

CONTRO LA CONVEZIONE: LE TERAPIE CONVETTIVE NON RAPPRESENTANO IL FUTURO DELLA DEPURAZIONE EXTRACORPOREA

S. Mandolfo

Affiliazione Azienda Ospedaliera della Provincia, Lodi

Riassunto

Negli ultimi anni, nonostante lo sviluppo di nuove tecniche di dialisi e l'impiego di nuovi farmaci, la mortalità e la morbilità dei pazienti emodializzati sono rimasti sempre elevate. La permeabilità di membrana, le tecniche convettive, la frequenza e la durata del trattamento sono stati considerati quali possibili fattori influenzanti l'outcome. I dati di letteratura relativi ai due trial randomizzati controllati non hanno documentato differenza statistica, in termini di mortalità, tra i due gruppi di pazienti trattati con membrane "high-flux" e "low-flux". Tuttavia sottogruppi di pazienti, quali cardiopatici, con età superiore a 3.7 anni di dialisi, diabetici, ipoalbuminemici potrebbero tuttavia trarre beneficio di tali metodiche. Nell'ultimo decennio si è manifestato un risveglio di interesse per gli schemi alternativi di trattamento per l'uremia quali la dialisi lunga notturna (NHD) e la dialisi breve quotidiana (SDHD). Le numerose esperienze riportate in letteratura, riportano un miglior controllo dei volumi, della pressione arteriosa e della fosforemia. Pazienti anziani, cardiopatici e con problemi di stabilità vascolare intradialitica potrebbero beneficiare di una SDHD. Pazienti giovani, se ben motivati, specie con la NHD, potrebbero recuperare capacità lavorativa oltre ad ottenere un miglioramento degli indici depurativi e dei parametri nutrizionali nella prospettiva di un trapianto renale. Sarà tuttavia necessario prevedere uno studio prospettico randomizzato a lungo termine, su grandi numeri, per ottenere una "forte" evidenza clinica sugli aspetti clinici già sottolineati dai vari autori ma soprattutto per valutare l'impatto sulla mortalità.

Anti convection: convective therapies aren't the future of extracorporeal blood purification

Despite technological advances in dialysis therapies and modalities, the mortality and morbidity among patients on hemodialysis (HD) are still high. Membrane permeability, convection techniques, and the number and duration of dialysis sessions have been considered as being potentially related to patient outcome. The available data from 2 randomized controlled clinical trials suggest that treatment with high-flux membranes does not significantly reduce all-cause mortality in kidney patients. However, subgroups of patients such as diabetics, malnourished patients and patients with >3.7 years of dialysis could have a greater survival advantage with high-flux membranes. Interest in alternative hemodialysis regimens has grown substantially during the past decade. Delivered as either daily (1.5 to 2.5 h, 6 d/wk) or nocturnal (6 to 8 h, 6 d/wk) treatment, alternative HD has shown promising results with better control of blood pressure, reduction of left ventricular hypertrophy, and easier control of phosphate metabolism. Elderly patients, patients with heart disease and those with vascular instability during HD could benefit from daily regimens. If well motivated, young patients may improve their dialysis efficiency, nutritional status and work capacity mainly with long nocturnal HD while wait

✉ **Dr. S. Mandolfo**
 U.O.C. di Nefrologia e Dialisi
 Ospedale Maggiore
 Viale Savoia
 26900 Lodi
 e-mail: nefrodialisi.lodi@ao.lodi.it

Parole chiave:

Mortalità,
 Outcome,
 High-flux,
 Dialisi quotidiana,
 Dialisi notturna

Key words:

Mortality,
 Outcome,
 High-flux membrane,
 Daily dialysis,
 Nocturnal dialysis

ing for a kidney transplant. However, before significant resources are invested in initiating alternative hemodialysis programs, further data on mortality and cardiovascular morbidity, preferably from randomized clinical trials, are required. (*G Ital Nefrol* 2008; 25: 396-402)

Conflict of interest: None

PREMESSA

In Italia oltre 44000 pazienti uremici eseguono un trattamento sostitutivo e l'emodialisi rappresenta la terapia utilizzata in oltre l'85% di essi (1). L'efficacia della terapia dialitica viene in genere misurata in termini di "outcome", inteso come mortalità e morbilità del paziente. Nell'ultimo decennio, nonostante una migliorata conoscenza della sindrome uremica, l'impiego di nuovi farmaci, lo sviluppo di nuove tecniche di dialisi, il tasso di mortalità dei pazienti emodializzati è rimasto sempre elevato, circa il 14-15% su base annua (1).

Scopo della presente controversia è di rivedere il possibile ruolo dei trattamenti convettivi nel migliorare l'outcome del paziente in emodialisi periodica cronica.

PERCHÉ UNA DIALISI CONVETTIVA?

Le ultime Linee Guida Europee (EBPG) sui trattamenti dialitici suggeriscono con livelli di evidenza compresi fra il secondo e terzo, l'uso dei trattamenti convettivi per ritardare le complicanze a "lungo termine" della terapia dialitica quali l'amiloidosi, per migliorare il controllo della fosforemia e dell'anemia, per ridurre il rischio cardiovascolare (2). Esamineremo in maniera critica tali indicazioni

RIDUZIONE DELL'AMILOIDOSI DIALITICA

La B2-M è un soluto annoverato tra i responsabili della produzione di amiloide, della formazione di cisti ossee e della sindrome del tunnel carpale. Anche se non è stata mai dimostrata una stretta correlazione fra livelli serici di B2-M e quadri clinici ad essa correlata, numerosi sono gli studi presenti in letteratura sull'argomento. Tuttavia buona parte di essi, ed in particolare quelli fino alle fine degli anni '90 sono influenzati dal "bias" della biocompatibilità di membrana e dalla qualità del liquido di dialisi. L'HEMO study ha dimostrato una associazione tra livelli basali di B2-M e mortalità (3). La dimostrazione che la rimozione di B2-M si correla con il volume di ultrafiltrato e di reinfusato, è il presupposto principale per l'utilizzo delle metodiche convettive.

RIDUZIONE DELLA FOSFOREMIA

Un adeguato controllo della fosforemia e in particolare del rapporto calcio-fosforo è stato dimostrato essere associato ad una migliore sopravvivenza del paziente uremico (4, 5). Diversi studi hanno dimostrato la capacità di ridurre i livelli di fosforo con le tecniche convettive. Tuttavia se analizziamo la cinetica del fosforo ed in particolare il suo rebound post dialitico appare evidente come il fattore tempo di trattamento sia la chiave per ottenere il migliore controllo della fosforemia (6).

MIGLIOR CONTROLLO DELL'ANEMIA

Alcuni studi di confronto tra trattamenti convettivi e dialisi "low-flux" hanno suggerito nei primi una maggior efficacia nel controllo dell'anemia e nel ridurre la necessità di terapia con eritropoietina. Gli effetti positivi delle membrane "high-flux" sono stati attribuiti ad una maggiore clearance delle medie molecole e/o alla rimozione degli inibitori della eritropoiesi (7). Tali effetti tuttavia non sono stati confermati in altri studi nei quali i pazienti erano dializzati in modo adeguato e le riserve di ferro e di vitamine erano ben corrette (8-10).

RIDUZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE E DELLA MORTALITÀ

Le complicanze cardio-vascolari rappresentano la principale causa di morte nei pazienti uremici (1, 11). Due importanti studi, prospettici, uno Americano (HEMO study), uno Europeo (MPO study) sono stati disegnati per dimostrare i vantaggi delle membrane "high-flux" nei confronti delle membrane "low-flux". Nel primo condotto su 1846 emodializzati prevalenti, i pazienti assegnati al gruppo della "high-flux" dopo 5 anni, non hanno mostrato differenze in termini di mortalità globale nei confronti del gruppo assegnato al "low-flux" (12). Tuttavia i pazienti in dialisi "high-flux" avevano una incidenza di morte cardio-vascolare minore del 20% e sempre nel gruppo "high-flux" i pazienti con più di 3.7 anni di dialisi ave-

vano una mortalità inferiore rispetto al "low-flux" (13). I dati preliminari riportati dallo studio Europeo MPO, condotto su 738 pazienti, dopo sette anni di follow-up, non documentano nessuna differenza, in termini di mortalità, tra i due gruppi "high-flux" e "low-flux". Tuttavia nei pazienti con albuminemia inferiore a 4 g/dL e nei pazienti diabetici, gli Autori hanno osservato una significativa riduzione del rischio di morte nel gruppo assegnato al gruppo "high-flux" (14).

Lo studio Europeo DOPPS (*Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*), condotto su 2165 pazienti seguiti per 3 anni, ha mostrato un rischio di morte ridotto del 35% nei pazienti trattati con HDF ad elevato volume di scambio (>15 litri/seduta) rispetto alla dialisi "low-flux" e "high-flux" (15). Tutta-via il disegno dello studio è di tipo osservazionale.

In conclusioni i due studi prospettici a livello Americano e a livello Europeo non hanno mostrato evidenti vantaggi in termini di riduzione di mortalità delle membrane alto flusso nei confronti del basso flusso sulla popolazione in generale. Sotto-gruppi di pazienti, quali cardiopatici, con età superiore a 3.7 anni di dialisi, diabetici potrebbero tuttavia trarre beneficio di tali metodiche.

MIGLIORARE L'OUTCOME: QUALI ALTERNATIVE?

Aumento della dose dialitica

Quando parliamo di dose dialitica, in accordo alle Linee Guida Americane del DOQI (16) e della Società Italiana di Nefrologia (17), dobbiamo far riferimento agli indici Kt/V ed URR (riduzione percentuale ureica). Un valore di Kt/V almeno di 1.2, (oppure 1.05 se consideriamo il dato equilibrato, Kt/V_{eq}) e/o un URR maggiore del 70%, permettono di definire adeguato un trattamento

dialitico. Alla domanda se può essere utile aumentare ulteriormente il Kt/V , ha risposto l'HEMO study, il quale ha dimostrato che valori di Kt/V_{eq} pari a 1.45 non sono in grado di ridurre la morbilità e la mortalità nei confronti di un trattamento con un Kt/V_{eq} pari a 1.05 (12).

Schemi alternativi di trattamento dialitico

Negli ultimi anni si è manifestato un risveglio di interesse per gli schemi alternativi di trattamento per l'uremia quali la dialisi lunga notturna (NHD) e la dialisi breve quotidiana (SDHD) (18-21). A tal proposito, è stato proposto un registro Internazionale per raccogliere dati su questi trattamenti (22).

Si definisce dialisi "lunga" un trattamento di durata superiore alle 5 ore e 30 minuti ed eseguito 3 volte la settimana. Si definisce dialisi breve quotidiana un trattamento di durata di 120-180 minuti ed eseguito almeno 6 volte la settimana.

Il rationale di queste strategie dialitiche è quello di ridurre il tempo interdialitico e quindi la "non fisiologia" di un trattamento "convenzionale" (4 ore per 3 volte la settimana), in quanto sarà minore la concentrazione media di soluti a piccolo peso molecolare, quali l'urea, la creatinina, il potassio (23). Soluti quali i fosfati, caratterizzati da una cinetica intradialitica ad elevato disequilibrio transcellulare, trovano particolari vantaggi da questi nuovi schemi, in quanto la loro rimozione è "tempo dipendente". Utilizzando membrane ad alto flusso, lo stesso discorso diventa valido per soluti a più alto peso molecolare, quali la B2-M (24). Altri vantaggi teorici per la NHD e per la SDHD sono il ridotto incremento ponderale interdialitico e pertanto una ridotta ultrafiltrazione oraria, questi aspetti consentirebbero un miglior controllo dei volumi ed una migliore stabilità cardiovascolare.

Esperienze di dialisi lunghe

Nel periodo quando erano in auge le dialisi "ultra-brevi" e la ricerca di ridurre i tempi di trattamento rappresentava il "target" da raggiungere, i dati del gruppo di Tassin furono motivo di riflessione (25). In uno studio retrospettivo su 445 pazienti dal 1972 al 1992, trattati con uno schema di 8 ore di trattamento per 3 volte la settimana, membrana in *cuprophane* da 1 m² ed il tampone acetato, Charra et al. riportò come il 98% dei pazienti era normoteso, l'ematokrito medio era del 28% in assenza di terapia con rHuEPO e la sopravvivenza a 5 anni era dell'87% e a 20 anni del 43%. Lo stesso gruppo Francese, negli anni successivi ha modificato il tampone ed aumentato la superficie del filtro (fino ad 1.7 m²), continuando il trattamento di 8 ore per 3 volte la settimana. Nel 1998 gli Autori riproposero la propria casistica su 876 pazienti (26) ed i risultati ancora una volta apparvero impressionanti in termini di parametri nutrizionali (albumina media 4.8 g/L, PCR 1.41 g/kg/die), anemia (ematocrito 29.6%, solo il 17% in terapia con rHuEPO), controllo pressorio (95% dei pazienti normotesi dopo 6 mesi di terapia dialitica) e di adeguatezza dialitica (Kt/V 1.85±0.4), sebbene flussi ematici medi di 220 mL/min.

Il problema di allungare i tempi di trattamento, tuttavia se da una parte può apparire razionale, dall'altra deve scontrarsi con la realtà quotidiana dei nostri centri dialisi con carenza di posti tecnici. Una soluzione a tale problema sono le dialisi lunghe notturne, proposte dal gruppo Canadese di Uldall nel 1996 (27) su 5 pazienti, utilizzando un trattamento di 8 ore per 5-7 notti la settimana, con un flusso ematico di 300 mL/min e un dialisato di 100 mL/min. Successivamente Pierratos, su 30 pazienti (28), ha proposto schemi di 6-12 ore di dialisi notturna, flusso ematico da 180 a 400

mL/min, flusso del dialisato fino a 700 mL/min, filtro in polisulfone da 0.4 a 0.8 m². Tale schema, successivamente esteso ad 80 pazienti, consente risultati sovrapponibili dal punto di vista clinico, a quelli del gruppo di Tassin. Un'esperienza di schema di 8 ore per 3 volte la settimana, sebbene su un ridotto numero di pazienti e di breve *follow-up*, è quella di Mc Gregor et al. (29). Tali Autori, su 24 pazienti in HD domiciliare notturna, con monitoraggio continuo pressorio, hanno confermato il buon controllo della pressione arteriosa media, associato ad un aumento dei pazienti "dippers" ed una riduzione della massa ventricolare sinistra. In Italia, il gruppo di Aosta, vanta un'esperienza con dialisi lunga notturna trisettimanale eseguita in ambito ospedaliero. Una riduzione dei chelanti e del PTH del 33%, un miglior controllo pressorio nel 25% dei casi, rappresentano i risultati più significativi, sebbene gli Autori riportino un *drop-out* del 16% per insonnia (30). Quest'ultima osservazione non trova conferma dai dati di Pierratos, nei quali è addirittura riportata una migliore qualità del sonno (31). Sempre lo stesso gruppo Canadese ha riportato una maggior sopravvivenza del rene trapiantato nei pazienti che erano stati trattati con dialisi lunga notturna (32). Recentemente Culleton et al., in uno studio prospettico randomizzato su 52 pazienti, ha riportato che, confrontata alla dialisi convenzionale, la dialisi lunga notturna, dopo 6 mesi, migliora la massa ventricolare sinistra, riduce la necessità di farmaci antiipertensivi, migliora il controllo della fosforemia ed alcuni parametri di qualità della vita (33). Sempre in Canada, Chan et al., hanno dimostrato su 13 pazienti passati dalla dialisi convenzionale alla notturna (5-6 sessioni settimanali, durata da 6 ad 8 ore per sessione) un miglioramento della durata e capacità dell'esercizio fisico (34). Lo stesso gruppo ha recentemente riportato, su 32

pazienti con un *follow-up* di 2 anni, una riduzione dei ricoveri ospedalieri per cause cardiovascolari (35). Una riduzione dei livelli di B2M ed omocisteina è stato inoltre riportato con le dialisi lunghe notturne (36, 37) come pure una riduzione dei livelli di trigliceridi (38).

In una recente revisione critica della letteratura, Walsh et al. hanno esaminato 270 pubblicazioni sull'argomento "dialisi lunga notturna", tuttavia solo 14 avevano una casistica adeguata ed un *follow-up* superiore a 4 settimane, l'esperienza comune era un miglior controllo della pressione arteriosa, mentre sul miglioramento dell'anemia, dell'ipertrofia ventricolare sinistra e sulla qualità della vita i dati erano controversi (39).

Esperienze di dialisi brevi quotidiane

Agli inizi degli anni '70, da parte di De Palma (40) e Bonomini (41), arrivarono le prime segnalazioni ed i vantaggi clinici di una dialisi breve giornaliera eseguita su pazienti cronici. Fu tuttavia il gruppo di Buoncristiani a credere maggiormente in tale schema e dal 1982 un loro gruppo di pazienti cronici fu sottoposto ad un programma dialitico di 90 minuti per 6-7 volte la settimana (42). Gli Autori impiegarono membrane sintetiche (poliacrilonitrile 1 m²), utilizzarono il monoago con flussi ematici 250 mL/min ed il liquido di dialisi era ricircolato. Negli anni successivi il gruppo di Perugia ha rivisto la propria prescrizione, e l'esperienza su 69 pazienti, riporta 120 minuti di trattamento per 6 giorni, flusso ematico 275 mL/min con doppio ago, dialisato single-pass e filtri a più ampia superficie (da 1.5 a 2.1 m²). In presenza di un Kt/V di seduta compreso fra 0.4 e 0.6, gli Autori hanno riportato ad un anno una normalizzazione della pressione arteriosa e della funzione cognitiva, una riduzione

dell'ipertrofia ventricolare sinistra e dei consumi di rHuEPO (43). Numerose altre esperienze di dialisi quotidiana, sono riportate in Olanda, in Francia, negli Stati Uniti ed in Canada. In Italia, accanto all'esperienza di Perugia (44), si è aggiunta quella di Torino (45) e di Catanzaro (46). Recentemente Suri et al. hanno rivisitato oltre 800 lavori presenti in letteratura sull'argomento "Daily hemodialysis" (47). Prendendo in considerazione solo gli studi con almeno 5 pazienti e 3 mesi di "follow-up" sono emersi i seguenti vantaggi: (a) apparato cardiovascolare: riduzione della pressione sistolica da 7 a 23 mmHg, della diastolica da 4 a 12 mmHg, riduzione dei farmaci antipertensivi dal 20 al 70% e della massa cardiaca da 29 a 38 g/m²; (b) eritropoiesi: aumento dell'emoglobina da 1 a 1.5 g/dL, dell'ematokrito da 1.2 al 5%, riduzione della dose di rHuEPO dal 32 al 47%; (c) aspetti nutrizionali: aumento dell'*intake* proteico del 25%, dell'albumina da 0.2 a 0.6 g/dL; (d) metabolismo minerale: riduzione dei fosfati di 1.2 mmol/L ed una riduzione dei chelanti del fosforo del 38%; (e) qualità della vita migliorata da 4 a 9 punti secondo SF-36 PCS e da 7 a 19 punti secondo KDQOL.

È più importante aumentare la durata o la frequenza del trattamento?

A questa domanda ha provato a rispondere Twardowski nel 1975. L'Autore allora aveva dimostrato, su 14 pazienti seguiti per oltre 6 mesi, i vantaggi clinici, in termini di anemia, parametri nutrizionali, controllo pressorio, neuropatia, della "daily dialysis" nei confronti di una dialisi trisettimanale con tempi aumentati del 17% (48). Nel 2000 il gruppo di Lione, ha somministrato 3 differenti schemi di dialisi (A = 4 ore per 3 giorni, B = 2 ore per 6 giorni, C = 1 ora e 20 minuti per 7

giorni) ad un gruppo di pazienti (49). I risultati hanno dimostrato che il gruppo C, sebbene ricevesse meno dose dialitica in termini di Kt/V, aveva dei valori pressori, di fosforemia e di indici di massa cardiaca, migliori nei confronti degli altri due gruppi. Tali dati sono stati recentemente confermati da Weinreich et al., i quali hanno studiato 44 pazienti prevalenti, seguiti per un anno, e divisi in 3 gruppi (A = 7.5-8 ore notturne per 3 giorni, B = 2.5-3 ore per 6 giorni, C = 4-5 ore per 3 giorni). I risultati principali hanno mostrato un miglioramento dell'anemia, del controllo del fosforo, una riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra ed un aumento della frazione di eiezione cardiaca nei gruppi A e B. Questi ultimi due effetti erano indipendenti dalla riduzione del peso secco ed erano più evidenti nel gruppo della dialisi quotidiana breve (50).

Schemi alternativi di trattamento dell'uremia: quali problemi da affrontare?

Malgrado il crescente interesse per le dialisi alternative sono attualmente relativamente pochi gli studi che hanno affrontato il problema della mortalità. Il "London Daily/Nocturnal Hemodialysis Study" è il primo studio prospettico, di confronto ove è stata valutato l'outcome delle dialisi alternative verso la dialisi convenzionale. Ventitre pazienti (11 in SDHD e 12 in NHD) sono stati confrontati con altrettanti pazienti in dialisi convenzionale. Dopo 3 anni di *follow-up* il numero dei morti e degli accessi d'urgenza in ospedale erano sovrap-

ponibili (51). Recentemente Blagg ha confrontato per 2 anni la sopravvivenza relativa a 117 pazienti trattati con SDHD con i dati di pazienti del registro Americano trattati con dialisi convenzionale. Il tasso di mortalità aggiustato per età, sesso, razza e causa di IRC, ha indicato che i pazienti in SDHD hanno una sopravvivenza a 2 anni migliore del 61% (52).

Qualora ci si accingesse ad intraprendere la strada delle dialisi lunghe, sarà necessario rivedere la composizione del dialisato e dei bilanci di sodio, potassio, calcio, bicarbonato e magnesio. Inoltre potrebbe essere necessario prevedere, in taluni casi, supplementare il bagno con dei fosfati (53).

Nel caso delle dialisi brevi quotidiane oltre problema dei bilanci elettrolitici (54), occorrerà tener conto dell'accesso vascolare. Dai dati presenti in letteratura, contrariamente a quanto ipotizzabile, nei pazienti sottoposti a dialisi quotidiana, non è stata riportata una maggiore incidenza di trombosi dell'accesso con vasi nativi (55, 56) e questo a dimostrazione che la durata dell'accesso non è in relazione al numero di venipunture, bensì ad altri fattori quali la sede, il numero di accessi precedenti ed eventuali condizioni comorbide.

Rimane il problema organizzativo delle sale dialisi ed in particolare del personale, quest'ultimo aspetto probabilmente superabile con il sistema degli incentivi. Il nodo principale, a giudizio dell'Autore, rimane la volontà del paziente, il quale se non ben motivato, difficilmente accetterà un trattamento di più

lunga durata e soprattutto a maggior frequenza. In tal senso deve far riflettere l'esperienza di Andre (57), seppur isolata in letteratura, nella quale viene riportata una maggiore frequenza di "rifiuto al trattamento" riferita a problemi di "burnout" nei pazienti in dialisi quotidiana rispetto alla dialisi convenzionale.

CONCLUSIONI

La "dialisi lunga" e la "dialisi giornaliera" come dimostrato in numerose esperienze riportate in letteratura, sono sicuramente associate ad un migliore controllo dei volumi, della pressione arteriosa e della fosforemia. Pazienti anziani, cardiopatici e con problemi di stabilità vascolare intradialitica potrebbero beneficiare di tali schemi. Pazienti giovani, se ben motivati, specie con le dialisi lunghe notturne, potrebbero recuperare capacità lavorativa oltre ad ottenere un miglioramento degli indici depurativi e dei parametri nutrizionali nella prospettiva di un trapianto renale. Sarà tuttavia necessario prevedere uno studio prospettico randomizzato a lungo termine, su grandi numeri, per ottenere una "forte" evidenza clinica sugli aspetti clinici già sottolineati dai vari Autori ma soprattutto per valutare l'impatto sulla mortalità.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Registro Italiano di dialisi e trapianto. Società Italiana di Nefrologia. www.sin-italy.org
2. Tattersall J, Martin-Malo A, Pedrini

- L, et al. EBP guideline on dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (Suppl. 2): ii5-21.
3. Cheung AK, Rocco MV, Yan G, et

- al. Serum Beta-2microglobulin level predict mortality in dialysis patients: result of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 17: 546-55.

4. 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: 607-9.
5. Amann K, Gross ML, London GM, Ritz E. Hyperphosphatemia: a silent killer of patients with renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2085-7.
6. Eloit S, Van Biesen W, Dhondt A, et al. Impact of hemodialysis duration on the removal of uremic retention solutes. *Kidney Int* 2008; 73: 765-70. Epub 2007 Dec 26.
7. 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.
8. Lin CL, Huang CC, Yu CC, et al. Improved iron utilization and reduced erythropoietin resistance by on line hemodiafiltration. *Blood Purif* 2002; 20: 349-56.
9. Locatelli F, Andrulli S, Pecchini F, et al. Effect of high-flux dialysis on the anaemia of hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1399-409.
10. Basile C, Giordano R, Montanaro A, et al. Effect of acetate-free biofiltration on the anaemia of hemodialysis patients: a prospective cross over study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1914-9.
11. United State Renal Disease System. www.usrds.org
12. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. HEMO Study Group: Effect of dialysis dose and membrane flux on mortality and morbidity in maintenance hemodialysis patients: Primary results of the HEMO study. *N Engl J Med* 2002; 347: 2010-9.
13. Cheung AK, Levin NW, Greene T, et al. Effects of High-Flux Hemodialysis on Clinical Outcome Results of the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3251-63.
14. Locatelli F. 48° Congresso Nazionale della Società Italiana di Nefrologia. Bari 7-10 ottobre 2007. Comunicazione.
15. Canaud B, Gresham JL, Marshall MR, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European result from the DOPPS. *Kidney Int* 2006; 69: 2087-93.
16. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006; 48 (Suppl. 1): S2-90.
17. Linee guida sulla quantificazione della dose dialitica. *G Ital Nefrol* 1999; 16: 22-6.
18. Negoianu D, Glickman JD, Berns JS. How much is enough? The impact of frequent hemodialysis. *Semin Dial* 2008; 21: 192-5. Epub 2008 Feb 1.
19. Rocco MV. More frequent hemodialysis: back to the future? *Adv Chronic Kidney Dis* 2007; 14: e1-9.
20. Benaroiia M, Pierratos A, Nesrallah GE. A primer for the prescription of short-daily and nocturnal hemodialysis. *Hemodial Int* 2008; 12: 23-9.
21. Lindsay RM. Daily hemodialysis: the time has come?--Pro. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 793-7.
22. Nesrallah GE, Suri RS, Carter ST, et al. The International Quotidian Dialysis Registry: annual report 2007. *Hemodial Int* 2007; 11: 271-7.
23. Ing TS, Meyers J, Schatell D, Kjellstrand CM. Better removal of small solutes by more frequent hemodialysis sessions than by conventional, thrice weekly hemodialysis sessions of similar weekly duration. *Int J Artif Organs* 2006; 29: 639-40.
24. Leypoldt JK. Kinetics of beta2-microglobulin and phosphate during hemodialysis: effects of treatment frequency and duration. *Semin Dial* 2005; 18: 401-8.
25. Charra B, Calémard E, Ruffet M, et al. Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 1992; 41: 1286-91.
26. Laurent G, Charra B. The results of an 8 h thrice weekly HD schedule. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 125-31.
27. Uldall R, Ouwendyk M, Francoeur R, et al. Slow nocturnal home hemodialysis at the Wellesley Hospital. *Adv Ren Replace Ther* 1996; 3: 133-6.
28. Pierratos A. Nocturnal home haemodialysis: an update on a 5-year experience. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2835-40.
29. McGregor DO, Buttimore AL, Nicholls MG, Lynn KL. Ambulatory blood pressure monitoring in patients receiving long, slow home haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2676-9.
30. Alloatti S, Molino A, Manes M, Bonfant G, Pellu V. Long nocturnal dialysis. *Blood Purif* 2002; 20: 525-30.
31. Hanly PJ, Pierratos A. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med* 2001; 344: 102-7.
32. McCormick BB, Pierratos A, Fenton S, Jain V, Zaltzman J, Chan CT. Review of clinical outcomes in nocturnal haemodialysis patients after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 714-9.
33. Culleton BF, Walsh M, Kumar A, et al. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 1291-9. (Comment in: 1331-3).
34. Chan CT, Notarius CF, Merlocco AC, Floras JS. Improvement in exercise duration and capacity after conversion to nocturnal home haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3285-91. Epub 2007 Jun 25.
35. Bergman A, Fenton SS, Richardson RM, Chan CT. Reduction in cardiovascular related hospitalization with nocturnal home hemodialysis. *Clin Nephrol* 2008; 69: 33-9.
36. Pierratos A, Ouwendyk M, Francoeur R, et al. Nocturnal hemodialysis: three-year experience. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 859-68.
37. Friedman AN, Bostom AG, Levey AS, Rosenberg IH, Selhub J, Pierratos A. Plasma total homocysteine levels among patients undergoing nocturnal versus standard hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 265-8.
38. Bugeja AL, Chan CT. Improvement in lipid profile by nocturnal hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *ASAIO J* 2004; 50: 328-31.
39. Walsh M, Culleton B, Tonelli M, Manns B. A systematic review of the effect of nocturnal hemodialysis on blood pressure, left ventricular hypertrophy, anemia, mineral metabolism, and health-related quality of life. *Kidney Int* 2005; 67: 1500-8.
40. De Palma JR, Bolton CF, Baltzan MA, Baltzan J. Adequate hemodialysis schedule. *N Engl J Med* 1971; 5: 285: 353-4.
41. Bonomini V, Mioli V, Albertazzi A, Scolari P. Daily-dialysis programme: indications and results. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1972; 9: 44-52.
42. Buoncristiani U, Giombini L, Cozzari M, Carobi C, Quintaliani G, Bugnano R. Daily recycled bicarbonate dialysis with polyacrylonitrile. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1983; 29: 669-72.
43. Buoncristiani U. Fifteen years of clinical experience with daily hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl. 6): 148-51.
44. Fagugli RM, Pasini P, Pasticci F, Cioa G, Cicconi B, Buoncristiani U. Effects of short daily hemodialysis and extended standard hemodialysis on blood pressure and cardiac hypertrophy: a comparative study. *J Nephrol* 2006; 19: 77-83.
45. Piccoli GB, Calderini M, Bechis F, et al. Daily dialysis, Kt/V and flexible schedules: is it possible to control

- efficiency, when and how? *Int J Artif Organs* 2001; 24: 347-56.
46. Pinciaroli A. Results of daily hemodialysis in Catanzaro: 12-year experience in 22 patients treated for more than one year. *Home Hemodial Int* 1998; 2: 12-7.
 47. Suri RS, Nesrallah GE, Mainra R, et al. Daily hemodialysis: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 33-42. Epub 2005 Nov 16.
 48. Twardowski ZJ. Effect of long-term increase in the frequency and/or prolongations of dialysis duration on certain clinical manifestations and results of laboratory investigations in patients with chronic renal failure. *Acta Med Pol* 1975; 16: 236-49.
 49. Traeger J, Galland R, Delawari E, Arkouche W. Daily versus standard haemodialysis: one-year experience. *Artif Organs* 1998; 22: 558-63.
 50. Weinreich T, De los Ríos T, Gauly A, Passlick-Deetjen J. Effects of an increase in time vs. frequency on cardiovascular parameters in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2006; 66: 433-9.
 51. Lindsay RM, Leitch R, Heidenheim AP, Kortas C; London Daily/Nocturnal Hemodialysis Study. The London Daily/Nocturnal Hemodialysis Study—study design, morbidity, and mortality results. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (1 Suppl.): 5-12.
 52. Blagg CR, Kjellstrand CM, Ting GO, Young BA. Comparison of survival between short-daily hemodialysis and conventional hemodialysis using the standardized mortality ratio. *Hemodial Int* 2006; 10: 371-4.
 53. Al-Hejaili F, Kortas C, Leitch R, et al. Nocturnal but not short hours quotidian hemodialysis requires an elevated dialysate calcium concentration. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2322-8.
 54. Lindsay RM, Alhejaili F, Nesrallah G, et al. Calcium and phosphate balance with quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (1 Suppl.): 24-9.
 55. Quintaliani G, Buoncristiani U, Fagugli R, et al. Survival of vascular access during daily and three times a week hemodialysis. *Clin Nephrol* 2000; 53: 372-7.
 56. Piccoli GB, Bermond F, Mezza E, et al. Vascular access survival and morbidity on daily dialysis: a comparative analysis of home and limited care hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2084-94. Epub 2004 Jun 22.
 57. Andre MB, Rembold SM, Pereira CM, Lugon JR. Prospective evaluation of in-center daily hemodialysis program: results of two years of treatment. *Am J Nephrol* 2002; 22: 473-9.