



RENAL CARE

ELISIO™ HX

L'INNOVATIVO DIALIZZATORE A CUT-OFF NETTO





L'innovativo emodializzatore di ultima generazione, a cut-off netto

Elisio™ HX

La nefropatia cronica (CKD o MRC) riguarda oltre il 10% della popolazione mondiale. Nei pazienti con malattia renale cronica, la dialisi è uno dei trattamenti principali per la loro sopravvivenza. Tuttavia, **i pazienti in dialisi presentano numerose comorbidità e necessitano di vari medicinali.**

L'infiammazione, che è al centro della MRC, può portare ad alterazioni quali deplezione proteico-energetica, **anemia, malnutrizione e a patologie cardiovascolari (CVD).**¹

Anche la sarcopenia, caratterizzata dalla perdita di massa muscolare e **da fragilità**, può aumentare il rischio di CVD e di mortalità generale.²

Il continuo progresso della tecnologia dialitica ha reso possibile la depurazione di una gamma più ampia di tossine uremiche nei pazienti emodializzati. In molti paesi, la terapia HDF ad alti volumi convettivi, che trae vantaggio da tassi di sopravvivenza maggiori, è diventata lo standard di riferimento.³

Tuttavia, sono molti i pazienti che non **sono idonei per il trattamento con l'HDF ad alti volumi convettivi** a causa di:

- accesso vascolare con performance ridotte

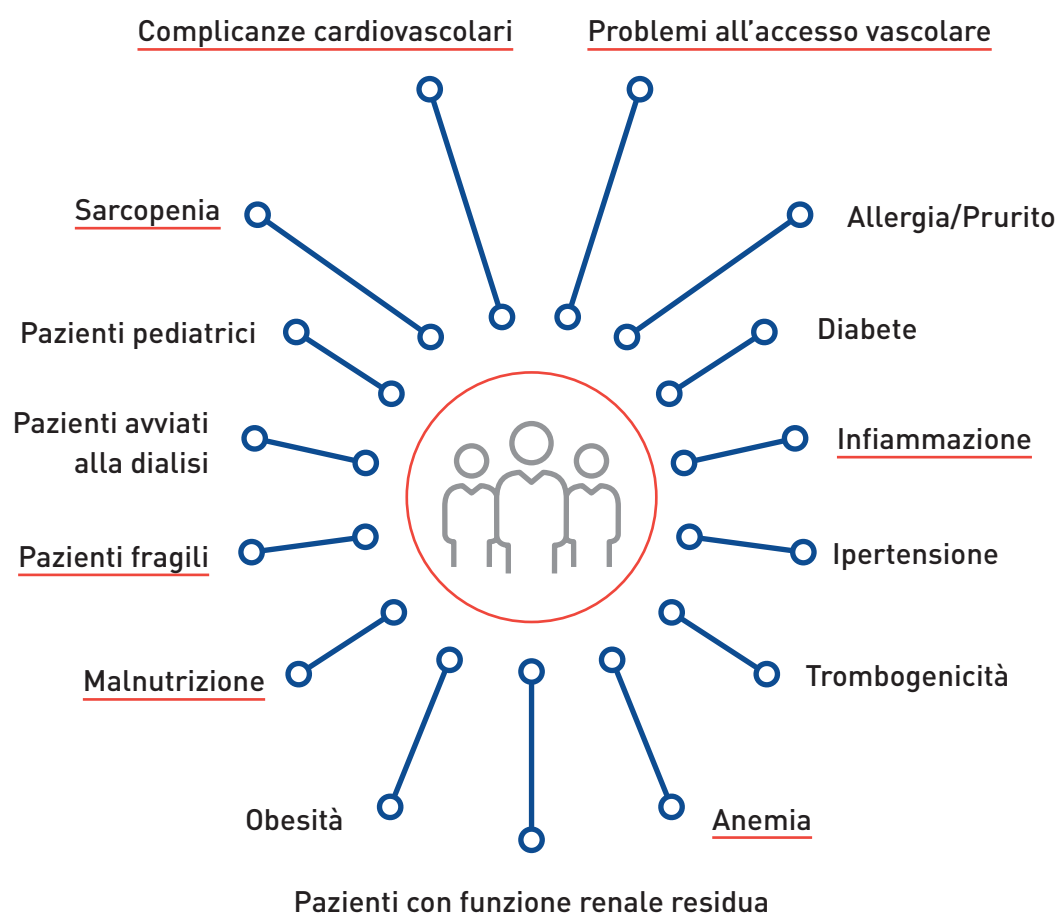
monoago, catetere venoso centrale malfunzionante, fistola arterovenosa non ancora matura, ridotto flusso dell'accesso vascolare che non raggiunge valori di flusso ematico di almeno 300 mL/min

- impossibilità di raggiungere volumi convettivi efficaci (> 25 L in modo post-diluizione)⁴

- disturbi della coagulazione

- elevati livelli dell'ematokrito

Per un così ampio gruppo di pazienti caratterizzato da necessità mediche variabili, il dializzatore ottimale dovrebbe determinare una perdita di albumina minima e al contempo mantenere clearance elevate delle tossine uremiche.¹



Elisio HX, gli innovativi dializzatori super high flux a cut-off netto di Nipro, beneficiando dell'associazione tra la maggiore dimensione dei pori e la specifica struttura, sono progettati per depurare un'ampia gamma di tossine uremiche di medie dimensioni molecolari (12-60 kDa) che hanno un impatto clinico rilevante sui pazienti.²



Nelle situazioni in cui l'HDF non è applicabile, anche l'HD convenzionale con dializzatori ad alto flusso non è in grado di eliminare **le medie molecole uremiche tossiche aventi dimensioni molecolari maggiori**. È proprio per superare questa limitazione che Nipro propone i **dializzatori super high flux conosciuti anche come a medio cut-off** con dimensioni dei pori più grandi. In Giappone, questa classe di dializzatori, nota anche come membrane ad alte prestazioni, è utilizzata nel trattamento di oltre il 90% dei pazienti in emodialisi ed è associata a **tassi di sopravvivenza più elevati**.⁵

Classificazione giapponese dei dializzatori

Tossine uremiche	Peso molecolare	
Urea	60 Da	Low flux classe I
Fosfati	96 Da	
PTH	9500 Da	Mid-high flux classi II e III
Beta-2 microglobulina	11,8 kDa	
Mioglobina	17 kDa	
Fattore D del complemento	23,7 kDa	High flux classe IV + HDF
Interleuchina-6	24,5 kDa	
Catene leggere libere kappa	25 kDa	
Alfa-1 microglobulina	33 kDa	
YKL-40	40 kDa	
Pentraxina 3	41 kDa	Super high flux a cut-off netto classe V
Catene leggere libere lambda	45 kDa	
Albumina	67 kDa	

*valori approssimativi

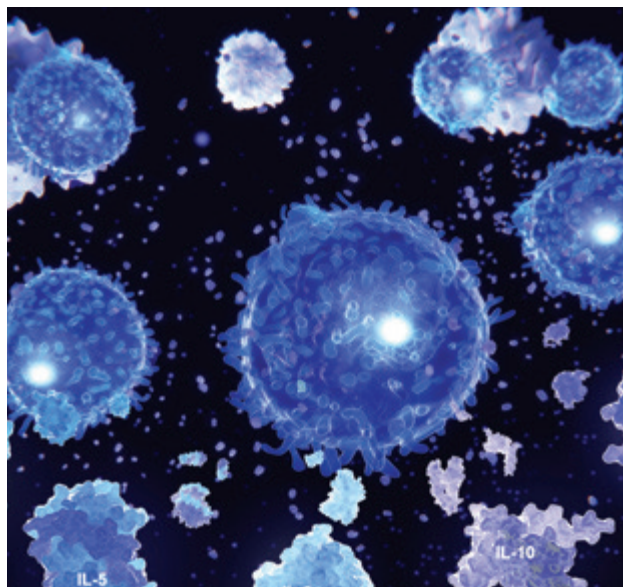
Efficacia dei dializzatori di classe V nella depurazione di medie molecole con rilevante importanza clinica

IMPORTANZA CLINICA DELLE MEDIE MOLECOLE

Infiammazione

L'infiammazione è insita **nella MRC** e può determinare diverse complicanze. È stato riportato **l'aumento del 21% dei tassi di mortalità al 1° anno** è stato dimostrato **quando i livelli di proteina C-reattiva risultano elevati**.⁶

Lo studio RISCAVID ha evidenziato un rischio maggiore di mortalità CV e **per tutte le cause** quando sono più alti i livelli di **IL-6 e IL-8**.⁷ Anche l'**IL-18** è associata a un maggiore rischio di **mortalità cardiovascolare** nei pazienti in dialisi.⁸



Calcificazioni vascolari

È stata riportata l'associazione tra **Beta-2 microglobulina (B2M) sierica** e **calcificazioni vascolari**, che suggerisce il ruolo della B2M nell'insorgenza di eventi CV.⁹ Uno studio con un follow-up di 6 anni ha evidenziato che tale molecola costituisce un indice predittivo indipendente di **mortalità per tutte le cause**.¹⁰

In genere, quando la B2M risulta elevata, può depositarsi in vari punti dell'organismo dei pazienti sotto forma di fibrille proteiche, note come **amiloidosi dialisi-correlate**. Tra gli effetti dell'accumulo di B2M vi è la stimolazione di molecole infiammatorie nei tessuti circostanti che portano a **tendiniti e dolori a schiena e collo** nei pazienti.¹¹

Immunità disadattativa

Nei pazienti affetti da MRC i livelli plasmatici delle catene leggere libere (FLC) aumentano o della eccessiva produzione in patologie quali il mieloma multiplo.¹² I maggiori livelli sierici di FLC possono interferire con l'apoptosi dei leucociti determinando un aumento **dell'infiammazione**.¹³ Le catene **leggere libere kappa e lambda** sono associate alle **calcificazioni vascolari**, e un aumento consistente dei loro livelli sierici può rappresentare un fattore di rischio di aumento della **mortalità** nei pazienti affetti da MRC.¹⁴⁻¹⁵

Stress ossidativo

Nella MRC, l'infiammazione cronica, lo stress ossidativo e l'accumulo di tossine uremiche portano all'accumulo dei **prodotti terminali della glicazione avanzata (AGE)** che, a loro volta, possono aggravare lo **stress ossidativo e l'infiammazione**. Questo circolo vizioso può portare alla riduzione della massa muscolare e allo sviluppo della sarcopenia.²

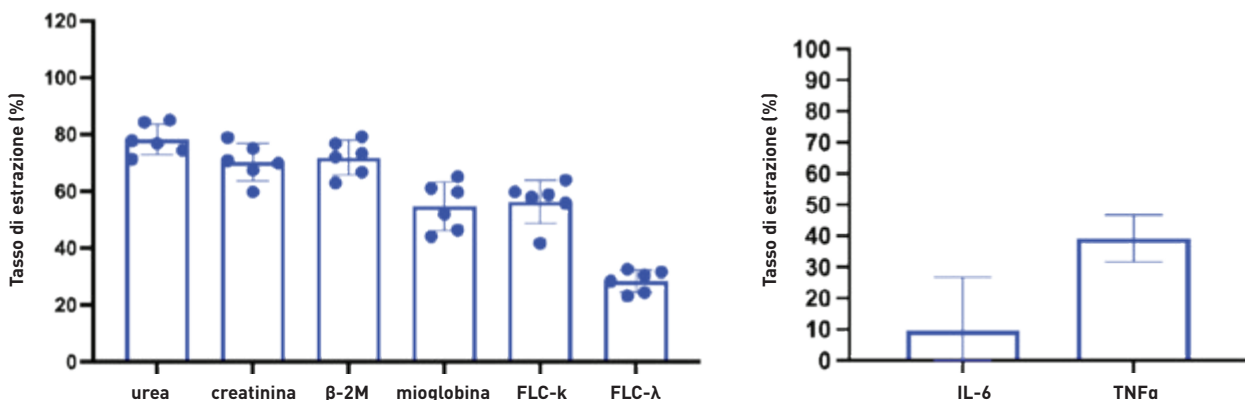
Dose della qualità dialitica

La glicoproteina YKL-40, un mediatore infiammatorio, è un importante indice predittivo di mortalità CV e per tutte le cause nei pazienti in dialisi.¹⁶

Minori **concentrazioni sieriche di YKL-40 si associano con dosi dialitiche (Kt/V) più elevate**.¹⁷ In questo studio, l'uso di elevati volumi convettivi, volto ad aumentare l'efficienza della dialisi, evidenzia che la **depurazione delle medie molecole richiede una maggiore efficacia della dialisi**.

Eliminazione ottimale delle medie molecole tossiche uremiche con Elisio HX

Le prestazioni dei dializzatori Elisio HX nella depurazione di diverse tossine uremiche sono state valutate in uno studio prospettico monocentrico che ha visto la partecipazione di 6 pazienti emodializzati stabili:¹⁸



Flusso sangue: 300 mL/min; Flusso dialisato: 500 mL/min; Tempo di trattamento: 240 min; N = 6. Per la misura dei tassi di estrazione i prelievi ematici sono stati effettuati prima e dopo la dialisi.

La depurazione delle tossine uremiche di dimensioni molecolari medie-elevate:

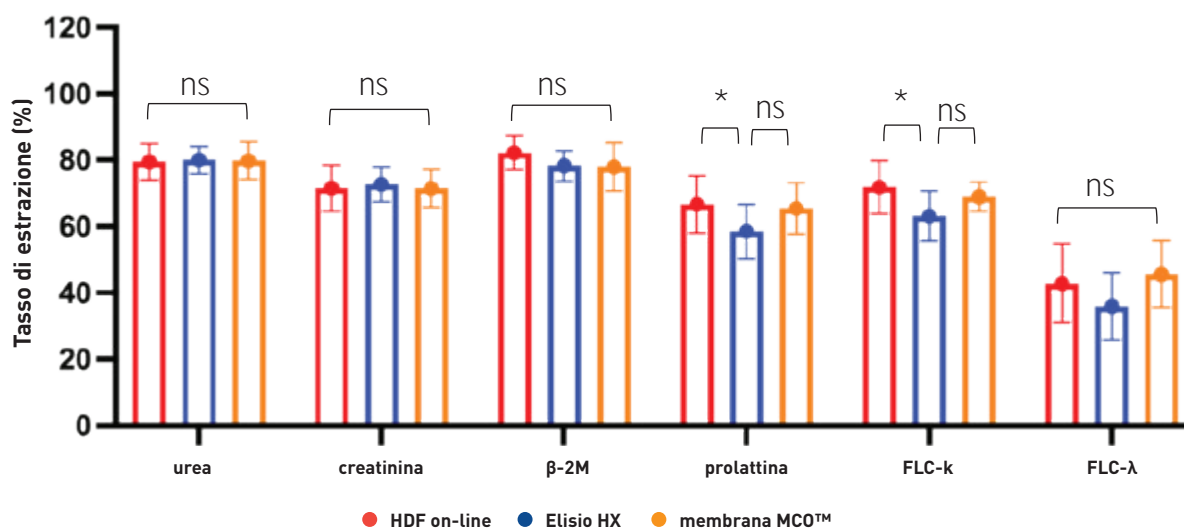
- riduce l'infiammazione e lo stress ossidativo
- migliora la risposta immunitaria
- migliora le comorbilità cardiovascolari
- migliora la qualità della vita



Simile all'emodiafiltrazione e alla membrana a medio cut-off

La sicurezza e l'efficacia degli Elisio HX è stata valutata in uno studio prospettico, randomizzato, monocentrico, in cross-over, che li ha posti a confronto con una membrana a medio cut-off e con l'HDF on-line. Inizialmente trattati con HDF, 14 pazienti sono stati randomizzati per essere successivamente trattati con Elisio HX o con la membrana a medio cut-off per 1 settimana. I risultati mostrano che l'eliminazione di medie molecole era del tutto simile tra Elisio HX e la membrana a medio cut-off, nonché tra Elisio HX e l'HDF on-line.¹⁹

Questo studio indica che il trattamento con Elisio HX rappresenta un'alternativa idonea all'HDF on-line e che può essere utilizzato nei pazienti per i quali il trattamento HDF non è praticabile.



N=14; flusso ematico > 370 mL/min; volume di sostituzione > 21 L; *p< 0,05; ns: non significativo

Migliori prestazioni del dializzatore, maggiore sopravvivenza

Il Giappone utilizza una classificazione dei dializzatori distinta in 5 gradi in base alla clearance della B2M a valori dei flussi ematici e del dialisato rispettivamente di 200 e 500 mL/min. In base a questa classificazione, i dializzatori appartenenti **alla classe IV e alla classe V**, noti anche come **dializzatori super high flux**, sono caratterizzati da una clearance della B2M <70 e ≥ 70 mL/min, rispettivamente, e sono utilizzati nel trattamento di oltre il 90% dei pazienti.

Uno studio che ha utilizzato i dati del Registro Nazionale della Società Giapponese della Terapia Renale Dialitica in una ampia coorte di oltre 200.000 pazienti, ha evidenziato un rischio di mortalità per tutte le cause significativamente minore quando si usano i dializzatori super high flux di classe V, fra i quali vi sono i dializzatori a cut off netto Elisio HX.⁵

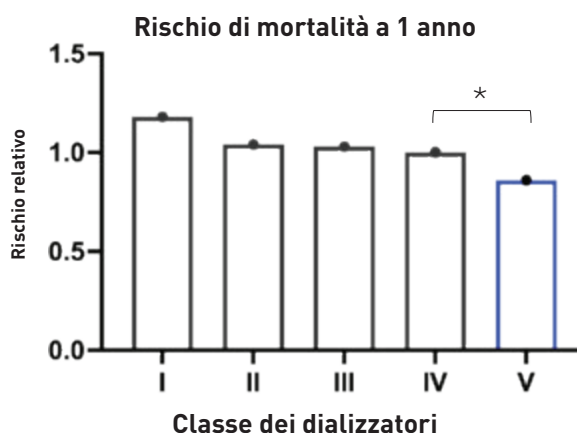


Grafico tratto da Abe et al.⁵ Rischio di mortalità per tutte le cause a 1 anno rispetto alla classe IV di riferimento. Regressione proporzionale del rischio di Cox * p<0,05. Classificazione dei dializzatori in base alla clearance della B2M (mL/min): I <10, II <30, III <50, IV <70, V ≥ 70.

Minime perdite di albumina con Elisio HX

L'ipoalbuminemia è comune tra i pazienti con MRC e rappresenta un **importante indice predittivo di mortalità**.^{20,21} La dialisi può peggiorare questa condizione a causa dell'ulteriore perdita di albumina attraverso i pori della membrana del dializzatore.¹

Sia il tipo di terapia sia il tipo di membrana possono influire sui livelli di albumina dei pazienti.^{22, 23}

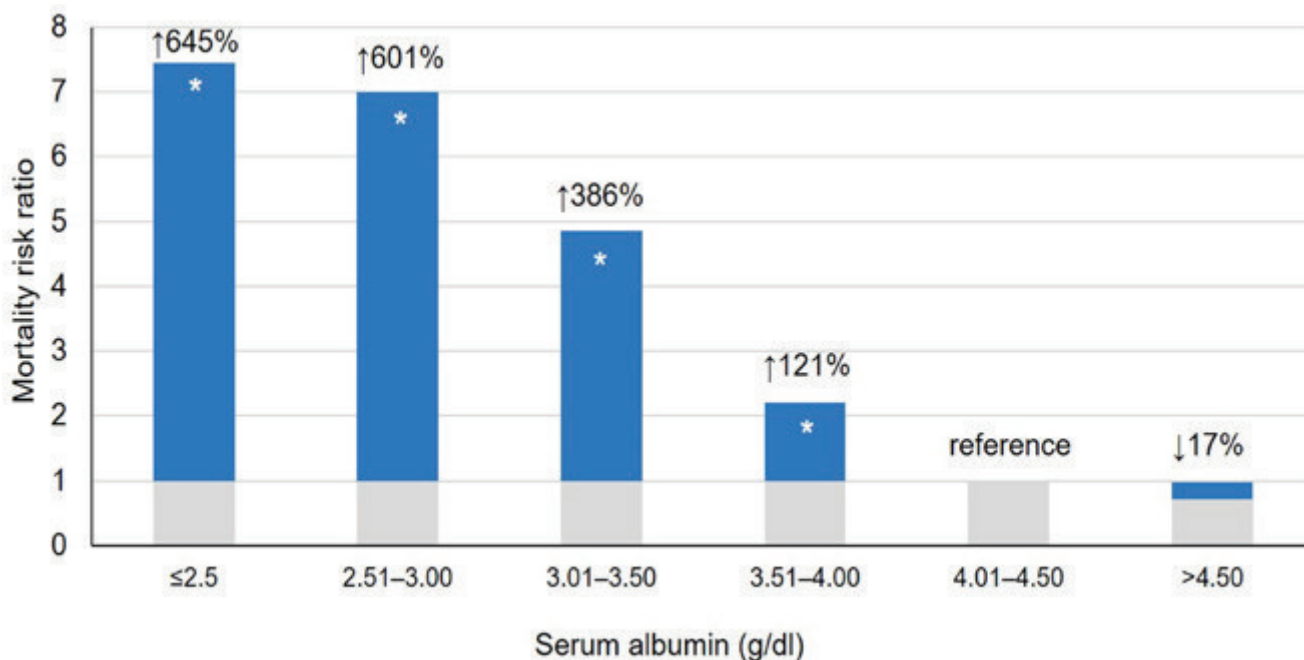
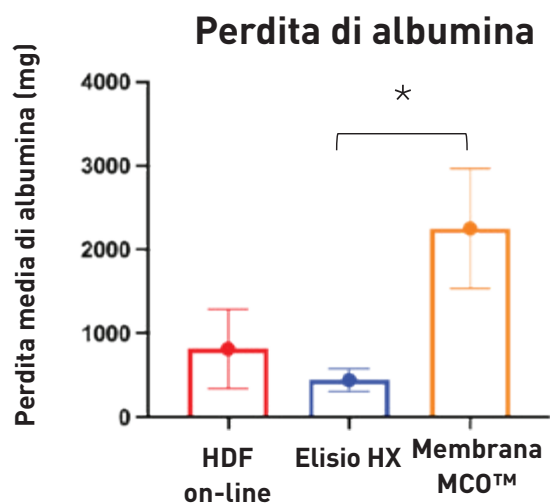


Grafico da: ¹ Rischio relativo di morte rispetto al livello di albuminemia in 19.746 pazienti in trattamento dialitico ospedaliero.²⁰

Perdite di albumina minime con gli Elisio HX, che li caratterizzano come membrane a cut-off netto all'interno della più ampia classe di membrane a medio cut-off.¹⁹

Il cut-off netto che caratterizza gli Elisio HX distingue l'uso di questa membrana nei pazienti più sensibili alla perdita di albumina come quelli malnutriti, fragili, con sarcopenia o anemia.



N=14; flusso ematico > 370 mL/min; volume di sostituzione > 21 L;
*p < 0,05; ns: non significativo

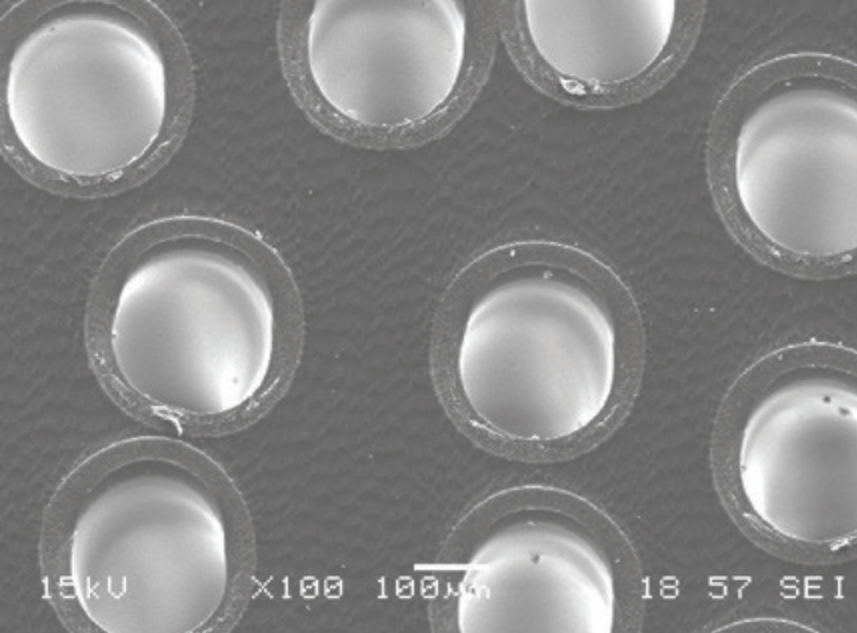


Image obtained in R&D center Japan.

ELISIO-HX

La membrana in Polynephron™ è realizzata con polietersulfone (PES) che apporta benefici per i pazienti e per l'ambiente:

- Depurazione delle molecole di peso molecolare (PM) medio^{18,19}
- Ritenzione di albumina¹⁹
- Non realizzati con BPA
- Minori emissioni di CO₂²⁷

Conclusioni

Con il cambio di paradigma da uno adatto a tutti a un approccio personalizzato centrato sul paziente, diventa sempre più importante soddisfare le specifiche esigenze dei pazienti dializzati.

L'HDF, lo standard dialitico di riferimento, depura un'ampia gamma di tossine uremiche associate alla mortalità cardiovascolare e a quella per tutte le cause.²⁴ Tuttavia, per i pazienti non idonei all'HDF dal punto di vista medico, è necessario disporre del trattamento dialitico qualitativamente migliore.

Un trattamento dialitico di qualità, per pazienti senza idonei requisiti di accesso all'HDF, dovrebbe:

- depurare le medie molecole di dimensioni più grandi (correlate a infiammazione e a patologie CV)²⁵
- migliorare **l'amiloidosi, la sindrome delle gambe senza riposo e il prurito**²⁶
- migliorare la qualità della vita

I dializzatori ad alte prestazioni, appartenenti alle classi IV e V nella classificazione giapponese, hanno evidenziato tassi di sopravvivenza maggiori e perdite di albumina trascurabili.⁵ In pazienti con una ridotta capacità di sintesi dell'albumina o con scarso apporto nutrizionale, è necessaria la conservazione di una quantità appropriata di **albumina**.¹

Elisio HX, grazie alla combinazione di dimensione maggiore dei pori e una geometria specifica, è in grado di eliminare un'ampia gamma di tossine uremiche di dimensioni molecolari medie con una perdita minima di albumina. Questo offre un trattamento dialitico di qualità sia per pazienti standard sia per quelli vulnerabili.

Prestazioni

Clearance: Qf = 0 mL/min*	Qb/Qd (mL/min)	11HX	13HX	15HX	17HX	19HX	21HX
Urea	200/500	191	195	197	198	199	200
	300/500	255	266	275	281	287	290
	400/500	296	313	327	338	348	355
Creatinina	200/500	179	185	190	194	197	198
	300/500	230	244	255	266	275	280
	400/500	260	280	297	310	321	331
Fosfati	200/500	173	180	186	190	194	196
	300/500	212	227	241	252	261	268
	400/500	235	253	272	286	299	310
Vitamina B ₁₂	200/500	126	139	150	159	167	174
	300/500	146	163	179	192	203	214
	400/500	158	178	196	210	223	235
Mioglobina	200/500	69	80	92	102	112	121
	300/500	76	88	100	110	122	132
	400/500	81	96	108	119	130	142

Clearance Qf = 10 mL/min*	Qb/Qd (mL/min)	11HX	13HX	15HX	17HX	19HX	21HX
Urea	200/500	193	197	199	199	200	200
	300/500	257	268	276	282	288	292
	400/500	298	316	329	341	351	358
Creatinina	200/500	181	188	193	196	198	199
	300/500	233	247	258	270	277	283
	400/500	263	284	300	314	325	334
Fosfati	200/500	175	182	187	191	194	197
	300/500	216	232	245	255	264	271
	400/500	239	256	274	290	302	314
Vitamina B ₁₂	200/500	129	142	153	162	170	177
	300/500	150	168	183	195	206	217
	400/500	162	182	200	214	226	240
Mioglobina	200/500	74	88	97	108	118	128
	300/500	81	94	105	116	127	139
	400/500	86	100	113	124	137	148

Coefficiente di ultrafiltrazione**

KUF (mL/h/mmHg)	47	53	60	67	75	82
-----------------	----	----	----	----	----	----

Coefficiente di sieving (SC)***

Vitamina B ₁₂	1,00	β ₂ -microglobulina	1,00	Albumina	0,0024
Inulina	0,97	Mioglobina	0,86		

Superficie effettiva (m ²)	1.1	1.3	1.5	1.7	1.9	2.1
Volume di priming (ml)	68	80	90	102	114	125
Lunghezza effettiva (mm)	228	245	259	271	281	290
Diametro interno (μm)	200	200	200	200	200	200
Spessore della membrana (μm)	40	40	40	40	40	40
TMP massima (mmHg)	500	500	500	500	500	500

Materiale	Membrana: Polynephron™	Housing e ingressi ematici Polipropilene	Sigillante Poliuretano
Metodo di sterilizzazione	Gamma dry		
Confezione	24 pz./scatola		

* Condizioni di valutazione *in vitro* (EN1283/ ISO8637-1:2017): Qd 500 mL/min, Qf 0 mL/min & Qf 10 mL/min.

Dati di clearance ottenuti in Giappone. I dati di clearance possono variare leggermente a seconda delle impostazioni della valutazione, del numero di lotto e del sito di produzione.

** sangue bovino (Hct 32±2%, Proteine 60 g/L, 37 °C), Qb 300 mL/min

*** SC (EN1283/ ISO8637-1:2017): Qb 300 mL/min, Qf 60 mL/min.

Bibliografia



1. Kalantar-Zadeh K, et al. Slipping through the pores: hypoalbuminemia and albumin loss during hemodialysis. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2021
2. Dozio E, et al. Sarcopenia in chronic kidney disease: focus on advanced glycation end products as mediators and markers of oxidative stress. *Biomedicines.* 2021
3. Maduell F, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013
4. Maduell F, et al. ESHOL study reanalysis: All-cause mortality considered by competing risks and time-dependent covariates for renal transplantation. *Nefrologia.* 2016
5. Abe M, et al. High-performance dialyzers and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Sci Rep.* 2021
6. Mc Causland FR, et al. C-reactive protein and risk of esrd: results from the trial to reduce cardiovascular events with aranesp therapy (treat). *Am J Kidney Dis.* 2016
7. Panichi V, et al. The RISCAVID study. *NDT.* 2008
8. Chang CH, et al. Elevation of interleukin-18 correlates with cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular events: a cohort study of hemodialysis patients. *Medicine.* 2015
9. Liabeuf S, et al. Plasma beta-2 microglobulin is associated with cardiovascular disease in uremic patients. *KI.* 2012
10. Foster MC, et al. CRIC Study. *AJKD.* 2016
11. Scarpioni R, et al. Dialysis-related amyloidosis: challenges and solutions. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2016
12. Cohen G. Immune dysfunction in uremia 2020. *Toxins.* 2020
13. Cohen G, et al. Immunoglobulin light chains modulate polymorphonuclear leucocyte apoptosis. *EJCI.* 2003
14. Fraser SDS, et al. The association of serum free light chains with mortality and progression to end-stage renal disease in chronic kidney disease: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Mayo Clinic proceedings.* 2017
15. Desjardins L, et al. Association between free light chain levels, and disease progression and mortality in chronic kidney disease. *Toxins.* 2013
16. Lorenz G, et al. Mortality prediction in stable hemodialysis patients is refined by YKL-40, a 40-kDa glycoprotein associated with inflammation. *KI.* 2018
17. Vega A, et al. The new marker YKL-40, a molecule related to inflammation, is associated with cardiovascular events in stable haemodialysis patients. *Clin. Kidney J.* 2020
18. Kreiter, et al. Internal study. 2021. Dati su file
19. Puyol, et al. riassunto presentato a EDTA 2022
20. Owen WF, et al. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 1993
21. <https://www.dopps.org/DPM/Files/meanalbumingdl_c_overallTAB.htm. . 2020>
22. Maduell F, et al. Medium cut-off dialyzer versus eight hemodiafiltration dialyzers: comparison using a global removal score. *Blood purif.* 2019
23. van Gelder MK, et al. Albumin handling in different hemodialysis modalities. *Nephrol Dial Transplant.* 2018
24. Peters SA, et al. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. *NDT.* 2016
25. Wolley M, et al. Exploring the clinical relevance of providing increased removal of large middle molecules. *CJASN.* 2018
26. Florens N, et al. Expanded haemodialysis: news from the field. *NDT.* 2018
27. Keoleian, et al. Life cycle material data update for GREET Model. University of Michigan. 2012.

Nipro Renal Care fa parte di Nipro Corporation Japan, un'azienda medica leader mondiale fondata nel 1954. Con oltre 35.000 dipendenti in tutto il mondo, Nipro fornisce dispositivi medici, farmaceutici e packaging per l'industria farmaceutica.

Nipro Renal Care è un leader del mercato globale specializzato nello sviluppo delle macchine di dialisi, sistemi per il trattamento acqua e possiede inoltre un vasto portafoglio di dispositivi medici monouso; da oltre 6 decenni fornisce sistemi per il trattamento dialitico.

Nell'offrire i suoi prodotti di qualità, Nipro Renal Care è guidata dall'innovazione e dalla sicurezza del paziente i quali ottimizzano tempo, sforzi e costi. Noi affrontiamo le esigenze dei pazienti, del personale sanitario ed amministrativo in modo da ottenere trattamenti sicuri e di elevata qualità senza doversi preoccupare dei costi.

BECAUSE EVERY LIFE DESERVES AFFORDABLE CARE



www.nipro-group.com/en-en/our-company/our-locations

Contattare la filiale locale per ulteriori informazioni.

