

Mort subite en hémodialyse

Pr Thierry Hannedouche
DUTER – Janvier 2021

1

Agenda

- Définition et épidémiologie de la mort subite en dialyse
- Variations volémiques
- "Swings" électrolytiques (potassium, calcium, magnésium)
- QT longs, $\pm$ iatrogènes
- Prévention pharmacologique
- Défibrillateurs implantables
- Arrêt cardiaque en séance

TH 01-2021

2

Mort subite en dialyse : Définitions KDIGO 2018

- Mort subite
 - DC observé, inattendu, non traumatique < 1h du début des symptômes OU < 24h non observé (48-72h si dialysé vivant seul)
 - ET absence de maladie sévère (sepsis, cancer), arrêt de dialyse
- **Mort subite cardiaque (MSC)**
 - idem, sans évidence de causes non cardiaques (AVC, rupture aortique, trauma, etc.)
- Arrêt cardiaque récupéré
 - Arrêt circulatoire inattendu < 1h du début des symptômes, réversé par des mesures de réanimation (eg, défibrillateur)

Turakhia MP, Eur Heart J 2018;39:2314

TH 01-2021

3

Mort subite = 1ère cause de mortalité en dialyse

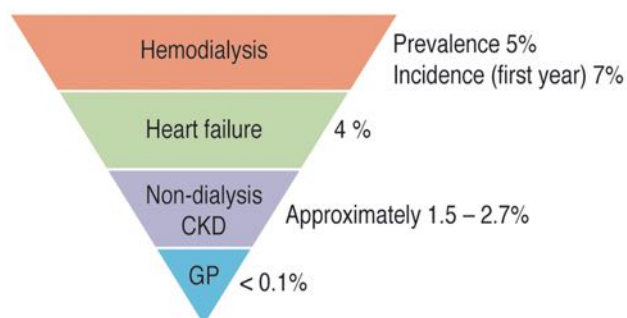
- 28 % de la mortalité totale (USRDS 2012)
(27 % dans HEMO et 4D)
- 58 % de la mortalité CV
- Incidence ~ 6% /an (CVSSC USRDS 2006)

TH 01-2021

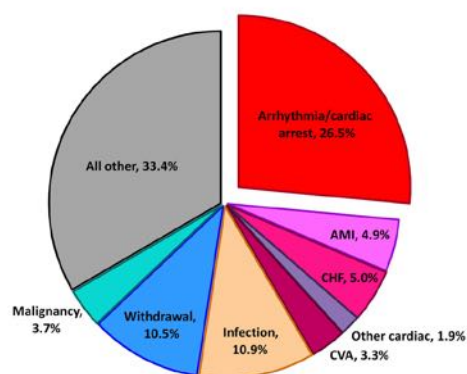
4

Incidence et prévalence de la mort subite cardiaque aux USA

Incidence comparée
hors-dialyse



1/4 de la mortalité totale !



TH 01-2021

5

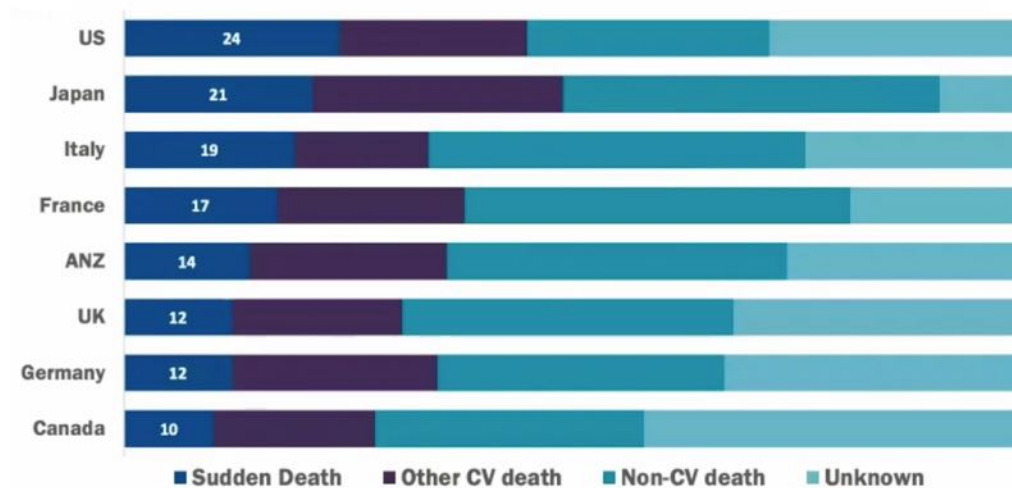
Causes de décès dans REIN 2018

Cause principale de décès	<= 78 ans	> 78 ans	p
Maladies de l'appareil circulatoire	22,6	23,1	***
- Infarctus du myocarde	3,8	3,0	**
- Autres cardiopathies ischémiques	1,2	1,3	*
- Cardiopathie hypertensive	0,1	0,1	NS
- Insuffisance cardiaque	5,1	6,8	***
- Troubles du rythme	1,4	1,5	*
- Maladies cerebrovasculaires	4,2	4,0	NS
- Embolie pulmonaire	0,4	0,3	*
- Autres maladies de l'appareil circulatoire	6,3	6,2	**
Maladies rénales	0,2	0,4	***
Cancer	13,3	7,9	***
Diabète	0,2	0,1	**
Maladies infectieuses	13,7	12,0	NS
Cachexie	4,6	11,6	***
Hyperkaliémie	0,9	0,6	*
Maladies du foie	1,1	0,3	***
Mort rapide ou inattendue, choc sans précision	10,9	9,3	NS
Cause inconnue	19,1	20,2	***
Autres causes connues	13,4	14,3	***
Total	100,0	100,0	

TH 01-2021

6

Proportion mort subite : comparaisons internationales DOPPS

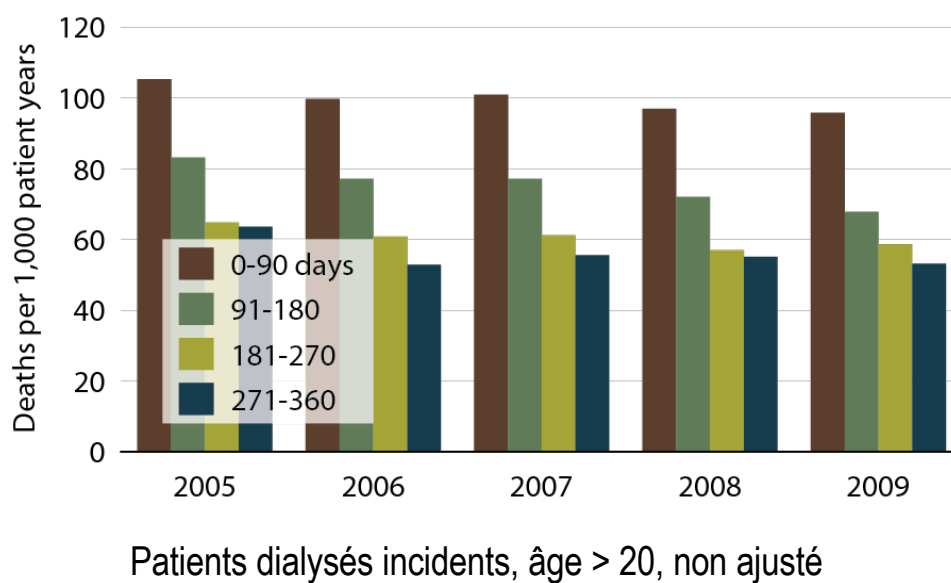


Jadoul M & al. Cjasn 2012;7:765

TH 01-2021

7

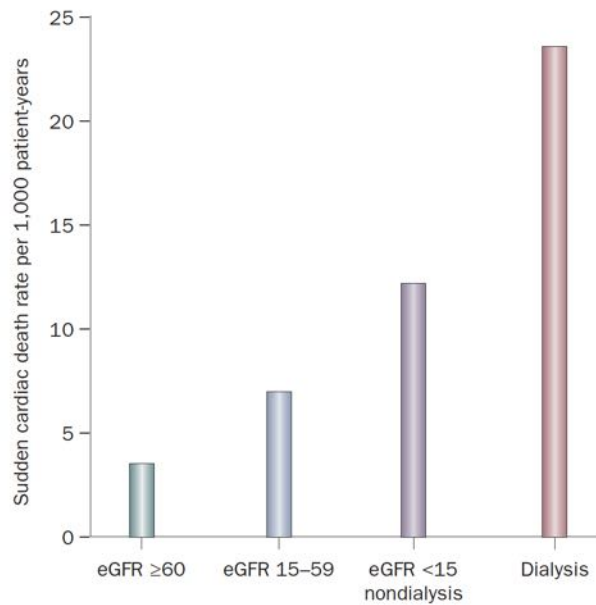
Incidence de la MSC après l'initiation de la dialyse (USRDS)



TH 01-2021

8

Le risque de mort subite augmente sur l'ensemble du spectre de MRC

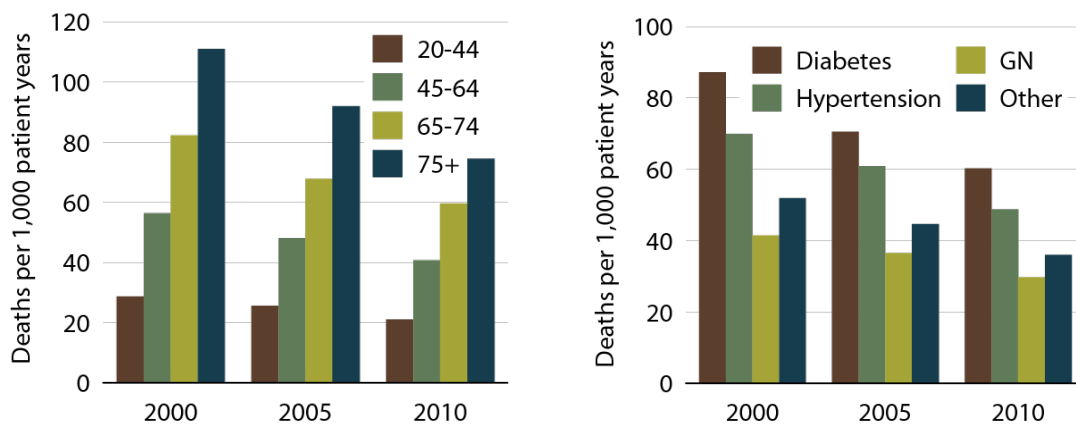


Pun P & al. *Kidney Int.* 2009;76, 652

TH 01-2021

9

Incidence de MSC chez les pts dialysés prévalents, par âge & diagnostic



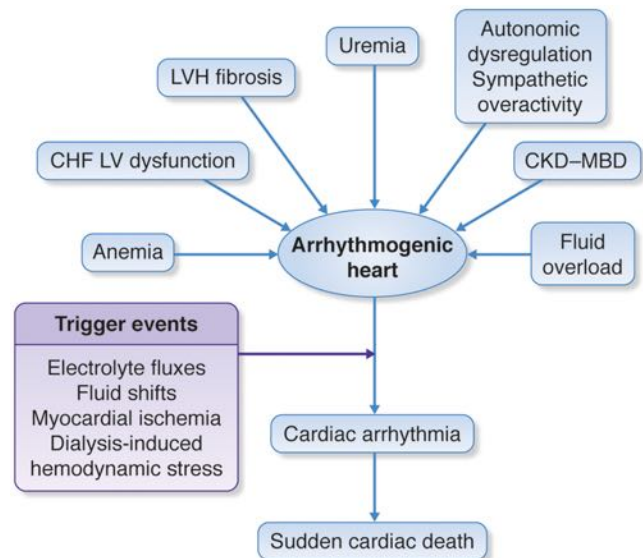
USRDS, Patients dialysés prévalents, âge > 20, non ajusté

TH 01-2021

10

Mort subite = substrat + trigger

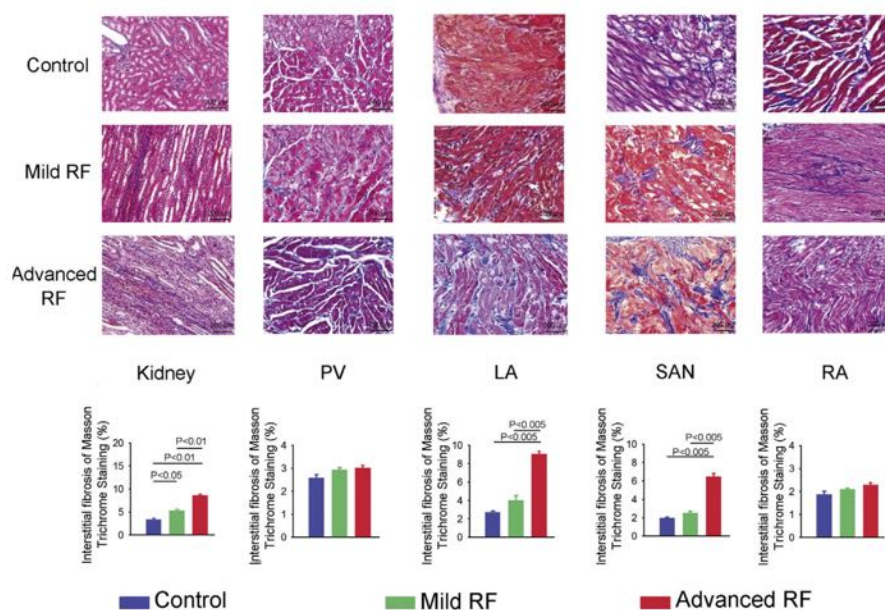
- Cardiopathie hypertrophique ou dilatée
 - fibrose +++
- Facteurs déclenchants variés
 - Surcharge hydrosodée
 - Sidération cardiaque
 - Electrolytes
 - etc.



TH 01-2021

11

L'IRC induit une fibrose cardiaque



Huang S & al. Int J Cardiol 2016

TH 01-2021

12

Mécanismes de la mort subite : pop gle vs dialyse

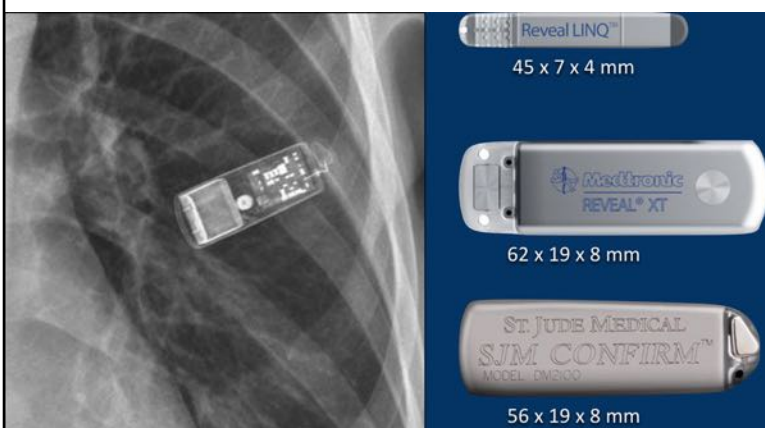
Mécanismes	Pop Gle	HD
Ischémie myocardique	80+ %	? < 10 %
CMNO	10-15 %	? 20-30 %
Tr. conductifs / rythmiques	< 5 %	BA > TV-FV 70 %

Davis TR & al. Kidney Int 2008

TH 01-2021

13

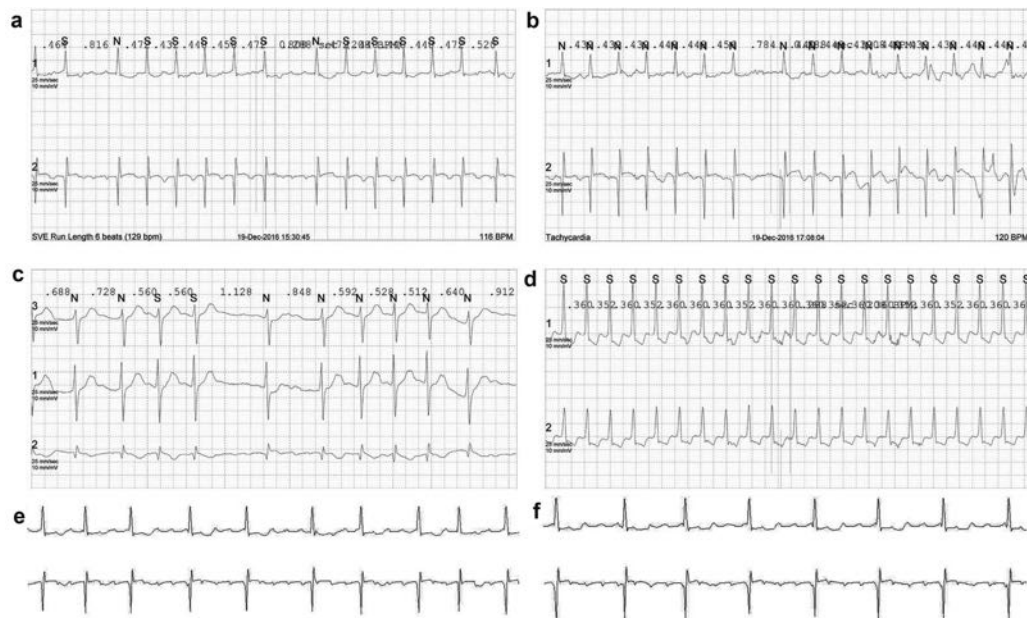
Enregistreurs sous cutanés pour le diagnostic des arythmies



TH 01-2021

14

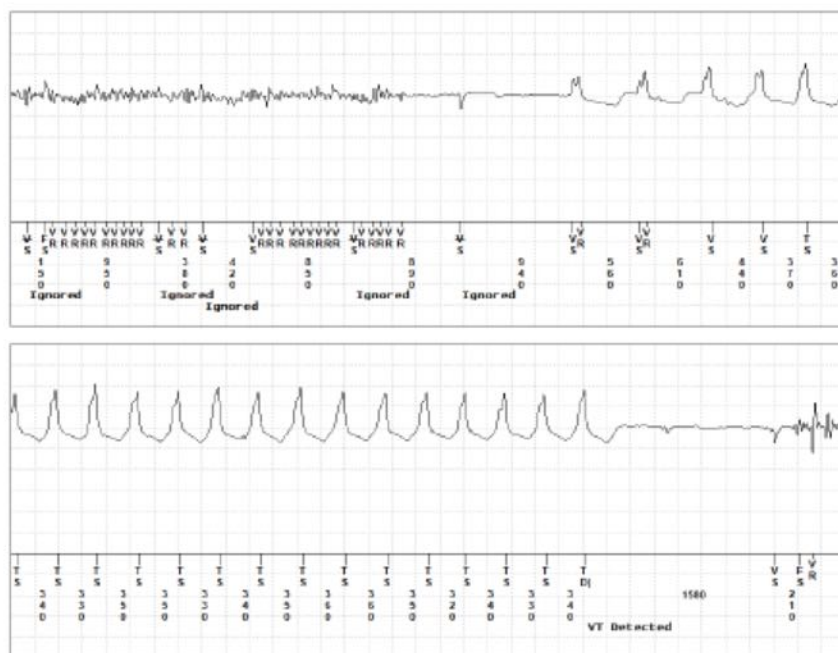
Exemples d'enregistrement REVEAL



TH 01-2021

15

TV non soutenue en hémodialyse par REVEAL



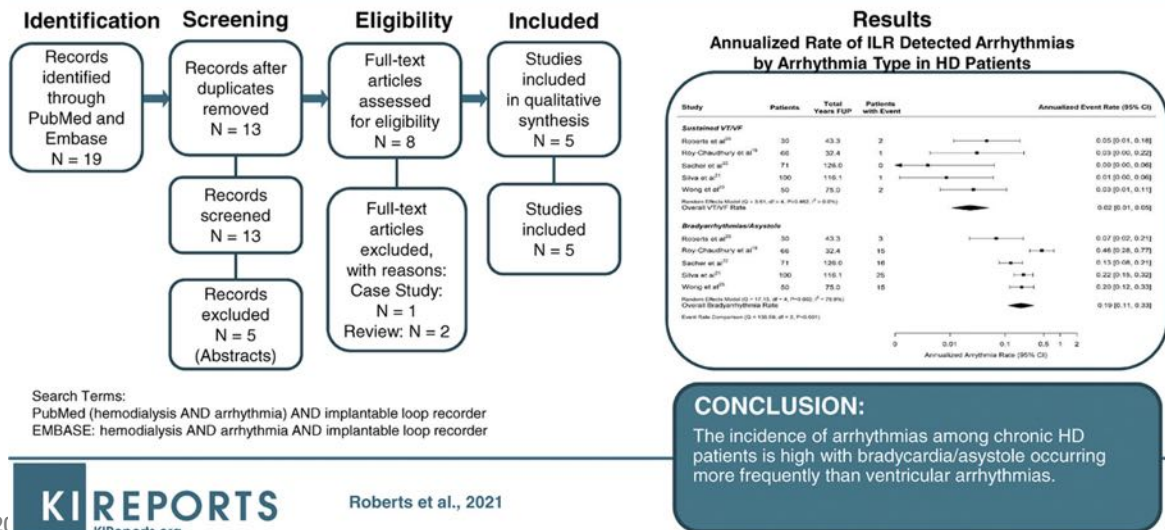
TH 01-2021

Courtoisie L Jesel

16

Prédominance des bradyarythmies/asystoles chez les pts HD

Systematic Review and Meta-Analysis of Studies Using Implantable Loop Recorders (ILR) to Assess Arrhythmias in Maintenance Hemodialysis (HD) Patients



TH 01-20

KIREPORTS
KIReports.org

Roberts et al., 2021

17

Agenda

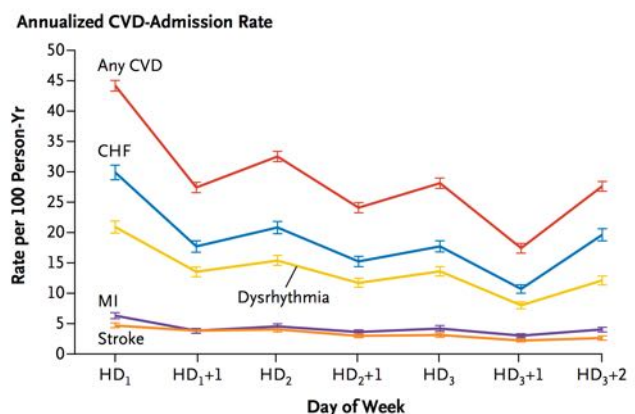
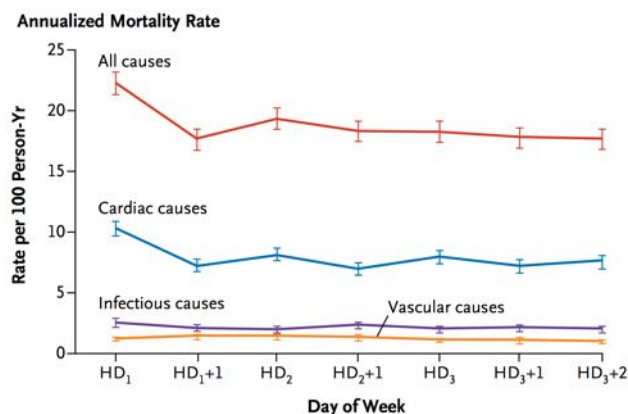
- Définition et épidémiologie de la mort subite en dialyse
- **Variations volémiques**
- "Swings" électrolytiques (potassium, calcium, magnésium)
- QT longs, $\pm$ iatrogènes
- Prévention pharmacologique
- Défibrillateurs implantables
- Arrêt cardiaque en séance

TH 01-2021

18

Mortalité associée à l'intervalle long

CPM Project, USA, 32 000 pts, 2004-2007



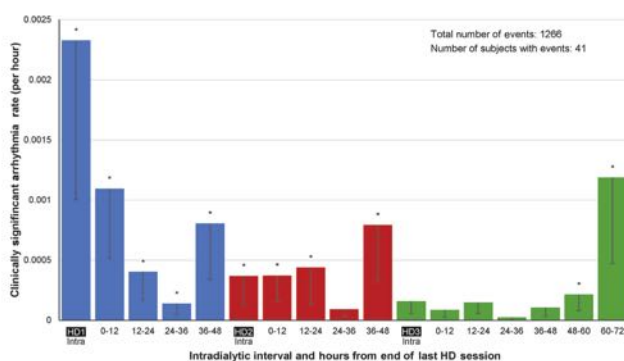
Foley R & al. *Nejm* 2011

TH 01-2021

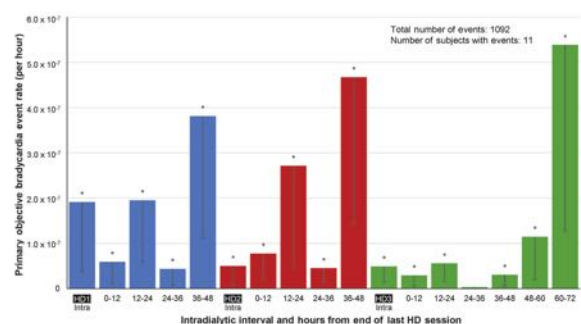
19

Variabilité intra-hebdomadaire des arythmies

Arythmies significatives (hors FA)



Brady-arythmies



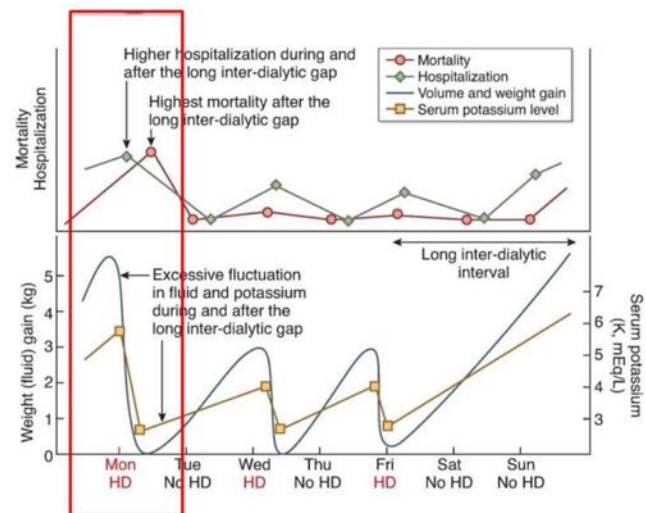
TH 01-2021

Roy-Chaudhury P, *Kidney Int* 2018;93:941

20

Variabilité hebdomadaire de la MSC : Quelles causes ?

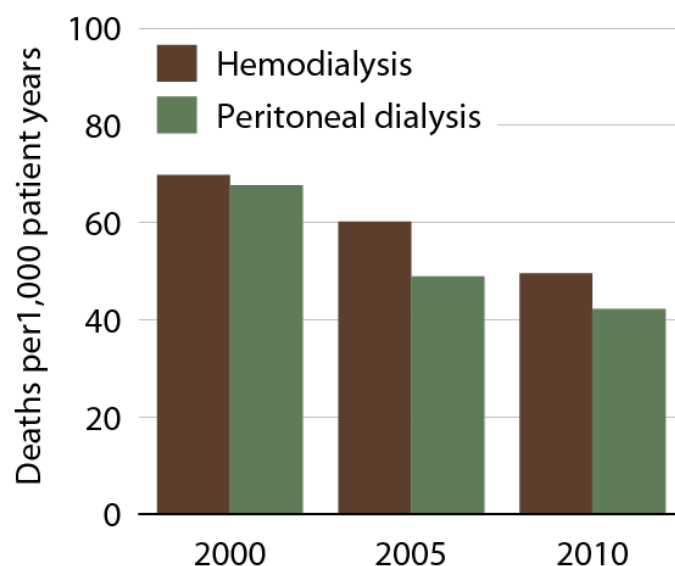
- Décompensation cardiaque / OAP sur fond d'hypervolémie chronique
- Ultrafiltration plus intensive pour corriger la PPID du weekend
- Accumulation de toxines urémiques ("théorie du pic")
- Troubles du rythme liés à la dilatation VG
- Troubles de la conduction liés à l'hyperkaliémie



TH 01-2021

21

Incidence de MSC chez pts dialysés prévalents : HD vs DP

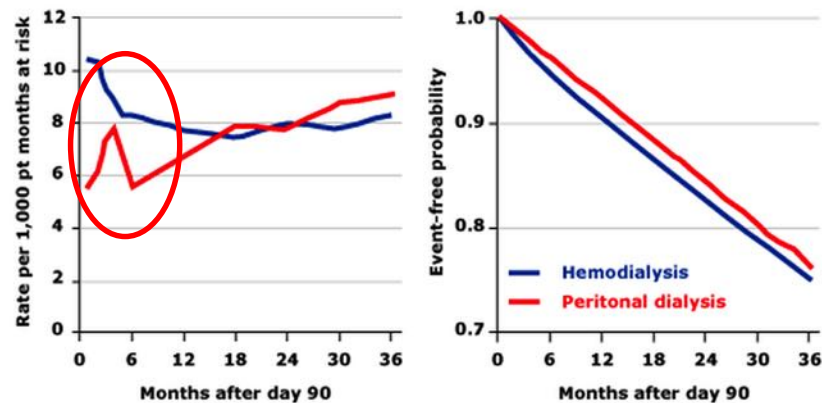


USRDS, Patients dialysés prévalents, âge > 20, non ajusté

TH 01-2021

22

Mort subite par modalité de dialyse



Incident Medicare dialysis patients age 20 and older, 2000-2002 combined. Monthly event rates during the first six months, and mean monthly event rates during each following six-month interval. Adjusted for age, gender, race, and diabetic status.
Data from US Renal Data System. *USRDS 2006 Annual Data Report*. Bethesda (MD): National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2006.

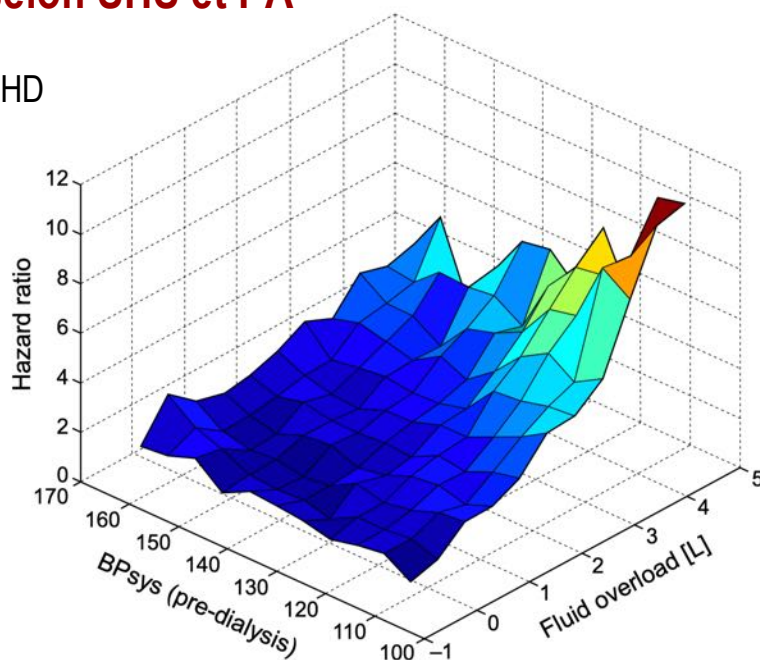
TH 01-2021

23

Risque de mortalité selon SHS et PA

Cohorte 31 349 pts incidents HD
2010-2014

Risque maximal :
SHS + PA basse



Pinter J & al. NDT 2020

TH 01-2021

25

NT-pro-BNP prédit la mort subite en HD (4D)

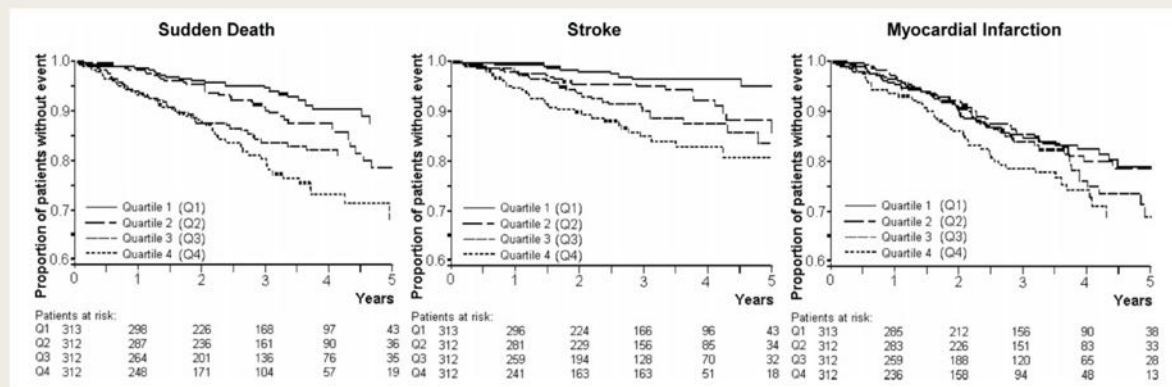


Figure 1 Kaplan-Meier estimates for time to sudden death, stroke, and myocardial infarction in subgroups of patients according to quartiles of baseline N-terminal-pro-B-type-natriuretic-peptide (Q1, Quartile 1: N-terminal-pro-B-type-natriuretic-peptide ≤ 1433 pg/mL; Q2, quartile 2: N-terminal-pro-B-type-natriuretic-peptide 1434–3361 pg/mL; Q3, quartile 3: N-terminal-pro-B-type-natriuretic-peptide 3362–9251 pg/mL; Q4, quartile 4: N-terminal-pro-B-type-natriuretic-peptide ≥ 9252 pg/mL).

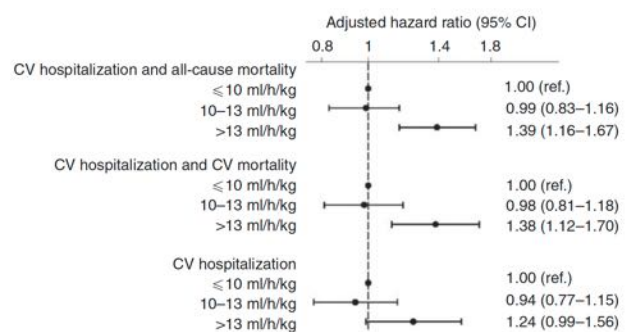
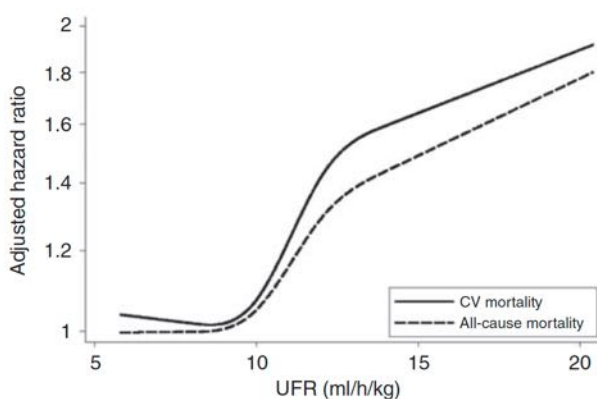
TH 01-2021

Winkler & al. *Eur Heart J* 2008;29:2092

26

UF élevée et morbi-mortalité en hémodialyse

HEMO study, n = 1 846 pts



TH 01-2021

Flythe JE & al. *Kidney Int* 2011;79:250

27

Agenda

- Définition et épidémiologie de la mort subite en dialyse
- Variations volémiques
- **"Swings" électrolytiques (potassium, calcium, magnésium)**
- QT longs, $\pm$ iatrogènes
- Prévention pharmacologique
- Défibrillateurs implantables
- Conséquences de l'arrêt cardiaque en séance

TH 01-2021

28

Arrêt cardiaque pendant séance HD

10/98 à 06/99

400 cas sur 5 744 708 séances

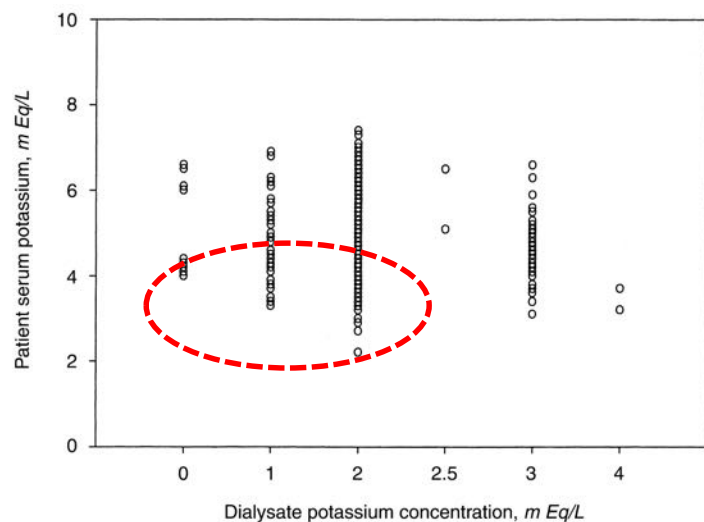
Taux 7/100 000

➤ Lundi et mardi

➤ K bain bas

Type de TDR

- 42,5% FV
- 19,7% TV
- 15,2% asystolie
- autres



TH 01-2021

Kamnik JA. *Kidney Int.* 2001;60:350

29

Potassium dialysat et arrêt cardiaque perdialytique

- FMC North America : 400 cas vs 77 000 témoins
- Par rapport aux témoins, les cas ont plus souvent :
 - Potassium dialysat 0 ou 1.0 mmol/L (17% vs 8 %; $p < 0,0001$)
 - bicarbonate dialysat > 37 mmol/L (hypokaliémie et hypocalcémie per-séance)
 - + forte prévalence de cathéters veineux centraux
- La kaliémie pré-D n'est globalement pas plus élevée que les témoins :
 - 17% ont une kaliémie pré-D $> 5,0$ et 4% $> 6,0$ mmol/L

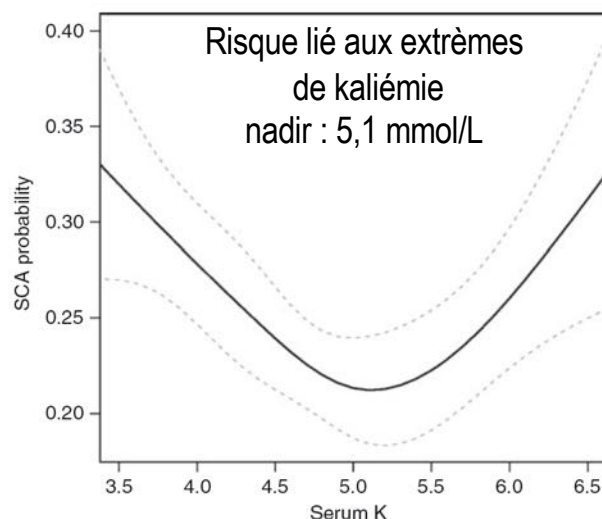
TH 01-2021

Karnik JA, *Kidney Int* 2001;60:350

30

Facteurs de risque de mort subite modifiables en HD

- Database Gambro/DaVita NA (43 000 pts prévalents)
- Etude cas-témoins
- 502 pts SD vs 1632 pts matchés
- Après ajustement FR :
 - **Kaliémie basse préD**
 - **K dialysat < 2 mol/l**
 - **Ca dialysat $< 1,25$ mmol/l**
 - UF élevées
 - Pcréatinine basse



TH 01-2021

Pun P & al. *KI* 2010

31

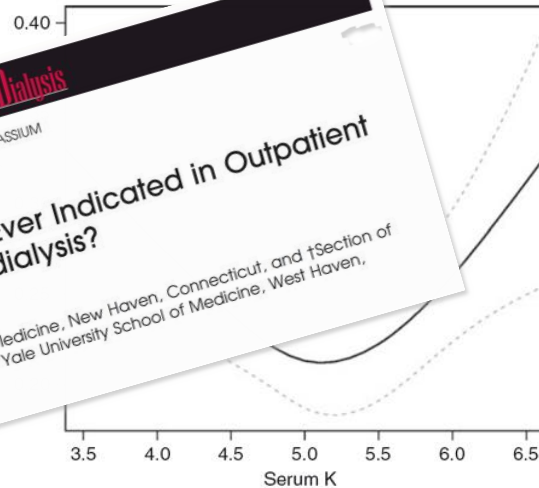
Facteurs de risque de mort subite modifiables en HD

- Database Gambro/DaVita NA (43 000 pts prévalents)
- Etude cas-témoins
- 502 pts SD vs 1632 pts non SD, 1:3 matchés
- Ajustement sur :
 - Age
 - Sexe
 - Ca
 - UF
 - Pcré

Is Low Dialysate Potassium Ever Indicated in Outpatient Hemodialysis?

Dennis Moledina* and David Gellert†

*Section of Nephrology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, and †Section of Nephrology, West Haven VA Medical Center and Yale University School of Medicine, West Haven, Connecticut



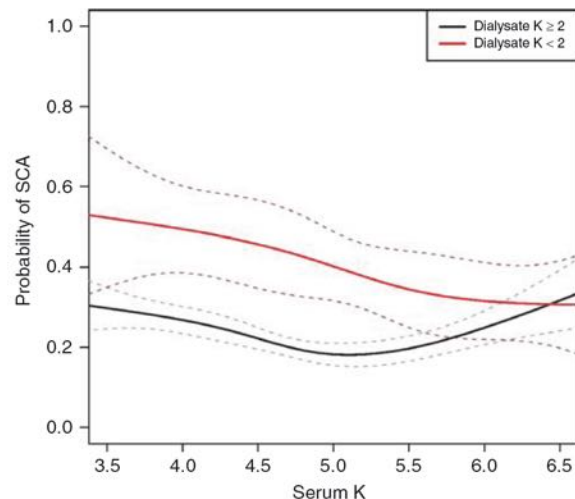
TH 01-2021

Pun P & al. KI 2010

32

Probabilité de mort subite selon K dialysat et Kaliémie préd

- Le risque de SD est plus important pour les K dialysat bas
- 20% des SD ont un DK à 1,0 au moment de l'événement
- Le risque augmente d'autant plus que la kaliémie préd est basse
- Quelque soit la kaliémie préd, il n'y jamais d'avantage à utiliser un K dialysat < 2 mmol/l

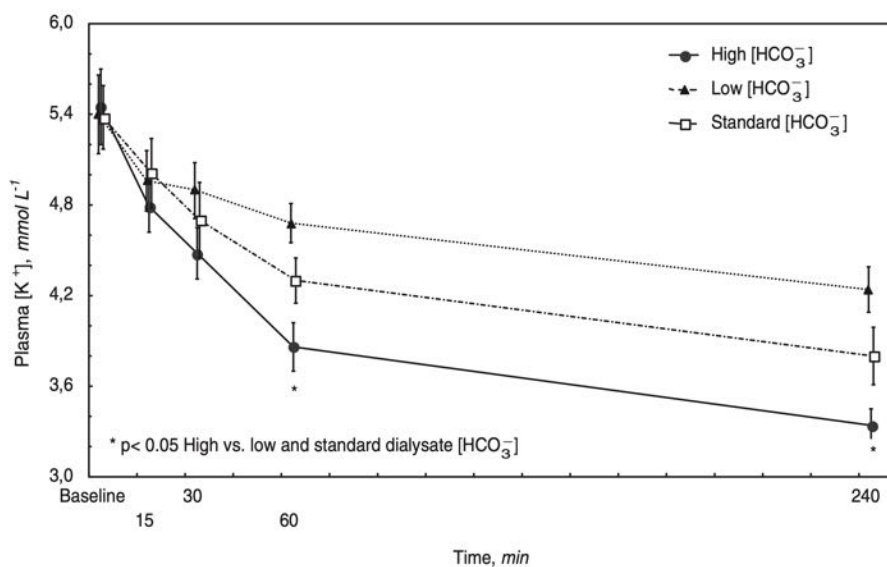


TH 01-2021

Pun P, Kidney Int 2011;79:218

33

Chute du K en séance selon le bicarbonate dialysat



27 mmol/L

35 mmol/L

39 mmol/L

Heguièn RM, NDT 2005

TH 01-2021

34

Dialysat K2 vs K3 ?

DOPPS = 55 184

Associations Between Dialysate Potassium and Clinical Outcomes by Predialysis Serum Potassium Concentration

	All Patients	Predialysis Serum Potassium			
		<4.0 mEq/L	4.0-5.0 mEq/L	5.1-6.0 mEq/L	>6.0 mEq/L
All-cause mortality: Dialysate potassium 3.0 vs 2.0 mEq/L (reference)	0.96 (0.91-1.01)	1.03 (0.91-1.17)	0.96 (0.90-1.03)	0.94 (0.85-1.03)	0.97 (0.78-1.20)
Arrhythmia composite: Dialysate potassium 3.0 vs 2.0 mEq/L (reference)	0.98 (0.88-1.08)	1.13 (0.86-1.47)	0.91 (0.80-1.04)	1.06 (0.89-1.27)	1.15 (0.81-1.62)

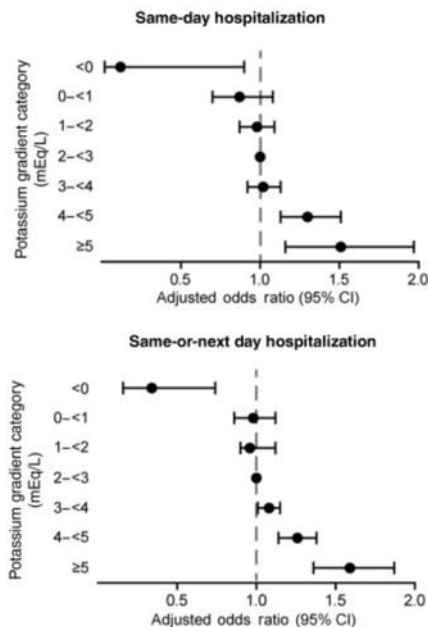
Effets bénéfique marginal sur mortalité du DK3

TH 01-2021

Karaboyas A, AJKD 2017;69:266

35

Le gradient K plasma/dialysat est associé aux hospitalisations



- n = 62 388 pts HD, 2010-2011
- Gradient P/D vs risque d'hospitalisation
- Pas de DK = 0
- Effet dose-réponse entre gradient et hospitalisations
- Pas d'effet sur mortalité

TH 01-2021

Brunelli SM, NDT 2018;33:1207

36

Gestion de Dk en fonction des kaliémies pré-dialytiques

Summary of suggested algorithms for managing dialysate potassium (dK) levels according to predialysis serum potassium

	Predialysis serum potassium (sK) Level (mEq/L)				Comments
	<4	4.1-5.5	5.6-6.4	>6.5	
"Rule of 7"	4 mEq/L	3 or 2 mEq/L	1 mEq/L	1 or 0 mEq/L	Potential for large serum-dialysate gradients; Potential for large mismatches without frequent follow-up of sK values.
Lee and Mendelsohn ⁴	Increase current dK by 1 mEq/L to max of 4 mEq/L	Increase dK by 1 mEq/L to max of 3	2 mEq/L	2 mEq/L; Consider longer dialysis treatment time or frequent HD	Targets avoidance of low dK; found to result in only 4% of patients requiring dK changes after using algorithm for 5 months.
Abuelo ⁵¹	Increase current dialysate by 1 mEq/L to max of 4 mEq/L	Maintain current dK level	Lower dK by 1 mEq to minimum of 0; consider other potassium lowering medications.		Targets avoidance of hyperkalemia
Pun and Middleton ⁵⁰	3 mEq/L; 4 mEq/L if persistent sK<3.5; Avoid dialysate magnesium <1 mEq/L and bicarbonate >35 mEq/L	2 mEq/L	2 mEq/L + Add potassium binder. + Dietary counseling + Lengthen treatment time If above measures inadequate, lower to 1 mEq/L or consider dialysate profiling		Frequent potassium monitoring at least once per week if utilizing dK>3 and <2 mEq/L and when sK <3.5 and >6.5.

TH 01-2021

37

Gestion de la kaliémie en HD : quelques suggestions

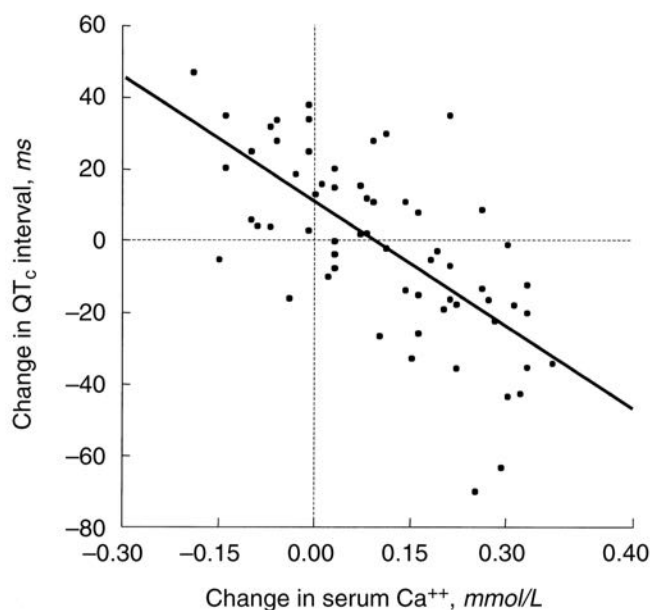
- D_{Mg} à 0,75 mmol/L
- $D_{Bicarbonate} \leq 35$ mmol/L
- D_K à 4,0 mmol/L si hypokaliémie persistante $< 3,5$ mmol/L
- D_K à 3,0 mmol/L si kaliémies pre-D $< 5,5$ mmol/L
- D_K à 2,0 mmol/L si kaliémies $> 5,5$ mmol/L
 - revoir le régime (fibre)
 - écarter les médicaments hyperkaliémiants
 - + résines / patiromer / ZS9
- Eviter combinaison D_K à 2,0 ET D_{Ca} à 1,25

TH 01-2021

modifié d'après Pun & Middleton, Jasn 2017;28:3441

38

Un calcium dialysat bas augmente QTc



D_{Ca} 1.25 vs 1.50 ou 1.75 mmol/L augmente la dispersion de QTc et prédispose à l'arythmie ventriculaire

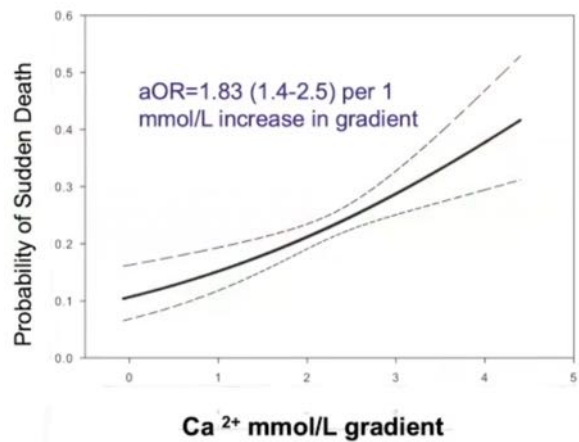
TH 01-2021

Näppi, KI 2000

39

Le risque de mort subite augmente avec les DCa trop bas

- Etude cas-témoins chez 2100 pts HD appariés
- +50% du risque de mort subite si DCa < 1,25 mmol/L
- Le risque augmente au prorata de l'augmentation du gradient plasma/dialysat



TH 01-2021

Pun P, Clin Jasn 2013;8:797

40

Agenda

- Définition et épidémiologie de la mort subite en dialyse
- Variations volémiques
- "Swings" électrolytiques (potassium, calcium, magnésium)
- **QT longs, ± iatrogènes**
- Prévention pharmacologique
- Défibrillateurs implantables
- Arrêt cardiaque en séance

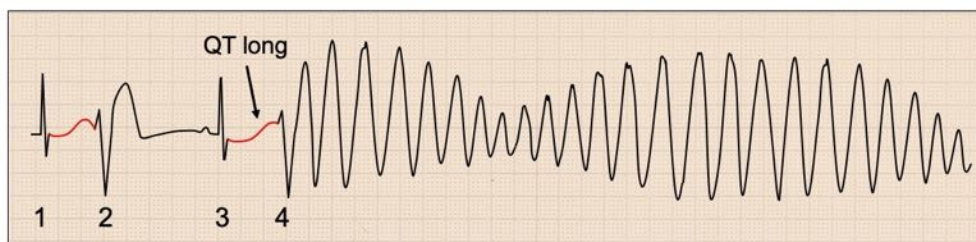
TH 01-2021

41

QT long, torsade de pointe et mort subite

L'association d'un QRS sinusal (1) avec une **extrasystole ventriculaire à couplage court** (2) est suivie par un repos compensateur et un **allongement du QT** du complexe sinusal suivant (3).

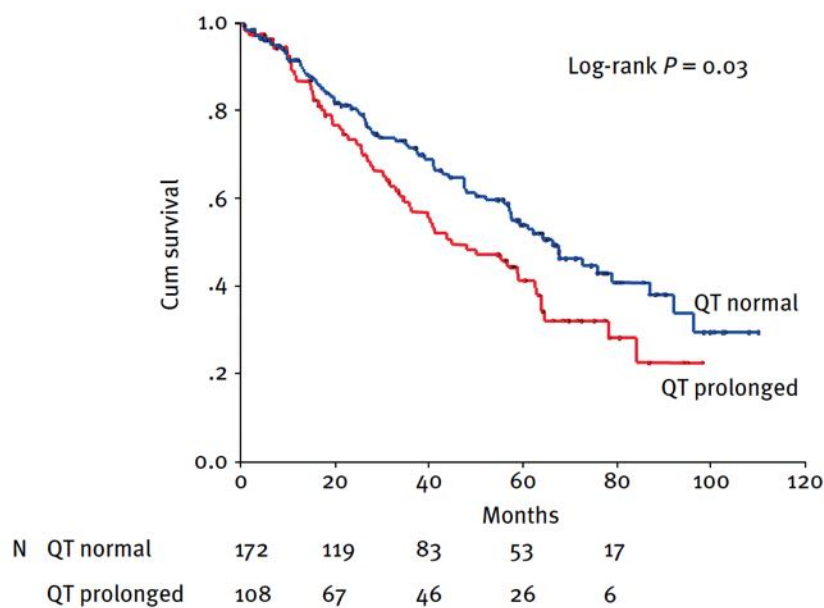
L'allongement du QT (déjà long de base) favorise la torsade qui survient lorsqu'une autre ESV (4) tombe au **sommet de l'onde T**, dans la **période vulnérable** de la repolarisation ventriculaire (**phénomène R/T**)



TH 01-2021

42

Le QT long augmente la mortalité en HD



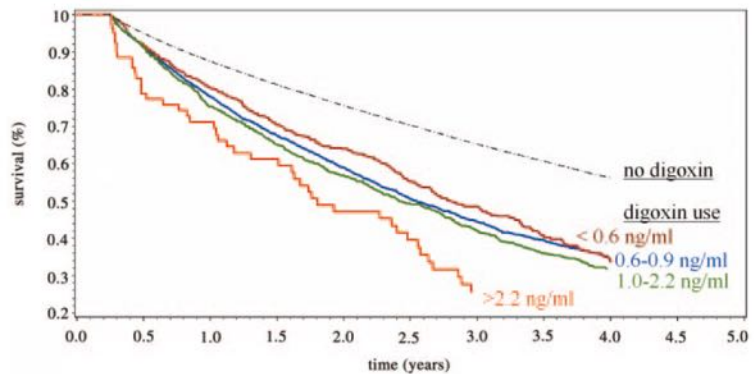
TH 01-2021

Hage FD & al. Clin Cardiol 2011

43

Digoxine et mortalité en HD

- Database FMC North America
- 120,867 pts incidents
- 4545 (4%) traités par digoxine à M3
- Digoxine associée à un sur-risque de mortalité de 28 %
- Effet dose-dépendant
- Interaction avec Km basse



Chan KE & al. Jasn 2010

TH 01-2021

44

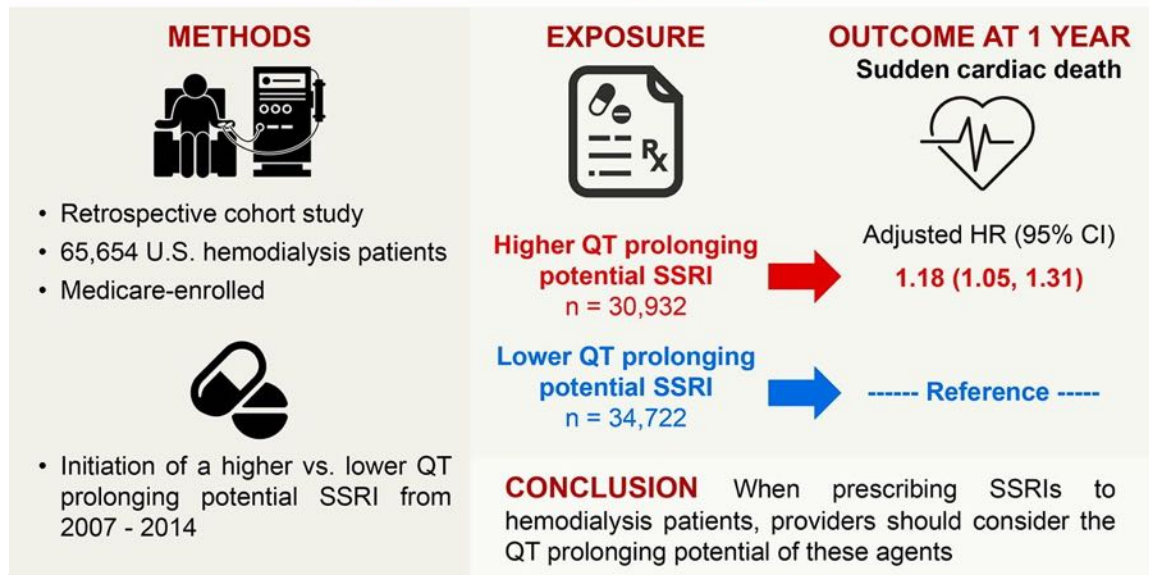
Médicaments allongeant le QTc

- Antiarythmiques
 - Classe 1 : **quinidine (hexaquine !)**, procainamide, disopyramide
 - Classe 3 : **sotalol, vérapamil, bepridil, cinacalcet**
- **Etacalcitide** (hypoCa), **IPP** (hypoMg)
- Antibiotiques (**quinolones, macrolides**)
- Antidépresseurs (**fluoxetine et autres IRS**, imipramine)
- Régulateurs du transit (**cisapride**)
- Antihistaminiques (terfenadine, astemizole)
- Neuroleptiques (haloperidol, chlorpromazine, sertindole, risperidone, citalopram)

TH 01-2021

45

The comparative cardiac safety of SSRIs among hemodialysis patients



TH 01-2021

46

Agenda

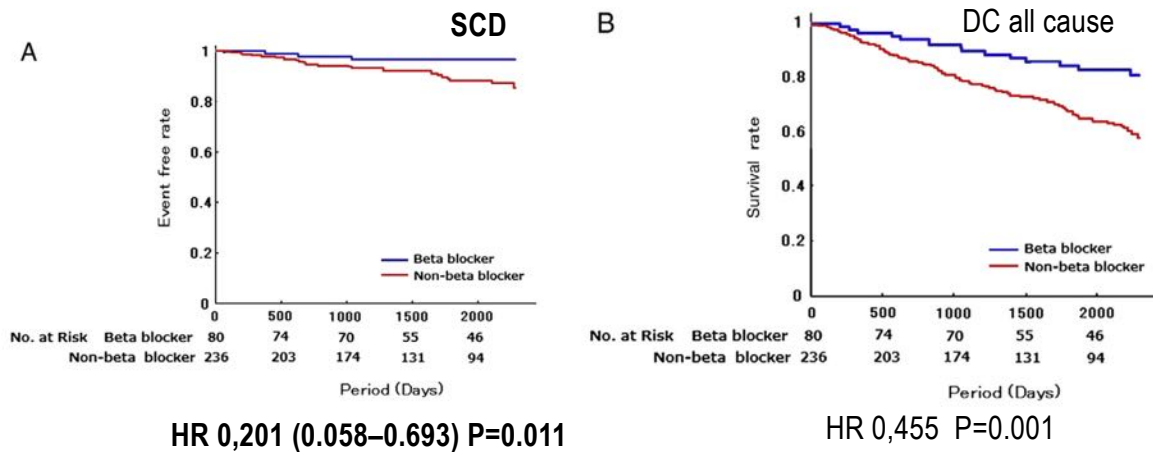
- Définition et épidémiologie de la mort subite en dialyse
- Variations volémiques
- "Swings" électrolytiques (potassium, calcium, magnésium)
- QT longs, $\pm$ iatrogènes
- **Prévention pharmacologique**
- Défibrillateurs implantables
- Arrêt cardiaque en séance

TH 01-2021

47

BB et mortalité en hémodialyse

Etude rétrospective japonaise, n =316 pts en HD, suivi 4.9 ans
85% des pts traités par BB reçoivent du carvedilol



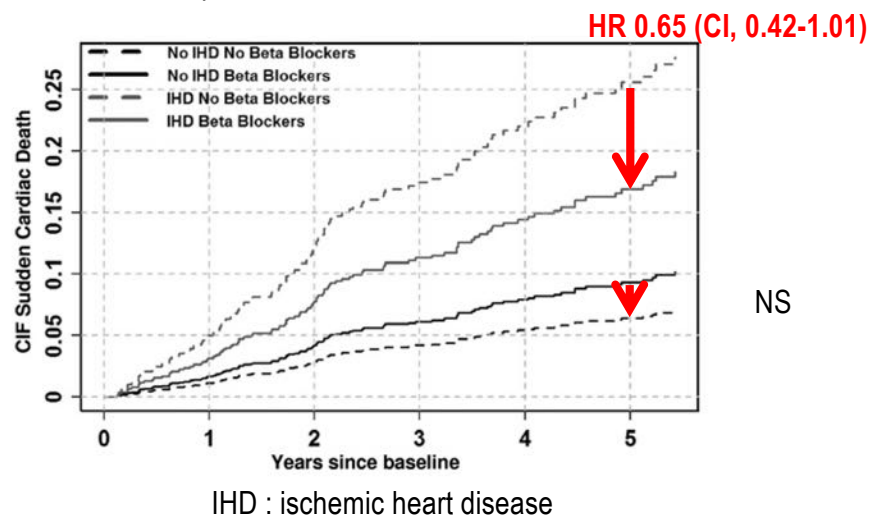
TH 01-2021

Matsue Y & al. Int J Cardiol 2013

48

BB and survival in HEMO (post hoc analysis)

1747 pts in HD, 521 on BB at baseline



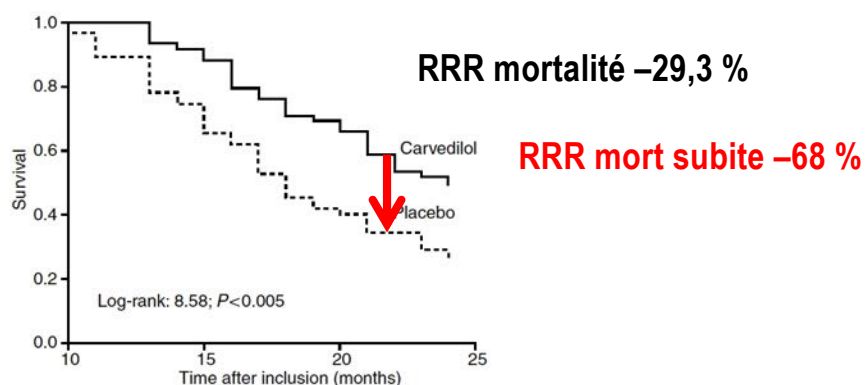
TH 01-2021

Tangri N & al. AJKD 2011

49

BB carvedilol chez les pts hémodialysés avec une cardiomyopathie dilatée

N = 114 pts HD avec cardiopathie dilatée
Randomisation carvedilol (50 mg/j UT) vs pbo on top



TH 01-2021

Cice G & al. JACC 2003;41:1438

50



Hétérogénéité pharmacologique des BB

Propriétés	Molécules	Réduction SCD	Risque HKm
Sélectivité B1 (vs B1+B2)	bisoprolol, aténolol, metoprolol	+	-
Blocage alpha1 (vs absence)	carvedilol , labetalol	+	- -
Pas d'ASI (vs avec)	carvedilol , bisoprolol, metoprolol,	+	? (-)
Liposoluble (vs hydrosoluble)	carvedilol , bisoprolol, metoprolol,	+	?
Non dialysable (vs dialysable)	carvedilol , ± bisoprolol	?	?

TH 01-2021

51

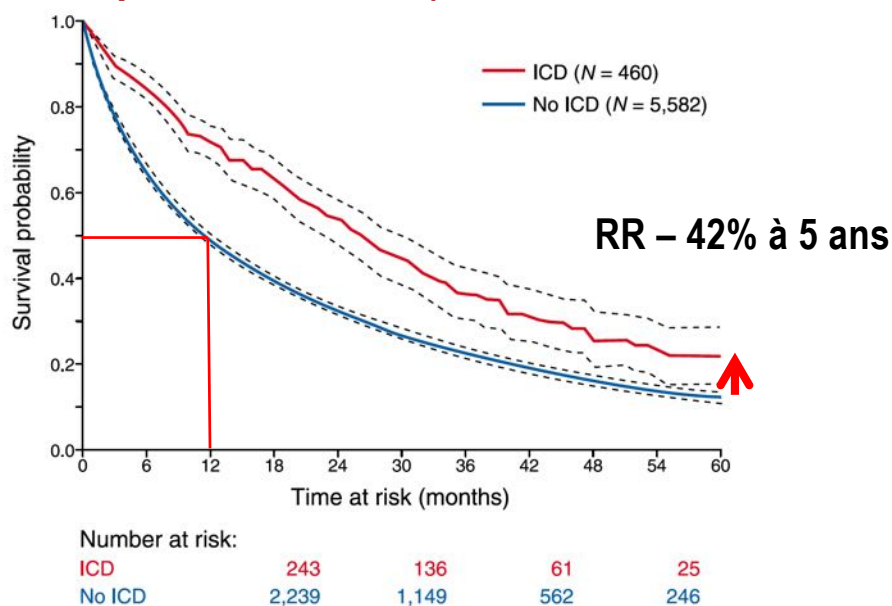
Agenda

- Définition et épidémiologie de la mort subite en dialyse
- Variations volémiques
- "Swings" électrolytiques (potassium, calcium, magnésium)
- QT longs, $\pm$ iatrogènes
- Prévention pharmacologique
- **Défibrillateurs implantables**
- Arrêt cardiaque en séance

TH 01-2021

52

Bénéfice des ICD après un 1er Arrêt Cardiaque (données rétrospectives USRDS)

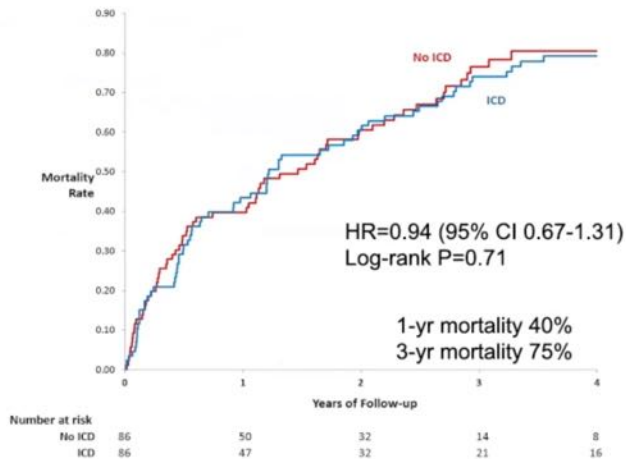


Herzog CA & al. Kidney Int 2005

TH 01-2021

53

Pas de bénéfice des DIC en prévention 1^{re} en HD



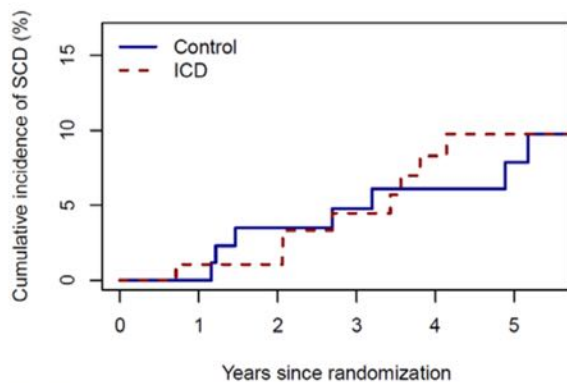
- Etude rétrospective de cohortes appariées
- 108 vs 195 pts HD dans les registres DIC et GWTG-HF
- quasi totalité de FEvg altérée
- Mortalité inchangée par DIC

TH 01-2021

Pun P, NDT 2015;30:829

54

Pas de bénéfice des DIC en prévention 1^{re} chez les HD FEvg >35



- Recommandations en faveur des DIC chez les pts avec FEvg < 35
- ICD2 a randomisé 188 pts HD avec FE > 35% pour DIC vs tt usuel
- Pas de différence sur la mort subite ou sur la survie après un suivi médian de 6,8 ans

TH 01-2021

Jukema JW, Circulation 2019;139:2628

55

ICD chez les pts dialysés

- Risque élevé de complications liées à la procédure
 - 5% d'infections par an
- Taux élevé de mortalité après implantation d'un ICD ~5%/an (HR x 2,7 vs population générale)
 - La plupart des DC sont arythmiques
 - Seuil de défibrillation plus élevé chez HD
- Seul essai randomisé (ICD2) négatif sur l'incidence MSC et survie
- ??? Indications potentielles :
 - Pts dialysés < 65 ans avec survie > 1 an
 - Arrêt cardiaque ressucité lié à une FV/TV
 - Ins cardiaque avec FE < 35% (10-15% pts dialysés)

TH 01-2021

56

Agenda

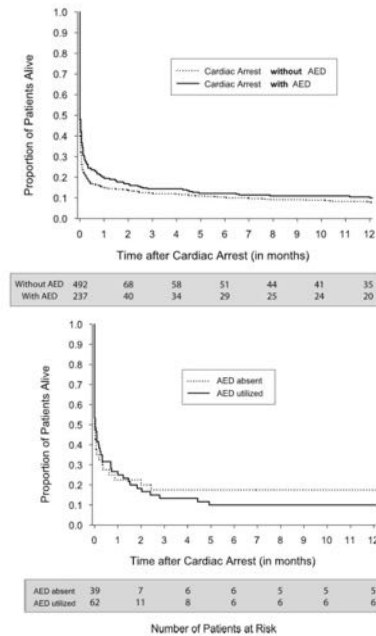
- Définition et épidémiologie de la mort subite en dialyse
- Variations volémiques
- "Swings" électrolytiques (potassium, calcium, magnésium)
- QT longs, $\pm$ iatrogènes
- Prévention pharmacologique
- Défibrillateurs implantables
- **Arrêt cardiaque en séance**

TH 01-2021

57

Défibrillateur externe (DSA) et survie après arrêt cardiaque en séance

- Cliniques Gambro US 2002-05
- 729 AC chez 43 200 pts
- Comparaison de la survie à court et moyen terme selon la présence et l'usage d'un DSA dans l'unité



Lehrich RW Jasn 2007;18:312

TH 01-2021

58

Faut-il un DSA dans chaque centre de dialyse ?

- N =110 arrêts cardiaques aux USA (2 centres HD à Seattle)
- 65% per-hémodialyse et liés à la FV
- Plupart des AC le lundi ou mardi
- 75% mortalité immédiate ou intra-hospitalière
- **Taux de mortalité comparable avec ou sans DSA!**
mais ...
- **DSA utilisés dans seulement 50% des AC!**

Davies, Kidney Int 2008

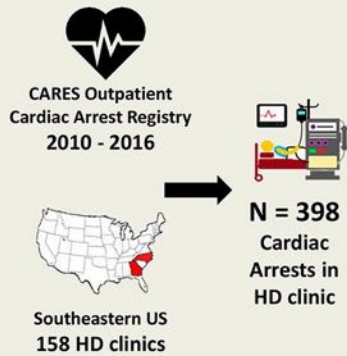
TH 01-2021

59

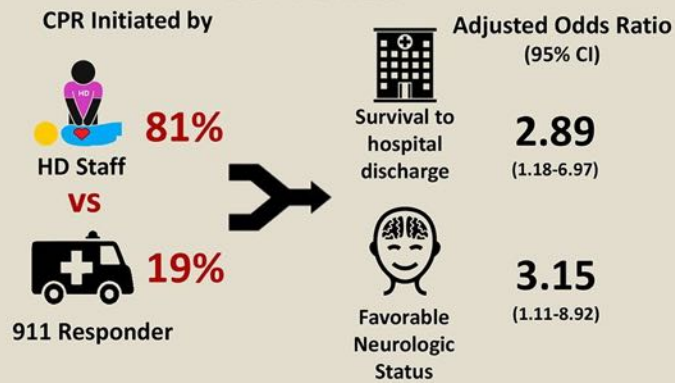
Impact of Cardiopulmonary Resuscitation Within Outpatient Dialysis Clinics on Cardiac Arrest Outcomes

Pun P, Jasn 2019;30:461

METHODS



OUTCOMES



Survie après staff CPR = 26%

CONCLUSION

Dialysis staff-initiated CPR was associated with a large increase in survival but was only performed in 81% of cardiac arrest events.

60

Conclusions et suggestions

- MSC = enjeu majeur du pronostic en dialyse
- Multifactoriel : REVEAL +++
- !!! hypervolémie : PPID, taux UF, **cooling**, durée de séance
- **Prévention des facteurs déclenchants modifiables :**
 - K, Ca, Mg dialysat, alcalinisation
 - ~~digoxine, médicaments allongeant le QT~~
- BB (?carvedilol) en prévention primaire et secondaire
- DIC inutiles
- Utilisation sous-optimale des DSA en unité d'hémodialyse
 - protocoles et entraînement régulier du staff

TH 01-2021

61