

ADEGUATEZZA DIALITICA: L'ILLOGICITÀ CLINICA DEL Kt/V UREA

Carlo Basile

Unità Operativa Complessa di Nefrologia e Dialisi, Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti (BA)

Riassunto

Gotch e Sargent suggerirono, negli anni '80, un modello matematico basato sulla rimozione dialitica dell'urea, introducendo il concetto di Kt/V urea. L'argomento principale che giustifica il fatto che il Kt/V urea sia considerato la misura dell'adeguatezza della dialisi è che esso si correla con la mortalità. Tuttavia, numerosi studi hanno evidenziato i limiti del Kt/V urea: in particolare, la normalizzazione per il volume di distribuzione è un fattore confondente, perché, nei pazienti in dialisi, il sesso e l'indice di massa corporea influenzano direttamente la mortalità e la morbilità. D'altra parte, numerosi studi osservazionali e studi randomizzati controllati preliminari hanno suggerito che lunghi tempi di trattamento e/o dialisi più frequenti possono portare a migliori outcomes.

In conclusione, una valutazione della quantità della dialisi somministrata effettivamente è vitale. Il Kt/V urea, anche se non perfetto, è uno strumento utile. Tuttavia, l'approccio più logico per diminuire la mortalità in dialisi dovrebbe essere una prescrizione individualizzata della durata e/o della frequenza del trattamento, sviluppata attraverso una valutazione globale dei predittori comprovati di morbilità e mortalità. Tali parametri includono la nutrizione, l'albuminemia, il metabolismo minerale, i markers infiammatori, il controllo dei volumi, la pressione arteriosa, il mantenimento di una funzione renale residua e la stabilità emodinamica. Ciascuna di queste variabili appare essere associata alla durata e/o alla frequenza del trattamento. Sebbene vi siano numerosi studi osservazionali e studi randomizzati controllati preliminari che confermano queste associazioni, è giunto il tempo di disporre dei risultati di studi di intervento che confermino queste relazioni complesse.

Dialysis adequacy: the clinical illogicality of Kt/V urea

In the 1980s Gotch and Sargent proposed a mathematical model based on the dialytic removal of urea, introducing the concept of Kt/V urea. The main issue which justifies the fact that Kt/V urea be considered the key of the adequacy of dialysis is that it is related to mortality. However, many studies have highlighted the limits of Kt/V urea: mainly, scaling for the volume of distribution is a confounding factor since gender and body mass index directly affect morbidity and mortality in dialysis patients. On the other hand, several observational studies and preliminary randomized controlled trials have suggested that longer and/or more frequent treatments may lead to better outcomes.

In conclusion, an assessment of the amount of dialysis delivered is vital. Kt/V urea, although not perfect, is a useful marker of adequacy. However, the most logical approach in order to diminish the mortality on dialysis must be the individualized prescription of the duration and/or frequency of dialysis treatment, developed through a global assessment of the proven predictors of morbidity and mortality. These parameters include nutrition, albuminemia, mineral metabolism, inflammatory markers, volume control, blood pressure, maintenance of residual renal function, and hemodynamic stability. Each of these variables seems to be associated with the duration and/or frequency of dialysis treatments. Even though several observational studies and preliminary randomized controlled trials seem to confirm these associations, time has come for interventional studies to confirm these complex relationships.

Conflict of interest: None

Financial support: The Author declares to have received no financial support for this work

Indirizzo degli Autori:

Dr. Carlo Basile
Via C. Battisti 192
74100 Taranto
e-mail: basile.miulli@libero.it

Parole chiave:

Adeguatezza della dialisi,
Emodialisi,
Kt/V urea,
Mortalità,
Tossina uremica

Key words:

Dialysis adequacy,
Hemodialysis,
Kt/V urea,
Mortality,
Uremic toxin

INTRODUZIONE

L'introduzione dell'emodialisi (HD) di mantenimento, circa 50 anni fa, fu un evento straordinario nella nefrologia clinica (1). Al fine di quantificare la rimozione delle tossine da parte di diversi dializzatori e tempi di trattamento, Sargent e Gotch suggerirono, oltre un decennio dopo, un modello matematico basato sulla rimozione dialitica dell'urea, introducendo il concetto di Kt/V urea, una *clearance*, cioè, espressa come il prodotto della *clearance* effettiva del dializzatore (K) per la durata del trattamento (t), il tutto normalizzato per il volume stimato di distribuzione (V) dell'urea (2). L'urea sembrò un *marker* ideale, in quanto è il prodotto finale del catabolismo proteico ed è un soluto idrosolubile di piccole dimensioni (60 Daltons), facilmente misurabile nel sangue e nel dialisato e con un V pari a quello dell'acqua corporea.

IL TRIONFO DEL Kt/V UREA

Nonostante l'urea non sia una tossina uremica principale (3, 4) e nonostante la maggior parte delle sostanze note per esercitare una tossicità uremica abbia minori capacità di diffusione rispetto all'urea, l'argomento principale che giustifica il fatto che il Kt/V urea sia considerato la misura della "dose" dialitica è che esso si correla con la mortalità. L'evidenza è data da studi osservazionali retrospettivi (5-7) e da un singolo *trial* interventistico che ha avuto un grande impatto sulla comunità dialitica mondiale (8). Tale studio prospettico, della durata di 52 settimane su 151 pazienti, analizzò la morbilità in termini di ricoveri ospedalieri, in funzione dei valori di urea e di urea di metà settimana. Le conclusioni furono che la concentrazione di urea di metà settimana era il fattore più importante, mentre il tempo di dialisi non influenzava in modo significativo

i ricoveri ospedalieri ($P=0.06$) (8). Sebbene il *National Cooperative Dialysis Study* (NCDS) non fosse stato disegnato per testare l'utilità del Kt/V urea, furono fatte 2 analisi *post hoc* che utilizzarono questo parametro. Nella loro *post hoc* "mechanistic analysis" Gotch e Sargent raccomandarono di raggiungere un Kt/V urea di circa 1.0, al di sopra del quale la dialisi "is of no apparent clinical value" (9). In una successiva analisi *post hoc* dei dati del NCDS, Keshaviah suggerì che un ulteriore beneficio poteva essere ottenuto innalzando il *target* di Kt/V urea a 1.2 (10). Una volta ancora, l'analisi dei dati non includeva il tempo come un predittore indipendente di *outcome*.

Gli effetti positivi dell'assunzione del "dogma" del Kt/V urea sono rappresentati dal fatto che il trattamento dialitico viene personalizzato in base alle caratteristiche (V) del paziente e che l'efficienza del dializzatore (*clearance* dell'urea) assume particolare importanza: ciò portò allo sviluppo di dializzatori sempre più performanti.

IL TRAMONTO DEL Kt/V UREA

Tuttavia, esistono anche conseguenze negative dell'assunzione del "dogma" del Kt/V urea: 1) il tempo di dialisi viene calcolato in funzione del raggiungimento di un valore *target* di Kt/V urea (1.0-1.2), 2) il tempo di dialisi può, pertanto, essere ridotto semplicemente aumentando la *clearance* del dializzatore e 3) la rimozione di soluti a più elevato peso molecolare (per esempio, le medie molecole) non viene presa in considerazione.

Inoltre, perplessità sono nate dal fatto di considerare l'urea come effettivo *marker* di "uremia", in quanto, nella classificazione dell'*European Uremic Toxin Work Group*, l'urea viene definita come soluto "non necessariamente tossico" (3). Uno studio dimostra chiaramente

te questo dato: quando l'urea fu aggiunta al dialisato nel corso di parecchi mesi a concentrazioni che superavano largamente quelle riscontrate nei pazienti dializzati, la sintomatologia uremica non fu alterata in maniera consistente, suggerendo che l'urea di per sé non è molto importante nello sviluppo della tossicità uremica (4). Inoltre, perplessità nascono dal fatto che, anche nell'ambito delle molecole idrosolubili di piccolo peso molecolare (<500 Daltons), alcuni soluti, come i composti guanidinici, mostrano comportamenti cinetici completamente differenti da quelli dell'urea (11).

Nacque, allora, l'esigenza di correlare in un grosso *trial* prospettico (*HEMO Study*) la *clearance* dialitica con la mortalità: in altre parole, ci si chiese se un ulteriore aumento del Kt/V urea potesse portare a una riduzione della mortalità e della morbilità (12). I pazienti furono suddivisi in 4 gruppi in funzione della dose (Kt/V urea 1.65 o 1.25) e della permeabilità di membrana (*clearance* della β_2 -microglobulina > o < 20 mL/min). I risultati dimostrarono che non c'era alcuna differenza, in termini di mortalità e morbilità, sia in funzione della dose di dialisi che di permeabilità di membrana (12). I risultati dell'*HEMO Study* segnarono l'inizio del tramonto del Kt/V urea. Lowrie et al. avevano già sottolineato i limiti del Kt/V urea nel definire una dialisi adeguata, in quanto avevano dimostrato che il V del paziente, calcolato come acqua corporea totale, peso corporeo, indice di massa corporea e superficie corporea, era una variabile indipendente di *outcome* del paziente. Essi, pertanto, proposero di utilizzare solo Kt come indice di adeguatezza (13). Sempre gli stessi Autori misero in guardia sul rischio che la scelta dei tempi di dialisi per ottenere un valore di Kt/V urea pari a 1.2 potesse determinare sottodialisi soprattutto nei pazienti con un basso indice di massa corporea

(14). Inoltre, il gruppo di Salahudeen analizzò il "paradosso del Kt/V urea" in uno studio prospettico di 9 mesi su 1151 pazienti, cioè perché alcuni pazienti con Kt/V urea >1.4 avessero una mortalità superiore rispetto ai pazienti con Kt/V urea 1.2 (15). Gli Autori conclusero che il "paradosso del Kt/V urea" era più frequente nei pazienti con peso corporeo <70 kg e con bassi livelli di pre-albuminemia; sottolinearono, tuttavia, come, a tale "paradosso", contribuiva la durata della seduta dialitica di 180 minuti (15). Altri studi confermarono che la normalizzazione per V potesse essere un fattore confondente e che, nei pazienti in dialisi, il sesso e l'indice di massa corporea influenzano direttamente la mortalità e la morbilità del paziente e la stessa quantità di dose dialitica (16, 17). Furono, pertanto, proposti metodi alternativi di normalizzazione di Kt, allo scopo di individuare un fattore di normalizzazione che riflettesse meglio un'attività metabolica. Fu, pertanto, proposta la normalizzazione per il peso corporeo^{0.67} ($W^{0.67}$) (18), per l'area di superficie corporea (BSA) (19, 20), per la *resting energy expenditure* (REE) (21), per la *high metabolic rate organ* (HMRO) mass (22) e per la massa epatica (LV) (23). Una review esaustiva dei metodi alternativi di normalizzazione della dose di dialisi è stata fatta da Daugirdas et al. in un editoriale recente (24). Inoltre, uno studio prospettico di Basile et al., volto a valutare il potere predittivo di alcuni parametri demografici, antropometrici e biochimici, della resistenza bioelettrica (R), di Kt e di 7 indici di adeguatezza dell'HD (Kt/V urea, calcolato cinematicamente, Kt/BSA, Kt/ $W^{0.67}$, Kt/REE, Kt/HMRO, Kt/LV e Kt/R) sulla sopravvivenza a lungo termine di una coorte di 328 pazienti incidenti in HD, mostrò che più bassi valori di Kt/R e più elevati valori di R predicavano una migliore sopravvivenza a lungo termine di questi pazienti (25).

L'ILLOGICITÀ CLINICA DEL Kt/V UREA

Va detto che, attualmente, più del 93% dei pazienti statunitensi raggiunge il *target* raccomandato di Kt/V urea (26); malgrado ciò, la sopravvivenza del paziente in dialisi rimane non soddisfacente: la mortalità dei pazienti in HD di mantenimento è 4 volte più alta di quella della popolazione generale di più di 65 anni (26). Ciò suggerisce che vi potrebbero essere fattori che influenzano la sopravvivenza e che la dialisi, così come quantificata dal Kt/V urea, non corregge. D'altra parte, è importante sottolineare che numerosi studi osservazionali hanno suggerito che lunghi tempi di trattamento e/o dialisi più frequenti possono portare a migliori *outcomes* e a migliori risultati di laboratorio (27-32).

Questi studi suggeriscono che è più importante effettuare trattamenti più lunghi e/o più frequenti per aumentare la sopravvivenza, piuttosto che aumentare la rimozione dell'urea attraverso una dialisi più efficiente. Questo fa nascere l'ipotesi che la durata e/o la frequenza del trattamento coinvolgano altri fattori che influenzano la sopravvivenza in dialisi. Mentre ciò può riflettere semplicemente una migliore *clearance* di tossine con caratteristiche di *clearance* prevalentemente tempo-dipendenti (33, 34), è anche logico ritenere che questi fattori possano includere parametri già noti per influenzare la mortalità. Tali parametri includono la nutrizione, l'albuminemia, il metabolismo minerale, i *markers* infiammatori, il controllo dei volumi, la pressione arteriosa, il mantenimento di una funzione renale residua e la stabilità emodinamica (35, 36). Per quanto riguarda quest'ultima, va ricordato che l'ipotensione intradialitica è un fattore significativo e indipendente che influenza la mortalità nei pazienti in HD (37). Inoltre, l'importanza del danno cardiaco indotto dalla dialisi è stata sottoli-

neata recentemente da Burton et al.: l'ipoperfusione miocardica e lo "stunning" durante la seduta dialitica sono chiaramente associati a una diminuzione intradialitica della pressione arteriosa sistolica (38). D'altra parte, è ben nota l'importanza che un'elevata ultrafiltrazione oraria durante la seduta dialitica può avere sugli *outcomes* (27, 39).

Tuttavia, Kt/V urea e durata della sessione dialitica sono inesorabilmente embricati e solo uno studio randomizzato e controllato può chiarire il vero effetto della durata del trattamento sugli *outcomes* (40). Un piccolo *trial* canadese con queste caratteristiche (solo 52 pazienti arruolati) dimostrò che l'HD frequente notturna fu in grado in soli 6 mesi di ridurre la massa ventricolare sinistra e il numero di farmaci antipertensivi e di migliorare alcuni dati del metabolismo minerale e misure selezionate della qualità della vita rispetto all'HD trisettimanale convenzionale (41). Finalmente, il *National Institute of Health* statunitense e i Centri di *Medicare e Medical Services* hanno finanziato due *trials* randomizzati controllati paralleli, uno sull'HD quotidiana e l'altro sull'HD notturna a domicilio, entrambe confrontate con l'HD trisettimanale convenzionale, dando vita al *Frequent Hemodialysis Network* (FHN) *Trial Group* (42). Questo gruppo calcolò che, con un *follow-up* di un anno, una potenza statistica del 90% necessaria per ottenere una riduzione del 30% nella mortalità richiedeva l'arruolamento di più di 3500 pazienti nello studio della dialisi giornaliera e di più di 5000 pazienti nello studio della dialisi notturna (43). Calandosi nella realtà dei numeri dei pazienti trattati in Nord America, fu stimato che era possibile arruolare 500 pazienti per i due *trials*, 250 per ognuno di loro. Però, fu ritenuto necessario che gli *outcomes* co-primari dei due *trials* fossero un composto di mortalità e di variazioni della massa ventricolare sinistra

o di sintomi fisici che influenzano la qualità della vita (43). Il primo *trial*, quello della dialisi quotidiana, è stato pubblicato recentissimamente (44). Esso ha arruolato 125 pazienti nell'HD quotidiana e 120 pazienti nell'HD trisettimanale convenzionale; al termine di 12 mesi, l'HD giornaliera fu associata a risultati favorevoli per quanto riguarda gli *outcomes* composti di morte o variazione della massa ventricolare sinistra e morte o sintomi fisici che influenzano la qualità della vita; vi fu anche un migliore controllo dell'ipertensione arteriosa e dell'iperfosfatemia, ma vi fu anche un maggior numero di interventi relativi all'accesso vascolare (44). I risultati del *trial* sulla dialisi notturna non sono stati ancora pubblicati, ma sono stati oggetto di una comunicazione al recente ASN Meeting a Denver: non fu raggiunta la significatività statistica negli *outcomes* composti, ma questo è certamente dovuto alla scarsissima potenza statistica dello studio. Solo 84 pa-

zienti poterono essere arruolati, 42 nell'HD notturna e 42 nell'HD trisettimanale convenzionale (45).

CONCLUSIONI

Anche se noi abbiamo criticato l'appropriatezza dell'utilizzo del Kt/V urea nel prescrivere l'HD, allo stesso tempo riteniamo che una valutazione della quantità della dialisi somministrata effettivamente sia vitale, a meno che non si prescrivano sedute dialitiche molto lunghe e/o molto frequenti. Il Kt/V urea, anche se non perfetto, è uno strumento utile, anche se riteniamo che debba essere usato in maniera più critica ed equilibrata. Riteniamo che un approccio più logico per diminuire la mortalità in HD dovrebbe essere rappresentato da una prescrizione individualizzata della durata e/o della frequenza del trattamento, sviluppata attraverso una valutazione globale dei predittori comprovati di morbilità e mortalità.

Tali parametri includono la nutrizione, l'albuminemia, il metabolismo minerale, i *markers* infiammatori, il controllo dei volumi, la pressione arteriosa, il mantenimento di una funzione renale residua e la stabilità emodinamica. Ciascuna di queste variabili appare essere associata alla durata e/o alla frequenza del trattamento. Sebbene vi siano numerosi studi osservazionali e studi randomizzati controllati preliminari che confermano queste associazioni, è giunto il tempo di disporre dei risultati degli studi di intervento che confermino queste relazioni complesse.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

L'Autore dichiara di non avere ricevuto contributi economici per questo lavoro.

BIBLIOGRAFIA

- Scribner BH, Buri R, Caner JE, Hegstrom R, Burnell JM. The treatment of chronic uremia by means of intermittent hemodialysis: a preliminary report. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1960; 6: 114-22.
- Sargent JA, Gotch FA. The analysis of concentration dependence of uremic lesions in clinical studies. *Kidney Int* 1975 Supp; (2): 35-44.
- Cohen G, Glorieux G, Thornalley P, et al. Review on uraemic toxins III: recommendations for handling uraemic retention solutes in vitro--towards a standardized approach for research on uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (12): 3381-90.
- Johnson WJ, Haggge WW, Wagoner RD, Dinapoli RP, Rosevear JW. Effects of urea loading in patients with far-advanced renal failure. *Mayo Clin Proc* 1972; 47 (1): 21-9.
- Held PJ, Port FK, Wolfe RA, et al. The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int* 1996; 50 (2): 550-6.
- Hakim RM, Breyer J, Ismail N, Schulman G. Effects of dose of dialysis on morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis* 1994; 23 (5): 661-9.
- Parker TF 3rd, Husni L, Huang W, Lew N, Lowrie EG. Survival of hemodialysis patients in the United States is improved with a greater quantity of dialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23 (5): 670-80.
- Lowrie EG, Laird NM, Parker TF, Sargent JA. Effect of the hemodialysis prescription of patient morbidity: report from the National Cooperative Dialysis Study. *N Engl J Med* 1981; 305 (20): 1176-81.
- Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 1985; 28 (3): 526-34.
- Keshaviah P. Urea kinetic and middle molecule approaches to assessing the adequacy of hemodialysis and CAPD. *Kidney Int Suppl* 1993; 40: S28-S38.
- Eloot S, Torremans A, De Smet R, et al. Kinetic behavior of urea is different from that of other water-soluble compounds: the case of the guanidino compounds. *Kidney Int* 2005; 67 (4): 1566-75.
- Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347 (25): 2010-9.
- Lowrie EG, Chertow GM, Lew NL, Lazarus JM, Owen WF. The urea [clearance x dialysis time] product (Kt) as an outcome-based measure of hemodialysis dose. *Kidney Int* 1999; 56 (2): 729-37.
- Lowrie EG, Li Z, Ofsthun N, Lazarus JM. Body size, dialysis dose and death risk relationships among hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62 (5): 1891-7.
- Salahudeen AK, Dykes P, May W. Risk factors for higher mortality at the highest levels of spKt/V in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (7): 1339-44.
- Sarkar SR, Kuhlmann MK, Kotanko P, et al. Metabolic consequences of body size and body composition in hemodialysis patients. *Kidney Int*

- 2006; 70 (10): 1832-9.
17. Sarkar SR, Kotanko P, Heymsfeld SB, Levin NW. Quest for V: body composition could determine dialysis dose. *Semin Dial* 2007; 20 (5): 379-82.
 18. Spalding EM, Chandna SM, Daventport A, Farrington K. Kt/V underestimates the hemodialysis dose in women and small men. *Kidney Int* 2008; 74 (3): 348-55.
 19. Lowrie EG, Li Z, Ofsthun N, Lazarus JM. The online measurement of hemodialysis dose (Kt): clinical outcome as a function of body surface area. *Kidney Int* 2005; 68 (3): 1344-54.
 20. Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J Pediatr* 1978; 93 (1): 62-6.
 21. Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, Scott BJ, Daugherty SA, Koh YO. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr* 1990; 51 (2): 241-7.
 22. Gallagher D, Albu J, He Q, et al. Small organs with a high metabolic rate explain lower resting energy expenditure in African Americans than in white adults. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (5): 1062-7.
 23. Johanson TN, Tucker GT, Tanner MS, Rostami-Hodjegan A. Changes in liver volume from birth to adulthood: a meta-analysis. *Liver Transpl* 2005; 11 (12): 1481-93.
 24. Daugirdas JT, Levin NW, Kotanko P, et al. Comparison of proposed alternative methods for rescaling dialysis dose: resting energy expenditure, high metabolic rate organ mass, liver size, and body surface area. *Semin Dial* 2008; 21 (5): 377-84.
 25. Basile C, Vernaglion L, Lomonte C, et al. Comparison of alternative methods for scaling dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (4): 1232-9.
 26. United States Renal Data System: 2007 Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Diseases in the United States, Chapter 5, Clinical Indicators, p 124; Chapter 6, Morbidity & Mortality, p 138. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2007; <http://www.usrds.org/atlas.htm>.
 27. Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW, et al. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int* 2006; 69 (7): 1222-8.
 28. Shinzato T, Nakai S, Akiba T, et al. Survival in long-term haemodialysis patients: results from the annual survey of the Japanese Society for Dialysis Therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (5): 884-8.
 29. Charra B, Terrat JC, Vanel T, et al. Long thrice weekly hemodialysis: the Tassin experience. *Int J Artif Organs* 2004; 27 (4): 265-83.
 30. Marshall MR, Byrne BG, Kerr PG, McDonald SP. Associations of hemodialysis dose and session length with mortality risk in Australian and New Zealand patients. *Kidney Int* 2006; 69 (7): 1229-36.
 31. Suri RS, Nesrallah GE, Mainra R, et al. Daily hemodialysis: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1 (1): 33-42.
 32. 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 (4): 1500-8.
 33. Eloit S, Van Biesen W, Dhondt A, et al. Impact of hemodialysis duration on the removal of uremic retention solutes. *Kidney Int* 2008; 73 (6): 765-70.
 34. Basile C, Libutti P, Di Turo AL, et al. Removal of uraemic retention solutes in standard bicarbonate haemodialysis and long-hour slow-flow bicarbonate haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010 Sep 2 [Epub ahead of print].
 35. Zsom L, Zsom M, Fulop T, Flessner MF. Treatment time, chronic inflammation, and hemodynamic stability: the overlooked parameters in hemodialysis quantification. *Semin Dial* 2008; 21 (5): 395-400.
 36. Basile C, Libutti P, Di Turo AL, et al. Haemodynamic stability in standard bicarbonate haemodialysis and long-hour slow-flow bicarbonate haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (1): 252-8.
 37. Shoji T, Tsubakihara Y, Fujii M, Imai E. Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66 (3): 1212-20.
 38. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4 (5): 914-20.
 39. Movilli E, Gaggia P, Zubani R, et al. Association between high ultrafiltration rates and mortality in uraemic patients on regular haemodialysis. A 5-year prospective observational multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (12): 3547-52.
 40. Chertow GM, Kurella M, Lowrie EG. The tortoise and hare on hemodialysis: does slow and steady win the race? *Kidney Int* 2006; 70 (1): 24-5.
 41. Culleton BF, Walsh M, Klarenbach SW, 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 (11): 1291-9.
 42. Suri RS, Garg AX, Chertow GM, et al. Frequent Hemodialysis Network (FHN) randomized trials: study design. *Kidney Int* 2007; 71 (4): 349-59.
 43. Klinger AS; Frequent Hemodialysis Network Study Group. High-frequency hemodialysis: rationale for randomized clinical trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2 (2): 390-2.
 44. FHN Trial Group, Chertow GM, Levin NW, et al. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med* 2010; 363 (24): 2287-300. Epub 2010 Nov 20. Erratum in: *N Engl J Med* 2011; 364 (1): 93.
 45. FHN Trial Group. Effects of nocturnal home hemodialysis. 43rd Annual Meeting of the Am Soc Nephrol 2010 (free communication).