

MANAGEMENT VAN HEMODIAFILTRATIE ON-LINE

auteur: **Griet Van Leuven**

1. Inleiding

Hemodiafiltratie (HDF) werd voor het eerst beschreven in 1978 door Heinrich Leber als een combinatie van twee bestaande technieken, namelijk hemodialyse en hemofiltratie. Deze 'beloftevolle' techniek kende niet meteen de grote doorbraak. Technische onvolkomenheden, maar vooral de hoge kostprijs van de steriele substitutievloeistof vormen een belemmering voor een grootschalige toepassing. Met de ontwikkeling van HDF on-line rond 1984 valt deze belemmering weg en zien we dat de dialysetechniek steeds meer wordt gebruikt.

In het dialysecentrum van het O.L.V. Ziekenhuis in Aalst zijn we in 1993 gestart met HDF on-line bij een aantal patiënten. Sindsdien is dit aantal toegenomen. Vanaf 1995 worden al onze chronische dialysepatiënten met twee-naald-dialyse (80 à 90%) behandeld met HDF on-line.

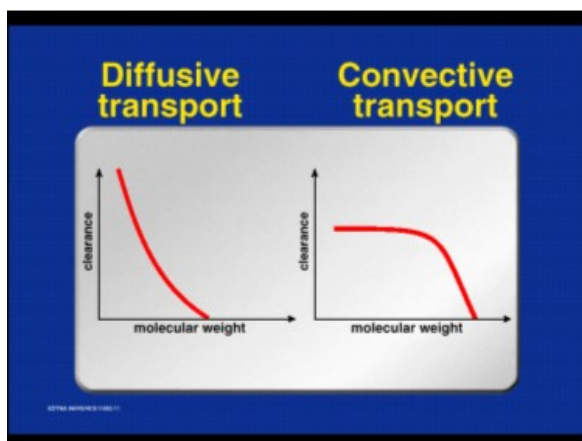
2. Principe van HDF

Bij HDF berust het verwijderen van afvalstoffen op diffusie en convectie. Diffusie is het basisprincipe bij hemodialyse: hier is vooral het concentratieverschil in opgeloste stoffen langs beide zijden van het membraan bepalend voor het transport van deze stoffen door het membraan.

Diffusie is vooral efficiënt om stoffen met een klein moleculair gewicht te klaren. (fig.1)

Daarnaast wordt een hoog convectief transport gecreëerd door het ultrafiltreren van grote hoeveelheden vocht, veel meer dan nodig om het optimale gewicht van de patiënt te bereiken.

Wat teveel onttrokken wordt, wordt gecompenseerd door het toedienen van een substitutievloeistof. Hoe groter het ultrafiltratievolume, hoe efficiënter de klaring. Convectie is het basisprincipe van hemofiltratie en is belangrijk om stoffen met een hoger moleculair gewicht te verwijderen die via diffusie moeilijk verwijderd kunnen worden. (fig.1)

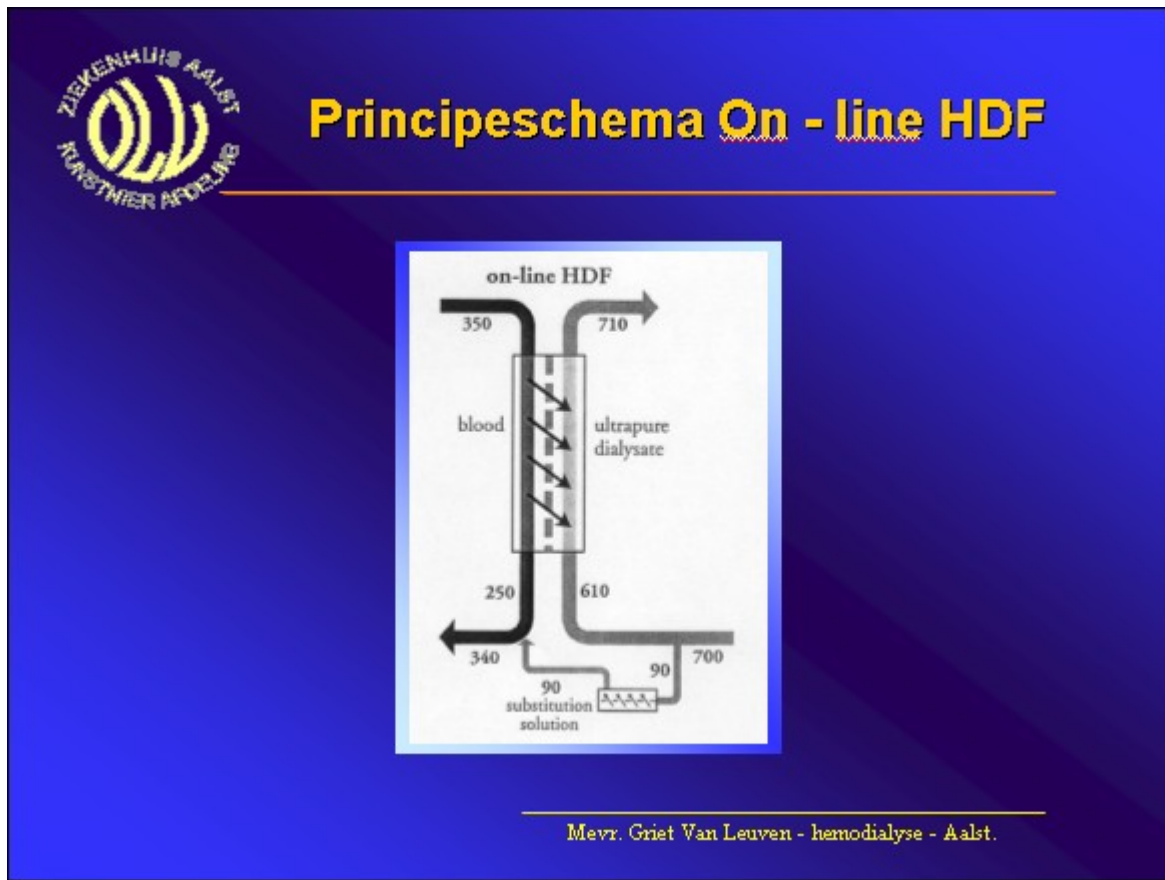


Figuur 1

Bij HDF on-line wordt de substitutievloeistof continu bereid vanuit een deel van het dialysaat en is er geen beperking van de te gebruiken hoeveelheid. (fig.2)

Door een maximale toepassing van deze twee dialyseprincipes kan HDF on-line de best mogelijke klaring geven van een groot aantal opgeloste stoffen. Deze mogelijkheden

optimaal benutten kunnen we door de behandelingsparameters maximaal in te stellen en individueel op te volgen.



Figuur 2

3. Techniek HDF on-line

3.1 Membraan

HDF vereist een hoogpermeabel membraan voor vocht en opgeloste stoffen. De meeste hogefluxmembranen zijn geschikt vermits zij een hoge UF-coëfficiënt hebben (20-50 ml/h/mmHg/m²) en een hoge sievingcoëfficiënt.

3.2 Aanmaak substitutievloeistof on-line (fig.3)

In de klassieke HDF wordt de substitutievloeistof geleverd als een steriele oplossing, apart verpakt in zakken van een viertal liter. Dit heeft als nadelen o.a. een hogere kostprijs van de vloeistof zelf en een hogere werkbelasting voor het dialysepersoneel. Bij HDF on-line wordt de substitutievloeistof continu aangemaakt vanuit een deel van het dialysaat. Dialysaat heeft de juiste elektrolytensamenstelling en is zelfs individueel aangepast aan de noden van de patiënt, is continu in een onbeperkt volume te bereiden en kan door koude sterilisatie of ultrafiltratie tot een steriele vloeistof bereid worden. Om een substitutievloeistof te verkrijgen vergelijkbaar van kwaliteit met de steriele vloeistof in de klassieke HDF, moet er rekening gehouden worden met een aantal belangrijke factoren: waterkwaliteit, steriliteit van de dialyseconcentraten, een goed te steriliseren dialysaatcircuit en het gebruik van ultrafilters op de meest cruciale plaatsen in het circuit.

- Water bestemd voor aanmaak van dialysaat moet voldoen aan de Europese farmacopeenormen op het gebied van bacteriologische en chemische kwaliteit

(<100CFU/ml en <0.25 endotoxine IU/ml). Meestal gebruikt men Reverse Osmose-water als basis voor de bereiding van dialysaat. Dit geeft goede resultaten op voorwaarde dat de RO-installatie goed onderhouden wordt. Zowel voor highflux-dialyse als voor HDF on-line is een strikte controle van de waterkwaliteit van primair belang.

- Wat betreft de steriliteit van de concentraten is enkel het B-concentraat gevoelig voor contaminatie. Voor HDF on-line wordt het gebruik van steriel bicarbonaatpoeder aangeraden.
- Zowel highfluxdialyse als de bereiding van substitutievloeistof on-line vragen een ultrapuur dialysaat. Dit wordt verkregen door het tussenvoegen van een ultrafilter of endotoxinefilter op het dialysaatcircuit na het toevoegen van het concentraat. De normen voor ultrapuur dialysaat: <1CFU/ml en <0.03endot UI/ml. Voor de bereiding van substitutievloeistof wordt dit ultrapuur dialysaat nog eens door een ultrafilter geleid.
- Ultrafilters

In de bereiding van dialysaat tot een steriele infusievloeistof vormen de ultrafilters de belangrijkste schakel. Ultrafilters zijn polysulfone of polyamide filters die bacteriën en endotoxines uit het dialysaat weerhouden. Bovendien hebben zij ook een hoog absorberend vermogen voor endotoxines. Zij zijn de garantie voor een steriele substitutievloeistof. Vandaar dat de firma's bepaalde veiligheidsmarges voorzien. Voor de start van een HDF on-line behandeling wordt de integriteit van deze filters automatisch getest. Wordt deze test niet doorlopen of is er een negatief resultaat, dan is het onmogelijk HDF on-line te doen.

Ook de gebruiksduur van een ultrafilter is gelimiteerd. Om verzadiging van de filter te voorkomen wordt een beperkt aantal behandelingen of een beperkte periode opgelegd. Ultrafilters moeten tevens bestand zijn tegen hoge drukken en tegen hitte- en chemische desinfectie.

ZIEKENHUIS AALST
RUSTNIEER AFDELING

Ultrafilters

- * Polysulfone of polyamide.
- * Retentie voor bacteriën en endotoxines.
- * Hoog absorberend vermogen voor endotoxines.
- * Bestand tegen hitte en chemische desinfectie.
- * Bestand tegen hoge drukken.
- * Levensduur is beperkt ⌚ integriteitstest.

Ultrapuur dialysaat $\xrightarrow{\text{ultrafilter}}$ substitutieoplossing

Mevr. Griet Van Leuven - hemodialyse - Aalst.

Figuur 3

3.4 Monitor met volumecontrole

HDF on-line vereist een dialysemonitor uitgerust met volumecontrole. Een zelf te bepalen hoeveelheid substitutievloeistof wordt via een substitutiepomp aan het dialysaatcircuit onttrokken en in de bloedbaan gebracht. Door middel van een volumekamer wordt precies dezelfde hoeveelheid vocht simultaan geultrafiltreerd zodat de nettobalans nul blijft tijdens de hele behandeling. De ultrafiltratie nodig om de patiënt op zijn droog gewicht te brengen is onafhankelijk berekend van het substitutiecircuit.

3.5 Disposables

Afhankelijk van het gebruikte toestel zijn ook bepaalde disposables of extra lijntjes nodig.

4. Wettelijke bepalingen voor HDF on-line

Sinds 14 juni 1998 is er een wet van kracht die het gebruik van 'medical devices' of medische hulpmiddelen vastlegt. Dialysemonitoren vallen onder de noemer 'medical devices'.

De 'medical devices' worden onderverdeeld in vier klassen elk met eigen conformiteitcontroles. Na goedkeuring krijgt een CE-label verkregen en is het toestel toegelaten op de Europese markt. Deze wet houdt verplichtingen voor zowel de fabrikant als de gebruiker. De fabrikant stelt zich verantwoordelijk voor dat product mits het gebruikt wordt zoals strikt omschreven in de gebruiksinstructies die het product moeten vergezellen. De gebruiker dient de richtlijnen en de specificaties op te volgen zoals beschreven in de bijlage, zoniet is de fabrikant niet verantwoordelijk. Bij HDF on-line zijn de toestellen en de disposables onder te brengen onder 'medical devices', de concentraten zijn steriel bij aflevering. Tot hier kan de fabrikant zich garant stellen. Maar de bereiding van substitutievloeistof gebeurt door de verbruiker, vandaar dat de fabrikant strikte gebruiksvoorwaarden vastlegt. Er is duidelijk omschreven welke waterkwaliteit, welke ultrafilters waarin het circuit moeten geplaatst worden, hoeveel sessies of hoelang een ultrafilter mag gebruikt worden, enz...

Momenteel zijn twee dialysemonitoren op de markt goedgekeurd voor de toepassing van HDF on-line: Fresenius 2008/4008 onlineplus en Gambro AK100/200 Ultra System.

5. Instellen van de behandelparameters

HDF on-line geeft ons de mogelijkheid om maximale klaringen te bekomen voor een heel spectrum van opgeloste stoffen. Dit kunnen we bereiken door de behandelingsparameters optimaal in te stellen. Belangrijke behandelingsparameters zijn: de bloedflow, de ultrafiltratiesnelheid en de substitutiesnelheid, de dialysaatflow, de plaats van infusie van het substitutievocht en de dialysetijd. (fig.2)

5.1 Bloedflow (QB)

Zoals voor elke dialysetechniek is een hoge bloedflow naar de kunstnier essentieel voor de efficiëntie van de behandeling. De bloedflow en de bloedsamenstelling zijn bepalend voor de ultrafiltratiesnelheid. Als vuistregel stelt men dat 1/3 van de effectieve Qb kan ge-ultrafiltreerd worden. Het verschil in hemoconcentratie in het begin en op het einde van de behandeling kan een aanpassing van de ultrafiltratiesnelheid vragen (afhankelijk van het overgewicht van de patiënt).

5.2 Ultrafiltratiesnelheid en substitutiesnelheid.

Het convectief transport van opgeloste stoffen doorheen het membraan wordt bepaald door de ultrafiltratiesnelheid. Bijgevolg streven we naar een zo hoog mogelijke ultrafiltratie, rekening houdend met het verkregen bloeddebiet. Wat teveel ge-ultrafiltreerd wordt, moet ook gesubstitueerd worden.

De UF-snelheid min het te verliezen gewicht van de patiënt geeft ons de substitutiesnelheid.

De substitutiesnelheid vermenigvuldigd met de dialysetijd geeft ons het substitutievolume.

Het substitutievolume plus de ultrafiltratie voor het gewichtsverlies van de patiënt geeft ons het totale ultrafiltratievolume.

Om de ultrafiltratiesnelheid te controleren kan men werken met een vast substitutievolume of een bepaalde substitutiesnelheid. Het toestel creëert de nodige TMP om de gevraagde hoeveelheid vocht te ultrafiltreren. Is de ultrafiltratiesnelheid te hoog, m.a.w. is de gevraagde substitutiesnelheid te hoog, dan zal de TMP in alarm gaan. Dan moet de substitutiesnelheid en dus automatisch de ultrafiltratiesnelheid worden aangepast.

Anderzijds kan men ook werken met een vaste TMP-waarde en variabele substitutiesnelheid.

5.3 Infusieplaats van de substitutievloeistof in het extracorporele bloedcircuit.

De plaats van infusie van de substitutievloeistof is eveneens van belang voor de efficiëntie van de techniek.

Er zijn twee technieken: substitutie in de bloedbaan voor de kunstnier (op de arteriële kamer) of predilutie en substitutie in de bloedbaan na de kunstnier (op de veneuze kamer) of postdilutie.

In de praktijk opteert men voor deze laatste techniek om verschillende redenen. Bij predilutie wordt het bloed gedilueerd voor het de kunstnier bereikt. Daardoor daalt de concentratie van de opgeloste stoffen in het bloed, wat een nadelig effect heeft op de diffusiesnelheid ter hoogte van het membraan. De substitutiesnelheid moet bijna het dubbele zijn t.o.v. postdilutie om evenveel efficiëntie te bekomen. Een hoger substitutievolume impliceert minder dialysaat naar de kunstnier, wat weer een daling van de diffusie geeft. Dus is hier een hogere dialysaatflow vereist. Anderzijds geeft postdilutie een hogere hemoconcentratie na de filter, en dus meer kans op stolling.

5.4 Dialysaatdebiet.

Net als bij de klassieke dialyse geldt ook hier de vuistregel: $Q_d = 2 \times Q_b$.

Vermits de dialysaatflow een belangrijke factor is voor het diffusief transport zal men bij HDF on-line een hogere dialysaatflow instellen: 600 à 700 ml/min, bij predilutie 800ml/min.

5.5 Dialysedosis.

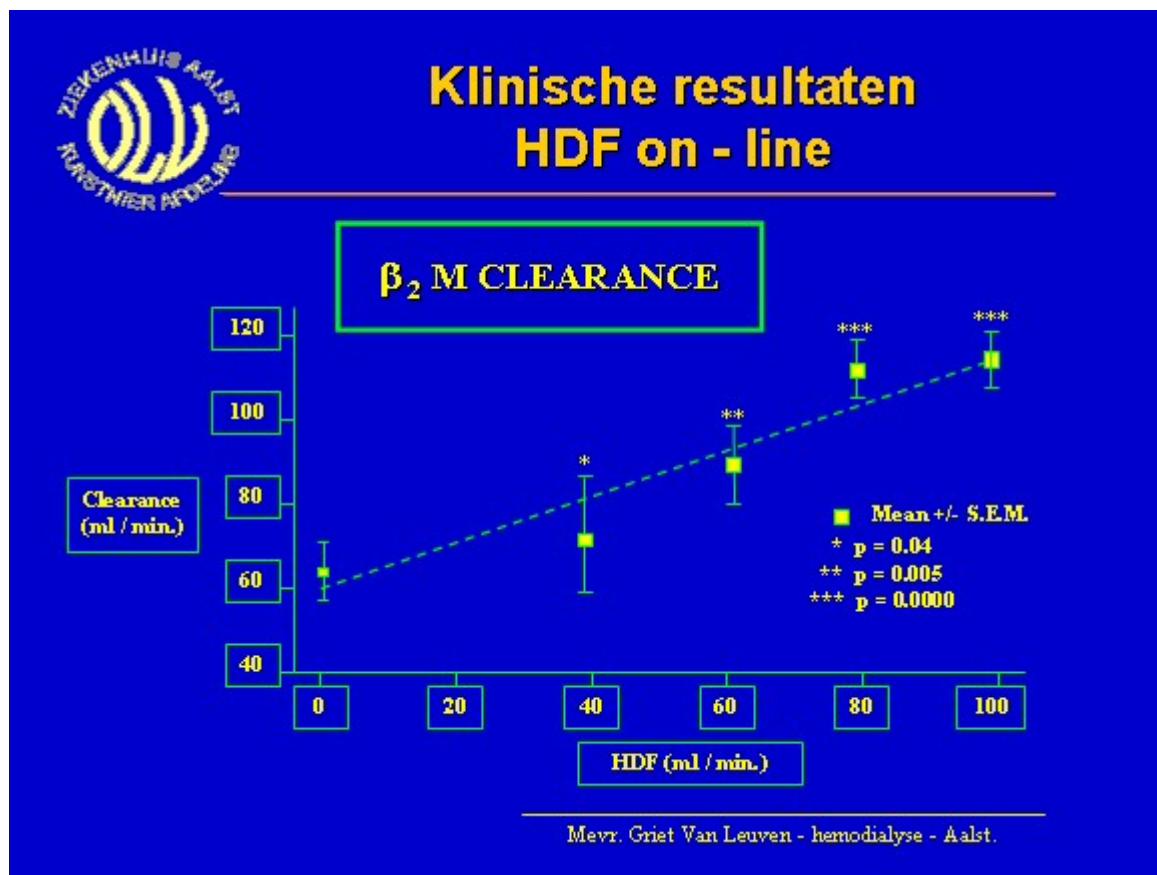
Met HDF on-line vinden we eenzelfde of een iets hogere KT/V dan met de klassieke dialyse met een highfluxmembraan. KT/V verwijst echter naar de klaring van de kleine moleculen.

Als we een zo goed mogelijke klaring willen van de grotere opgeloste stoffen is het best de dialysetijd niet drastisch in te korten. Berekening van de B2 microglobulineratio geeft ons een idee van deze klaringen.

6. Klinische resultaten

Rond HDF en HDF on-line zijn reeds tal van studies verricht, meestal in het kader van de efficiëntie van deze techniek. Ook in Aalst (OLV) hebben we daarrond onderzoek gedaan. Met de publicatie 'Remarkable removal of B2 microglobulin by on-line hemodiafiltration' bewezen we dat HDF on-line een zeer goede klaring geeft van B2 microglobulines en zagen we ook een verband tussen de klaring en het volume substitutievocht. De beste klaringen krijgen we vanaf 60ml/min substitutiesnelheid en hoger(fig.4). Voor de kleinere moleculen zoals ureum, creatinine en fosfor lagen de klaringen iets hoger met HDF on-line dan met de klassieke highfluxdialyse (fig.5).

Voor de resultaten op lange termijn keken we naar het voorkomen van B2 amyloidose bij zestien anurische patiënten meer dan tien jaar aan dialyse. Twaalf patiënten werden voor 40% van de dialysetijd behandeld met HDF on-line en vier patiënten kregen enkel HD. In de eerste groep ontwikkelde één patiënt B2 amyloidose, in de tweede groep vonden we drie patiënten met B2 amyloidose. Resultaat: lagere prevalentie van carpaltunnel en botamyloidose bij patiënten behandeld met HDF on-line.



Figuur 4



Klinische resultaten HDF on - line

Reduction Rates and Clearances in Small Molecules.

	Reduction rate, %		Clearance, ml / min.	
	HD	HDF 100	HD	HDF 100
BUN	71	79	229.7	244.5
Creatinine	61.12	68.12	202.6	229.2*
P	53.75	58.96	219.1	246.7**

* p = 0.032; **p = 0.007

Mevr. Griet Van Leuven - hemodialyse - Aalst.

Figuur 5

Men is het erover eens dat HDF en HDF on-line ook een betere hemodynamische tolerantie en een betere cardiovasculaire stabiliteit geeft aan de patiënt. Dit is moeilijker objectief te bewijzen, zeker met de toenemende co-morbiditeit bij onze oudere dialysepopulatie. De groep van dr. Canaud in Montpellier, pioniers in het onderzoek naar HDF on-line, maakte een overzicht van vijftien jaar HDF on-line behandeling en keek naar de tolerantie bij de patiënt. Tegelijkertijd werd ook de microbiologische kwaliteit van de substitutievloeistof in de studie opgenomen.

Deze studie 'On-line HDF: safety and efficacy in long-term clinical practice' gaf volgend resultaat: goede vasculaire stabiliteit, goede RR-controle (slechts 20% van de patiënten nemen antihypertensiva), een veilige en efficiënte behandeling. Van de 21 patiënten die HDF on-line behandeling kregen ontwikkelde geen enkele B2 amyloidose.

7. Praktische richtlijnen

- Bij de start van HDF on-line: eerst QB optimaal instellen, liefst 300 à 350 ml/min, pas daarna de substitutie starten.
- De substitutiesnelheid maximaal instellen, bij voorkeur postdilutie (100ml/min postdilutie, 150-200 ml/min predilutie).
- TMP grenzen < 300mmhg of volgens protocol.
- Substitutiesnelheid bijsturen in de loop van de behandeling.
- Dialysaatflow aanpassen.
- Heparinisatie kan iets hoger liggen, controle kan nodig zijn.
- Speciale aandacht voor het reinigen en steriliseren van het dialysaatcircuit, het vervangen van de ultrafilters, opvolgen van de kwaliteitscontrole van het dialysaat en substitutievloeistof.

8. Besluit

HDF on-line is een veilige en optimale behandeling voor patiënten met chronische nierinsufficiëntie. Deze vaststelling wordt ondersteund door eigen ervaringen en tal van voorbeelden in de literatuur. Het optimaal instellen van de behandelingsparameters en een rigoureuze opvolging van de bacteriologische kwaliteitscontrole zijn cruciaal om de potentiële meerwaarde van deze techniek in de praktijk waar te maken.

9. Bronvermelding

1. Good Dialysis Practice 2 , Hemodialysis Fluids, A. Grassmann
2. On-line Hemodiafiltratie, I. Ledebo, Gambro
3. On-line haemodiafiltration: Remarkable removal of B2 microglobulins. Long-term clinical observations, Dr Lornoy et al , Aalst OLV, Nephrol.Dial.Transplant (2000) 15 (suppl 1): 49-54
4. Remarkable Removal of B2 Microglobulin by On-line Hemodiafiltration, Dr Lornoy et al, Aalst OLV, Am. Journal Nephrol. 1998; 18; 105-108
5. On-line haemodiafiltration: Safety and efficacy in long-term clinical practice, Dr Canaud et al, Montpellier, Nephrol.Dial.Transplant (2000) 15 (suppl 1): 60-67
6. Koninklijk besluit betreffende medische hulpmiddelen, Belgisch Staatsblad publicatie 14/04/1999