

La clinica della dialisi: nuovi problemi e nuove prospettive

F. Locatelli, C. Manzoni, P. Pozzoni, G. Pontoriero, S. Di Filippo

Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale A. Manzoni, Lecco

Clinical dialysis: New problems and new prospects

The main problem nephrologists have to face today is the very high patient morbidity and mortality. A number of traditional and non-traditional risk factors have a role; among these anaemia, hypertension, dislipidemia, abnormalities in calcium-phosphate metabolism, hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction.

An important innovation in the field of hemodialysis has been the availability of high-permeable and high-flux membranes, characterized by a high biocompatibility and ultrafiltration coefficient. The development of automatic systems to control ultrafiltration has enabled the utilisation of these membranes in the clinical setting (high-flux hemodialysis, hemofiltration, hemodiafiltration). It is common opinion that high-flux membranes can positively influence cardiovascular instability, but this has not been confirmed by clinical trials. Although preliminary data indicated a favorable effect on the correction of anemia in patients treated with high-permeable membranes, randomized trials have not shown a significant effect. Better control of anemia could be possible by means of on-line treatments, given their higher removal of medium- and large molecules and reduced microbiological and pyrogenic contamination of the dialysate. A number of analyses showed a lower incidence of bone cysts and/or carpal tunnel syndrome in patients treated with high-flux membranes compared to low-flux ones. High-flux treatments could reduce morbidity and mortality in hemodialysis patients. However, despite its large sample size, the HEMO Study has not been capable of showing a statistically significant effect of higher dialysis dose and high-flux membranes on survival and morbidity. The MPO study has been expressly designed to do a prospective evaluation of the long-term effect of membrane permeability on clinical outcomes. These results are greatly awaited. (G Ital Nefrol 2004; 21: 156-64)

KEY WORDS: Morbidity, Mortality, High-flux membranes, Convective treatments

PAROLE CHIAVE: Morbilità, Mortalità, Membrane high-flux, Trattamenti convettivi

Commento dell'Editore

Nonostante le attese, la disponibilità di nuove tecnologie alternative all'emodialisi standard e le nuove membrane biocompatibili, hanno solo marginalmente migliorato la gestione clinica dei pazienti in dialisi. Inoltre, in America, l'Hemo study non ha dimostrato alcun impatto favorevole della maggiore efficienza dialitica sulla mortalità e sulla morbidità degli uremici in dialisi, mentre, in Europa, uno studio con le stesse finalità dell'Hemo study, è ancora in corso.

Un punto di partenza per una panoramica sulle novità della terapia dialitica attuale può essere rappresentato dalle caratteristiche demografiche della popolazione cui detta

terapia è rivolta, caratteristiche che hanno presentato, negli ultimi 30 anni, sostanziali modificazioni.

Dall'introduzione della terapia dialitica ad oggi si è osservata una crescente incidenza di IRC in fase uremica necessitante di trattamento sostitutivo con un aumento medio annuale del 6-7% di nuovi casi riportato negli USA (1) e un aumento costante e progressivo del numero totale di pazienti in trattamento in ogni parte del mondo. La più evidente variazione nelle caratteristiche dei pazienti che iniziano il trattamento dialitico è rappresentata dall'aumento dell'età media. I dati del Registro Lombardo di Dialisi e Trapianto indicano che la frequenza di nuovi pazienti di età ≥ 65 anni è più che raddoppiata dal 1983 al 1992 (dal 20% al 42%) (2) ed è ulteriormente aumentata nel 1997 (circa 54%) (3).

Test di verifica

1) Secondo i dati del RLDT, fra i nuovi pazienti immessi in trattamento emodialitico negli ultimi anni, la frequenza di soggetti di età ≥ 65 anni è:

- a. 10%
- b. 30%
- c. superiore al 50%

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italia.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Questo aumento nel numero di anziani in trattamento dialitico sostitutivo è, in parte, conseguenza dell'invecchiamento della popolazione generale ed in parte conseguenza della riduzione della mortalità per diabete, stroke e malattia coronarica nella popolazione generale con aumento delle possibilità di manifestazione del danno renale secondario (il cosiddetto "rischio competitivo").

Considerando principali problemi clinici nella gestione del trattamento dialitico attuale l'elevata morbilità e mortalità, non c'è dubbio che l'età anagrafica costituisce il più importante fattore demografico associato. Gli anziani sono più fragili e quindi più soggetti a intercorrenti problemi clinici; inoltre, vasculopatia e diabete sono le più frequenti cause di IRC negli anziani e questo aumenta ulteriormente il rischio di morte. I dati USRDS dal 1995 mostrano un progressivo aumento della mortalità a un anno di trattamento andando dai più bassi ai più alti gruppi di età (4% circa nei pazienti pediatrici, 10% fra i 20 e i 44 anni, 17% fra i 45 e i 64 anni, fino al 30% per i pazienti fra i 65 e i 74 anni e 45% per gli ultrasessantacinquenni) (4).

Test di verifica

2) Secondo i dati USRDS del 1995 la mortalità a un anno di trattamento per gli ultrasessantacinquenni è:

- a. 15%
- b. 25%
- c. 45%

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italia.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

In Europa, la sopravvivenza è leggermente migliore di quella riportata negli USA. L'analisi dell'outcome dei 2447 uremici di età ≥ 65 anni che hanno iniziato il trattamento sostitutivo in Lombardia fra il 1983 ed il 1992 ha dimostrato una mortalità del 36% a due anni di trattamento e una sopravvivenza del 13% dopo otto anni di terapia sostitutiva

(5). Sono dati comunque scoraggianti quando confrontati con l'attesa di vita della popolazione generale: una donna in dialisi di età compresa fra 65 e 69 anni ha una sopravvivenza attesa di 4.5 anni, mentre ci si può attendere che una donna di pari età della popolazione generale sopravviva circa 16 anni, ossia quattro volte tanto (5).

Una serie di studi ha chiaramente descritto una associazione fra anemia e mortalità nei pazienti uremici (6-9), con raddoppio del rischio di morte per valori di emoglobina < 8 g/dL rispetto a valori di 10-11 g/dL (6).

Test di verifica

3) Valori di Hb < 8 g/dL aumentano il rischio di morte rispetto a valori di 10-11 g/dL del:

- a. 30%
- b. 50%
- c. 100%

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italia.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Sulla scorta di questi studi le linee guida italiane, in linea con le European Best Practice Guidelines (EBPG) e le NKF-DOQI hanno recentemente raccomandato un target di emoglobina > 11 g/dL.

L'ipertensione è comune nei pazienti uremici ed è certamente una fra le principali cause dell'elevata morbilità e mortalità dei pazienti in trattamento emodialitico nei quali le malattie cardiovascolari causano più del 50% dei decessi (10). L'elevata incidenza di malattie cardiovascolari è secondaria all'elevata prevalenza dei fattori di rischio identificati per la popolazione generale (ipertensione, diabete, fumo, iperlipidemia, insulinoresistenza ed iperomocisteinemia) alla quale si associano fattori di rischio specifici della malattia renale progressiva (iperparatiroidismo, anemia, iperattività simpatica, alti livelli di LDL ossidate, disfunzione endoteliale). La prevalenza di manifestazioni cliniche di malattia cardiovascolare ed anomalie ecocardiografiche è già alta all'inizio della terapia sostitutiva (11), perciò indicando che qualcosa agisce durante la fase conservativa dell'IRC, specie se il trattamento medico è inadeguato. Nel corso della loro malattia i pazienti sono probabilmente esposti per molti anni ad ipertensione, anemia e iperparatiroidismo ciascuno dei quali può contribuire allo sviluppo della cardiomiopatia uremica. I tempi e la qualità delle cure ricevute prima di iniziare la dialisi influenzano significativamente la successiva morbilità e mortalità durante il trattamento sostitutivo, come è confermato dal fatto che la tardiva presa in carico da parte del nefrologo fa prevedere la morte entro un anno dall'inizio della terapia sostitutiva. Le anomalie cardiache sono tutte predittrici indipendenti di mortalità, in assoluto e per

cause cardiache. Più di 2/3 dei pazienti dializzati con ipertrofia ventricolare sinistra muoiono per insufficienza cardiaca o morte improvvisa (12). Anche il tasso di sopravvivenza dei pazienti con ricorrente o persistente insufficienza cardiaca congestizia è particolarmente basso (sopravvivenza a due anni: 33% vs 80% in quelli senza) (13). Inoltre, la sopravvivenza a lungo termine dei pazienti emodializzati colpiti da infarto miocardico acuto è sconcertante quando confrontata con quella della popolazione generale. Uno studio retrospettivo di 34189 emodializzati colpiti da infarto miocardico acuto fra il 1977 e il 1995 ha mostrato che solo il 41% sopravviveva un anno e il 27% per due anni (14). Poiché i pazienti che iniziano il trattamento sostitutivo hanno generalmente cuori così gravemente danneggiati da avere raggiunto non solo l'insufficienza renale terminale ma anche un'insufficienza cardiaca quasi terminale (15), particolari interventi sono richiesti per prevenire lo sviluppo di anomalie cardiache. A questo scopo, un'adeguata terapia antipertensiva e la correzione dell'anemia devono essere i principali obiettivi del trattamento dei pazienti nefropatici sia in fase predialitica che in fase dialitica.

L'insufficienza renale terminale nei pazienti diabetici è stata definita una "silente epidemia" (16). Negli USA il diabete è già la principale causa di uremia terminale e di particolare rilevanza è il fatto che il numero di pazienti diabetici nel mondo è probabilmente destinato a raddoppiare entro i prossimi dieci anni. L'uremia terminale nei diabetici è stata anche definita una "catastrofe medica" (17), specie nei più anziani: più di 2000 diabetici di età superiore ai 65 anni iniziano il trattamento dialitico ogni anno negli USA, ma meno di 1 su 10 vivrà per più di cinque anni (18). Questa elevata mortalità è in gran parte attribuibile a cause cardiovascolari (18, 19) e parzialmente correlata a fattori connessi alla vita predialitica dei pazienti: la durata del diabete tipicamente supera i 10 anni e le sue complicanze sistemiche sono di solito piuttosto evidenti nel momento in cui viene raggiunta l'insufficienza renale terminale. La mortalità degli uremici diabetici si è ridotta negli ultimi anni, con ciò suggerendo che il trattamento di questi pazienti a rischio durante la terapia sostitutiva è migliorato; tuttavia, essi continuano ad andare peggio dei non diabetici in termini di sopravvivenza e di riabilitazione.

Crescenti evidenze supportano l'esistenza di una relazione fra malnutrizione e morbidità/mortalità nei pazienti emodializzati (20). Studi prospettici randomizzati non hanno ancora dimostrato che un miglioramento dello stato nutrizionale riduca morbidità o mortalità. Tuttavia, data la prevalenza di malnutrizione nei pazienti in trattamento emodialitico (soprattutto nei più anziani) e data la crescente evidenza che la cachessia è un'importante causa di morte nei pazienti più anziani (5), un adeguato apporto proteico e calorico dovrebbe essere assicurato a tutti i pazienti mediante programmi nutrizionali personalizzati.

Un altro problema di estrema rilevanza è rappresentato

dalle alterazioni del metabolismo calcio-fosforo.

Negli ultimi anni sono aumentate le evidenze che le alterazioni del metabolismo calcio-fosforo correlate alla IRC, e in particolare l'iperfosforemia e il conseguente iperparatiroidismo secondario presenti in circa la metà dei pazienti sottoposti a trattamento dialitico, non solo sono implicate nella patogenesi della patologia ossea (osteodistrofia renale) ma anche contribuiscono significativamente allo sviluppo della patologia cardiovascolare responsabile dell'elevata mortalità complessiva dei pazienti uremici. In un grosso studio retrospettivo effettuato su 6047 emodializzati, si è dimostrata una significativa associazione fra più elevati livelli di fosforemia e aumentato rischio di morte: dopo aggiustamento per una serie di fattori (età alla comparsa dell'IRC, razza, sesso, presenza di diabete, fumo, AIDS e neoplasie), il rischio di morte risultava del 6% più alto per ciascun aumento di 1 mg/dL della fosforemia (21).

Test di verifica

4) È dimostrata un'associazione significativa fra iperfosforemia e rischio di morte. Nello studio di Block si è dimostrato che, per ciascun aumento di 1 mg/dL della fosforemia, al di sopra di 6.6 mg/dL, il rischio di morte aumentava del:

- a. 1%
- b. 6%
- c. 12%

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italia.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

La stessa analisi, effettuata dopo suddivisione dei pazienti in quintili in base ai livelli di fosforemia, ha evidenziato che il rischio relativo di morte non era uniforme per i diversi quintili, essendo simile per i pazienti nei quintili sotto i 6.6 mg/dL e aumentando significativamente per i quintili sopra i 6.6 mg/dL (RR = 1.18 p = 0.03 nel quintile di fosforemia fra 6.6 e 7.8 mg/dL; RR=1.39 p< 0.0001 nel quintile di fosforemia fra 7.9 e 16.9 mg/dL). Assumendo il valore di 6.5 mg/dL come soglia per definire i valori di fosforemia che sono o non sono associati con aumentato rischio di morte, il rischio relativo aggiustato di mortalità per i pazienti con fosforemia superiore a 6.5 mg/dL risultava essere 1.27; di rilievo è il fatto che tale rischio relativo non si riduceva neppure dopo aggiustamento per preesistenti patologie, dose dialitica erogata, stimato stato nutrizionale e altri fattori. Questi risultati, confermati e rafforzati da un altro studio (22), dimostrano chiaramente che l'iperfosforemia contribuisce direttamente all'eccessiva mortalità dei pazienti uremici, tanto da essere stata recentemente definita un "killer silenzioso" dei pazienti con insufficienza renale (23). Gli

esatti meccanismi attraverso i quali l'iperfosforemia causa l'aumento di mortalità devono ancora essere completamente chiariti, ma verosimilmente coinvolgono la calcificazione (attraverso l'aumentato prodotto calcio-fosforo e/o l'iperparatiroidismo secondario) di placche coronariche, valvole cardiache e tessuto miocardico (22). È stato infatti osservato, e recentemente confermato da Raggi et al (24) in un'analisi di 205 pazienti emodializzati, che elevati livelli di fosforemia sono un indipendente fattore di rischio per la calcificazione vascolare, in particolare coronarica, che è a sua volta associata con la patologia cardiovascolare aterosclerotica clinicamente significativa. L'associazione tra iperfosforemia e aumentata mortalità cardiovascolare sottolinea ulteriormente l'importanza fondamentale di controllare adeguatamente l'iperfosforemia, suggerendo come essenziale che il nefrologo acquisisca la piena consapevolezza della sua pericolosità e consideri la necessità di correggerla prioritaria, in quanto in grado di prevenire la morte per cause cardiovascolari prima che per prevenire la patologia ossea.

Nonostante la crescente importanza data alle alterazioni del metabolismo calcio-fosforo e ai recenti progressi nella disponibilità di strumenti farmacologici, il controllo di queste alterazioni metaboliche è ancora ben lontano dall'essere soddisfacente. Una conferma di ciò è data dall'ancora elevata incidenza di paratiroidectomie, prova indiretta dell'incapacità di contrastare efficacemente l'iperparatiroidismo coi soli strumenti farmacologici (25).

Fino a tempi molto recenti lo strumento farmacologico di più largo impiego per il trattamento dell'iperfosforemia nei pazienti con IRC è stato rappresentato da chelanti a base di sali di calcio. L'osservata associazione fra assunzione di calcio e calcificazioni coronariche (26) ha sollevato dubbi circa la sicurezza d'impiego di questi farmaci, spingendo alla ricerca di nuovi chelanti del fosforo privi di calcio.

Risultati particolarmente promettenti sono stati ottenuti col Sevelamer, un nuovo chelante del fosforo, non-assorbito, privo di calcio, che è stato riportato rallentare significativamente la progressione delle calcificazioni cardiovascolari sia in modelli sperimentali che in pazienti emodializzati (27, 28). Tuttavia, ulteriori studi con più rilevanti endpoints sono necessari per determinare se la riduzione delle calcificazioni vascolari si traduca realmente in minor morbilità e mortalità cardiovascolare a lungo termine.

L'iperparatiroidismo ha importanti effetti negativi sistemici in aggiunta alla ben nota tossicità sullo scheletro. Il PTH aumenta la concentrazione di calcio nel citosol, effetto particolarmente pericoloso per i cardiomiociti ed ha un ruolo permissivo nello sviluppo di fibrosi interstiziale miocardica e ispessimento della parete arteriolare intramiocardica (29, 30). Il trattamento tradizionale dell'iperparatiroidismo secondario include, oltre ai chelanti del fosforo, l'impiego degli analoghi della vitamina D. Ipercalcemia, iperfosforemia ed elevati valori del prodotto calcio-fosforo sono però piuttosto frequenti e

costringono spesso a sospendere questo tipo di trattamento facendo accettare come "male minore" elevati livelli circolanti di PTH e aumentando il rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare. Un'importante novità in questo settore è rappresentata dai calcio-mimetici, una nuova classe di piccole molecole che mimando l'azione del calcio sugli specifici recettori, dovrebbero aumentare la concentrazione intracellulare di calcio e ridurre la secrezione di PTH senza causare alterazioni dei livelli di calcemia e fosforemia. I calciomimetici di tipo I agiscono come agonisti diretti legandosi alla porzione extracellulare del recettore mentre quelli di tipo II agiscono aumentando selettivamente la sensibilità del recettore alla concentrazione di calcio. Numerosi trial pre-clinici e clinici fatti col calciomimetico NPS-R568 hanno confermato la sua capacità di sopprimere il PTH in modelli animali e umani di iperparatiroidismo. Il composto è stato tuttavia abbandonato per lo sfavorevole profilo farmacocinetico. Più recenti trials clinici hanno utilizzato un calciomimetico di seconda generazione (AMG073) dimostrando di ottenere una significativa riduzione dei livelli di PTH senza aumento dei livelli del prodotto calcio-fosforo e con buona tolleranza. I calciomimetici, che saranno probabilmente disponibili per l'uso clinico entro breve tempo, appaiono farmaci molto promettenti che fanno prevedere la possibilità di evitare lo sviluppo e la progressione dell'iperparatiroidismo secondario e le sue conseguenze, rendendo quindi possibile ridurre il rischio cardiovascolare dei pazienti uremici.

Test di verifica

5) I calciomimetici:

- Riducono i livelli di PTH
- Riducono i livelli di fosforemia
- Aumentano i livelli di calcemia.

In sintesi, i principali problemi dell'attuale popolazione dialitica sono rappresentati dall'elevata morbilità e mortalità secondarie all'età avanzata, e dall'elevata incidenza di patologie cardiovascolari e diabete, con infiammazione e malnutrizione. Vediamo quindi quali sono le principali novità di potenziale rilievo negli ambiti di intervento delineati da queste problematiche.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italia.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Trattamenti convettivi e metodiche on-line

Nell'ottica della dialisi come strumento di rimozione delle tossine uremiche, una importante innovazione è venuta dalla disponibilità di membrane ad elevata per-

meabilità (high-flux). Lo sviluppo di sistemi per il controllo automatico dell'ultrafiltrazione è stato la premessa indispensabile all'utilizzo di dette membrane high-flux consentendo l'introduzione nella pratica clinica di alcuni trattamenti alternativi all'emodialisi standard (emodialisi high-flux, emofiltrazione, emodiafiltrazione). Le caratteristiche principali di queste membrane sono "elevata biocompatibilità", elevato coefficiente di ultrafiltrazione (20 mL/h/ mmHg/m² o maggiore) e maggiore permeabilità rispetto alle membrane cellulose per soluti di più elevato peso molecolare, soprattutto nel range fra 1000 e 12000 Daltons, consentendo quindi una significativa rimozione della beta2-microglobulina. L'aspetto peculiare dei trattamenti con membrane high-flux è rappresentato dalla capacità di rimuovere soluti di medio e alto peso molecolare. Recenti studi hanno indicato che l'HDF con un polisulfone superflux è il metodo più efficace per rimuovere gli AGEs (PM 15000 Da). Le implicazioni cliniche dell'accumulo di queste sostanze nei pazienti uremici rimangono ancora in gran parte sconosciute. È stato recentemente dimostrato che la pentosidina, un marker della produzione degli AGEs è un predittore indipendente dello spessore medio della parete ventricolare suggerendo che gli AGEs possano essere legati all'ipertrofia ventricolare sinistra.

È opinione diffusa che i trattamenti con membrane high-flux possano influenzare positivamente l'instabilità cardiovascolare.

Chanard et al (31) hanno riportato una minore incidenza di ipotensione, vomito, crampi e cefalea in pazienti dializzati con membrana high-flux (AN69) rispetto a quelli del gruppo di controllo trattati con membrana cellulosa. Va tuttavia rilevato che i pazienti nei due gruppi non erano randomizzati e i pazienti nel gruppo di controllo non erano trattati con monitor ad ultrafiltrazione controllata.

In uno studio multicentrico, prospettico, randomizzato, Locatelli et al (32) hanno confrontato trattamenti che differivano sia in termini di biocompatibilità che di permeabilità delle membrane. Durante i 24 mesi di follow-up non era dimostrata alcuna significativa differenza nella tolleranza al trattamento né nella stabilità cardiovascolare fra i quattro gruppi di trattamento. Come sottolineato nel lavoro stesso è probabile che significative differenze nella stabilità cardiovascolare non abbiano potuto essere dimostrate anche perché l'incidenza di ipotensione intradialitica nell'intera popolazione risultava molto più bassa dell'atteso. In due studi prospettici non randomizzati (33, 34) Altieri et al hanno dimostrato (sebbene con qualche problema metodologico) un effetto positivo sulla stabilità emodinamica dell'emofiltrazione on-line in prediluizione rispetto alla dialisi high-flux con dialisato ultrapuro.

Complessivamente, questi risultati non avvalorano l'ipotesi che la convezione e/o la biocompatibilità della membrana riducano i sintomi clinici intradialitici, almeno nelle popolazioni studiate.

Aspetti nutrizionali

La malnutrizione è comune fra i pazienti emodializzati ed è usualmente associata con riduzione del peso corporeo, riduzione del tessuto adiposo e perdita di massa muscolare. È stato detto che bassi livelli plasmatici di albumina, transferrina, prealbumina ed altre proteine viscerali siano espressione clinica di malnutrizione. È stata inoltre stabilita una forte associazione fra bassi livelli sierici di albumina ed aumentata morbilità e mortalità. Se la malnutrizione proteica sia secondaria ad aumentato catabolismo proteico, ridotto anabolismo proteico o ad entrambi è ancora oggetto di discussione. Un ruolo della composizione della membrana dialitica sulla malnutrizione proteica è stato suggerito da Gutierrez et al (35) in uno studio su volontari sani. Tuttavia, questo dato non è stato confermato in pazienti uremici (abstract; Lim et al, *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 366).

È stato ancora suggerito che membrane high-flux possano influenzare positivamente la relazione fra apporto proteico dietetico (misurato come PCR) e dose dialitica (espressa come Kt/V) (36); ossia che l'emodialisi con una membrana high-flux determini un più elevato apporto proteico ad ogni livello di Kt/V. Tuttavia, bisogna rilevare che questi studi presentano importanti problemi metodologici. Locatelli et al (37) non hanno dimostrato alcuna influenza della membrana dialitica o della convezione su alcuna delle variabili correlate allo stato nutrizionale (peso corporeo, albumina sierica, transferrina, plica cutanea sottoscapolare, circonferenza mid-arm, colesterolemia, trigliceridemia). Analogamente, non è stata trovata una correlazione fra Kt/V e protein catabolic rate. Una possibile spiegazione ipotizzata per questa mancanza di correlazione erano gli elevati livelli di Kt/V ottenuti in questo studio. Poiché la relazione fra Kt/V e PCR è curvilinea, i pazienti studiati probabilmente si collocavano nella regione di plateau dove non vi è più correlazione fra efficienza dialitica e stato nutrizionale. Pertanto, per raggiungere un adeguato potere statistico, dovranno essere disegnati ulteriori studi reclutando pazienti in peggiori condizioni cliniche con elevata prevalenza di malnutrizione.

Anemia

L'anemia nei pazienti emodializzati è una sindrome complessa e molti fattori, in aggiunta al deficit assoluto o relativo di eritropoietina, possono contribuire alla sua patogenesi. Fra questi, può essere implicata la soppressione midollare, probabilmente indotta dalla ritenzione di metaboliti tossici. Kobayashi et al (38) e Kawano et al (39) hanno riportato risultati clinici positivi in pazienti trattati con una membrana altamente permeabile (BK-F polimetilmetacrilato). Analogamente, Villaverde et al (40) hanno dimo-

to che il passaggio da una membrana cellulosa ad una in polisulfone high-flux, in assenza di variazioni della dose dialitica, migliorava la risposta all'eritropoietina del 14%. Purtroppo, una serie di limitazioni non consentono di trarre conclusioni definitive. Al contrario Locatelli et al (41) testando la stessa ipotesi, cioè che l'emodialisi con membrana high-flux (BK-F polimetilmetacrilato) migliori l'anemia rispetto all'emodialisi convenzionale con membrana cellulosa, non hanno evidenziato significative differenze fra il gruppo convenzionale e quello sperimentale. In quest'ultimo gruppo, la tendenza all'aumento dei livelli di emoglobina era presente ad ogni mese durante il follow-up, possibilmente indicando un'insufficiente durata del periodo di osservazione. Recentemente è stato suggerito un miglior controllo dell'anemia con i trattamenti on-line rispetto ai trattamenti convenzionali e alle tecniche di HDF standard. Queste tecniche on-line possono essere più efficaci nel conseguire più elevati livelli di ematocrito a parità di dose di eritropoietina sia mediante la più elevata rimozione di medie e grandi molecole sia per la ridotta contaminazione microbiologica e pirogenica del dialisato. Maduell et al (42) hanno seguito per un anno 37 pazienti dopo averli passati dalla HDF convenzionale alla HDF on-line. Un significativo aumento di ematocrito ed emoglobina era osservato durante il periodo di HDF on-line, che consentiva una significativa riduzione della dose di eritropoietina somministrata. Deve essere tuttavia osservato che durante il periodo di HDF on-line i pazienti presentavano anche un aumento della dose di dialisi (aumento del Kt/V del 15%). Bonforte et al (43) hanno studiato 31 pazienti, trattati per almeno nove mesi con HDF on-line. Fu trovato un significativo aumento dei livelli di emoglobina ed una conseguente riduzione del consumo di eritropoietina (non statisticamente significativo). Il Kt/V rimaneva costante durante lo studio. Altri studi non hanno confermato queste osservazioni. Ward et al (44) hanno confrontato prospetticamente due tecniche convettive (HDF on-line e high-flux emodialisi) in 44 pazienti, seguiti per un anno. Sebbene il controllo dell'anemia non fosse un outcome primario, non si osservavano significativi cambiamenti di ematocrito ed emoglobina durante lo studio. Il dosaggio medio settimanale di eritropoietina aumentava leggermente, ma questa variazione era indipendente dalla tecnica dialitica. Anche Wizeman et al (45) non sono riusciti a confermare l'effetto positivo della convezione (HDF on-line) sulla correzione dell'anemia. In questo studio prospettico controllato, 44 pazienti erano randomizzati ad essere trattati con low-flux emodialisi o HDF on-line. Per eliminare fattori confondenti, efficacia depurativa per le piccole molecole ($Kt/V=1.8$), durata del trattamento (4.5 h) e qualità microbiologica del dialisato (dialisato ultrapuro) erano simili nei due tipi di trattamento. Dopo 24 mesi di follow-up livelli di ematocrito e dose di eritropoietina non differivano fra i due gruppi. Poiché lo stesso dialisato ultrapuro era usato in entrambi i gruppi, è possibile postulare che il principale fattore

responsabile dell'effetto della HDF on-line sulla correzione dell'anemia possa essere, nello studio di Maduell, in aggiunta all'aumentata dose di dialisi, un ridotto stimolo infiammatorio dal dialisato. A tale riguardo, Sitter et al (46) hanno trovato una significativa e persistente riduzione della dose di eritropoietina nei pazienti passati dalla bicarbonato-dialisi convenzionale con dialisato commerciale e potenzialmente microbiologicamente contaminato a una simile modalità di trattamento utilizzando dialisato ultrapuro prodotto on-line, con ciò confermando l'importanza della sterilità del dialisato nella correzione dell'anemia.

Amiloidosi correlata alla dialisi

In un'analisi retrospettiva Van Ypersele de Strihou et al (47) hanno dimostrato più bassa incidenza di lesioni cistiche ossee in pazienti trattati con una membrana high-flux (AN69) rispetto a pazienti trattati con una membrana low-flux (cuprophane).

Kuchle et al (48) hanno condotto uno studio in 20 pazienti precedentemente trattati con membrane low-flux in cuprophane che venivano randomizzati a continuare lo stesso tipo di emodialisi o a ricevere emodialisi con polisulfone high-flux. Dopo sei anni di follow-up nessun segno clinico di amiloidosi era trovato in alcuno dei dieci pazienti dializzati con polisulfone high-flux. Al contrario, otto dei dieci pazienti dializzati con membrana in cuprophane presentavano sindrome del tunnel carpale e/o lesioni osteoarticolari. Utilizzando i dati del Registro lombardo di dialisi e trapianto, Locatelli et al (49) hanno eseguito uno studio storico prospettico di 6440 pazienti che avevano iniziato il trattamento sostitutivo emodialitico fra il 1983 e il 1995. Gli Autori trovarono che il rischio relativo di intervento chirurgico per sindrome del tunnel carpale (assunto come parametro di morbilità) era del 44% inferiore nei pazienti trattati con HDF o HF (RR=0.56; IC 95% 0.34-0.92; $p=0.02$).

In uno studio di Koda et al (50), 248 pazienti erano passati dal trattamento con membrana low-flux a quello con membrana high-flux oppure trattati solo con membrana high-flux. Di nuovo, il rischio relativo di sindrome del tunnel carpale risultava significativamente ridotto (0.50; $p<0.05$).

D'altra parte, in un'analisi retrospettiva di 122 pazienti, Bonomini et al (51) non hanno dimostrato alcuna differenza nella morbilità legata alla beta2-microglobulina fra pazienti trattati con membrane cellulose e con membrane sintetiche.

Utilizzando i dati del Registro giapponese di dialisi, Nakai et al (52) hanno condotto uno studio retrospettivo su 1196 pazienti in trattamento sostitutivo alla fine del 1998 e che svilupparono amiloidosi correlata alla dialisi durante il 1999. Il rischio di sviluppare amiloidosi correlata alla dialisi (posto il rischio dell'emodialisi convenzionale pari a 1)

era trovato essere progressivamente inferiore per high-flux emodialisi (0.489), HDF off-line (0.117) ed HDF on-line (0.013).

Morbidità e mortalità

Chanard et al (31) hanno riportato che l'uso di una membrana high-flux (PAN) era correlato a effetti positivi sull'indice di ospedalizzazione e sul numero di giorni di ospedalizzazione rispetto all'uso di membrane in cuprophane. La mortalità non era differente nei due gruppi.

Hornberger et al (53) hanno condotto uno studio retrospettivo confrontando 146 pazienti in emodialisi standard con 107 pazienti in high-flux emodialisi. Il rischio relativo di mortalità in high-flux emodialisi risultava notevolmente ridotto e pari a 0.24 (IC 95%: 0.12-0.49). In un'analisi retrospettiva di 715 pazienti, Woods e Nandakumar (54) hanno identificato due gruppi: 252 pazienti trattati esclusivamente con polisulfone low-flux e 463 pazienti trattati per almeno tre mesi e fino a cinque anni con polisulfone high-flux. I pazienti di questo secondo gruppo presentavano più bassa mortalità (21 vs 36 per 1000 anni; $p < 0.01$) e più elevata sopravvivenza a cinque anni (90 vs 60%; $p = 0.029$). In un modello di Cox, la dialisi high-flux era associata con una riduzione del 70% del rischio di morte rispetto alla dialisi low-flux.

In uno studio storico prospettico di 2410 pazienti dell'United States Renal Data System (USRDS), Hakim et al (55) applicarono il modello di Cox per stimare il rischio relativo di mortalità. Dopo aggiustamento per dose dialitica, distribuzione geografica e comorbidità, il rischio relativo di mortalità nei pazienti dializzati con membrane in cellulosa modificata o membrane sintetiche era del 20% più basso rispetto ai pazienti trattati con membrane cellulose non modificate. Analizzando un campione preso dall'USRDS, Bloembergen et al (56) hanno dimostrato che, dopo aggiustamento per dose dialitica e comorbidità, la mortalità per qualsiasi causa (RR 0.82; $p = 0.002$) e la mortalità dovuta a infezioni (RR 0.69; $p = 0.03$) erano significativamente più basse nei pazienti dializzati con membrane sintetiche o cellulose modificate rispetto ai pazienti dializzati con membrane cellulose non modificate. È rilevante che non erano osservate differenze nella mortalità da cause cardiovascolari. Koda et al (50) hanno riportato che l'uso di membrane high-flux era associato con migliore sopravvivenza dei pazienti dializzati (rischio relativo di mortalità=0.613; $p < 0.05$). Un recente studio retrospettivo eseguito da Leypoldt et al (57) su un grosso sottogruppo di dati dell'USRDS ha mostrato una riduzione della mortalità del 5% (dopo correzione per case mix, fattori di comorbidità e Kt/V per l'urea) nei pazienti trattati con membrane che aumentavano la rimozione della vitamina B12 del 10%. Poiché la vitamina B12 (Peso

molecolare 1355 Daltons) è considerata un marker delle medie molecole, gli Autori hanno concluso che la rimozione delle medie (e piccole) molecole è indipendentemente correlata col rischio di mortalità nei pazienti emodializzati.

In 6440 pazienti trattati in Lombardia fra il 1983 ed il 1995, Locatelli et al (49) hanno trovato che il rischio relativo di mortalità era più basso ma non in maniera statisticamente significativa usando trattamenti convettivi (RR=0.90).

Port et al hanno valutato in uno studio retrospettivo (58) ben 12791 pazienti in emodialisi dal 1994 a tutto il 1995 con 1 o 2 anni di follow-up. Questi Autori hanno riportato che il rischio relativo di mortalità era più basso per le membrane sintetiche rispetto ad altri tipi di membrane (RR=0.82; IC 95%=0.72-0.93; $p = 0.002$). Fra le membrane sintetiche il rischio relativo di mortalità era più alto con le membrane low-flux che con le high-flux (RR=1.24; IC 95%=1.02-1.52; $p = 0.04$). Questi risultati suggeriscono che sia la biocompatibilità che le caratteristiche di flusso delle membrane possano giocare un ruolo nel migliorare la sopravvivenza dei pazienti emodializzati.

Dopo che numerosi studi epidemiologici hanno suggerito la possibilità che i trattamenti high-flux possano ridurre morbidità e mortalità dei pazienti emodializzati, due importanti trial clinici randomizzati e controllati sono stati disegnati per ottenere l'evidenza conclusiva circa l'effetto delle membrane dialitiche sull'outcome dei pazienti: l'HEMO study (59) e l'MPO study (tuttora in corso) (60). L'HEMO Study, condotto fra il 1995 e il 2001 negli USA, è ad oggi il più importante trial clinico sull'outcome dei pazienti emodializzati. Scopo dello studio è stato valutare morbidità e mortalità dei pazienti emodializzati randomizzati rispettivamente a una dose dialitica standard o più elevata (spKt/V 1.25 vs 1.65) e al trattamento con membrane low-flux o high-flux. Nonostante l'elevata numerosità del campione, l'HEMO study non è riuscito a dimostrare alcun beneficio sulla sopravvivenza e sulla morbidità né dell'elevata dose dialitica né delle membrane high-flux (61). Il rischio relativo di morte nel braccio randomizzato ad alta dose rispetto a quello a dose standard è risultato 0.96, mentre nel braccio high-flux rispetto al low-flux era 0.92. Pur non raggiungendo la significatività statistica sia l'alta dose che l'high-flux erano tuttavia associati con un trend verso una riduzione della mortalità, che potrebbe risultare rilevante nella pratica clinica a dispetto del fatto che non sia stata raggiunta un'evidenza sufficiente per poterne sostenere la superiorità. L'MPO study, attualmente in corso in Europa e che dovrebbe concludersi entro il 2006, è espressamente disegnato per valutare prospetticamente l'effetto a lungo termine della permeabilità della membrana sugli outcome clinici. I suoi risultati sono attesi con molto interesse proprio perché potranno verosimilmente consentire di dare una risposta definitiva in merito.

Riassunto

Oggi il principale problema nella gestione del trattamento dialitico è rappresentato dall'elevata morbilità e mortalità dei pazienti. Diversi fattori di rischio, sia tradizionali che non, concorrono allo sviluppo della patologia cardiovascolare, tra cui anemia, ipertensione, dislipidemia, anomalie del metabolismo calcio-fosforo, iperomocisteinemia, e disfunzione endoteliale.

Un'importante innovazione nel campo dialitico è la disponibilità di membrane ad elevata permeabilità (high-flux), caratterizzate da elevata biocompatibilità ed elevato coefficiente di ultrafiltrazione. Lo sviluppo di sistemi per il controllo automatico dell'ultrafiltrazione è stato la premessa indispensabile all'utilizzo di dette membrane, consentendo l'introduzione nella pratica clinica di alcuni trattamenti alternativi all'emodialisi standard (emodialisi high-flux, emofiltrazione, emodiafiltrazione). L'opinione diffusa che i trattamenti con membrane high-flux possano influenzare positivamente l'instabilità cardiovascolare non sembra essere confermata da trials clinici. Sebbene alcuni dati preliminari abbiano evidenziato un effetto favorevole sulla correzione dell'anemia in pazienti trattati con membrane altamente permeabili high-flux, trials randomizzati non hanno evidenziato un effetto clinicamente significativo. Un miglior controllo dell'anemia sembra possibile con i trattamenti on-line rispetto ai trattamenti convenzionali

ed alle tecniche di HDF standard, grazie ad una maggiore rimozione di medie e grandi molecole ed alla ridotta contaminazione microbiologica e pirogenica del dialisato. Diverse analisi hanno dimostrato una minore incidenza di lesioni cistiche ossee e di comparsa di tunnel carpale in pazienti trattati con membrana high-flux rispetto a pazienti trattati con membrana low-flux. Infine, numerosi studi epidemiologici hanno suggerito la possibilità che i trattamenti high-flux possano ridurre morbilità e mortalità dei pazienti emodializzati. Tuttavia un grande trial prospettico randomizzato, l'HEMO study, nonostante l'elevata numerosità del campione, non è riuscito a dimostrare un effetto statisticamente significativo sulla sopravvivenza e sulla morbilità dell'elevata dose dialitica e delle membrane high-flux. L'MPO study, attualmente in corso in Europa, è espressamente disegnato per valutare prospetticamente l'effetto a lungo termine della permeabilità della membrana sugli outcomes clinici. I suoi risultati sono attesi con

Indirizzo degli Autori:
Prof. Francesco Locatelli
Divisione di Nefrologia e Dialisi
Ospedale A. Manzoni
Via dell'Eremo, 9/11
23900 Lecco
e-mail: nefrologia@ospedale.lecco.it

Bibliografia

1. United States Renal Data System 1998 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (suppl 1): S38-41.
2. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, et al. 1983 to 1992: report on regular dialysis and transplantation in Lombardy. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 196-205.
3. 1997 Annual Report of Registro Lombardo Dialisi Trapianto, Regione Lombardia, Direzione Generale Sanità, Milano December 21, 1998.
4. United States Renal Data System 1998 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (suppl 1): S69-80.
5. Malberti F, Conte F, Limido A, et al. Ten years experience of renal replacement therapy in the elderly. *Geriatric Nephrol Urol* 1997; 7: 1-10.
6. Madore F, Lowrie EG, Brugnara C, et al. Anaemia in hemodialysis patients: variables affecting this outcome predictor. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1921-9.
7. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. The impact of anaemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 53-61.
8. Locatelli F, Conte F, Marcelli D. The impact of hematocrit levels and erythropoietin treatment on overall and cardiovascular mortality and morbidity. The experience of the Lombardy Dialysis Registry. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1642-4.
9. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 121-32.
10. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2768-74.
11. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47: 186-92.
12. Silberg JS, Barre PE, Prichard SS, et al. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989; 36: 286-90.
13. Parfrey PS, Griffiths SM, Harnett JD, et al. Outcome of congestive heart failure, dilated cardiomyopathy, hypertrophic hyperkinetic disease, and ischemic heart disease in dialysis patients. *Am J Nephrol* 1990; 10: 213-21.
14. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 1998; 339: 799-805.
15. Silverberg D, Blum M, Peer G, et al. Anemia during the predialysis period: a key to cardiac damage in renal failure. *Nephron* 1998; 80: 1-5.
16. Ismail N, Becker BN, Strzelczyk P, et al. Renal disease and hypertension in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1999; 55: 1-28.
17. Ritz E, Rychlik I, Locatelli F, et al. Endstage renal failure in type 2 diabetes. A medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 795-08.
18. Byrne C, Vernon P, Cohen JJ. Effect of age and diagnosis on survival of older patients beginning chronic dialysis. *JAMA* 1994; 271: 34-6.
19. Marcelli D, Spotti D, Conte F, et al. Survival of diabetic patients

- on peritoneal dialysis or hemodialysis. *Perit Dial Int* 1996; 16: (suppl 1): S283-7.
20. Churchill DN, Taylor DW, Cook RJ, et al. Canadian hemodialysis morbidity study. *Am J Kidney Dis* 1992; 3: 214-34.
 21. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-17.
 22. Levin NW, Hulbert-Shearon TE, Strawderman RL. Which causes of death are related to hyperphosphataemia in hemodialysis (HD) patients? *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 217A.
 23. Amann K, Gross ML, London GM, Ritz E. Hyperphosphataemia-a silent killer of patients with renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2085-7.
 24. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients: A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 695-701.
 25. Malberti F, Marcelli D, Conte F, Limido A, Spotti D, Locatelli F. Parathyroidectomy in patients on renal replacement therapy: an epidemiologic study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1242-8.
 26. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478-83.
 27. Chertow GM, Burke SK, Raggi P, for the Treat to Goal Working Group: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 245-52.
 28. Katsumata K, Kusano K, Hirata M, et al. Sevelamer hydrochloride prevents ectopic calcification and renal osteodystrophy in chronic renal failure rats. *Kidney Int* 2003; 64: 441-50.
 29. Amann K, Ritz E, Wiest G, et al. A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia. *JASN* 1994; 4: 1814-9.
 30. Amann K, Tornig J, Flechtenmacher C, et al. Blood pressure independent wall thickening of intramyocardial arterioles in experimental uremia: Evidence for a permissive action of PTH. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2043-8.
 31. Chanard J, Brunois IP, Melin JP, et al. Long-term results of dialysis therapy with a highly permeable membrane. *Artif Organs* 1982; 6: 261-6.
 32. Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B, et al. Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. *Kidney Int* 1996; 50: 1293-302.
 33. Altieri P, Sorba GB, Bolasco PG, et al. On-line predilution hemofiltration versus ultrapure high-flux hemodialysis. A multicenter prospective study in 23 patients. *Blood Purif* 1997; 15: 169-81.
 34. Altieri P, Sorba GB, Bolasco PG, et al. Predilution haemofiltration- the second sardinian multicentre study: comparisons between haemofiltration and haemodialysis during identical Kt/V and session times in a long-term cross-over study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1207-13.
 35. Gutierrez A, Bergstrom J, Alvestrand A. Protein catabolism in sham haemodialysis: the effect of different membranes. *Clin Nephrol* 1992; 38: 20-9.
 36. Lindsay RM, Spanner E, Heidenheim AP, et al. A multicentre study of short hour dialysis using AN69- preliminary results. *ASAIO Trans* 1991; 37: 465-7.
 37. Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B, et al. Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. *Kidney Int* 1996; 50: 1293-302.
 38. Kobayashi H, Ono T, Yamamoto N, et al. Removal of high molecular weight substances with large pore size membrane (BKK-F). *Kidney Dial* 1993; 34 (suppl): S154-7.
 39. Kawano Y, Takaue Y, Kuroda Y, et al. Effect on alleviation of renal anemia by hemodialysis using the high-flux dialyzer (BK-F). *Kidney Dialy* 1994; 200-3.
 40. Villaverde M, Pérez-García R, Verde E, et al. La polisulfona de alta permeabilidad mejora la respuesta de la anemia a la eritropoyetina en hemodialisis. *Nefrologia* 1999; 19: 161-7.
 41. Locatelli F, Andrulli S, Pecchini F, et al. Effect of high-flux dialysis on the anaemia of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1399-409.
 42. Maduell F, Del Pozo C, Garcia H, et al. Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1202-7.
 43. Bonforte G, Grillo P, Zerbi S, Surian M. Improvement of anemia in hemodialysis patients treated by hemodiafiltration with high-volume on-line prepared substitution fluid. *Blood Purif* 2002; 20: 357-63.
 44. Ward RA, Schmidt B, Hullin J, et al. A comparison of on-line hemodiafiltration and high flux hemodialysis: a prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 2344-50.
 45. Wizemann V, Lotz C, Techert F, Uthoff S. On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomised study. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (suppl 1): S43-8.
 46. Sitter T, Bergner A, Schiffl H. Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1207-11.
 47. Van Ypersele De Strihou C, Jadoul M, Malghem J, et al. Effect of dialysis membrane and patient's age on signs of dialysis related amyloidosis. *Kidney Int* 1991; 39: 1012-9.
 48. Kuchle C, Fricke H, Held E, Schiffl H. High-flux hemodialysis postpones clinical manifestation of dialysis-related amyloidosis. *Am J Nephrol* 1996; 16: 484-8.
 49. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, et al. Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. *Kidney Int* 1999; 155: 286-93.
 50. Koda Y, Nishi S, Miyazaki S, et al. Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 52: 1096-101.
 51. Bonomini V, Coli L, Feliciangeli G, et al. Long-term comparative evaluation of synthetic and cellulosic membranes in dialysis. *Int J Artif Organs* 1994; 17: 392-8.
 52. Nakai S, Iseki K, Tabei K, et al. Outcomes of hemodiafiltration based on Japanese dialysis patient registry. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (suppl 1): S212-6.
 53. Hornberger JC, Chernew M, Petersen J, Garber AM. A multivariate analysis of mortality and hospital admissions with high flux dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 1227-37.
 54. Woods HF, Nandakumar M. Improved outcome for haemodialysis patients treated with high-flux membranes. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (suppl 1): S36-42.
 55. Hakim RM, Held PJ, Stannard DC, et al. Effect of the dialysis membrane on mortality of chronic haemodialysis patients. *Kidney Int* 1996; 50: 566-70.
 56. Bloembergen WE, Hakim RM, Stannard DC, et al. Relationship of dialysis membrane and cause-specific mortality. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 1-10.
 57. Leyboldt JK, Cheung AK, Carroll CE, et al. Effect of dialysis membranes and middle molecule removal on chronic hemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 349-55.
 58. Port FK, Wolfe RA, Hulbert-Shearon TE, et al. Mortality risk by hemodialyzer reuse practice and dialyzer membrane characteristics: Results from the USRDS dialysis morbidity and mortality study. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 276-86.
 59. Eknoyan G, Levey AS, Beck GJ, et al. The Haemodialysis (HEMO) study: rationale for selection of interventions. *Semin Dial* 1996; 9: 24-33.
 60. Locatelli F, Hannedouche T, Jacobson S, et al. The effect of membrane permeability on ESRD: design of a prospective randomized multicentre trial. *J Nephrol* 1999; 12: 85-8.
 61. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al for the Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347: 25: 2010-9.