



**XXXX Congresso Nazionale SIAN Italia**

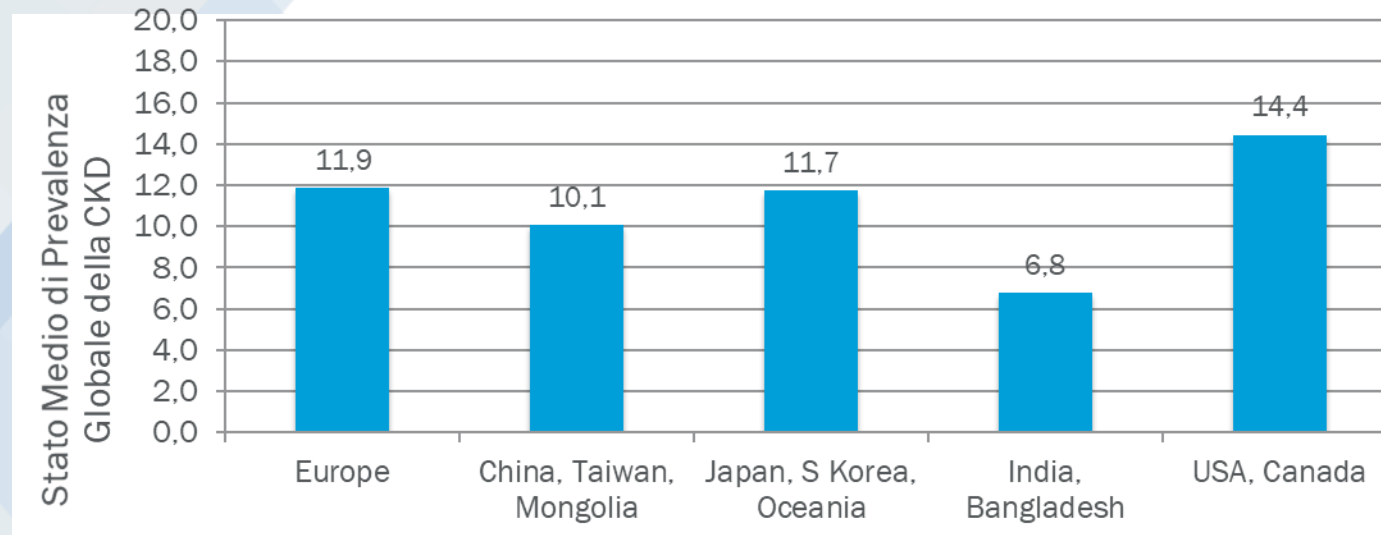
**La personalizzazione delle terapie  
dialitiche:  
aggiornamenti sulle strategie di cura**

Pier Paolo Manzini - Roberta Bandini  
Baxter SpA

RIMINI -10 maggio 2022

# La malattia renale cronica (CKD) è un'epidemia globale che colpisce milioni di persone

## Prevalenza media della CKD (fasi 3-5) per regione geografica

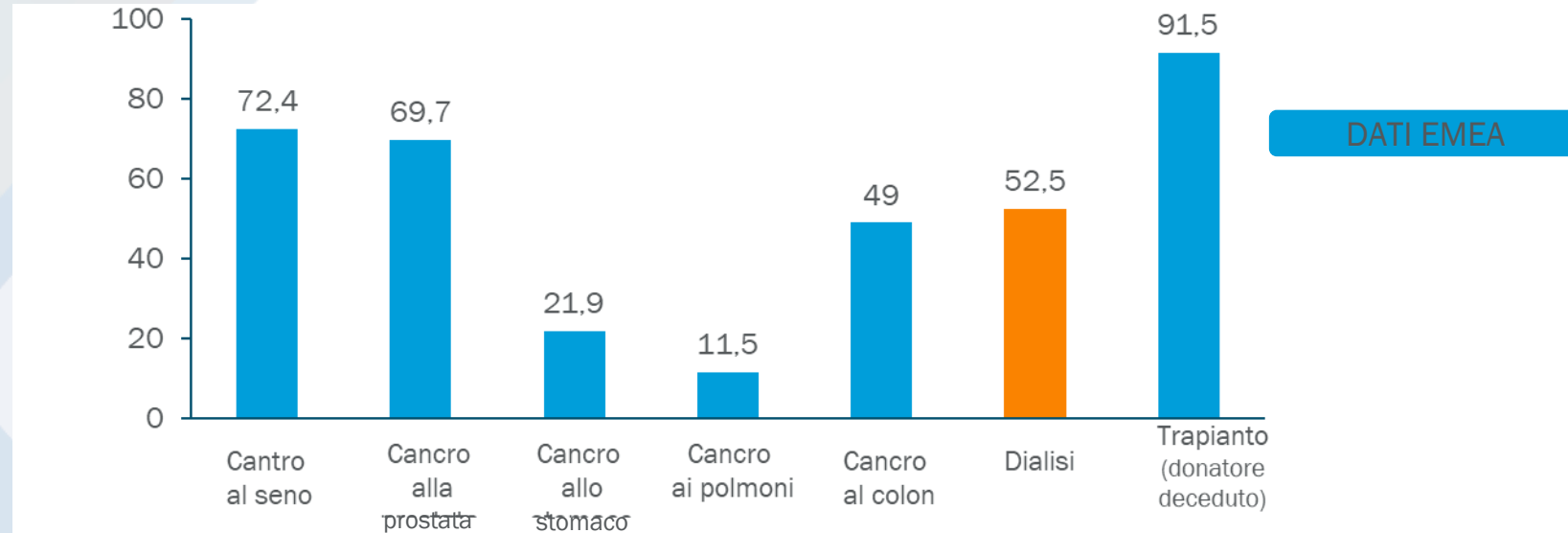


Prevalenza globale della CKD stimata tra l'11% e il 13%

Hill NR, et al. PLoS One. 2016;6:11(7):e0158765.

# Mentre abbiamo visto progressi nella sopravvivenza al cancro...

Il tasso di sopravvivenza a 5 anni dei pazienti incidenti in dialisi è peggiore di quello di alcuni tumori<sup>1,2</sup>

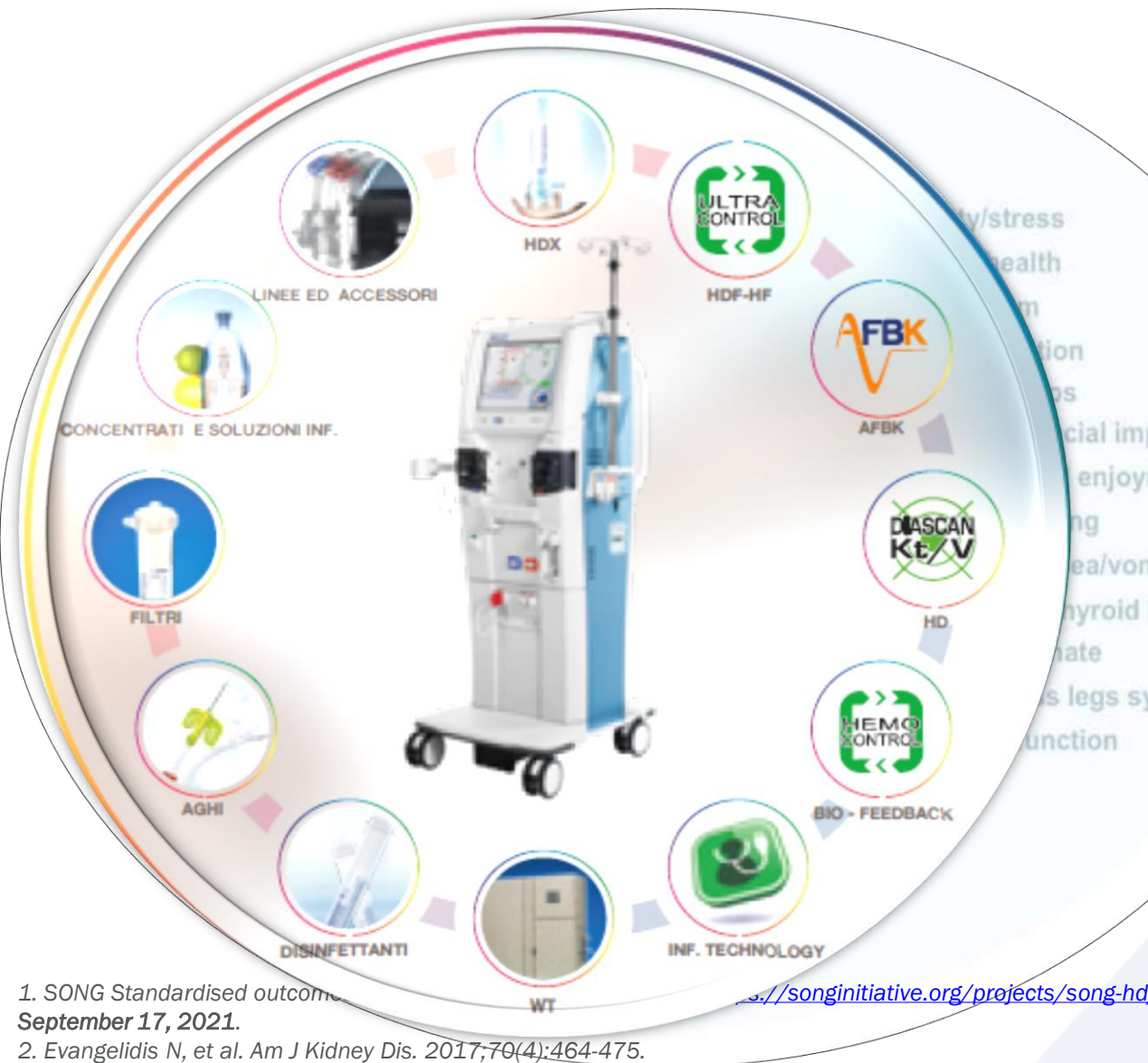


1. EUROCARE-5 database. <http://www.eurocare.it/Eurocare5/tabid/64/Default.aspx> Accessed May 21, 2021. 2. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2012.

Lo stesso progresso non è stato fatto per i pazienti in HD<sup>1,2</sup>



# Offerta terapeutica completa e personalizzata



*Personalizzare il trattamento al singolo paziente è possibile; grazie a trattamenti specifici e ad una vasta scelta di prodotti e di sistemi tecnologici, anche con caratteristiche esclusive, che trovano la realizzazione pratica nel sistema multiterapia*

**ARTIS PHYSIO PLUS**

1. SONG Standardised outcomes...  
September 17, 2021.

2. Evangelidis N, et al. Am J Kidney Dis. 2017;70(4):464-475.

# ARTIS PHYSIO PLUS: esclusiva combinazione di terapie personalizzate

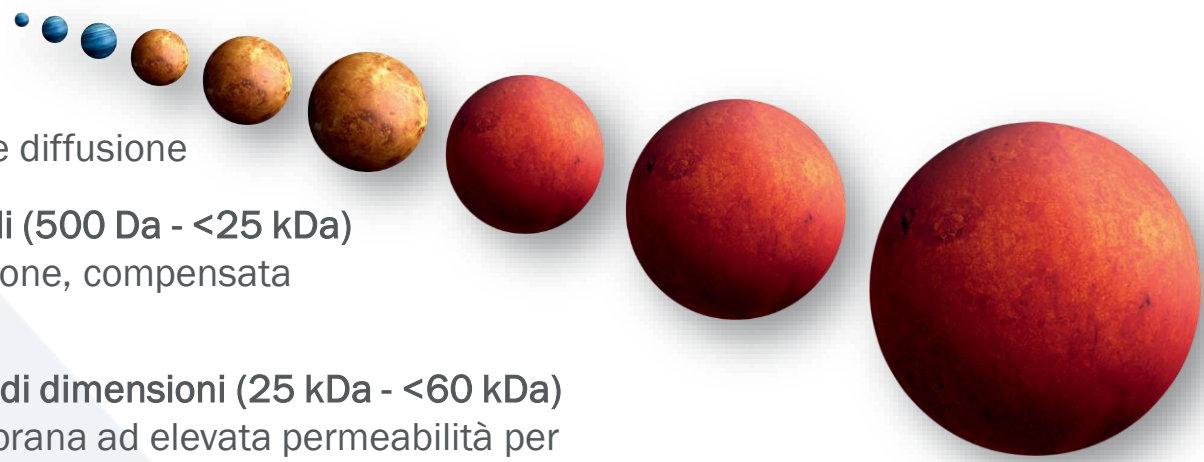



- ❖ **HDx : EXPANDED HEMODIALYSIS CON IL DIALIZZATORE THERANOVA**
- ❖ **AFB K : GESTIONE PERSONALIZZATA DEL POTASSIO (K) IN EMODIALISI**
- ❖ **HDF : VOLUMI CONVETTIVI ELEVATI CON ULTRACONTROL**
- ❖ **HD : EFFICIENZA OPERATIVA PER TRATTAMENTI EFFICACI**

- ✓ **Sistemi di supporto al trattamento «gold standard»** del mercato: Hemoscan, Diascan, Smartscan, HemoControl ed UltraControl;
- ✓ **Sicurezza e coerenza nelle terapie erogate:** processi validati per ciascuna terapia e operatività senza rischi per il paziente e l'operatore (es. Sorveglianza parametri di trattamento, No HDF OL a bassi volumi,, prevenzione ricircolo, ago singolo efficace Vs SN click clack, prevenzione di cambio terapia non idonea; ...)
- ✓ Unico sistema in grado di somministrare un **Profilo di Potassio in dialisi (AFBK)**;

Le tossine uremiche sono molecole che si accumulano nell'"insufficienza renale" ed hanno un effetto biologico negativo<sup>1</sup>

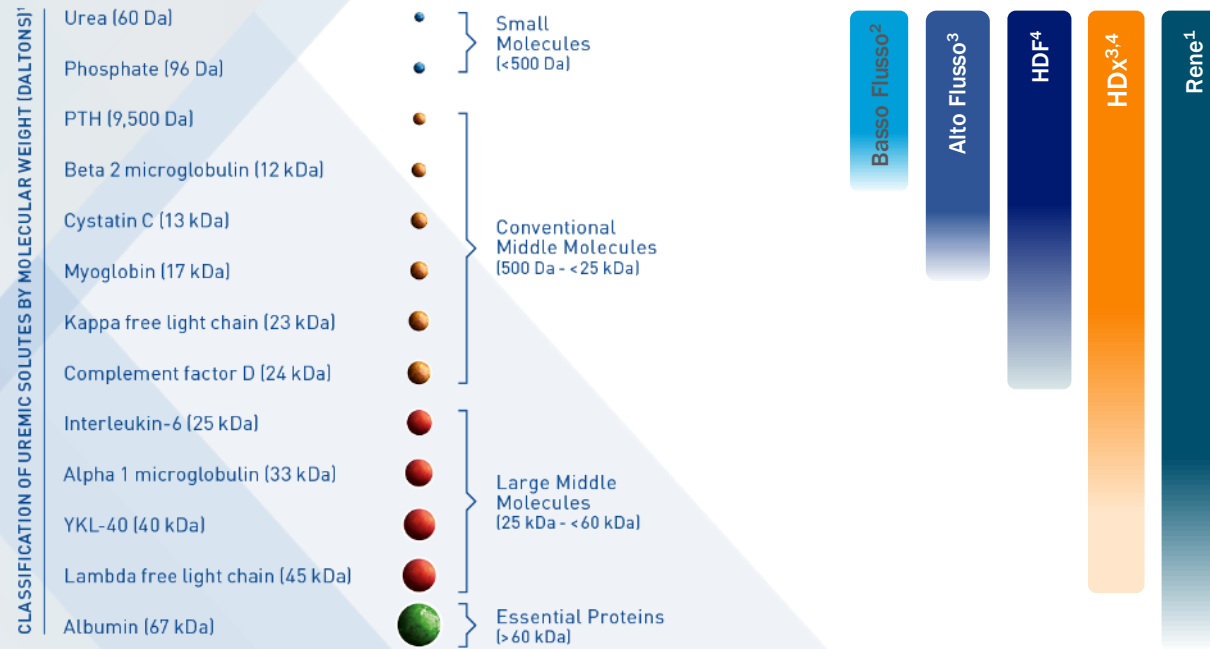
Le molecole possono essere suddivise in tre categorie principali, le tossine uremiche che si accumulano nelle malattie renali croniche si trovano in ciascuna di queste categorie<sup>2</sup>

## Classification

- 
-  Piccole molecole (<500 Da)  
Efficacemente rimosse mediante diffusione
  -  **Medie molecole convenzionali (500 Da - <25 kDa)**  
Rimozione limitata per diffusione, compensata mediante convezione
  -  **Medie molecole di grandi dimensioni (25 kDa - <60 kDa)**  
È necessaria una membrana ad elevata permeabilità per la loro efficace rimozione

1. Wolley M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(5):805-814. 2. Zweigart C, et al. *Int J Artif Organs*. 2017;40(7):328-334.

# Trattamento speciale HDx



La terapia HDx utilizza una membrana specificamente progettata per andare oltre le molecole medie convenzionali

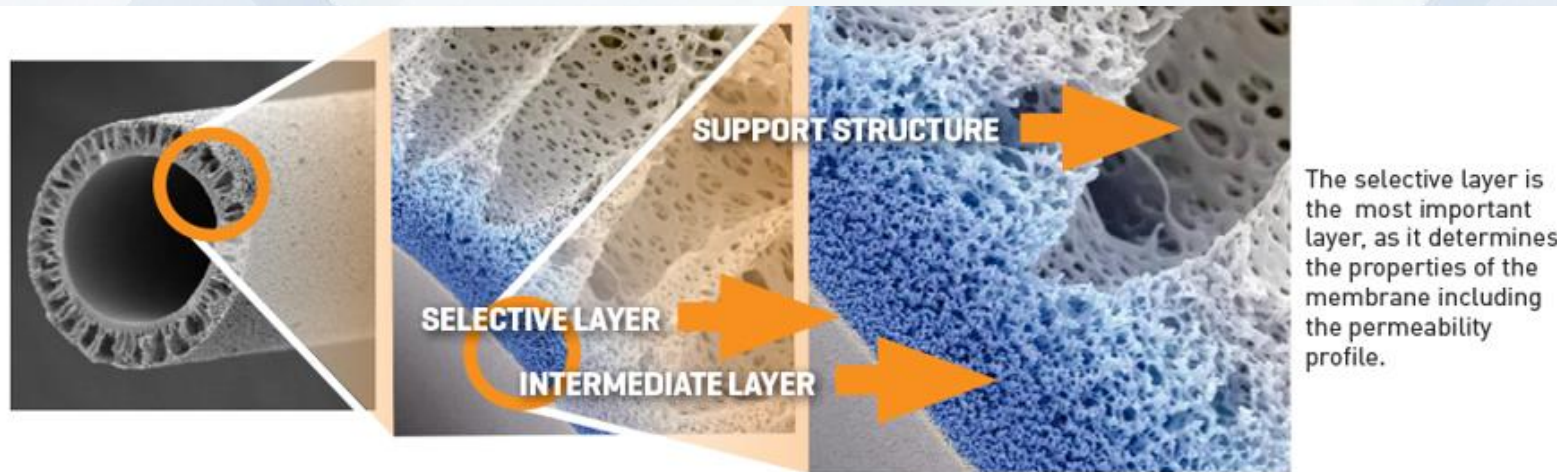
1. Wolley M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(5):805-814. 2. Zweigart C, et al. *Int J Artif Organs*. 2017;40(7):328-334. 3. Ronco C, et al. *Contrib Nephrol*. 2017;190:124-133. 4. Ronco C, et al. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(6):394-410. Graph adapted by Azar AT, Canaud B. SCI 404. Springer-Verlag, 2013.



# Membrana MCO™

Nuovo tipo di membrana di dialisi, con la **struttura a tre strati**:

- Membrana in PAES/PVP;
- **Struttura a tre differenti strati**;
- Distribuzione controllata dei pori che è responsabile dell'elevata selettività pur nella sua particolare permeabilità totale (Kuf 48-60)
- Nuova tecnologia per la creazione dei pori del capillare



Theranova has a porous, asymmetric hollow-fiber structure with 3-distinct layers:

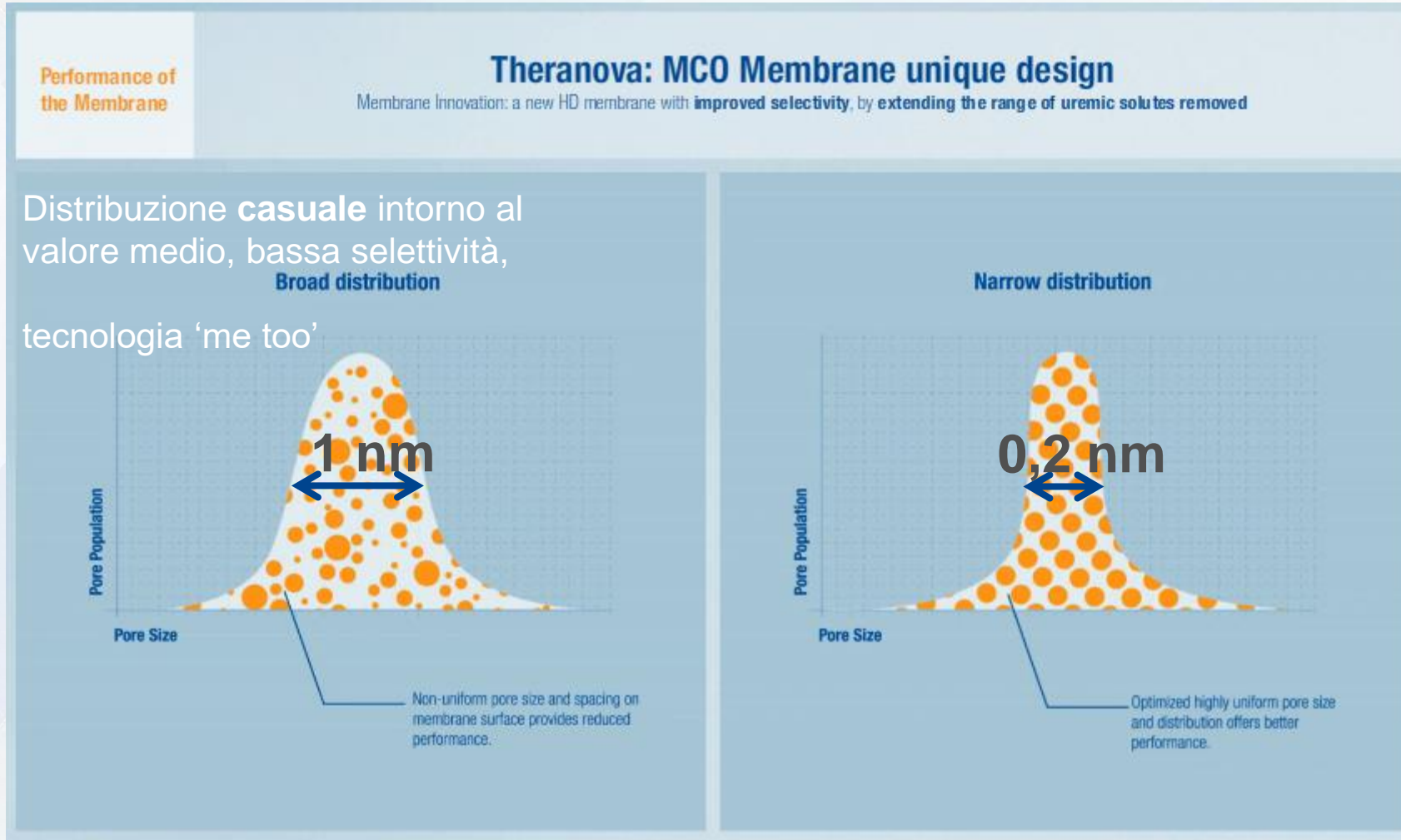
- 1) selective inner layer
- 2) sponge-like intermediate layer
- 3) finger-like support structure.

The selective layer is the most important layer, as it determines the properties of the membrane including the permeability profile.

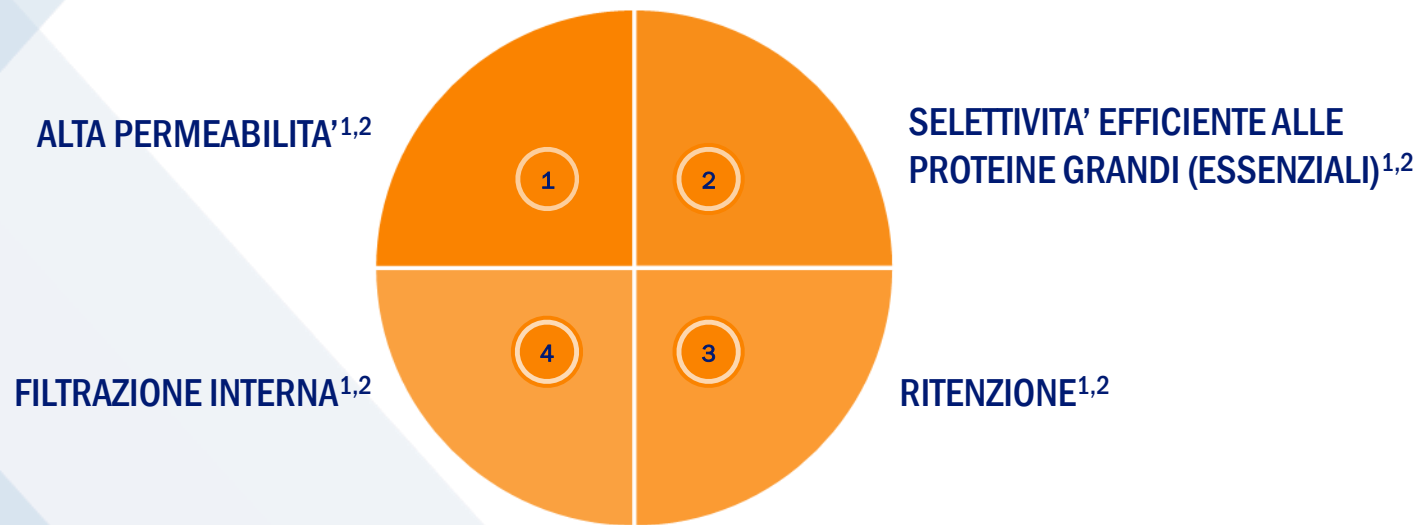
Modified after Ronco and Clark et al.



# Da Revaclear (e dalla maggior parte dei filtri high-flux in commercio oggi) a Theranova



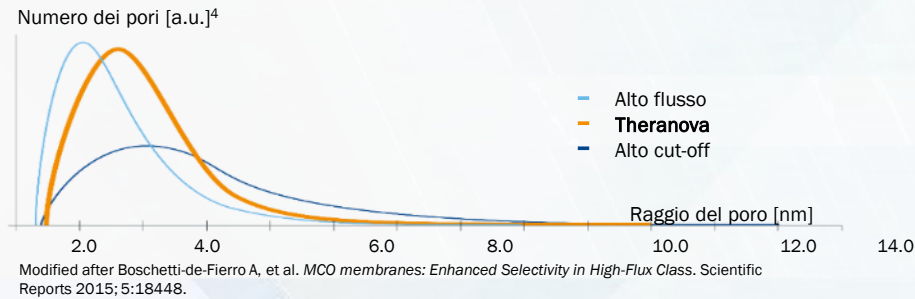
# Membrana a Medio Cut Off (MCO)<sup>TM</sup> | 4 principi chiave



1. Boschetti-de-Fierro A, et al. *Sci Rep.* 2015;(5):18448:1-7. 2. Zweigart C, et al. *Int J Artif Organs.* 2017;40(7):328-334.

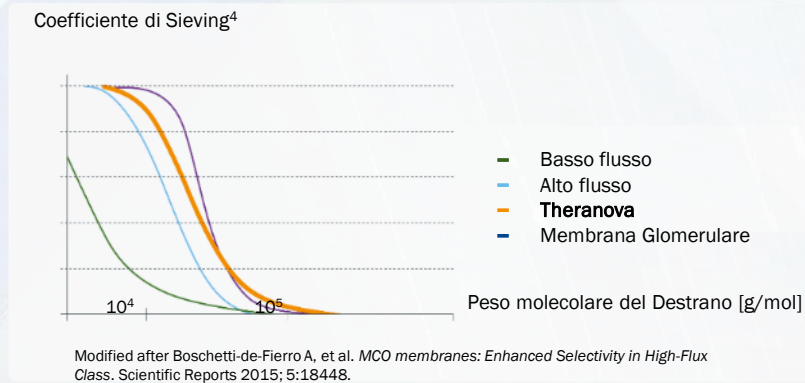
# Quattro principi del dializzatore TheraNova dal design unico

## 1. ELEVATA PERMEABILITA'



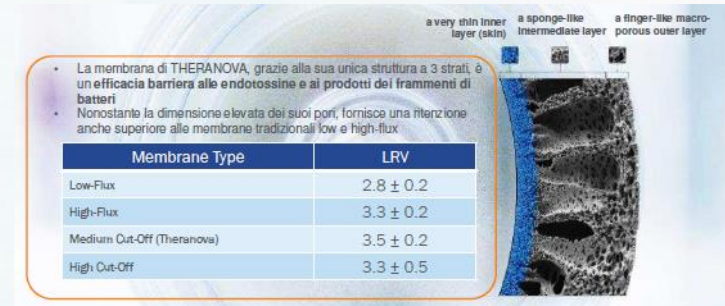
L'aumento della grandezza dei pori nominali conferisce un significativo aumento della permeabilità nei confronti delle medie molecole di grandi dimensioni

## 2. EFFICIENTE SELETTIVITA' NEI CONFRONTI DELLE PROTEINE NOBILI



Profilo di sieving ed elevata selettività durante il trattamento, limitando la rimozione di albumina

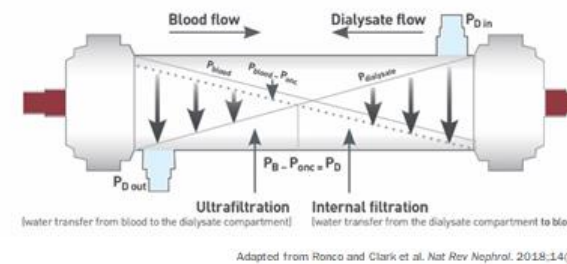
## 3. RITENZIONE



Spiccata permeabilità, ma barriera sicura ed efficace nei confronti di potenziali contaminanti

## 4. FILTRAZIONE INTERNA

Schematic representation of pressure profiles



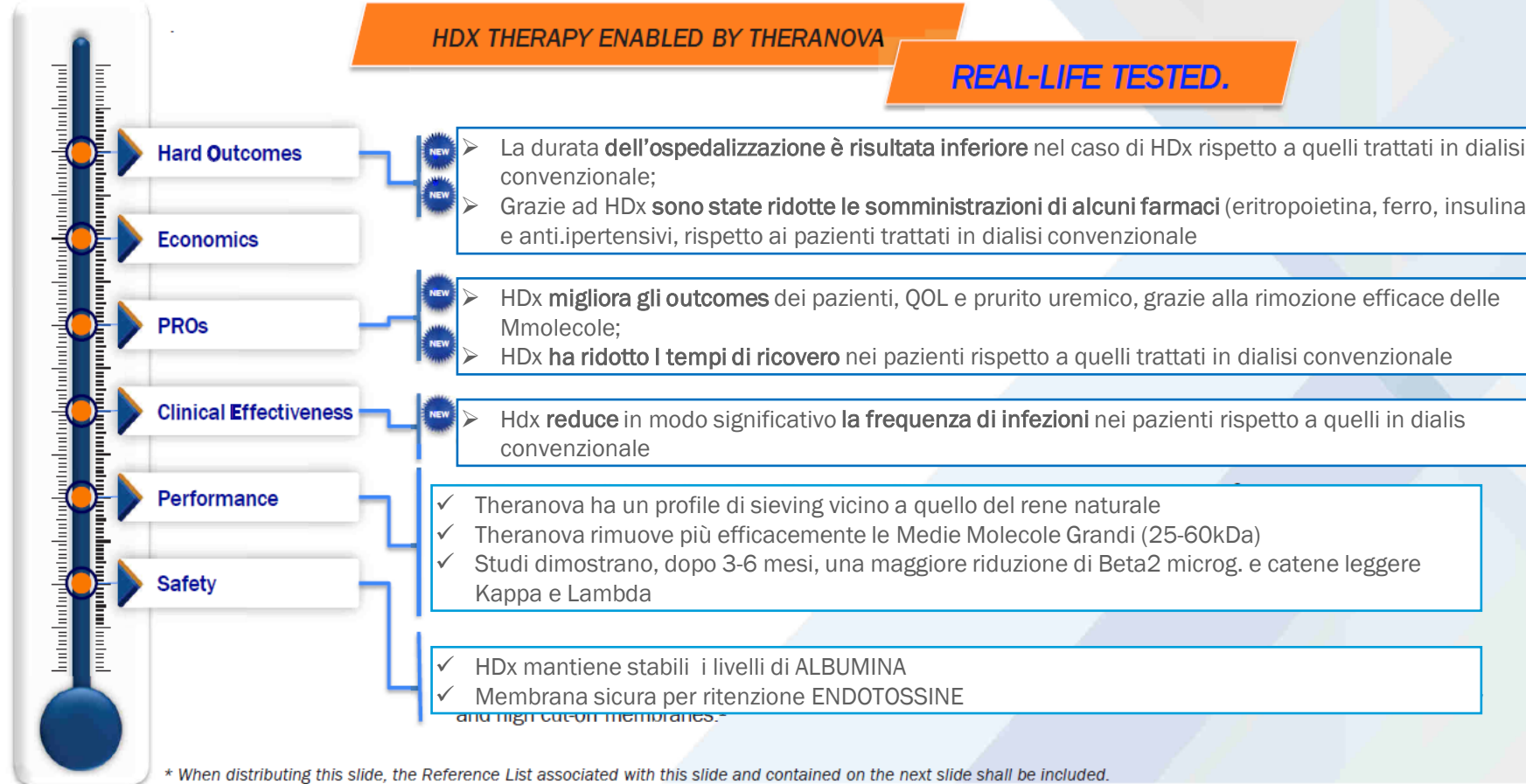
La riduzione attenta del diametro interno della membrana aumenta il trasporto convettivo lungo la membrana e migliora l'efficacia nella rimozione delle medie molecole di grandi dimensioni

# HDx | Worldwide Evidence – Primary Claims Set TODAY\*

Delivering meaningful innovation through evidence-based therapy

HDX THERAPY ENABLED BY THERANOVA

REAL-LIFE TESTED.



\* When distributing this slide, the Reference List associated with this slide and contained on the next slide shall be included.



# Sindrome delle gambe senza riposo(RLS)



- La syndrome delle gambe senza riposo (RLS) è un **disturbo neurologico**
- E' caratterizzata da una **irresistibile voglia** di muovere gli arti accompagnata da **sensazioni di disagio**
- I sintomi sono in genere **peggiori la sera** e associati a **disturbi del sonno**



1 paziente su 5 con ESRD  
avrà la sindrome delle gambe  
senza riposo<sup>1,2</sup>

La RLS è associata alla  $\alpha 1$ -microglobulina (33 kDa)<sup>3</sup>

1. Lin X, et al. *BMC Neurol.* 2019;19(1):47. 2. Freire de Menezes A, et al. *Int J Nephrol.* 2018;25:2018:1414568. 3. Sakurai K. *Blood Purif.* 2013;35(suppl 1):64-68.

# Impatto delle membrane a Medio Cut-Off sugli Outcomes Riportati dal Paziente: Registro COREXH. Alarcon 2021



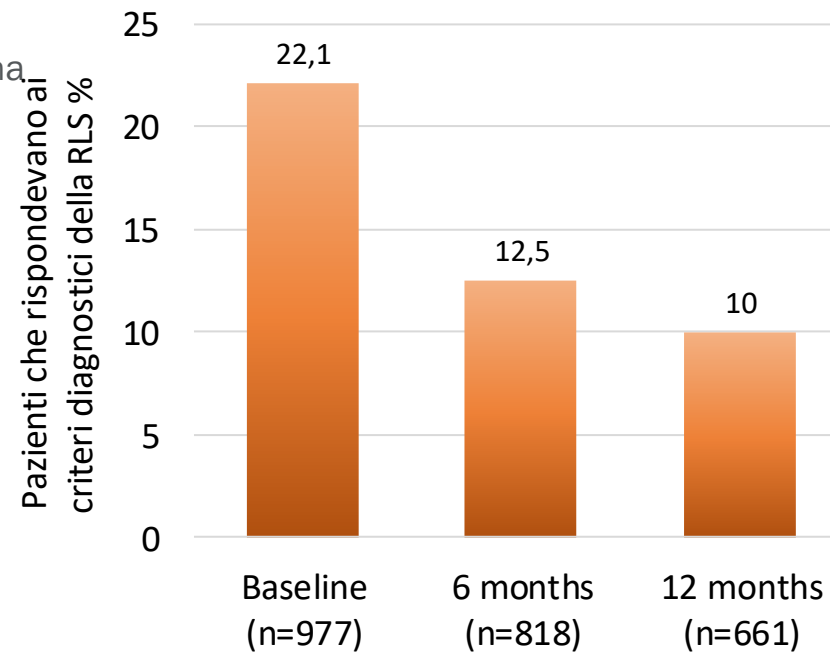
642 partecipanti; studio multicentrico  
I pazienti sono passati da un HD high-flux ad una terapia con MCO e osservati per 12 mesi



## Resultati

Ampio studio multi-centro, l'HDx con **Theranova** ha portato a migliori risultati relativi alla persona

- La percentuale di persone con RLS è migliorata dal 22.1% alla baseline
- al 12.5% a 6 mesi
- al 10% a 12 mesi ( $p < 0.0001$ )



Modified after Alarcon JC, et al. *Blood Purif.* 2021;50(1):110-118.

# HDx ha Dimostrato di Migliorare Outcomes Riferiti dal Paziente come il Prurito ed Altri Disturbi. Lim 2020



Studio RCT con 49 partecipanti



Periodo di studio 12 settimane

## Risultati



- Il dializzatore a MCO migliora gli outcomes riferiti dal paziente, specialmente nella funzionalità fisica e nel prurito uremico nei pazienti in trattamento HD con dializzatore ad alto flusso
- Punteggio medio inferiore della distribuzione del prurito mattutino (p=0.034)
- Riduzione della frequenza a grattarsi durante il sonno (p=0.023)

Risultati a 12 settimane	HDx con MCO (n24)	HD ad Alto Flusso (n25)	P
Funzione Fisica	75.2 ± 20.8	59.8 ± 30.1	p=0.042
Ruolo Fisico	61.5 ± 37.6	39.0 ± 39.6	p=0.047
Prurito Mattutino	1.29 ± 0.46	1.64 ± 0.64	p=0.034
Grattarsi nel sonno	0.25 ± 0.53	1.00 ± 1.47	p=0.023

Modified after Lim H, et al. *Sci Rep.* 2020;10:7780.

# Terapia HDx enabled by Theranova | In Conclusione

- La terapia di emodialisi espansa (HDx) con Theranova è la nuova evoluzione in emodialisi che ci porta ad un passo dal rene naturale <sup>1</sup>
- Gli emodializzatori Theranova sono caratterizzati da una curva di sieving ripida, migliorando l'ultrafiltrazione e la permeabilità delle tossine uremiche più grandi (fino a 45.000 kDa), <sup>2,3,4</sup> pur mantenendo le proteine essenziali, come albumina<sup>5</sup>
- I vantaggi specifici offerti dalla membrana MCO Theranova includono una distribuzione precisa e controllata della dimensione dei pori, con aumento della loro dimensione nominale e della loro densità<sup>5,6</sup>

**Le membrane MCO migliorano la rimozione delle medie molecole di grandi dimensioni (25 kDa – 45 kDa) delle tossine uremiche implicate nello sviluppo di infiammazione cronica, CVD, ed altre comorbidità legate alla dialisi; questo può portare a migliori outcomes del paziente<sup>1,2,3</sup>**

1. Lim JH, et al. *Sci Rep.* 2020;10(1):7780. 2. Wolley M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;(13):805-814. 3. Hutchison CA, et al. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(5):785-792. 4. Hutchison CA, et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(1):165-172. 5. Boschetti-de-Fierro A, et al. *Sci Rep.* 2015;(5):18448-17.



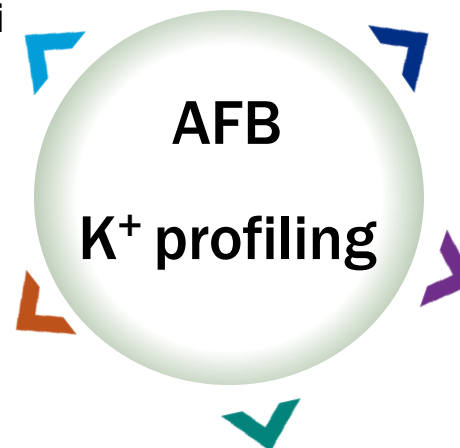
# Trattamenti speciali: AFBK profiling



Trattamento personalizzato:  
Paziente fragile e con vari tipi di comorbidità

Paziente con nota **aritmia**,  
correlata o meno alla dialisi

Pazienti **sintomatici**  
durante la seduta dialitica,  
specie nelle prime ore



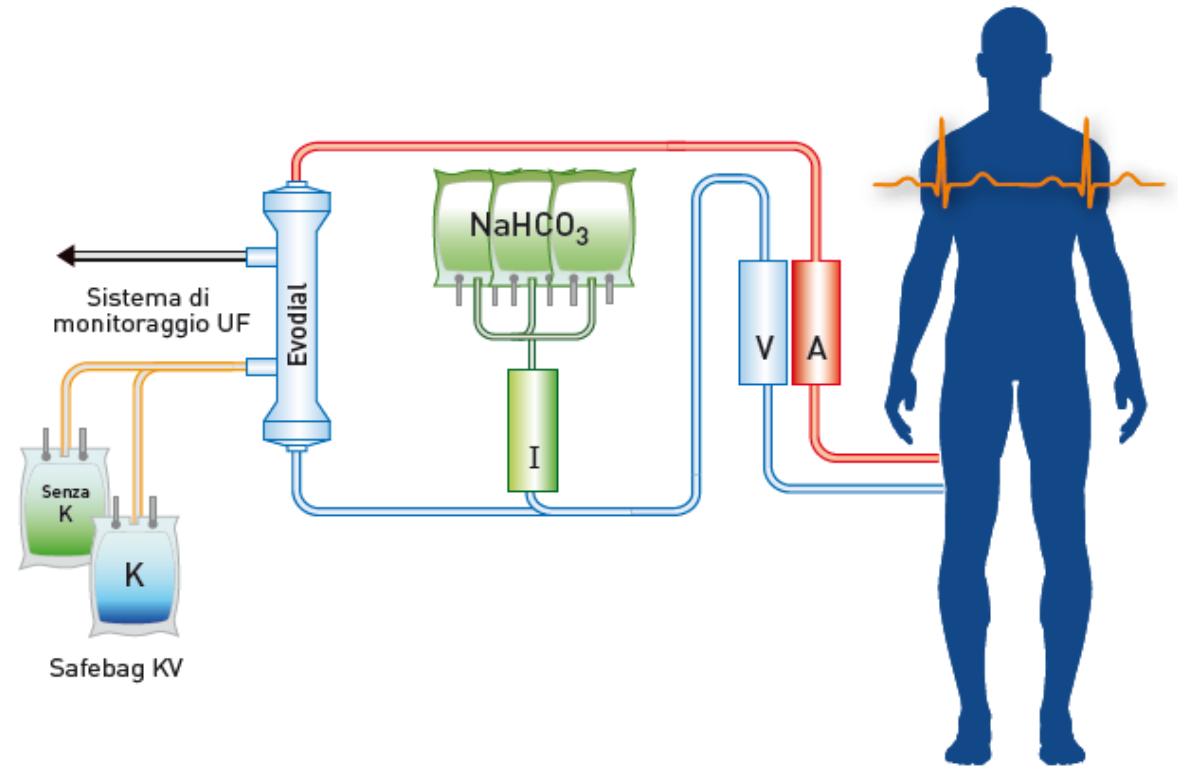
Pazienti fragili con passati  
**eventi cardiovascolari**  
**importanti MCE**  
(ischemia, TIA, ictus, infarto)

Pazienti **ipercapnici o**  
**con BPCO**

Pazienti  
**diabetici**

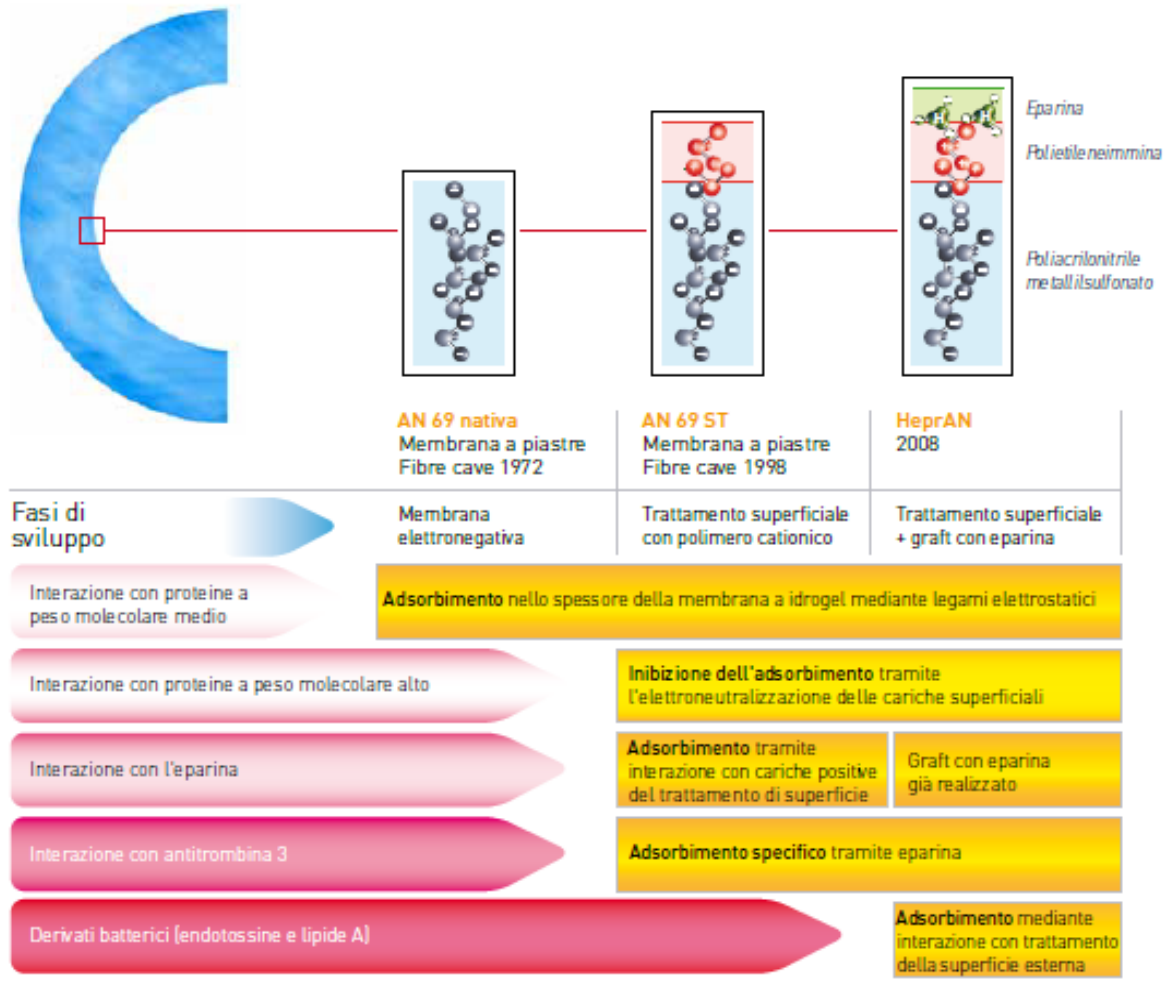
# Principi della terapia AFB K (Acete free biofiltration- K profiling)

- ❖ Utilizzo dei principi di **diffusione, convezione ed adsorbimento (membrana HephraAN)** per una maggiore rimozione dei soluti
- ❖ **Concentrato completamente privo di tamponi** per prevenire i sintomi correlati all'acetato
- ❖ **Infusione sterile di bicarbonato di sodio** con esclusivo sistema di sorveglianza della bicarbonatemia (preciso EAB).



- ✓ Gestione fisiologica e sicura del gradiente di potassio grazie alla personalizzazione di **profili di potassio** nel bagno dialisi.
- ✓ Sistema terapeutico ad elevata **biocompatibilità** mediante concentrati apirogeni, soluzioni sterili e dializzatore Evodial (membrana HephraAN)

# Dalla membrana AN69 alla membrana HEPHRAN



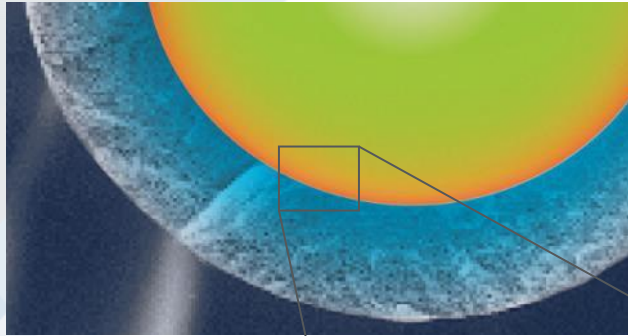
# HeprAN



Fig. 2 : Processo innovativo continuo per l'ottimizzazione delle proprietà adsorbitive (Thomas M et al., *Contrib. Nephrol.* 2011). [13]

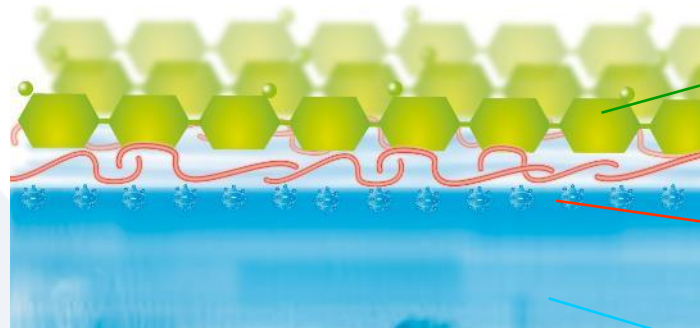
# Emodializzatore Evodial

**AFBK profiling**



L'eparina viene graffata mediante il processo originale brevettato di **'funzionalizzazione ionica multipuntuale'** che consente un graffaggio maggiore e più efficace

**HeprAN**



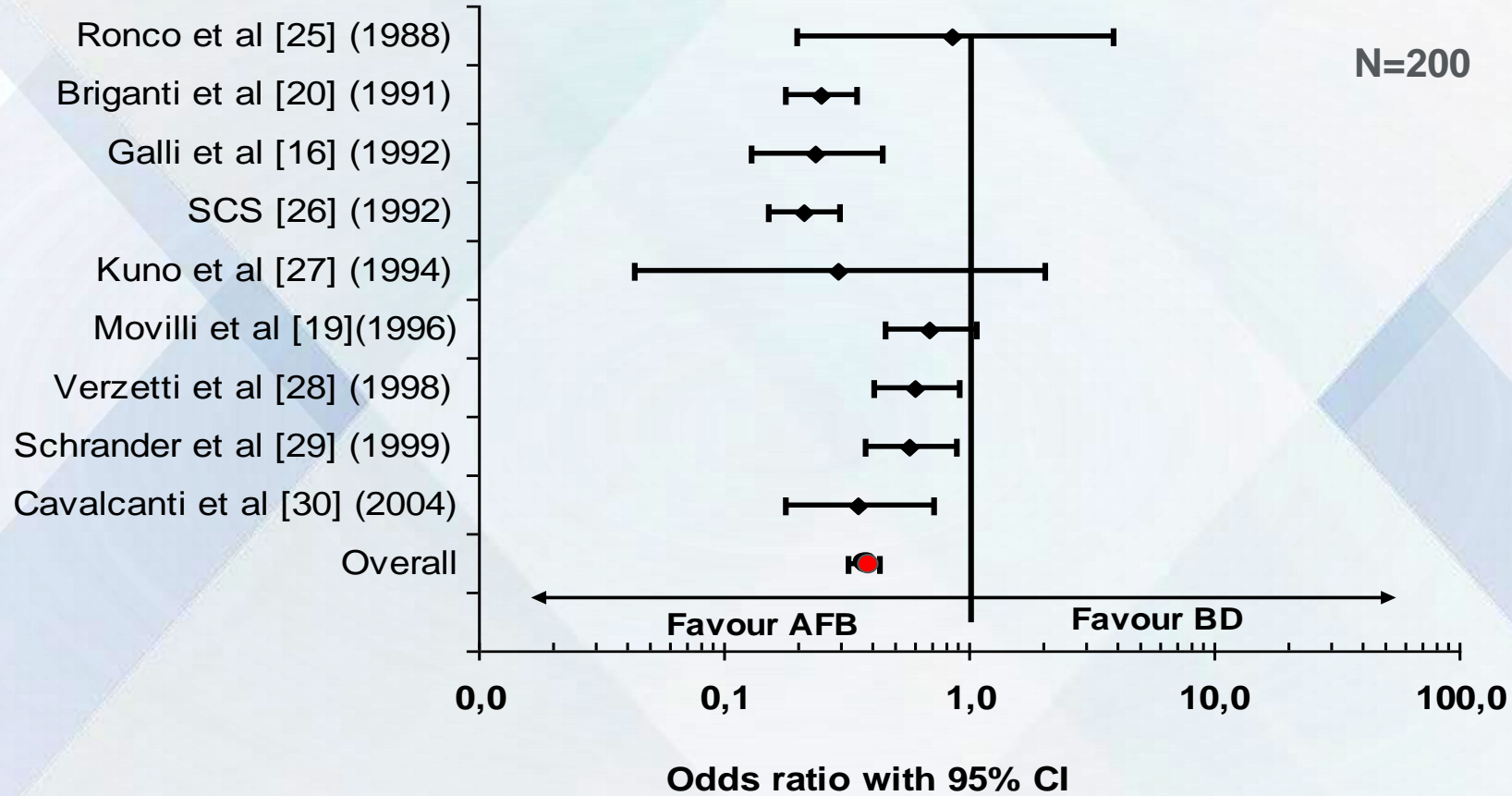
Eparina (3000 IU/m<sup>2</sup>)

Funzionalizzazione:  
Polietileneimmina ad  
alto peso molecolare

Idrogel  
(AN69: acrilonitrile  
metallil sulfonato di  
sodio)



# Tolleranza al trattamento: risultato della revisione di nove studi clinici



La probabilità di eventi intradialitici è inferiore del 40% in AFB rispetto a BD

# CONCENTRAZIONE DEL POTASSIO NEL LIQUIDO DI DIALISI: ALTA O BASSA?

L'elevata concentrazione del potassio (K) nel liquido di dialisi consente di ridurre il rischio di aritmie cardiache...

...ma potrebbe non essere adatto a correggere l'ipercalemiemia pre-dialisi.

**RISCHIO  
DI ARITMIE**

CONCENTRAZIONE K+ NEL BAGNO DIALISI

**RISCHIO DI  
IPERCALEMIEMIA**

la bassa concentrazione di potassio nel liquido di dialisi potrebbe correggere l'ipercalemiemia pre-dialisi...

... ma potrebbe aumentare il rischio di aritmie cardiache.

# LA MODALITÀ AFB K CONSENTE DI UTILIZZARE UNA CONCENTRAZIONE VARIABILE DI POTASSIO NEL LIQUIDO DI DIALISI

Il trattamento ha inizio con una concentrazione di potassio alta, con l'obiettivo di ridurre il rischio di aritmie.

**RISCHIO  
DI ARITMIE**

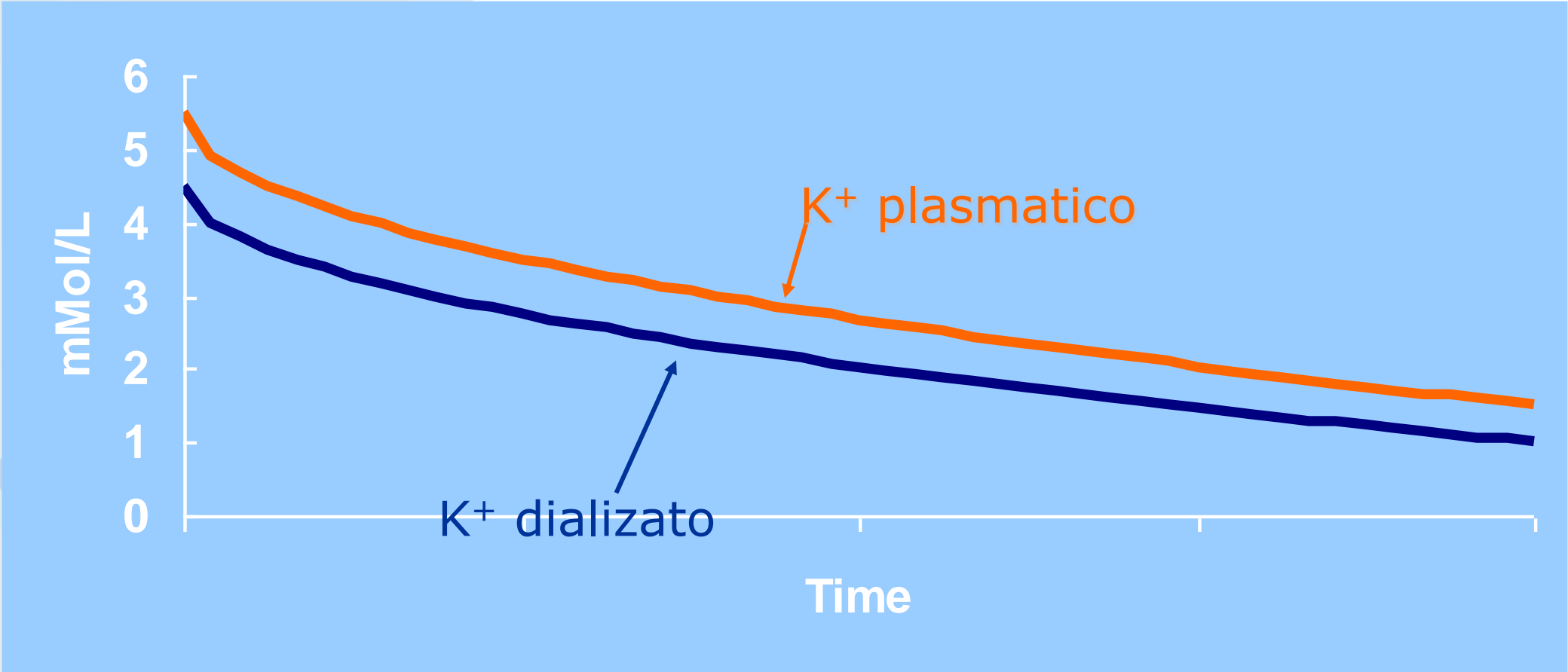
**AFBK**



**RISCHIO  
DI IPERCALIEMIA**

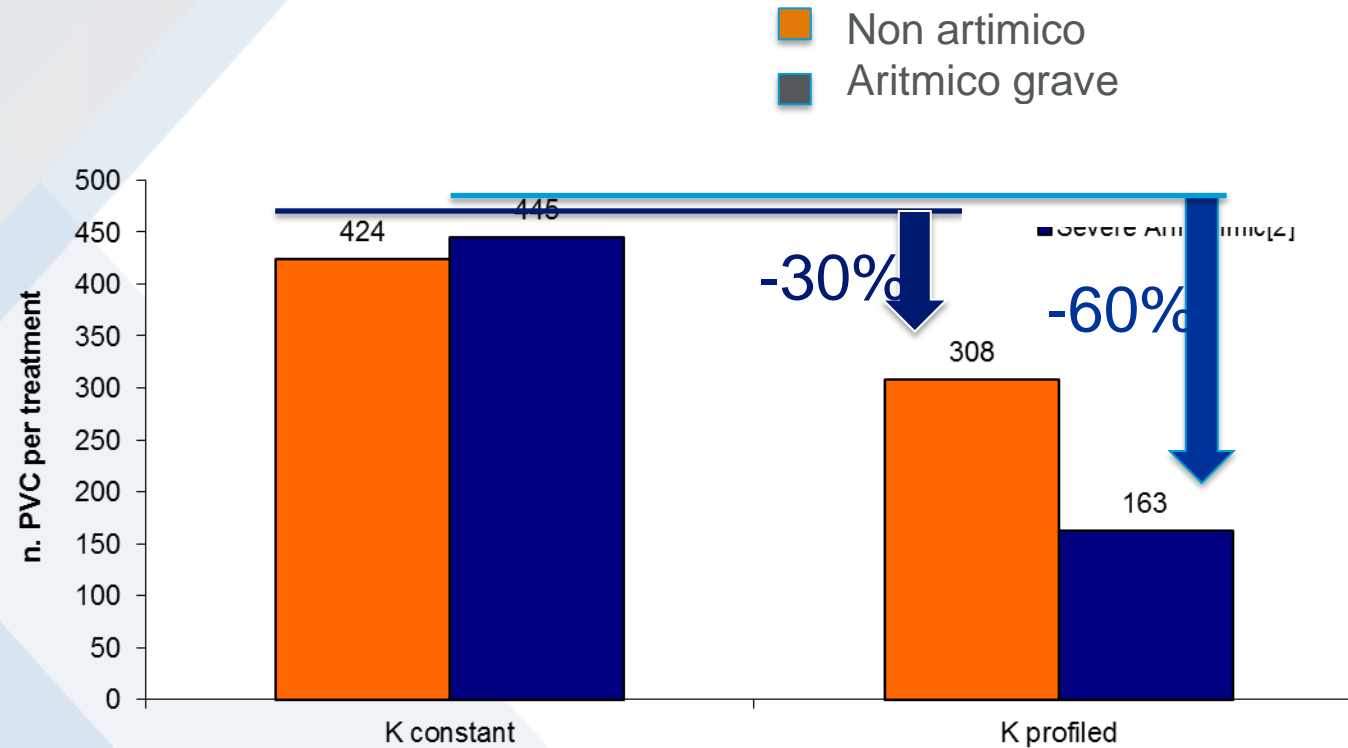
La concentrazione è ridotta gradualmente fino alla fine del trattamento così da raggiungere la rimozione di potassio desiderata.

# Il profilo automatico del potassio



“Evitare rapide variazioni del [K<sup>+</sup>] extracellulare, attraverso la creazione di un dialisato con gradiente costante di potassio, aiuta a ridurre la sindrome del disequilibrio elettrolitico”

# Riduzione delle Aritmie durante il trattamento con il profilo del potassio



Santoro et al, Contrib to Nephro, 2002

Rosa I Munoz et al. HI 2008



# AFBK e pazienti ipercapnici



Artificial  
Organs

Copyright © 2015 International Center for Artificial Organ and Transplantation and Wiley Periodicals, Inc.

## Carbon Dioxide and Acetate-Free Biofiltration: A Relationship to be Investigated

\*Marco Marano, \*Anna D'Amato, \*Alessandro Patriarca, †Luigi Michele Di Nuzzi,  
†Gelsomina Giordano, and †Giuseppe Iulianiello

*\*Hemodialysis Unit, Maria Rosaria Clinic, Pompeii, Napoli; and †Nephrology & Dialysis Unit, San Felice a Cancello  
Hospital, San Felice a Cancello, Caserta, Italy*

Bilancio dell'anidride carbonica (CO<sub>2</sub>) in corso di Biofiltrazione senza acetato (AFB) vs

Emodiafiltrazione on-line (HDFol)

Authors: Emiliani G., Briganti M., Isola E., Martelli D., Graziani R., Monti M., Gozzetti F., Buscaroli A.

G Ital Nefrol 2017 - ISSN1724-5990

Acetate-free biofiltration for the prevention of intradialytic hypercapnia in a patient with limited pulmonary reserve

**Authors:** Di Leo L., Querques M.L., Brunati C., Cabibbe M., Menegotto A., Montoli A., Colussi G.

Clinical Observation n. 4 (14) • 2015

Acetate-free Biofiltration: il trattamento CO<sub>2</sub>-free per i dializzati ipercapnici

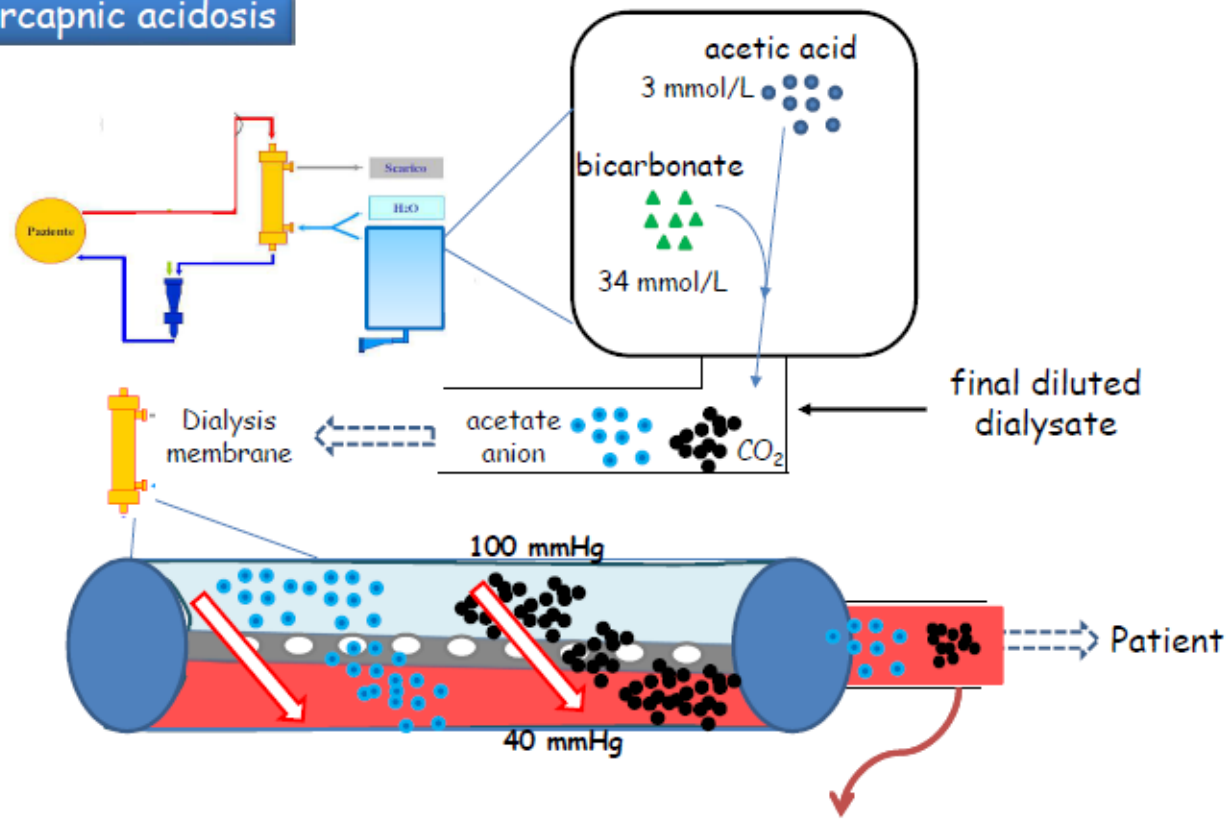
Authors: Marco Marano, Giuseppina Giordano, Luigi Cosenza

GIN\_ Maggio-Giugno 2019

# HD/HDF e il bilancio di CO<sub>2</sub>

AFBK profiling

hypercapnic acidosis



An adequate ventilatory capacity is imperative to eliminate CO<sub>2</sub> overload coming back from extracorporeal circulation during BD

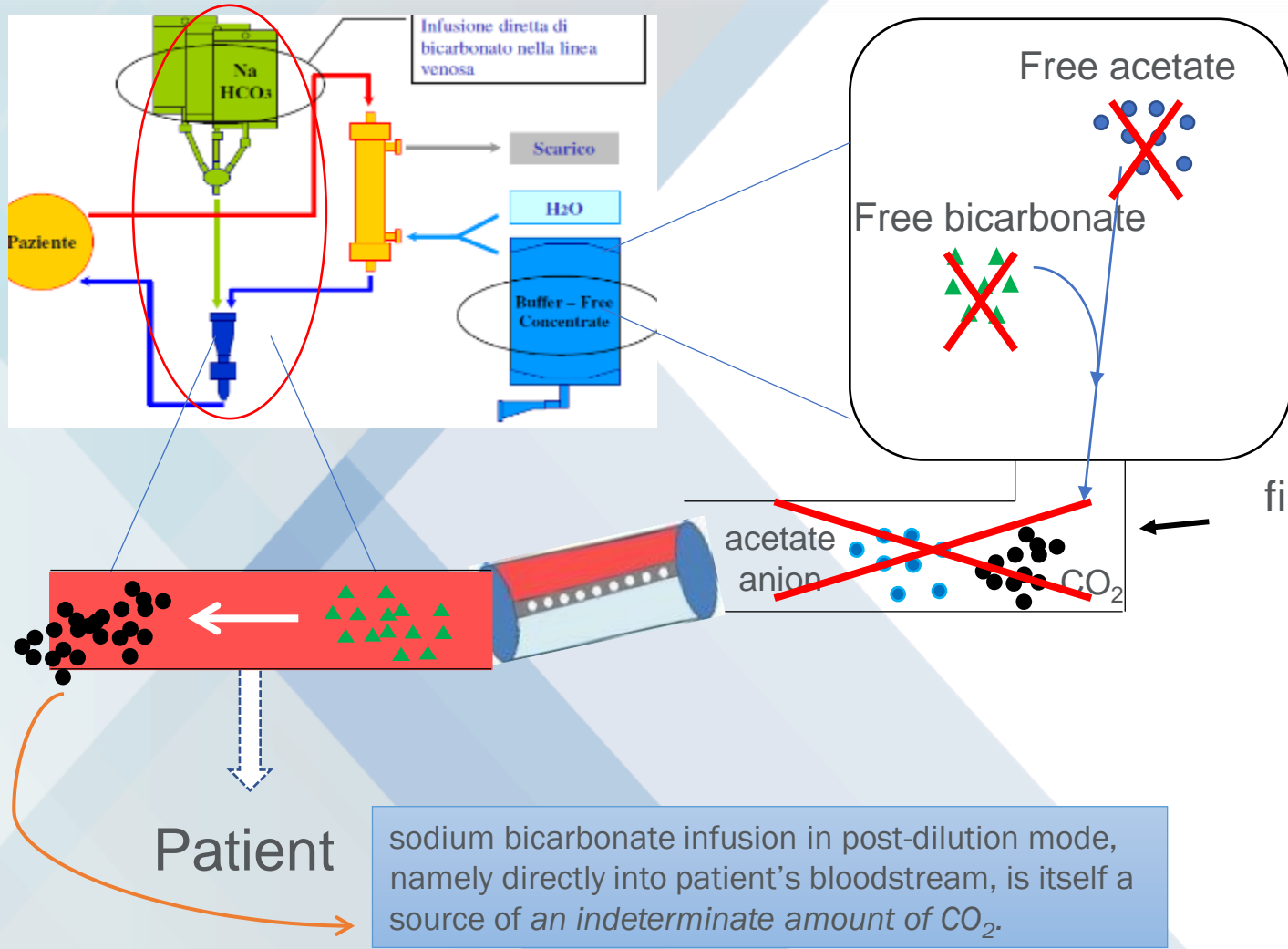
			ARTERIOSO	DIALISATO	POST-FILTRO
pH	media	7,40	7,277	7,292	
	IC 99%	7,388-7,413	7,256-7,298	7,278-7,306	
pO <sub>2</sub>	mmHg	media	87,3	103,4	101,7
		IC 99%	83,5-91,1	98,5-108,2	96,9-106,6
pCO <sub>2</sub>	mmHg	media	38,0	67,0	63,3
		IC 99%	36,7-39,4	63,1-70,9	60,7-65,9
HCO <sub>3</sub>	mEq/L	media	23,1	30,4	29,8
		IC 99%	22,2-23,9	29,5-31,2	29,1-30,5

La circolazione extracorporea in HD e della HDF online porta ad un **trasferimento di CO<sub>2</sub> nel sangue**

Marano M. GIN 2013

# AFBK e il bilancio di CO<sub>2</sub>

## AFBK profiling

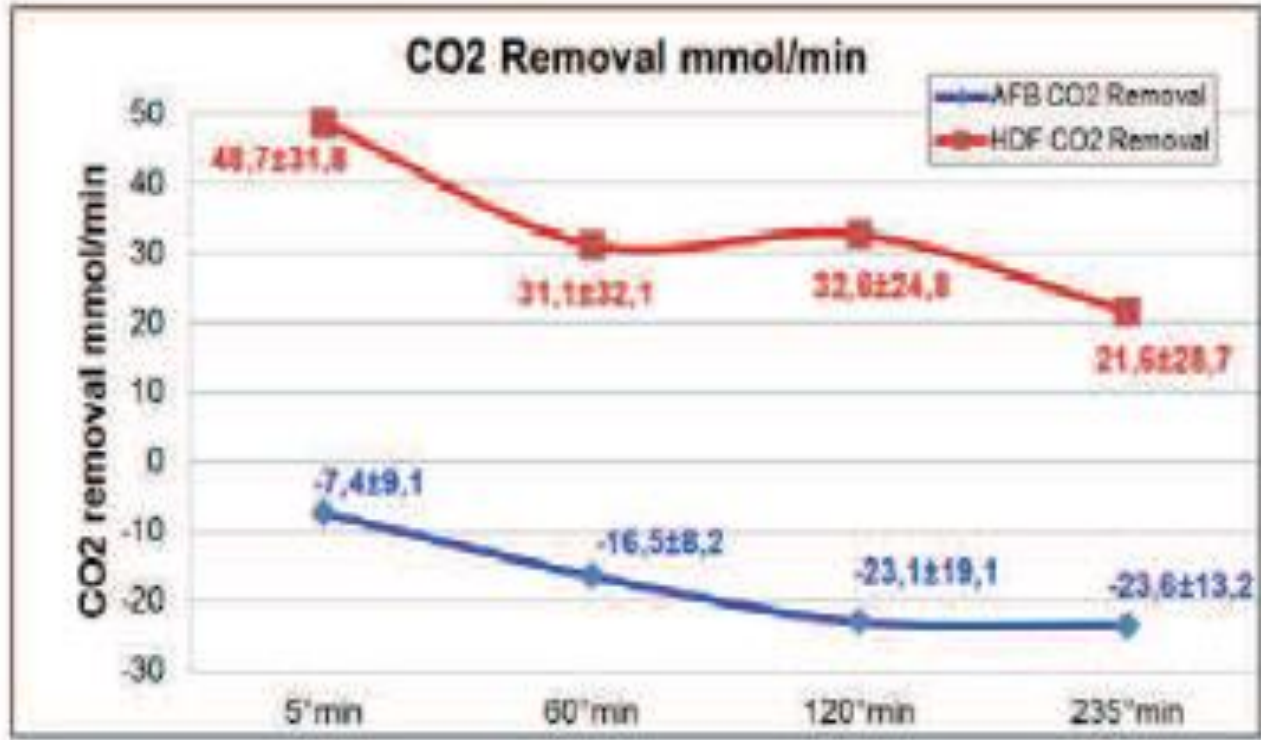


	AFB
No. of samples	22
pH	7.44 ± 0.04 (7.42–7.47)
pO <sub>2</sub> , mm Hg	90.4 ± 10.8 (84.4–101.2)
pCO <sub>2</sub> , mm Hg	42.8 ± 4.5 (40.3–47.3)
HCO <sub>3</sub> , mmol/L	29.0 ± 3.6 (27.0–32.6)

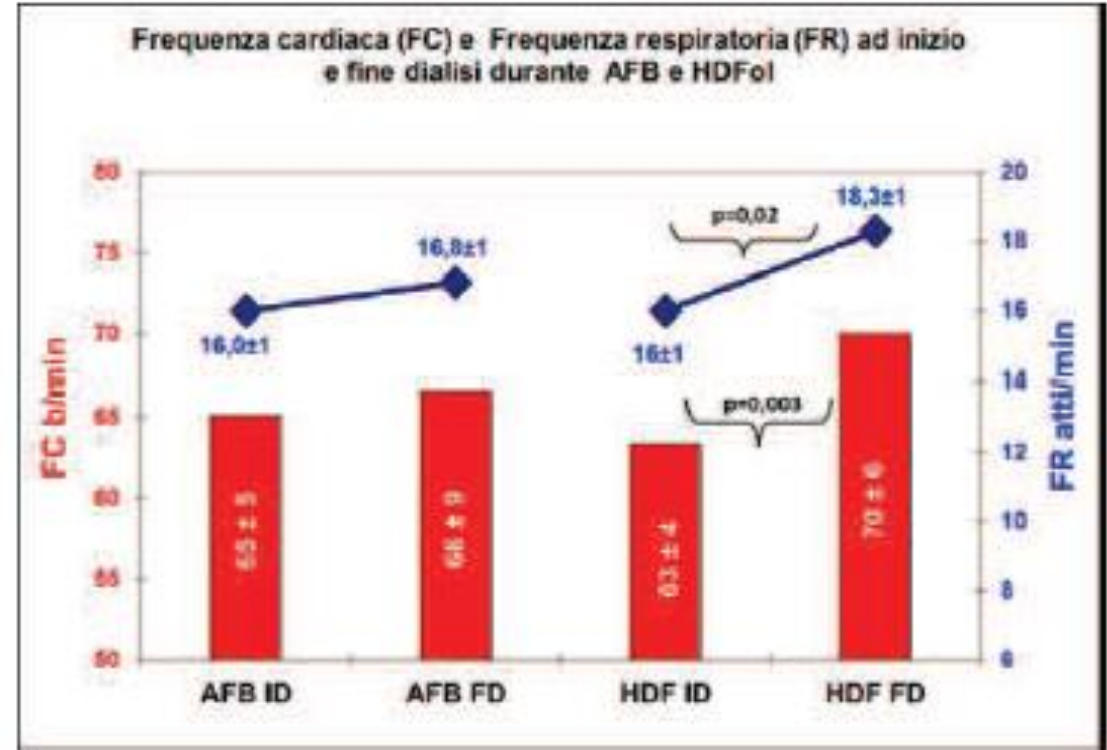
In AFBK la CO<sub>2</sub> viene eliminata nel filtro poichè il bagno non contiene tamponi, mentre l'infusione del sodio bicarbonato in postdiluizione porta ad un **ottimale correzione del livello sierico di CO<sub>2</sub>**

# AFBK vs. HDF online: Cinetica pCO<sub>2</sub> intradialitica frequenza respiratoria

## AFBK profiling



il bilancio di CO<sub>2</sub> è risultato complessivamente negativo in AFB (-17,6 ± 11,3 mmol/min) e positivo in HDFol



La pCO<sub>2</sub> in eccesso viene eliminata da un aumento della frequenza respiratoria

*Emiliani G. Poster SIN 2017*



# Trattamenti speciali: AFBK profiling in sintesi



- ✓ Biofiltrazione Senza Acetato con **personalizzazione del tampone bicarbonato** tramite infusione e filtro con membrana AN69 ad elevata biocompatibilità ed adsorbimento;
- ✓ **Profili automatici personalizzati del potassio** nel bagno dialisi

La terapia AFB K elimina gli effetti indesiderati dell'acetato e consente di gestire i livelli di potassio per:

- ✓ Ridurre le sindromi da disequilibrio elettrolitico e i rischi di aritmia;
- ✓ Evitare gli effetti cardiovascolari collaterali causati dall'acetato;
- ✓ Ottimizzare il controllo dell'equilibrio acido-base e correggere l'acidosi metabolica.

*Per i dettagli e I riferimenti scientifici fare riferimento alla brochure ed alla bibliografia della terapia AFBK.*







# Approccio ARTIS PHYSIO PLUS orientato alle necessità cliniche dei pazienti



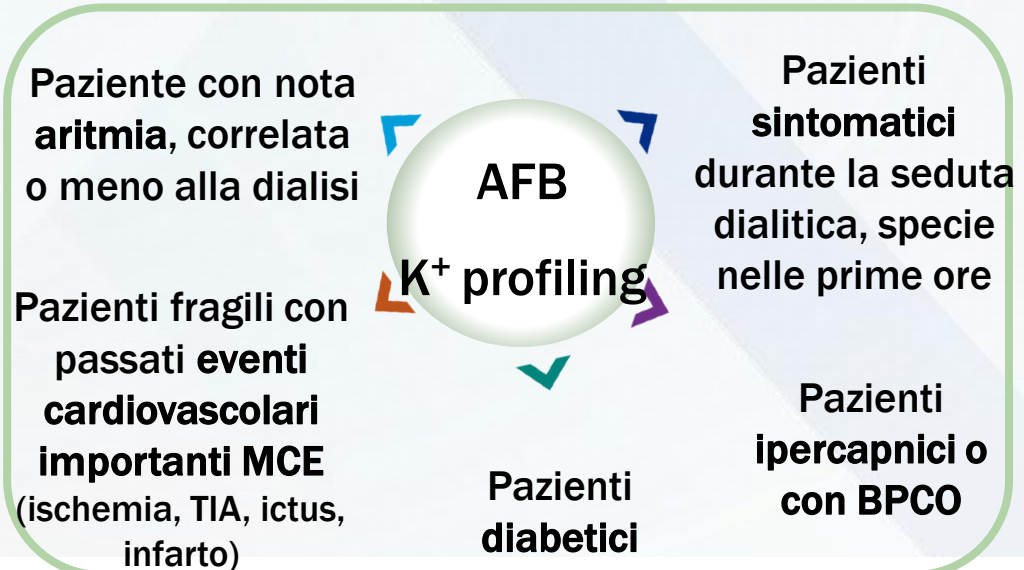
- LFHD**  
HD BASSO FLUSSO
- HFHD**  
HD ALTO FLUSSO
- HDF-HF**  
TERAPIE CONVETTIVE
- HDx**  
EXPANDED HEMODIALYSIS
- AFB K**  
APPLICAZIONI TERAPEUTICHE
- IDPN**  
TERAPIA NUTRIZIONALE



**MCO DIALYSIS** KANDI ET AL. 2022  
METAANALYSIS AND SYSTEMATIC REVIEW OF 1811 PATIENTS

IMPROVED:	REDUCED:	IS SAFE:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• QUALITY OF LIFE</li> <li>• BURDEN OF KIDNEY DISEASE</li> <li>• PRURITUS</li> <li>• RECOVERY TIME</li> <li>• RESTLESS LEGS SYNDROME</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HOSPITALISATION RATE</li> <li>• INFECTIONS</li> <li>• DAYS OF HOSPITALISATION</li> <li>• ERYTHROPOIESIS</li> <li>• RESISTANCE INDEX</li> <li>• IRON USE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NO DIFFERENCE IN ALL-CAUSE MORTALITY</li> <li>• NO DIALYSIS-RELATED COMPLICATIONS</li> <li>• NO SERIOUS ADVERSE EVENTS</li> <li>• NO TYPE A AND B DIALYSER REACTIONS (130 601 HD SESSIONS)</li> </ul>

Kandi M, et al. Clinical Outcomes With Medium Cut-Off Versus High-Flux Hemodialysis Membranes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Can J Kidney Health Dis. 2022;9:20543561211057097. Published 2022 Jan 21. doi:10.1177/20543561211057097



***Baxter***

***Grazie per l'attenzione***