

Emodiafiltrazione ON LINE

Claudio Burchielli Fresenius Medical Care, Palazzo Pignano (CR)

Negli ultimi anni, la capacità di eliminazione delle tossine uremiche a peso molecolare medio-alto nei trattamenti in Emodiafiltrazione (HDF) è stata aumentata grazie allo sviluppo di dializzatori aventi membrane con caratteristiche tali da permettere volumi di ultrafiltrazione sempre maggiori. L'HDF è la combinazione di due metodiche, Emodialisi (HD) ed Emofiltrazione (HF), e permette di abbinare i vantaggi della rimozione dei soluti a basso peso molecolare per via diffusiva (determinato dal gradiente di concentrazione tra il dialisato ed il plasma) con i vantaggi della rimozione di sostanze a peso molecolare medio/alto per via convettiva.

Effetti del Qb e Qi sulla clearance

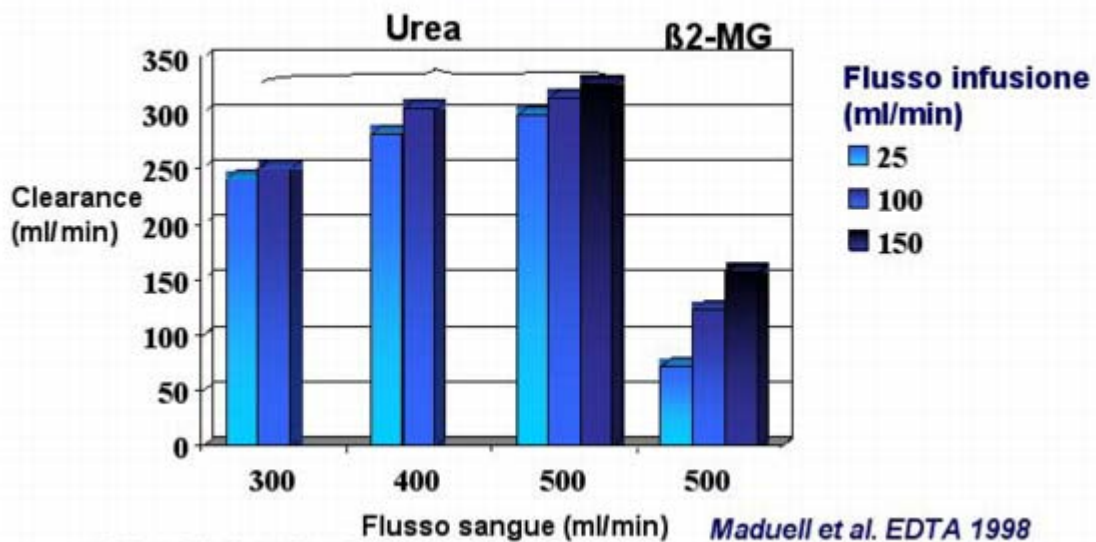


FIG. 1 Effetti del Qb e Qi sulla clearance

Maduell et al. EDTA 1998

Recentemente la ricerca scientifica nel campo delle procedure di depurazione extracorporea ha concentrato l'interesse sulla relazione esistente fra molecole a maggiore peso molecolare e l'uremia. Per questa ragione si è tentato di unire l'efficacia depurativa della HD nei confronti delle sostanze piccole di peso molecolare con i vantaggi derivati dall'HF nell'eliminazione delle molecole più grosse (Fig 1). La peculiarità tecnologica delle metodiche in HDF è quella di utilizzare il processo fisico della convezione per ottenere sempre maggiori rimozioni di acqua plasmatica dal comparto ematico dei pazienti emodializzati e, allo stesso tempo, poter infondere pari volumi di soluzione infusionale con la tecnica della pre- o post-diluzione. A tale scopo, alcune apparecchiature dell'ultima generazione, permettono di infondere liquidi sterili ed apirogeni non più da sacche preconfezionate ma tramite un sistema che permette la fornitura al momento (On-Line) del volume di infusione necessario preparato a partire dal liquido di dialisi. Le fasi tecnologiche che hanno permesso di poter effettuare metodiche On-Line in tutta sicurezza sono: lo sviluppo di filtri con membrane sintetiche aventi caratteristiche sia idrauliche che di ritenzione endotossinica tali da poter permettere flussi di soluzione sterile ed apirogena praticamente illimitati; circuiti idraulici delle apparecchiature con sistema isovolumetrico a garanzia di perfetto equilibrio tra il liquido infuso e quello ultrafiltrato; introduzione ormai completa di impianti di Osmosi Inversa per il trattamento dell'acqua nei Centri Dialisi e la reperibilità di dializzatori con membrane sintetiche High Flux con coefficienti di ultrafiltrazione tali da permettere ampie possibilità di volumi di ultrafiltrazione. Poiché in HDF viene utilizzato solitamente un dializzatore High Flux a membrana sintetica, ne consegue che tali trattamenti portano a tutti quei vantaggi clinici riferibili alle caratteristiche di biocompatibilità della tipologia di membrana impiegata oltre a quelli ormai appurati da numerosi studi clinici relativi ai trattamenti di tipo convettivi quali: una maggiore tolleranza cardiovascolare, una riduzione delle complicanze intradialitiche, una maggiore sopravvivenza del paziente uremico, un

efficiente controllo dell'anemia con riduzione del consumo dell'EPO, minori problemi relativi alla formazione della amiloidosi, valori più elevati di KT/V. A questi però vanno aggiunti quei benefici clinici, gestionali, organizzativi propri dei trattamenti On-Line. Il vantaggio clinico più rilevante sta nella produzione dell'infusato On-Line che avviene al momento stesso del suo uso e che non consente nessuna crescita batterica potenziale, visto che non vi è nessun intervallo di tempo tra la produzione e l'infusione. Inoltre l'infusato ha un pH fisiologico dal momento poichè contiene Bicarbonato la cui concentrazione, come quella del Sodio, può essere modificata e quindi personalizzata anche durante il trattamento. Anche la temperatura può essere facilmente modificata agendo direttamente su quella del dialisato evitando così l'utilizzo di scomodi riscaldatori esterni. Infine la stessa soluzione preparata in ON-Line può essere utilizzata al posto della fisiologica per eseguire il priming ed il lavaggio del circuito extracorporeo prima del trattamento, per somministrare dei boli al paziente in caso di crisi ipotensive e per restituire il sangue al paziente alla fine del trattamento. L'HDF On-Line differisce sostanzialmente da quella standard, dal fatto che il liquido di sostituzione necessario per la seduta dialitica viene preparato al momento a partire dal dialisato quindi risulta indispensabile avere una fornitura d'acqua di qualità chimica e microbiologica che risponda alle normative vigenti. Un sistema ad Osmosi Inversa con relativo impianto di distribuzione ad anello permette di alimentare le apparecchiature per dialisi con acqua avente una carica microbica sicuramente inferiore a 100 CFU/ml ed una presenza endotossinica inferiore a 0,25 UE/ml in accordo alle normative della FU IX e degli standard AAMI. Per la produzione di liquido sterile ed apirogeno da utilizzare come soluzione infusionale è necessario che l'apparecchiatura sia provvista di sistemi di filtrazione del dialisato oltre che di programmi di disinfezione/decalcificazione validati, semplici ed efficaci, da effettuare prima di ogni trattamento in modo da garantire la pulizia dell'apparecchiatura evitando la formazione del biofilm all'interno del circuito idraulico, fonte di contaminazione batterica del dialisato.

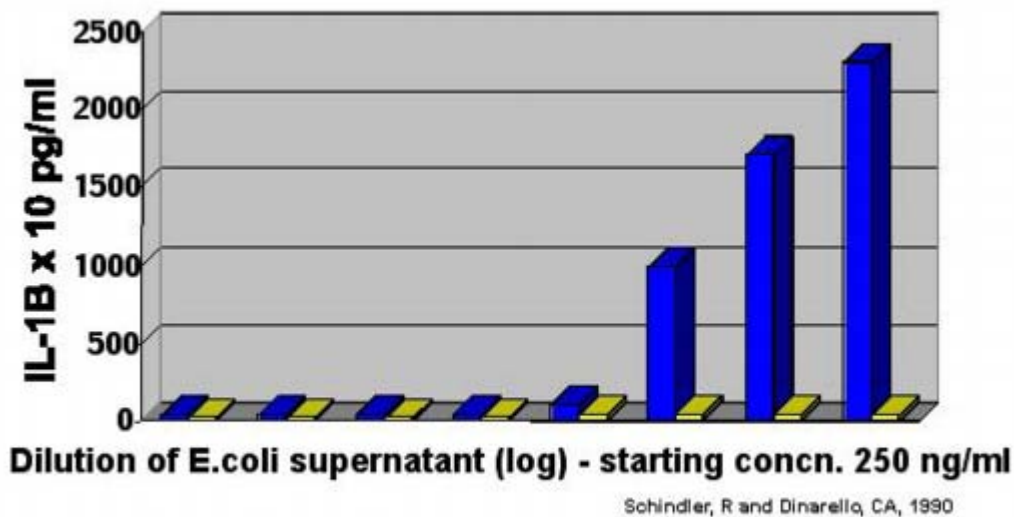


FIG.2 Risposta monocitaria in vitro da monociti incubati nel medium di E.Coli prima e dopo la filtrazione per mezzo della membrana in Polysulfone..

Tornando alla produzione On-Line dell'infusato, questo viene prodotto per doppia filtrazione del dialisato attraverso due filtri con membrana sintetica collegati in serie ed integrati alla circuiteria idraulica dell'apparecchiatura per dialisi. Il primo livello di filtrazione agisce su tutto il flusso del dialisato prodotto dal monitor che, dopo avere attraversato la membrana, risulta sterile e privo di endotossine, con qualità microbiologiche simili alle soluzioni infusionali in accordo alle normative emesse dalla Farmacopea Ufficiale. (Fig. 2). Il secondo livello di filtrazione, che ultrafiltra nuovamente il solo dialisato destinato all'infusione, è stato inserito per garantire i margini di sicurezza di sterilità e di apirogenicità del liquido di sostituzione. Il sistema a doppia filtrazione detto di sicurezza e di ridondanza, garantisce l'elevata purezza del

liquido infusionale On-Line anche in occasione di primo errore (rottura della membrana di uno dei due filtri) in accordo alla normativa IEC 601-2-16.

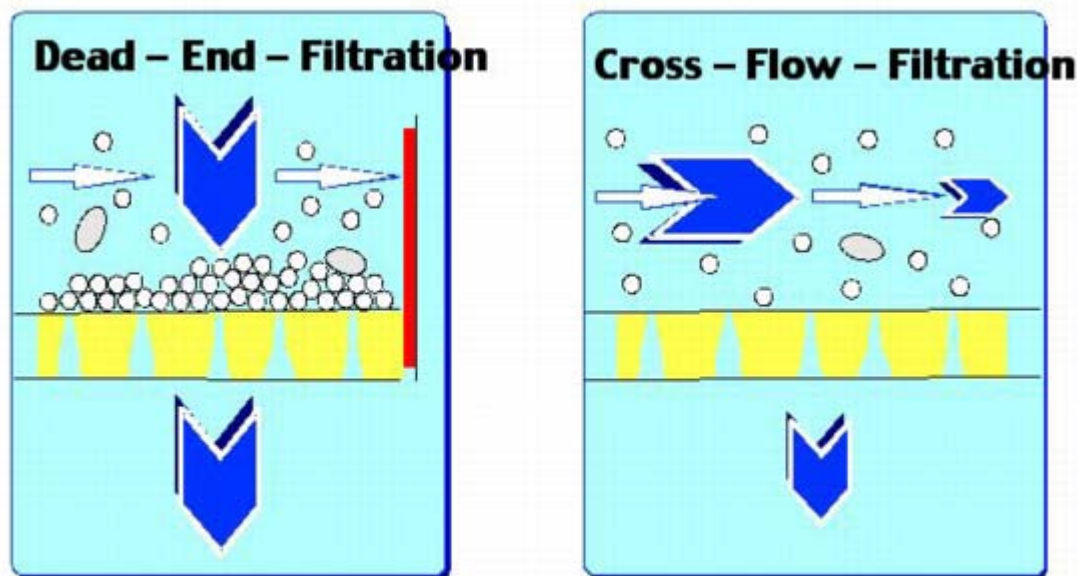


FIG.3: Il sistema di filtrazione CrossFlow-Filtration non permette accumuli di sostanze contaminanti sulla membrana

Risulta importante, sempre per garantire ampi margini di sicurezza in merito alla purezza microbiologica dell'infusato, la struttura vera e propria dei filtri utilizzati per la filtrazione del bagno di dialisi i quali dovranno lavorare preferibilmente in Cross-Flow-Filtration, in modo che il flusso della soluzione eccedente a quella filtrata lavi via i possibili contaminanti che si potrebbero accumulare sulla superficie della membrana diminuendone le performances, com e accade per i filtri in Dead-End Filtration. (Fig 3) Ed ancora, oltre ad un'alta ritenzione endotossinica, la membrana deve garantire alti flussi di filtrato a basse pressioni e resistenza chimica alle disinfezioni e cicli di lavaggio. I filtri di preparazione dell'infusato On-Line hanno una scadenza indicata dal produttore intesa come numero massimo di trattamenti o tempo massimo di utilizzo, al termine della quale devono essere sostituiti. Il mancato rispetto della durata dei filtri, oltre a far decadere la garanzia dovuta alla certificazione CE del prodotto, può comportare una diminuzione del margine di sicurezza in merito all'effettiva sterilità ed apirogenicità della soluzione infusionale e per evitare ciò, il software dell'apparecchiatura per emodialisi dovrà avvisare l'operatore dell'avvenuta scadenza dei filtri ed impedire l'esecuzione di trattamenti dialitici se prima non vengono sostituiti. Per il fatto che i filtri utilizzati per l'ultrafiltrazione del dialisato non sono monouso ma vengono riutilizzati per il tempo indicato dal produttore, è importante che l'apparecchiatura effettui un controllo di integrità delle membrane prima di ogni trattamento, sempre in accordo con la normativa IEC 601-2-16. Il test in oggetto, integrato nel Test funzionale dell'apparecchiatura, controlla sia l'integrità dei capillari che la tenuta della raccorderia tra filtro e apparecchiatura facendo entrare aria filtrata da un filtro idrofobico all'interno del sistema filtrante fino al suo completo svuotamento. Una volta che entrambi i compartimenti sono completamente pieni d'aria la pressione all'interno del filtro aumenta e la caduta di pressione per unità di tempo è quindi misura per l'integrità delle membrane e per la tenuta del collegamento tra filtro e apparecchiatura. Per continuare nella catena di igienicità a salvaguardia della purezza del liquido On-Line non meno importante è la connettologia tra la linea di infusione e l'apparecchiatura. A questo scopo sono stati ideati dei raccordi speciali Safe-Lock (del tutto simili a quelli utilizzati nella dialisi peritoneale) di prelievo della soluzione di infusione che vengono disinfettati e lavati ad ogni ciclo di disinfezione e lavaggio del monitor per dialisi in modo da escludere contaminazioni dell'infusato a causa di una non propria pulizia del raccordo stesso. Anche il raccordo Safe-Lock sulla linea di infusione, sigillato da una membrana fino al suo inserimento nel raccordo di prelievo, ha delle caratteristiche tali da non permettere la sua contaminazione da parte dell'operatore.

Sistema On-Line a doppia filtrazione Fresenius MC

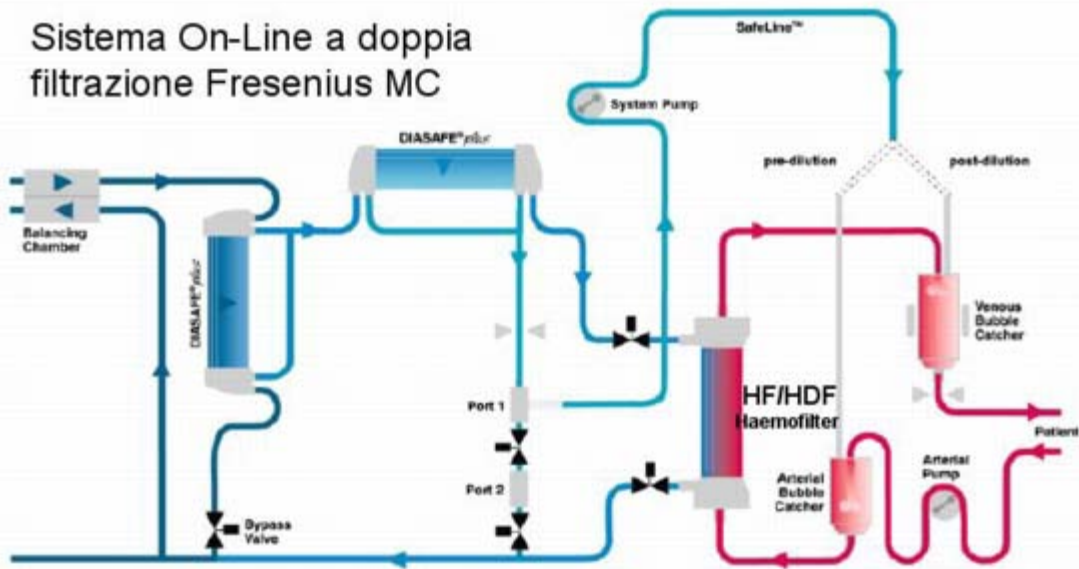


FIG.4

Come è ormai noto i trattamenti in HDF On-Line prevedono rilevanti infusioni di liquido di sostituzione contro una immediata ed equivalente rimozione di volume di acqua plasmatica del paziente; quindi risulta importante il perfetto equilibrio tra i due flussi. I sistemi in uso, intrinseci ai circuiti idraulici delle apparecchiature, che assolvono a questa funzione, possono essere di tipo volumetrico o flussimetrico. (FIG 4) Ciò significa che ad una certa quantità di dialisato prodotto ed inviato al filtro sangue, deve obbligatoriamente corrispondere una uguale quantità di liquido di ritorno dal dializzatore. Siccome nelle metodiche On-Line una parte di dialisato fresco viene sequestrata ed infusa dalla pompa di infusione nel circuito ematico, il flusso di ritorno dal dializzatore sarà sicuramente inferiore, di conseguenza il sistema isovolumetrico dell'apparecchiatura provvederà a creare una pressione TMP tale da ultrafiltrare dal torrente ematico del paziente il volume di liquido mancante per raggiungere la stessa quota di dialisato prodotto. Così facendo si avrà il perfetto equilibrio, escluso il calo peso paziente, tra volume infuso e volume ultrafiltrato. Alla luce di questo risulta facilmente intuibile che se viene selezionato un flusso di infusione importante (150-250 ml/min) il dialisato che arriva al filtro sangue risulta diminuito della quota infusa penalizzando sensibilmente l'efficacia depurativa diffusiva del trattamento. Per evitare ciò il software dell'apparecchiatura dovrà provvedere, in modo del tutto automatico, a far preparare al monitor per dialisi un flusso di liquido di dialisi tale da garantire comunque un minimo 500ml/min di dialisato al filtro sangue indipendentemente dal flusso di infusione impostato.

CONCLUSIONI

Le metodiche On-LINE costituiscono ormai una forma emergente di terapia dialitica sostitutiva come è ampiamente dimostrato dal loro uso sempre maggiore e dall'interesse per la metodica da parte delle Aziende produttrici di apparecchiature per dialisi. Il tutto basato su test clinici e lavori scientifici che attestano la maggiore qualità della tecnica On-Line i cui trattamenti eseguiti nella sola Europa superano ampiamente il milione. Vi sono inoltre altri aspetti non trascurabili che qualificano ancor di più i trattamenti On-Line, come per esempio l'inquinamento ambientale, che sta assumendo rilevanza ormai mondiale. Escludendo l'utilizzo di sacche di infusione e di lavaggio viene a diminuire la quantità di rifiuti da smaltire unitamente ad un ridotto volume di magazzino per lo stoccaggio ed un innegabile riduzione di lavoro da parte del personale infermieristico. Le metodiche On-Line, infine, sono in linea con la normativa vigente (Direttiva Comunitaria 93 / 42 / ECC che fa rientrare la soluzione di infusione On-Line nella definizione di "Medical Device". Il marchio CE è garanzia di sicurezza a patto che l'utilizzatore si attenga costantemente e scrupolosamente alle linee guida fornite dal costruttore in merito al prodotto e quindi, a tutela di questo, è importante che gli operatori sanitari verifichino che tali indicazioni siano effettivamente rispettate nella pratica clinica routinaria. Questo aspetto avrà una ricaduta positiva su tutte le tecniche dialitiche in uso nel

centro dal momento in cui, nell'eseguire trattamenti On-Line, è fondamentale applicare costantemente elevati standard operativi. In definitiva, le tecniche On-Line porteranno lo staff medico ed infermieristico ad una continua e puntuale Verifica e Revisione della Qualità delle procedure operative del centro.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE:

- F. Maduell et al, Nephrol Dial Transplant (1999) 14: 1202-1207
- C. Weber et al, The International Journal of Artificial Organs /Vol.21 /n°6, 1998 /pp. 365-340
- F. Locatelli et al, Kidney International, Vol. 53 (1998), pp. 1052-1060
- Manuel T. Velasquez et al, American Journal of Kidney Diseases, Vol. 31, n° 4, 1998: pp. 618-623
- P. Ahrenholz et al, The International Journal of Artificial Organs 7 Vol. 20 / n°2, 1997 / pp. 81-90
- P. Ahrenholz et al, The International Journal of Artificial Organs 7 Vol. 21 / n°6, 1998 / pp. 321-327
- F. Locatelli et al, Kidney International, Vol. 50 (1996), pp. 1293-1302
- F. Pizzarelli et al, Nephrol Dial Transplant (1998) 13: 363-369