

EMODIAFILTRAZIONI INCONSUETE: "DOUBLE HIGH-FLUX E PUSH-PULL HEMODIAFILTRATION"

Paolo Lentini¹, Valentina Pellanda¹, Andrea Contestabile¹, Graziella Berlingò¹, Massimo de Cal², Claudio Ronco², Roberto Dell'Aquila¹

¹Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi, Ospedale "San Bassiano", Bassano del Grappa (VI)

²Dipartimento di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Vicenza

Unconventional hemodiafiltration: double-high-flux and push-pull

Growing evidence demonstrates that morbidity and mortality in patients with end-stage renal disease correlate significantly with retention of larger uremic toxins including β_2 microglobulin. Even when hemodialysis is performed, complications such as dialysis-associated amyloidosis are likely to develop. These complications seem to be related to the retention and accumulation of larger uremic substances, only a small amount of which are removed by hemodialysis.

On-line hemodiafiltration (OL-HDF) is popular but expensive; double-high-flux hemodiafiltration (DHF-HDF) and push-pull hemodiafiltration (PP-HDF), special types of HDF, are very efficient treatments without the need for ultrapure substitution fluid. In DHF-HDF two high-flux dialyzers are connected in series by blood and dialysate lines. In the first dialyzer mixed diffusion-convection removes fluid and solutes; in the second dialyzer backfiltration of sterile dialysate occurs, resembling the post-dilution OL-HDF mode. The PP-HDF method alternates rapid convection of body fluids and rapid backfiltration of sterile pyrogen-free dialysate using a high-flux membrane and a double-pump system.

These treatments require an elevated blood flow and have the advantage that they use dialysis fluid instead of ultrapure fluid. Several studies have shown an elevated removal rate of middle molecules and reduction of dialysis-related amyloidosis symptoms like back and shoulder pain, restless leg syndrome, and carpal tunnel syndrome.

Conflict of interest: None

Financial support: None.

KEY WORDS:

Dialysis-related amyloidosis, β_2 -microglobulin, Double high-flux hemodiafiltration, Hemodiafiltration, Hemodialysis, Push-pull hemodiafiltration

PAROLE CHIAVE:

Amiloidosi Dialisi Correlata, β_2 -microglobulina, Double High-Flux Hemodiafiltration, Emodiafiltrazione, Emodialisi, Push-Pull Hemodiafiltration

Indirizzo degli Autori:

Dr. Paolo Lentini
Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi
Ospedale San Bassiano
Via dei Lotti 40
36061 Bassano del Grappa (VI)
e-mail: paolo.lentini@yahoo.it

INTRODUZIONE

Vi è una crescente evidenza nel ritenere che la mortalità e le comorbilità del paziente uremico in trattamento dialitico tradizionale (HD) (1), come l'elevata incidenza di patologie cardiovascolari, siano associate all'incompleta rimozione di tossine denominate medie molecole (MM), come la β_2 -microglobulina, e di altre molecole definite "soluti associati alle proteine (Protein-Bound Solutes, PBS) (2).

Come si evince da un'elegante elaborazione dei dati dello studio HEMO (3), elevati livelli sierici pre-dialitici di β_2 -microglobulina sono associati a un'aumentata mortalità e all'aumento di diverse comorbilità nel paziente in trattamento dialitico (4, 5).

Un'ulteriore causa di aumentata morbilità del paziente uremico in trattamento extracorporeo deriva dallo stimolo infiammatorio legato al contatto del sangue con le membrane dei dializzatori e con il liquido di dialisi (6, 7).

L'emodialisi convenzionale ha reso possibile la sopravvivenza del paziente uremico e nel corso degli anni le innovazioni tecnologiche ne hanno implementato notevolmente i risultati: tuttavia il manifestarsi delle complicanze a lungo termine rende questa metodica non del tutto soddisfacente a lungo termine.

La depurazione ematica mediata dal dializzatore avviene principalmente ad opera della *Diffusione*, dove il passaggio di soluti attraverso una membrana semipermeabile è determinato dal gradiente di concentrazione tra i 2 lati di essa (fenomeno particolarmente rilevante per i soluti a basso peso molecolare) e per *Convezione*, ove un Gradiente pressorio generato tra i due lati di una membrana semipermeabile è responsabile della rimozione di fluidi e del "trascinamento" di soluti (fondamentale per la rimozione di soluti a peso molecolare medio-elevato).

A queste si associa l'*Adsorbimento* di una quota di soluti che avviene sulla superficie delle membrane durante i trattamenti depurativi.

L'utilizzo di elevati regimi di flusso sangue (Qb) e l'uso di *monitor* dotati di sistemi di controllo in "real-time" del trattamento dialitico hanno permesso di utilizzare e sperimentare tecniche innovative in grado di implementare le *performances* dell'HD (8).

L'abbandono delle membrane cellulosiche e l'impiego di membrane sempre più biocompatibili con aumentata permeabilità all'acqua e a soluti di dimensioni medio-elevate si sono inoltre dimostrati in grado di ridurre lo stimolo infiammatorio generato dal passaggio del sangue attraverso la membrana (9).

Tecniche innovative quali l'Emodialisi "ad alta efficienza" (HE-HD), l'Emodialisi "ad alti flussi" (HF-HD) (10) e le tecniche convettive, pure come l'Emofiltrazione (HF) o miste come la l'Emodiafiltrazione (HDF), hanno mostrato di migliorare la rimozione delle medie molecole (11), anche se la loro superiorità in termini di mortalità rispetto all'HD non è ancora stata del tutto comprovata (12, 13).

L'HDF prevede l'associazione di trasporto diffusivo e convettivo (14) e richiede elevati regimi di flusso ematico, un dializzatore con una membrana di tipo "high-flux" e un liquido di re-infusione: quest'ultimo può essere infuso prima del dializzatore (Pre-diluizione) o dopo il dializzatore (Post-diluizione); sia in HF che in HDF viene usata con successo una combinazione di queste due (*Mid-dilution*) (15, 16).

Durante l'HDF la quantità di volume ultrafiltrato eccede largamente il calo peso desiderato ed è in parte sostituita dal liquido di reinfusione che deve possedere particolari caratteristiche chimico-fisiche e batteriologiche e che è disponibile in dispositivi pre-formati o è realizzabile presso lo stesso centro dialisi "on-line" (OL-HDF) se disponibili presso lo

stesso impianti e anelli di distribuzione che ne assicurino la sterilità: questa caratteristica ne aumenta i costi e non ne rende possibile l'attuazione presso ogni centro.

La necessità di effettuare trattamenti "alternativi" all'OL-HDF, ma in grado di assicurare ugualmente elevati *target* depurativi, a costi possibilmente contenuti, ha permesso lo sviluppo di tecniche emodiafiltrative inconsuete quali la *Double High-Flux Hemodiafiltration* (DHF-HDF) e la *Push-Pull Hemodiafiltration* (PP-HDF).

PRINCIPI E RAZIONALE DELLE METODICHE

Double high-flux hemodiafiltration (DHF-HDF)

Questa metodica è stata ideata nei primi anni '80 con lo scopo di ridurre la durata del trattamento rispetto all'emodialisi tradizionale e di implementare il trasporto convettivo anche senza disporre di *monitor* particolari, migliorando così la rimozione delle medie molecole (17).

Due dializzatori sono posti in serie: nel primo avviene un trattamento diffusivo e convettivo mentre nel secondo avviene l'infusione di dialisato in *backfiltration* sotto controllo volumetrico. L'utilizzo di dializzatori "high-flux" e di alti regimi di flusso sangue permette di ottenere una depurazione ottimale combinando diffusione e convezione (18).

Push-pull hemodiafiltration (PP-HDF)

Questa tecnica viene utilizzata soprattutto in Giappone.

Lo scopo per cui è stata ideata è quello di ottenere un trattamento altamente depurativo e "cost-effective", migliorando la rimozione di quelle sostanze a diverso peso molecolare che non essendo eliminate in quantità sufficiente nel corso del trattamento depurativo sono responsabili di complicanze neurologiche, articolari e cardiovascolari "da accumulo" quali l'amiloidosi associata (*Dialysis Related Amyloidosis*, DRA).

Nella PP-HDF si alterna, all'interno dello stesso dializzatore "high-flux", una rapida depurazione diffusiva e convettiva, seguita da una altrettanto rapida *backfiltration* di dialisato sterile (19).

ASPETTI TECNICI

Descrizione e schema del circuito da utilizzare

Double high-flux hemodiafiltration

Il sistema utilizza un *monitor* per dialisi *standard* di nuova generazione, cioè dotato di controllo volumetrico del dialisato, con un sistema per la depurazione dello stesso e due emodiafiltri connessi in serie con una linea sangue e una linea dialisato accessorie, intermedie tra i due dializzatori.

Vi è la possibilità di modulare il trattamento grazie a una *clamp* regolabile (*flow-restrictor*, FR) inserita nella linea dialisato interposta tra i due emodiafiltri.

Il *flow-restrictor* (FR) è un *device* molto semplice formato da una *clamp* manuale e un foro attraverso il quale il dialisato fluisce durante il trattamento.

Il clampaggio della linea dialisato intermedia provoca variazioni della Pressione Transmembrana (TMP) e favorisce uno scambio convettivo nel primo dializzatore, mentre nel secondo dializzatore avviene la *backfiltration* del liquido di dialisi in post-diluzione (a causa dei valori negativi di TMP).

La pressione idrostatica nel circuito sangue è massima nel primo dializzatore e diminuisce gradatamente fino al rientro del sangue nel paziente; viceversa la pressione dal lato dialisato viene modificata dal FR, risultando in una pressione elevata nel secondo dializzatore, una deflessione e, in seguito, in un graduale incremento all'interno del primo dializzatore.

Durante il trattamento l'elevato gradiente pressorio tra sangue e dialisato nel primo e nella prima parte del secondo dializzatore crea un'elevata ultrafiltrazione dell'acqua plasmatica nel dialisato e un conseguente incremento della pressione colloidale-osmotica.

L'elevata pressione idrostatica con riduzione della pressione colloidale-osmotica nel compartimento sangue risulta in un *trend* di TMP invertito rispetto al lato dialisato nella parte distale del secondo dializzatore e che favorisce quindi il trasferimento di fluido dal dialisato al sangue; la pressione oncologica diminuisce e quindi il sangue concentrato viene successivamente diluito.

All'interno del *monitor* un sistema *volume-control* ad anello chiuso regola la quantità di dialisato che andrà nel circuito extracorporeo e la quantità di fluido che lascerà il sistema.

Per effettuare l'ultrafiltrazione un volume di fluidi pre-determinato è continuamente rimosso dal dialisato effluente da un pompa programmabile e in *by-pass* rispetto al sistema *volume-control*.

Il risultante *deficit* di volume riduce la pressione idrostatica nel circuito e di conseguenza aumenta il gradiente pressorio della membrana (TMP). L'ultrafiltrazio-

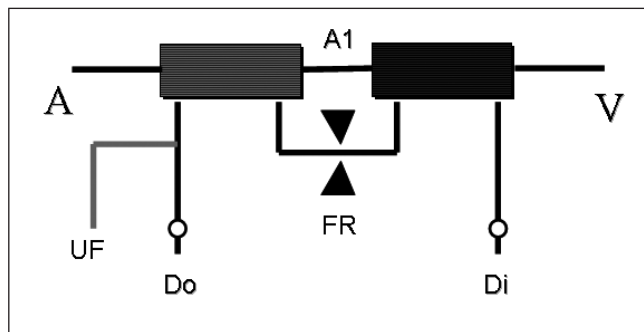


Fig. 1 - Double High-Flux Hemodiafiltration: Illustrazione del Circuito: A: Linea Arteriosa, V: Linea Venosa, UF: Ultrafiltrato, Di: Ingresso dialisato, Do: Uscita dialisato, FR: Flow Restrictor, A1: Connettore linea ematica. Per spiegazione si rimanda al testo.

ne del plasma avviene in risposta all'auto-regolazione della TMP con una progressione disposta dal volume di dialisato rimosso dal circuito anello-chiuso.

Il principio del "self-adjusting" TMP sotto controllo volumetrico in due dializzatori esalta il sistema depurativo.

Questo alterno regime pressorio viene interamente gestito dal controllo volumetrico del *monitor* (20) (Fig. 1).

Push-pull hemodiafiltration

Questa tecnica utilizza un solo dializzatore "high-flux" all'interno del quale avviene uno scambio diffusivo-convettivo ma anche una *backfiltration* di dialisato.

Il trattamento, un tempo effettuato in modalità *volume-control*, viene attualmente effettuato esclusivamente in *pressure-control*, cioè con sistema di controllo automatico della TMP. È necessario anche un sistema di controllo dell'ultrafiltrazione (UFC controller).

La tecnica viene utilizzata con due modalità: una variante utilizza due pompe disposte sulla linea ematica, funzionanti a regimi alternati: una pompa pre-filtro (P1) che produce una pressione positiva e quindi emodiafiltrazione e una pompa post-filtro (P2) che, quando la pompa a monte del dializzatore è stoppata, produce una pressione negativa nel comparto sangue e quindi *backfiltration* di dialisato (21) (Fig. 2a).

Nell'altra modalità, più comune in Giappone, questo regime di pressioni alterne viene creato all'interno del comparto dialisato grazie a una sola pompa-pistone idraulica (H) a due cilindri.

Questa pompa dapprima aspira il dialisato dentro il comparto sangue generando emofiltrazione e diffusione e spinge l'aria all'interno della camera venosa e in seguito la stessa pompa-pistone spinge il dialisato nell'emodiafiltro generando *backfiltration* e aspirando aria dalla camera venosa: il livello di aria nella camera venosa regola e assicura un flusso sangue costante (22) (Fig. 2b).

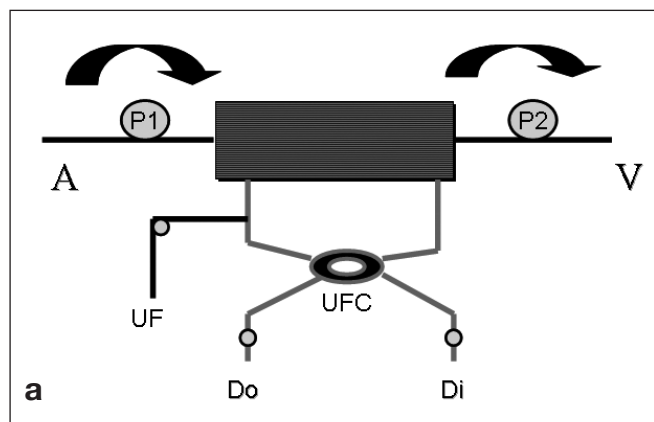


Fig. 2a - PUSH-PULL HEMODIAFILTRATION, Modalità a Doppia Pompa Ematica: Illustrazione del Circuito: A: Linea Arteriosa, V: Linea Venosa, UF: Ultrafiltrato, Di: Ingresso dialisato, Do: Uscita dialisato, UFC: Sistema di Controllo della Ultrafiltrazione P1, P1: Pompa Ematica a monte del dializzatore, P2: Pompa Ematica a valle del dializzatore. Per spiegazione si rimanda al testo.

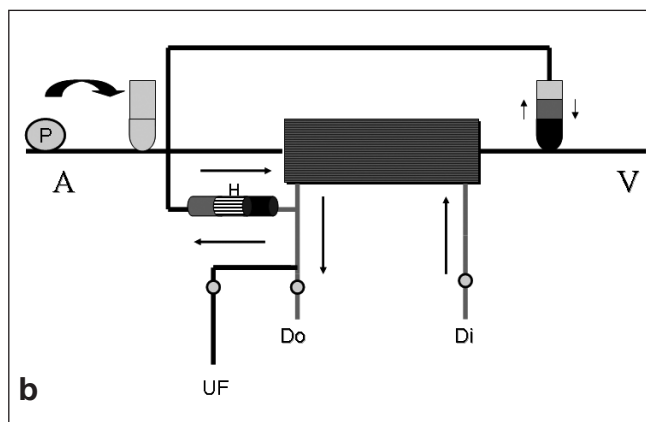


Fig. 2b - PUSH-PULL HEMODIAFILTRATION, Modalità con Pompa-Pistone sulla linea del Dialisato: Illustrazione del Circuito: A: Linea Arteriosa, V: Linea Venosa, UF: Ultrafiltrato, Di: Ingresso dialisato, Do: Uscita dialisato, H: Pompa Pistone, P: Pompa Ematica a monte del dializzatore. Per spiegazione si rimanda al testo.

I tempi di filtrazione e di *backfiltration* sono all'incirca di 0.8 e 0.7 secondi, il tempo di un ciclo depurativo è di circa 40 secondi e il coefficiente di ultrafiltrazione è di circa 2.8 mL/mmHg/min. Il sangue viene pertanto concentrato e diluito circa 25 volte prima di lasciare il dializzatore (23).

Il volume di dialisato utilizzato sarà superiore ai 120 L durante una PP-HDF di 4 ore.

La TMP oscillerà tra +400 mmHg durante la filtrazione e -400 mmHg durante la *backfiltration*, nell'ambito dei parametri di sicurezza del dializzatore richiesti dal produttore.

Il trattamento è tecnicamente assimilabile all'Emodiafiltrazione in pre-diluizione (22, 23).

MONITORS

Double high-flux hemodiafiltration

La DHF-HDF impiega *monitor* per dialisi *standard* di nuova generazione, dotati cioè di un sistema di controllo volumetrico automatico del dialisato: in letteratura troviamo riportati *monitor* quali Fresenius® 4008 o 5008 oppure AK 200™ ULTRA S, GAMBRO®.

Push-pull hemodiafiltration

Il trattamento viene effettuato con un *monitor* per dialisi *standard*.

Tra i *monitor* utilizzati SIGMA ASIO® 4048 (Crystal Medical Ltd) possiede un sistema a doppia pompa in grado di effettuare questo tipo di trattamenti. Altri *monitor* di questo tipo vengono prodotti

e utilizzati in Giappone come per esempio il sistema *Push/Pull* HDF PP-01® (Musashi Engineering, Toyohashi, Giappone) con pompa-pistone a due cilindri e controllo volumetrico del dialisato (DBB-22B®; Nikkiso, Tokyo, Giappone).

DIALIZZATORI

Double high-flux hemodiafiltration

Per questo trattamento deve essere utilizzato un emodiafiltrato "high-flux" che deve possedere ottime *performances* diffusive per piccole e medie molecole ed elevata permeabilità idraulica. Le membrane più adatte a questi scopi sembrano essere la poliamide, il polisulfone, il poliacrilonitrile e il polimetilmetacrilato. La superficie raccomandata è la più ampia possibile (1.8-2.2 m²) per ambedue i dializzatori (per esempio, Fresenius® HF 80S, 1.8 m², Gambro Polflux® 21 R 2.1 m² (18, 20).

Push-pull hemodiafiltration

Il dializzatore adatto ai trattamenti "push-pull" deve avere elevata permeabilità all'acqua e alto *Sieving Coefficient* (SC) per molecole a medio peso molecolare; la membrana deve non deformarsi con gli elevati valori di pressione positiva dal lato del liquido di dialisi nella fase di *backfiltration*.

Il *Polyacrilonitrile* (PAN) e il *Polisulfone* (PS) sono le membrane di scelta nel dializzatore per PP-HDF (per esempio, PS-1.9UW® (Kawasumi Co. Ltd) PW PAN trial® (Asahi Medical Co. Ltd) (21-23).

PRESCRIZIONE DIALITICA E CONDUZIONE DELLA SEDUTA

Entrambe queste due metodiche mostrano elevate *performances* depurative e assenza di eventi avversi e complicanze a breve termine.

Il tempo di trattamento può essere per entrambe ridotto del 15-25% rispetto a un trattamento in bicarbonato *standard* tradizionale di quattro ore (24, 25).

Double high-flux hemodiafiltration

Il flusso ematico impostato deve essere almeno di 400 mL/min: questo successivamente si ridurrà a causa della quota ultrafiltrata (in genere tra 100-200 mL/min) e il sangue successivamente concentrato viene poi diluito nel secondo dializzatore grazie alla reinfusione del dialisato per *backfiltration* e la quantità di sangue restituita è la stessa che viene restituita meno la quota che viene rimossa.

Il flusso del dialisato da 650-800 mL/min si riduce a causa della quota reinfusa nel secondo dializzatore e incrementa nel primo per l'aumento della quota ultrafiltrata; il tasso di convezione (di solito intorno al 25% del flusso ematico) viene regolato da aggiustamenti del *flow-restrictor* (20).

Il liquido di dialisi deve essere sterile e privo di tossine, conforme alle caratteristiche della *European Pharmacopoeia standards for ultrapure water* (26).

Push-pull hemodiafiltration

Il flusso ematico richiesto può anche essere minore rispetto alla DHF-HDF ma comunque deve essere maggiore di 400 mL/min e il flusso dialisato impostato deve essere superiore ai 700 mL/min.

Nel sistema a doppia pompa nella linea ematica, la seconda pompa sarà settata su valori di 50-100 mL/min (21).

Nella PP-HDF il sistema è automaticamente controllato al fine di mantenere la TMP ai livelli pre-impostati (*preset level*), di norma il livello più elevato all'interno dei valori di sicurezza stabiliti dal costruttore (+400 mmHg durante la fase di emofiltrazione e -400 mmHg nella fase di *backfiltration*) (22, 23).

Il dialisato utilizzato per *push-pull* HDF deve essere sterile e apirogeno e libero da endotossine (26).

INDICAZIONI-CONTROINDICAZIONI-COMPLICANZE

Un accesso vascolare perfettamente funzionante è la chiave di ogni trattamento extracorporeo.

Questa indicazione è in sé anche una limitazione alla prescrizione delle emodiafiltrazioni inconsuete:

infatti qualunque accesso vascolare non in grado di assicurare un flusso sangue di almeno 400 mL/min non può essere considerato idoneo.

Le principali indicazioni per entrambe le metodiche sono del tutto sovrapponibili all'HDF (27) dalla quale si discostano per la possibilità di assicurarne gli effetti con tempi di trattamento inferiori.

Da entrambe le modifiche possono trarre beneficio i pazienti con elevata incidenza di patologie da accumulo di medie molecole e disturbi associati alla ritenzione di soluti legati alle proteine (*Protein Bound Compounds*, PBS), in presenza di instabilità nonché in presenza di instabilità emodinamica in corso di trattamenti dialitici classici e cattivo controllo del metabolismo calcio-fosforo, nonché in presenza di fattori "emergenti" di aumentato rischio cardiovascolare e di infiammazione cronica quali l'omocisteina, l'infiammazione cronica e gli advanced glycation end-product (AGE's) o lo *stress ossidativo* (27).

Entrambe sono clinicamente ben tollerate: non sono associate ad alcuna complicanza specifica, presentando infatti la stessa incidenza di eventi avversi delle altre metodiche depurative extracorporee, ma a costi più contenuti rispetto alla OL-HDF.

I principali *trial* clinici non riportano alcuna complicanza legata alle due metodiche ma presentano la stessa incidenza di eventi avversi connaturale ad ogni trattamento extracorporeo.

Alcuni studi riportano per la DHF-HDF una maggiore perdita di proteine plasmatiche attraverso i due dializzatori rispetto all'HDF; questi risultati non sono tuttavia significativi né di univoca interpretazione, quindi vanno valutati con cautela (28, 29).

La principale limitazione della PP-HDF, che invece presenta una perdita minore di proteine rispetto all'OL-HDF (30), è rappresentata dalla progressiva riduzione delle *performances* del dializzatore in termini di permeabilità di membrana, tale da richiedere una valutazione delle *clearance* qualora fosse necessario modificare la prescrizione del tipo e della superficie del dializzatore (25).

BENEFICI CLINICI

Double high-flux hemodiafiltration

Questa tecnica, ad alta efficienza, assicura un'ottima depurazione in breve tempo e una rimozione di soluti a peso molecolare medio-elevato superiori all'emofiltrazione (HF) e all'emodialisi convenzionale (HD).

La DHF-HDF utilizza *monitor* per emodialisi *standard* e permette quindi di effettuare un trattamento in HDF in modo semplice e relativamente economico.

Lo studio di Bosh et al. effettuato su circa 180 pa-

zienti confronta l'efficacia dialitica tra diverse tecniche ad alta efficienza: i Kt/V, la sopravvivenza e la mortalità sono risultati significativamente migliori in queste tecniche rispetto ai dati dell'USRDS. Queste tecniche permettono inoltre di ridurre il tempo di trattamento (31).

Sebbene l'OL-HDF sembri assicurare maggiori benefici ai pazienti uremici rispetto all'HD e all'Emodialisi ad "alto flusso" (*High-Flux Hemodialysis*, HF-HD), essa richiede l'utilizzo di dispositivi in grado di purificare e sterilizzare il dialisato, oltre che di numerosi e precisi controlli delle sue caratteristiche chimiche, fisiche e batteriologiche.

Questa limitazione rende l'OL-HDF non attuabile in tutti i centri.

La DHF-HDF, di contro, utilizza *monitors* per emodialisi *standard* e permette quindi di effettuare un trattamento in HDF in modo semplice e relativamente economico.

Quando comparata all'HF-HD assicura una maggiore rimozione di β_2 -microglobulina e Kt/V per l'urea maggiori (32).

Un successivo studio in *cross-sectional* ha ottenuto valori di rimozione di medie molecole comparabili all'OL-HDF e superiori sia all'HD convenzionale che all'HF-HD (33).

Nei primi studi l'efficacia a breve termine della DHF-HDF si è dimostrata paragonabile all'OL-HDF e superiore all'HF-HD nella rimozione di medi e piccoli soluti (31-33).

Riguardo alla rimozione dei fosfati sierici e del paratormone, la PP-HDF non sembra apportare benefici a un anno rispetto all'HF-HD (33). Von Albertini et al. indicano *clearance* di 450 mL/min per l'urea, 420 mL/min per la creatinina, 170 mL/min per la β_2 -microglobulina e 370 mL/min per il fosforo (20).

In merito al controllo dell'anemia, dopo dodici mesi di trattamento la DHF-HDF si è dimostrata sovrapponibile all'OL-HDF e superiore all'HD nel mantenere i livelli di emoglobina e la quantità di eritropoietina settimanale somministrata (34, 35).

Nello studio di Susantipong et al. non è stato osservato alcun effetto negativo su parametri nutrizionali quali i livelli di nPCR e albumina e non è stata rilevata alcuna differenza tra DHF-HDF e OL-HDF nel controllo pressorio interdialitico; entrambe sono associate a un ridotto numero di ipotensioni interdialitiche, beneficio peraltro comune alle tecniche convettive pure e miste (32).

Attualmente non sono disponibili studi comparativi a lungo termine di confronto con OL-HDF.

Push-pull hemodiafiltration

Questa tecnica rappresenta una delle metodiche extracorporee più utilizzate in Giappone e Corea del Sud. È del tutto sovrapponibile all'emodialisi conven-

zionale per costi del trattamento (21).

Risultati su studi clinici riportano, a breve termine, un miglioramento dei sintomi correlati alla ritenzione di medie molecole quali dolori articolari e la sindrome delle gambe senza riposo, ma anche una migliore qualità del sonno e una ridotta irritabilità (35).

Shinzato et al. (4-6) in uno studio *cross-over* riportano a 4 settimane un miglioramento della mobilità articolare all'articolazione scapolo-omeroale, oltre alla riduzione della sintomatologia dolorosa agli arti superiori in 12 pazienti passati dall'emodialisi convenzionale alla PP-HDF (36).

L'efficacia a medio termine della PP-HDF sembra anche determinare una minor dose di eritropoietina per garantire gli stessi valori di ematocrito, una riduzione della dose settimanale di eritropoietina, nonché una riduzione della pigmentazione cutanea (37).

La PP-HDF aumenta la rimozione di β_2 -microglobulina e riduce l'incidenza di sindromi associate all'amiloidosi correlata alla dialisi (*Dialysis Related Amyloidosis*, DRA) come per esempio la sindrome del *tunnel* carpale, (38) ma in questo senso non sono al momento disponibili dati che ne confermino la superiorità rispetto all'OL-HDF (33, 39).

In PP-HDF l'alternarsi di rapide ultrafiltrazioni e rapide *backfiltration* impedisce la concentrazione di proteine sulla superficie della membrana (fenomeno conosciuto come polarizzazione per concentrazione di proteine-membrane *fouling*): la perdita di proteine in HDF è determinata dal volume filtrato, dal poro della membrana e dalla concentrazione di albumina al lato sangue della membrana, particolarmente elevato in HDF.

In PP-HDF il ciclo filtrazione/*backfiltration* dura circa 0.8 sec, mentre il tempo minimo necessario per il formarsi del *gel* proteico (*protein cake*) è sperimentalmente di circa 2 sec.

In questo studio, comparando PP-HDF e HDF con la stessa membrana in 12 pazienti, la perdita proteica era significativamente più elevata in HDF che in PP-HDF, mentre in PP-HDF la rimozione dei soluti risultava essere maggiore (39).

La perdita di albumina in PP-HDF in un intervallo di tempo di 7 giorni è risultata essere pari a circa 1/3 che in HDF convenzionale ed equivalente a una settimana di trattamenti CAPD (30).

Kawabata mostra che utilizzando la PP-HDF con una membrana in polisulfone si ha una minore attivazione dei monociti MAC-1 e, sempre sugli stessi monociti, una minore espressione di sCD14 rispetto all'emodialisi con membrane in cellulosa rigenerata ma questi dati sembrano dipendere, più che dalla metodica, dal tipo di membrana utilizzato (40).

CONCLUSIONI

Queste metodiche permettono di ridurre la durata del trattamento con elevate performances depurative, comportando un'aumentata aderenza alla prescrizione dialitica spesso accompagnata da un miglioramento della qualità di vita del paziente in trattamento extracorporeo.

L'assenza di studi a lungo termine ne rende difficoltoso e particolarmente azzardato il paragone in termini di sopravvivenza e di complicanze cardiovascolari con l'emodialisi prolungata o notturna, che, alla luce dei sorprendenti risultati ottenuti, sembra essere l'unica modalità associata a una maggiore sopravvivenza del paziente in trattamento extracorporeo (41).

Queste metodiche potrebbero tuttavia rappresentare un'ottima alternativa in pazienti giovani, con un ottimo accesso vascolare, nonché in pazienti con una ridotta compliance a trattamenti protratti per i quali è necessaria un'ottima depurazione in tempi ristretti.

RIASSUNTO

Vi è una crescente evidenza che la mortalità e le comorbidità del paziente uremico in trattamento sostitutivo (CKD-ESRD) siano associate alla mancata rimozione di tossine a peso molecolare medio-elevato.

Una migliore performance depurativa rispetto all'emodialisi convenzionale (HD) è ottenibile sfruttando i principi fisici della diffusione e della convezione o combinandoli tra loro in diversa misura.

L'Emodiafiltrazione "On-Line" (OL-HDF) si è dimostrata molto utile a questo scopo ma la necessità di un liquido di infusione ultrapuro e gli alti costi rendono questa metodica non sempre realizzabile.

La Double High-Flux Hemodiafiltration (DHF-HDF) e la Push-Pull Hemodiafiltration (PP-HDF) sono state ideate e validate allo scopo di effettuare dei trattamenti ad alta efficienza senza la necessità di un liquido di infusione ultrapuro e con costi contenuti.

La DHF-HDF è un trattamento extracorporeo che utilizza due dializzatori "high-flux" posti in serie, dove nel primo filtro viene effettuata una depurazione diffusiva e convettiva mentre nel secondo avviene una backfiltration di dialisato sterile, come nell'HDF in post-diluizione.

La PP-HDF utilizza invece un sistema a due pompe alternando convezione e backfiltration all'interno dello stesso dializzatore.

Entrambe le tecniche necessitano di elevati flussi sanguigni e utilizzano il dialisato come liquido di sostituzione.

Possiedono la capacità di rimuovere medie molecole e un rendimento spesso superiore all'HD e indubbi benefici clinici a breve e a medio termine sui sintomi legati alla mancata rimozione di medie molecole e amiloidosi dialisi-correlata (Dialysis Related Amyloidosis, DRA) quali dolori articolari, "restless legs syndrome" e sindrome del tunnel carpale.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. U.S. RENAL DATA SYSTEM. Mortality & causes of death, in USRDS 2002 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2002.
2. Vanholder R, Baurmesiter U, Brunet P, et al. A bench to bedside view of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol* 2008; 58: 353-62.
3. Eknoyan G, Beck G, Cheung AK, et al. Effect of Dialysis Dose and Membrane Flux in maintenance hemodialysis (the HEMO Study Group). *N Engl J Med* 2002; 347: 2010-9.
4. Cheung AK, Rocco M, Yan G, et al. Serum β_2 Microglobulin Levels predict mortality in Dialysis patients: Results of the Hemo Study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 546-55.
5. Cheung AK, Sarnak M, Yahn G, et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the Hemo Study. *Kidney Int* 2004; 65: 2380-9.
6. Gueler F, Gwinner W, Schiborr C. Biocompatibility Parameters of different dialysis membranes assessed during systemic inflammation. *Blood Purif* 2005; 23: 196-202.
7. Lebedo I. Ultrapure dialysis fluid-direct and indirect benefits in dialysis therapy. *Blood Purif* 2004; 22 (Suppl. 2): 20-5.
8. Vanholder R, Glorivex G, Van Biesen W. Advantages of New Hemodialysis Membranes and Equipment. *Nephron Clin Pract* 2010; 114: 165-72.
9. Pellicano R, Polkinghorne KR, Kerr PG. Reduction in beta2-microglobulin with super-flux versus high-flux dialysis membranes: results of a 6-week, randomized, double-blind, crossover trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 52 (1): 93-101.
10. Pierratos A, Nesrallah G. Alternative Renal Replacement Therapies in end-stage renal disease. *UpToDate* 2011; www.uptodate.com
11. Meert N, Eloit S, Waterloos MA, et al. Effective removal of

- protein-bound uraemic solutes by different convective strategies. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 562-70.
12. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, et al. Mortality Risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int* 2006; 69: 2087-93.
 13. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, et al. Effect of Membrane Permeability on Survival of Hemodialysis Patients. The Membrane Permeability Outcome (MPO) Study Group. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 645-54.
 14. Canaud B, Bosh J, Leray H, et al. On-Line Haemodiafiltration: state of the art. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl. 5): 3-11.
 15. Ronco C, Cruz D. Hemodiafiltration history, technology, and clinical results. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007; 14 (3): 231-43.
 16. Masakane I. Selection of dilutional Method for On-Line HDF, Pre- or Post-Dilution. *Blood Purif* 2004; 22 (Suppl. 2): 49-54.
 17. Von Albertini B, Miller JH, Gardner PW, Shinanberger JH. High-Flux Hemodiafiltration under six hours/week treatment. *Trans Am Soc Artif Organs* 1984; 30: 277-31.
 18. Pisitkun T, Eiam-Ong S, Tiranathanagul K, et al. Convective-controlled double high flux hemodiafiltration: a novel blood purification modality. *Int J Artif Organs* 2004; 27 (3): 195-204.
 19. Maeda K, Shinzato T. Push/pull hemodiafiltration: technical aspects and clinical effectiveness. *Nephron* 1995; 71 (1): 1-9.
 20. von Albertini B. Double High-Flux Hemodiafiltration. *Contrib Nephrol* 2007; 158: 161-8.
 21. Miwa M, Shinzato T. Push/pull hemodiafiltration: technical aspects and clinical effectiveness. *Artif Organs* 1999; 23 (12): 1123-6.
 22. Shinzato T, Maeda K. Push/Pull Hemodiafiltration. *Contrib Nephrol* 2007; 158: 169-76.
 23. Tsuruta K, Andoh F, Kurahara I, Kaku T, Fukushima J, Shimada H. A simple method for clinical application of push/pull hemodiafiltration. *Contrib Nephrol* 1994; 108: 71-8.
 24. Miller JH, Von Albertini B, Gardner PW, Shinanberger JH. Technical aspects of High-Flux Hemodiafiltration for adequate short (under 2 hours) treatment. *Trans Am Soc Artif Organs* 1984; 30: 377-81.
 25. Shinzato T, Fujisawa K, Nakai S, et al. Newly developed economical and efficient Push/Pull Hemodiafiltration. *Contrib Nephrol* 1995; 108:79-86.
 26. Canaud B, Chenine L, Renaud S, Leray H. Optimal therapeutic conditions for online hemodiafiltration. *Contrib Nephrol* 2011; 168: 28-38.
 27. Passlick-Deetjen J, Pohlmeier R. On-line hemodiafiltration. Gold standard or top therapy? *Contrib Nephrol* 2002; (137): 201-11.
 28. Combarrous F, Tetta C, Cellier CC, et al. Albumin loss in on-line hemodiafiltration. *Int J Artif Organs* 2002; 25: 203-9.
 29. Krieter DH, Canaud B. High permeability of dialysis membrane: what is the limit of albumin loss? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 651-4.
 30. Shinzato T, Miwa M, Nakai S, et al. Alternate repetition of short fore-and backfiltration reduces albumin loss. *Kidney Int* 1996; 50: 432-5.
 31. Bosch JP, Lew SQ, Barlee V, Mishkin GJ, von Albertini B. Clinical use of high-efficiency hemodialysis treatments: long-term assessment. *Hemodial Int* 2006; 10 (1): 73-81.
 32. Susantitaphong P, Tiranathanagul K, Katavetin P, et al. Efficacy of Convective-Controlled Double High-Flux Hemodiafiltration. *Blood Purif* 2010; 29: 35-43.
 33. Tiranathanagul K, Yossundharakul C, Techawathanawanna N, et al. Comparison of middle-molecule clearance between convective control double high-flux hemodiafiltration and on-line hemodiafiltration. *Int J Artif Organs* 2007; 30 (12): 1090-7.
 34. Lin CL, Huang CC, Yu CC, et al. Improved iron utilization and reduced erythropoietin resistance by on-line hemodiafiltration. *Blood Purif* 2002; 20: 349-56.
 35. Vaslaki L, Major L, Berta K, et al. On-line hemodiafiltration versus hemodialysis: stable haematocrit with less erythropoietin and improvement of other relevant blood parameters. *Blood Purif* 2006; 24: 163-73.
 36. Shinzato T, Miwa M, Kobayakawa H, et al. Effectiveness of new push-pull hemodiafiltration for athralgia in long term hemodialysis patients. *Contrib Nephrol* 1995; 112: 11-8.
 37. Osawa S, Sakuraba N, Yamamoto H, et al. Clinical Evaluation of HDF: Especially effects on EPO administration in HDF patients. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 7: 1159-62.
 38. Maeda K, Kobayakawa H, Fujita Y, et al. Effectiveness of push/pull hemodiafiltration using large-pore membrane for shoulder joint pain in long-term dialysis patients. *Artif Organs* 1990; 14 (5): 321-7.
 39. Shinzato T, Kobayakawa H, Maeda K. Comparison of various treatment modes in terms of beta 2-microglobulin removal: hemodialysis, hemofiltration, and push/pull HDF. *Artif Organs* 1989; 13 (1): 66-70.
 40. Kawabata K, Nakai S, Miwa M, et al. Changes in Mac-1 and CD14 expression on Monocytes and Serum Soluble CD14 level during Push/Pull hemodiafiltration. *Nephron* 2002; 90: 273-81.
 41. Laurent G, Charra B. The results of an thrice weekly haemodialysis schedule. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl. 6): 125-31.