



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ
ΦΡΟΝΤΙΔΑ»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Αναλυτική περιγραφή των παραλλαγών της αιμοκάθαρσης

Σακελλαρίου Κωνσταντίνα

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας / Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Λιακόπουλος Βασίλειος, Καθηγητής Νεφρολογίας Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Λάρισα, Δεκέμβριος, 2022



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE
FACULTY OF MEDICINE



MASTER PROGRAM IN

«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»

MASTER THESIS

Detailed description of hemodialysis variations

SAKELLARIOY KONSTANTINA

Examination committee:

- Stefanidis Ioannis, Professor of Medicine / Nephrology University of Thessaly
- Eleftheriadis Theodoros, Assistant Professor of Nephrology at University of Thessaly
- Liakopoulos Vasilios, Professor of Nephrology, Aristotle University of Thessaloniki

Larisa, December, 2022

Υπεύθυνη δήλωση

Βεβαιώνω ότι είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην πτυχιακή εργασία. Επίσης έχω αναφέρει τις όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε αυτές αναφέρονται ακριβώς είτε παραφρασμένες. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η διπλωματική εργασία προετοιμάστηκε από εμένα προσωπικά ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος σπουδών του Μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα, του Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Περιεχόμενα

Περίληψη	6
Abstract.....	7
Πίνακας συμβόλων – ακρωνυμίων – συντομογραφιών	8
Εικόνες.....	10
Κεφάλαιο 1 ^ο : Εισαγωγή	12
Κεφάλαιο 2 ^ο : Βασικές αρχές της διάλυσης.....	15
2.1 Τα νεφρά	15
2.1.1 Νεφρική λειτουργία	15
2.1.2 Νεφρική ανεπάρκεια	16
2.1.3 Αιτία, σημεία – συμπτώματα και διάγνωση της νεφρικής ανεπάρκειας.....	18
2.2 Θεραπείες νεφρικής ανεπάρκειας	19
2.2.1 Μεταμόσχευση.....	19
2.2.2 Κάθαρση	20
Κεφάλαιο 3 ^ο : Παραλλαγές αιμοκάθαρσης.....	22
3.1 Μηχανισμός ανταλλαγής υγρών και διαλυμένων ουσιών	22
3.1.1 Συμβατική αιμοκάθαρση (Hemodialysis, HD)	22
3.1.2 Αιμοδιήθηση (Hemofiltration, HF) και αιμοδιαδιήθηση (Hemodiafiltration, HDF).....	25
3.1.3 Online αιμοδιαδιήθηση	27
3.1.4 Αιμοκάθαρση προσρόφησης.....	32
3.2 Σύνθεση και διαπερατότητα μεμβρανών	34
3.3 Χρόνος και συχνότητα θεραπείας αιμοκάθαρσης.....	39
3.3.1 Συνεχής υποκατάσταση νεφρικής λειτουργίας (συνεχής αιμοκάθαρση)	42
3.4 Περιβάλλον θεραπείας	44
3.5 Πρόσθετες επιλογές θεραπείας	44
3.5.1 Σύσταση ηλεκτρολυτών	45
3.5.2 Ρυθμιστικό διάλυμα αιμοκάθαρσης	45
3.5.3 Αντιπηκτικοί παράγοντες.....	46
Κεφάλαιο 4 ^ο : Συνταγογράφηση, εξατομίκευση και βελτιστοποίηση της θεραπείας αιμοκάθαρσης....	47
4.1 Έναρξη αιμοκάθαρσης.....	47
4.1 Εξατομίκευση και βελτιστοποίηση της αιμοκάθαρσης	49
Κεφάλαιο 5 ^ο : Εφαρμογή αρχών της τρέχουσας τεκμηριωμένης ιατρικής σε θεραπείες αιμοκάθαρσης	52
5.1 Έναρξη της αιμοκάθαρσης	53
5.2 Αγγειακή πρόσβαση.....	53

5.3 Μηχάνημα αιμοκάθαρσης, ροή μεμβράνης, βιοσυμβατότητα.....	54
5.4 Ρυθμιστικό διάλυμα αιμοκάθαρσης.....	55
5.5 Τρόποι αιμοκάθαρσης.....	55
5.6 Επάρκεια αιμοκάθαρσης.....	55
5.6.1 Αντίληψη του ασθενή και έλλειψη συμπτωμάτων ή / και παραπόνων.....	56
5.6.2 Έλεγχος όγκου υγρού.....	57
5.6.3 Έλεγχος της αρτηριακής πίεσης (πριν – και μετά – την αιμοκάθαρση)	57
5.6.4 Αιμοδυναμική σταθερότητα (ενδοδιαλυτική υπόταση, ανοχή)	58
5.6.5 Έλεγχος δόσης αιμοκάθαρσης.....	58
5.6.6 Έλεγχος οξέος – βάσης (διττανθρακικό ορού και κάλιο).....	59
5.6.7 Έλεγχος φωσφορικών και ασβεστίου, έλεγχος νόσου των οστών.....	60
5.6.8 Έλεγχος διατροφικής κατάστασης.....	60
5.6.9 Έλεγχος της αναιμίας και της κατάστασης σιδήρου	60
5.6.10 Περιορισμός της φλεγμονής	61
5.6.11 Διατήρηση της υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας	61
5.6.12 Ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία	61
5.7 Χρόνος και συχνότητα αιμοκάθαρσης.....	62
5.8 Υπερκαθαρότητα του υγρού αιμοκάθαρσης.....	62
5.9 Πρότυπα πρακτικής και διασφάλισης ποιότητας.....	63
5.10 Διατήρηση υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας.....	63
Συμπεράσματα	64
Βιβλιογραφία	65

Περίληψη

Ο βαθμός απομάκρυνσης των ουραιμικών τοξινών στις θεραπείες αιμοκάθαρσης εξαρτάται κυρίως από τα χαρακτηριστικά της μεμβράνης αιμοκάθαρσης και τους εμπλεκόμενους μηχανισμούς μεταφοράς διαλυμένων ουσιών. Ενώ ο χαρακτηρισμός «ροή» των μεμβρανών καθώς και «τοξικότητα» των ενώσεων που πρέπει να στοχευθούν για απομάκρυνση παραμένουν άλυτα ζητήματα, ο σχετικός ρόλος της αποτελεσματικότητας και της χρήσης αρχών απομάκρυνσης διαλυμένων ουσιών για τη βελτιστοποίηση της θεραπείας αιμοκάθαρσης περιγράφονται σε πιο ικανοποιητικό βαθμό. Μέσω του συνδυασμού και της έντασης των δυνάμεων διήθησης και της συμμεταφοράς, τα επίπεδα των συγκεντρώσεων ενός ευρέος φάσματος ουραιμικών τοξινών μπορούν να μειωθούν σημαντικά και με επιτυχία. Η εκτεταμένη κλινική εμπειρία, καθώς και δεδομένα από πολλές κλινικές δοκιμές επιβεβαιώνουν τα οφέλη των παραλλαγών της αιμοκάθαρσης που βασίζονται στην συμμεταφορά. Ωστόσο, ο τρόπος παράδοσης της αιμοκάθαρσης μπορεί να βελτιώσει περαιτέρω την αποτελεσματικότητα των θεραπειών. Εκτός από το χρόνο θεραπείας, την συχνότητα και την εγκατάσταση όπου διεξάγονται οι συνεδρίες αιμοκάθαρσης, παράμετροι που προσφέρουν κλινικά οφέλη και αυξάνουν την ευημερία του ασθενούς, η σύνθεση ηλεκτρολυτών, το ρυθμιστικό διάλυμα αιμοκάθαρσης και η συγκέντρωση και επιλογή του αντιπηκτικού παράγοντα είναι ζωτικής σημασίας για την ανοχή και την αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης.

Λέξεις – κλειδιά: μέθοδοι αιμοκάθαρσης, παραλλαγές αιμοκάθαρσης, έκβαση ασθενούς, εξατομικευμένη ιατρική, αρχές συναγωγής, αρχές διήθησης

Abstract

The degree of removal of uremic toxins in hemodialysis treatments depends mainly on the characteristics of the hemodialysis membrane and the involved solute transport mechanisms. While the characterization of membrane 'flux' as well as 'toxicity' of compounds to be targeted for removal remain unresolved issues, the relative role of efficiency and the use of solute removal principles to optimize dialysis therapy are more satisfactorily described. Through the combination and intensity of filtration and convection forces, the concentration levels of a wide range of uremic toxins can be significantly and successfully reduced. Extensive clinical experience, as well as data from several clinical trials, confirm the benefits of cotransport-based dialysis variants. However, the way dialysis is delivered can further improve the effectiveness of treatments. In addition to treatment time, frequency, and facility where dialysis sessions are performed, parameters that provide clinical benefit and increase patient well-being, electrolyte composition, dialysis buffer, and concentration and choice of anticoagulant are critical to tolerance and efficacy of hemodialysis.

Keywords: hemodialysis methods, hemodialysis variants, patient outcome, personalized medicine, principles of convection, principles of filtration

Πίνακας συμβόλων – ακρωνυμίων – συντομογραφιών

ADMA:	Asymmetric Dimethylarginine
AGEs:	Advanced Glycation Endproducts
AKI:	Acute Kidney Injury
ARF:	Acute Renal Failure
AVF:	Arteriovenous Fistula
AVF:	Arteriovenous Fistula
AVG:	Arterio – Venous Graft
BP:	Blood Pressure
CFU:	Colony Factor Unit
CKD:	Chronic Kidney Disease
CPFA:	Coupled Plasma Filtration Adsorption
CQI:	Continuous Quality Improvement
CRF:	Chronic Renal Failure
CRP:	C – Reactive Protein
CRRT:	Continuous Renal Replacement Therapy
CVC:	Central Venous Catheter
Da:	Daltons
EBM:	Evidence – Based Medicine
eGFR:	estimated Glomerular Filtration Rate
ESAs:	Erythropoietin – Stimulating Agents
ESRD:	End – Stage Renal Disease
ESRF:	End – Stage Renal Failure
FF:	Filtration Fraction
FSR:	Fractional Solute Removal
GFR:	Glomerular Filtration Rate
HD:	Hemodialysis
HDF:	Hemodiafiltration
HDP:	Hemodialysis Product
HF:	Hemofiltration

ICU: Intensive Care Unit
KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes
NICE: National Institute for Health and Care Excellence
NKF: National Kidney Foundation
PMMA: Polymethylmethacrylate
PTH: Parathyroid Hormone
RC: Rejection Coefficient
RKF: Renal Kidney Function
RPF: Renal Plasma Flow
RRT: Renal Replacement Therapy
SC: Sieving Coefficient
SCUF: Slow Continuous Ultrafiltration
SRI: Solute Removal Index
TMP: Transmembrane Pressure
URR: Urea Reduction Rate
URS: Uremic Retention Solutes
 $\beta 2 - m$: $\beta 2 - m$ macroglobulin

Εικόνες

- Εικόνα 1:** Η κλινική πρόοδος στην αιμοκάθαρση αντικατοπτρίζεται από την σημαντική πτώση των ποσοστών θνησιμότητας σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού – σταδίου (1980 – 2010) (Karkar A, 2013. Advances in Hemodialysis Techniques, Chapter 20. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/52444> , Figure 1, p. 411)..... 24
- Εικόνα 2:** Οφέλη της “online” αιμοδιαδιήθησης (Karkar A, 2013. Advances in Hemodialysis Techniques, Chapter 20. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/52444> , Figure 2, p. 423)..... 31
- Εικόνα 3:** Σχηματική αναπαράσταση των παραλλαγών αιμοκάθαρσης και το κατά προσέγγιση εύρος μεγεθών των διαλυμένων ουραιμικών τοξινών που μπορούν να αφαιρεθούν ανάλογα με το μηχανισμό αφαίρεσης των διαλυμένων ουσιών (διήθηση και / ή συμμεταφορά). Ο βαθμός απομάκρυνσης των διαλυμένων ουσιών εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά της μεμβράνης καθώς και από τις συνθήκες επεξεργασίας που χρησιμοποιούνται (για παράδειγμα, χρόνος θεραπείας, όγκος υγρού υποκατάστασης σε αιμοδιήθηση και αιμοδιαδιήθηση) (Canaud B, Stuard S, Laukhuf F, et al. 2021. Choices in hemodialysis therapies: variants, personalized therapy and application of evidence – based medicine. Clinical Kidney Journal, 2021, vol. 14, Suppl. 4, i45-i58, FIGURE 1, p. i48). 36
- Εικόνα 4:** Επίδραση της διάρκειας της θεραπευτικής συνεδρίας (χρόνος θεραπείας) σε βασικά βιολογικά συστήματα αιμοκάθαρσης. Παγκοσμίως, συνταγογραφείται στην πλειονότητα το πρόγραμμα αιμοκάθαρσης των 12 ωρών (3 συνεδρίες ανά εβδομάδα, με διάρκεια 4 ώρες ανά συνεδρία) (Canaud B, Stuard S, Laukhuf F, et al. 2021. Choices in hemodialysis therapies: variants, personalized therapy and application of evidence – based medicine. Clinical Kidney Journal, 2021, vol. 14, Suppl. 4, i45-i58, FIGURE 2, p. i48). 42
- Εικόνα 5:** Σύνοψη των διαφορετικών επιλογών θεραπείας (τεχνικές και τρόποι χορήγησης) που είναι διαθέσιμες για ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού – σταδίου. Ένας τέτοιος αλγόριθμος αποφάσεων για τη διαχείριση ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου V επικεντρώνονται στην κλινική κατάσταση, τις προτιμήσεις και την προσωπική κατάσταση (οικογενειακή κατάσταση, εργασιακή κατάσταση, συνθήκες διαβίωσης, κ.λπ.) του ασθενούς καθώς και συστάσεων κλινικών ιατρών και προτύπων πρακτικής σε χώρες ή μονάδες αιμοκάθαρσης (Canaud B, Stuard S, Laukhuf F, et al. 2021. Choices in hemodialysis therapies: variants, personalized therapy and application of evidence – based medicine. Clinical Kidney Journal, 2021, vol. 14, Suppl. 4, i45-i58, FIGURE 3, p. i50). 48
- Εικόνα 6:** Δείκτες επάρκειας της αιμοκάθαρσης ως ευρεία και πολυστοχευμένη προσέγγιση που καλύπτει τις εξατομικευμένες ανάγκες των ασθενών. Οι στόχοι που πρέπει να επιτευχθούν για κάθε δείκτη βασίζονται στη μακροχρόνια κλινική εμπειρία (40 – 50 ετών) στη φροντίδα ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Η θέση της πράσινης γραμμής στην αυθαίρετη κλίμακα (ψηλά στο αριστερό άκρο, χαμηλά στο δεξί άκρο) υποδηλώνει την αξία / σημασία κάθε στόχου. Μία τέτοια λίστα ελέγχου θα πρέπει να αξιολογείται σε τακτική βάση για να διασφαλίζεται η αποτελεσματικότητα της θεραπείας αιμοκάθαρσης (Canaud B, Stuard S, Laukhuf F, et al. 2021. Choices in hemodialysis therapies: variants, personalized therapy and application of evidence – based medicine. Clinical Kidney Journal, 2021, vol. 14, Suppl. 4, i45-i58, FIGURE 4, p. i51). 50
- Εικόνα 7:** Πίνακας της βασικής θεραπείας και των βασικών βιοχημικών δεικτών που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της επάρκειας και της αποτελεσματικότητας της αιμοκάθαρσης σε μεμονωμένους ασθενείς. Για κάθε δείκτη, οι τρέχουσες προτεινόμενες τιμές – στόχου εμφανίζονται από τη ζώνη που σκιάζεται με μπλε χρώμα (προσομοίωση) (Canaud B, Stuard S, Laukhuf F, et al. 2021. Choices in hemodialysis therapies: variants, personalized therapy and application of evidence – based medicine. Clinical Kidney Journal, 2021, vol. 14, Suppl. 4, i45-i58, FIGURE 5, p. i52). 56
- Εικόνα 8:** Παράδειγμα στοχευμένης διαχείρισης υγρών και πίεσης. Οι βασικοί δείκτες εμφανίζονται με τις τρέχουσες συνιστώμενες τιμές – στόχους (η μπλε ζώνη αντιπροσωπεύει το αποδεκτό εύρος – στόχου). Η αξία του ασθενή εμφανίζεται ως πράσινη γραμμή (Canaud B, Stuard S, Laukhuf F, et al.

2021. Choices in hemodialysis therapies: variants, personalized therapy and application of evidence – based medicine. Clinical Kidney Journal, 2021, vol. 14, Suppl. 4, i45-i58, FIGURE 5, p. i52). 57

Κεφάλαιο 1^ο: Εισαγωγή

Η αιμοκάθαρση (Hemodialysis, HD) είναι μια τεχνική που χρησιμοποιείται για την επίτευξη της εξωσωματικής απομάκρυνσης παραπροϊόντων, όπως η ουρία και η κρεατινίνη και της περίσσειας νερού από το αίμα όταν τα νεφρά βρίσκονται σε κατάσταση νεφρικής ανεπάρκειας. Η αιμοκάθαρση είναι η πιο διαδεδομένη μέθοδος θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης (Renal Replacement Therapy, RRT) για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ακολουθούμενη από την μεταμόσχευση νεφρού και την περιτοναϊκή κάθαρση. Η θεραπεία της αιμοκάθαρσης παρέχεται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη (Acute Kidney Injury, AKI) ως ενδονοσοκομειακή θεραπεία. Συνηθέστερα, η αιμοκάθαρση παρέχεται συνήθως ως θεραπεία για σταθερούς ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού – σταδίου (End – Stage Renal Failure, ESRF), η οποία διεξάγεται είτε σε εγκαταστάσεις εξωτερικών ιατρείων αιμοκάθαρσης, είτε σε ένα ειδικά διαμορφωμένο δωμάτιο σε ένα νοσοκομείο ή σε μια ειδική αυτόνομη κλινική. Λιγότερο συχνά, η αιμοκάθαρση πραγματοποιείται στο σπίτι, κατά κύριο λόγο με τη βοήθεια ενός εκπαιδευμένου βοηθού που είναι συνήθως μέλος της οικογένειας (Karkar, 2013).

Η αρχή της αιμοκάθαρσης είναι η ίδια με άλλες μεθόδους κάθαρσης. Περιλαμβάνει τη διήθηση διαλυμένων ουσιών διαμέσου μίας ημιπερατής μεμβράνης. Η αιμοκάθαρση χρησιμοποιεί τη ροή αντίθετου ρεύματος (counter current flow), όπου το διάλυμα αιμοκάθαρσης (dialysate) ρέει προς την αντίθετη κατεύθυνση από αυτή της ροής του αίματος στο εξωσωματικό κύκλωμα. Η ροή αντίθετου ρεύματος διατηρεί την μέγιστη κλίση της συγκέντρωσης κατά μήκος της μεμβράνης και αυξάνει την αποτελεσματικότητα της κάθαρσης. Η απομάκρυνση υγρών (υπερδιήθηση) επιτυγχάνεται με την τροποποίηση της υδροστατικής πίεσης του διαμερίσματος του διαλύματος αιμοκάθαρσης, οδηγώντας την μετακίνηση του νερού και ορισμένων διαλυμένων ουσιών κατά μήκος της μεμβράνης – κατά μήκος δηλαδή μιας δημιουργούμενης κλίσης πίεσης. Η ουρία, η κρεατινίνη και άλλα παραπροϊόντα, το κάλιο και τα φωσφορικά άλατα διαχέονται στο διάλυμα αιμοκάθαρσης. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις νατρίου και χλωρίου στο διάλυμα αιμοκάθαρσης είναι παρόμοιες με αυτές του φυσιολογικού πλάσματος για την πρόληψη της απώλειας. Το διττανθρακικό νάτριο προστίθεται στο διάλυμα αιμοκάθαρσης σε υψηλότερη συγκέντρωση από αυτή του πλάσματος για τη διόρθωση της οξύτητας του αίματος. Μια μικρή ποσότητα γλυκόζης μπορεί επίσης να προστεθεί επίσης στο διάλυμα αιμοκάθαρσης (Himmelfarb, 2010).

Η ποιοτική διαχείριση των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση επιτυγχάνεται καλύτερα με τη φροντίδα του ασθενή πριν από την αιμοκάθαρση (Karkar, 2011a) και τη βελτίωση της φροντίδας στο στάδιο μετά την αιμοκάθαρση (Karkar, 2011b). Η φροντίδα μετά την αιμοκάθαρση θα πρέπει να περιλαμβάνει τον αυστηρό έλεγχο των λοιμώξεων (Karkar, 2006; Karkar, 2007) και την επικράτηση του αρτηριοφλεβικού συριγγίου (Arteriovenous Fistula, AVF), με την παράλληλη αποφυγή των μόνιμων φλεβοκεντρικών καθετήρων για αγγειακή πρόσβαση) (Parker et al., 2011). Επιπλέον, η φροντίδα της αιμοκάθαρσης θα πρέπει να περιλαμβάνει (Karkar, 2013):

1. Τον επαρκή έλεγχο των σωματικών υγρών (επίδοση ευβολαιμικής κατάστασης), όπου ο αυστηρός έλεγχος του όγκου έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τόσο τη νοσηρότητα όσο και τη θνησιμότητα και βελτιώνει τα αποτελέσματα της επάρκειας της αιμοκάθαρσης (Sutherland et al., 2010; Wizemann et al., 2009)
2. Μετριασμό της υπερτροφίας και της ίνωσης της αριστερής κοιλίας
3. Αποτελεσματική απομάκρυνση όλων των τύπων και διαφορετικών μεγεθών κατακρατούμενων διαλυμένων ουραιμικών τοξινών που θα οδηγούσε σε φλεγμονή και έξαρση της καρδιαγγειακής βλάβης (Parker et al., 2011)

Στην πραγματικότητα, η βελτίωση της ποιότητας της φροντίδας της αιμοκάθαρσης πρέπει να επιτυγχάνει τη βέλτιστη παρά την επαρκή αιμοκάθαρση. Ο στόχος της τεχνικής της αιμοκάθαρσης θα πρέπει να έγκειται πάντα στην προσομοίωση ή την αναπαραγωγή της φυσιολογικής διαδικασίας της σπειραματικής υπερδιήθησης. Τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες έχει προταθεί ότι η συσσώρευση διαφόρων ουραιμικών τοξινών, και ιδιαίτερα μορίων μεσαίου – μοριακού βάρους και συνδεδεμένων – με πρωτεΐνες – ουραιμικών τοξινών, συμβάλλουν στην αυξημένη θνησιμότητα. Αυτές οι τοξίνες περιλαμβάνουν την ουρία, το φώσφορο, την παραθυρεοειδική ορμόνη (Parathyroid Hormone, PTH), τη β2 – μικροσφαιρίνη (β2 – macroglobulin, β2 – m), την ομοκυστεΐνη, την λεπτίνη και μία ποικιλία μορίων όπως τα προηγμένα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης (Advanced Glycation Endproducts, AGEs), η ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη (Asymmetric Dimethylarginine, ADMA) και τα προηγμένα πρωτεϊνικά προϊόντα οξείδωσης (Dhondt et al., 2000; Vanholder et al., 2003).

Ωστόσο, πρόσφατες καινοτομίες στις τεχνολογίες της αιμοκάθαρσης έχουν ανοίξει το δρόμο για την αύξηση της ποιότητας της αιμοκάθαρσης. Αυτές περιλαμβάνουν (α) υψηλότερες προδιαγραφές μηχανημάτων αιμοκάθαρσης, (β) δημιουργία και βελτίωση των μεμβρανών αιμοκάθαρσης με διαφορετικές δυνατότητες μεταφοράς μορίων μεσαίου – και μεγάλου –

μοριακού βάρους και συνδεδεμένων – με πρωτεΐνες – μορίων χρησιμοποιώντας όλα τα διαθέσιμα φαινόμενα διαχωρισμού, όπως η διήθηση, η συμμεταφορά και η προσρόφηση, καθώς και (c) βελτίωση της ποιότητας της τεχνολογίας και των συστημάτων επεξεργασίας νερού (Karkar, 2013).

Υπάρχουν πολλές διαθέσιμες παραλλαγές στην αιμοκάθαρση, με την επιλογή να εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τις κλινικές συνθήκες και τις προτιμήσεις του ασθενούς καθώς και από τις πρακτικές που εφαρμόζονται σε διαφορετικές χώρες και μεμονωμένα κέντρα. Αυτές οι παραλλαγές των τρόπων θεραπείας και του τρόπου χορήγησης της αιμοκάθαρσης έχουν αποδειχθεί ότι επηρεάζουν τα αποτελέσματα των ασθενών, με σημαντικές διαφορές να παρατηρούνται μεταξύ των χωρών και των περιοχών (Robinson et al., 2016).

Στόχος της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η ανάλυση των τριών αλληλένδετων πτυχών που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη θεραπεία των ασθενών με αιμοκάθαρση· οι παραλλαγές και οι επιλογές τους, η συνταγογράφηση – εξατομίκευση – βελτιστοποίηση και η εφαρμογή των αρχών της τρέχουσας τεκμηριωμένης ιατρικής σε θεραπείες αιμοκάθαρσης για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων και την αύξηση της ευημερίας των ασθενών.

Κεφάλαιο 2^ο: Βασικές αρχές της διάλυσης

Τα νεφρά είναι ένα ζεύγος ζωτικών οργάνων που εκτελούν πολλές λειτουργίες για τη διατήρηση της καθαρότητας και της χημικής ισορροπίας του αίματος. Τα νεφρά έχουν σχήμα φασολιού, και μέγεθος περίπου μιας γροθιάς. Εντοπίζονται κοντά στο μέσο της πλάτης, ακριβώς κάτω από το θωρακικό κλωβό, ένα σε κάθε πλευρά της σπονδυλικής στήλης. Σε καθημερινή βάση, τα νεφρά επεξεργάζονται περίπου 200 λίτρα αίματος για την αφαίρεση περίπου 2 λίτρων παραπροϊόντων και περίσσειας νερού. Τα παραπροϊόντα και η περίσσεια νερού μετατρέπονται σε ούρα, τα οποία ρέουν στην ουροδόχο κύστη μέσω σωλήνων που καλούνται ουρητήρες. Η ουροδόχος κύστη αποθηκεύει τα ούρα μέχρι να τα απελευθερώσει κατά την ούρηση. Στο νεφρώνα, μικροσκοπικά αιμοφόρα αγγεία πλέκονται με σωλήνες συλλογής ούρων. Κάθε νεφρό περιέχει περίπου 1 εκατομμύριο νεφρώνες (Languluri et al., 2014).

2.1 Τα νεφρά

2.1.1 Νεφρική λειτουργία

Το νεφρό συμμετέχει στην ομοιόσταση ολόκληρου του σώματος, ρυθμίζοντας την οξεοβασική ισορροπία, τις συγκεντρώσεις ηλεκτρολυτών, τον όγκο του εξωκυττάριου υγρού και την αρτηριακή πίεση. Το νεφρό επιτυγχάνει αυτές τις ομοιοστατικές λειτουργίες, ανεξάρτητα και σε συνεργασία με άλλα όργανα, ιδιαίτερα εκείνων του ενδοκρινικού συστήματος. Διάφορες ενδοκρινικές ορμόνες συντονίζουν αυτές τις ενδοκρινικές λειτουργίες, μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνονται η ρενίνη, η αγγειοτενσίνη II, η αλδοστερόνη, η αντιδιουρητική ορμόνη και το κολπικό νατριουρητικό πεπτιδίο. Πολλές από τις λειτουργίες των νεφρών επιτελούνται με σχετικά απλούς μηχανισμούς διήθησης, επαναρρόφησης και έκκρισης, που λαμβάνουν χώρα στους νεφρώνες. Η διήθηση, η οποία λαμβάνει χώρα στο νεφρικό σώμα, είναι η διαδικασία με την οποία κύτταρα και μεγάλες πρωτεΐνες φιλτράρονται από το αίμα προς παραγωγή ενός υπερδιηθήματος που τελικά μετατρέπεται σε ούρα. Το νεφρό παράγει 180 λίτρα διηθήματος την ημέρα, ενώ ένα μεγάλο ποσοστό του επαναρροφάται, επιτρέποντας τη δημιουργία μόνο περίπου 2 λίτρων ούρων. Ως επαναρρόφηση καλείται η μεταφορά μορίων από το υπερδιήθημα στην κυκλοφορία του αίματος. Η έκκριση είναι η αντίστροφη διαδικασία, κατά την οποία τα μόρια μεταφέρονται προς την αντίθετη κατεύθυνση, δηλαδή από το αίμα στα ούρα (Languluri et al., 2014).

Η νεφρική λειτουργία επιδεικνύει πόσο αποτελεσματικά φιλτράρουν τα νεφρά το αίμα. Τα δύο υγιή νεφρά χαρακτηρίζονται από 100% της νεφρικής λειτουργίας. Μικρές ή ήπιες μειώσεις στη νεφρική λειτουργία – έως και 30 έως 40% – σπάνια είναι αισθητές. Η νεφρική λειτουργία μπορεί πλέον να υπολογιστεί χρησιμοποιώντας δείγμα αίματος και έναν τύπο για τον υπολογισμό του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR). Ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης αντιστοιχεί στο ποσοστό της διαθέσιμης νεφρικής λειτουργίας. Σοβαρά προβλήματα υγείας εμφανίζονται όταν οι άνθρωποι έχουν λιγότερο από το 25% της νεφρικής τους λειτουργίας, ενώ όταν η νεφρική λειτουργία πέσει κάτω από 10 – 15%, το άτομο για να διατηρηθεί στη ζωή απαιτεί είτε κάποια μορφή θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης ή θεραπεία καθαρισμού του αίματος, με τη μορφή κάθαρσης (αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση) ή μεταμόσχευση νεφρού (Languluri et al., 2014). Η νεφρική λειτουργία υπολογίζεται βάσει των παρακάτω παραμέτρων (National Kidney Foundation, 2008):

- A. **Κλάσμα διήθησης:** Το κλάσμα διήθησης είναι η ποσότητα του πλάσματος που διηθείται μέσω του νεφρού. Το κλάσμα διήθησης μπορεί να οριστεί χρησιμοποιώντας την εξίσωση:
- $FF = GFR / RPF$, όπου το FF είναι το κλάσμα διήθησης (Filtration Fraction), ο GFR είναι ο σπειραματικός ρυθμός διήθησης (Glomerular Filtration Rate), και το RPF είναι η νεφρική ροή πλάσματος (Renal Plasma Flow). Το φυσιολογικό κλάσμα διήθησης στους ανθρώπους είναι 20%.
- B. **Νεφρική κάθαρση:** Η νεφρική κάθαρση είναι ο όγκος του πλάσματος από τον οποίο καθαρίζεται πλήρως η ουσία ανά μονάδα χρόνου. Η νεφρική κάθαρση μπορεί να οριστεί χρησιμοποιώντας την εξίσωση
- $C_x = (U_x) V / P_x$, όπου C_x είναι η κάθαρση της ουσίας X (συνήθως σε mL / min), U_x είναι η συγκέντρωση της ουσίας X, P_x είναι η συγκέντρωση πλάσματος της ουσίας X και V είναι ο ρυθμός ροής της ουρίας

2.1.2 Νεφρική ανεπάρκεια

Η νεφρική ανεπάρκεια, επίσης γνωστή ως νεφρική βλάβη, είναι μια ιατρική κατάσταση στην οποία τα νεφρά αποτυγχάνουν να φιλτράρουν επαρκώς τα παραπροϊόντα από το αίμα. Οι δύο κύριες μορφές είναι η οξεία νεφρική βλάβη, η οποία είναι συχνά αναστρέψιμη με επαρκή θεραπεία και η χρόνια νεφρική νόσος, που είναι συνήθως μη –αναστρέψιμη. Από κοινού, και

στις δύο περιπτώσεις συνήθως υπάρχει μια υποκείμενη αιτία. Οι περισσότερες νεφρικές παθήσεις προσβάλλουν τους νεφρώνες, με αποτέλεσμα να χάνουν την ικανότητα φιλτραρίσματος. Η βλάβη στους νεφρώνες μπορεί να συμβεί ταχέως, συχνά ως αποτέλεσμα τραυματισμού ή δηλητηρίασης, αλλά στις περισσότερες των περιπτώσεων, οι νεφρικές παθήσεις καταστρέφουν τους νεφρώνες αργά και σιωπηλά, με τη βλάβη να καθίσταται εμφανής μόνο μετά από χρόνια ή και δεκαετίες. Οι περισσότερες νεφρικές παθήσεις προσβάλλουν και τα δύο νεφρά ταυτόχρονα. Η νεφρική ανεπάρκεια καθορίζεται κυρίως από τη μείωση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης, η οποία ανιχνεύεται με μείωση ή απουσία παραγωγής ούρων ή με τον προσδιορισμό παραπροϊόντων (κρεατινίνη ή ουρία) στο αίμα. Ανάλογα με την αιτία, μπορεί να εμφανιστεί αιματουρία (απώλεια αίματος στα ούρα) και πρωτεϊνουρία (απώλεια πρωτεϊνών στα ούρα). Επιπλέον, σε καταστάσεις νεφρικής ανεπάρκειας, μπορεί να υπάρχουν προβλήματα κατακράτησης υγρών στο σώμα (που οδηγεί σε οίδημα), αυξημένα επίπεδα οξέων, αυξημένα επίπεδα καλίου, μειωμένα επίπεδα ασβεστίου, αυξημένα επίπεδα φωσφορικών και σε μεταγενέστερα στάδια ανάπτυξη αναιμίας. Επιπρόσθετα, μπορεί να επηρεαστεί η υγεία των οστών. Τέλος, μακροχρόνια προβλήματα στα νεφρά σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο (Languluri et al., 2014).

Η νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να κατηγοριοποιηθεί ως (Languluri et al., 2014):

a) Οξεία νεφρική βλάβη (Acute Kidney Injury, AKI)

Η οξεία νεφρική βλάβη, που παλαιότερα ονομαζόταν οξεία νεφρική ανεπάρκεια (Acute Renal Failure, ARF), είναι μια ταχέως προοδευτική απώλεια της νεφρικής λειτουργίας, που σε γενικές γραμμές χαρακτηρίζεται από oligουρία (μειωμένη παραγωγή ούρων, < 400 mL την ημέρα σε ενήλικες, λιγότερο από 0,5 mL / kg / h σε παιδιά ή λιγότερο από 1 mL / kg / h σε βρέφη) και ανισορροπία υγρών και ηλεκτρολυτών. Η οξεία νεφρική βλάβη μπορεί να προκύψει από ποικίλες αιτίες, και γενικά ταξινομείται ως προνεφρική, εγγενής και μετανεφρική.

b) Χρόνια νεφρική νόσος (Chronic Kidney Disease, CKD)

Η χρόνια νεφρική νόσος, ή αλλιώς χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (Chronic Renal Failure, CRF), η οποία αντιπροσωπεύει την σταδιακή απώλεια της νεφρικής λειτουργίας, μπορεί να αναπτυχθεί αργά και, αρχικά, να εμφανιστεί με λίγα συμπτώματα. Η χρόνια νεφρική νόσος μπορεί να είναι μακροπρόθεσμη συνέπεια μη – αναστρέψιμης οξείας νεφρικής νόσου ή μέρος της προόδου της νόσου. Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο ενέχουν υψηλό κίνδυνο θνησιμότητας από εγκεφαλικό επεισόδιο ή καρδιακή προσβολή.

c) Νεφρική νόσος τελικού – σταδίου (End – Stage Renal Disease, ESRD)

Η νεφρική νόσος τελικού – σταδίου αντιπροσωπεύει την συνολική και μόνιμη νεφρική ανεπάρκεια, η οποία συνήθως προκύπτει από προοδευτική και μη – αναστρέψιμη απώλεια της νεφρικής λειτουργίας, που ορίζεται από ρυθμό σπειραματικής διήθησης μικρότερο από 15 ml / min. Τα άτομα με νεφρική νόσο τελικού – σταδίου πρέπει υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση / περιτοναϊκή κάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού για να παραμείνουν στη ζωή (Walker and Whittlesea, 2012).

2.1.3 Αιτία, σημεία – συμπτώματα και διάγνωση της νεφρικής ανεπάρκειας

Πολλοί παράγοντες επηρεάζουν την πρόοδο της νεφρικής ανεπάρκειας, οι οποίοι δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Οι ερευνητές εξακολουθούν να μελετούν πώς οι πρωτεΐνες στη διατροφή και τα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα επηρεάζουν τη λειτουργία των νεφρών. Οι δύο πιο κοινές αιτίες νεφρικής νόσου είναι ο σακχαρώδης διαβήτης και η υψηλή αρτηριακή πίεση. Επίσης, άτομα με οικογενειακό ιστορικό οποιουδήποτε είδους νεφρικού προβλήματος διατρέχουν κίνδυνο για ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας. Ονομαστικά, οι κυριότεροι παράγοντες που συμβάλλουν στο κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας είναι η διαβητική νεφρική νόσος, η υψηλή αρτηριακή πίεση, η γενετική προδιάθεση, οι κληρονομήσιμες και συγγενείς νεφρικές παθήσεις, τα δηλητήρια, οι τραυματισμοί και ορισμένα φάρμακα (Languluri et al., 2014).

Τα σημεία και τα συμπτώματα της νεφρικής ανεπάρκειας μπορεί να διαφέρουν από άτομο σε άτομο, αλλά τα κυριότερα να περιλαμβάνουν (Languluri et al., 2014):

- Ουραιμία: έμετος και / ή διάρροια που μπορεί να οδηγήσουν σε αφυδάτωση, ναυτία, απώλεια βάρους νυκτουρία, πολουρία ή ολιγουρία, αιματουρία και δυσουρία
- Υπερφωσφαταιμία: κνησμός, οστική βλάβη, οστικά κατάγματα και μυϊκές κράμπες
- Υπερκαλιαιμία: αρρυθμίες και μυϊκή παράλυση
- Οίδημα: οίδημα των ποδιών, των αστραγάλων, του προσώπου ή / και των χεριών
- Αναιμία: κόπωση, άνοια, ζάλη και υπόταση
- Πρωτεϊνουρία: αφρώδη ούρα, οίδημα χεριών, ποδιών, κοιλιακής χώρας ή / και προσώπου
- Λοιπά συμπτώματα: ανορεξία, απώλεια γεύσης, αϋπνία, πρωτεϊναιμία, επιληπτικές κρίσεις

Η διαγνωστική προσέγγιση για την ανίχνευση νεφρικών παθήσεων βάσει του Εθνικού Ιδρύματος Νεφρού (National Kidney Foundation, NKF) συνιστά τρεις απλές εξετάσεις για τον έλεγχο της νεφρικής νόσου (Languluri et al., 2014):

1. Μέτρηση πίεσης αίματος
2. Spot test για πρωτεΐνες ή αλβουμίνη στα ούρα
3. Υπολογισμός ρυθμού σπειραματικής διήθησης με βάση την μέτρηση της κρεατινίνης ορού

* Η μέτρηση αζώτου ουρίας στο αίμα παρέχει πρόσθετες πληροφορίες

2.2 Θεραπείες νεφρικής ανεπάρκειας

Η ολική ή σχεδόν ολική και μόνιμη νεφρική ανεπάρκεια καλείται νεφρική νόσος τελικού – σταδίου. Εάν τα νεφρά ενός ατόμου σταματήσουν να λειτουργούν παντελώς, το σώμα κατακλύζεται με περίσσεια νερό και παραπροϊόντα. Αυτή η κατάσταση ονομάζεται ουραιμία. Η ουραιμία χωρίς θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε επιληπτικές κρίσεις ή κώμα και τελικά σε θάνατο. Ένα άτομο του οποίου τα νεφρά σταματούν να λειτουργούν εντελώς θα χρειαστεί να υποβληθεί σε κάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού (Centers for Disease Control and Prevention, 2007).

2.2.1 Μεταμόσχευση

Η μεταμόσχευση νεφρού παραμένει η θεραπεία – επιλογής σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού – σταδίου. Ωστόσο υπάρχει έλλειψη κατάλληλων οργάνων για μεταμοσχεύσεις και έως και το 60% των ασθενών που ευρίσκονται σε πρόγραμμα κάθαρσης δεν είναι αρκετά κατάλληλοι για να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση και μετεγχειρητική θεραπεία. Εκτός από αυτές τις σπάνιες περιπτώσεις, όπου υπάρχει διαθέσιμος γενετικά πανομοιότυπος δότης, η πιο σημαντική θεραπευτική πτυχή της μεταμόσχευσης είναι η ανοσοκαταστολή για την πρόληψη της απόρριψης. Το μεγαλύτερο μειονέκτημα της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας είναι η μη – ειδικότητά της, δηλαδή στην πρόκληση γενικής καταστολής του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτό εκθέτει τον ασθενή σε αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας και λοίμωξης που παραμένει σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας (Languluri et al., 2014).

2.2.2 Κάθαρση

Η κάθαρση είναι μια διαδικασία για την απομάκρυνση των παραπροϊόντων και της περίσσειας νερού από το αίμα. Χρησιμοποιείται κυρίως για την παροχή ενός τεχνητού υποκατάστατου για τη απολεσθέντα νεφρική λειτουργία σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια. Η κάθαρση είναι μία σωτήρια θεραπεία. Χωρίς αυτή, οι ασθενείς των οποίων τα νεφρά δεν είναι πλέον λειτουργικά θα αποβίωσαν σχετικά γρήγορα λόγω ανωμαλιών ηλεκτρολυτών και συσσώρευσης τοξινών στην κυκλοφορία του αίματος. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε κάθαρση μπορούν να ζήσουν πολλά χρόνια, με άλλες υποκείμενες παθήσεις να είναι συχνά η αιτία θνησιμότητας. Υπάρχουν κυρίως δύο είδη κάθαρσης (Languluri et al., 2014):

1. Περιτοναϊκή κάθαρση

Η περιτοναϊκή κάθαρση χρησιμοποιεί την επένδυση της κοιλιακής κοιλότητας (περιτόναιο) ως φίλτρο αιμοκάθαρσης για την απαλλαγή του σώματος από τα παραπροϊόντα και για την εξισορρόπηση των επιπέδων ηλεκτρολυτών. Αρχικά, τοποθετείται ένας καθετήρας στην κοιλιακή κοιλότητα μέσω του κοιλιακού τοιχώματος και έπειτα, το διάλυμα περιτοναϊκής κάθαρσης εγχύεται μέσω του καθετήρα και αφήνεται στην κοιλιακή κοιλότητα για λίγες ώρες και στη συνέχεια παροχετεύεται. Σε εκείνο το διάστημα, τα παραπροϊόντα απομακρύνονται από το αίμα που ρέει κανονικά μέσω της επένδυσης της κοιλιακής χώρας (Centers for Disease Control and Prevention, 2007).

2. Αιμοκάθαρση

Η αιμοκάθαρση χρησιμοποιεί ένα μηχάνημα αιμοκάθαρσης (τεχνητό νεφρό) για την απομάκρυνση της περίσσειας νερού και άλατος, την εξισορρόπηση άλλων ηλεκτρολυτών στο σώμα και την απομάκρυνση παραπροϊόντων του μεταβολισμού. Το αίμα αφαιρείται από το σώμα και ρέει μέσω σωληνώσεων στο μηχάνημα, όπου διαπερνά δίπλα από ένα φίλτρο – μεμβράνη. Ένα εξειδικευμένο χημικό διάλυμα (διάλυμα αιμοκάθαρσης, dialysate) ρέει στην άλλη πλευρά της μεμβράνης. Η αρχή της αιμοκάθαρσης είναι η ίδια με άλλες μεθόδους κάθαρσης και περιλαμβάνει της διήθηση διαλυμένων ουσιών σε μια ημιπερατή μεμβράνη. Η αιμοκάθαρση χρησιμοποιεί τη ροή αντίθετου ρεύματος, όπου το διάλυμα αιμοκάθαρσης ρέει προς την αντίθετη κατεύθυνση από τη ροή του αίματος στο εξωσωματικό κύκλωμα. Η ροή αντίθετου ρεύματος διατηρεί τη μέγιστη κλίση συγκέντρωσης κατά μήκος της μεμβράνης και αυξάνει την αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης. Η απομάκρυνση υγρών (υπερδιήθηση)

επιτυγχάνεται μεταβάλλοντας την υδροστατική πίεση του διαμερίσματος του διαλύματος αιμοκάθαρσης, προκαλώντας την μετακίνηση του ελεύθερου νερού και ορισμένων διαλυμένων ουσιών κατά μήκος της μεμβράνης μέσω μιας δημιουργούμενης κλίσης πίεσης. Το διάλυμα αιμοκάθαρσης είναι ένα αποστειρωμένο διάλυμα, όπου η ουρία και άλλα παραπροϊόντα, καθώς και το κάλιο και τα φωσφορικά άλατα διηθούνται σε αυτό. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις νατρίου και χλωρίου είναι παρόμοιες με αυτές του φυσιολογικού πλάσματος για την πρόληψη της απώλειας. Το διττανθρακικό νάτριο προστίθεται σε μεγαλύτερη συγκέντρωση από αυτή του πλάσματος για τη διόρθωση της οξύτητας του αίματος (Centers for Disease Control and Prevention, 2007).

Κεφάλαιο 3^ο: Παραλλαγές αιμοκάθαρσης

3.1 Μηχανισμός ανταλλαγής υγρών και διαλυμένων ουσιών

Με βάση τις διαδικασίες που ελέγχουν την απομάκρυνση των διαλυμένων ουσιών από την κυκλοφορία του αίματος και τις αρχές διαχωρισμού της μεμβράνης για την ανταλλαγή διαλυτών και διαλυμένων ουσιών, υπάρχουν τρεις κύριες παραλλαγές της θεραπείας αιμοκάθαρσης: η αιμοκάθαρση (Hemodialysis, HD), η αιμοδιήθηση (Hemofiltration, HF) και η αιμοδιαδιήθηση (Hemodiafiltration, HDF) (Henderson and Henderson, 1975; Henderson, 2003).

3.1.1 Συμβατική αιμοκάθαρση (Hemodialysis, HD)

Η αιμοκάθαρση βασίζεται στη φυσιολογική αρχή της «διήθησης», που σημαίνει την κάθαρση ή απομάκρυνση των – υψηλής συγκέντρωσης – διαλυμένων ουσιών, και ειδικότερα των ουραιμικών τοξινών από το αίμα σε διάλυμα χαμηλότερης συγκέντρωσης (διάλυμα αιμοκάθαρσης), σύμφωνα με την κλίση συγκέντρωσης μεταξύ του αίματος και των διαμερισμάτων των υγρών κάθαρσης, μέσω μίας ημιπερατής μεμβράνης (μηχάνημα αιμοκάθαρσης [dialyzer] ή φίλτρο) (Henderson, 2003). Το μέγεθος των διαλυμένων ουσιών (μοριακό βάρος) που πρόκειται να αφαιρεθεί, τα χαρακτηριστικά της διαπερατότητας της μεμβράνης, οι ρυθμοί της ροής του αίματος και της του διαλύματος αιμοκάθαρσης, καθώς και ο χρόνος επεξεργασίας καθορίζουν την αποτελεσματικότητα της διήθησης (Williams, 2015). Σήμερα, η αιμοκάθαρση εξακολουθεί να είναι η περισσότερο ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης ιδιαίτερα για ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού – σταδίου (Denhaerynck et al., 2007; Himmelfarb, 2010). Παγκοσμίως, περίπου το 89% των ασθενών που υποβάλλονται σε κάθαρση λαμβάνουν αιμοκάθαρση (Himmelfarb et al., 2020).

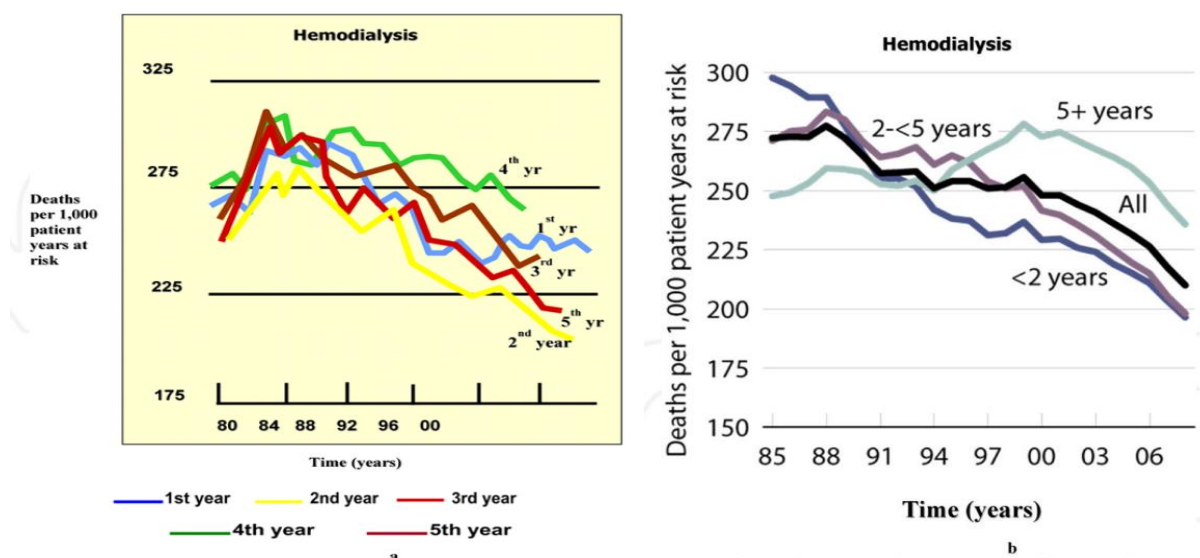
Η συμβατική αιμοκάθαρση έχει διάρκεια συνήθως 4 ώρες και πραγματοποιείται τρεις φορές την εβδομάδα για σταθερούς ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού – σταδίου (Karkar, 2013). Η εξαρτώμενη – από τη διήθηση – αιμοκάθαρση αφαιρεί κυρίως μικρού – μοριακού βάρους διαλυμένες ουραιμικές ουσίες κατακράτησης (Uremic Retention Solutes, URS) (ή ουραιμικές τοξίνες) (μοριακού βάρους < 500 Dalton) (Canaud et al., 2021). Ωστόσο, παρόλο που είναι ικανή στην μετακίνηση περίσσειας νερού και μικρού – μοριακού βάρους ουραιμικές τοξίνες, δεν είναι ικανή στην απομάκρυνση μεσαίου και μεγάλου – μοριακού βάρους διαλυμένες ουσίες (> 500 kDa) και συνδεδεμένων – με πρωτεΐνες – τοξικών μορίων (Bowry, 2002; Dhondt

et al., 2000). Αυτά τα μόρια μεσαίου και μεγάλους – μοριακού βάρους, τα οποία δεν μπορούν να απομακρυνθούν και θα μπορούσαν να είναι δυνητικά επιβλαβή περιλαμβάνουν την β_2 – μικροσφαιρίνη, η οποία σχετίζεται έντονα με το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα και την σχετιζόμενη – με την αιμοκάθαρση – αμυλοείδωση (Van Ypersele De Strihou et al., 1991), τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και τα αγγειοδραστικά μόρια, όπως η π – κρεσόλη και η τετραφωσφορική αδενοσίνη – ουριδίνη (uridine adenosine tetraphosphate). Η συσσώρευση και η κατακράτηση όλων των τύπων και μεγεθών ουραιμικών ενώσεων (και περίσσειας νερού), που επιδεικνύουν – εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση – τοξικότητα, οδηγεί σε αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα (Karkar, 2013).

Πρέπει να σημειωθεί ότι η μεταφορά της μάζας των διαλυμένων ουσιών είναι μια αμφίδρομη διαδικασία και, ως εκ τούτου, προστίθενται σκόπιμα ορισμένες ουσίες στα υγρά αιμοκάθαρσης (όπως για παράδειγμα, ηλεκτρολύτες, γλυκόζη) ή παρουσιάζονται ακούσια (για παράδειγμα, μικροβιακά παραπροϊόντα, ρυπογόνες ουσίες, προσμίξεις) και μπορεί να διηθούνται στον ασθενή, ιδιαίτερα με τις λεγόμενες μεμβράνες υψηλής – ροής (Soltys et al., 2000).

Η απόδοση του μηχανήματος αιμοκάθαρσης (hemodialyzer) καθορίζεται σύμφωνα με τη διήθηση της επιλεγμένης διαλυμένης ουσίας. Η κλινική απόδοση μίας συνεδρίας αιμοκάθαρσης μπορεί να αξιολογηθεί με διάφορους δείκτες, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης του ποσοστού διαλυμένης ουσίας ανά συνεδρία (δηλαδή, ρυθμός μείωσης της ουρίας [Urea Reduction Rate, URR]), της κλασματική αφαίρεσης διαλυμένης ουσίας (Fractional Solute Removal, FSR) (δηλαδή λόγος K_t / V_{urea}), του δείκτη αφαίρεσης μάζας διαλυμένης ουσίας (Solute Removal Index, SRI) ή του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) (Waniewski and Lindholm, 2004; Waniewski, Debowska and Lindholm, 2010; Waniewski, Debowska and Lindholm, 2010). Όλοι αυτοί οι δείκτες αντικατοπτρίζουν την αλληλεπίδραση μεταξύ ασθενούς και αιμοκάθαρσης και χρησιμεύουν για τον χαρακτηρισμό της σχετικής αποτελεσματικότητας της καθεμίας συνεδρίας αιμοκάθαρσης. Όποια και αν είναι η τιμή καθενός από αυτούς τους δείκτες, πρέπει να αναγνωριστεί ότι ο δείκτης K_t / V_{urea} , παρά τις ελλείψεις του, εξακολουθεί να αποτελεί τη βάση για τον ποσοτικό προσδιορισμό της απόδοσης της αιμοκάθαρσης σε μια προοπτική διασφάλισης ποιότητας (Tattersall, 2017; Vanholder, Glorieux and Eloot, 2015). Επιπλέον, η αναλογία K_t / V χρησιμοποιείται συχνά ως αναφορά ή σύγκριση της αποτελεσματικότητας του προγράμματος θεραπείας με διαφορετικές διάρκειες και / ή συχνότητες θεραπείας (Canaud et al., 2021).

Η συμβατική θεραπεία αιμοκάθαρσης έχει βελτιώσει, επί πολλά χρόνια, τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών με νεφρική νόσο τελικού – σταδίου (U.S. Renal Data System, 2010) (Εικόνα 1). Ωστόσο, αυτή η βασική μέθοδος αιμοκάθαρσης απέχει πολύ από την αντικατάσταση της λειτουργίας των φυσιολογικών νεφρών. Στην πραγματικότητα, η συμβατική αιμοκάθαρση παρέχει μόνο ~ 10% της ισχύς κάθαρσης των νεφρών (De Francisco and Pinera, 2006).



Εικόνα 1: Η κλινική πρόοδος στην αιμοκάθαρση αντικατοπτρίζεται από την σημαντική πτώση των ποσοστών θνησιμότητας σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού – σταδίου (1980 – 2010) (Karkar A, 2013. *Advances in Hemodialysis Techniques*, Chapter 20. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/52444> , Figure 1, p. 411)

Η συμβατική αιμοκάθαρση έχει συσχετιστεί με συχνές ενδοδιαλυτικές επιπλοκές (υπόταση, ασθένεια, μυϊκές κράμπες) και παράπονα μετά την αιμοκάθαρση για πονοκέφαλο, κόπωση και αδυναμία συγκέντρωσης και λειτουργίας, που μπορεί να βλάψουν σημαντικά την ποιότητα ζωής και να οδηγήσουν σε κακή συμμόρφωση, μη – τήρηση των σχημάτων αιμοκάθαρσης και ανεπάρκεια των συνεδριών αιμοκάθαρσης. Έχει αποδειχθεί ότι η παράλειψη τουλάχιστον μίας συνεδρίας αιμοκάθαρσης σχετίζεται με 25 – 30% αύξηση του κινδύνου θνησιμότητας (Denhaerynck et al., 2007). Επιπλέον, ακόμη και ασθενείς που υποβάλλονται σε τακτικές συνεδρίες αιμοκάθαρσης διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας, καρδιακής προσβολής και εισαγωγής στο νοσοκομείο για έμφραγμα του μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, δυσρυθμία και εγκεφαλικό επεισόδιο (Foley et al., 2011). Η ανεπαρκής παροχή αιμοκάθαρσης έχει επίσης επιπτώσεις στο κόστος ως συνέπεια του αυξημένου ποσοστού νοσηλείας και των ημερών παραμονής στο νοσοκομείο (Sehgal, Dor and Tsai, 2001).

Οι ασθενείς που αντιμετωπίζονται με συμβατική αιμοκάθαρση εκτίθενται δυνητικά σε αιμοδυναμική αστάθεια, υπερβολική αύξηση ενδοδιαλυτικού βάρους, αναιμία, διαταραχή του μεταβολισμού των ιχνοστοιχείων και των οστών, ανεπαρκής διατροφή, λοίμωξη και σεξουαλικά και ψυχοκοινωνικά προβλήματα. Οι αυξημένοι κίνδυνοι από θανατηφόρες και μη – θανατηφόρες καρδιαγγειακές επιπλοκές, που αποτελούν την κύρια αιτία θνησιμότητας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, συνεχίζουν να είναι πολύ υψηλότεροι από ό, τι στο γενικό πληθυσμό. Έχει αναφερθεί ότι μόνο το 32% έως 33% των ασθενών με συμβατική αιμοκάθαρση επιβιώνει μέχρι το 5^ο έτος θεραπείας (Collins et al., 2003). Στην πραγματικότητα, το ποσοστό θνησιμότητας στην συμβατική αιμοκάθαρση κυμαίνεται μεταξύ 14 – 26% στην Ευρώπη (Canaud et al., 2006; Rayner et al., 2004) και 24% στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (Himmelfarb, 2010; U.S. Renal Data System, 2010).

3.1.2 Αιμοδιήθηση (Hemofiltration, HF) και αιμοδιαδιήθηση (Hemodiafiltration, HDF)

Προσπάθειες για την αύξηση της έντασης ή της «δόσης» της αιμοκάθαρσης με υψηλότερους ρυθμούς ροής του αίματος και ροής του διαλύματος αιμοκάθαρσης, μεγαλύτερες και προσροφητικές μεμβράνες και συχνότερες συνεδρίες αιμοκάθαρσης έχουν βελτιώσει την επάρκεια της αιμοκάθαρσης, αλλά απέτυχαν να επιφέρουν την επιθυμητή βελτίωση των αποτελεσμάτων (Moret et al., 2011; Rocco et al., 2011). Οι πρόσφατες καινοτομίες στις τεχνικές αιμοκάθαρσης έχουν οδηγήσει σε προόδους στις προδιαγραφές των μηχανημάτων αιμοκάθαρσης, των ιατρικών συσκευών αιμοκάθαρσης, των αποστειρωμένων – υπερκαθαρών διαλυμάτων και στην υψηλότερη ποιότητα επεξεργασίας του νερού (Lameire, Van Biesen and Vanholder, 2009). Αυτές οι εξελίξεις έχουν συμβάλει σε μεγάλο βαθμό στην ικανότητα επανεξέτασης της εφαρμογής άλλων φυσιολογικών αρχών, όπως αυτή της «συμμεταφοράς» (Bolasco et al., 2003). Αυτό σημαίνει ότι οι ουραιμικές τοξίνες μεγαλύτερου – μοριακού βάρους μπορούν να απομακρυνθούν από το αίμα μέσω φιλτραρίσματος μεγάλου όγκου υγρού που ωθείται κάτω από υψηλή υδροστατική πίεση μέσω μίας μεμβράνης με μεγαλύτερου μεγέθους πόρους (υψηλή cut – off μεμβράνη / μηχανήμα αιμοκάθαρσης υψηλής – ροής). Αυτή η τεχνική είναι γνωστή ως «αιμοδιήθηση» (Karkar, 2013).

Η αιμοδιήθηση, όπως και η αιμοδιαδιήθηση βασίζεται στη διαδικασία της συμμεταφοράς (“solvent drag”), όπου η απομάκρυνση των διαλυμένων ουσιών πραγματοποιείται καθώς έλκονται μαζί με τον όγκο του υγρού που μεταφέρεται κατά μήκος της μεμβράνης, με την υπερδιήθηση να επιτυγχάνεται με την άσκηση διαμεμβρανικής πίεσης (Transmembrane

Pressure, TMP) στο αίμα (Henderson, 2003; Neri et al., 2016). Το μέγεθος της μεταφοράς εξαρτάται από την υδραυλική διαπερατότητα (συντελεστής υπερδιήθησης [Kuf]), από τις ιδιότητες κοσκίνισης της μεμβράνης (συντελεστής κοσκίνισης [Sieving Coefficient, SC]), τη συγκέντρωση της διαλυμένης ουσίας στο πλάσμα, τον χρόνο επεξεργασίας ή / και τον συνολικό υπερφιλτραρισμένο όγκο (Haroon and Davenport, 2018). Βασιζόμενοι αποκλειστικά στον μηχανισμό της μεταφοράς, η υπερδιήθηση, όπως και η υπερδιαδιήθηση, είναι εξαιρετικά αποτελεσματικές για την αφαίρεση ενώσεων μεγάλου – μοριακού βάρους, δεδομένου ότι οι περιορισμοί που επιβάλλονται από την παρεμπόδιση της μεμβράνης, ξεπερνιούνται από την εφαρμοζόμενη διαμεμβρανική πίεση (Feliciani et al., 2007; Pedrini et al., 2006).

Για να αντισταθμιστεί το υπερδιήθημα που παράγεται, η αιμοδιήθηση και η αιμοδιαδιήθηση απαιτούν τη χορήγηση μεγάλου όγκου υγρού υποκατάστασης στην κυκλοφορία του αίματος (Canaud, 2007). Η ισορροπία των υγρών διατηρείται με έγχυση υγρών υποκατάστασης, τα οποία μπορούν να χορηγηθούν πριν από το φίλτρο (προ – αραίωση) ή μετά το φίλτρο (μετά – αραίωση). Αυτά τα διαλύματα εγχέονται απευθείας στο αίμα για να αντικαταστήσουν τον μεγάλο όγκο φιλτραρισμένων υγρών (όγκος συμμεταφοράς). Τα διαλύματα υποκατάστασης, τα οποία αναφέρονται επίσης ως υγρά αντικατάστασης, αναμιγνύονται με το αίμα και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να είναι αποστειρωμένα, μη – πυρετογόνα με σύνθεση παρόμοια με αυτή του νερού του πλάσματος (Karkar, 2013).

Η αιμοδιήθηση χρησιμοποιείται σπάνια για αιμοκάθαρση λόγω περιορισμών χρόνου ή όγκου και των εκτιμήσεων κόστους. Ωστόσο, αναπτύχθηκε τη δεκαετία του 1960 για να ενισχύσει την απομάκρυνση των μορίων μεσαίου – μοριακού βάρους, τα οποία δεν αφαιρούνταν από μεμβράνες αιμοκάθαρσης που ήταν διαθέσιμες εκείνη τη στιγμή, καθώς και για τη βελτίωση της αιμοδυναμικής ανοχής στην αιμοκάθαρση (Henderson and Henderson, 1975).

Η αιμοδιαδιήθηση, μια «υβριδική» θεραπεία, βασίζεται σε διπλές διεργασίες που συνδυάζουν τη διήθηση (συμβατική αιμοκάθαρση) και την συμμεταφορά (αιμοδιήθηση) στο ίδιο μηχάνημα αιμοκάθαρσης (hemodialyzer). Με άλλα λόγια, η αιμοδιαδιήθηση συνδυάζει τα καλύτερα στοιχεία αυτών των δύο μεθόδων για την ενίσχυση της συνολικής κάθαρσης των διαλυμένων ουσιών και τη διεύρυνση του φάσματος μοριακού βάρους των διαλυμένων ουσιών που αφαιρούνται (τόσο μικρού όσο και μεγάλου – μοριακού βάρους) (Tattersall and Ward, 2013). Το υψηλής – καθαρότητας υγρό αντικατάστασης (για την αντιστάθμιση του υγρού που αφαιρείται από τον ασθενή για την επίτευξη συμμεταφοράς) προετοιμάζεται “online” από το υγρό αιμοκάθαρσης (Canaud, 2011). Τις τελευταίες δύο δεκαετίες η “online” αιμοδιαδιήθηση έχει καταστεί η πιο δημοφιλής μέθοδος συμμεταφοράς για οικονομικούς και πρακτικούς

λόγους, ιδιαίτερα εκτός των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (Locatelli and Canaud, 2012; Ward et al., 2018). Αρκετές κλινικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τη μικροβιακή ασφάλεια της “online” παραγωγής υγρών υποκατάστασης και την υπεροχή της κλινικής απόδοσης της αιμοδιαδιήθησης σε σύγκριση με την συμβατική αιμοκάθαρση, υπό την προϋπόθεση ότι επιτυγχάνεται επαρκής δόση συμμεταφοράς (Ward et al., 2018).

3.1.3 Online αιμοδιαδιήθηση

Η εφαρμογή της αιμοδιήθησης ή της αιμοδιήθησης ως θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού – σταδίου απαιτεί την παροχή μεγάλων ποσοτήτων διαλυμάτων αντικατάστασης. Αυτά τα διαλύματα συνήθως παρασκευάζονται βιομηχανικά σε αυτόκλειστους πλαστικούς σάκους, οι οποίοι έχουν χρησιμοποιηθεί σε προγενέστερες μελέτες, προκειμένου να ικανοποιηθεί η απαίτηση αποστειρωμένων, μη – πυρετογόνων, ελεύθερων ενδοτοξινών ρυθμιστικών διαλυμάτων (Vaslaki et al., 2000). Ωστόσο, η ανάγκη μεγάλων ποσοτήτων καθιστούν την εφαρμογή αυτής της τεχνικής μάλλον δαπανηρή και μη – πρακτική. Η πρόσφατη πρόοδος και βελτίωση στην απόδοση της επεξεργασίας νερού και στην παραγωγή υπερκαθαρού νερού (σχεδόν μηδενική ανάπτυξη βακτηρίων και ελεύθερων ενδοτοξινών) συνέβαλαν σε μεγάλο βαθμό στην επιτυχία αυτής της τεχνικής (Canaud et al., 2006; Ramirez et al., 2007). Αυτού του είδους ποιοτικού νερού, το οποίο διατίθεται συνεχώς και σε απεριόριστες ποσότητες στα μηχανήματα αιμοκάθαρσης κατά τη διάρκεια κάθε θεραπείας, χρησιμοποιείται απευθείας από τη μονάδα επεξεργασίας νερού για να σχηματιστεί το διάλυμα αιμοκάθαρσης και τα διαλύματα υποκατάστασης για την αιμοδιαδιήθηση (Vaslaki et al., 2000). Αυτή η τεχνική είναι γνωστή ως “online” αιμοδιαδιήθηση (Van Laecke, De Wild and Vanholder, 2006).

Η “online” αιμοδιαδιήθηση προσφέρει το πιο φυσιολογικό προφίλ κάθαρσης για ένα ευρύ φάσμα μικρού, μεσαίου και μεγάλου – μοριακού βάρους τοξικών μορίων. Όπως με την συμβατική αιμοκάθαρση, η συνεδρία της “online” αιμοδιαδιήθησης συνήθως εκτελείται τρεις φορές την εβδομάδα σε περιβάλλον εξωτερικών ασθενών και διαρκεί τέσσερις ώρες. Η αποτελεσματική “online” αιμοδιαδιήθηση θα πρέπει να εξασφαλίζει υψηλότερους ρυθμούς ροής του αίματος και του διαλύματος αιμοκάθαρσης, υπερδιήθηση όχι μικρότερη από 20% ανάλογα με τον τρόπο λειτουργίας της αιμοδιαδιήθησης (διαφέρει μεταξύ προ – και μετά – αραιώσης), και υγρά υποκατάστασης 5 – 25 λίτρων ανά συνεδρία. Προγενέστερες μελέτες όρισαν ότι η χρήση υγρών αντικατάστασης 5 – 14.9 λίτρων ανά συνεδρία συμβάλλει σε

αιμοδιαδιήθηση χαμηλής – απόδοσης και υγρών αντικατάστασης 15 – 24.9 ή περισσότερων λίτρων ανά συνεδρία ως αιμοδιαδιήθηση υψηλής – απόδοσης (Basile et al., 2011; Canaud et al., 2006). Ωστόσο, δεδομένα από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, όπως η μελέτη CONTRAST, πρότειναν όγκο συμμεταφοράς μεγαλύτερο από 15 λίτρα με μέθοδο προ – αραιώσης προκειμένου να επιτευχθεί επιτυχημένη αιμοδιαδιήθηση (Penne et al., 2005; Penne et al., 2009).

Η εφαρμογή και των δύο φυσιολογικών αρχών, της διήθησης και της συμμεταφοράς, έχει επιτρέψει την εφαρμογή της αιμοδιαδιήθησης, και ιδιαίτερα της “online” αιμοδιαδιήθησης, σε σύγκριση με αυτή της συμβατικής αιμοκάθαρσης (χαμηλής – και υψηλής – ροής), για την επίτευξη καλύτερης επάρκειας αιμοκάθαρσης και καλύτερης κάθαρσης ουραιμικών τοξινών μικρού και μεσαίου – μοριακού βάρους (Meert et al., 2009). Στην κλινική πρακτική, η αιμοδιαδιήθηση (χαμηλής – και υψηλής – απόδοσης) έχει αποδειχθεί ότι είναι πιο αποτελεσματική από την συμβατική αιμοκάθαρση (χαμηλής – ροής και υψηλής – ροής) για την επίτευξη σημαντικά υψηλότερων τιμών Kt / V (μέσοι όροι 1.37 και 1.44 έναντι 1.35 και 1.33, αντίστοιχα) (Canaud et al., 2006).

Η υπερφωσφαταιμία, η οποία έχει συσχετιστεί με αγγειακή ασβεστοποίηση και θεωρείται ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνησιμότητας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Block et al., 1998), μπορεί να ελεγχθεί επαρκώς με αποτελεσματική απομάκρυνση του φωσφόρου μέσω της “online” αιμοδιαδιήθησης (Davenport, Gardner and Delaney, 2010; Maduell et al., 2011) με αξιοσημείωτη μείωση των συνδεδών φωσφορικών (phosphate binders) (Maduell et al., 2011). Επιπλέον, η μείωση του ποσοστού της β_2 – μικροσφαιρίνης ανά συνεδρία φαίνεται να είναι 20 – 30 % υψηλότερη με την “online” αιμοδιαδιήθηση σε σύγκριση με την αιμοκάθαρση υψηλής – ροής (72.7 έναντι 49.7%) (Wizemann et al., 2000). Ομοίως, η “online” αιμοδιαδιήθηση υψηλής – απόδοσης επιτυγχάνει υψηλότερη αφαίρεση ελεύθερων ελαφριών αλυσίδων σε σύγκριση με την αιμοκάθαρση υψηλής – ροής σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα (Valle’e et al., 2011). Επιπλέον, η αιμοδιαδιήθηση είναι εξαιρετικά αποδοτική στην κάθαρση άλλων διαλυμένων ουσιών μεγαλύτερου – μοριακού βάρους, όπως η μυοσφαιρίνη (16.000 Dalton), η δεσμευτική πρωτεΐνη της ρετινόλης (25,000 Dalton) και η δεσμευμένη – σε πρωτεΐνες – π – κρεσόλη σε σύγκριση με την αιμοκάθαρση υψηλής – ροής (Bammens et al., 2004; Meert et al., 2009). Έχει επίσης δειχθεί ότι η “online” αιμοδιαδιήθηση μειώνει αποτελεσματικά τα επίπεδα των κυκλοφορούντων προηγμένων τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (Gerdemann et al., 2002; Lin et al., 2003). Η αποτελεσματική απομάκρυνση διαφορετικών τύπων και μεγεθών

ουραιμικών τοξινών με την “online” αιμοδιαδιήθηση (Vanholder, Van Laecke and Glorieux, 2008) έχει συσχετιστεί με μείωση της μελάγχρωσης του δέρματος (Shibata et al., 2011), την προώθηση της ανάπτυξης σε παιδιά που υποβάλλονται σε χρόνια αιμοκάθαρση (Fischbach et al., 2010) και τη βελτίωση της διατροφικής κατάστασης (Basile, 2003).

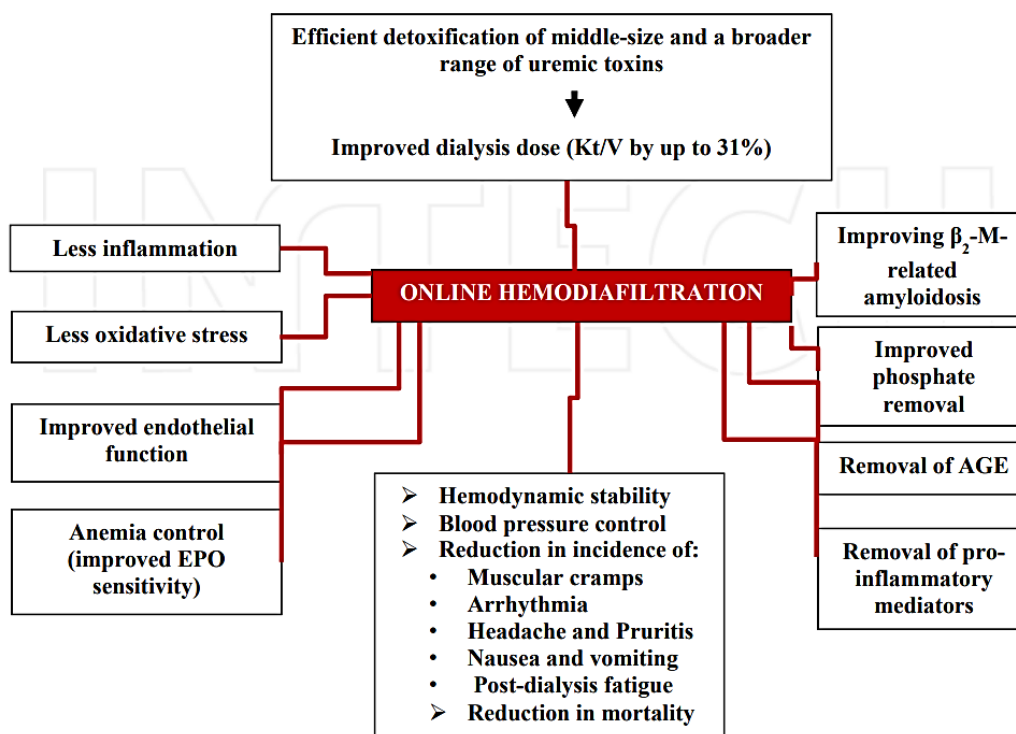
Η “online” αιμοδιαδιήθηση είναι εξοπλισμένη με βιοσυμβατές μεμβράνες υψηλής – αποκοπής (cut – off) και υπερκαθαρό νερό, και επιδεικνύει αποτελεσματικότητα στην απομάκρυνση προφλεγμονωδών μορίων συμπεριλαμβανομένων των μορίων του οξειδωτικού στρες, των προηγμένων τελικών προϊόντων της γλυκοζυλίωσης, της ομοκυστεΐνης (Badiou et al., 2011), της p – κρεσόλης και των προφλεγμονωδών κυτοκινών, που από κοινού συμβάλλουν στην κατάλυση μιας φλεγμονώδους διαδικασίας σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση (Bolasco et al., 2003). Αυτή η επίδραση, τουλάχιστον εν μέρει, έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την απόκριση των ασθενών στην ερυθροποιητίνη και μειώνει την απαίτηση διεγερτικών παραγόντων ερυθροποίησης (Erythropoietin – Stimulating Agents, ESAs) (Karkar, 2013).

Η αιμοδιαδιήθηση, και ιδιαίτερα η “online” αιμοδιαδιήθηση, έχει προσελκύσει μεγάλη προσοχή ως μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος αιμοκάθαρσης (Van der Weerd et al., 2008). Εκτός από την αποτελεσματικότητά της στη βελτίωση της επάρκειας της αιμοκάθαρσης και στην κάθαρση ουραιμικών τοξινών μικρού και μεγάλου – μοριακού βάρους (Pedrini et al., 2011), μειώνει δραστικά τα ενδοδιαλυτικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της κόπωσης και των μυϊκών κράμπων, ενώ παράλληλα βελτιώνει την ενδοδιαλυτική αιμοδυναμική αστάθεια και τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης (Altieri et al., 2001; Locatelli et al., 2010), ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ή ασθενείς με τάση για υπόταση. Μία μελέτη από τον Maduell και τους συνεργάτες του (2011), όπου η υψηλού – όγκου (υψηλής – απόδοσης) “online” αιμοδιαδιήθηση συνδυάστηκε με υψηλής – συχνότητας (κάθε δεύτερη μέρα νυχτερινή αιμοκάθαρση διάρκειας 7 – 8 ωρών) συνεδρίες αιμοκάθαρσης, έδειξε αξιοσημείωτη βελτίωση στον έλεγχο της υπέρτασης με σημαντική μείωση της απαίτησης για αντιυπερτασικά φάρμακα και υποχώρηση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, έναν ανεξάρτητο καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου που έχει συσχετιστεί με θνησιμότητα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Maduell et al., 2011).

Τέλος, μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει οφέλη της “online” αιμοδιαδιήθησης στη μείωση των ποσοστών θνησιμότητας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Jirka et al., 2006; Vilar et al., 2009). Ο Canaud και οι συνεργάτες του (2006) ανέφεραν ένα σημαντικά χαμηλό κίνδυνο θνησιμότητας (κατά 35%) με αιμοδιαδιήθηση υψηλής – απόδοσης σε σύγκριση με αιμοκάθαρση χαμηλής – ροής (Canaud et al., 2006). Ο Jirka και οι συνεργάτες

του (2006) επίσης παρατήρησαν ένα ποσοστό μείωσης της τάξης του 35,3% στον κίνδυνο θνησιμότητας σε ασθενείς που έλαβαν “online” αιμοδιαδιήθηση μετά από προσαρμογή της ηλικίας, των συννοσηροτήτων και του χρόνου αιμοκάθαρσης (Jirka et al., 2006). Πιο πρόσφατα, σε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή μίας υποομάδας ασθενών που υποβάλλονταν σε αιμοδιαδιήθηση και έλαβαν θεραπεία με όγκο υποκατάστασης άνω των 17,4 λίτρων ανά συνεδρία (n = 195), δείχθηκε ότι τα ποσοστά καρδιαγγειακής και συνολικής επιβίωσης ήταν υψηλότερα στην ομάδα που υποβάλλονταν σε αιμοδιαδιήθηση με όγκο υποκατάστασης > 17,4 λίτρα ανά συνεδρία, σε σύγκριση με την υποομάδα που υποβάλλονταν σε αιμοδιαδιήθηση με όγκο υποκατάστασης ≤ 17,4 λίτρα ανά συνεδρία (n = 196) (p = 0,03) και την ομάδα που υποβάλλονταν σε συμβατική αιμοκάθαρση (p = 0,002). Η πρωτογενής έκβαση ήταν παρόμοια σε αυτές τις 3 ομάδες (85,2%, 83,8% και 81,2%, αντίστοιχα, p = 0,26), ενώ η αιμοδιαδιήθηση με όγκο αντικατάστασης > 17,4 L συσχετίστηκε με 46% μείωση του κινδύνου συνολικής θνησιμότητας (RR = 0.54, 95% CI 0.31 – 0.93, p = 0.02) και 71% μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής θνησιμότητας (RR = 0.29, 95% CI 0.12 – 0.65, p = 0.003) σε σύγκριση με την συμβατική αιμοκάθαρση (Ok et al., 2011).

Η απόδοση, η επιτυχία και τα οφέλη της “online” αιμοδιαδιήθησης (Εικόνα 2), ωστόσο, εξαρτώνται από τη διαθεσιμότητα ειδικών απαιτήσεων. Αυτές περιλαμβάνουν (1) έμπειρους νεφρολόγους και νοσηλευτικό προσωπικό, (2) υψηλής – ποιότητας μονάδες επεξεργασίας νερού που μπορούν να παρέχουν υπερκαθαρό νερό (βακτηριακή ανάπτυξη < 0,1 μονάδα σχηματισμού αποικιών [Colony Factor Unit, CFU] / ml και επίπεδο ενδοτοξινών < 0,03 μονάδα ενδοτοξινών / ml) με συχνή αξιολόγηση της ποιότητας του νερού (Canaud, 2011; Penne et al., 2009), (3) μηχανήμα αιμοκάθαρσης ειδικά σχεδιασμένο και εγκεκριμένο για online παρασκευή υγρών, (4) μηχανήματα αιμοκάθαρσης (dialyzers) υψηλής – ροής και (5) καλή λειτουργία της αγγειακής πρόσβασης με επαρκή ροή αίματος. Αυτές οι βασικές απαιτήσεις, που έχουν ως στόχο τη διασφάλιση της επιτυχίας της “online” αιμοδιαδιήθησης, μπορεί να έχουν επιπρόσθετο κόστος, γεγονός που μπορεί να περιορίσει την ευρεία εφαρμογή της (Karkar, 2013).



Εικόνα 2: Οφέλη της “online” αιμοδιαδίθησης (Karkar A, 2013. Advances in Hemodialysis Techniques, Chapter 20. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/52444> , Figure 2, p. 423)

Εντούτοις, η εκπαίδευση του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού είναι εφικτή, τα μηχανήματα υψηλής – ροής ήδη συνιστώνται και χρησιμοποιούνται στην συμβατική αιμοκάθαρση με χαμηλότερο κόστος, τα μηχανήματα “online” αιμοδιαδίθησης καθίστανται φθηνότερα και πιο προσιτά και η επένδυση σε μονάδες επεξεργασίας – ποιότητας υπερκαθαρού νερού δεν θα πρέπει να αποτελεί σημαντικό εμπόδιο για την εφαρμογή αυτής της υψηλής – ποιότητας τεχνικής αιμοκάθαρσης. Στην πραγματικότητα, η εφαρμογή της “online” αιμοδιαδίθησης δε θα βελτιώνει μόνο την ποιότητα ζωής των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση αλλά θα μειώνει και τα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας. Επιπλέον, πρόσθετη εξοικονόμηση μπορεί να επιτευχθεί με (1) μείωση του κόστους που σχετίζεται με τις νοσηλείες λόγω υψηλού ποσοστού νοσηρότητας της συμβατικής αιμοκάθαρσης (Sehgal, Dor and Tsai, 2001), (2) λιγότερες απαιτήσεις συνδετών φωσφορικών λόγω της καλύτερης κάθαρσης του φωσφόρου, (3) καλύτερο έλεγχο της υπέρτασης με μικρότερη χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων (Ayus et al., 2007), (4) μικρότερη χρήση παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης και συμπληρωμάτων σιδήρου, λόγω της μείωσης της φλεγμονώδους απόκρισης (Vaslaki et al., 2000) και (5) βελτιωμένη αιμοδυναμική σταθερότητα, με μείωση ή απουσία επεισοδίων υπότασης (Locatelli et al., 2010).

3.1.4 Αιμοκάθαρση προσρόφησης

Παρά την αποτελεσματικότητα της απομάκρυνσης μεσαίου – μοριακού βάρους ουραιμικών τοξινών με την αιμοκάθαρση υψηλής – ροής, η εν λόγω τεχνική εξακολουθεί να είναι ανίκανη να αφαιρέσει μεγαλύτερου – μοριακού βάρους ουραιμικές τοξίνες και, το πιο σημαντικό, τις συνδεδεμένες – με πρωτεΐνες – τοξίνες. Οι συνδεδεμένες – με πρωτεΐνες – ουραιμικές τοξίνες είναι, στην πραγματικότητα, μικρές σε μέγεθος αλλά καθίστανται ενώσεις μεγάλου – μοριακού βάρους (50.000 – 200.000 Dalton) όταν συνδέονται με διαφορετικούς τύπους πρωτεϊνών ανάλογα με τη δεσμευτική τους συγγένεια. Οι εν λόγω ουραιμικές τοξίνες εμπλέκονται δυναμικά σε σημαντικές συννοσηρότητες της ουραιμίας όπως ο κνησμός και η μείωση της ανοσοποιητικής απόκρισης (Aucella, Vigilante and Gesuete, 2010; Contin – Bordes, Lacraz and de Precigout, 2010).

Η απομάκρυνση των συνδεδεμένων – με πρωτεΐνες – ουραιμικών τοξινών από το αίμα μέσω διήθησης και συμεταφοράς είναι σχεδόν ανέφικτη. Η τεχνολογία των μεμβρανών αιμοκάθαρσης έχει αποδώσει μεμβράνες με μεγαλύτερου μεγέθους πόρους ($> 1 \mu\text{m}$), οι οποίες επιδεικνύουν μεγάλη συγγένεια στην πρόσδεση μορίων μεγαλύτερου – μοριακού βάρους στις επιφάνειές τους. Αυτές οι μεμβράνες είναι γνωστές ως προσροφητικές μεμβράνες (Santoro and Guadagni, 2010). Η προσρόφηση μπορεί να συμβεί στην εξωτερική επιφάνεια της μεμβράνης, σε περιπτώσεις που τα μόρια δεν μπορούν να διέλθουν μέσω των πόρων της μεμβράνης, και / ή εντός της μήτρας της εσωτερικής μεμβράνης όταν τα μόρια μπορούν να διαπεράσουν τη μεμβράνη (Hayama et al., 2002).

Οι ζεολιτικές μεμβράνες MFI έχουν αποδειχθεί ότι είναι αρκετά αποτελεσματικές στην απορρόφηση της συνδεδεμένης – με πρωτεΐνες –P – κρεσόλης, η οποία δεν εξαλείφεται αποτελεσματικά με την συμβατική αιμοκάθαρση (Wernert et al., 2006). Επιπλέον, οι μεμβράνες πολυμεθυλομεθακρυλικού (Polymethylmethacrylate, PMMA) (πάχους 30 μm), επιδεικνύουν καλή διαπερατότητα διαλυμένων ουσιών, υψηλό βαθμό βιοσυμβατότητας, και υψηλή προσροφητική ικανότητα που αγγίζει έως και τα 160.000 Dalton (Aoike, 2007).

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει μια ποικιλία αποτελεσματικών κλινικών επιπτώσεων για την αιμοκάθαρση προσρόφησης. Η χρήση μεμβρανών PMMA έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τη σοβαρότητα και τη συχνότητα του κνησμού (Aucella, Vigilante and Gesuete, 2010) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση λόγω της προσρόφησης μορίων μοριακού βάρους 160.000 Dalton, τα οποία επιδεικνύουν διεγερτική δράση στα μαστοκύτταρα (Karkar, 2013). Οι μεμβράνες PMMA προσροφούν επίσης αποτελεσματικά την β_2 – μικροσφαιρίνη, μία

αντιπροσωπευτική ουσία των μεσαίου – μοριακού βάρους μορίων, όπου έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει το σύνδρομο του καρπιαίου σωλήνα ή / και τη βαθμολογία του ολικού πόνου στις αρθρώσεις σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Aoike, 2007). Επιπλέον, ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με μεμβράνη PMMA επιδεικνύουν μικρότερη ανάγκη για ερυθροποιητίνη λόγω της εξάλειψης ενός αναστολέα της ερυθροποίησης που ανευρίσκεται στο διάλυμα αιμοκάθαρσης (Karkar, 2013).

Πρόσθετα, τα ελεύθερα μόρια (κ – τύπου και λ – τύπου) της ελαφριάς αλυσίδας της ανοσοσφαιρίνης (πρωτεΐνη Bence Jones), τα οποία συσσωρεύονται σε υψηλά επίπεδα στο αίμα ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση μπορεί να οδηγήσουν σε διάφορες εναποθέσεις πρωτεϊνών στα εσωτερικά όργανα και να δράσουν ως αναστολείς των λευκοκυττάρων και της ανοσοποιητικής λειτουργίας (Hutchison et al., 2008). Αυτά τα μόρια, τα οποία συνήθως υπάρχουν ως διμερή (56.000 Dalton) και δεν απομακρύνονται με αιμοκάθαρση υψηλής – ροής, αφαιρούνται επαρκώς με την αιμοκάθαρση προσρόφησης με μεμβράνη PMMA (Cohen et al., 2002) με αποτέλεσμα την μείωση του πόνου και της συχνότητας χορήγησης αναλγητικής θεραπείας (Oshihara et al., 2010).

Επίσης, οι μεμβράνες PMMA (BK – F) έχουν αποδειχθεί αρκετά αποτελεσματικές στην απομάκρυνση της διαλυτής πρωτεΐνης CD40 από την κυκλοφορία του αίματος ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Η διαλυτή πρωτεΐνη CD40, η οποία ενυπάρχει, ως επί το πλείστον ως διμερή, δρα ως φυσικός ανταγωνιστής της επαφής CD40 / CD40L (Contin et al., 2003) και έχει συσχετιστεί με έλλειψη ανταπόκρισης στον εμβολιασμό κατά της ηπατίτιδας Β. Η αποτελεσματική απομάκρυνση αυτών των μορίων μέσω των μεμβρανών PMMA έχει συσχετιστεί με βελτιωμένη απόκριση στον εμβολιασμό κατά της ηπατίτιδας Β (Contin – Bordes, Lacraz and de Precigout, 2010).

Τέλος, οι τεχνικές προσρόφησης έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία, σε συνδυασμό με τη διήθηση πλάσματος και την αιμοδιήθηση, για την αποτελεσματική κάθαρση των προφλεγμονωδών μεσολαβητών σε πειράματα με ζωικά μοντέλα (Sykora et al., 2009) και σε ανθρώπους με οξεία νεφρική βλάβη και σήψη (Lucisano et al., 2011). Αυτή η τεχνική είναι γνωστή ως «συζευγμένη διήθηση και προσρόφηση πλάσματος» (Coupled Plasma Filtration Adsorption, CPFA), όπου η θεραπεία συνίσταται στο διαχωρισμό του πλάσματος από το πλήρες αίμα, με τη χρήση φίλτρου πλάσματος με μεμβράνη υψηλής – αποκοπής των 800.000 Daltons, σε συνδυασμό με προσρόφηση των φλεγμονωδών μεσολαβητών και των κυτοκινών από το πλάσμα, χρησιμοποιώντας ένα φυσίγγιο, το οποίο περιέχει υδρόφοβες ρητίνες, ακολουθούμενη από αιμοδιήθηση με χρήση αιμοφίλτρου (Karkar, 2013).

3.2 Σύνθεση και διαπερατότητα μεμβρανών

Αρχικά, οι μεμβράνες του μηχανήματος αιμοκάθαρσης κατασκευάζονταν κυρίως από κυτταρίνη. Η επιφάνεια τέτοιων μεμβρανών δεν ήταν πολύ βιοσυμβατή, επειδή εκτείθεντο σε ομάδες υδροξυλίου, οι οποίες ενεργοποιούσαν το συμπλήρωμα στο αίμα που διέρχονταν από τη μεμβράνη. Πιο πρόσφατα, οι μεμβράνες άρχισαν να κατασκευάζονται από συνθετικά υλικά χρησιμοποιώντας πολυμερή όπως την πολυαρυλαιθεροσουλφόνη, το πολυαμίδιο, την πολυβινυλοπυρρολιδόνη, το πολυανθρακικό και το πολυακρυλονιτρίλιο. Αυτές οι συνθετικές μεμβράνες ενεργοποιούν το συμπλήρωμα σε μικρότερο βαθμό από τις μη – υποκατεστημένες μεμβράνες κυτταρίνης (Vanholder, Glorieux and Van Biesen, 2010).

Η επιλεκτική αποβολή των ουραιμικών τοξινών, η οποία επιτυγχάνεται από τις τεχνητές μεμβράνες, είναι θεμελιώδης για την επιτυχία των θεραπειών αιμοκάθαρσης και είναι θεωρητικά ανάλογη με τις διεργασίες επιλεκτικού διαχωρισμού που πραγματοποιούνται από το μηχανήμα πειραματικής διήθησης, αν και πολύ πιο περίπλοκη από την λειτουργία κοσκίνισης των μεμβρανών αιμοκάθαρσης (Haraldsson, Nystrom and Deen, 2008; Rippe and Davies, 2011). Η λειτουργία της ημιπερατότητας των μεμβρανών αιμοκάθαρσης εξαρτάται από τη διαδικασία κατασκευής τους, η οποία καθορίζει τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της μεμβράνης, τα οποία με τη σειρά τους, καθορίζουν ποια μόρια θα διασχίσουν τη μεμβράνη και ποια θα διατηρηθούν στο αίμα (Vienken and Bowry, 2002). Αυτή η λειτουργία εξαρτάται από το μέγεθος των μορίων σε σχέση με το μέσο μέγεθος των πόρων στην πιο εσωτερική διαχωριστική περιοχή της μεμβράνης. Αυτές οι ουραιμικές τοξίνες που θα πρέπει να απομακρυνθούν ποικίλλουν σε μέγεθος από μικρού – μοριακού βάρους ουσίες (για παράδειγμα, νερό, Na^+ , φωσφορικά, μικρά πεπτίδια) έως ουσίες με μοριακά βάρη χιλιάδων Daltons (Da) (Glorieux and Vanholder, 2011).

Οι μεμβράνες διαφορετικού εύρους μεγέθους πόρων κατασκευάζονται σύμφωνα με το είδος των διαλυμένων ουσιών που πρέπει να αφαιρεθούν, που συνήθως κατηγοριοποιούνται ως χαμηλού – , μεσαίου – και υψηλού – μοριακού βάρους (Vanholder, Glorieux and De Smet, 2003). Τα συστήματα ταξινόμησης των μεμβρανών αιμοκάθαρσης είναι εξαιρετικά αυθαίρετα, καθώς δεν υπάρχει συναίνεση ως προς τον ακριβή ορισμό καθεμίας από τις τρεις κατηγορίες (Golper, Chaudary and Ogu, 2017; Storr and Ward, 2018). Συνηθέστερα, και λανθασμένα, χρησιμοποιείται ο όρος «ροή», σε συνδυασμό με τρεις κατηγορίες επιθέτων (χαμηλής – , μεσαίας – , και υψηλής – ροής) που σχετίζονται με το δυναμικό κοσκίνισης των μεμβρανών σύμφωνα με το εύρος μεγέθους μοριακού βάρους των ουραιμικών τοξινών (Glorieux and

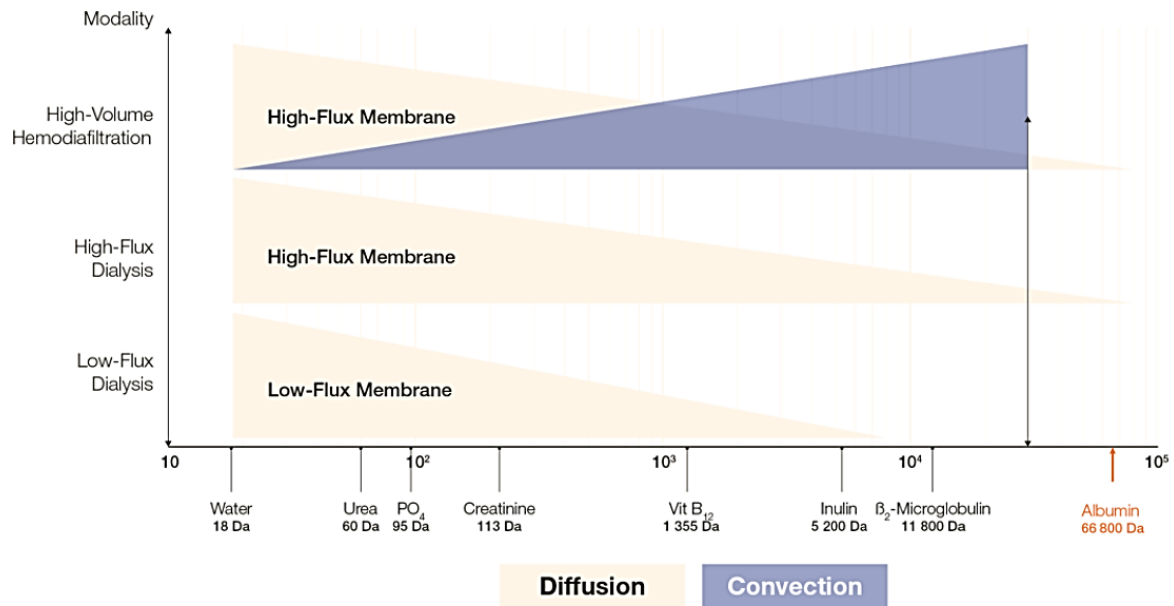
Vanholder, 2011; Haroon and Davenport, 2018). Πιο εύστοχα, η «ροή» είναι ένας φαινομενικός όρος μεταφοράς που ορίζει διεργασίες μεμβρανικού διαχωρισμού, δηλαδή μία πεπερασμένη οντότητα, η οποία εκφράζεται στην αιμοκάθαρση ως όγκος υγρού που μεταφέρεται (υπερδιήθηση) κατά μήκος της μεμβράνης ανά μονάδα χρόνου ανά μονάδα πίεσης [ml / h / mmHg = Kuf]) (Glorieux and Vanholder, 2011).

Η σύνθεση και διαπερατότητα της κοσκίνισης της μεμβράνης προσδιορίζεται κυρίως από το μέσο μέγεθος των πόρων και ποσοτικοποιείται και εκφράζεται από τις ιδιότητες κοσκίνισης ή απόρριψης διαλυμένων ουσιών των μεμβρανών, δηλαδή από τον συντελεστή κοσκίνισης ή τον συντελεστή απόρριψης (Rejection Coefficient, RC), αντίστοιχα. Από κοινού, και οι δύο συντελεστές, είναι ουσιαστικά ενδεικτικοί της ίδιας μέτρησης αλλά εκφράζονται με δύο διαφορετικούς τρόπους, καθώς υπάρχει μία αμοιβαία σχέση μεταξύ των δύο (Ronco and Clark, 2018):

$$- \quad SC = 1 - RC$$

Η πιο κοινή ένδειξη του δυναμικού κοσκίνισματος των μεμβρανών λαμβάνεται από το συντελεστή κοσκίνισης της β_2 – μικροσφαιρίνης, ένα μόριο 11.8 kDa που είναι ευρέως αναγνωρισμένο ως ουραιμική τοξίνη και ένας υποκατάστατος δείκτης για αυτό που καλείται ομάδα «μεγαλύτερου – μοριακού βάρους» ουραιμικών τοξινών. Ωστόσο, τα όρια για το τι θεωρείται «μεγάλο» έχουν μετατοπιστεί, καθώς οι μεμβράνες με πολύ μεγαλύτερο μέσο μέγεθος πόρων επιτρέπουν σχεδόν την συνολική αφαίρεση μορίων με μοριακό βάρος ίσο ή παρόμοιο αυτού της β_2 – μικροσφαιρίνης (δηλαδή $SC_{\beta_2} - m = 1$) και στοχεύουν στην αφαίρεση μεγαλύτερων μορίων μεγέθους περίπου ίδιο με αυτό της αλβουμίνης (μοριακό βάρος 66.5 kDa) (Ronco and Clark, 2018; Storr and Ward, 2018). Η στρατηγική είναι άκρως αμφιλεγόμενη, καθώς όσο πιο ανοιχτή είναι η δομή των πόρων της μεμβράνης, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα μη – ελεγχόμενης απώλειας χρήσιμων ουσιών από το αίμα του ασθενή, με πιθανές επιζήμιες συνέπειες (Kratochwill, 2018; Masakane and Sakurai, 2018). Κατά συνέπεια, η υψηλή διαπερατότητα μεσαίου και υψηλότερου – μοριακού βάρους διαλυμένου ουσιών αποκλείει τη χρήση τους στην αιμοδιαδιήθηση ή σε οποιαδήποτε μορφή αιμοκάθαρσης με μεμβράνης υψηλής διαμεμβρανικής πίεσης (Storr and Ward, 2018).

Βάσει των εμπλεκόμενων μηχανισμών ανταλλαγής υγρών / διαλυμένων ουσιών και των κριτηρίων σύνθεσης και διαπερατότητας της μεμβράνης, η Εικόνα 3 αναπαριστά τις δυνατότητες αφαίρεσης των διαφόρων παραλλαγών αιμοκάθαρσης, που χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική σήμερα (Canaud et al., 2021).



Εικόνα 3: Σχηματική αναπαράσταση των παραλλαγών αιμοκάθαρσης και το κατά προσέγγιση εύρος μεγεθών των διαλυμένων ουραιμικών τοξινών που μπορούν να αφαιρεθούν ανάλογα με το μηχανισμό αφαίρεσης των διαλυμένων ουσιών (διήθηση και / ή συμμεταφορά). Ο βαθμός απομάκρυνσης των διαλυμένων ουσιών εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά της μεμβράνης καθώς και από τις συνθήκες επεξεργασίας που χρησιμοποιούνται (για παράδειγμα, χρόνος θεραπείας, όγκος υγρού υποκατάστασης σε αιμοδιήθηση και αιμοδιαδιήθηση) (Canaud B, Stuard S, Laukhuf F, et al. 2021. Choices in hemodialysis therapies: variants, personalized therapy and application of evidence – based medicine. Clinical Kidney Journal, 2021, vol. 14, Suppl. 4, i45-i58, FIGURE 1, p. i48).

Οι συνθετικές μεμβράνες μπορούν να κατασκευαστούν με διαμορφώσεις χαμηλής – ή υψηλής – ροής αλλά οι περισσότερες συγκαταλέγονται στη διαμόρφωση υψηλής – ροής, με την νανοτεχνολογία να χρησιμοποιείται σε μερικές από τις πιο πρόσφατες μεμβράνες υψηλής – ροής για τη δημιουργία ομοιόμορφου μεγέθους πόρων. Αυτές οι πρόσφατες καινοτομίες στην τεχνολογία των μεμβρανών αιμοκάθαρσης είχαν ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της βιοσυμβατότητάς τους και του αντιθρομβωτικού τους αποτελέσματος, καθώς και στις υδραυλικές και εκλεκτικές τους ιδιότητες (Humes, Fissell and Tiranathanagul, 2006). Η δημιουργία ημιπερατών μεμβρανών μεγαλύτερου μεγέθους πόρων σε συμπαγή φυσίγγια (μηχανήματα αιμοκάθαρσης υψηλής – ροής), ενίσχυσε την ικανότητα απομάκρυνσης μικρού και μεσαίου – μοριακού βάρους μορίων (Vanholder, Glorieux and Van Biesen, 2010). Ως εκ τούτου, τα μηχανήματα αιμοκάθαρσης υψηλής – ροής επιτρέπουν τη διέλευση και την απομάκρυνση των κατακρατούμενων διαλυμένων ουσιών υψηλότερου – μοριακού βάρους, σε σύγκριση με τις μεμβράνες χαμηλής – ροής (Karkar, 2013).

Τα μηχανήματα αιμοκάθαρσης θεωρούνται υψηλής – ροής εάν ο συντελεστής υπερδιήθησης (Kuf) υπερβαίνει τα 15 ml / h / mmHg και η ικανότητα κάθαρσης της β2 – μικροσφαιρίνης τα 20 ml / min (το μηχάνημα αιμοκάθαρσης χαμηλής – ροής έχει Kuf < 15 ml / h / mmHg και β2 – m < 10 ml / min) (Alp Ikizler and Schulman, 2005). Ωστόσο, τα υγρά (διάλυμα αιμοκάθαρσης και νερό) που χρησιμοποιούνται στα μηχανήματα υψηλής – ροής θα πρέπει να είναι αποστειρωμένα, μη – πυρετογόνα και ελεύθερα από ενδοτοξίνες, προκειμένου να αποφευχθεί η αντίστροφη διήθηση ενδοτοξινών και μόλυνση του αίματος. Η μικροβιολογική μόλυνση του νερού είναι μία σοβαρή ανησυχία για την υγεία των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητο να παρακολουθούνται τακτικά τα επίπεδα βακτηρίων και ενδοτοξινών στο νερό που χρησιμοποιείται για αιμοκάθαρση, ειδικά σε περιπτώσεις μηχανημάτων αιμοκάθαρσης υψηλής – ροής και για ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με “online” αιμοδιήθηση ή αιμοδιαδιήθηση (Karkar, 2013).

Οι συμβατικές και υψηλής – απόδοσης τεχνικές αιμοκάθαρσης, που χρησιμοποιούν μηχανήματα αιμοκάθαρσης χαμηλής – ροής, δεν είναι σε θέση να αφαιρέσουν ουραιμικές τοξίνες μεγαλύτερου – μοριακού βάρους και / ή συνδεδεμένων – με πρωτεΐνες – τοξικών μορίων > 500 Daltons. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την συσσώρευσή τους στην κυκλοφορία του αίματος όπου μπορούν να ασκήσουν – εξαρτώμενη από την συγκέντρωση – τοξικότητα, ιδιαίτερα στο ενδοθήλιο και στο καρδιαγγειακό σύστημα. Παραδείγματα αυτών των μορίων περιλαμβάνουν την τετραφωσφορική αδενοσίνη – ουριδίνη και την ενδοθηλίνη (Vanholder et al., 2003), που ασκούν αγγειοσυσπαστική δράση, το θειικό ινδοξύλιο και η p – κρεσυλοθειικό – p – κρεσόλη, που έχουν προφλεγμονώδη δράση και προκαλούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μαζί με τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, που έχουν συσχετιστεί με αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα (Meijers et al., 2008). Άλλα παρακρατούμενα μόρια που είναι γνωστό ότι προκαλούν επιβλαβείς επιπτώσεις περιλαμβάνουν την β2 – μικροσφαιρίνη, τις ελαφριές αλυσίδες της ανοσοσφαιρίνης, την παραθυρεοειδική ορμόνη, τα προηγμένα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης (Lin et al., 2003) και τα προηγμένα τελικά προϊόντα οξείδωσης (Calo et al., 2007; Weber, 2011). Η β2 – μικροσφαιρίνη, η οποία θεωρείται υποκατάστατος δείκτης των μεσαίου – μοριακού βάρους μορίων, συνδέεται έντονα με το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα και την σχετιζόμενη – με την αιμοκάθαρση – αμυλοείδωση (Wizemann et al., 2001).

Διάφορες μελέτες έχουν τεκμηριώσει την αποτελεσματικότητα των μηχανημάτων αιμοκάθαρσης υψηλής – ροής στην απομάκρυνση της β2 – μικροσφαιρίνης από την κυκλοφορία του αίματος ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η οποία έχει συσχετιστεί με κλινική και ακτινολογική βελτίωση του συνδρόμου του καρπιαίου σωλήνα και

της σχετιζόμενης – με την αιμοκάθαρσης – αμυλοείδωσης (Evenepoel et al., 2006). Επιπρόσθετα η αιμοκάθαρση υψηλής – ροής έχει αποδειχθεί ότι είναι ανώτερη από την περιτοναϊκή κάθαρση στην κάθαρση της β2 – μικροσφαιρίνης και του συνδεδεμένου – με πρωτεΐνες – μεσαίου μοριακού βάρους μορίου, της p – κρεσόλης (Chanard et al., 2008). Επιπλέον, μελέτες παρατήρησης έχουν τεκμηριώσει τη βελτίωση των ποσοστών επιβίωσης των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση σε μηχανήματα αιμοκάθαρσης υψηλής – ροής σε σύγκριση με εκείνους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με μηχανήματα αιμοκάθαρσης χαμηλής – ροής (Woods and Nandakumar, 2000; Port et al., 2001). Οι κατευθυντήριες οδηγίες έχουν συστήσει τη χρήση μηχανημάτων αιμοκάθαρσης υψηλής – ροής τόσο σε ασθενείς υψηλού – κινδύνου (λευκωματίνη ορού < 4 g / dl), όσο και σε ασθενείς χαμηλού – κινδύνου (Tattersall et al., 2010). Από τότε, η αιμοκάθαρση με μεμβράνες υψηλής – ροής έχει υπερβεί τη χρήση μεμβρανών χαμηλής – ροής, παγκοσμίως (Blankesteijn, Ledebos and Canaud, 2010).

Οι νέες μεμβράνες αιμοκάθαρσης εξαιρετικά υψηλής – ροής έχουν αναπτυχθεί με υψηλή αποκοπή (cut – off) στο μέγεθος των πόρων τους, γεγονός που επιτρέπει την αποτελεσματική απομάκρυνση των μεσαίου και μεγάλου – μοριακού βάρους ουραιμικών τοξινών, οι οποίες δεν μπορούν να αφαιρεθούν με τις συμβατικές μεμβράνες αιμοκάθαρσης. Η πρόσφατη διαθεσιμότητα μίας νέας – γενεάς μεμβρανών αιμοκάθαρσης (65.000 Dalton) έχει οδηγήσει σε μεγάλα οφέλη σε πολλά διαφορετικά κλινικά περιβάλλοντα. Αυτές οι μεμβράνες έχουν επιδείξει αποτελεσματική αφαίρεση της μυοσφαιρίνης σε ασθενείς με ραβδομυόλυση (Premru et al., 2011), αποτελεσματική και άμεση αφαίρεση ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων ανοσοσφαιρίνης και άλλων συστατικών του πλάσματος (Heyne et al., 2007), και μεγαλύτερη κάθαρση των φλεγμονωδών κυτοκινών, σε σύγκριση με τις μεμβράνες υψηλής – ροής (Gondouin and Hutchison, 2011). Επίσης, έχουν θετικό αντίκτυπο στην αποκατάσταση της λειτουργίας των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, στην μείωση της αιμοδυναμικής αστάθειας και στην μείωση των επιπέδων ιντερλευκίνης – 6 στο πλάσμα του αίματος σε σηπτικούς ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη (Naka et al., 2010). Ωστόσο, η απώλεια λευκωματίνης μπορεί να αποτελεί ένα μειονέκτημα αυτών των μεμβρανών, αν και οι απώλειες λευκωματίνης μπορούν να αντικατασταθούν με έγχυση διαλύματος ανθρώπινης λευκωματίνης (Gondouin and Hutchison, 2011).

3.3 Χρόνος και συχνότητα θεραπείας αιμοκάθαρσης

Με βάση το χρόνο θεραπείας ανά συνεδρία (3 – 12 ώρες) και της συχνότητας των συνεδριών ανά εβδομάδα (2 – 6 συνεδρίες ανά εβδομάδα ή ημερήσια αιμοκάθαρση), είναι δυνατές πολλές τροποποιήσεις στα προγράμματα αιμοκάθαρσης για την παροχή βέλτιστης θεραπείας. Η σχέση “διάρκεια – συχνότητα” είναι εξαιρετικά υποκειμενική, καθώς συχνά οι επιπτώσεις στο κόστος υπερσχύουν των προφανών κλινικών οφελών (μικρότερα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας) που σχετίζονται με την συχνότερη θεραπεία αιμοκάθαρσης (Chazot and Jean, 2009; Hakim and Saha, 2014; Jefferies et al., 2011).

Το πρόγραμμα αιμοκάθαρσης που περιλαμβάνει τρεις συνεδρίες ανά την εβδομάδα θεωρείται, για δεκαετίες, «μη – φυσιολογικό» και συνεισφέρει στις παρενέργειες της αιμοκάθαρσης (Gul et al., 2018; McFarlane, 2009). Η κινητική της αφαίρεσης πολλών μορίων όπως τα φωσφορικά, καθώς και μεγαλύτερων ενώσεων εξαρτάται από το χρόνο, και ο καλύτερος έλεγχος του όγκου παράλληλα με μικρότερες διακυμάνσεις συγκεντρώσεων των διαλυμένων ουσιών επιτυγχάνονται με πιο εντατική αιμοκάθαρση (Chan et al., 2019; Kuhlmann, 2010; Ward et al., 2006). Στον αντίποδα, εκτός από την οικονομική επιβάρυνση, η αυξανόμενη διάρκεια και συχνότητα ενέχει ορισμένα μειονεκτήματα, όπως ο αυξημένος κίνδυνος δυσλειτουργίας της αγγειακής πρόσβασης (Hakim and Saha, 2014). Όσον αφορά την κατ' οίκο αιμοκάθαρση, υπάρχουν πολύ διαφορετικές προσεγγίσεις και μέθοδοι, οι οποίες ευνοούνται από μεμονωμένες χώρες, καθιστώντας δύσκολες τις γενικευμένες συστάσεις (Aydede et al., 2014; Morfin et al., 2018; Liu et al., 2014).

Σχηματικά, τα προγράμματα θεραπείας μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε τρεις κύριες ομάδες: (i) συμβατική αιμοκάθαρση που βασίζεται σε 3 συνεδρίες την εβδομάδα, διάρκειας 4 ωρών (12 ώρες / εβδομάδα), (ii) βραχύτερη και / ή λιγότερο συχνή αιμοκάθαρση που βασίζεται σε 1 – 3 συνεδρίες την εβδομάδα, διάρκειας 2 – 4 ωρών (6 – 9 ώρες / εβδομάδα) και (iii) μεγαλύτερης διάρκειας και / ή συχνότερη αιμοκάθαρση, η οποία βασίζεται σε 4 – 6 συνεδρίες την εβδομάδα, διάρκειας 4 – 8 ώρες (16 – 24 ώρες / εβδομάδα) (Twardowski, 2006). Η συμβατική αιμοκάθαρση (3 φορές την εβδομάδα) χρησιμοποιείται σχεδόν στο 80% των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, παγκοσμίως, για πρακτικούς και οικονομικά αποδοτικούς λόγους. Τα βραχύτερα προγράμματα αιμοκάθαρσης συνήθως ενδείκνυνται σε ασθενείς (για παράδειγμα, ηλικιωμένους) με κάποια υπολειπόμενη νεφρική λειτουργία (Renal Kidney Function, RKF) (Han et al., 2015). Τα μεγαλύτερης – διάρκειας προγράμματα

αιμοκάθαρσης συνήθως υποδεικνύονται ως διαδικασίες διάσωσης ή προγράμματα κατ' οίκο αιμοκάθαρσης ή αυτοφροντίδας (Ng and Tan, 2010; Sulowicz and Radziszewski, 2006).

Μία σημαντική βελτίωση στην αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης μπορεί να επιτευχθεί με την αύξηση της διάρκειας και της συχνότητας των συνεδριών αιμοκάθαρσης. Διαφορετικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι η θεραπεία αιμοκάθαρσης με διάρκεια μικρότερη από 4 ώρες συσχετίστηκε με αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας (έως και 42%) (Brunelli et al., 2010; Marshall et al., 2006). Αντίθετα, η αύξηση της διάρκειας της θεραπείας αιμοκάθαρσης (έως 8 ώρες), ανεξάρτητα από τους ρυθμούς ροής του αίματος και του διαλύματος αιμοκάθαρσης, προσφέρουν αρκετά κλινικά οφέλη (Εικόνα 2), και έχουν συσχετιστεί με σημαντική βελτίωση της κάθαρσης της ουρίας, της κρεατινίνης, του φωσφόρου, του ουρικού οξέος, και ακόμη και της β₂ – μικροσφαιρίνης, αλλά όχι των συνδεδεμένων – με πρωτεΐνες – ουραιμικών τοξινών (Archinger and Ayus, 2005; Basile et al., 2011).

Μία άλλη προσέγγιση για τη βελτίωση της απόδοσης της αιμοκάθαρσης είναι η αύξηση της συχνότητας των συνεδριών αιμοκάθαρσης. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την αποφυγή του διήμερου διαλείμματος (Σαββατοκύριακο) και την εφαρμογή θεραπείας αιμοκάθαρσης εντός του κέντρου αιμοκάθαρσης κάθε δεύτερη μέρα (Maduell et al., 2011). Μία μελέτη ανάλυσης αρχείων από 32.000 ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση 3 φορές την εβδομάδα (2005 – 2008) εντόπισε 22% μεγαλύτερο κίνδυνο θνησιμότητας την ημέρα μετά από ένα μεγάλο διάλειμμα, σε σύγκριση με άλλες ημέρες. Ειδικότερα, το εγκεφαλικό επεισόδιο και οι νοσηλείες που σχετίζονταν με καρδιαγγειακές παθήσεις υπερδιπλασιάστηκαν τις ημέρες μετά από ένα μεγάλο διάλειμμα (Foley et al., 2011). Η αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης μπορεί επίσης να βελτιωθεί με σύντομη καθημερινή αιμοκάθαρση (Achinger and Ayus, 2005; Ayus et al., 2007; Khellstrand et al., 2008), μακρά αργή νυκτερινή αιμοκάθαρση (Agar et al., 2005; Culleton et al., 2007), κατ' οίκο καθημερινή ή νυκτερινή αιμοκάθαρση (Kerr, 2011; Peri and Chan, 2009) (35,51), αντί για τρεις συνεδρίες αιμοκάθαρσης ανά εβδομάδα.

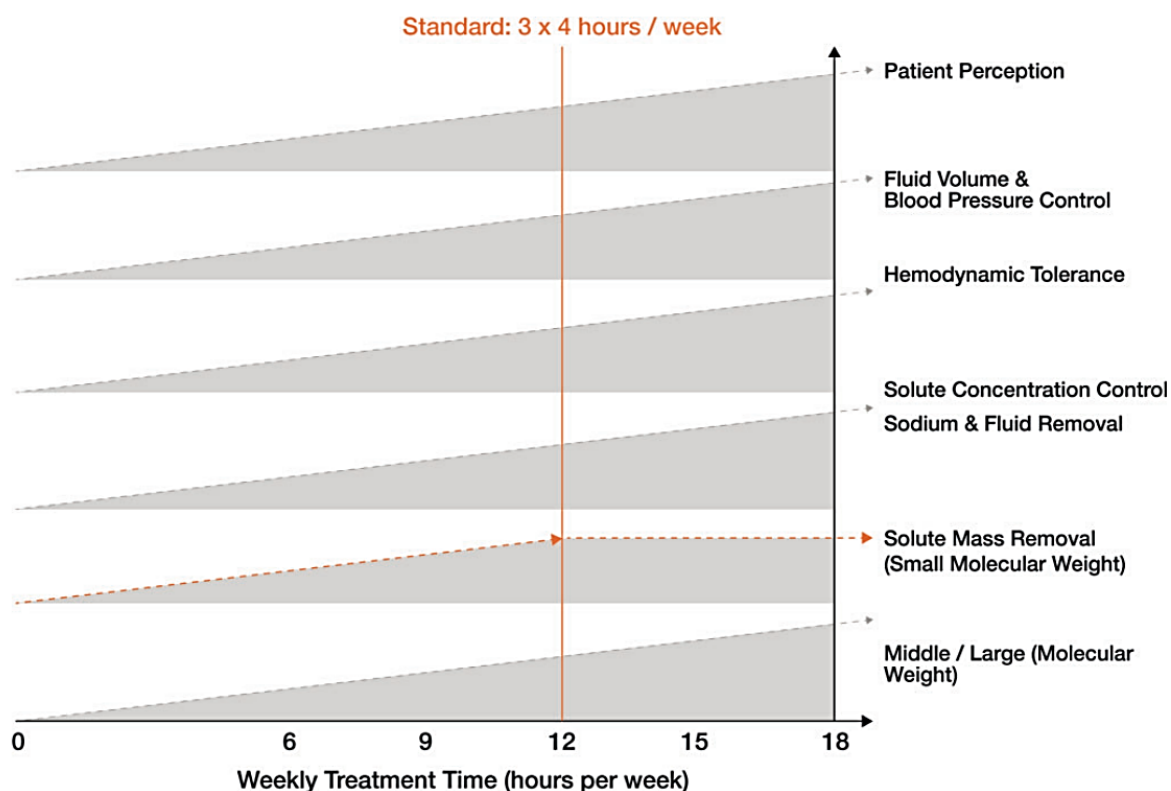
Η κατ' οίκο, και ιδιαίτερα η νυκτερινή κατ' οίκο αιμοκάθαρση είναι ίσως η πιο βολική και αποτελεσματική μέθοδος αιμοκάθαρσης. Μπορεί να πραγματοποιηθεί σε καθημερινή ή νυκτερινή βάση (όπου ο ασθενής σε νυκτερινή αιμοκάθαρση υποβάλλεται σε περίπου διπλάσιο χρόνο [~ 8 ώρες ανά συνεδρία] αιμοκάθαρσης σε σύγκριση των συμβατικών συνεδριών εντός του κέντρου αιμοκάθαρσης), εξασφαλίζοντας τη μεγαλύτερη απομάκρυνση τοξινών και υγρών. Επειδή η διαδικασία πραγματοποιείται με πιο αργούς ρυθμούς υπάρχει μικρότερη πιθανότητα για μυϊκές κράμπες και επεισόδια υπότασης κατά τη διάρκεια της συνεδρίας (Peri and Chan, 2009). Διαφορετικές μελέτες έχουν επανειλημμένα επιβεβαιώσει την ισχυρή θετική

επίδραση της καθημερινής ή νυκτερινής αιμοκάθαρσης στο ρυθμό υπερδιήθησης, στην κάθαρση των ουραιμικών τοξινών και την επάρκεια της αιμοκάθαρσης (The FHN Trial Group, 2010). Ο καταλληλότερος ρυθμός υπερδιήθησης έχει συσχετιστεί με τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης (Culleton et al., 2007; Rocco et al., 2011; The FHN Trial Group, 2010), όπου έχει δειχθεί σε διάφορες μελέτες ότι, η πλειοψηφία των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση διακόπτει τα αντιυπερτασικά φάρμακα μετά από 6 – 12 μήνες καθημερινής / νυκτερινής αιμοκάθαρσης (David et al., 2009).

Η αύξηση της συχνότητας της αιμοκάθαρσης, και ιδιαίτερα της νυκτερινής αιμοκάθαρσης, έχει επίσης συνδεθεί με σημαντική βελτίωση της σχετιζόμενης – με τη νεφρική νόσο – αναιμίας (Klarenbach et al., 2002; Rao et al., 2003), μείωση της δόσης της ερυθροποιητίνης και των συμπληρωμάτων σιδήρου (David et al., 2009), σημαντική μείωση του δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας (Culleton et al., 2007; Fagugli et al., 2001; The FHN Trial Group, 2010), βελτίωση του μεταβολισμού των ανόργανων συστατικών, σημαντική μείωση των συνδετών φωσφόρου (Ayus et al., 2007; Culleton et al., 2007; Rocco et al., 2011; The FHN Trial Group, 2010), βελτίωση της διατροφικής κατάστασης (Galland et al., 2001), βελτίωση της ποιότητας ζωής (Culleton et al., 2007; Mowatt, Vale and MacLeod, 2004; The FHN Trial Group, 2010) και αυξημένο αθροιστικό ποσοστό επιβίωσης (Kjellstrand et al., 2008). Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι πρόγραμμα θεραπείας αιμοκάθαρσης θα πρέπει (Vanholder et al., 2017):

1. Να είναι εξατομικευμένο και να ανταποκρίνεται στην ανοχή και τις μεταβολικές ανάγκες του ασθενή
2. Να αποτελεί επιλογή του ασθενή
3. Να είναι διαθέσιμο στο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης

Οι συνδυασμένες επιδράσεις – αποτελέσματα του συνολικού χρόνου της εβδομαδιαίας θεραπείας (άθροισμα του αριθμού των συνεδριών ανά εβδομάδα και της διάρκειάς τους) είναι καθοριστικοί παράγοντες για την αποτελεσματικότητα και τα οφέλη της θεραπείας. Μικρές διαλυμένες ουσίες, όπως για παράδειγμα η ουρία, απομακρύνονται ταχέως κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης· σε περίπου 6 – 8 ώρες, αφαιρείται σχεδόν το 90% της κυκλοφορούσας ουρίας, επιφέροντας επίπεδα κυκλοφορούσας ουρίας έως 3 mmol / L. Επομένως, η παράταση του χρόνου αιμοκάθαρσης για 8 ώρες δεν έχει πρόσθετα οφέλη. Αντίθετα, οι μεσαίου ή μεγάλου – μοριακού βάρους διαλυμένες ουσίες, όπως για παράδειγμα το φωσφορικό άλας και η β2 – μικροσφαιρίνη, αφαιρούνται αργά (8 – 12 h) (Canaud et al., 2021).



Εικόνα 4: Επίδραση της διάρκειας της θεραπευτικής συνεδρίας (χρόνος θεραπείας) σε βασικά βιολογικά συστήματα αιμοκάθαρσης. Παγκοσμίως, συνταγογραφείται στην πλειονότητα το πρόγραμμα αιμοκάθαρσης των 12 ωρών (3 συνεδρίες ανά εβδομάδα, με διάρκεια 4 ώρες ανά συνεδρία) (Canaud B, Stuard S, Laukhuf F, et al. 2021. Choices in hemodialysis therapies: variants, personalized therapy and application of evidence – based medicine. Clinical Kidney Journal, 2021, vol. 14, Suppl. 4, i45-i58, FIGURE 2, p. i48).

3.3.1 Συνεχής υποκατάσταση νεφρικής λειτουργίας (συνεχής αιμοκάθαρση)

Η θεραπεία συνεχούς νεφρικής υποκατάστασης (Continuous Renal Replacement Therapy, CRRT) ορίζεται ως «οποιασδήποτε θεραπεία εξωσωματικής κάθαρσης του αίματος που προορίζεται να υποκαταστήσει τη μειωμένη νεφρική λειτουργία για μεγάλο χρονικό διάστημα και αποσκοπεί στην εφαρμογή της 24 ώρες / ημέρα». Οι τρόποι θεραπείας συνεχούς νεφρικής υποκατάστασης περιλαμβάνουν την αργή συνεχή υπερδιήθηση (Slow Continuous Ultrafiltration, SCUF), την συνεχή αιμοκάθαρση, την συνεχή αιμοδιήθηση και την συνεχή αιμοδιαδιήθηση (Karkar, 2013).

- **Τεχνική αργής συνεχούς υπερδιήθησης**

Η τεχνική αργής συνεχούς υπερδιήθησης βασίζεται στη διέλευση του αίματος μέσω ενός μηχανήματος αιμοκάθαρσης χωρίς διάλυμα αιμοκάθαρσης ή υγρό υποκατάστασης. Χρησιμοποιείται κατά κύριο λόγο για την απομάκρυνση της περίσσειας σωματικών υγρών, ειδικότερα σε περιπτώσεις ασθενών με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και πνευμονικό οίδημα (Karkar, 2013).

- **Τεχνική συνεχούς αιμοκάθαρσης**

Η τεχνική συνεχούς αιμοκάθαρσης είναι παρόμοια με αυτή της διαλείπουσας / συμβατικής αιμοκάθαρσης εκτός από το ότι εφαρμόζεται συνεχώς για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και σε βραδύτερους ρυθμούς ροής αίματος (100 – 200 ml / λεπτό) και διαλύματος αιμοκάθαρσης (40 – 70 ml / λεπτό) (Karkar, 2013).

- **Τεχνική συνεχούς αιμοδιήθησης και αιμοδιαδιήθησης**

Η τεχνική συνεχούς αιμοδιήθησης, η οποία βασίζεται στη φυσιολογική αρχή της συμμεταφοράς, όπου δε χρησιμοποιείται διάλυμα αιμοκάθαρσης αλλά υγρό αντικατάστασης, και η τεχνική συνεχούς αιμοδιαδιήθησης, η οποία βασίζεται στις φυσιολογικές αρχές της διήθησης και συμμεταφοράς, όπου χρησιμοποιούνται τόσο διαλύματα αιμοκάθαρσης όσο και υγρά αντικατάστασης, είναι οι ίδιες με αυτές που περιγράφηκαν προηγουμένως, αλλά εφαρμόζονται σε συνεχή μορφή και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (Dirkes and Hodge, 2007).

Αυτές οι τροποποιήσεις θεραπείας συνεχούς νεφρικής υποκατάστασης συνήθως εφαρμόζονται και χρησιμοποιούνται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με σηπτική οξεία νεφρική βλάβη ή / και πολυοργανική ανεπάρκεια σε μονάδες εντατικής θεραπείας (Intensive Care Unit, ICU). Άλλες ενδείξεις περιλαμβάνουν καρδιοπνευμονική παράκαμψη (by – pass), κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια, ραβδομυόλυση, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, σοβαρά εγκαύματα, εγκεφαλικό οίδημα και σύνδρομο λύσης όγκου (Vanholder, Biesen and Lameire, 2001). Το αποτέλεσμα της δόσης αιμοκάθαρσης σε αυτούς τους τρόπους θεραπείας αξιολογούνται με βάση την επάρκεια και την αποτελεσματικότητα της ισορροπίας υγρών (όγκος υγρών υποκατάστασης / εκροής σε αιμοδιήθηση / αιμοδιαδιήθηση), του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών, της οξεοβασικής ισορροπίας και της αφαίρεσης ουραιμικών τοξινών μικρού και μεσαίου –

μοριακού βάρους (Bouchard, Macedo and Mehta, 2010). Αν και ακριβοί, αυτοί οι τρόποι παρέχουν ομαλή αιμοκάθαρση χωρίς διακυμάνσεις, αιμοδυναμική / καρδιαγγειακή σταθερότητα, αποδεδειγμένη ισορροπία υγρών, αφαίρεση φλεγμονωδών μεσολαβητών και πιθανώς βελτίωση του ποσοστού επιβίωσης. Τα μειονεκτήματα αυτών των τεχνικών περιλαμβάνουν την ανάγκη για συνεχή αντιπηκτική αγωγή, την υποθερμία, την σοβαρή μείωση των ηλεκτρολυτών (ιδιαίτερα του καλίου και του φωσφόρου), την ακινητοποίηση του ασθενούς, πιθανές παρενέργειες λόγω του γαλακτικού που περιέχεται στο υγρό υποκατάστασης ή στο διάλυμα αιμοκάθαρσης, 24ωρη στελέχωση (καλά εκπαιδευμένο προσωπικό) και αυξημένο κόστος (Karkar, 2013).

3.4 Περιβάλλον θεραπείας

Η θεραπεία αιμοκάθαρσης πραγματοποιείται κυρίως με περιπατητικό τρόπο συχνά σε ένα κέντρο αιμοκάθαρσης (εγκατάσταση αιμοκάθαρσης, ως μέρος εξωτερικών ιατρείων, κλινικής ή νοσοκομείου, όπου τα υλικά αιμοκάθαρσης μοιράζονται με άλλους ασθενείς, ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό), στο σπίτι (προσωπικός εξοπλισμός αιμοκάθαρσης εγκατεστημένος στο σπίτι, αυτοφροντίδα ή υποβοήθηση, τηλεπαρακολούθηση) ή σε μονάδες αυτοφροντίδας (μικρή ιδιωτική μονάδα αιμοκάθαρσης, όπου οι ασθενείς μοιράζονται τον υλικοτεχνικό εξοπλισμό). Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την παροχή υπηρεσιών κατ' οίκο φροντίδας για αιμοκάθαρση, με τη σχέση κόστους – αποτελεσματικότητας να αποτελεί ισχυρό κίνητρο (Liu et al., 2014; Morfin et al., 2018; Petrovic et al., 2020; Walker et al., 2015).

3.5 Πρόσθετες επιλογές θεραπείας

Μετά την επιλογή από τις διάφορες εναλλακτικές που συζητήθηκαν παραπάνω, ορισμένα κριτήρια ειδικά για τη θεραπεία και τον ασθενή μπορούν να προστεθούν ή να προσαρμοστούν στη θεραπεία αιμοκάθαρσης που παρέχεται. Ιδιαίτερη έμφαση θα δοθεί σε τρία από αυτά που είναι ζωτικής σημασίας για την ανοχή και την αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης (Van Buren, 2017).

3.5.1 Σύσταση ηλεκτρολυτών

Η σύσταση ηλεκτρολυτών αναφέρεται στην συγκέντρωση κάθε ηλεκτρολύτη που εμπεριέχεται στο υγρό αιμοκάθαρσης. Δυστυχώς, η συνταγογράφηση ηλεκτρολυτών συχνά παραμελείται, αλλά η ισορροπία μάζας του ασθενούς για κάθε ηλεκτρολύτη και συνολικά η επάρκεια της αιμοκάθαρσης εξαρτάται από αυτή την εκτίμηση. Το ισοζύγιο μάζας ηλεκτρολυτών εξαρτάται από την κλίση του διαλύματος αιμοκάθαρσης και την κλινική απόδοση της αιμοκάθαρσης. Η συγκέντρωση νατρίου στο διάλυμα αιμοκάθαρσης μπορεί να επηρεάσει την ανοχή της αιμοκάθαρσης, τη διαχείριση του όγκου υγρών, την αιμοδυναμική διαχείριση, τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης (Blood Pressure, BP) και τελικά τα καρδιαγγειακά αποτελέσματα των ασθενών (Basile and Lomonte, 2016; Coli et al., 2011; Kuhlmann et al., 2019).

Η συγκέντρωση του καλίου στο διάλυμα αιμοκάθαρσης χρησιμοποιείται για την αποκατάσταση της ομοιόστασης του καλίου, αλλά ταχείες αλλαγές μπορεί να επηρεάσουν τον καρδιακό ρυθμό (αρρυθμίες) (Pun and Middleton, 2017). Το ασβέστιο και το μαγνήσιο στο διάλυμα αιμοκάθαρσης είναι κύρια δισθενή κατιόντα που εμπλέκονται μακροπρόθεσμα στον μεταβολισμό των οστών και στην αγγειακή ασβεστοποίηση, και βραχυπρόθεσμα στην αιμοδυναμική απόκριση της αιμοκάθαρσης (Ashby et al., 2019; Pun and Middleton, 2017). Όλα αυτά τα στοιχεία θα πρέπει να ρυθμίζονται και να προσαρμόζονται στις ανάγκες και την ανοχή των ασθενών σε τακτική βάση με πιο συχνή παρακολούθηση (Pun and Middleton, 2017). Η εξατομικευμένη διαχείριση ή συνταγογράφηση ηλεκτρολυτών είναι μία αποφασιστική στρατηγική για τη βελτίωση του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου και τη βελτίωση της συνολικής ευημερίας του ασθενή (Rhee, Chou and Kalantar – Zadeh, 2018).

3.5.2 Ρυθμιστικό διάλυμα αιμοκάθαρσης

Η επιλογή και η συγκέντρωση του ρυθμιστικού διαλύματος αιμοκάθαρσης είναι ζωτικής σημασίας για τον έλεγχο των οξεοβασικών διαταραχών (Van Buren, 2017). Το διττανθρακικό διάλυμα αιμοκάθαρσης έχει καταστεί το πρότυπο στη σύγχρονη εποχή της αιμοκάθαρσης. Η συγκέντρωση του διττανθρακικού διαλύματος αιμοκάθαρσης είναι συνήθως γύρω στα 35 mmol / L (εύρος 30 – 35 mmol / L), αλλά η συγκέντρωση θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την οξεοβασική κατάσταση και την ανοχή του ασθενούς (Basile, Rossi and Lomonte, 2016). Ωστόσο, απαιτείται η προσθήκη ενός οξινιστή στο διττανθρακικό διάλυμα αιμοκάθαρσης για να αποτραπεί η καθίζηση των αλάτων ασβεστίου και μαγνησίου. Για αυτό το σκοπό, χρησιμοποιείται χαμηλή συγκέντρωση οξικού ή κιτρικού οξέος, το καθένα με τη δική του

διακριτή μεταβολική συμπεριφορά. Η σύνθεση και η επιλογή των ρυθμιστικών διαλυμάτων αιμοκάθαρσης έχει συσχετιστεί με καρδιοπνευμονικά επεισόδια που παρατηρούνται συχνά κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης (Canaud et al., 2021).

3.5.3 Αντιπηκτικοί παράγοντες

Η επαφή και η αλληλεπίδραση του αίματος με τεχνητές επιφάνειες εντός του εξωσωματικού κυκλώματος (μηχάνημα αιμοκάθαρσης, βελόνες, καθετήρες, σωληνώσεις και παγίδες αρτηριακών και φλεβικών φουσαλίδων) προκαλεί ενεργοποίηση της πήξης του πλάσματος (Fischer, 2007). Άλλοι παράγοντες κινδύνου για την πήξη του εξωσωματικού κυκλώματος περιλαμβάνουν αργή / τυρβώδης ροή αίματος, υπερβολική υπερδιήθηση (λόγω αιμοσυγκέντρωσης), υψηλός αιματοκρίτης και μεταγγίσεις αίματος (Ikizler and Schulman, 2005). Αυτό το μη – φυσιολογικό περιβάλλον οδηγεί στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, των λευκοκυττάρων και του καταρράκτη πήξης, με αποτέλεσμα την καταλάτωση της μεμβράνης και τελικά την πήξη των ινών και ολόκληρου του μηχανήματος αιμοκάθαρσης. Καθώς η αιμοκάθαρση απαιτεί πρόσβαση στο κυκλοφορικό σύστημα και διέλευση του αίματος στις γραμμές και στο μηχάνημα αιμοκάθαρσης, η αντιπηκτική δράση είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της ροής του αίματος μέσω του εξωσωματικού κυκλώματος και την αποτροπή της θρόμβωσης του μηχανήματος αιμοκάθαρσης (Karkar, 2013).

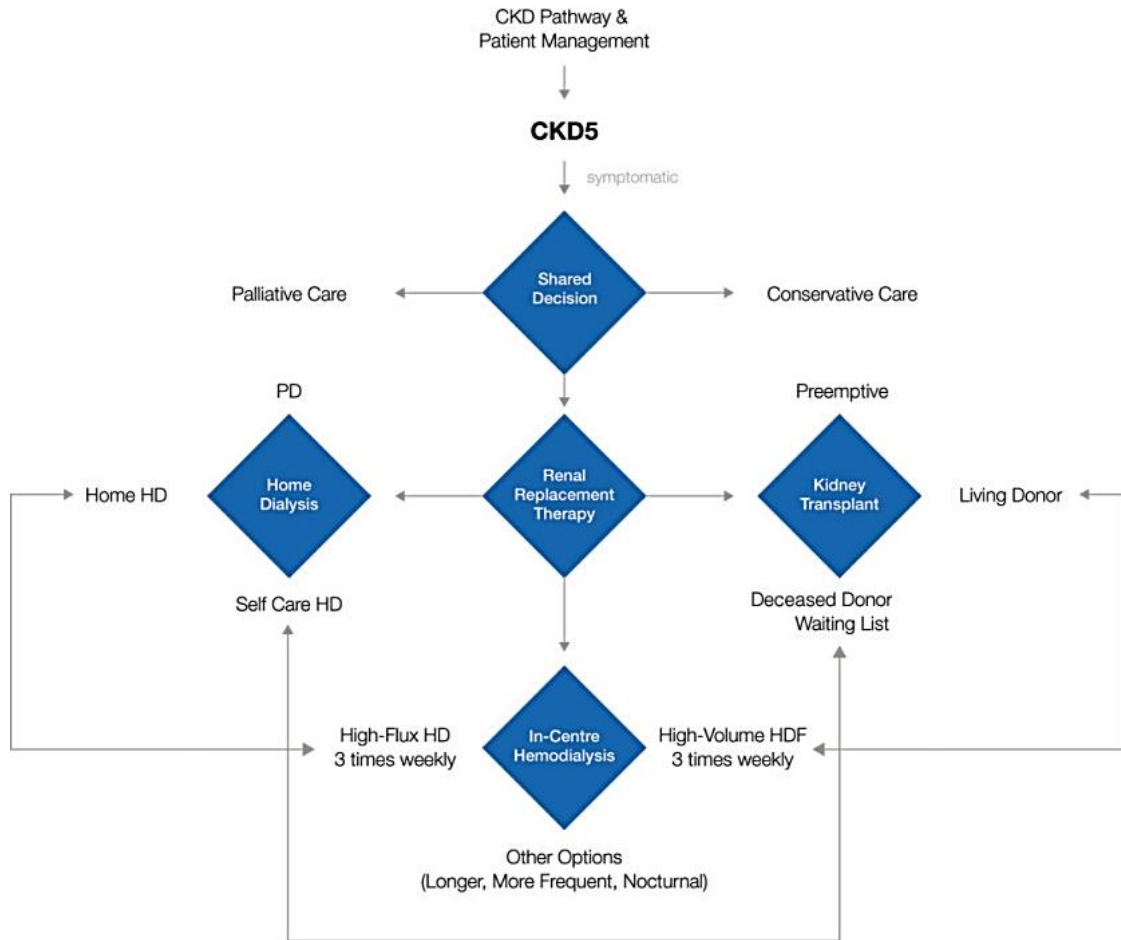
Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα αντιπηκτικά για την πρόληψη της θρόμβωσης του αίματος στο κύκλωμα. Αυτά περιλαμβάνουν την μη – κλασματοποιημένη ηπαρίνη, την ηπαρίνη χαμηλού – μοριακού βάρους, τα φυσικά και συνθετικά ηπαρινοειδή, τους άμεσους αναστολείς θρομβίνης, τα προστανοειδή, την έκπλυση με φυσιολογικό ορό και το διάλυμα αιμοκάθαρσης με κιτρικό (Davenport, 2011). Η τυπική ή μη – κλασματοποιημένη ηπαρίνη χρησιμοποιείται συχνότερα με bolus δόση κατά την έναρξη της αιμοκάθαρσης ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση για τη διατήρηση του ενεργοποιημένου χρόνου πήξης 1.5 – 2 φορές της τιμής της βασικής γραμμής. Η προκαλούμενη – από την ηπαρίνη – θρομβοπενία τύπου II είναι μια επιπλοκή που σχετίζεται με μη – κλασματοποιημένες ηπαρίνες, αλλά με χαμηλού – μοριακού βάρους ηπαρίνες παρατηρείται χαμηλότερη συχνότητα (Suranyi and Chow, 2010). Η χρήση χαμηλού – μοριακού βάρους ή κλασματοποιημένων ηπαρινών έχει αυξηθεί σταθερά για το λόγο αυτό, καθώς η χρήση τους μειώνει την αντιθρομβωτική επιβάρυνση και τον κίνδυνο αιμορραγίας (Lazrak et al., 2017). Για ασθενείς με αλλεργίες στην ηπαρίνη, πρέπει να συνταγογραφούνται μη – ηπαρινικές μορφές αντιπηκτικής αγωγής (Ashby et al., 2019).

Κεφάλαιο 4^ο: Συνταγογράφηση, εξατομίκευση και βελτιστοποίηση της θεραπείας αιμοκάθαρσης

4.1 Έναρξη αιμοκάθαρσης

Η έναρξη της αιμοκάθαρσης ενδείκνυται όταν η νεφρική λειτουργία έχει αποτύχει. Αυτή η κατάσταση συνήθως λαμβάνεται όταν ο eGFR είναι $<15 \text{ mL / min}$, αλλά λόγω της μεταβλητότητας στη μέτρησή του, ο βέλτιστος χρόνος για έναρξη της αιμοκάθαρσης είναι ασαφής, με τη μέση τιμή του eGFR πριν από την αιμοκάθαρση να ποικίλλει μεταξύ των χωρών (Chan et al., 2019; Leurs, Machowska and Lindholm, 2015). Πρόσθετοι δείκτες για την έναρξη της αιμοκάθαρσης περιλαμβάνουν την παρουσία ουραιμικής συμπτωματολογίας και / ή την ύπαρξη δυσεπίλυτης μεταβολικής διαταραχής (δηλαδή, υπερφόρτωση υγρών, υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση) (Mehrotra, Rivara and Himmelfarb, 2013). Μερικές ενδείξεις είναι τα μειωμένα επίπεδα ενέργειας, η απώλεια σωματικού βάρους χωρίς πιθανή εξήγηση, ο υποσιτισμός, η ανορεξία, οι οξεοβασικές ανωμαλίες ή οι ανωμαλίες ηλεκτρολυτών και η αδυναμία ελέγχου της κατάστασης όγκου ή της αρτηριακής πίεσης (Canaud et al., 2021).

Η περιτοναϊκή κάθαρση και η μεταμόσχευση νεφρού είναι τα δύο άλλες επιλογές σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η ανακουφιστική και η συντηρητική φροντίδα θα πρέπει επίσης να θεωρούνται ως δύο άλλες σημαντικές επιλογές για ασθενείς που δεν προτιμούν ή δεν είναι κατάλληλοι για έναρξη ή συνέχιση της αιμοκάθαρσης ή για μεταμόσχευση. Οι συνθήκες έναρξης της αιμοκάθαρσης και οι επιλογές της αρχικής μεθόδου και αγγειακής πρόσβασης μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τις εμπειρίες και τα αποτελέσματα των ασθενών (Rosansky et al., 2013). Στην ιδανική περίπτωση, η έναρξη της αιμοκάθαρσης θα πρέπει να προγραμματιστεί και να προετοιμαστεί εκ των προτέρων, που σημαίνει ότι οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά και να αντιμετωπίζονται από νεφρολόγους (Liberek et al., 2011). Σε αυτή την περίπτωση, ο τρόπος και η επιλογή της θεραπείας θα πρέπει να έχουν ήδη συζητηθεί, κοινοποιηθεί και προγραμματιστεί με τον ασθενή (δηλαδή κατ' οίκο αιμοκάθαρση, αιμοκάθαρση σε κέντρο αυτοφροντίδας, αιμοκάθαρση σε κέντρο αιμοκάθαρσης), που σημαίνει ότι η αγγειακή πρόσβαση θα πρέπει να προετοιμαστεί και κατασκευαστεί εγκαίρως. Αυτή η περίπλοκη διαδρομή συνοψίζεται στην Εικόνα 5 (Canaud et al., 2021).



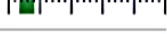
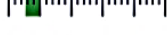
Εικόνα 5: Σύνοψη των διαφορετικών επιλογών θεραπείας (τεχνικές και τρόποι χορήγησης) που είναι διαθέσιμες για ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού – σταδίου. Ένας τέτοιος αλγόριθμος αποφάσεων για τη διαχείριση ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου V επικεντρώνονται στην κλινική κατάσταση, τις προτιμήσεις και την προσωπική κατάσταση (οικογενειακή κατάσταση, εργασιακή κατάσταση, συνθήκες διαβίωσης, κ.λπ.) του ασθενούς καθώς και συστάσεων κλινικών ιατρών και προτύπων πρακτικής σε χώρες ή μονάδες αιμοκάθαρσης (Canaud B, Stuard S, Laukhuf F, et al. 2021. Choices in hemodialysis therapies: variants, personalized therapy and application of evidence – based medicine. Clinical Kidney Journal, 2021, vol. 14, Suppl. 4, i45-i58, FIGURE 3, p. i50).

Η διατήρηση ενός προγράμματος θεραπείας αιμοκάθαρσης καθιερώνεται κατά τους πρώτους μήνες προσαρμόζοντας τις διαδικαστικές διαδικασίες και αυξάνοντας το χρόνο και / ή την συχνότητα της θεραπείας, σταδιακά, για την επίτευξη καθορισμένων στόχων κλινικής απόδοσης (Stopper et al., 2007). Κατά τη διάρκεια αυτής της δοκιμαστικής περιόδου το πρόγραμμα της θεραπείας αιμοκάθαρσης προσαρμόζεται ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς και τα κλινικά και βιολογικά αποτελέσματα (Canaud et al., 2021).

4.1 Εξατομίκευση και βελτιστοποίηση της αιμοκάθαρσης

Η εξατομίκευση και η βελτιστοποίηση της θεραπείας αιμοκάθαρσης συνίσταται στον έλεγχο και την προσαρμογή, εάν απαιτείται σε τακτική βάση (δηλαδή μηνιαία στο κέντρο αιμοκάθαρσης ή ανά τρίμηνο για κατ' οίκο θεραπεία αιμοκάθαρσης) έτσι ώστε οι δείκτες κλινικής απόδοσης να εντοπίζονται εντός του εύρους τιμών, η κλινική κατάσταση του ασθενούς (δηλαδή η υποκειμενική συνολική αξιολόγηση) να διατηρείται και η αντίληψη του ασθενούς να ταιριάζει με το θεραπευτικό πρόγραμμα (Canaud, 2004). Αυτή η προσέγγιση – με επίκεντρο τον ασθενή – προκύπτει από μια μακροχρόνια, καλώς εδραιωμένη αλληλεπίδραση μεταξύ ασθενούς και ιατρού και μία αξιόπιστη σχέση μεταξύ των ατόμων στην ομάδα φροντιστών. Επίσης, σε αυτό το περιβάλλον απαιτείται υποστήριξη άλλων λειτουργιών του ασθενή από ψυχολόγους, διατροφολόγους και κοινωνικούς λειτουργούς, μεταξύ άλλων, δεδομένου ότι η αιμοκάθαρση είναι μόνο ένα συστατικό μιας χρόνιας και πολύπλοκης νόσου που επηρεάζει όλους τους ζωτικούς τομείς του ασθενή. Πρόσθετη υποστήριξη από νοσηλεύτες, τεχνικούς και φαρμακοποιούς, μεταξύ άλλων, απαιτείται σε περιπτώσεις κατ' οίκο αιμοκάθαρσης (Canaud et al., 2021).

Ο Garbelli και οι συνεργάτες του (2021) περιέγραψαν πρόσφατα έναν τρόπο εφαρμογής διαδικασιών συνεχούς βελτίωσης της ποιότητας (Continuous Quality Improvement, CQI), ο οποίος μπορεί να ενισχύσει τα κλινικά τελικά – σημεία των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Garbelli et al., 2021). Αυτή η προσέγγιση θα πρέπει να ενσωματώνεται στην αξιολόγηση της επάρκειας της αιμοκάθαρσης, η οποία πραγματοποιείται σε τακτική βάση τόσο για τους ασθενείς και για τη μονάδα αιμοκάθαρσης (Kliger, 2016). Σχηματικά, η διαδικασία διασφάλισης της ποιότητας συνίσταται στον καθορισμό μίας λίστας βασικών δεικτών (αντικατοπτρίζοντας τομείς ενδιαφέροντος), την επιλογή σχετικών δεικτών κλινικής απόδοσης (ορίζοντας εύρη στόχων για κάθε ένα), και τον προσδιορισμό των μεθόδων και της συχνότητας των μετρήσεων και της ανάλυσης (συγκεντρώνοντας και αναφέροντας αποτελέσματα). Βάσει των αποτελεσμάτων αυτής της μηνιαίας (ή τριμηνιαίας για κατ' οίκο αιμοκάθαρση) αξιολόγησης, μπορεί να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας αιμοκάθαρσης και να ληφθούν κλινικές αποφάσεις είτε για να διατηρηθεί το θεραπευτικό πρόγραμμα ως έχει είτε για να προσδιοριστούν και να διορθωθούν οι αιτίες των αποκλίσεων και / ή να επαναρυθμιστεί το πρόγραμμα θεραπείας (Canaud et al., 2021).

	Indicator	Target
1. Patient perception: Lack of symptomatology	Patient feeling Symptom free	
2. Fluid volume control: Dry weight probing	No edema – No dyspnea BCM – Lung US	
3. Blood pressure control	Pre – Post dialytic BP Heart Rate	
4. Hemodynamic stability – Tolerance	Intra Dialytic Hypotension Postdialysis Fatigue – Recovery time	
5. Dialysis dose monitoring - Small Molecule target - Middle – Large Molecule target	Urea Kt/V (sp/dp) – Icnic Kt/V OCM Standard wk Kt/V β_2 -microglobulin % reduction / Predialysis	
6. Acid Base Control – Potassium Control	Serum Bicarbonate pre / post dialysis Serum K pre / post dialysis	
7. Phosphate – Calcium – Bone Metabolism control	Serum Phosphate pre / post dialysis Serum Calcium pre / post dialysis 25OHD3 – PTH	
8. Nutritional status control	SGA Albumin – nPCR – Dietary Caloric/Protein Intake	
10. Inflammation control	Hb – H Iron TSAT – Ferritin	
11. Preservation of residual kidney function	CRP Diuresis Residual GFR	
12. Health related quality of life – Patient reported outcome	HRQOL SF36 EuroQOL	

Εικόνα 6: Δείκτες επάρκειας της αιμοκάθαρσης ως ευρεία και πολυστοχευμένη προσέγγιση που καλύπτει τις εξατομικευμένες ανάγκες των ασθενών. Οι στόχοι που πρέπει να επιτευχθούν για κάθε δείκτη βασίζονται στη μακροχρόνια κλινική εμπειρία (40 – 50 ετών) στη φροντίδα ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Η θέση της πράσινης γραμμής στην αυθαίρετη κλίμακα (ψηλά στο αριστερό άκρο, χαμηλά στο δεξί άκρο) υποδηλώνει την αξία / σημασία κάθε στόχου. Μία τέτοια λίστα ελέγχου θα πρέπει να αξιολογείται σε τακτική βάση για να διασφαλίζεται η αποτελεσματικότητα της θεραπείας αιμοκάθαρσης (Canaud B, Stuard S, Laukhuf F, et al. 2021. Choices in hemodialysis therapies: variants, personalized therapy and application of evidence – based medicine. Clinical Kidney Journal, 2021, vol. 14, Suppl. 4, i45-i58, FIGURE 4, p. i51).

Η διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας και της κλινικής κατάστασης θα πρέπει να θεωρούνται κύριοι στόχοι στη διαχείριση ασθενών με προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσο (Ashby et al., 2019). Αυτή είναι η κύρια αρμοδιότητα των κλινικών ιατρών όταν φροντίζουν ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Μία μείωση της έκπτωσης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης μπορεί να επιτυγχάνεται με τον συνδυασμό διαφόρων ενεργειών που περιλαμβάνουν τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης (φάρμακα όπως αναστολείς του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης, αναστολής διαύλων ασβεστίου, διουρητικά, δίαιτα με περιορισμούς στο αλάτι), τη μείωση της πρωτεϊνουρίας, των φωσφορικών αλάτων και των ανόργανων αλάτων και τον έλεγχο της νόσου των οστών και τη διόρθωση της οξέωσης. Η διατήρηση της κλινικής κατάστασης μπορεί να επιτευχθεί με διόρθωση της ουραιμίας και των μεταβολικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένων του πρωτεϊνικού – ενεργειακού υποσιτισμού, του ελέγχου

του όγκου υγρών, της αναιμίας και της έλλειψης σιδήρου, μέσω προσαρμοσμένων διατροφικών οδηγιών και της χρήσης συμπληρωμάτων ερυθροποιητίνης και σιδήρου (Canaud et al., 2019; Hecking et al., 2018; Mathew et al., 2016).

Κεφάλαιο 5^ο: Εφαρμογή αρχών της τρέχουσας τεκμηριωμένης ιατρικής σε θεραπείες αιμοκάθαρσης

Οι τεκμηριωμένη ιατρική (Evidence – Based Medicine, EBM) εισήχθη στις αρχές της δεκαετίας του 1990 από γιατρούς του Ηνωμένου Βασιλείου για τον εξ ορθολογισμό των ιατρικών πρακτικών, οι οποίες έρχονται αντιμέτωπες με την ταχεία ανάπτυξη της ιατρικής γνώσης, με στόχο την παροχή απτών στοιχείων και την προώθηση καλύτερης χρήσης των πρωτοκόλλων για τη θεραπεία ασθενειών και την υποστήριξη της ζωής με ιατροτεχνολογικά προϊόντα ή την υπόδειξη χειρουργικών παρεμβάσεων – επεμβάσεων. Το 1995, οι Sackett και Rosenberg όρισαν με σαφήνεια το πεδίο εφαρμογής της τεκμηριωμένης ιατρικής βάσει της οποίας οι αποφάσεις πρέπει να λαμβάνονται με τα καλύτερα δυνατά στοιχεία (Sackett and Rosenberg, 1995). Στη συνέχεια, η τεκμηριωμένη ιατρική οριοθετήθηκε και περιλάμβανε τρεις τομείς: την κλινική εμπειρογνωμοσύνη, τις αξίες με επίκεντρο τον ασθενή και τα σχετικά επιστημονικά στοιχεία (Sachett et al., 1996). Δυστυχώς μόνο ένα στοιχείο αυτής της τριάδας έχει διατηρηθεί, δηλαδή η επιστημονική πτυχή, και έχει ενσωματωθεί στην πρακτική της ανάπτυξης των κλινικών κατευθυντήριων γραμμών, ο όγκος των οποίων έχει καταστεί ανεξέλεγκτος (Vanholder, 2007; Watanabe et al., 2015). Στην πορεία, η κλινική εμπειρία και η εμπειρία των ασθενών έχουν παραγκωνιστεί, οδηγώντας συχνά σε παρανοήσεις και ακόμη και κατάχρηση των αρχών της τεκμηριωμένης ιατρικής, προκαλώντας περαιτέρω διάψευση των προσδοκιών και αναστάτωση εντός της κλινικής κοινότητας (Greenhalgh et al., 2014; Ioannidis, 2016).

Αν αναλύσει κανείς τα αποτελέσματα των θεραπειών αιμοκάθαρσης μέσα από το πρίσμα των αρχών της τεκμηριωμένης ιατρικής, θα εκπλαγεί καθώς θα ανακαλύψει ότι αυτή η ουσιαστική και καλώς – αναγνωρισμένη θεραπεία διατήρησης της ζωής που εφαρμόστηκε και εφαρμόζεται σε εκατομμύρια ασθενείς αναπτύχθηκε αρχικά χωρίς πολλές επιστημονικές αποδείξεις, όσον αφορά την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια της. Με άλλα λόγια, στην περίπτωση της αιμοκάθαρσης, η τεκμηριωμένη ιατρική βασιζόταν στην πρώιμη κλινική εμπειρία των πρωτοπόρων νεφρολόγων και επιστημόνων που αναλάμβαναν κινδύνους, καθώς και στην προθυμία των ασθενών να επιβιώσουν χωρίς σχετικές αποδείξεις (Blagg, 1999; Nose, 2000; Scribner et al., 1960).

5.1 Έναρξη της αιμοκάθαρσης

Επί του παρόντος, είναι αναγνωρισμένο ότι η θεραπεία της αιμοκάθαρσης πρέπει να προετοιμαστεί κατά μήκος των οδών ανάπτυξης της χρόνιας νεφρικής νόσου και διαχείρισης των ασθενών (δηλαδή, δημιουργία αρτηριοφλεβικού συριγγίου [Arteriovenous Fistula, AVF], κοινή απόφαση τρόπου αιμοκάθαρσης), ενώ η έναρξη της αιμοκάθαρσης θα πρέπει να βασίζεται σε έναν συνδυασμό χαμηλού GFR ($< 10 \text{ mL / min}$), κλινικών εκδηλώσεων ουραιμίας και / ή δυσεπίλυτων συμπτωμάτων ή απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών. Η έναρξη της αιμοκάθαρσης δεν μπορεί να αποφασιστεί μόνο με «αριθμούς» ή χαμηλό GFR (Levey and Coresh, 2012).

Σε αυτό το στάδιο, μπορούν να συζητηθούν άλλες θεραπευτικές επιλογές με ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (διαδικασία κοινής λήψης αποφάσεων), σύμφωνα με την ενημερωμένη επιλογή τους, το προφίλ κινδύνου και τη φροντίδα που προσφέρεται σε τοπικό επίπεδο (Williams, 2015). Αυτές οι επιλογές περιλαμβάνουν την συντηρητική διαχείριση (καθυστέρηση όσο το δυνατόν περισσότερο της έναρξης της αιμοκάθαρσης), την παρηγορητική φροντίδα (για ασθενείς με δυσμενή ή βραχυπρόθεσμη πρόγνωση), την περιτοναϊκή κάθαρση ή την κατ' οίκο θεραπεία, την σταδιακή αιμοκάθαρση (σταδιακή αύξηση της συχνότητας της αιμοκάθαρσης και του χρόνου αντιστάθμισης της πτώσης του GFR) και την προληπτική μεταμόσχευση νεφρού (St. Clair Russell and Boulware, 2018).

5.2 Αγγειακή πρόσβαση

Η αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το ρυθμό ροής του αρτηριακού αίματος από μία καλώς διατηρημένη και λειτουργική αγγειακή πρόσβαση (Borzou et al., 2009; Kim et al., 2004). Η αγγειακή πρόσβαση είναι η γραμμή ζωής για ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού – σταδίου που υποβάλλονται σε τακτική αιμοκάθαρση. Υπάρχουν τρεις κύριοι τύποι αγγειακής πρόσβασης (Karkar, 2013):

- Το αρτηριοφλεβικό συρίγγιο (Arterio – Venous Fistula, AVF)
- Το αρτηριοφλεβικό μόσχευμα (Arterio – Venous Graft, AVG)
- Ο φλεβοκεντρικός καθετήρας (Central Venous Catheter, CVC)

Ο τύπος της αγγειακής πρόσβασης σχετίζεται με την έκβαση του ασθενούς (Karkar, 2013).

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της οργάνωσης KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), που δημοσιεύθηκαν το 2001, όρισαν την ιδανική αγγειακή πρόσβαση ως αυτή που (National Kidney Foundation, 2001):

- a. Παρέχει ρυθμό ροής επαρκή για συνταγογράφηση αιμοκάθαρσης
- b. Έχει μεγάλη διάρκεια ζωής
- c. Έχει χαμηλό ποσοστό επιπλοκών (λοίμωξη, στένωση, θρόμβωση, ανεύρυσμα, ισχαιμία)

Αν και κανένας από τους κύριους τύπους αγγειακής πρόσβασης δεν πληροί όλα αυτά τα κριτήρια (Karkar, 2013), το αυτόλογο αρτηριοφλεβικό συρίγγιο είναι η αγγειακή πρόσβαση εκλογής και θα πρέπει να προτιμάται ως πρώτη επιλογή καθώς παρέχει καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά τις επιδόσεις ροής, τη μακροπρόθεσμη επιβίωση και τη χαμηλότερη νοσηρότητα (Tordoir et al., 2007). Το αρτηριοφλεβικό μόσχευμα είναι η δεύτερη επιλογή όταν δεν είναι δυνατή η δημιουργία αρτηριοφλεβικού συριγγίου (Canaud et al., 2021), καθώς έχει συσχετιστεί με αιμορραγία, μόλυνση και αποτυχία μοσχεύματος (Karkar, 2013). Τέλος ο φλεβοκεντρικός καθετήρας θα πρέπει να προορίζεται για συγκεκριμένες ενδείξεις και να επιλέγεται από τη διεπιστημονική ομάδα ως λύση «γεφύρωσης» ή διάσωσης (Canaud et al., 2021), καθώς παρά την πρόσφατη βελτίωση και προηγμένη τεχνολογία σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα θρόμβωσης του αυλού, στένωσης της κεντρικής φλέβας, ανεπαρκούς ικανοποιητικού ρυθμού ροής του αίματος, ανεπαρκούς αιμοκάθαρσης, αυξημένου κινδύνου μόλυνσης, αυξημένου κινδύνου νοσηλείας, αυξημένου κινδύνου θνησιμότητας και υψηλού κόστους (Lacson et al., 2009; Lafrance et al., 2008; Ng et al., 2011; Ocak et al., 2011; Pisoni et al., 2009; Polkinghorne, 2009). Η παρακολούθηση και η συντήρηση της αγγειακής πρόσβασης είναι ζωτικής σημασίας για την πρόληψη της δυσλειτουργίας ή για την πρόληψη της μείωσης της νοσηρότητας που σχετίζεται με την αγγειακή πρόσβαση (Canaud et al., 2021).

5.3 Μηχάνημα αιμοκάθαρσης, ροή μεμβράνης, βιοσυμβατότητα

Οι συνθετικές πολυμερείς μεμβράνες (για παράδειγμα, πολυσουλφόνη και πολυαρυλσουλφόνη) χρησιμοποιούνται ευρέως, με μία διαρκή αύξηση της τάξης του 70%. Οι συνθετικές μεμβράνες υψηλής – ροής θα πρέπει να είναι η πρώτη επιλογή, όπως υποδεικνύεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες, καθώς προσφέρουν υψηλότερες κλινικές επιδόσεις όσον αφορά την απομάκρυνση των διαλυμένων ουσιών και την καλύτερη μακροπρόθεσμη επιβίωση του ασθενή (Tattersall et al., 2007; Tattersall et al., 2010).

5.4 Ρυθμιστικό διάλυμα αιμοκάθαρσης

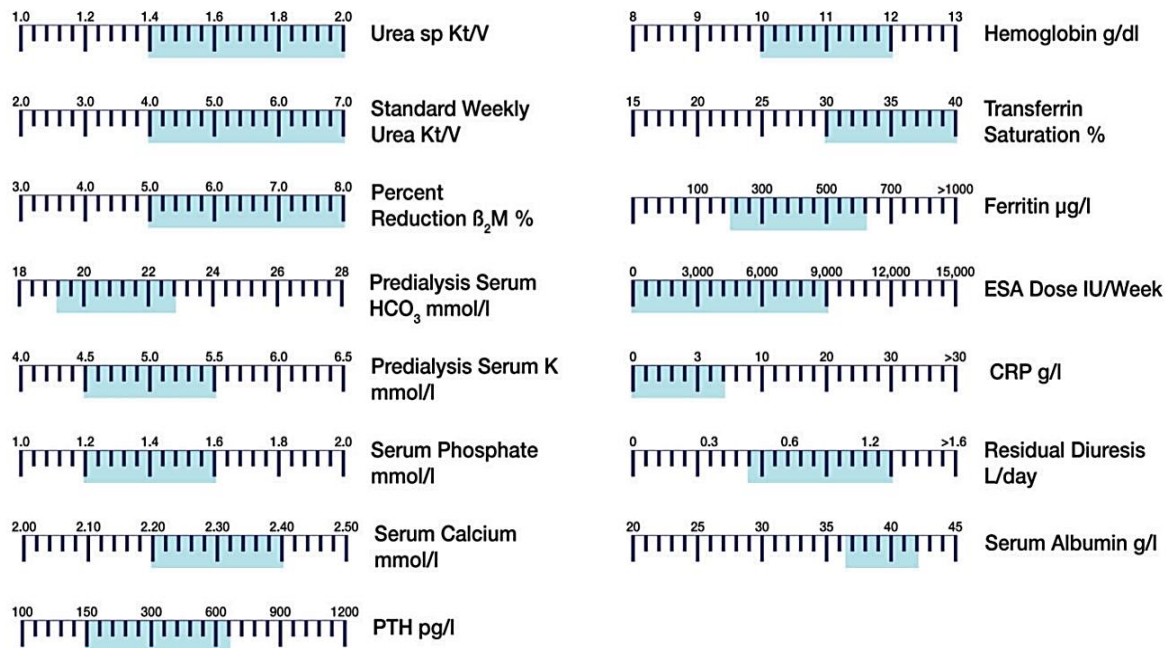
Το διττανθρακικό διάλυμα αιμοκάθαρσης έχει καταστεί, με την πάροδο του χρόνου, το νέο πρότυπο στα κέντρα αιμοκάθαρσης, καθώς διατίθεται σε μορφή σκόνης διττανθρακικού σε κλειστά δοχεία μίας – χρήσης. Το διττανθρακικό νάτριο ως φυσιολογικό ρυθμιστικό διάλυμα δεν απαιτεί κανέναν ενδιάμεσο μεταβολισμό, πράγμα που σημαίνει ότι η χρήση του συνδέεται με καλύτερη καρδιαγγειακή και συνολική ανοχή στην αιμοκάθαρση (Canaud et al., 2021).

5.5 Τρόποι αιμοκάθαρσης

Η αιμοκάθαρση υψηλής – ροής είναι το πρότυπο φροντίδας που αντιπροσωπεύει το 60 – 70% των ασθενών που υποβάλλεται σε αιμοκάθαρση, παγκοσμίως. Η “online” αιμοδιαδιήθηση αντιπροσωπεύει μία φυσική πρόοδο της αιμοκάθαρσης υψηλής – ροής, που στοχεύει στην αύξηση της κλινικής απόδοσης και στην ενίσχυση της απομάκρυνσης ενός ευρέος φάσματος μεγάλου – μοριακού βάρους διαλυμένων ουσιών που κατακρατούνται σε καταστάσεις νεφρικής ανεπάρκειας. Η αποδοχή της “online” αιμοδιαδιήθησης στην Ευρώπη και την Ασία αυξάνεται ταχέως, με μία μέση αύξηση της τάξης του 12 – 24%, με υψηλή χρήση στην Ιαπωνία (Canaud et al., 2020). Η αιμοδιαδιήθηση συνιστάται ως θεραπεία πρώτης – επιλογής από τις κατευθυντήριες οδηγίες του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας και Υγείας Αριστείας (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) (National Institute for Health and Care Excellence, 2018).

5.6 Επάρκεια αιμοκάθαρσης

Η επάρκεια της αιμοκάθαρσης πρέπει να θεωρείται μία ευρεία και πολυστοχευμένη προσέγγιση που να καλύπτει τις ανάγκες του ασθενή (Canaud, Wabel and Tetta, 2010; Perl et al., 2017). Στην Εικόνα7 επισημαίνονται οι βασικοί δείκτες – και οι βιοχημικοί στόχοι που πρέπει να επιτευχθούν – αντανακλώντας τη σειρά των κλινικών αποδόσεων της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης (National Kidney Foundation, 2015).



Εικόνα 7: Πίνακας της βασικής θεραπείας και των βασικών βιοχημικών δεικτών που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της επάρκειας και της αποτελεσματικότητας της αιμοκάθαρσης σε μεμονωμένους ασθενείς. Για κάθε δείκτη, οι τρέχουσες προτεινόμενες τιμές – στόχου εμφανίζονται από τη ζώνη που σκιάζεται με μπλε χρώμα (προσομοίωση) (Canaud B, Stuard S, Laukhuf F, et al. 2021. Choices in hemodialysis therapies: variants, personalized therapy and application of evidence – based medicine. Clinical Kidney Journal, 2021, vol. 14, Suppl. 4, i45-i58, FIGURE 5, p. i52).

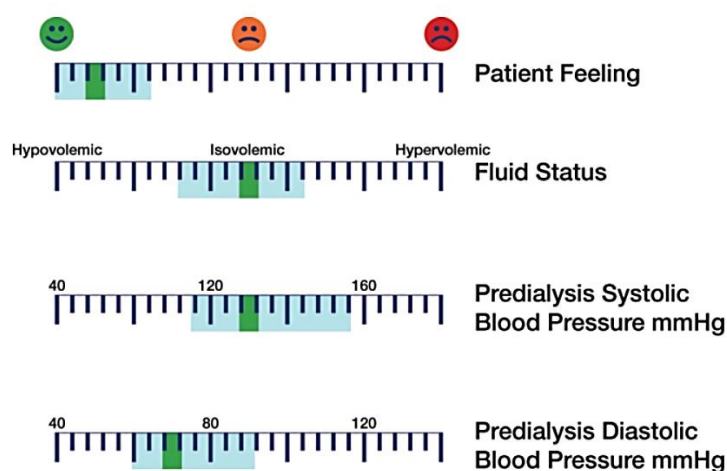
Ακολουθεί μία λίστα των δεικτών που πρέπει να αξιολογούνται σε τακτική βάση για να διασφαλιστεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας (Canaud et al., 2021):

5.6.1 Αντίληψη του ασθενή και έλλειψη συμπτωμάτων ή / και παραπόνων

Αυτή η υποκειμενική συνολική αξιολόγηση είναι το πρώτο βήμα και μία εξαιρετικά σημαντική κλινική προσέγγιση για να διασφαλιστεί η επαρκής αντιμετώπιση ενός ασθενή που υποβάλλεται σε αιμοκάθαρση να αντιμετωπίζεται επαρκώς (Pifer et al., 2002). Με άλλα λόγια, ο ασθενής δεν πρέπει να έχει συμπτώματα, θα πρέπει να αισθάνεται καλά και να διατηρεί τις συνήθειες λειτουργίες και δραστηριότητες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής του (Verberne et al., 2019).

5.6.2 Έλεγχος όγκου υγρού

Τα ζητήματα υπερφόρτωσης υγρών εξακολουθούν να επικρατούν στην πλειοψηφία (40 – 60%) των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Zoccali et al., 2017). Σωρευτικά επιστημονικά στοιχεία επιδεικνύουν ότι η χρόνια υπερφόρτωση υγρών είναι ένας ισχυρός ενισχυτής των καρδιαγγειακών παθήσεων. Ως εκ τούτου, συνιστάται ακριβής παρακολούθηση και διαχείριση της κατάστασης των υγρών, παρεμβάσεις οι οποίες ενσωματώνονται στην κλινική προσέγγιση που εξετάζει το ξηρό βάρος (Canaud et al., 2019). Η Εικόνα 8 αντιπροσωπεύει τους κεντρικούς πυλώνες και τους στόχους της διαχείρισης νατρίου, υγρών και αρτηριακής πίεσης στην αιμοκάθαρση ως απαραίτητα καρδιοπροστατευτικά μέτρα για την ευημερία του ασθενούς (Canaud et al., 2021).



Εικόνα 8: Παράδειγμα στοχευμένης διαχείρισης υγρών και πίεσης. Οι βασικοί δείκτες εμφανίζονται με τις τρέχουσες συνιστώμενες τιμές – στόχους (η μπλε ζώνη αντιπροσωπεύει το αποδεκτό εύρος – στόχου). Η αξία του ασθενή εμφανίζεται ως πράσινη γραμμή (Canaud B, Stuard S, Laukhuf F, et al. 2021. Choices in hemodialysis therapies: variants, personalized therapy and application of evidence – based medicine. Clinical Kidney Journal, 2021, vol. 14, Suppl. 4, i45-i58, FIGURE 5, p. i52).

5.6.3 Έλεγχος της αρτηριακής πίεσης (πριν – και μετά – την αιμοκάθαρση)

Η υψηλή αρτηριακή πίεση έχει καθιερωθεί ως κύριος παράγοντας προόδου της καρδιαγγειακής νόσου, ιδιαίτερα για την καρδιακή αναδιαμόρφωση (υπερτροφία ή διαστολή της αριστερής κοιλίας), την καρδιακή ανεπάρκεια και την επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση (αγγειακή δυσκαμψία) (Canaud et al., 2021). Η παρακολούθηση και η διαχείριση της αρτηριακής πίεσης, συμπεριλαμβανομένων νέων εργαλείων όπως περιπατητικές ή οικιακές συσκευές παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης είναι ελκυστικές επιλογές (Agarwal et al.,

2014; McCallum and Sarnak, 2019; Levin et al., 2010). Στο πλαίσιο αυτό, η εξατομικευμένη στοχευμένη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης με βάση την ηλικία και τις συννοσηρότητες είναι το επόμενο βήμα για τη βελτιστοποίηση του καρδιακού κινδύνου (Canaud et al., 2021).

5.6.4 Αιμοδυναμική σταθερότητα (ενδοδιαλυτική υπόταση, ανοχή)

Η υπερδιήθηση (ρυθμός και όγκος) λόγω της διαλείπουσας θεραπείας αιμοκάθαρσης δημιουργεί διακυμάνσεις όγκου με την αιμοδυναμική ανταπόκριση να επηρεάζεται από την προχωρημένη ηλικία, τις συννοσηρότητες ή τη λήψη φαρμάκων. Σε αυτό το πλαίσιο, τα επεισόδια ενδοδιαλυτικής υπότασης εμπλέκονται στο αιμοδυναμικό στρες και στην πολυοργανική βλάβη τελικού – οργάνου (Buchanan et al., 2017; Burton et al., 2009; McIntyre et al., 2008).

5.6.5 Έλεγχος δόσης αιμοκάθαρσης

Η εκτίμηση της δόσης αιμοκάθαρσης που πρέπει να χορηγηθεί σε τακτική βάση είναι ζωτικής σημασίας για την παρακολούθηση ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Η δόση της αιμοκάθαρσης που χορηγείται με βάση είτε της ικανότητας απομάκρυνσης μικρού – (για παράδειγμα, ουρία K_t ή K_t / V , ποσοστιαία μείωση της ουρίας) και μεσαίου – ή μεγάλου – μοριακού βάρους διαλυμένων ουσιών (δηλαδή ποσοστιαία μείωση της β_2 – μικροσφαιρίνης) ή των επιπέδων κυκλοφορούντων βιοδεικτών, συνιστώνται επί του παρόντος για την αξιολόγηση και την αντικειμενική ποσοτικοποίηση της αποτελεσματικότητας της αιμοκάθαρσης (Tattersall et al., 2007). Δυστυχώς, η δόση της αιμοκάθαρσης συνδέεται κυρίως με την K_t / V ουρίας. Αυτό δεν θα έπρεπε να ισχύει πλέον, καθώς η ουρία (δηλαδή K_t / V , $\text{std}K_t / V$, PRU) από μόνη της αντικατοπτρίζει αποκλειστικά τον κίνδυνο έκθεσης που σχετίζεται με τη συσσώρευση ουραιμικών τοξινών και όχι με ενώσεις μεγαλύτερου – μοριακού βάρους (Daugirdas, 2014; Perl et al., 2017).

Η κάθαρση της ουρίας (K_t / V) αντιπροσωπεύει το γινόμενο της κάθαρσης (K) ανά χρόνο πολλαπλασιασμένο επί τη διάρκεια (t) και προσαρμοσμένο για το μέγεθος του σώματος διαιρώντας την κάθαρση με τον όγκο κατανομής (V). Καθώς η αναλογία single – pool K_t / V αντανάκλα την κάθαρση της ουρίας, ως υποκατάστατος δείκτης για την κάθαρση μικρού – , αλλά όχι μεσαίου – ή μεγάλου μοριακού βάρους ουραιμικών τοξινών, αυτή η μέτρηση από μόνη της υπερεκτιμά τη χορηγούμενη δόση αιμοκάθαρσης, διότι αποτυγχάνει να υπολογίσει

την ανάπαλση της ουρίας του αίματος μετά την αιμοκάθαρση. Μία πιο ακριβής μέτρηση της δόσης αιμοκάθαρσης, η equilibrated Kt / V , διορθώνει την ανάπαλση της ουρίας και είναι συνήθως 0.15 – 0.20 χαμηλότερη από την single – pool Kt / V . Ιδανικά, η single – pool Kt / V δε θα πρέπει να είναι κάτω από 1.4, καθώς χαμηλότερες τιμές έχουν συσχετιστεί με αυξημένη νοσηρότητα και κόστος (Sehgal, Dor and Tsai, 2001) και μειωμένο ποσοστό επιβίωσης (Moret et al., 2011).

Πρόσθετοι δείκτες που αντικατοπτρίζουν την αποτελεσματικότητα της απομάκρυνσης μεσαίου ή μεγάλου – μοριακού βάρους διαλυμένων ουραιμικών ουσιών θα πρέπει να ενσωματωθούν στο πλαίσιο των βιοδεικτών για την αντιμετώπιση αυτής της παραμελημένης πτυχής (Masakane and Sakurai, 2018). Για παράδειγμα, ο συνολικός υπερφιλτραρισμένος όγκος προτείνεται, επί του παρόντος, ως κλινικό υποκατάστατο της δόσης συμμεταφοράς που παρέχεται στην αιμοδιαδιήθηση, λαμβάνοντας υπόψη ότι αντανακλά την κάθαρση ουσιών μεσαίου – μοριακού βάρους όπως η β_2 – μικροσφαιρίνη (Tattersall and Ward, 2013). Επίσης, με την ενσωμάτωση της συχνότητας αιμοκάθαρσης, το προϊόν αιμοκάθαρσης (Hemodialysis Product, HDP) θεωρείται από τους Scribner και Oreopoulos (2011) ο καλύτερος δείκτης επάρκειας της αιμοκάθαρσης, σε σύγκριση με την Kt / V , καθώς έχει πλεονεκτήματα στο ότι το προϊόν αιμοκάθαρσης δεν εξαρτάται από καμία αιματολογική εξέταση και έχει περιθώριο ασφαλείας (Scribner and Oreopoulos, 2011). Η τετραγωνική συχνότητα Kt / V μπορεί να είναι ακόμη πιο κατάλληλη, καθώς αυτός ο δείκτης αντανακλά τις μέγιστες συγκεντρώσεις ουρίας και β_2 – μικροσφαιρίνης, λαμβάνοντας υπόψη την συχνότητα της αιμοκάθαρσης, τη διάρκεια της συνεδρίας αιμοκάθαρσης, την κάθαρση του μηχανήματος και το σωματικό βάρος του ασθενή (Murakami et al., 2019).

5.6.6 Έλεγχο οξέος – βάσης (διττανθρακικό ορού και κάλιο)

Η μεταβολική οξέωση απαιτεί αυστηρό έλεγχο των διττανθρακικών ορού για την πρόληψη περαιτέρω μεταβολικών διαταραχών όπως η νόσος των οστών ή ο πρωτεϊνικός – ενεργειακός υποσιτισμός (Tentori et al., 2013; Tonvin and Sherman, 2016). Η διόρθωση του διττανθρακικού ορού εξασφαλίζεται με ρυθμιστικό διάλυμα και προσαρμογή της συγκέντρωσης του διαλύματος αιμοκάθαρσης με διττανθρακικό νάτριο στις ανάγκες του ασθενούς. Η συγκέντρωση του καλίου στο διάλυμα αιμοκάθαρσης είναι ένας σημαντικός ρυθμιζόμενος παράγοντας για τη διασφάλιση του ελέγχου της ομοιόστασης του καλίου (Karaboyas et al., 2017). Οι συγκεντρώσεις διττανθρακικού και καλίου στο διάλυμα

αιμοκάθαρσης θα πρέπει να προσαρμόζονται και να παρακολουθούνται σε τακτική βάση για να αποτραπούν υψηλές βαθμιδώσεις της συγκέντρωσής τους (Canaud et al., 2021).

5.6.7 Έλεγχος φωσφορικών και ασβεστίου, έλεγχος νόσου των οστών

Ο έλεγχος των φωσφορικών βασίζεται σε τρεις παράγοντες: στην αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης, στην πρόσληψη πρωτεϊνών από τη διατροφή και στους συνδέτες συνδετικά φωσφορικών αλάτων (Hamano, 2018). Είναι υψίστης σημασίας να τονιστεί ότι η απομάκρυνση φωσφορικών να βασίζεται στο χρόνο θεραπείας και τη μέθοδο αιμοκάθαρσης. Η μακρύτερη θεραπεία και οι πιο συχνές συνεδρίες καθώς και η αιμοδιαδιήθηση ενισχύουν την απομάκρυνση φωσφορικών, διευκολύνοντας τον έλεγχό τους στον ορό. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, για τον έλεγχο του μεταβολισμού των οστών απαιτείται θετική ισορροπία μάζας ασβεστίου. Αυτό επιτυγχάνεται κυρίως με την προσαρμογή των συγκεντρώσεων ασβεστίου στο διάλυμα αιμοκάθαρσης σε ένα στοχευμένο ισοζύγιο μάζας ασβεστίου. Πρέπει να σημειωθεί ότι η ένταση της μεταφοράς μάζας ασβεστίου εξαρτάται από την κλίση της συγκέντρωσης του ιονισμένου διαλύματος αιμοκάθαρσης και του ασβεστίου πλάσματος και τις συνθήκες λειτουργίας της αιμοκάθαρσης (Canaud et al., 2021).

5.6.8 Έλεγχος διατροφικής κατάστασης

Η δαπάνη ενέργειας από πρωτεΐνες είναι μια εξαιρετικά διαδεδομένη κατάσταση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση που σχετίζεται με δυσμενή αποτελέσματα (Ikizler et al., 2013; Sabatino et al., 2018). Η τακτική διατροφική παρακολούθηση είναι ζωτικής σημασίας σε αυτόν τον ευπαθή πληθυσμό, η οποία βασίζεται σε πολλά εργαλεία, συμπεριλαμβανομένης της κλινικής υποκειμενικής αξιολόγησης, της διατροφικής έρευνας, των συγκεντρώσεων πρωτεϊνών στον οργανισμό (λευκωματίνη, τρανσθυρετίνη) και των οργανοληπτικών μετρήσεων (βιοαντίσταση, απορροφησιμετρία ακτίνων X – διπλής ενέργειας) (Canaud et al., 2021).

5.6.9 Έλεγχος της αναιμίας και της κατάστασης σιδήρου

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η διόρθωση της αναιμίας βασίζεται κυρίως στη χρήση διεγερτικών παραγόντων ερυθροποίησης (Collister, Rigatto and Tangri, 2017). Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι η απόδοση της αιμοκάθαρσης, η εξοικονόμηση αίματος σε

κάθε συνεδρία αιμοκάθαρσης, η διατροφική υποστήριξη, η πρόληψη της φλεγμονής και η αναπλήρωση σιδήρου είναι επίσης πολύ σημαντικοί παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη για την επίτευξη αυτού του σημαντικού στόχου (Drueke and Parfrey, 2012; Locatelli et al., 2013).

5.6.10 Περιορισμός της φλεγμονής

Η ανίχνευση και η πρόληψη της φλεγμονής είναι κρίσιμης σημασίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, καθώς είναι ένας αναγνωρισμένος δείκτης και ενισχυτής κακής έκβασης. Η τακτική παρακολούθηση ενός ευαίσθητου βιοδείκτη, όπως η C – αντιδρώσα πρωτεΐνη (C – Reactive Protein, CRP) συνιστάται στην κλινική πρακτική (Borges et al., 2017; Cobo, Lindholm and Stenvinkel, 2018).

5.6.11 Διατήρηση της υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας

Η διατήρηση της υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας σχετίζεται με καλύτερα αποτελέσματα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Obi et al., 2016) και συνδέεται επίσης με καλύτερο έλεγχο των κυκλοφορούντων ουραιμικών τοξινών (δηλαδή β2 – μικροσφαιρίνη, συνδεδεμένες – με πρωτεΐνες – ουραιμικές τοξίνες) και διαχείριση του όγκου των υγρών. Μία από τις καλύτερες προσεγγίσεις για τη διατήρηση της υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας είναι η πρόληψη της αιμοδυναμικής προσβολής που σχετίζεται με τη διαλείπουσα αιμοκάθαρση (Vilar and Farrington, 2011).

5.6.12 Ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία

Τα σωρευτικά κλινικά στοιχεία τείνουν να υποδεικνύουν ότι οι αντιλήψεις των ασθενών και τα αποτελέσματα που αναφέρονται από τους ασθενείς είναι σημαντικοί καθοριστικοί παράγοντες της ποιότητας της θεραπείας της αιμοκάθαρσης και των αναμενόμενων αποτελεσμάτων (Morena et al., 2017).

5.7 Χρόνος και συχνότητα αιμοκάθαρσης

Η συμβατική θεραπεία αιμοκάθαρσης που βασίζεται σε ένα πρόγραμμα θεραπείας 3 – 4 ωρών τρεις φορές την εβδομάδα είναι αποδεκτή ως πρότυπο περίθαλψης στους περισσότερους ασθενείς. Ωστόσο, πρέπει να αναγνωριστεί ότι αυτό το σύντομο πρόγραμμα θεραπείας αναπτύχθηκε για λογιστικούς, πρακτικούς και οικονομικούς λόγους ως βιώσιμος συμβιβασμός για την πρόληψη της έλλειψης θεραπείας και τη διασφάλιση αποδεκτών μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων. Ωστόσο, αναγνωρίζεται ότι απαιτείται μια πιο εξατομικευμένη προσέγγιση με πιο ευέλικτους χρόνους και συχνότητες θεραπειών. Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι ο μεγαλύτερος χρόνος θεραπείας (5 – 8 ώρες) και η συχνότερη θεραπεία αιμοκάθαρσης (4 – 6 την εβδομάδα) σχετίζονται με καλύτερα και βελτιωμένα αποτελέσματα βάσει των εμπειριών των ασθενών (Lacson and Brunelli, 2011). Σε αυτό το πλαίσιο, όλο και περισσότερα προγράμματα θεραπείας αιμοδιαδιήθησης έχουν αποδειχθεί ότι ενισχύουν σημαντικά τα αποτελέσματα των ασθενών (Maduell et al., 2016).

5.8 Υπερκαθαρότητα του υγρού αιμοκάθαρσης

Η υπερκαθαρότητα των υγρών αιμοκάθαρσης έχει καταστεί ένα νέο πρότυπο φροντίδας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση για τη βελτίωση της βιοσυμβατότητας και για την πρόληψη της ανάπτυξης χαμηλού – βαθμού χρόνιας φλεγμονής. Η υπερκαθαρότητα του υγρού αιμοκάθαρσης βασίζεται σε μια ολοκληρωμένη προσέγγιση που συνίσταται στην παραγωγή και διανομή υπερκαθαρού νερού στα μηχανήματα αιμοκάθαρσης, διασφαλίζοντας την αποστείρωση του διαλύματος αιμοκάθαρσης μέσω φίλτρων αποστείρωσης και διασφάλισης αυστηρών κανόνων υγιεινής με τακτική απολύμανση ολόκληρης της αλυσίδας θεραπείας (Hasegawa et al., 2015). Η τακτική χρήση υπερκαθαρού υγρού αιμοκάθαρσης στην αιμοκάθαρση και την αιμοδιαδιήθηση σχετίζεται με σημαντική μείωση των δεικτών φλεγμονής και παρέχει κλινικά οφέλη (Schiffl, 2011). Η υπερκαθαρότητα του υγρού αιμοκάθαρσης συνιστάται στις περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες (Masakane et al., 2013).

5.9 Πρότυπα πρακτικής και διασφάλισης ποιότητας

Η διεθνής μελέτη “Dialysis Outcomes and Practice Patterns” έχει δείξει ότι τα πρότυπα πρακτικής σε όλα τα επίπεδα (τοπικό, εθνικό, διεθνές) έχουν τεράστιο αντίκτυπο στα αποτελέσματα των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Robinson et al., 2012). Η διερεύνηση διαφόρων τομέων προτύπων κλινικής πρακτικής έχει προσδιορίσει τομείς δυνητικής βελτίωσης, συμπεριλαμβανομένης της διαχείρισης της αγγειακής προσπέλασης και της αναιμίας, του ελέγχου της αρτηριακής πίεσης και του όγκου υγρών, της διαχείρισης των ιχνοστοιχείων και της νόσου των οστών, των διατροφικών πτυχών και διάφορα άλλα (Robinson et al., 2016). Μια ολοκληρωμένη προσέγγιση που αποτελείται από την παρακολούθηση, την ανάλυση και την αναφορά βασικών δεικτών κλινικής απόδοσης αντιπροσωπεύει τη βάση αυτής της διαδικασίας διασφάλισης της ποιότητας για τη βελτίωση της φροντίδας των ασθενών και των αποτελεσμάτων (Cattinelli et al., 2012; Stopper et al., 2011).

5.10 Διατήρηση υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας

Η νεφρική λειτουργία εμφανίζεται τα τελευταία χρόνια ως σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στη βελτίωση των αποτελεσμάτων των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Kong, Davies and Mount, 2018). Η υπολειμματική διούρηση έχει την ικανότητα να διευκολύνει τον έλεγχο του όγκου των υγρών, να μειώνει τα επίπεδα των κυκλοφορούντων μεσαίου – μοριακού βάρους μορίων και πρωτεϊνικών ουραιμικών τοξινών και να βελτιώνει σημαντικά τα αποτελέσματα των ασθενών. Όπως προτείνεται από ορισμένες πρόσφατες απεικονιστικές μελέτες, η πρόληψη της επαναλαμβανόμενης ισχαιμίας των νεφρών λόγω επεισοδίων ενδοδιαλυτικής υπότασης θα ήταν πιο ελκυστική προσέγγιση (Marants et al., 2019). Θα πρέπει να καταβληθούν κλινικές προσπάθειες για τη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης της αιμοδιαδιήθησης, την εφαρμογή αλγορίθμων ελέγχου του όγκου, του ελέγχου της θερμικής ισορροπίας και της χρήσης καινοτόμων εργαλείων όταν είναι διαθέσιμα (Canaud et al., 2021).

Συμπεράσματα

Όπως τονίζεται στην παρούσα εργασία, οι πρακτικές αιμοκάθαρσης και θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης έχουν αλλάξει σημαντικά τις τελευταίες 5 δεκαετίες. Η θεραπεία αιμοκάθαρσης έχει προσαρμοστεί σταδιακά στον αυξανόμενο όγκο των επιστημονικών ευρημάτων (ουραιμικές τοξίνες, παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης, διαταραχές ιχνοστοιχείων και οστών, καρδιαγγειακές επιπλοκές), σε αλλαγές στα ιατρικά προφίλ των ασθενών (γήρανση, συννοσηρότητες) και στις ανάγκες που σχετίζονται με τις ανάγκες του τρόπου ζωής με την εφαρμογή εξαιρετικά αποτελεσματικών και ασφαλών τεχνολογιών (μηχανήματα αιμοκάθαρσης υψηλής – ροής, “online” αιμοδιαδιήθηση) και με τη βελτίωση των ιατρικών πρακτικών (εκπαίδευση, εργαλεία ποιοτικού ελέγχου) (Barbieri et al., 2019; Chen, Knicely and Grams, 2019; Davenport, 2017).

Επί του παρόντος, οι επαγγελματίες βρίσκονται στο στάδιο της παροχής πιο εξατομικευμένων θεραπειών αιμοκάθαρσης σε μια προσέγγιση – με επίκεντρο τον ασθενή – φροντίδα που συμπεριλαμβάνει διάφορες πτυχές του ασθενή (μεταβολική, αντιληπτική, κοινωνική, οικογενειακή). Έχει γίνει φανερό ότι η φράση «ένα μέγεθος ταιριάζει σε όλους» (“one size fits all”), όπως συνέβαινε ουσιαστικά στα προηγούμενα χρόνια της προόδου της αιμοκάθαρσης, δεν παρέχει εξατομικευμένη θεραπεία αιμοκάθαρσης στους ασθενείς (Ashby et al., 2019). Είναι σημαντικό, οι νέες προσεγγίσεις αιμοκάθαρσης να λάβουν υπόψη την ολιστική προοπτική της υγειονομικής περίθαλψης, δηλαδή την ενσωμάτωση προσφορών φροντίδας (“care offerings”), αποτελεσμάτων, δημοσιονομικών περιορισμών και σχέσης κόστους – αποτελεσματικότητας, καθώς και κοινωνικών και περιβαλλοντικών ευθυνών για την παροχή βιώσιμης φροντίδας των νεφρών (Busink et al., 2019; Canaud, Collins and Maddux, 2020).

Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι με οποιονδήποτε τρόπο υιοθετούνται οι νέες τεχνολογίες (όπως τεχνητή ευφυΐα, συνδεδεμένη υγεία) για τη βελτίωση της παράδοσης της αιμοκάθαρσης, η πτυχή της ανθρώπινης αλληλεπίδρασης μεταξύ ασθενούς και ιατρού είναι αναντικατάστατη (Germain, Davison and Moss, 2011). Όπως περιγράφεται στην παρούσα εργασία, η εξαιρετικά περίπλοκη και πολυπαραγοντική φύση της χρόνιας νεφρικής νόσου και η αντιμετώπισή της απαιτούν την κρίση ενημερωμένων ιατρών για την προσαρμογή και την εξατομίκευση των συνταγογραφήσεων βάσει των μεμονωμένων αναγκών των ασθενών. Παρά τις τεχνολογικές εξελίξεις, πιστεύεται ότι η ιατρική του νεφρού θα πρέπει να συνεχιστεί και να παραμείνει περισσότερο ως μία «τέχνη» παρά απλώς ως «επιστήμη» (Canaud et al., 2021).

Βιβλιογραφία

1. Achinger SG and Ayus JC (2015). The role of daily dialysis in the control of hyperphosphatemia. *Kidney Int* 2005;67:S28-S32.
2. Agar JWM, Knight RJ, Simmonds RE, et al. (2005). Nocturnal hemodialysis: An Australian cost comparison with conventional satellite hemodialysis. *Nephrology* 2005;10:557–570.
3. Agarwal R, Flynn J, Pogue V et al. (2014). Assessment and management of hypertension in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 1630–1646
4. Alp Ikizler T and Schulman G (2005). Hemodialysis: techniques and prescription. *Am J Kidney Dis* 2005;46:976-981.
5. Altieri P, Sorba G, Bolasco P, et al. (2001). On-line hemofiltration in chronic renal failure: Advantages and limits. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2001;12:387-397.
6. Aoike I (2007). Clinical significance of protein adsorbable membranes-long-term clinical effects and analysis using a proteomic technique. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:13– 19.
7. Ashby D, Borman N, Burton J et al. (2019). Renal association clinical practice guideline on haemodialysis. *BMC Nephrol* 2019; 20: 379
8. Aucella F, Vigilante M, Gesuete A (2010). Review: the effect of polymethylmethacrylate dialysis membranes on uraemic pruritis. *NDT Plus* 2010;3:S8-S11
9. Aydede SK, Komenda P, Djurdjev O et al. (2014). Chronic kidney disease and support provided by home care services: a systematic review. *BMC Nephrol* 2014; 15: 1–18
10. Ayus JC, Achinger SG, Mizani MR, et al. (2007). Phosphorus balance and mineral metabolism with 3 h daily hemodialysis. *Kidney Int* 2007;71:336-342
11. Badiou S, Morena M, Bargnoux AS, et al. (2011). Does hemodiafiltration improve the removal of homocysteine? *Hemodialysis Int* 2011;15:515-521.
12. Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, Vanrenterghem Y (2004). Removal of the proteinbound solute p-cresol by convective transport: a randomized crossover study. *Am J Kidney Dis* 2004;44:278–285.
13. Barbieri C, Cattinelli I, Neri L et al. (2019). Development of an artificial intelligence model to guide the management of blood pressure, fluid volume, and dialysis dose in end-stage kidney disease patients: proof of concept and first clinical assessment. *Kidney Dis (Basel)* 2019; 5: 28–33
14. Basile C, Liputti P, Di Turo AL, et al. (2011). Removal of uraemic retention solutes in standard bicarbonate hemodialysis and long-hour slow-flow bicarbonate hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1296-1303.
15. Basile C and Lomonte C (2016). It is time to individualize the dialysate sodium prescription. *Semin Dial* 2016; 29: 24–27

16. Basile C, Rossi L, Lomonte C (2016). The choice of dialysate bicarbonate: do different concentrations make a difference? *Kidney Int* 2016; 89: 1008–101
17. Basile C (2003). The effect of convection on the nutritional status of hemodialysis patients. *Nephrol Dialysis Transplant* 2003;18:vii46-vii49.
18. Blagg CR (1999). The early years of chronic dialysis: the Seattle contribution. *Am J Nephrol* 1999; 19: 350–354
19. Blankestijn PJ, Ledebro I, Canaud B (2010). Hemodiafiltration: clinical evidence and remaining questions. *KidneyInt* 2010;77:581-587
20. Block GA, Hullbert-Shearon TE, Levin NW, et al. (1998). Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607-617
21. Bolasco P, Altieri P, Andrulli S, Basile C, et al. (2003). Convection versus diffusion in dialysis: an Italian prospective multicenter study. *Nephrol Dialysis Transplant* 2003;18:vii50-vii54.
22. Borges MC, Vogt BP, Martin LC et al. (2017). Malnutrition Inflammation Score cut-off predicting mortality in maintenance hemodialysis patients. *Clin Nutr ESPEN* 2017; 17: 63–67
23. Borzou SR, Gholyaf M, Zandiha M, et al. (2009). The effect of increasing blood flow rate on dialysis adequacy in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009;20:639-642.
24. Bouchard J, Macedo E, Mehta RL (2010). Dosing of renal replacement therapy in acute kidney injury: lessons learned from clinical trials. *Am J Kidney Dis* 2010;55(3):570-579.
25. Bowry SK (2002). Dialysis membranes today. *Int J Artif Organs* 2002; 25: 447–460
26. Brunelli SM, Chertow GM, Ankers ED, et al. (2010). Shorter dialysis times are associated with higher mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2010;77:630-636.
27. Buchanan C, Mohammed A, Cox E et al. (2017). Intradialytic cardiac magnetic resonance imaging to assess cardiovascular responses in a short-term trial of hemodiafiltration and hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 1269–1277
28. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM et al. (2009). Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 914–920
29. Busink E, Canaud B, Schröder-Bäck P et al. (2019). Chronic kidney disease: exploring value-based healthcare as a potential viable solution. *Blood Purif* 2019; 47: 156–165
30. Calo LA, Naso A, Carraro G, et al. (2007). Effect of haemodiafiltration with on-line regeneration of ultrafiltrate on oxidative stress in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1413-1419.
31. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, et al. (2006). Mortality risk for patients receiving haemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int* 2006;69:2087-2093.
32. Canaud B, Chazot C, Koomans J et al. (2019). Fluid and hemodynamic management in hemodialysis patients: challenges and opportunities. *J Bras Nefrol* 2019; 41: 550–559

33. Canaud B, Collins A, Maddux F (2020). The renal replacement therapy landscape in 2030: reducing the global cardiovascular burden in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(Suppl 2): ii51–ii57
34. Canaud B, Köhler K, Sichart JM et al. (2020). Global prevalent use, trends and practices in haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35: 398–407
35. Canaud B, Wabel P, Tetta C (2010). Dialysis prescription: a modifiable risk factor for chronic kidney disease patients. *Blood Purif* 2010; 29: 366–374
36. Canaud B (2004). Adequacy target in hemodialysis. *J Nephrol* 2004; 17(Suppl 8): S77–S86
37. Canaud B (2007). Online hemodiafiltration. *Contrib Nephrol* 2007; 158: 110–122
38. Canaud B (2011). Rapid assessment of microbiological purity of dialysis water: the promise of solid-phase cytometry assessment and the epifluorescence microscopy method. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3426–3428.
39. Canaud B (2011). The early years of on-line HDF: how did it all start? How did we get here? *Contrib Nephrol* 2011; 175: 93– 109
40. Cattinelli I, Bolzoni E, Barbieri C et al. (2012). Use of self-organizing maps for balanced scorecard analysis to monitor the performance of dialysis clinic chains. *Health Care Manag Sci* 2012; 15: 79–90
41. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2007). Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors— United States, 1999–2004. *MMWR Morb. Mortal. Weekly. Rep.* 56 (8): 161–5. PMID 17332726
42. Chan CT, Blankestijn PJ, Dember LM et al. (2019). Dialysis initiation, modality choice, access, and prescription: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019; 96: 37– 47
43. Chanard J, Levaud S, Maheut H, et al. (2008). The clinical evaluation of low-dose heparin in hemodialysis: a prospective study using the heparin-coated AN69ST membrane. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2003-2009.
44. Chazot C and Jean G (2009). The advantages and challenges of increasing the duration and frequency of maintenance dialysis sessions. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009; 5: 34
45. Chen TK, Knicely DH, Grams ME (2019). Chronic kidney disease diagnosis and management: a review. *JAMA* 2019; 322: 1294– 1304
46. Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P (2018). Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33(Suppl 3): iii35–iii40
47. Cohen G, Rudnicki M, Schmaldienst S, Hörl WH (2002). Effect of dialysis on serum/plasma levels of free immunoglobulin light chains in end stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:879–888.

48. Coli L, La Manna G, Comai G et al. (2011). Automatic adaptive system dialysis for hemodialysis-associated hypotension and intolerance: a noncontrolled multicenter trial. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 93–100
49. Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, et al. (2003). Excerpt from the United States Renal Data System 2003 Annual Data Report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:A5-A7
50. Collister D, Rigatto C, Tangri N (2017). Anemia management in chronic kidney disease and dialysis: a narrative review. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017; 26: 214–218
51. Contin-Bordes C, Lacraz A, de Précigout V (2010). Potential role of the soluble form of CD40 in deficient immunological function of dialysis patients: new findings of its amelioration using polymethylmethacrylate (PMMA) membrane. *Nephrol Dial Transplant Plus* 2010;3:i20-i27.
52. Culleton BF, Walsh M, Klarenbach SW, et al. (2007). Effect of Frequent Nocturnal Hemodialysis vs Conventional Hemodialysis on Left Ventricular Mass and Quality of Life: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2007;298:1291-1299.
53. Daugirdas JT (2014). Dialysis dosing for chronic hemodialysis: beyond Kt/V. *Semin Dial* 2014; 27: 98–107
54. Davenport A, Gardner C, Delaney M (2010). The effect of dialysis modality on phosphate control: hemodialysis compared to haemodiafiltration. *The Pan Thames Renal Audit. Nephrol Dialysis Transplant* 2010;25:897-901
55. Davenport A (2017). New dialysis technology and biocompatible materials. *Contrib Nephrol* 2017; 189: 130–136
56. Davenport A (2011). What are the anticoagulation options in intermittent hemodialysis? *Nat Rev Nephrol* 2011;7:499-508.
57. David S, Kumpers P, Eisenbach GM, et al. (2009). Prospective evaluation of an in-centre conversion from conventional hemodialysis to an intensified nocturnal strategy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2232–2240
58. De Francisco ALM and Pinera C (2006). Challenges and future of renal replacement therapy. *Hemodialysis Int* 2006;10:S19-S23
59. Denhaerynck K, Manhaeve D, Dobbels F, et al. (2007). Prevalence and consequences of nonadherence to hemodialysis regimens. *Am J Crit Care* 2007;16:222-235.
60. Dhondt A, Vanholder R, VanBiesen W, Lameire N (2000). The removal of uremic toxins. *Kidney Int* 2000;58:S47-S59
61. Dirkes S and Hodge K (2007). Continuous renal replacement therapy in the adult intensive care unit: History and current trends. *Crit Care Nurse* 2007;27:61-80
62. Drüeke TB and Parfrey PS (2012). Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment: reading between the (guide)line(s). *Kidney Int* 2012; 82: 952–960

63. Evenepoel P, Bammens B, Verbeke K, Vanrenterghem Y (2006). Superior dialytic clearance of b2-microglobuli and p-cresol by high-flux hemodialysis as compared to peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2006;70:794-799
64. Fagugli RM, Reboli G, Quintaliani G, Pasini P (2001). Short daily hemodialysis: Blood pressure control and left ventricular mass reduction in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:371-376.
65. Feliciani A, Riva MA, Zerbi S et al. (2007). New strategies in haemodiafiltration (HDF): prospective comparative analysis between on-line mixed HDF and mid-dilution HDF. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1672–1679
66. Fischbach M, Terzic J, Menouer S, et al. (2010). Daily online haemodiafiltration promotes catch-up growth in children on chronic dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:867–873.
67. Fischer KG (2011). Essentials of anticoagulation in hemodialysis. *Hemodialysis Int* 2007; 11:178–189
68. Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, Collins AJ (2011). Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2011;365:1099-1107.
69. Galland R, Traeger J, Arkouche W, et al. (2001). Short daily hemodialysis rapidly improves nutritional status in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001;60:1555–1560
70. Garbelli M, Ion Titapiccolo J, Bellocchio F et al. (2021). Leveraging digital transformation to empower clinical governance: enhancement in intermediate clinical endpoints and patients' survival after implementation of a continuous quality improvement program in a large dialysis network. *Nephrol Dial Transplant* 2021
71. Gerdemann A, Wagner Z, Solf A, et al. (2002). Plasma levels of advanced glycation end products during hemodialysis, haemodiafiltration and haemofiltration: potential importance of dialysate quality. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1045–1049.
72. Germain MJ, Davison SN, Moss AH (2011). When enough is enough: the nephrologist's responsibility in ordering dialysis treatments. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 135–14
73. Glorieux G and Vanholder R (2011). New uremic toxins – which solutes should be removed? *Contrib Nephrol* 2011; 168: 117–12
74. Golper TA, Chaudary R, Ogu I, Schulman G (2017). High-efficiency and high-flux hemodialysis. In: Lerma EV, Weir MR (eds). *Henrich's Principles and Practice of Dialysis*. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017: 114–121
75. Gondouin B and Hutchison CA (2011). High cut-off dialysis membranes: current uses and future potential. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011;18(3):180-187.
76. Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N et al. (2014). Evidence based medicine: a movement in crisis? *BMJ* 2014; 348: g3725
77. Gul A, Miskulin DC, Harford A et al. (2018). In-center hemodialysis: time for a paradigm shift. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29: 2452– 2454

78. Hakim RM and Saha S (2014). Dialysis frequency versus dialysis time, that is the question. *Kidney Int* 2014; 85: 1024–1029
79. Hamano T (2018). Mineral and bone disorders in conventional hemodialysis: challenges and solutions. *Semin Dial* 2018; 31: 592–598
80. Han SS, Park JY, Kang S et al. (2015). Dialysis modality and mortality in the elderly: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 983–993
81. Haraldsson B, Nyström J, Deen WM (2008). Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiol Rev* 2008; 88: 451–487
82. Haroon S and Davenport A (2018). Choosing a dialyzer: what clinicians need to know. *Hemodial Int* 2018; 22(Suppl 2): S65–S74
83. Hasegawa T, Nakai S, Masakane I et al. (2015). Dialysis fluid endotoxin level and mortality in maintenance hemodialysis: a nationwide cohort study. *Am J Kidney Dis* 2015; 65: 899–904
84. Hayama M, Miyasaka T, Mochizuki S, et al. (2002). Visualization of distribution of endotoxin trapped in an endotoxinblocking filtration membrane. *J Membrane Sci* 2002;210(1):45-53
85. Hecking M, Moissl U, Genser B et al. (2018). Greater fluid overload and lower interdialytic weight gain are independently associated with mortality in a large international hemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 1832–184
86. Henderson LW (2003). The beginning of clinical hemofiltration: a personal account. *ASAIO J* 2003; 49: 513–517
87. Henderson W and Henderson L (1975). Kinetics new of hemodiafiltration. II. Characterization of a new blood cleansing modality. *J Lab Clin Med* 1975; 85: 372–391
88. Heyne N, Weisel KC, Hutchison CA, et al. (2007). Characterization of extra corporal serum free light chain elimination kinetics via high cut-off protein permeable membrane in light chain multiple myeloma. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22Suppl 6:123.
89. Himmelfarb J, Vanholder R, Mehrotra R et al. (2020). The current and future landscape of dialysis. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16: 573–585
90. Himmelfarb J (2010). Hemodialysis. *N Engl J Med* 2010;363:1833-1845
91. Humes HD, Fissell WH, Tiranathanagul K (2006). The future of hemodialysis membranes. *Kidney Int* 2006;69:1115-1119
92. Hutchison CA, Harding S, Hewins P, et al. (2008). Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am SocNephrol* 2008;3:1684–1690
93. Ikizler TA, Cano NJ, Franch H et al. (2013). Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int* 2013; 84: 1096–1107
94. Ikizler TA and Schulman G (2005). Hemodialysis: techniques and prescription. *Am J Kidney Dis* 2005;46(5):976-981.

95. Ioannidis JP (2016). Evidence-based medicine has been hijacked: a report to David Sackett. *J Clin Epidemiol* 2016; 73: 82–86
96. Jefferies HJ, Virk B, Schiller B et al. (2011). Frequent hemodialysis schedules are associated with reduced levels of dialysis-induced cardiac injury (myocardial stunning). *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1326–1332
97. Jirka T, Cesare S, Di Benedetto A, et al. (2006). Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis. *Kidney Int* 2006;70:1524-1525
98. Karaboyas A, Zee J, Brunelli SM et al. (2017). Dialysate potassium, serum potassium, mortality, and arrhythmia events in hemodialysis: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2017; 69: 266–277
99. Karkar A (2011a). The value of pre-dialysis care. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2011;22:419-427.
100. Karkar A (2011b). Caring for patients with CRF: Rewards and benefits. *Int J Nephrol* 2011; Article ID 639840:1-6.
101. Karkar A, Abdelrahman M, Ghacha R, Malik TQ (2006). Prevention of viral transmission in HD units: The value of isolation. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2006;17:183-188.
102. Karkar A (2007). Hepatitis C in dialysis units: The Saudi experience. *Hemodialysis Int* 2007;11:354-367.
103. Kerr PG (2011). International differences in hemodialysis delivery and their influence on outcomes. *Am J Kidney Dis* 2011;58:461-470
104. Kim YO, Song WJ, Yoon SA, et al. (2004). The Effect of increasing blood flow rate on dialysis adequacy in hemodialysis patients with low Kt/V. *Hemodialysis Int* 2004;8:85.
105. Kjellstrand CM, Buoncristiani U, Ting G, et al. (2008). Short daily hemodialysis: survival in 415 patients treated for 1006 patient-years. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3283–3289
106. Klarenbach S, Heidenheim AP, Leitch R, et al. (2002). Reduced requirement for erythropoietin with quotidian hemodialysis therapy. *ASAIOJ* 2002;48:57–61.
107. Kliger AS (2016). Quality measures for dialysis: time for a balanced scorecard. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 363–368
108. Kong J, Davies M, Mount P (2018). The importance of residual kidney function in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2018; 23: 1073–1080
109. Kratochwill K (2018). The extracorporeal proteome—the significance of selective protein removal during dialysis therapy. *Proteomics Clin Appl* 2018; 12: e1800078
110. Kuhlmann MK (2010). Phosphate elimination in modalities of hemodialysis and peritoneal dialysis. *Blood Purif* 2010; 29: 137–144

111. Kuhlmann U, Maierhofer A, Canaud B et al. (2019). Zero diffusive sodium balance in hemodialysis provided by an algorithm-based electrolyte balancing controller: a proof of principle clinical study. *Artif Organs* 2019; 43: 150–158
112. Lacson E, Wang W, Lazarus JM, Hakim RM (2009). Change in vascular access and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2009;54(5):912-921.
113. Lacson EJ and Brunelli SM (2011). Hemodialysis treatment time: a fresh perspective. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2522–2530
114. Lafrance JP, Rahme E, Leloirier J, Iqbal S (2008). Vascular access-related infections: definitions, Incidence rates, and risk factors. *Am J Kidney Dis* 2008;52(5):982-993.
115. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R (2009). Did 20 years of technological innovations in hemodialysis contribute to better outcomes? *Clin J Am Nephrol* 2009;4:S30-S40.
116. Lazrak HH, René É, Elftouh N et al. (2017). Safety of low-molecularweight heparin compared to unfractionated heparin in hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2017; 18: 1–12
117. Leurs P, Machowska A, Lindholm B (2015). Timing of dialysis initiation: when to start? which treatment? *J Ren Nutr* 2015; 25: 238–241
118. Levey AS and Coresh J (2012). Chronic kidney disease. *Lancet* 2012; 379: 165–180
119. Levin NW, Kotanko P, Eckardt KU et al. (2010). Blood pressure in chronic kidney disease stage 5D—report from a kidney disease: improving global outcomes controversies conference. *Kidney Int* 2010; 77: 273–284
120. Liberek T, Warzocha A, Galgowska J et al. (2011). When to initiate dialysis—is early start always better? *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2087–92
121. Lin CL, Huang CC, Yu CC, et al. (2003). Reduction of advanced glycation end product levels by on-line haemodiafiltration in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;42:524-531.
122. Liu FX, Treharne C, Culleton B et al. (2014). The financial impact of increasing home-based high dose haemodialysis and peritoneal dialysis. *BMC Nephrol* 2014; 15: 1–12
123. Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, et al. (2010). Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1798-1807.
124. Locatelli F, Bárány P, Covic A et al. (2013). Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1346– 1359
125. Locatelli F and Canaud B (2012). Dialysis adequacy today: a European perspective. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3043–3048

126. Lucisano G, Capria M, Matera G, Presta P, et al. (2011). Coupled plasma filtration adsorption for the treatment of a patient with acute respiratory distress syndrome and acute kidney injury: a case report. *Nephrol Dial Transplant Plus* 2011;4:285-288
127. Maduell F, Arias M, Duran CE, et al. (2011). Nocturnal, every-other-day, online haemodiafiltration: an effective therapeutic alternative. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 0: 1–13,
128. Maduell F, Ojeda R, Arias-Guillen M et al. (2016). Eight-year experience with nocturnal, every-other-day, online haemodiafiltration. *Nephron* 2016; 133: 98–11
129. Marants R, Qirjazi E, Grant CJ et al. (2019). Renal perfusion during hemodialysis: intradialytic blood flow decline and effects of dialysate cooling. *J Am Soc Nephrol* 2019; 30: 1086–1095
130. Marshall MR, Byrne BG, Kerr PG et al. (2006). Associations of hemodialysis dose and session length with mortality risk in Australian and New Zealand patients. *Kidney Int* 2006;69:1229–1236.
131. Masakane I, Kawanishi H, Mineshima M et al. (2013). 2011 JSDT standard on the management of endotoxin retentive filter for dialysis and related therapies. *Ther Apher Dial* 2013; 17: 229–240
132. Masakane I and Sakurai K (2018). Current approaches to middle molecule removal: room for innovation. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33(Suppl 3): iii12–iii
133. Mathew AT, Fishbane S, Obi Y, Kalantar-Zadeh K (2016). Preservation of residual kidney function in hemodialysis patients: reviving an old concept. *Kidney Int* 2016; 90: 262–271
134. McCallum W and Sarnak MJ (2019). Blood pressure target for the dialysis patient. *Semin Dial* 2019; 32: 35–4
135. McFarlane PA (2009). More of the same: improving outcomes through intensive hemodialysis. *Semin Dial* 2009; 22: 598–602
136. McIntyre CW, Burton JO, Selby NM et al. (2008). Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 19–26
137. Meert N, Eloot S, Waterloos MA, et al. (2009). Effective removal of protein-bound uremic solutes by different convective strategies: a prospective trial. *Nephrol Dialysis Transplant* 2009;24:562-570
138. Mehrotra R, Rivara M, Himmelfarb J (2013). Initiation of dialysis should be timely: neither early nor late. *Semin Dial* 2013; 26: 644–649
139. Meijers BKI, Bammens B, De Moor B, et al. (2008). Free p-cresol is associated with cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008;73:1174-1180

140. Morena M, Jaussent A, Chalabi L et al. (2017). Treatment tolerance and patient-reported outcomes favor online hemodiafiltration compared to high-flux hemodialysis in the elderly. *Kidney Int* 2017; 91: 1495–1509
141. Moret KE, Grootendorst DC, Dekker FW, et al. (2011). Agreement between different parameters of dialysis dose in achieving treatment targets: results from the NECOSAD study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1-8.
142. Morfín JA, Yang A, Wang E et al. (2018). Transitional dialysis care units: a new approach to increase home dialysis modality uptake and patient outcomes. *Semin Dial* 2018; 31: 82–87
143. Mowatt G, Vale L, MacLeod A (2004). Systematic review of the effectiveness of home versus hospital or satellite unit hemodialysis for people with end-stage renal failure. *IJ- TAHC* 2004;20:258-268.
144. Murakami K, Kokubo K, Hirose M et al. (2019). Squared frequencyKt/V: a new index of hemodialysis adequacy-correlation with solute concentrations by computer simulation. *Ren Replace Ther* 2019; 5: 8
145. Naka T, Haase M, Bellomo R (2010). 'Super high-flux' or 'high cut-off' hemofiltration and hemodialysis. *ContribNephrol* 2010;166:181-189.
146. National Institute for Health and Care Excellence (2018). Renal replacement therapy and conservative management. Guideline 107. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2018
147. National Kidney Foundation (2008). Introduction to kidneys. Available from: URL: <http://www.kidneyassociates.com/Providers/StephenFadem/> Calculators for health care professionals- National kidney foundation 13th October 2008
148. National Kidney Foundation (2001). K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access, 2000. *Am J Kidney Dis* 2001;37:S137-S181 (suppl 1).
149. National Kidney Foundation (2015). KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 884–930
150. Neri M, Villa G, Garzotto F et al. (2016). Nomenclature for renal replacement therapy in acute kidney injury: basic principles. *Crit Care* 2016; 20: 318
151. Ng LJ, Chen F, Pisoni RL, et al. (2011). Hospitalization risks related to vascular access type among incident US hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26: 3659–3666.
152. Ng TG and Tan SH (2010). Novel trends in haemodialysis: where are we heading? *Ann Acad Med Singap* 2010; 39: 482–488
153. Nosé Y (2000). Home hemodialysis: a crazy idea in 1963: a memoir. *ASAIO J* 2000;46: 13–17
154. Obi Y, Rhee CM, Mathew AT et al. (2016). Residual kidney function decline and mortality in incident hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 3758–3768

155. Ocak G, Halbesma N, le Cessie S, et al. (2011). Hemodialysis catheters increase mortality as compared to arteriovenous accesses especially in elderly patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26: 2611–2617.
156. Ok E, Asci G, Ok ES, et al. (2011). Comparison of post-dilution on-line hemodiafiltration and hemodialysis (Turkish HDF Study). *Nephrol Dial Transplant Plus* 2011;4:Suppl 2
157. Oshihara W, Nagao H, Megano H, et al. (2010). Trial use of a polymethylmethacrylate membrane for the removal of free immunoglobulin light chains in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant Plus* 2010;3 [Suppl 1]:i3–i7.
158. Parker III T, Hakim R, Nissenson AR, et al. (2011). Dialysis at a cross-roads: 50 years later. *Clin J Am Nephrol* 2011;6:457-461.
159. Pedrini LA, Cozzi G, Faranna P et al. (2006). Transmembrane pressure modulation in high-volume mixed hemodiafiltration to optimize efficiency and minimize protein loss. *Kidney Int* 2006; 69: 573–579
160. Pedrini LA, De Cristofaro V, Comelli M, et al. (2011). Long-term effects of high efficiency on-line haemodiafiltration on uraemic toxicity. A multicentre prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:2617–2624.
161. Penne EL, Blankestijn PJ, Bots ML, et al. (2005). Effect of increased convective clearance by on-line hemodiafiltration on all cause and cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients—the Dutch CONvectiveTRANsport Study (CONTRAST): rationale and design of a randomised controlled trial [ISRCTN38365125]. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2005;6(1):8.
162. Penne EL, Van der Weerd NC, et al. (2009). Short-term effects of on-line hemodiafiltration on phosphate control: a result from the randomized controlled convective transport study (CONTRAST). *Am J Kidney Dis* 2009;55:77-87.
163. Peri J and Chan CT (2009). Home hemodialysis, daily hemodialysis, and nocturnal hemodialysis: core curriculum. *Am J Kidney Dis* 2009;54:1171-1184.
164. Perl J, Dember LM, Bargman JM et al. (2017). The use of a multidimensional measure of dialysis adequacy-moving beyond small solute kinetics. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 839– 847
165. Petrovic J, Canaud B, Kendzia D et al. (2020). Are current reimbursement schemes preventing more patients going home? *Kidney Int Rep* 2020; 5(3 Suppl): S95–S9
166. Pifer TB, McCullough KP, Port FK et al. (2002). Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS. *Kidney Int* 2002; 62: 2238–2
167. Pisoni RL, Arrington CJ, Albert JM, et al. (2009). Facility hemodialysis vascular access use and mortality in countries participating in DOPPS: an instrumental variable analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;53(3):475-491.

168. Polkinghorne KR (2009). Vascular Access Practice in Hemodialysis: Instrumental in Determining Patient Mortality. *Am J Kidney Dis* 2009;53(3):359-362.
169. Port FK, Wolfe RA, Hulbert-Shearon TE, et al. (2001). Mortality risk by hemodialyzer reuse practice and dialyzer membrane characteristics: Results from the USRDS dialysis morbidity and mortality study. *Am J Kidney Dis* 2001;37:276–286
170. Premru V, Kovač J, J Buturović-Ponikvar, Ponikvar R (2011). High Cut-Off Membrane Hemodiafiltration in Myoglobinuric Acute Renal Failure: A Case Series. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2011;15(3):287-291.
171. Pun PH and Middleton JP (2017). Dialysate potassium, dialysate magnesium, and hemodialysis risk. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 3441–3451
172. Ramirez R, Carracedo J, Merino A, et al. (2007). Microinflammation induces endothelial damage in hemodialysis patients: the role of convective transport. *Kidney Int* 2007;72:108-113.
173. Rao M, Muirhead N, Klarenbach S, et al. (2003). Management of anaemia with quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003;42:S18–S23.
174. Rayner HC, Pisoni RL, Bommer J et al. (2004). Mortality and hospitalization in hemodialysis patients in five European countries: Results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 108–120.
175. Rhee CM, Chou JA, Kalantar-Zadeh K (2018). Dialysis prescription and sudden death. *Semin Nephrol* 2018; 38: 570–581
176. Rippe B and Davies S (2011). Permeability of peritoneal and glomerular capillaries: what are the differences according to pore theory? *Perit Dial Int* 2011; 31: 249–258
177. Robinson BM, Akizawa T, Jager KJ et al. (2016). Factors affecting outcomes in patients reaching end-stage kidney disease worldwide: differences in access to renal replacement therapy, modality use, and haemodialysis practices. *Lancet* 2016; 388: 294–306
178. Robinson BM, Bieber B, Pisoni RL et al. (2012). Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): its strengths, limitations, and role in informing practices and policies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7: 1897–1905
179. Rocco MV, Lockridge RS, Beck GJ, Eggers PW, et al. (2011). The effects of frequent nocturnal home hemodialysis: the Frequent Hemodialysis Network Nocturnal Trial. *Kidney Int* 2011;80:1080-1091.
180. Roger Walker and Cate Whittlesea (2012). *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 5th edition, Elsevier publishers. Pg.no. 288-289.
181. Ronco C and Clark WR (2018). Haemodialysis membranes. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14: 394–410
182. Rosansky SJ, Cancarini G, Clark WF et al. (2013). Dialysis initiation: what's the rush? *Semin Dial* 2013; 26: 650–657

183. Sabatino A, Piotti G, Cosola C et al. (2018). Dietary protein and nutritional supplements in conventional hemodialysis. *Semin Dial* 2018; 31: 583–591
184. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA et al. (1996). Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71–72
185. Sackett DL and Rosenberg WM (1995). The need for evidence-based medicine. *J R Soc Med* 1995; 88: 620–624
186. Santoro A and Guadagni G (2010). Dialysis membrane: from convection to adsorption. *Nephrol Dial Transplant Plus* 2010;3:i36–i39.
187. Schiffl H (2011). High-flux dialyzers, backfiltration, and dialysis fluid quality. *Semin Dial* 2011; 24: 1–4
188. Scribner BH, Buri R, Caner JE et al. (1960). The treatment of chronic uremia by means of intermittent hemodialysis: a preliminary report. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1960; 6: 114–122
189. Scribner BH and Oreopoulos DG (2011). The hemodialysis product (HDP): a better index of dialysis adequacy than Kt/V. *Dial Transplant* 2011; 40: 431–433
190. Sehgal AR, Dor A, Tsai AC (2001). Morbidity and cost implications of inadequate hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2001;37:1223-1231.
191. Shibata M, Nagai K, Usami K, et al. (2011). The quantitative evaluation of online haemodiafiltration effect on skin hyperpigmentation. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:988–992
192. Soltys PJ, Zydney A, Leypoldt JK et al. (2000). Potential of dualskinned, high-flux membranes to reduce backtransport in hemodialysis. *Kidney Int* 2000; 58: 818–828
193. St. Clair Russell J, Boulware LE (2018). End-stage renal disease treatment options education: what matters most to patients and families. *Semin Dial* 2018; 31: 122–128
194. Stopper A, Amato C, Gioberge S et al. (2007). Managing complexity at dialysis service centers across Europe. *Blood Purif* 2007; 25: 77–89
195. Stopper A, Raddatz A, Grassmann A et al. (2011). Delivering quality of care while managing the interests of all stakeholders. *Blood Purif* 2011; 32: 323–330
196. Storr M and Ward RA (2018). Membrane innovation: closer to native kidneys. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33(Suppl 3): iii22–iii27
197. Sulowicz W and Radziszewski A (2006). Pathogenesis and treatment of dialysis hypotension. *Kidney Int* 2006; 70(Suppl 104): S36– S39
198. Suranyi M and Chow JSF (2010). Review: anticoagulation for haemodialysis. *Nephrology* 2010; 15: 386–392
199. Sutherland SM, Zappitelli M, Alexander SR, et al. (2010). Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: The prospective pediatric continuous renal replacement therapy Registry. *Am J Kidney Dis* 2010;55:316-325.

200. Sykora R, Chvojka J, Krouzecky, Rade J, et al. (2009). Coupled Plasma Filtration Adsorption in Experimental Peritonitis-Induced Septic Shock. *Shock* 2009;31:473-480.
201. Tattersall J, Canaud B, Heimbürger O et al. (2010). High-flux or lowflux dialysis: a position statement following publication of the membrane permeability outcome study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1230–1232
202. Tattersall J, Martin-Malo A, Pedrini L et al. (2007). EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(Suppl 2): ii5–ii21
203. Tattersall J (2017). Hemodialysis time and Kt/V: less may be better. *Semin Dial* 2017; 30: 10–14
204. Tattersall JE and Ward RA (2013). Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 542–550
205. Tentori F, Karaboyas A, Robinson BM et al. (2013). Association of dialysate bicarbonate concentration with mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 738–746
206. The FHN Trial Group (2010). In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med* 2010;363:2287-2300
207. Tordoir J, Canaud B, Haage P et al. (2007). EBPG on vascular access. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(Suppl 2): ii88–ii117
208. Tovbin D and Sherman RA (2016). Correcting acidosis during hemodialysis: current limitations and a potential solution. *Semin Dial* 2016; 29: 35–38
209. Twardowski ZJ (2006). Treatment time and ultrafiltration rate are more important in dialysis prescription than small molecule clearance. *Blood Purif* 2006; 25: 90–98
210. U.S. Renal Data System (2010), the data supplied by the United States Renal Data System (USRDS): 2010 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2010
211. Vallee AG, Chenine L, Leray-Moragues H, et al. (2011). Online high-efficiency haemodiafiltration achieves higher serum free light chain removal than high-flux hemodialysis in multiple myeloma patients: Preliminary Quantitative Study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;0:1–7.
212. Van Buren PN PB (2017). Dialysate composition in hemodialysis and peritoneal dialysis. In: Lerma, EV, Weir MR (eds). *Henrich's Principles and Practice of Dialysis*. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017: 15–31
213. Van der Weerd NC, Penne EL, Van den Dorpel MA, et al. (2008). Haemodiafiltration: promise for the future? *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:438-443.
214. Van Ypersele De Strihou C, Jadoul M, Malghem J, Maladague MB (1991). Jamart and the working party on dialysis amyloidosis. *Kidney Int* 1991;39:1012-1019

215. Vanholder R, Annemans L, Brown E et al. (2017). Reducing the costs of chronic kidney disease while delivering quality health care: a call to action. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13: 393–409
216. Vanholder R, DeSmet R, Glorieux G, et al. (2003). Review on uremic toxins: Classification, concentration, and inter individual variability. *Kidney Int* 2003;63:1934-1943.
217. Vanholder R, Glorieux G, Eloot S (2015). Once upon a time in dialysis: the last days of Kt/V? *Kidney Int* 2015; 88: 460–465
218. Vanholder R, Glorieux G, Van Biesen W (2010). Advantages of new hemodialysis membranes and equipment. *Nephron ClinPrac* 2010;114:c165-c172.
219. Vanholder R, Van Laecke S, Glorieux G (2008). The middle-molecule hypothesis 30 years after: lost and rediscovered in the universe of uremic toxicity. *J Nephrol* 2008;21:146-160
220. Vanholder R (2007). Approach for guideline development. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(Suppl 2): ii1–ii4
221. Vanholder RC, Glorieux GL, De Smet RV (2003). Back to the future: middle molecules, high flux membranes, and optimal dialysis. *Hemodial Int* 2003; 7: 52–57
222. Vaslaki L, Karatson A, Voros P, Major L, et al. (2000). Can sterile and pyrogen-free on-line substitution fluid be routinely delivered? A multicentric study on the microbiological safety of on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:74-78.
223. Verberne WR, Das-Gupta Z, Allegretti AS et al. (2019). Development of an international standard set of value-based outcome measures for patients with chronic kidney disease: a report of the International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) CKD working group. *Am J Kidney Dis* 2019; 73: 372–384
224. Vienken J and Bowry S (2002). Quo vadis dialysis membrane? *Artif Organs* 2002; 26: 152–159
225. Vilar E and Farrington K (2011). Emerging importance of residual renal function in end-stage renal failure. *Semin Dial* 2011; 24: 487– 494
226. Vilar E, Fry AC, Wellsted D, et al. (2009). Long-term outcomes in online haemodiafiltration and high-flux hemodialysis: A comparative analysis. *Clin J Am Soc- Nephrol* 2009;4:1944-1953.
227. Walker RC, Hanson CS, Palmer SC et al. (2015). Patient and caregiver perspectives on home hemodialysis: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2015; 65: 451–463
228. Waniewski J, Debowska M, Lindholm B (2014). Are dialysis adequacy indices independent of solute generation rate? *ASAIO J* 2014; 60: 90–94
229. Waniewski J, Debowska M, Lindholm B (2010). Can the diverse family of dialysis adequacy indices be understood as one integrated system? *Blood Purif* 2010; 30: 257–265

230. Waniewski J and Lindholm B (2004). Fractional solute removal and Kt/V in different modalities of renal replacement therapy. *Blood Purif* 2004; 22: 367–376
231. Ward RA, Greene T, Hartmann B et al. (2006). Resistance to intercompartmental mass transfer limits β_2 -microglobulin removal by post-dilution hemodiafiltration. *Kidney Int* 2006; 69: 1431–1437
232. Ward RA, Vienken J, Silverstein DM et al. (2018). Regulatory considerations for hemodiafiltration in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 1444–1449
233. Watanabe Y, Kawanishi H, Suzuki K et al. (2015). Japanese Society for Dialysis Therapy Clinical Guideline for “maintenance hemodialysis: hemodialysis prescriptions”. *Ther Apher Dial* 2015; 19(Suppl 1): 67–92
234. Weber KT (2011). Oxidative stress and cardiovascular injury: A symposium presented at the Southern Society for Clinical Investigation. *Am J Clin Sciences* 2011; 342: 111–113.
235. Wernert V, Schäfer O, Faure V, et al. (2006). Adsorption of the uremic toxin p-cresol onto hemodialysis membranes and microporous adsorbent zeolite silicalite. *J Bio- technol* 2006; 123: 164–173
236. Williams A (2015). Hemodialysis and peritoneal dialysis. In: Godbole PP, Koyle MA Wilcox DT (eds). *Pediatric Urology: Surgical Complications and Management*. Hoboken. NJ: WileyBlackwell, 2015: 307–314
237. Wizemann V, Külz M, Techert F, Nederlof B (2001). Efficacy of haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: S27–S30.
238. Wizemann V, Lotz C, Techert F, Uthoff S (2000). Online haemodiafiltration versus low flux hemodialysis. A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 43–48.
239. Wizemann V, Wabel P, Chamney P, et al. (2009). The mortality risk of overhydration in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1574–1579.
240. Woods HF and Nandakumar M (2000). Improved outcomes for hemodialysis patients treated with high-flux membranes. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: S36–S42.
241. Zoccali C, Moissl U, Chazot C et al. (2017). Chronic fluid overload and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 2491–2497