

PAIRED HEMODIAFILTRATION (PHF)

Paolo Conti

U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Azienda U.S.L. n. 9, Grosseto

Paired hemodiafiltration

Paired hemodiafiltration (PHF) is a dialysis modality where an ultrafilter and a filter with hollow-fiber membranes are used in series for on-line infusion of ultrapure fluid. PHF is a on-line hemodiafiltration modality which allows reinfusion using the dialysate prepared by the monitor. The dialysate is infused by retrofiltration, which takes place in the filter positioned in series with regard to the filter where ultrafiltration and the diffusive/convective exchange of solutes occur. The indications and contraindications of the method are the same as those of standard on-line hemodiafiltration, but PHF minimizes the inflammatory response of the patient. This is the result of the increased number of ultrafiltration stages (three), two of which in the monitor and the third by the filter in series, where the retrofiltration takes place. The method can also be carried out with acetate-free dialysate; this reduces the side effects of acetate used to stabilize pH in bicarbonate dialysate, resulting in better cardiovascular stability during dialysis.

Conflict of interest: None

Financial support: None.

KEY WORDS:

On-line hemodiafiltration, Inflammation, Paired hemodiafiltration (PHF), Cardiovascular stability

PAROLE CHIAVE:

Emodiafiltrazione on-line, Infiammazione, Paired Haemodiafiltration (PHF), Stabilità cardiovascolare

Indirizzo degli Autori:

Dr. Paolo Conti
U.O.C. Nefrologia e Dialisi
Azienda U.S.L. n. 9
Ospedale della Misericordia
Via Senese 161
58100 Grosseto
e-mail: p.conti@usl9.toscana.it

RAZIONALE DELLA METODICA

La *Paired Haemodiafiltration* (PHF) è una metodica dialitica emodiafiltrativa *on-line* che permette una reinfusione utilizzando la soluzione preparata nel bagno di dialisi, dal *monitor* stesso, infondendola attraverso una retrofiltrazione, che si realizza in un secondo filtro posizionato in serie rispetto al filtro dove si verifica la rimozione dell'ultrafiltrato e dove si verificano gli scambi diffusivi/convettivi dei soluti.

La particolare sede di reinfusione permette di aumentare il numero di membrane attraverso le quali far passare il bagno di dialisi e questo diminuisce il rischio di contaminazione della soluzione di reinfusione.

La metodica inoltre può utilizzare un bagno dialitico senza acetato, per cui si riducono tutti gli effetti collaterali dell'uso, anche solo come stabilizzatore del bagno di dialisi, dell'acetato, ottenendo una migliore stabilità cardiovascolare della seduta dialitica.

INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI DELLA METODICA

La PHF è una terapia dialitica basata sull'impiego in serie di un ultrafiltro e di un dializzatore con membrane a fibre cave, che permette un trattamento di emodiafiltrazione, con infusione *on-line* di un liquido ultrapuro, preparato direttamente dall'apparecchiatura e derivato dal bagno di dialisi (Fig. 1).

Le indicazioni e le controindicazioni della metodica sono quelle dell'emodiafiltrazione *on-line* (1-4), con rimozione ottimale delle piccole e delle medio molecole, potendo ottenere dei volumi di scambio elevati, senza l'uso di sacche di reinfusione, e limitando al massimo la risposta infiammatoria del paziente, per l'aumento degli stadi filtranti del bagno di dialisi.

La pompa di reinfusione (PR) preleva, durante il trattamento dialitico, una quota di bagno di dialisi ultrapuro e lo infonde, attraverso la sezione dell'ultrafiltro del dializzatore a doppia camera, nel

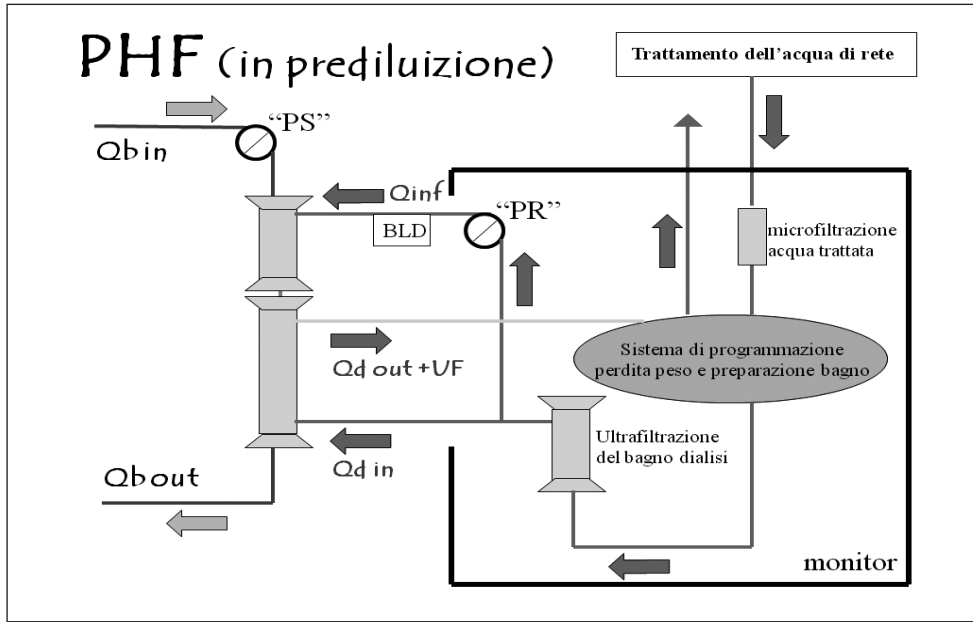


Fig. 1 - Schema generale della PHF (Paired Haemodiafiltration) con reinfusione in pre-diluzione. PS = pompa sanguie; PR = pompa reinfusione; BLD = Blood Leak Detector; Q_{bin} = flusso ematico ingresso filtro; Q_{bout} = flusso ematico uscita filtro; Q_{d in} = flusso bagno di dialisi ingresso filtro; Q_{d out} = flusso bagno di dialisi uscita filtro; UF = ultrafiltrazione plasmatica; Q_{inf} = flusso reinfusione.

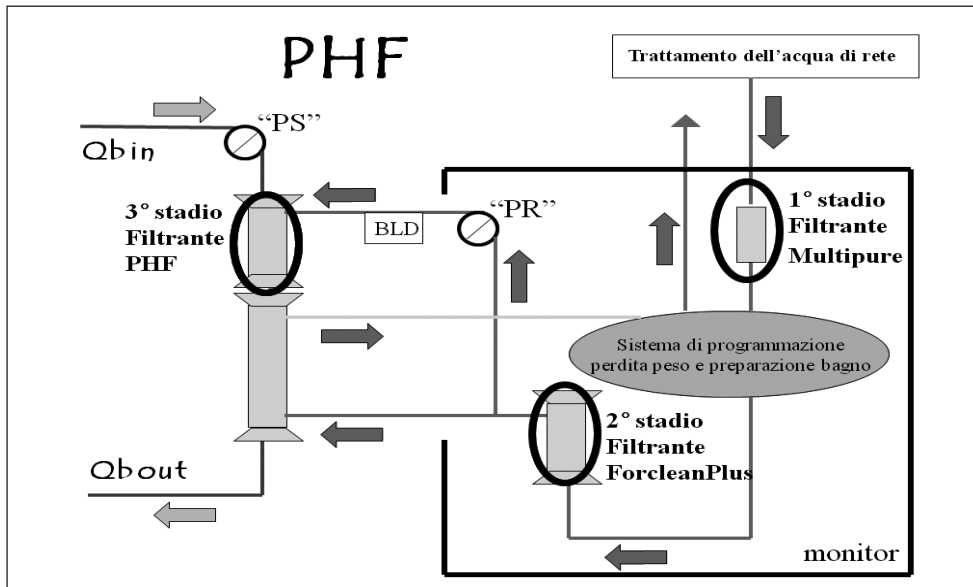


Fig. 2 - Sistemi di sicurezza della filtrazione dell'acqua trattata e del bagno di dialisi. 1° stadio filtrante (Multipure): microfiltrazione dell'acqua trattata; 2° stadio filtrante (Forclean): ultrafiltrazione del bagno di dialisi; 3° stadio filtrante: sede della reinfusione utilizzando la retrofiltrazione, su tutta la superficie del filtro.

flusso ematico. Questo si verifica con meccanismo di retrofiltrazione e aumenta la sicurezza della qualità del liquido di reinfusione, con un terzo stadio filtrante (Fig. 2) e garantendo una perfetta miscelazione con la sezione ematica. Inoltre la porta di raccordo della linea di infusione è un dispositivo sterile e monouso che garantisce la sterilità della connessione alla linea di reinfusione.

La PHF *acetate-free* permette ulteriormente di limitare la risposta infiammatoria del paziente, non stimolando la risposta immunitaria indotta dall'acetato.

ASPETTI TECNICI

La PHF viene effettuata con *monitor* della ditta Bellco. Il circuito ematico ha la caratteristica di presentare un filtro costituito da due camere, posizionate in serie. Entrambe le camere, in fibre capillari, sono costituite da una membrana in *Polyphenylene* con superficie di 0.7 m² e di 1.4 o 1.9 m². Nella camera di maggiori dimensioni si realizzano i processi depurativi convettivi e diffusivi, caratteristici dell'emodiafiltrazione, mentre nella camera di superficie minore si realizza la

Fig. 3 - Utilizzo del BLD per il test di integrità della superficie della membrana (FIT = Fiber Integrity Test). Si realizza bloccando momentaneamente la reinfusione, anzi invertendo il senso di rotazione della pompa di reinfusione. Il BLD evidenzia la presenza di globuli rossi, anche a livelli bassissimi, rivelando una soluzione di continuità nella membrana.

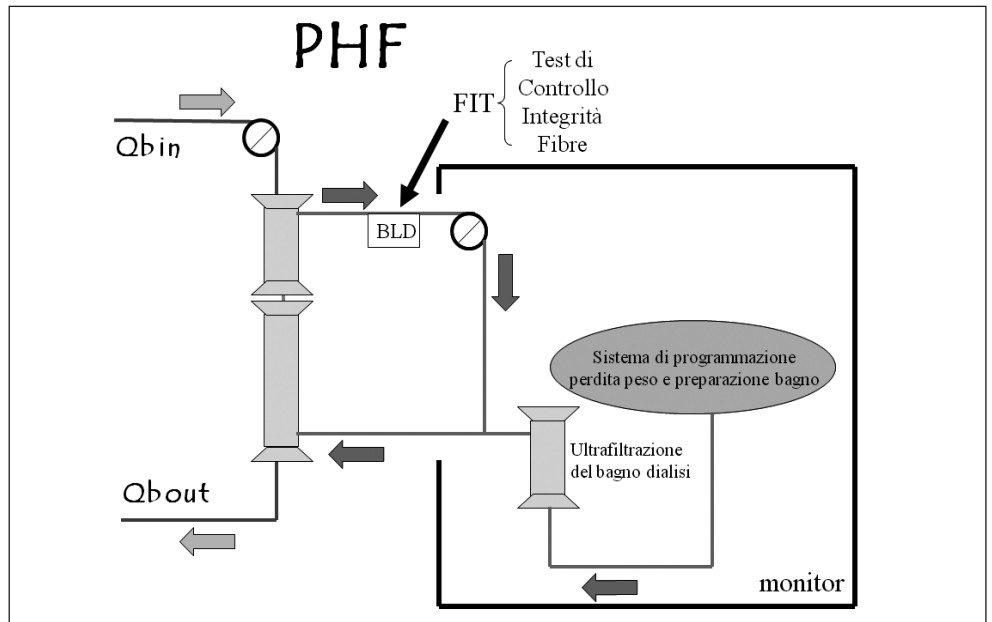
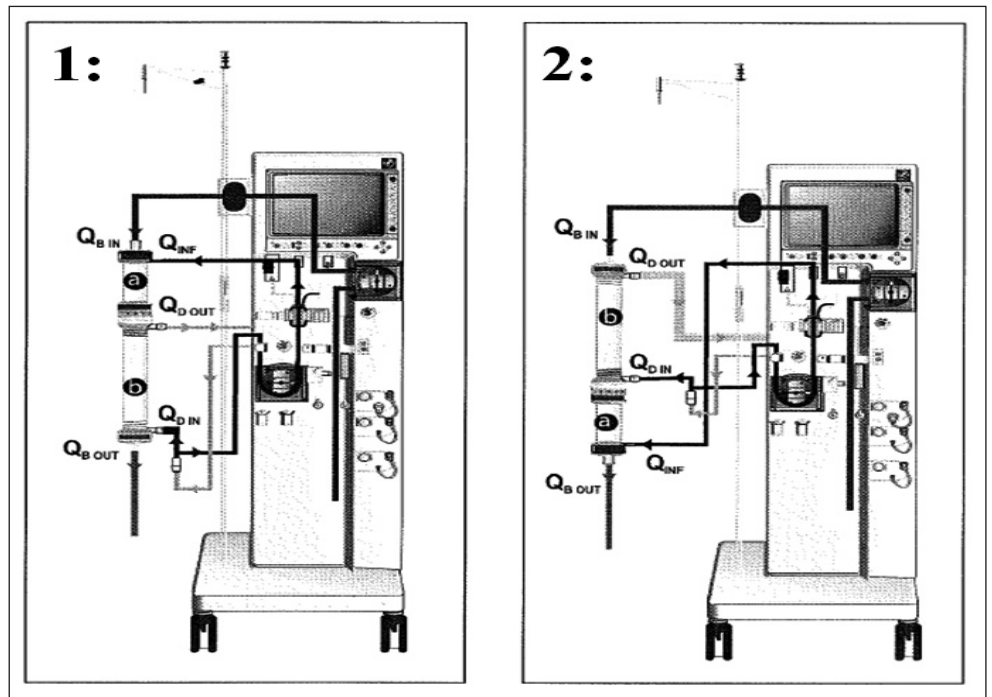


Fig. 4 - Circuiti ematici e infusivi montati in PHF. 1 = reinfusione in pre-diluzione, 2 = reinfusione in post-diluzione, a = filtro di retrofiltrazione (reinfusione), b = filtro con scambi diffusivi/convettivi.



quota di reinfusione, ottenuta dal bagno di dialisi, attraverso un processo di retrofiltrazione, permessa da una pressione positiva determinata dalla pompa di reinfusione.

A seconda del verso di percorrenza del sangue all'interno del filtro, potranno essere eseguite sia una pre- che una post-diluzione, con tutti i vantaggi e gli svantaggi della reinfusione eseguita prima o dopo la

sede dello scambio diffusivo/convettivo.

La PHF presenta anche la possibilità di accertare che la membrana capillare della camera più piccola sia integra. Questo si può realizzare invertendo, in un *test*, il senso di rotazione della pompa di reinfusione (Fig. 3), per cui, invece di re-infondere fluidi al paziente, si ottiene un ultrafiltrato del sangue del paziente, che viene sottoposto a un controllo di presenza ematica

(FIT = *Fiber Integrity Test*) rivelatrice di un danno della membrana.

Il circuito di preparazione del bagno di dialisi prevede la costituzione di una soluzione priva di acetato. L'uso di questo bagno evita pertanto tutti gli effetti collaterali derivanti dalla presenza di acetato (5, 6), anche in ridotte quantità, che si traduce comunque per il paziente in bilanci positivi durante il trattamento dialitico (7, 8). Nel concentrato ottenuto in PHF l'acetato, come stabilizzante del bagno di dialisi, è sostituito da acido cloridrico (HCl) ottenendo una concentrazione finale di questo di 3 mmol/L. L'utilizzo di HCl evita che, in un trattamento *standard*, il paziente abbia un *mass-balance* positivo di circa 75 mmol di acetato (9). Naturalmente il *mass-balance*, in corso di HDF *on-line* con produzione di un bagno di dialisi con acetato come stabilizzante, sarà proporzionalmente più elevato tanto più elevato sarà il volume di reinfusione. Ricordiamo comunque che un elevato valore di reinfusione migliora l'effetto depurativo delle medio molecole, potenziando la depurazione convettiva.

PRESCRIZIONE DIALITICA E CONDUZIONE DELLA SEDUTA

La prescrizione non è sostanzialmente diversa da altre metodiche emodiafiltrative.

La metodica è indicata in pazienti nei quali è ricercata la rimozione non solo di tossine uremiche piccole, ma anche di medio molecole. Sono eleggibili pazienti con eccessiva risposta immunitaria e infiammatoria al trattamento dialitico, per le caratteristiche di sicurezza della metodica e per la possibilità di non utilizzare acetato nel bagno di dialisi.

È necessario un flusso adeguato ottenuto dall'accesso vascolare ($Q_b = 250-350$ mL/min).

La terapia emodiafiltrativa PHF può essere eseguita solamente su apparecchiature Bellco Formula 2000 o Formula *Therapy*, predisposte per l'esecuzione del trattamento stesso. Il *monitor* deve essere dotato di filtro acqua "*Multipure*" e di ultrafiltro per il dialisato "*Forclean*".

In PHF il 3° stadio di filtrazione è affidato all'emofiltro in *Polyphenylene* da 0.7 m². A seconda di come si assembla il circuito extracorporeo è possibile eseguire PHF in pre-diluizione o in post-diluizione (Fig. 4). Se la linea arteriosa è collegata all'emofiltro significa che la miscelazione con il reinfusato precederà la dialisi vera e propria e quindi si eseguirà una PHF pre-diluizione; viceversa se l'emofiltro è raccordato alla linea venosa il trattamento sarà in post-diluizione.

Il volume convettivo può essere prescritto sia impostando manualmente un volume orario in base alle indicazioni di letteratura che utilizzando il

sistema di AutoQinf (controllo della pressione di trans membrana) disponibile sulle apparecchiature Bellco.

L'impostazione manuale del reinfusato presuppone la conoscenza dell'ematocrito e della proteidemia del paziente, in modo da poter effettuare un calcolo corretto della frazione di filtrazione (ff%), la quale dovrebbe essere idealmente compresa nel range 25-35% in PHF-post e almeno doppia in PHF-pre. In PHF-pre sono raggiungibili anche ff% >100%. Il flusso totale massimo di bagno di dialisi ottenibile sulle apparecchiature Formula è di 800 mL/min. Tipicamente il flusso del bagno è impostato a 500 mL/min; in questo caso la quota disponibile per la reinfusione è di 300 mL/min.

È possibile anche un'impostazione automatica del flusso di infusione, nel qual caso questa deve essere abilitata all'inizio della dialisi. Tale meccanismo regola automaticamente il valore del flusso di infusione in base alla TMP media misurata dall'apparecchiatura e alla TMP di lavoro impostata dall'utente. In particolare il flusso di infusione viene modificato automaticamente dall'apparecchiatura in modo che la TMP media si mantenga all'interno di una finestra di ± 10 mmHg rispetto alla TMP impostata.

Durante il trattamento dialitico il flusso di infusione va impostato secondo le prescrizioni, avendo cura che la pressione di infusione, P_{inf} , non superi i 600 mmHg, che la TMP non superi i 250 mmHg e che la pressione pre-filtro non superi i 750 mmHg; qualora venisse superata una di queste soglie, ridurre il flusso di infusione e/o sangue fino a rientrare nei limiti indicati. Nel caso sia attivo il sistema di autoregolazione del flusso di infusione, è possibile variare nel *menu* del *monitor* la "TMP di lavoro".

Le particolari caratteristiche della PHF permettono di assicurare durante il trattamento dialitico non solo i controlli dei metodi *standard* della metodica, ma è assicurata una particolare attenzione alla sterilità e all'apirogenicità del liquido infuso, e l'infusione viene effettuata in maniera estensiva, per retrofiltrazione, attraverso la membrana di 0.7 m².

L'utilizzo del FIT (*Fiber Integrity Test*) durante il trattamento dialitico permette di accertare l'integrità della membrana. La sede del FIT infatti, utilizzando una temporanea inversione del flusso operato dalla pompa di reinfusione, rileva la presenza anche di modestissime quantità di globuli rossi, evidenziandoli su sangue intero, non diluito da nessuna reinfusione.

BENEFICI CLINICI

La PHF presenta le stesse peculiarità proprie dei trattamenti emodiafiltrativi *on-line* e cioè un'ottima rimozione delle tossine uremiche di piccolo e medio

peso molecolare, ma la PHF presenta, nel suo sistema, delle particolari caratteristiche, che, talvolta, sono uniche, e queste caratteristiche si possono tramutare in ulteriori vantaggi clinici.

Le membrane filtranti del bagno di dialisi sono 3 e la terza è integrata nel dializzatore stesso, dove il liquido di reinfusione si "mescola" con il sangue, lungo tutta la membrana del filtro in serie più piccolo. La porta di raccordo della linea di infusione è un dispositivo sterile e monouso che garantisce la sterilità della connessione alla linea di reinfusione.

L'uso di questo sistema permette un eccellente controllo dell'igienicità del circuito e della reinfusione con assenza della contaminazione di questo (10, 11), senza presenza di batteri o endotossine batteriche, ma addirittura con assenza di rischio di presenza di fattori inducenti la produzione di citochine. Il rischio di reazioni pirogeniche appare inesistente (12) e Mandolfo et al. hanno dimostrato la sicurezza della metodica, *in vitro*, anche contaminando il circuito di distribuzione dell'acqua trattata (11).

Oltre a un adeguato controllo del sistema per escludere eventuali stimoli piogenici nel circuito di reinfusione, l'uso di un bagno dialitico *acetate-free* permette di escludere tutti gli effetti collaterali derivanti da un *mass-balance* positivo di questo tampone durante il trattamento dialitico (13). L'assenza di acetato favorisce poi il controllo degli effetti stimolanti sulla risposta infiammatoria del paziente, riducendo citochine infiammatorie e il TNF- α , talora stimolando una risposta positiva incrementando l'IL-10 (14). È stata documentata inoltre una significativa riduzione dei livelli di Troponina cardiaca (cTnT) nei pazienti trattati con PHF senza acetato (15), ipotizzando pertanto una migliore tolleranza cardiaca nei pazienti trattati con PHF.

CONCLUSIONI

La PHF (*Paired Haemodiafiltration*) è una metodica emodiafiltrativa *on-line* che, in Italia, è commercializzata da una sola Ditta, che presenta una difficoltà nella conduzione del trattamento non eccessiva e che utilizza un dializzatore composto da due "filtri" posti in serie, costituiti da una membrana in *Polyphenylene*. Nel filtro a superficie maggiore (1.4 o 1.9 m²) si realizzano gli scambi diffusivo/convettivi e l'ultrafiltrazione dell'acqua plasmatica del paziente. Nel filtro a superficie più piccola (0.7 m²) si realizza la reinfusione, con meccanismo di retrofiltrazione. Questo sistema mostra una sicurezza elevata nella sterilità della reinfusione (3° stato filtrante, monouso, che si aggiunge ai due sistemi inclusi nel *monitor* stesso) ottenuta con il bagno di dialisi, con un sistema assolutamente originale di questa. La reinfusione, infatti, si realizza a livello di

tutta la superficie del filtro e non in un singolo punto del circuito ematico.

Durante il trattamento con PHF è possibile verificare l'assenza di rotture della superficie del filtro "piccolo" attivando un test di "perdita ematica" il quale dà la certezza dell'integrità della membrana.

La sterilità assicurata dal circuito riduce la risposta immunitaria al trattamento dialitico, che è ulteriormente ridotta dall'uso di un bagno di dialisi che è *acetate-free*, cioè non contiene neppure le quantità minime di acetato utilizzate normalmente per la stabilizzazione del bagno di dialisi.

RIASSUNTO

La Paired Haemodiafiltration (PHF) è una terapia dialitica basata sull'impiego in serie di un ultrafiltro e di un dializzatore con membrane a fibre cave, che permette un trattamento di emodiafiltrazione, con infusione on-line di un liquido ultrapuro.

La PHF è una metodica dialitica emodiafiltrativa on-line che permette una reinfusione utilizzando la soluzione dialitica preparata dal monitor stesso, infondendola attraverso una retrofiltrazione, che si realizza nel filtro posizionato in serie rispetto al filtro dove si verifica la rimozione dell'ultrafiltrato e dove si verificano gli scambi diffusivi/convettivi dei soluti.

Le indicazioni e le controindicazioni della metodica sono quelle dell'emodiafiltrazione on-line standard, ma la PHF limita al massimo la risposta infiammatoria del paziente, per l'aumento degli stadi filtranti del bagno di dialisi, che sono 3, due inseriti nel monitor e uno rappresentato dal filtro in serie, dove si realizza la retrofiltrazione.

La metodica inoltre può utilizzare un bagno dialitico senza acetato, per cui si riducono tutti gli effetti collaterali dell'uso dell'acetato, anche solo come stabilizzatore del bagno di dialisi, ottenendo una migliore stabilità cardiovascolare della seduta dialitica.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

L'Autore dichiara di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

STUDI SPERIMENTALI SU ESSERI UMANI E ANIMALI

Nessuno studio.

FIGURE O TABELLE SOGGETTE AD AUTORIZZAZIONE

Il manoscritto non contiene Figure o Tabelle soggette ad autorizzazioni.

BIBLIOGRAFIA

1. Canaud B, Flavier JL, Argils 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.
2. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, et al. Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. *Kidney Int* 1999; 55: 286-93.
3. Maduell F, del Pozo C, Garzia H, et al. Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1202-7.
4. Lornoy W, Beaus I, Billiow JM, Sierens L, van Malderen P. Remarkable removal of beta-2-microglobulin by on-line hemodiafiltration. *Am J Nephrol* 1998; 18: 105-8.
5. Amore A, Cirina P, Mitola S, et al. Acetate intolerance is mediated by enhanced synthesis of nitric oxide by endothelial cells. *J Am Soc Nephrol* 1997; 9: 1431-6.
6. Todeschini M, Macconi D, Garcia Fernandez N, et al. Effect of acetate-free biofiltration and bicarbonate hemodialysis on neutrophil activation. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 783-93.
7. Veech R. The untoward effects of the anions of dialysis fluids. *Kidney Int* 1988; 34: 587-97.
8. Pizzarelli F, Cerrai T, Ferro G, Dattolo P. L'emodiafiltrazione on-line senza acetato. [On-line hemodiafiltration without acetate]. *G Ital Nefrol* 2004; 21 (Suppl. 30): S97-101.
9. Pizzarelli F, Cerrai T, Dattolo P, Ferro G. On-line haemodiafiltration with and without acetate. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1648-51.
10. Lebedo I. On-line preparation of solutions for dialysis: practical aspects versus safety and regulations. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (Suppl. 1): S78-83.
11. Mandolfo S, Corsi A, Wratten ML, Sereni L, Imbasciati E. Evaluation of hygiene and safety controls for on-line paired hemodiafiltration (PHF). *Intern J Artif Organs* 2006; 29: 160-5.
12. Pizzarelli F, Cerrai T, Tetta C. Paired hemodiafiltration: technical assessment and preliminary clinical results. *Contrib Nephrol* 2003; 138: 99-105.
13. Calzavara P, Malagoli A, Zagatti R. Studio clinico comparativo fra HD standard, PHF (HDF on-line) e PHF AF (HDF on-line acetate-free). [Comparative clinical study between standard hemodialysis, PHF (HDF on-line) and PHF AF (HDF on-line acetate free)]. *G Ital Nefrol* 2004; 21 (Suppl. 30): S102-5.
14. Savoldi S, Sereni L, Bertok S, et al. Il trattamento in emodiafiltrazione con infusione di liquido di dialisi (PHF acetate-free) può modificare la risposta infiammatoria in pazienti già identificati come "high responders" a stimoli infiammatori? [The hemodiafiltration with infusion of acetate-free dialysis fluid can modify the inflammatory response in patients "high responders" to inflammatory stimuli?]. *G Ital Nefrol* 2004; 21 (Suppl. 30): S122-7.
15. Selby NM, Fluck RJ, Taal MW, McIntyre CW. Effects of acetate-free double-chamber hemodiafiltration and standard dialysis on systemic hemodynamics and troponin T levels. *ASAIO J* 2006; 52: 62-9.