

Hemodiafiltration : the simultaneous application of hemodialysis and hemofiltration

Citation for published version (APA):

van Geelen, J. A. C. A. (1983). *Hemodiafiltration : the simultaneous application of hemodialysis and hemofiltration*. Rijksuniversiteit Limburg.

Document status and date:

Published: 01/01/1983

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

CHAPTER VII. SUMMARY.

This thesis is concerned with the technical accomplishment and clinical application of hemodiafiltration treatments. In this kind of treatment hemodialysis and hemofiltration take place simultaneously to cause mass transport by combined diffusion and convection.

The second chapter describes how clinical observations gave rise to the so called middle molecule hypothesis, which stimulated the research in the field of membrane technology and also it promoted the elaboration of a new method of blood purification that was called hemofiltration, being analogous to the function of the natural glomerulus. In the presence of highly permeable membranes large amounts of ultrafiltrate are produced under the influence of a hydrostatic pressure gradient. This ultrafiltrate is replaced by an equal amount of substitution fluid, which can be infused before the dialyser at the arterial line: predilution (Henderson), or behind the dialyser at the venous line: postdilution (Quellhorst). The most remarkable observation of these pioneers was the vascular stability in relation to fluid withdrawal during these procedures. The pathophysiological background of this phenomenon has not yet been clarified. The predominant advantage of high middle molecule clearances was partially offset by the relatively low clearance of small molecules, when compared to conventional hemodialysis.

This engaged us in considering combined hemodialysis and hemofiltration, which is presently called: hemodiafiltration. Similar developments took place in several Japanese centers and in

Europe especially at the University Clinic of Giessen (FRG). Clinical application of this kind of treatment on a large scale was hindered by the complicated technical provisions that were necessary to ensure an adequate control of fluid balance. We have solved these problems stepwise and we have succeeded in eliminating the inclusion of vulnerable electronic equipment.

The first step was the development of an isovolumetric pump that guarantees exact control of the ultrafiltration rate during conventional single pass hemodialysis procedures. This pump is described in more detail in chapter IIc.

The second step was the development of a device that guarantees exact balancing of the rate of ultrafiltration and substitution during hemofiltration procedures. This was established by joining two compartments in one airtight closed container, in which a compressible PVC bag separates the fresh substitution fluid from the wasted ultrafiltrate.

Before the application of this principle a mathematical model was worked out in chapter III to quantify the interaction and the relative contribution to overall mass transport of simultaneously applied diffusion and convection in hemodiafiltration. On account of these calculations the demands for the construction and capacity of a hemodiafiltration apparatus could be defined.

Chapter IIIb reports the results of a pilot study that was undertaken to explore the tolerance and long term effects of this kind of treatment, as, at that time, no information was available from the literature about this subject. The tolerance proved to be excellent and there was no change of relevant parameters in the course of $1\frac{1}{2}$ years except for a rise in hemoglobin level.

In chapter IVa a detailed description is given of the prototype of the hemodiafiltration apparatus that is suitable for clinical application. In this closed volume apparatus the principle of a compressible PVC bag, suspended in an airtight closed container is applied to the hemofiltration circuit as well as to the hemodialysis circuit.

In *in vitro* studies, described in chapter IVb, the functional integrity of this apparatus was tested and 3 different kinds of dialysers, equipped with high flux membranes, were evaluated. Although there was considerable difference in structure and membrane composition, the performance of these 3 types of dialysers in hemodiafiltration simulations was almost alike. However there was some discrepancy between the capacity measured in our own flow bench set up and the specifications given by the manufacturers. The validity of the mathematical model was confirmed by fitting the measured clearance values to the theoretical curves predicted from equation III as is shown in figure 19. The most important conclusion was that hemodiafiltration permitted a 75% reduction of dialysate flow compared to conventional hemodialysis to yield sufficient clearance of all molecular sizes. As expected middle molecule clearance was considerably higher than in conventional hemodialysis.

Chapter Va reports the results of a clinical cross-over study (hemodialysis: HD versus hemodiafiltration: HDF) in 6 patients during 6 weeks. During this study the following treatment regimens were chosen: HD: 3 x 4 h/wk, $Q_d = 500$ ml/min., $Q_b = 200$ ml/min. and HDF: 3 x 3½ h/wk, $Q_d = 100$ ml/min., $Q_b = 200$ ml/min. and $Q_f = 50$ ml/min. In HDF treatment time was reduced by 30 minutes. Never-

theless blood pressure behaviour during net fluid withdrawal was considerably more stable in HDF than in HD. This was paralleled by an increased feeling of well-being in HDF. The concentrations of electrolytes and small molecular waste products before and after treatment were of comparable magnitude in HD and HDF except for urea, of which the extraction was somewhat lower in HDF.

Chapter Vb presents the variation in clearance or dialysance over the full range of possible HDF strategies with divergent flow conditions in two additional patients. As the accuracy of the traditional method of in vivo clearance determination with simultaneous sampling and flow measurements in the arterial and venous line is doubtful, an alternative approach was chosen that is analogous to the clinical assessment of endogenous creatinine clearance and that can be applied in the same way to HDF and HD regimens.

Finally, in the absence of an objective indicator as to what constitutes adequate treatment, the prescription policy, that is generally based upon empirical considerations, is discussed. The role of middle molecules in the production of the uremic syndrome is still a controversial topic and therefore they do not seem to be suitable to guide our therapeutic planning. On the other hand, if urea is relied upon as a uremic marker its relation to protein catabolism should be taken into consideration. The better agreement of the HDF clearing profile to the function of the natural kidney and the excellent tolerance of this kind of treatment promote HDF to the optimal artificial kidney treatment, presently available.

In dit proefschrift worden de technische verwezenlijking en de klinische toepassing van hemodiafiltratie behandelingen beschreven. Bij deze combinatie van hemodialyse en hemofiltratie vindt massa transport plaats door simultane diffusie en convectie.

In hoofdstuk II wordt beschreven hoe klinische waarnemingen aanleiding vormden tot de formulering van de z.g. middle molecule hypothese, die enerzijds het wetenschappelijk onderzoek van kunstniermembranen bevorderde en anderzijds de ontwikkeling stimuleerde van een geheel nieuwe bloedzuiveringstechniek, die overeenkomst toont met de werking van de menselijke glomerulus: de hemofiltratie. Gebruik makend van hoog doorlaatbare membranen wordt in deze procedure een grote hoeveelheid ultrafiltraat gevormd onder invloed van een hydrostatische drukgradient. Dit ultrafiltraat wordt vervangen door een gelijke hoeveelheid infuus oplossing. De substitutie van deze oplossing kan plaatsvinden in de arteriële aanvoerlijn vóór de kunstnier: predilutie (Henderson), of in de veneuse afvoerlijn achter de kunstnier: postdilutie (Quellhorst). De belangrijkste klinische waarneming van deze pioniers was de stabiliteit van de bloeddruk tijdens het vocht onttrekken in de loop van zulke behandelingen. Het exacte pathofysiologische mechanisme van deze bloeddruk regulatie is overigens nog niet opgehelderd. Hoewel de klaring van midden moleculaire toxinen hoog was, viel de klaring van klein moleculaire toxinen in vergelijking tot conventionele hemodialyse laag uit.

Dit was voor ons de aanleiding te trachten hemodialyse en hemofiltratie in één zitting simultaan te doen plaatsvinden: dit

proces wordt aangeduid met de term "hemodiafiltratie". In enkele Japanse centra en met name in de Universiteitskliniek van Giessen (West-Duitsland) werd eveneens aan een dergelijke oplossing gewerkt. Een uitgebreide klinische toepassing werd echter belemmerd door de ingewikkelde elektronische apparatuur die nodig is om een nauwkeurige controle uit te oefenen op de vochtbalans. Deze problemen werden door ons stapsgewijs opgelost, zodanig dat het gebruik van ingewikkelde apparatuur overbodig werd.

De eerste stap was de ontwikkeling van een isovolumetrische pomp, waarmee de snelheid van ultrafiltratie tijdens conventionele hemodialyse procedures in een open single pass circuit nauwkeurig geregeld kan worden. Deze pomp wordt gedetailleerd beschreven in hoofdstuk IIc.

De tweede stap was de ontwikkeling van een systeem dat verzekert dat de snelheid van ultrafiltratie precies gelijk is aan de snelheid van infusie van substitutie vloeistof. De oplossing hiervoor werd gevonden in de vorm van een gesloten tank, waarin zich een samendrukbare PVC zak bevindt. In deze zak bevindt zich verse substitutie vloeistof en in de omgevende ruimte bevindt zich het gevormde ultrafiltraat.

Alvorens dit principe in praktijk te brengen werd in hoofdstuk IIIa een mathematisch model uitgewerkt waarmee inzicht werd verkregen in de interactie tussen diffusie en convectie en hun relatieve bijdrage in het massa transport tijdens simultane hemodialyse en hemofiltratie. Op grond hiervan werden eisen geformuleerd t.a.v. de constructie en de capaciteit van hemodiafiltratie apparatuur.

In hoofdstuk IIIB worden de resultaten beschreven van een 1½

jaar durende pilot studie, waarin de tolerantie van hemodiafiltratie behandelingen en de effecten op lange termijn werden onderzocht. In de literatuur waren destijds hierover nog geen gegevens bekend. De tolerantie bleek uitstekend en op de lange duur werden geen veranderingen waargenomen in de relevante parameters behoudens een stijging van het hemoglobine gehalte.

In hoofdstuk IV wordt het prototype van een hemodiafiltratie machine beschreven die geschikt is voor klinische toepassing. In deze machine is het principe van een gesloten tank met daarin een samendrukbare PVC zak zowel voor het hemofiltratie circuit als voor het hemodialyse circuit toegepast.

Tijdens in vitro proeven, welke zijn beschreven in hoofdstuk IVb, werd de functionele integriteit van deze machine getest en werden 3 verschillende soorten kunstnieren, uitgerust met z.g. high-flux membranen onderzocht. Hoewel er belangrijke verschillen bestaan in de constructie en membraan samenstelling, bleken deze 3 types kunstnieren gelijkwaardig wat betreft hun geschiktheid voor hemodiafiltratie toepassingen. Wel bestond er enige discrepantie tussen de door ons zelf gemeten capaciteit en de door de producenten opgegeven eigenschappen.

Tenslotte werd de geldigheid van het mathematisch model bevestigd doordat de gemeten klaringen overeen bleken te komen met de voorspellingen op grond van formule III. De belangrijkste conclusie van deze in vitro onderzoeken was dat tijdens hemodiafiltratie de badwater flow met 75% gereduceerd kan worden om voldoende klaring op te leveren van klein- en middenmoleculaire toxinen. Zoals te verwachten was de klaring van middenmoleculaire toxinen aanzienlijk hoger dan tijdens conventionele hemodialyse.

In hoofdstuk Va worden de resultaten beschreven van een 6 weken durende cross-over studie bij 6 patienten (hemodialyse : HD versus hemodiafiltratie : HDF). Hierbij werd gekozen voor de volgende behandelingsstrategieën : HD : 3 x 4 uur/week, $Q_d = 500$ ml/min., $Q_b = 200$ ml/min., en HDF 3 x 3½ uur/week, $Q_d = 100$ ml/min., $Q_b = 200$ ml/min., en $Q_f = 50$ ml/min. Hoewel de HDF behandelingen ½ uur korter duurden bleek het beter mogelijk om vocht te onttrekken en het verloop van de bloeddruk was stabielier dan tijdens HD, hetgeen gepaard ging met een toegenomen subjectief welbevinden. De concentraties van electrolieten en kleinmoleculaire toxinen vóór en na behandeling waren niet significant verschillend in HD en HDF, met uitzondering van ureum, waarvan de extractie tijdens HDF lager bleek te zijn.

Derhalve werden in hoofdstuk Vb in vivo klaringen gemeten tijdens zeer uiteenlopende HDF behandelingsstrategieën met verschillende flow verhoudingen in 2 patienten van verschillend lichaamsgewicht. Aangezien de nauwkeurigheid van de gebruikelijke in vivo klaringsberekening aan de hand van monsternamen uit de arteriële en veneuze lijn en gelijktijdige bepaling van de flows met behulp van een luchtbel twijfelachtig is, werd gekozen voor een alternatieve methode die overeenkomt met de klinisch toegepaste endogene creatinine klaringsberekening, en die op dezelfde wijze toegepast kan worden in HD en HDF behandelingen.

In de discussie wordt tenslotte ingegaan op het empirisch karakter van behandelingsvoorschriften bij dialyse, aangezien er geen algemeen geldig criterium bestaat voor een adequate therapie. De betekenis van middenmoleculen in relatie tot het uremische syndroom is nog controversieel, en daarom lijken zij geen geschikte

graadmeter voor onze therapeutische planning. Indien daarentegen ureum gehanteerd wordt als criterium om het beleid op af te stemmen, dient men daarin de afhankelijkheid van het eiwit katabolisme te betrekken. De goede overeenkomst van het klaringsprofiel van HDF met de functie van de normale glomerulus en de uitstekende tolerantie van deze behandelingen maken HDF tot de beste keuze uit de mogelijke kunstnier behandelingen die ons heden ten dage ter beschikking staan.