

# *Ουραιμικές τοξίνες και γενικές αρχές συνταγογράφησης της αιμοκάθαρσης*

Μυρτώ Α. Γιαννοπούλου MD, PhD  
Νεφρολόγος, Διευθύντρια

Νεφρολογικό Τμήμα, «Αντώνιος Μπίλλης»,  
Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός - Οφθαλμιατρείο Αθηνών - Πολυκλινική

Αναφορικά με τη χρησιμοποίηση των δεικτών επάρκειας (URR, spKt/V, eKt/V, εβδομαδιαίο stKt/V), μία πρόταση είναι λανθασμένη:

1. Ο δείκτης spKt/V έχει απόλυτη χρησιμότητα για τη συνταγογράφηση επαρκούς δόσης αιμοκάθαρσης.
2. Οποιοσδήποτε δείκτης απομάκρυνσης ουρίας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση ρουτίνας των ασθενών σε βάθος χρόνου.
3. Για τρισεβδομαδιαίο πρόγραμμα αιμοκάθαρσης, χαμηλές τιμές ουρίας πριν την αιμοκάθαρση μετριάζουν τη σημασία παρεχόμενης δόσης  $spKt/V < 1,1$
4. Ο δείκτης spKt/V υπερεκτιμά την παρεχόμενη δόση κάθαρσης.

Ποια από τα παρακάτω ΔΕΝ είναι σωστά:

1. Η συγκέντρωση των ουραιμικών τοξινών συσχετίζεται με παράγοντες που αφορούν την αιμοκάθαρση και τις ιδιότητες της ουσίας αλλά όχι με παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή
2. Ο προτεινόμενος στόχος για το συνταγογραφούμενο Kt/V είναι 1.4 και όχι το 1.2
3. Η ουρία είναι από τις βασικότερες ουραιμικές τοξίνες και το σύνδρομο οφείλεται στην τοξικότητά της
4. Η μεγαλύτερη δόση αιμοκάθαρσης δεν έχει κανένα κίνδυνο για τους ασθενείς

- A. Το 1 και το 2
- B. Το 3 και το 4
- Γ. Το 2 και το 3
- Δ. Το 1, 3 και 4

Σε μία μονάδα νεφρού αποφασίστηκε από τον υπεύθυνο Νεφρολόγο αλλαγή σε φίλτρα με ΚοΑ 1200 ml/min και επιφάνεια 2m<sup>2</sup> αυξάνοντας το αποδιδόμενο Kt/V από 1.25 σε 1.65. Ποια από τα παρακάτω είναι σωστά;

A. Το URR των ασθενών θα αυξηθεί σημαντικά

B. Παρά τη χρησιμοποίηση μεγαλύτερων φίλτρων, τα επίπεδα της b2 μικροσφαιρίνης δε θα μειωθούν σημαντικά

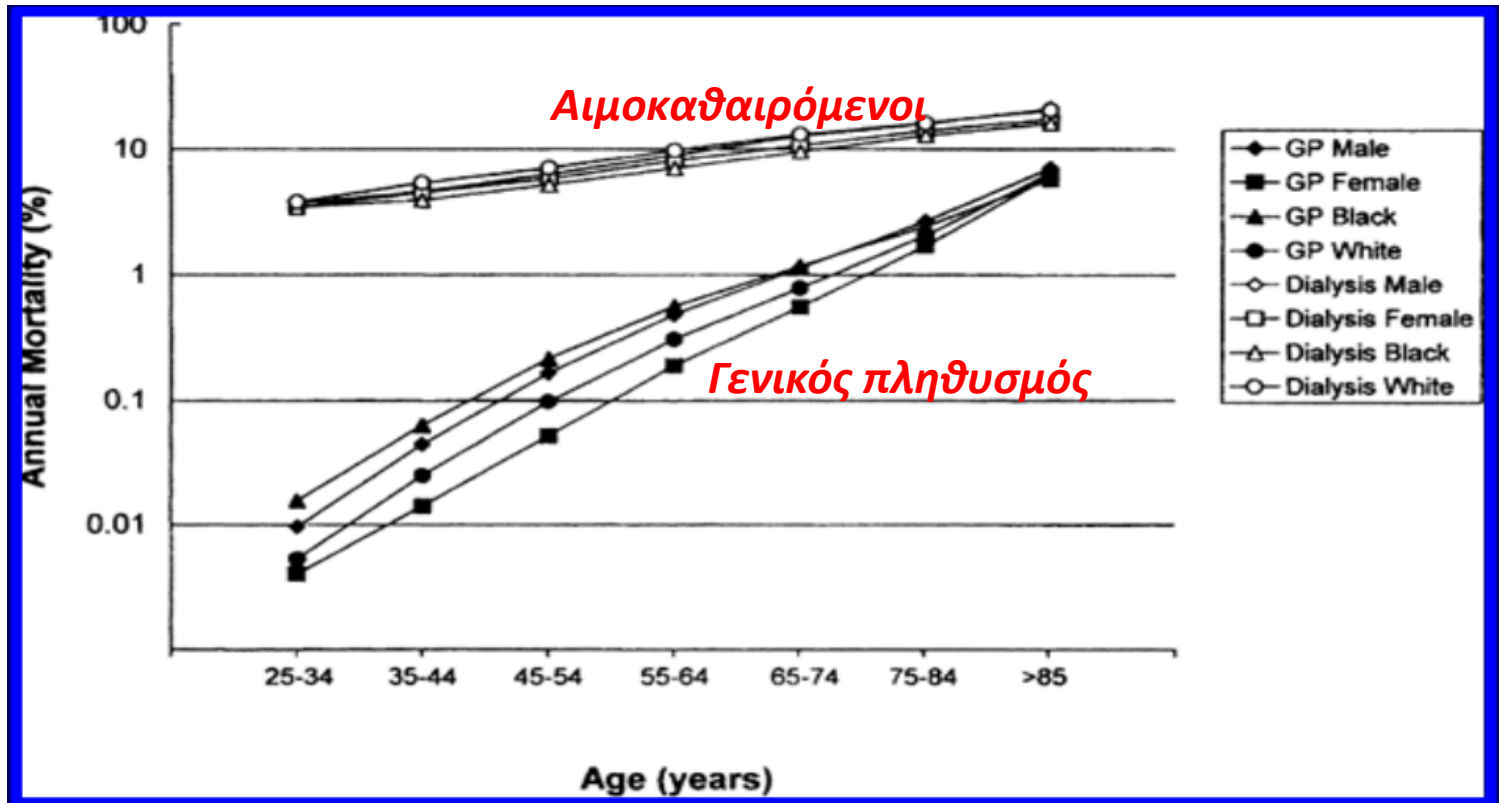
Γ. Το A και το B

Δ. Τα νέα φίλτρα δε βελτίωσαν ούτε το URR ούτε την κάθαρση της b2 μικροσφαιρίνης

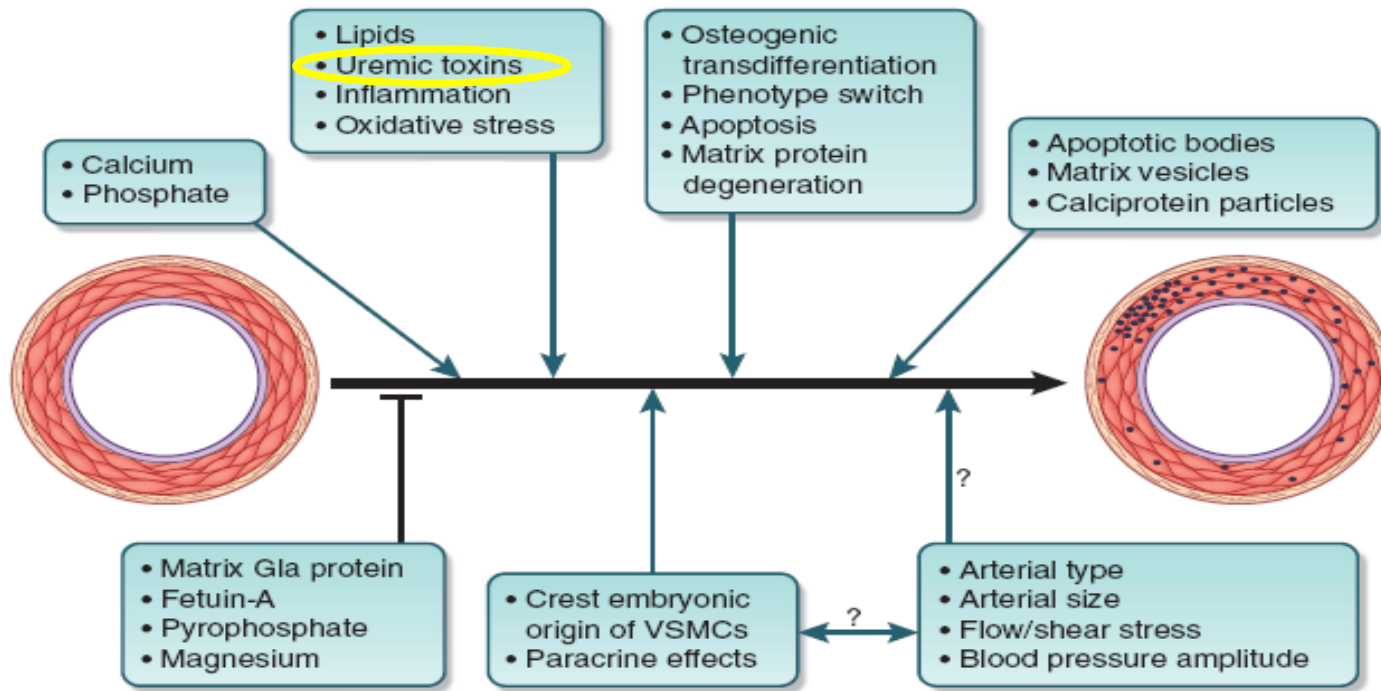
4. Ποιο από τα παρακάτω είναι λάθος για τη ροή του διαλύματος αιμοκάθαρσης;

- A. Για μια συγκεκριμένη ροή αίματος, η αύξηση της ροής του διαλύματος θα αυξήσει την κάθαρση
- B. Μειώνοντας τη ροή του διαλύματος, θα επιτραπεί παρατεταμένη έκθεση του αίματος στο διάλυμα και επομένως καλύτερη κάθαρση
- Γ. Αυξάνοντας τη ροή του διαλύματος πάνω από 800ml/min δεν θα υπάρξει σημαντική περαιτέρω αύξηση της κάθαρσης
- Δ. Η ροή του διαλύματος πρέπει να είναι κατά γενικό κανόνα 1.5 με 2.0 φορές η ροή του αίματος

# Ετήσια καρδιαγγειακή θνησιμότητα



# Παθογένεια αγγειακών επασβεστώσεων στη ΧΝΝ



## Κλινικές εκδηλώσεις στη ΧΝΝ

### 1. Καρδιαγγειακό σύστημα

- Αθηρωμάτωση
- Μυοκαρδιοπάθεια
- Περικαρδίτιδα
- Υπέρταση

### 2. Νευρικό σύστημα

- Διαταραχές συγκέντρωσης
- Διαταραχές ύπνου
- Άνοια
- Κατάθλιψη
- Αδυναμία
- Σύνδρομο ανήσυχων ποδών
- Υποθερμία
- Μειωμένη οσφρητική ικανότητα
- Μειωμένη γευστική ικανότητα

### 3. Ανοσολογικό σύστημα

- Αυξημένο οξειδωτικό stress
- Φλεγμονή
- Διαταραχή ανοσολογικής απάντησης

### 4. Μυοσκελετικό σύστημα

- Αμυλοείδωση
- Υποθρεψία
- Αδυναμική νόσος
- Οστεοπόρωση
- Ινώδης οστεΐτιδα
- Διαταραχές στο μεταβολισμό της vit D3

### 5. Ενδοκρινικό σύστημα

- Αντίσταση στην ινσουλίνη
- Μειωμένη libido
- Υπογοναδισμός
- Καθυστέρηση στην ανάπτυξη

### 6. Δέρμα

- Κνησμός/ δρυφάδες
- Μελάγχρωση



# Ουραιμικές τοξίνες

**ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ Η ΟΥΡΙΑ Η ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΕΡΗ ΤΟΞΙΝΗ!!!**

<500 Da

Μικρού ΜΒ συνήθως

500-12000 Da

## Μικρές υδατοδιαλυτές

benzylalcohol  
Asymmetric dimethylarginine  
Symmetric dimethylarginine  
β- Guanidinopropionic acid  
β- Lipotropin  
Creatinine  
**Urea**  
Uric acid  
Xanthine  
Hypoxanthine  
Oxalate  
Methylguanidine  
Peoudouridine  
Orotidine  
Guanidosuccinic acid  
Myoinisitol  
Malondialdehyde  
Guanidinoacetic acid  
Guanidine  
Cytidine

## Με πρωτεϊνική σύνδεση

3-deoxyglucosone  
CMPF  
Fructolysine  
Glyoxal  
Hippuric acid  
Homocysteine  
Hydroquinone  
Indole-3-acetic acid  
Indoxyl sulfate  
Kinurenic acid  
Methylglyoxal  
N-Carboxymethyllysine  
**P-cresol/** cresyl sulfate  
Pentosidine  
Phenol  
P-OH hippuric acid  
Quinolinic acid  
Spermidine  
Spermine

## Μεσαίου μοριακού βάρους

Adrenomedullin  
Atrial natriuretic peptide  
**β2-microglobulin**  
β-Endorphin  
Cholecystokinin  
Clara cell protein  
Complement factor D  
Cystatin C  
Degranulation inhibiting protein 1  
Delta-sleep-inducing peptide  
Endothelin  
Hyaluronic acid  
Interleukin 1β  
Interleukin 6  
Kappa-Ig light chain  
Lambda Ig light chain  
Leptin  
Methionine encephalin  
Neuropeptide Y  
Parathyroid hormone

# Παράγοντες που επηρεάζουν την κάθαρση ουσιών (όλοι σημαντικοί!!)

Semin. Dial. (2001) 14(4): 246-251

## Εξαρτώμενοι από την τοξίνη

- Μέγεθος
- Ηλεκτροστατικό φορτίο
- Στεροχημική διαμόρφωση
- Πρωτεϊνική σύνδεση
- Λιπο/Υδατο διαλυτότητα
- Διαμερισματική κατανομή
- Διακύμανση επιπέδων
- Επαγωγή σύνθεσης αναστολέων

## Εξαρτώμενοι από τη μέθοδο

### Μικρό MB

Διάλυμα

$Q_b$

$Q_d$

Επιφάνεια

Χρόνος

Διαβατότητα (Flux)

### Μεγάλο MB

Διαβατότητα (Flux)

Χρόνος

Επιφάνεια

$Q_b$

$Q_d$

Διάλυμα

## Εξαρτώμενοι από τον ασθενή

- Υπολειπόμενη νεφρική λειτουργία
- Όγκος κατανομής και σωματικό βάρος, φύλο
- Αιματοκρίτης - Γλοιότητα αίματος
- Απορρόφηση από το γαστρεντερικό

?



?

?

## ***Συνταγογράφηση αιμοκάθαρσης***

?

?



?

?



Πώς θα αποδείξουμε ότι η δόση της χορηγούμενης αιμοκάθαρσης είναι επαρκής;

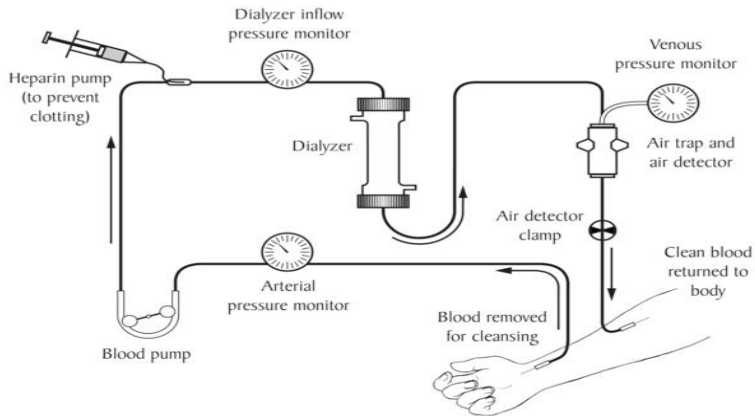
*Ο δείκτης  $srKt/V$  έχει απόλυτη χρησιμότητα  
για τη συνταγογράφηση επαρκούς δόσης*



# Ιδανικά...Επάρκεια αιμοκάθαρσης

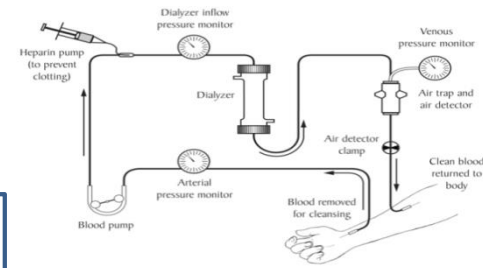
« Υπό ιδανικές συνθήκες, ο ασθενής που αιμοκαθαίρεται

επαρκώς έχει καλή θρέψη, με κανονική φυσική δραστηριότητα ευογκαιμικός και νορμοτασικός με καλή ποιότητα ζωής και προσδόκιμο επιβίωσης όχι χαμηλότερο από αυτό του γενικού πληθυσμού»



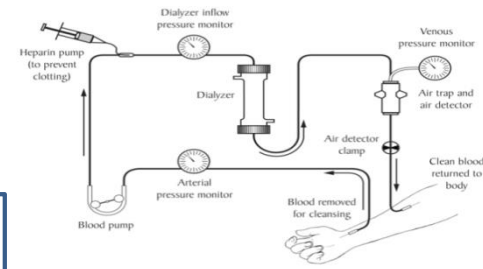
# Συνταγογράφηση ΑΚ

- **1. Μέθοδος (HD vs HDF vs HDx)**
- **2. Παράμετροι του Kt/V (επάρκεια- «δόση»)**
  - Επιλογή φίλτρου
  - Επιλογή χρόνου συνεδρίας
  - Ροή αίματος/ διαλύματος
  - Επιλογή μεθόδου υποκατάστασης υγρών στη HDF (pre vs post)
- **3. Παράμετροι ισοζυγίου υγρών**
  - Συνολική υπερδιήθηση και ρυθμός αυτής
  - Επιλογή διαλύματος (Na, K, Ca, HCO<sub>3</sub>, PH)
- **4. Ηπαρινισμός**
- **5. Θερμοκρασία**
- **5. Συχνότητα αιμοκαθάρσεων**
- **6. Φάρμακα συνεδρίας** Επο, ανάλογα της vit D, IV σίδηρος, L-carnitine



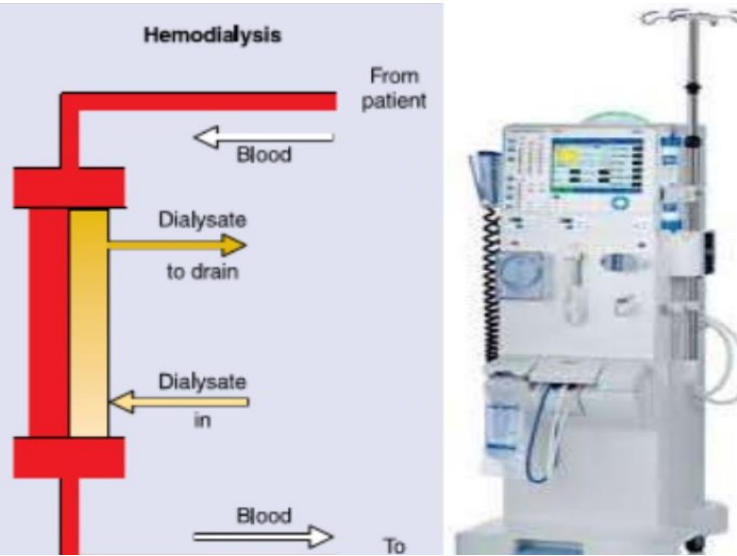
# Συνταγογράφηση ΑΚ

- **1. Μέθοδος (HD vs HDF vs HDx)**
- **2. Παράμετροι του Kt/V (επάρκεια- «δόση»)**
  - Επιλογή φίλτρου
  - Επιλογή χρόνου συνεδρίας
  - Ροή αίματος/ διαλύματος
  - Επιλογή μεθόδου υποκατάστασης υγρών στη HDF (pre vs post)
- **3. Παράμετροι ισοζυγίου υγρών**
  - Συνολική υπερδιήθηση και ρυθμός αυτής
  - Επιλογή διαλύματος (Na, K, Ca, HCO<sub>3</sub>, PH)
- **4. Ηπαρινισμός**
- **5. Θερμοκρασία**
- **5. Συχνότητα αιμοκαθάρσεων**
- **6. Φάρμακα συνεδρίας** Ερο, ανάλογα της vit D, IV σίδηρος, L-carnitine



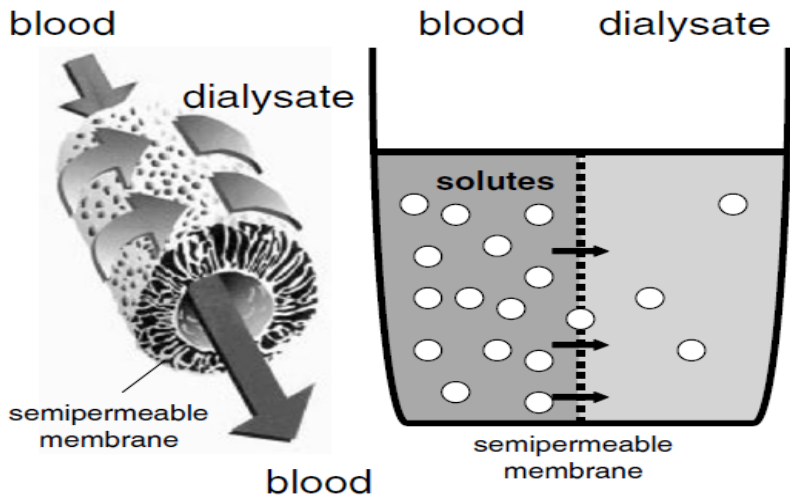


# Επιλογή μεθόδου



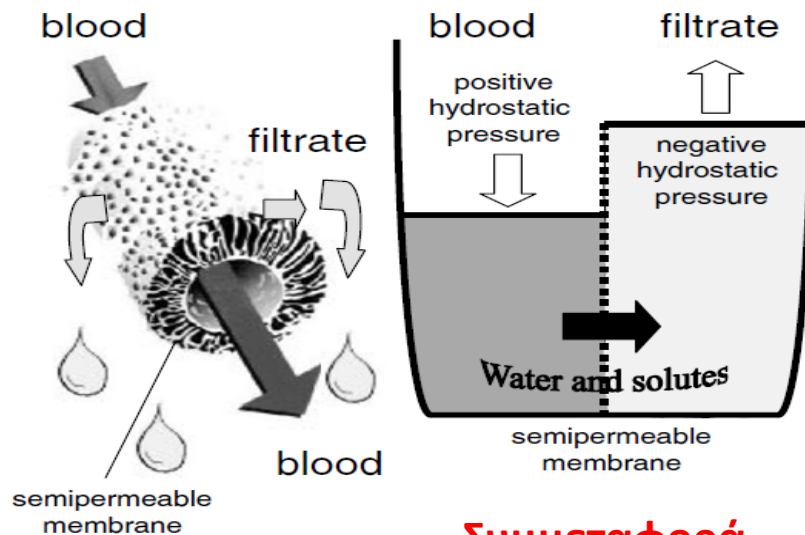
Αιμοκάθαρση low flux  
Αιμοκάθαρση high flux

## Αιμοκάθαρση



## Διάχυση

## Αιμοδιήθηση

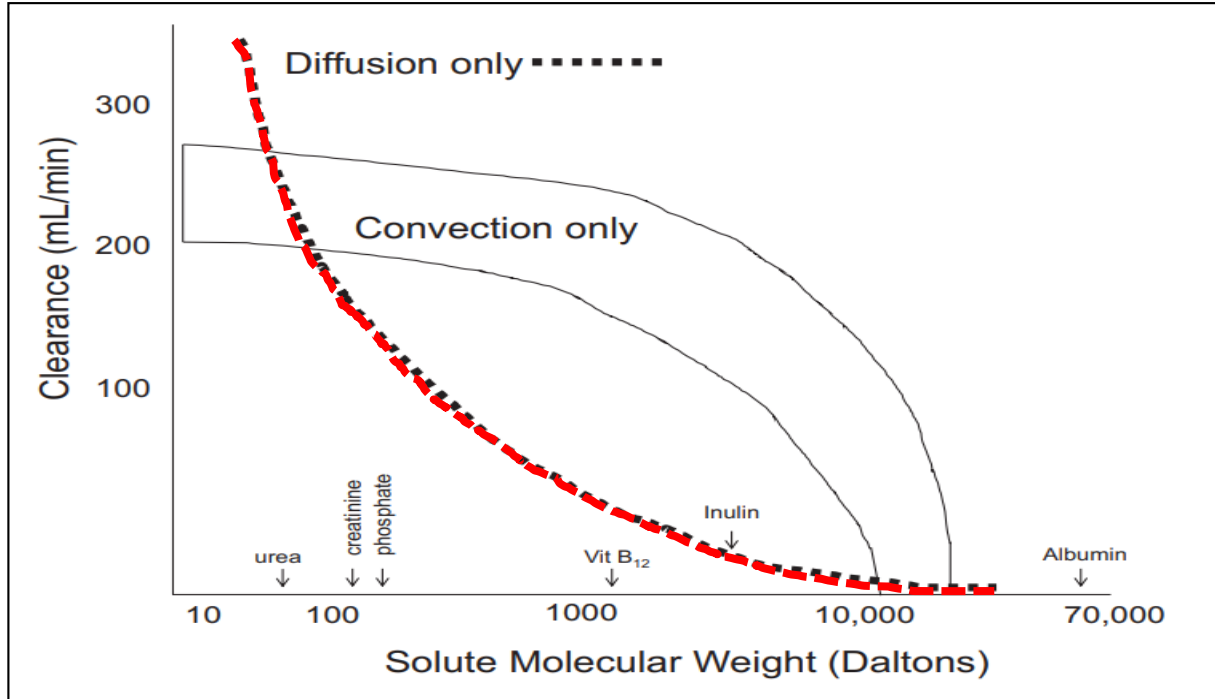


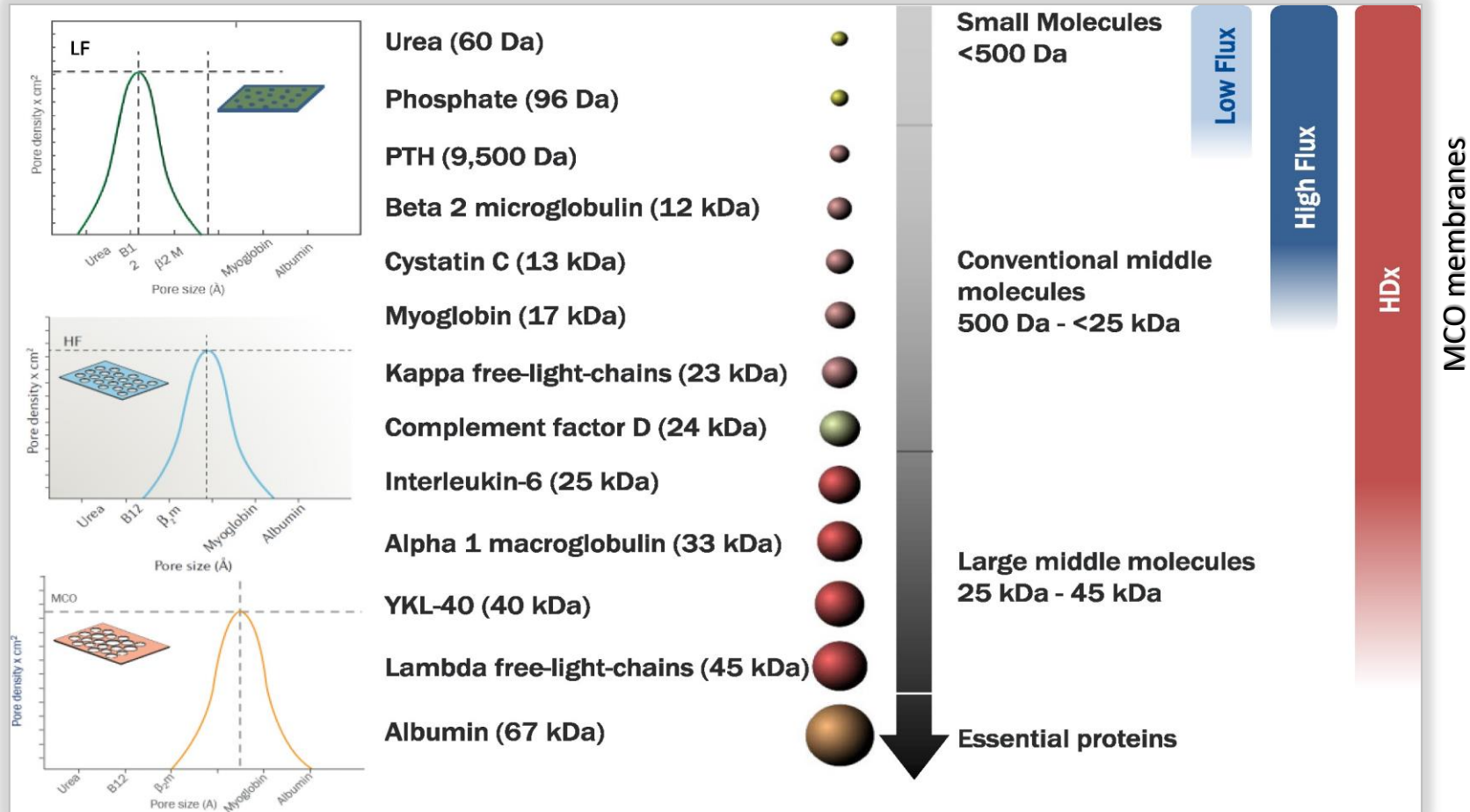
## Συμμεταφορά

# Convection vs. Diffusion

Συμμεταφορά

Διάχυση





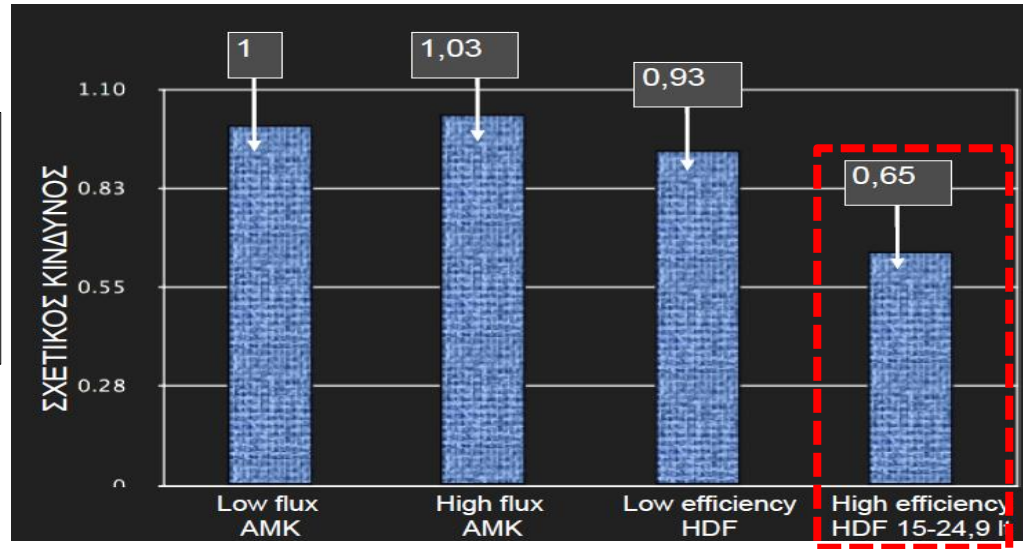
## Καλύτερη κάθαρση μεσαίου ΜΒ ουσιών με online αιμοδιαδιήθηση

	Μείωση β2 μικροσφαιρίνης/συνεδρία
Low flux αιμοκάθαρση	20%
High flux αιμοκάθαρση	60%
On line αιμοδιαδιήθηση	75%

# Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS

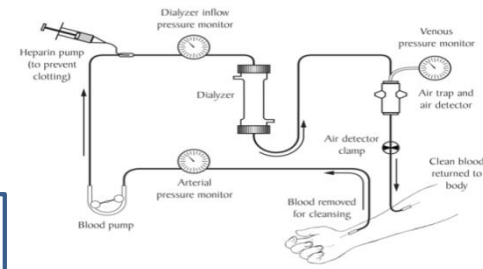
B Canaud<sup>1</sup>, JL Bragg-Gresham<sup>2</sup>, MR Marshall<sup>3</sup>, S Desmeules<sup>4</sup>, BW Gillespie<sup>5</sup>, T Depner<sup>6</sup>, P Klassen<sup>7</sup> and FK Port<sup>2</sup>

Χαμηλότερος ο σχετικός κίνδυνος θνητότητας με υψηλής απόδοσης αιμοδιαδιήθηση (υψηλοί όγκοι διαλύματος)

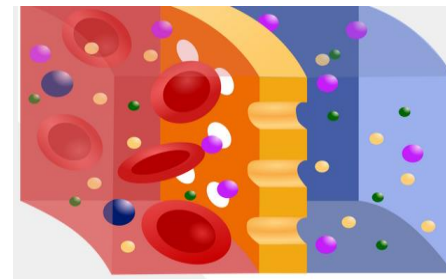


# Συνταγογράφηση ΑΚ

- 1. Μέθοδος (HD vs HDF vs HDx)
- 2. Παράμετροι του Kt/V (επάρκεια- «δόση»)
  - Επιλογή φίλτρου
  - Επιλογή χρόνου συνεδρίας
  - Ροή αίματος/ διαλύματος
  - Επιλογή μεθόδου υποκατάστασης υγρών στη HDF (pre vs post)
- 3. Παράμετροι ισοζυγίου υγρών
  - Συνολική υπερδιήθηση και ρυθμός αυτής
  - Επιλογή διαλύματος (Na, K, Ca, HCO<sub>3</sub>, PH)
- 4. Ηπαρινισμός
- 5. Θερμοκρασία
- 5. Συχνότητα αιμοκαθάρσεων
- 6. Φάρμακα συνεδρίας



# $Kt/V$ (1985)



- Υπολογίζει τη «δόση» ή «επάρκεια» της κάθαρσης
- Βασίζεται στην κινητική της ουρίας
- Συσχετίζεται με την κλινική έκβαση

- **K** – Κάθαρση ουρίας (ml/min)
  - KoA του φίλτρου (συντελεστής επιφάνειας μεταφοράς μάζας)
  - Αγγειακή προσπέλαση που καθορίζει το ανώτατο Qb
- **t** – Χρόνος μιας συνεδρίας AK (min)
- **V** – Όγκος κατανομής ουρίας (ml)



Frank A. Gotch  
1926-2017

$$\frac{\cancel{(ml/min)} \times \cancel{min}}{ml}$$

*Είναι ένα νούμερο χωρίς μονάδες*



# K/DOQI 2006

## Calculate KT/V

Blood Urea Nitrogen (PRE):

Blood Urea Nitrogen (POST):

Treatment Time (Minutes):

# Treatments/Week:

Weight (PRE):

Weight (POST):

### KT/V

Single Pool KT/V :

Equilibrated KT/V :

Standard KT/V:

## Calculate a Kt/V

### Patient data

Reset

Treatment time (min):

# Treatments/week:

	Pre-dialysis	Post-dialysis
Blood Urea Nitrogen: (mg/dL or mmol/l)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Weight (lbs or kgs):	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Patient name (optional):

Calculate

### Kt/V results

Single Pool Kt/V : 0.00

Equilibrated Kt/V : 0.00

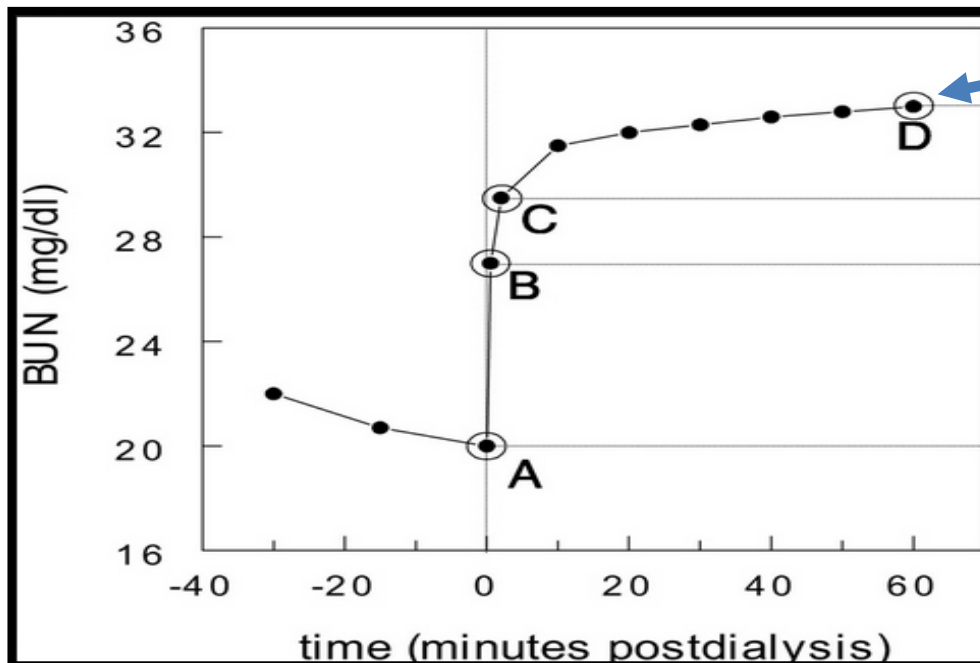
Standard Kt/V: 0.00

Print result

In vivo, είναι δύσκολο να υπολογιστεί το K και το V, καθώς **δεν υπολογίζεται η ουρία που συνεχίζει να παράγεται κατά τη διάρκεια της συνεδρίας ή το ποσό του υγρού που αφαιρείται (αλλαγή V).**

Daugirdas 1993

# Αναπήδηση της ουρίας



$eKt/V$

Ιστική αναπήδηση

31%

Καρδιοαναπνευστική  
επανακυκλοφορία

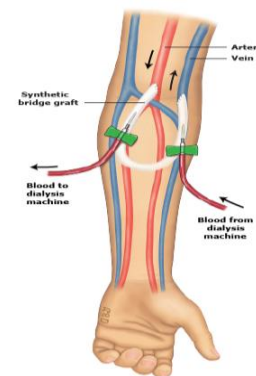
15%

Επανακυκλοφορία  
προσπέλασης

>50%

## ΤΡΟΠΟΣ ΛΗΨΗΣ ΟΥΡΙΑΣ ΜΕΤΑ

1. Μηδενισμός υπερδιήθησης (UF)
2. Μείωση της αντλίας αίματος στα 100ml/min για 10sec
3. Διακοπή αντλίας
4. Λήψη δείγματος από την αρτηριακή γραμμή

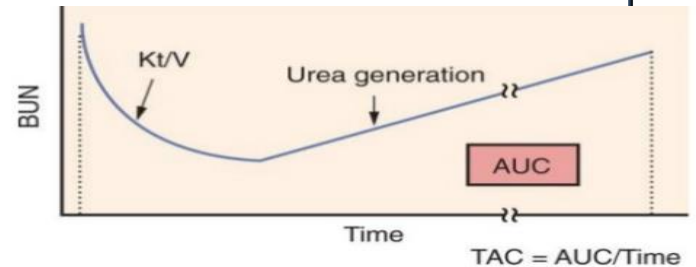


# Δείκτες επάρκειας κάθαρσης

## Μοντέλο κινητικής ουρίας

- **spKt/V** (single pool) → **μονής δεξαμενής** δλδ. Μονοδιαμερισματική κατανομή, **υπερεκτιμά το Kt/V** γιατί **δεν συνυπολογίζει το rebound ουρίας,**
- **eKt/V** (equilibrated) → **διπλής δεξαμενής**. Είναι κατά 0.2 χαμηλότερο του spKt/V
- **StdKt/V** (standardized) → εβδομαδιαίο Kt/V
- **URR** (Urea Reduction Rate) ρυθμός μείωσης της ουρίας
  - $URR = 100 \times (1 - C_t/C_o)$ 
    - $C_t$  = BUN μετά
    - $C_o$  = BUN πριν
- **nPCR** (ρυθμός πρωτεϊνικού καταβολισμού)
- **TAC** (μέση εβδομαδιαία συγκέντρωση της ουρίας)

**Οποιοσδήποτε δείκτης απομάκρυνσης ουρίας μπορεί να χρησιμοποιηθεί**



**χαμηλές τιμές ουρίας πριν την αιμοκάθαρση ΔΕ μετριάζουν τη σημασία παρεχόμενης δόσης spKt/V !!**



# URR

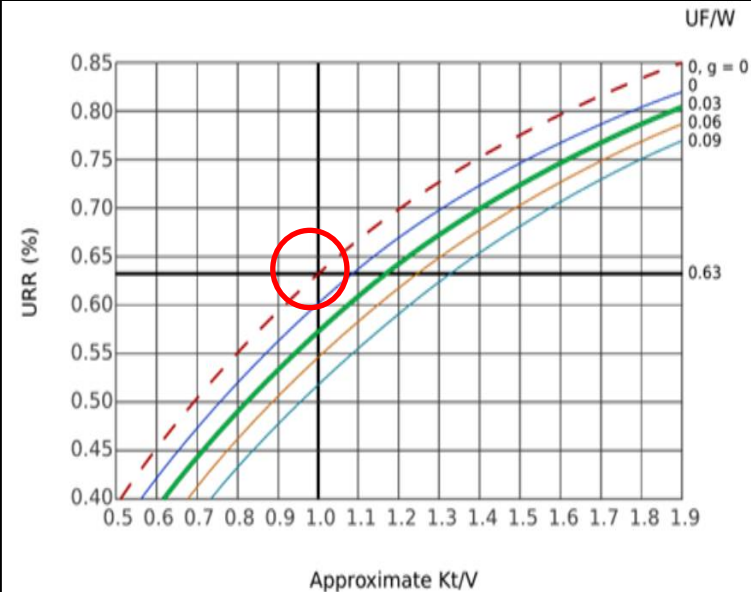
- Ουρία προ και μετά
- Εκφράζεται σαν ποσοστό %
- **Περιορισμός:**
- Δεν συνυπολογίζει το UF στη δόση της κάθαρσης

$$\text{URR}=65 \left\{ \begin{array}{l} \text{Kt/ V}=1.1 \text{ (UF}=0\text{)} \\ \text{Kt/ V}=1.3 \text{ (UF}=1\% \text{ ΣΒ)} \end{array} \right.$$



## Νορμόγραμμα

### URR και Kt/V



## Συνταγογραφούμενη δόση:

- Είναι η **εκτιμώμενη δόση ΑΚ** που θα δοθεί σύμφωνα με τις παραμέτρους της συνταγογράφησης

## Αποδιδόμενη δόση:

- Είναι το **πραγματικό αποτέλεσμα** που τελικά έλαβε ο ασθενής σύμφωνα με το πώς έγινε η συνεδρία ΑΚ όταν εξετάστηκε η κινητική της ουρίας

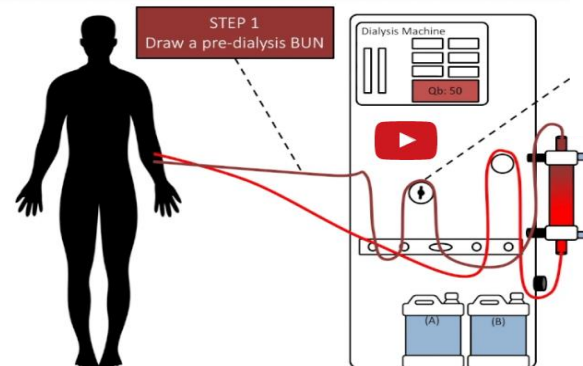
# Αποδιδόμενη < συνταγογραφούμενη δόση ΑΚ

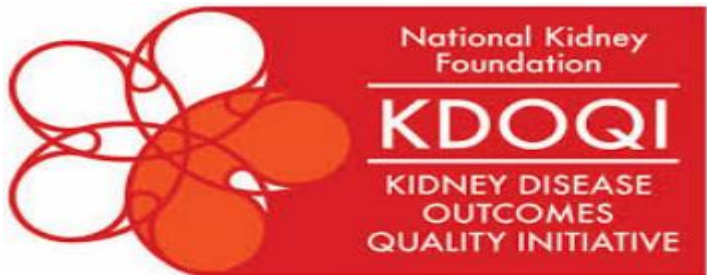
- Χαμηλή ροή αίματος
  - Πρώιμη διακοπή συνεδρίας
  - Χαμηλή απόδοση φίλτρου (μικρό KoA)
  - Υψηλότερο V σε σχέση με το V κατά τον αρχικό υπολογισμό του Kt/V
  - Χαμηλή ροή διαλύματος
  - Λάθος προγραμματισμός μηχανήματος
  - Λήψη BUNπρο μετά την έναρξη ΑΚ
  - **Επανακυκλοφορία προσπέλασης** → 25% των περιπτώσεων
  - Φαινόμενο αναπήδησης (αργοπορημένη λήψη BUN μετά)
- 40% των περιπτώσεων

# Αποδιδόμενη > συνταγογραφούμενη δόση ΑΚ

- Εάν η λήψη BUN μετά, γίνει από τη φλεβική επιστροφή
- Εάν το δείγμα BUN μετά αραιωθεί με ορό
- Μικρότερο V σε σχέση με εκείνο κατά τον υπολογισμό Kt/V
- Μεγαλύτερη διάρκεια συνεδρίας

## How to Measure Kt/V in the HD Unit:





**ΠΡΟΣΟΧΗ !!**

**KDOQI CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR  
HEMODIALYSIS ADEQUACY: 2015 UPDATE**

Στόχος	Συνταγογραφούμενο	Αποδιδόμενο
spKt/V	1.4	1.2
stdKt/V	2.3	2.1
URR	>70	>65

**Συνταγογραφούμενο πρέπει να είναι 10% > από αποδιδόμενο  
(prescribed ) (delivered)**



**Κίνδυνος «μεγαλύτερης δόσης» ΑΚ**  
(πόσο, είναι πολύ περισσότερο;)

Κίνδυνος βλάβης  
αγγειακής προσπέλασης

Γρήγορη απώλεια  
υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας

Μικροφουσαλίδες

Αφαίρεση χρήσιμων ουσιών

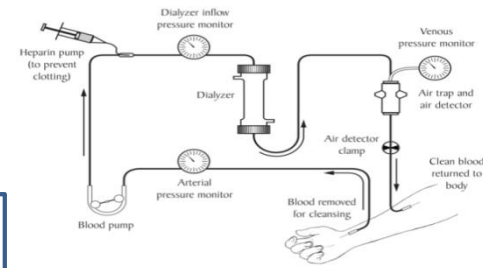
Μεγάλη μείωση  
εξωαγγειακού χώρου

Ενεργοποίηση  
αιμοπεταλίων

**Organ stunning**

# Συνταγογράφηση ΑΚ

- 1. Μέθοδος (HD vs HDF vs HDx)
- 2. Παράμετροι του Kt/V (επάρκεια- «δόση»)
  - **Επιλογή φίλτρου (KoA, Kuf)**
  - Επιλογή χρόνου συνεδρίας
  - Ροή αίματος/ διαλύματος
  - Επιλογή μεθόδου υποκατάστασης υγρών στη HDF (pre vs post)
- 3. Παράμετροι ισοζυγίου υγρών
  - Συνολική υπερδιήθηση και ρυθμός αυτής
  - Επιλογή διαλύματος (Na, K, Ca, HCO<sub>3</sub>, PH)
- 4. Ηπαρινισμός
- 5. Θερμοκρασία
- 5. Συχνότητα αιμοκαθάρσεων
- 6. Φάρμακα συνεδρίας



## Ιδιότητες μεμβρανών φίλτρων

1. **Υλικό** (κυτταρίνη → μη βιοσυμβατή, συνθετική π.χ πολυσουλφόνη → βιοσυμβατή)
2. **Επιφάνεια (A)** (ανάλογα με το BSA, την αιμοδυναμική αστάθεια του ασθενή) διπλασιασμός του A → 2X KoA
3. **Αποστείρωση**: θερμική (ατμός, ξηρά) ακτινοβολία (β ή γ)
4. **Όγκος πλήρωσης**
5. **Πάχος μεμβράνης**
6. **Κάθαρση ουσιών** α) μικρού M.B. (ουρία, κρεατινίνη, φωσφορικά)  
β) μέσου M.B. (B12, β2-μικροσφαιρίνη)
7. **Συντελεστής διαβατότητας** της μεμβράνης για συγκεκριμένη ουσία (Sieving Coefficient)-εξαρτάται από τους πόρους της μεμβράνης. Για ουσίες μικρού M.B. είναι ίσος προς τη μονάδα.
8. **Συντελεστής υπερδιήθησης (Kuf)** (Ultrafiltration Coefficient, σε ml/h/mmHg) Δυνατότητα απομάκρυνσης υγρών στη μονάδα χρόνου
9. **Συντελεστής μεταφοράς μάζας (KoA)**: Το θεωρητικό εκείνο νούμερο που δίνεται από τον κατασκευαστή του φίλτρου περιγράφει την in vitro κάθαρση μιας ουσίας (π.χ ουρίας) για τη μέγιστη ροή διαλύματος και μέγιστη ροή αίματος (**εκφράζει την ικανότητα διάχυσης**)

## Φίλτρα υψηλής απόδοσης, υψηλής διαπερατότητας και συμβατικά : λειτουργικές παράμετροι

Functional Parameters	High Efficiency	High Flux	Conventional (Low Efficiency, Low Flux)
K <sub>CoA urea</sub>	> 600 mL/min	Variable	<450 mL/min
K <sub>urea</sub> *	>200 mL/min	Variable	<200 mL/min
K <sub>uf</sub>	Variable	>12 mL/h/mm Hg	<12 mL/h/mmHg
K <sub>β<sub>2</sub>M</sub> *	Variable	>20 mL/min	<10 mL/min

NOTE. Except for the definitions of high flux and low flux, which are provided by the Food and Drug Administration, the other definitions are arbitrary and provided by the HEMO study or the current authors.

Abbreviations: K<sub>urea</sub>, urea clearance; K<sub>β<sub>2</sub>M</sub>, β<sub>2</sub>M clearance.

\*Under usual operating conditions (see text for explanation).

# Ταξινόμηση μεμβρανών ανάλογα με τη χημική σύσταση και Kuf

Synthetic	DIAPES <sup>®</sup> AN69 <sup>®</sup> AN69ST Polyamix <sup>®</sup> Toraysulfone <sup>®</sup> α-Polysulfone Rexeed <sup>®</sup>	PEPA <sup>®</sup> Fresenius Polysulfone <sup>®</sup> PAN Arylane <sup>®</sup> PMMA	UFC >20 ml/h·mm Hg
Synthetically modified cellulose	Cellulose diacetate Cellulose triacetate	DIAPES <sup>®</sup> PEPA <sup>®</sup> EVAL <sup>®</sup> AN69 <sup>®</sup> AN69ST PMMA Polyamix <sup>®</sup> Fresenius Polysulfone <sup>®</sup> α-Polysulfone Arylane <sup>®</sup> PAN Toraysulfone <sup>®</sup>	UFC 10-20 ml/h·mm Hg
Unmodified cellulose	Cuprophan <sup>®</sup> SCE Cuprammonium rayon	Hemophan <sup>®</sup> SMC <sup>®</sup> Cellulose diacetate Cellulose triacetate Excebrane <sup>®</sup> PEG-RC Diapes <sup>®</sup> Polyamix <sup>®</sup> Fresenius polysulfone <sup>®</sup> α-Polysulfone	UFC <10 ml/h·mm Hg



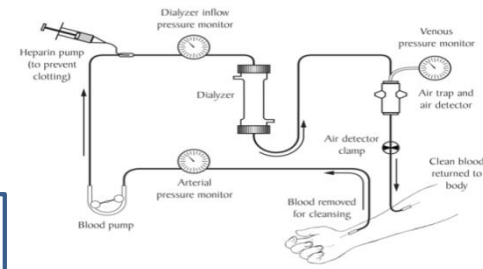
Βιοσυμβατότητα

## Ιδανικό φίλτρο

- Φθινό
- Βιοσυμβατό
- Υψηλή κάθαρση για μικρού και μεσαίου MW ουσίες
- Μικρή απώλεια χρήσιμων συστατικών
- Επαρκής υπερδιήθηση
- Χαμηλός όγκος αίματος πλήρωσης
- Ασήμαντο φαινόμενο Gibbs-Donnan (in vitro vs in vivo)

# Συνταγογράφηση ΑΚ

- 1. Μέθοδος (HD vs HDF vs HDx)
- 2. Παράμετροι του Kt/V (επάρκεια- «δόση»)
  - Επιλογή φίλτρου (KoA, Kuf)
  - **Επιλογή χρόνου συνεδρίας**
  - Ροή αίματος/ διαλύματος
  - Επιλογή μεθόδου υποκατάστασης υγρών στη HDF (pre vs post)
- 3. Παράμετροι ισοζυγίου υγρών
  - Συνολική υπερδιήθηση και ρυθμός αυτής
  - Επιλογή διαλύματος (Na, K, Ca, HCO<sub>3</sub>, PH)
- 4. Ηπαρινισμός
- 5. Θερμοκρασία
- 5. Συχνότητα αιμοκαθάρσεων
- 6. Φάρμακα συνεδρίας

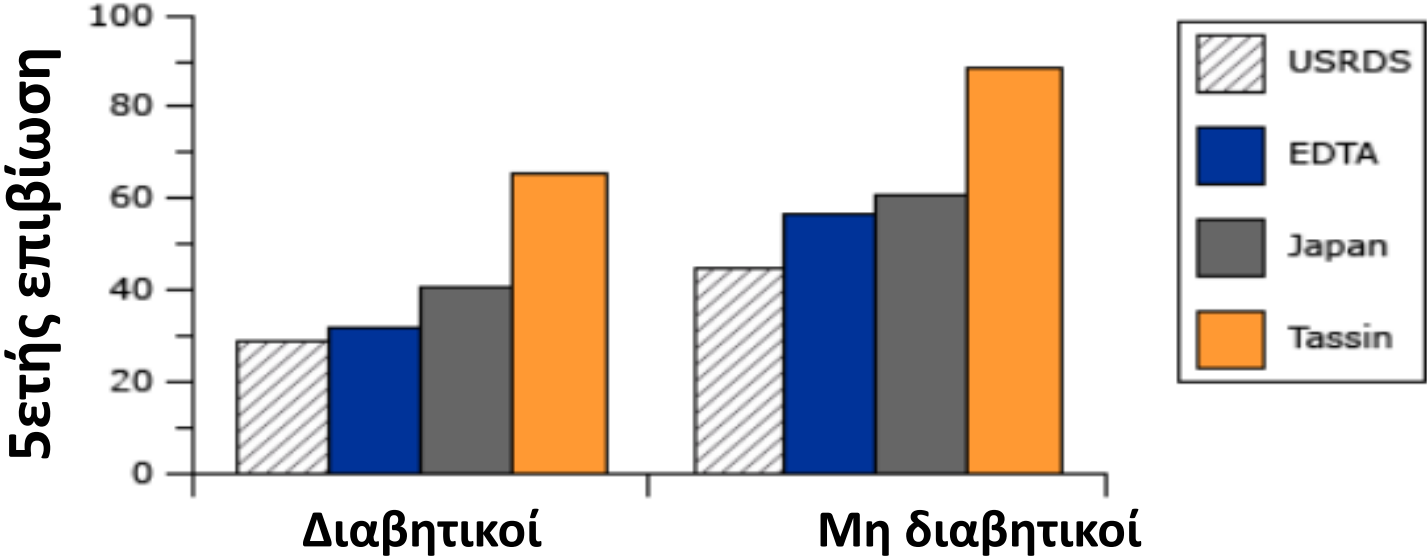


**Table 6.** Descriptive Nomenclature for Various HD Prescriptions

Proposed Name	Time of Day	Duration (h/session)	Frequency (sessions/wk)
Conventional HD	Daytime	3-5	3-4
Frequent HD <sup>a</sup>			
Short	Daytime	<3	5-7
Standard	Daytime	3-5	5-7
Long	Nighttime	>5	5-7
Long HD <sup>b</sup>			
Long thrice weekly	Nighttime or daytime	>5	3
Long every other night	Nighttime	>5	3.5
Long frequent	Nighttime	>5	5-7

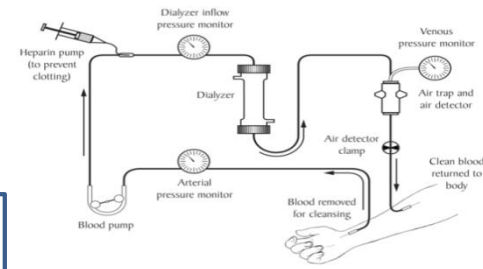


**The advantages and challenges of increasing the duration and frequency of maintenance dialysis sessions.**



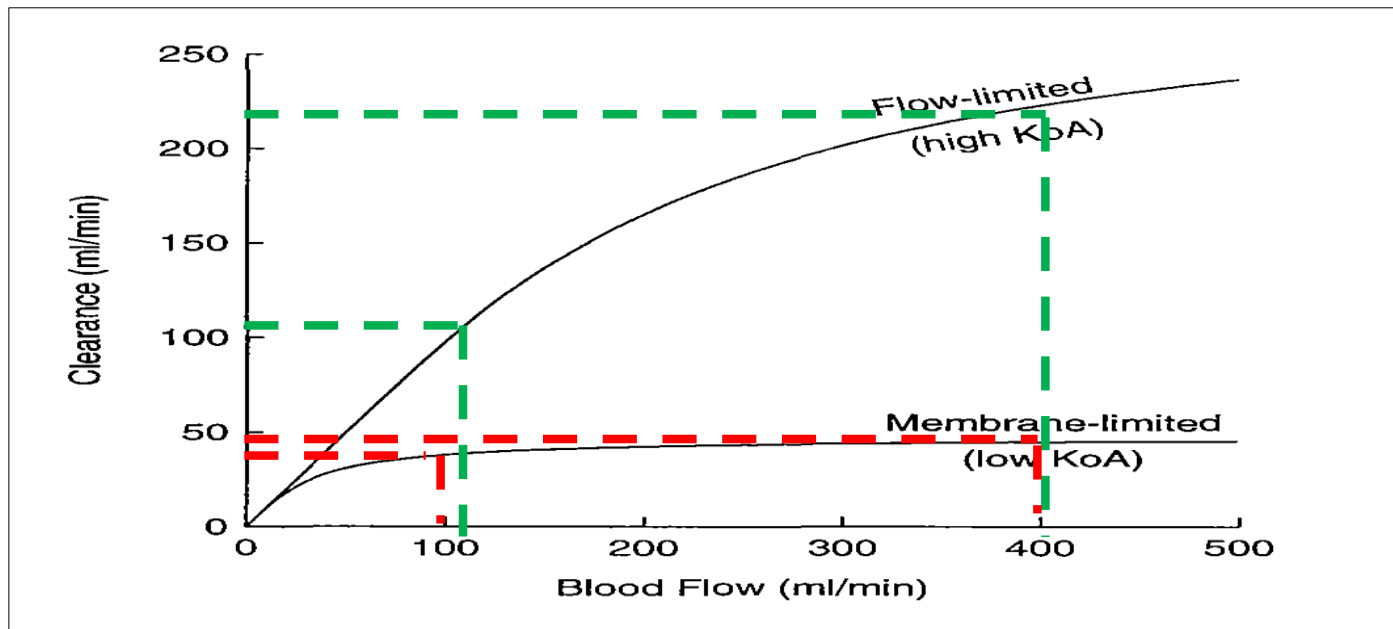
# Συνταγογράφηση ΑΚ

- 1. Μέθοδος (HD vs HDF vs HDx)
- 2. Παράμετροι του Kt/V (επάρκεια- «δόση»)
  - Επιλογή φίλτρου (KoA, Kuf)
  - Επιλογή χρόνου συνεδρίας
  - **Ροή αίματος/ διαλύματος**
  - Επιλογή μεθόδου υποκατάστασης υγρών στη HDF (pre vs post)
- 3. Παράμετροι ισοζυγίου υγρών
  - Συνολική υπερδιήθηση και ρυθμός αυτής
  - Επιλογή διαλύματος (Na, K, Ca, HCO<sub>3</sub>, PH)
- 4. Ηπαρινισμός
- 5. Θερμοκρασία
- 5. Συχνότητα αιμοκαθάρσεων
- 6. Φάρμακα συνεδρίας



# Ροή αίματος

Κυρίως στα φίλτρα υψηλής απόδοσης (υψηλού  $K_oA$ ), η αύξηση της αιματικής ροής αυξάνει σημαντικά την κάθαρση



	$K_oA$ ( $\mu\text{L}/\text{min}$ )	K at $Q_b$ 250 ( $\text{mL}/\text{min}$ )	K at $Q_b$ 450 ( $\text{mL}/\text{min}$ )	% Change in K From $Q_b$ 250 to $Q_b$ 450
Conventional	400	150	177	+18%
High efficiency	1,000	200	263	+32%

NOTE. Dialysate flow rate was assumed to be 500 mL/min.

# Associations between Hemodialysis Access Type and Clinical Outcomes: A Systematic Review

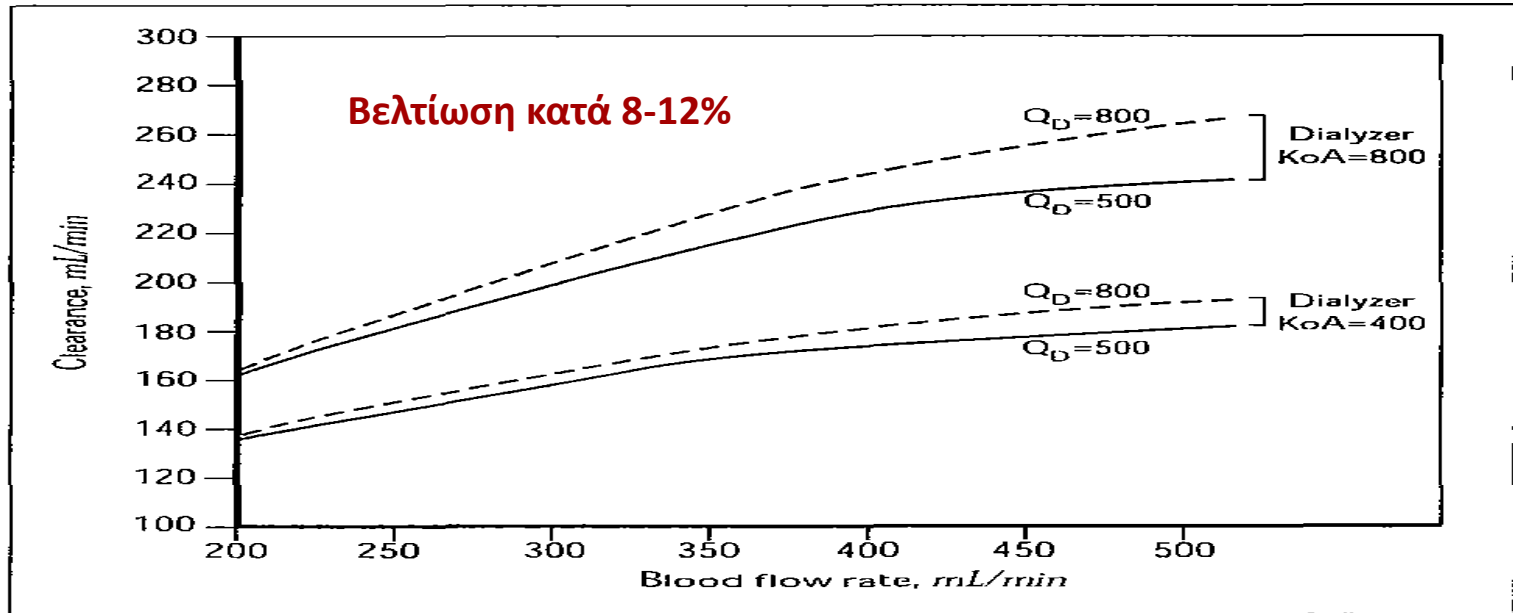
Απόλυτος κίνδυνος θανάτου, καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θανατηφόρων λοιμώξεων σε σχέση με την αγγειακή προσπέλαση

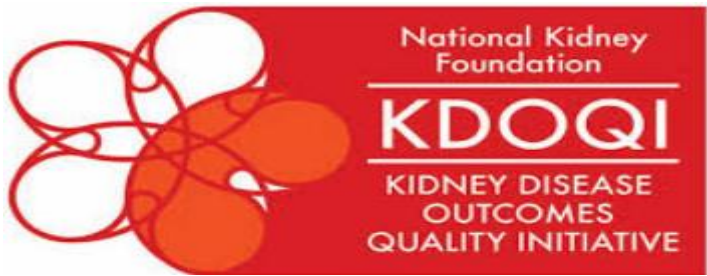
Reference Annual Event Risk <sup>a</sup>	Vascular Access Comparison	Meta-Analytical RR (95% CI)	Heterogeneity (I <sup>2</sup> ; P Value)	Number of Additional Events per 1000 Patients Exposed per Year (95% CI)
<b>All-cause mortality</b>				
0.20 for fistula users	Catheter versus fistula	1.53 (1.40–1.67)	83.9%; <0.01	106 (80–134) excess with catheter
0.24 for graft users	Catheter versus graft	1.38 (1.25–1.52)	86.2%; <0.01	91 (60–125) excess with catheter
0.20 for fistula users	Graft versus fistula	1.18 (1.09–1.27)	82.1%; <0.01	36 (18–54) excess with graft
<b>Major cardiovascular events</b>				
0.10 for fistula users	Catheter versus fistula	1.38 (1.24–1.54)	0%; 0.47	38 (24–54) excess with catheter
0.11 for graft users	Catheter versus graft	1.26 (1.11–1.43)	0%; 0.57	28 (12–46) excess with catheter
0.10 for fistula users	Graft versus fistula	1.07 (0.95–1.21)	0%; 0.52	7 (–5–21) <sup>b</sup> excess with graft
<b>Fatal infections</b>				
0.03 for fistula users	Catheter versus fistula	2.12 (1.79–2.52)	0%; 0.82	28 (20–38) excess with catheter
0.04 for graft users	Catheter versus graft	1.49 (1.15–1.93)	0%; 0.23	17 (5–32) excess with catheter
0.03 for fistula users	Graft versus fistula	1.36 (1.17–1.58)	0%; 0.78	9 (4–15) excess with graft

# Διάλυμα

- Ροή:

- Συνήθως στα 500ml/min
- Αύξηση από τα 400 στα 800 ml/min με ένα φίλτρο με ήδη μεγάλο KoA δίνει αύξηση του K μόνο κατά 8-12%
- **Μνημονικός κανόνας: Ροή διαλύματος 1.5-2X τη ροή αίματος**
- **Αύξηση > 800ml/min ΔΕΝ προσφέρει καλύτερη κάθαρση**





## KDOQI CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR HEMODIALYSIS ADEQUACY: 2015 UPDATE

### Blood flow rate

Standard	$\geq 300$ mL/min
Low flow	$< 300$ mL/min

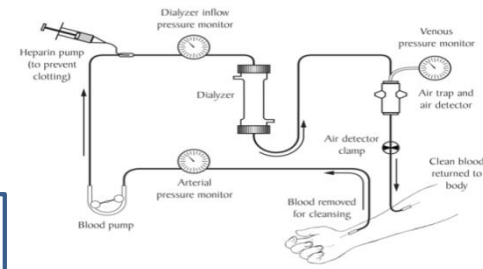
### Dialysate flow rate

Standard	$\geq 500$ mL/min
Low flow	$< 500$ mL/min

**Ροή διαλύματος 1.5-2X τη ροή αίματος**

# Συνταγογράφηση ΑΚ

- 1. Μέθοδος (HD vs HDF vs HDx)
- 2. Παράμετροι του Kt/V (επάρκεια- «δόση»)
  - Επιλογή φίλτρου (KoA, Kuf)
  - Επιλογή χρόνου συνεδρίας
  - Ροή αίματος/ διαλύματος
  - Επιλογή μεθόδου υποκατάστασης υγρών στη HDF (pre vs post)
- 3. Παράμετροι ισοζυγίου υγρών
  - Συνολική υπερδιήθηση και ρυθμός αυτής
  - Επιλογή διαλύματος (Na, K, Ca, HCO<sub>3</sub>, PH)
- 4. Ηπαρινισμός
- 5. Θερμοκρασία
- 5. Συχνότητα αιμοκαθάρσεων
- 6. Φάρμακα συνεδρίας



# Υπερδιήθηση (UF)

Nephrol Dial Transplant (2007) 22: 3547–3552  
doi:10.1093/ndt/gfm466  
Advance Access publication 21 September 2007

**NDT**  
Nephrology Dialysis Transplantation

*Original Article*

## Association between high ultrafiltration rates and mortality in uraemic patients on regular haemodialysis. A 5-year prospective observational multicentre study

Ezio Movilli<sup>1</sup>, Paola Gaggia<sup>1</sup>, Roberto Zubani<sup>1</sup>, Corrado Camerini<sup>1</sup>, Valerio Vizzardi<sup>1</sup>, Giovanni Parrinello<sup>2</sup>, Silvana Savoldi<sup>3</sup>, Marie Stephanie Fischer<sup>1</sup>, Francesco Londrino<sup>1</sup> and Giovanni Cancarini<sup>1</sup>

### Abstract

**Background.** High ultrafiltration rate on haemodialysis (HD) stresses the cardiovascular system and could have a negative effect on survival.

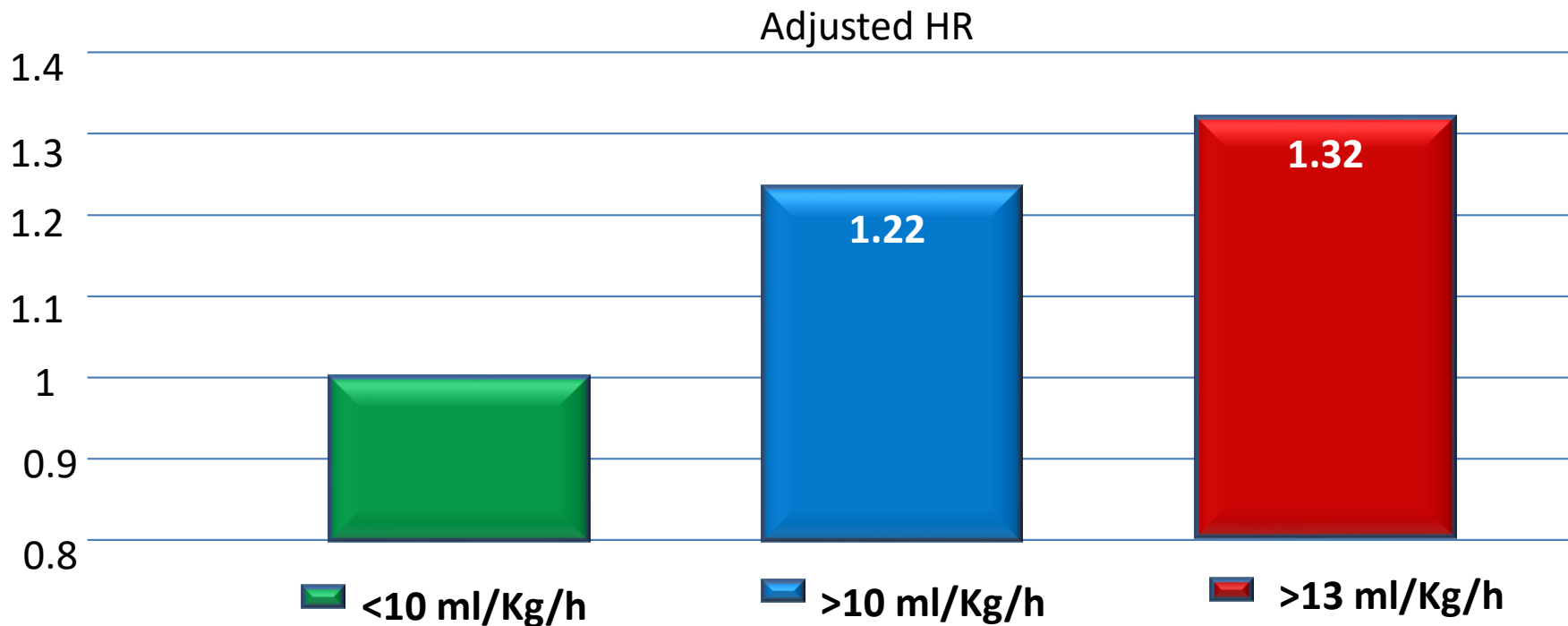
**Methods.** The effect of ultrafiltration rate (UFR; ml/h/kg BW) on mortality was prospectively evaluated in a cohort of 287 prevalent uraemic patients in regular HD

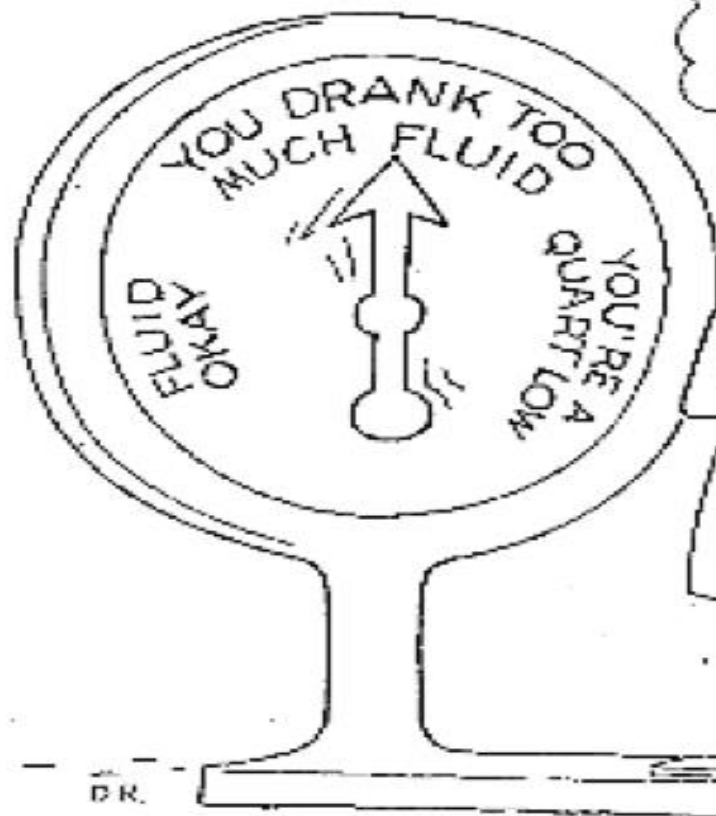
**Conclusions.** High UFRs are independently associated with increased mortality risk in HD patients. Better survival was observed with UFR < 12.37 ml/h/kg BW. For patients with higher UFRs, longer or more frequent dialysis sessions should be considered in order to prevent the deleterious consequences of excessive UFR.



# UFR and mortality

Retrospective cohort 118,394 hemodialysis patients 2008-2012

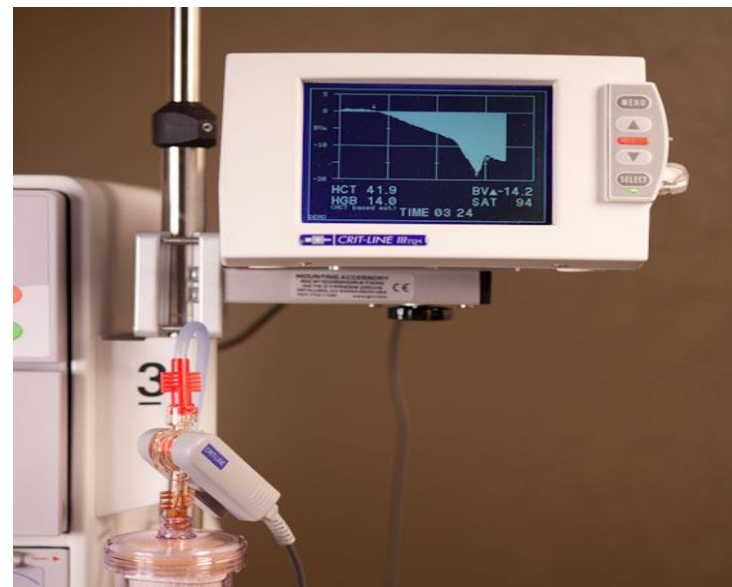




I'LL TELL THE DOC I WAS SWIMMING, AND I STARTED TO DROWN, AND I SWALLOWED HALF THE LAKE FIGHTING TO SURVIVE, AND I MANAGED TO STRUGGLE TO SHORE, AND...

# Ανάλυση της Βιοηλεκτρικής Εμπέδησης (Bio-Impedance Analysis, BIA)

Χορήγηση εναλλασσόμενου ρεύματος ποικίλων συχνοτήτων  
Ανάλυση της σύνθετης αντίστασης που παρουσιάζουν περιοχές του σώματος

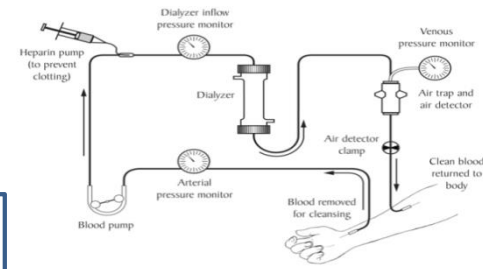


*JASN 2005 Jul;16(7):2162-9.*

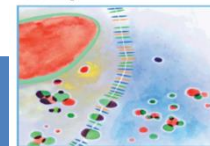
***Intradialytic blood volume monitoring in ambulatory hemodialysis patients: a randomized trial.***

# Συνταγογράφηση ΑΚ

- 1. Μέθοδος (HD vs HDF vs HDx)
- 2. Παράμετροι του Kt/V (επάρκεια- «δόση»)
  - Επιλογή φίλτρου (KoA, Kuf)
  - Επιλογή χρόνου συνεδρίας
  - Ροή αίματος/ διαλύματος
  - Επιλογή μεθόδου υποκατάστασης υγρών στη HDF (pre vs post)
- 3. Παράμετροι ισοζυγίου υγρών
  - Συνολική υπερδιήθηση και ρυθμός αυτής
  - **Επιλογή διαλύματος (Na, K, Ca, HCO<sub>3</sub>, PH)**
- 4. Ηπαρινισμός
- 5. Θερμοκρασία
- 5. Συχνότητα αιμοκαθάρσεων
- 6. Φάρμακα συνεδρίας



Το διάλυμα μπορεί να θεωρηθεί σαν ένα «φάρμακο που μπορεί να τροποποιηθεί» ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς



## Σύσταση διαλύματος

Ηλεκτρολύτες (mmol/L)	Εύρος συγκέντρωσης	Συνήθης συγκέντρωση
Νάτριο	135-145	140
Κάλιο	2-3 (0-4.0)	2.0
Ασβέστιο	1.25-1.7 (2.5-3.5 mEq/L)	1.25
Μαγνήσιο	0.25-0.375 (0.5-0.75 mEq/L)	0.75
Χλώριο	87-124	105
<b>Ρυθμιστικά (mmol/L)</b>		
Διτανθρακικά	25-35	35
PH	7.1-7.3	7.2
Γλυκόζη	0-200 (mg/dl)	100 (mg/dl)

1. Am J Kidney Dis. 2015
2. McGill, Semin Dial. 2017
3. Floege J et al. Comprehensive Clinical Nephrology, 2015

# Κλινικές μελέτες για τη δράση της μείωσης αγωγιμότητας στην ΑΠ

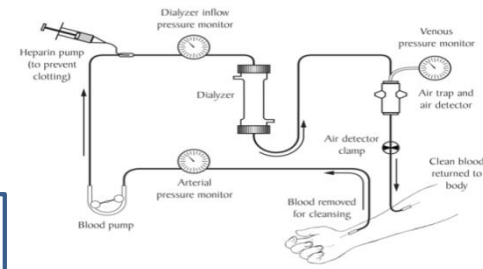
Reference	N	Dialysate Na Change, mEq/L	BP Effect	Comments
Krautzig <sup>165</sup>	8	140 → 135	Decreased	Also dietary Na restriction and fixed Na decrease
Farmer <sup>192</sup>	10	138-140 → 133-135	Decreased	Fixed decrease in Na, ambulatory BP measured
Kooman <sup>193</sup>	6	140 → 136	NS	Fixed decrease in Na
Ferraboli <sup>194</sup>	14	140 → 135	Decreased	Fixed decrease in Na
De Paula <sup>225</sup>	27	138 → 135	Decreased	Tailored decrease in Na
Lambie <sup>195</sup>	16	136 → variable	Decreased	Progressive titration in Na based on dialysate conductivity
Sayarlioglu <sup>196</sup>	18	Variable based on predialysis Na	Decreased	Decreased inferior vena cava diameter
Zhou <sup>197</sup>	16	138 → 136	Decreased ambulatory BP	Patients at dry weight based on bioimpedance analysis and no change in postdialysis volume
Arramreddy <sup>198</sup>	13	140 → variable	NS	Variable Na individualized to predialysis plasma to achieve -2 mEq/L dialysate to plasma Na gradient
Manlucu <sup>199</sup>	16	137.8 → 135	Decreased	Biofeedback used to adjust dialysate Na

Abbreviations: BP, blood pressure; Na, sodium; NS, not specified.

*Am J Kidney Dis. 2015;66(5):884-930*

# Συνταγογράφηση ΑΚ

- 1. Μέθοδος (HD vs HDF vs HDx)
- 2. Παράμετροι του Kt/V (επάρκεια- «δόση»)
  - Επιλογή φίλτρου (KoA, Kuf)
  - Επιλογή χρόνου συνεδρίας
  - Ροή αίματος/ διαλύματος
  - Επιλογή μεθόδου υποκατάστασης υγρών στη HDF (pre vs post)
- 3. Παράμετροι ισοζυγίου υγρών
  - Συνολική υπερδιήθηση και ρυθμός αυτής
  - Επιλογή διαλύματος (Na, K, Ca, HCO<sub>3</sub>, PH)
- 4. Ηπαρινισμός
- 5. Θερμοκρασία
- 5. Συχνότητα αιμοκαθάρσεων
- 6. Φάρμακα συνεδρίας



# Αντιπηκτικά



- Συνεδρία ελεύθερη αντιπηκτικών: συχνά ξεπλύματα με φυσιολογικό ορό
- Κλασσική ηπαρίνη
- Χαμηλού ΜΒ ηπαρίνη
- Άμεσοι αναστολείς θρομβίνης

## Ηπαρίνη

Αρχική δόση bolus: 4000 μονάδες

1000 μονάδες στην αρχή κάθε ώρας

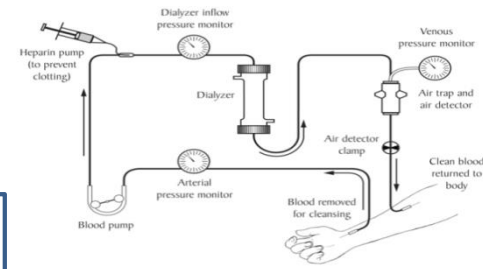
1000-2000 μονάδες bolus όταν είναι απαραίτητο

**Σε ασθενείς με σύνδρομο HIT (heparin induced thrombocytopenia), η ηπαρίνη και τα παράγωγά της πρέπει να αντικατασταθούν από αναστολέα του παράγοντα Χα [π.χ fondaparinux (arixtra)] οδηγία 1Α**



# Συνταγογράφηση ΑΚ

- 1. Μέθοδος (HD vs HDF vs HDx)
- 2. Παράμετροι του Kt/V (επάρκεια- «δόση»)
  - Επιλογή φίλτρου (KoA, Kuf)
  - Επιλογή χρόνου συνεδρίας
  - Ροή αίματος/ διαλύματος
  - Επιλογή μεθόδου υποκατάστασης υγρών στη HDF (pre vs post)
- 3. Παράμετροι ισοζυγίου υγρών
  - Συνολική υπερδιήθηση και ρυθμός αυτής
  - Επιλογή διαλύματος (Na, K, Ca, HCO<sub>3</sub>, PH)
- 4. Ηπαρινισμός
- **5. Θερμοκρασία**
- 5. Συχνότητα αιμοκαθάρσεων
- 6. Φάρμακα συνεδρίας

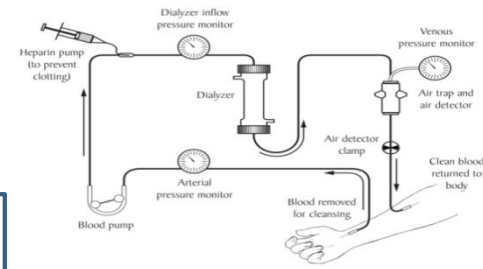


# Θερμοκρασία διαλύματος

- Κυμαίνεται μεταξύ  $34.5^{\circ}\text{C}$ – $36.5^{\circ}\text{C}$ , ανάλογα με το πόσο καλά ανεκτό είναι από τον ασθενή
- Εξατομίκευση ψυχρού διαλύματος:
  - **Μείωση κατά  $0.5^{\circ}\text{C}$** 
    - Μειώνει τα επεισόδια υπότασης κατά τη συνεδρία
    - Ίσως μειώνει το **stunning** μυοκαρδίου
    - Μειώνει τη συσχετιζόμενη με την αιμοκάθαρση **καταστροφής της λεύκης ουσίας** του εγκεφάλου

# Συνταγογράφηση ΑΚ

- 1. Μέθοδος (HD vs HDF vs HDx)
- 2. Παράμετροι του Kt/V (επάρκεια- «δόση»)
  - Επιλογή φίλτρου (KoA, Kuf)
  - Επιλογή χρόνου συνεδρίας
  - Ροή αίματος/ διαλύματος
  - Επιλογή μεθόδου υποκατάστασης υγρών στη HDF (pre vs post)
- 3. Παράμετροι ισοζυγίου υγρών
  - Συνολική υπερδιήθηση και ρυθμός αυτής
  - Επιλογή διαλύματος (Na, K, Ca, HCO<sub>3</sub>, PH)
- 4. Ηπαρινισμός
- 5. Θερμοκρασία
- **5. Συχνότητα αιμοκαθάρσεων**
- 6. Φάρμακα συνεδρίας



## Υπολειπόμενη νεφρική λειτουργία (Kr)

- Επηρεάζει σημαντικά τη συνολική κάθαρση ουρίας
- Έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της ουρίας προ
- Για κάθε 1ml/min Kr προσφέρεται Kt/V 0.13
- **Θεωρητικά μπορούμε να μειώσουμε τη δόση AK**

• Συλλογή ούρων μεταξύ των συνεδριών

$$\text{Total Kt/V} = \frac{\text{Kt/V} + \text{Kr} \times 5.5}{\text{V}}$$

Input:

→ ID	<input type="text"/>	mL
→ Urine Vol	<input type="text"/>	▼
→ Urine Urea Conc	<input type="text"/>	mg/dL ▼
→ ID Period	<input type="text"/>	min ▼
→ U1	<input type="text"/>	mg/dL ▼
→ U2	<input type="text"/>	mg/dL ▼

Results:

Mean BUN	<input type="text"/>	mg/dL ▼
RRF	<input type="text"/>	mL/min ▼
Decimal Precision:	<input type="text"/>	2 ▼

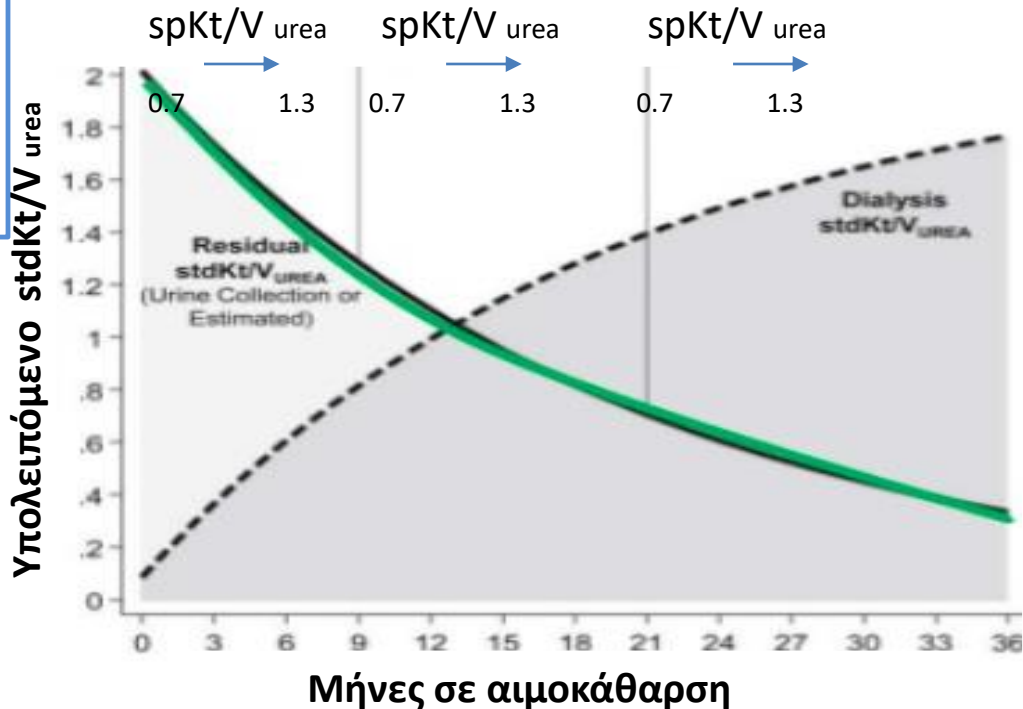
[Formula](#) [Notes](#) [References](#)

- U1 is the BUN just after the first dialysis of the week.
- U2 is the BUN just prior to the second dialysis of the week.
- ID stands for Interdialytic period.

**Κλιμακοποίηση  
συνταγογράφησης ΑΚ  
ανάλογα με την υπολειπόμενη  
κάθαρση ουρίας**

Δισεβδομαδιαία HD **ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ** κατάλληλη  
για ασθενείς με  $Kr < 2 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ .

Συχνότητα αιμοκάθαρσης  
1/wk                      2/wk                      3/wk



# Κριτήρια για κλιμακοποίηση της ΑΚ

- Ποσό ούρων > 0.5 L/day
- Βάρος μεταξύ ΑΚ < 2.5Kg χωρίς ΑΚ για 3-4 ημέρες
- Ελάχιστα συμπτώματα από ΚΑ και αναπνευστικό
- Ανάλογο σωματικό μέγεθος με την υπολειπόμενη διούρηση (ασθενείς με μεγάλο ΣΜ μπορεί να κάνουν 2x/wk αν δεν είναι υπερκαταβολικοί)
- Σπάνια ή εύκολα αντιμετωπίσιμη υπερκαλιαιμία (K>5.5mEq/L)

- Σπάνια ή εύκολα αντιμετωπίσιμη υπερφωσφαταιμία (P> 5.5mg/dL)
- Καλή θρέψη ασθενούς
- Απουσία αναιμίας (Hb> 8mg/dL)
- Ικανοποιητικό επίπεδο ποιότητας ζωής
- Σπάνιες νοσηλείες

χρειάζεται το πρώτο και 5 από τα υπόλοιπα 9

## Βήματα της αρχικής συνταγογράφησης για έναν ασθενή με στόχο το $spKt/V$

**1° βήμα:** Προσδιορισμός του  $V$  του ασθενούς

**2° βήμα:** Πολλαπλασιασμός του  $V$  με το επιθυμητό  $Kt/V$  (1.4) για να βρούμε το  $K \times t$

**3° βήμα:** Υπολογισμός του  $K$  για ένα δεδομένο  $t$ , ή του  $t$  για δεδομένο  $K$

# Παράδειγμα

Άνδρας 67 ετών με ιστορικό ΣΔ, ΑΥ, ΤΣΧΝΝ και με ΣΒ 70kg εισάγεται στο νοσοκομείο για έναρξη αιμοκάθαρσης

**ΒΗΜΑ 1:** Ο στόχος  $spKt/V$  σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες 1.4

**ΒΗΜΑ 2:** Υπολογίστε το  $V \rightarrow 60\%$  του 70 Kg άρα 42 L

**ΒΗΜΑ 3:** Οι γνωστές μεταβλητές για το  $Kt/V$ :  $Kt/42,000 = 1.4$

**ΒΗΜΑ 4:** Υπολογισμός του  $Kt = 1.4 \times 42,000 = 58,800\text{ml}$

**ΒΗΜΑ 5:** Υποθέτουμε ότι το  $K$  είναι γνωστό και είναι 250ml/min (βασισμένοι στην επιλογή του φίλτρου (KoA) και το  $Q_b$  είναι 400ml/min για να υπολογίσουμε το  $t$  (διάρκεια θεραπείας)

$t = 58,800\text{ml} / 250 \text{ ml/min} = 235 \text{ min}$  ή 3.9 ώρες

**Διάρκεια αιμοκάθαρσης είναι 3.9 ώρες για να επιτύχει ένα στόχο  $Kt/V=1.4$**



# Χρόνος συνεδρίας ΑΚ

Ένας βασικός τρόπος βελτίωσης του Kt στο Kt/V είναι να αυξήσουμε το t δηλαδή το χρόνο της συνεδρίας

Αν το Kt/V είναι 0.8 και ο στόχος είναι 1.2 σε μια τρίωρη συνεδρία πόσο χρόνο πρέπει να προσθέσουμε;

- $1.2/0.8=1.5$

- Άρα χρειαζόμαστε 1.5 φορά περισσότερο Kt

- Επομένως η διάρκεια πρέπει να αυξηθεί κατά 33%

- Δηλαδή αν η ανεπαρκής συνεδρία ήταν 3 ώρες τότε η νέα συνεδρία πρέπει να είναι 4.5 ώρες



“Everything is possible. The impossible just takes longer.” (-Dan Brown, Digital Fortress)

**β2 μικροσφαιρίνη και γενικά οι μεσαίου MB εξαρτώνται από το χρόνο ΑΚ**

# Evidence

Φαίνεται το Kt/V  
δεν είναι αρκετό

Και άλλοι παράγοντες  
είναι απαραίτητοι

<http://www.kidney-international.org>

© 2015 International Society of Nephrology

## Once upon a time in dialysis: the last days of Kt/V?

Raymond Vanholder<sup>1</sup>, Griet Glorieux<sup>1</sup> and Sunny Eloit<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nephrology Section, Department of Internal Medicine, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

## Does the Adequacy Parameter Kt/V<sub>urea</sub> Reflect Uremic Toxin Concentrations in Hemodialysis Patients?

Sunny Eloit<sup>2</sup>, Wim Van Biesen, Griet Glorieux, Nathalie Neiryck, Annemieke Dhondt, Raymond Vanholder

<sup>1</sup>Nephrology Section, Department of Internal Medicine, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

2016

Seminars in Dialysis

MAKING DIALYSIS ADEQUATE – ADDRESSING ITS LIMITATIONS

## Effect of Treatment Duration and Frequency on Uremic Solute Kinetics, Clearances and Concentrations

John K. Leypoldt\* and Björn K. I. Meijers†

\*Renal Therapeutic Area and Medical Affairs, Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, Illinois, and †Division of Nephrology, Department of Microbiology and Immunology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium

national 2015; ...

## Personal viewpoint: Limiting maximum ultrafiltration rate as a potential new measure of dialysis adequacy

John W M AGAR

Department of Renal Medicine Barwon Health, University Hospital, Geelong, Victoria, Australia

Clinical Kidney Journal Advance Access published June 1, 2015

CLINICAL KIDNEY JOURNAL

ckj

OXFORD



Clinical Kidney Journal, 2015, 1–10

doi: 10.1093/ckj/sfv068  
CKJ Review

CKJ REVIEW

## Uraemic toxins and new methods to control their accumulation: game changers for the concept of dialysis adequacy

Griet Glorieux<sup>1</sup> and James Tattersall<sup>2</sup>

REVIEW  
Clin J Am Soc Nephrol 2017

## The Use of a Multidimensional Measure of Dialysis Adequacy—Moving beyond Small Solute Kinetics

Jeffrey Perl, Laura M. Demmer, Joanne M. Barghout, Teri Browne, David M. Charytan, Jennifer L. Fyfe, LaTonya J. Hickson, Adriana M. Hung, Michel Jadoul, Timmy Chang Lee, Klemens B. Meyer, Hamid Moradi, Tariq Shaif, Isaac Teitelbaum, Leslie P. Wong, and Christopher T. Chan, and on behalf of the American Society of Nephrology Dialysis Advisory Group

Κλιμακωτή αιμοκάθαρση

Διατήρηση υπολειπόμενης διούρησης

Συχνότητα

Διάρκεια

Ομοιοστασία υγρών και ηλεκτρολυτών

Βιοσυμβατότητα

Διόρθωση οξέωσης

Διόρθωση αναιμίας



Επαρκής απομάκρυνση ουσιών

Καλή θρέψη

Έλεγχος αρτηριακής πίεσης



**Στόχος αλλά όχι αυτοσκοπός**



I don't care what day it is.  
Four hours is four hours.



**Στον ευπαθή ηλικιωμένο πληθυσμό ίσως να ισχύει το “less may be better”**

**«Στόχος επάρκειας» vs «Στόχο ανεκτικότητας»**

*Νοσοκομείο Ευαγγελισμός κατά το έτος 1884*



*Ευχαριστώ*

USA (2015): National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) 2015 hemodialysis adequacy guidelines: <https://www.kidney.org/professionals/guidelines/hemodialysis2015>

Αναφορικά με τη χρησιμοποίηση των δεικτών επάρκειας (URR, spKt/V, eKt/V, εβδομαδιαίο stKt/V), μία πρόταση είναι λανθασμένη:

1. Ο δείκτης spKt/V έχει απόλυτη χρησιμότητα για τη συνταγογράφηση επαρκούς δόσης αιμοκάθαρσης.
2. Οποιοσδήποτε δείκτης απομάκρυνσης ουρίας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση ρουτίνας των ασθενών σε βάθος χρόνου.
3. Για τρισεβδομαδιαίο πρόγραμμα αιμοκάθαρσης, χαμηλές τιμές ουρίας πριν την αιμοκάθαρση μετριάζουν τη σημασία παρεχόμενης δόσης  $spKt/V < 1,1$
4. Ο δείκτης spKt/V υπερεκτιμά την παρεχόμενη δόση κάθαρσης.



Αναφορικά με τη χρησιμοποίηση των δεικτών επάρκειας (URR, spKt/V, eKt/V, εβδομαδιαίο stKt/V), μία πρόταση είναι λανθασμένη:

1. Ο δείκτης spKt/V έχει απόλυτη χρησιμότητα για τη συνταγογράφηση επαρκούς δόσης αιμοκάθαρσης.
2. Οποιοσδήποτε δείκτης απομάκρυνσης ουρίας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση ρουτίνας των ασθενών σε βάθος χρόνου.
3. Για τρισεβδομαδιαίο πρόγραμμα αιμοκάθαρσης, χαμηλές τιμές ουρίας πριν την αιμοκάθαρση μετριάζουν τη σημασία παρεχόμενης δόσης spKt/V < 1,1
4. Ο δείκτης spKt/V υπερεκτιμά την παρεχόμενη δόση κάθαρσης.

Ποια από τα παρακάτω ΔΕΝ είναι σωστά:

1. Η συγκέντρωση των ουραιμικών τοξινών συσχετίζεται με παράγοντες που αφορούν την αιμοκάθαρση και τις ιδιότητες της ουσίας αλλά όχι με παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή
2. Ο προτεινόμενος στόχος για το συνταγογραφούμενο Kt/V είναι 1.4 και όχι το 1.2
3. Η ουρία είναι από τις βασικότερες ουραιμικές τοξίνες και το σύνδρομο οφείλεται στην τοξικότητά της
4. Η μεγαλύτερη δόση αιμοκάθαρσης δεν έχει κανένα κίνδυνο για τους ασθενείς

- A. Το 1 και το 2
- B. Το 3 και το 4
- Γ. Το 2 και το 3
- Δ. Το 1, 3 και 4



Ποια από τα παρακάτω ΔΕΝ είναι σωστά:

1. Η συγκέντρωση των ουραιμικών τοξινών συσχετίζεται με παράγοντες που αφορούν την αιμοκάθαρση και τις ιδιότητες της ουσίας αλλά όχι με παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή
2. Ο προτεινόμενος στόχος για το συνταγογραφούμενο Kt/V είναι 1.4 και όχι το 1.2
3. Η ουρία είναι από τις βασικότερες ουραιμικές τοξίνες και το σύνδρομο οφείλεται στην τοξικότητά της
4. Η μεγαλύτερη δόση αιμοκάθαρσης δεν έχει κανένα κίνδυνο για τους ασθενείς

- A. Το 1 και το 2
- B. Το 3 και το 4
- Γ. Το 2 και το 3
- Δ. Το 1, 3 και 4**

Σε μία μονάδα νεφρού αποφασίστηκε από τον υπεύθυνο Νεφρολόγο αλλαγή σε φίλτρα με ΚοΑ 1200 ml/min και επιφάνεια 2m<sup>2</sup> αυξάνοντας το αποδιδόμενο Kt/V από 1.25 σε 1.65. Ποια από τα παρακάτω είναι σωστά;

A. Το URR των ασθενών θα αυξηθεί σημαντικά

B. Παρά τη χρησιμοποίηση μεγαλύτερων φίλτρων, τα επίπεδα της b2 μικροσφαιρίνης δε θα μειωθούν σημαντικά

Γ. Το A και το B

Δ. Τα νέα φίλτρα δε βελτίωσαν ούτε το URR ούτε την κάθαρση της b2 μικροσφαιρίνης

Σε μία μονάδα νεφρού αποφασίστηκε από τον υπεύθυνο Νεφρολόγο αλλαγή σε φίλτρα με ΚοΑ 1200 ml/min και επιφάνεια 2m<sup>2</sup> αυξάνοντας το αποδιδόμενο Kt/V από 1.25 σε 1.65. Ποια από τα παρακάτω είναι σωστά;

A. Το URR των ασθενών θα αυξηθεί σημαντικά

B. Παρά τη χρησιμοποίηση μεγαλύτερων φίλτρων, τα επίπεδα της b2 μικροσφαιρίνης δε θα μειωθούν σημαντικά

**Γ. Το A και το B**

Δ. Τα νέα φίλτρα δε βελτίωσαν ούτε το URR ούτε την κάθαρση της b2 μικροσφαιρίνης

4. Ποιο από τα παρακάτω είναι λάθος για τη ροή του διαλύματος αιμοκάθαρσης;

- A. Για μια συγκεκριμένη ροή αίματος, η αύξηση της ροής του διαλύματος θα αυξήσει την κάθαρση
- B. Μειώνοντας τη ροή του διαλύματος, θα επιτραπεί παρατεταμένη έκθεση του αίματος στο διάλυμα και επομένως καλύτερη κάθαρση
- Γ. Αυξάνοντας τη ροή του διαλύματος πάνω από 800ml/min δεν θα υπάρξει σημαντική περαιτέρω αύξηση της κάθαρσης
- Δ. Η ροή του διαλύματος πρέπει να είναι κατά γενικό κανόνα 1.5 με 2.0 φορές η ροή του αίματος

4. Ποιο από τα παρακάτω είναι λάθος για τη ροή του διαλύματος αιμοκάθαρσης;

A. Για μια συγκεκριμένη ροή αίματος, η αύξηση της ροής του διαλύματος θα αυξήσει την κάθαρση

**B. Μειώνοντας τη ροή του διαλύματος, θα επιτραπεί παρατεταμένη έκθεση του αίματος στο διάλυμα και επομένως καλύτερη κάθαρση**



Γ. Αυξάνοντας τη ροή του διαλύματος πάνω από 800ml/min δεν θα υπάρξει σημαντική περαιτέρω αύξηση της κάθαρσης

Δ. Η ροή του διαλύματος πρέπει να είναι κατά γενικό κανόνα 1.5 με 2.0 φορές η ροή του αίματος



*Concept Paper*

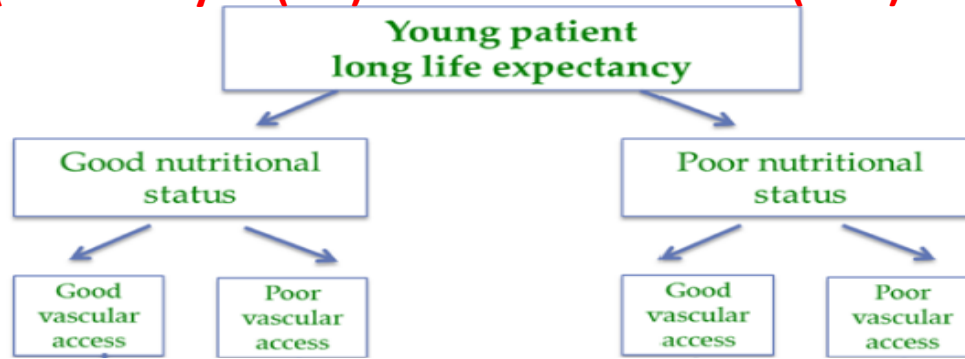
# Prescribing Hemodialysis or Hemodiafiltration: When **One Size Does Not Fit All** the Proposal of a Personalized Approach Based on Comorbidity and Nutritional Status

Giorgina Barbara Piccoli <sup>1,2,\*</sup> , Louise Nielsen <sup>1</sup>, Lurilyn Gendrot <sup>1</sup>, Antioco Fois <sup>1</sup>,  
Emanuela Cataldo <sup>1,3</sup> and Gianfranca Cabiddu <sup>4</sup> 

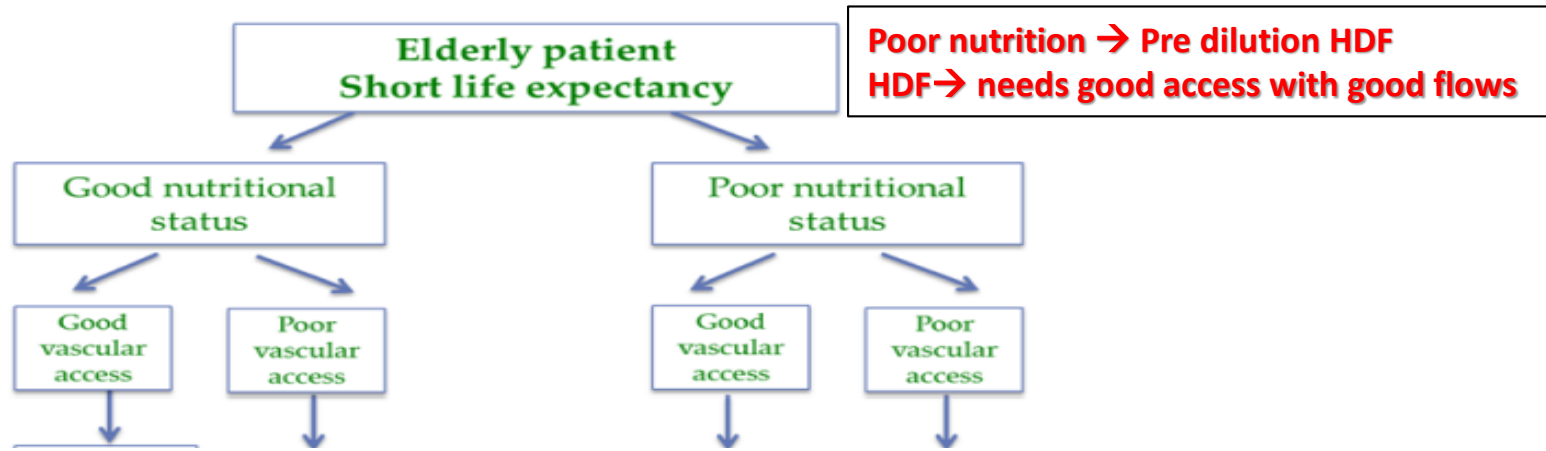
# “Efficiency goal” vs “Tolerance goal”

«Στόχος επάρκειας» vs «Στόχο ανεκτικότητας»

# Choice of dialysis (hemodialysis (HD) or hemodiafiltration (HDF) in the “ideal patient”







# Associations between Hemodialysis Access Type and Clinical Outcomes: A Systematic Review

Απόλυτος κίνδυνος θανάτου, καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θανατηφόρων λοιμώξεων σε σχέση με την αγγειακή προσπέλαση

Reference Annual Event Risk <sup>a</sup>	Vascular Access Comparison	Meta-Analytical RR (95% CI)	Heterogeneity (I <sup>2</sup> ; P Value)	Number of Additional Events per 1000 Patients Exposed per Year (95% CI)
All-cause mortality				
0.20 for fistula users	Catheter versus fistula	1.53 (1.40–1.67)	83.9%; <0.01	106 (80–134) excess with catheter
0.24 for graft users	Catheter versus graft	1.38 (1.25–1.52)	86.2%; <0.01	91 (60–125) excess with catheter
0.20 for fistula users	Graft versus fistula	1.18 (1.09–1.27)	82.1%; <0.01	36 (18–54) excess with graft
Major cardiovascular events				
0.10 for fistula users	Catheter versus fistula	1.38 (1.24–1.54)	0%; 0.47	38 (24–54) excess with catheter
0.11 for graft users	Catheter versus graft	1.26 (1.11–1.43)	0%; 0.57	28 (12–46) excess with catheter
0.10 for fistula users	Graft versus fistula	1.07 (0.95–1.21)	0%; 0.52	7 (–5–21) <sup>b</sup> excess with graft
Fatal infections				
0.03 for fistula users	Catheter versus fistula	2.12 (1.79–2.52)	0%; 0.82	28 (20–38) excess with catheter
0.04 for graft users	Catheter versus graft	1.49 (1.15–1.93)	0%; 0.23	17 (5–32) excess with catheter
0.03 for fistula users	Graft versus fistula	1.36 (1.17–1.58)	0%; 0.78	9 (4–15) excess with graft

# Οι υπάρχουσες συνθετικές μεμβράνες είναι:

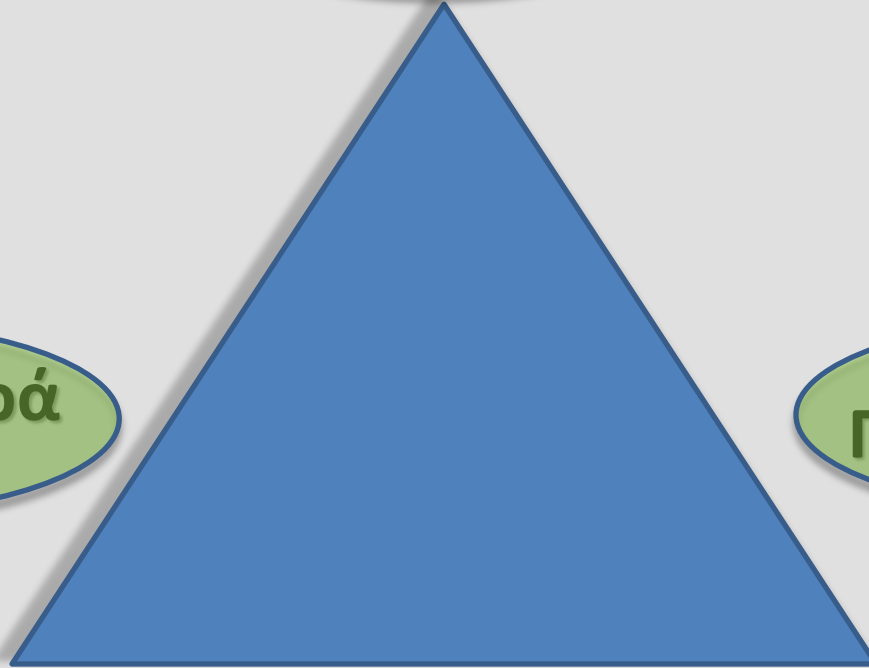
- **PSf (πολυσουλφόνη)** → καλή βιοσυμβατότητα και προστασία από τις ενδοτοξίνες
- **PES (πολυαιθεροσουλφόνη)** → υδρόφοβα πολυμερή βάσης με καλή βιοσυμβατότητα και μικρότερη απώλεια λευκωματίνης
- **CTA (τριοξική κυτταρίνη)** → αυξημένη διαπερατότητα διαλυμένων στη β2-μικροσφαιρίνη
- **PMMA (πολυμεθυλ-μεθακρυλικό μεθύλιο)** → μεγάλες προσροφητικές ιδιότητες, για ενίσχυση της απομάκρυνσης ορισμένων φλεγμονωδών μορίων
- **PEPA (πολυαιθεροσουλφόνη με πολυακρυλικό)** → ενισχυμένη προστασία από ενδοτοξίνες
- **EVAl (συμπολυμερές αιθυλεν-βινυλ-αλκοόλης)** → μικρή φλεγμονώδη επίπτωση και ενδέχεται να έχει αντιοξειδωτικές δράσεις με καλύτερη απάντηση στην ερυθροποιητίνη
- **PAN (πολυακρυλονιτρίλη)** → καλή βιοσυμβατότητα και ενισχυμένη απομάκρυνση υγρών

# Εξωσωματική κάθαρση ουσιών

Διάχυση

Συμμεταφορά  
Διήθηση

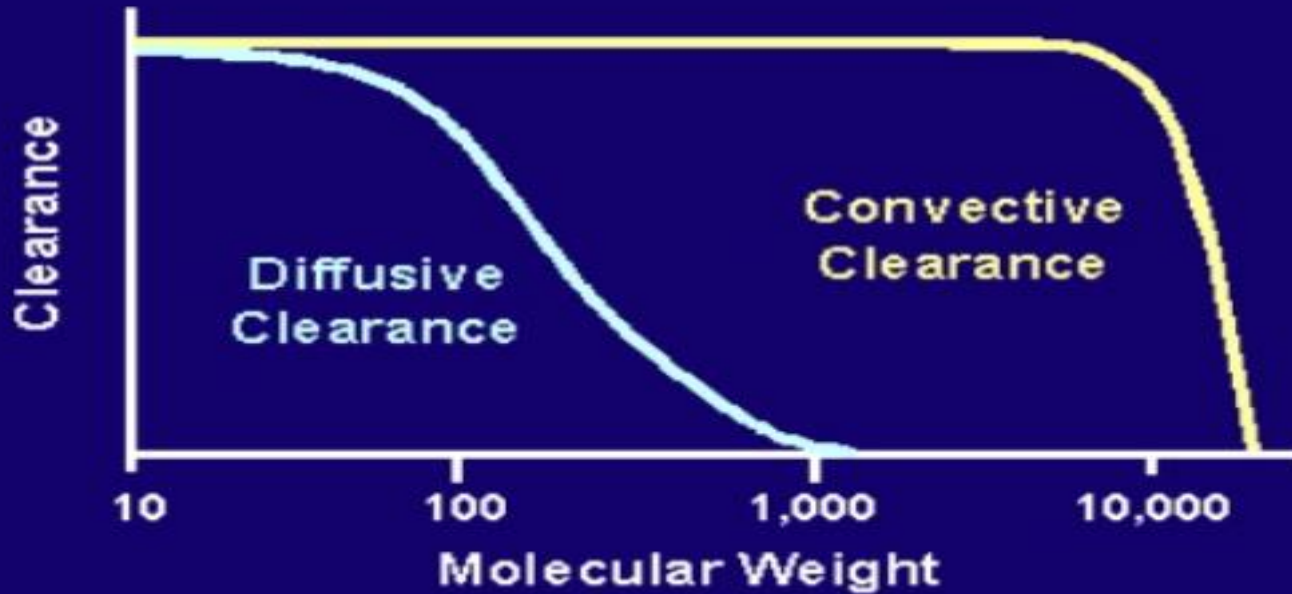
Προσρρόφηση



# Convection vs. Diffusion

Διάχυση

Συμμεταφορά





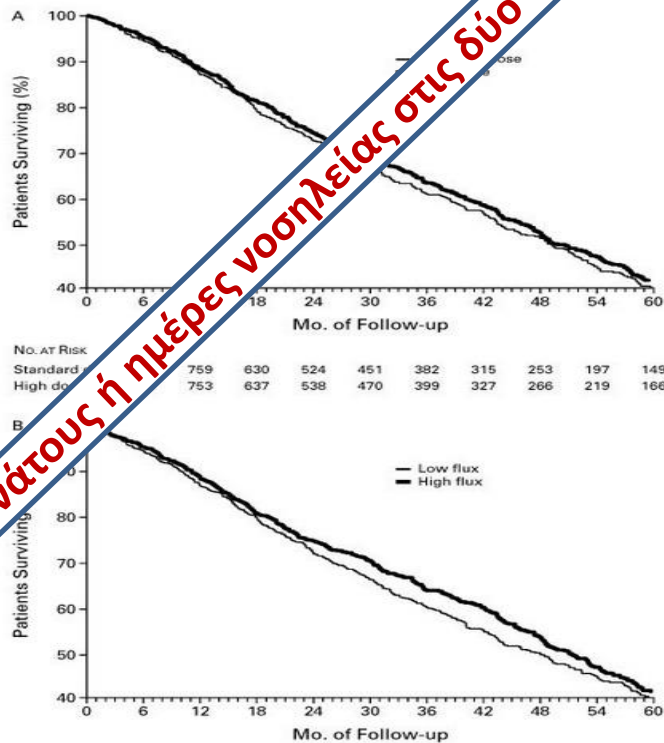
# HEMO study

## Effect of Dialysis Dose and Membrane Flux in Maintenance Hemodialysis

Garabed Eknoyan, M.D., Gerald J. Beck, Ph.D., Alfred K. Cheung, M.D., John T. Daugirdas, M.D., Tom Greene, Ph.D., John W. Kusek, Ph.D., Michael J. Ravid, M.D., James Bailey, M.D., James A. Delmez, M.D., Thomas A. Depner, M.D., Johanna T. Dwyer, D.Sc., R.D., Andrew S. Levey, M.D., *et al.*, for the Hemodialysis (HEMO) Study Group\*

### Πόση κάθαρση είναι αρκετή?

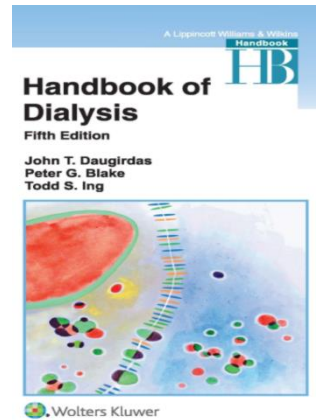
- Τυχαιοποιημένη μελέτη
- 1846 ασθενείς
- Υψηλή vs χαμηλή «δόση ΑΚ»
- spKt/V: 1.32 vs 1.72



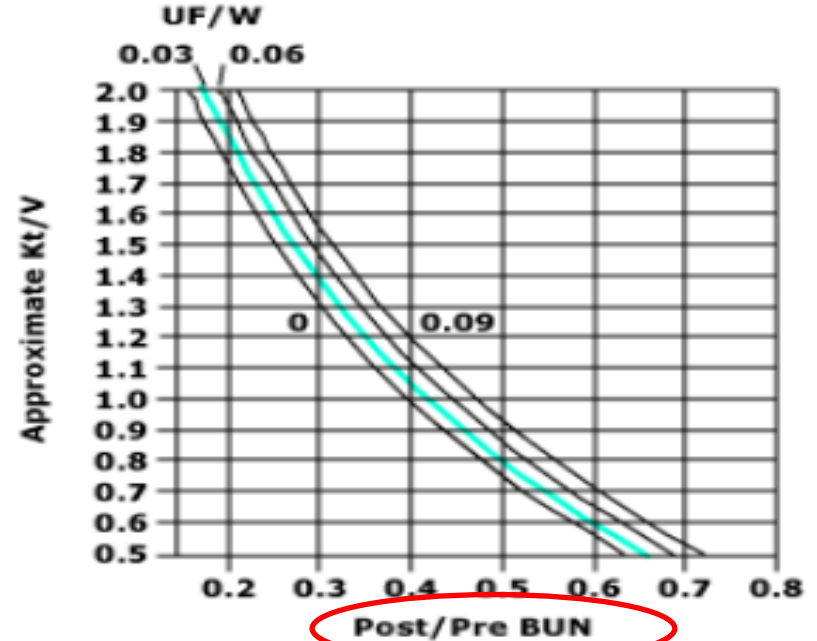
διαφορά σε θανάτους ή ημέρες νοσηλείας στις δύο ομάδες

# Σύνθεση διαλύματος

<b>Component</b>	<b>Concentration (mM)</b>
Sodium	135-145
Potassium	2-3
Calcium	1.25-1.7 (2.5-3.5 mEq/L)
Magnesium	0.25-0.375 (0.5-0.75 mEq/L)
Chloride	98-124
Bicarbonate	25-35
Glucose	0-11
pH	7.1-7.3 (units)



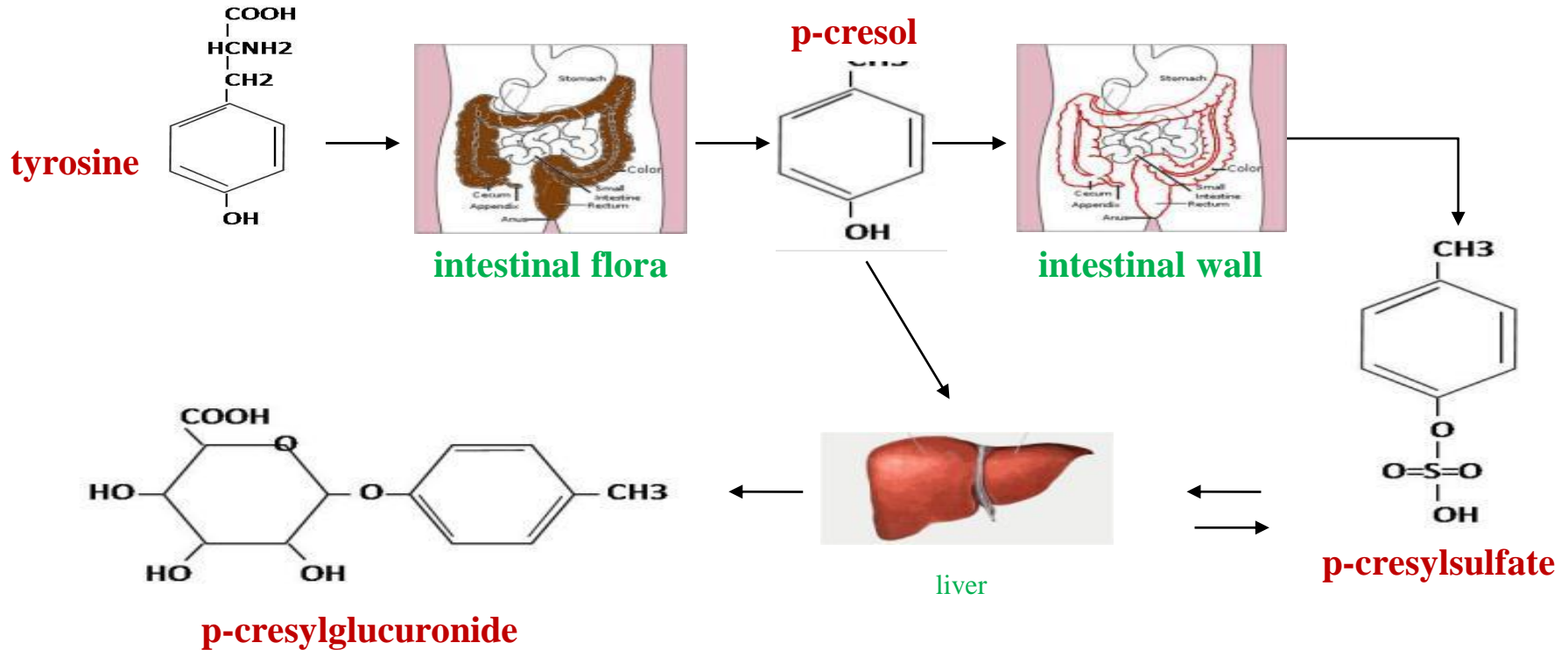
## $U_{post}/U_{pre}$ και $Kt/V$



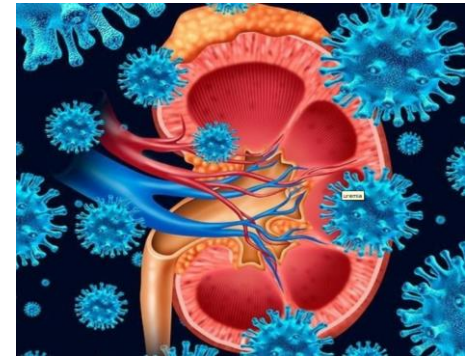
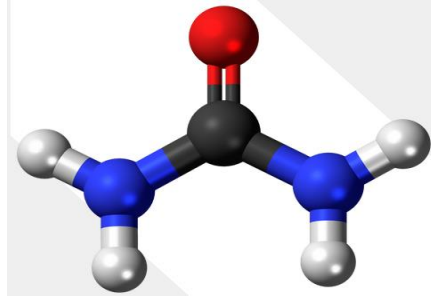
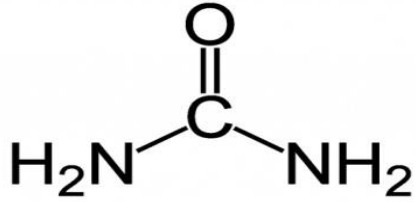
$$Kt/V = -\ln(R - 0.008t) + (4 - 3.5XR) \times UF/W$$



# Ο ρόλος του εντέρου στην παραγωγή κρεσόλης

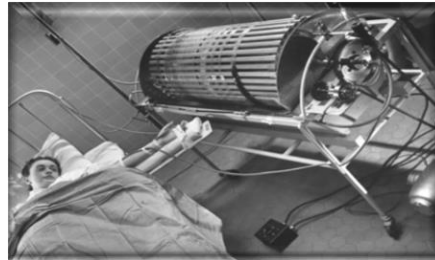


Σε φυσιολογικές συνθήκες στους νεφρούς  
καθαίρονται ουσίες με  **$MB \leq 58.000 D$**



- Δύο αμινομάδες (-NH<sub>2</sub>) και μια καρβονυλική (C=O) ομάδα
- Βρέθηκε πρώτη φορά στα ούρα το **1727** από τον Δανό επιστήμονα **Herman Boerhaave**

- Ουραιμία: όρος του 19<sup>ου</sup> αιώνα → “ουρία στο αίμα”
- «Δηλητηρίαση» από συσσώρευση τοξινών (κυρίως οργανικών)
- Εύκολα μετρήσιμη –δείκτης «ουραιμικής κατάστασης»
- ΟΧΙ όμως υπεύθυνη για το ουραιμικό σύνδρομο



# Υπολειπόμενο σύνδρομο

*(residual syndrome)*

«...οι ασθενείς οι οποίοι θα είχαν αποβιώσει λόγω ουραιμίας οι οποίοι επιβίωσαν χάριν στην αιμοκάθαρση, εμφανίζουν συμπτώματα επικίνδυνα για τη ζωή τους που στο σύνολό τους αποτελούν μία παθολογική οντότητα που ονομάζεται **υπολειπόμενο σύνδρομο**» (Thomas Depner)

Το ουραιμικό σύνδρομο **διαφέρει**  
από το υπολειπόμενο σύνδρομο

## Αιτίες υπολειπόμενου συνδρόμου

- Συσσώρευση

- ✓ Μεγάλου MB ουσιών που δεν μπορούν να απομακρυνθούν με την ΑΚ
- ✓ Μικρού MB ουσιών με πρωτεϊνική σύνδεση με δύσκολη απομάκρυνση
- ✓ Διαλυτές ουσίες με μικρό MB που δεν απομακρύνθηκαν επαρκώς

- Τοξική δράση της αιμοκάθαρσης per se

- ✓ π.χ ενεργοποίηση του συμπληρώματος
- ✓ Αφαίρεση ωφέλιμων ουσιών π.χ vit C

- Έμμεσα φαινόμενα

- ✓ Επιτάχυνση «πρωτεϊνικής γήρανσης»
- ✓ Φλεγμονή
- ✓ Ιστική εναπόθεση ασβεστίου
- ✓ Ορμονική τοξική επίδραση (π.χ υπερπαραθυρεοειδισμός)

# Κριτήρια Massry/Koch

χαρακτηριστικά της ουραιμικής τοξίνης

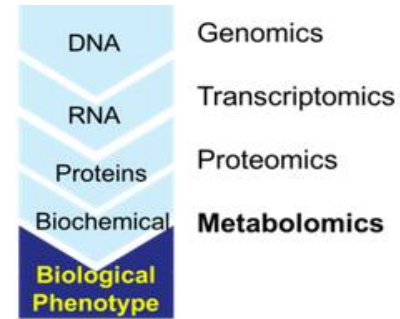
- **Χημική ταυτοποίηση** και **ποσοτικός προσδιορισμός**
- Η συγκέντρωση στο πλάσμα ή στους ιστούς να είναι **υψηλότερη** στους ασθενείς με **νεφρική ανεπάρκεια**
- Η ουσία να συνδέεται με **συγκεκριμένη ουραιμική συμπτωματολογία** η οποία να υποστρέφεται όταν οι συγκεντρώσεις μειωθούν
- Τα συμπτώματα και η **δράση** της ουραιμικής τοξίνης να έχουν **επαναληψιμότητα** όταν τα επίπεδα αυτής αυξηθούν σε φυσιολογικά άτομα ή σε πειραματικά μοντέλα

# Ο τρόπος ανίχνευσης

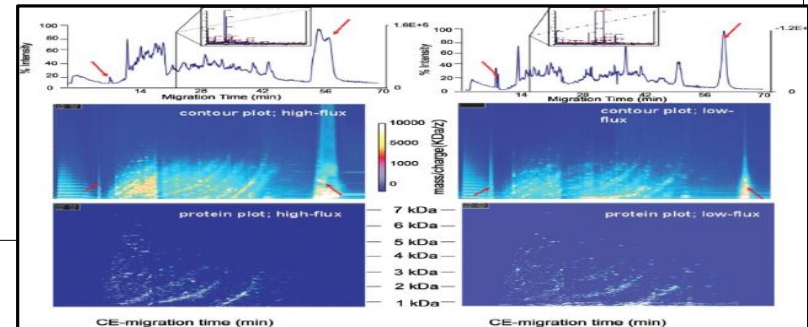
- Βιοχημική ανάλυση ουσιών που απομονώνονται στα **ούρα ή στο υπερδιήθημα** μετά από μια ΑΚ και στη συνέχεια ανιχνεύεται στο **πλάσμα** των ουραιμικών ασθενών

- **Μέθοδοι:**

- Αέρια χρωματογραφία
- Φασματοφωτομετρία
- Υγροχρωματογραφία υψηλής απόδοσης
- Ανάλυση πρωτεώματος
- Ανάλυση μεταβολώματος



**«δακτυλικό αποτύπωμα»**



# Κάθαρση

- ❑ **Θρησκεία** η απαλλαγή από το μίasma της αμαρτίας, που γίνεται συνήθως με τελετουργικό τρόπο
- ❑ **Φιλολογία** ο εξαγνισμός, η λύτρωση από τη συναισθηματική ένταση που νιώθει ο θεατής ενός τραγικού έργου, όταν, με την λύση του δράματος, αποκαθίσταται η έννομη και η ηθική τάξη
- ❑ **Ψυχολογία** η θεραπεία μιας νοσηρής κατάστασης ψυχικού χαρακτήρα, κυρίως όταν ο ασθενής ανακαλεί στη μνήμη του το γεγονός που την προκάλεσε

**(ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑ)** Ο όγκος από τον οποίο μια ουσία έχει πλήρως αφαιρεθεί σε μια συγκεκριμένη διάρκεια χρόνου. Εκφράζεται σε ml/min.

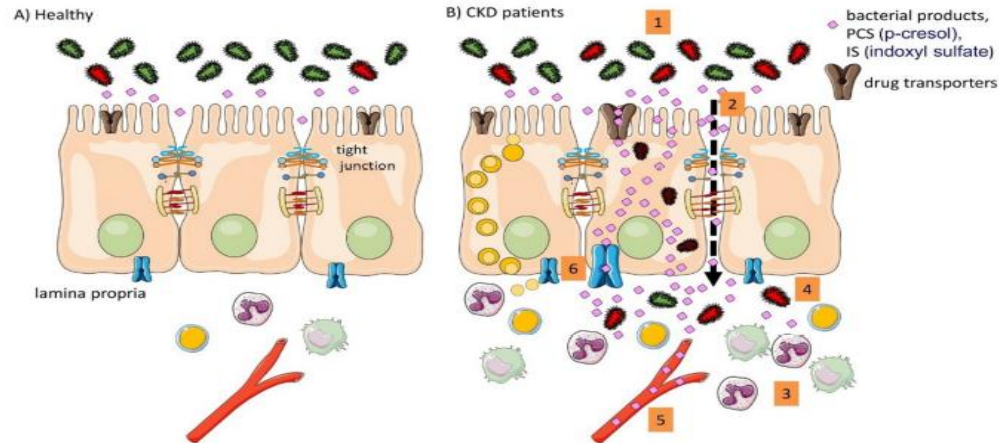


# Ουρία MB=60 Da

- **Δεν είναι από μόνη της τοξική ουσία**
- Χρησιμοποιείται σαν δείκτης επάρκειας αιμοκάθαρσης (**μοντέλο κινητικής ουρίας**)
- Επηρεάζει τη δομή και λειτουργία των πρωτεϊνών
- Αυξάνει την εντερική διαπερατότητα σε ενδοτοξίνες
- Προάγει την απόπτωση και τον **κυτταρικό θάνατο**
- Αυξάνει την παραγωγή **ελεύθερων ριζών**
- Αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη
- Αποτελεί το **90% του μεταβολισμού του αζώτου**

# P-cresol

- **Λιπόφιλη**, Μικρό MB=108 D
- Παράγεται **στο έντερο** από **μεταβολισμό** της **τυροσίνης** και της **φαιτυλαλάνης**
- Επάγει την ίνωση και επομένως επιταχύνει την εξέλιξη της ΧΝΝ
- **Αποβολή με αιμοδιαδιήθηση / τεχνητό ήπαρ**
- Χορήγηση ρητινών/ **προβιοτικών**



# Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites

William R. Wikoff<sup>a</sup>, Andrew T. Anfora<sup>b</sup>, Jun Liu<sup>b</sup>, Peter G. Schultz<sup>b,1</sup>, Scott A. Lesley<sup>b</sup>, Eric C. Peters<sup>b</sup>, and Gary Siuzdak<sup>a,1</sup>

<sup>a</sup>Department of Molecular Biology and Center for Mass Spectrometry, The Scripps Research Institute, 10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037; and <sup>b</sup>Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, San Diego, CA 92121

Communicated by Steve A. Kay, University of California at San Diego, La Jolla, CA, December 19, 2008 (received for review December 12, 2008)

*Wikoff et al, PNAS, 106: 3698-3703; 2009*

## THE COLON CONTRIBUTES TO UREMIC TOXIN GENERATION

CLINICAL RESEARCH [www.jasn.org](http://www.jasn.org)

**Τα metabolomics βρήκαν ότι το εντερικό μικροβίωμα παίζει σημαντικό ρόλο στα επίπεδα ουραιμικών τοξινών**

### Colonic Contribution to Uremic Solutes

Pavel A. Aronov,<sup>\*</sup> Frank J.-G. Luo,<sup>†</sup> Natalie S. Plummer,<sup>†</sup> Zhe Quan,<sup>‡</sup> Susan Holmes,<sup>§</sup> Thomas H. Hostetter,<sup>‡</sup> and Timothy W. Meyer<sup>†</sup>

<sup>\*</sup>Vincent Coates Foundation Mass Spectrometry Laboratory, and <sup>§</sup>Department of Statistics, Stanford University, Stanford, California; <sup>†</sup>Departments of Medicine, Veterans Administration Palo Alto Health Sciences Center and Stanford University, Palo Alto, California; and <sup>‡</sup>Albert Einstein College of Medicine, New York, New York

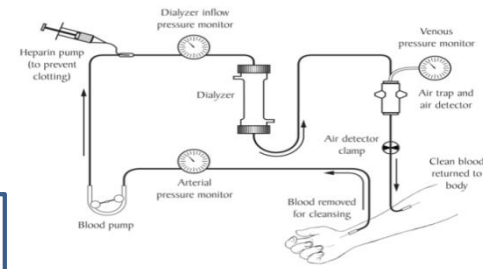
*Aronov et al, JASN, 22:1769-1776; 2011*

# B2 μικροσφαιρίνη

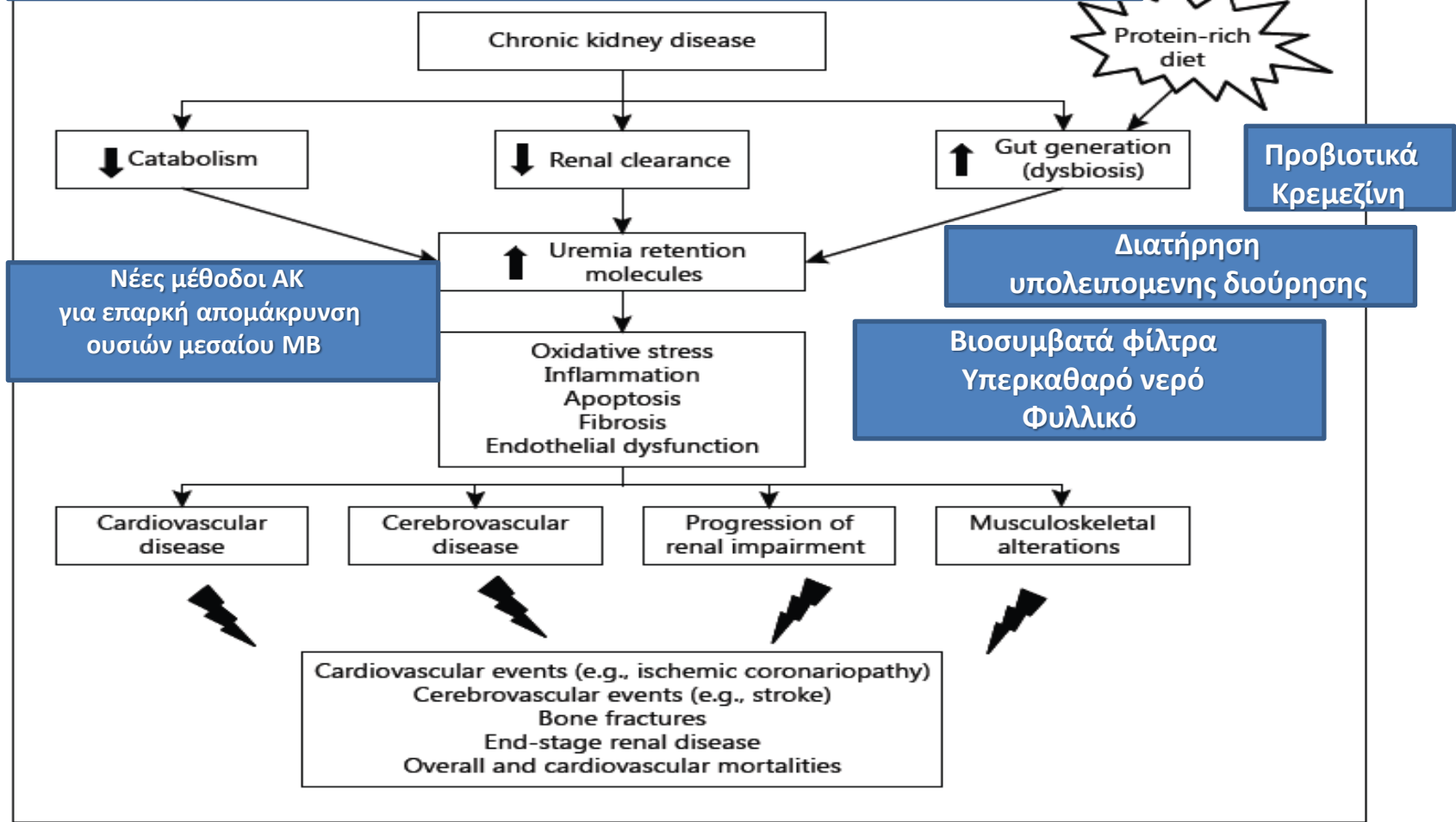
- **MB=12000 D**
- Τμήμα του αμυλοειδούς
- Προάγει την έκκριση κυττοκινών → **φλεγμονή**
- **Αποβολή high flux > low flux**
- **Αποβολή περιτοναϊκή** > αιμοκάθαρση
- Μείωση αμυλοείδωσης στην Ευρώπη λόγω καλύτερης ΑΚ

# Συνταγογράφηση ΑΚ

- 1. Μέθοδος (HD vs HDF vs HDx)
- 2. Παράμετροι του  $Kt/V$  (επάρκεια- «δόση»)
  - Επιλογή φίλτρου (KoA, Kuf)
  - Επιλογή χρόνου συνεδρίας
  - Ροή αίματος/ διαλύματος
  - Επιλογή μεθόδου υποκατάστασης υγρών στη HDF (pre vs post)
- 3. Παράμετροι ισοζυγίου υγρών
  - Συνολική υπερδιήθηση και ρυθμός αυτής
  - Επιλογή διαλύματος (Na, K, Ca, HCO<sub>3</sub>, PH)
- 4. Ηπαρινισμός
- 5. Θερμοκρασία
- 5. Συχνότητα αιμοκαθάρσεων
- 6. Φάρμακα συνεδρίας



**Συσσώρευση κυρίως οργανικών ουσιών με ανεπαρκή κάθαρση οδηγεί στις επιπλοκές της ΧΝΝ**



# Το παζλ της ουραιμικής καρδιαγγειακής νόσου

Η ομάδα EUTOX προτείνει ότι τα περισσότερα μόρια που εμπλέκονται στην αγγειακή βλάβη είναι **συνδεδεμένα με πρωτεΐνες και/ή είναι μεσαίου MB** και ότι η ουρία δεν ανήκει στις τοξικές ουσίες



**EFFECT OF THE HEMODIALYSIS PRESCRIPTION ON PATIENT MORBIDITY****Report from the National Cooperative Dialysis Study\***

E. G. LOWRIE, M.D., N. M. LAIRD, Ph.D., T. F. PARKER, M.D., AND J. A. SARGENT, Ph.D.

**Abstract** This report summarizes morbidity in 151 patients in a cooperative trial designed to evaluate the clinical effects of different dialysis prescriptions. Four treatment groups were divided along two dimensions: dialysis treatment time (long or short), and blood urea nitrogen (BUN) concentration averaged with respect to time ( $TAC_{urea}$ ) (high or low). Dietary protein was not restricted. There was no difference in mortality between the groups. Withdrawal of patients from the high-BUN groups for medical reasons was significantly greater than withdrawal from the low-

BUN groups. Hospitalization was also greater in the high-BUN groups, but dialysis treatment time had no significant effects.

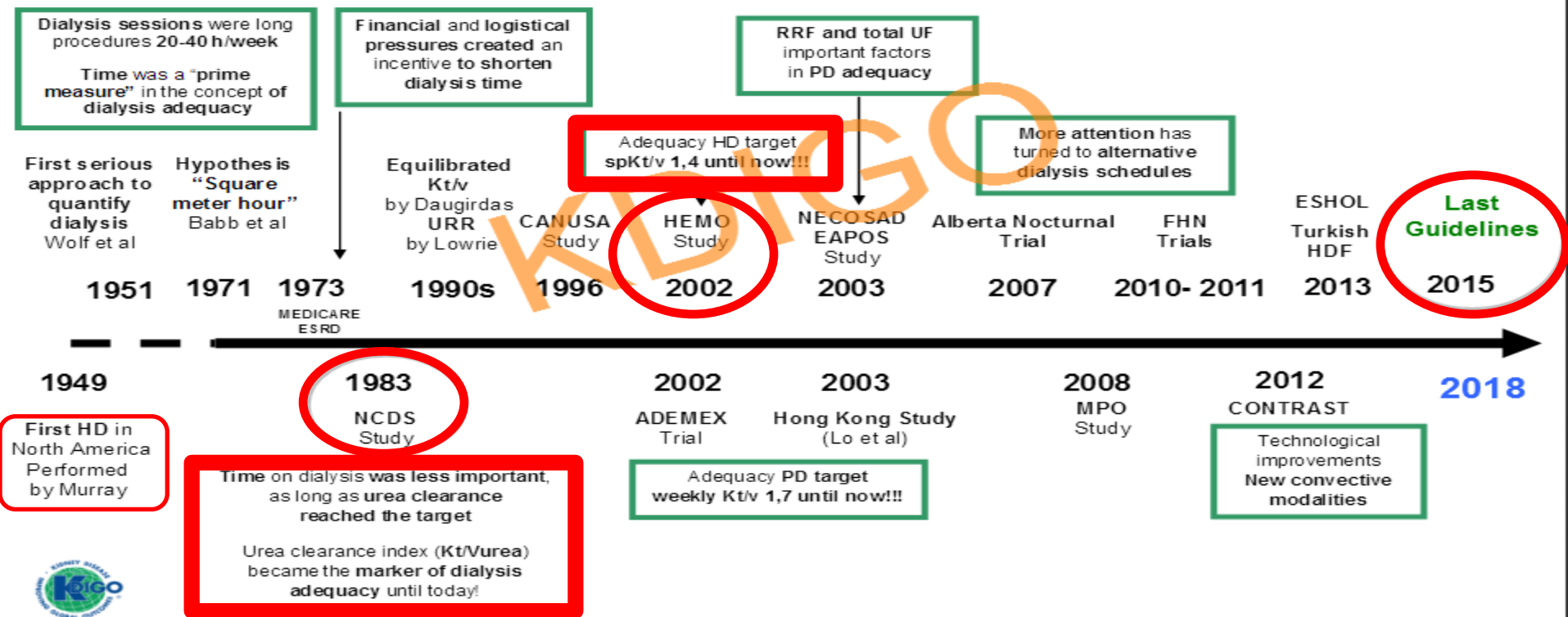
The data indicate that the occurrence of morbid events is affected by the dialysis prescription. Increased morbidity appears to accompany prescriptions associated with a relatively high BUN. Conversely, morbidity may be decreased by prescriptions associated with more efficient removal of urea if the dietary intake of protein and other nutrients is adequate. (N Engl J Med. 1981; 305:1178-81.)

**Η πρώτη πολυκεντρική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη στην αιμοκάθαρση που διερεύνησε την επίδραση της «δόσης» της κάθαρσης στην επιβίωση των ασθενών**

- 151 ασθενείς
- TAC: 100 vs 50 mg/dl (μέση εβδομαδιαία συγκέντρωση της ουρίας)
- Διάρκεια 2.5–3.5 vs 4.5–5.5 h
- Follow up: 6 μήνες



# Ιστορική αναδρομή σε μελέτες για επάρκεια ΑΚ





## The Use of a Multidimensional Measure of Dialysis Adequacy—Moving beyond Small Solute Kinetics

*Jeffrey Perl, Laura M. Dember, Joanne M. Bargman, Teri Browne, David M. Charytan, Jennifer E. Flythe, LaTonya J. Hickson, Adriana M. Hung, Michel Jadoul, Timmy Chang Lee, Klemens B. Meyer, Hamid Moradi, Tariq Shafi, Isaac Teitelbaum, Leslie P. Wong, and Christopher T. Chan, and on behalf of the American Society of Nephrology Dialysis Advisory Group*

Home dialysis

Διάρκεια

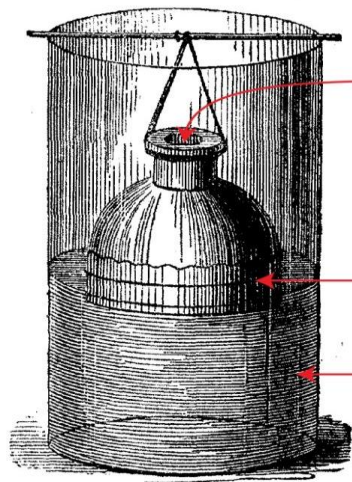
Συχνότητα

Διατήρηση υπολειπόμενης  
διούρησης

Κλιμακωτή αιμοκάθαρση  
(increment dialysis)

# Προσοχή!!

- Τα **in vitro K και KoA** είναι **20% >** από τα **in vivo** → αποδιδόμενο  $Kt/V$  < συνταγογραφούμενο
- Για το λόγο αυτό **στοχεύουμε σε  $spKt/V$  1.4** προκειμένου να επιτύχουμε ένα ελάχιστο  $spKt/V$  1.2
- Σε χαμηλό BMI υπάρχει χαμηλό 'V', μαθηματικά **αυξάνει το λόγο  $spKt/V$** , δίνοντας τη λανθασμένη εντύπωση καταλήγοντας να μειώνουμε το χρόνο της συνεδρίας.
- Σε χαμηλό BMI, το **rebound** της ουρίας είναι **υψηλότερο**, οπότε το  $eKt/V$  είναι σημαντικά μικρότερο από το  $spKt/V$ .

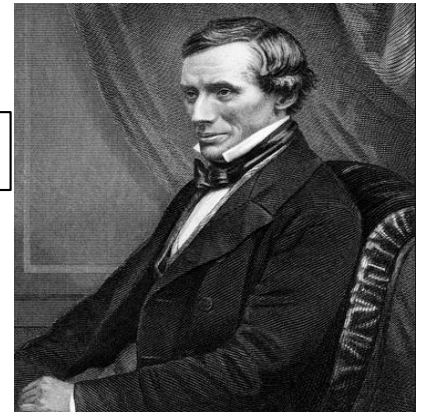


Urine

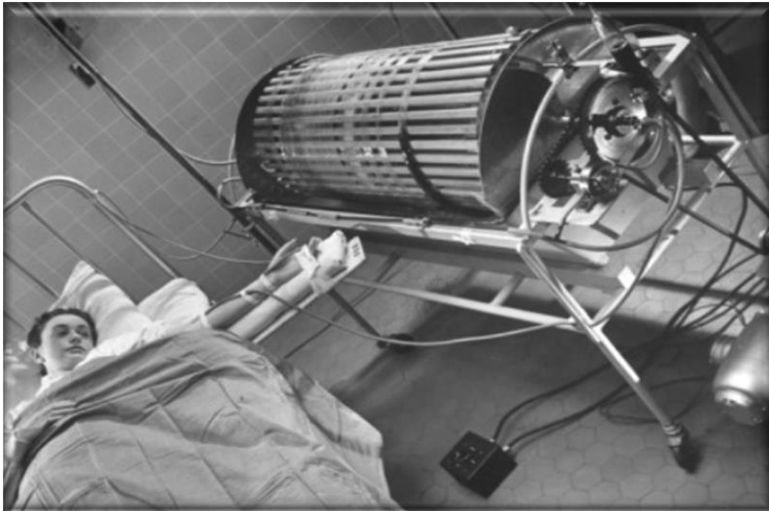
## Απομάκρυνση ουσιών μέσω μεμβράνης

Ox bladder (semi-permeable membrane)

Distilled water



Thomas Graham 1854 (Glasgow)



1<sup>η</sup> επιτυχής αιμοκάθαρση 1943



# ΧΝΝ και ουραιμικές τοξίνες



Τοξικότητα δεν αφορά μόνο τη συσσώρευση ουσιών, αλλά και την μείωση χρήσιμων (π.χ vitC, vit D)

# Η μελέτη των ουραιμικών τοξινών βοηθάει στο σχεδιασμό, ανάπτυξη και βελτίωση των μεθόδων εξωνεφρικής κάθαρσης

uremic toxins



Search

[Advanced](#) [Create alert](#) [Create RSS](#)

[User Guide](#)

Save

Email

Send to

Sort by:

Best match



Display options



MY NCBI FILTERS

3,496 results



Page

1

of 350



RESULTS BY YEAR



1962

2023



## Classification of **Uremic Toxins** and Their Role in Kidney Failure.

1

Cite

Share

Rosner MH, Reis T, Husain-Syed F, Vanholder R, Hutchison C, Stenvinkel P, Blankestijn PJ, Cozzolino M, Juillard L, Kashani K, Kaushik M, Kawanishi H, Massy Z, Sirich TL, Zuo L, Ronco C. Clin J Am Soc Nephrol. 2021 Dec;16(12):1918-1928. doi: 10.2215/CJN.02660221. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34233920 [Free PMC article](#). [Review](#).

Advances in our understanding of **uremic** retention solutes, and improvements in hemodialysis membranes and other techniques designed to remove **uremic** retention solutes, offer opportunities to readdress the definition and classification of **uremic toxins**. ...



National  
Kidney  
Foundation®

KDOQI®  
Kidney Disease  
Outcomes Quality Initiative

## KDOQI CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR HEMODIALYSIS ADEQUACY: 2015 UPDATE

### **Guideline 3: Measurement of Dialysis: Urea Kinetics**

- 3.1 We recommend a target single pool Kt/V (spKt/V) of 1.4 per hemodialysis session for patients treated thrice weekly, with a minimum delivered spKt/V of 1.2. *(1B)*
- 3.2 In patients with significant residual native kidney function (K<sub>ru</sub>), the dose of hemodialysis may be reduced provided K<sub>ru</sub> is measured periodically to avoid inadequate dialysis. *(Not Graded)*
- 3.3 For hemodialysis schedules other than thrice weekly, we suggest a target standard Kt/V of 2.3 volumes per week with a minimum delivered dose of 2.1 using a method of calculation that includes the contributions of ultrafiltration and residual kidney function. *(Not Graded)*

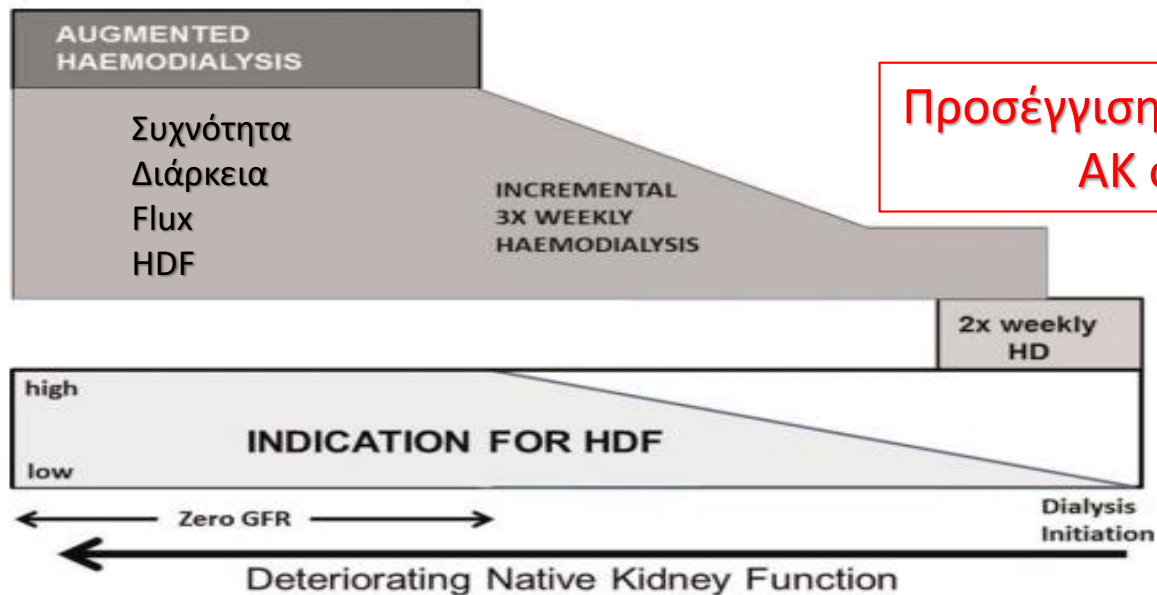
*Am J Kidney Dis. 2015;66(5):884-930*



## Incremental haemodialysis

Jonathan Wong<sup>1,2</sup>, Enric Vilar<sup>1,2</sup>, Andrew Davenport<sup>3,4</sup> and Ken Farrington<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Renal Unit, Lister Hospital, Stevenage, Hertfordshire, UK, <sup>2</sup>Department of Postgraduate Medicine, University of Hertfordshire, Hatfield, Hertfordshire, UK, <sup>3</sup>UCL Centre for Nephrology, Royal Free Hospital, London, UK and <sup>4</sup>University College London Medical School, London, UK





## Number of dialysis patients worldwide - forecast to 2025

Το αθροιστικό ετήσιο ποσοστό αύξησης  
για την περίοδο 2015-2025

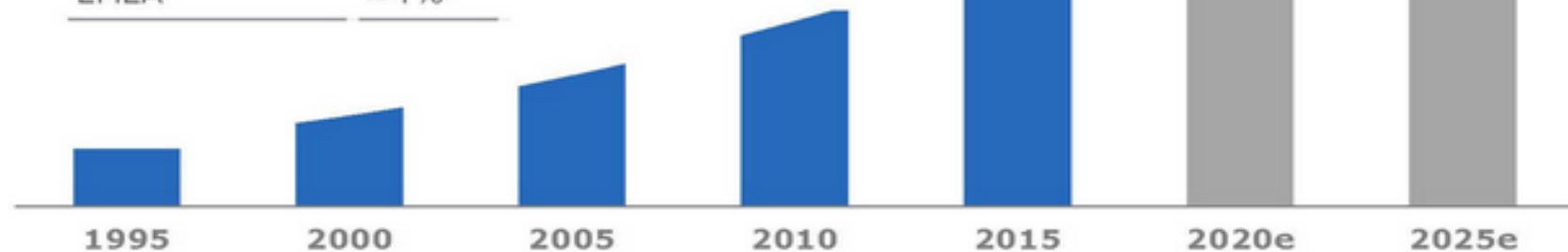
**Globally** ~6%

Asia-Pacific ~8%

Latin America ~5%

EMEA ~4%

Dialysis patients in 2025e: →  
**~4.9 million**



# EUTox group

(European Uremic Toxin work group 2003)

---

- 85 μελέτες 1968-2002, >500.000 ασθενείς
- Ανά έτος νέα προσθήκη ουσιών που ενοχοποιούνται
- 152 ουσίες μέχρι το 2014
- <https://www.uremic-toxins.org>
- **Κατηγοριοποίησε τις ουραιμικές τοξίνες ανάλογα με**
  - Μοριακό βάρος
  - Πρωτεϊνική σύνδεση ή μη
  - Τρόπος απομάκρυνσης κατά την εξωνεφρική κάθαρση

# Ουραιμικές τοξίνες

**ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ Η ΟΥΡΙΑ Η ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΕΡΗ ΤΟΞΙΝΗ!!!**

<500 Da

Μικρού ΜΒ συνήθως

500-12000 Da

## Μικρές υδατοδιαλυτές

benzylalcohol  
Asymmetric dimethylarginine  
Symmetric dimethylarginine  
β- Guanidinopropionic acid  
β- Lipotropin  
Creatinine  
Urea  
Uric acid  
Xanthine  
Hypoxanthine  
Oxalate  
Methylguanidine  
Peoudouridine  
Orotidine  
Guanidosuccinic acid  
Myoinisitol  
Malondialdehyde  
Guanidinoacetic acid  
Guanidine  
Cytidine

## Με πρωτεϊνική σύνδεση

3-deoxyglucosone  
CMPF  
Fructolysine  
Glyoxal  
Hippuric acid  
Homocysteine  
Hydroquinone  
Indole-3-acetic acid  
Indoxyl sulfate  
Kinurenic acid  
Methylglyoxal  
N-Carboxymethyllysine  
P-cresol/cresyl sulfate  
Pentosidine  
Phenol  
P-OH hippuric acid  
Quinolinic acid  
Spermidine  
Spermine

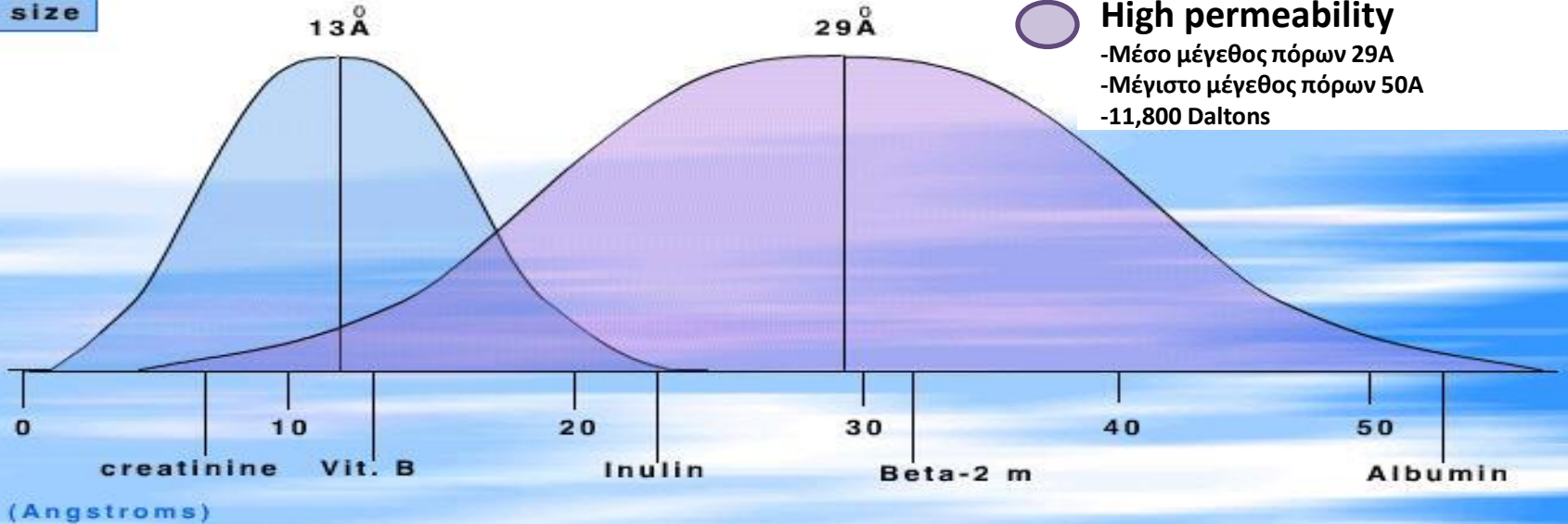
## Μεσαίου μοριακού βάρους

Adrenomedullin  
Atrial natriuretic peptide  
β2-microglobulin  
β-Endorphin  
Cholecystokinin  
Clara cell protein  
Complement factor D  
Cystatin C  
Degranulation inhibiting protein 1  
Delta-sleep-inducing peptide  
Endothelin  
Hyaluronic acid  
Interleukin 1β  
Interleukin 6  
Kappa-Ig light chain  
Lambda Ig light chain  
Leptin  
Methionine encephalin  
Neuropeptide Y  
Parathyroid hormone

# Διαπερατότητα μεμβράνης

dialyser performance

pore size



## Low permeability

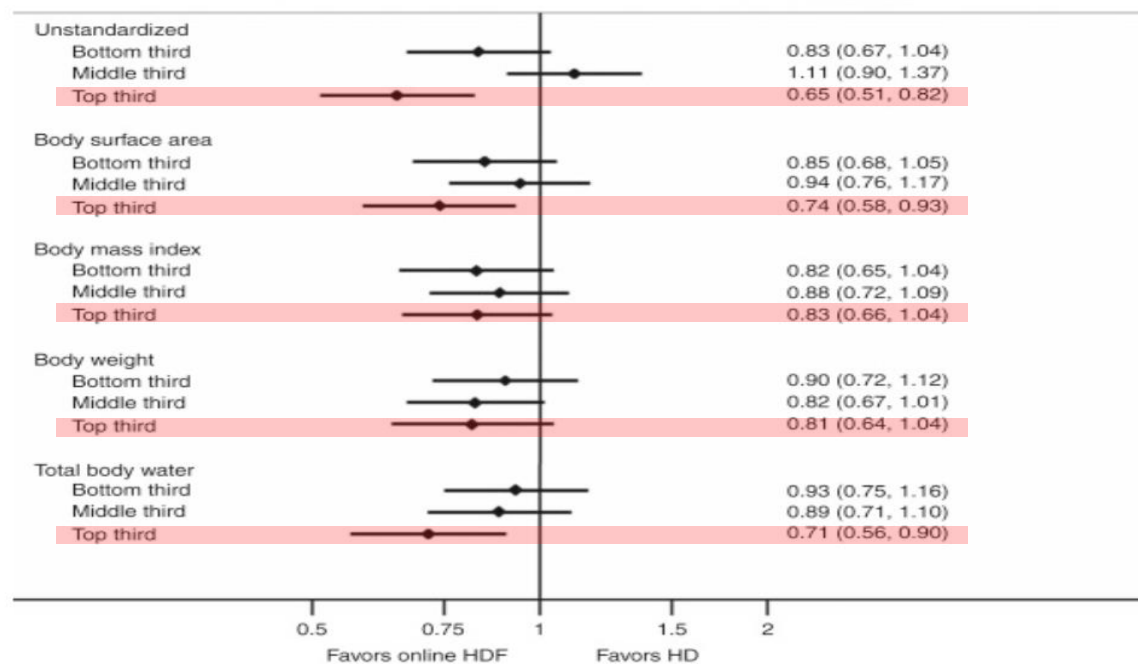
- Μέσο μέγεθος πόρων 13Å
- Μέγιστο μέγεθος πόρων 25Å
- < 5000 Daltons



## High permeability

- Μέσο μέγεθος πόρων 29Å
- Μέγιστο μέγεθος πόρων 50Å
- 11,800 Daltons

## Higher convection volume exchange with online hemodiafiltration is associated with survival advantage for dialysis patients: the effect of adjustment for body size



**Bottom: 16-18.8 L**

**Middle: 20.2-22 L**

**Top: 24.4-27.4 L**