

Innovazioni dei moti convettivi in dialisi

Francesco Pizzarelli Direttore UO Nefrologia e Dialisi Ospedale SM Annunziata Firenze

Confronto Emo(dia)filtrazione – Emodialisi

Prima di portare prove a supporto della tesi che i trattamenti convettivi on-line sono superiori alle tecniche convenzionali con reinfusione di liquidi del commercio, è opportuno stabilire gli ambiti clinici in cui vi è evidenza basata sulle prove che i trattamenti basati sui moti convettivi sono superiori rispetto all'emodialisi. Va detto che il confronto fra tecniche è reso difficile dal fatto che queste differiscono in molti aspetti ed è arduo individuare ed isolare il parametro causa della differenza. Per esempio l'emofiltrazione e la bicarbonato-dialisi standard differiscono nella efficienza di rimozione dei soluti di piccolo e medio peso molecolare, bilancio del sodio e di altri elettroliti, assetto termico, tipo di membrana del dializzatore, flussi ematici, etc. Non è stato ancora pubblicato uno studio prospettico randomizzato che sia riuscito ad equalizzare nel lungo periodo tutti questi fattori, e di questa limitazione va tenuto debito conto quando si vogliono confrontare i vantaggi relativi delle tecniche messe a confronto.

Stabilità cardiovascolare

Alla fine degli anni 70 primi 80 alcuni studi risultavano concordi nel dimostrare che le procedure basate sul moto convettivo fossero superiori nel mantenere la stabilità cardiovascolare rispetto ai trattamenti diffusivi (1-5). Studi più recenti condotti nel lungo periodo hanno alcuni confermato (6-8), altri negato (9) tale effetto. Sin dai primi anni 80 noi andavamo dimostrando che i moti convettivi si associano ad un raffreddamento del sangue in circolazione extracorporea mentre la emodialisi standard comporta accumulo corporeo di calore e che tale diverso assetto termico ha una notevole importanza in termini di stabilità cardiovascolare (10, 11). Alle stesse nostre conclusioni sono successivamente giunti altri gruppi (12-14). Il ruolo cruciale della temperatura nel determinare stabilità cardiovascolare sia nei trattamenti basati sui moti convettivi che diffusivi è ormai un assioma onorato dal tempo, come dimostrato dalle c.a 60 referenze selezionabili da medline ponendo come motore di ricerca "cold hemodialysis" e da un recente studio europeo policentrico, prospettico, randomizzato (15).

Patologia da accumulo di β_2 -microglobulina

Va ricordato che la prevalenza clinica di amiloidosi da β_2 -microglobulina è molto inferiore rispetto al riscontro autoptico della stessa (16) e che non esiste correlazione fra livelli ematici di β_2 -microglobulina ed amiloidosi dialitica correlata all'accumulo tissutale di tale sostanza (17). E' stato infine dimostrato che, indipendentemente dalla membrana utilizzata, la maggioranza dei pazienti dializzati da oltre 15 anni sviluppa tale patologia (18, 19). A parte qualche rara segnalazione dissonante (20), la maggioranza dei lavori concorda nel riconoscere il ruolo protettivo dei trattamenti convettivi sullo sviluppo della patologia da amiloidosi dialitica (21-23). Tali studi di outcome clinico sono peraltro ben in accordo col dato ampiamente verificato che la quantità di β_2 -microglobulina rimossa è maggiore nei trattamenti convettivi rispetto ai diffusivi e che, tra i primi, è tanto maggiore quanto maggiore è la quantità di acqua plasmatica rimossa (24).

Sopravvivenza e comorbidità

Nell' analizzare tale aspetto possiamo avvalerci di una recente review sull'argomento (25). In tutti gli studi vi è un trend a favore dei moti convettivi, ma i dati sono molto variegati. Ai risultati eccessivamente ottimistici soprattutto dei primi studi, si contrappongono dati più contraddittori desunti in genere da grandi coorti di popolazioni estratte dai registri europei, statunitensi o giapponesi. In tali studi la differenza raramente raggiunge la significatività e non sempre è possibile discriminare l'effetto membrana da quello del flusso. Una analisi più recente tratta dal database europeo dello studio DOPPS (26) dimostra una significativa riduzione della mortalità (RR 77%, p= 0.02) nei pazienti in trattamenti convettivi rispetto a quelli in dialisi standard, equiparati ai primi per fattori comorbidi. Anche l'HEMO study, unico studio prospettico randomizzato pubblicato sull'argomento (27), pur non dimostrando differenze statisticamente significative in termini di mortalità e morbilità fra membrane ad alto e basso flusso, tuttavia attribuisce alle prime un vantaggio marginale. Vi è da domandarsi se un effetto

positivo stimabile intorno al 10%, pur se statisticamente non significativo, non sia comunque biologicamente rilevante in considerazione dell' outcome molto forte considerato, e cioè la sopravvivenza o meno dei pazienti. Un dato interessante tratto sempre dall' HEMO study lega mortalità e livelli di b_2 microglobulina: il rischio relativo di mortalità cresce del 13% ogni 10 mg/dl di incremento nei livelli predialitici di b_2 e tale correlazione è altamente significativa (28). In conclusione, i trattamenti basati sui moti convettivi offrono rispetto all'emodialisi standard sicuri vantaggi in termini di minor patologia da amiloidosi dialitica ed una certa maggior sopravvivenza dei pazienti. Non è invece dimostrata la loro superiorità nell'ipotesione dialitica. Tale aspetto verrà indagato da uno studio italiano prospettico randomizzato che avrà la peculiarità di equalizzare le 2 metodiche, emodialisi vs emodiafiltrazione on-line, per vari parametri compresa la stabilità della temperatura corporea dei pazienti arruolati. Avendo così definito la cornice clinica dei vantaggi relativi dei trattamenti basati sul moto convettivo rispetto al diffusivo, affrontiamo ora il problema se le tecniche "on-line" sono superiori rispetto alle tecniche convettive "tradizionali".

Storia e Diffusione delle tecniche on-line

La fattibilità di ottenere un liquido di reinfusione sterile ad apirogeno tramite la tecnica della filtrazione a freddo del dialisato è stata dimostrata da Henderson nel 1978 (29) e la sua prima applicazione clinica è stata pubblicata pochi anni dopo (30). Da allora, le tecniche on-line hanno focalizzato l'attenzione non solo della comunità nefrologica europea ma anche di tutte le maggiori ditte produttrici di monitors per dialisi. Ormai tali tecniche stanno rapidamente sostituendo quelle tradizionali in numerosi Centri Dialisi europei ed italiani, in quanto sono risolti i problemi legislativi e di sicurezza connessi a tali metodiche.

Problemi legislativi

Per "Device" la direttiva comunitaria 93/42/EEC intende *"qualsiasi applicazione, strumento, apparecchio, materiale, compreso il software necessario al corretto funzionamento, utilizzato su pazienti allo scopo di prevenire, diagnosticare, monitorare, curare una malattia o handicap fisico, ovvero sostituire o modificare processi anatomici o fisiologici"*. Il costruttore è l'unico responsabile nel definire limiti di utilizzo e linee guida operative del device e tali indicazioni andranno inserite nella documentazione di accompagnamento. Quando un costruttore si è attenuto alle indicazioni delle direttive comunitarie al prodotto viene conferito il marchio CE. I trattamenti on-line rientrano a pieno titolo nella definizione di "Device" contenuta nella normativa europea. Il marchio CE è posseduto da tutti i monitors finalizzati all'esecuzione di tali metodiche e costituisce garanzia di sicurezza se l'utilizzatore si atterrà alle indicazioni operative fornite dal costruttore (31).

Sicurezza delle tecniche on-line

Dopo le prime esperienze (29, 30), molti lavori hanno verificato fattibilità e sicurezza dell' on-line sia nel breve (32-36) che nel lungo termine (37-41). Nel nostro centro l'on-line ha sostituito del tutto l'emodiafiltrazione tradizionale sin dal 1991, avendo preliminarmente escluso con tecniche sofisticate che il liquido infuso avesse potere inducente le citokine o inducesse stato infiammatorio nei pazienti (40, 41). In questi 14 anni abbiamo globalmente effettuato 14.220 trattamenti, reinfondendo oltre 413.000 lt di dialisato filtrato. Trenta pazienti sono stati trattati per almeno 1 anno (3 anni in media, con range 1-9). La nostra è un'esperienza clinica monocentrica, e come tale passibile di errori di selezione della casistica. Va tuttavia rimarcato che i nostri risultati sulla sicurezza dell' on-line sono stati confermati da uno studio prospettico policentrico europeo. Il liquido on-line ha indotto nel sangue intero di soggetti normali la stessa attività citochinica della salina isotonica sterilizzata in autoclave; inoltre, nel corso della singola seduta dialitica e nei 3 mesi di trattamento, l'andamento della produzione di IL-1Ra da parte del sangue intero dei pazienti dializzati esclude che il trattamento abbia indotto stato infiammatorio nei pazienti (42).

Vantaggi delle tecniche on-line

Le tecniche on-line presentano vantaggi in termini economici, gestionali-organizzativi, ambientali e clinici. rispetto ai corrispettivi trattamenti convettivi convenzionali con reinfusione di liquidi del commercio. Se ci si limita ai semplici costi connessi alla tecnica dialitica in quanto tale, i risparmi in on-line saranno tanto maggiori quanto più liquido verrà reinfuso, e la

tendenza oggi è a scambiare larghi volumi per aumentare la rimozione convettiva di molecole a medio-alto peso. Inoltre, in alcuni monitors l'infusato on-line può venir utilizzato al posto della fisiologica per sciacquare il filtro prima di iniziare il trattamento, reinfondere il paziente in caso di crisi ipotensiva e nelle manovre di restituzione del sangue in circolazione extracorporea a fine trattamento. Non sono inoltre necessari riscaldatori esterni per il liquido da infusione, né facchinaggio e stoccaggio interno all'Ospedale delle sacche da infusione. Non v'è dubbio, quindi, che la tecnica on-line di per sé è economicamente vantaggiosa rispetto ai trattamenti convettivi tradizionali. Ma una puntuale analisi dei costi è piuttosto difficile da effettuarsi in settori come quello dei trattamenti riabilitativi che hanno numerose ed importanti ripercussioni sociali e cliniche. E', per esempio, del tutto evidente che i costi connessi a trasporti, assistenza domiciliare, perdita di capacità lavorativa, fattori comorbidi, ospedalizzazioni, etc. debbono venir valutati se si vuole seriamente affrontare il problema del costo pieno del trattamento dialitico. Ed anche da tale punto di vista l'on-line sembra offrire dei vantaggi. Il nefrologo, infatti potrà scegliere il volume di reinfusione basandosi solo su considerazioni cliniche senza alcuna remora legata ai costi, come avviene nei trattamenti convettivi tradizionali. Ciò si traduce in vantaggi clinici ove si consideri che la rimozione di b_2 microglobulina è direttamente proporzionale al volume di liquidi scambiati (24). Ma l'aspetto meramente economico non è certo il più rilevante. L'introduzione delle metodiche convettive on-line ha indotto tutti gli addetti ai lavori a riconsiderare la qualità dei prodotti e prestazioni fornite. Le ditte produttrici hanno ridisegnato la geometria dei circuiti idraulici interni ai monitors ed hanno inserito ultrafiltri sulla linea del dialisato-infusato, garantendo così un alto livello di purezza dei liquidi non solo in On-line ma anche in emodialisi standard. Nella citata policentrica europea (42), non solo l'infusato ma anche il dialisato filtrato era altrettanto sterile ed apirogeno della fisiologica. All'interno dei centri dialisi, inoltre, l'on-line impone una continua verifica critica del processo di produzione dei liquidi nonché l'implementazione di processi di qualità su tutte le strutture e procedure utilizzate. In definitiva, le tecniche on-line obbligano staff medico ed infermieristico ad una continua e puntuale Verifica e Revisione della Qualità delle procedure operative del Centro. Di non trascurabile rilevanza i vantaggi ambientali. Con l'on-line si abolisce la produzione, trasporto (quasi sempre su gomma, in autostrade sempre più affollate) e smaltimento di sacche in plastica. E ciò è di particolare rilevanza in un'epoca in cui il problema dell'inquinamento ambientale sta assumendo proporzioni planetarie. Per restare alla nostra esperienza, considerando che le sacche del commercio contengono 5 lt di soluzione da reinfondere, noi abbiamo evitato la produzione di c.a 85.000 contenitori in plastica. A parte il già menzionato effetto sulla patologia da b_2 microglobulina, il vantaggio clinico più rilevante è che in on-line, rispetto alle tecniche tradizionali, sono ridotte le manovre di connessione delle sacche, fonte potenziale di inquinamento, e che la produzione dell'infusato avviene nel momento stesso del suo uso; non vi è così intervallo di tempo tale da consentire crescita batterica significativa (43). Inoltre, l'infusato on-line ha un pH fisiologico, contiene bicarbonato, un tampone più fisiologico rispetto al lattato comunemente utilizzato nelle sacche del commercio, e la sua composizione può venir facilmente modificata al letto del paziente semplicemente aggiungendo elettroliti (Na, Ca, K) e/o soluti (Glucosio) nel contenitore del concentrato acido. Anche la temperatura dell'infusato può venir modificata semplicemente agendo su quella del dialisato. E' anche da sottolineare che la rimozione dell'Ossido di Etilene con una soluzione a temperatura fisiologica come l'infusato, è più efficace di quella ottenibile con le soluzioni del commercio la cui temperatura è quella, più fredda, dell'ambiente. La ricaduta clinica di tali potenziali vantaggi, andrà ovviamente confermata da studi prospettici ben disegnati. A nostra conoscenza, solo Maduell et al (44) hanno confrontato l'emodiafiltrazione on-line con la standard, ed hanno trovato miglior controllo pressorio a fronte di una riduzione dei farmaci antipertensivi, migliore depurazione per le piccole (KT/V per l'urea) e medie (b_2 microglobulina) molecole, nonché migliore crasi ematica con ridotto utilizzo dell'Eritropoietina nella prima rispetto alla seconda. Tuttavia, tali ottimistiche conclusioni vanno temperate quando si consideri che in on-line sono stati utilizzati flussi ematici e volumi di reinfusione ben più elevati che nella tecnica standard (44).

Nuove tecniche on-line

Va detto che ancora oggi una parte minoritaria dei nefrologi è preoccupata per l'impossibilità di testare in corso di trattamento la purezza del liquido infuso. Abbiamo recentemente proposto una nuova metodica, denominata PHF, che offre una risposta a tale dubbio (45, 46). In questa

nuova tecnica, che utilizza un filtro bicamerale realizzato con membrane in Polieteresulfone® (Diapes), diffusione e convezione vengono effettuate nella camera del filtro di 1.9 m². Tramite la pompa di infusione, parte del dialisato viene dirottato nella linea di infusione e reinfuso nel paziente tramite retrofiltrazione nella camera del filtro di 0.7 m². Invertendo la direzione di rotazione di tale pompa, invece di reinfondere fluidi al paziente si ottiene un ultrafiltrato ematico. Un banale BLD rileverà l'eventuale presenza di sangue in tale ultrafiltrato, con ciò dando un'idea dell'integrità della membrana di filtrazione del dialisato. Abbiamo condotto esperimenti sia in vitro che in vivo testando dei filtri in cui una sola fibra era stata volutamente rotta (45). Il sistema ha dimostrato una grande sensibilità anche in presenza di un danno così minimo. Il test di integrità della membrana viene condotto all'inizio del trattamento e nel corso dello stesso tutte le volte che lo si ritiene necessario. I nostri studi nel breve e lungo periodo (45, 46) hanno dimostrato anche per la PHF le stesse peculiarità delle altre metodiche on-line e cioè ottima rimozione di b₂ microglobulina e nessuna capacità citokino-inducente. A parità di performance e sterilità, la PHF è pertanto l'unica metodica on-line attualmente disponibile che consente di verificare nel corso del trattamento l'integrità della membrana dell' ultrafiltro in cui avviene la filtrazione finale del dialisato.

Conclusioni

I trattamenti on-line costituiscono una forma emergente di terapia dialitica sostitutiva, come dimostrato dal loro uso sempre maggiore e dall'interesse per la metodica delle maggiori ditte produttrici di apparecchi elettromedicali del settore. Riteniamo che vi siano vantaggi clinici, economici e gestionali per preferire i trattamenti on-line ai convenzionali. Tali trattamenti, inoltre, migliorano globalmente gli standards operativi dei Centri dialisi. L'analisi dei nostri dati e della letteratura sull'argomento consente di affermare che i trattamenti on-line sono altrettanto sicuri di quelli tradizionali per quanto riguarda sterilità ed apirogenicità del liquido infuso. Tali metodiche sono in linea con la normativa vigente purchè il produttore definisca con chiarezza i limiti di utilizzo in sicurezza delle metodiche e gli utilizzatori, medici ed infermieri, verifichino che tali indicazioni siano effettivamente rispettate nella pratica clinica routinaria. La terapia dialitica sta diventando un trattamento sempre più complesso che viene somministrato a pazienti con comorbidità sempre crescenti. E' quindi un settore in cui gli outcomes clinici sono fortemente dipendenti da una corretta sintesi fra momenti prevalentemente tecnologici e momenti più specificamente sanitari. La cooperazione fra diverse figure professionali è strumento per effettuare verifica e revisione della qualità, e ciò è tanto più vero quanto più i trattamenti on-line stanno diventando lo standard dei trattamenti basati in tutto o in parte sul moto convettivo.

Bibliografia

1. Bergstroem J, Asaba H, Furst P, Oules R. Dialysis ultrafiltration and blood pressure. Proc EDTA 1976; 13: 293-300
2. Quellhorst E, Ruger J, Dohrt B et al. Treatment of chronic uremia by an ultrafiltration kidney. First clinical experience. Proc EDTA 1976; 13: 314-321
3. Whele B, Asaba H, Castenfors J et al. Hemodynamic changes during sequential ultrafiltration and dialysis. Kidney Int 1979; 15: 411-418
4. Rouby JJ, Rottembourg J, Durande JP, et al. Hemodynamic changes induced by regular hemodialysis and sequential ultrafiltration hemodialysis: A comparative study. Kidney Int 1980; 17: 801-810
5. Shaldon S. Progress from haemodialysis. Nephron 1981; 27: 2-6
6. Movilli E, Camerini C, Zein H et al. A prospective comparison of bicarbonate dialysis, hemodiafiltration, and acetate-free biofiltration in the elderly. Am J kidney Dis 1996; 27: 541-547
7. Collins AJ, Keshaviah P, Ilstrup KM, Shapiro F. Clinical comparison of hemodialysis and hemofiltration. Kidney Int 1985; 28: S18-S22
8. Altieri P, Sorba G, Bolasco P et al. The Second Sardinian Multicentre Study: comparisons between haemofiltration and haemodialysis during identical Kt/V and session times in a long-term cross-over study. Nephrol Dial Transplant. 2001; 16: 1207-13.
9. Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B et al. Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. The Italian Cooperative Dialysis Study Group. Kidney Int. 1996; 50: 1293-302.
10. Maggiore Q, Pizzarelli F, Zoccali C, Sisca S, Nicolo F, Parlongo S. Effect of extracorporeal blood cooling on dialytic arterial hypotension. Proc EDTA 1981; 18: 597-602.
11. Pizzarelli F, Sisca S, Zoccali C et al. Blood temperature and cardiovascular stability in hemofiltration. Int J Artif Organs 1983; 6: 37-41

12. van Huijk WHM, Hillion D, Saviou C, Leunissen KML. Critical role of extracorporeal blood temperature in the hemodynamic response during hemofiltration. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 949-955
13. van der Sande FM, Gladziwa U, Kooman JP, Bocker G, Leunissen KML. Energy transfer is the single most important factor for the difference in vascular response between isolated ultrafiltration and hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1512-1517
14. van der Sande FM, Kooman JP, Konongs CJ, Leunissen KML. Thermal effects and blood pressure response during postdilution hemodiafiltration and hemodialysis. The effect of amount of replacement fluid and dialysate temperature. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1916-1920
15. Maggiore Q, Pizzarelli F, Santoro A and the Study Group of Thermal Balance and Vascular Stability. The effects of control of thermal balance on vascular stability in hemodialysis patients: results of the European randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 280-290
16. Jadoul M, Garbar C, Noel H et al. Histological prevalence of beta 2-microglobulin amyloidosis in hemodialysis: a prospective post-mortem study. *Kidney Int* 1997; 51: 1928-1932
17. Gejyo F, Odani S, Yamada T et al. Beta 2-microglobulin: a new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis. *Kidney Int* 1986; 30: 385-390
18. Chary-Valckenaere J et al. *J Rheumatol* 1998; 25: 1164-1170
19. Garbar C, Jadoul M, Noel H, van Ypersele de Strihou C. Histological characteristics of sternoclavicular beta 2-microglobulin amyloidosis and clues for its histogenesis. *Kidney Int* 1999; 55: 1983-1990
20. Bonomini V, Coli L, Feliciangeli G, Nanni Costa A, Scolari MP. Long-term comparative evaluation of synthetic and cellulosic membranes in dialysis. *Int J Artif Organs* 1994; 17: 392-398
21. van Ypersele de Strihou C, Jadoul M, Malghem J, Maldague B, Jamart J. Effect of dialysis membrane and patient's age on signs of dialysis-related amyloidosis. The Working Party on Dialysis Amyloidosis. *Kidney Int* 1991; 39: 1012-1019
22. Hakim RM, Wingard RL, Husni L, Parker RA, Parker TF. The effect of membrane biocompatibility on plasma beta 2-microglobulin levels in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 472-478
23. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, Limido A, Malberti F, Spotti D. Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. The Registro Lombardo Dialisi e Trapianto. *Kidney Int* 1999; 55: 286-293
24. Lornoy W, Becaus I, Billioux JM, Sierens L, van Malderen P. Remarkable removal of beta-2-microglobulin by on-line hemodiafiltration. *Am J Nephrol* 1998; 18: 105-108
25. Locatelli F, Manzoni C, Di Filippo S. The importance of convective transport. *Kidney Int* 2002; 61 (S80): 115-120
26. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR et al. Patients receiving hemodiafiltration or hemofiltration have lower mortality risk than patients receiving hemodialysis without replacement fluid in Europe: the Dialysis Outcome and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 31A
27. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK and Hemo Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *New Engl J Med* 2002; 347: 2010-2019
28. Cheung AK, Levin N. Effect of High Flux hemodialysis membranes on clinical outcomes: results from the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 432A
29. Henderson LW, Beans E. Successful production of sterile pyrogen-free electrolyte solution by ultrafiltration. *Kidney Int* 1978; 14: 522-525
30. Ramperez P, Beau MC, Deschodt G et al. Economic preparation of sterile pyrogen free infusate for haemofiltration. *Proc EDTA* 1981; 18:293-296
31. Pirovano *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(S5)
32. Luehmann D, Hirsch D, Collins A, Shapiro F, Keshaviah P. Central on-site preparation of substitution fluid for hemofiltration. *Trans ASAIO* 1984; 30: 195-198
33. Canaud B, Nguyen QV, Lagarde C, Stec F, Polaschegg HD, Mion C. Clinical evolution of a multipurpose dialysis system adequate for hemodialysis or for postdilution hemofiltration/ hemodiafiltration with on-line preparation of substitution fluid from dialysate. *Contr Nephrol* 1985; 46: 184-186
34. Rindi P, Pilone N, Ricci V, Cioni L. Clinical experience with a new hemodiafiltration (HDF) system. *Trans ASAIO* 1988; 34: 765-768
35. David S, Caserta C, Cambi V. Preparazione estemporanea di soluzioni sterili ed apirogene di sostituzione: In: *Liquido di dialisi liquidi di sostituzione*. Wichtig, Milano: 1989: 59-64
36. Pizzarelli F, Cerrai T, Dattolo P, Neri V, Maggiore Q. L'emodiafiltrazione con preparazione on-line del reinfusato è fattibile e sicura. In: *La Greca G, Petrella E, Cioni A, eds. I liquidi nella dialisi*. Ghedini, Milano: 1992: 131-137
37. Sternby J. A decade of experience with on-line hemofiltration/hemodiafiltration. *Contr Nephrol* 1994; 108: 1-11
38. Canaud B, Flavier JL, Argils A, Stec F, NGuyen QV, Bouloux Ch, Garred LJ, Mion C. Hemodiafiltration with on-line production of substitution fluid: long-term safety and quantitative assessment of efficacy. *Contr Nephrol* 1994; 108: 12-22
39. von Albertini B, Mishkin G, Lew SQ, Velasquez M, Bosch JP. Long-term survival outcome with high efficiency dialysis: effects of time, membrane and reuse. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1468
40. Pizzarelli F, Cerrai T, Dattolo P, Tetta C, Maggiore Q. Convective treatments with on-line production of replacement fluid: a clinical experience lasting 6 years. *Nephrol Dial Transpl* 1998; 13: 363-369
41. Pizzarelli F, Maggiore Q. Clinical perspectives of on-line hemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(S5): 34-37

42. Canaud B, Wizemann V, Pizzarelli F et al. Cellular interleukin-1 receptor antagonist in patients receiving on-line haemodiafiltration therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2181-2187
43. Frei U, Koch KM. Fever and shock during hemofiltration. *Contr Nephrol* 1983; 36: 107-114
44. Maduell F, del Pozo C, Garzia H et al. Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14: 1202-1207
45. Pizzarelli F, Tetta C, Cerrai T, Maggiore Q. Double chamber On Line Hemodiafiltration: a novel technique with intra-treatment monitoring of dialysate ultrafilter integrity. *Blood Purif*. 2000; 18: 237-241
46. Pizzarelli F, Cerrai T, Tetta C. Paired hemodiafiltration: technical assessment and preliminary clinical results. In: *Contributions to Nephrology*, edited by C Ronco, vol 138, Karger 2003, 99-105