

VALUTARE LE MEMBRANE PER DIALISI

G. Guadagni

Estor S.p.A, Direzione Scientifica

Assessment of dialysis membranes

The paper considers the aspects that play a role in the technological assessment of dialysis membranes: transport mechanisms (diffusion, convection and adsorption) and biocompatibility. An attempt is made to clarify how they relate to the performance of a dialysis session and which are the best parameters to compare the efficiency of different membranes. The study does not offer definitive solutions to such a delicate and complicated matter but suggests some points for discussion.

In conclusion, the performance of a membrane is a very difficult process to evaluate and different membranes can be compared only by establishing adequate points of comparison. At the same time, the points of comparison themselves may change depending to the type of comorbidities of the specific patient considered for membrane selection. (G Ital Nefrol 2007; 24: (Suppl. S40) S64-8)

Conflict of interest: The Author is a full-time employee at Estor Italia

KEY WORDS:

Hemodialysis,
Devices,
Dialyzer,
Technology,
Membranes,
Resources

PAROLE CHIAVE:

Emodialisi,
Membrane,
Trattamenti,
Tecnologia,
Scelte,
Valutazione

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Gualtiero Guadagni
Via Newton, 12
20016 Pero (MI)
e-mail: gualtiero.guadagni@estor.it

I FILTRI PER DIALISI NELLA CLASSIFICAZIONE NAZIONALE DEI DISPOSITIVI MEDICI

Con la circolare del 23 gennaio 2007, il ministero della salute ha approvato e messo in vigore la Classificazione Nazionale dei Dispositivi Medici (CNDM), nell'ambito della quale le membrane per dialisi sono state classificate (Fig. 1) in base al materiale costituente la membrana: sintetico, celluloso, altro, ed al coefficiente di ultrafiltrazione, ovvero, nelle intenzioni del legislatore, sulla base delle *performance* dialitiche (1).

Si inizia questa breve dissertazione su come valutare dal punto di vista tecnologico le membrane per dialisi puntando l'indice contro la nuova classificazione non per sterile polemica contro il ministero della salute ma per richiamare l'attenzione su un particolare sempre più spesso trascurato della seduta dialitica, la membrana, che in realtà ne costituisce il fulcro fondamentale.

Ciò che si fatica a comprendere è come si possano mescolare due approcci così diversi: il materiale costituente la membrana è un parametro di classificazione valido, ma di per sé, nulla dice sulle prestazioni del filtro, viceversa il coefficiente di ultra filtrazione è un parametro di merito delle *performances* dei dializzatori (non l'unico!).

<p>Filtri dedicati prevalentemente all'emodialisi convenzionale: FILTRI CON COEFFICIENTE DI ULTRAFILTRAZIONE < 18 ml/h/mmHg IN MATERIALE CELLULOSICO FILTRI CON COEFFICIENTE DI ULTRAFILTRAZIONE < 18 ml/h/mmHg IN MATERIALE CELLULOSICO MODIFICATO FILTRI CON COEFFICIENTE DI ULTRAFILTRAZIONE < 18 ml/h/mmHg IN MATERIALE SINTETICO FILTRI CON COEFFICIENTE DI ULTRAFILTRAZIONE < 18 ml/h/mmHg - ALTRI Filtri dedicati prevalentemente all'emodialisi ad alta efficienza: FILTRI CON COEFFICIENTE DI ULTRAFILTRAZIONE di 18 - 35 ml/h/mmHg IN MATERIALE CELLULOSICO FILTRI CON COEFFICIENTE DI ULTRAFILTRAZIONE di 18 - 35 ml/h/mmHg IN MATERIALE CELLULOSICO MODIFICATO FILTRI CON COEFFICIENTE DI ULTRAFILTRAZIONE di 18 - 35 ml/h/mmHg IN MATERIALE SINTETICO FILTRI CON COEFFICIENTE DI ULTRAFILTRAZIONE di 18 - 35 ml/h/mmHg - ALTRI Filtri dedicati prevalentemente all'emodiafiltrazione e/o emofiltrazione: FILTRI CON COEFFICIENTE DI ULTRAFILTRAZIONE > 35 ml/h/mmHg IN MATERIALE CELLULOSICO FILTRI CON COEFFICIENTE DI ULTRAFILTRAZIONE > 35 ml/h/mmHg IN MATERIALE CELLULOSICO MODIFICATO FILTRI CON COEFFICIENTE DI ULTRAFILTRAZIONE > 35 ml/h/mmHg IN MATERIALE SINTETICO FILTRI CON COEFFICIENTE DI ULTRAFILTRAZIONE > 35 ml/h/mmHg - ALTRI FILTRI PER EMODIAFILTRAZIONE PARTICOLARE E ALTRI TRATTAMENTI PARTICOLARI</p>

Fig. 1 - Estratto da "Membrane per dialisi" nell'ambito della Classificazione Nazionale dei Dispositivi Medici (Allegato al D.M. Min San del 23/01/2007).

Crediamo che una buona classificazione dei dispositivi per dialisi possa essere impostata, indifferente sulle caratteristiche merceologiche (materiali, geometrie, tecniche costruttive, ecc.) o sulle caratteristiche "prestazionali" (Kuf, *clearance*, biocompatibilità, *sieving*, ecc.) ma, mescolare le due logiche rende impossibile il confronto tra prodotti e vanifica completamente la possibilità di utilizzare la classificazione come sistema di ausilio alla scelta del dispositivo da adottare (o acquistare) per questo o quel paziente.

TABELLA I - ALCUNI PRINCIPALI FATTORI DI QUALIFICA NELLA SCELTA DI UN SISTEMA DIALIZZATORE/MEMBRANA

- 1 Rimozione dell'urea (e di altre tossine a basso peso molecolare)
- 2 Biocompatibilità
- 3 Rimozione di medie molecole (e.g. vit B12, Betadue microglobulina, TNF- α , ecc.)
- 4 Rimozione di tossine uremiche ad alto peso molecolare anche legate a proteine
- 5 *Sieving* albumina vicino a zero

	Choice of polymer	Comp. of the polymeric paste	Process conditions	Stabilizing additives	Drying and sterilization	Modifications of the surface
Polymer structure	▲				▲	
H ₂ O Interaction	▲			▲		▲
Simmetry		▲	▲			
Thickness	▲			▲	▲	
Pore size & distr.		▲	▲	▲	▲	

Fig. 2 - Schema sintetico rappresentante le caratteristiche chimico-fisiche e le modalità produttive che influiscono sulle prestazioni delle membrane.

Pur considerando la logica della classificazione merceologica la più adatta agli scopi ministeriali, ossia accertarsi di acquisire materiali equivalenti a prezzi equivalenti e, allo stesso tempo fornire agli operatori un elenco dettagliato di tutti i prodotti simili disponibili in commercio, nel seguito del testo ci concentreremo sulla valutazione prestazionale delle membrane per dialisi.

VALUTAZIONE DELLE PRESTAZIONI DELLE MEMBRANE

Per procedere ad un ragionamento sulla valutazione tecnologica delle membrane per dialisi, occorre, per prima cosa domandarsi quali siano le caratteristiche qualificanti per una "buona dialisi" strettamente correlate e dipendenti dalla membrana.

Un elenco sintetico e non esaustivo ma adatto ad inquadrare la complessità del problema è riportato in Tabella I.

La rimozione dell'urea o di altre piccole molecole dipendono dall'attitudine della membrana allo scambio diffusivo, la rimozione di medie molecole ed il basso *sieving* dell'albumina dipendono, prioritaria-

TABELLA II - ALCUNE PRINCIPALI CARATTERISTICHE CHE CONCORRONO A DETERMINARE LA BIOCOMPATIBILITÀ DI UNA MEMBRANA

- A Bassa attivazione del complemento
- B Impermeabilità all'endotossina
- C Rimozione di citochine
- D Basso volume di *priming*
- E Assenza di rilascio di solventi
- F Non innescare la coagulazione

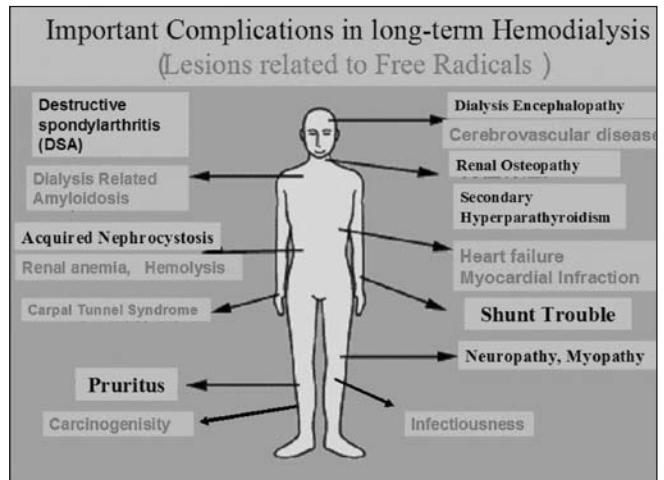


Fig. 3 - Alcune delle principali complicazioni nei pazienti sottoposti a terapia dialitica cronica nel medio-lungo termine

mente dall'attitudine della membrana allo scambio convettivo mentre la rimozione di tossine uremiche ad alto peso molecolare dipende dai meccanismi di adsorbimento (forma della membrana, distribuzione delle cariche elettriche, bagnabilità, ecc.).

Un controllo preciso del *cut-off* di membrana in sede di produzione permette inoltre riduzione delle perdite di albumina specialmente nelle tecniche che utilizzano in modo preponderante il meccanismo di rimozione convettivo.

La biocompatibilità è legata ad una serie di *performance* che il filtro dovrebbe avere (Tab. II) e che, a loro volta dipendono da caratteristiche delle membrane diverse e spesso antitetiche: struttura del polimero utilizzato, idrofilicità o idrofobicità della superficie a diretto contatto col sangue, simmetria e spessore di membrana oltre a dimensione, distribuzione e forma tridimensionale dei pori.

A loro volta le caratteristiche sopra citate dipendono dalla scelta dei materiali (polimero o miscela di polimeri), dai tempi e dalle condizioni di lavorazione dei medesimi (temperature, pressioni e/o eventuali modifi-

Markers for Atherogenic Potential (Plasma Assays)		Methods
Total-homocysteine ¹	(P-THCY)	HPLC-Vester and Rasmussen
Cysteine ²	(P-CYS)	HPLC-Vester and Rasmussen
Malondialdehyde ³	(P-MDA)	Spectrophotometric
Markers for Cellular Antioxidant Activities (Erythrocyte Assays)		
Reduced glutathione ⁴	(E-GSH)	Spectrophotometric (GSH 400)
Glucose 6-phosphodehydr. ⁵	(E-G6PD)	Beutler and Dale's method
Glutathione reductase ⁵	(E-GR)	Beutler and Dale's method
Peroxidase ⁶	(E-GPX)	Gunzier's method
Catalase ⁶	(E-CAT)	Spectrophotometric
Superoxidodismuthase ⁹	(E-SOD)	Spectrophotometric (SOD-525)

¹⁻³ are markers for atherogenic potential; ⁴⁻⁹ are markers for cellular antioxidant activities.

Fig. 4 - Tabella riassuntiva dei parametri ematochimici presi in considerazione nel lavoro di Biasioli.

Fig. 5 - Tabella riassuntiva dell'indice globale di valutazione della biocompatibilità delle membrane osservate.

Type	N	Atherosclerotic Markers (A)	Oxidative Stress Markers (B)	Overall Effect	
				C = (A + B)	D = (A - B)
(I) CMs	(35)	+236.0	-77.0	313.0	+159.0
(II) NCMs	(29)	+130.0	-103.3	233.3	+26.7
(1) Cuprophane	(6)	+309.3	-69.7	379.0	+239.6 (1)
(2) Benzyl-cell	(3)	+269.9	-84.8	354.7	+185.1 (2)
(3) Hydroph-cell	(6)	+224.1	-87.7	311.8	+136.4 (3)
(4) Curay + Vit. E	(5)	+208.8	-82.2	291.0	+126.6 (4)
(5) Hemophan	(15)	+213.6	-50.0	263.6	+163.6 (5)
(6) AN-69	(12)	+161.2	-92.2	253.4	+69.0 (6)
(7) PS	(7)	+151.3	-99.2	250.5	+52.1 (7)
(8) PMMA	(10)	+10.4	-114.2	124.6	-103.8 (8)

Normal subjects show (A) = 100%; (A) + (B) = 200%; (A) - (B) = 0.
 Values represent the sum of % (in comparison with normal values) of P-parameters (Effect A) and of E-parameters (Effect B) considered both before and after session, (see Tables 8 and 9). [(A) + (B)] or [(A) - (B)] are the overall effects.
 (1) is the worst membrane; (8) is the best membrane.
 + = % of pathological increase in comparison with normal p values.

che alla superficie) e non da ultimo dalla qualità del controllo delle diverse fasi di produzione (Fig. 2).

Se da un lato è facile intuire che nessuna membrana possa essere realizzata in modo da ottimizzare tutti gli aspetti trattati, dall'altro è necessario che la comunità scientifica incominci a prendere in considerazione sistemi e metodi univoci per valutare le prestazioni delle membrane per dialisi in funzione degli obiettivi terapeutici da raggiungere. In particolare, ragionando ancora sulle Tabelle I e II, l'importanza delle caratteristiche descritte varia in funzione delle comorbidità dei pazienti da trattare (Fig. 3).

Le nuove tendenze cliniche sono orientate alla depurazione di un più ampio spettro di sostanze tossiche (citochine come IL-1B, TNF-α; AGE's; omocisteina libera e legata alle proteine) per migliorare la qualità di vita (mortalità e morbilità) del paziente uremico cronico.

Queste tendenze di fatto allargano le definizioni di biocompatibilità di una determinata membrana intesa non più solo in senso classico come "biocompatibilità passiva" (non attivazione del complemento o della coagulazione, assenza di rilascio di solventi) ma intesa anche come "biocompatibilità attiva" ovvero che sfrutta la rimozione di determinate sostanze tossiche (citochine, AGE's, ecc.) al fine di migliorare la qualità della vita del paziente dializzato nel medio-lungo periodo o di migliorare la terapia dialitica nei casi in cui essa rappresenta un "ponte" al trapianto.

A questo scopo vale la pena considerare il lavoro di Biasioli et al. (2) che aveva l'obiettivo di individuare un parametro (o indice) di merito per confrontare diverse membrane in termini di biocompatibilità.

Il suddetto lavoro individua un indice globale di valutazione della biocompatibilità delle membrane osservate prendendo in considerazione e pesando diversi indici legati sia alla riduzione del rischio cardiovascolare sia alla riduzione dello stress ossidativo indotto dalla membrana stessa. Le variabili utilizzate, per la generazione dell'indice di merito comprendono parametri ematochimici ed enzimatici (Fig. 4, 5).

Volendo valutare le performance di scambio convettivo delle membrane per dialisi, da cui dipende la rimozione delle sostanze tossiche a medio peso molecolare, occorre valutare attentamente due caratteristiche spesso antitetiche: permeabilità e cut-off della membrana.

Per ragioni storiche legate probabilmente alla valutazione delle membrane cellulose a basso flusso, il parametro di merito considerato per valutare la permeabilità è il Kuf (coefficiente di ultrafiltrazione), misurato usando sangue bovino come fluido di lavoro. Si tratta però di un parametro molto complesso e fortemente dipendente dalle condizioni di prova (flussi sangue, concentrazione di proteine, UFR, Ht, ecc.).

Sarebbe più semplice e ripetibile utilizzare la permeabilità all'acqua (Lp) che rappresenta ottimo indica-

Fig. 6 - Esempio di cut-off (sieving coefficient) differenti in funzione della dimensione, forma e distribuzione dei pori di membrane diverse.

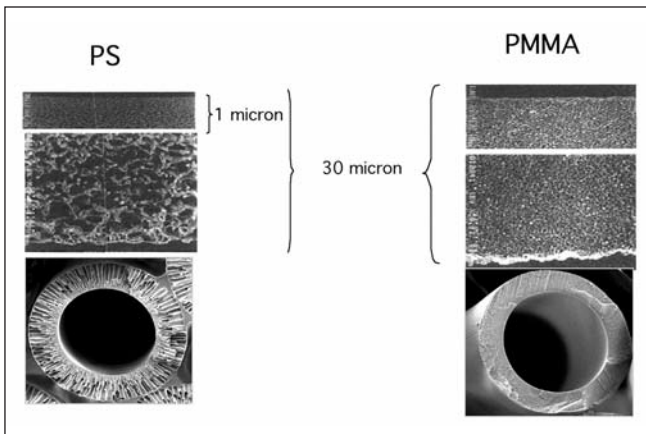
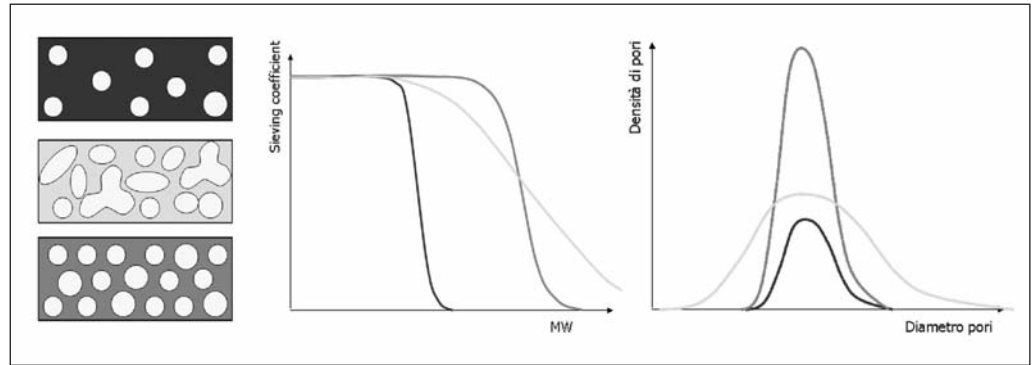


Fig. 7 - Esempio di membrane sintetiche asimmetriche (polisulfone sx) e simmetriche (PMMA dx) a parità di cut-off e coefficiente di ultrafiltrazione una membrana simmetrica è in grado di rimuovere sostanza anche per adsorbimento dal momento che la superficie di contatto tra membrana ed acqua plasmatica è un ordine di grandezza maggiore

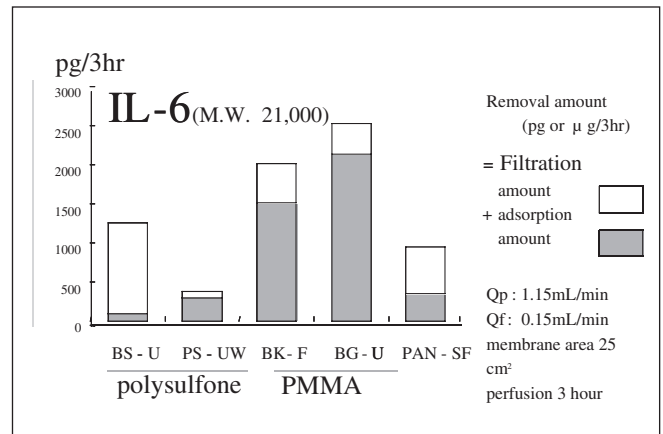


Fig. 8 - Confronto tra rimozione per adsorbimento e per convezione dell'interleuchina-6 per diverse membrane per dialisi. Le membrane erano montate su minimoduli identici (superficie 25 mm²).

tore della capacità di una membrana di rimuovere soluti per convezione ed è invariante rispetto alle condizioni di prova.

Al tempo stesso, non si può prescindere dal *cut-off* (sieving coefficient) della membrana che rappresenta un buon indicatore della sicurezza delle membrane ad alto flusso e che è funzione della capacità di controllo a livello di produzione della dimensione e della distribuzione dei pori della membrana (Fig. 6).

Alcune sostanze tossiche, si legano alle proteine (PBUT = Protein Bound Uremic Toxins) creando dei macro, composti ad elevato peso molecolare (50-160 KDa), che, come recenti studi hanno dimostrato, sono coinvolte nella genesi gravi complicanze correlate alla terapia dialitica cronica (3-5). Esempi ne sono il prurito severo istamino mediato o l'alterazione della risposta umorale e immunitaria. Tali composti non sono eliminabili attraverso i normali meccanismi di separazione per membrana (diffusione e convezione) ma possono essere rimossi dal sangue sfruttando le proprietà adsorbenti (più o meno selettive) di alcuni materiali.

In questa sede non è possibile affrontare il tema dei sorbenti dandogli il giusto peso e spazio, ci si limita ad introdurre il concetto delle membrane sorbente. Si tratta di membrane sintetiche simmetriche a "largo poro" (70 -100 Amstrong) in grado di adsorbire tossine uremiche ad alto peso via meccanica o elettrostatica.

Le membrane sintetiche, il polisulfone ne è un esempio tipico, sono normalmente membrane asimmetriche (Fig. 7 sx) nelle quali solo una minima porzione dello spessore del capillare è filtrante, mentre la maggior parte dello spessore svolge solo ruolo di sostegno strutturale. Al contrario, le membrane sintetiche simmetriche come il PMMA (polimetilmetacrilato) lavorano attraverso tutto lo spessore (Fig. 7 dx) e sono caratterizzate da "canali" complessi e tortuosi che facilitano l'adsorbimento. Ovviamente per avere proprietà idrauliche simili a quelle delle membrane asimmetriche, quelle simmetriche devono avere pori di diametro maggiore (6).

La Figura 8, tratta da un lavoro di Kawanishi et. al. (7) del 2000, mostra i risultato di un esperimento in

vitro che confronta la rimozione di una media molecola (interleuchina-6 21kD) da parte di diverse membrane separando il contributo di rimozione per convezione da quelli per adsorbimento.

CONCLUSIONI

Le tecniche dialitiche sono in continua evoluzione. In queste poche pagine si è cercato di chiarire che ruolo possa giocare la membrana "di per se" nell'ambito della qualità e della *performance* della seduta dialitica.

Valutare le *performance* di una membrana è un procedimento complesso che non può portare alla scelta di una membrana rispetto ad un'altra se non vengono fissati adeguatamente i termini del confronto. Allo stesso tempo però i termini del confronto non possono essere univoci, dal momento che possono variare a seconda del tipo di patologie comorbide del paziente per cui si sta impostando la terapia.

D'altra parte, è auspicabile che le Società Scientifiche stabiliscano Linee Guida adeguate per la valutazione degli effetti propri delle membrane nell'ambito della terapia dialitica: una strada, anche se sicuramente non l'unica, è quella proposta da Biasioli et al. (2) nel lavoro sopra citato.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore è dipendente di Estor Italia.

RIASSUNTO

Il lavoro prende in esame i diversi aspetti che entrano in gioco nella valutazione tecnologica delle membrane per dialisi: meccanismi di trasporto (diffusione convezione ed adsorbimento) e biocompatibilità, cercando di chiarire come siano legati alle performance della seduta dialitica e quali siano i parametri di merito adatti per confrontare la resa di una membrana rispetto ad un'altra. Il lavoro non offre soluzioni definitive su una materia attuale delicata e complicata come questa, ma semplicemente propone qualche spunto di riflessione, concludendo che valutare le performance di una membrana è un procedimento complesso che non può portare alla scelta di una membrana rispetto ad un'altra se non vengono fissati adeguatamente i termini del confronto. Allo stesso tempo però i termini del confronto possono variare a seconda del tipo di patologie comorbide del paziente per cui si sta scegliendo il tipo di membrana e terapia dialitica.

D'altra parte, è auspicabile che le società scientifiche stabiliscano linee guida adeguate per la valutazione degli effetti propri delle membrane nell'ambito della terapia dialitica.

BIBLIOGRAFIA

1. D.M. Min San del 23/01/2007.
2. Biasioli S, Schiavon R, Petrosino L, et al. Role of cellulosic and noncellulosic membranes in hyperhomocysteinemia and oxidative stress. *ASAIO J* 2000; 46: 625-34.
3. Tessitore N, Lapolla A, Aricò NC, et al. effect of protein leaking BK-F PMMA-based hemodialysis on plasma pentosidine levels. *J Nephrol* 2004; 17: 707-14.
4. Yamada S, et al. Isolation of mast cell degranulation factor from dialysis patients with pruritus and its removal by dialysis membrane. *Kidney and dialysis* 55, Suppl. Hig Performance Membrane 2003; 167-71.
5. Contin C, Pitard V, Itai T, Nagata S, Moreau JF, Déchanet-Merville J. Membrane-anchored CD40 is processed by the tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme. Implications for CD40 signaling. *J Biol Chem* 2003; 278: 32801-9.
6. Clark WR, Ronco C. Determinants of haemodialyser performance and the potential effect on clinical outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (Suppl. 5): 56-60.
7. Kawanishi H. *Intensive & Critical Care Medicine* 12 s7-s8, proceedings 2000.