

**Гемодиализация:
внимание на объем**

XII Северо-Западная нефрологическая
школа-семинар РДО
Великий Новгород, 12-15 июня 2013

Земченков А.Ю,
Северо-западный медицинский университет
им.И.И.Мечникова

- Автор заявляет об отсутствии
конфликта интересов

Конфликт интересов

EUDIAL - 
**European Dialysis
 Working
 Group**

ISN конгресс (июнь 2013)
 C.Ronco

3rd SYMPOSIUM
**UPDATE IN
 DIALYSIS**



10:00-11:30 - SESSION 1
 Update On-line HDF
 Multicentric Prospective Studies
 Chairpersons - Dr Bernard Canaud
 Dr Francesco Moreso
 10:00-10:30
 CONTRAST study
 Dr Peter Ercan Olk
 10:30-11:00
 Turkish study
 Dr Peter Ercan Olk
 11:00-11:30
 ESHOL study
 Dr Francesco Moreso

апрель 2012

декабрь 2012

февраль 2013

BARCELONA
 11 APRIL 2013



САМАРА
 24 апреля 2013

Ронко: рождение ГДФ

The birth of Hemodiafiltration

1967

Henderson LW et Al: Blood purification by ultrafiltration and fluid replacement (Diafiltration)
A.S.A.I.O. Annual Meeting

1969

Miller and Shinaberger: Feasibility of "Diafiltration".
A.S.A.I.O Annual Meeting.

1977

Leber et Al: Clinical application of Hemodiafiltration.
Artificial Organs

1977

Kunitormo et Al: Clinical evaluation of Hemodiafiltration.
A.S.A.I.O. Annual meeting

Определение ГДФ

Вид ЗПТ, при которой диффузия и конвекция эффективно сочетаются для увеличения удаления растворенных веществ широкого спектра молекулярных масс

Ультрафильтрация при этом превышает желаемые объемы удаления жидкости, и, таким образом, возникает необходимость замещать потерянную жидкость для достижения баланса

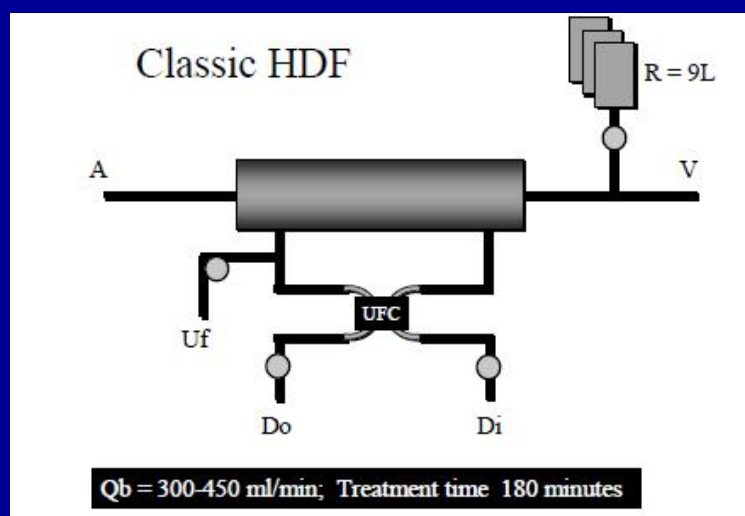
Для ГДФ используются высокопоточные мембраны

Hemodiafiltration (HDF) is an extracorporeal renal replacement technique in which diffusion and convection are conveniently combined to enhance solute removal in a wide spectrum of molecular weights.

Ultrafiltration exceeds the desired fluid loss in the patient and therefore, replacement fluid must be administered to achieve the target fluid balance. Highly permeable membranes are used.

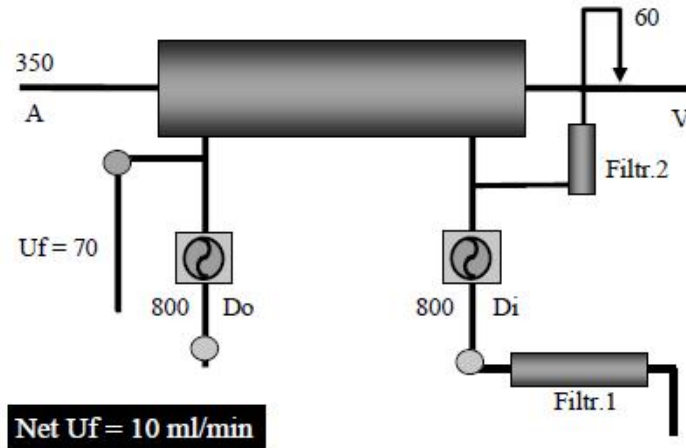
C.Ronco

Классическая ГДФ



ГДФ on-line

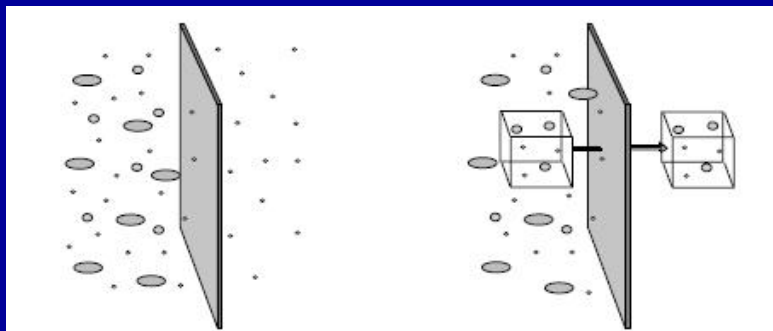
ON - LINE HEMODIAFILTRATION



Два процесса в основе ЗГТ

диффузия

конвекция

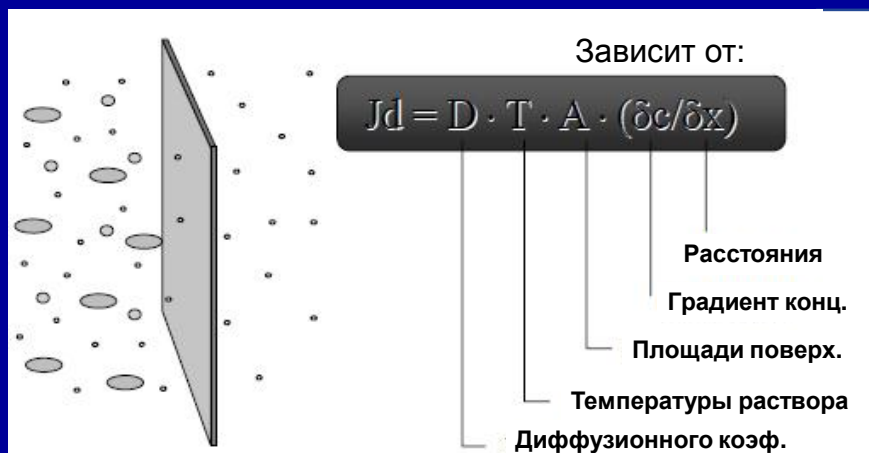


Движущие силы

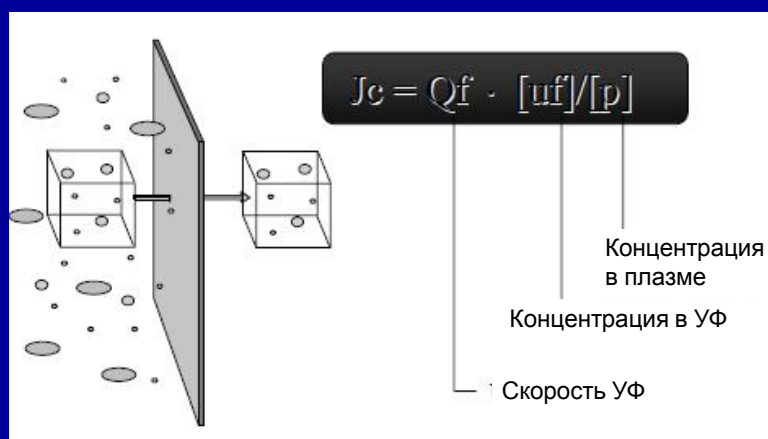
Концентрационный градиент

Трансмембранное давление

Диффузия



Конвекция



Мембраны

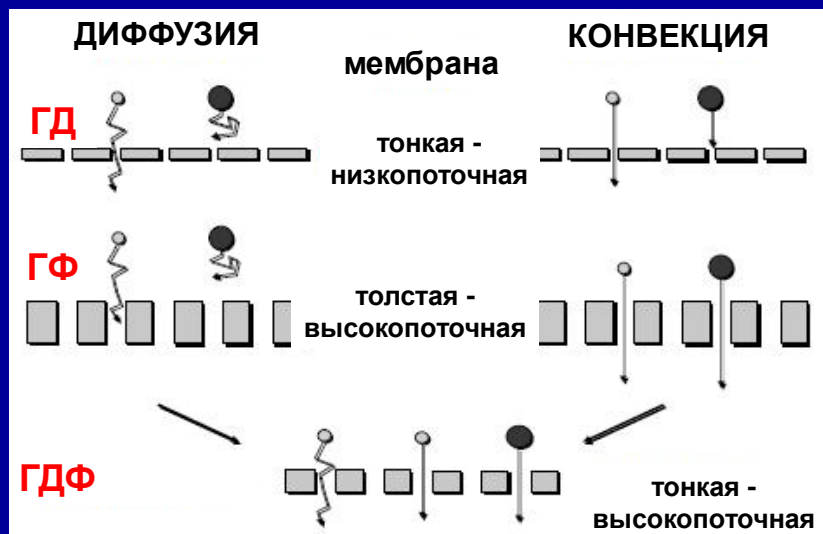


Натуральный полимер
Гидрофильный
Низкая проницаемость
Стенка 5-15 мкм
Для ДИФфузии

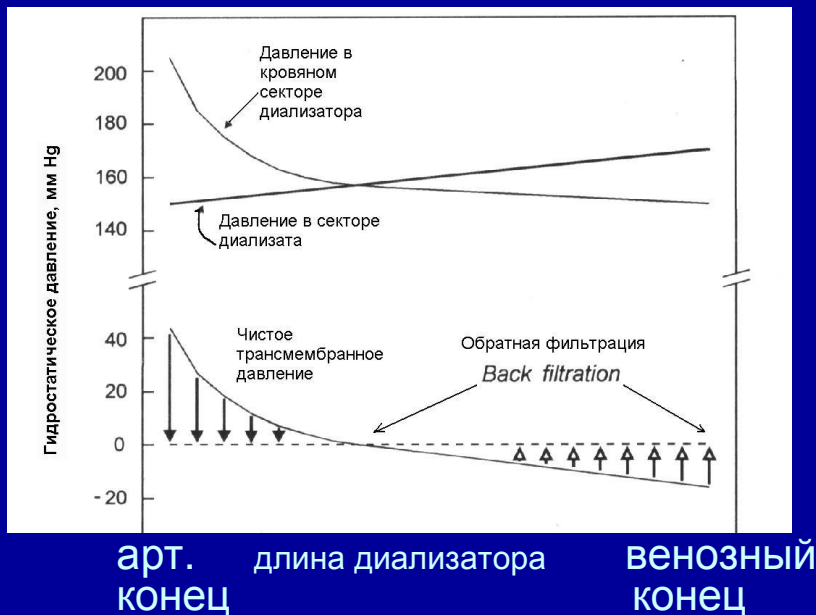
Синтетический полимер
Гидрофобный
Высокая проницаемость
Стенка 75-100 мкм
Для КОНВЕКЦИИ

Синтетический полимер
Смешанные свойства
Высокая проницаемость
Стенка 30 мкм
Комбинация ДИФфузии
и КОНВЕКЦИИ

Эволюция мембран



KUF и backfiltration



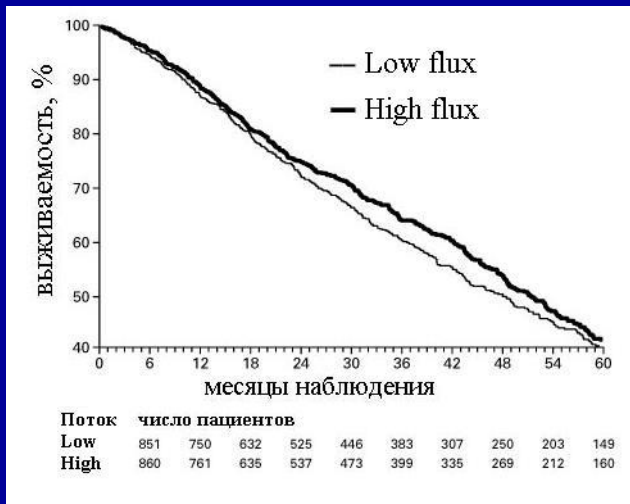
Исследование НЕМО

«Effect of *Dialysis Dose and Membrane Flux* in Maintenance Hemodialysis»

(NEJM Vol 347(25):2010-2019 December 19, 2002

1846	926	920
925	Стандартная доза Low-Flux	Высокая доза Low-Flux
921	Стандартная доза High-Flux	Высокая доза High-Flux

HEMO: результаты (поток)



Летальность в группе high flux на 8% ниже;

(95% ДИ –
–5 ; +19;

(P=0.23)

Результаты вторичного анализа

- У **женщин**, получающих лечение на высокопоточных диализаторах **риск** был на **19% меньше**
 - У **мужчин** на высокопоточных диализаторах риск был на **16% больше**
- У пациентов, лечившихся ко времени рандомизации **более 3,7 лет**, в подгруппе высокопоточных диализаторов риск был на **32% меньше**
 - На сроке лечения менее 3,7 лет значимой разницы не выявлено

Francesco Locatelli:

- Dose of dialysis, convection and haemodialysis patients outcome — ***what the HEMO study doesn't tell us***: the European viewpoint. *NDT* (2003) 18: 1061–1065
- ***Membrane Permeability Outcome (MPO) study***:
The effect of membrane permeability on ESRD: design of a prospective randomised multicentre trial. *J Nephrol.* 1999 Mar-Apr;12(2):85-8.

MPO - HEMO

	MPO	HEMO
перв. исходы	Летальность	
дизайн	проспективное RCT	
группы	2	2x2
стратификация	центр, возраст	центр, диабет
пациентов	660	900
длительность	3-6 лет	1-5 лет
место	9 стран Европы	США
пациенты	«новые»	превалентные, Alb>26, Kt/V≥1,4
диализаторы	синтетика или замещенная целл.	
Reuse	нет	до 20 раз

Membrane Permeability Outcome (MPO) Study

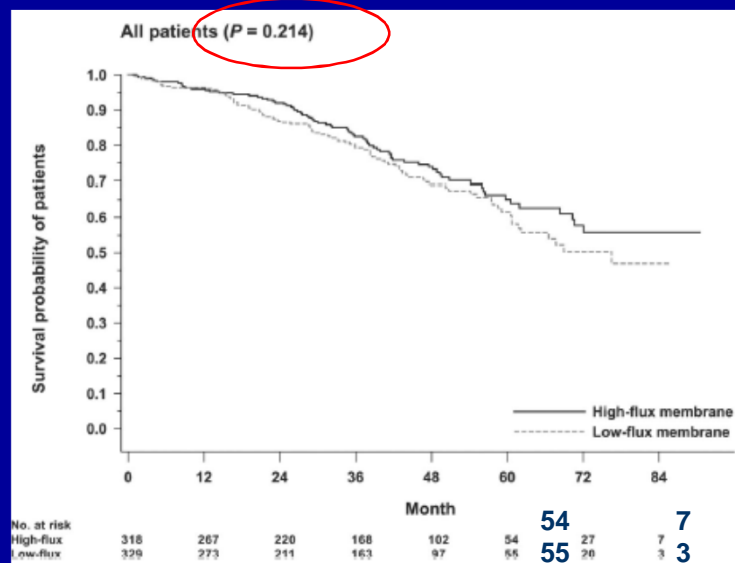
Effect of Membrane Permeability on Survival of Hemodialysis Patients

Francesco Locatelli,* Alejandro Martin-Malo,[†] Thierry Hannedouche,[‡] Alfredo Loureiro,[§] Menelaos Papadimitriou,^{||} Volker Wizemann,[¶] Stefan H. Jacobson,^{**} Stanislaw Czekalski,^{††} Claudio Ronco,^{‡‡} and Raymond Vanholder,^{§§}
for the Membrane Permeability Outcome (MPO) Study Group

Проспективное рандомизированное исследование влияния проницаемости мембраны на выживаемость вновь принятых на диализ пациентов, имеющих низкий (≤ 40 г/л) или нормальный (>40 г/л) альбумин и получающих диализ с $spKt/V$ не ниже 1,2

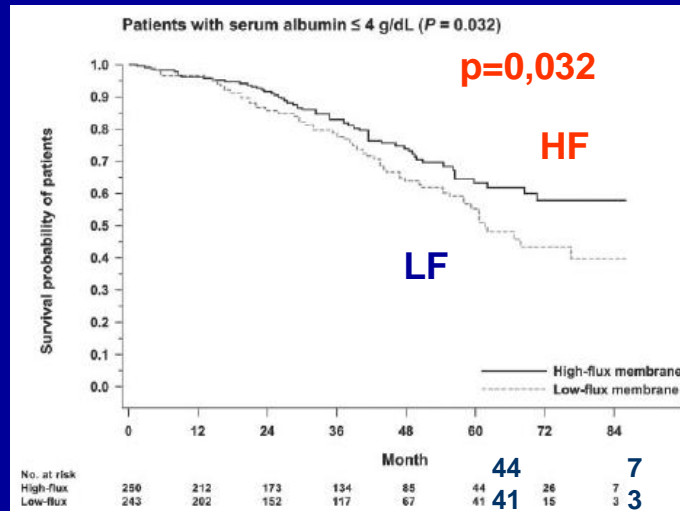
J Am Soc Nephrol 20: 645–654, 2009. doi: 10.1681/ASN.2008060590

MPO: первичные результаты



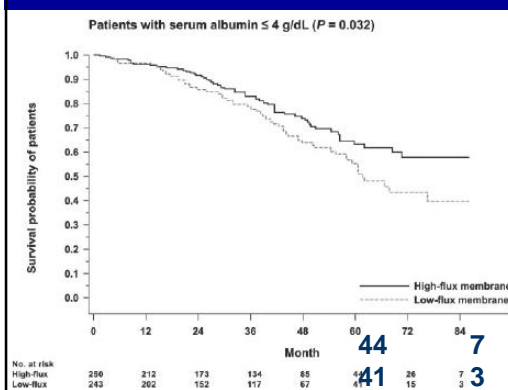
Locatelli F. *JASN* 2009; 20: 645–654

МРО: выживаемость при исходном альбумине <40 г/л

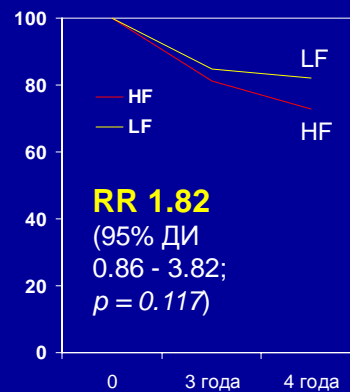


Locatelli F. JASN 2009; 20: 645–654

МРО: выживаемость при исходном альбумине <40 г/л и > 40 г/л



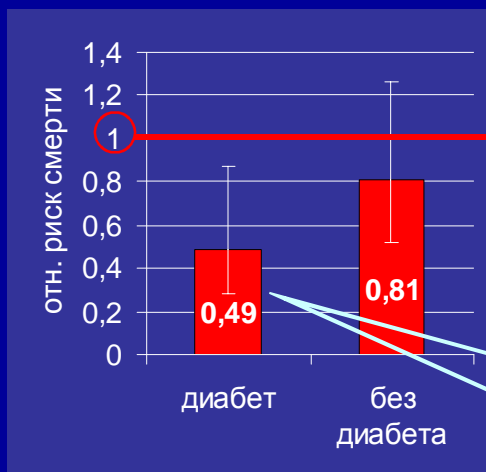
n = 493



n = 154

Locatelli F. JASN 2009; 20: 645–654

MPO: отношение рисков HF/LF при диабете (post hoc анализ)

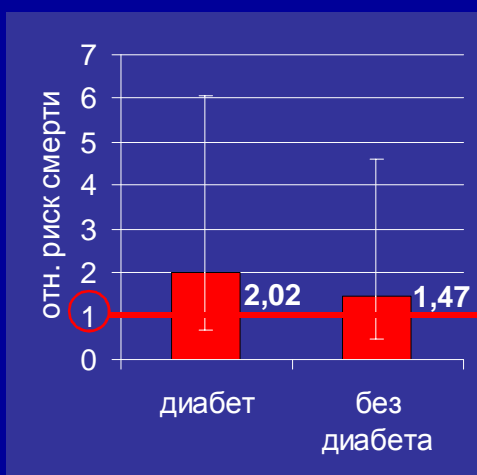


- для пациентов с альбумином ≤ 40 г/л
- снижение RR на 37% после коррекции на влияющие факторы»

в подгруппе диабета – снижение на 51%

Locatelli F. JASN 2009; 20: 645–654

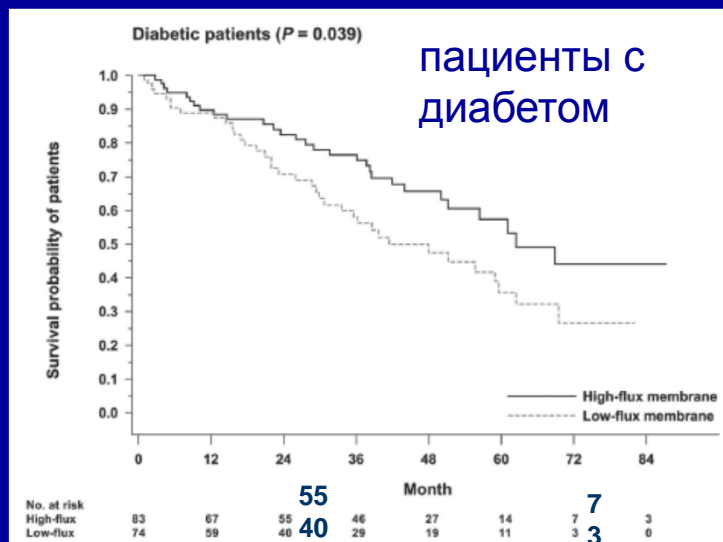
MPO: отношение рисков HF/LF



- для пациентов с альбумином > 40 г/л

Locatelli F. JASN 2009; 20: 645–654

МРО: post hoc анализ



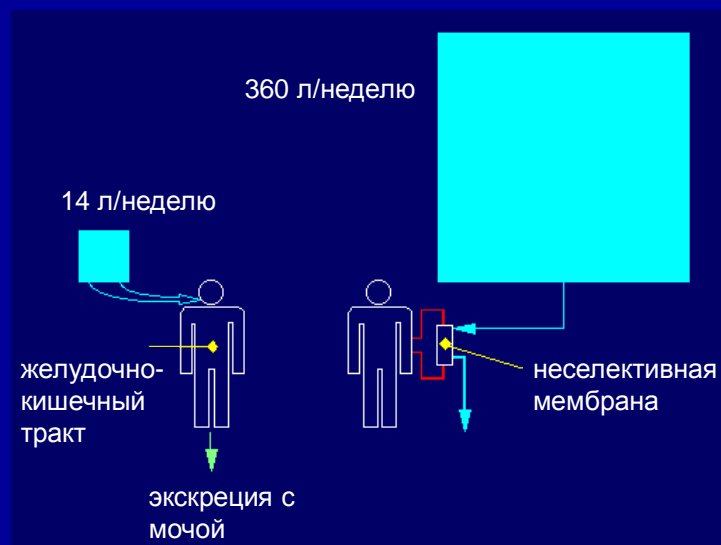
Locatelli F. JASN 2009; 20: 645–654

Клинические преимущества ГДФ

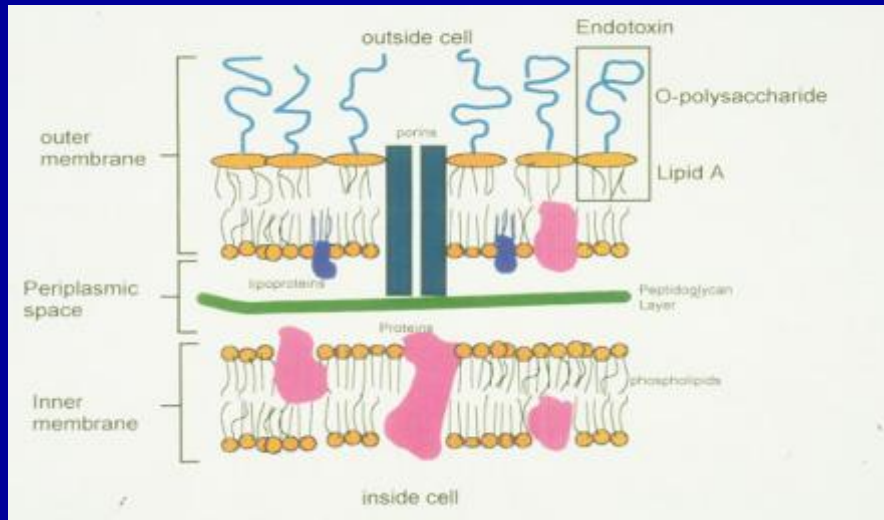
Клинические преимущества ГДФ, в которые мы верим

- Легко достигаются высокие клиренсы
- Снижается риск β -2 МГ амилоидоза
- Снижается уровень средне-молекулярных токсинов
- Выше переносимость процедуры
- Позитивное влияние на лечение анемии

Неравенство



Бактериальные эндотоксины



LAL-тест



Limulus Polyphemus



Образование геля

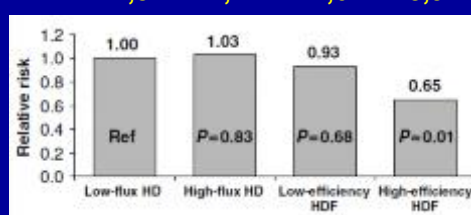


ГДФ: DOPPS 2006

Country	n	Patients (%)			
		Low-efficiency HDF ^a	High-efficiency HDF ^a	Low-flux HD	High-flux HD
France	460	5.4	8.9	45.9	39.8
Germany	440	11.1	4.8	50.5	33.6
Italy	443	14.7	5.4	74.9	5.0
Spain	383	1.8	0.0	61.4	36.8
UK	439	2.3	2.5	83.4	11.8
All	2165	7.2	4.5	63.1	25.2

11,7%

фактическая летальность
на 100 пац.-лет
12,8 12,7 12,6 8,9



Canaud D. *Kidney Int* (2006) 69, 2087–2093

CONTRAST Study

Effect of Online Hemodiafiltration on All-Cause Mortality and Cardiovascular Outcomes

Muriel P.C. Grooteman,^{*†} Marinus A. van den Dorpel,[‡] Michiel L. Bots,[§] E. Lars Penne,^{¶||} Neelke C. van der Weerd,^{*†} Albert H.A. Mazairac,^{||} Claire H. den Hoedt,^{¶||} Ingeborg van der Tweel,[§] Renée Lévesque,^{¶||} Menso J. Nubé,^{*†} Piet M. ter Wee,^{*†} and Peter J. Blankestijn,^{||} for the CONTRAST Investigators

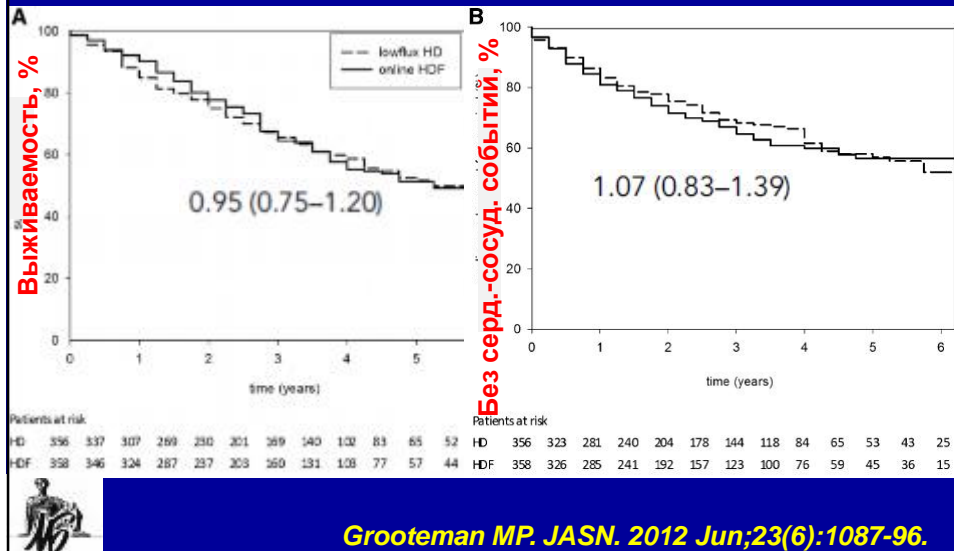
^{*}Department of Nephrology, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; [†]Institute for Cardiovascular Research, VU Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; [‡]Department of Internal Medicine, Maastad Hospital, Rotterdam, The Netherlands; [§]Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands; ^{||}Department of Nephrology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands; and [¶]Department of Nephrology, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, St. Luc Hospital, Montréal, Canada

714 пациентов: on-line ГДФ ↔ **low-flux** ГД
3 года (0,4 ÷ 6,6 лет)

Epub 2012 Apr 26.

Grooteman MP. *JASN*. 2012 Jun;23(6):1087-96.

CONTRAST study – рандомизированное сравнение ГДФ и LF-ГД (первичные точки)



CONTRAST study – рандомизированное сравнение ГДФ и LF-ГД (сурrogатные точки)

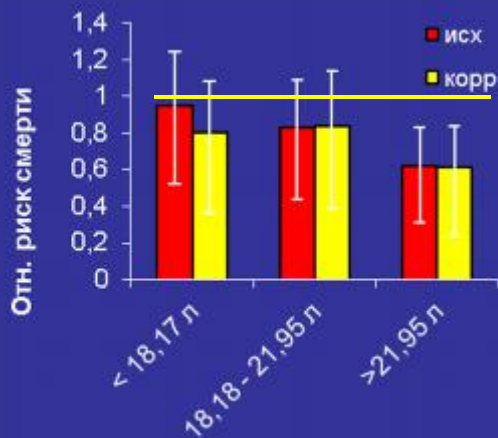
number of sessions/wk^a 2.71 (SD 0.35)
 convection volume (L)/treatment 20.7 (SD 6.0)

	ГДФ	ГД	
Single-pool KtV _{urea}	1.63 (0.02)	1.45 (0.02)	<0.001
β-2-microglobulin (mg/L)	26.4 (0.37)	35.4 (0.54)	<0.001
Albumin (g/L)	39.4 (0.14)	39.7 (0.15)	0.14
CRP (mg/L)	11.9 (1.4)	11.4 (1.2)	0.77
Hemoglobin (g/dl)	11.8 (0.03)	11.6 (0.03)	0.63
Фосфаты, ммоль/л	1,55 (0,02)	1,60 (0,02)	0,02
Cholesterol (mg/dl)	143 (2)	139 (2)	0.28
Predialysis systolic pressure	146 (1)	145 (1)	0.49
Interdialytic weight change,	1.91 (0.05)	1.85 (0.05)	0.51



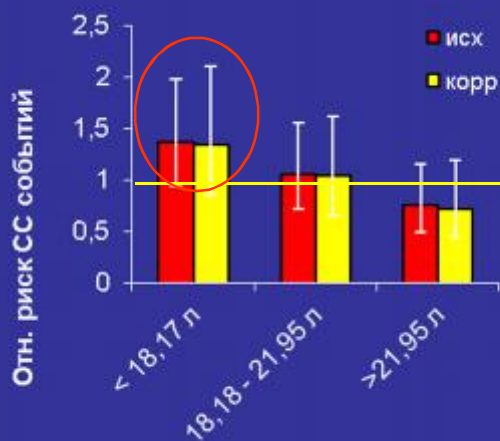
Grooteman MP. JASN. 2012 Jun;23(6):1087-96.

CONTRAST study – рандомизированное сравнение ГДФ и LF-ГД (эффект объема замещения)



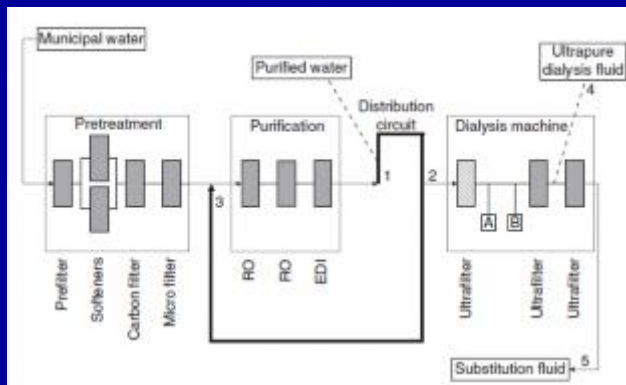
Grooteman MP. JASN. 2012 Jun;23(6):1087-96.

CONTRAST study – рандомизированное сравнение ГДФ и LF-ГД (эффект объема замещения)



Grooteman MP. JASN. 2012 Jun;23(6):1087-96.

Вода для ГДФ в «CONTRAST»



All dialysis machines were **heat disinfected** after each treatment. In addition, the machines were **chemically disinfected with citric or peracetic acid at least once on each treatment day**. Only bicarbonate powder cartridges were used. Ultrafilters on the dialysis machines were replaced after 2 months



Penne EL. Kidney Int (2009) 76, 665–672

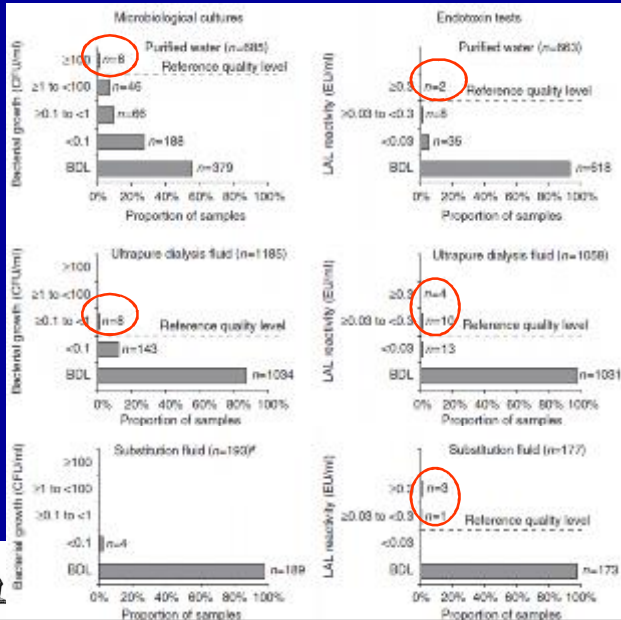
Вода для ГДФ: частота дезинфекции петли в «CONTRAST»

Distribution circuit		
Type	Disinfection method	Disinfection frequency
Polyethene	Heat	7 × per week
Polyethene	Ozone	3 × per week
Stainless steel	Heat	3 × per week
Polyethene	Heat	7 × per week
Stainless steel	Heat	4 × per week
Polyethene	Ozone	3 × per week
Polyethene	Heat	2 × per week
Polyethene	Ozone	2 × per week
Stainless steel	Heat	7 × per week
Polyethene	Heat	7 × per week



Penne EL. Kidney Int (2009) 76, 665–672

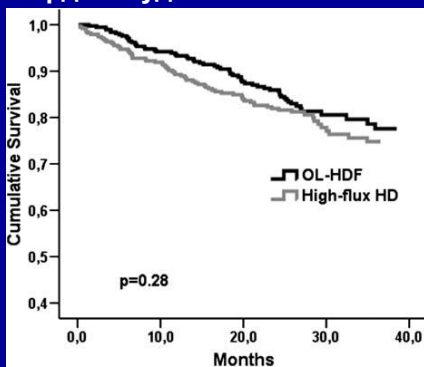
Вода для ГДФ «CONTRAST»



*Penne EL.
Kidney Int (2009)
76, 665–672*

Turkish OL-HDF Study

End-points:
смерть или нефатальный
серд.-сосуд. event



в CONTRAST: сосудистые вмешательства: 1.23 (0.84–1.79)

*Ok E. NDT (2013) 28: 192–202
Advance Access publication 9 December 2012*

Turkish OL-HDF Study

- Сеанс – 4 часа
- Qb – 250-400 мл/мин
- FX60 – FX80
- Два DIASAFEplus (на 100 сеансов)
- UF = 25-30% от Qb
- V замещения >15 литров
- Диализат:
 - Na – 138 ммоль/л
 - (без профилирования)
 - K – 2 ммоль/л
 - Ca – 1,5 ммоль/л
 - HCO₃ – 32 ммоль/л
 - Ацетат – 3 ммоль/л



Ok E. NDT (2013) 28: 192–202

Turkish OL-HDF Study

On-line HDF

- Infusate purity targets
 - microbial count <10⁻⁶ CFU/mL
 - endotoxin level <0.03 EU/mL

High-flux HD

- dialysate purity targets
 - microbial count <200 CFU/mL
 - endotoxin level <2 EU/mL
- 0.14 ± 0.04 (0.04 - 0.82) EU/mL

Association for the Advancement of Medical Instrumentation. Dialysate for haemodialysis (ANSI/AAMI RD52:2004). Arlington, VA: American National Standard, 2004



Ok E. NDT (2013) 28: 192–202

Turkish OL-HDF Study: подгруппы

Диабет
(n=272, 35%)

ГДФ:

RR: 0,74

95% ДИ 0,47–1,18

P = 0,21

Альбумин < 40 г/л
(n=458, 59%)

ГДФ:

RR: 0,81

95% ДИ 0,55–1,22

P = 0,31

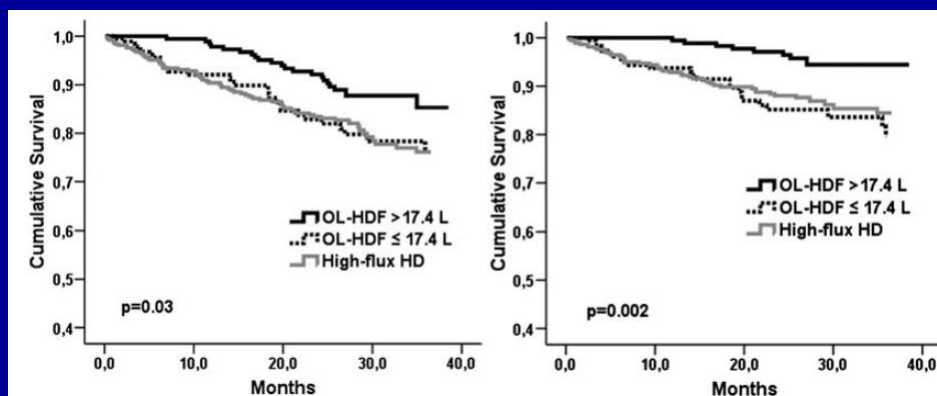


Ok E. NDT (2013) 28: 192–202

Post hoc: Turkish OL-HDF Study: эффект объема замещения (медиана – 17,4 л)

Общая выживаемость

«сердечно-сосудистая»
выживаемость



Ok E. NDT (2013) 28: 192–202

Положительное влияние объема замещения на выживаемость: возможные сомнения

	High-Flux HD n = 391	Low-efficiency HDF (RF ≤ 17.4 L), n = 196	High-efficiency HDF (RF > 17.4 L) n = 195	P
Diabetes (%)	33	43	33	0.07
Blood flow rate (mL/min)	294 ± 44	281 ± 38	304 ± 48	0.001
Interdialytic weight gain (%)	3.19 ± 1.52	3.87 ± 2.50	3.29 ± 1.22	<0.001
Urea reduction rate (%)	73.2 ± 5.3	73.9 ± 4.7	76.3 ± 4.3	<0.001
eKt/V	1.33 ± 0.19	1.40 ± 0.20	1.47 ± 0.19	<0.001
Albumin (g/dL)	3.99 ± 0.27	3.91 ± 0.25	3.95 ± 0.24	0.004
Haemoglobin (g/dL)	11.5 ± 1.2	11.7 ± 1.2	11.3 ± 1.0	0.006
Phosphate ммоль/л	4.72 ± 1.01	4.54 ± 0.39	4.46 ± 0.32	0.03

Высокий Hb и низкий Alb способствуют уменьшению фильтрационной фракции

Персонал может ограничивать фильтрационную фракцию для предупреждения аппаратных «тревог» из-за высокой гемоконцентрации



Ok E. NDT (2013) 28: 192–202

ESHOL Study



Летальность

0,70;
95% ДИ 0.53–0.92;
P=0.01

44% СС летальность

0,67;
95% ДИ 0.44–1.02;
P=0.06

Инф. летальность

0,45;
95% ДИ 0.21–0.96;
P=0.03

235 мин/сеанс
Qb – 380 – 390 мл/мин (HD/HDF)
Qd – 530-560 мл/мин
UF – 2,1-2,3 л
Замещение – 22,9 – 23,8 л (средние за
полугодия)



Epub 2013 Feb 14

Maduell F. JASN 24: 487–497, 2013

ESHOL: NNT

NNT - number needed to treat

- число пациентов, которых надо [перевести с ГД на ГДФ], чтобы исключить одну смерть в год
- в 1 год 9.75 (5.03– 47.41)
- во 2 год 7.67 (4.32–33.57)
- в 3 год and 7.67 (4.51–31.83),



Epub 2013 Feb 14

Maduell F. JASN 24: 487–497, 2013

ESHOL: значение конвекционного объема

- < 23,1 л 0,90; 95%ДИ 0,61–1,31;
- 23,1–25,4 л 0,60; 95%ДИ 0,39–0,90;
- > 25,4 л 0,55; 95%ДИ 0,34–0,84,
- в сравнении с ГД



Maduell F. JASN 24: 487–497, 2013

ESHOL: подгруппы

Наибольшие преимущества получили:

- пациенты старшего возраста
- без диабета (MPO Study - ??)
- на фистуле
- с более высоким индексом коморбидности

Turkish OL HDF: **диабет**: RR 0,74 (95% ДИ 0,47–1,18) $p = 0,21$
альбумин <40 г/л: RR: 0,81 (95% ДИ 0,55–1,22) $p = 0,31$



Maduell F. JASN 24: 487–497, 2013

ESHOL: детали

• Диализаторы:

- FX60 – **60%**
- FX80 – **9%**
- Polyflux 170-210H – **18%**
- FX60 – **59%**
- FX80 – **8%**
- Polyflux 170-210H - **16%**

0.1 CFU/ml и 0.03 EU/ml.
HCO₃ диализата 34–37 mmol/L, ацетат – 3-4 ммоль/л

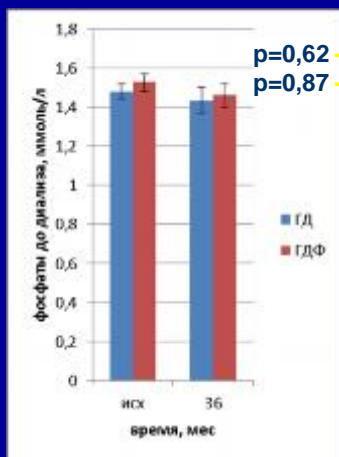
Контроль АД улучшился в обеих группах одинаково
Сухой вес не изменился, а альбумин одинаково снизился
Трансплантаций – 79/101 (ГД/ГДФ)

CONTRAST: шанс на АТП в группе ГДФ - 1.06 (0.77–1.46)



Maduell F. JASN 24: 487–497, 2013

ESHOL: детали (фосфаты)



$p=0,62$ — эффект модальности
 $p=0,87$ — эффект времени

Фосфаты не изменились за время исследования и не отличались в группах ГД и ГДФ:

1,48 (1,44-1,52) v. 1,53 (1,48- 1,57)

=>

1,43 (1,37- 1,50) v. 1,46 (1,40-1,52)

фосфаты:

CONTRAST:

1,54 v. 1,60 ммоль/л $p=0,02$

Turkish On-line HDF:

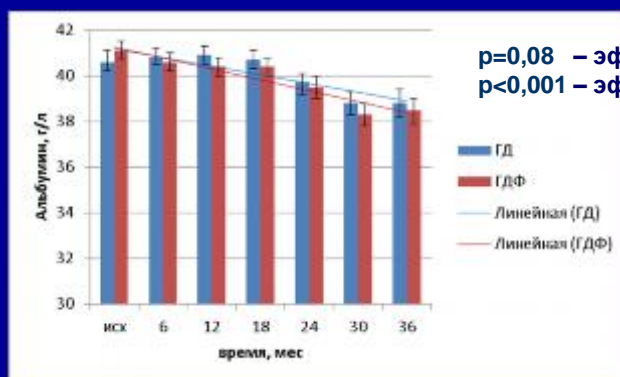
1,52 v. 1,54 v. 1,46 ммол/л $p=0,03$

HD / low HDF / hi HDF



Maduell F. JASN 24: 487–497, 2013

ESHOL: детали (Альбумин)



$p=0,08$ — эффект модальности
 $p<0,001$ — эффект времени

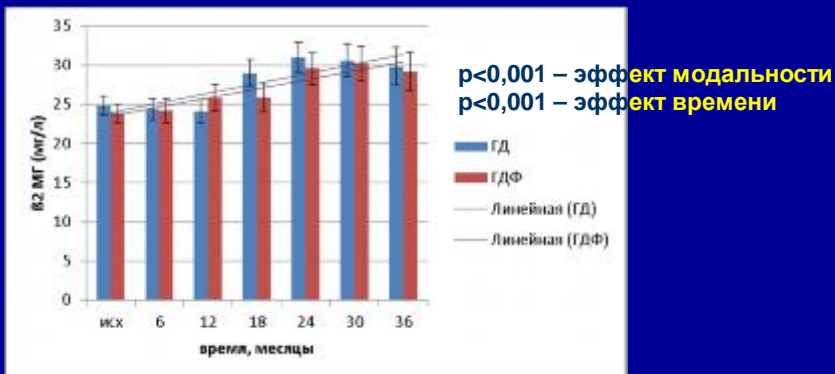
Дополнительные таблицы:

<http://jasn.asnjournals.org/content/suppl/2013/02/13/ASN.2012080875.DCSupplemental>



Maduell F. JASN 24: 487–497, 2013

ESHOL: детали (β_2 микроглобулин)



β_2 МГ увеличился в группах ГД и ГДФ, но при ГДФ меньше

Дополнительные таблицы:

<http://jasn.asnjournals.org/content/suppl/2013/02/13/ASN.2012080875.DCSupplemental>

Maduell F. JASN 24: 487–497, 2013



ESHOL: частота гипотоний

- 679.2 эпизода на 100 пациенто-лет - ГДФ
- 937.7 эпизода на 100 пациенто-лет - ГД
- **7 в. 10** эпизодов в год на пациента
- There were
- **679.2** intradialysis hypotension episodes **per 100 patient-years** in the OLHDF group versus
- **937.7** episodes per **100 patient-years** in the hemodialysis group (rate ratio, 0.72; 95% CI, 0.68–0.77; P,0.001)



Maduell F. JASN 24: 487–497, 2013

ESHOL: исходные различия

- ГДФ
- Возраст 64,5 ± 14 лет
- Диабет 22,8%
- Катетер 7,5%
- Трансплантаций - 101
- ГД
- 66,3 ± 14 лет
- 27,1%
- 13,1%
- 79

CONTRAST: шанс на АТП в группе ГДФ - 1.06 (0.77-1.46)



Maduell F. JASN 24: 487-497, 2013

Tolerance of "on Line" Hemodiafiltration in Chronic Renal Failure Patients (on-line-HDF)

- NCT01327391
- Главный исследователь: Bernard CANAUD,
- Возраст 65 - 90 лет
- Планировалось включить: 600 пациентов
- Начало исследования: май 2005
- Расчетная дата окончания: декабрь 2012
- Quality of life evaluated with the KDQOL questionnaire
- Incidence of cardiovascular events
- Influence of the technic on cardiovascular, inflammatory and infectious risk factors
- Mortality



На ClinicalTrials.gov данных о ходе исследования нет (с 2011)

Целевые показатели «адекватности» ГДФ

- 24 л/сеанс
- 6 л/час
- 80 мл/кг/час (нормализация по весу)
- 3 000 мл /м²/час (нормализация по BSA)



EUDIAL working group

Достижение высокоэффективного конвекционного транспорта

$$\text{BloodWater} = \text{TotalBlood} \times [1 - \text{Ht} - \text{Pt}]$$

Ht – гематокрит (% эритроцитов)

Pt – протокрит (% белков)

$$\text{BW} = \text{TB} \times [1 - 0,3 - 0,07] = 0,63 \times \text{TB}$$

$$Q_{\text{BW}} = 0,63 \times Q_{\text{B}}$$

$$250 \quad 400$$

$$24 \text{ л/4 часа} = 6 \text{ л/час} = 100 \text{ мл/мин}$$

$$100/400 = 25\%$$

$$100/250 = 40\%$$

$$100/300 = 33\%$$

$$100/190 = 55\%$$



EUDIAL working group

Цена вопроса

CONTRAST:

- + 4% стоимости (боле дорогие расходные материалы и чаще контроль воды)



ГДФ в Японии

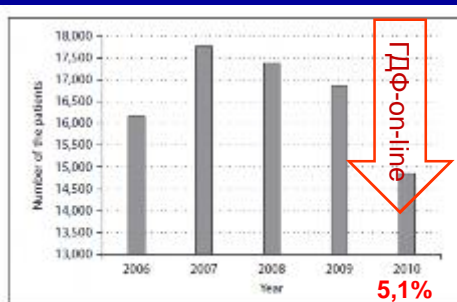


Fig. 2. Change in the number of HDF patients in Japan.

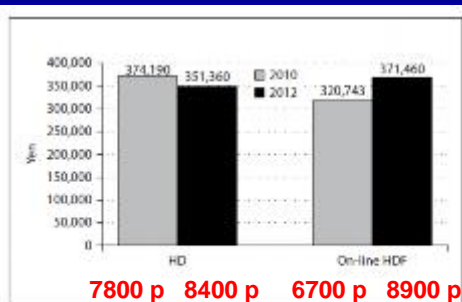


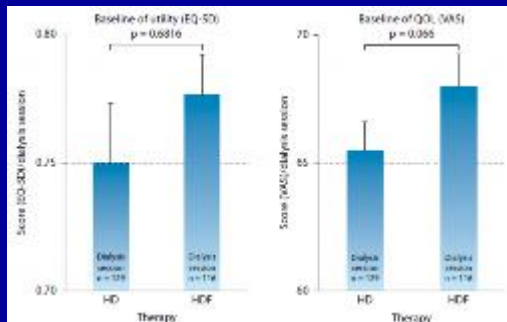
Fig. 4. Reimbursement price of hemodialysis and on-line HDF therapy per patient/per month in 2010 and 2012.

+6% к
цене ГД



Takemoto Y. Blood Purif 2013;35(suppl 1):74–76

Цена QALY в Японии



ГД: n=15
ГДФ n=9

Index	HDF	HD
Utility, Δ Qaly	0.776 \pm 0.016	0.749 \pm 0.024
Cost, Δ JPY/year	4,982,736 \pm 9,561	4,910,736 \pm 7,852
ICUR, JPY/Qaly	6,417,843	6,552,050



Takura T. Blood Purif 2013;35(suppl 1):85–89

Trade-off наших ресурсов

- охлаждения диализата
- физическая активность в ходе сеанса
- длительность сеанса
- частота сеансов
- чистота диализата
- коррекция КОС
- снижение ацетата в диализате (замена)
- коррекция гиперфосфатемии (диета+медикаментозно)
- гемодиализация on-line

