

IL CONCETTO DI PRODUZIONE ONLINE DI LIQUIDO ULTRAPURO

A. Pacitti

Direttore S.C. di Nefrologia, Ospedale Civico di Chivasso (TO)

The concept of ultrapure solution online production

Online preparation of dialysis fluid, i.e., continuous mixing and immediate use, was introduced in 1964 and has contributed significantly to the expansion of dialysis therapy through simplified handling, improved microbiology, and enhanced efficiency. Online prepared replacement solution for hemofiltration was shown to be clinically safe as early as 1978, but the implementation was delayed for 20 years because of regulatory conservatism. Online preparation of sterile and pyrogen-free solutions for infusion is based on the use of water and concentrates that are mixed and distributed in a hygienically designed and maintained flow path. Ultrafilters with known retention capacity are placed in strategic positions and dimensioned to remove bacteria and endotoxins, which gives a sterility assurance level of at least six magnitudes, as required by the pharmacopoeia for sterile products. Microbiologic testing of the fluid should be applied when designing, validating, and troubleshooting online systems but not for routine quality control, because it only gives retrospective information. Quality assurance has to be built into a system and the way it is operated. The use of ultrapure dialysate must be considered as a suitable option for all hemodialysis modalities. To achieve this goal, one must keep in mind that ultrapure dialysate and infusate result from a complex chain of production where ultrapurity and/or sterility of the final solution relies on the weakest or worst component of the chain. Online fluid preparation, when properly performed, is safe, simple, and cost-effective and enhances the efficiency as well as the biocompatibility of dialysis therapy. (G Ital Nefrol 2008; 25: (Suppl. S41) S28-44)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Renal Dialysis,
Hemofiltration,
Online Systems,
Dialysis Solutions/
standards,
Bacteria/isolation
& purification,
Ultrafiltration

PAROLE CHIAVE:

Dialisi,
Emofiltrazione,
Sistemi on-line,
Soluzioni di
dialisi,
Sterilizzazione/
Disinfezione,
Ultrafiltrazione

✉ Indirizzo dell'Autore:

Dr. Alfonso Pacitti
S.C. di Nefrologia e Dialisi
Ospedale Civico
Corso Galileo Ferraris, 3
10134 Chivasso (TO)
e-mail: alfonso.pacitti@gmail.com

INTRODUZIONE

Il problema della purezza dell'acqua impiegata in HD è probabilmente nato con l'esordio clinico dell'HF e con la constatazione della inattesa stabilità pressoria che tale metodica concedeva ai pazienti critici durante sedute per altro non diverse dal trattamento standard (1).

Prendendo le mosse dalle differenze esistenti tra le due metodiche, una serie di ipotesi tentò di rendere ragione di questa constatazione. Una delle differenze sostanziali era la presenza in HD e non in HF, di fonti potenziali di inquinamento batterico. Nelle metodiche a trasporto quasi esclusivamente diffusivo, il liquido utilizzato, non sterile, è separato dal sangue da una membrana, e non mescolato con esso. È apparso progressivamente evidente, tuttavia, che anche nel caso delle metodiche prevalentemente diffusive l'uso di liquidi non

sterili può causare sia la stimolazione del paziente, con l'apporto di sostanze pirogene in grado di raggiungere per diffusione il sangue del paziente, sia l'inquinamento diretto del sangue del paziente, per convezione inversa (*back-filtration*). Il bagno non sterile, stimolando i linfociti a produrre potenti citochine, può attivare alcune vie caratteristiche dell'infiammazione (dalla febbre, al catabolismo proteico, all'incremento di alcuni fattori della cosiddetta "fase acuta", sino a caratterizzare quella sindrome che sembra tipica dei pazienti sopravvissuti in dialisi, la MIA (*Malnutrition Inflammation Atherosclerosis*) caratterizzata sia dalla perdita della massa magra, sia dalla precoce insorgenza di gravi e diffuse alterazioni endoteliali (2-4).

L'inquinamento batterico del bagno può derivare sia dalla acqua di fonte, sia dalla procedura di deionizzazione dell'acqua di fonte, se basata sull'uso di resi-

ne a scambio ionico, pesantemente colonizzate dai batteri, sia dalla contaminazione del circuito di distribuzione del bagno stesso, sia dall'impiego di concentrati non sterili che si dimostrarono terreni di coltura di una rapida ed imponente crescita batterica (5).

Questo aspetto diventava sempre più rilevante, soprattutto in Europa, con l'adozione più diffusa delle metodiche miste diffusivo-convettive, come l'emodiafiltrazione, che, se da un lato permettevano una maggior efficienza depurativa dall'altro favorivano il fenomeno della *back-filtration*.

Su queste basi, nell'ultimo decennio sono state messe in atto sul versante dialitico una serie di importanti innovazioni, tutte tese al miglioramento della "biocompatibilità" intesa non solo più in termini di membrana dialitica, come sino ad allora si era inteso, ma soprattutto in termini di "purezza" del bagno, tendendo sempre di più alla produzione di liquido il più possibilmente sterile ed apirogeno. Il livello di purezza dei liquidi dialitici dovrebbe anche dipendere dalla modalità dialitica per la quale sono destinati. Le recenti *European Best Practice Guidelines* sulla purezza dei liquidi di dialisi, suggeriscono come obiettivo minimo quello di seguire le indicazioni della Farmacopea Europea (EP) e considerare il liquido ultrapuro come altamente desiderabile per tutte le modalità di trattamento, ma soprattutto per le dialisi ad alto flusso (6).

PREPARAZIONE "ONLINE" DI SOLUZIONI (OLF) STERILI PER DIALISI

L'efficienza di qualsiasi processo di purificazione del sangue dipende dal volume di liquido utilizzato nel trattamento, e dalla qualità della soluzione. Solo soluzioni dotate della massima qualità microbiologica, cioè sterili ed apirogene, possono essere utilizzate per il trasporto convettivo, che richiede la rimozione e pertanto la sostituzione fisica di una ingente quantità di acqua plasmatica del paziente.

Nei trattamenti con una quantità significativa di rimozione convettiva dei soluti è tassativo l'uso di liquidi sterili di sostituzione ed è necessario un liquido di composizione simile a quella del sangue: in pratica, se il bagno di dialisi fosse sterile, potrebbe essere utilizzato come soluzione di reinfusione. Con questa visione, Henderson iniziò le sue ricerche per rendere il liquido di dialisi sterile ed apirogeno per mezzo dell'ultrafiltrazione, utilizzando una membrana in grado di respingere non solo i batteri intatti ma anche le sostanze ad azione pirogenica. La sicurezza clinica dell'uso, in qualità di soluzione di reinfusione, di un liquido così preparato fu dimostrata da Henderson già nel 1978, ed i suoi risultati furono riprodotti anche da ricercatori Europei (7-10).

Era chiaro come la qualità del OLF prodotto dipenda soprattutto dall'integrità della membrana utilizzata, e furono condotti molti tentativi, per lo più infruttuosi, per rendere verificabile "online" l'integrità della membrana stessa nel corso dei trattamenti.

Nonostante ciò, i pionieri della preparazione di OLF si sentivano sicuri sulla sicurezza del processo e continuarono ad utilizzarlo clinicamente, ma l'applicazione diffusa della stessa fu ritardata per molti anni per mancanza di una regolamentazione ufficiale (11).

Solo alcune nazioni, come la Francia, hanno sviluppato legislazioni specifiche riguardanti i metodi di produzione OLF (12).

In assenza di raccomandazioni nazionali specifiche, il riferimento legislativo per queste tecniche, in Europa, è rappresentato dalla Direttiva Comunitaria 93/42/EEC sui Dispositivi Medici.

Con l'introduzione nel 1995 nella Comunità Europea della "Medical Device Directive" tutti i prodotti necessari per la preparazione OLF furono classificati come dispositivi medici. In conseguenza, i costruttori possono apporre il segno di approvazione per la preparazione OLF, il marchio CEE, sui loro prodotti quando hanno adempiuto ai requisiti richiesti.

Tra questi requisiti, i prodotti devono essere dimostrati sicuri nelle condizioni operative indicate dal costruttore. Perciò è necessario che gli utenti dei sistemi di produzione OLF siano familiari con la documentazione fornita dal costruttore. Infatti, la sicurezza dei trattamenti dialitici che utilizzano apparecchiature espressamente certificate per la produzione di OLF è garantita dall'uso, manutenzione e controllo delle apparecchiature in stretto accordo con le istruzioni del fabbricante (13).

Il volume del liquido utilizzato per i trattamenti dialitici è spesso limitato da considerazioni economiche e pratiche. La preparazione di liquido *online* (OLF), mettendo a disposizione volumi praticamente illimitati di soluzioni di composizione chimica e di qualità appropriata, può rimuovere quei limiti e rendere i trattamenti dialitici contemporaneamente più efficaci e più sicuri dal punto di vista microbiologico.

La produzione OLF può essere definita come la preparazione continua, in base alla necessità, e l'uso immediato, di soluzioni di composizione e qualità, di tipo chimico e batteriologico, ben definite. L'unica alternativa all'uso di OLF è la preparazione in lotti ("batchwise") del liquido e dalla sua conservazione sino all'utilizzazione (14).

CONCETTI DI STERILIZZAZIONE E STERILITÀ

La ragione principale del lungo ritardo con cui le Autorità hanno approvato la preparazione di OLF è

stata la mancanza di regole adeguate a questa necessità nei libri della Farmacopea.

La Farmacopea, in effetti, riconosce soprattutto, come forma tradizionale di sterilizzazione dei liquidi, quella a vapore in autoclave. Il liquido è preparato in sacche di apposito volume (1-2-5 L) e migliaia di sacche sono quindi esposte ad una certa pressione e temperatura per un periodo di tempo prefissato. Le condizioni del processo sono controllate ed, al termine dello stesso, vengono prelevati campioni per i test microbiologici. La conferma della sterilità viene pertanto ottenuta dopo un periodo di alcuni giorni, al termine del quale il prodotto viene dichiarato utilizzabile. La Farmacopea usa il termine di "livello di sicurezza di sterilità" per definire il grado di sicurezza per mezzo del quale si ottiene la sterilità con un certo processo: normalmente è richiesto un livello di uno su un milione, cioè, per considerare sterile un intero campione di un milione di sacche, una sola di queste sacche, e non più di una, può essere contaminata.

Qualche Farmacopea (USP) permette la filtrazione sterile con l'uso di filtri validati e la verifica dell'integrità degli stessi filtri prima e dopo la procedura di filtrazione. La tecnica di filtrazione, tuttavia, non può essere definita come preparazione OLF, poiché richiederebbe che la filtrazione fosse eseguita su lotti di liquido (modo "batchwise") dal momento che il liquido filtrato deve essere confezionato asetticamente e conservato finché non venga provata, di solito con analisi microbiologiche, l'integrità dei filtri utilizzati. Questo tipo di lavorazione asettica non è un metodo convalidato per sterilizzare volumi rilevanti di liquido ed, inoltre, benché possa essere probabilmente utilizzato in modo sicuro in ambiente industriale, non può esserlo in ambiente ospedaliero. Non è, infatti, né sicuro né pratico ritardare l'utilizzo di liquido ultrafiltrato e confezionato in asepsi, nell'attesa che siano disponibili i risultati degli esami microbiologici di sterilità. Infine, poiché gli esami di sterilità possono permettere solo una conferma retrospettiva della sterilità, questa procedura sarebbe accettabile solo nel progettare o nel validare un sistema di filtrazione, ma non per controllarlo "online" durante l'uso di routine.

In conclusione, il sistema di conferma della qualità del liquido va inserita dentro ("built into") un sistema "online" e deve far parte integrante del suo modo di operare (14).

COMPONENTI CRITICI DELLA PREPARAZIONE OLF

L'acqua

L'acqua costituisce circa il 95% del volume finale di tutte le soluzioni usate e pertanto contribuisce in gran parte all'eventuale carica contaminante da eliminarsi.

L'acqua standard per dialisi, secondo le Linee Guida Europee e US, può contenere da 100 a 200 unità/mL formanti colonie (CFU), e da 0.25 a 2 unità endotosiniche (EU)/mL. Un primo stadio di ultrafiltrazione può rendere l'acqua ultrapura (0.1 CFU/mL e 0.03 EU/mL). Si noti che acqua ultrapura potrebbe essere prodotta dall'impianto centrale, se ben funzionante e dotato di una doppia osmosi inversa, ma questa qualità si mantiene difficilmente nel passaggio attraverso il sistema di distribuzione.

I concentrati ed i circuiti nell'apparecchiatura

I concentrati per dialisi utilizzati dovrebbero essere etichettati per questo proposito, poiché dovrebbero aggiungere solo una minima quantità di contaminanti all'acqua ultrapura.

Mentre il concentrato acido non crea problemi di crescita batterica a causa della sua elevata concentrazione salina, la componente basica può essere altamente contaminata. Si raccomanda pertanto che il concentrato basico sia preparato a fresco con l'uso di cartucce di bicarbonato in polvere. Inoltre, il circuito idraulico dell'apparecchiatura deve essere disegnato in modo da evitare spazi morti ed aree a basso flusso: è indispensabile uno schema di disinfezione giornaliera.

Gli ultrafiltri

L'esclusione di batteri ed endotossine da parte degli ultrafiltri si basa su due meccanismi, esclusione dimensionale e adsorbimento. La membrana, solitamente in poliamide o polisulfone, è altamente permeabile all'acqua ed ai soluti sino ad un peso molecolare da 30 a 40 kD; pertanto, le cellule batteriche intatte insieme ai grandi componenti della membrana batterica non possono oltrepassare i pori. La capacità adsorbitiva della membrana è legata alla sua composizione polimerica, nella quale i componenti idrofobici sono importanti per respingere prodotti batterici anch'essi idrofobici.

Poiché molti prodotti batterici sono sotto il limite di dimensione dei pori, la capacità adsorbitiva è di vitale importanza per la preparazione di liquido a-pirogeno. La Farmacopea richiede che gli ultrafiltri destinati alla filtrazione sterile mostrino una riduzione logaritmica ≥ 7 per i batteri (*Pseudomonas Diminuita*), e quelli destinati ai sistemi online una riduzione logaritmica ≥ 4 per l'endotossina (EU) per *Escherichia Coli* e *Pseudomonas Aeruginosa*.

I filtri devono sopportare le procedure ripetute di disinfezione, le variazioni di pressioni del circuito e le alte temperature di disinfezione. Per ulteriore sicurezza, il filtro finale, in cui il liquido ultrapuro è convertito in una soluzione di reinfusione sterile (10^{-7} CFU/mL, 0.03 EU/mL) è un dispositivo monouso (Tab. II).

In un sistema schematico di produzione OLF, il primo

TABELLA I - DEFINIZIONE DELLA QUALITÀ DEI LIQUIDI NEI TRATTAMENTI EXTRACORPOREI

LIMITI MAX PER	BATTERI CFU/mL	ENDOTOSSINE EU/mL
Standard	100	0.25
Ultrapuro	0.1	0.3
Sterile	10 ⁻⁶	0.3

filtra è un filtro per acqua che rende possibile l'uso di acqua standard per dialisi e il secondo prepara liquido ultra-puro. Entrambi questi filtri sono inseriti in un circuito idraulico stabile e possono essere impiegati per un periodo di 2-3 mesi.

Una parte del liquido ultrapuro, nel volume necessario per la terapia convettiva in questione, subisce un ulteriore stadio di ultrafiltrazione nel terzo ultrafiltro (sterile monouso), dove viene trasformato in liquido sterile ed apirogeno, da utilizzarsi come liquido di sostituzione in HDF (prevalentemente in post-diluizione) o in HF (sia in pre- che in post-diluizione).

Validazione di un sistema di preparazione OLF

La Farmacopea stabilisce che la sterilità non può essere garantita con tests microbiologici ma deve essere assicurata dall'applicazione di un sistema validato di produzione disponibile sul mercato: i produttori di tali sistemi devono sottoporre i loro sistemi a detta validazione per ottenerne l'approvazione (15-17).

Manutenzione del sistema di produzione OLF

Il controllo periodico del sistema prevede sia dosaggi chimici sia controlli microbiologici; considerata la delicatezza dei prelievi, che richiedono personale specializzato e materiale dedicato ed i costi dei controlli, questi devono essere differenziati in frequenza e nei parametri di controllo a seconda che il liquido venga utilizzato come dializzato ultrapuro, oppure come reinfusato sterile. La Società Italiana di Nefrologia ha dato, in questo senso, precise indicazioni producendo sull'argomento Linee Guida aggiornate secondo gli sviluppi clinici e tecnologici più recenti. Anche da questa fonte emerge la necessità di applicare procedure operative formalmente definite a garanzia che impianti ed apparecchiature siano:

- adeguatamente identificati;
- sottoposti periodicamente a controllo e manutenzione;
- non utilizzati, se non correttamente funzionanti;
- controllati e sottoposti a manutenzione da parte di personale competente ed addestrato.

L'ottimale è che il flusso di attività e di controlli defi-

niti da queste procedure sia parte di un Sistema Qualità che coinvolga l'intero Centro Dialisi e sia certificato da un revisore esterno (18).

CONCLUSIONI

L'uso di liquido di dialisi ultrapuro deve essere ormai considerato un'opzione disponibile ed auspicabile per tutte le modalità di dialisi, dal momento che la purezza del dializzato gioca un ruolo importante nel complesso equilibrio di biocompatibilità che viene a crearsi durante la seduta emodialitica.

Per raggiungere questo scopo, occorre che tutti gli operatori sappiano che la produzione di OLF ultrapuro e di liquido di infusione è il risultato di una complessa catena di produzione dove la ultra-purezza e/o la sterilità della soluzione finale poggia sul più debole dei componenti della catena: produzione di acqua ultra-pura, uso di concentrati elettrolitici di estrema purezza, implementazione di ultrafiltri su apparecchiature HDF appositamente prodotte, monitoraggio periodico sia chimico sia microbiologico della catena e frequenti periodiche procedure di lavaggio e disinfezione per ridurre il livello di contaminazione e prevenire la formazione di biofilm.

RIASSUNTO

La preparazione online del liquido di dialisi (OLF) fu introdotta nel 1964 contribuendo molto alla diffusione della terapia dialitica poiché ne semplificava le manualità, ne migliorava la microbiologia e ne aumentava l'efficienza. La preparazione dell'OLF per l'emofiltrazione fu dimostrata sicura dal 1978 ma dovette attendere oltre 20 anni per ottenere una regolamentazione. Per la preparazione di OLF sterile ed apirogeno è necessaria una preparazione ed una distribuzione igienicamente progettata delle fasi e dei circuiti. Ultrafiltri di selettività nota sono posti in punti strategici e dimensionati per rimuovere batteri ed endotossine con un livello di abbattimento di almeno 6 grandezze, come la Farmacopea richiede per

i prodotti sterili. Le analisi microbiologiche del liquido sono utili in fase di progetto, di validazione e di controllo dei sistemi, ma non per la routine del controllo di qualità, fornendo solo informazioni retrospettive. La sicurezza della qualità risiede nel progetto del sistema e nel modo in cui esso opera.

L'impiego di OLF ultrapuro deve essere considerato un'opzione desiderabile per tutte le metodiche dialitiche. Per ottenere ciò, occorre ricordare che il dializzato ultrapuro ed il reinfusato sterile risultano da una complessa catena di produzione dove la purezza e/o la sterilità

della soluzione finale si basano sul componente più debole della catena. La preparazione di OLF, quando correttamente eseguita, è sicura, semplice, economica, e migliora sia l'efficienza sia la biocompatibilità della terapia dialitica.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Canaud B, Bosch JY, Leray H, Stec F. Microbiological purity of dialysate for on-line substitution fluid preparation. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl. 2): S21-30.
2. Gordon SM, Oettinger CW, Bland LA, et al. Pyrogenic reactions in patients receiving conventional, high-efficiency, or high-flux hemodialysis treatments with bicarbonate dialysate containing high concentrations of bacteria and endotoxin. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: 1436-44.
3. Schwalbe S, Holzhauser M, Schaeffer J, Galanski M, Koch KM, Floege J. Beta 2-microglobulin associated amyloidosis: a vanishing complication of long-term hemodialysis? *Kidney Int* 1997; 52: 1077-83.
4. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648-58.
5. Hindman SH, Favero MS, Carson LA, Peterson NJ, Schonberger LB, Solano JT. Pyrogenic reactions during haemodialysis caused by extramural endotoxin. *Lancet* 1975; 2: 7324.
6. The EBPG Expert Group on Haemodialysis. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1); Section IV, Dialysis fluid purity. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl. 7): 45-62.
7. Henderson LW, Beans E. Successful production of sterile, pyrogen-free electrolyte solution by ultrafiltration. *Kidney Int* 1978; 14: 522-5.
8. 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.
9. Schaefer K, von Herrath D, Hartenstein-Koch K, Kutschera D. Clinical experience with a new in-line hemofiltration system: An analysis on 1300 treatments. *Int J Artif Organs* 1989; 12 (Suppl. 4): S5-8.
10. Canaud B, Imbert E, Kaaki M, et al. Clinical and microbiological evaluation of a postdilutional hemofiltration system with in-line production of substitution fluid. *Blood Purif* 1990; 8: 160-70.
11. Canaud B, Flavier JL, Argilés A, et al. Hemodiafiltration with on-line production of substitution fluid: Long-term safety and quantitative assessment of efficacy. *Contrib Nephrol* 1994; 108: 12-22.
12. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Circulaire relative aux spécifications techniques et à la sécurité de pratique de l'hémofiltration ed de l'hémodiafiltration en ligne dans établissements de santé. République Française, Circulaire DGS/DH/AFSSAPS No 311, June 7, 2000.
13. Pontoriero G, Pozzoni P, Andrulli S, Locatelli F. Regulatory issues for on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl. 5): S21-3.
14. Ledebro I. On-line preparation of solutions for dialysis: practical aspects versus safety and regulations. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (Suppl. 1): S78-83.
15. David S, Boström M, Cambi V. Predilution hemofiltration. Clinical experience and removal of small molecular weight solutes. *Int J Artif Organs* 1995; 18: 743-50.
16. Limido D, Beretta P, Viganò MR, Mariani P, Borström M, Redaelli B. Clinical evaluation of AK 100 ULTRA for predilution HF with on-line prepared bicarbonate substitution fluid. Comparison with HD and acetate postdilution HF. *Int J Artif Organs* 1997; 20: 153-7.
17. Weber C, Groetsch W, Schlotter S, Mitteregger R, Falkenhagen D. Novel online infusate-assisted dialysis system performs microbiologically safely. *Artif Organs* 2000; 24: 323-8.
18. Alloati S, Bolasco P, Canavese C, et al. Guidelines on water and solutions for dialysis. Italian Society of Nephrology. *G Ital Nefrol* 2005; 22: 246-73.

DISCUSSIONE 5

GONELLA: Un ringraziamento al Dr. Formica e suoi collaboratori per questo interessante *audit*, che è nient'altro che uno stimolo per conoscere i programmi, terapie e i trattamenti extracorporei. Inizierà Dr. Pacitti sul problema dell'acqua e poi parlerò io delle varie tecniche extracorporee.

PACITTI: Il mio compito è quello di introdurre all'argomento con una carrellata sulla generazione di liquido ultrapuro alla base delle metodiche convettive, che forse rappresenta l'argomento più avanzato nella ricerca dialitica degli ultimi 10 anni. Ovviamente qui ci sono grandi esperti. È un'opportunità per fare domande ma soprattutto per confrontarsi. Parleremo del liquido ultrapuro: capacità di generazione dell'impianto, di manutenzione, di controllo e di valutazione degli *outcomes*.

Inizio da una vecchia diapositiva, agli inizi della emofiltrazione (HF): questa problematica è nata con la HF, dato che in considerazione dei risultati in termini di tolleranza era l'unica che si opponeva allo standard della emodialisi.

Tutto parte da una domanda di Lonnemann, ricercatore Tedesco esperto in quel campo: dovrebbe essere il liquido ultrapuro obbligatorio? Il problema della contaminazione del dializzato è stata ignorata fino al 1990. Poi sono sorti problemi su due aspetti: il problema dell'uso del bicarbonato, che portava inquinamento su tutto il liquido, e poi i problemi della *backfiltration* legata alle membrane ad alta permeabilità. I prodotti batterici potevano passare attraverso filtro e stimolare risposta infiammatoria.

A questo punto partiamo con le domande.

Pensate che l'inquinamento sia un problema solo per le metodiche ad alto flusso o per tutte le metodiche?

Nessuno risponde. Nessuno osa. Il Dr. Mangiarotti qualche tempo fa parlò del fatto che il trattamento dialitico anche a bassi flussi può essere responsabile di una sindrome devastante, la MIA syndrome: malnutrizione, infiammazione e aterosclerosi.

A questo punto nasce il problema della definizione di "ultrapuro": contaminazione di 0.1 unità formanti colonie (UFC)/mL e con un LAL test inferiore a 0.03 UI/mL. Questa definizione si oppone a quella della farmacopea. Solo poche nazioni come la Francia hanno sviluppato legislazioni specifiche.

In assenza di raccomandazioni specifiche nazionali, il riferimento è la Direttiva Europea 93/42 EC su apparecchiature mediche. In accordo a questa direttiva, la sicurezza del dialisato con macchine espressamente prodotte e certificate col marchio CEE per la produzione della soluzione di reinfusione *online* è garantita dal funzionamento e dalla manutenzione di queste macchine in accordo con le istruzioni del costruttore. Quindi è molto importante che le Unità Dialitiche siano organizzate in maniera molto particolare e credo che questa sia la prima volta che vengono fuori cose del genere. Capiremo in dettaglio perché, in modo da garantire che la qualità dell'acqua sia mantenuta entro i limiti di contaminazione stabiliti dalle normative e garantiti dal costruttore.

Come vedete la legislazione è abbastanza recente. Qui c'è, presa dalla Ledebor, una spiegazione tra la differenza fra questo approccio al liquido ultrapuro e quella della farmacopea: le tecniche di filtrazione sono permesse e conosciute dalla farmacopea ma non possono essere utilizzate per la preparazione *online* perché richiedono che la filtrazione sia applicata a dei lotti di liquido e che questo liquido sia confezionato asepticamente e conservato finché l'integrità del filtro sia provata con un testaggio microbiologico del fluido stesso. Ovviamente ciò non può essere extrapolato alle enormi quantità di fluido come quelle che servono a noi e non può essere praticato in un ambiente ospedaliero.

Quindi l'assicurazione di qualità del liquido non può essere presente a priori.

I filtri agiscono per convezione e adsorbimento.

In questo esempio, all'inizio vi sono 18/20 colonie, dopo passaggio a primo ultrafiltro ci sono 12 colonie su 20, dopo il secondo 9/20, dopo 0/20, dopo ancora 0/40. Naturalmente numerosi sono i lavori di test di questo sistema, che ovviamente è stato poi dichiarato sicuro. Ma il testaggio microbiologico può essere fatto solo nel *design*, nella validazione di questo sistema, ma non nel controllo di qualità di routine perché dà solo informazioni retrospettive. La sicurezza della qualità deve essere costruita dentro il sistema d'uso e nel modo con cui il sistema deve essere adoperato e nel modo in cui il sistema opera. Cioè il sistema deve avere dentro di sé il controllo di qualità continua. In queste condizioni, la metodica è sicura. Quindi è una metodica particolare.

PACITTI: A questo punto una domanda di conoscenza: la produzione di liquido ultrapuro è stabile in quanti Centri? Quanti non la usano?

Risposta per alzata di mano: quasi tutti la usano, con rare eccezioni, 3 Centri.

Fra chi la usa, viene utilizzata solo per metodiche ad alto flusso o un misto? Chi è che la usa solo per metodiche a basso flusso?

Risposta per alzata di mano: tutti la usano, indipendentemente dal tipo di trattamento.

Quanti Centri hanno esperienza di oltre 5 anni?

Il Dr. Gonella sicuramente.

Risposta per alzata di mano: vedo che c'è ancora poca esperienza. Quindi sarebbe interessante sapere da chi ha più esperienza che problemi ci sono stati.

Bisogna ricordare che il bagno di dialisi è esito di una catena complessa di lavorazione, dove il prodotto finale dipende dal componente più fragile della catena. La catena comincia dall'anello dell'acqua ma anche dagli elettroliti, dalle soluzioni del bagno, la macchina di dialisi, il dializzato e il paziente. Qualsiasi di questi anelli che sia più debole crea una rottura del sistema. Canaud in realtà fa vedere come ci sia un gradiente di contaminazione: la parte di pre-trattamento ha un'alta contaminazione; la contaminazione viene abbattuta dall'osmosi inversa e poi si dovrebbe mantenere bassa anche nel successivo anello di distribuzione. A livello della macchina bisogna conservare una attenzione dell'igiene fino al paziente.

Seguendo le indicazioni delle Linee Guida SIN per acque e soluzioni per emodialisi del 2005 vediamo un po' qual è il sistema ottimale di produzione dell'acqua: questo prevede un processo di doppia osmosi inversa (immagino che tutti noi abbiamo questo sistema). Tutte le strutture devono essere facilmente escludibili, con basso rischio di contaminazione batterica e basso rischio di formazione di biofilm. Anche a livello dell'osmosi abbiamo un punto di sanitizzazione.

PACITTI: Alzi la mano chi ha il sistema di clorazione a monte del trattamento.

Non tutti ce l'hanno e comunque non esistono indicazioni univoche.

Il sistema di clorazione è utile secondo voi, indispensabile?

Torino Molinette: Vi sono due teorie. Una, tanto per non far nomi, quella del sistema proposto dagli Svedesi, che non consigliano la clorazione in *online*, perché può portare molti rischi e come sappiamo, perché è difficile da controllare se non con sistemi molto costosi che comportano un grosso peso economico ed organizzativo. Loro dicono: "tutto ciò che c'è prima della membrana osmotica non importa, è l'osmosi inversa che deve provvedere alla depurazione". Altri pensano: "sarà vero questo, però se ho meno contaminazione a valle preferisco". Poi vi sono sistemi integrati in cui, però, non c'è la clorazione *online*. Quindi è una scelta di ciascuno di noi, che deve valutare le cose che meglio gli aggradano.

Sulla clorazione del pre-trattamento, alcuni dicono: "è meglio la clorazione della *tank* di accumulo", altri che dicono "è meglio la clorazione *online* con pompe peristaltiche". Noi abbiamo clorazione *online* sul nostro vetusto impianto, mentre presso il Centro CAL di S. Vito c'è un sistema senza pre-clorazione *online*.

PACITTI: La procedura di disinfezione delle membrane nelle osmosi è utilizzata. Chi la utilizza in contemporaneo sulle due osmosi?

CEVA: Chiedo scusa, c'è qualcuno che utilizza il sistema della microfiltrazione aggiunto all'osmosi. Io non ho esperienza ma so che in Lombardia alcuni grossi Ospedali l'hanno utilizzato.

PACITTI: Noi, che non abbiamo la clorazione, abbiamo dei filtri dopo il sistema di pre-trattamento, però il problema è che è un filtro molto piccolo, quindi con potenziali malfunzionamenti.

TORINO MOLINETTE: Distinguiamo la microfiltrazione classica sull'impianto di pre-trattamento che vuol dire vecchi filtri a corda, ma adesso ve ne sono altri in polipropilene da 20-25 micron, all'esordio dell'acqua di acquedotto e poi filtri di circa 5 micron prima della membrana che servono soprattutto per evitare lo *spillover* delle particelle di carbone, che sono solitamente uniti a piccoli filtri in confronto a quello che dici tu, che sono invece grossi filtri da microfiltrazione che hanno usato in Francia un po' di tempo fa e poi li hanno eliminati perché sono costosissimi e vanno cambiati frequentemente e d'altra parte la microfiltrazione noi ce l'abbiamo in quasi tutte le nostre macchine, ad esempio su alcune macchine abbiamo due filtri e il filtro ultrabatterico, quindi una barriera di 3 filtri sulle macchine, su altre anche soltanto 1-2 filtri. Quindi a mio parere è un costo inutile. Questi erano stati proposti come una sicurezza in più qualora si rompesse qualche barriera o non potessi usare la membrana osmotica, che però è

molto discutibile perché quella ti salva dal punto di vista microbiologico però non certo dal punto di vista chimico.

PACITTI: Quanti utilizzano un sistema automatizzato per il passaggio fase produzione-fase disinfezione e quant'altro?

Risposta: La minoranza, pochi. Quindi il sistema è manuale. Questo è anche un punto da valutare. Per esempio la Gambro non ha validato il sistema automatizzato, però per altri aspetti può essere considerato più sicuro il sistema automatizzato per la routine del Centro.

Torniamo al problema dell'inquinamento. Dopo l'osmosi inversa abbiamo l'anello di distribuzione: la contaminazione batterica potrebbe crescere, ma anche rimanere nel biofilm nella catena di distribuzione fino al dializzatore. A questo proposito la SIN dice che è necessario che si riduca al minimo il rischio di stagnazione.

È anche possibile utilizzare, come Canaud, un anello di distribuzione con un serbatoio di accumulo di acqua già osmotizzata.

PACITTI: Quanti hanno il circuito in acciaio inox?

Nessuno.

In polivinilidene fluoruro (PVDF)?

Solo 3.

In polietilene reticolato (PEX)?

Silenzio.

E in polivinilcloruro sanitario (PVC)?

Tre Centri.

Chi ha il PVC fa l'online con PVC?

CIRIÈ: Da un anno all'altro dovremmo cambiare la struttura, quindi certo dovremmo cambiarlo ma ci hanno garantito che nel 2000 avremmo avuto un Centro nuovo.

PACITTI: Qualcuno dei super esperti pensa che dovremmo usare uno piuttosto che l'altro?

CUNEO: Penso che l'inox possa avere qualche vantaggio solo in funzione della temperatura che vuoi raggiungere nelle procedure di sanitizzazione. Gli altri problemi erano relativi alle saldature dei giunti di connessione, che mi sembra che nel tempo siano state risolte dal punto di vista tecnico, per cui non credo che quello sia più un problema rilevante.

TORINO REGINA MARGHERITA: Mi dite qualcosa sui costi? Dovendo scegliere quale scegliereste fra quelli detti prima in un rapporto costo/beneficio?

PACITTI: La differenza fra PEX e acciaio non è più così importante perché i costi sono sempre per lo più di manodopera. Anche la realizzazione in PEX è *time-consuming*, quindi i costi sono gli stessi: non so se qualcuno ha indicazioni più precise.

TORINO MOLINETTE: Chi usa acciaio inox? Vero che inox consente raggiungimento di temperature superiori però con che frequenza? Perché un conto è un acciaio inox che ti consente di raggiungere i 135° di temperatura 1 volta o 2 al mese, ma non è forse più efficace un trattamento che va a 90° tutte le notti?

PACITTI: Molto interessante. Perché l'inox è più economico se si fa una sterilizzazione settimanale, perché tutte le notti è più caro dal punto di vista energetico però c'è poi il problema della connessione fra circuito e singoli monitor.

TORINO CTO: Ma il PEX è esclusivo della Gambro?

TORINO MOLINETTE: Il PEX se vuoi te lo fanno tutti, quasi tutti, basta chiederlo. Deve essere ovviamente il PEX sanitario.

PACITTI: Tutti abbiamo sistema di ricircolo?

Risposta: Sì.

Chi è che usa la storage tank nel circuito di distribuzione? Una volta era un'indicazione abbastanza frequente. Adesso credo sia stata abbandonata.

TORINO MOLINETTE: C'era un vecchio schema di Mion, perché i Francesi sono stati i primi a studiare questi sistemi, con lo stoccaggio dopo il trattamento, che a mio avviso è assurdo. Questo serviva per mantenere pressione e scaldare il liquido per la disinfezione a caldo. Oggi lo stoccaggio per il mantenimento di regime di pressione lo metti prima, subito dopo l'acquedotto, prima del pre-trattamento e i sistemi di riscaldamento vengono sì dopo, sono però sistemi che mantengono temperatura costante di circa 60 gradi, per prevenzione della Legionella. Non è lo stoccaggio dell'acqua che poi va al circuito ma è lo stoccaggio di un'acqua che è alla fine della produzione e disinfetta il circuito.

CUNEO: Noi abbiamo uno stoccaggio prima, dopo l'acquedotto.

BORGOMANERO: L'inox costa un 20% in più del PEX però visto che farà 100000 dialisi, io non mi fossilizzerei troppo sui costi. Noi abbiamo un *service* di 6 anni, rinnovabile per altri 6, ci hanno cambiato tutto, perché il costo minimo è quello dell'impiantistica.

TORINO REGINA MARGHERITA: **Costa di più la manutenzione?**

PACITTI: Sembra che per tenerlo in attività l'inox costi di meno.

CUNEO: Fare i costi adesso mi sembra un po' complicato.

TORINO MOLINETTE: Seguendo le Linee Guida Nazionali, il costo per un impianto trattamento acqua è insignificante. Credo sia molto meglio investire su una tipologia di impianto corretta per il trattamento acque e la sua disinfezione e quindi forse potremmo risparmiare molto su numero e frequenza di controlli da fare. Quindi sono perfettamente d'accordo con Borgomanero.

ASTI: Avevo letto che l'acciaio inox poteva presentare problemi non indifferenti sulle saldature perché pare che queste saldature nel tempo rilascino metalli.

TORINO MOLINETTE: L'acciaio inox cede all'inizio del trattamento metalli e quindi è seriamente pericoloso se non viene tenuto sotto controllo nei primi mesi dalla sua messa in funzione. Le saldature dovrebbero essere riviste almeno ogni 2 anni, poi si dice che un impianto in acciaio inox va bene se ben fatto e si dice anche che non tutti sanno farlo bene. Sul PVC esiste una normativa in cui il PVC va sostituito ogni 2 anni (una volta era 4 adesso è 2), quindi coraggio a chi come noi ha impianto che risale al 1985.

PACITTI: Adesso arriverei al monitor, che ha sistemi di filtrazione che tutti conosciamo, che sono praticamente due concorrenti: uno si avvale di 3 filtri, il primo subito dopo la distribuzione dell'acqua osmotizzata, quindi sull'acqua che entra nel monitor (questo sistema non c'è in Fresenius), il secondo che è sull'uscita del dializzato prima del filtro del paziente e il terzo che, *disposable*, che viene messo sulle infusioni per chi fa l'*online*. In Fresenius è previsto un filtro nel circuito prima dell'ingresso nella linea.

Questa tecnologia è stata più volte testata: buoni i risultati sul crollo dell'attività con LAL test e della produzione di interleuchina-1 (IL-1) nei sistemi che utilizzano il filtro. Quindi la tecnologia dei filtri è un modo efficace per preparare il liquido ultrapuro: questo può essere ormai considerato un dato acquisito della nostra cultura dialitica.

Arriviamo all'ultimo problema: quello della conduzione delle procedure di manutenzione. È un piano di controlli chimici e microbiologici dell'acqua, con misure correttive da assumersi in caso di deviazione. Il responsabile medico e infermieristico dovrebbero partecipare all'elaborazione di queste procedure e certificarne il rispetto.

Cosa dicono gli organismi regolatori sulla qualità del liquido? Ci sono differenti livelli, prima del filtro, di sterilità e di attività LAL e prima dell'ultimo ultrafiltro. Fortunatamente siamo stati dotati prima, di una Linea Guida di controllo delle acque. In Piemonte e Valle d'Aosta esisteva già un protocollo per il controllo microbiologico che prevedeva il testaggio dello *pseudomonas* e dello *staphilococco aureo* e di endotossine, muffe, lieviti, coliformi totali, testati a 22 °C. Quindi un set microbiologico non indifferente. Questo set è stato drasticamente modificato dalla SIN, e questo è un punto di dibattito. Non ci sono molte differenze per i test chimici rispetto al vecchio protocollo

Piemontese. La differenza a livello microbiologico invece esiste: sono scomparsi i coliformi, lo staphilococco aureo e lo *pseudomonas*. Le endotossine sono invece presenti.

PACITTI: Chi è che adotta ancora il protocollo regionale?

Risposta: nessuno.

Quanti Centri adottano protocollo SIN puro?

Risposta: Ciriè.

Quanti un protocollo "misto"?

Tutti gli altri.

"Misto" vuol dire che abbiamo aggiunto dei controlli microbiologici in più o è nella frequenza?

CUNEO: Tutti e due, nel senso che noi ci siamo posti un problema di tipo organizzativo e di gestione: la nostra Direzione Sanitaria aveva molto precocemente recepito le Linee Guida Nazionali, quindi ci ha chiamato. Abbiamo così costituito un tavolo con rappresentanti dell'acquedotto, della direzione sanitaria, dell'ufficio tecnico, dell'ingegneria clinica e dell'ARPA. Abbiamo fatto un mix, nel senso che abbiamo un po' aumentato il "protocollo regionale" in termini di frequenza e abbiamo aggiunto un paio di determinazioni microbiologiche a quello della SIN Nazionale. Abbiamo verbalizzato il tutto e da allora facciamo così.

IVREA: L'ARPA ci dice che le endotossine da noi non possono essere dosate inferiori a 0.25 UI/mL; inoltre non ti danno più, anche se lo chiedi, lo pseudomonas, quindi dipendiamo un po' dalle ARPA locali?

PACITTI: Credo che 0.25 UI/mL non sia accettabile per l'ultrapuro.

Chi usufruisce delle varie sedi dell'ARPA e chi no?

Metà e metà circa.

Ci sono ditte private che hanno la certificazione di qualità, per cui anche se in Linee Guida è indicato ARPA ci sono poi anche valutazioni economiche col fatto che anche altri laboratori privati sono certificati. La procedura di Cuneo sembra interessante.

PACITTI: Quanti Centri si sono organizzati come Cuneo?

Solo Pinerolo.

Probabilmente dovremmo utilizzarla tutti.

TORINO MOLINETTE: Vorrei far presente a tutti che le Linee Guida non sono cogenti, se vuoi le segui se non vuoi, no. Le Linee Regionali sono state recepite con decreto regionale dall'Assessorato alla Sanità della Regione Piemonte, quindi da questo momento dovrebbero essere per noi cogenti. Poi sono uscite le Linee Nazionali, che sono più o meno diverse. Il Dr. Triolo ha inoltrato una nota alla Regione per chiedere chiarimenti, che non sono mai arrivati per quanto mi risulta. A questo punto sarebbe logico pensare che le Linee Guida Nazionali siano le più aggiornate. Però dobbiamo avere un'approvazione formale dalla Regione, perché sono un carico economico notevole. A questo punto chiediamoci se dobbiamo seguire queste Linee soprattutto nel discorso di frequenza o è dipendente dal tipo di impianto che abbiamo e dalla frequenza con cui noi trattiamo il nostro impianto.

CASALE MONFERRATO: Noi seguiamo strettamente le Linee Guida SIN e in più facciamo anche le colture su liquido di infusione. Questo lo facevamo 1 volta al mese poi l'abbiamo diradato a 2-3 volte all'anno. Penso che investire sulla sicurezza dell'acqua ci protegga da molti problemi.

PACITTI: Quando abbiamo iniziato con queste metodiche eravamo terrorizzati dal pensiero dell'inquinamento delle sacche, qui con le quantità dei liquidi è ancora più preoccupante. Però la metodica funziona, quindi terrei dei costi anche un po' più alti per il maggior controllo.

CASALE MONFERRATO: Noi usiamo da più di 15 anni l'*online* e non abbiamo mai avuto problemi legati a inquinamento dell'acqua. Oggi abbiamo la bio-osmosi, quindi anche il sistema di filtraggio funziona e bene. Le colture

sono sempre state negative, eccetto qualche volta, qualche problema di muffa, però sembra sia più da inquinamenti esterni al momento del prelievo.

PINEROLO: Riprendendo il discorso del Dr. Mangiarotti, è vero che le Linee Guida puoi anche non seguirle, però devi motivare il perché. La delibera regionale non era cogente, proprio perché valutava le diverse situazioni da gruppo a gruppo. Peraltro se fai una convenzione con ARPA, devi considerare che puoi probabilmente discutere modalità diverse di convenzione. In ogni caso se fai come un po' tutti noi, e modifichi il protocollo indicato dalla SIN, non credo tu possa sbagliare aldilà del fatto che consideri le Linee Guida più o meno cogenti.

TORINO MOLINETTE: Conosco l'ARPA e credo che ciascuno abbia rapporti diversi e non sarebbe corretto discuterne qua. Le Linee Nazionali danno qualcosa in più in termini di frequenza, quindi costo, ma di meno in termine di parametri.

PINEROLO: Il messaggio era: modifichiamole pure, ma quello che facciamo deve avere lo scopo di arricchirle.

TORINO MOLINETTE: Le Linee Guida sono nettamente diverse. Io non contesto nulla, dico solo che c'è una bella diversità tra la nostra situazione di trattamento acqua in sede ospedaliera e quella nella sede CAL di S. Vito. Sono due realtà diverse che credo quindi vadano trattate in modo diverso come tipologia ed esami.

PINEROLO: D'accordo.

BIELLA: C'è qualcuno che sa frequenza di crisi pirogeniche in online?

CASALE MONFERRATO: Mai avuto notizie in *online* da noi, cosa che invece avevamo avuto una volta con le sacche. Ma lì c'era il problema che il dializzato non era sterile. Quindi non si sapeva quanto fosse dovuto alla retrodiffusione del dialisato o alle sacche.

CIRIÈ: Dalle Linea Guida il valore richiesto di endotossine all'ingresso dell'acqua mi risulta che in Francia sia disatteso e in effetti quel valore non ce l'ha quasi nessuno. Noi abbiamo acqua buona, ma ci sono Centri che non riescono a rientrarci. Perciò le Linee Guida sono poi applicabili come si può; anche noi abbiamo ospedale e CAL che hanno diverso trattamento dell'acqua. Ma comunque reazioni pirogeniche non le abbiamo mai avute. Sicuramente abbiamo avuto più problemi con le sacche che con l'*online*.

BIELLA: Chiedevo questo perché anche noi facciamo *online* da anni, circuito vecchio, PVC, rispetto alle Linee Guida sempre al limite se non al di sotto, ma mai una crisi pirogenica. Quindi forse c'è da farsi qualche domanda sul rapporto costo/beneficio di questi discorsi.

PACITTI: Questo probabilmente perché il protocollo c'è e funziona; bisognerebbe vedere come va con minor attenzione al protocollo, se si garantisce stessa qualità.

ASTI: Siamo a posto da un punto di vista legale nel fare l'*online*? Perché in teoria le acque dovrebbero essere certificate. Queste non sono certificate.

CASALE MONFERRATO: Sì siamo a posto. La responsabilità è della ditta che ha aderito alle norme CEE che garantisce senza alcun dubbio.

PACITTI: È proprio quello che dicevamo all'inizio. Non possiamo usare un sistema senza controllo *online* microbiologico, però bisogna dimostrare che non sia valido il sistema così com'è che ha un controllo di qualità costruito all'interno. Così il sistema è considerato sicuro, purché ci sia un'aderenza stretta e continua data dai fabbricanti.

CASALE MONFERRATO: Anzi io credo che con il sistema *online* sia illegale utilizzare oggi un sistema non sterile. Quindi il rischio dal punto di vista legale è più nell'usare le sacche che l'*online*.

PACITTI: Andiamo verso la conclusione. Il controllo non si esaurisce nei test microbiologici e biochimici ma vi è tutta una serie di controlli semestrali e mensili che vanno fatte in maniera preventiva. Tutti noi li conosciamo ma occor-

re ricordarseli. Per garantire qualità dell'acqua occorre seguire procedure definite con periodici controlli e manutenzione dei monitor, non utilizzati se non correttamente funzionanti, sottoposti a manutenzione da parte di personale competente. Presupposto è l'esistenza di un piano di monitoraggio e di un sistema di qualità che coinvolga l'intero Centro Dialisi e sia certificato da un Revisore esterno.

Quanti Centri hanno apparecchiature dedicate solo ad online? Dei monitor che possono fare online ne avete alcuni dedicati solo ad online? Questa domanda è perché in molti casi viene richiesto di fare online HDF/HF solo in alcuni monitor perché questi sono sottoposti a controllo bimestrale, quindi abbatti i costi, mentre gli altri vengono utilizzati per l'emodialisi.

NOVARA OSPEDALE: Facciamo HDF *online* solo con alcuni monitor sottoposti a controllo bimestrale, mentre gli altri vengono utilizzati per l'emodialisi standard.

PACITTI: Chi è che ha un sistema in telemonitorizzazione con cui può recuperare le dialisi e il monitor su cui è stata fatta la dialisi, a distanza anche di mesi? Perché ogni apparecchiatura dovrebbe essere rintracciabile anche a posteriori. Molte volte uno pur avendo a disposizione il telemonitoraggio non lo fa. E poi chi è che controlla sempre con sistemi di telemonitoraggio i cicli di ogni monitor? Ci sono sistemi, tipo Exalis, in cui puoi ricostruire tutti i cicli e controllare tutte le fasi di sterilizzazione. Infine chi usa sistema di revisione esterno di qualità?

ASTI: Ci stiamo lavorando per certificarci, il processo è abbastanza avanzato, dovremmo arrivarci nell'arco di un anno. Poi noi registriamo tutti gli interventi sul monitor; ogni monitor ha una cartellina con tutti gli eventi registrati, tutte le riparazioni e le revisioni.

PACITTI: Per concludere, il *Dialysis Outcome Quality Initiative (DOQI)* parlando del processo di miglioramento della qualità indica che vengano anche monitorizzati degli *outcome*, come mortalità, tassi di ospedalizzazione ed altri aspetti clinici. Si è parlato che i trattamenti con liquidi ultrapuri hanno portato a miglioramento di parametri infiammatori, anemia, l'uso di eritropoietina, i livelli di albumina, ferritina, transferrina, Proteina C Reattiva, il peso secco.

PACITTI: Per introdurre adesso il Dr. Gonella, voglio chiedere in quanti Centri è stato possibile confermare questi miglioramenti clinici nel passaggio dal sistema puro all'ultrapuro?

VERBANIA: Abbiamo esperienza da circa 7 anni. Abbiamo partecipato ad un *trial* organizzato da Pedrini che ha confermato quanto detto su quelli che sono definiti i nuovi *markers* di rischio cardio-vascolare, che sicuramente si riducono in *online*.

BORGOMANERO: Noi abbiamo 3 tecnici che si occupano di fare queste cose che richiedono tempo.

PACITTI: In quanti Centri ci sono i tecnici e da chi sono pagati?

BORGOMANERO: Uno dei nostri è pagato dalla Ditta che ci fa i *service*. Se dovessero farlo gli infermieri non riusciremmo a farlo nella realtà nostra. Poi c'è un medico responsabile di questo settore.

Altre risposte: In 6 Centri sono presenti uno o più tecnici delle apparecchiature.

PACITTI: Quello che è importante è che ci siano dei tecnici esperti e ci siano sempre gli stessi. Magari un tecnico dell'organico insieme ad un tecnico della Ditta.

TORINO CTO: Volevo sapere come fate voi con i tecnici. Noi ne avevamo fino a 6-7 anni fa, che però facevano tutto fuorché i tecnici di dialisi. Finalmente nell'ultimo anno all'unico tecnico di dialisi rimasto siamo riusciti a fargli fare il lavoro di tecnico, ed effettivamente i monitor e la parte idraulica sono seguiti molto bene. Questo però va in pensione tra un paio d'anni e non prevediamo più di poterlo sostituire perché in Piemonte non ci sono più scuole che li formino. Come pensiamo di fare? Perché gli infermieri proprio un lavoro rivolto a quel tipo di attività non lo fanno, lo fanno, in parte, quando c'è un tecnico di dialisi "vero" che dice loro cosa fare.

BORGOMANERO: Noi ci troviamo benissimo, perché uno si occupa del magazzino, uno dell'informatica, uno di questa parte qui; sono insostituibili perché gli infermieri con tre turni di dialisi non lo possono fare. Per cui penso che se i tecnici non verranno assunti si prenderanno degli esterni, ad esempio dalla Ditta che fornisce il service per le apparecchiature.

Torino CTO: Ma un tecnico che sta lì nel Centro?

BORGOMANERO: lo penso che rinuncierei a un'infermiera in cambio di un tecnico.

PINEROLO: Noi abbiamo un'esperienza diversa perché abbiamo già fatto l'avvicendamento che dici tu: avevamo 2 tecnici storici: uno è andato in pensione ed uno siamo riusciti a farcelo sostituire, un elettricista o un idraulico, ce lo siamo formato in casa. Io avrei delle difficoltà a pensare che la formazione non sia in casa. Poi utile l'integrazione di tecnici esterni che collaborano e si integrano con i nostri. Tecnici esterni che vengono in Centro li abbiamo anche noi, ma quello fa parte della normale manutenzione dei monitor; l'idea invece che si possa formare una nuova generazione di tecnici di dialisi la vedo problematica.

BORGOMANERO: Certo quando vengono gli esterni sono semplificati nel lavoro dagli interni. Ma gli interni sono quelli che fanno lo zoccolo duro, che vengono la notte a fare i campionamenti.

DISCUSSIONE 6

GONELLA: Canaud in ampia popolazione dialitica ha mostrato che nei pazienti in emodiafiltrazione (HDF) ad elevati volumi di scambio si evidenzia una significativa riduzione di mortalità rispetto all'emodialisi tradizionale (HD). Se l'HDF riduce la mortalità, e in HD la sopravvivenza è uguale alla dialisi peritoneale (PD) allora vuol dire, che la HDF dà una maggiore sopravvivenza. Io sono forte sostenitore della HDF, perché ritengo che abbia tutte le potenzialità per diventare il *gold standard*, in quanto rimuove meglio le piccole molecole, ad esempio il fosforo (tutti conosciamo il problema dell'iperfosforemia ed i suoi correlati patologici), perché rimuove le medie molecole che non sono rimosse in emodialisi, permette una maggior stabilità cardiovascolare e garantisce la biocompatibilità, che non è data solo dal dialisato sterile ma anche dal contesto delle membrane sintetiche, ad alta permeabilità idraulica, che garantiscono una migliore biocompatibilità sia per la loro struttura fisica sia perché possono rimuovere per adsorbimento eventuali prodotti della microinfiammazione che si possono sviluppare nel corso della seduta dialitica.

Io credo che i pazienti in HDF abbiano mortalità ridotta, però critico questa analisi nella sua entità: perché in tutti i gruppi studiati, più del 70% dei pazienti era iperteso e non è l'aumento interdialitico di 2-3 kg che giustifica questo stato, ma l'iperidratazione persistente; non sempre la terapia antipertensiva risolve i problemi dell'ipertensione perché non risolve la ritenzione idrosodica, che rappresenta il 90-95% delle cause di ipertensione in dialisi. Ora vedete valori predialisi di 140 mmHg, apparentemente perfetti perché circa il 30% dei pazienti in dialisi sono ipotesi, cioè hanno una pressione arteriosa sistolica inferiore a 110 mmHg, per cardiopatia, neuropatia, quindi un valore di 140 mmHg vuol dire che è sostenuto da valori di pressione più alti. L'Autore non ha riportato la deviazione standard non so se per dimenticanza o volutamente. In tutto l'articolo non fa menzione a ritenzione idro-sodica perché è mal valutabile e quindi non si può aggiustare a differenza di tutte le altre comorbidità. Ora voi sentite parlare di dimetilarginina asimmetrica (ADMA), omocisteina, prodotto calcio fosforo, tutti fattori di rischio cardio-vascolare, ma la ritenzione idro-sodica è l'unico vero fattore di rischio cardio-vascolare. Perché determina ipertrofia ventricolare sinistra, che è una delle cause principali di morbilità e mortalità, inoltre provoca anche una vasculopatia da stress per il movimento sulle pareti arteriose dato dalla massa plasmatica aumentata. Quindi, quando vanno fatti questi studi andrebbero fatti su pazienti con pressione arteriosa spontaneamente accettabile (direi una pressione sistolica inferiore a 150 mmHg e una pressione diastolica inferiore a 90 mmHg), indice cardio-toracico normale (basta prendere il diametro maggiore del cuore e quello del torace con un banale radiogramma). Solo in questi pazienti si può valutare la sopravvivenza nel lungo termine.

Questa è la premessa per le domande.

Chi ha esperienza di confronto fra HDF ad elevata ultrafiltrazione e HD? Non dico studi, dico evidenze personali, impressioni.

Quasi tutti.

GONELLA: Qual è l'impressione se qualcuno ha trasferito pazienti da HD a HDF?

CUNEO: Secondo me hai posto bene la questione. Penso che tutti facciamo HDF, molti online ultimamente, alcuni con volumi di scambio superiori ai 20 litri per seduta, ma questo è il contesto migliore per dirci come lo facciamo questo confronto. Se vogliamo allargare l'utilizzo di questa tecnica e validare questa metodica, su quali parametri dobbiamo basarci? Dobbiamo spostare tutti dalla bicarbonato dialisi all'online?

GONELLA: Questa è la seconda domanda.

Ritenete che il trattamento online sia trattamento di scelta per tutti i pazienti?

CUNEO: Mi sembra semplice ma sensata la domanda. Noi, ad esempio, abbiamo iniziato da poco, abbiamo deciso per fare questo tipo di valutazione, visto che usiamo anche altre metodiche miste, di passare solo pazienti da HD tradizionale a *online*, non da *acetate free biofiltration* (AFB) o emodiafiltrazione con reinfusione endogena (HFR) e ci siamo posti alcuni parametri banali di efficienza, di tolleranza, infiammatori e cardio-vascolari sulla base dei quali faremo qualche valutazione a distanza.

CHIVASSO: Ci sono due livelli di osservazione, il passaggio da un sistema non ultrapuro ad uno ultrapuro, quindi uno può valutare parametri come anemia, consumo di eritropoietina, ecc., poi c'è il confronto fra emodialisi con liquido ultrapuro e HDF. Se fare HDF in tutti, non so.

GONELLA: Direi che sarebbe corretto fare il confronto fra *online* e HDF. Delle altre miste non ho esperienza volutamente, perché penso che quando si associano due processi, diffusivo e convettivo bisogna stressare il più possibile questi processi. Quindi più alta è la convezione, meglio è. Nelle altre metodiche convettive non vi è un grosso processo convettivo. Noi si è calcolato le tre *clearance*: quella totale, la diffusiva e la convettiva nei pazienti in HDF a diversi gradi di ultrafiltrazione (UF). Come sapete la *clearance* convettiva con sieving coefficient di 1 corrisponde all'ultrafiltrazione realizzata. Sono state valutate in HD, in HDF con UF di 50.75 e 100 mL/min. La *clearance* diffusiva è data dalla differenza fra *clearance* totale meno *clearance* convettiva. Quando andiamo su valori alti di UF la *clearance* diffusiva scende perché si è depauperato il plasma di tossine e per l'emoconcentrazione. Questa riduzione è bilanciata da alta *clearance* convettiva. Oggi per noi è difficile tenere valori di UF di 100 mL/min con i nostri pazienti, quindi noi andiamo sui 60-70 mL 7 min di UF. Poi si va in un altro settore: quale sia la miglior strategia di HDF, pre, post, pre e post simultanee.

Abbiamo visto tutte le potenzialità che ha l'HDF: certo queste valutazioni richiederebbero 10-20 anni per fornire una risposta definitiva, però sarebbe importante anche dal punto di vista amministrativo. Un altro aspetto da considerare è se l'applicazione in maniera più diffusa dell'HDF è ostacolata da criteri di valutazione o per un problema di costi. Quando si parla di costi bisogna sempre fare analisi a 360 gradi. È chiaro che le tecniche miste costano di più, ma ci sono anche altre cose che costano di più, come l'eritropoietina, i chelanti del fosforo non a base di calcio, i farmaci antipertensivi, i ricoveri. Per un trial prospettico basterebbero 100 pazienti, studiati bene in questo senso: in emodialisi online con membrana ad alta permeabilità. Valutarli attentamente per 4-6 mesi, poi si guarda quali sono i risultati preliminari e se vale la pena di continuare.

TORINO MOLINETTE: Sul fatto che il dialisato ultrapuro sia di vantaggio per tutti ne sono assolutamente convinta, sul fatto che l'HDF *online* possa migliorare qualità e quantità di vita a tutti ho dei dubbi. Mi riferisco per esempio ai pazienti con malattie a prognosi breve, come i mielomi non trattabili, i neoplastici, i pazienti con scompenso cardiaco avanzato o pazienti con scarsi accessi vascolari che non possono dare alti flussi (250-280 mL/min al massimo). Certo sono pazienti da rivalutare, ma molto spesso sono pazienti che sono già stati ampiamente valutati per le possibilità di accesso vascolare. Altri pazienti su cui ho dei dubbi sono quelli a diuresi e funzione residua. Noi ci siamo proposti di valutare attentamente i singoli pazienti per le varie metodiche dato che non siamo in grado di estendere ad un'alta percentuale di pazienti l'*online* in questo momento, e abbiamo deciso di regolarci sul criterio della ritenzione delle medie molecole (livelli plasmatici di beta 2 microglobulina, alcune citochine, prodotti di gli-

cazione avanzata (AGE). Quindi estendere le metodiche miste ad alto flusso dove possibile, poi altre metodiche tradizionali con sacche del commercio e lì si arriva solitamente ad un massimo di 15 litri per seduta, quindi regolando su un criterio di questo genere.

GONELLA: Per i pazienti a prognosi infausta a breve termine sembra logico non utilizzare l'*online*. Il problema dei flussi sanguigni: capisco che i CVC abbiano potenzialità ridotte, ma oggi con i controlli sulla membrana si può tenere un'alta UF anche con flussi ematici tra 250 e 300 mL/min. L'obiettivo oggi è portare UF alte (fino a 90-100 mL/min): cosa difficile prima, più semplice ora perché c'è un sistema automatico: si imposta la membrana, anzi viene impostata automaticamente dal monitor a seconda delle pressioni che si raggiungono. Ritorno alla mia proposta di uno studio multicentrico: penso che basterebbe che ogni Centro includesse 5 o 6 pazienti in condizioni cliniche buone, perché poi ci devono garantire una stabilità clinica nel corso dello studio. Questo ci potrebbe dare delle risposte: io non credo solo nel discorso delle medie molecole, ma anche delle piccole (io credo molto nella tossicità delle piccole molecole), aldilà del fosforo, anche la creatinina (se un paziente comincia con 8 mg/dL sono più contento che se comincia con 11 mg/dL).

CHIERI: Sarebbe bello, anche per dare accreditamento all'*online*; solo non ho capito bene quali sarebbero gli *endpoint*, perché il calcolo della numerosità del campione va fatto avendo ben presente gli *endpoint*. Se è la mortalità ad un anno e mezzo, ad esempio, cosa intendevi tu?

GONELLA: Per la morbilità e la mortalità certo ci vorrebbe molto tempo. Ma se in un anno, un paziente è in condizioni stabili, gli dosi la beta 2 microglobulina, la creatinina, il fosforo, il livello di anemia, i vari elettroliti, la protidemia totale, il peso corporeo e poi la terapia che fa per mantenere i valori secondo Linee Guida, a questo punto un indice cardio-toracico, la pressione, se fa farmaci, non fa farmaci, alla fine uno viene passato in HDF dove la prima cosa che devi osservare, se è iperteso, è di normalizzare la PA, riducendo il peso, perché se la tecnica ti garantisce maggior stabilità cardio-vascolare, riesci a portarlo giù di peso, riesci a sospendere i farmaci anti-ipertensivi. Guardi come vanno le fosforemie, se c'è meno consumo di chelanti, l'eritropoietina necessaria può essere minore. Sono diversi i parametri, tutto il pacchetto del paziente in dialisi. Se si vede che abbiamo raggiunto i parametri nel totale dei pazienti, non ci sono dubbi che la tecnica ti potrà garantire maggiore sopravvivenza, migliore qualità di vita. Perché oggi si parla tanto di stabilità vascolare: c'è lo studio di Altieri in Sardegna: nessuno porta un indice cardio-toracico, perché in dialisi è molto più comodo non avere cali pressori, non c'è intervento infermieristico o medico. Noi ne abbiamo di cali pressori, perché i pazienti cercano sempre di "asciugarli", però ci sarà un 3-4% di popolazione ipertesa.

CHIERI: Quindi ci sarebbero più parametri: bisogna vedere.

ALBA: Farei delle obiezioni. Si diceva: meglio nei cardiopatici la dialisi peritoneale continua, poi muoiono di più, cito l'omologazione alla funzione renale residua con la dialisi, e poi si è scoperto che era tutto una bufala. Chiedo a questo punto al Dr. Salomone: se l'HDF ad alta UF è il top, proviamo a vedere se abbiamo già dei dati perlomeno sul Registro Piemontese di Dialisi e Trapianto, allora andiamo a vedere il top contro il top. Allora andiamo a vedere la dialisi peritoneale, con le varie soluzioni tecniche. Abbiamo già dei dati dal registro per avere almeno una suggestione, non dati conclusivi, e magari ragioniamo su una realtà che conosciamo molto bene, come quella del Piemonte che è ad elevato livello dialitico, rispetto a farci dare delle informazioni dai soliti Americani?

CHIVASSO: Non si può non tener conto di alcuni studi come l'HEMO, che negli USA, non è riuscito a fornire risposte conclusive sul problema dei flussi; sono state comunque evidenziati una serie di bias nell'HEMO che potrebbero servire per ricostruirlo; poi c'è lo studio di Canaud su 2100 pazienti; in questo caso la domanda era: se le dimensioni fossero di 2100 pazienti, nel nostro ipotetico studio, forse ce la potremmo fare, o no?

CHIERI: Al momento non abbiamo dati a sufficienza e forse sarebbe meglio uno studio ad hoc in questo senso. I registri danno delle linee di tendenza e vi posso dire le suggestioni sono che in HDF, non solo nel nostro registro (anche il quello Lombardo e in quello Veneto) sembrerebbero dire che la sopravvivenza (quindi *endpoint* forte) è migliore, anche una volta corretta. Sono però dati osservazionali, che valgono per quello che valgono e su numeri apparentemente grossi, ma piccoli in definitiva. Una volta corretto per le varie covariate considerate, in genere le differenze vanno un po' a perdersi. Quindi la numerosità deve ancora essere aumentata probabilmente. In questo caso se si vuole bisogna fare studio ad hoc ben strutturato. Il Dr. Gonella propone uno studio osservazionale,

crossover in cui il paziente è controllo di se stesso per un periodo che possiamo stabilire; però su un periodo così breve, degli *endpoint* forti non si possono prendere in considerazione. Sappiamo che la mortalità in Piemonte è intorno al 14% per anno, quindi il campione dovrebbe essere superiore ai 1000 e non ai 100 pazienti ipotizzati per poter dir qualcosa. Dovrebbe in realtà essere uno studio controllato. L'osservazionale, come quello dai dati del Registro, non potrebbe rispondere ai quesiti ipotizzati.

GONELLA: Ok per un lavoro prospettico osservazionale, ma nulla vieta che si possa anche fare un lavoro nel lungo termine per valutare la morbilità e mortalità. Io ho tanti dubbi comunque su questi studi lunghi, con tutte le morbilità che hanno i pazienti in dialisi.

CUNEO: Vorrei riportare un po' il *focus* sull'obiettivo di questa sessione, almeno dal mio punto di vista: a me sembra che un primo risultato importante lo portiamo a casa: che il concetto della qualità dell'acqua sia un concetto acquisito. Oltre ai dati già citati, anche le Linee Europee ci dicono che è bene usare acqua ultrapura indipendentemente dal trattamento che andiamo a fare. Questo mi sembra molto cautelativo ed estremamente importante, anche se poi il problema della valutazione della qualità dell'acqua è in realtà più complicato da monitorare e validare rispetto a quello che attualmente stiamo facendo. Invece vorrei portare un po' di più l'attenzione sul problema delle tecniche, nel senso che abbiamo due tipi di problema: lo studio secondo me è molto ambizioso; dal mio punto di vista questa è una cosa che oggi non possiamo fare: dobbiamo farci un'esperienza personale (parlo per noi, come Centro, che la facciamo da poco). È difficile oggi dire: reclutiamo un gruppo di pazienti, oltretutto numeroso, ed uniformarlo sotto tutta una serie di parametri: i volumi di scambio, i flussi dell'accesso, la sede d'infusione, ecc. Bisogna farsi esperienza e poi essere sicuri di poter garantire questa *performance* nel tempo. Qualche punto fermo comunque ce lo danno i lavori: qualche idea sui volumi di infusione oggi l'abbiamo, per cui sappiamo che se stiamo sotto i 20 litri di infusione per seduta, probabilmente qualche obiettivo come la riduzione della mortalità non riusciamo a modificarlo. Questo mi sembra già importante. L'altro aspetto è pratico: nel senso che oggi in molti Centri utilizziamo già tecniche diverse. Allora possiamo cominciare a parlarci per dirci quali pazienti mettiamo in un certo tipo di tecnica rispetto a un altro? Oppure dobbiamo, secondo il modello che il Dr. Gonella da anni ci propone, identificare un *gold standard* e portare i tutti pazienti a quel trattamento? Non ultimo sottolineerei il fatto che i pazienti si parlano. Ci sono dei Centri in cui i pazienti chiedono conto del perché fanno un trattamento piuttosto che l'altro, che si dice funzioni meglio. Penso che tutti noi abbiamo un'idea però credo che questo sia il contesto dove poter mettere in campo le convinzioni personali, perché di evidenze oggi ce ne sono ben poche.

GONELLA: Io non faccio differenza e li tratto tutti con la stessa tecnica, che è l'HDF *online*. Sono d'accordo che ci si debba fare un po' d'esperienza personale, e poi per valutare non ci sono tempi predefiniti. A parte le prognosi a breve termine infauste, io tratterei tutti i pazienti con questa tecnica: quindi sia i pazienti critici, per cercare di farli stare meglio, sia i giovani, che meritano di stare bene. Quindi non c'è paziente che non possa avere giovamento con questo trattamento. È anche da considerare che non è che le altre tecniche miste costino meno e non vedo nemmeno nessuna miglioria dal punto di vista della depurazione.

BORGOMANERO: Prendiamo la tariffa della HDF: sono 297 € nel 2005; il costo di produzione della nostra HDF sono 224 €. Quindi se fossimo una ASO o una clinica privata avremmo tutto interesse a vendere le metodiche ad alto flusso, perché la tariffa copre ampiamente i costi, con un margine di guadagno di quasi 70 € per trattamento. La mia bicarbonato dialisi invece perde 10 € per trattamento. Quindi se fossi una clinica privata o un'ASO, mi converrebbe davvero fare tutte HDF, tanto poi si fattura alle ASL di residenza dei pazienti. Quindi il problema dei costi va visto alla luce del sistema di finanziamento. Da sottolineare che il costo del materiale dialitico non incide poi molto.

GONELLA: Poi se uno usa una specifica tecnica di più, magari riesce ad ottenere anche dei prezzi più bassi da parte delle Ditte.

CHIVASSO: Ricollegandomi, c'è anche un'altra metodica che è sempre stata usata negli USA e in Canada: l'emodialisi ad alti flussi, che non ha costi molto superiori all'HD tradizionale con, diciamo, una HDF interna. Noi questo eravamo molto riluttanti a farlo perché il liquido non era ultrapuro, mentre in USA si faceva tranquillamente, quindi adesso potremmo fare questo tipo di trattamento al posto della HDF.

GONELLA: Cosa si intende per HD ad alto flusso? Con un flusso ematico elevato e con membrane ad alta permeabilità?

CHIVASSO: Con una membrana ad alta permeabilità, favorendo la *backfiltration*.

GONELLA: Mi sembrano tutti schemi dialitici poco differenti: non capisco perché ci si debba impoverire di una tecnica utilizzando tutti gli stessi parametri.

CHIVASSO: È una metodica che nessuno di noi credo faccia, molto usata in USA, che però adesso diventa desiderabile perché è a basso costo rispetto all'HDF, perché non hai la necessità della reinfusione.

TORINO MOLINETTE: Questa tecnica in fondo è una *backfiltration* amplificata. A me faceva sorridere quando, un po' di tempo fa, in presenza di sintomi si diceva: avremo mica la *backfiltration*? La *backfiltration* sono anni che ce l'abbiamo, da quando usiamo membrane ad alta permeabilità. Sul costo: è vero che la membrana deve essere ad alto flusso e quindi costa come l'altra: risparmi il cosiddetto filtro antibatterico, ma solo se lo fai con il sistema Gambro, perché se fai con altra metodica che non prevede il filtro, non risparmi niente.

BIELLA: È il momento forse di fare un ragionamento sulle standardizzazioni delle tecniche. Il limite forse delle dialisi ad alti flussi è che i flussi non sono definiti, a differenza che nella HDF. Forse i produttori dei filtri in polimetilmetacrilato riescono a dirti il flusso della *backfiltration*. Il limite dell'*HEMO Study* è che le quote convettive sono molto basse. Un altro aspetto di cui non si è parlato è l'HDF a 15-20 litri per seduta, ma se li mettiamo in post-diluzione, qualche problema di filtrazione si riscontra.

GONELLA: No, con il nuovo sistema di controllo sulla pressione di transmembrana (TMP) puoi andare tranquillamente anche oltre i 20 litri in post-diluzione, anche con 4000000 di globuli rossi.

BIELLA: Ma allora perché non una emofiltrazione in pre-diluzione, con flusso di infusato pari al flusso sangue (scambi i tuoi 50-60 litri per seduta): dal punto di vista concettuale la quantità che passa la membrana va in rinforzo alla differenza di pressione ed è certamente maggiore. Forse quindi bisogna standardizzare la metodica convettiva ideale, dopodiché si può fare confronto convezione-diffusione.

GONELLA: A mio avviso oggi come oggi l'emofiltrazione in pre-diluzione non ha ragione d'esistere, prima di tutto perché non puoi mai raggiungere scambi di 50-60 litri e poi perché c'è una notevole differenza nella rimozione delle piccole molecole; non c'è differenza rispetto alla beta 2 microglobulina, ma raggiungere un Kt/V di 1 in pre-diluzione è veramente dura. Quando con un HDF di 4 ore hai un Kt/V da 1.6 a 2. Una volta che non avevamo fluido sterile era la metodica di eccellenza perché avevamo membrane sintetiche biocompatibili e infusione, ma ora, ora io non so come Altieri facesse ad avere un Kt/V uguale in HF e HDF: vuol dire che ai primi faceva 8 ore di dialisi e agli altri 2 ore. La strategia più vantaggiosa è la post-diluzione con il controllo automatico della TMP, ma anche senza si può fare. Si sono fatti vari gradi di infusione e si è visto che non aggiungeva niente l'incremento oltre un certo limite. Niente vieta che si faccia la stessa pre-diluzione in HDF come si fa in HF.

BIELLA: Ci sono delle formule per capire quanto ultrafiltrato devi fare in più in pre-diluzione per ottenere stesso Kt/V. La correzione della clearance rispetto alla prediluzione è $K = UF (Q_{inf}/Q_{inf}+Q_{acqua\ plasmatica})$.