

# HEMODIAFILTRATION ON-LINE

SEMINAIRE INTER-REGIONAL  
DES de PHARMACIE  
*REIMS : 21 Février 2022*

# Surmortalité en IRC



---

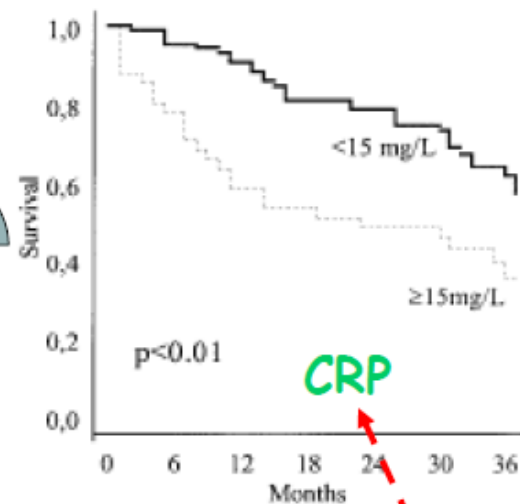
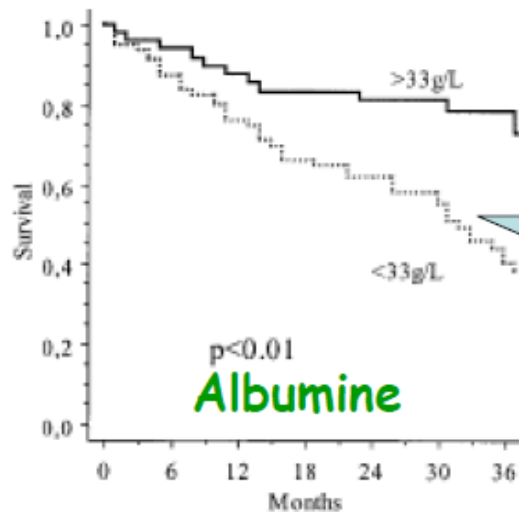
MEDICAL NEWS  
& PERSPECTIVES

---

## How to Reduce Mortality in Hemodialysis Patients Still a Puzzle

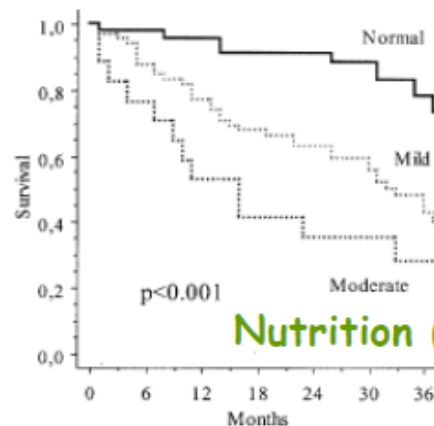
*...ou comment pallier aux failles de  
l'hémodialyse conventionnelle*

# Facteurs de risque de surmortalité en HD

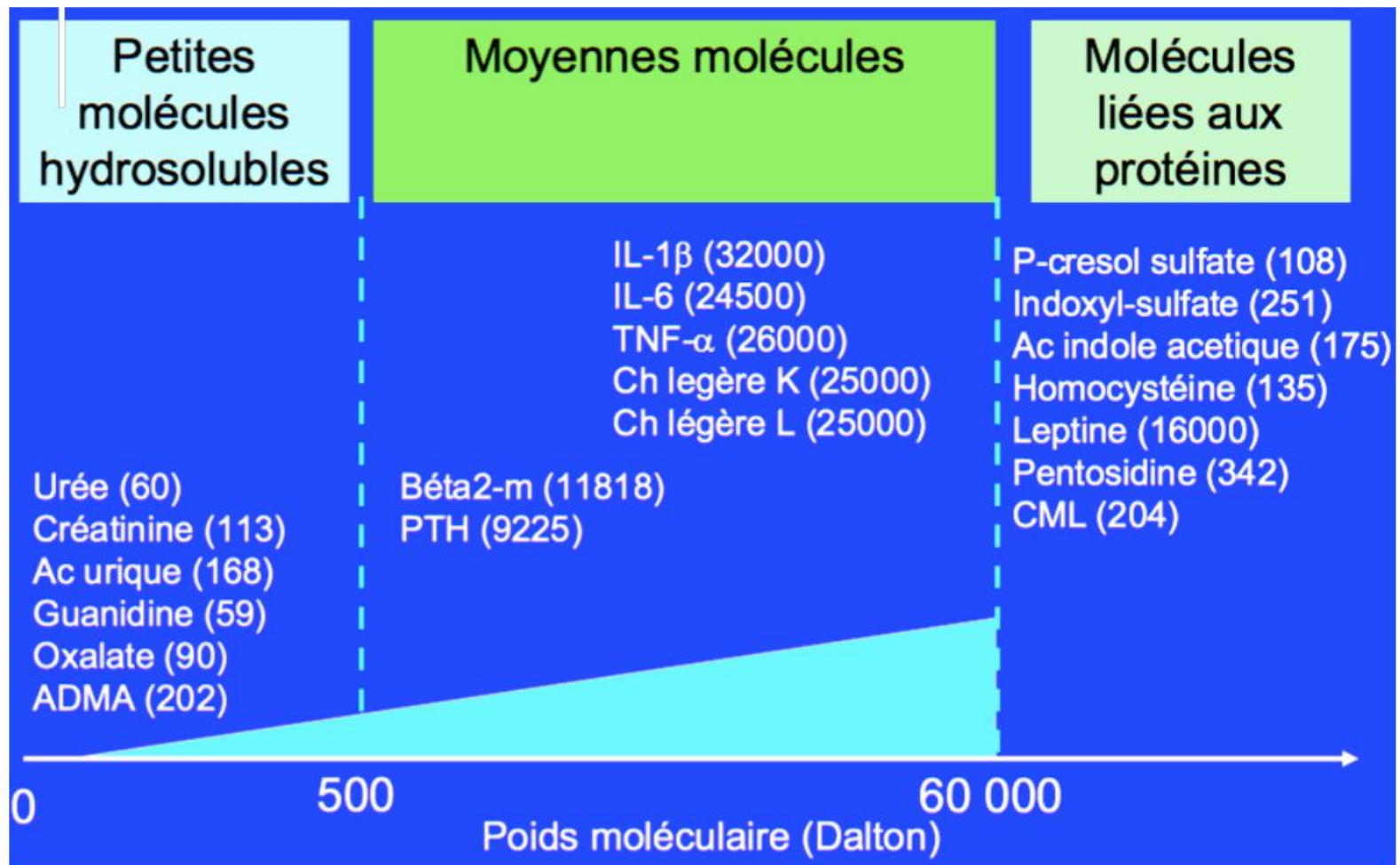


Inflammation / Malnutrition / Mortalité

IL-6



# Facteurs de risque de surmortalité en HD



Les Toxines identifiées

# DEFINITION

- L'HDF onLine est une méthode d'épuration sanguine associant un transport Diffusif et Convectif des solutés grâce à une membrane High-Flux caractérisée par un  $K_{uf} \geq 20 \text{ mL/h/mmHg/m}^2$  et un Sieving Coefficient (SC) de la b2-microglobuline  $SC_{b2M} > 0.6$ .
- Le transport convectif est assuré par un Volume Convectif (VC)  $\geq 20\%$  du VSE.
- La balance hydrique est maintenue par l'infusion externe d'une solution stérile et apyrogène dans le sang du patient.

Tableau 4-7. Technique d'hémodialyse au 31/12/2019, selon la région de traitement

Distribution of patients by hemodialysis technique on December 31, 2019 (row percent), by area

	Effectifs renseignés	Hémodialyse conventionnel le	Hémofiltration	Hémodiafiltration	Biofiltration	Hémodialyse quotidienne bas débit
Région de traitement	n	%	%	%	%	%
Alsace	1 244	45,8	0,3	53,9	0,0	0,0
Champagne- Ardenne	587	93,4	0,0	6,3	0,0	0,3
Lorraine	1 746	55,7	0,1	44,2	0,0	0,1
Grand Est	3 577	58,4	0,1	41,3	0,0	0,1
Aquitaine	1 573	59,6	0,1	40,3	0,0	0,0
Limousin	495	92,3	0,0	7,7	0,0	0,0
Poitou-Charentes	888	67,8	0,2	32,0	0,0	0,0
Nouvelle-Aquitaine	2 956	67,6	0,1	32,3	0,0	0,0
Auvergne	878	76,3	0,0	21,6	1,6	0,5
Rhône-Alpes	3 509	59,0	0,0	40,9	0,0	0,1
Auvergne-Rhône- Alpes	4 387	62,5	0,0	37,0	0,3	0,1
Basse-Normandie	732	35,5	0,0	60,0	0,0	4,5
Haute-Normandie	920	29,6	0,3	69,8	0,0	0,3
Normandie	1 652	32,2	0,2	65,4	0,0	2,2
Bourgogne	1 013	79,8	0,1	17,9	0,9	1,4
Franche-Comté	470	63,2	0,2	34,5	0,0	2,1
Bourgogne-Franche- Comté	1 483	74,5	0,1	23,1	0,6	1,6
Languedoc- Roussillon	1 912	47,6	0,0	51,0	0,0	1,4
Midi-Pyrénées	1 936	75,9	0,0	22,8	1,3	0,0
Occitanie	3 848	61,9	0,0	36,8	0,6	0,7
Nord-Pas-de-Calais	3 373	69,1	0,2	30,1	0,0	0,6
Picardie	1 366	75,5	0,3	23,4	0,0	0,7
Hauts-de-France	4 739	71,0	0,2	28,2	0,0	0,6
Bretagne	1 772	40,0	0,1	58,4	0,4	1,2
Centre-Val de Loire	1 897	66,7	0,1	32,7	0,2	0,3
Corse	169	84,0	0,0	15,4	0,0	0,6
Ile-de-France	8 314	75,9	0,1	22,5	0,1	1,4
Pays de la Loire	1 888	58,6	0,1	39,6	0,2	1,5
Provence-Alpes- Côte d'Azur	3 617	54,0	0,2	45,3	0,0	0,5
Total Hexagone	40 299	63,7	0,1	35,2	0,2	0,8
Guadeloupe	460	37,6	0,0	62,4	0,0	0,0
Guyane	182	98,9	0,0	1,1	0,0	0,0
Martinique	375	79,7	0,0	20,3	0,0	0,0
Mayotte	121	95,9	0,0	4,1	0,0	0,0
Réunion	1 698	59,4	0,1	39,8	0,0	0,8
Total Outre Mer	2 836	62,6	0,0	36,9	0,0	0,5
Total Pays	43 135	63,7	0,1	35,3	0,2	0,8

ASPECTS TECHNIQUES

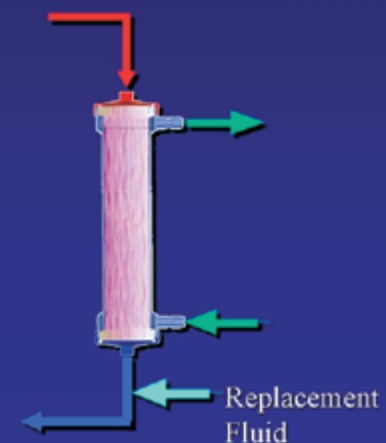
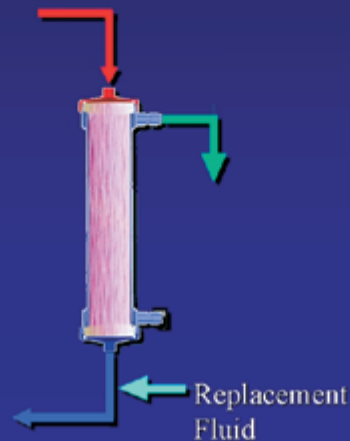
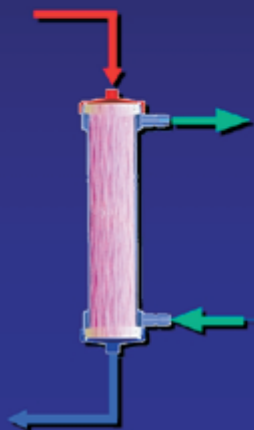
# PRINCIPLES

A

## Introduction to Hemodiafiltration

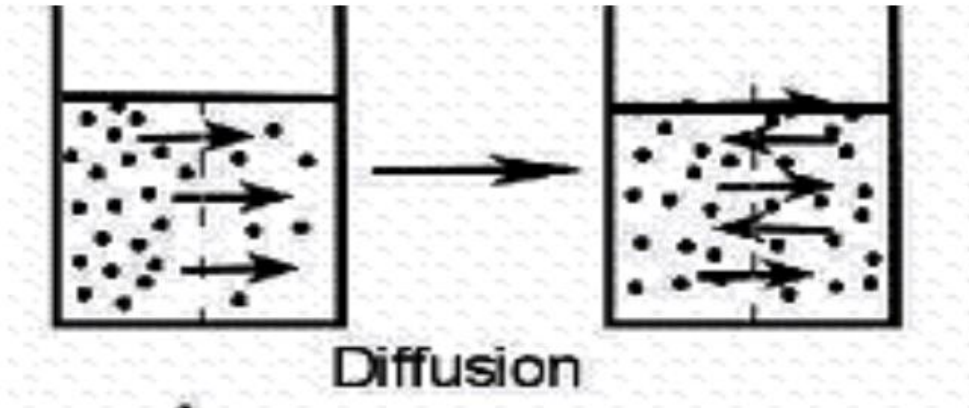
**Hemodiafiltration (HDF):** Renal replacement therapy that combines *Hemodialysis* (**HD**, a diffusion process) with *Hemofiltration* (**HF**, a convective process).

HD + HF = HDF



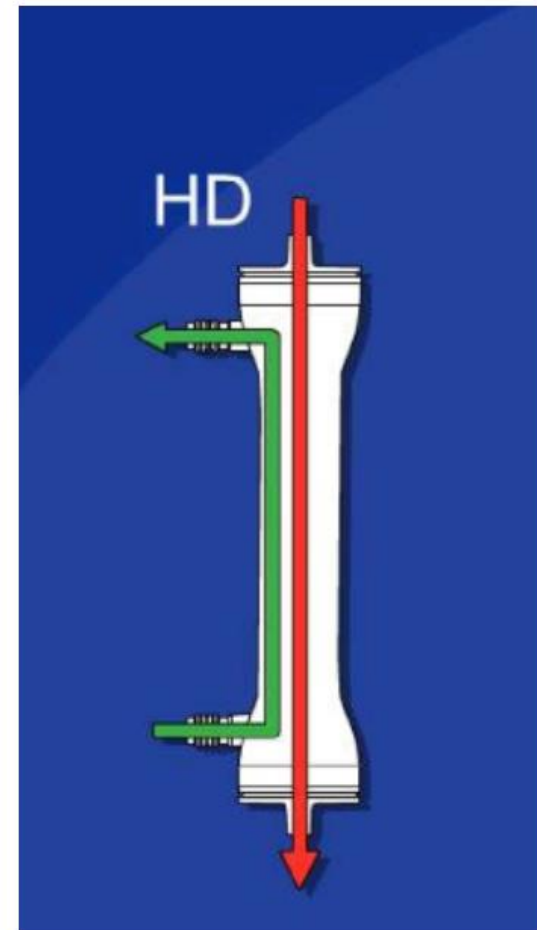


# Diffusion

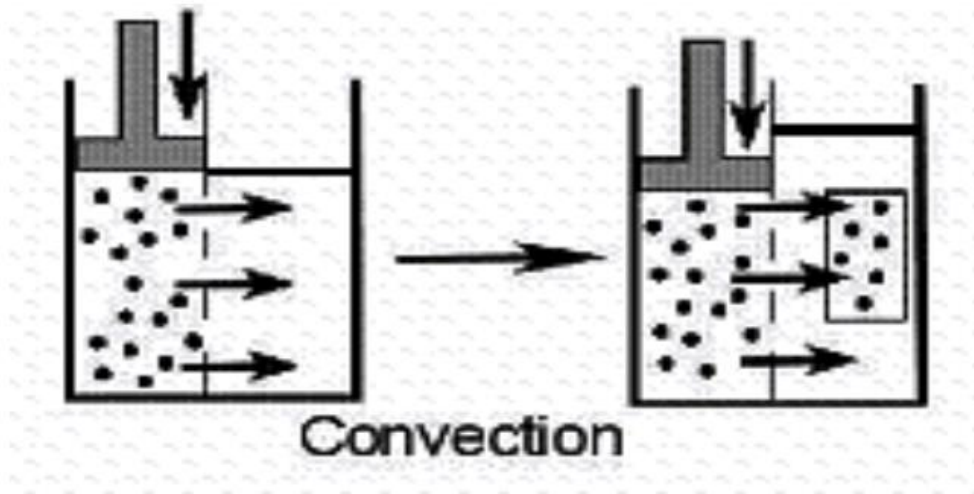


Selon un gradient de  
concentration

**HEMODIALYSE**



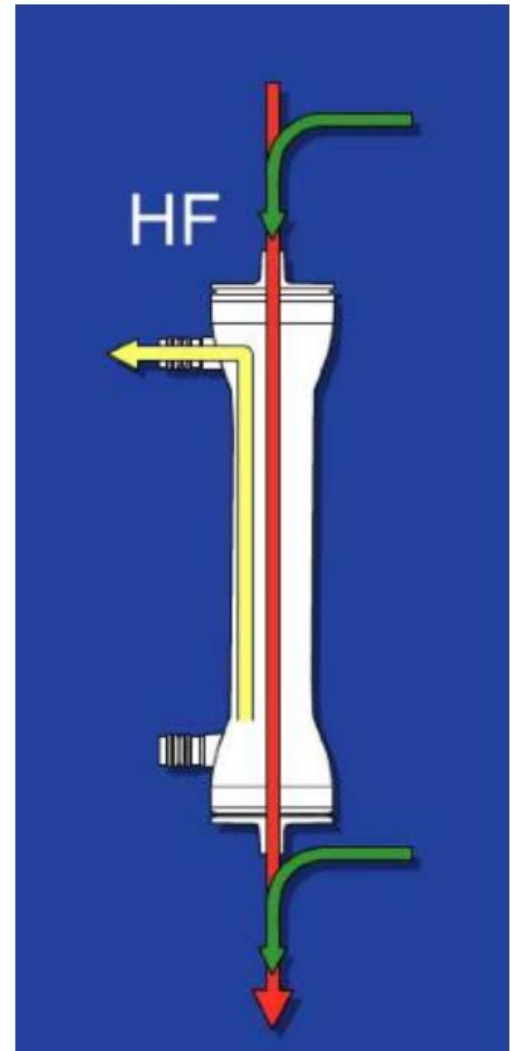
# Convection



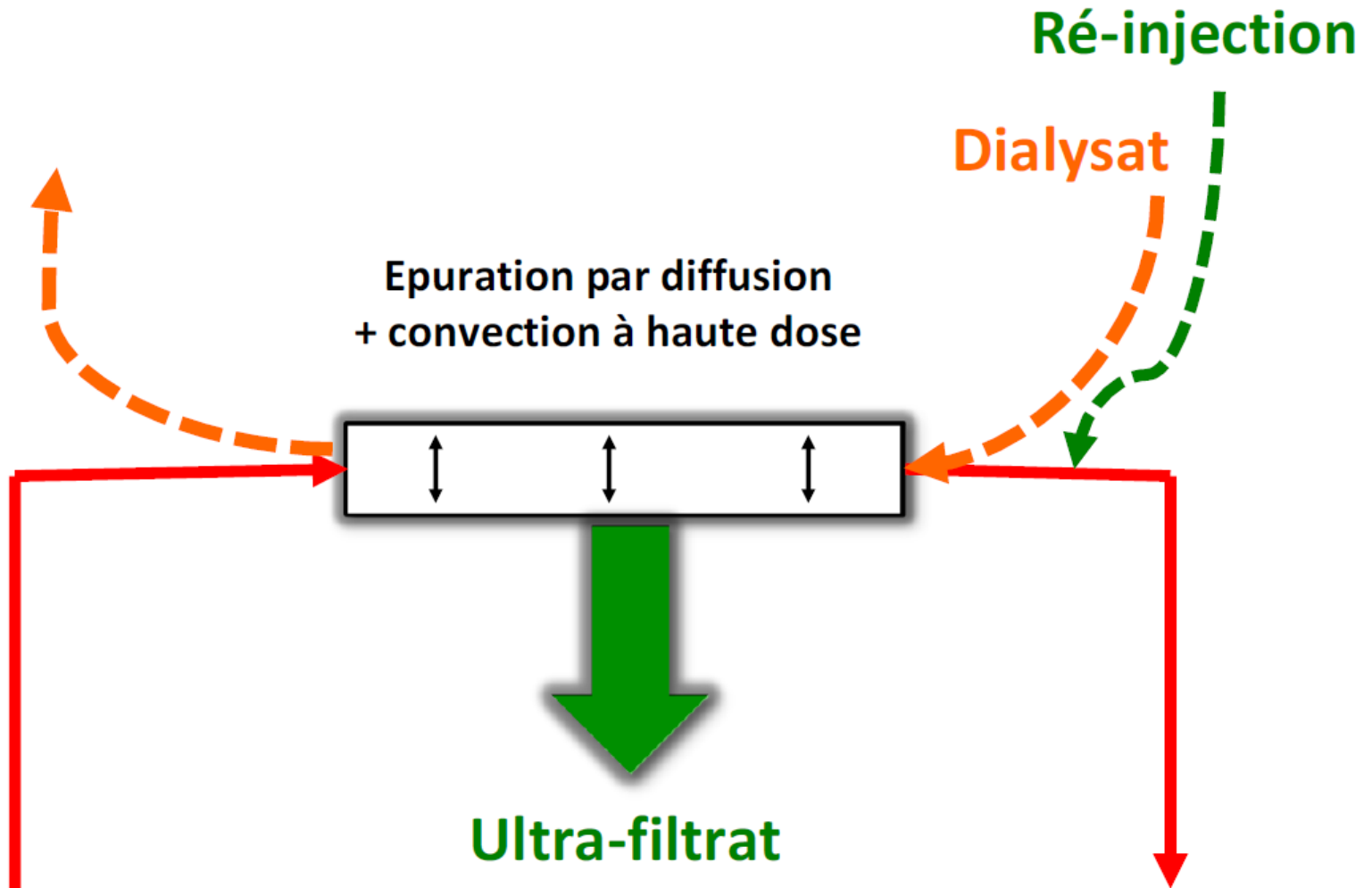
Selon un gradient de pression

Transfert de solvant → solutés

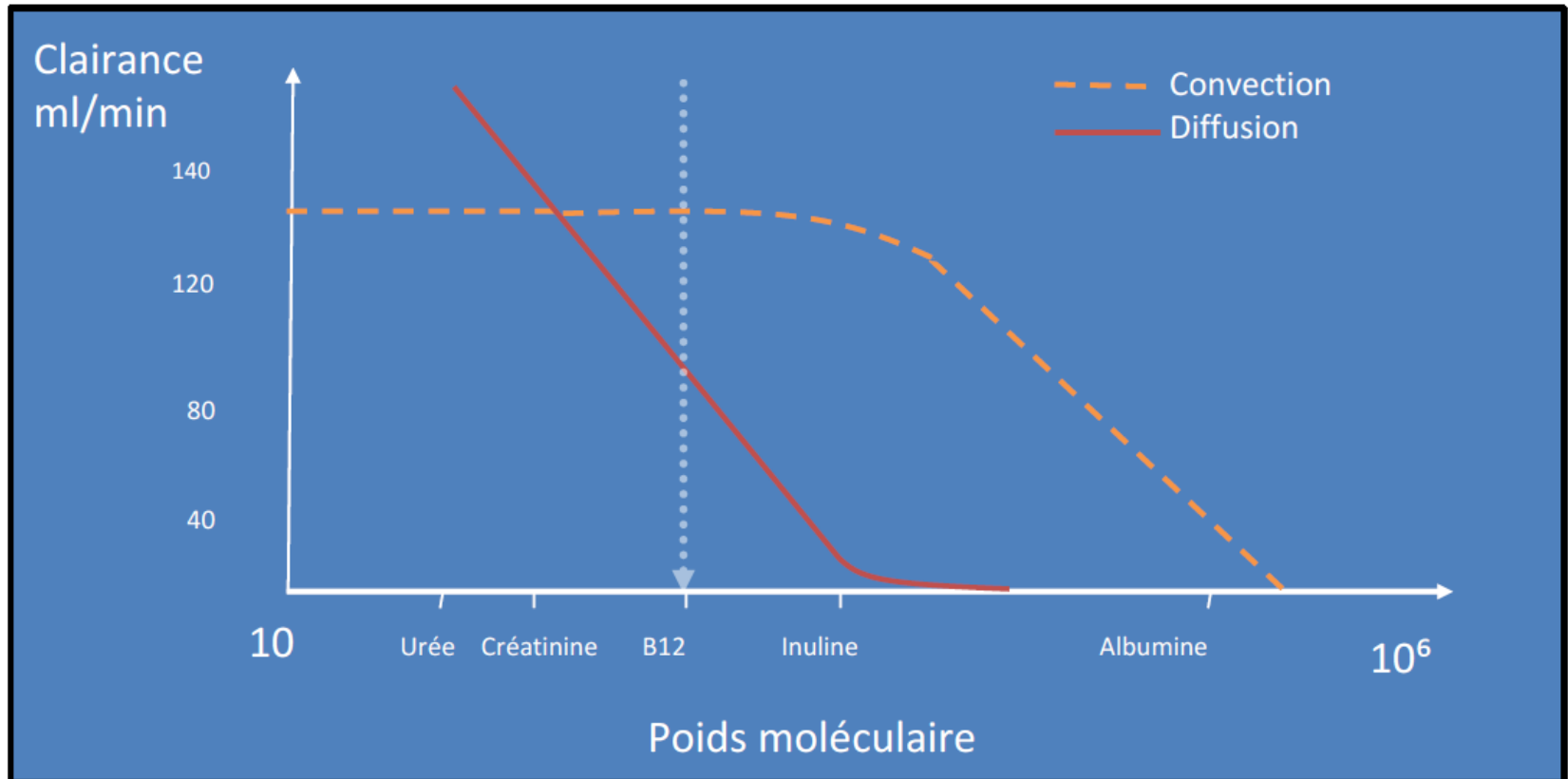
## HEMOFILTRATION



# Diffusion ET convection



# Transfert convectif vs diffusif



# Pré-requis pour l'HDF

**Générateur**

**Dialysat ultra-pur : liquide de substitution online**

Online en Centre lourd/UDM  
(Poches en Réanimation)

**Membrane de large surface et à haute perméabilité**

**Bon abord vasculaire →  $Q_b = 350-400 \text{ ml/min}$**

**Haut débit de dialysat →  $Q_d > 500-700 \text{ ml/min}$**

# GENERATEURS



# MODALITES

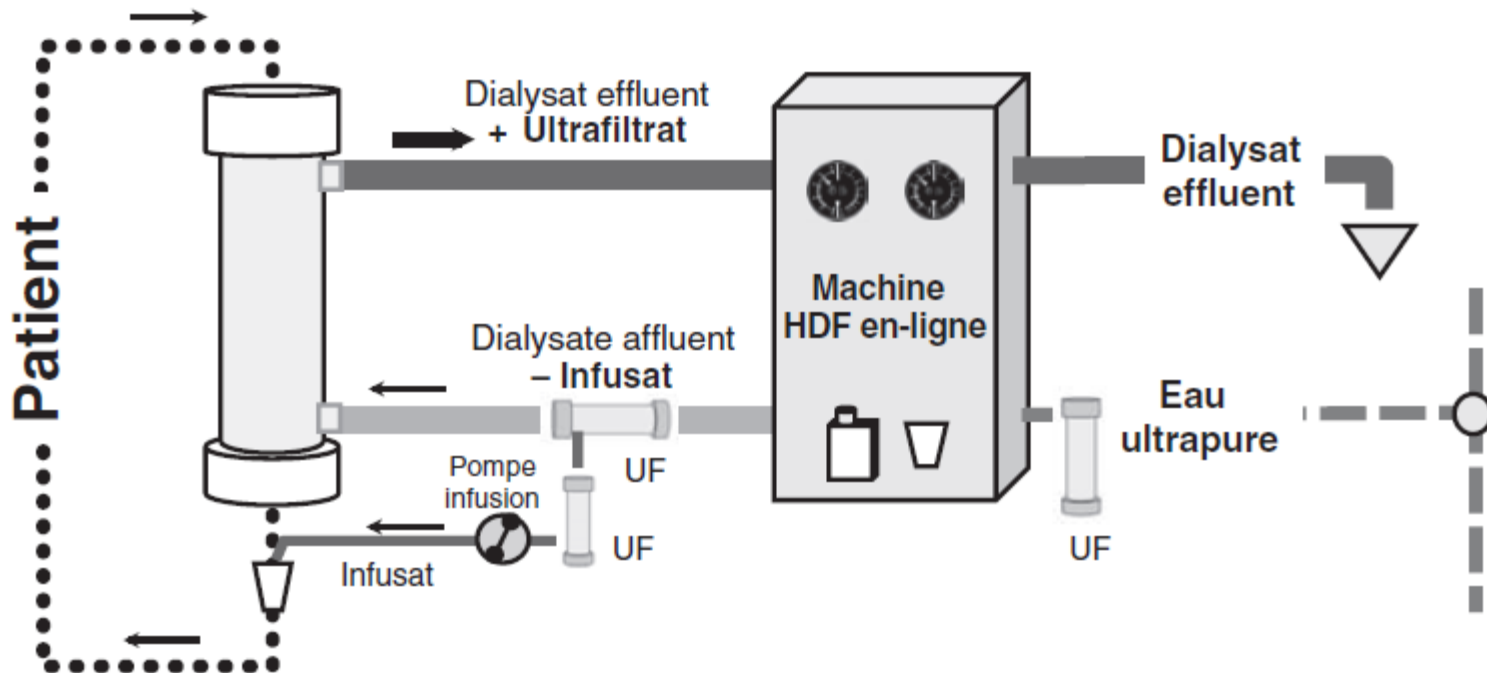


Fig. 1A. – HDF en mode post-dilution (post HDF).

Mode de ré-injection standard  
Performante pour épuration des petites et moyennes molécules  
Limitée par l'hémoconcentration - Influence prot et hte <

# MODALITES

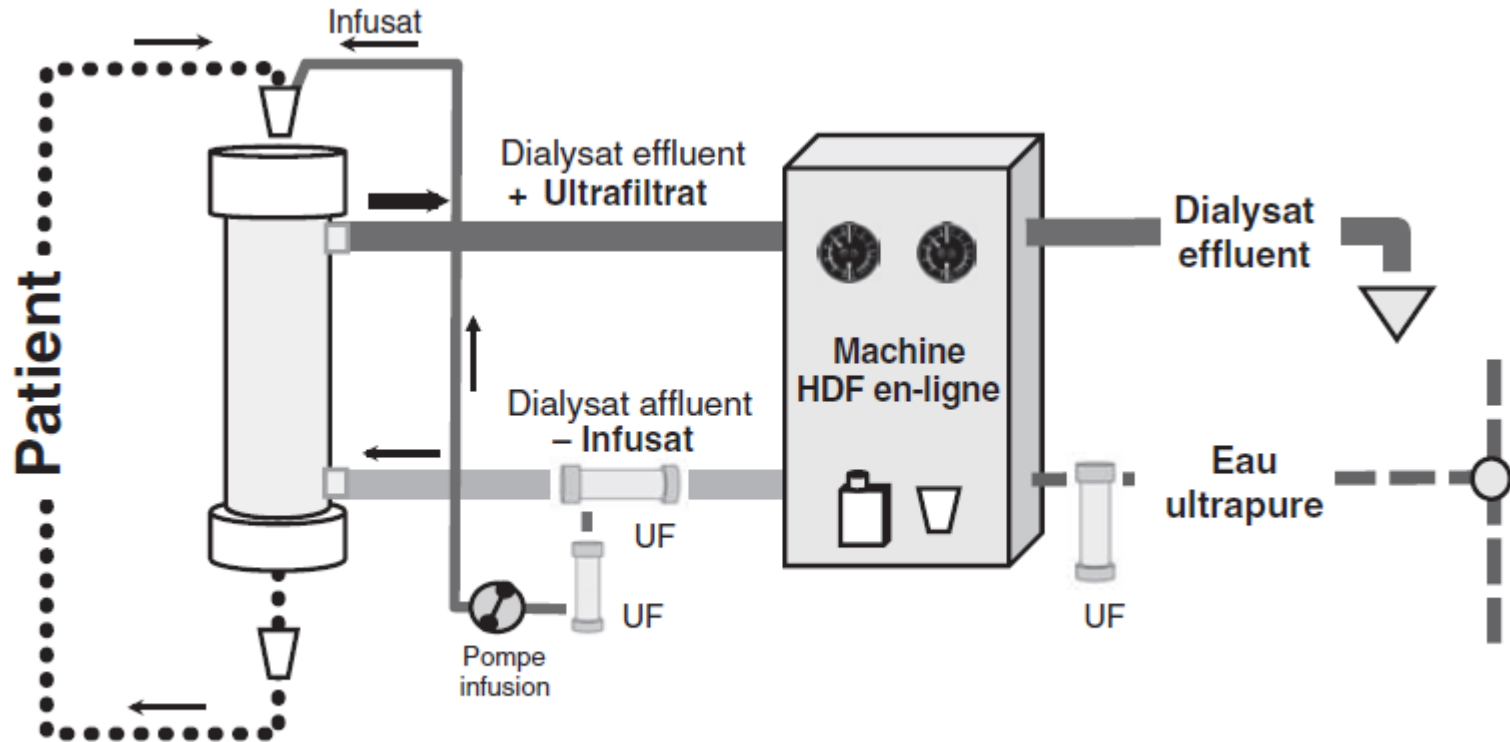


Fig. 1B. – HDF en mode prédilution (pré HDF).

Hémodilution délétère pour l'épuration des petites molécules (diminution diffusion)

Indiqué si hémococoncentration, CI à l'héparine



# MODALITES

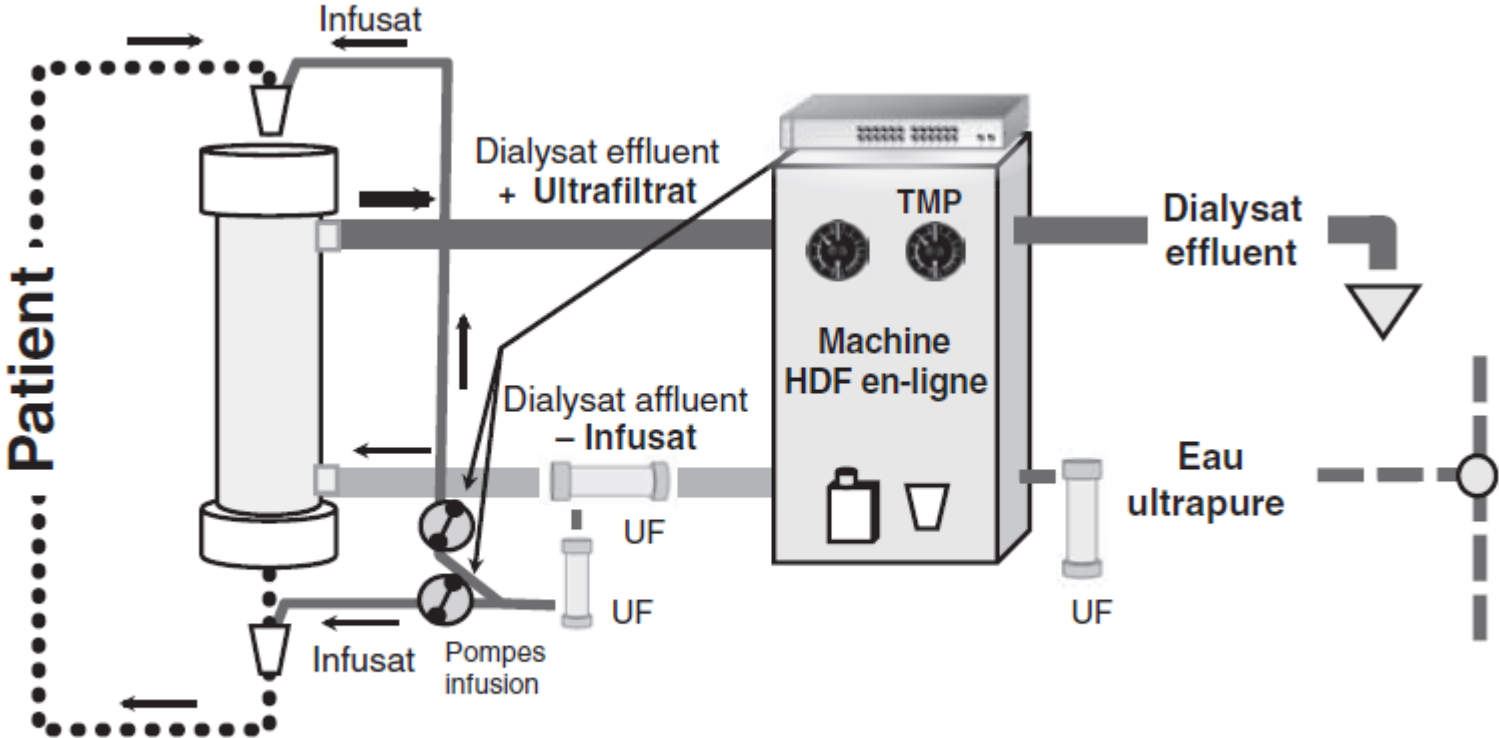


Fig. 1C. – HDF en mode mixte (pré- et post-dilution) (Mixed HDF).

# DIALYSEUR

- **surface** > 1.8 voire 2 m<sup>2</sup> Pour améliorer la clairance de la b2 microglobuline
- **Très haute perméabilité hydraulique** (groupe EUDIAL) [KUF] > 40 ml/mmHg/
- **un coefficient de tamisage de la b2 microglobuline** >0.6
- Ne doit pas entraîner plus de 5 grammes de perte d'albumine par séance de dialyse

EAU ULTRAPURE

- **Le traitement d'eau de l'unité doit être capable de produire et distribuer de l'eau ultrapure aux générateurs d'HDF.**
- **Cela nécessite une chaîne de traitement d'eau adaptée comportant**
  - un prétraitement (retirer les impuretés et adoucir l'eau)
  - une double osmose inverse en série
  - une boucle de distribution assurant une circulation permanente

**Tableau 4 — Niveaux maximaux admissibles pour le nombre total de microbes viables (NTMV) et les endotoxines dans les liquides de dialyse standard et ultrapur<sup>a</sup>**

Contaminant	Liquide de dialyse standard		Liquide de dialyse ultrapur
	Niveau maximal admissible	Niveau d'action <sup>b</sup>	Niveau maximal admissible
NTMV	< 100 UFC/ml	50 UFC/ml	< 0,1 UFC/ml
Endotoxine	< 0,5 UE/ml	0,25 UE/ml	< 0,03 UE/ml
<sup>a</sup> Le lecteur est prié de se reporter à la dernière version de l'ISO 23500-5 pour s'assurer qu'aucune modification n'a été apportée à ce tableau.			
<sup>b</sup> Généralement fixé à 50 % du niveau maximal admissible. Il est permis de fixer d'autres valeurs.			

norme française

**NF EN ISO 23500-1**  
Mars 2019

Indice de classement : **S 93-305-1**

	Au démarrage	En période d'entretien
Eau osmosée (boucle)	1 par semaine pendant 1 mois	3 MOIS
Dialysat ultrafiltré (générateur)	1 par semaine pendant 1 mois	3 MOIS
Solution substitution (générateur)	1 par semaine pendant 1 mois	3 MOIS

Contrôle supplémentaire après chaque intervention sur la boucle ou sur le générateur

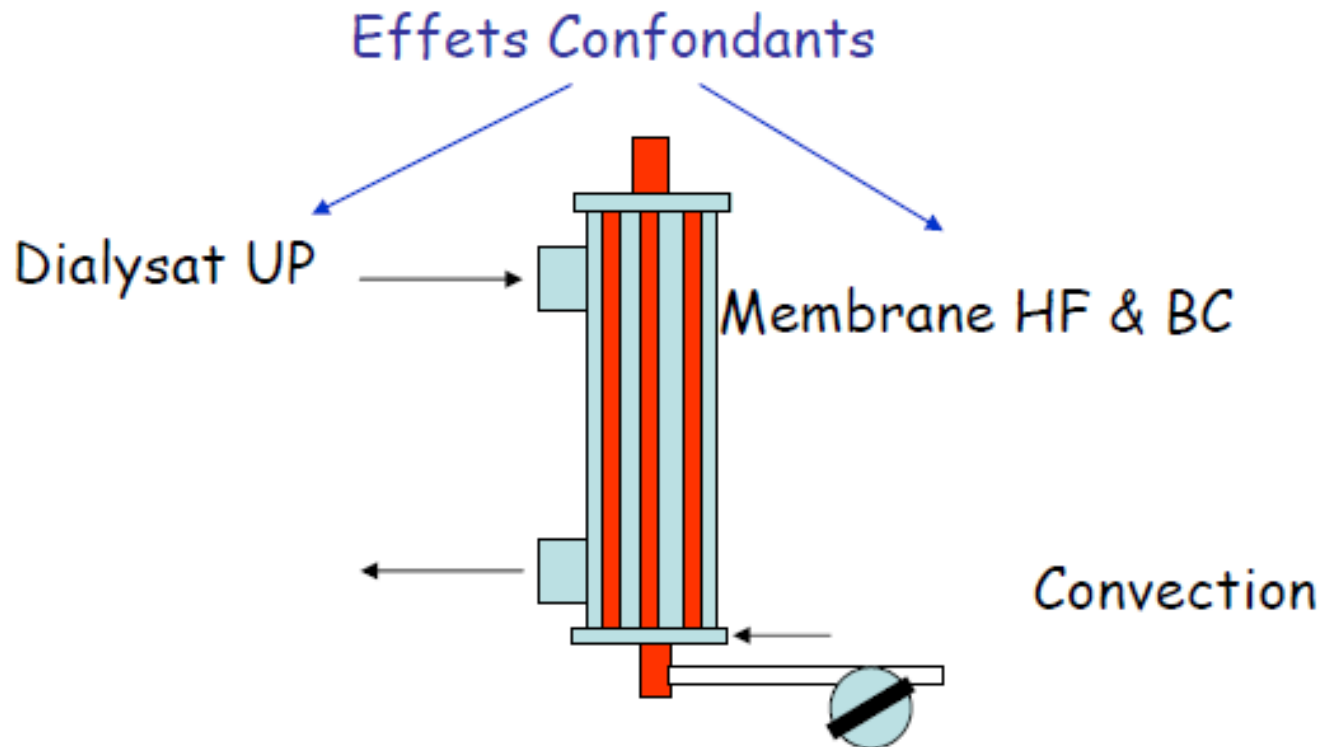
Circulaire du 07/06/2000

**Circulaire de 01 2007**

# HDF ON LINE

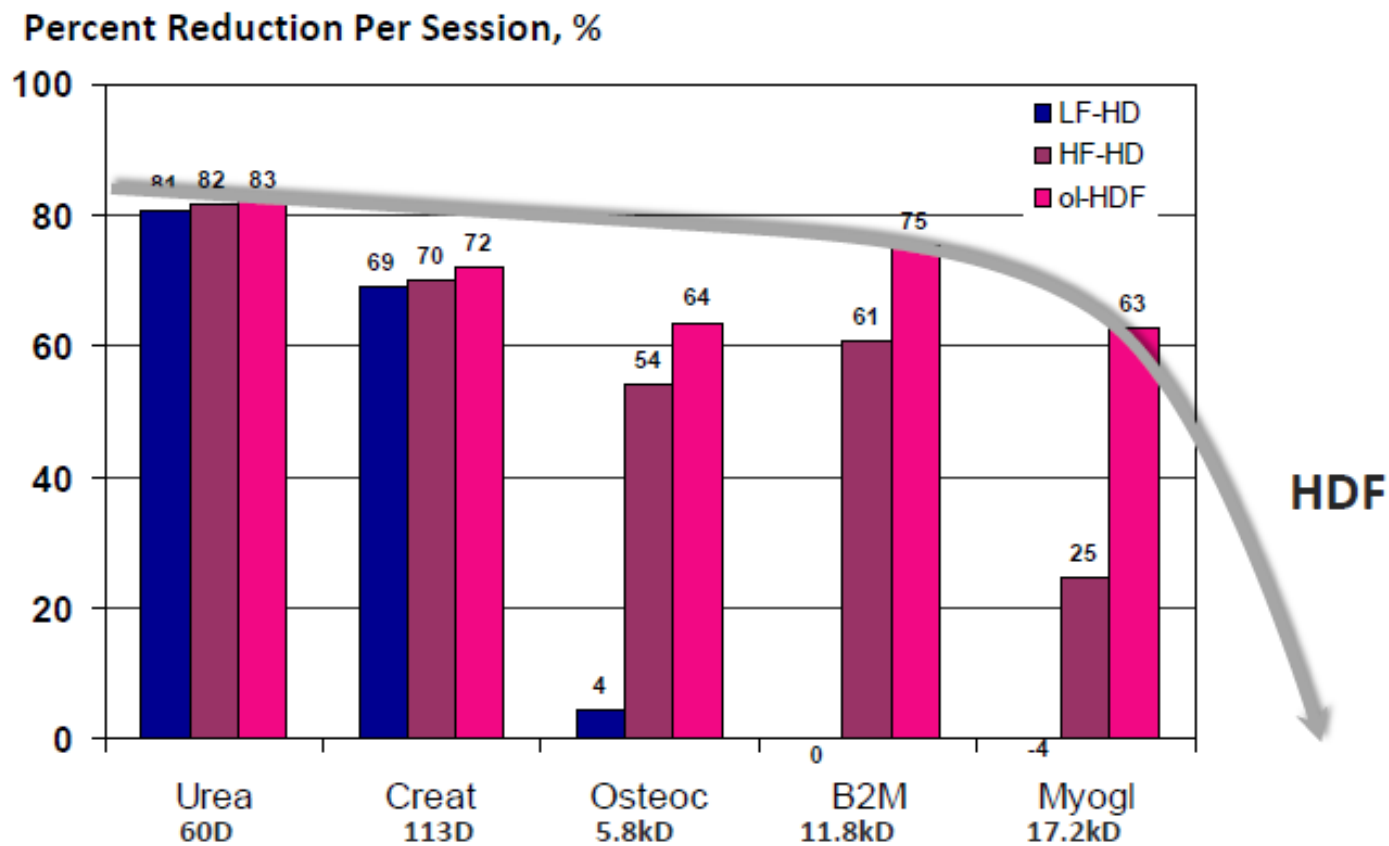
*Effets BENEFIQUES*

# La Trilogie





# Elimination des moyennes molécules



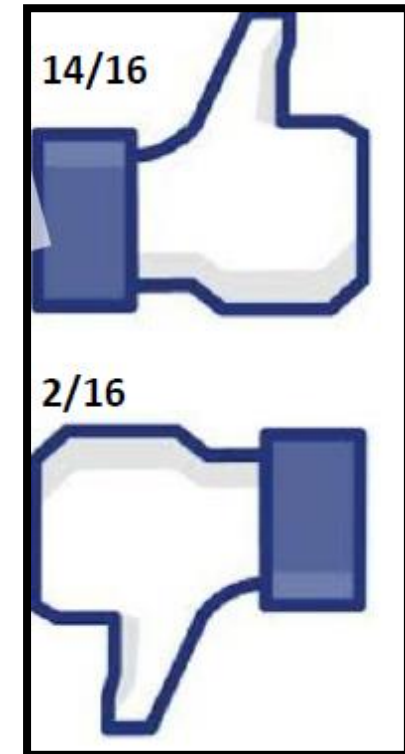
Post dilution HDF 23±2L/ses  
HF80 (sc B2M 0.6)

# Inflammation & Stress

## Oxydant

**Table 2.** Effect of HDF on various biomarkers of inflammation

Reference	Study design	Focus	Patients	Biomarker	Outcome
Panichi et al. [26]	prospective crossover, 2 × 4 months	HFR and on-line HDF (post) vs. HD	25	CRP, IL-6	reduced CRP and IL-6, no difference between HFR and HDF
Filiopoulos et al. [27]	prospective, 9 months	on-line HDF (post) vs. HD	9	CRP, IL-6, SOD, d-ROMs	reduced CRP, IL-6 and oxidative stress
Calo et al. [28]	prospective, 12 months	HFR vs. low-flux HD	14	HO-1, iNOS, OxLDL, IL-1 $\beta$	increased HO-1, reduced OxLDL, IL-1 $\beta$ , no change in iNOS
Carracedo et al. [29]	prospective crossover, 3 × 4 months	on-line HDF (?) vs. high-flux HD	31	IL-6, TNF, CD14+CD16+	reduced IL-6, TNF, CD14+CD16+
Vaslaki et al. [30]	prospective crossover, 2 × 6 months	on-line HDF (post) vs. low-flux HD	27	IL-1Ra, IL-6, TNF, CRP, albumin	no difference
Ramirez et al. [31]	prospective, 4 months	on-line HDF (?) vs. high-flux HD	15	CD14+CD16+, EPCs, EM	reduced CD14+CD16+, EPCs, EM
Kuo et al. [32]	prospective, 6 months	on-line HDF (post) vs. HD	17	CRP, IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$	reduced IL-18, TNF, no difference in CRP, IL-6
Savica et al. [33]	prospective, 6 months	on-line HDF (pre) vs. HD	12	CRP, albumin, BMI, FM, FEM, transferrin	reduced CRP, higher albumin, BMI, FM, FEM, transferrin
Beerenhout et al. [34]	prospective, 12 months	on-line HDF (pre) vs. HD	27	LBM, $\beta_2$ -MG, leptin, AGEs	better LBM, $\beta_2$ -MG, no change in leptin, AGEs
Bossola et al. [35]	prospective, 12 months	on-line HDF (?) vs. HD	8	CRP, albumin, ferritin, $\beta_2$ -MG	no difference
Penne et al. [36]	prospective, 6 months	on-line HDF (post) vs. low-flux HD	493	phosphate	improved phosphate control
Oates et al. [37]	prospective, 12 months	on-line HDF (post) vs. high-flux HD	34	CRP, albumin, $\beta_2$ -MG, phosphate, PTH	reduced $\beta_2$ -MG, phosphate, no change in CRP, PTH, albumin; remark: rHuEPO dose did not change
Bonforte et al. [38]	prospective, 9 months	on-line HDF (post) vs. low-flux HD	32	Hb, Hct, ferritin, transferrin saturation index, albumin, DBW	lower rHuEPO dose, no change in albumin, iron metabolism, DBW
Vaslaki et al. [39]	prospective crossover, 2 × 24 weeks	on-line HDF (?) vs. low-flux HD	70	Hb, Hct, phosphate, AOPP, pentosidin	lower rHuEPO dose, reduced phosphate, AOPP, pentosidin
Lin et al. [40]	prospective, 7.9 months	on-line HDF (post) vs. high-flux HD	112	$\beta_2$ -MG	reduced $\beta_2$ -MG
Lin et al. [41]	prospective, 6 months	on-line HDF (post) vs. low- and high-flux HD	81	serum AGE	reduced serum AGE

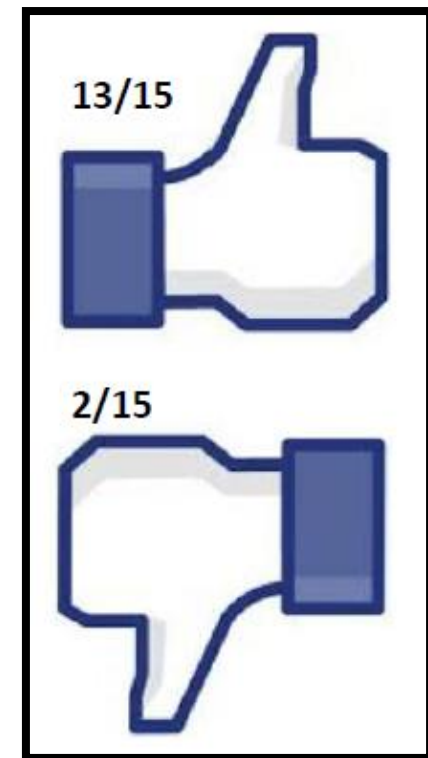


Leurs P et al, *Blood Purif* 2013;35(suppl 1):11–17

# Anémie & EpO

**Table 1.** Studies examining or reporting the direct influence of dialysis therapy (treatment modality, conditions or components) on various aspects of anemia of CKD

Reference	Study design/features	Patients	Observed anemia-related effects attributed to HD therapy
Panichi et al. [68]	Prospective, observational, prevalent patients, 36-month follow-up	753	Decreased EPO resistance
Pedrini et al. [69]	Prospective, multicenter, randomized crossover, high-efficiency OL-HDF versus LF-HD (2 × 6 months)	69	No Hb change; reduction in maintenance doses of EPO Lower inflammation Better toxin removal (lower PTH and Ca-Po <sub>4</sub> product/ $\beta_2m$ )
Malyszko et al. [41]	Cross-sectional, assess hepcidin in relation to type of RRT, renal function, iron status, markers of inflammation	185	Enhanced removal of hepcidin by HDF
Schiffl [66]	Prospective, randomized crossover, switch of conventional LF-HD to ultrapure HF-HD and OL-HDF; 24 months	76	Reduction in EPO doses at target Hb levels Higher MM removal Reduction in microinflammation
Go et al. [60]	Prospective, switch from standard to ultrapure dialysate	61	Increase in Hb, RBC count and Hct after switch Increase in RBC life span and reticulocyte count
Carracedo et al. [54]	Prospective, crossover, HF-HD versus OL-HDF, 4 months each	31	Reduction in proinflammatory markers and ferritin with OL-HDF
Canaud et al. [11]	Observational, LF-HD, HF-HD, low-/high-efficiency OL-HDF	2,165	Lower EPO doses with high-efficiency OL-HDF (+ higher survival)
Vaslaki et al. [33]	Controlled, randomized crossover LF-HD to OL-HDF, 24 weeks	70	Higher Hct Reduction in EPO doses Reduced inflammation
Ayli et al. [25]	Randomized, switch from HF-HD versus LF-HD over 6 months	48	Higher Hb at lower EPO doses for HF-HD Higher MM removal
Bonomini et al. [44]	Prospective, randomized crossover; HF-HD versus OL-HDF	8	Enhanced elimination of uremic toxins that promote exposure of phosphatidylserine on RBC to prolong life span
Hsu et al. [59]	Prospective crossover, switch from conventional to ultrapure dialysate, 12 months	34	Reduced inflammation (CRP) with endotoxin-free dialysate Reduced EPO doses Improved iron utilization
Lin et al. [27]	Prospective, switch from conventional HD to OL-HDF	92	Reduced EPO resistance and dose; higher Hct Improved iron utilization with OL-HDF
Bonforte et al. [26]	9-month observation after switch from LF-HD to OL-HDF	32	Higher Hb and reduced EPO doses
Movilli et al. [65]	Examine relationship between Kt/V and EPO dose	65	Reduction in EPO doses at higher dialysis dose
Maduell et al. [28]	Switch from conventional HD to OL-HDF over 1-year period	37	Increase in Hb and Hct Decrease in EPO doses Higher MM removal

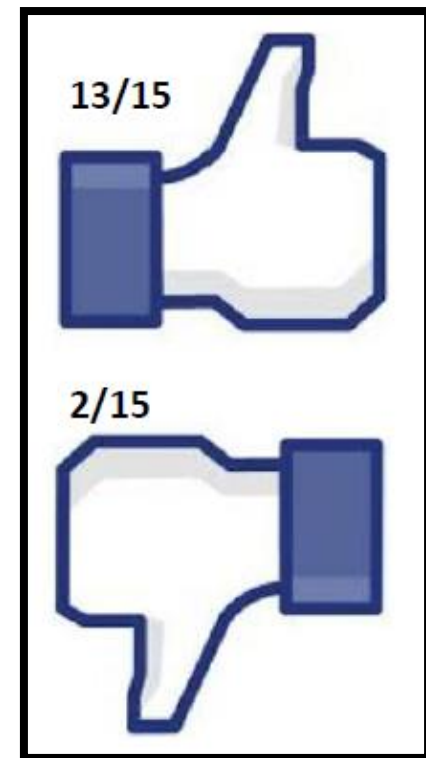


# Anémie & EpO

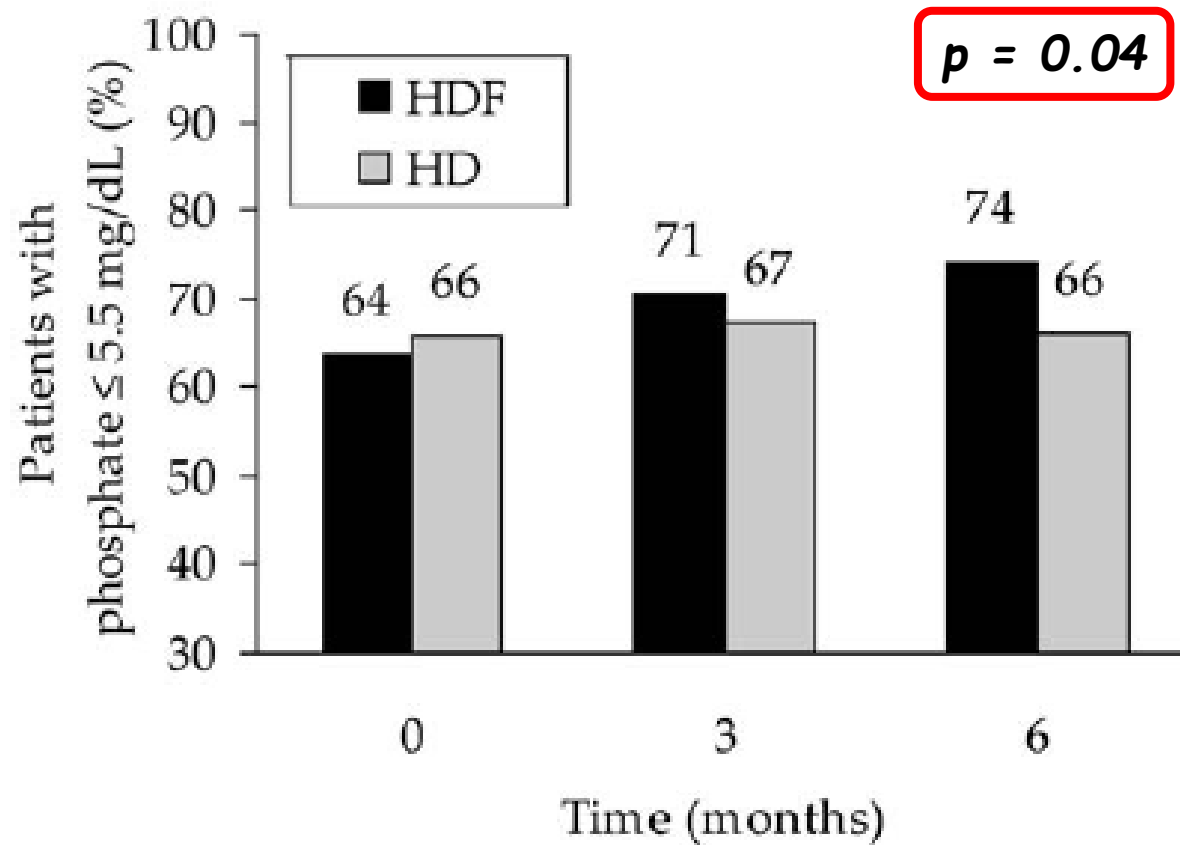
**Table 1.** Studies examining or reporting the direct influence of dialysis therapy (treatment modality, conditions or components) on various aspects of anemia of CKD

Reference	Study design/features	Patients	Observed anemia-related effects attributed to HD therapy
Panichi et al. [68]	Prospective, observational, prevalent patients, 36-month follow-up	753	Decreased EPO resistance
Pedrini et al. [69]	Prospective, multicenter, randomized crossover, high-efficiency OL-HDF versus LF-HD (2 × 6 months)	69	No Hb change; reduction in maintenance doses of EPO Lower inflammation Better toxin removal (lower PTH and Ca-Po <sub>4</sub> product/ $\beta_2$ m)
Malyszko et al. [41]	Cross-sectional, assess hepcidin in relation to type of RRT, renal function, iron status, markers of inflammation	185	Enhanced removal of hepcidin by HDF
Schiffl [66]	Prospective, randomized crossover, switch of conventional LF-HD to ultrapure HF-HD and OL-HDF; 24 months	76	Reduction in EPO doses at target Hb levels Higher MM removal Reduction in microinflammation
Go et al. [60]	Prospective, switch from standard to ultrapure dialysate	61	Increase in Hb, RBC count and Hct after switch Increase in RBC life span and reticulocyte count
Carracedo et al. [54]	Prospective, crossover, HF-HD versus OL-HDF, 6 months	31	Reduction in proinflammatory markers and ferritin with OL-HDF
Casazza et al. [11]	Observational, LF-HD, HF-HD, low/high-efficiency	2,165	Lower EPO doses with high-efficiency OL-HDF vs higher EPO doses with LF-HD
Vasankar et al. [33]	Controlled, randomized crossover LF-HD to OL-HDF, 24 weeks	70	Higher Hct Reduction in EPO doses Reduced inflammation
Ayli et al. [25]	Randomized switch from LF-HD versus HF-HD, 6 months	48	Higher Hb, lower EPO doses for HF-HD Higher MM removal
Bonomini et al. [44]	Prospective, randomized crossover; HF-HD versus OL-HDF	8	Enhanced elimination of uremic toxins that promote exposure of phosphatidylserine on RBC to prolong life span
Hsu et al. [59]	Prospective crossover, switch from conventional to ultrapure dialysate, 12 months	34	Reduced inflammation (CRP) with endotoxin-free dialysate Reduced EPO doses Improved iron utilization
Lin et al. [27]	Prospective, switch from conventional HD to OL-HDF	92	Reduced EPO resistance and dose; higher Hct Improved iron utilization with OL-HDF
Bonforte et al. [26]	9-month observation after switch from LF-HD to OL-HDF	32	Higher Hb and reduced EPO doses
Movilli et al. [65]	Examine relationship between Kt/V and EPO dose	65	Reduction in EPO doses at higher dialysis dose
Maduell et al. [28]	Switch from conventional HD to OL-HDF over 1-year period	37	Increase in Hb and Hct Decrease in EPO doses Higher MM removal

Diminution de la consommation d'EpO de 20-30%

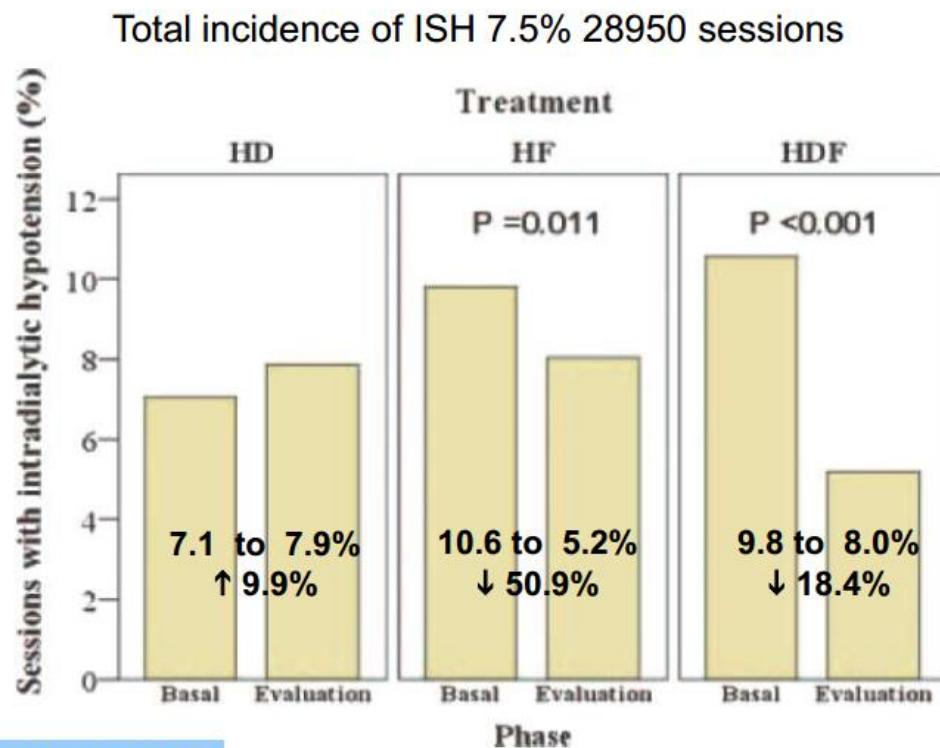


# Phosphatémie



**Randomized Controlled Convective Transport  
Study (CONTRAST)**

# Hypotension per dialytique



Italian Multicentric Study RCT  
LFHD, HF, HDF Ratio 2/1/1

Locatelli F et al, *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1798-1807



# Qualité de vie

**Table 3.** Effects of 24 months treatment with high efficiency post-dilution on-line HDF, compared with the high-flux-treated group, on health-related quality of life\*

	High-flux HD at 24 months (n = 36)	On-line HDF at 24 months (n = 36)	p value	95% CI
Sickness (hypotension)	53±9	7±5	0.0001	49.2 to 41.9
Cramps	55±8	3±5	<0.0001	48.3 to 55.5
Itching	48±10	9±10	<0.0001	43.1 to 32.9
Post-dialysis fatigue	61±18	10±9	<0.0001	-56.9 to -45
Joint pain and stiffness	83±8	24±10	<0.0001	63.3 to 54.9
General fatigue	57±12	6±6	<0.0001	-54.8 to -46.8
General mood	28±16	94±9	<0.0001	-59.6 to -72
Body energy	13±17	79±17	<0.0001	63.9 to 69.5
Dialysis compliance	14±8	82±10	<0.0001	-70.6 to -64.5
Regularity				
Duration				
Prescribed medications				
Sexual performance	5±5	57±10	<0.0001	-48.1 to -56.4
Appetite	15±7	69±11	<0.0001	-49.3 to -58.5
Taste	32±16	78±18	<0.0001	-34.8 to -54.2
Skin color (lighter change)	13±6	40±22	<0.0001	-19.2 to -33.9
Social activity	15±8	82±9	<0.0001	36.4 to 44.1
Sport activity	18±8	58±9	<0.0001	-36.4 to -44.1
Professional activity	38±15	87±11	<0.0001	-41.9 to -54.6

Le groupe HDF obtient un meilleur score  
En particulier pour

- Crampes
- Douleur et raideur articulaire
- humeur
- performance sexuelle
- activité sociale

# Morbi-mortalité

Dutch Trial  
Open label RCT  
LF-HD vs HDF  
358/356

Pub

CONTRAST Study

Turkish Trial  
Open label RCT  
HF-HD vs HDF  
220/228

Turkish HDF Study

Catalonian Trial  
Open label RCT  
HF-HD vs HDF  
450/456

ESHOL Study

French HDF Study  
Open label RCT  
HF-HD vs HDF  
>65 years  
200/200

French HDF Study



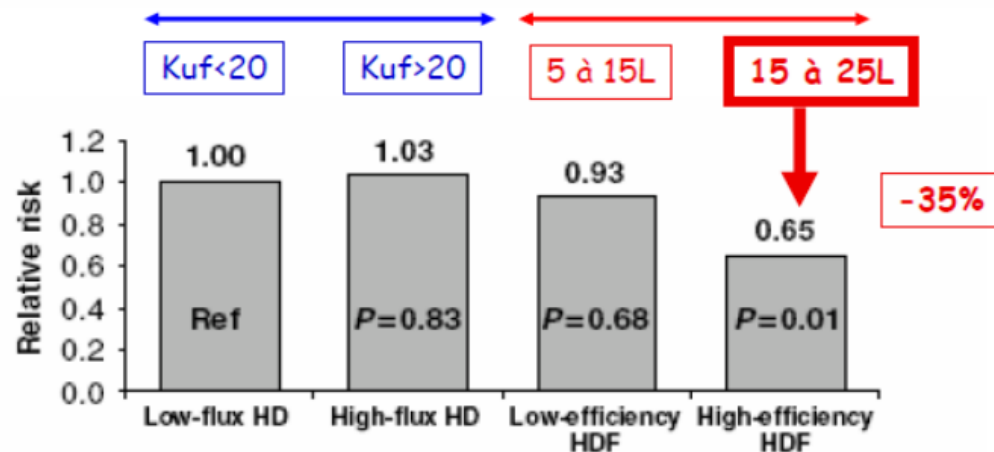
# HDF : diminution de la mortalité ?



## Etude DOPPS 2006

2165 patients, 3 ans, 5 pays européens

*Canaud, Kidney Int 2006*



**Figure 1 | Relative risk of mortality by dialysis type.** (Adjusted for age, sex, time on dialysis, 14 summary comorbid conditions, weight, catheter use, hemoglobin, albumin, normalized protein catabolic rate, cholesterol, triglycerides, Kt/V, erythropoietin, MCS, and PCS.)

- Diminution de la mortalité brute de 35%  
chez les patients avec forte dose convective (HDF >15L)

# HDF : diminution de la mortalité?

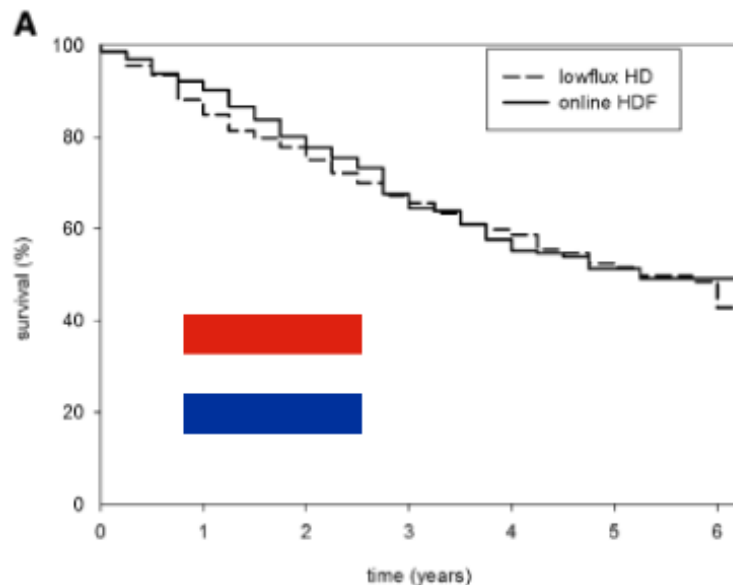
## Etudes randomisées

### Etude CONTRAST

HDF OL vs LF-HD

714 patients - suivi 3 ans

*Grooteman, JASN 2012*



Patients at risk

HD	356	337	307	269	230	201	169	140	102	83	65	52	32
HDF	358	346	324	287	237	203	160	131	103	77	57	44	18

- **Première analyse : pas de baisse significative de la mortalité en HDF vs HD LF**
- **Analyse post-hoc : baisse de la mortalité de 35 % dans le groupe HDF > 21,95 L**

# HDF : diminution de la mortalité?

## Etudes randomisées

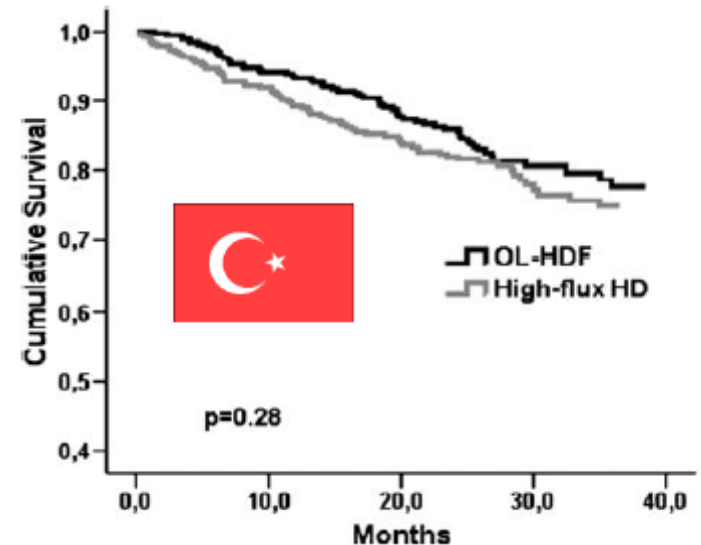
### Etude TURKISH

HDF vs HF-HD

391 patients - suivi 24 mois

*Ok, NDT 2012*

- Première analyse : pas de baisse significative de la mortalité globale ou cardio-vasculaire
- Analyse post-hoc : baisse de la mortalité de 43 % dans le groupe avec Qs le plus élevé > 17,4 L ( $p = 0,04$ ) et baisse de la mortalité CV de 71 % ( $p = 0,003$ )



# HDF : diminution de la mortalité?

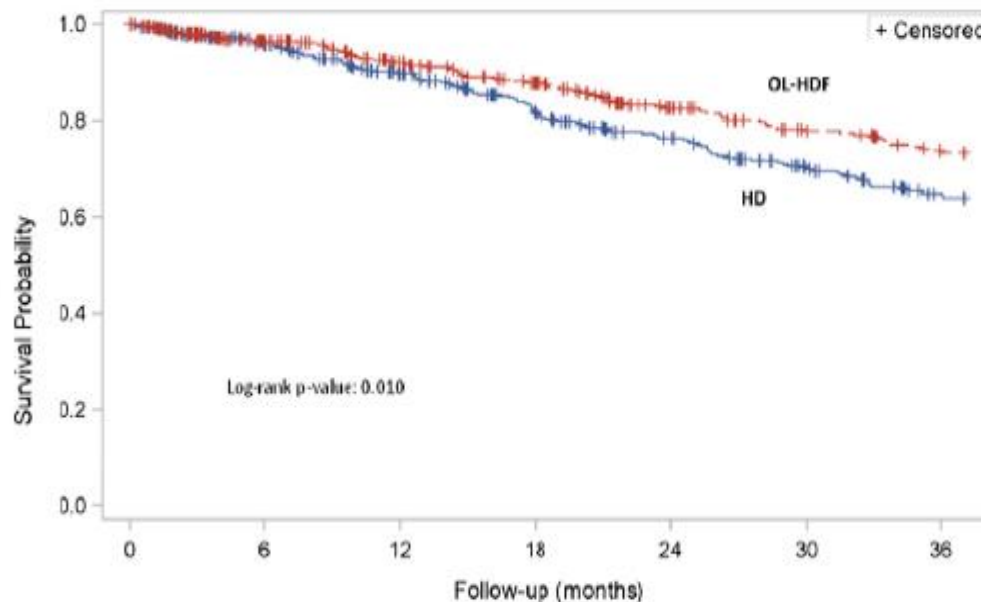
## Etude ESHOL

Prospective, randomisée, multicentrique

HDF-OL vs HD

906 patients - suivi 3 an

*Maduell, JASN 2013*



81,4%

72,9%



- 30%

$P=0,01$

**- Diminution de la mortalité toute cause à 3 ans**

HD	450	388	327	275	235	196	165
OL-HDF	456	367	318	264	232	200	179

# HDF : diminution de la mortalité?

## Etude ESHOL

Prospective, randomisée, multicentrique

HDF-OL vs HD

906 patients - suivi 3 an

*Maduell, JASN 2013*



<b>Baisse de la mortalité</b>	Toutes causes : 30 % (p = 0,01)
	Cardio-vasculaires : 33% (p = 0,06)
	Infectieuse : 55 % (p = 0,03)
<b>Réduction de la morbidité</b>	Hypotensions : - 28%
	Hospitalisations : - 22%

# Indications et CI de l'HDF

- **Tous les patients en IRCT**
- **Aucune contre-indication**
- **Avantages chez certains patients**
  - Instables sur le plan cardio-vasculaire
  - Hypotension per-dialytique
  - Patients diabétiques
  - Résistance à l'EPO
  - Patients jeunes non candidats à la greffe
  - Hyperphosphorémie résistante
  - Patients dénutris
  - **Patients anuriques**

# Avantages HDF

- Augmentation du spectre des toxines urémiques épurées
- Diminution du syndrome malnutrition – inflammation – athérosclérose (MIA)
- Meilleure tolérance hémodynamique
- Prévention de l'amylose secondaire par meilleure épuration de la B2M

# Surcoût

- Etude Parisienne :
  - Consommable :  $-2,55 + 3,35 \text{ € /séance}$
  - Analyses microbiologiques :  $+1,1 \text{ € /séance}$
  - Consommation d'eau :  $+ 0,15-0,23 \text{ € /séance}$
  - Surcoût total :  $-1,29 + 4,58 \text{ € /séance}$

Lebourg L et al, *Nephrol Ther.* 2013;9:209-214



**Merci pour votre attention**

---

