

EMODIAFILTRAZIONE "MID-DILUTION"

Salvatore Mandolfo

U.O.C. di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Maggiore, A.O. della Provincia di Lodi, Lodi

Mid-dilution hemodiafiltration

On-line mid-dilution hemodiafiltration is a convective mixed therapy with improved middle-molecule removal compared to standard HDF. The main feature of the method is the exclusive design of two dialyzers in series (OLpūr™), which allow combined postdilution and predilution HDF. Substitution fluid is infused after the first filter and before passage of the blood through the second filter. In this configuration, a postdilution HDF stage is followed by a predilution HDF stage. The method was subsequently optimized by reversing the two phases of reinfusion. The reverse configuration using the filter at a higher surface better preserves membrane permeability, allowing more efficient removal of medium-molecular-weight solutes. The technique can be performed with new-generation dialysis monitors equipped for on-line preparation of sterile infusion fluids. Several studies have confirmed the clinical benefits observed, including high phosphate and beta2-microglobulin removal and improved cardiovascular stability.

Conflict of interest: None

Financial support: None.

KEY WORDS:

Hemodiafiltration,
Middle molecules,
Mid-dilution

PAROLE CHIAVE:

Emodiafiltrazione,
Medie molecole,
Mid-Dilution

Indirizzo degli Autori:

Dr. Salvatore Mandolfo
U.O.C. di Nefrologia e Dialisi
Ospedale Maggiore
A.O. della Provincia di Lodi
26900 Lodi
e-mail: nefrodialisi.lodi@ao.lodi.it

RAZIONALE DELLA METODICA

L'emodiafiltrazione "Mid-Dilution" rappresenta una tecnica convettiva mista in grado di ottenere elevate rimozioni di soluti a piccolo e medio peso molecolare. Proposta nella pratica clinica da Krieter nel 2003 (1) e validata da diversi studi a livello europeo (2-5), la tecnica è stata negli anni successivi ottimizzata da Santoro, il quale invertendo i flussi ematici in entrata e uscita al dializzatore ha permesso una riduzione delle pressioni di infusione e della trans membrana (TMP) all'interno del filtro, ottenendo di conseguenza migliori "performance" operative (6). Nella Figura 1 sono rappresentate le due configurazioni "originale" e "reverse" del filtro. L'esperienza di Santoro è stata confermata successivamente da Pedrini (7); entrambi gli Autori riportano nella nuova configurazione elevati valori di clearance dei fosfati e della B2-M.

La caratteristica principale della metodica è rappresentata dall'innovativa conformazione di due filtri in

serie, assemblati in un particolare unico contenitore, ove da un lato avviene l'ingresso e l'uscita di entrambi i flussi ematici e dall'altro il liquido di re-infusione.

INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI ALLA METODICA

L'emodiafiltrazione "Mid-Dilution" è indicata per tutti i pazienti affetti da insufficienza renale cronica ai quali si voglia aumentare la rimozione di soluti a più alto peso molecolare. Pazienti di giovane età, in assenza di funzione renale residua e con un buon accesso vascolare rappresentano i candidati ideali per poter beneficiare al meglio di questo tipo di trattamento. Tuttavia, come per le altre metodiche convettive miste, in assenza di "evidenze" in letteratura, la scelta dei pazienti fa parte della scelta individuale del medico e della politica di ogni centro dialisi.

Non esistono controindicazioni assolute a questo tipo di metodica, se si escludono pazienti con ele-



MID DILUTION <i>originale</i>			MID DILUTION <i>reverse</i>
	Pfilt (mmHg)		
	731	595 (-18,6%)	
	Pinf (mmHg)		
	562	392 (-30,1%)	
	Pfilt – Pv (mmHg)		
	615	469 (-23,7%)	
	Pinf – Pv (mmHg)		
	446	266 (-40,3%)	
	TMP1st (mmHg)		
	611	417 (-31,7%)	
TMP2st (mmHg)			
307	187 (-39%)		

Fig. 1 - Le due configurazioni del filtro per "Mid-Dilution" (MD) con le rispettive pressioni (Pfilt = pressione filtrazione, Pinf = pressione infusione, Pv = pressione venosa, TMP = pressione trans membrana)

vato rischio emorragico e per i quali è controindicato l'uso di eparina. Pazienti con accesso vascolare a bassa portata, quali per esempio cateteri venosi centrali permanenti, possono ugualmente beneficiare della metodica attraverso un'ottimizzazione delle pressioni di TMP.

ASPETTI TECNICI

Macchine: l'emodiafiltrazione "Mid-Dilution" non necessita di un *monitor* dedicato e può essere effettuata su qualunque preparatore di nuova generazione in grado di fornire un preciso controllo dell'ultrafiltrazione e un liquido di sostituzione a flusso continuo "on-line". Come per tutte le metodiche "on-line" è necessario prevedere le migliori misure necessarie a garantire la sterilità del liquido di sostituzione, quali per esempio filtri batteriologici sul preparatore e un impianto dell'acqua trattata con doppia osmosi.

Filtro: rappresenta la peculiarità della metodica. La sua costruzione di base è simile a un tipico filtro capil-

lare per emodialisi. Al suo interno è presente un fascio di fibre in polifenilene immerse in poliuretano. Da una parte del filtro, attraverso una particolare testata, avvengono sia l'ingresso che l'uscita del flusso ematico. L'altra estremità del filtro viene utilizzata per l'ingresso del liquido di reinfusione. La testata ematica presenta al suo interno una scanalatura circolare che consente di orientare il flusso ematico in due percorsi distinti, uno esterno (anulare) e uno interno (nucleare). La particolare configurazione del flusso ematico e del liquido di infusione permette di ottenere un dializzatore per emodiafiltrazione a infusione intermedia, ove in una sezione avviene una post-diluizione mentre nell'altra avviene in contemporanea una pre-diluizione. L'associazione della post- e della pre-diluizione, nelle due sezioni di fibre, dipende dal tipo di configurazione utilizzata. Nella configurazione "standard", le connessioni della linea arteriosa e della linea venosa, rispettivamente in ingresso ed in uscita alla testata ematica, consentono una post-diluizione nel percorso esterno e una pre-diluizione nel percorso interno; viceversa, nella configurazione "reverse" a seguito dell'inversione delle

linee ematiche, la post-diluizione avviene nel percorso interno e la pre-diluizione in quello esterno. La Figura 1 riporta le differenze di pressione all'interno del filtro con le due condizioni. Attualmente, in Italia, sono in commercio due tipologie di filtro, il modello MD 190 OLpur (1.9 m²) e il modello MD 220 OLpur (2.2 m²). La Tabella I riassume le caratteristiche dei due dispositivi. Nell'esperienza di Santoro (6), in pazienti con Q_b 300 mL/min e Q_{inf} 100 mL/min, vengono riportate *clearance* e rimozione della B2-M rispettivamente di 221 mL/min e dell'83%. Nell'esperienza di Maduell (8), in pazienti con Q_b 400-500 mL/min e Q_{inf} 200 mL/min, i due filtri mostrano le stesse percentuali di riduzione di B2-M (85.8%), mioglobina (73.6%) e prolattina (67.8%). Pedrini (7) riporta con Q_b 382±30 mL/min e Q_{inf} 170 mL/min e rimozione di B2-M pari a 221±81 mg, mentre i valori delle *clearance* della B2-M non sono confrontabili con i precedenti Autori, in quanto vengono utilizzate formule differenti.

Circuito: la metodica necessita di linee dedicate; è necessario usare una linea arteriosa con monitoraggio della pressione prima della pompa ematica.

PRESCRIZIONE DIALITICA

Flusso ematico: la scelta del flusso ematico è una scelta del medico in relazione alle condizioni (portata) dell'accesso vascolare del paziente. Per poter utilizzare al meglio l'effetto convettivo della metodica, si consiglia di impostare un flusso ematico sul preparatore pari o superiore a 350 mL/min. Pazienti con accessi vascolari a bassa porta-

ta possono ugualmente beneficiare della metodica, ma i volumi di scambio potranno essere limitati. In una nostra limitata esperienza (9), utilizzando la MD *standard*, in pazienti portatori di CVC permanenti, con Q_b effettivo <300 mL/min, attraverso un monitoraggio della TMP, si è ottenuto un Q_{inf} 112±7 mL/min, che ha permesso una *clearance* della B2-M e della leptina rispettivamente di 85.5 e 42.6 mL/min.

Dialisato: la scelta della composizione elettrolitica del dialisato è una scelta del medico in relazione alle condizioni cliniche del paziente. Il dialisato deve soddisfare i requisiti di qualità stabiliti dalle norme attuali. Dal momento che una parte notevole del dialisato viene utilizzata come liquido di reinfusione, si consiglia di impostare un flusso di dialisato pari o superiore a 700 mL/min.

Anticoagulazione: a causa degli alti tassi di filtrazione della metodica, possono essere necessarie dosi più elevate di anticoagulante rispetto all'emodialisi convenzionale. Si consiglia l'anticoagulazione sistemica del paziente e del circuito extracorporeo prima di iniziare il trattamento. Per garantire l'efficacia della metodica, l'anticoagulazione deve essere mantenuta durante l'intera procedura.

CONDUZIONE DELLA SEDUTA

Durante la seduta si consiglia di monitorare la portata del liquido di infusione (Q_{inf}) e la TMP. Come recentemente suggerito da Maduell (10), in pazienti con flussi ematici di 400-500 mL/min, il valore ottimale di Q_{inf} appare essere nel range di 150-250 mL/min. Con flussi ematici dai 300 ai 400 mL/min, si consiglia un Q_{inf} non superiore a 200 mL/min. In ogni caso, per garantire l'integrità del filtro e limitare la possibile formazione di coaguli, la TMP non deve superare i 600 mmHg. Il monitoraggio clinico del paziente non comporta nessuna differenza nei confronti delle altre metodiche extracorporee (peso, pressione arteriosa, frequenza cardiaca, temperatura).

COMPLICANZE

Attualmente in letteratura non sono state segnalate reazioni di ipersensibilità durante questo tipo di trattamento. Come per tutti i trattamenti extracorporei, se dovesse manifestarsi una reazione grave, la procedura deve essere interrotta e si consiglia di non restituire il sangue presente nel circuito extracorporeo al paziente.

TABELLA I - CARATTERISTICHE DEI DUE FILTRI

	MD 190 OLpur	MD 220 OLpur
k _{UF} (mL/hr/mmHg) (Hct 32%)	90	105
Volume di <i>Priming</i> (mL)	140	155
TMP Massima (mmHg)	600	600
Resistenze (mmHg) Q _s = 0		
Sangue (Q _b = 300 mL/min)	220	185
Dialisato (Q _d = 800 mL/min)	100	100
Superficie totale (m ²)	1.9	2.2
Superficie sezione interna (m ²)	0.8	1.0
Superficie sezione esterna (m ²)	1.1	1.2
Diametro interno fibra (µm)	200	200
Spessore fibra (µm)	30	30
<i>Sieving Coefficient</i> : Citocromo C	0.90	0.90
<i>Sieving Coefficient</i> : Albumina	0.002	0.002
Sterilizzazione	Raggi Beta	Raggi Beta

BENEFICI CLINICI

Gli attuali studi in letteratura, con tale tecnica, sono stati condotti essenzialmente per valutare le "performance" dei due filtri, nelle condizioni "standard" e "reverse". Dal punto di vista clinico, recentemente Santoro (11), in un trial multicentrico, nel quale sono stati arruolati 95 pazienti monitorati per 13 mesi, ha riportato dati secondo i quali, rispetto alla dialisi tradizionale, la "Mid-Dilution" mostra migliori rimozioni di soluti a basso peso molecolare (urea, creatinina) e a medio peso molecolare (β 2-microglobulina e leptina) e inoltre è in grado di migliorare anche la stabilità cardiovascolare intradialitica.

CONCLUSIONI

L'emodiafiltrazione "Mid-Dilution" rappresenta una tecnica convettiva mista con elevate capacità depurative che offre il vantaggio di poter essere utilizzata con buona parte dei preparatori per emodialisi di nuova generazione. La configurazione "reverse" con filtro a maggior superficie preserva meglio la permeabilità di membrana, consentendo una maggiore efficienza di rimozione dei soluti a medio peso molecolare.

RIASSUNTO

L'emodiafiltrazione "Mid-Dilution" rappresenta una tecnica convettiva mista "on-line" con capacità depurative superiori rispetto alla tradizionale HDF. La principale caratteristica della tecnica è un dializzatore esclusivo (OLpūr™) costituito da due filtri in serie, assemblati in un unico contenitore, che consentono nella prima parte un'HDF con reinfusione in post-diluizione, mentre nella seconda un'HDF in pre-diluizione. La metodica è stata successivamente ottimizzata, invertendo le due fasi di reinfusione. La configurazione "reverse" utilizzando il filtro a maggior superficie, preserva meglio la permeabilità di membrana, consentendo una maggiore efficienza di rimozione dei soluti a medio peso molecolare. La metodica può essere effettuata con monitor per dialisi di nuova generazione in grado di eseguire un trattamento con reinfusione di liquido "on-line". D studi a livello nazionale e internazionale ne hanno confermato i vantaggi clinici intesi come elevate rimozione di fosforo, Beta2-microglobulina e una migliore stabilità cardiovascolare.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

L'Autore non ha ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

BIBLIOGRAFIA

- Krieter DH, Falkenhain S, Chalabi L, et al. Prospective cross over comparison of Mid Dilution Nephros OLpur MD 190 Diafilter versus post dilution HDF. J Am Soc Nephrol 2003; 14: SA-PO921.
- Krieter DH, Collins G, Summerton J, Spence E, Moragues HL, Canaud B. Mid-dilution on-line haemodiafiltration in a standard dialyser configuration. Nephrol Dial Transplant 2005; 20 (1): 155-60.
- Krieter DH, Falkenhain S, Chalabi L, Collins G, Lemke HD, Canaud B. Clinical cross-over comparison of mid-dilution hemodiafiltration using a novel dialyzer concept and post-dilution hemodiafiltration. Kidney Int 2005; 67 (1): 349-56.
- Santoro A, Conz PA, De Cristofaro V, et al. Mid-dilution: the perfect balance between convection and diffusion. Contrib Nephrol 2005; 149: 107-14.
- Potier J. Mid dilution: an innovative high-quality and safe haemodiafiltration approach. Contrib Nephrol 2007; 158: 153-60.
- Santoro A, Ferramosca E, Mancini E, Monari C, Varasani M, Wratten ML. Reverse mid-dilution: new way to remove small and middle molecules as well as phosphate with high intrafilter convective clearance. Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 2000-5.
- Pedrin LA, Feliciani A, Zerbi S, Cozzi G, Ruggiero P. Optimization of mid-dilution haemodiafiltration: technique and performance. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 2816-24.
- Maduell F, Arias M, Vera M, et al. Mid-dilution hemodiafiltration: a comparison with pre- and postdilution modes using the same polyphenylene membrane. Blood Purif 2009; 28 (3): 268-74.
- Mandolfo S, Borlandelli S, Imbasciati E, et al. Pilot study to assess increased dialysis efficiency in patients with limited blood flow rates due to vascular access problems. Hemodial Int 2008; 12 (1): 55-61.
- Maduell F, Arias M, Fontseré N, et al. What infusion flow should be used for mid-dilution hemodiafiltration? Blood Purif 2010; 30 (1): 25-33.
- Ferramosca E, Mancini E, Corazza L, Varasani M, Santoro A. Mid Dilution Italian Clinical Survey (MICS) risultati preliminari. G Ital Nefrol 2009; 26 (S47): S92-104.