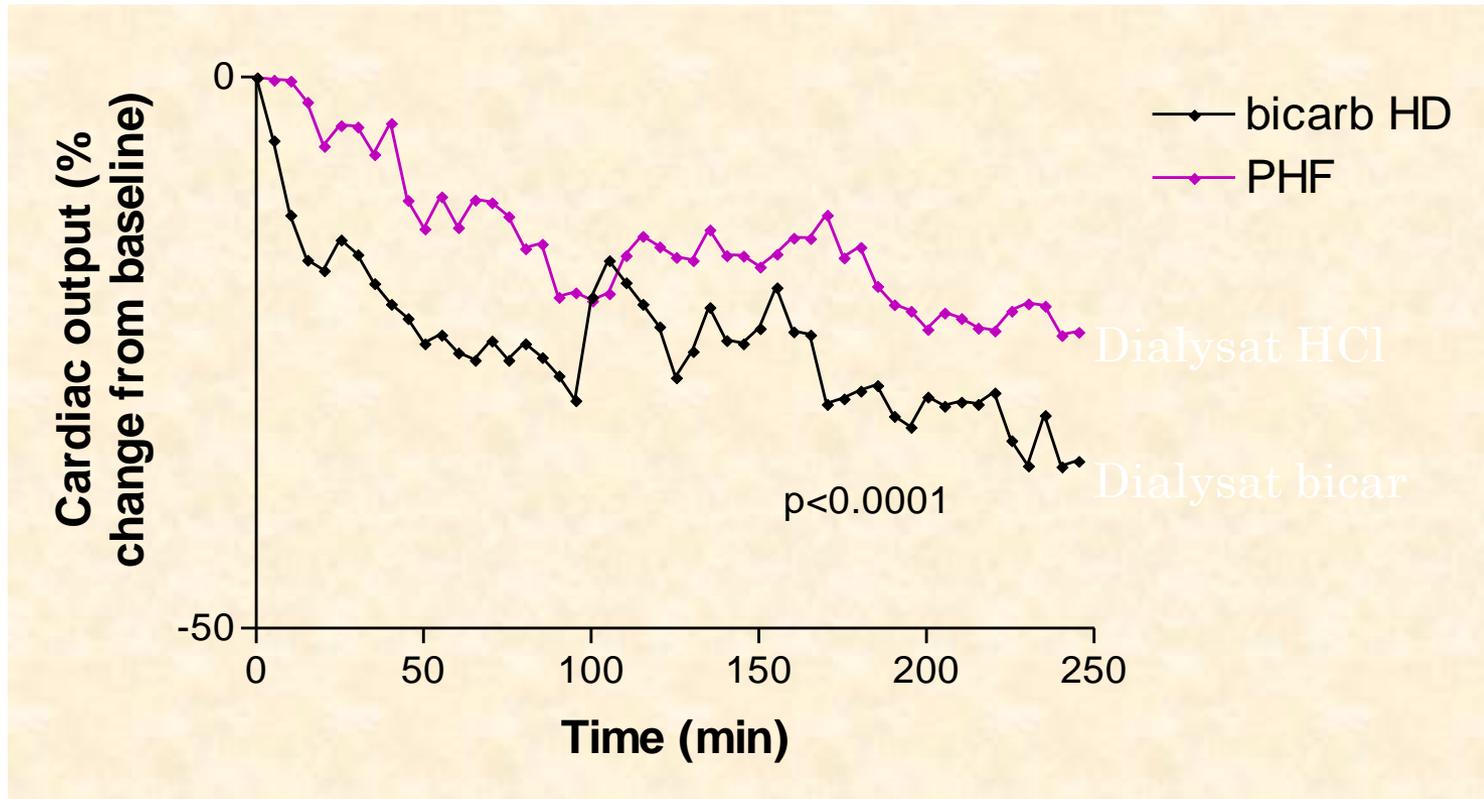
■ Bénéfice potentiel de l'utilisation d'un dialysat sans acétate

- Effet suggéré initialement par des études cliniques montrant la meilleure tolérance hémodynamique de la biofiltration sans acétate (Verzetti G, Nephrol Dial Transplant 1998)
- Démonstré sur des études hémodynamiques ayant comparé dialyse bicarbonate vs
 - ✓ dialyse HCl (Selby NM, ASAIO J 2006)
 - ✓ BSA (Ridel C, EDTA congress 2002)
 - ✓ dialyse citrate (Gabutti L, BMC nephrol 2009)



POUR QUELS BÉNÉFICES: HÉMODYNAMIQUE ?

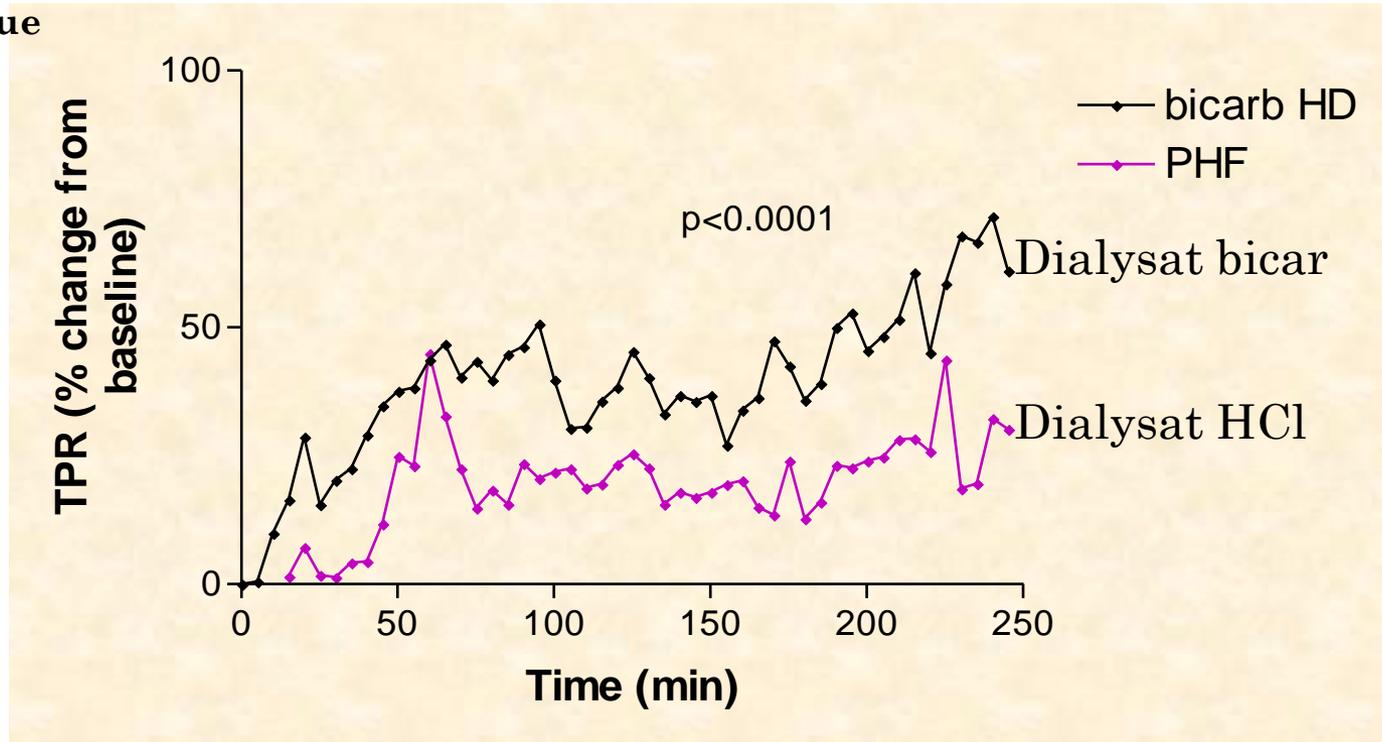
HDF dialysat HCl versus HD bicarbonate



-Débit cardiaque par digital Finometer
-12 patients en cross-over HD Bicar vs PHF

POUR QUELS BÉNÉFICES: HÉMODYNAMIQUE ?

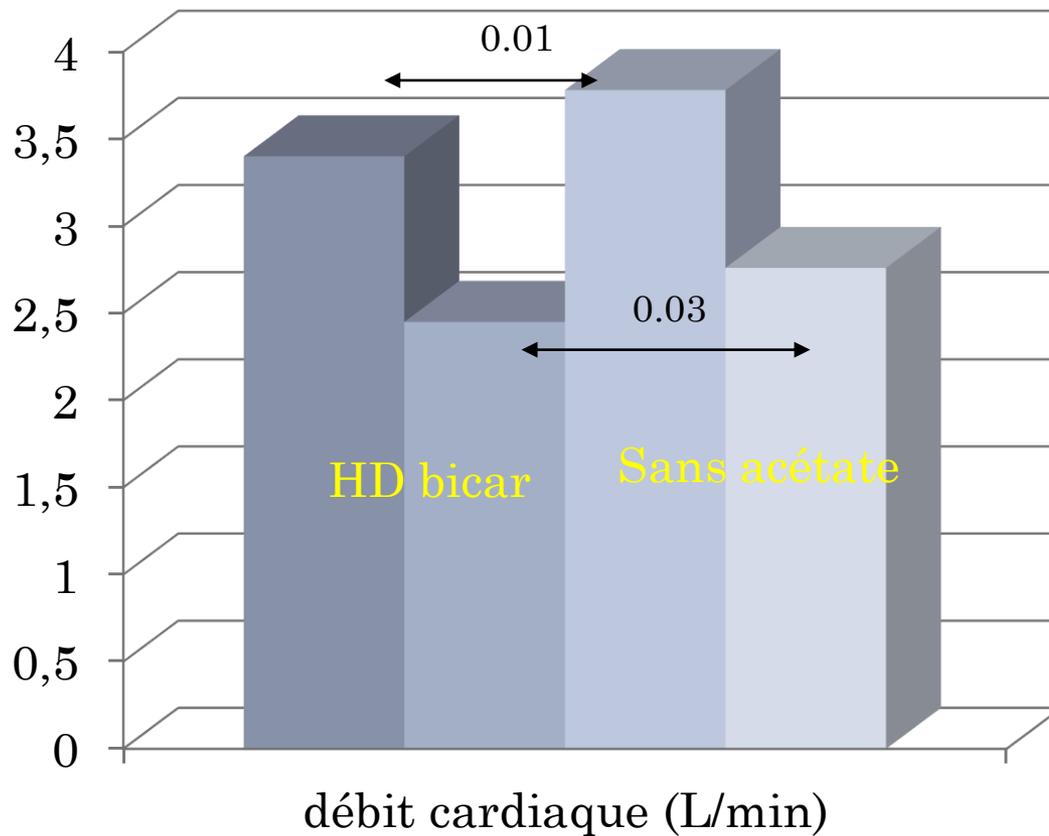
Résistance vasculaire
périphérique



- Pression artérielle et épisodes hypotensifs similaires dans les 2 bras
- Étude complémentaire chez 54 patients, dosage troponine T plus élevée en dialyse bicarbonate
- Résultat identique en HD sur troponine (Bolasco NDT 2010)

POUR QUELS BÉNÉFICES: HÉMODYNAMIQUE ?

Mesure débit cardiaque



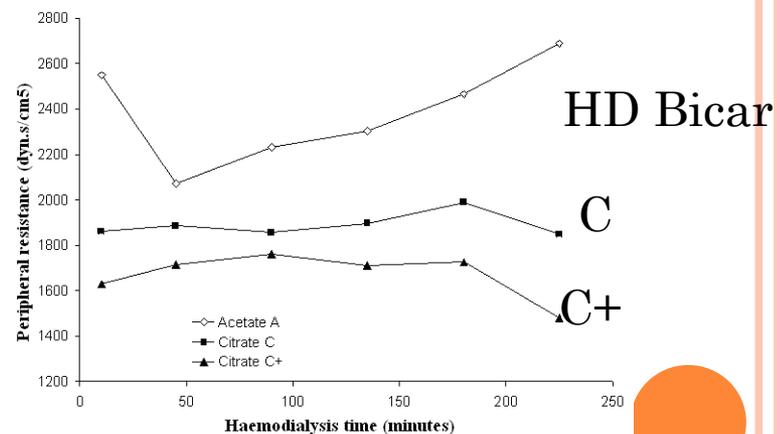
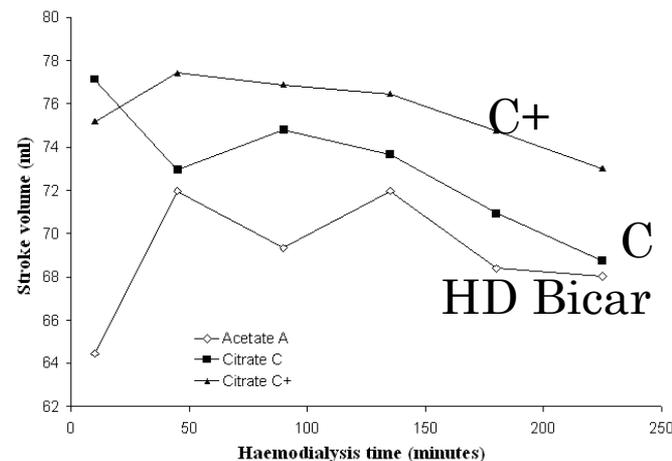
Mesure de débit cardiaque Transonic®, première heure et fin de dialyse
12 patients, 24 séances HD Bicar vs HD sans acétate, cross-over, ordre randomisé

POUR QUELS BÉNÉFICES: HÉMODYNAMIQUE ?

○ Dialyse citrate vs bicar

- 25 patients, 375 séances
- Cross-over, ordre randomisé
- Bicar : acétate 3 mmol/L
- Étude hémodynamique par Finometer®
- Calcium dans dialysat citrate (C) identique au dialysat bicar
- ou 0.25 mmol/l plus élevé (C+)
- Bilan calcique identique avec + 0.25 mmol/L en fin de dialyse citrate

Volume d'éjection



POUR QUELS BÉNÉFICES: HÉMODYNAMIQUE ?

	AFB	BHD	P
Na ⁺ pre (mEq/l)	139 ± 3	139 ± 4	n.s.
Na ⁺ post (mEq/l)	141 ± 2	140 ± 3	n.s.
Na ⁺ mass balance (mEq)	382 ± 130	390 ± 138	n.s.
Mean arterial pressure (mmHg)	103 ± 12	106 ± 14	n.s.
Dry body-weight (kg)	66 ± 12	67 ± 15	n.s.

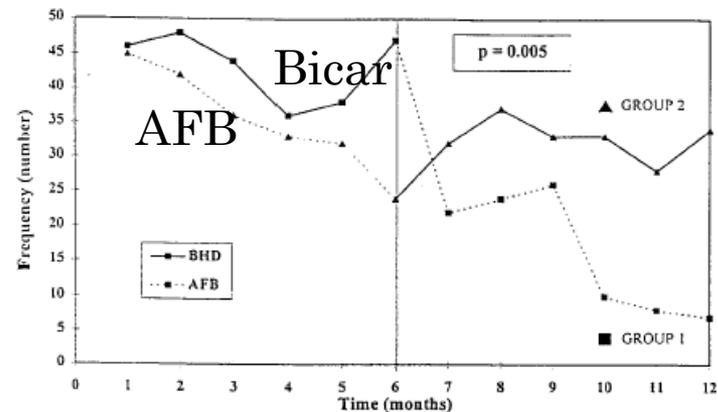
41 patients diabétiques

Étude en cross-over

6 mois AFB, 6 mois dialyse bicarbonate

Ordre tiré au sort

Fréquence des épisodes hypotensifs

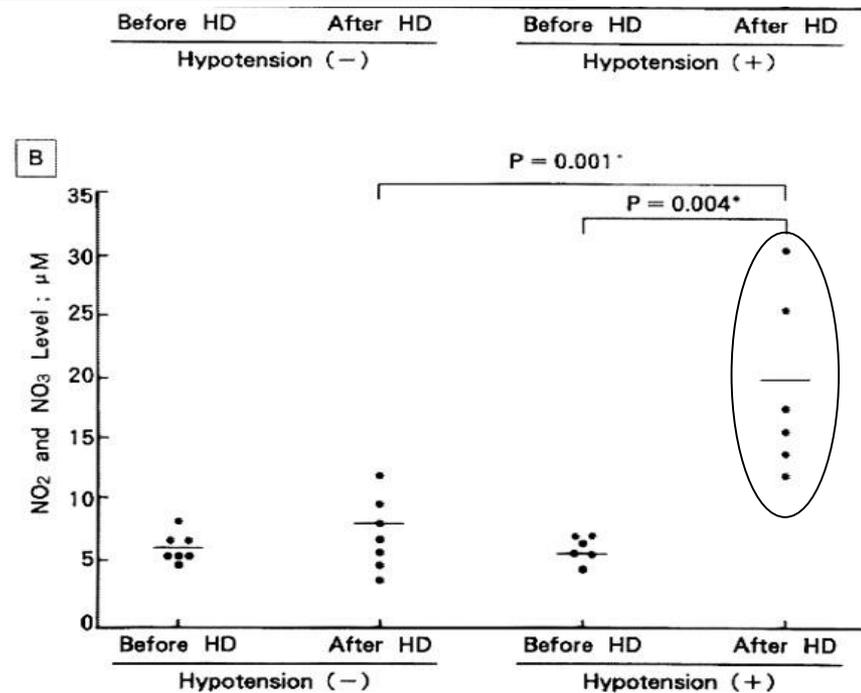


POUR QUELS BÉNÉFICES: RÔLE DU NO

Plasma nitrite NO_2 + nitrate NO_3

○ Comparaison taux de NO:

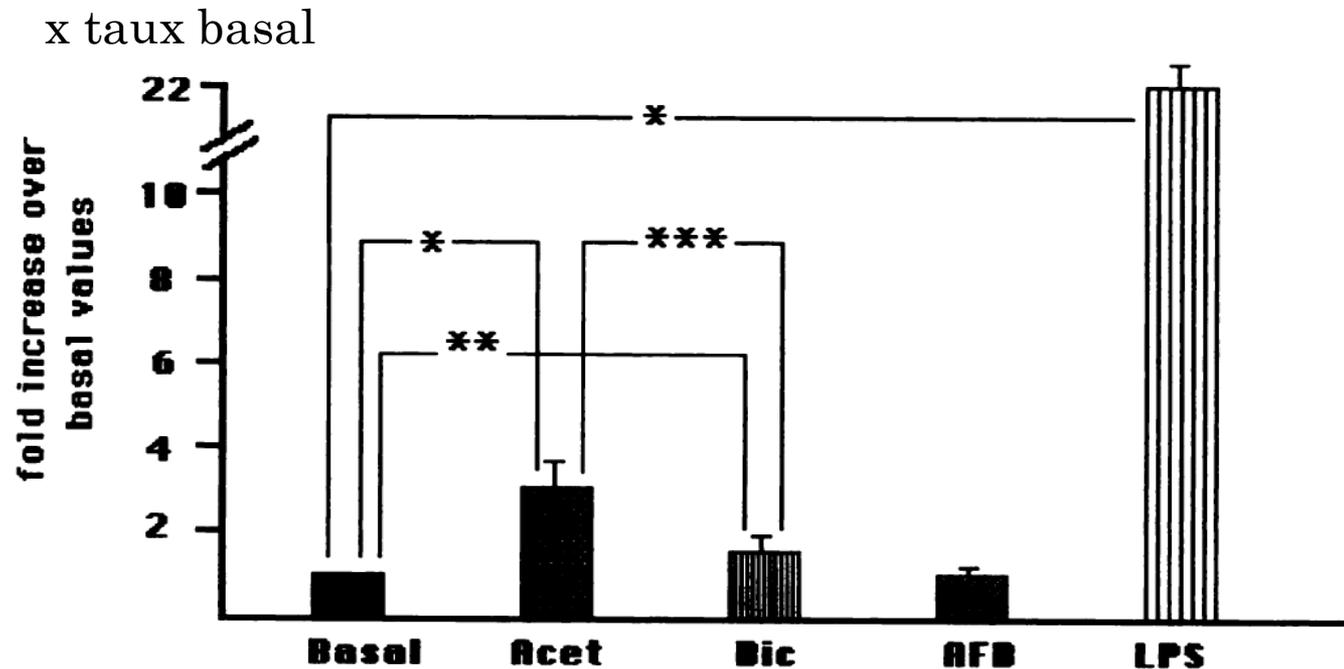
- 6 patients avec hypotension artérielle per-dialytique : diminution PAM > 20 mmHg
- Versus 7 patients sans hypotension



Yokokawa K et al. Ann Intern Med 1995;123:35-37

Annals of Internal Medicine

POUR QUELS BÉNÉFICES: RÔLE DU NO



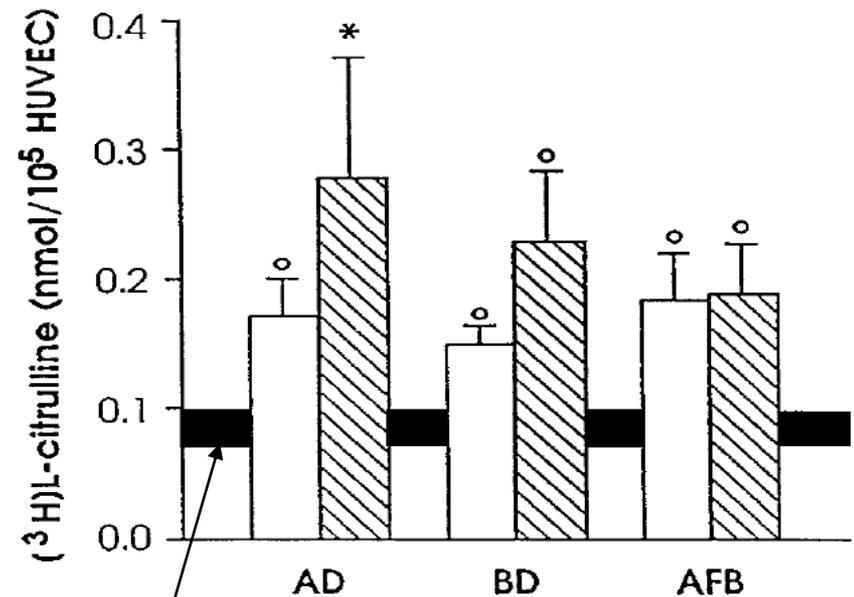
Étude in vitro : activité de la NO synthétase de cellules endothéliales incubées en présence de différents dialysat



POUR QUELS BÉNÉFICES: RÔLE DU NO

- 5 patients, cross-over
- Ordre randomisé dialyse acétate, bicarbonate, AFB
- Evaluer la synthèse de NO
 - mesure de la conversion de [³H]L-arginine en [³H]L-citrulline par des cellules endothéliales de veines de cordons humains exposées au sérum des patients
 - prélevés avant et après dialyse
- Étude complémentaire sur 13 patients en HD Bicar
 - 7/13 ont un effet de stimulation de la synthèse de NO après dialyse

Synthèse de NO



Contrôles sains

° p < 0,05 vs contrôles sains

* p < 0.05 vs pré HD

Contexte

Données

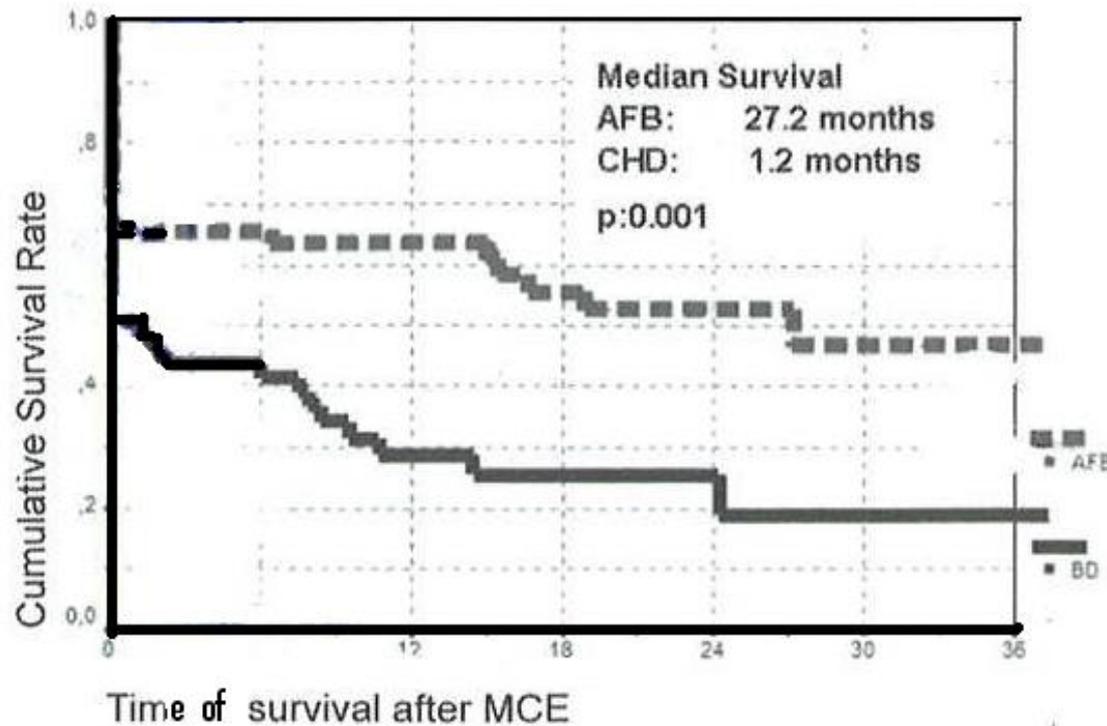
Méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion

Étude randomisée, multicentrique, européenne,
Biofiltration sans acétate vs bicarbonate, pas d'avantage de survie sur l'ensemble de l'étude

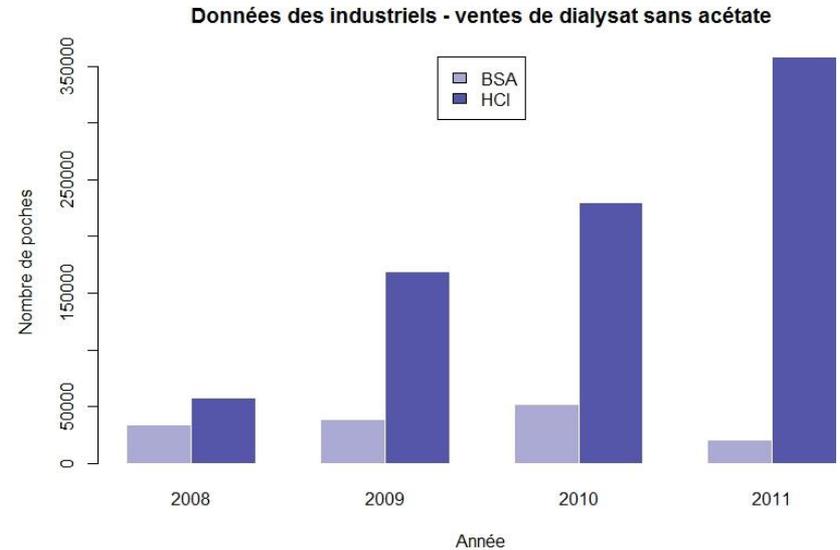


MCE : major cardiac event



■ Description de l'étude

- Recueil de l'information sur la consommation de dialysat sans acétate par centre
 - ✓ Données des industriels (Bellco, Fresenius, Hemotech, Hospal, Baxter)
 - ✓ Enquête auprès des néphrologues et des pharmaciens
 - ✓ Données par centre de dialyse et par année



Contexte

Données

Méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion

■ A l'échelle des unités

- Variable exposition au dialysat
 - ✓ unités utilisatrices de dialysat **HCl à 100%**,
 - ✓ unités **mixtes** utilisatrices de dialysat standard (*i.e.* avec acétate) et de dialysat sans acétate (HCl et/ou BSA),
 - ✓ unités **100% standards**, utilisatrices de dialysat avec acétate uniquement
- Date de passage en utilisation sans acétate connue ou imputée (1^{er} janvier ou 30 juin de l'année en cours)

■ A l'échelle du patient

- Attribution au patient du statut d'exposition au dialysat de l'unité
 - ✓ Prise en compte des changements d'unité des patients et de dialysat au sein de celle-ci

Contexte

Données

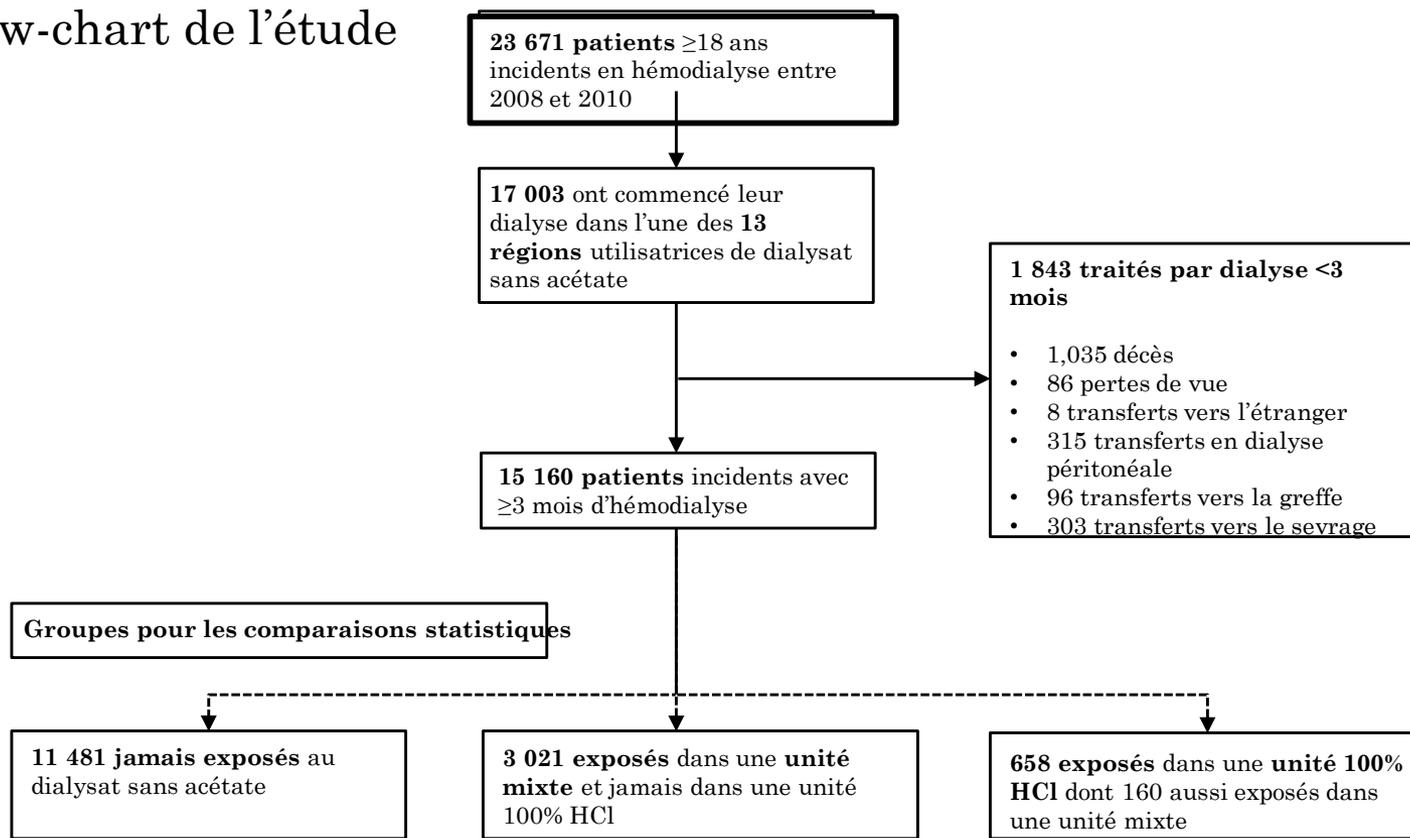
Méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion

Flow-chart de l'étude



Contexte

Données

Méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion

■ Analyse statistique

- Etude de la survie des patients par modèle de Cox multivarié avec l'âge en échelle de temps et stratifié sur la modalité de traitement (centre lourd, unité de dialyse médicalisée, autodialyse)

Variables dépendantes du temps

Statut d'exposition au dialysat sans acétate :

- non exposé,
- exposé dans une unité mixte,
- exposé dans une unité 100% HCl

Modalité de traitement, statut juridique

Variables fixes, à l'inclusion

Sexe, co-morbidités, région du 1^{er} traitement

Hémodiafiltration :

- oui,
- non dans une unité avec HDF,
- non dans une unité sans HDF

- Estimation robuste de la variance (estimateur « sandwich ») afin de prendre en compte l'hétérogénéité inter-unité.

Contexte

Données

Méthodes

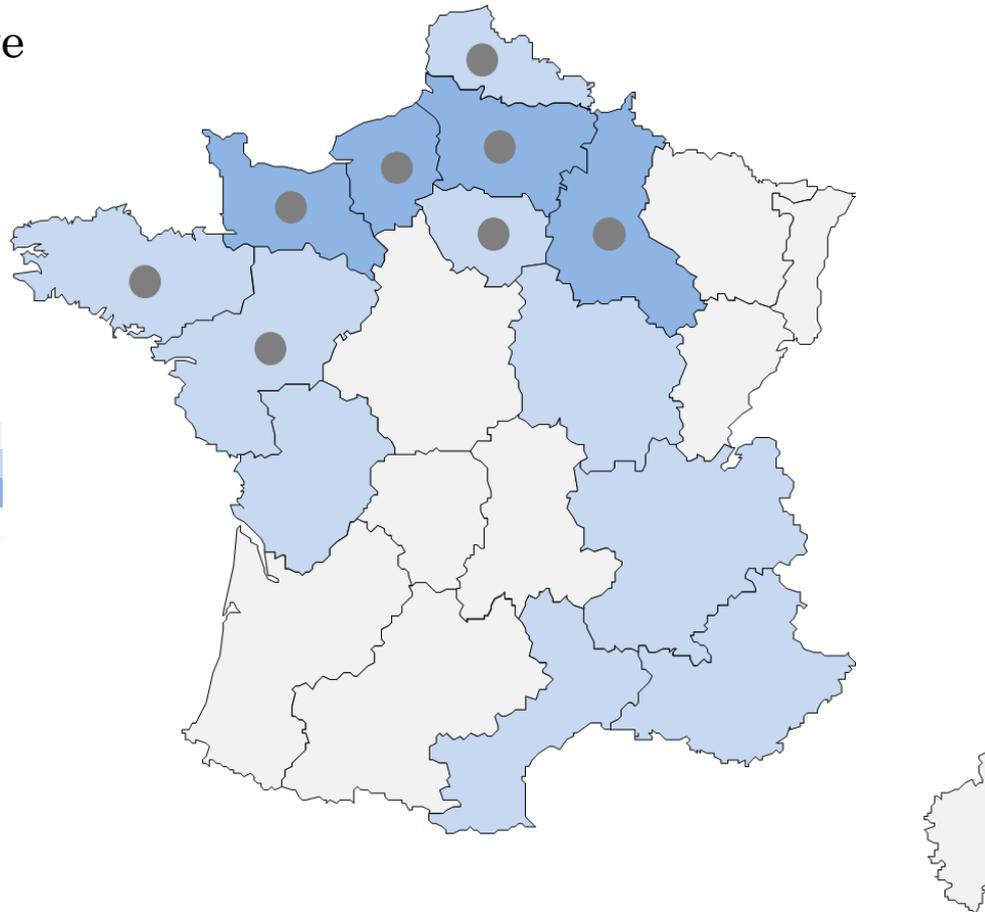
Résultats

Discussion

Conclusion

Analyse descriptive

- 0% d'unités dialysat sans acétate
- < 50% d'unités dialysat sans acétate
- ≥ 50% d'unités dialysat sans acétate
- Unités 100% HCl



Contexte

Données

Méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion

■ Analyse descriptive

- Age médian (IQR) : 70,5 ans (58,1 – 78,8)
- Suivi médian de la population : 1,8 ans
- Durée d'exposition médiane au sans acétate par groupe (IQR),
 - ✓ dans une unité 100% HCl : 1 an (0,5 - 1,7)
 - ✓ dans une unité mixte : 1 an (0,4 - 1,6)



I Analyse descriptive

- En comparaison avec les patients jamais exposés (n=11 481), les patients exposés au sans acétate (dans une unité mixte, n=3 021 ou 100% HCl, n=658) sont significativement :
 - plus âgés (resp. 70,0 ans en médiane, 72,4 ans et 70,9 ans),
 - plus à risque de maladies cardio-vasculaires (resp. 46,5% avec au moins une co-morbidité cardiaque , 51,1% et 51,8%),
 - plus enclin à avoir un DFG plus faible (resp. 8,6 ml/min/1,73 m², 8,4 et 8,1),
 - plus concernés par une prise en charge en urgence et une première séance d'hémodialyse réalisée sur cathéter ,
 - moins concernés par la transplantation rénale (resp. 12,2%, 9,6% et 8,7%)
- En revanche, l'exposition au dialysat sans acétate est non liée au diabète



Contexte

Données

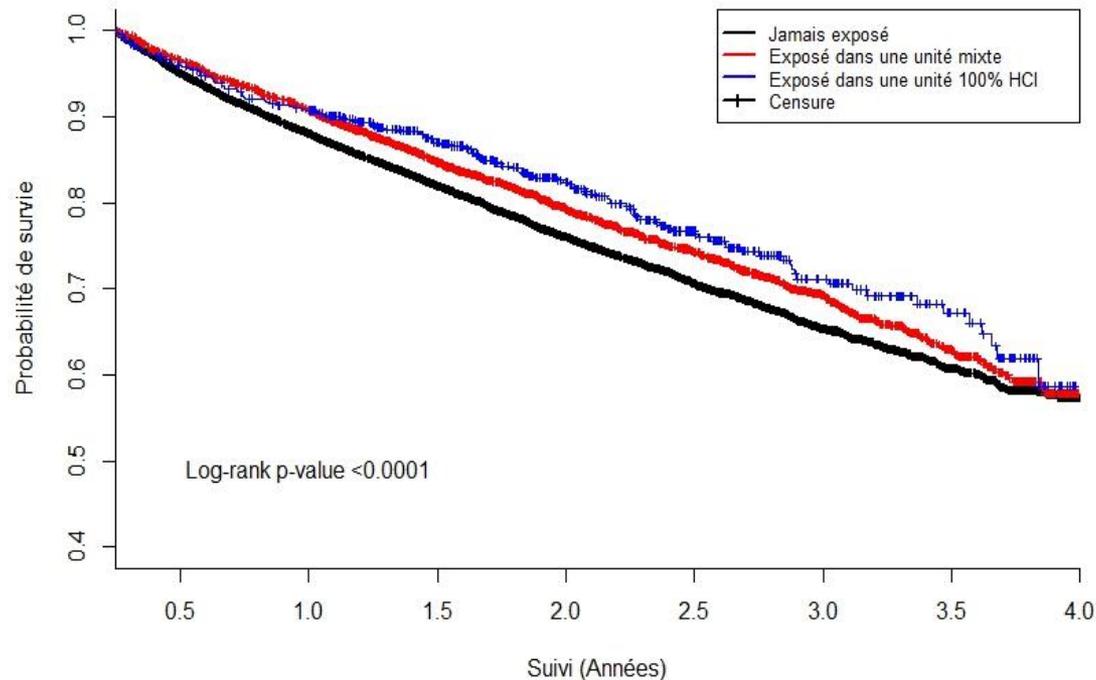
Méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion

■ Courbes de survie par groupe d'exposition définis sur l'ensemble du suivi – Kaplan-Meier



Contexte

Données

Méthodes

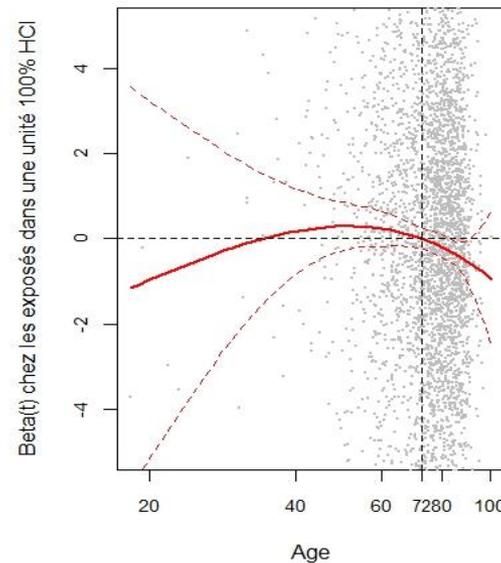
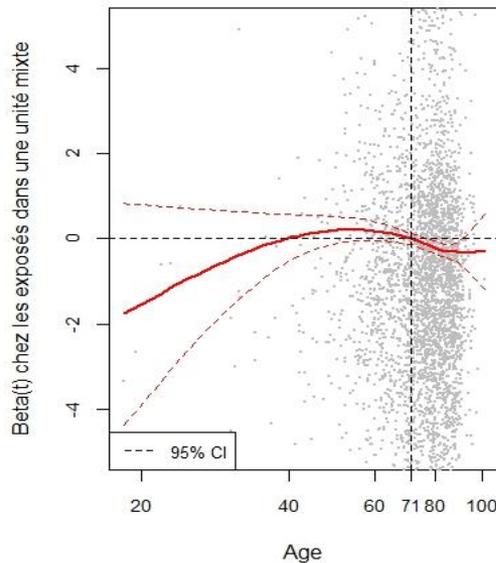
Résultats

Discussion

Conclusion

■ Etude du risque de mortalité

- Prise en compte de l'interaction avec l'âge à l'entrée en dialyse



p-values du test des résidus de Schoenfeld : 0,01 et 0,04

Modélisation du risque de mortalité scindée chez les **moins de 70 ans** et chez les **70 ans et plus**

■ Etude du risque de mortalité toutes causes

- Résultats du modèle de Cox multivarié¹ – avec une estimation robuste de la variance

	Model fully adjusted	
	HR (95% CI)	HR (95% CI)
	<70 years	≥70 years
Mortality at 1 year		
Exposure to AFD (ref. unexposed to AFD)		
Exposed in a mixed unit	1.25 (0.96-1.64)	0.78 (0.66-0.91)
Exposed in a 100% HCl unit	1.46 (0.88-2.42)	0.76 (0.54-1.08)
Mortality at 4 years		
Exposure to AFD (ref. unexposed to AFD)		
Exposed in a mixed unit	1.03 (0.85-1.24)	0.83 (0.74-0.94)
Exposed in a 100% HCl unit	1.24 (0.88-1.77)	0.79 (0.67-0.94)

¹Ajustements sur : le sexe, la région du premier traitement, le diabète, les co-morbidités cardiovasculaires : antécédent d'infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, AVC/AIT, coronaropathie, insuffisance respiratoire, la prise en charge initiale sur cathéter, le cancer, la cirrhose, la mobilité, l'albuminémie en classes (réf. : 35 g/l), le DFG estimé en classes (réf. : <15 ml/min/1,73 m²), le statut juridique et stratification sur la modalité de traitement.

■ Etude du risque de mortalité toutes causes

- Absence d'interaction entre dialyse sans acétate et HDF

	HR (95% CI) < 70 years	HR (95% CI) ≥70 years
Exposure to AFD		
Unexposed to acetate-free dialysis (ref.)	1	1
Exposed in the mixed units	1.03 (0.85-1.24)	0.83 (0.74-0.94)
Exposed in the 100% HCl units	1.24 (0.88-1.77)	0.79 (0.67-0.94)
Hemodiafiltration (HDF)		
Center without HDF	1	1
Patient not in HDF but in an HDF center	1.02 (0.88-1.18)	1 (0.91-1.11)
Patient dialyzed in HDF	0.74 (0.59-0.93)	0.85 (0.75-0.98)

¹Ajustements sur : le sexe, la région du premier traitement, le diabète, les co-morbidités cardiovasculaires : antécédent d'infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, AVC/AIT, coronaropathie, insuffisance respiratoire, la prise en charge initiale sur cathéter, le cancer, la cirrhose, la mobilité, l'albuminémie en classes (réf. : 35 g/l), le DFG estimé en classes (réf. : <15 ml/min/1,73 m²), le statut juridique et stratification sur la modalité de traitement.



SANS ACÉTATE POUR TOUS?

○ Avantages pour tous

- ✓ Hémodynamique sur la réduction du débit cardiaque en séance (Ridel C, EDTA congress 2002; Selby NM, ASAIO J 2006; Gabutti L, BMC nephrol 2009)
- ✓ Patients présentant des chutes tensionnelles en dialyse quel que soit l'âge (Verzetti NDT 1998, Poli A Blood Purif 2012)
- ✓ À démontrer
 - Syndrome de fatigue post dialyse
 - Biocompatibilité?
- ✓ Avantage propre au dialysat citrate
 - Non inclus dans l'étude sur le registre car non utilisé à cette période
 - Avantage sur efficacité, biocompatibilité et anticoagulation en séance

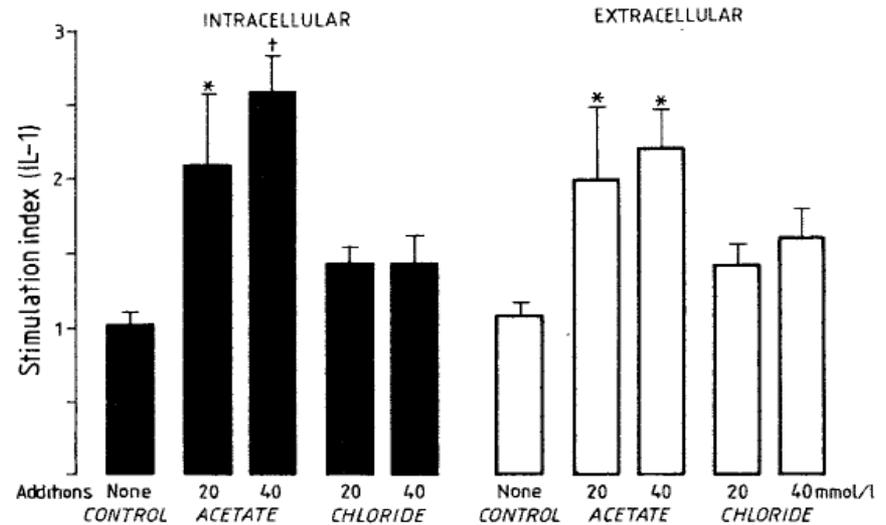


POUR QUELS BÉNÉFICES: BIOCOMPATIBILITÉ

Synthèse IL-1

○ Étude in vitro:

- Incubation de monocytes de 14 donneurs sains avec solution d'acétate à 20 et 40 mmol/L
- Stimulation de la sécrétion d'IL1
- Mais pas d'effet de 2 mmol/l d'acétate sur thymocytes murins



Intracellular and extracellular IL-1 levels after incubation of healthy human blood mononuclear cells from fourteen donors with sodium acetate or sodium chloride.

* $p < 0.05$ and † $p < 0.01$ compared with control.

POUR QUELS BÉNÉFICES: BIOCOMPATIBILITÉ

- 5 patients cross-over,
 - 3 séances, prélèvements lors de la 3^{ième} séance
 - HD bicar vs acétate vs BSA
- Pas d'effet sur la concentration d'IL-1 β en HD Bicar et BSA
- Étude complémentaire sur 13 patients en HD Bicar confirmera absence d'effet sur la concentration d'IL1 β

Sécrétion IL1

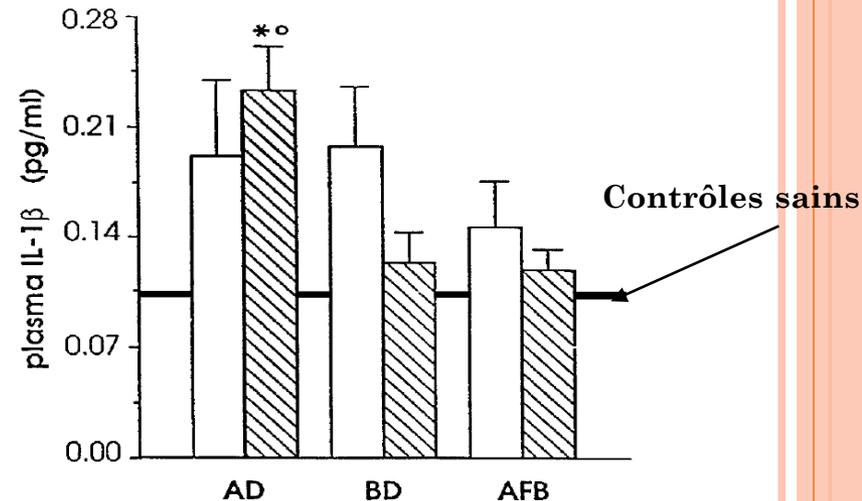
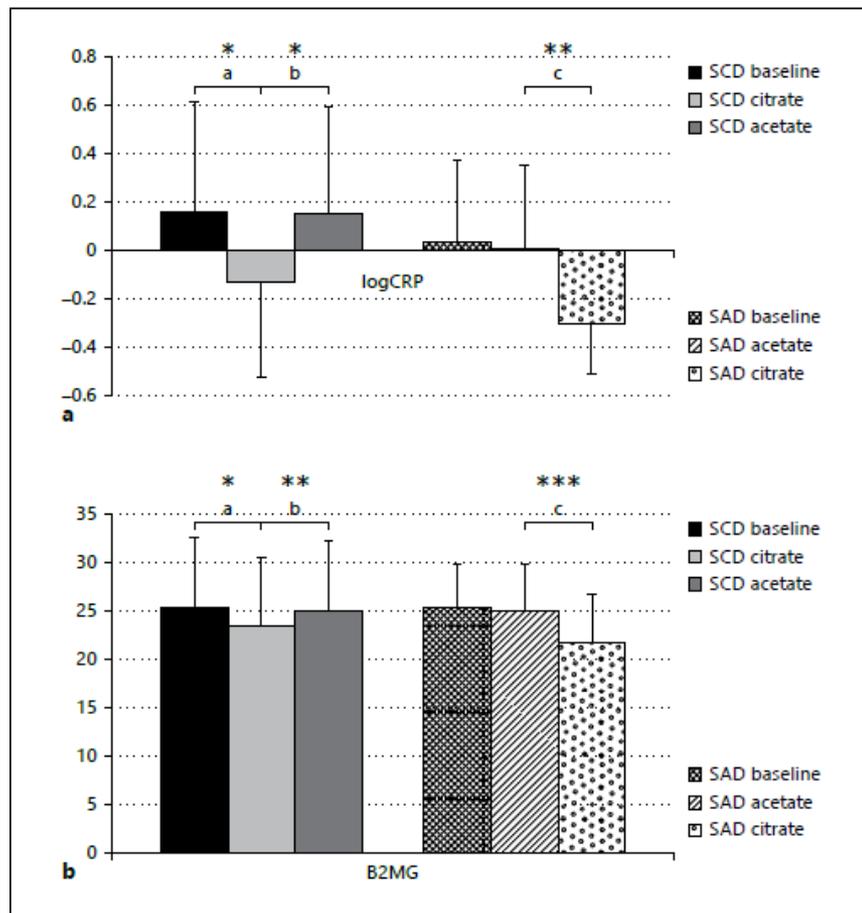


Fig 2. Plasma IL-1 β concentrations in five uremic patients before and after the third dialysis with BD, AD, and AFB. (□), Predialysis; (▨), postdialysis; (■), plasma IL-1 β concentration in healthy volunteers. Data are mean \pm SE. * $P < 0.01$ v post-BD and post AFB. ° $P < 0.05$ v healthy volunteers.

* $p < 0.01$ vs volontaires sains
° $p < 0.05$ versus post Bicar

POUR QUELS BÉNÉFICES: BIOCOMPATIBILITÉ

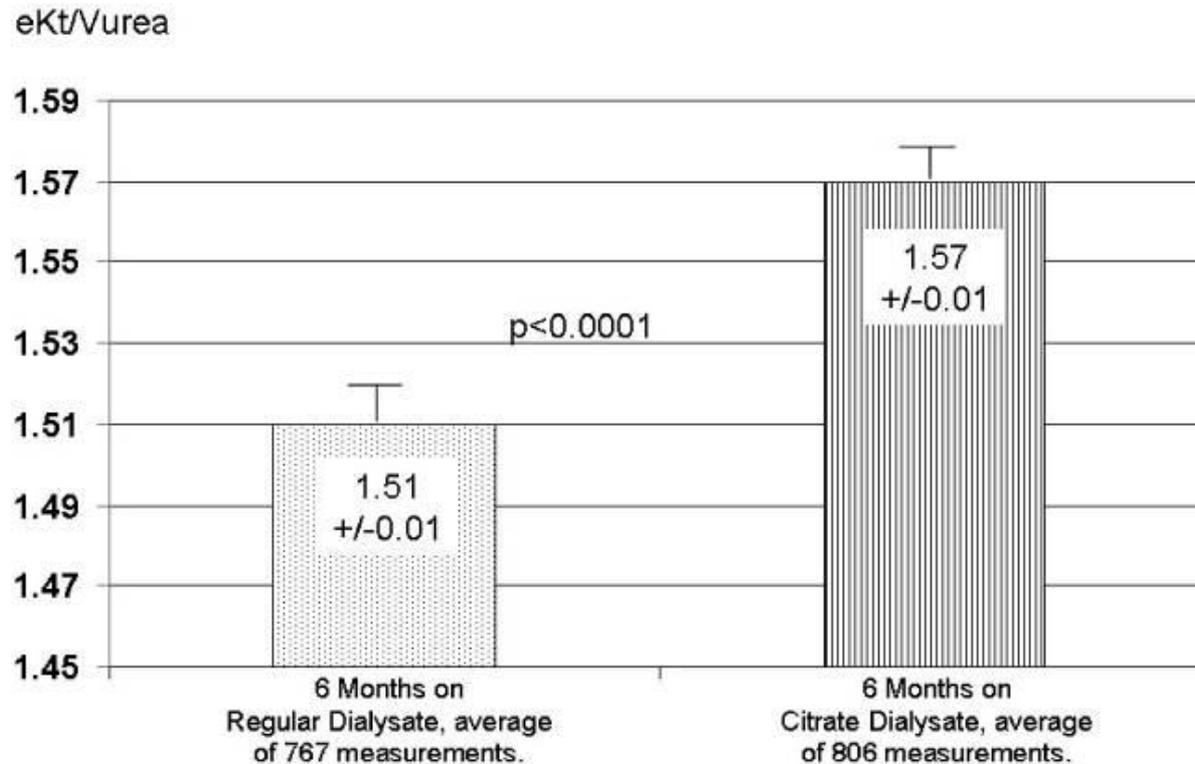
Étude en cross-over, ordre
randomisé
Dialyse bicar versus citrate
(selectbag citrate 1mmol/L de
citrate)
34 patients
24 semaines en deux périodes de
12 semaines
Effet biocompatibilité



Parameters	Baseline	CD	AD	p value
logCRP, mg/dl	0.098±0.41	-0.216±0.29	0.086±0.39	<0.001*
B2MG, ng/ml	25.3±6.03	22.51±6.20	25.02±6.05	<0.001*

* ANOVA.

POUR QUELS BÉNÉFICES: CITRATE



The predialysis β -2 microglobulin was measured at the end of regular bicarbonate dialysate use (October 2005) and end of CD use (May 2006) and showed a significant ($P < 0.0001$) decrease from 28.1 ± 10.0 to 25.9 ± 10.0 mg/L.

POUR QUELS BÉNÉFICES: CITRATE

- Anticoagulation de séance:
 - Anticoagulation de séance identique dans les 2 méthodes

		Acetate (A)	Citrate (C)	P(A vs.C)	P (pre-post)
Whole group					
TAT, ug/l	pre-dialysis	4.34 ± 1.90	4.52 ± 3.29	ns	A < 0.05
	post-dialysis	7.05 ± 6.14	7.76 ± 8.97	ns	C ns
FI+2, pmol/l	pre-dialysis	275 ± 200	252 ± 183	ns	A ns
	post-dialysis	277 ± 230	278 ± 281	ns	C ns
Patients with a more pronounced coagulation activation (doubling or more of the pre-dialysis TAT); n = 7; post-hoc analysis					
TAT, ug/l	pre-dialysis	5.22 ± 2.22	4.28 ± 1.19	ns	A < 0.01
	post-dialysis	14.9 ± 6.78	17.0 ± 13.34	ns	C < 0.01
FI+2, pmol/l	pre-dialysis	403 ± 181	374 ± 228	ns	A < 0.05
	post-dialysis	560 ± 194	577 ± 391	ns	C < 0.05

POUR QUELS BÉNÉFICES: CITRATE

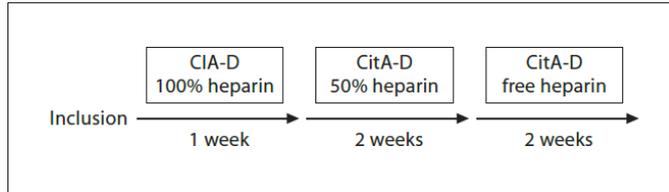
Réduction de l'anticoagulation en dialysat citrate

- ✓ Étude non contrôlée, 277 sujets,
- ✓ 8 semaines réparties en 2 semaines HD bicar, 2 semaines citrate 100% héparine, 2 semaines citrate 80% héparine, 2 semaines citrate 67% héparine
- ✓ 36% des sujets sortis d'étude dont 9% pour coagulation

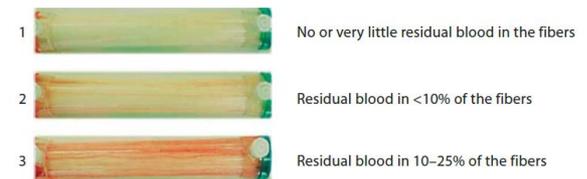
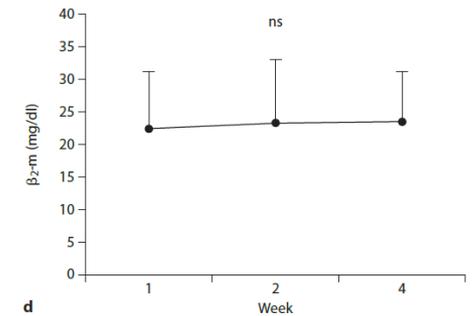
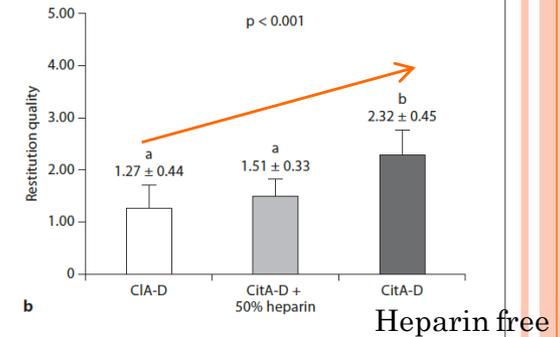
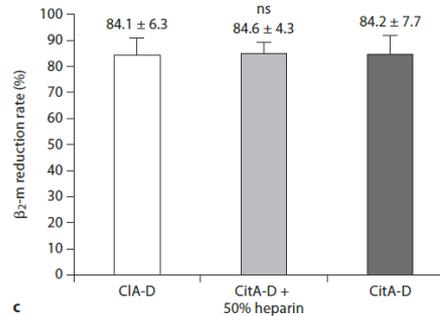
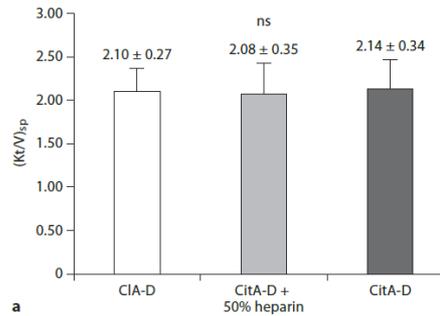
	B: standard dialysate + 100% HN	P1: CD + 100% HN	P2: CD + 80% HN	P3: CD + 67% HN
n	277	254	224	195
Heparin N, U	3,756 ± 1,506	3,753 ± 1,529	3,000 ± 1,227	2,551 ± 1,036
Change from baseline		0 ± 0	-743 ± 305	-1,265 ± 505
% change		0.0 ± 0.0	-19.9 ± 1.0	-33.2 ± 1.5
p value vs. B			<0.001	<0.001
Heparin N, U/kg	47.3 ± 16.7	47.2 ± 16.4	38.0 ± 13.2	31.9 ± 11.1
Change from baseline		-0.1 ± 0.5	-9.5 ± 3.5	-16.0 ± 5.5
% change		-0.1 ± 0.9	-20.1 ± 1.5	-33.5 ± 1.9
p value vs. B		0.107	<0.001	<0.001
Mean KECN, ml/min	246 ± 29	248 ± 28	249 ± 27	249 ± 26
p value vs. B		0.052	0.062	0.196
% change mean KECN		0.9 ± 6.6	1.0 ± 6.4	0.9 ± 7.2
95% CI		0.1, 1.7	0.1, 1.8	-0.2, 1.9
% subjects with decrease in mean KECN >8%		5.5	5.8	7.7
95% CI		3.1, 9.1	3.1, 9.7	4.4, 12.4
spKt/V by OLC	1.54 ± 0.29	1.54 ± 0.28	1.55 ± 0.27	1.54 ± 0.26
p value vs. B		0.596	0.915	0.716
% subjects with spKt/V <1.2 by OLC	7.6	7.5	7.6	6.7
95% CI	4.8, 11.4	4.6, 11.4	4.5, 11.9	3.6, 11.1
spKt/V by Daugirdas 2	1.56 ± 0.24	1.56 ± 0.28	1.56 ± 0.22	1.56 ± 0.30
p value vs. B		0.415	0.232	0.361
% subjects with spKt/V <1.2	5.9	5.4	4.1	7.3
95% CI	3.42, 9.45	2.92, 9.08	1.91, 7.73	4.02, 11.87
% subjects with clotted dialyzer/lines	4.7	3.1	3.1	5.1
95% CI	2.5, 7.9	1.4, 6.1	1.3, 6.3	2.5, 9.2
Time to hemostasis, min	10.7 ± 3.7	10.9 ± 4.4	10.3 ± 3.1	10.8 ± 3.5
p value vs. B		0.519	0.129	0.660



POUR QUELS BÉNÉFICES: CITRATE



10 patients
 HDF post dilution
 Dose héparine réduite de 50%
 puis sans héparine, étude non contrôlée
 Ca 1.5mmol/L en HCl et citrate
 Pas de différence en termes de calcémie pré post en contradiction avec autres publications
 Un seul épisode de coagulation de séance sur 120 séances



POUR QUELS BÉNÉFICES: CITRATE

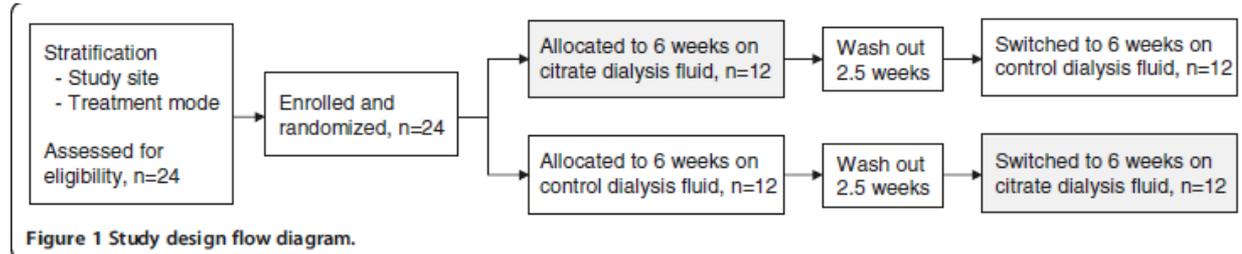


Figure 1 Study design flow diagram.

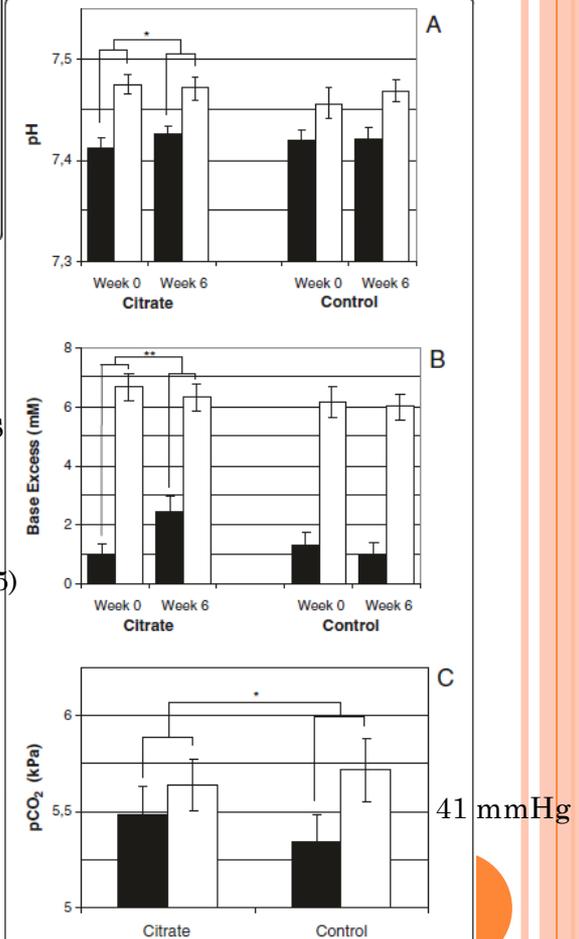
Augmentation du pH pré dialyse sur la période dialyse citrate

Avec augmentation du Base Excess sur la période de 6 semaines en dialyse citrate

Malgré apport de bicarbonate plus faible (Molina Nunez M, Blood Purif 2015)
Base excess expliqué par métabolisme du citrate par rapport à celui de l'acétate

et augmentation de la pCO₂ en réponse à l'augmentation du pH, les deux dialysats apportant du CO₂

Le tout restant modulable par la conductivité bicarbonate



Modification pCO₂ sur l'ensemble de la période
En pré post dialyse

SANS ACÉTATE POUR TOUS?

- **Avantage de survie pour les patients de plus de 70 ans en dialysat HCl et AFB** (Mercadal L, Nephrol Dial Transplant 2015)
- **Avantages pour tous**
 - ✓ Hémodynamique sur la réduction du débit cardiaque en séance (Ridel C, EDTA congress 2002; Selby NM, ASAIO J 2006; Gabutti L, BMC nephrol 2009)
 - ✓ Patients présentant des chutes tensionnelles en dialyse quel que soit l'âge (Verzetti NDT 1998, Poli A Blood Purif 2012)
 - ✓ Avantage propre au dialysat citrate
 - Avantage sur biocompatibilité
 - Petit Avantage sur anticoagulation

