

Middle Cut Off Membranen – die Lösung der chronischen Inflammation an HD?

M. Storr, B. Krause

Baxter Membrane & Dialyzer R&D, Hechingen

Berliner DialyseSeminar, 2. - 3. Dezember 2016

Baxter

Urämische Toxine mittleren Molekulargewichts

Zusammenhang mit chronisch-entzündlichen Prozessen

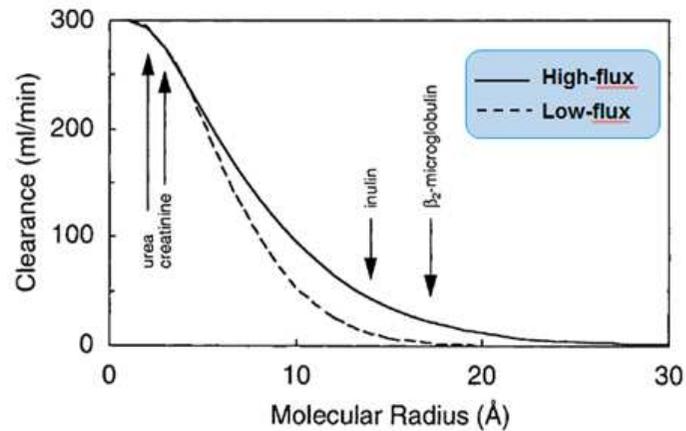
Substanz	MW [kDa]	Relevanz
Zytokine / Interleukine	10 – 32	Pro- and anti-inflammatorische Wirkung
Freie Leichtkettenproteine (κ und λ)	22.5 / 45	Pro-inflammatorische Wirkung; ihre Plasmaspiegel korrelieren mit Langzeitergebnissen von Patienten mit chronischem Nierenversagen
Komplementfaktor D (Adipsin)	24	Geschwindigkeitsbestimmendes Enzym bei der Aktivierung des alternativen Komplement-Reaktionswegs
Saures α 1-Glycoprotein	43	Akute-Phase-Protein
Pentraxin-3	40	Akute-Phase-Protein; Beteiligung an Endothelschäden
Chitinase-like Protein (YKL-40)	40	Neuer Marker, der vermehrt bei entzündlichen Erkrankungen exprimiert wird und mit dem Langzeitergebnis korreliert
Advanced Glycation End Products (AGE)	30 - 60	Assoziiert mit Entzündungsprozessen, Mangelernährung, Atherosklerose, Herz-Kreislaufkrankungen und Überleben

Ref: Lisowska-Myjak, *Nephron Clin Pract* 2014;128:303-11
Chmielewski et al, *Sem Nephrol* 2014;34:118-34
Okyay et al, *Ther Apheresis Dial* 2013;17:193-201

Baxter

Limitationen der High-flux Dialyse bezüglich der Entfernung größerer Mittelmoleküle

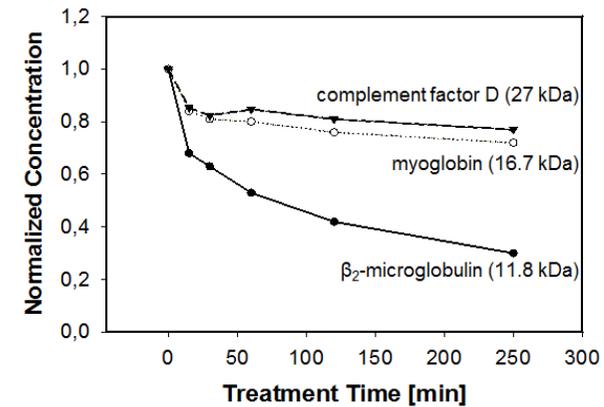
Clearance vs. Molekülgröße



Leygoldt JK. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:3-9

Plasmakonzentration von MM während einer HD Behandlung mit High-flux Dialysatoren*

* FX CorDiax 80 (FMC, Bad Homburg, Germany)
QB 400 ml/min, QD 600 ml/min, (NCT02377622)



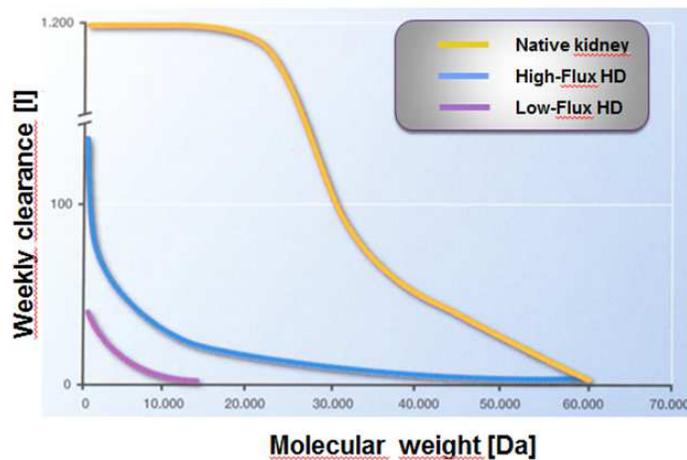
Leygoldt JK et al. *ASN 2016 Abstract TH-PO953*

Baxter

Renaler Transport von Mittelmolekülen

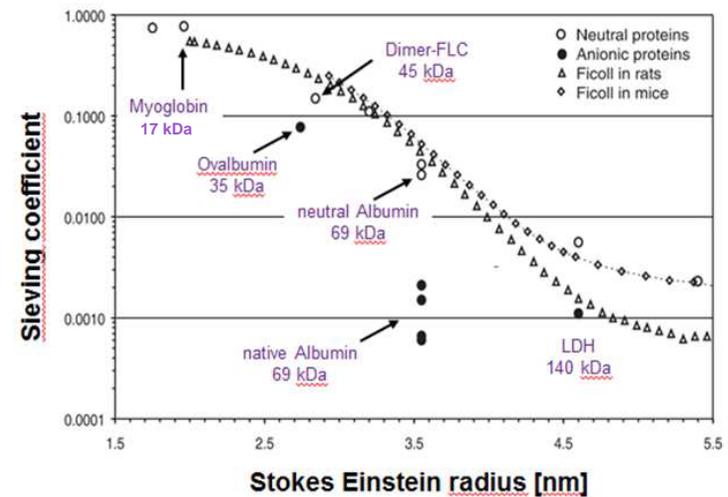
Abhängigkeit von Molekülgröße/-gewicht

Weekly solute clearance as a function of molecular weight



Cheung AK. Blood Purif 1994;12:42-53

Glomerular Sieving Coefficients



Adapted from Haraldsson et al. Physiological Reviews 2008;88:451-87

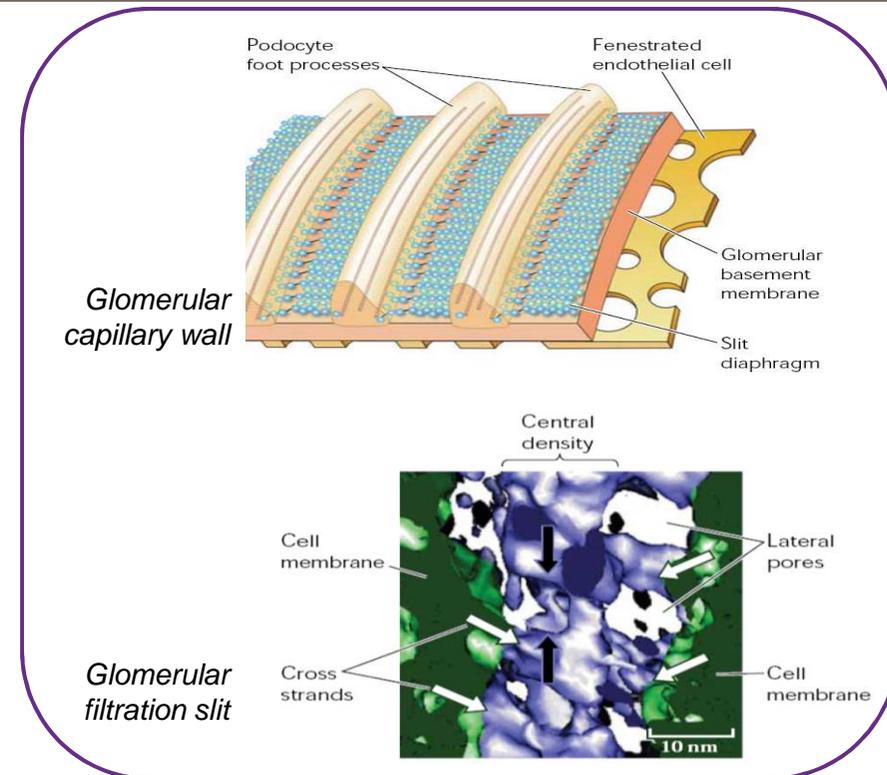
Renaler Transport von Mittelmolekülen

Die glomeruläre Filtrationsbarriere

- Geringe Polydispersität der Porenradienverteilung
- Hohe konvektive Flußraten (~ 180 L/day)
- Hoher UF-Koeffizient (~ 0.1 mL/min/mm_{Hg}/g_{kidney})*
- Hohe Größenselektivität (sieving coefficient for albumin < 10⁻⁴)

Die glomeruläre Filtrationsbarriere ist dynamisch!

* rat kidney



Tryggvason K et al. *Physiology* 2005;20:96-101

Baxter

Transport von Mittelmolekülen in semipermeablen künstlichen Membranen

Diffusion and Konvektion

Solute diffusive flux:
$$J_D = \frac{\varepsilon D_M S}{\tau} \frac{\partial c}{\partial x}$$

Convective flux of a solute:
$$J_C = \frac{\varepsilon r^2 C_B S}{8 \eta t} \frac{\partial P}{\partial x}$$

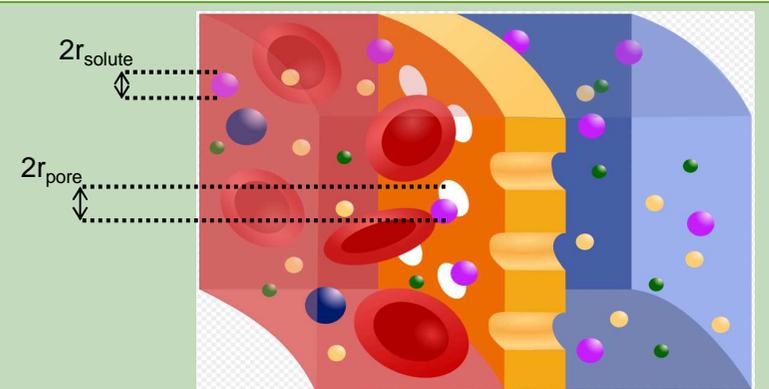
Strathmann et al.
Contr Nephrol 1990; 78:119-141

Mittelmoleküle

$$\lambda = r_{\text{solute}} / r_{\text{pore}}$$

$$\lambda_{\text{small solutes}} \ll 1$$

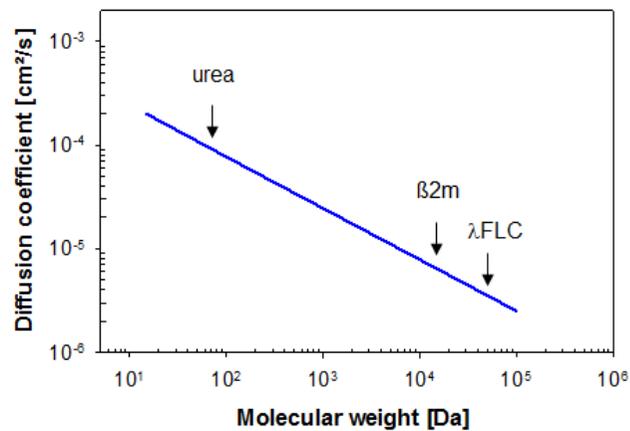
$$\lambda_{\text{middle molecules}} \rightarrow 1$$



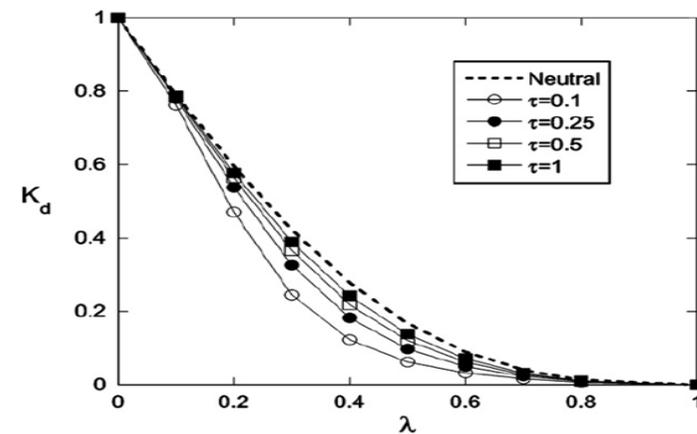
Diffusiver Transport durch Membranen

Abhängigkeit vom Molekulargewicht

Diffusion coefficients in water for different size solutes



Rel. diffusivity in membranes (K_D) vs. dimensionless solute size ($\lambda=r_s/r_p$)



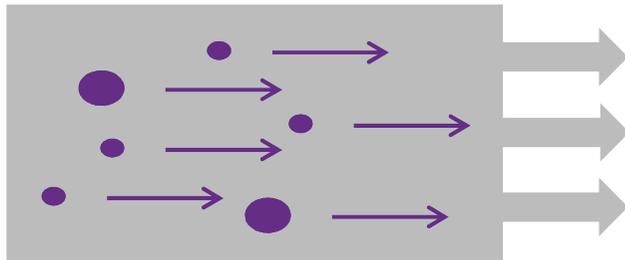
Dechadilok P. J Mem Sci 2009;336:7-16

- Mittelmoleküle werden durch Diffusion weniger effektiv entfernt als kleine Substanzen
- Zusätzlicher Einfluß der Porengrößen

Konvektiver Transport durch Membranen

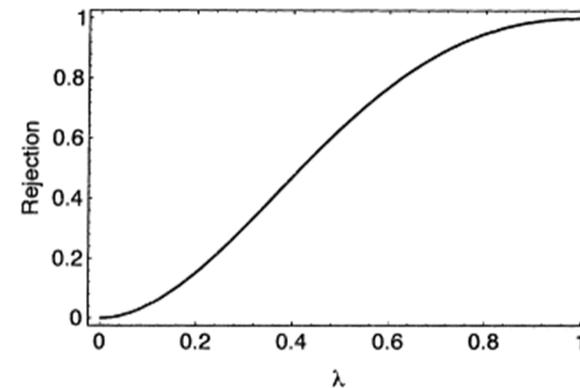
Abhängigkeit vom Molekulgewicht

Unhindered convective transport



Solute flux dependent on fluid velocity
(~ independent of solute size)

Solute rejection in membranes
as a function of $\lambda = r_s/r_p$
(spherical solute rejection predicted by the
capillary pore hindered transport theory)

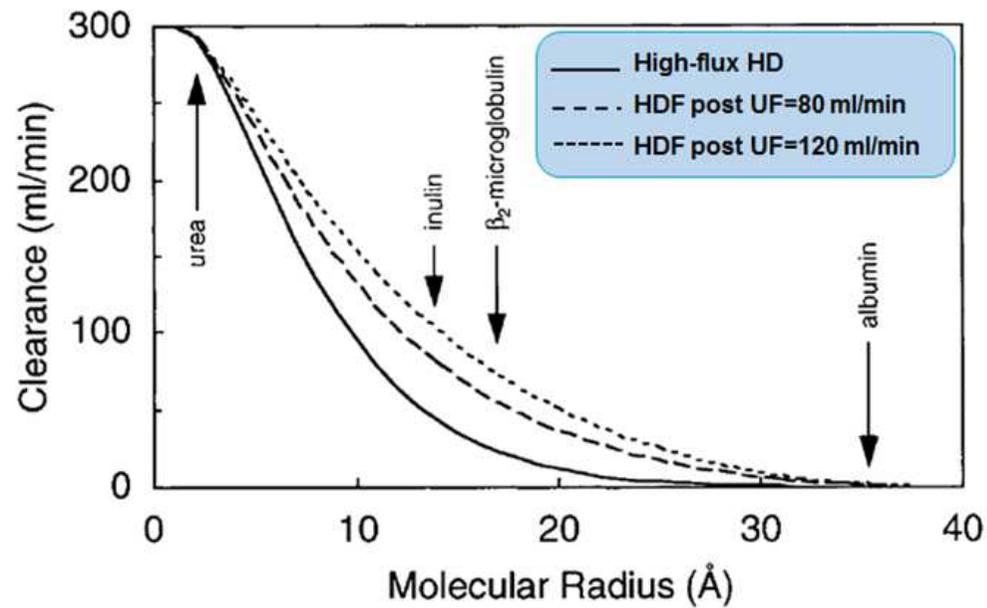


Palmeri et al. J Mem Sci 1999;60(2):141-170

- Konvektion ist weniger abhängig von der Molekülgröße als Diffusion

Hemodiafiltration (HDF)

Gesteigerte Mittelmolekül-Clearance durch konvektiven Transport



Leyboldt JK.
Nephrol Dial Transplant 2000;15:3-9

Baxter

Hemodiafiltration

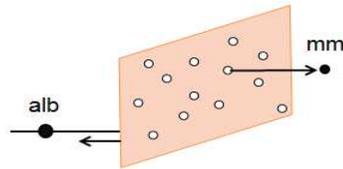
Limitierungen

- Die Permeabilitätseigenschaften der Membran (Poregröße) determiniert was entfernt wird, auch bei HDF
- Große Volumina on-line hergestellter Lösungen werden direkt in den Patienten infundiert
- Hohe konvektive Flußraten lassen sich in vielen Patienten nicht erzielen [[Chapdelaine et al. Clin Kidney J 2015;8:191-8](#)]

Membran Porenradien und Selektivität sind entscheidend für die effektive Entfernung von Mittelmolekülen

Selektivität

Mittelmolekülpermeabilität vs. Albuminretention

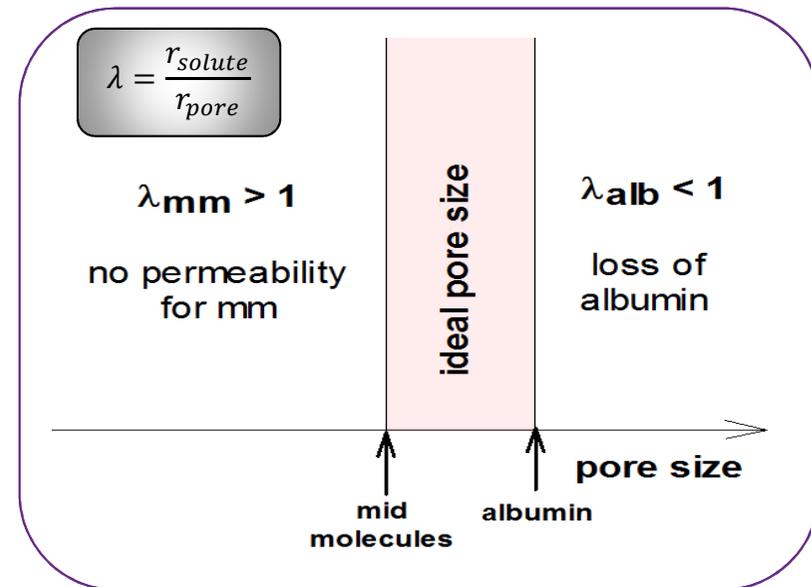


Molekülradien

Solute	MW [kDa]	SE radius* [Å]
β2m	12	16
myoglobin	17	19
TNFα	17 (monomer)	19 - 23
λFLC	45	28
albumin	69	36

*Stokes-Einstein radius

Porengrößen



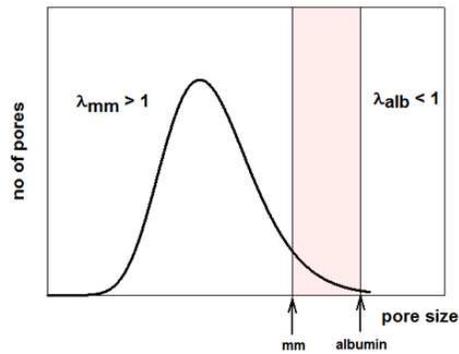
mm: middle molecules; alb: albumin

Baxter

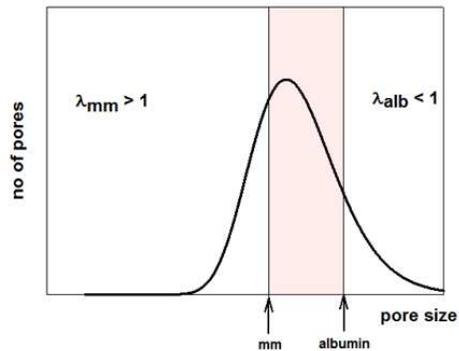
Membran Porenradienverteilung

Limitierungen aufgrund einer breiten Porenradienverteilung und Voraussetzungen für eine effektive Mittelmolekülf Entfernung

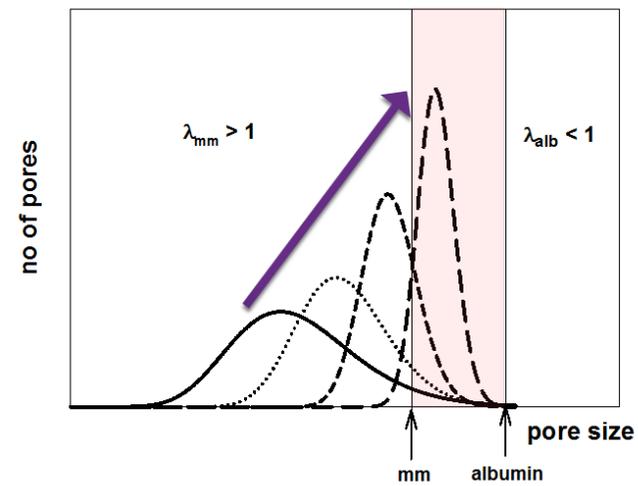
Ineffektive mm Entfernung



Verlust von Albumin



Enge Porengrößenverteilung zur effektiven mm Entfernung

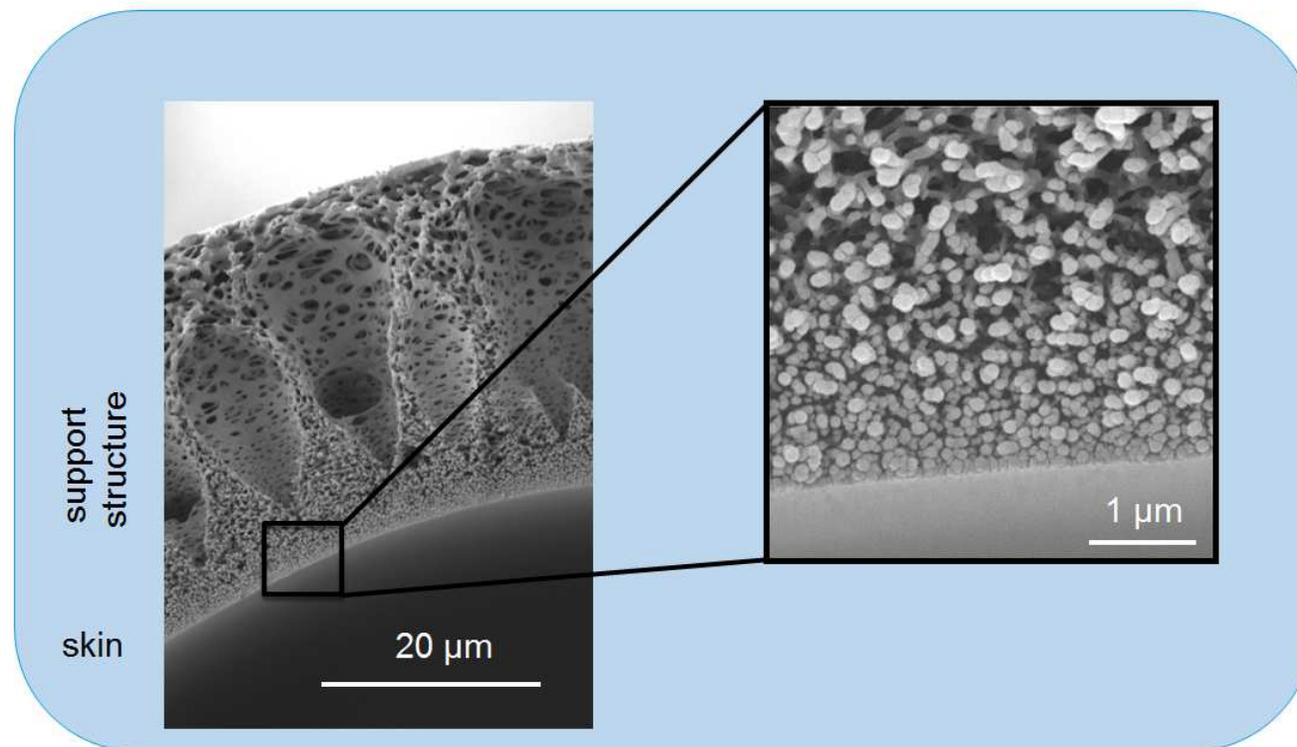


mm: middle molecules
alb: albumin

Baxter

Medium cut-off Membranen (MCO)

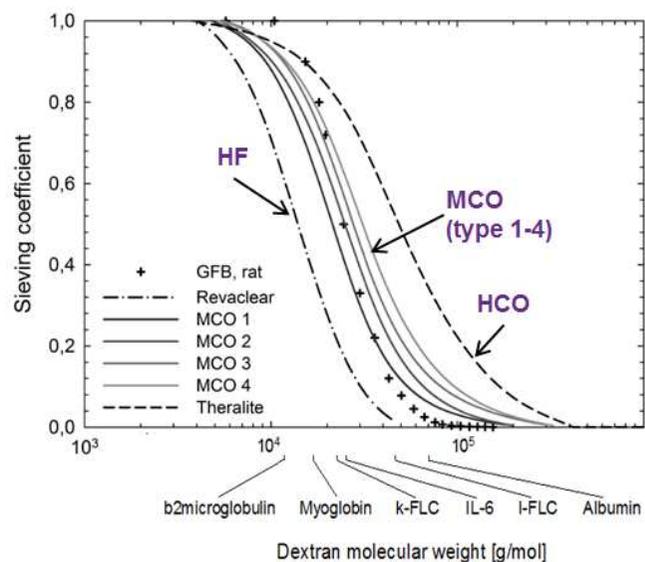
Dialysemembranen mit erweiterten Porengrößen und verbesserter Selektivität zur effizienten Entfernung von Mittelmolekülen



Medium cut-off Membranen (MCO)

Siebkurven und Porenradien

Dextran Siebkoeffizienten für Membranen (vor Blutkontakt)



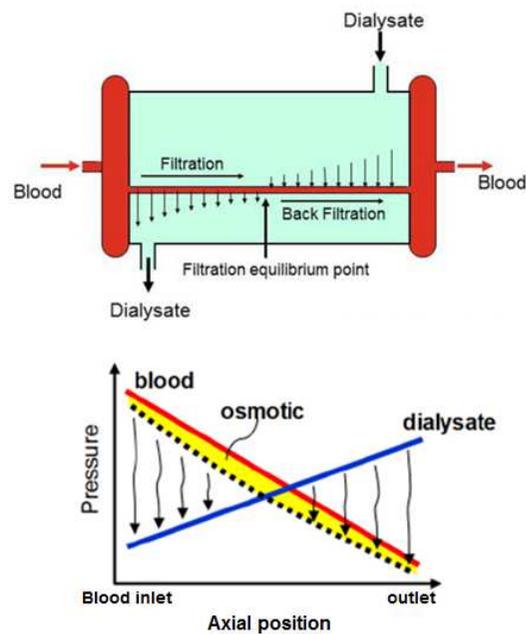
Mittel und Varianz der log-normalen Porenradienverteilung

(basierend auf Dextran Siebkoeffizienten)

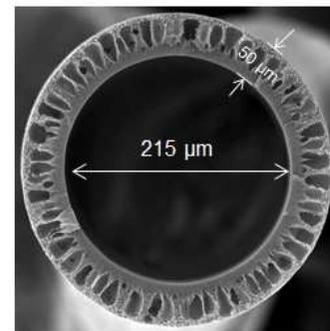
Membrane	Mean [nm]	Variance [nm]
Revaclear	3.0 ± 0.3	2 ± 1
MCO 1	4.1 ± 0.2	4.7 ± 0.8
MCO 2	4.0 ± 0.2	4.6 ± 0.4
MCO 3	4.40 ± 0.03	6.4 ± 0.1
MCO 4	4.8 ± 0.2	8.8 ± 0.4
Theralite	5.1 ± 0.3	11 ± 2

Medium cut-off Membranen (MCO)

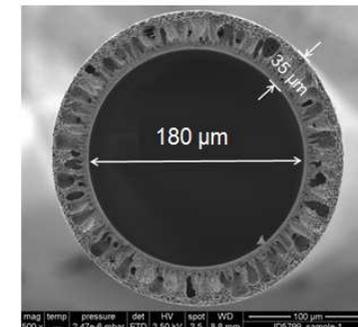
Konvektiver Stofftransport durch interne Filtration (“backfiltration”)



Faser Innendurchmesser



Polyflux

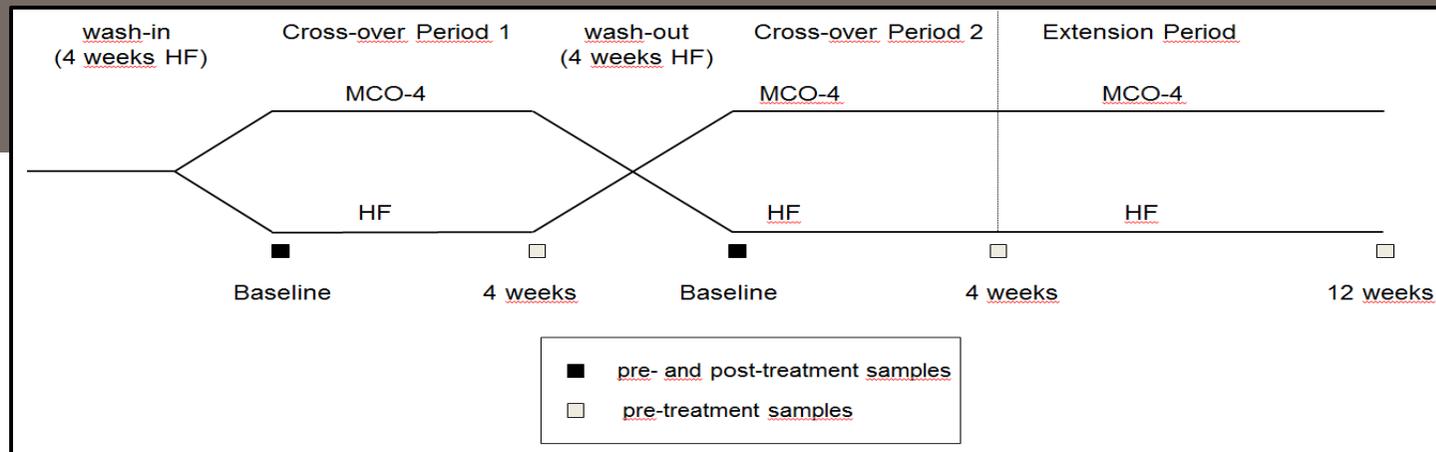


MCO

- Reduktion des Faserinnendurchmessers begünstigt interne Filtration

Ergebnisse aus der PERCI2 Studie* mit der MCO 4 Membran

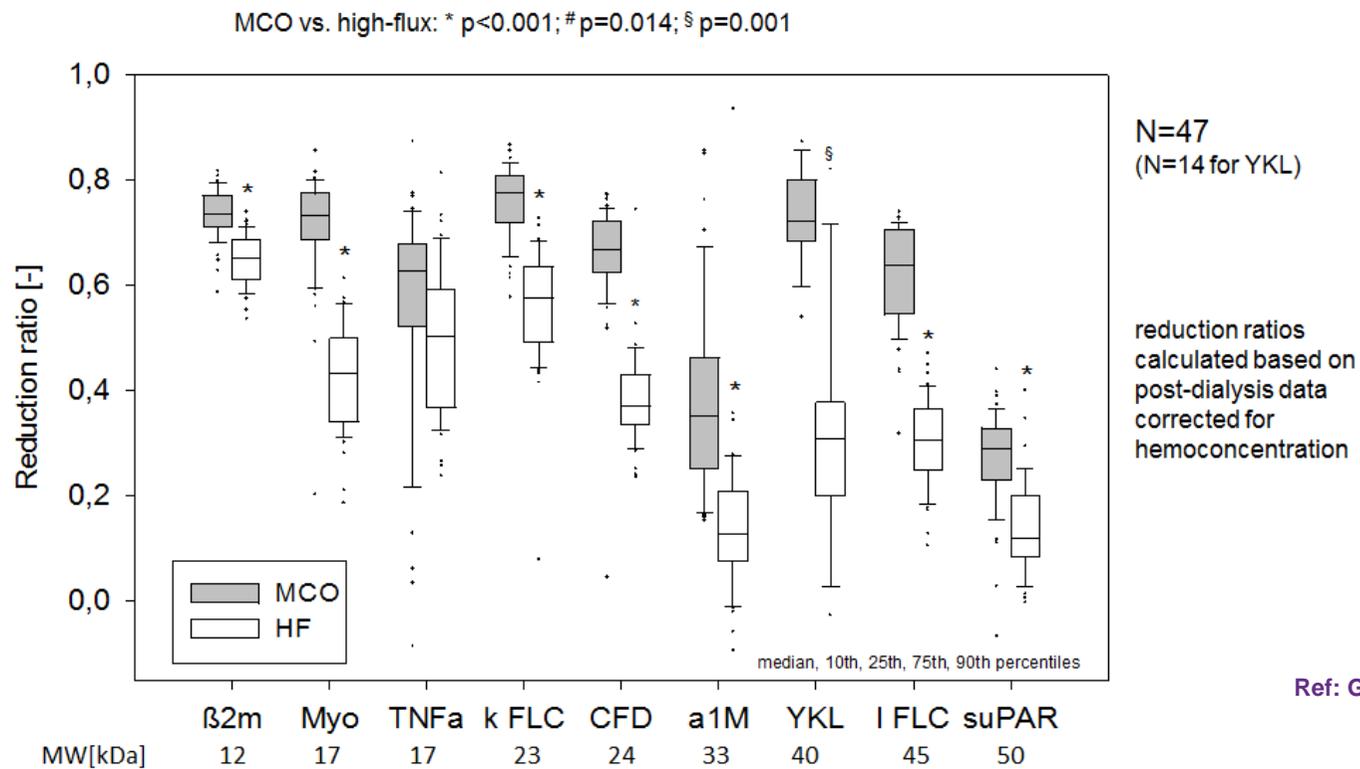
HD mit MCO-4 vs. standard high-flux HD



Baxter

* NCT02084381

Intra-dialytische Reduktionsraten für Mittelmoleküle von 12 – 50 kDa MG



Note: MCO-4 is not available to purchase



Expression pro-inflammatorischer Gene

TNF α und IL-6 mRNA in Leukozyten vor und nach 4 Wochen Behandlung

mRNA	High-flux		MCO-4		p-value ¹
	T = 0	T = 4 weeks	T = 0	T = 4 weeks	MCO-4 vs. high-flux
TNF α	1.19 \pm 0.57	1.02 \pm 0.49*	0.92 \pm 0.34	0.75 \pm 0.31**	0.001
IL-6	0.86 \pm 0.68	0.83 \pm 0.67	0.78 \pm 0.80	0.60 \pm 0.43**	0.009

¹ Significance testing based on log transformed values for TNF α mRNA and IL-6 mRNA levels

*=p<0.05 vs. T=0; **=p<0.01 vs. T=0

Data from both cross-over phases were pooled

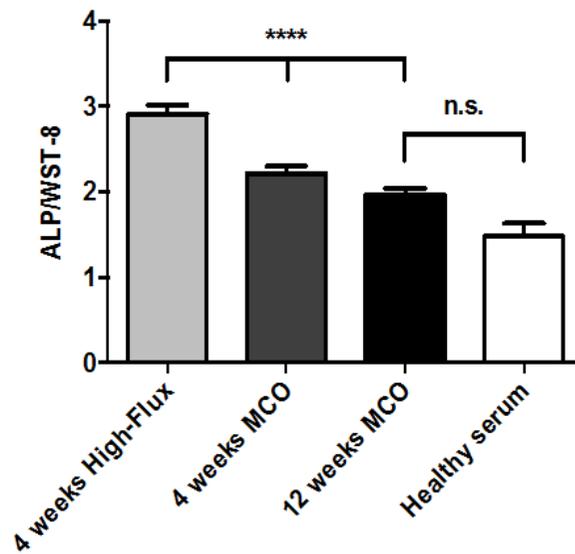
Note: MCO-4 is not available to purchase

Zickler et al. ASN 2015
Abstract FR-OR029
Baxter

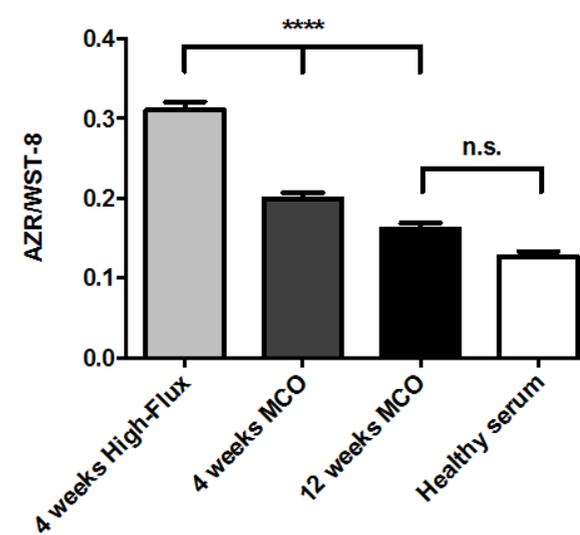
In vitro Kalzifikation in glatten Gefäßmuskelzellen

Inkubation mit Patienten Serum am Ende der Studienphasen

Alkalische Phosphatase-Aktivität (ALP)
nach 7 Tagen Inkubation



Alizarin Rot Färbung
nach 10 Tage Inkubation



Zickler et al. ASN 2015 Abstract FR-OR029

¹ NCT02084381

Note: MCO-4 is not available to purchase

Baxter

Ergebnisse aus klinischen Studien mit der MCO 1 Membran (THERANOVA)

PerCom Studien*

Vergleich der Entfernungsleistung von HD mit Theranova und HD bzw. High-volume HDF mit high-flux Dialysatoren

Study	PerCom HD NCT2377570	PerCom HDF NCT02377622
Design	Cross over comparison of THERANOVA in HD mode vs. high-flux HD (FX CorDiax 80, FMC)	
Patient number	19	20
Flow rates (ml/min)	QB/QD 300/500	QB/QD 400/600 UF in HDF: 24 L post-dilution

QB = blood flow rate, QD = dialysis fluid flow rate, UF = ultrafiltration volume

* NCT2377570/NCT02377622

Kirsch et al. Nephrol Dial Transplant, Sep 1 2016 Advance Access



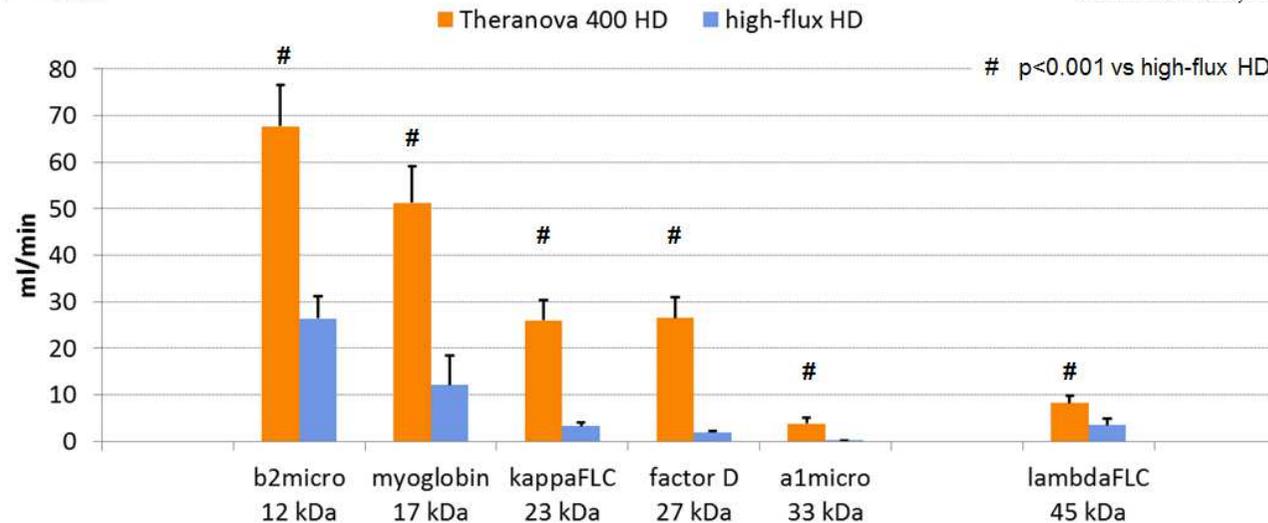
PERCOM HD Studie: Theranova HD vs. High-flux HD

Gesamtclearance unterschiedlicher Mittelmoleküle

N = 19
Q_B = 301 ±22 ml/min
T = 4.0 h

Overall Clearance

Note: YKL-40 was not measurable in dialysate



high-flux HD = HD by FX Cordiax 80 dialyzer

Bars indicate mean and SD

Statistics by a mixed model with fixed effects of period and study dialyzer type, and the random effect of subject.

Kirsch et al. Nephrol Dial Transplant, Sep 1 2016 Advance Access

Kirsch et al. Abstract to ERA-EDTA 2016: SP416

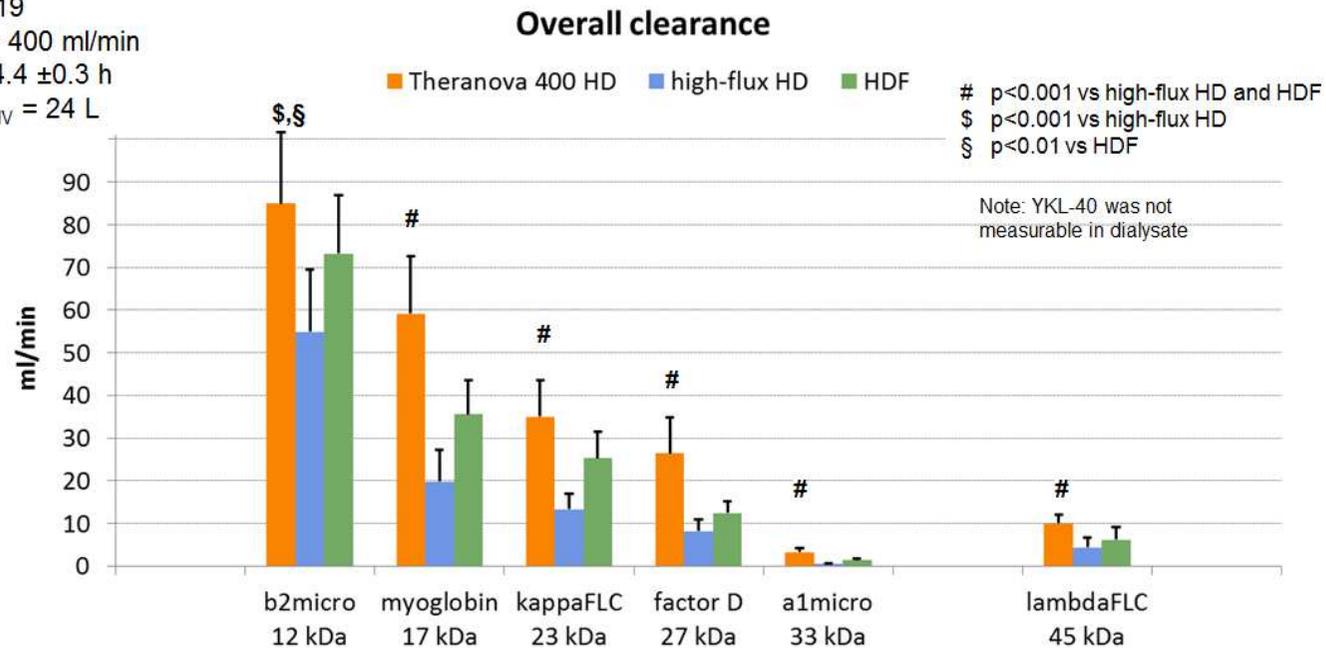
Baxter Clinical Study Report: 1407-003

Baxter

PERCOM HDF Studie: Theranova HD vs. High-flux HDF

Gesamtclearance unterschiedlicher Mittelmoleküle

N = 19
 $Q_B = 400$ ml/min
 $T = 4.4 \pm 0.3$ h
 $V_{CONV} = 24$ L



high-flux HD = HD by FX Cordiax 80 dialyzer;
 HDF = high volume HDF by FX Cordiax 800 dialyzer

Bars indicate mean and SD

Statistics by a mixed model with fixed effects of period and study dialyzer type, and the random effect of subject.

Kirsch et al. Nephrol Dial Transplant, Sep 1 2016 Advance Access

Krieter et al. Abstract to ERA-EDTA 2016: MP464

Baxter Clinical Study Report: 1407-001

Baxter

PERCOM HDF Studie: Theranova HD vs. High-flux HDF

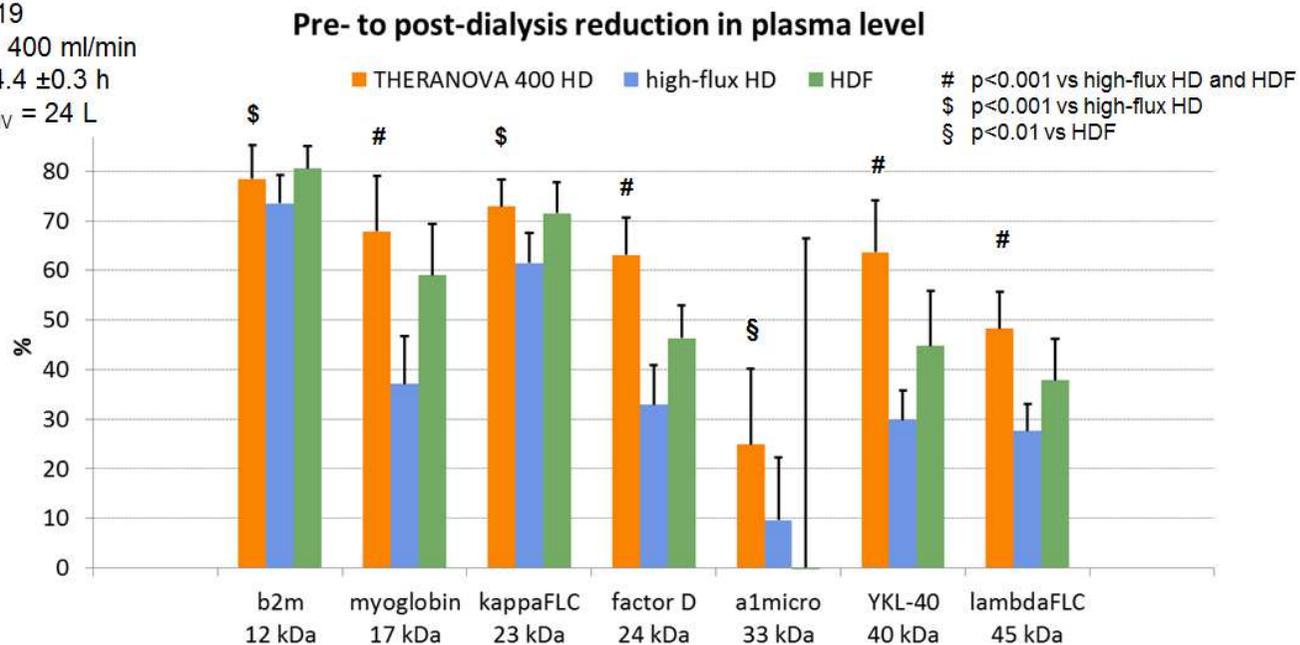
Intra-dialytische Reduktionsraten für unterschiedliche Mittelmoleküle

N = 19

$Q_B = 400 \text{ ml/min}$

$T = 4.4 \pm 0.3 \text{ h}$

$V_{CONV} = 24 \text{ L}$



high-flux HD = HD by FX Cordiax 80 dialyzer;
 HDF = high volume HDF by FX Cordiax 800 dialyzer

Bars indicate mean and SD

Post-dialysis data are corrected for hemoconcentration

Statistics by a mixed model with fixed effects of period and study dialyzer type, and the random effect of subject.

Kirsch et al. Nephrol Dial Transplant, Sep 1 2016 Advance Access

Krieter et al. Abstract to ERA-EDTA 2016: MP464

Baxter Clinical Study Report: 1407-001

Baxter

THERANOVA HD

Elimination von Albumin im Verlauf einer Dialysebehandlung

Albuminverlust ins Dialysat (g/Behandlung)

	NCT02377570	NCT02377622
	THERANOVA HD QB 300 ml/min	THERANOVA HD QB 400 ml/min
Mean ± SD	2.7 ± 0.7	3.0 ± 0.7
Median	2.9	3.2
Range	1.5 – 3.9	1.2 – 3.9

Die Albumin Entfernung mit konventionellen High-flux Membranes betrug in diesen Studien 0.2 ±0.0 während high-flux HD and 0.5 ±0.2 g/Behandlung während HDF

*Kirsch et al. Nephrol Dial Transplant, Sep 1 2016 Advance Access
Baxter Clinical Study Reports 1407-001 and 1407-003
Kirsch et al. and Krieter et al. Abstracts to ERA-EDTA 2016: SP416 and MP464*

Baxter

Albumin removal by dialysis

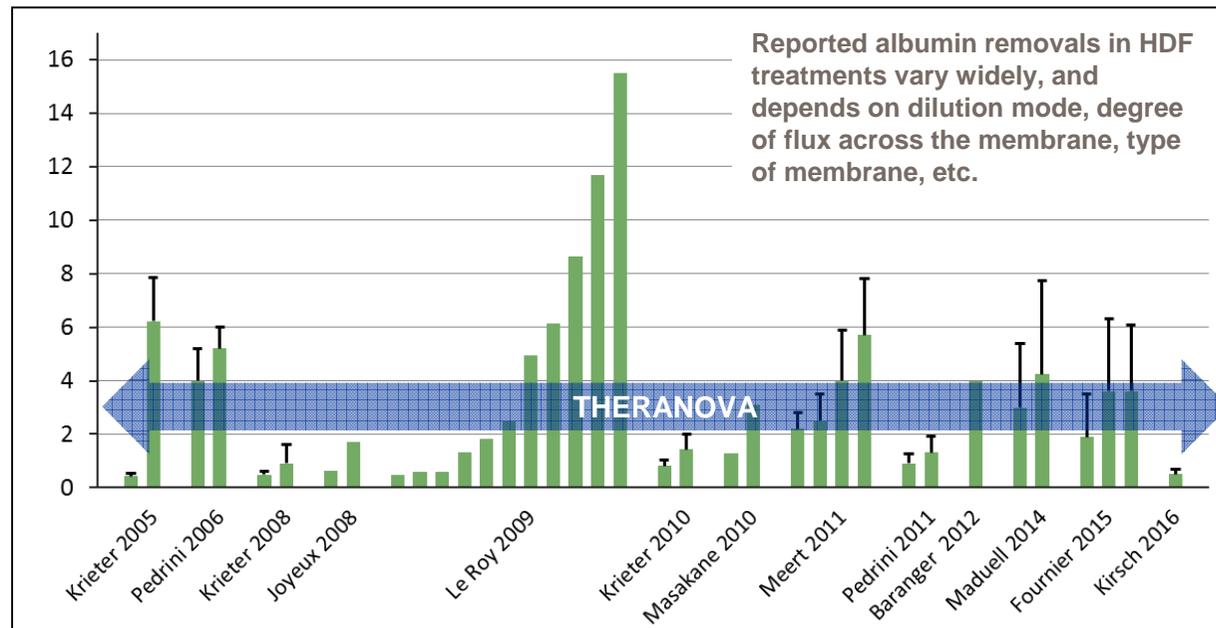
Removal of albumin is not uncommon in dialysis

PD:

- often quite substantial
- ≈ 5 grams per day

HDF:

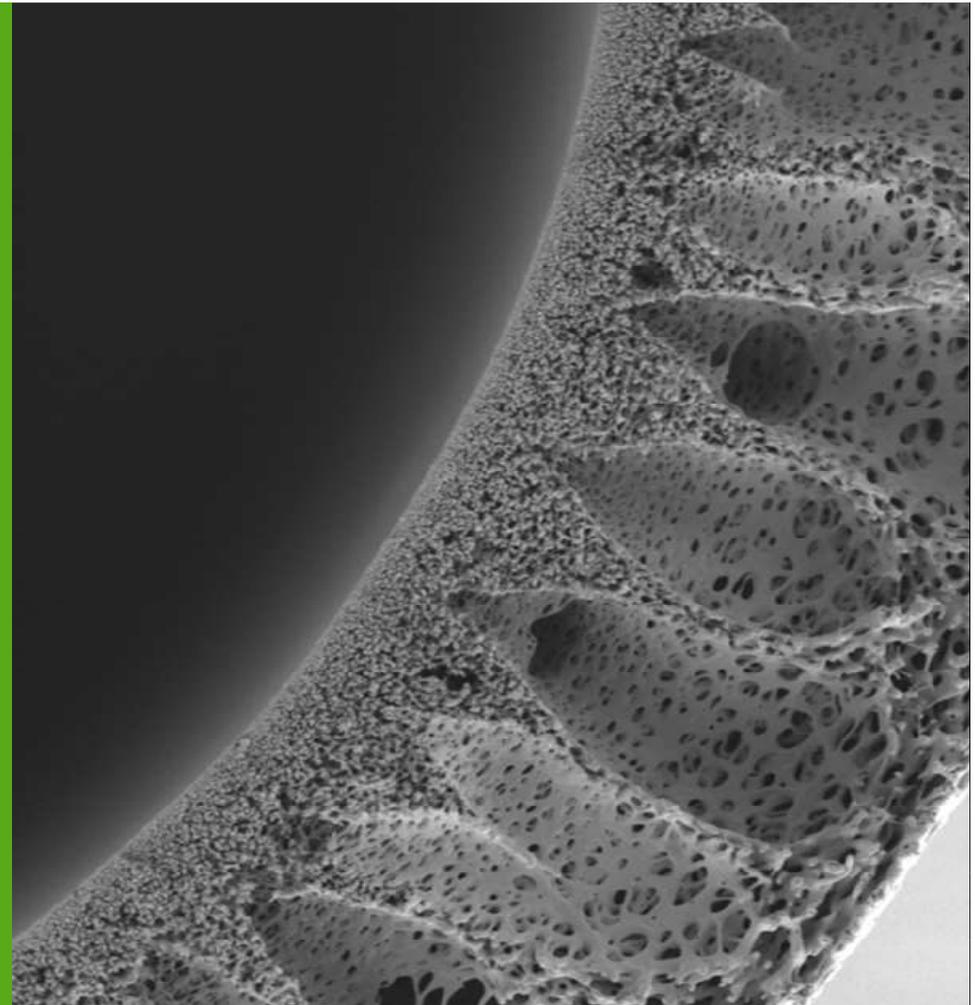
- often in the 0.5-4 gram per session range
- but could come close to 10 grams per session



Krieter DH et al. Kidney Int. 2005;67:349-56, Pedrini LA et al Kidney Int. 2006;69:573-9, Krieter DH et al. Artif Organs. 2008;32:903-9, Joyeux V et al Int J Artif Organs. 2008;31:928-36, Le Roy F et al. Clin Kidney J. 2009;2(suppl 2): Sa402, Krieter DH et al. Nephrol Dial Transplant. 2010;25:212-8, Masakane I. NDT Plus. 2010;3(suppl 1):i28-i35, Meert N et al. Nephrol Dial Transplant. 2011;26:2624-30, Pedrini LA et al. Int J Artif Organs. 2011;34:397-404, Baranger T et al. Nephrol Dial Transplant 2012;27(Suppl 2):ii222, Maduell F, et al. Blood Purif. 2014;37:125-30, Fournier A et al Int J Artif Organs. 2015;38:76-82, Kirsch AH et al. Nephrol Dial Transplant 2016 Sep 1 (Advance access)

Hämodialyse mit Medium Cut-off (MCO) Membranen ermöglichen eine sehr effektive Entfernung von größeren Mittelmolekülen

Studienprogramm wurde initiiert, um klinische Effekte bei Langzeitanwendung zu untersuchen



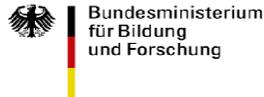
Baxter

Vielen Dank!

Fördermaßnahme:
Funktionale Einwegsysteme für die Medizin und Bioproduktion -
BioMatVital: BioDisposables

GEFÖRDERT VOM

FKZ: 13N11796 - 99



- **Martin-Luther-Universität Halle**
Matthias Girndt, Roman Fiedler, Bogusz Trojanowicz, Christof Ulrich, Marcus Glomb, Kristin Liehr, Christian Henning
- **NMI Technology Transfer GmbH, Reutlingen**
Michael Pawlak, Markus Templin
- **Charite-Universitätsmedizin Berlin**
Ralf Schindler, Daniel Zickler, Kevin Willy, Peter Martus
- **Baxter R&D**
Adriana Boschetti-de-Fierro, Michael Hulko, Manuel Voigt, Reinhold Buck, Markus Hornung, Joachim Lörcher, Arnd Wochner, Kristin Werner, Torsten Boehler, Werner Beck, Lars-Göran Nilsson, Ken Leypoldt
- **PERCOM Studien**
Detlev Krieter, Alexander Kirsch, Alexander Rosenkranz

Baxter