

# EMODIAFILTRAZIONE IN PRE-DILUIZIONE E IN POST-DILUIZIONE

**Giuseppe Ferro, Francesco Pizzarelli**

U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Santa Maria Annunziata, Bagno a Ripoli (FI)

## Predilution and postdilution hemodiafiltration

*Over the years hemo(dia)filtration therapies have received considerable impetus owing to the simplified techniques and optimal hydraulic management. Today, these technological improvements allow large amounts of on-line fluid exchange with the resulting clinical benefits. After a brief historical review, this article describes the main characteristics of predilution and postdilution hemodiafiltration based on the current literature, emphasizing the technical peculiarities as well as the clinical advantages in terms of patient survival. Particular attention is paid to the physical and hydraulic principles, and to new programs that optimize dialysis efficiency.*

Conflict of interest: None

Financial support: None.

## KEY WORDS:

Dialysis efficiency,  
Hemodiafiltration,  
Postdilution,  
Predilution

## PAROLE CHIAVE:

Efficienza dialitica,  
Emodiafiltrazione,  
Post-diluizione,  
Pre-diluizione

## Indirizzo degli Autori:

Dr. Giuseppe Ferro  
U.O. Nefrologia e Dialisi  
Ospedale Santa Maria Annunziata  
Via Antella 58  
50012 Bagno a Ripoli (FI)  
e-mail: giuseppe.ferro@asf.toscana.it

## INTRODUZIONE

L'emodiafiltrazione (HDF) è un tipo di emodialisi (HD) in cui l'ultrafiltrazione (UF) di acqua plasmatica è maggiore di quella corrispondente alla perdita di peso voluta; l'acqua rimossa in eccesso è ricostituita tramite la reinfusione di soluzioni sterili a concentrazione nota di elettroliti prima del filtro (pre-diluizione) o dopo il filtro (post-diluizione). La possibilità di associare un'infusione di liquidi all'ultrafiltrazione durante la dialisi era già nota dalla fine degli anni 60, quando Henderson coniò il termine di "diafiltrazione" per descrivere il rationale di una tecnica che contemplava l'associazione di diffusione e convezione (1) e che fu poi ripresa da Leber che la rese operativa effettuando nel 1978 il primo trattamento "emodiafiltrativo" (2).

Per molti anni la metodica è stata scarsamente utilizzata a causa di fattori limitanti sia tecnici (necessità di bilanciare in maniera precisa e continua i liquidi ultrafiltrati e quelli infusi) che economici, legati ai costi degli ultrafiltri e delle sacche del commercio contenenti i liquidi da infondere. Pertanto, lo scambio convettivo generalmente non superava i 2-3 L/h, in pratica 8-12 L per trattamento, ottenendo quella che oggi noi definiamo "emodiafiltrazione soft". Passaggio cruciale

nello sviluppo della metodica è stata la possibilità di infondere direttamente nel circuito venoso liquido sterile e apirogeno prodotto direttamente dal liquido di dialisi con modalità cosiddetta "on-line".

Specificamente il liquido di dialisi è reso sterile e apirogeno mediante il passaggio attraverso ultrafiltri incorporati direttamente nel circuito idraulico delle macchine di dialisi realizzando la cosiddetta "sterilizzazione fredda" (3).

Negli anni '80-'90 molti studi clinici hanno dimostrato sicurezza, fattibilità ed economicità dell'HDF on-line (4-6).

L'integrazione dei software di gestione dell'UF direttamente nelle macchine da dialisi e l'introduzione di sistemi di biofeedback in grado di controllare i vari parametri idraulici, di adattare le sedute di dialisi alle mutevoli esigenze cliniche del paziente e di monitorare in tempo reale la "qualità depurativa" del trattamento hanno rappresentato successivi elementi in grado di semplificare la gestione delle sedute di dialisi.

Il liquido on-line è oggi utilizzato anche nelle operazioni di lavaggio del circuito all'inizio del trattamento e di infusione estemporanea nel suo corso o allo stacco, con abbandono totale delle sacche di fisiologica.

L'emodiafiltrazione comprende diverse modalità operative (HDF pre-HDF post, *Mid-dilution*, *Mixed* HDF, PHF, ecc.), tutte caratterizzate da un'alta efficienza depurativa in particolare per le medie molecole in quanto sono combinati e ottimizzati i principi fisici della diffusione e della convezione.

Parallelamente agli avanzamenti tecnologici delle macchine, nel corso degli anni l'industria ha sviluppato nuovi tipi di membrana abbandonando la cellulosa, ottima per la sua idrofilia e per il suo spessore ridotto (10-20  $\mu\text{m}$ ) al trasporto diffusivo ma poco adatta alla convezione per la sua scarsa porosità, introducendo nuovi materiali sintetici con struttura mista idrofilica-idrofobica con polimeri variamente combinati tra loro (poliacrilonitrile, polisulfone e suoi derivati, polimetilmetacrilato, ecc.), in modo da poter ottenere un'adeguata convezione grazie a un'alta permeabilità idraulica e a un aumentato *Coefficiente di Sieving*, senza perdere efficienza diffusiva.

Notevoli progressi sono stati ottenuti anche nel campo del trattamento dell'acqua necessaria alla costituzione del liquido di dialisi ultrapuro e senza i quali non sarebbe stato possibile ottenere liquido da infusione a partire dall'acqua di rete (7, 8).

La biocompatibilità delle soluzioni di dialisi è notevolmente migliorata con lo sviluppo di tamponi alternativi all'acetato notoriamente implicato nella genesi dell'infiammazione e dell'instabilità cardiovascolare. Ricordiamo, infatti, che in emodialisi *standard* e a maggior ragione in emodiafiltrazione, si realizzano trasferimenti significativi di acetato anche utilizzando soluzioni a ridotto contenuto di acido acetico (4-8 mmol/L) essendo i livelli ematici fisiologici per tale anione inferiori a 0.1 mmol/L e quindi con un significativo gradiente dialisato-sangue con conseguenti potenziali effetti negativi sulla patologia cardiovascolare uremica (9-11). È recente il tentativo di sostituire l'acetato con il citrato anche nei trattamenti dialitici cronici (12).

## INDICAZIONI CLINICHE

L'instabilità cardiovascolare continua a rappresentare la complicanza acuta di più frequente riscontro durante il trattamento dialitico, mentre la patologia da accumulo di  $\beta_2$ -microglobulina (*marker* delle medie molecole) e l'aterosclerosi accelerata costituiscono le più importanti complicanze a lungo termine impattando pesantemente sulla morbilità e sulla mortalità che varia tra il 14 e il 26% in Europa e il 24% negli Stati Uniti (13).

Com'è noto, alla base di queste patologie vi sono diversi fattori interdipendenti che si sviluppano a seguito del trattamento dialitico stesso e che possono dar luogo nei casi più gravi al circolo vizioso della *MIA*

*syndrome* e cioè: malnutrizione con ipoalbuminemia, infiammazione, disfunzione endoteliale e progressiva aterosclerosi, tutti fenomeni legati all'incremento dei mediatori dell'infiammazione generati dalla bio (in) compatibilità del trattamento stesso.

Nell'interpretare i dati delle numerose pubblicazioni scientifiche sull'argomento, va tuttavia rilevato come non sono equiparabili risultati ottenuti in studi RCT rispetto a studi retrospettivi di coorte e come i risultati ottenuti con emodialisi ad alta efficienza (*High Flux*-HD) vadano differenziati da quelli degli studi con HDF-OL, visti i diversi volumi convettivi, e da ultimo, ma non certo meno importante, è da rimarcare il dato che alcuni risultati favorevoli delle tecniche convettive si basano su studi interessanti ma condotti su piccoli numeri e che certo non rispondono ai requisiti della medicina basata sulle evidenze.

Avendo ben presenti tali elementi di criticità, le tecniche convettive hanno dimostrato aspetti positivi in numerosi ambiti clinici.

- **Sopravvivenza:** la maggiore sopravvivenza dell'HF-HD rispetto all'emodialisi *standard* è stata esplorata in studi RCT condotti sia in pazienti prevalenti (*HEMO study*) che incidenti (*MPO study*). L'analisi primaria dello studio HEMO ha dimostrato una minore mortalità (8-10%) ai limiti della significatività statistica fra i soggetti che utilizzavano membrane ad alto flusso rispetto all'ED *standard* (14). Analisi secondarie dell'HEMO hanno tuttavia dimostrato la stretta interconnessione fra livelli di  $\beta_2$  e mortalità e l'importanza del fattore tempo.

I livelli predialitici medi di  $\beta_2$  sono, infatti, risultati più elevati in ED tradizionale che in *High Flux* (HF-HD); nell'osservazione prospettica negli anni i livelli aumentano nella prima ma non nella seconda modalità; all'analisi multivariata *time-dependent* Cox ad ogni 10 mg/dL di incremento dei livelli plasmatici di  $\beta_2$  si associa un incremento di mortalità dell'11%, e tale incremento è ancora maggiore se si analizza la coorte di coloro che sono in trattamento dialitico da oltre 3.7 anni, e tale differenza è statisticamente significativa (15).

Lo studio MPO (16) ha confrontato la mortalità connessa all'uso di membrane *High* e *Low Flux* (coefficiente di UF pari a  $44.7 \pm 9.1$  mL/mmHg/h nel primo caso e a  $9.8 \pm 3.5$  mL/mmHg/h nel secondo caso), in pazienti incidenti.

Dopo la correzione per i vari fattori confondenti, tale studio ha evidenziato una riduzione di mortalità connessa all'uso della membrana *High Flux* di circa il 24% senza, però, raggiungere la significatività statistica ( $p=.09$ ). All'analisi Kaplan Meier la sopravvivenza era invece significativamente migliore nel sottogruppo con albuminemia inferiore a 4 g/dL trattato con membrana *High Flux* in un arco temporale di 4-5 anni; nei diabetici ipoalbuminemici la differenza risultava più

eclatante e precoce (16). Va posto l'accento come in HF-HD, oggetto del confronto nei 2 studi precedenti, lo scambio convettivo non raggiunga i 10 L a seduta. Che la sopravvivenza sia in qualche modo connessa con l'entità della convezione è ipotizzabile analizzando gli studi che hanno testato l'HDF-OL, metodica che raggiunge volumi di infusione ben superiori a quelli dell'HF-HD (17).

I dati del braccio europeo dello studio osservazionale DOPPS (18) ci dicono che il rischio relativo di morte valutato in un arco temporale di 3 anni non è diverso in ED *standard* (1366 soggetti analizzati), in HF-HD (n=546) e in HDF "soft" (scambi convettivi compresi fra 5 e 15 L in 156 dializzati); solo l'HDF "hard", in altre parole con scambi compresi fra 15 e 25 L reinfusi in post-diluizione, si associava a una significativa riduzione del 35% della mortalità. Lo studio Contrast (19) prospettico, randomizzato e controllato condotto in pazienti in emodialisi prevalenti ha dimostrato che il trattamento di emodiafiltrazione in post-diluizione non offre vantaggi in termini di maggiore sopravvivenza rispetto all'emodialisi *Low Flux* dopo 3 anni di osservazione; tuttavia una sottoanalisi ha dimostrato una significativa riduzione della mortalità solo nel gruppo che effettuava elevati volumi di infusione (>20 L).

Tali risultati sono in accordo con quanto suggerito nelle Linee Guida europee (EBPG) (20). La Linea Guida 2.1 afferma che l'uso di membrane sintetiche dovrebbe ritardare le complicanze a lungo termine connesse alla terapia dialitica e in particolare amiloidosi, iperfosforemia, rischio cardiovascolare e anemia, mentre la Linea Guida 2.2 ci indica la tecnica per ottenere i massimi risultati: utilizzare l'emo(dia)filtrazione *on-line*, E(D)F-OL, con il massimo scambio possibile di volumi, ponendo ovviamente attenzione al problema della sicurezza connesso a uno scambio così elevato.

Se appare altamente probabile che la maggiore sopravvivenza in *on-line* sia legata all'entità dello scambio convettivo e alla rimozione di medie molecole, segnatamente  $\beta_2$ , non va tuttavia sottovalutato il fatto che tali sostanze hanno distribuzione corporea pluricompartimentale, con ciò ponendo un limite invalicabile a una loro maggiore rimozione nell'unità di tempo all'aumentare dell'efficienza dialitica.

Per poter ridurre ulteriormente i livelli corporei di questi soluti occorre ricorrere a strategie dialitiche quali l'incremento dei tempi e/o della frequenza dei trattamenti.

- Ipotensione intradialitica: la maggiore stabilità cardiovascolare in corso di moti convettivi è stata ampiamente e ripetutamente descritta in letteratura (21). Fra i tanti meccanismi ipotizzati:
  - maggiore concentrazione di sodio nel liquido di reinfusione rispetto all'acqua plasmatica (22)
  - bilancio termico negativo (23, 24) con effetti favore-

voli prevalentemente, ma non esclusivamente, emodinamici

- minore induzione di flogosi: in HDF sono state descritte una modulazione positiva della bilancia tra fattori pro (TNF-alpha, IL 1-6) e antinfiammatori (25, 26) e una modulazione antinfiammatoria della popolazione linfocitaria con riduzione delle cellule di origine dendritica CD14+/CD16+ implicate nell'innescamento della catena flogistica-immunitaria (27, 28)
- maggiore rimozione di sostanze ad azione vasodilatante (22)
- effetti positivi sull'ipertrofia ventricolare sinistra in particolare se il ritmo del trattamento diventa quotidiano in relazione al migliore controllo pressorio (5, 29).
- Aumentata rimozione di fosforo con migliore controllo della fosforemia e minore necessità di chelanti del fosforo, anche se tuttavia nessuno studio ha dimostrato significativi miglioramenti dell'iperparatiroidismo rispetto alla dialisi tradizionale (20, 30-32).
- Miglioramento dell'anemia con minore resistenza all'eritropoietina (5, 33, 34).

A parte tali campi clinici su cui si è concentrata la maggioranza degli studi, altri ambiti di possibili vantaggi dei trattamenti basati sui moti convettivi sono:

- miglioramento dello stato nutrizionale tramite la rimozione di sostanze anoressizzanti come la leptina (1600 Da) (35);
- miglioramento del profilo lipidico e riduzione dello stress ossidativo e della concentrazione dei prodotti di glicazione avanzata anche se in realtà l'effetto può essere attenuato dalla perdita di sostanze naturali antiossidanti come le vitamine C ed E e il Selenio (36);
- migliore conservazione della funzione renale residua paragonabile alla dialisi peritoneale (37).

Per quanto riguarda possibili effetti negativi connessi all'HDF-OL, in nessuno degli studi condotti a lungo termine sono state segnalate sindromi carenziali legate a una maggiore rimozione di sostanze quali albumina, aminoacidi, ormoni, vitamine, microelementi e così via. Una nota di cautela va posta considerando che nessuno studio è stato disegnato con l'obiettivo specifico di dimostrare l'insorgenza di eventuali sindromi carenziali.

## DATI TECNICI

Come detto, le tecniche emodiafiltrative si basano sul principio che una parte del dialisato prodotto dalla macchina di dialisi è indirizzato verso il filtro attraverso il cosiddetto "modulo di filtrazione" dell'apparecchiatura. Questa frazione è convertita a infusato tramite un processo di "sterilizzazione a freddo", vale a dire tramite il passaggio del suddetto liquido attra-

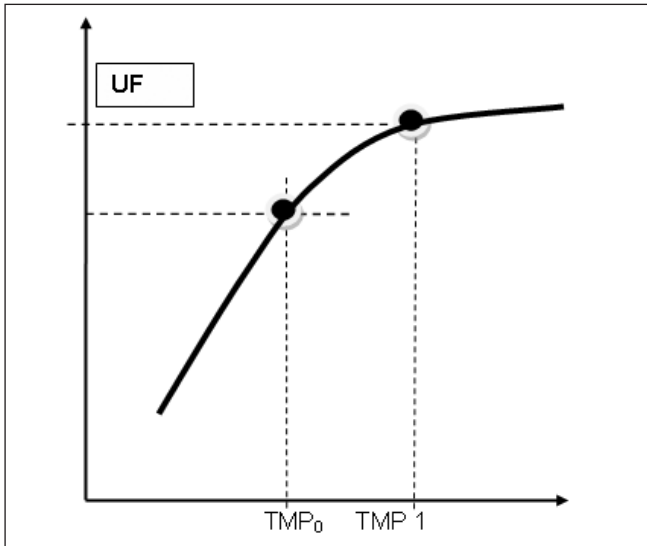


Fig. 1 - Relazione tra TMP e UF.

verso ultrafiltri, periodicamente sostituiti, posizionati a vari livelli della linea del dialisato-infusato a seconda del tipo di apparecchiatura presa in esame. Le caratteristiche comuni sono rappresentate dal fatto che gli ultrafiltri utilizzati sono integrati nella macchina, sono ridondanti per avere un livello di sicurezza superiore e hanno sistemi che controllano prima di ogni trattamento la loro integrità. Il liquido sterile e apirogeno così ottenuto è infuso nel sangue del paziente tramite pompe che, in relazione al numero e alla posizione nel circuito e alla geometria del dializzatore, reinfondono dopo il filtro (emodiafiltrazione post-diluizionale), prima del filtro (emodiafiltrazione pre-diluizionale) e contemporaneamente sia in pre- che in post-diluizione (emodiafiltrazione mista) o a metà della lunghezza delle fibre (*Mid-dilution*). In questo capitolo saranno trattate la reinfusione in pre- e in post-diluizione. I dati clinici ci dicono che la reinfusione in pre- deve essere almeno il doppio di quella in post- per ottenere livelli comparabili di depurazione. Pertanto, per ottenere la stessa efficienza di una post-diluizione a 100 mL/min (24 L in 4 ore), in pre-diluizione devono venire reinfusi 200 mL/min (48 L in 4 ore). Si noti bene che in tale esempio, poiché i 200 mL/min di infusato derivano dal dialisato, la macchina per dialisi deve produrre una quantità globale di liquidi di 800 mL/min per poter mantenere una quota di dialisato "reale" di 600 mL/min. Spingere l'infusato a scapito del dialisato significa penalizzare la diffusione e quindi la *clearance* delle piccole molecole.

Probabilmente tale errore è alla base di alcune segnalazioni del passato, soprattutto giapponesi, in cui il dialisato era ridotto anche fino a 300 mL/min, su

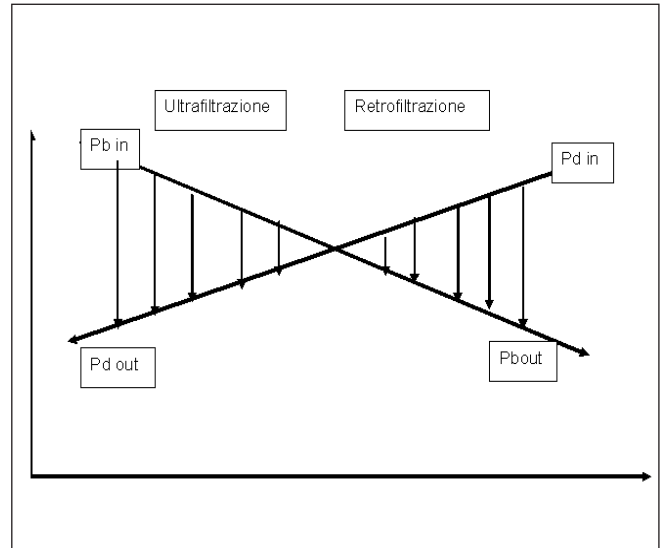


Fig. 2 - Backfiltration o retrofiltrazione.

una presunta bassa efficienza depurativa per le piccole molecole dell'HDF-OL in pre-diluizione (38). L'HDF-OL si caratterizza quindi per gli elevati volumi, il che impone un bilanciamento molto preciso all'interno del modulo di controllo dell'ultrafiltrazione (UF), così da regolare direttamente la velocità di UF, il calo peso del paziente e la velocità della pompa di infusione. Per ottimizzare l'efficienza della tecnica è necessario utilizzare un dializzatore tipo "High Flux", vale a dire una membrana ad alta permeabilità idraulica ( $K_{uf} > 50$  mL/h/mmHg) con ampia superficie di scambio, alta permeabilità per i soluti ( $K_{oA} \text{ urea} > 600$  mL/min e  $K_{oA} \beta_2\text{-microglobulina} > 60$  mL/min) e *Coefficiente di Sieving* aumentato onde ottenere elevati valori di UF con valori di pressione trans membrana (TMP) accettabili ( $< 300$  mmHg) evitando così problemi tecnici legati all'emoconcentrazione. Ricordiamo che la pressione transmembrana (TMP) è la forza che genera l'ultrafiltrazione ed è espressa dalla formula:  $(P_{bi} + P_{bo}) / 2 + (P_{di} + P_{do}) / 2 - (\pi_i + \pi_o) / 2$ , dove "Pd" è la pressione idraulica del dialisato, "Pb" è la pressione idraulica del comparto ematico, " $\pi$ " sono i valori di pressione oncologica e i simboli "i" e "o" identificano l'ingresso e l'uscita del filtro. La relazione tra TMP e UF è espressa dalla formula  $K_m = UF / TMP$  (Fig. 1), dove  $K_m$  è il coefficiente di UF della membrana (39). L'incremento della TMP determina un aumento dell'UF fino a un "plateau" oltre il quale l'ulteriore incremento della TMP non determina alcun beneficio in termini di UF guadagnata ma causa solo problematiche di tipo idraulico (valore limite UF/TMP).

Se la TMP è positiva, il flusso è diretto dal compartimento ematico verso il compartimento del dialisato,

se la TMP è negativa, e ciò avviene quando i valori di Pd e  $\pi$  superano i valori di Pb, il flusso è in direzione opposta, cioè verso il compartimento ematico, realizzando la cosiddetta "backfiltration" o "retrofiltrazione" (Fig. 2).

Bisogna rilevare che durante il trattamento la TMP non è sempre positiva per tutta la lunghezza del filtro perché nelle membrane ad alto flusso le variazioni della viscosità ematica e la concentrazione delle proteine plasmatiche che si realizzano a seguito dell'ultrafiltrazione spinta determinano un incremento della pressione oncotica con una conseguente quota non eliminabile di backfiltration. Ciò, in epoca di liquido di dialisi non ultrapuro, poteva innescare processi flogistici con importanti effetti sistemici tali da determinare la sospensione del trattamento (reazione da pirogeni, emolisi, ecc.).

Viceversa negli ultimi anni in presenza di liquido di dialisi ultrapuro, questo fenomeno è stato in certi versi "voluto" per avere una quota aggiuntiva di convezione e addirittura la backfiltration è utilizzata come moto convettivo nella tecnica denominata HDF interna (40).

La pressione positiva di TMP deve essere mantenuta a valori ottimali e di sicurezza durante tutto il trattamento sostitutivo. A tal fine, i sistemi di controllo dell'UF determinano una pressione negativa all'interno del compartimento del dialisato in grado di determinare in ogni caso un bilancio positivo tra ultrafiltrazione e backfiltration.

La TMP varia indirettamente anche in relazione ad altri parametri per esempio l'ematokrito (Hct) e il flusso ematico dall'accesso vascolare (Qb) e ciò è spiegato dalla legge di Poiseuille espressa dalla formula  $\Delta P = Qb \times (8\eta / \pi r^4)$ , dove " $\Delta P$ " è la variazione di pressione, " $l$ " è la lunghezza del condotto, " $\eta$ " è la viscosità del fluido considerato e " $r$ " è il raggio del condotto e che dimostra che in un condotto dove scorre un fluido viscoso in regime laminare a parità degli altri parametri, la portata è inversamente correlata con la quarta potenza del raggio della condotta (41). Quindi se il flusso sangue aumenta e/o si riduce il diametro interno delle fibre (per esempio per aumento del loro numero), la DP aumenta e così la TMP.

## EFFICIENZA DIALITICA

La clearance di un soluto è espressa dalla formula:  $K_b = [(Q_b \times C_{bi}) - (Q_b \times C_{bo})] / C_{bi} + Q_f \times (C_{bo} / C_{bi})$  (42), dove  $K_b$  è la clearance totale del soluto,  $Q_b$  è il flusso sangue,  $C_b$  è la concentrazione del soluto nel sangue a ingresso filtro (i) e in uscita (o) e  $Q_f$  è il tasso di ultrafiltrazione. I soluti distribuiti nei globuli rossi e nell'acqua plasmatica e quindi "compartimentalizzati" (per esempio, creatinina e fosforo) avranno una mino-

re clearance convettiva che è direttamente proporzionale alla concentrazione plasmatica del soluto stesso; viceversa i soluti che non hanno tale compartimentalizzazione e il cui volume di distribuzione corrisponde a quello plasmatico avranno una clearance convettiva maggiore.

Nel trasporto misto diffusivo-convettivo il trasporto finale dei soluti non è mai la somma dei due fenomeni per la presenza di interferenze reciproche tra i due fenomeni in quanto:

1. la clearance diffusiva determina una riduzione della concentrazione plasmatica dei soluti lungo l'asse principale del filtro. Di conseguenza anche la clearance convettiva che è direttamente proporzionale alla concentrazione plasmatica si riduce;
2. l'infusione di liquido determina una diluizione dei soluti quantificabile dal rapporto tra  $Q_{inf}$  e  $Q_b$  e cioè:  $F_d = (Q_{inf} / Q_b) \times 100$ , dove " $F_d$ " è il fattore diluizionale, " $Q_{inf}$ " è l'entità della reinfusione e " $Q_b$ " è il flusso sangue. Pertanto, a seguito dei due fenomeni sopra descritti, il sangue che passa attraverso il filtro è diluito e conseguentemente l'ultrafiltrato che si forma nelle varie trasversali sezioni ipotetiche del filtro avrà una concentrazione sempre più bassa del soluto con minore rimozione;
3. l'ultrafiltrazione forzata di acqua plasmatica determina una progressiva emocostrazione con incremento dell'ematokrito (Hct) e iperviscosità e una deposizione di materiale proteico sulla superficie della membrana e all'interno dei suoi pori che in ultima analisi determinano un aumento delle resistenze al trasporto sia diffusivo sia convettivo;
4. l'interazione sangue-membrana influenza il trasferimento di elettroliti in quanto le cariche elettriche negative delle proteine adesive alla membrana esercitano un effetto "ritentivo" sui cationi e "repulsivo" sugli anioni secondo l'"effetto Donnan". Tale fenomeno si manifesta sia nel trasporto convettivo sia in quello diffusivo e in misura tanto maggiore quanto maggiori sono la concentrazione proteica e lo spessore dello strato polarizzato che si realizza sulla membrana e che a sua volta è direttamente proporzionale all'UF.

Gli effetti sopra descritti sono più prevedibili in post-diluizione in quanto la pre-diluizione modifica l'attività elettrolitica plasmatica e i legami elettrochimici in modo variabile e dipendente dalla quota di infusione e dall'attività elettrolitica dell'infusato (43).

## CARATTERISTICHE DELLA PRE-DILUIZIONE

L'infusione in pre-diluizione assicura migliori condizioni reologiche con una facilitata gestione idraulica soprattutto nei pazienti con Hct elevati e protidemia

>7 g/dL e con flussi ematici dell'accesso vascolare non ottimali.

La diluizione all'ingresso del filtro riduce la concentrazione dei soluti disponibili per il *transfer* diffusivo e convettivo. Infatti, pur in presenza di un gradiente di concentrazione transcellulare più favorevole al passaggio dalle cellule al sangue di piccoli soluti, in pre-diluzione si realizzano significative perdite di efficienza nella rimozione delle piccole molecole che può essere aumentata solo aumentando notevolmente la quota di infusione fino a circa il doppio della post-diluzione. Pertanto la *clearance* non corrisponde al flusso di UF come in post- ma è minore secondo la formula  $clearance = (Q_{uf} \times Q_e) / (Q_e + Q_i)$ , dove  $Q_e$  è "flusso acqua plasmatica"; ne deriva che a parità di  $Q_i$  (flusso infusione) la *clearance* aumenta all'aumentare del flusso ematico. I maggiori flussi convettivi determinano una maggiore rimozione di medie molecole. Da tenere conto che tali volumi di infusione in pre-diluzione possono determinare pressioni pre-filtro elevate (>700 mmHg) con *stress* pressorio paragonabile o superiore a quello che si verifica in post-diluzione a elevata FF.

In pre-diluzione avvengono maggiore perdita di sodio e calcio (bilancio negativo) e minore guadagno di bicarbonato per minore effetto Donnan, maggiore perdita convettiva e riduzione del guadagno diffusivo e pertanto è necessario, rispetto alla dialisi *standard*, aumentare le concentrazioni elettrolitiche del dialisato/infusato di 2 mMol/L per il bicarbonato, 1.5-2 mMol/L per il sodio e 0.25 mMol/L per il calcio.

Bisogna sottolineare che non è stata dimostrata una maggiore perdita di proteine e in particolare di albumina come ci si poteva attendere e questo potrebbe essere spiegato dall'adsorbimento dell'albumina alle membrane idrofobiche.

## CARATTERISTICHE DELLA POST-DILUIZIONE

In post-diluzione la maggiore emoconcentrazione e la risultante iperviscosità con tendenza ad avere TMP più elevate possono incrementare il flusso diffusivo per incremento del gradiente ma limitare il flusso convettivo, per l'aumento dello spessore della membrana e per il fenomeno della polarizzazione ottenendo *clearance* maggiori per le piccole molecole e *clearance* minori per le medie molecole. Pertanto in post-diluzione per ottimizzare la rimozione dei soluti, anche di quelli a p.m. medio-alto, è necessario operare al massimo della filtrazione totale (UF) in rapporto al flusso ematico effettivo ( $Q_b$  effettivo) e ai valori dell'ematocrito (Hct), delle proteine totali e della TMP incrementando il più possibile la frazione di filtrazione (FF) definita come la percentuale del flusso di acqua plasmatica che può essere ultrafiltrata in uno specifico intervallo

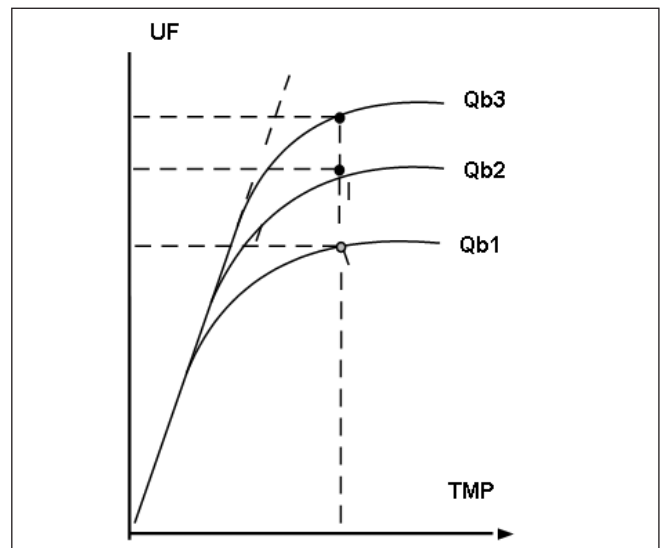


Fig. 3 - Relazione tra TMP, flusso ematico ( $Q_b$ ) e ultrafiltrazione (UF).

di tempo senza avere conseguenze negative sul sistema sia in termini idraulici (TMP>300 mmHg) che clinici (coagulazione del circuito ematico), legati all'eccessiva emoconcentrazione. In maniera empirica, la FF non dovrebbe essere superiore al 25-35% del flusso ematico "reale" in post-diluzione e al 50-70% in pre-diluzione.

La reinfusione in post-diluzione, quindi, è maggiormente esposta a rischi di problematiche idrauliche in quanto dipendente dai valori di Hct, protidemia e da una buona funzionalità dell'accesso vascolare.

A tal proposito l'accesso vascolare deve garantire flussi ematici adeguati (350-400 mL/min) e questo per la ben nota relazione tra  $Q_b$ , TMP e UF (Fig. 3). In pratica a parità di TMP, l'UF aumenta all'aumentare del  $Q_b$  senza contare che un flusso ematico maggiore determina un maggiore effetto pulizia delle fibre (*shear rate*) con riduzione dello strato proteico adesivo alla membrana preservandone quindi la permeabilità.

Lo studio Contrast (44), ha dimostrato che i fattori in grado di influenzare i volumi convettivi sono: l'ematocrito in maniera inversa, l'albumina, il flusso ematico e il tempo di trattamento. Lo studio dimostrava tra l'altro che, nella pratica clinica, la reinfusione non era ottimizzata ai massimi volumi possibili di TMP e che l'aumento della FF del 5% portava a un incremento del flusso convettivo di 4.2 L.

Per ottimizzare gli scambi convettivi sono stati realizzati dei sistemi di controllo dei principali parametri idraulici (TMP, UF, pressione ingresso filtro) in grado di ottenere la massima frazione di filtrazione possibile e quindi i più alti volumi convettivi possibili prevenendo problemi tecnici legati all'emoconcentrazione.

Nei *monitor* in uso in Italia sono state implementate

diverse soluzioni tecnologiche per ottimizzare l'infusione di liquido evitando problemi idraulici legati all'emoconcentrazione. In particolare:

1. sistema di autoregolazione dell'infusione di liquido in pre-diluizione, in post-diluizione o combinato (pre+post) in cui, per evitare l'emoconcentrazione, la macchina calcola automaticamente la quantità massima di rimozione di acqua plasmatica in relazione alla composizione del sangue (ematocrito e protidemia) secondo la formula  $Q_{s\leq} Q_{beff}(1-Hct/100)(1-7xtp/100)-Q_{uf}/60$ , dove "Qs" è la quota di massima rimozione in mL/min, "Qbeff" è il flusso sangue effettivo in mL/min, "Hct" è l'ematocrito in valore percentuale e "TP" sono le proteine totali in g/dL. "Quf" è il tasso di ultrafiltrazione in mL/h. Il sistema esegue un calcolo della quantità massima di liquido che si può reinfondere in base ai parametri inseriti a inizio trattamento (proteine totali, ematocrito) e alle caratteristiche del filtro in uso;
2. sistema automatico basato su scansioni della TMP al fine di "trovare" la TMP ideale per realizzare il massimo trasporto convettivo ottenibile in relazione a quanto richiesto dall'operatore. Controlli a intervalli prefissati a partenza automatica ma anche manuale (*input* dell'operatore) vanno a verificare la risposta in termini di incrementi di UF per incrementi noti di TMP. Per realizzare ciò, il sistema ha due anelli di regolazione: il primo controlla istante per istante la rispondenza tra la TMP misurata e quella auto-impostata. Il secondo regola il valore della pressione di TMP da auto-impostare in relazione al *test*  $\Delta UF/\Delta TMP$ . Tale sistema è operativo in post-diluizione;
3. sistema di regolazione automatica del flusso di infusione ( $Q_{inf}$ ) in funzione della TMP di lavoro impostata dall'operatore che può essere abilitato o disabilitato in ogni momento del trattamento. All'abilitazione della funzione il  $Q_{inf}$  si porta a un valore di partenza che dipende dal trattamento selezionato e dal flusso sangue impostato, poi si adatta progressivamente in modo da mantenere il valore di TMP (calcolata tenendo conto sempre della pressione ematica all'entrata del dializzatore) vicino a quello di lavoro. Il valore di  $Q_{inf}$  rimane in ogni caso sempre all'interno di soglie minime e massime di sicurezza che sono stabilite in funzione della metodica emodiafiltrativa utilizzata. L'obiettivo del sistema è quindi quello di lavorare al massimo del  $Q_{inf}$  per massimizzare le prestazioni depurative rimanendo sempre nei limiti di sicurezza garantiti dal rispetto della TMP di lavoro impostata. I valori di *default* della TMP dipendono dal trattamento selezionato e possono comunque sempre essere personalizzati dall'operatore;

4. sistema basato sul valore sia della frazione di filtrazione, misurata come % del  $Q_b$ , sia della pressione di ingresso filtro in valore assoluto e che è espressione del buon funzionamento del filtro. L'operatore imposta un allarme di frazione di filtrazione massima (25-30%), un allarme di pressione di ingresso dializzatore ( $\leq 650$  mmHg) e un allarme di TMP secondo il tipo di filtro e di metodica HDF.

Come si evince l'innovazione tecnologica se da un lato ha consentito di semplificare la gestione della seduta dialitica dall'altro ha ampliato i compiti dell'operatore che diventa il responsabile dell'adattamento tra la macchina, il tipo di dialisi e il paziente.

Scrupolosa attenzione deve essere posta al rispetto delle norme antisettiche durante il montaggio dei circuiti extracorporei; prima della connessione del paziente l'infermiere dovrà accertarsi che non siano presenti tracce di disinfettante nel liquido preparato dal *monitor*, poiché questo, essendo infuso direttamente al paziente, potrebbe creare maggiori problematiche che in dialisi *standard*.

Fondamentali sono la conoscenza e la corretta impostazione dei parametri tecnici in relazione alle condizioni cliniche dell'accesso vascolare e del paziente che possono non essere gli stessi della seduta precedente.

Allora, per ottenere la massima efficienza dialitica, non basta affidarsi ad automatismi tecnici in quanto il sistema automatico in caso di ridotti volumi convettivi rispetto a quelli programmati non genera alcun allarme come invece in caso di pressioni idrauliche elevate tali da non garantire la sicurezza del trattamento.

Volendo riassumere, per eseguire una metodica di emodiafiltrazione con la massima efficienza e sicurezza possibile è necessario:

1. accesso vascolare ben funzionante;
2. filtri adeguati per geometria e materiale;
3. macchine da dialisi in grado di effettuare un accurato bilanciamento volumetrico (camere di bilanciamento e ultrafiltrazione volumetrica);
4. implementazione della tecnologia con programmi di gestione idraulica dell'ultrafiltrazione al fine di ottenere la massima infusione possibile;
5. qualità e sterilità dell'acqua e dei concentrati con ridondanza dei filtri e *test* automatico di integrità dei filtri obbligatorio in considerazione della grande quantità di soluzione dializzante con cui il paziente viene a contatto;
6. possibilità di generare volumi adeguati di dialisato intorno a 12000 L per seduta indipendentemente dalla metodica e di infusato intorno ai 20 L per seduta in post-diluizione e ai 40 L per seduta in pre-diluizione.

## RIASSUNTO

Nel corso degli anni le tecniche emo(dia)filtrative hanno ricevuto un notevole impulso anche a seguito di importanti innovazioni tecnologiche che ne hanno semplificato l'applicazione. Oggi la gestione idraulica del sistema è ottimizzata e sono stati ampiamente esplorati i benefici in termini di efficienza dialitica e clinica connessi alla possibilità di infondere quantità significative di liquido. In questo articolo, dopo un breve resoconto storico, vengono descritte le principali caratteristiche dell'emodiafiltrazione in pre- e in post-diluizione, mettendo in risalto, tramite la rassegna dei principali studi condotti e pubblicati, i vantaggi clinici della metodica, le peculiarità tecniche e le ricadute in termini di sopravvivenza dei pazienti. Particolare

rilievo è dato ai principi fisici e idraulici e ai nuovi programmi di gestione la cui conoscenza consente di impostare un trattamento dialitico funzionale al sistema dializzatore-paziente ottenendo un incremento dell'efficienza dialitica.

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori non hanno ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

## BIBLIOGRAFIA

- Henderson LW, Ford C, Colton CK, Bluemle LW, Bixler HJ. Uremic blood cleansing by diafiltration using a hollow fiber ultrafilter. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1970; 16: 107-12.
- Leber H, Wizeman V, Goubeaud G, et al. Hemodiafiltration: a new alternative to hemofiltration and conventional haemodialysis. *Artif Organs* 1978; 2: 150-3.
- Henderson LW, Sanfelippo ML, Beans E. "On-line" preparation of sterile pyrogen-free electrolyte solution. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1978; 24: 465-7.
- Pizzarelli F, Cerrai T, Dattolo P, Tetta C, Maggiore Q. Convective treatments with on-line production of replacement fluid: a clinical experience lasting 6 years. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (2): 363-9.
- Maduell F, del Pozo C, Garcia H, et al. Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (5): 1202-7.
- Canaud B, Bosc JY, Leray H, et al. On-line haemodiafiltration: state of the art. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl. 5): 3-11.
- Alloatti S, Bolasco P, Canavese C, et al. [Guidelines on water and solutions for dialysis. Italian Society of Nephrology]. *G Ital Nefrol* 2005; 22 (3): 246-73.
- European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association. Section VI. Haemodialysis-associated infection. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl. 7): 72-87.
- Agliata S, Atti M, Fortina F et al. Acetate in the dialysate in Bicarbonate dialysis (abstract); in Ward RA, Golper TA (eds): Abstracts of the Tenth Annual Meeting of the International Society of Blood Purification, Louisville, October 1992. *Blood Purif* 1992; 10 (special issue).
- Calzavara P, Malagoli A, Zagatti R. Studio clinico comparativo fra HD standard, PHF e PHF AF. [Comparative clinical study between standard hemodialysis, PHF (HDF on-line) and PHF AF (HDF on-line acetate free)]. *G Ital Nefrol* 2004; 21 (Suppl. 30): S102-5.
- Pizzarelli F, Cerrai T, Dattolo P, Ferro G. On-line haemodiafiltration with and without acetate. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (6): 1648-51.
- Kossmann RJ, Gonzales A, Callan R, Ahmad S. Increased efficiency of hemodialysis with citrate dialysate: a prospective controlled study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1459-64.
- Yoshino M, Kulman MK, Kotanko P, et al. International differences in dialysis mortality reflect background general population atherosclerotic cardiovascular mortality. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3510-9.
- Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2010-9.
- Cheung AK, Rocco MV, 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: 546-55.
- Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 645-54.
- Ronco C, Brendolan A, Feriani M, et al. A new scintigraphic method to characterize ultrafiltration in hollow fiber dialyzers. *Kidney Int* 1992; 41: 1383-93.
- Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int* 2006; 69: 2087-93.
- Grooteman M, Van den Dorpel R, Bots, et al. Online hemodiafiltration versus low-flux hemodialysis: effects on all-cause mortality and cardiovascular events in a randomized controlled trial. The convective transport study (Contrast). *EDTA* 2011.
- Tattersall J, Martin-Malo A, Pedrini L, et al. EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (Suppl. 2): ii5-21.
- Kooman J, Basci A, Pizzarelli F, et al. EBPG guideline on haemodynamic instability. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (Suppl. 2): ii22-44.
- Donauer J, Schweiger C, Rumberger B, et al. Reduction of hypotensive side effects during online-haemodiafiltration and low temperature haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1616-22.
- Pizzarelli F. From cold dialysis to isothermic dialysis: a twenty-five year voyage. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (4): 1007-12.



24. van der Sande FM, Rosales LM, Brener Z, et al. Effect of ultrafiltration on thermal variables, skin temperature, skin blood flow, and energy expenditure during ultrapure hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1824-31.
25. Guth HJ, Gruska S, Kraatz G. On-line production of ultra-pure substitution fluid reduces TNF-alpha and IL-6 release in patients on hemodiafiltration therapy. *Int J Artif Organs* 2003; 26: 181-7.
26. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, et al. Plasma C-reactive protein in hemodialysis patients: a cross-sectional, longitudinal clinical survey. *Blood Purif* 2000; 18: 30-6.
27. Canaud B, Wizemann V, Pizzarelli F, et al. Cellular interleukin-1 receptor antagonist production in patients receiving on-line haemodiafiltration therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1281.
28. Carracedo J, Merino A, Nogueras S, et al. On-line hemodiafiltration reduces the proinflammatory CD14+CD16+ monocyte-derived dendritic cells: a prospective, crossover study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2315-21.
29. Maduell F, Navarro V, Torregrossa E, et al. Change from three times a week on-line hemodiafiltration to short daily on-line hemodiafiltration. *Kidney Int* 2003; 64: 305-13.
30. Lornoy W, De Meester J, Beclus I, Billioux JM, Van Malderen PA, Van Pottelberge M. Impact of convective flow on phosphorus removal in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2006; 16: 47-53.
31. Zehnder C, Gutzwiller JP, Renngli K. Hemodiafiltration -- a new treatment option for hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1999; 52: 152.
32. Penne EL, van der Weerd NC, van den Dorpel MA, et al. Short-term effects of online hemodiafiltration on phosphate control: a result from the randomized controlled Convective Transport Study (CONTRAST). *Am J Kidney Dis* 2010; 55 (1): 77-87.
33. Locatelli F, Del Vecchio L. Dialysis adequacy and response to erythropoietic agents: what is the evidence base?. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl. 8): viii29-35.
34. Bonforte G, Grillo P, Zerbi S, et al. Improvement of anemia in hemodialysis patients treated by hemodiafiltration with high-volume on-line-prepared substitution fluid. *Blood Purif* 2002; 20: 357-62.
35. Basile C. The effect of convection on the nutritional status of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: vii46-9.
36. Morena M, Cristol JP, Bosc JY, et al. Convective and diffusive losses of vitamin C during haemodiafiltration session: a contributive factor to oxidative stress in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 422.
37. McKane W, Chandna SM, Tattersal JE, et al. Identical decline of residual renal function in high flux biocompatible hemodialysis and CAPD. *Kidney Int* 2002; 61: 632.
38. Masakane I. Selection of dilutional method for on-line HDF, pre- or post-dilution. *Blood Purif* 2004; 22 (Suppl. 2): 49-54.
39. Sigdell JE. Comparison of the hollow dialyzers. *Artif Organs* 1981; 5: 4-9.
40. Fiore GB, Guadagni G, Lupi A, Ricci Z, Ronco C. A new semiempirical mathematical model for prediction of internal filtration in hollow fiber hemodialyzers. *Blood Purif* 2006; 24: 555-68.
41. Sakai K. Technical determination of optimal dimension of hollow fibre membranes for clinical dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4 (Suppl.): S73-7.
42. Lysaght MJ. Hemodialysis membranes in transition; in Colasanti G, D'Amico G (eds): *Nephrology and Dialysis Updated*. Contrib Nephrol Basel, Karger, 1998; 61: 1-17. 43. Pedrini LA, De Cristofaro V, Pagliari B, Ruggiero P. Dialysate/infusate composition and infusion mode in on-line hemodiafiltration. *Int J Artif Organs* 2002; 25: 100-6.
44. Penne EL, van der Weerd NC, Bots ML, et al. Patient- and treatment-related determinants of convective volume in post-dilution haemodiafiltration in clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3493-9.