

LA QUALITÀ DEI FLUIDI PER DIALISI

Piergiorgio Bolasco

S.C. Territoriale di Nefrologia e Dialisi, ASL di Cagliari, Cagliari

The quality of dialysis fluids

Dialysis water optimization is not only a medical but also a moral and legal obligation, especially with the now widespread use of online systems requiring ultrapure, close to sterile water as well as strict staff adherence to protocol. Public health should allow expenditure for the most modern and secure equipment to ensure maximum safety to our hemodialysis patients and less morbidity, mortality and hospitalization. Doctors, nurses and technicians alike must acquire the necessary knowledge and procedures to consider and treat dialysis water on a par with a drug to be administered.

Conflict of interest: None

Financial support: None.

KEY WORDS:

Dialysis water,
On-line hemo-
dialysis,
Quality of
dialysis fluid

PAROLE CHIAVE:

Qualità acqua di
dialisi,
Acetato nel
dialisato,
Liquidi nelle
dialisi on-line

Indirizzo degli Autori:

Dr. Piergiorgio Bolasco
S.C. Territoriale di Nefrologia e Dialisi
ASL di Cagliari
09045 Quartu Sant'Elena (CA)4/C1
e-mail:
piergiorgiobolasco@asl8cagliari.it

INTRODUZIONE

L'importanza dell'acqua per dialisi è andata progressivamente crescendo nell'ultimo decennio con l'introduzione delle metodiche convettive o convettive-diffusive *on-line* fornite ormai dalla quasi totalità delle Aziende nel mondo.

Anche se si deve ormai pretendere dalle Aziende che tutti i *monitor* siano provvisti di almeno due e, in alcuni casi, tre ultrafiltri sia per la produzione del dialisato che, soprattutto, per la produzione di infusato, è indispensabile, anche sotto l'ottica medico-legale, che il nefrologo acquisisca un *background* culturale e tutte le informazioni necessarie per la produzione delle acque e per la sorveglianza della loro qualità. Ciò ha valenza soprattutto quando si utilizzano in emodiafiltrazione e/o in emofiltrazione grandi quantità di liquidi di sostituzione con l'acqua plasmatica del paziente che assicurino un'ottimale depurazione di un ampio range di molecole.

CRITERI GENERALI DI IMPOSTAZIONE DELLE TERAPIE CONVETTIVE

Per ottimizzare la resa delle membrane convettive a prescindere dal loro valore di *cut-off* occorre tenere

conto della Frazione di Filtrazione che è il rapporto ottimale che dovrebbe scaturire dalla *ratio* tra flusso dell'infusato e flusso dell'acqua plasmatica all'ingresso dal filtro (Tab. I).

Tenendo conto di *cut-off* anche molto elevati delle nuove membrane sintetiche e soprattutto di quelle definite *super-high-flux* diventa quindi indispensabile evitare il passaggio di endotossine e la sorveglianza ad ampio raggio: chimico-fisica, batteriologica qualitativa ed endotossinica, tenendo conto che l'acqua utilizzata (in genere potabile) subisce delle importanti variazioni dei suddetti parametri a seconda della zona ove è dislocato il centro dialisi e a seconda della

TABELLA I - CONCETTI SULLE PROCEDURE DA APPLICARE

	Convezione	Diffusione	Frazione di Filtrazione (Q _{uf} /Q _{pwin})	UF ottimale (% del Q _b)
post-HDF	+	+++	≤0.5	15-30
pre-HDF	++	+++	0.7-1.25	>60
mixed HDF	+++	++	0.7-1.25	40-70
pre-HF	++++	+	>1.5	100

stagionalità piovosa e/o siccitosa, senza trascurare variabili di origine antropica sia nelle zone cittadine (infiltrazioni fognarie sempre possibili dalle condotte idriche) sia nelle zone rurali per l'utilizzo di antiparassitari anch'essi necessariamente da controllare grazie alla collaborazione di centri di analisi certificati (tipo ARPA) e alla creazione di un indispensabile sinergismo con il servizio di Igiene Pubblica della ASL in cui si opera, oltre che con il Comune e con l'Ente gestore dell'acqua.

Come verrà successivamente descritto, utilizzerò come riferimento le Linee Guida della Società Italiana di Nefrologia (1), che, nonostante gli anni passati, ritengo siano ancora un valido e saldo punto di riferimento per i nefrologi. Ai necessari riferimenti parametrici delle Linee Guida si aggiungeranno in questa breve relazione alcuni consigli pratici e i punti di debolezza che il nefrologo deve conoscere soprattutto se gestisce centri dialisi territoriali extra-ospedalieri.

Questa revisione riguarderà le problematiche fisico-chimiche, quelle batteriologiche e quelle endotossiniche, ma anche ciò che il nefrologo deve conoscere nella gestione del pre-trattamento, della dissalazione tramite osmosi (non ritengo opportuno discutere e si scoraggia l'utilizzo nella produzione dell'acqua deminizzata con metodologie diverse dall'osmosi) e delle problematiche connesse alla distribuzione dell'acqua fino ai *monitor* dialisi e, per ultimo, un breve riferimento, in genere trascurato dai più, che definirei il post-trattamento. Lo scopo di questa parte del manuale è puramente pratico; per i particolari più tecnici vi rimando alle nostre Linee Guida nazionali e a quelle AAMI (2); queste ultime però non "stressano" come in Europa e in Italia le parti inerenti le problematiche "online" e le dialisi *high-flux* ad alto scambio di liquidi, metodologie notoriamente meno utilizzate negli USA rispetto all'Europa.

LE PROCEDURE

LA CENTRALE DI PRODUZIONE DELLE ACQUE PER DIALISI

A) Il pre-trattamento: caratteristiche dell'acqua e dell'impiantistica, clorazione

A1) Lo stoccaggio dell'acqua, caratteristiche dell'acqua grezza

È ormai noto e facilmente intuibile che lo stoccaggio dell'acqua è parte attiva del pre-trattamento e sicuramente i serbatoi dell'acqua di stoccaggio non devono essere dislocati in un "ramo" morto dell'impianto ma subito dopo l'arrivo dell'acqua potabile per garantire un ricambio e una "movimentazione" continui dell'ac-

qua e per ridurre la sedimentazione delle particelle sempre presenti in tutte le acque, prevedendo l'utilizzo di serbatoi non trasparenti costruiti con materiale per alimenti (l'infiltrazione della luce produce lo sviluppo di alghe e muffe), il contenuto totale dei serbatoi deve garantire l'autonomia del reparto dialisi per l'intera giornata, la coibentazione dei tubatismi e la copertura dei serbatoi onde evitare il congelamento e/o il surriscaldamento dell'acqua che proseguirà per il pre-trattamento. Il prelievo microbiologico e chimico-fisico dovrebbe essere fatto comunque a prescindere dai controlli effettuati nei punti fissi della località ove abitualmente l'Ente gestore preleva i campioni: fidarsi quindi dei campioni prelevati nel nostro centro è più rassicurante. Non è automatico che l'Ufficio Igiene della ASL che ha il dovere di comunicare al Sindaco (il quale deve emettere un'eventuale ordinanza in caso di incongruità di uno o più parametri) avverta il centro dialisi in caso di parametri fuori *range*. Sono quindi auspicabili la comunicazione e il sinergismo: informare formalmente l'Ufficio Igiene ASL e il Comune affinché il centro o i centri territoriali interessati siano immediatamente avvisati in caso di parametri microbiologici e/o chimico-fisici di non potabilità.

Sarebbe ancora auspicabile che le prese d'aria dei serbatoi siano provviste di filtri antibatterici in materiale idrofobo, che si effettui un regolare svuotamento dei serbatoi lavandoli e disinfettandoli (almeno ai cambi stagione) e per ultimo, a maggior garanzia, che sia presente una pompa dosatrice che produca un'ulteriore clorazione dell'acqua all'interno dei serbatoi mantenendo e personalizzando le concentrazioni di cloro tra 0.5 e 1 p.p.m. a seconda delle risultanze delle cariche microbiche (1). È intuitivo che il prelievo dell'acqua cosiddetta "grezza" venga effettuato da tecnici esperti e dopo i serbatoi poiché è l'indice fedele non tanto dell'acqua di rete ma di quello che l'acqua di rete subisce dopo il suo passaggio/stoccaggio nei serbatoi stessi.

I principali parametri dell'acqua di rete e di diluizione verranno elencati nei successivi capitoli. Per chi vuole entrare nei dettagli dei numerosi parametri di riferimento entro i quali l'acqua per consumo umano deve rientrare può consultare il D.L. 31/2001 del 02/02/02 in attuazione della Direttiva 98/83/CE e ai quali attualmente ci si deve riferire (3).

A2) Filtrazioni

Prima dei serbatoi all'arrivo dell'acqua talora sono necessari filtri a sabbia (quarzite) per le micro-macro particelle sospese, sedimenti ferrosi e/o precipitati (questi filtri però sono soggetti a intasamento e quindi da lavare o sostituire periodicamente). Dopo i serbatoi segue un'altra filtrazione generalmente con fibre

in polipropilene che trattengono le microparticelle da 5 a 25 µm prima di avviare l'acqua agli addolcitori; si consideri che questo è un punto delicato poiché l'intasamento dei filtri può produrre una caduta della portanza dell'acqua e della pressione (specie se >1 Atm) che alimenta a valle i dissalatori con possibile spegnimento automatico degli stessi per rilievo "mancanza pressione"; è pertanto da programmare una loro periodica sostituzione.

A3) Addolcimento e dechlorazione

Non intendo richiamare il principio chimico-fisico che porta all'addolcimento dell'acqua, termine un po' fuorviante poiché l'acqua viene privata dei sali di calcio, magnesio, ferro e manganese e altri in scambio con ioni sodio avviando di fatto ai dechloratori un'acqua "salata" che è il prezzo dello scambio tra i sopraddetti ioni e il sodio fornito dal contenitore denominato salamoia che fornisce una soluzione salina satura per tale scopo. Punto questo anch'esso delicato per il frequente utilizzo di sale grosso industriale spesso inquinato da residui terrosi. Sono oggi reperibili in commercio sali puri in granuli decisamente più costosi. Un errore che può verificarsi è quello relativo alla programmazione del lavaggio in controcorrente per la pulizia delle cosiddette resine "food grade" e dei dechloratori. Infatti questi sono comandati da un timer che attivando il lavaggio controcorrente blocca l'afflusso di acqua ai dissalatori non consentendo la dialisi: quindi attenzione alle dialisi "fuori orario" che possono coincidere con i momenti di lavaggio degli addolcitori e/o dei dechloratori: occorre ritardare i timer.

Quando si ha la possibilità di monitorare la carica microbica e fungina dei nostri impianti di pre-trattamento, non potendo sanitizzare né tantomeno sterilizzare addolcitori e dechloratori, si noterà che il punto più debole di tutta la vostra centrale è proprio la zona addolcimento-dechlorazione ove, se si effettuano controlli della carica microbica/fungina, è quasi la regola rilevare un picco di cariche poiché è più facile la crescita batterica (soprattutto se non si cambiano i letti dei dechloratori e i carboni attivi dei dechloratori almeno una volta all'anno). Resine e carboni attivi esauriscono con il tempo la loro efficacia; è comunque consigliabile (essendo obbligatoriamente l'impianto in doppio) effettuare una periodica "rotazione" dei due impianti. Il razionale è comunque sempre quello di evitare al massimo arrivo di metalli alle resine dell'osmosi che possono produrre un loro irreversibile danneggiamento e una perdita di efficacia. Rimando a Trattati e a Tabelle le indicazioni sulle quantità di cloro consentite in uscita verso le osmosi; bisogna solo banalmente ricordarsi che se si decide di clorare a monte si deve essere sicuri di dechlorare quanto "somministrato" all'impianto

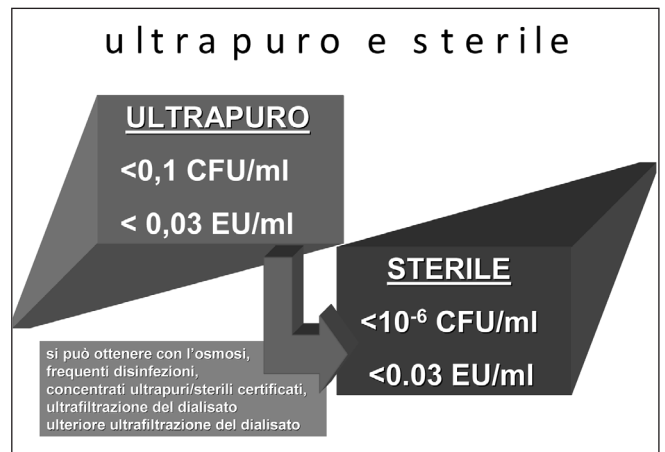


Fig. 1 - Differenze tra dialisato ultrapuro e sterile.

a valle. Esistono sistemi manuali ma anche più sicure e più dispendiose apparecchiature per i livelli di cloro in uscita provviste di allertamento (Testomat).

B) Osmosi o meglio bi-osmosi

Ormai con le tecniche dialitiche *on-line* ci si deve necessariamente avviare verso impianti di bi-osmosi pur potendo effettuare una "on-line" in mono-osmosi con tutta sicurezza ovviamente verificando periodicamente le cariche batteriche e fungine in tutti i casi. Le membrane di osmosi generalmente in poliamide, precedute da una efficace microfiltrazione, producono un abbattimento dei sali e di altri elementi chimici superiore al 99%; pertanto in situazioni ottimali l'acqua che esce dagli osmotizzatori può avere una conducibilità talora anche inferiore ai 5 mS/cm e gradi di purezza che sono quasi paragonabili all'acqua sterile così come definita dalla farmacopea europea (Fig. 1).

Si notino le sottili differenze che ormai, con i nuovi impianti, vi sono tra ciò che produce un'osmosi o meglio una bi-osmosi ben funzionante e i liquidi sterili somministrabili e.v.

I moduli di osmosi producono una parte di acqua idonea da immettere nel circuito dialisi ma una parte di essa viene sempre scartata (acqua di rigetto): generalmente regolando il dissalatore in modo che produca una quantità maggiore di acqua di rigetto si ottiene un effetto positivo sulla qualità dell'acqua da avviare ai monitors dialisi. In situazioni particolari se la portata dell'acqua per i monitors dialisi risulta insufficiente (monitors in allarme per "mancanza acqua") si riduce l'acqua di rigetto ottenendo una portata maggiore per la dialisi ma con caratteristiche di maggiore conduci-

bilità comunque generalmente entro i limiti di sicurezza. In genere l'acqua che arriva alle osmosi ha un pH acido che impedisce le incrostazioni. Anch'esse, insieme all'anello, devono essere incluse in un programma di severa sanitizzazione/disincrostazione mensile con acido acetico con concentrazioni >1%. Il freddo inibisce l'osmosi inversa che va collocata in ambienti a temperature moderate. L'altra caratteristica principale dell'osmosi inversa è la capacità di impedire il passaggio di batteri e/o miceti o di parte di essi (Tab. II). Purtroppo alcune sostanze nocive possono superare la barriera dell'osmosi. Tra queste occorre ricordare i cloriti. Ciò rende indispensabile controllare periodicamente sia l'acqua potabile in ingresso al centro dialisi sia l'acqua di uscita dall'osmosi con le apposite strisce reattive.

C) Quadri di controllo

Ormai tutti i moderni impianti pre-trattamento prevedono un controllo elettronico di tutte le fasi di produzione dell'acqua. Ultimamente gli impianti, tramite collegamenti ADSL *wireless*, possono essere monitorati a distanza in tempo reale con i PC dei tecnici addetti alla sorveglianza e alla manutenzione.

D) L'anello di distribuzione - connessione anello-monitor

È ormai imperativo che i centri dialisi evitino l'assemblamento o eliminino l'esistente anello in PVC, materia-

le già demonizzato come cancerogeno per l'involucro degli alimenti e per le sue capacità di non impedire l'adesione dei *biofilm* batterici.

L'anello di distribuzione ideale deve essere costituito da un "**continuum**" di materiale con la riduzione massima delle congiunzioni e dei segmenti che lo costituiscono che inevitabilmente conducono alla formazione di scalini interni, conseguenza dell'incollaggio tra segmenti, che favoriscono aree morte o turbolenze ove più facilmente si abbarbicano batteri e muffe.

I materiali oggi utilizzati ormai si limitano a tre principali tipologie: PVDF, acciaio inox AISI 316 L, PEX.

Le congiunzioni dei segmenti di acciaio inox devono essere necessariamente effettuate da ditte specializzate che garantiscano la perfetta lucidità della superficie interna ove è sita la congiunzione; gli anelli in PEX devono essere montati in rotoli continui che riducano al minimo le congiunzioni e quindi l'inevitabile scalino.

Questi materiali permettono anche, oltre a una sanitizzazione chimica, quella termica: poco oltre i 90 °C per il PEX e oltre i 100°C per il PVDF e per l'acciaio; quest'ultimo se sottoposto a pressione di 2 atmosfere può condurre alla sterilità del dialisato in uscita dall'osmosi (spore comprese); in questi casi occorre che l'anello metallico sia ricoperto di materiale coibente che eviti ustioni al personale o ai pazienti. I moderni sistemi di produzione dell'acqua sono estremamente efficaci perché alcuni operano nella notte con "*pulse*" di acqua calda che produce una quasi

TABELLA II - CARATTERISTICHE MICROBIOLOGICHE DELL'ACQUA

Esame	Acqua di rete		Acqua trattata (inizio e fine anello di distribuzione)		Dialisato standard		Dialisato ultrapuro	
	Valore di riferim.	Frequenza	Valore di riferim.	Frequenza	Valore di riferim.	Frequenza	Valore di riferim.	Frequenza
Batteri UFC/mL a 22 °C	<100	ogni 6 mesi	<100	mensile	<100		<0.1	
						ogni 4 mesi in ogni monitor		ogni 2 mesi in ogni monitor su cui vengono effettuati trattamenti
Muffe e lieviti/mL	-	-	<10	ogni 6 mesi	<10		0	on-line
Endotossine UI/mL	-	-	<0.25	mensile	<0.25		<0.03	

totale sterilizzazione del prodotto finito che andrà ai *monitor* di dialisi, alcuni dei quali, se programmati, partecipano alla sanitizzazione termica anche all'interno dei propri circuiti.

Un discorso a parte merita il diametro del circuito che deve essere compatibile con le richieste di acqua osmotizzata dei *monitor*; il suo diametro non deve essere eccessivo onde evitare zone morte d'aria che favoriscono "l'ancoraggio" delle colonie.

Se il centro dialisi non effettua disinfezioni termiche giornaliere *overnight* e segue un protocollo di periodiche disinfezione chimiche (ogni 15-30 giorni) è consigliabile effettuare una doppia disinfezione del circuito di distribuzione: una disinfezione con clorossidanti per eliminare i *biofilms* batterici ed una disinfezione/disincrostazione con sostanze come l'acido peracetico. La doppia disinfezione può effettuarsi nella stessa seduta.

Connessione anello-monitor: è indiscutibile ormai che il tubo retinato fa parte della storia della dialisi: è un'incredibile fonte di crescita batterica (nella sua superficie interna, paragonabile microscopicamente a un dedalo di grotte, possono svilupparsi e moltiplicarsi germi, muffe e alghe; in poche settimane, verificando al suo interno, con un semplice tampone per cultura, crescono decine di migliaia di colonie batteriche in pochi giorni. Fortunatamente oggi sono disponibili molloni con materiale, come il PEX, che devono partecipare alla sanitizzazione ogni volta che essa viene effettuata. Peraltro per avere il polso della situazione del nostro anello, il prelievo batteriologico-endotossinico va effettuato preferibilmente al terminale *monitor* del mollone piuttosto che al cosiddetto "stacco" dall'anello. Un'ultima parola

va spesa sul cosiddetto "stacco" o "saracinesca" che connette l'anello al segmento anello-*monitor*: è preferibile (poiché questo è un punto estremamente debole del sistema) che sia obbligatoriamente in acciaio rigorosamente AISI 316L o superiore per la sua rigirosa e garantita lucidità con notevoli proprietà anti-*biofilm* adesive.

Validi ma suscettibili di continua sorveglianza e manutenzione sono:

- la sanitizzazione/sterilizzazione dell'acqua in uscita dall'osmosi con sterilizzazione a vapore (temperature tollerate solo da acciaio e PVDF)

- la disinfezione con ozono iniettato nell'acqua con un'azione non più lunga di 30 minuti (anch'esso può essere utilizzato per anelli in PVDF o acciaio)

- l'utilizzo di lampade a raggi UV con energia radiante di almeno 34 W/sec/cm²: la manutenzione, la verifica di efficacia e la pulizia di queste ultime richiedono operatori competenti e periodici controlli che le rendono discutibili per la produzione di acqua finita per dialisi.

È quasi ovvia la verifica dei tecnici a fine sanitizzazione e degli infermieri prima dell'attacco sugli eventuali residui di disinfettante: esistono strisce reattive per l'acido peracetico e il cloro; molto valida ancora la prova con l'ortotolidina anche se oggi è ormai classificata come una sostanza chimica pro-cancerogena.

Il post-trattamento: è una parte sempre trascurata del sistema acque per dialisi ma importante per i seguenti motivi:

- lo scarico acque dai *monitor* (anche in PVC) deve essere provvisto di un sistema a "becco d'oca" che impedisca il reflusso di dialisato inquinato allo stesso *monitor*. Per ovvi motivi di capillarità l'impianto di

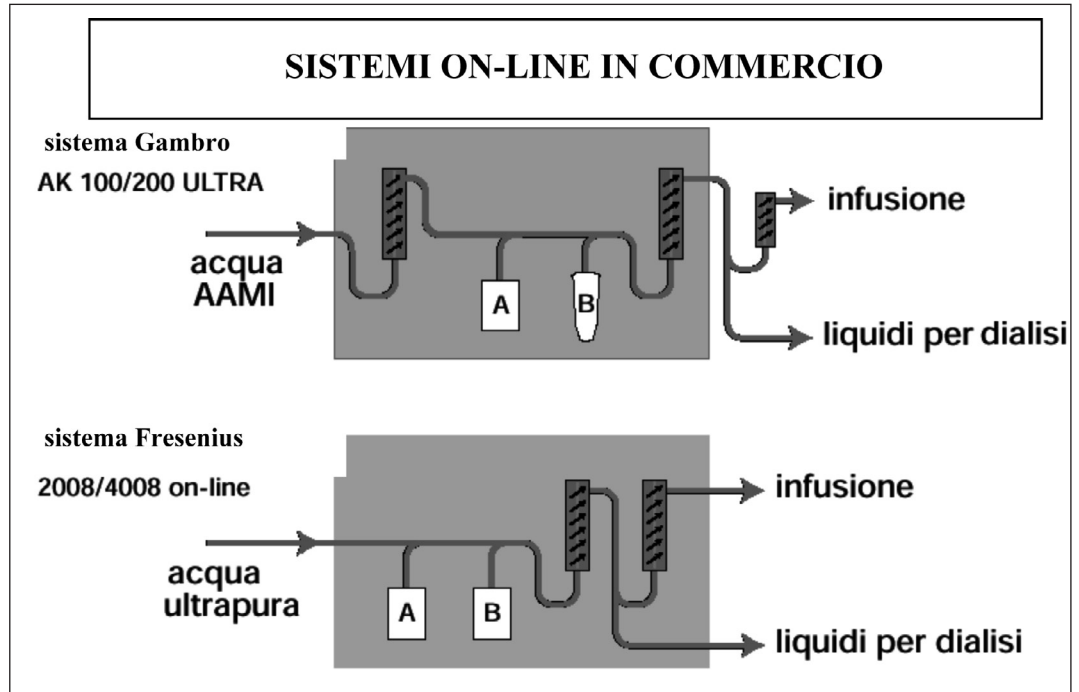
TABELLA III - DISINFETTANTI UTILIZZATI E LORO CARATTERISTICHE

	Battericida	Sporicida	Fungicida	Disincrostante	Detergente
Acido peracetico	+++*	++	++	++	-
Ipoclorito	+++	++	+/-	-	+++
Formalina	+++	+++	++	-	-
Instrunet	+++	++	++	+	+
Puristeril	+++	++	++	+	++
Dialox	+++	++	++	+	+
Acido acetico	+*	+	+	++	-
Acido citrico	-	-	+	+++	-

* Secondo i casi.

Instrunet HD®: clorito sodico 1.15%, acido lattico 5.8%; Puristeril®: acido peracetico 3.5-6.7%, acido acetico 2.7-5.5%, perossido di idrogeno 26-34%; Dialox®: acido peracetico 0.5-1%, acido acetico 6-8%, perossido di idrogeno <7%.

Fig. 2 - I primi due storici sistemi di produzione del dialisato-infusato on-line.



scarico deve essere a un'altezza inferiore rispetto allo scarico del *monitor*;

- alcuni Comuni chiedono informazioni sulla sicurezza delle acque che escono in fogna dalle dialisi preoccupati sia della loro qualità chimica che batteriologica. Tali Comuni vanno rassicurati poiché è quasi la regola che le acque in uscita dai *monitor* abbiano una carica batterica bassa o infima, ma fortunatamente l'acqua di scarico dai *monitor* dialisi diluisce le sostanze utilizzate per la disinfezione delle apparecchiature annullando la loro capacità corrosiva sulle condotte di scarico alle fogne e per le tubazioni dello stabile soprattutto se sono stati utilizzati materiali plastici moderni.

E) Sistemi di ultrafiltrazione dei monitor dialisi

Un ulteriore richiamo riguarda il *monitor*: è ormai obbligatorio, quando si acquistano o si acquisiscono i *monitor* tramite "service", che (vista la diligente diffusione dell'on-line) siano provvisti di almeno due ultrafiltri ricambiabili secondo quanto suggerito dall'Azienda fornitrice o in caso di dubbio sulla loro efficacia secondo la frequenza decisa dal Responsabile del Centro. Fondamentalmente i sistemi di produzione di dialisato (infusato che rende di fatto l'acqua pronta all'utilizzo per il *mixing* con il cosiddetto "concentrato" dialisi) sono due e sono schematizzati nella Figura 2.

F) Le verifiche

Come e quando verificare

Nella raccomandazione 2.1 delle Linee italiane è scritto (1):

Per ottenere una qualità costante e ottimale dell'acqua di dialisi, è necessario definire e rispettare precise procedure di manutenzione dell'impianto e un piano di regolari controlli chimici e microbiologici dell'acqua, che preveda le misure correttive da assumere in caso di deviazioni dagli standard raccomandati.

Il Responsabile Medico e il Responsabile Infermieristico del Centro Dialisi dovrebbero partecipare all'elaborazione di queste procedure e certificarne il rispetto (C).

Come riferimenti fondamentali è appunto da stabilire:

- chi deve fare i controlli e la manutenzione
- ogni quanto tempo vanno controllate le varie componenti dell'impianto.

Da chi e come devono essere fatti i controlli

Il personale addetto ai controlli chimici e microbiologici deve essere patentato e deve afferire a un centro accreditato che utilizzi procedure di prelievo, trasporto e analisi standardizzate e validate dalle principali Linee Guida. In mancanza di tecnici dipendenti

utilizzare sempre aziende patentate di comprovata esperienza costringendole in capitolato a un regime di pronta disponibilità:

a seconda della dislocazione del centro nel territorio, in caso di guasti importanti, si devono stabilire inderogabili termini di intervento dalla chiamata.

Anche per i *test* endotossinici (LAL *test* o similari) il personale deve essere formato (esistono corsi finalizzati) per l'esecuzione sia dei *test* semi-quantitativi che quantitativi (per chi ha la fortuna di avere un laboratorio interno *ad hoc*). Occorre possedere un'apparecchiatura validata CE che deve necessariamente essere sottoposta a taratura annuale.

- I risultati dei controlli chimici-microbiologici-endotossinici non vanno valutati nella loro staticità ma nella loro dinamicità temporale (4) onde poter apportare tutte le correzioni necessarie a ottenere stabilmente un'ottima qualità dell'acqua indipendentemente dai materiali di cui sono composti l'impianto e soprattutto il circuito di distribuzione.

- Per tutte le verifiche dell'impianto centrale acque dell'anello di distribuzione deve essere istituito un registro di tracciabilità ove registrare anomalie, interventi effettuati per correggerle, manutenzioni ordinarie e straordinarie e cariche microbiche, micetiche ed endotossiniche.

- Soprattutto con le nuove metodologie *on-line* è indispensabile verificare il corretto utilizzo e conoscere le procedure d'uso delle apparecchiature (manuale dell'apparecchio in italiano in ogni sede) per metodiche *on-line certificate CE* che utilizzino almeno due ultrafiltri in linea con capacità di ritenzione batterica del 100% (sterilizzazione a freddo). Infatti i *medical device* che posseggono un marchio CE, in base al documento "European Community Directive for Medical Devices" devono essere dichiarati "sicuri" dai produttori. Sotto il profilo medico-legale le metodologie *on-line* possono essere usate con estrema sicurezza se si rispettano le raccomandazioni d'uso che le Aziende rilasciano per l'utilizzo delle loro macchine e a monte soprattutto se si è fiduciosi del proprio impianto acque (anche se in mono-osmosi).

- Creare sinergie con gli Enti di controllo: infatti in caso di inquinamento dell'acqua in area rurale o in area cittadina (sia esso chimico o batteriologico) o di mancata erogazione dell'acqua (guasti, scavi!) non partire mai, come si è detto, dal presupposto che il Comune, la stessa ASL o l'Ente erogatore informino automaticamente i centri dialisi: è indispensabile avvertire formalmente questi Enti e creare un percorso onde poter essere avvertiti in caso di problemi lasciando le coordinate del centro per i dovuti avvisi. In certi casi in cui l'acqua potabile non risponde ai requisiti di Legge di potabilità, il Servizio Igiene Pubblica dell'ASL,

che ha il compito di controllarne la qualità microbiologica e chimica, se non adeguatamente informato dal centro dialisi comunichi l'irregolarità solo al Comune ma non al Servizio dialisi ivi situato.

Il concetto di "**purezza**" dell'acqua va obbligatoriamente stressato in presenza di metodologie dialitiche *on-line* e/o ultrapure creando corsi, congressi e seminari per istruire adeguatamente il personale Medico e Infermieristico e i Tecnici del vostro Ospedale e/o del territorio.

- La responsabilità della qualità dell'acqua dopo il contatore è del capo condomino o dell'Amministratore di Condominio. Nel nostro caso dovrebbe essere il Direttore Sanitario. In caso di incidente è facile intuire che il Direttore Sanitario, per mancanza di competenze tecniche, si svincoli da queste responsabilità; quindi bisogna considerare che alla fine il Responsabile dell'acqua somministrata diventerà l'**user** principale ovvero il Direttore o Responsabile del Centro. Fino al contatore il Responsabile dell'acqua grezza è l'Ente erogatore ma non risultano normative chiare al momento che per la produzione dell'acqua per dialisi si debba obbligatoriamente utilizzare l'acqua potabile, infatti potrebbe essere anche acqua di una falda sotterranea. Tale concetto è particolarmente valido in centri territoriali o per pazienti in emodialisi domiciliari dislocati in località rurali.

Per riepilogare nella raccomandazione 4.1 si evince (1):

Importanza della purezza microbiologica dei liquidi di dialisi

Un'elevata purezza microbiologica dei liquidi di dialisi rappresenta un requisito fondamentale nella qualità del trattamento dialitico.

La qualità batteriologica dei liquidi di dialisi deve essere oggetto di regolari controlli con metodiche adeguate (B).

La purezza dipende da: caratteristiche dell'acqua grezza, costruzione dell'impianto, modalità e frequenza nella disinfezione impianto e *monitor*, purezza o meglio uso di dialisati/cartucce ultrapuri o sterili certificati, sorveglianza e monitoraggio nel tempo. Pertanto altri punti da tenere in considerazione sono:

- i laboratori di riferimento per esami culturali e chimico-fisici: devono essere validati;
- i controlli straordinari o i controlli extra vanno sempre effettuati quando si installano impianti nuovi o quando in quelli in uso si rilevino cariche anomale;
- importante sottolineare che se nel tempo l'impianto risulta "cronicamente malato", l'intervento deve essere "chirurgico" e radicale.

G) Ritmo dei controlli e sanitizzazioni

Nelle Linee Guida dei vari paesi europei ed extraeuropei sono indicati diversi ritmi e strategie ma calandoci nella realtà quotidiana di ogni giorno negli ospedali e nei centri periferici si incontrano difficoltà logistiche e talora finanziarie a movimentare personale specializzato in tali operazioni a meno che non si abbia la fortuna di avere un'equipe tecnica nel proprio organico o un contratto di manutenzione con un'azienda seria e certificata.

Ogni centro dialisi, specie se provvisto di un manuale di procedure, dovrebbe creare un programma di controlli personalizzato alla zona oro-geografica ove il centro o i centri sono dislocati specie se sono frequenti i fenomeni di contaminazione batterica. Ogni tipologia di intervento sia ordinario, che straordinario, che correttivo deve essere registrato (causa, tipo di guasto o malfunzionamento, rimedio); anche i parametri (per esempio, durezza dell'acqua pre-post-osmosi, quantità di cloro pre- e post-declorazione ecc.) devono essere riportati onde poter avere una visione panoramica dell'andamento del nostro impianto nel suo insieme e nel tempo.

La sanitizzazione, o disinfezione, è un discorso a parte: se optiamo per quella chimica, come già osservato sopra, meglio abbinare ai derivati del cloro l'acido peracetico (sconsiglierei le aldeidi a causa di reazioni anche gravi da "rilascio tardivo"); oggi però i nuovi impianti sono provvisti di programmi di disinfezione a caldo programmabile quando non vi è attività dialitica in corso e sorvegliabile a distanza (e con i necessari allertamenti) anche per via DSL-wireless.

La maggior parte dei componenti del pre-trattamento necessita di controlli settimanali (meno se esistono apparecchiature automatiche, per esempio su durezza e cloro totale) che allertano gli operatori se l'acqua presenta dei parametri fuori range.

La frequenza delle disinfezioni se solo chimica o mista termico-chimica deve prevedere, se l'impianto è sano e dimostra valori entro i range della normalità nei mesi precedenti, una sanitizzazione chimica al mese. Essa deve riguardare osmosi e anello, segmento anello-monitor e monitor.

H) Controlli chimici-batterologici ed endotossinici

Partiamo sempre dal presupposto che il nostro impianto sia "in salute" perché in caso contrario il ritmo delle disinfezioni e dei controlli deve essere più serrato e deciso dal Responsabile del Centro fino all'eradicazione totale delle anomalie. Gli esami batteriologici vanno effettuati almeno mensilmente sull'acqua di rete, dopo gli addolcitori e dopo i decloratori e insieme a quelli endotossinici dopo l'osmosi inversa e in

punti random dell'anello di distribuzione che saranno diversi volta per volta. Gli operatori addetti ai controlli devono essere esperti nel campionamento (per esempio, flambare il raccordo inox o se in materiale plastico disinfettarlo con acqua ossigenata al 30%) e utilizzare appositi contenitori *ad hoc* con cura nel trasporto sino al laboratorio; questo deve fare sue le metodologie di cultura e rilievo endotossinico come descritte nell'appendice delle nostre Linee Guida nazionali (1).

I controlli fisico-chimici possono essere effettuati semestralmente a seconda della zona ove il centro è dislocato e quindi della caratteristica dell'acqua grezza in ingresso.

I) Le sostanze contaminanti

Possono essere di varia natura:

- 1) di origine naturale (inquinamento falde, anche di quelle cittadine)
- 2) di origine antropica (acque da aree urbane, da scarichi limitrofi di zone industriali e agricole)
- 3) dagli stessi prodotti utilizzati per la potabilizzazione (ipoclorito di sodio, biossido di cloro, alluminio)
- 4) dagli stessi sottoprodotti del trattamento di potabilizzazione (trialometani, cloroformio, bromoformio, cloruro di vinile ecc.).

Le sostanze di origine naturale che andrebbero determinate dal laboratorio di riferimento possono essere: Antimonio, Argento, Arsenico, Bario, Berillio, Boro, Calcio, Cloruro, Ferro, Fluoruro, Magnesio, Manganese, Nickel, Selenio, Sodio, Solfato, Tallio, Vanadio.

Le sostanze di origine antropica: INORGANICHE: Cadmio, Cianuro, Cromo, Mercurio, Piombo, Nitrati (come NO₃), Nitriti Ammonio (come NO₂); ORGANICHE: Antiparassitari, Composti organo-alogenati, Idrocarburi policiclici aromatici, Tetracloroetilene, Benzopirene, Benzene, 1,2 dicloroetano.

L'ammoniaca è una sostanza che può produrre anche la sospensione dell'erogazione dell'acqua potabile, specie in piccoli centri rurali, sia perché può provenire da fertilizzanti che la contengono sia perché talora rilasciata da vecchie condotte idriche rivestite in malta che possono rilasciarla in grandi quantità.

I prodotti utilizzati per la potabilizzazione: Alluminio, Cloro totale, Acido ipocloroso, Ipoclorito o Clorito.

La potabilizzazione con ipocloriti deve essere strettamente monitorata per evitare la formazione dei sottoprodotti della potabilizzazione; al suo posto viene utilizzato il biossido di cloro che non ha questi svantaggi anche sotto il punto di vista organolettico.

I sottoprodotti della potabilizzazione: INORGANICI: Clorito, Bromato, Rame, Zinco; ORGANICI: Acrilamide, Epicloridrina, Cloruro di vinile, Trialometani o

THM (questi ultimi possono purtroppo essere prodotti anche dai nostri impianti di pre-trattamento poiché rilasciati dai letti di carbone attivo esausti e possiedono proprietà cancerogene).

Per la loro provenienza e la sintomatologia che queste sostanze possono indurre vi rimando alle Linee Guida Italiane (1).

L) Le sostanze indesiderabili

L'acetato

Il tampone acetato, ovvero una soluzione di un acido debole, l'acido acetico, e del suo sale con una base forte, l'acetato di sodio, svolge una funzione stabilizzante sul pH mantenendolo a valori costanti.

Il tampone acetato rappresenta una buona soluzione alle esigenze dialitiche per le sue stesse caratteristiche: l'acido acetico infatti è un acido debole a basso peso molecolare che consente il mantenimento in soluzione dei sali di calcio e magnesio.

L'acetato come tale tuttavia è fisiologicamente assente nell'organismo e deve essere metabolizzato entrando nel ciclo di Krebs: qui l'Acetil Coenzima A sintasi lo aggiunge al Coenzima A. Una volta raggiunta la saturazione del sistema l'Acetil CoA prende vie metaboliche alternative e potenzialmente dannose per l'organismo: la via della sintesi degli acidi grassi, fino alla formazione dei trigliceridi con sviluppo di dislipidemia, oppure la via della chetogenesi con formazione di corpi chetonici o la trasformazione diretta in acido lattico con sviluppo di acidosi.

Se l'acetato in eccesso supera le capacità di metabolizzazione del ciclo di Krebs si possono quasi inevitabilmente sviluppare degli effetti collaterali legati alla dialisi con tampone acetato, in particolare la dislipidemia cronica, l'instabilità emodinamica e il rapido peggioramento dell'acidosi metabolica specie nelle prime ore di trattamento.

Nel 1997 Amore et al. (5), utilizzando un modello *in vitro*, forniscono la prima evidenza sperimentale che l'acetato induce il rilascio di ossido nitrico da parte di cellule endoteliali. In questo studio delle cellule endoteliali in coltura reagivano al contatto con l'acetato aumentando l'attività ossido nitrico sintasica (NOS) in maniera significativa rispetto alla condizione basale sia se stimolate da concentrazioni elevate di acetato (38 mmol/L) sia a concentrazioni minori di acetato (4 mmol/L) pari a quelle presenti nei tamponi per bicarbonato dialisi, dove si osservava un effetto minore. Le soluzioni usate per l'Acetate Free Biofiltration (AFB) non inducevano modificazioni della NOS rispetto alle condizioni basali. Nello stesso lavoro è stato anche dimostrato che gli stessi tamponi erano in grado di indurre un significativo rilascio di TNF α da parte delle

cellule endoteliali.

Questi dati sono stati confermati anche dallo studio *ex vivo* di Noris et al. (6) ove era valutata anche la maggiore presenza di IL-1 β nel plasma di pazienti sottoposti ai tipi di dialisi con le usuali concentrazioni di acetato. Il filone dello studio dell'attivazione dei polimorfonucleati è stato continuato da questo stesso gruppo (7), che ha dimostrato in un successivo lavoro che i neutrofili estratti da sangue proveniente da pazienti sottoposti a dialisi bicarbonato rilasciavano anione superossido in quantità significativamente maggiore rispetto a quelli estratti da pazienti dializzati in AFB.

Inoltre Amore (8) nel 2006 in un modello di dialisi *in vitro* ha ulteriormente confermato le evidenze di una forte stimolazione endoteliale da parte dell'acetato anche in piccole concentrazioni e dell'induzione di uno stato infiammatorio cronico sia per l'attivazione dell'endotelio che delle cellule circolanti. Anche i linfomonociti avevano mostrato un aumento dell'attività NOS quando ottenuti da sangue esposto ad acetato già nei primi minuti di dialisi. L'ossido nitrico è un mediatore fondamentale in numerose reazioni fisiologiche, come vasodilatatore e come induttore di microinfiammazione. Gli effetti terminali di questa cascata, studiati da Amore et al., hanno dimostrato che l'acetato anche alle concentrazioni presenti nei dialisati per bicarbonato dialisi è in grado di indurre apoptosi di cellule endoteliali coltivate *in vitro* in presenza delle diverse soluzioni e produzione di proteine della fase acuta e di mediatori della vasocostrizione, amplificando la cascata infiammatoria.

L'acetato sia alle concentrazioni elevate dell'acetato dialisi che alle concentrazioni di 3-6 mmol/L della bicarbonato dialisi è in grado di dare avvio alla cascata infiammatoria che oggi sappiamo essere responsabile di molti dei sintomi clinici dei pazienti in dialisi cronica quali la miopatia, la neuropatia, la cachessia, l'anemia e soprattutto la vasculopatia e un processo infiammatorio con esito in aterosclerosi.

Negli anni '80-'90 erano stati notati gli effetti immediati indotti dalle alte concentrazioni di acetato durante la seduta dialitica ed era stato ben definito il ruolo dell'acetato nella patogenesi dell'instabilità vascolare e dell'ipotensione intradialitica. Queste osservazioni hanno indotto negli anni '90 al progressivo abbandono dell'acetato dialisi a favore della bicarbonato dialisi, meglio tollerata in termini di stabilità emodinamica e di controllo dell'acidosi.

Recentemente Bolasco et al. (9) hanno segnalato in un gruppo di 25 pazienti trattati dapprima in emodialisi *standard* successivamente seguita da emodiafiltrazione a reinfusione endogena tre periodi *cross-over* in sequenza: *acetate-free*, con acetato e secondo periodo in *acetate-free*; oltre a significative variazioni della pressione sistolica e diastolica (più bassa con l'acetato

con aumento della frequenza cardiaca) è stato possibile documentare una significativa variazione della Troponina C che si abbassava nel 1° periodo *acetate-free*, risaliva in HFR con acetato e riscendeva in HFR *acetate-free* dimostrando così un'espressione della sofferenza miocardico-coronarica indotta da seppur basse concentrazioni di acetato nel dialisato soprattutto quando si considera l'esposizione cronica.

Quindi l'acetato, quasi onnipresente in "ingannevoli" piccole quantità nei nostri dialisati finali (da 3 a 5 mmol/L), sta verosimilmente avviandosi verso l'estinzione poiché non più necessario, con le nuove formulazioni chimiche, a evitare la precipitazione dei sali di calcio nel concentrato: ormai è chiaro che il *mass transfer* dell'acetato durante la dialisi al paziente è notevole, nonostante le sue piccole quantità nel dialisato.

Questo sarà un possibile scenario futuro che vede una progressiva eliminazione dell'acetato dal dialisato grazie all'evoluzione e all'applicazione di progressi chimici che ormai sono già ampiamente in uso e forniti da numerose aziende.

È quindi ormai con una quasi totale certezza che l'acetato è in grado di indurre vasodilatazione e ipotensione (specie nei metabolizzatori lenti e/o anziani e/o con piccole masse muscolari ove esso viene prevalentemente metabolizzato), non escludendo ischemie coronariche asintomatiche paragonabili a "microinfarti" con ipossia, dislipidemia e rilascio di IL-1, IL-6 e TNF- α .

Sono inoltre ben noti gli effetti miocardiodepressori con diminuzione dello *stroke volume* e del *cardiac output* con chiari effetti e cardiolesivi. Confrontando questa metodica alla bicarbonato dialisi, Higuchi et al. (10) hanno dimostrato livelli plasmatici post-dialitici di acetato significativamente ridotti in AFB rispetto alla BHD. Numerosi altri piccoli studi hanno mostrato benefici clinici dell'AFB: una migliore correzione del bilancio acido-base, un migliore stato nutrizionale, una migliore stabilità emodinamica e una ridotta resistenza agli ESAs.

Si possono segnalare altri studi come quello di Movilli et al. (11) che hanno dimostrato una correlazione diretta tra livelli di bicarbonatemia e di albumina e una correlazione inversa con il *protein catabolic rate*, mentre Galli (12) in 18 pazienti trattati in AFB per un anno ha mostrato un significativo incremento dei livelli di albuminemia. Altri Autori hanno invece investigato gli effetti dell'AFB sulla stabilità cardiovascolare. Questi studi, comprendenti oltre 200 pazienti, sono stati analizzati da Santoro (13) in una metanalisi che ha evidenziato una probabilità di ipotensione intradialitica del 40% in AFB rispetto alla BHD; e per concludere alla luce di queste considerazioni Pizzarelli et al. (14) hanno studiato 11 pazienti trattati con

HDF *on-line* in un sistema a doppia camera (PHF) paragonando due bagni: uno con 3 mmol/L di acetato e l'altro privo di acetato; l'Autore descriveva un *trend* di incremento dei valori di IL-6 misurati due ore dopo il termine della seduta; l'ampia variabilità dei livelli di citochine nella popolazione dialitica e il piccolo numero dei pazienti studiati hanno forse impedito il rilievo di una significatività statistica del fenomeno.

Sempre utilizzando la stessa tecnica a doppia camera *acetate-free* (PHF) il gruppo inglese di Selby (15) in uno studio randomizzato su 12 pazienti è stato in grado di dimostrare un migliore mantenimento dell'emodinamica e della contrattilità cardiaca con la tecnica senza acetato.

M) Il punto sulle metodiche *on-line*

Queste metodiche entrate in punta di piedi oltre 10 anni fa ora stanno espandendosi a macchia d'olio sia per il notevole risparmio di dialisato e/o infusato che può prodursi in quantità illimitate a costi quasi ininfluenti sia perché hanno consentito ai nefrologi di sfruttare un nuovo fronte che si apriva: il vantaggio di scambiare l'acqua corporea del paziente nella quasi sua totalità, ampliando il raggio depurativo dalle piccole molecole (in questo modo un po' più penalizzate) alle molecole uremiche a medio-alto peso molecolare con indubbi e nuovi vantaggi sul controllo dei sintomi dell'uremia.

Ma utilizzare le metodiche *on-line* moltiplica e rende più cogente il controllo. Non solo dobbiamo essere sicuri che le nostre centrali producano acqua praticamente ultrapura ma anche che i *monitor* dialisi certificati *ad hoc* la rendano praticamente sterile.

Sono stati pubblicati alcuni articoli del gruppo sardo (16-18) sull'emofiltrazione: questa metodica per ottenere un $eKt/V > 1.05$ necessitava (per coloro che considerano ancora l'urea come un efficace surrogato di uremia e di *adequacy* dialitica) di uno scambio di liquidi del paziente pari al 110-120% del peso corporeo e almeno al 60% nelle metodiche in emodiafiltrazione *on-line*. Recentemente questa metodica è risultata più vantaggiosa in un policentrico nazionale pubblicato da Locatelli et al. (19).

CONCLUSIONI

Rimando quindi alle Linee Guida nazionali, che forse, a questo punto, dovrebbero essere ampliate e aggiornate sottolineando con molta severità l'applicazione delle raccomandazioni d'uso sia sui parametri acque e sui controlli e sui controlli da effettuare nella centrale acque e sull'anello di distribuzione dell'acqua per dialisi. Il concetto rimane comunque

sempre lo stesso: il Responsabile dell'utilizzo delle metodiche on-line è il Direttore del Reparto che pur utilizzando monitor certificati CE su questa specifica metodologia deve ormai essere pienamente a conoscenza delle "patologie" che possono affliggere pretrattamento, osmosi, distribuzione circuito di scarico dai monitors dialisi. Questo soprattutto se il Nefrologo collabora per la costruzione o il rinnovo di buoni impianti e quindi deve essere sempre aggiornato sui materiali e sulle metodologie più moderni.

RIASSUNTO

Ottimizzare l'acqua utilizzata per la dialisi è ormai un dovere obbligatorio e medico-legale specialmente per la enorme diffusione delle metodiche on-line in cui l'acqua per dialisi deve essere necessariamente ultrapura con caratteristiche molto vicine alla sterilità.

Le nostre ASL devono mettere in condizioni il Nefrologo di acquisire ciò che vi è di meglio sul mercato riguardo alle apparecchiature dislocate in centrale sia sulla scelta dei materiali da utilizzare negli anelli di distribuzione del-

le sale dialisi. Ciò potrà ripercuotersi positivamente sul benessere, morbilità e mortalità dei nostri pazienti. Medici, infermieri e tecnici devono acquisire le necessarie nozioni e procedure onde poter considerare e trattare l'acqua per dialisi a parità di un farmaco da somministrare.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

L'Autore non ha ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

FIGURE O TABELLE SOGGETTE AD AUTORIZZAZIONE

Il manoscritto non contiene Figure o Tabelle soggette ad autorizzazioni.

BIBLIOGRAFIA

- G. Fuiano, S. Alloati, Bolasco PG, et al. Linee Guida su Acqua e Soluzioni per Dialisi. G Ital Nefrol 2005; anno 22; n. 3: 246-73.
- Association for the Advancement of Medical Instrumentation. Guidance for the preparation and quality management of fluids for hemodialysis and related therapies. ANSI/AAMI/ISO 23500:2011 and specifically ISO 13959:2009 and ISO11663: 2009.
- Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 52 del 03/03/2001.
- Penne EL, Visser L, van den Dorpel MA, et al. Microbiological quality and quality control of purified water and ultrapure dialysis fluids for online hemodiafiltration in routine clinical practice. Kidney Int 2009; 76 (6): 665-72.
- Amore A, Cirina P, Mitola S, et al. Acetate intolerance is mediated by enhanced synthesis of nitric oxide by endothelial cells. J Am Soc Nephrol 1997; 8 (9): 1431-6.
- Noris M, Todeschini M, Casiraghi F, et al. Effect of acetate, bicarbonate dialysis, and acetate-free biofiltration on nitric oxide synthesis: implications for dialysis hypotension. Am J Kidney Dis 1998; 32 (1): 115-24.
- Todeschini M, Macconi D, Fernández NG, et al. Effect of acetate-free biofiltration and bicarbonate hemodialysis on neutrophil activation. Am J Kidney Dis 2002; 40 (4): 783-93.
- Amore A, Cirina P, Bonaudo R, Conti G, Chiesa M, Coppo R. Bicarbonate dialysis, unlike acetate-free biofiltration, triggers mediators of inflammation and apoptosis in endothelial and smooth muscle cells. J Nephrol 2006; 19 (1): 57-64.
- Bolasco PG, Ghezzi PM, Serra A, et al. Effects of acetate-free hemodiafiltration with endogenous reinfusion (HFR) on cardiac troponin levels. Nephrol Dial Transplant 2011; 26(1): 258-63.
- Highugi T, Kuno T, Takahashi S, Kanmatsuse K. Chronic effect of long-term acetate-free biofiltration in the production of interleukin 1 b and interleukin-1 receptor antagonist by peripheral blood mononuclear cells. Am J Nephrol 1997; 17: 428-34.
- Movilli E, Bossini N, Viola BF, et al. Evidence of an independent role of metabolic acidosis on nutritional status in hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 125-31.
- Galli G, Bianco F, Panzetta G. Acetate free biofiltration: an effective treatment for high-risk dialysis patients. Blood Purif in Perspective: New Insight and Future Trend: Cleveland 1992, n3. 20, Vol 2.
- Santoro A, Guarnieri F, Ferramosca E, Grandi F. Acetate-free biofiltration. Contrib Nephrol 2007; 158: 138-52.
- Pizzarelli F, Cerrai T, Dattolo P, Ferro G. On-line hemodiafiltration with and without acetate. Nephrol Dial Transplant 2006; 21 (6): 1648-51.
- Selby NM, Fluck RJ, Taal MW, McIntyre CW. Effects of acetate-free double-chamber hemodiafiltration and standard dialysis on systemic hemodynamics and troponin T levels. ASAIO J 2006; 52: 62-9.
- Altieri P, Sorba GB, Bolasco PG, et al. On-line predilution hemofiltration versus ultrapure high-flux hemodialysis: a multicenter prospective study in 23 patients. Sardinian Collaborative Study Group of On-Line Hemofiltration. Blood Purif 1997; 15 (3): 169-81.
- Bolasco PG. Pro convection: are convective therapies like hemodiafiltration and hemofiltration the future of extracorporeal blood purification? G Ital Nefrol 2008; 25 (4): 389-95.
- Altieri P, Sorba G, Bolasco PG, et al. Comparison between hemofiltration and hemodiafiltration in a long-term prospective cross-over study. J Nephrol 2004; 17 (3): 414-22.
- Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, et al. Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. J Am Soc Nephrol 2010; 21 (10): 1798-807.