

# Emodiafiltrazione e sopravvivenza: cosa abbiamo imparato dai più recenti studi clinici controllati?

Andrea Cavalli<sup>1</sup>, Giuseppe Pontoriero<sup>2</sup>

<sup>1</sup>S.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Civile di Sondrio, Sondrio

<sup>2</sup>S.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Alessandro Manzoni", Lecco

## HEMODIAFILTRATION: WHAT IS NEW IN THE LITERATURE?

**Abstract.** Nowadays it is widely acknowledged that, compared with standard hemodialysis (HD), on-line hemodiafiltration (HDF) may allow better results in terms of intra-dialytic tolerance, nutritional status, maintenance of residual renal function, responsiveness to erythropoietin and phosphorus control. However, so far controlled studies have not had sufficient power to demonstrate any superiority of HDF in reducing morbidity and mortality.

Two recent prospective randomized controlled studies, the "Convective Transport Study" (CONTRAST) and the "Comparison of Post-dilution Online Hemodiafiltration and Hemodialysis" study (TURKISH OL-HDF STUDY), have compared patient survival and cardiovascular events rate in HDF and HD.

Although the two studies were large enough and properly designed to evaluate such an important outcome, it was not possible to find significant differences between the treatments (HDF vs low-flux HD in the CONTRAST and HDF vs high-flux HD in the TURKISH STUDY). In post-hoc analyses, both studies showed that high convective volumes were associated with a better outcome. However these results need to be considered just hypothesis-generating and require to be tested in adequate trials.

Results coming from the ongoing Spanish and French studies will help us in better understanding the important role of HDF in everyday clinical practice.

**Key words:** Hemodiafiltration, Convective treatments, Hemodialysis, Mortality, Cardiovascular events

**Conflict of interest:** None.

Ricevuto: 28 Gennaio 2013; Accettato: 1 Febbraio 2013



Giuseppe Pontoriero

Oggi è comunemente accettato che, rispetto all'emodialisi *standard* (HD), l'emodiafiltrazione (HDF) *on-line* si associa a una minore incidenza di ipotensione intra-dialitica (1), a un migliore stato nutrizionale, a un più lungo mantenimento della funzione renale residua, a una migliore risposta alla terapia con eritropoietina e al controllo dell'iperfosforemia (2, 3). Vari studi osservazionali, inoltre, suggeriscono che, nei soggetti trattati con HDF, la migliore depurazione di piccole e medie molecole possa determinare un miglioramento della sopravvivenza rispetto alla dialisi *standard* (4, 5) ma, fino a non molto tempo fa, anche la somma di tutti i dati disponibili non era sufficiente a provare la reale differenza fra le due metodiche dialitiche perché derivata da studi con bassa potenza, protocolli di studio non paragonabili e qualità non ottimale (6). Per questo motivo, nell'ultimo decennio, sono stati disegnati e condotti in Europa

quattro *trial* clinici randomizzati (7-10) appositamente tarati per dimostrare la superiorità dell'HDF rispetto all'emodialisi. Due di questi studi, recentemente pubblicati, ci danno l'occasione di inaugurare la rubrica *TN&D Journal Club* con un *hot topic* di terapia dialitica.

Il primo di questi due studi è il "Convective Transport Study" (CONTRAST), condotto nei Paesi Bassi, tra il 2004 e il 2009 (7). Nel CONTRAST è stata paragonata la sopravvivenza in due coorti di soggetti (358 vs 356 pazienti) sottoposti, rispettivamente, a HDF *on-line* e a HD *low-flux*. I due gruppi, al basale, non differivano per le principali caratteristiche cliniche. Occorre, tuttavia, segnalare che la maggior parte dei pazienti arruolati nello studio (circa l'80%) effettuava il trattamento dialitico attraverso una fistola artero-venosa, percentuale decisamente superiore ai dati attuali di prevalenza, e solo una piccola percentuale attraverso un catetere venoso centrale (<10%).

Nel corso del *follow-up*, i pazienti trattati con HDF mostravano, rispetto ai pazienti in HD, migliori indici di depura-

zione delle piccole molecole (*single pool Kt/V* 1.63 vs 1.45,  $P < 0.001$ ) e, come atteso, delle medie molecole ( $\beta_2$ -microglobulina 26.4 vs 30.7 mg/L,  $P < 0.001$ ). Anche il controllo dell'anemia e dell'iperfosforemia risultava migliore nei soggetti in HDF rispetto a quelli in HD. La durata media della seduta era inferiore in HDF rispetto all'HD (3.77 vs 3.88 ore,  $P = 0.02$ ) ma il volume medio di convezione ottenuto in HDF (20.7 L per seduta) era meno di quanto previsto dal protocollo di studio (6 L/ora, cioè circa 22.6 L/seduta).

Dopo un *follow-up* medio di 3 anni, il tasso di mortalità non risultava essere, però, statisticamente diverso tra i due gruppi (121/1000 persone-anno in HDF, rispetto a 127/1000 persone-anno in HD; *hazard ratio* 0.95, intervallo di confidenza 0.75-1.20). Anche l'incidenza di eventi cardiovascolari, fatali e non fatali, non differiva tra un gruppo di trattamento e l'altro (127/1000 e 116/1000 persone-anno, rispettivamente, in HDF e in HD).

In un'analisi non programmata all'inizio dello studio ("analisi *post-hoc*") è emersa una significativa ( $P = 0.003$ ) relazione inversa tra volume di convezione e mortalità per tutte le cause. Infatti, i pazienti che avevano elevati livelli di convezione ( $> 21.95$  L/seduta) presentavano una mortalità significativamente più bassa rispetto ai soggetti in HD *low-flux* (*hazard ratio* 0.62; intervallo di confidenza 0.41-0.83). Un *trend* simile, ma non significativo, emergeva in termini di eventi cardiovascolari.

Quindi, lo studio CONTRAST, primo grande studio controllato, disegnato per confrontare l'effetto dell'HDF *on-line* e dell'HD *low-flux* su mortalità ed eventi cardiovascolari, non ha mostrato né una minore mortalità né un migliore *outcome* cardiovascolare nei pazienti trattati con HDF in post-diluizione, in contrasto con l'ipotesi che una migliore depurazione delle medie molecole possa migliorare la sopravvivenza.

Già in passato, in due grandi studi randomizzati, HEMO study e MPO study (11, 12), era stata testata l'ipotesi che le membrane ad alta permeabilità, che, rispetto a quelle standard, rimuovono per convezione più molecole di grandi dimensioni, fossero in grado di migliorare la sopravvivenza. Questi studi non avevano documentato un evidente, generale, beneficio delle membrane *high-flux* sebbene nei pazienti clinicamente più compromessi (diabetici e malnutriti) e sul lungo periodo ( $> 3.7$  anni) si potesse saggiare un effetto positivo. Dovremmo, quindi, concludere che l'aggiunta di una componente di trasporto convettivo non migliora la prognosi o, quanto meno, non la migliora nel caso in cui il volume convettivo medio somministrato sia inferiore a 20.7 L/seduta?

Gli Autori del CONTRAST cercano di spiegare l'assenza degli attesi effetti positivi dell'HDF con la durata dello studio insufficiente per mettere in evidenza l'effetto sulla sopravvivenza ma soprattutto con il volume di convezione che era ben al di sotto del *target* predefinito di circa 24 L per seduta e, addirittura, inferiore a 18 L per seduta in un terzo della popolazione arruolata. L'impossibilità a somministrare la dose di reinfusione programmata è, purtroppo, un'evenienza non rara nella pratica clinica quotidiana, visto che può essere difficile ottenere adeguati flussi ematici in caso di accessi vascolari non ben funzionanti e che non è facile convincere i pazienti ad allungare la durata della dialisi per incrementare i volumi

convettivi. Come gli stessi Autori riconoscono, l'associazione emersa nell'analisi *post-hoc* deve essere però interpretata con cautela e confermata in studi appositamente disegnati per testare questa ipotesi.

Publicato ancora più recentemente del CONTRAST è il secondo studio, chiamato "Comparison of Post-dilution Online Haemodiafiltration and Haemodialysis, TURKISH OL-HDF STUDY" (8). Si tratta di uno studio multicentrico (10 centri emodialisi turchi), randomizzato e controllato, che ha arruolato 782 emodializzati prevalenti tra il Gennaio 2007 e il Marzo 2008. È stato il primo grande *trial* che ha confrontato mortalità ed eventi cardiovascolari, in un follow-up minimo di 24 mesi, associati a HDF *on-line* in post-diluizione (391 soggetti) vs HD *high-flux* (391 soggetti), metodica attualmente raccomandata (13). In particolare, mortalità per tutte le cause ed eventi cardiovascolari non fatali sono stati considerati come *outcome* primario, mentre mortalità cardiovascolare, tasso di ospedalizzazione, ipotensione intra-dialitica e cambiamenti in parametri di laboratorio rappresentavano gli *outcome* secondari.

Lo studio aveva come obiettivo il raggiungimento di un volume convettivo superiore a 15 L per seduta di HDF ed escludeva i soggetti con un catetere venoso centrale temporaneo, oltre che quelli con un flusso ematico dell'accesso vascolare inferiore a 250 mL/min. Di rilievo il fatto che i pazienti arruolati fossero più giovani ( $56.5 \pm 13.9$  anni) dell'età media europea, che il 95% avesse una fistola artero-venosa come accesso vascolare, che solo il 13% assumesse una terapia anti-ipertensiva e che meno del 30% presentasse iperfosforemia.

Durante il *follow-up*, il volume medio di sostituzione in HDF è stato pari a  $17.2 \pm 1.3$  L, e il 96.7% dei pazienti ne riceveva più di 15 L/sessione.

Per quanto riguarda l'*outcome* primario, il trattamento con HDF *on-line* non permetteva una prognosi migliore rispetto all'HD (riduzione degli eventi del 18% in HDF, non statisticamente significativa:  $P = 0.28$ ). Anche per quanto riguarda gli *outcome* secondari non c'era differenza statisticamente significativa fra i due tipi di trattamento a confronto. La potenza statistica si dimostrava, però, inferiore rispetto a quanto ipotizzato nel disegno dello studio, probabilmente in virtù delle "buone condizioni generali" dei pazienti arruolati e dell'alto tasso di *drop-out* dallo studio (200 soggetti su 782, 25.6%). Anche in questo caso è stata effettuata un'analisi *post-hoc*, per valutare l'impatto di volumi convettivi superiori al valore mediano rilevato di 17.4 L. Nei pazienti che eseguivano HDF con volume convettivo superiore a 17.4 L si rilevava una riduzione del 46% del rischio di mortalità per tutte le cause (intervallo di confidenza 0.31-0.93,  $P = 0.02$ ) e del 71% del rischio di mortalità cardiovascolare (intervallo di confidenza 0.12-0.65,  $P = 0.003$ ) rispetto all'HD. Come nel CONTRAST, gli Autori sottolineano la necessità di considerare questi risultati come "generatori di ipotesi", da valutare in studi *ad hoc*.

Una breve sintesi sinottica delle principali caratteristiche degli studi CONTRAST e TURKISH OL-HDF è riportata nella Tabella I.

Sicuramente i risultati che deriveranno dagli studi spagnolo (9) e francese (10), ormai terminati, stando a quanto indicato nei disegni dei *trial*, contribuiranno a chiarire il significato di questi dati.

**TABELLA I - PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEL CONTRAST (7) E DEL TURKISH OL-HDF STUDY (8)**

	<b>Contrast</b>	<b>Turkish OL-HDF study</b>
<b>Scopo</b>	Confrontare l'effetto dell'HDF <i>on-line</i> e dell'HD <i>high-flux</i> su mortalità ed eventi cardiovascolari	Confrontare l'effetto dell'HDF <i>on-line</i> e dell'HD <i>high-flux</i> su morbilità e mortalità
<b>Disegno</b>	Studio randomizzato controllato in aperto	Studio randomizzato controllato in aperto
<b>Contesto</b>	Pazienti prevalenti in dialisi extracorporea in Olanda (26 centri), Canada (2 centri) e Norvegia (1 centro)	Pazienti prevalenti in dialisi extracorporea in Turchia (10 centri)
<b>Pazienti</b>	714: 358 HDF <i>on-line</i> , 356 HD <i>high-flux</i>	782: 391 HDF <i>on-line</i> , 391 HD <i>high-flux</i>
<b>Endpoint primario</b>	Morte per tutte le cause	Morte per tutte le cause + eventi cardiovascolari non fatali
<b>Endpoint secondari</b>	Eventi cardiovascolari fatali e non fatali	Mortalità cardiovascolare e per tutte le cause, complicanze intra-dialitiche, tasso di ospedalizzazione, cambiamenti in parametri di laboratorio e uso di farmaci
<b>Risultati</b>	Nessuna differenza di mortalità ed eventi cardiovascolari tra HDF <i>on-line</i> e HD <i>high-flux</i>	Nessuna differenza di mortalità, eventi cardiovascolari, episodi ipotensivi intra-dialitici e ospedalizzazione tra HDF <i>on-line</i> e HD <i>high-flux</i>
<b>Punti di forza</b>	Disegno randomizzato dello studio Numero di eventi sufficiente per trarre conclusioni adeguate e valide	Disegno randomizzato dello studio Confronto tra HDF <i>on-line</i> e HD <i>high-flux</i>
<b>Limiti</b>	Volume convezione inferiore ai 24 L/seduta previsti dal protocollo Assenza di confronto tra HDF <i>on-line</i> e HD <i>high-flux</i> Popolazione selezionata in base all'accesso vascolare	Popolazione selezionata in base all'accesso vascolare e in apparenti migliori condizioni rispetto alla media Potenza statistica dello studio inferiore rispetto a quanto previsto in termini di outcome primario Identica composizione del dialisato in oltre il 90% dei soggetti
<b>Conclusioni</b>	Lo studio non ha documentato alcun effetto benefico dell'HDF <i>on-line</i> rispetto all'HD <i>high-flux</i>	Lo studio non ha documentato alcun effetto benefico dell'HDF <i>on-line</i> rispetto all'HD <i>high-flux</i>
<b>Ipotesi generate</b>	Esiste un livello di convezione oltre il quale si manifesta l'effetto dell'HDF <i>on-line</i> sulla sopravvivenza?	Esiste un livello di convezione oltre il quale si manifesta l'effetto dell'HDF <i>on-line</i> sulla sopravvivenza?

Lo studio spagnolo “*Survival Study in Patients Undergoing On-line Hemodiafiltration, ESHOL*” (9), coordinato da Ma-duell e iniziato nel 2007, ha randomizzato oltre 900 pazienti al trattamento di HD *high-flux* (450 soggetti) o di HDF *on-line* in post-diluizione (456 soggetti) con un volume convettivo superiore a 18 L, per valutare come *outcome* primario la mortalità a 3 anni di *follow-up*. La sua pubblicazione sarà imminente, considerando che il 2011 era il termine previsto dello studio. Il “*French Multicenter Trial*” (10) ha arruolato 420 soggetti di età superiore a 65 anni e confronterà, in un *follow-up* di 2 anni, gli effetti di HD *high-flux* vs HDF *on-line* in post-diluizione in termini di tolleranza dialitica (*endpoint* primario) e di mortalità (*endpoint* secondario).

In conclusione, l'implicazione clinica più importante dello studio CONTRAST e del Turkish OL-HDF Study sta nel messaggio che “le dosi, di volume convettivo, contano”: devono essere stabilite chiaramente e verificate periodicamente nel loro raggiungimento. In caso di mancato raggiungimento del *target*, occorrerà rivalutare l'adeguatezza dell'accesso vascolare, il tempo di dialisi o l'eventuale passaggio a modalità diverse di HDF (14).

Alla luce dell'ennesimo risultato negativo di *trial* clinici condotti in dialisi, non bisogna demoralizzarsi: solo la pubblicazione degli altri studi in corso sull'HDF *on-line* potrà dare una risposta più completa ed esaustiva. Occorre, comunque,

rendersi conto di quanto ancora sia necessario lavorare per migliorare l'utilizzo dell'HDF che resta, tuttora, una promettente tecnica dialitica purché correttamente applicata ai pazienti che ne possono trarre beneficio (15).

### Riassunto

Oggigiorno, è opinione comune che, rispetto all'emodialisi *standard* (HD), l'emodiafiltrazione *on-line* (HDF) possa consentire migliori risultati in termini di tolleranza intradialitica, stato nutrizionale, mantenimento della funzione renale residua, responsività all'eritropoietina e controllo della fosforemia. Tuttavia, finora, gli studi controllati non sono stati in grado di dimostrare la superiorità dell'HDF nel ridurre la morbilità e la mortalità.

Due recenti studi prospettici, randomizzati e controllati, il “*Convective Transport Study*” (CONTRAST) e il “*Comparison of Post-dilution Online Hemodiafiltration and Hemodialysis*” (TURKISH OL-HDF STUDY), hanno confrontato la sopravvivenza e gli eventi cardiovascolari in HDF e in HD.

Benché fossero studi ampi e appositamente disegnati per valutare questo importante *outcome*, non è stato possibile trovare differenze significative tra i due trattamenti (HDF vs HD *low-flux* nel CONTRAST e HDF vs HD *high-flux*

nel *TURKISH STUDY*). In analisi *post-hoc*, entrambi gli studi hanno mostrato come alti volumi convettivi fossero associati a una migliore prognosi, anche se questi risultati devono essere considerati solo “generatori di ipotesi” e necessitano di essere testati in adeguati *trial*.

I risultati derivanti dallo studio spagnolo e francese, non ancora pubblicati, ci aiuteranno a comprendere meglio l'importanza dell'HDF nella pratica clinica quotidiana.

**Parole chiave:** Emodiafiltrazione, Trattamenti convettivi, Emodialisi, Mortalità, Eventi cardiovascolari

**Dichiarazione di conflitto di interessi:** Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

*Indirizzo degli Autori:*

Dr. Giuseppe Pontoriero  
S.C. Nefrologia e Dialisi  
Ospedale “Alessandro Manzoni”  
Via Dell’Eremo 9/11  
23900 Lecco  
g.pontoriero@ospedale.lecco.it

## Bibliografia

1. Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, et al. Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1798-807.
2. Locatelli F, Manzoni C, Del Vecchio L, Cavalli A, Pontoriero G. Recent trials on hemodiafiltration. *Contrib Nephrol* 2011; 171: 92-100.
3. Locatelli F, Manzoni C, Del Vecchio L, Di Filippo S, Pontoriero G, Cavalli A. Management of anemia by convective treatments. *Contrib Nephrol* 2011; 168: 162-72.
4. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int* 2006; 69: 2087-93.
5. Vilar E, Fry AC, Wellsted D, Tattersall JE, Greenwood RN, Farrington K. Long-term outcomes in online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a comparative analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1944-53.
6. van der Weerd NC, Penne EL, Van den Dorpel MA, et al. Haemodiafiltration: Promise for the future? *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 438-43.
7. Grooteman MPC, van den Dorpel MA, Bots ML, et al. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1087-96.
8. Ok E, Asci G, Toz H, et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 192-202.
9. Maduell F, Moreso F, Pons M, et al. Design and patient characteristics of ESHOL study, a Catalonian prospective randomized study. *J Nephrol* 2011; 24: 196-202.
10. Canaud B, Morena M, Leray-Moragues H, Chalabi L, Cristol JP. Overview of clinical studies in hemodiafiltration: what do we need now? *Hemodial Int* 2006; 10: S5-S12.
11. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Hemodialysis (HEMO) Study Group: Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2010-9.
12. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, et al. Membrane Permeability Outcome (MPO) Study Group: Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 645-54.
13. Tattersall J, Canaud B, Heimbürger O, et al. European Renal Best Practice advisory Board. High-flux or low-flux dialysis: a position statement following publication of the Membrane Permeability Outcome study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1230-2.
14. Pedrini LA, De Cristofaro V, Pagliari B, Samà F. Mixed predilution and postdilution online hemodiafiltration compared with the traditional infusion modes. *Kidney Int* 2000; 58: 2155-65.
15. Martin K, Kuhlmann MK. On-line hemodiafiltration: not a self-fulfilling prophecy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 974-5.