

## On line αιμοδιαδιήθηση

**Β. Ράπτης  
Δ. Γρέκας**

### Περίληψη

Τα τελευταία χρόνια η βιοτεχνολογία έχει επικεντρωθεί στην αναζήτηση τεχνικών υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας που να προσομοιάζουν με τη φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Στόχος είναι η ελάττωση της νοσηρότητας και θνητότητας του πληθυσμού των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών καθώς και η βελτίωση της ποιότητας ζωής τους, δεδομένης της συνεχιζόμενης αύξησής τους χωρίς αντίστοιχη αύξηση της προσφοράς νεφρικών μοσχευμάτων. Μια τέτοια μέθοδος είναι η on line αιμοδιαδιήθηση ή αιμοδιαδιήθηση με γραμμική παραγωγή υπεραποστειρωμένου διαλύματος το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως υγρό υποκατάστασης μετά από την ανάμειξή του με το πυκνό διάλυμα αιμοκάθαρσης. Η υπεραποστείρωση του διαλύματος και η τακτικοί βακτηριολογικοί έλεγχοι σε συνδυασμό με τη χρησιμοποίηση περισσότερο βιοσυμβατών μεμβρανών οδηγεί σε μείωση του χρόνιου αντιγονικού ερεθισμού, σε μικρότερη ενεργοποίηση των μηχανισμών χρόνιας φλεγμονής και πιθανώς σε αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης. Ταυτόχρονα η ικανότητα για φθηνή παραγωγή και έγχυση μεγάλου όγκου υγρού υποκατάστασης μεγιστοποιεί τις δυνατότητες της μεθόδου της αιμοδιήθησης και απομακρύνει σε μεγαλύτερο βαθμό μόρια μεσαίου και μεγαλύτερου μοριακού βάρους. Η περαιτέρω εξέλιξη της μεθόδου ίσως δώσει τη δυνατότητα να μιλήσουμε στο μέλλον για πραγματική αντικατάσταση της νεφρικής λειτουργίας και όχι απλά για μια μέθοδο υποκατάστασης.

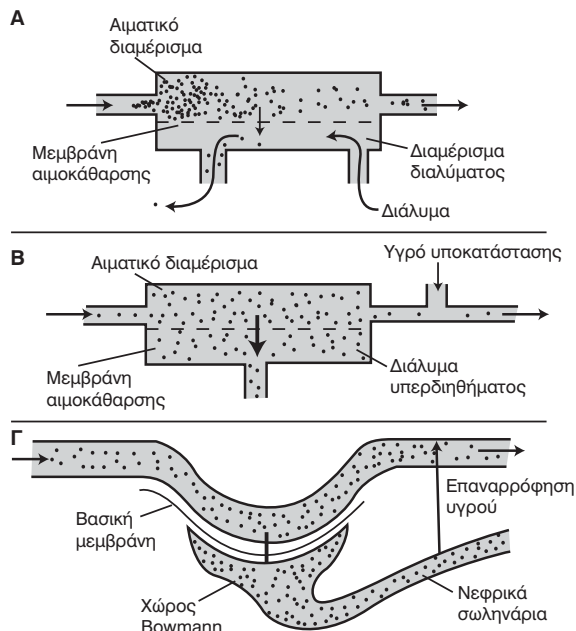
**Λέξεις κλειδιά:** αιμοδιαδιήθηση on line, βιοσυμβατότητα, υπεραποστειρωμένο διάλυμα.

### Εισαγωγή

Η on line αιμοδιαδιήθηση [on line haemodiafiltration (OHDF)] είναι μια τεχνική υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας η οποία συνδυάζει τη διάχυση και τη διήθηση και χρησιμοποιεί ως υγρό υποκατάστασης διάλυμα απαλλαγμένο από πυρετογόνα, το οποίο παράγεται κατά τη διάρκεια της συνεδρίας.

Στην ιδεατή τους μορφή οι μέθοδοι υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας προσπαθούν να μιμηθούν τη φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Αυτός ο στόχος καθίσταται κατά πολύ απώτερος εξαιτίας τόσο της διακοπτόμενης εφαρμογής τους (τρισεβδομαδιαίο πρόγραμμα), όσο και του είδους των ουσιών που απομακρύνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η αιμοκάθαρση κυρίως, αλλά και η περιτοναϊκή κάθαρση, απομακρύνουν μεγαλύτε-

Νεφρολογικό Τμήμα,  
Α' Παθολογική Κλινική  
Πανεπιστημιακό Γενικό  
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,  
Θεσσαλονίκη



**Εικ. 1.** Σχηματική παράσταση του τρόπου κάθαρσης σε: (Α) αιμοκάθαρση (Β) αιμοδιαδιήθηση (Γ) φυσικό σπείραμα (Τροποποιημένο από Vakianis P, 2005<sup>16</sup>).

ρο αριθμό μικρομοριακών ουσιών αλλά δεν έχουν παρόμοια επίδραση στις μεγαλομοριακές ουσίες που απομακρύνει ο φυσιολογικός νεφρός. Αντίθετα, η αιμοδιήθηση και η αιμοδιαδιήθηση εξαιτίας του φαινομένου διήθησης που χρησιμοποιούν έχουν ως αποτέλεσμα την απομάκρυνση μεγαλύτερων μορίων. Οι μέθοδοι αυτές προσομοιάζουν περισσότερο προς το φυσιολογικό νεφρό, καθώς μιμούνται τη φυσιολογική κάθαρση που γίνεται μέσω των σπειραμάτων (Εικ. 1). Μειονέκτημα των μεθόδων που χρησιμοποιούν διηθητικές δυνάμεις αποτελεί η ελλιπέστερη απομάκρυνση μικρομοριακών ουσιών έναντι των μεθόδων που χρησιμοποιούν τη διάχυση. Στην άρση αυτού του μειονεκτήματος έχει επικεντρωθεί η έρευνα τα τελευταία χρόνια.

## Ιστορική αναδρομή

Η τεχνική της αιμοδιαδιήθησης εφαρμόστηκε στα τέλη της δεκαετίας του '70. Παρά τον ενθουσιασμό που ακολούθησε τη δεκαετία του '80, δεν έτυχε ευρείας αποδοχής. Οι λόγοι ήταν το πολύ υψηλό κόστος στην παρασκευή μεγάλων ποσοτήτων υγρού υποκατάστασης (άρα και του κόστους ανά συνεδρία) και η ελλιπής απομάκρυνση των μικρομοριακών ουσιών.

Στη δεκαετία του '90 με τη χρησιμοποίηση των συνθετικών φίλτρων υψηλής ροής και υψηλής

διαπερατότητας, η έρευνα στράφηκε στην προσπάθεια ελάττωσης του κόστους παρασκευής του υγρού υποκατάστασης.

## Γενικά χαρακτηριστικά αιμοδιαδιήθησης

Η διάχυση εξαρτάται από την ταχύτητα κίνησης των μικρομοριακών ουσιών από το αιματικό διαμέρισμα προς το διάλυμα και από τη διαπερατότητα της μεμβράνης (φίλτρου). Η ταχύτητα κίνησης των μικρομοριακών ουσιών είναι ανάλογη της συγκέντρωσής τους στο αίμα και αντιστρόφως ανάλογη του μοριακού τους βάρους.

Η διήθηση μεταβάλεται ανάλογα με τη διαμεμβρανική πίεση, η οποία εξαρτάται από την υδροστατική πίεση του καθαιρόμενου αιματικού διαμερίσματος και το συντελεστή υπερδιήθησης της μεμβράνης (φίλτρου). Η υδροστατική πίεση αυξάνεται με την αύξηση του όγκου έγχυσης του υγρού υποκατάστασης. Στη μετά το φίλτρο έγχυση του υγρού υποκατάστασης ο ρυθμός έγχυσης δε θα πρέπει να ξεπερνά το ένα τρίτο της ροής του αίματος γιατί αλλιώς αυξάνεται πολύ ο βαθμός αιμοσυμπύκνωσης στο φίλτρο<sup>1</sup>. Στην προ του φίλτρου έγχυση του υγρού υποκατάστασης δεν έχουμε αντίστοιχο πρόβλημα αιμοσυμπύκνωσης, με αποτέλεσμα την έγχυση μεγαλύτερων ποσοτήτων υγρού. Για την επίτευξη του στόχου  $Kt/V=1$ , απαιτείται όγκος εγχυόμενου υγρού υποκατάστασης ίσος με το διπλάσιο όγκο κατανομής της ουρίας<sup>1</sup>.

Βέβαια, όταν χρησιμοποιούμε αιμοδιαδιήθηση, το πλεονέκτημα της προ του φίλτρου έγχυσης πολύ μεγάλων ποσοτήτων υγρού ακυρώνεται. Η ελάττωση της συγκέντρωσης των μικρομοριακών ουσιών, εξαιτίας της αιμοαραίωσης, έχει ως αποτέλεσμα την ελαττωμένη κάθαρση των ουσιών αυτών μέσω του φαινομένου διάχυσης που πραγματοποιείται ταυτόχρονα<sup>1</sup>.

Άρα η ιδανικότερη μέθοδος για να πετύχουμε μέγιστη κάθαρση τόσο των μικρού και μεσαίου, όσο και των μεγαλύτερου μοριακού βάρους μορίων, είναι ο συνδυασμός της αιμοδιαδιήθησης με μεγάλης διαπερατότητας μεμβράνη και η έγχυση υγρών μετά το φίλτρο με ρυθμό ίσο με το 1/3 της ροής του αίματος<sup>1</sup>.

## Μεμβράνες αιμοκάθαρσης (ΑΜΚ) – Βιοσυμβατότητα – Υψηλής ροής μεμβράνες

Οι μεμβράνες που χρησιμοποιούνται στην ΑΜΚ (φίλτρα αιμοκάθαρσης) κατασκευάζονται

από κυτταρίνη, υποκατάστατα κυτταρίνης (πολυμερή), συνδυασμό κυτταρίνης και συνθετικού υλικού ή άλλο συνθετικό υλικό. Η διαπερατότητα τους εξαρτάται από το πάχος, τον αριθμό και τη διάμετρο των πόρων. Ο συντελεστής υπερδιήθησης (Kuf) ενός φίλτρου είναι χαρακτηριστικός για κάθε φίλτρο και είναι ευθέως ανάλογος της διαπερατότητας της μεμβράνης. Αντιπροσωπεύει τον όγκο υγρού (σε ml/h) που διαπερνά τη μεμβράνη για κάθε mmHg διαμεμβρανικής πίεσης με σταθερή ροή αίματος 200 ml/min<sup>1</sup>.

Όταν το αίμα έρχεται σε επαφή με μια μεμβράνη κινητοποιείται μια ανοσοφλεγμονώδης απάντηση. Το μέγεθος της απάντησης εξαρτάται από τη βιοσυμβατότητα της μεμβράνης. Έτσι, οι κυτταρινούχες μεμβράνες ελάγουν περισσότερο την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και την απελευθέρωση των κυτταροκινών σε σύγκριση με τις συνθετικές.

Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος φτάνει στο μέγιστο στα πρώτα 15 min και μπορεί να διαρκέσει μέχρι 90 min. Η μακροχρόνια χρήση βιοασύμβατων μεμβρανών συσχετίζεται με αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων και κακοήθειας λόγω των επανειλημμένων διεγέρσεων του ανοσοποιητικού συστήματος. Αποτέλεσμα την παραπάνω είναι η μείωση της θρέψης του ασθενή καθώς και η αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας. Επίσης έχουμε αυξημένη επίπτωση της β<sub>2</sub>-αμυλοειδωσης στην κλασσική αιμοκάθαρση, ιδιαίτερα με κυτταρινούχες μεμβράνες λόγω της μη απομάκρυνσης αλλά και της αύξησης της παραγωγής της β<sub>2</sub>-μικροσφαιρίνης<sup>1,2</sup>.

Η χρήση των συνθετικών μεμβρανών βελτίωσε τα προβλήματα της βιοσυμβατότητας, ενώ παράλληλα προσέφερε φίλτρα υψηλής διαπερατότητας και υπερδιήθησης (φίλτρα υψηλών ροών - high flux), αυξάνοντας παράλληλα το εύρος των απομακρυνόμενων ουσιών. Όμως η χρήση φίλτρων υψηλών ροών εμφάνισε το φαινόμενο της παλίνδρομης διήθησης (backfiltration), δηλαδή από κάποιο σημείο του φίλτρου και μετά η πίεση στο διαμέρισμα του διαλύματος υπερτερεί εκείνης του αιματικού διαμερίσματος με αποτέλεσμα το υγρό να μετακινείται με αντίθετη κατεύθυνση από το διάλυμα στο αίμα.

Οι χρόνια αιμοκαθαριζόμενοι ασθενείς έρχονται σε επαφή με 15.000-30.000 L διαλύματος ετησίως. Σε τρισεβδομαδιαίο πρόγραμμα αιμοκάθαρσης (3ωρης συνεδρίας) με ροή διαλύματος 500 ml/min απαιτούνται περίπου 15.000 L διαλύματος κατ' έτος. Αν λάβει λοιπόν κάποιος υπόψη του το

φαινόμενο της παλίνδρομης διήθησης, κατανοεί τη μεγάλη ανησυχία για μια πιθανή μόλυνση του διαλύματος. Η μόλυνση του διαλύματος μπορεί να γίνει από: α) βακτηρίδια, β) βακτηριακά προϊόντα και γ) ανόργανα συστατικά<sup>2,3</sup>.

Δυο βασικά ερωτήματα απασχόλησαν τους νεφρολόγους τα τελευταία 10 χρόνια.

α) Μπορούν τα μολυσμένα διαλύματα να επηρεάσουν την ενεργοποίηση των κυκλοφορούντων μονοπύρηνων κυττάρων και να ελάγουν την παραγωγή κυτταροκινών;

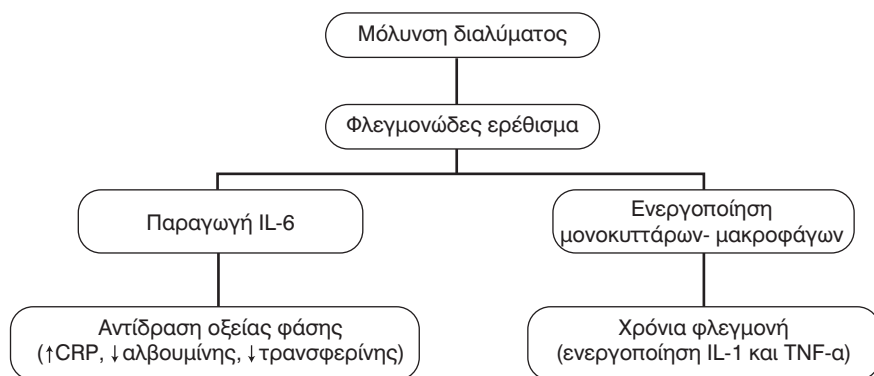
β) Ποια είναι τα κλινικά αποτελέσματα μιας τέτοιας ενεργοποίησης της αντίδρασης φλεγμονώδους;

Μελέτες έδειξαν ότι η μόλυνση του διαλύματος προκαλεί την επαγωγή του μηχανισμού της αντίδρασης οξειάς φάσης μέσω της IL-6 (ιντερλευκίνη-6) του πιο δραστικού υποκινητή αυτής της αντίδρασης στο επίπεδο του ήπατος. Συνέπεια του φαινομένου αυτού είναι η αύξηση της σύνθεσης της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) κατά 50 έως 100 φορές και η ελάττωση της σύνθεσης πρωτεϊνών, όπως η αλβουμίνη και η τρανσφερίνη<sup>1</sup>.

Εκτός από την αντίδραση οξειάς φάσης παρατηρείται και η αντίδραση χρόνιας φλεγμονής με την αλληλεπίδραση του διαλύματος με τα μονοκύτταρα-μακροφάγα, την ενεργοποίηση της ενδογενούς ανοσιακής απάντησης και την ακόλουθη εκρηκτική παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως της ιντερλευκίνης 1 (IL-1) και του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF-α) (Σχ. 1).

Η χρόνια φλεγμονή προάγει πολλές παθήσεις που κάποτε θεωρούνταν συνδεδεμένες με εκφυλιστική διαδικασία, όπως η καρδιαγγειακή νόσος (ενδοθηλιακή διαταραχή-αγγειακή βλάβη-αθηροσκλήρωση) που αποτελεί την πρώτη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στους χρόνιους αιμοκαθαριζόμενους ασθενείς. Πριν ακόμα φτάσουμε στο τελικό στάδιο της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας οι ασθενείς παρουσιάζουν σημεία φλεγμονής και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Με την έναρξη της αιμοκάθαρσης, η πιθανότητα θανάτου από καρδιαγγειακό σύμβαμα 30πλασιάζεται σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό και παραμένει 10πλάσια έως 20πλάσια συγκρινόμενη με ομάδες που έχουν ίδιους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου (ηλικία, φύλο, σακχαρώδη διαβήτη)<sup>1</sup>.

Όσο αναφορά την οξεία φλεγμονή, επιδημιολογικές μελέτες στο γενικό πληθυσμό έχουν δείξει ότι ακόμη και μικρές αυξήσεις της CRP συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας



Σχ. 1. Μηχανισμοί πρόκλησης αντίδρασης οξείας φάσης ή χρόνιας φλεγμονής από τη μόλυνση του διαλύματος.

νόσου. Επίσης η CRP μπορεί απευθείας να προάγει την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης μέσω της ενεργοποίησης του συμπληρώματος, της ιστικής βλάβης και της ενεργοποίησης των ενδοθηλιακών κυττάρων. Καθίσταται προφανές ότι πρέπει να μειώσουμε τα γενεσιουργά αίτια της φλεγμονής για να ελαττώσουμε τη νοσηρότητα και τη θνητότητα των αιμοκαθαζόμενων ασθενών. Αυτό μπορεί να γίνει με τρεις τρόπους:

- α) με την προσπάθεια μείωσης της βιοαυτοβατότητας των φίλτρων (χρήση συνθετικών μεμβρανών που δεν ενεργοποιούν το συμπλήρωμα),
- β) με τη μείωση του φαινομένου της παλίνδρομης διήθησης (αιμοδιαδιήθηση με υψηλούς όγκους υγρού υποκατάστασης-μεγαλύτερη παραγωγή υπερδιηθήματος) και
- γ) με την υπεραποστείρωση του διαλύματος και των υγρών υποκατάστασης.

Και τις τρεις συνθήκες φαίνεται να καλύπτει η O-HDF σαν μέθοδος υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας<sup>2</sup>.

### Υπεραποστείρωση διαλύματος και παρασκευή υγρών υποκατάστασης

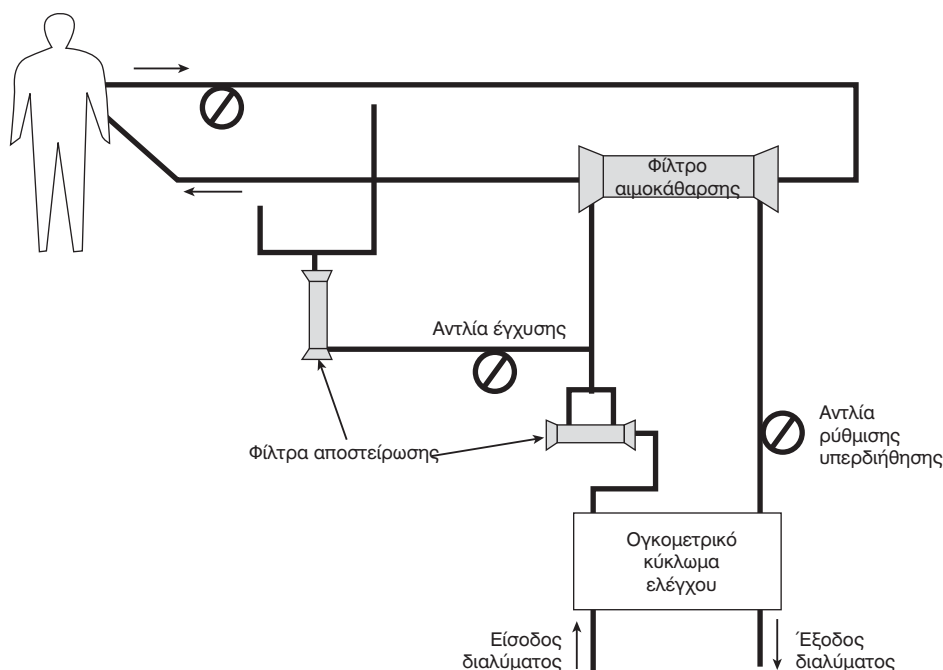
Τα υγρά υποκατάστασης που περιέχουν ηλεκτρολύτες και ρυθμιστικά διαλύματα είναι περίπου όμοια με το διάλυμα, το οποίο μπορεί να επιμολυνθεί από μικρόβια και τα προϊόντα τους. Η O-HDF μας παρέχει τεράστιες δυνατότητες παρασκευής υπεραποστειρωμένου υγρού, το οποίο μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε, τόσο ως υγρό υποκατάστασης, όσο και ως διάλυμα. Εξυπηρετείται έτσι ο στόχος της μείωσης του κόστους της μεθόδου και της ελάττωσης των φαινομένων φλεγμονής εξαιτίας της μόλυνσης των συσκευασιών των υγρών υποκατάστασης και του φαινομένου

της παλίνδρομης διήθησης μολυσμένου διαλύματος.

Το υπεραποστειρωμένο διάλυμα και τα υγρά υποκατάστασης παρασκευάζονται με τη βοήθεια δύο όμοιων φίλτρων αποστείρωσης (πολυσουλφόνης, επιφάνειας 2,2 m<sup>2</sup>) που είναι τοποθετημένα σε σειρά. Με τη διέλευση του απιονισμένου ύδατος από τα φίλτρα αυτά επιτυγχάνεται η υπεραποστείρωσή του με μηχανισμούς που οφείλονται στον αποκλεισμό λόγω μεγέθους και σε προσροφητικούς μηχανισμούς εξαιτίας υδρόφοβης αλληλεπίδρασης (ψυχρή διήθηση). Αυτά τα φίλτρα έχουν διάρκεια ζωής για 100 περίπου συνεδρίες ή τρεις μήνες<sup>2</sup>. Το πρώτο φίλτρο παραλαμβάνει το απιονισμένο ύδωρ πριν την έγχυση του διαλύματος, ενώ το δεύτερο φίλτρο παραλαμβάνει το διάλυμα πριν την έγχυση στην κυκλοφορία του αίματος<sup>3</sup> (Εικ. 2).

Επίσης τα καινούρια μηχανήματα O-HDF διαθέτουν στο λογισμικό τους δοκιμασία ανίχνευσης «πρώτου σφάλματος», δηλαδή μη ικανοποιητικής λειτουργίας πρώτου φίλτρου αποστείρωσης (ακεραιότητα μεμβράνης). Αν συμβεί κατά τη διάρκεια της συνεδρίας οποιαδήποτε μικρορήξη του φίλτρου αποστείρωσης (ή και των δύο ταυτόχρονα, γεγονός σχεδόν απίθανο) αναστρέφεται η αντλία έγχυσης για ένα λεπτό<sup>2</sup>.

Σε άλλο μηχανήμα χρησιμοποιήθηκαν τρία φίλτρα αποστείρωσης (πολυαμιδίου). Το πρώτο φίλτρο βρισκόταν αμέσως πριν την είσοδο του μέσα στο μηχανήμα. Το δεύτερο βρισκόταν αμέσως μετά την ανάμειξη του απιονισμένου ύδατος με το πυκνό διάλυμα και το τρίτο ακριβώς πριν από την έγχυση του υγρού στον ασθενή. Μετά από κάθε συνεδρία γινόταν αντικατάσταση του τελευταίου φίλτρου αποστείρωσης. Λόγω του αυξημένου κόστους ανά συνεδρία (χρήση επιπλέον



Εικ. 2. Κύκλωμα on line αιμοδιαδιήθησης. (Τροποποιημένο από Pizzarelli F, Maggiore Q, 1998<sup>26</sup>).

φίλτρου) δεν έτυχε αποδοχής<sup>4</sup>.

Η υπεραποστείρωση του μηχανήματος γίνεται με θερμική και χημική αποστείρωση διάρκειας 40 λεπτών, μηδενίζοντας έτσι τις πιθανότητες μετάδοσης νοσημάτων<sup>2</sup>.

### Προδιαγραφές του παραγόμενου διαλύματος

Απαραίτητος είναι ο μηνιαίος έλεγχος του υπεραποστειρωμένου ύδατος με εξετάσεις βακτηριολογικές για ενδοτοξίνες (LAL test – Limulus Amoebocyte Lysate) και βιολογικές δοκιμασίες για ανίχνευση λιποπολυσακχαριδικών τμημάτων ενδοτοξινών που προκαλούν τη χρόνια φλεγμονή της αιμοκάθαρσης αλλά δεν ανιχνεύονται με το LAL test<sup>5</sup>.

Το απιονισμένο ύδωρ που θα χρησιμοποιηθεί για την παρασκευή των διαλυμάτων θα πρέπει από πλευράς βακτηριολογικών απαιτήσεων να περιέχει λιγότερο από 100 CFU/ml. Οι περιεχόμενες ενδοτοξίνες δεν πρέπει να ξεπερνούν τα 0,25 EU/ml (LAL test)<sup>6</sup>.

Το υπεραποστειρωμένο υγρό που χρησιμοποιείται ως διάλυμα θα πρέπει από πλευράς βακτηριολογικών απαιτήσεων να έχει λιγότερο από 1 CFU/ml και ενδοτοξίνες λιγότερο από 0,03 EU/ml (LAL test) (διέλευση τουλάχιστον από ένα

υπερφίλτρο)<sup>6</sup>.

Τα υγρά έγχυσης έχουν μέγιστο αποδεκτό επίπεδο βακτηριακής προσβολής λιγότερο από 1 CFU/1000 L και για τις ενδοτοξίνες λιγότερο από 0,03 EU/ml (LAL test)<sup>6,7</sup>.

### Προϋποθέσεις για την υλοποίηση των προδιαγραφών

Για την παρασκευή υγρών έγχυσης το απιονισμένο ύδωρ διηθείται ακόμη μία φορά από φίλτρο ενδοτοξινών (2ο φίλτρο αποστείρωσης) για ασφάλεια και για να αποκτήσει τα αντίστοιχα επίπεδα που απαιτούνται στα ενέσιμα φάρμακα<sup>6</sup>.

Πλήρης απολύμανση συμπεριλαμβανομένων των υδραυλικών κυκλωμάτων των μηχανημάτων και των φίλτρων αποστείρωσης απαιτείται μετά από κάθε συνεδρία<sup>2</sup>.

Επιβάλλεται έλεγχος της ακεραιότητας των μεμβρανών των φίλτρων αποστείρωσης πριν από κάθε συνεδρία<sup>2</sup>.

### Κλινικά αποτελέσματα της on line αιμοδιαδιήθησης

Η Ο-HDF είναι μια καινούρια μέθοδος εξωνεφρικής κάθαρσης και δεν υπάρχουν ακόμη πλήρη δεδομένα ως προς τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματά της. Ακόμα δεν υπάρχει πλήρης συμ-

φωνία μεταξύ των μελετών που έγιναν, στις διάφορες μονάδες νεφρού, ως προς την αποτελεσματικότητά της όσο αφορά την κάθαρση μικρών, μεσαίων και μεγάλων μορίων.

Πολλές μελέτες συμφωνούν για αύξηση του Kt/V της ουρίας σε σύγκριση με την κλασική αιμοκάθαρση στην οποία χρησιμοποιήθηκε ίδιο φίλτρο υψηλών ροών. Μερικές μελέτες φτάνουν την τιμή του Kt/V μέχρι και το 1,65 δείχνοντας έτσι μια μεγάλη αποτελεσματικότητα στην κάθαρση μικρών μορίων<sup>8-10</sup>.

Τα επίπεδα μετά την αιμοκάθαρση της  $\beta_2$ -μικροσφαιρίνης βρέθηκαν εντυπωσιακά χαμηλά. Κάποιες μελέτες μάλιστα ανεβάζουν τη μη σταθεροποιημένη κάθαρση της  $\beta_2$ -μικροσφαιρίνης (MB 11.800 D) ακόμη και στο 80%<sup>8-11</sup>. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με τη μείωση της συχνότητας του συνδρόμου του καρπιαίου σωλήνα σε μακροχρόνιες παρακολούθησεις ασθενών, οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η O-HDF προσφέρει μεγαλύτερη προστασία από την αμυλοείδωση της αιμοκάθαρσης<sup>12</sup>.

Επίσης σε μακροχρόνιες μελέτες διαπιστώθηκε μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας των ασθενών, και διατήρηση της υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας, οφειλόμενα κυρίως στην ελάττωση της  $\beta_2$ -μικροσφαιρίνης και του αμυλοειδούς<sup>13-15</sup>. Ασαφή στοιχεία υπάρχουν για τη σταθεροποίηση του ηλεκτρομυογραφήματος και τη βελτίωση της πολυνευροπάθειας που πιθανότατα οφείλονται στα χαμηλότερα επίπεδα της  $\beta_2$ -μικροσφαιρίνης<sup>16</sup>.

Άλλες μελέτες έδειξαν μείωση των προχωρημένων προϊόντων γλυκοζυλίωσης (AGEs - advanced glycosylation end-products - MB≈10.000 D) τα οποία συσχετίζονται με την ενεργοποίηση της παραγωγής κυτταροκινών και απενεργοποίηση του μονοξειδίου του αζώτου με επακόλουθη βλάβη του ενδοθηλίου των αγγείων<sup>1,4</sup>. Έχει αναφερθεί επίσης και απομάκρυνση της λεπτίνης και του παράγοντα D του συμπληρώματος<sup>1</sup>. Σε πρόσφατη μελέτη που συνέκρινε την O-HDF με την αιμοκάθαρση, τόσο με υψηλών, όσο και με χαμηλών ροών μεμβράνες διαπιστώθηκε μεγαλύτερη απομάκρυνση στην O-HDF της οστεοκαλσίνης (MB 5.800 D) και της μυοσφαιρίνης (MB 17.200 D)<sup>17</sup>.

Στην O-HDF δε διαπιστώθηκε σημαντική απομάκρυνση χρήσιμων μεσαίων και μεγαλομοριακών ουσιών όπως αυτή μετρήθηκε με δείκτες θρέψης, ξηρό σωματικό βάρος, ρυθμό καταβολισμού πρωτεϊνών (PCR) και μέση τιμή συγκέντρωσης

ουρίας σε σχέση με το χρόνο (time averaged concentration-TAC)<sup>1,8,9,18,19</sup>. Οι παρατηρήσεις αυτές ήταν πολύ σημαντικές δεδομένου ότι, ενώ με την τεχνική της O-HDF αυξάνεται η απώλεια αλβουμίνης, δεν υπάρχει επιδείνωση των παραμέτρων θρέψης. Εξάλλου τα επίπεδα της αλβουμίνης στις περισσότερες μελέτες δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μεταβολή, συγκρινόμενα είτε με την κλασική αιμοκάθαρση, είτε με την αιμοκάθαρση με φίλτρα υψηλών ροών<sup>1,8,9,18,19</sup>. Έτσι η παρατηρούμενη βελτίωση της κλινικής κατάστασης των ασθενών καθώς και η διατήρηση της υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας αποδόθηκε στην απομάκρυνση των μεγαλομοριακών τοξινών και στη βελτίωση των δεικτών φλεγμονής<sup>18</sup>. Το ανεκτό επίπεδο απώλειας της αλβουμίνης είναι άγνωστο για την ώρα και θα αποτελέσει αντικείμενο ερευνών.

Επίσης οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν μείωση των επεισοδίων συμπτωματικής υπότασης κατά τη διάρκεια της συνεδρίας. Συγχρόνως έχουμε μείωση της μέσης συστολικής και της μέσης διαστολικής πίεσης, με συνέπεια τη χρήση λιγότερων αντιυπερτασικών φαρμάκων, γεγονός που αποδεικνύει τον καρδιοπροστατευτικό της χαρακτήρα<sup>9,10,18</sup>.

Σε όλες τις μελέτες παρατηρήθηκε αύξηση του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης με παράλληλη μείωση των χορηγούμενων δόσεων της ερυθροποιητίνης. Αυτό βέβαια αποδόθηκε στην περισσότερο βιοσυμβατή μέθοδο λόγω της ύπαρξης του υπεραποστερωμένου ύδατος και του συνθετικού φίλτρου<sup>8,9,18,20,21</sup>. Πρόσφατες μελέτες που αφορούν την O-HDF, δεν έδειξαν αύξηση των φλεγμονωδών κυτταροκινών<sup>22</sup>, ενώ άλλες κατέδειξαν μείωση των κυτταροκινών IL-6 και TNF-α με τη μετακίνηση των ασθενών από την κλασική αιμοκάθαρση στην O-HDF<sup>23</sup>. Άλλοι επιβεβαίωσαν την απουσία σοβαρής ενεργοποίησης των λευκοκυττάρων και έδειξαν παρόμοια αποτελέσματα με την αιμοκάθαρση που χρησιμοποιεί μεμβράνες χαμηλής ροής (low flux)<sup>24</sup>. Τέλος έχει αναφερθεί σημαντική ελάττωση στα επίπεδα τόσο του ινωδογόνου, όσο και της CRP<sup>21</sup>.

Η απομάκρυνση του φωσφόρου βρέθηκε αυξημένη στις περισσότερες μελέτες<sup>1,12,21,25</sup> ενώ δεν υπήρχε σημαντική μεταβολή στη συγκέντρωση του ασβεστίου. Επίσης η απομάκρυνση της παραθορμόνης είναι αμφιλεγόμενη<sup>8</sup>. Ωστόσο θα πρέπει να αναφέρουμε ότι σε άλλες μελέτες δεν έχει παρατηρηθεί αξιόλογη μεταβολή του φωσφόρου<sup>8</sup>. Τα επίπεδα του νατρίου είναι υψηλότερα στην O-HDF

σε σύγκριση με την κλασική αιμοκάθαρση και την αιμοκάθαρση με υψηλές ροές και αυτό αποδόθηκε στη χρήση ως υγρού υποκατάστασης του διαλύματος διαπίδωσης το οποίο περιέχει νάτριο.

Οι μηνιαίοι βακτηριολογικοί έλεγχοι του υπεραποστειρωμένου ύδατος έδειξαν μηδαμινή επιμόλυνσή του από βακτηρίδια και ενδοτοξίνες. Οι αντιδράσεις στα πυρετογόνα κατά τη διάρκεια της συνεδρίας (αύξηση της θερμοκρασίας που δεν μπορεί να αποδοθεί αλλού) ήταν μηδαμινές<sup>18</sup>.

Άλλο σημαντικό πλεονέκτημα της μεθόδου σε σύγκριση με την απλή αιμοδιαδιήθηση αποτελεί η χρησιμοποίηση των διττανθρακικών ως ρυθμιστικού διαλύματος των υγρών υποκατάστασης και η ευκολία με την οποία μπορούν να τροποποιηθούν με την προσθήκη ηλεκτρολυτών ανάλογα με τις ανάγκες. Αντίθετα, στην κλασική αιμοδιαδιήθηση η προκαθορισμένη σύνθεση των εμπορικών σάκων με υγρό υποκατάστασης δεν παρέχει δυνατότητες τροποποίησης των συγκεντρώσεων των συστατικών ενώ παράλληλα ενέχει μεγαλύτερο κίνδυνο επιμόλυνσής τους σε μη σωστές συνθήκες φύλαξης. Επίσης, πρέπει ακόμη να αναφερθεί ότι, οι συνεδρίες με on-line αιμοδιαδιήθηση δε δημιουργούν επιπλέον φόρτο εργασίας στο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό της μονάδας<sup>26</sup>.

Το σημαντικότερο μειονέκτημα της μεθόδου φαίνεται ότι αποτελεί η μεγαλύτερη οικονομική επιβάρυνση σε σύγκριση με την κλασική αιμοκάθαρση, αν και πλεονεκτεί όσο αφορά το κόστος ανά συνεδρία σε σύγκριση με την απλή αιμοδιαδιήθηση. Επίσης, κατά την εγκατάσταση της μεθόδου πρέπει να γίνει βακτηριολογικός έλεγχος του νερού της μονάδας καθώς και συστηματική επανάληψη του ελέγχου κάθε μήνα<sup>5</sup>.

Αρνητικό σημείο στις περισσότερες μελέτες αποτέλεσε η αύξηση των επεισοδίων πήξης του φίλτρου<sup>6,8,20</sup>. Είναι γνωστό ότι στις τεχνικές αιμοδιαδιήθησης υπάρχει μεγαλύτερη πηκτική δραστηριότητα, η οποία εξαρτάται από τη ροή του αίματος, την υπερδιήθηση, τη διαμεμβρανική πίεση και τον αιματοκρίτη. Βέβαια αντιμετωπίζεται πολύ εύκολα με αύξηση της ροής του αίματος, μικρή αύξηση της δόσης της ηπαρίνης και ξεπλύματα του φίλτρου με φυσιολογικό ορό.

Αναφορικά με τους ασθενείς που μπορεί να εφαρμοστεί η O-HDF σημαντικό περιορισμό αποτελεί η μειωμένη λειτουργία της αρτηριοφλεβικής αναστόμωσης, δεδομένου ότι η μέθοδος απαιτεί υψηλές ροές αίματος<sup>16</sup>.

Η απομάκρυνση υδατοδιαλυτών βιταμινών

κατά τη διάρκεια της συνεδρίας είναι γνωστή από τότε που εφαρμόζεται απλή αιμοδιαδιήθηση. Παραδείγματα τέτοιας ελάττωσης έχουμε με τη βιταμίνη C<sup>27</sup> και τη B<sub>12</sub><sup>28</sup> και υπάρχουν ενδείξεις ότι στη συνεδρία της O-HDF χάνονται σημαντικές ποσότητες. Αυτό το θέμα θα πρέπει να αποτελέσει αντικείμενο μελέτης στο μέλλον.

## Νεότερες προοπτικές

Η περαιτέρω ανάπτυξη της μεθόδου συνδέεται με τη βελτίωση των μηχανημάτων αιμοκάθαρσης αλλά κυρίως συσχετίζεται με την εξέλιξη των φίλτρων αιμοκάθαρσης.

### A) Εξέλιξη μηχανημάτων αιμοκάθαρσης

Όπως προαναφέρθηκε στην αιμοδιαδιήθηση με έγχυση υγρών μετά το φίλτρο (post-dilution), που θεωρείται η πιο αποδοτική μέθοδος αιμοδιαδιήθησης, τα υγρά προστίθενται στο αίμα πριν αυτό επιστρέψει ακόμα στον ασθενή. Αυτό δημιουργεί ένα φυσικό όριο στο ρυθμό υπερδιήθησης το οποίο οφείλεται στη συμπίκνωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των πρωτεϊνών. Πάνω από αυτό το όριο υπερδιήθησης – έγχυσης υγρών επέρχεται πήξη και καταστροφή του φίλτρου. Από την άλλη, η αιμοδιαδιήθηση με έγχυση υγρών πριν από το φίλτρο (pre-dilution) εξασφαλίζει πολύ καλύτερες συνθήκες ροής και υπερδιήθησης αλλά με εμφανές κόστος την ελαττωμένη κάθαρση μικρών μορίων.

Η σύγχρονη βιοτεχνολογική έρευνα προσπάθησε να εκμεταλλευθεί και τις δύο τεχνικές ώστε να εμφανιστούν τα μεγαλύτερα δυνατά πλεονεκτήματα. Στόχος ήταν η δυνατότητα έγχυσης μεγάλων ποσοτήτων υγρών υποκατάστασης και η απομάκρυνση μεσαίων και μεγάλων μορίων χωρίς κίνδυνο αύξησης της πηκτικότητας του αίματος στο επίπεδο του φίλτρου, με ταυτόχρονη διατήρηση της κάθαρσης των μικρών μορίων. Αυτό κατέστη δυνατό με τη δημιουργία ενός συστήματος ανατροφοδότησης μεταξύ διαμεμβρανικής πίεσης (TMP) και ρυθμού υπερδιήθησης (ultrafiltration rate), δηλαδή τη διατήρηση διαμεμβρανικής πίεσης μέσα στα ανώτερα όρια ασφαλείας με ταυτόχρονη επίτευξη ενός μεγίστου ρυθμού υπερδιήθησης. Η πραγματοποίηση του στόχου αυτού μπορεί να επιτευχθεί με την εναλλαγή προ- και μετά- φίλτρου έγχυσης υγρών (mixed pre- post- dilution) με αποτέλεσμα τη μεγιστοποίηση της απομάκρυνσης της β<sub>2</sub>-μικροσφαιρίνης<sup>29</sup>. Συγχρόνως στην τεχνική της O-HDF

εφαρμόζεται μικρή πίεση διήθησης (filtration pressure) στην πρώτη μισή ώρα της συνεδρίας όπου συμβαίνει και η μεγαλύτερη απώλεια αλβουμίνης, ενώ στη συνέχεια η πίεση αυτή αυξάνεται σημαντικά επιτυγχάνοντας μεγαλύτερη απομάκρυνση της  $\beta_2$ -μικροσφαιρίνης με τη μικρότερη δυνατή απώλεια αλβουμίνης<sup>30</sup>.

Η αιμοδιαδιήθηση με χρήση δύο φίλτρων συνδεδεμένων σε σειρά αυξάνει κατά πολύ την κάθαρση των μικρομοριακών ουσιών ενώ παράλληλα, η διάταξη αυτή αποτελεί τη βάση για ένα συνδυασμό ταυτόχρονης έγχυσης υγρών προ και μετά το φίλτρο. Έτσι τα υγρά υποκατάστασης εγχύονται μετά το πρώτο φίλτρο και πριν από το δεύτερο (mid-dilution). Με τον τρόπο αυτό έχουμε μεγαλύτερη δυνατότητα έγχυσης υγρών με βελτίωση της κάθαρσης των μεγαλομοριακών ουσιών ενώ παράλληλα, η χρήση δύο φίλτρων προσφέρει καλύτερη απομάκρυνση και των μικρομοριακών ουσιών. Βέβαια η τεχνική αυτή με τη χρήση δύο συνθετικών φίλτρων υψηλών ροών δε μπορεί να αποτελέσει μέρος της καθημερινής ρουτίνας λόγω του πολύ υψηλού κόστους και των τεχνικών δυσκολιών που παρουσιάζει<sup>11,31,32</sup>.

Τέλος η αιμοδιαδιήθηση με επανέγχυση του αναγεννημένου διηθήματος, η οποία πραγματοποιείται με διέλευση από μία φύσιγγα που περιέχει άνθρακα και ρητίνη, και χρησιμοποιεί την προσρόφηση για τον καθαρισμό του υπερδιηθήματος ώστε να επαναχρησιμοποιηθεί δε φαίνεται να παρέχει βελτίωση στους δείκτες θρέψης και στους δείκτες φλεγμονής σε σχέση με τη μετά- φίλτρο O-HDF<sup>33</sup>.

## **B) Εξέλιξη φίλτρων αιμοκάθαρσης-εφαρμογή της νανοτεχνολογίας**

Στην αιμοδιαδιήθηση και ειδικότερα αυτή με υψηλούς όγκους υγρών όπως και η O-HDF χρειάζονται υψηλής ροής φίλτρα.

*Χαρακτηριστικά μεμβράνης για πρότυπα αιμοδιαδιήθησης υψηλών ροών*

Μέχρι σήμερα τα φίλτρα που χρησιμοποιούνταν αποσκοπούσαν στην αύξηση της απομάκρυνσης μεγάλων διαλυμένων ουσιών αυξάνοντας το συντελεστή διήθησης της  $\beta_2$ -μικροσφαιρίνης (αντιπροσωπευτικό μεσαίου μεγέθους μόριο), ώστε η τιμή της να πλησιάζει το 1. Στόχος ήταν η πλήρης απομάκρυνση των μορίων αυτού του μεγέθους. Αυτό σήμαινε ότι το μέγεθος των πόρων της έσω επιφάνειας των τριχοειδών έπρεπε να αυξηθεί.

Στην πράξη όμως μια απλή αύξηση των πόρων βασικού μεγέθους συνοδεύεται και από αύξηση των πόρων μεγαλύτερου μεγέθους. Συνέπεια της κατασκευής αυτής θα ήταν η απώλεια ουσιών που είναι απαραίτητες για τον ασθενή, καθώς οι πόροι θα επέτρεπαν τη μεγαλύτερη απομάκρυνση μεγαλομοριακών ουσιών. Η αλβουμίνη είναι μια τέτοια ουσία της οποίας η ανεξέλεγκτη διαφυγή θα επιδεινώσει την κατάσταση θρέψης του ασθενή. Γι αυτό τα περιγραφόμενα ως υψηλών ροών φίλτρα δεν είναι όλα κατάλληλα για να επιτύχουν αυξημένη αποβολή μεσαίου μεγέθους μορίων με ταυτόχρονη μειωμένη απώλεια αλβουμίνης κατά τη διάρκεια της συνεδρίας.

Η ανάπτυξη της νανοτεχνολογίας μας παρέχει νέες δυνατότητες στην παρασκευή φίλτρων «κατά παραγγελία», καθορίζοντας έτσι τη διήθηση και απομάκρυνση των επιθυμητών ουσιών. Οι επεμβάσεις με τη βοήθεια της νανοτεχνολογίας γίνονται στο επίπεδο: α) των πόρων της εσωτερικής επιφάνειας του τριχοειδούς, β) των πόρων της στιβάδας στήριξης, γ) του αυλού του τριχοειδούς και δ) του διαμερίσματος του διαλύματος. Χαρακτηριστική περίπτωση τέτοιες μεμβράνης αποτελεί η Helixone, ένα πολυσουλφονικό φίλτρο, που περιγράφεται παρακάτω.

### *α) Εσωτερική επιφάνεια του τριχοειδούς*

Με τη χρήση της νανοτεχνολογίας δημιουργήθηκε ένα πρωτότυπο φίλτρο με ελικοειδή πορεία των τριχοειδών του (Πίν. 1). Συνδυάζοντας τους σωστούς υποδοχείς και τις συνθήκες περιστροφής, επιτυγχάνεται μια αύξηση του αριθμού των βασικών πόρων, συγχρόνως με την αύξηση του μεγέθους στα 33 nm. Ενώ οι βασικοί πόροι έχουν μεγαλώσει (για να διευκολύνεται η απομάκρυνση της  $\beta_2$ -μικροσφαιρίνης) υπάρχει ελάχιστη αύξηση στον αριθμό και στο μέγεθος των μεγαλύτερων πόρων για να περιορίζεται η απώλεια αλβουμίνης (λιγότερο από 3 g/συνεδρία ακόμα και σε ρυθμό υποκατάστασης υγρών 100 ml/min)<sup>34</sup>.

**Πίνακας 1.** Μεταβολές της εσωτερικής επιφάνειας των τριχοειδών των νεότερων φίλτρων

Εσωτερική επιφάνεια πάχος: 1 $\mu\text{m}$	α) αύξηση αριθμού βασικών πόρων
	β) ελάχιστη αύξηση αριθμού μεγαλύτερων πόρων
	γ) αύξηση μεγέθους βασικών πόρων
	δ) ελάχιστη αύξηση μεγέθους μεγαλύτερων πόρων



**Πίνακας 2.** Παράγοντες που επηρεάζουν τη μεταφορά των μεγαλομοριακών και μικρομοριακών ουσιών μέσω της στιβάδας στήριξης

Μεταφορά μέσω της στιβάδας στήριξης πάχος: 34 μm	μεγαλύτερα μόρια	α) τρισδιάστατη δομή στο χώρο β) ποσό και κατανομή πολυμερούς δικτύου
	μικρότερα μόρια	α) σχέση συνάφειας μεταξύ πολυμερούς και μικρομοριακής ουσίας β) πάχος στιβάδας στήριξης

**Πίνακας 3.** Μεταβολές του αυλού των τριχοειδών των νεότερων φίλτρων

Αυλός τριχοειδούς	ελάχιστη μείωση διαμέτρου
Μήκος: 25,5 μm, διάμετρος: 185 μm	αύξηση της επιφάνειας διήθησης λόγω αύξησης του μήκους (ελικοειδής διάταξη, αύλακες, υβώσεις)

**Πίνακας 4.** Μεταβολές του διαμερίσματος διέλευσης του διαλύματος στα νεότερα φίλτρα

Διαμέρισμα διαλύματος	α) ομοιογενής κατανομή κεντρικών και περιφερικών τμημάτων
Αύξηση ροής διαλύματος	β) ελάττωση των νεκρών περιοχών (πυραμοειδής εμφάνιση)

#### β) Στιβάδα στήριξης του τριχοειδούς

Στις ασύμμετρες μεμβράνες αιμοκάθαρσης κάθε μόριο που μεταφέρεται από τη λεπτή εσωτερική επιφάνεια εισέρχεται και περνάει απέναντι στη στιβάδα στήριξης (Πίν. 2). Η ευκολία με την οποία συμβαίνει αυτό το πέραςμα εξαρτάται από την αντίσταση που συναντά η προς διήθηση ουσία και οφείλεται στην τρισδιάστατη δομή της ουσίας στο χώρο, καθώς και στο ποσό και στην κατανομή του πολυμερούς δικτύου του φίλτρου<sup>35</sup>. Ωστόσο για τα μικρά μοριακά συστατικά το μέγεθός τους δεν είναι αποφασιστικός παράγοντας για τη διέλευσή τους, αλλά η διαπερατότητά τους καθορίζεται μάλλον από τη χημική συγγένειά τους με το πολυμερές και από τη διαδρομή διήθησης. Η ελάττωση του πάχους του τριχοειδούς (εσωτερικής και κυρίως στιβάδας στήριξης) βελτιώνει την κάθαρση μικρών μορίων<sup>36</sup>.

Μια παραλλαγή αυτού του φίλτρου αυξάνει την απομάκρυνση του φωσφόρου μέσω της μοναδικής αλληλεπίδρασης με το πολυμερές υλικό (της στιβάδας στήριξης), ενώ παράλληλα διατηρεί υψηλή αποβολή της β<sub>2</sub>-μικροσφαιρίνης η οποία οφείλεται στους πόρους της εσωτερικής επιφάνειας<sup>31</sup>.

#### γ) Αυλός τριχοειδούς

Μέχρι τώρα οι μεταβολές του αυλού αφορούσαν μόνο τη μείωση της διαμέτρου με σκοπό την αύξηση της δύναμης διήθησης. Στο φίλτρο αυτό έ-

χουμε ένα συνδυασμό ελάχιστης μείωσης της διαμέτρου από 200 μm σε 185 μm η οποία οδήγησε σε αύξηση της υδροστατικής πίεσης του αίματος και ελικοειδούς διάταξης των τριχοειδών με αύλακες και υβώσεις που αύξαναν στην ουσία το μήκος των τριχοειδών και την επιφάνεια ανταλλαγής ουσιών (Πίν. 3). Επιπρόσθετα η χρήση υψηλών όγκων υγρού υποκατάστασης και η μεγάλη παραγωγή υπερδιηθήματος περιορίζει περαιτέρω την παλίνδρομη διήθηση<sup>31</sup>.

#### δ) Διαμέρισμα διαλύματος

Στο διαμέρισμα του διαλύματος έχουμε περισσότερο ομοιογενή κατανομή μεταξύ κεντρικών και περιφερικών τμημάτων οφειλόμενη στην κυματοειδή μορφή των τριχοειδών που δημιουργούν στα κατώτερα τμήματα μια πρωτότυπη πυραμοειδή εμφάνιση. Έτσι ελαττώνονται οι νεκρές περιοχές και έχουμε μεγαλύτερη ποσότητα διαλύματος ανά λεπτό (800 ml/min ή και περισσότερο) (Πίν. 4)<sup>34</sup>.

### Συμπεράσματα

Η παραγωγή και χρήση ανεξάντλητου και φθηνού υπεραποστειρωμένου διαλύματος (τόσο ως διάλυμα, όσο και ως υγρό υποκατάστασης), η χρήση των συνθετικών μεμβρανών (και η συνεχιζόμενη βελτίωσή τους), σε συνδυασμό με τη χρήση πιο εξελιγμένων μηχανημάτων αιμοκάθαρσης μας προσφέρουν μια μέθοδο περισσότερο βιοσυμβα-

τή. Αυτό γίνεται εμφανές από την αναφερόμενη βελτίωση της νοσηρότητας και θνητότητας των αιμοκαθαιρομένων ασθενών, τη διατήρηση της υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας, τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και την πρόληψη των μακροχρόνιων επιπλοκών της αιμοκάθαρσης (μείωση καρδιαγγειακών επεισοδίων και αμυλοείδωσης). Παράλληλα η απομάκρυνση σε πολύ ικανοποιητικό βαθμό των μικρομοριακών ουσιών σε συνδυασμό με την καλύτερη απομάκρυνση μεσαίων και μεγαλύτερου μοριακού βάρους μορίων την καθιστούν μια ιδιαίτερα ελκυστική μέθοδο.

## Summary

**V. Raptis, D. Grekas. On line haemodiafiltration.** *Hellen Nephrol* 2008; 20 (3): 171-181.

Basic research over the last years has been focused on finding new techniques for renal replacement therapy (RRT) that are more similar to physiological renal function, in order to minimize the chronic complications. The aim was to improve the morbidity and mortality of the population undergoing RRT, and also their quality of life. Although the population of ESRD patients is rapidly increasing, the number of renal transplantations still remains very low. On-line haemodiafiltration (O-HDF) is an extracorporeal technique which produces large amount of ultrapure non-pyrogenic dialysate. This also can be used as substitution fluid after its enrichment with electrolytes. Its safe inflammatory profile (regular bacteriology testing) with the combination of highly biocompatible dialysis membrane leads to less activation of the chronic infection mechanism and better survival. Also the ability of producing cheap and significant amount of substitution fluid results to the enhancement of convective treatment, improves the removal of large or protein-bound uraemic solutes, and makes the on-line HDF more similar to the normal renal function. Further research in this field could lead in the future to an actual substitution therapy instead of only a renal replacement therapy.

**Key words:** *biocompatibility, haemodiafiltration on-line, ultrapure dialysate.*

## Βιβλιογραφία

1. Beerenhout CH, Kooman JP, Luik AJ, Jeuken-Mertens SGJ, van der Sande FM, Leunissen KML. Optimizing renal replacement therapy-a case for online filtration therapies? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2065-2070.
2. Ray T. Technical and Microbiological Safety of Online Hemodiafiltration: A European Perspective. *Semin Dial* 1999; 12 (Suppl. 1): S81-S87.
3. Canaud B, Flavier JL, Argiles 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.
4. Canaud B, Bosc JY, Leray-Moragues H, et al. On-line haemodiafiltration. Safety and efficacy in long-term clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl. 1): 60-67.
5. Schindler R, Beck W, Deppisch R, et al. Short bacterial DNA fragments: detection in dialysate and induction of cytokines. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3207-3214
6. Pérez-García R, López Gómez JM, Jofré R, Rodríguez Benítez P. How to implement online HDF in a dialysis unit. *Hemodial Int* 2006; 10: S43-S47.
7. Kerr P, Perkovic V, Petrie J, Agar J, Disney A. The CARI guidelines Dialysis Adequacy (HD) Guidelines. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10: S61-S80.
8. Muñoz R, Gallardo I, Valladares E, et al. Online hemodiafiltration: 4 years of clinical experience. *Hemodial Int* 2006; 10: S28-S32
9. Maduell F, del Pozo C, Garcia H, et al. Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1202-1207.
10. Canaud B, Bosc JY, Leray H, et al. On-line haemodiafiltration: state of the art. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl. 5): 3-11.
11. Krieter DH, Lemke HD, Canaud B, Wanner C. Beta2-microglobulin removal by extracorporeal renal replacement therapies. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1753: 146-153.
12. Lomoy W, Because I, Billiow JM, Sierens L, Van Malderen P, Haenens PD. On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of  $\beta_2$ -microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl. 1): 49-54.
13. Schiffl H, Lang SM, Fischer R. Ultrapure dialysis fluid slows loss of residual renal function in new dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1814-1818.
14. Cheung AK, Rocco MV, Yan G, et al. Serum beta-2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 546-555.
15. 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: 2087-2093.
16. Vakianis P. Online haemodiafiltration (PHF-paired hemodiafiltration). *Dialysis Living* 2005; 13: 8-11.
17. Maduell F, Navarro V, Cruz MC, et al. Osteocalcin and myoglobin removal in on-line hemodiafiltration versus low- and high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 582-589.
18. Velasco N. Convection with convection-online hemodiafiltration for all: single center clinical observations. *Hemodial Int* 2006; 10: S67-S71.

19. *Tetta C, David S, Marcelli D, et al.* Clinical effects of on-line dialysate and infusion fluids. *Hemodial Int* 2006; 10: S60-S66.
20. *Van Laecke S, De Wilde K, Vanholder R.* Online hemodiafiltration. *Artif Organs* 2006; 30: 579-585.
21. *Vaslaki L, Major L, Berta K, et al.* On-line haemodiafiltration versus haemodialysis: stable haematocrit with less erythropoietin and improvement of other relevant blood parameters. *Blood Purif* 2006; 24: 163-173.
22. *Weber C, Stumvoll HK, Passon S, Falkenhagen D.* Monocyte activation and humoral immune response to endotoxines in patients receiving on-line hemodiafiltration therapy. *Int J Artif Organs* 1998; 21: 335-340.
23. *Guth HJ, Gruska S, Kraatz G.* On-line production of ultrapure substitution fluid reduces TNF-alpha- and IL-6 release in patients on hemodiafiltration therapy. *Int J Artif Organs* 2003; 26: 181-187.
24. *Vaslaki L, Weber C, Mitteregger R, Falkenhagen D.* Cytokine induction in patients undergoing regular online hemodiafiltration treatment. *Artif Organs* 2000; 24: 514-518.
25. *Lornoy W, De Meester J, Because I, Billiouw JM, Van Malderen PA, Van Pottelberge M.* Impact of convective flow on phosphorus removal in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2006; 16: 47-53.
26. *Pizzarelli F, Maggiore Q.* Clinical perspectives of on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl. 5): 34-37.
27. *Morena M, Cristol JP, Bosc JY, et al.* Convective and diffusive losses of vitamin C during haemodiafiltration session: a contributive factor to oxidative stress in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 422-427.
28. *Chadna SM, Tattersall JE, Nevett G, et al.* Low serum vitamin B12 levels in chronic high-flux haemodialysis patients. *Nephron* 1997; 75: 259-263.
29. *Pedrin LA, De Cristofaro V.* On-line mixed hemodiafiltration with a feedback for ultrafiltration control. Effect on middle molecule removal. *Kidney Int* 2003; 64: 1505-1513.
30. *Pedrin LA, Cozzi G, Faranna P, et al.* Transmembrane pressure modulation in high volume mixed hemodiafiltration to optimize efficiency and minimize protein loss. *Kidney Int* 2006; 69: 573-579.
31. *Santoro A, Conz PA, De Cristofaro V, et al.* Mid dilution: the perfect balance between convection and diffusion. *Contrib Nephrol* 2005; 149: 107-114.
32. *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: 349-356.
33. *Panichi V, Manca-Rizza G, Paoletti S, et al.* Effects on inflammatory and nutritional markers of haemodiafiltration with on-line regeneration of ultrafiltrate (HFR) versus on-line haemodiafiltration: a crossover randomized multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 756-762.
34. *Ronco C, Breuer B, Bowry SK.* Hemodialysis membranes for high-volume hemodialytic therapies: the application of nanotechnology. *Hemodial Int* 2006; 1 (Suppl. 1): S48-S50.
35. *Ιατρού ΧΕ, Αφεντάκης ΝΠ.* Κατασκευή των μεμβρανών αιμοκάθαρσης. Στο: Ιατρού ΧΕ, Αφεντάκης ΝΠ, εκδ. Μεμβράνες Αιμοκάθαρσης. Αθήνα: Εκδόσεις Μπιστικέα, 1997: 18-25.
36. *Ronco C, Bowry SK, Brendolan A, et al.* Hemodialyzer: from macro-design to membrane nanostructure; the case of the FX-class of hemodialyzers. *Kidney Int* 2002 (Suppl.); 80: S126-S142.

\* Παρελήφθη στις 26/6/2007

Έγινε αποδεκτή μετά από τροποποιήσεις στις 10/4/2008.

Αλληλογραφία:

Β. Ράπτης

Πατρ. Ιωακείμ 4

Θεσσαλονίκη

Τηλ: 6944 553139

e-mail: vasraptis@gmail.com