

# ACETATE-FREE BIOFILTRATION

Mauro Martello, Marina Di Luca

U.O.C. di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord – Presidio S. Salvatore, Pesaro

## Acetate-free biofiltration

*Acetate-free biofiltration is a dialysis method with high biocompatibility. The lack of acetate results in decreased stimulation of the production of inflammatory mediators. Other favorable features have been added over the years, such as the possibility to modulate the concentration of potassium in the dialysate, thereby reducing the risk of arrhythmias; the possibility to constantly monitor the blood volume during treatment to reduce the risk of intradialytic hypotension; and a reduced need for heparin thanks to a membrane with a specially treated surface. In this review we discuss the specifics of acetate-free biofiltration.*

Conflict of interest: None

Financial support: None.

## KEY WORDS:

Acetate,  
Nitric Oxide,  
Potassium,  
Blood Volume

## PAROLE CHIAVE:

Acetato,  
Ossido Nitrico,  
Potassio,  
Volume Ematico

## Indirizzo degli Autori:

Dr. Mauro Martello  
U.O.C. Nefrologia e Dialisi  
"Presidio Ospedale San Salvatore"  
A.O. Ospedali Riuniti Marche Nord  
P.le Cinelli 4  
61100 Pesaro  
e-mail:  
m.martello@ospedalesansalvatore.it

## INTRODUZIONE

L'Acetate-Free Biofiltration (AFB) è una metodica dialitica mista diffusiva-convettiva caratterizzata dall'utilizzo di un bagno dialisi completamente privo di tamponi.

La depurazione in questa metodica avviene mediante meccanismi di:

- **diffusione**, in cui la molecola interessata passa dal comparto a maggiore concentrazione a quello a minore concentrazione secondo la formula derivata dalla Legge di Fick  $J_d = K_0 \times A \times \Delta C$  (Tab. I);
- **convezione**, secondo la formula  $Q_f = K_{uf} \times TMP$ , che determina un flusso convettivo  $J_c = Q_f \cdot C$  (Tab. II);
- **adsorbimento**, ovvero tramite la capacità, propria della membrana, di fare aderire a sé molecole quali, per esempio, le citochine, con conseguente incremento della biocompatibilità.

I meccanismi di diffusione, convezione ed assorbimento sono fattori depurativi comuni alle differenti metodiche dialitiche e contribuiscono alla depurazione in maniera variabile in rapporto alle caratteristiche delle varie tecniche e delle differenti membrane (Tab. III).

In AFB la correzione dell'equilibrio acido-base avviene esclusivamente mediante l'infusione, in post-diluzione, di una soluzione sterile di bicarbonato di sodio

( $\text{NaHCO}_3$ ). Il bagno dialisi completamente privo di tampone comporta la separazione dei meccanismi di acquisizione e cessione del bicarbonato e, di conseguenza, permette di calcolare più facilmente la quantità di bicarbonato somministrata al paziente e quindi di prevederne la bicarbonatemia finale. In particolare, attraverso il dializzatore si realizza sempre un passaggio di bicarbonato dal sangue al bagno dialisi; è questa la sola via di perdita grazie a un gradiente diffusivo e al trasporto convettivo. Viceversa il bicarbonato viene acquisito dal sangue esclusivamente attraverso l'infusione in post-diluzione (Fig. 1). In tal modo, si tende a raggiungere uno stato di equilibrio (*steady-state*) in cui *input* e *output* di bicarbonato si equivalgono, consentendo la quantificazione del bilancio di massa del bicarbonato (1).

## STORIA E RAZIONALE DELLA METODICA

L'AFB si propose come idea nel 1984, quando la ricerca medica in campo nefrologico e dialitico era diretta a sperimentare metodiche "alternative" alla dialisi standard che determinassero un sensibile miglioramento della qualità di vita del paziente dializzato.

Le ragioni dello sviluppo della ricerca in campo dia-

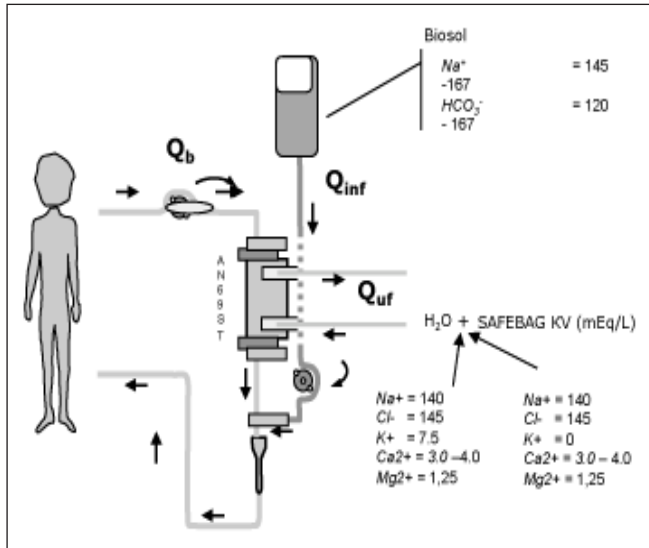


Fig. 1 - Schema dialitico dell'AFBK.

**TABELLA I - PARAMETRI REGOLATORI DELLA DIFFUSIONE**

$J_d$	Flusso diffusivo di soluto
$K_o$	Coefficiente di trasferimento di massa proprio della membrana
A	Superficie di membrana
C	Gradiente di concentrazione transmembrana

**TABELLA II - PARAMETRI REGOLATORI DELLA CONVEZIONE**

Qf	Portata dell'ultrafiltrato in mL/min
Kuf	Coefficiente di ultrafiltrazione (specifico per ogni membrana)
TMP	Pressione idrostatica transmembrana (mmHg)
$J_c$	Flusso convettivo di soluto
C	Concentrazione di soluto

**TABELLA III - FATTORI DETERMINANTI LA DEPURAZIONE DIALITICA IN EMODIALISI**

Diffusione	Convezione	Adsorbimento
Gradiente di concentrazione	Velocità di ultrafiltrazione	Caratteristiche fisiche di membrana
Superficie di membrana	Concentrazione del soluto	Caratteristiche chimiche di membrana
Resistenze alla diffusione	Coefficiente di sieving	Caratteristiche elettriche di membrana

litico erano legate alla ricerca di alternative terapeutiche per pazienti in emodialisi sofferenti da un lato per l'adeguata stabilità cardiovascolare e dall'altro per l'insufficiente correzione dell'equilibrio acido-base. Infatti, con l'utilizzo dell'acetato come tampone, si verificavano problemi legati a un insufficiente controllo dell'equilibrio acido-base del paziente, all'instabilità cardiovascolare (vasodilatazione e depressione miocardica), all'insorgenza o al peggioramento di una dislipidemia, alla stimolazione di immunomediatori quali le citochine (IL-1) e all'attivazione di molecole ad azione vasodilatatrice, quali l'ossido di azoto. Tutto ciò provocava, in definitiva, uno stato clinico non ottimale del paziente.

L'idea di infondere direttamente bicarbonato nel paziente per ottenere una migliore correzione dell'equilibrio acido-base fu già proposta nel 1980 negli Stati Uniti da Van Stone e Mitchell (2).

La biofiltrazione nacque nel 1982 a Bologna da un'idea esposta dal Dr. Granger al Prof. Zucchelli: si trattava di una acetato dialisi effettuata con una membrana ad alta permeabilità e in cui veniva effettuata una reinfusione di una soluzione contenente bicarbonato (3).

La biofiltrazione è una metodica dialitica analoga all'emodiafiltrazione per ciò che riguarda i principi depurativi, utilizzando sia il processo diffusivo che il processo convettivo per giungere a una dialisi adeguata, ma che, a differenza di questa, utilizza la somministrazione di un tampone fisiologico per via endovenosa. I principi per la sua applicazione erano essenzialmente legati al fatto che all'epoca l'unico tipo di dialisi conosciuto era quello con tampone acetato nel bagno dialisi. Il meccanismo di azione di tale tampone è la rigenerazione del bicarbonato partendo dall'acido carbonico, utilizzando una reazione che al termine produce bicarbonato e acido acetico. Quest'ultimo viene a sua volta metabolizzato ad acetyl coenzima A. Questi processi biochimici comportano che all'inizio della dialisi stessa si verifichi un brusco calo del pH ematico del paziente. Ciò può provocare l'insorgenza di eventi intradialitici avversi. Proprio per correggere l'andamento di questa curva si cominciò a prendere in considerazione l'idea di correggere diret-

tamente l'abbassamento del pH ematico del paziente tramite l'infusione endovenosa diretta di bicarbonato di sodio. Tale metodica ebbe un rapido sviluppo sia in Italia che all'estero in quanto tecnicamente semplice e con risultati clinici soddisfacenti.

Da qui il passo successivo fu verso l'utilizzo di una metodica che non prevedesse l'utilizzo del tampone acetato nel bagno dialisi, già di per sé possibile causa di instabilità cardiovascolare, ma che impiegasse, come tampone per la correzione dell'equilibrio acido-base del paziente, la sola infusione endovenosa di bicarbonato di sodio. Nacque così l'Acetate-Free Biofiltration (AFB) che successivamente ebbe un progressivo e graduale sviluppo. Le prime esperienze cliniche condotte nel 1982 ad Ascoli Piceno dal Dr. Mauro Ragaiolo e dal Dr. Umberto Buoncristiani (4) mostrarono immediatamente il vantaggio di tale tecnica in termini di migliore stabilità cardiovascolare e di migliore assetto metabolico-nutrizionale. Dopo queste prime esperienze l'AFB è stata studiata in diversi trial clinici allargati, volti a verificare l'efficacia del trattamento nei riguardi della stabilità cardiovascolare e della correzione dell'equilibrio acido-base e a migliorare la prescrizione della metodica stessa (5-7).

L'AFB ha vissuto nel tempo varie modifiche, come l'integrazione della metodica ai nuovi biosensori, quali il monitoraggio del Volume Ematico e della clearance dell'urea. Un'evoluzione recente dell'AFB è l'AFBK, la quale consente di profilare l'elettrolita potassio nel bagno dialisi (8). L'AFBK è stata proposta in risposta a uno degli effetti collaterali più rischiosi dell'emodialisi, le aritmie cardiache. La loro incidenza può variare dal 16% della fibrillazione atriale al 65% di semplici anomalie dell'ECG. Diversi fattori possono contribuire all'insorgenza di alterazioni dell'ECG (9): età, patologie cardiovascolari, cardiomiopatie, ipertensione e diabete. Inoltre, è stato spesso riscontrato un aumento della frequenza di aritmie durante la dialisi e nelle 6-12 ore successive al trattamento dialitico (9-11).

## INDICAZIONI

L'AFB, essendo un'emodiafiltrazione completamente priva di acetato, consente di eliminare gli effetti negativi legati a questa molecola, tra i quali la produzione di Ossido Nitrico Sintetasi inducibile (iNOS).

Vari studi hanno evidenziato l'importanza dell'ossido nitrico (NO) nell'ambito della biocompatibilità di un sistema dialitico (12-14). L'ossido nitrico, infatti, è in grado di provocare vasodilatazione nonché depressione cardiaca. Considerando che resistenze periferiche e funzione cardiaca sono tra i parametri determinanti la pressione arteriosa, da ciò ne consegue che i pazienti in dialisi con sistemi che possano provocare la

produzione di NO presentano un rischio maggiore di instabilità cardiovascolare e una maggiore incidenza di ipotensioni intradialitiche.

La sintesi di NO può essere promossa da tre differenti tipi di enzimi, due costitutivi e uno inducibile, e può essere indotta da stimoli immunitari, tra i quali un ruolo importante è svolto dalle citochine, e in particolare dall'interleuchina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) e dal *Tumor Necrosis Factor  $\alpha$*  (TNF $\alpha$ ). Tali citochine sono in grado di attivare l'enzima Ossido Nitrico Sintetasi inducibile (iNOS) provocando pertanto un'aumentata produzione di NO.

Gli effetti clinici conseguenti all'ossido nitrico sono simili a quelli definiti da "intolleranza all'acetato", sintomi che venivano a comparire in corso di dialisi con presenza di acetato nel bagno.

Amore et al. (13) e Noris et al. (14) hanno evidenziato in alcuni loro studi come NO venga prodotto maggiormente in corso di dialisi con presenza di tampone acetato nel bagno dialisi. Questo significa che, in Acetato Dialisi, ma anche in Bicarbonato Dialisi (dove a livello del bagno dialisi è comunque presente una quantità di acetato di circa 3 mmol/L), esiste il rischio di stimolazione di IL-1 $\beta$  e di TNF $\alpha$ , che sono stati dimostrati essere potenti induttori dell'iNOS (13).

L'AFB presenta caratteristiche tali da non provocare l'attivazione della sintesi di NO. A questa caratteristica collaborano vari componenti di questa metodica. Innanzitutto, la completa sterilità del bagno dialisi fa sì che non esista il rischio di retropassaggio di frammenti endotossinici (di lipopolisaccaride LPS) nel comparto sangue, passaggio che provocherebbe la sintesi di IL-1 $\beta$  e di TNF $\alpha$  con conseguente incremento della sintesi di NO. Inoltre, come sottolineato precedentemente, il bagno dialisi è completamente privo di acetato, potente stimolatore dell'attività di iNOS. Studi di Coppo et al. hanno dimostrato che l'AN69<sup>®</sup>, la membrana utilizzata in AFB, provoca un minore rilascio di NO rispetto ad altre membrane utilizzate in dialisi (13).

L'AFB, quindi, grazie alla sinergia dei suoi vari componenti, consente di evitare l'attivazione dell'iNOS e di mantenere inalterati i livelli ematici di IL-1 $\beta$  e di TNF $\alpha$  e, in definitiva, di eliminare gli effetti legati alla sintesi di NO (13). Ciò consente di indicare l'AFB come terapia dialitica di eccellenza per i pazienti instabili dal punto di vista cardiovascolare, fra i quali un'attenzione particolare va rivolta ai pazienti diabetici, che, presentando sia una neuropatia che una vasculopatia periferica, sono maggiormente predisposti a ipotensioni intradialitiche.

In particolare, Verzetti et al. hanno valutato l'utilizzo della metodica *Acetate-Free* per il trattamento dei pazienti diabetici (15) in uno studio *cross-over* controllato e randomizzato, della durata complessiva di un anno (6+6 mesi). Il risultato positivo in termini di maggio-

re stabilità vascolare riscontrato con l'uso dell'AFB è stato posto in relazione ai valori di natremia pre- e postdialitica e a quelli del bilancio sodico intradialitico nelle due metodiche che, tuttavia, non risultava significativamente diverso. La correzione dell'equilibrio acido-base è risultata significativamente migliore in AFB che in BD (bicarbonatemia postdialitica: 28 mEq/L in AFB vs 26 mEq/L in BD). L'analisi descrittiva multifattoriale ha concluso che le differenze relative alle due metodiche dialitiche, al tipo di diabete e ai due gruppi di pazienti in *cross-over* consistono in una diminuzione, in AFB, dei collapsi intradialitici, nonché dei sintomi dialitici e interdialitici. Oltre all'evidente effetto sulle complicanze cliniche, il numero di ospedalizzazioni e il tasso di mortalità sono risultati minori in AFB rispetto alla BD. Infatti, la Società Italiana di Nefrologia ha consigliato il suo uso nel trattamento dialitico di pazienti diabetici intolleranti all'emodialisi *standard* (16).

Altro importante aspetto da considerare è lo stato nutrizionale, considerato, di fatto, come uno dei più importanti determinanti prognostici. Un paziente in insufficienza renale cronica, sia esso in dialisi o meno, può essere malnutrito a causa di uno scarso introito alimentare. I motivi possono essere di origine psicologica o legati alla necessità di assumere alimenti sgradevoli al gusto, all'inappetenza legata alla patologia di per sé o ad alterazioni del gusto che possono comportare una ridotta volontà di nutrirsi. Possono però anche esserci motivazioni legate strettamente alla metodica dialitica utilizzata. Per esempio, possono influenzare lo stato nutrizionale la presenza di alte quantità di tossine uremiche, a causa di una scarsa depurazione dialitica, ma anche lo stato di acidosi e l'attivazione immunologica che si possono avere cronicamente in corso di dialisi. Movilli et al. hanno evidenziato l'esistenza di una proporzionalità diretta fra livelli di bicarbonatemia e albuminemia nel paziente dializzato e di una inversamente correlata al *Protein Catabolic Rate* (17). Inoltre, restando nell'ambito dello stimolo immunologico, Chiappini et al. hanno evidenziato una correlazione diretta tra livelli di citochine e stato nutrizionale (18). Numerosi studi hanno dimostrato come vi sia un miglior controllo dell'acidosi metabolica con l'AFB rispetto alla BD e all'HDF (19) e come la correzione dell'acidosi metabolica sia associata a una riduzione di nPCR (frutto dell'ipercatabolismo proteico) e a un aumento dei livelli di albumina sierica (19). Inoltre, Chiappini et al. (18) hanno valutato effetti a lungo termine di diversi trattamenti emodialitici e diverse membrane sullo stato nutrizionale, sulla morbidità e sulla mortalità nei pazienti HD in modo prospettico su 138 pazienti ESRD. Un significativo e costante miglioramento dello stato nutrizionale e una riduzione

notevole della PCR e dei livelli di beta2-microglobulina in pre- e post-dialisi sono stati osservati tra HD a basso flusso e AFB con AN69ST. La morbidità (calcolata dal numero di complicanze cliniche/paziente/anno e dal numero di ricoveri in ospedale/paziente/anno) e la mortalità erano significativamente più alte nel gruppo della bicarbonato dialisi a basso e ad alto flusso rispetto all'AFB con AN69ST (mortalità: gruppo HD basso flusso = 23%, HD alto flusso = 10%, AFB+AN69ST = 5%,  $p < 0.001$ ). Tale risultato mette in risalto la stretta correlazione tra lo stato nutrizionale e lo stato infiammatorio del paziente (*MIA Syndrome*). Da segnalare, infine, che la membrana per AFB, l'AN69ST, recentemente è stata materia di indagine da parte di Furuta et al. in dialisi ad alto flusso in confronto al polisulfone per il trattamento dei pazienti anziani e malnutriti (20). Gli Autori hanno evidenziato in tre mesi un miglioramento dello stato nutrizionale, valutato tramite i livelli di albumina, colesterolo e proteine totali, rispetto alla dialisi ad alto flusso con polisulfone. Inoltre, il ritorno alla membrana in polisulfone ha riportato i parametri nutrizionali dei pazienti ai valori di partenza.

L'AFB consente anche di monitorare il Volume Ematico in corso di trattamento oppure in abbinamento a sistemi di *biofeedback* sul Volume Ematico. Questa opzione incrementa l'effetto terapeutico della terapia, poiché consente di prevenire l'insorgenza di ipotensioni intradialitiche legate al raggiungimento di valori critici per il Volume Ematico. In tal senso, tra i diversi lavori scientifici, si può ricordare quello di Ronco (21), dal quale si è potuto verificare come, nelle due metodiche esaminate (AFB std e AFB con *biofeedback*), sono stati registrati il numero di episodi ipotensivi e le relative terapie: in presenza di ultrafiltrazioni e perdite di peso simili, la tolleranza cardiovascolare si è dimostrata significativamente migliore nelle sessioni in *biofeedback* dove è stato registrato un numero minore di ipotensioni (24 vs 59 su 72 trattamenti), con sintomi notevolmente ridotti.

L'introduzione in AFB della modulazione della concentrazione di potassio nel bagno dialisi (AFB a potassio variabile) ha allargato la sua indicazione nei pazienti in dialisi. In particolare, la quantità di potassio rimosso durante un trattamento dipende ovviamente dal gradiente di concentrazione tra plasma e bagno dialisi. In dialisi convenzionale, questo gradiente di concentrazione è maggiore nella prima parte della dialisi e ha come conseguenza una maggiore suscettibilità all'insorgenza di aritmie (22). È invece attuabile una strategia dialitica in grado di modificare la cinetica della rimozione di potassio, limitandola nella prima parte della dialisi, ma favorendola nel restante tempo di trattamento, per conseguire una depurazione efficiente del potassio e, contemporaneamente,

amente, ridurre il rischio di sindrome da squilibrio. Ciò rende questa metodica particolarmente idonea per pazienti con valori di potassio predialitici elevati, dove bagni dialisi con aumentata concentrazione di potassio potrebbero non consentire un'adeguata rimozione di tale elettrolita mentre, all'opposto, soluzioni con basse concentrazioni di potassio potrebbero comportare aritmie intradialitiche.

Infatti, vari Autori hanno evidenziato come l'utilizzo della AFBK abbia ridotto il numero di extrasistoli ventricolari singole, causate dalle brusche variazioni di tale elettrolita, del 27% (308 in AFBK vs 423 in AFB) in una popolazione non selezionata (23) e di ben oltre il 60% (in media: 163 in AFBK contro 444 in AFB) in una popolazione gravemente esposta al rischio aritmico (24). Inoltre, è stato condotto uno studio europeo multicentrico (6 centri dialisi) di confronto tra AFB convenzionale a potassio costante e AFBK con profilo di potassio al fine di valutare non solo il comportamento intradialitico, ma anche quello interdialitico nelle successive 20 ore post-dialisi. Lo studio è stato condotto su 30 pazienti prone alle aritmie i quali sono stati sottoposti a entrambi i trattamenti in uno studio tipo *cross-over* (25). I risultati confermano una differente cinetica del potassio durante il trattamento con una differenza massima alla prima ora di trattamento. Inoltre si evidenzia che il conteggio di aritmie in AFB è sistematicamente maggiore del conteggio delle stesse in AFBK. Inoltre si può osservare che la differenza maggiore si raggiunge durante il periodo interdialitico e, in particolare, alla quattordicesima ora dopo il termine del trattamento. L'AFBK sembra quindi ridurre l'insorgenza di aritmie durante la dialisi e ridurre il rischio anche nel periodo interdialitico. Tale risultato potrebbe spiegare in parte il rischio maggiore di morte improvvisa nelle 12 ore successive al trattamento dialitico recentemente descritto da Bleyer (26).

L'AFB non si differenzia da qualunque altro trattamento per quanto riguarda l'accesso vascolare, ovvero è effettuabile con una fistola artero-venosa o con un catetere venoso centrale, che consentano un adeguato flusso ematico (da 200 a 400 mL/minuto) per la conduzione della seduta.

In definitiva, tutte queste possibilità rendono la metodica particolarmente adatta a pazienti con instabilità cardiovascolare, come i pazienti diabetici, a pazienti con elevati indici di flogosi e malnutriti, come i pazienti anziani, nonché a pazienti che presentano una spiccata tendenza all'iperkaliemia o a elevato rischio di aritmia, come i pazienti anziani o cardiopatici.

## ASPETTI TECNICI

### Monitor

L'*Acetate-Free Biofiltration* è una tecnica di emodiafiltrazione che richiede una soluzione infusionale in sacche e quindi viene comunemente condotta su apparecchiature che, da un lato, consentano l'esecuzione di un'emodiafiltrazione e, dall'altro, permettano la gestione delle sacche infusionali tramite bilancia. Una delle apparecchiature comunemente utilizzate per tale tecnica è il *monitor* INTEGRA (Gambro Dasco, Medolla). Esso è dotato di un sistema esperto integrato, denominato Caddy, per il controllo della bicarbonatemia, che verifica la coerenza della prescrizione dell'infusione per l'intera durata del trattamento rispetto a flusso sangue, concentrazione di bicarbonato delle sacche di infusione Hospasol, superficie del dializzatore e valore di UF oraria. Tale modello è stato validato in prima istanza da Pacitti et al. (1) e da anni di esperienza clinica. Inoltre, il *monitor* può eseguire l'evoluzione della terapia, AFBK, elaborando un profilo di potassio nel bagno dialisi tramite l'impostazione del valore di inizio e fine trattamento. Il *monitor* INTEGRA richiede tuttavia l'utilizzo di due differenti materiali per AFB classica o per AFBK. In aggiunta a ciò, il sistema può valutare il Volume Ematico del paziente permettendo a Medico e Infermiere di prevenire eventuali episodi ipotensivi.

Un *monitor* recentemente proposto per l'esecuzione dell'AFB e dell'AFBK è l'ARTIS (Gambro Dasco, Medolla). Questo *monitor*, oltre ai sistemi presenti sull'Integra, consente l'utilizzo della stessa sacca di concentrato a doppio comparto (SAFE BAG KV) sia per AFB che per AFBK e quindi permette di migliorare la praticità tecnica da parte dell'infermiere di dialisi. In dettaglio, è possibile scegliere a video il tipo di terapia per la depurazione del potassio in AFB: K costante o profilo K. La modalità K costante consente di impostare la concentrazione di potassio nel bagno dialisi in qualunque momento del trattamento in modo indipendente dagli altri elettroliti da un valore minimo di 1.5 mmol/L a un valore massimo di 3.5 mmol/L. Ciò elimina l'eventuale necessità di aggiungere potassio cloruro nella sacca di concentrato.

Il profilo del potassio consente di impostare una concentrazione di potassio iniziale variabile fra 5.5-3.1 mmol/L e una concentrazione finale variabile fra 3.0-1.0 mmol/L, con una risoluzione pari a 0.1 mmol/L. È importante rimarcare nuovamente come l'impostazione di un profilo di potassio non alteri la rimozione totale di tale elettrolita nel corso della seduta dialitica.

### Membrana

La membrana utilizzata per questa tecnica è l'AN69ST (*Surface Treated*). Si tratta di una membra-

na di origine sintetica, derivata dal polimero 69 del PoliAcridoNitrile, trattata in superficie utilizzando macromolecole che permettono di ottenere una superficie con aree a carica elettrica positiva. Il dializzatore AN69 ST offre un'elevata biocompatibilità, mantenendo le caratteristiche di diffusione, convezione e adsorbimento già proprie della precedente AN69. La capacità di adsorbimento della membrana contribuisce all'effettiva eliminazione di tossine, come  $\beta$ 2-microglobulina e prodotti finali della glicazione avanzata (AGE) e mediatori infiammatori come le citochine e le anafilatossine (27). Inoltre, il trattamento della superficie della membrana consente una maggiore affinità per l'eparina, la quale presenta una carica elettrica negativa (27). L'eparina può così legarsi in modo permanente alla membrana riducendo il rischio di coagulazione del circuito: ciò consente un minore utilizzo di eparina e conseguentemente un minore rischio emorragico per il paziente dializzato (28, 29). La membrana presenta un coefficiente di ultrafiltrazione adeguato per l'esecuzione di una metodica emodiafiltrativa, quale è l'AFB. Un'ulteriore evoluzione della membrana è la membrana HeprAN. Si tratta di una membrana AN69 ST che presenta, già alla produzione, il *grafting* ionico con l'eparina. Questo consente un minimo o addirittura assente utilizzo di eparina nel corso della seduta dialitica, permettendo così l'utilizzo dell'AFB anche in pazienti con elevato rischio emorragico, come quelli affetti da retinopatia diabetica, i pazienti che siano in attesa di effettuare un intervento chirurgico od in fase post operatoria o sottoposti a biopsia, con emorragia gastrointestinale, accidenti cerebrovascolari, lesioni emorragiche attive, pericarditi emorragiche o coagulopatie. Nel medio-lungo termine può ulteriormente apportare benefici nel trattamento di pazienti con alterazioni del profilo lipidico, embolismo del colesterolo, iperkaliemia/ipernatremia od osteoporosi. L'utilizzo di tale membrana consente, tra l'altro, di non dover modificare la metodica dialitica in pazienti in trattamento con AFB che per qualsiasi motivo dovessero presentare un elevato rischio emorragico (per esempio, pazienti in trattamento con AFB sottoposti a intervento chirurgico). Le superfici della membrana possono essere di diversa metratura: è importante valutare la superficie del filtro utilizzato così da poter adeguare l'infusione di bicarbonato a tale parametro.

### Circuito

Il circuito prevede una linea arteriosa, da cui viene prelevato il sangue del paziente, il quale viene portato al filtro. L'infusione di bicarbonato, effettuata tramite una pompa da infusione, avviene in post-diluzione,

cioè dopo il passaggio del sangue nel filtro dializzatore, nella linea venosa (vedi Fig. 1). Il sangue viene quindi restituito al paziente.

Le sacche utilizzate per la reinfusione sono le HO-SPASOL alla concentrazione di bicarbonato di 145 o 167 mEq/L, mentre le soluzioni per dialisi sono le SAFE BAG (sacca monocompartimento per l'AFB classica condotta su *monitor* INTEGRA) o le SAFE BAG KV (usate su *monitor* INTEGRA per AFBK o su ARTIS per entrambe le terapie). La Safebag KV è un concentrato per dialisi composto da una sacca a doppio compartimento. Il contenuto di questa sacca è identico per ciò che riguarda la concentrazione di tutti gli elettroliti a eccezione del potassio, contenuto solo in uno dei due compartimenti. In questo modo, è possibile comporre un profilo del potassio del bagno dialisi nel corso del trattamento.

### Prescrizione della seduta

L'assenza di bicarbonato nel bagno dialisi fa sì che, per mantenerne l'elettro-neutralità, questo venga sostituito da anioni cloro ( $\text{Cl}^-$ ). Questo comporta una variazione della conducibilità, della quale bisognerà tenere conto al momento dell'impostazione dei parametri dialitici. In particolare, come dimostrato da Perrone nel 1993, in una dialisi *standard*, eseguita sia con tampone acetato sia con tampone bicarbonato, la concentrazione di sodio nel bagno dialisi ( $\text{NaD}$ ) è circa dieci volte maggiore della conducibilità del bagno dialisi stesso (CD): ne consegue, per esempio, che una  $\text{NaD}$  di 140 mMol/L corrisponde a una CD di 14.0 mS/cm. In AFB, a causa dell'assenza di anioni  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  o  $\text{HCO}_3^-$  nel bagno dialisi, viene aumentata la concentrazione di anioni cloro ( $\text{Cl}^-$ ) fino a valori superiori a 145 mMol/L, per mantenere un equilibrio di cariche elettriche nel bagno dialisi.  $\text{Cl}^-$  presenta una grande mobilità elettrica e ciò fa sì che, per una  $\text{NaD}$  di 140 mMol/L, la CD sia di 15.0 mS/cm. Questa è la conducibilità che viene normalmente utilizzata in AFB con infusione di una soluzione di 145 mMol/L di  $\text{NaHCO}_3$ . È stato dimostrato che, qualora venga infusa una soluzione di 167 mMol/L di  $\text{NaHCO}_3$ , è necessario ridurre la  $\text{NaD}$  di circa 8 mMol/L per raggiungere lo stesso bilancio sodico che si ha in BD ed evitare l'accumulo di sodio con i conseguenti effetti su pressione arteriosa e sete (30). In definitiva, in AFB, qualora la soluzione di reinfusione sia di 145 mMol/L di  $\text{NaHCO}_3$ , è necessario impostare una CD di circa 15 mS/cm, corrispondente a una  $\text{NaD}$  di 139 mMol/L, mentre, se la soluzione di reinfusione fosse di 167 mMol/L di  $\text{NaHCO}_3$ , la CD dovrebbe essere di 13.9-14.2 mS/cm, corrispondente a una  $\text{NaD}$  variabile tra 129 e 132 mMol/L. La quantità di bicarbonato da infondere nel corso della seduta dialitica deve essere

stabilità monitorando periodicamente la bicarbonatemia del paziente. Sono stati proposti dei modelli che consentono, per un determinato valore di ematocrito (convenzionalmente 30%), di stabilire la quantità di bicarbonato di sodio da infondere nel corso della seduta dialitica, in rapporto alla superficie del filtro e al flusso sangue tenuto nel corso del trattamento. In particolare, è opportuno misurare periodicamente la bicarbonatemia di inizio e fine trattamento del paziente sottoposto ad AFB, così da poter modificare il flusso di infusione del bicarbonato di sodio durante la seduta. Mentre con l'AFB classica si utilizza un profilo costante di potassio, nel bagno dialisi con l'AFBK è possibile impostare la concentrazione di potassio nel bagno dialisi a inizio e a fine trattamento. Ciò consente di elaborare un profilo del potassio nel bagno dialisi che consenta di evitare brusche variazioni, intradialitiche della potassemia, permettendo di ottenere un gradiente di concentrazione costante tra plasma e bagno dialisi, che eviti il disequilibrio elettrico e riduca, conseguentemente, il rischio di aritmie. Per impostare un profilo adeguato, è consigliabile monitorare all'inizio e al termine trattamento, consecutivamente nelle prime sedute e, in seguito, periodicamente, la potassemia di inizio e fine dialisi. Esistono tabelle pratiche che consentono di impostare, sulla base della potassemia predialitica del paziente, il potassio di inizio e fine trattamento del bagno dialisi. Tali tabelle sono state usate per la scelta dei profili negli studi stessi per la valutazione della sua efficacia (23-25). Durante il trattamento, la concentrazione di potassio può variare all'interno di un *range* di sicurezza, mentre quella degli altri ioni rimane costante in funzione della conducibilità del bagno. La sacca a doppio compartimento è fornita di connettori a codice colore e chiave meccanica, che ne facilitano l'uso e che evitano qualsiasi errore di connessione. Prima della seduta vengono determinati il Volume Ematico soglia, l'infusione oraria di bicarbonato, il calo ponderale e il valore iniziale e finale di potassio nel bagno dialisi. Nelle prime sedute dialitiche è consigliabile effettuare un monitoraggio di pH e potassemia a inizio e a metà trattamento e quindici minuti dopo la fine del trattamento, onde avere la possibilità di impostare dei dati corretti per il paziente trattato e, conseguentemente, di personalizzare la metodica al singolo paziente. Le stesse tabelle che possono aiutarci nella prescrizione della seduta in AFBK, come detto precedentemente, esistono per l'impostazione dell'infusione della soluzione di bicarbonato di sodio. Questi suggerimenti sono basati su un modello matematico monocompartimentale validato da Pacitti et al. (1) ed ormai utilizzato nella pratica clinica quotidiana. Infine, nel corso della seduta sa-

ranno monitorati la pressione arteriosa del paziente e il Volume Ematico, per identificare il profilo adeguato nel corso della seduta. Qualora il paziente accusasse ipotensione, dovrà essere registrato il Volume Ematico al quale ciò è avvenuto, così da considerarlo come Volume Ematico critico.

### Complicanze

Come in tutte le metodiche dialitiche, in corso di trattamento è possibile l'insorgenza di complicanze, quali le ipotensioni intradialitiche, che verranno corrette con l'utilizzo di presidi medici (soluzione salina, mineralcorticoidi, ecc.). Va tenuto conto che è utile registrare il Volume Ematico al quale si è realizzato l'evento critico, così da poterlo considerare come Volume Ematico soglia e da monitorarlo nel corso dei trattamenti successivi. È comunque possibile che l'evento sia attribuibile anche a un aumento del peso secco del paziente, e ciò potrà essere verificato effettuando una misurazione della Pressione Venosa Centrale (se portatore di Catetere Venoso Centrale in vena giugulare o succlavia), una bioimpedenziometria o una radiografia del torace con valutazione del rapporto tra diametro cardiaco e diametro toracico.

Altra valutazione da considerare è la possibile presenza di alcalosi metabolica, legata a un'eccessiva infusione di bicarbonato. Bisogna infatti tenere conto del fatto che le tabelle di riferimento per l'impostazione del flusso di infusione di bicarbonato considerano pazienti con un ematocrito del 30% e flusso costante per tutta la durata del trattamento. Bisogna pertanto adeguare il flusso di infusione correggendolo sulla base del paziente (di fatto, personalizzandolo al paziente stesso). È consigliabile, negli esami ematici periodicamente eseguiti ai pazienti, aggiungere un'emogasanalisi a inizio e a fine trattamento, così che questo possa aiutarci a stabilire il flusso di infusione del bicarbonato adeguato.

In emodialisi, come è noto, lo squilibrio elettrolitico può comportare l'insorgenza di aritmie intradialitiche. È da questa considerazione che è nata l'idea (peculiare della metodica) di impostare un profilo del potassio nel bagno dialisi. Un'eventuale aritmia intradialitica viene corretta mediante l'infusione di farmaci antiaritmici per effettuare una cardioversione farmacologica del ritmo. Per ridurre il più possibile il rischio di insorgenza di aritmie è consigliabile eseguire periodicamente un controllo della potassemia a inizio e a fine trattamento, così da personalizzare il profilo al paziente trattato. È comunque importante, oltre a ciò, anche un'anamnesi del paziente, raccogliendo informazioni (anche tra una dialisi e l'altra) relative al suo stato clinico e alla sua alimentazione (quantità e tipo di cibi assunti), tenendo conto delle variazioni dell'alimentazione legate sia a motivi clinici (temporanea inappetenza, stati influenza-

li, ecc.) sia a variazioni stagionali.

Altro aspetto da considerare è la sete che il paziente potrebbe riferire nel periodo interdialitico. Un'accentuazione di tale sensazione potrebbe essere correlata a un eccessivo carico di sodio; è quindi consigliabile controllare periodicamente la natremia e valutare se debbano essere apportate modifiche alla prescrizione.

## BENEFICI CLINICI

I benefici clinici legati all'adozione della terapia AFB, come riportato precedentemente, sono un'augmentata stabilità cardiovascolare, un migliore controllo dell'equilibrio acido base, una migliore biocompatibilità e l'impatto sullo stato nutrizionale del paziente in dialisi. *In primis*, la riduzione dell'evento ipotensivo in AFB rispetto alla metodica *standard* è stata analizzata da Santoro et al., tramite una meta-analisi sui 9 *trial* clinici randomizzati e controlli che avevano come scopo, primario o secondario, la valutazione dello stato ipotensivo (31). Tale indagine ha evidenziato che su una popolazione costituita da 200 pazienti, con un *follow-up* tra i 4 e i 12 mesi, l'AFB riduce del 40% l'insorgenza di aritmia cardiaca rispetto alla bicarbonato dialisi (31). Ciò è importante in quanto le ipotensioni intradialitiche possono comportare un danno al tessuto miocardico, riducendone la funzionalità. Infatti, Shojj et al. (32) ipotizzando che una prolungata esposizione all'ipotensione intradialitica potesse creare un danno cardiaco irreversibile fino a influenzare la mortalità, hanno valutato l'effetto di questo fattore in dialisi. Hanno evidenziato su una popolazione di 1244 pazienti come un'ipotensione, espressa con una diminuzione di 20 mmHg durante il trattamento, possa incrementare la mortalità in due anni del 21% [Odds ratio 0.79 (95% CI 0.64-0.98)]. All'inizio del 2000 in Europa si è svolto uno studio multicentrico (CREMS) per valutare se l'AFB fosse in grado di modificare la mortalità a lungo termine rispetto alla BD (33). Per ottenere tale obiettivo sono stati reclutati 362 pazienti uremici cronici con grandi comorbidità, come anziani (>60 anni), ipotesesi (>5 episodi ipotensivi al mese) oppure diabetici, da 94 Centri dialisi in Europa. I due gruppi sono risultati omogenei per tutte le caratteristiche di base, eccetto per una più elevata prevalenza di pazienti ipotesesi in AFB (39.4% vs 26.6% in BD;  $p=0.010$ ) (34). I *drop out* sono stati pari al 20% in BD e al 24% in AFB (34). La mortalità su tutte le cause di morte (TCM) è stata del 30% in BD e del 33% in AFB con un tasso medio annuale di mortalità dell'11.3%. Le morti per cause cardiovascolari (MCV) sono state pari al 22% in BD e al 15% in AFB ( $p=0.010$ ) (34). Suddividendo la popolazione in tre gruppi basati sulla pressione sistolica pre-dialisi, come previsto dal protocollo, la modalità di

trattamento, le comorbidità (misurate con il *Charlson Co-morbidity Index*, CCI) e le variazioni di Pressione arteriosa sanguigna pre-dialisi (PASp) durante il *follow-up* sono stati determinanti di mortalità significativi nel sottogruppo dei pazienti mediamente ipotesesi (140 mmHg<PASp<160mmHg).

L'utilizzo della sua variante con il profilo del potassio, aggiunge ai risultati ottenuti in AFB *standard* un minore rischio di insorgenza di aritmie intradialitiche. Infatti, la rimozione assoluta del potassio in dialisi non è la sola causa destabilizzante dal punto di vista elettrofisiologico, ma piuttosto la velocità di rimozione (35). Questo è molto più evidente nei pazienti clinicamente a rischio di alle aritmie, i quali traggono maggiori benefici da un profilo di potassio in corso di trattamento (35). Bisogna considerare come le aritmie intradialitiche possano comportare situazioni pericolose o comunque causare l'ospedalizzazione del paziente, nonché la necessità di somministrare farmaci. Munuz et al. (24) hanno evidenziato come il passaggio dalla terapia AFB tradizionale a quella con il profilo del potassio abbia permesso non solo di ridurre il numero di aritmie ventricolari singole, ma anche la gravità delle aritmie stesse. Dall'analisi si evince che i pazienti che in AFB erano in classe di grado 3 o superiore (42% della popolazione), misurato attraverso il grado di appartenenza nella classificazione di Lown and Wolf (36), siano ritornati in classe di rischio minore attraverso l'implementazione del profilo di potassio.

Il controllo del Volume Ematico tramite il *Blood Volume Tracking* (BVT) consente, agendo sull'ultrafiltrazione impostata e sulla conducibilità del bagno dialisi, di ridurre il rischio di ipotensioni intradialitiche, cercando comunque di raggiungere il peso secco impostato ed evitando, nel contempo, un sovraccarico di sodio al paziente trattato. Tale sistema in abbinamento all'AFB permette di incrementare la riduzione degli eventi ipotensivi come evidenziato da Ronco et al. (21).

A lungo termine si può avere un miglioramento dello stato clinico riducendo lo stato infiammatorio con il possibile miglioramento dello stato nutrizionale e, in definitiva, delle condizioni cliniche generali del paziente.

## CONCLUSIONI

L'AFB è attualmente l'unica metodica di emodiafiltrazione che separi il bagno dialisi dal reinfusato. Il bagno dialisi è completamente privo di acetato, oltre che di bicarbonato, e la correzione dello stato di acidosi metabolica del paziente dializzato avviene mediante l'infusione di una soluzione di bicarbonato di sodio in post-diluzione, personalizzabile al paziente trattato.

L'AFBK consente di effettuare un profilo del potas-



sio del bagno dialisi, permettendo una rimozione graduale dello stesso dal paziente e, conseguentemente, di ridurre il rischio di insorgenza di aritmie intradialitiche.

Si tratta quindi di una metodica particolarmente indicata per pazienti diabetici, instabili dal punto di vista cardiovascolare, con elevato incremento ponderale interdialitico e con valori di potassemia sostanzialmente elevati.

La sua elevata biocompatibilità consente inoltre di rendere questa metodica indicata anche per pazienti con elevati indici di flogosi o con alterato stato nutrizionale.

Inoltre, il controllo del Volume Ematico consente di ridurre il rischio di insorgenza di ipotensioni intradialitiche, che possono provocare, oltre che un danno al paziente, anche una difficile conduzione della seduta, causandone talora il termine anticipato.

Si tratta quindi di una metodica a elevata biocompatibilità dalla quale il paziente clinicamente instabile, per i motivi sopra descritti, può trarre benefici a medio e a lungo termine.

## RIASSUNTO

*La Biofiltrazione senza Acetato (Acetate-Free Biofiltration, AFB) è una metodica dialitica che ha evidenziato un'elevata biocompatibilità legata principal-*

*mente all'assenza di acetato, un fattore che ha come effetto una ridotta stimolazione della produzione di mediatori dell'infiammazione.*

*A ciò si sono aggiunti, nel corso degli anni, ulteriori aspetti di notevole rilevanza, quali la possibilità di effettuare profili della concentrazione di potassio nel bagno dialisi, con conseguente riduzione del rischio di insorgenza di aritmie, la possibilità di monitorare costantemente il Volume Ematico in corso di trattamento, con riduzione del rischio di insorgenza di ipotensioni intradialitiche, e l'utilizzo di una membrana con un particolare trattamento di superficie che consente un ridotto utilizzo di eparina.*

*L'obiettivo di questa rassegna è quello di trattare e approfondire le caratteristiche peculiari di questa metodica dialitica.*

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori non hanno ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

## BIBLIOGRAFIA

- Pacitti A, Casino FG, Pedrini L, Santoro A, Atti M. Prescription and surveillance of the acetate free biofiltration sessions: the bicarbonate cycle. *Int J Artif Organs* 1995; 18 (11): 722-5.
- Van Stone JC, Mitchell A. Hemodialysis with base free dialysate. *Proc Clin Dial Transplant Forum* 1980; 10: 268-71.
- Zucchelli P, Santoro A, Raggiotto G, Degli Esposti E, Sturani A, Capecchi V. Biofiltration in uremia: preliminary observations. *Blood Purif* 1984; 2: 187-95.
- Buoncrisiani U, Ragaiolo M, Petrucci V, et al. Biofiltration with buffer-free dialysate. *Int J Artif Organs* 1986; 9 (Suppl. 3): 9-14.
- Fernandez PC, Cohen RM, Feldman GM. The concept of bicarbonate distribution space: the crucial role of body buffers. *Kidney Int* 1989; 36: 747-52.
- Santoro A, Spongano M, Ferrari G, et al. Analysis of the factors influencing bicarbonate balance during acetate free biofiltration. *Kidney Int Suppl* 1993; 41: S184-7.
- Perrone B. Acetate Free Biofiltration: the lesson we learned from 8 years experience. *Contrib Nephrol* 1994; 108: 94-104.
- Santoro A, Mancini E, Fontanazzi F, Paolini F. Potassium profiling in Acetate-Free Biofiltration. *Contrib Nephrol* 2002; 137: 260-7.
- Abe S, Yoshizawa M, Nakanishi N, et al. Electrocardiographic abnormalities in patients receiving hemodialysis. *Am Heart J* 1996; 131 (6): 1137-44.
- Rombola G, Colussi G, De Ferrari ME, Frontini A, Minetti L. Cardiac arrhythmias and electrolyte changes during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7 (4): 318-22.
- Shapira OM, Bar-Khayim Y. ECG changes and cardiac arrhythmias in chronic renal failure patients on hemodialysis. *J Electrocardiol* 1992; 25 (4): 273-9.
- Chiappini MG, Traietti P, Selvaggi G, Malaguti M, Aliberti L. Interleuchine e stato nutrizionale in pazienti dializzati. *G Ital Nefrol* 1995; 12 (Suppl. 5): 57.
- 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: 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.
- Verzetti G, Navino C, Balzani R, Galli G, Panzetta G. Acetate free biofiltration vs bicarbonate dialysis in the treatment of patients with diabetic nephropathy: a cross-over multicentric study. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 955-61.
- Cavallo P, Di Paolo S, Locatelli F, et al. Linee Guida per la diagnosi e terapia della nefropatia diabetica. *G Ital Nefrol*

- 2003; 20 (Suppl. 24): S96-S108.
17. Movilli E, Bossini N, Viola BF, et al. Evidence for an independent role of metabolic acidosis on nutritional state in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 674-8.
  18. Chiappini MG, Ammann T, Selvaggi G, Bravi M, Traietti P. Effects of different dialysis membranes and techniques on the nutritional status, morbidity and mortality of hemodialysis patients. *G Ital Nefrol* 2004; 21 (Suppl. 30): S190-6.
  19. 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: 541-7.
  20. Furuta M, Kuragano T, Kida A, et al. A Crossover Study of the Acrylonitrile-Co-Methallyl Sulfonate and Polysulfone Membranes for Elderly Hemodialysis Patients: The Effect on Hemodynamic, Nutritional, and Inflammatory Conditions. *ASAIO J* 2011; 57 (4): 293-9.
  21. Ronco C, Brendolan A, Milan M, Rodeghiero MP, Zanella M, La Greca G. Impact of biofeedback-induced cardiovascular stability on hemodialysis tolerance and efficiency. *Kidney Int* 2000; 58: 800-8.
  22. Redaelli B, Locatelli F, Limido D, et al. Effect of a new model of hemodialysis potassium removal on the control of ventricular arrhythmias. *Kidney Int* 1996; 50 (2): 609-17.
  23. Severi S, Vecchiotti S, Cavalcanti S, Mancini E, Santoro A. Electrocardiographic changes during hemodiafiltration with different potassium removal rates. *Blood Purif* 2003; 21 (6): 381-8.
  24. Munoz R, Montenegro J, Salcedo A, et al. Effect of acetate-free biofiltration with a potassium-profiled dialysate on the control of cardiac arrhythmias in patients at risk: a pilot study. *Hemodial Int* 2008; 12 (1): 108-13.
  25. Santoro A, Mancini E, London G, et al. Patients with complex arrhythmias during and after haemodialysis suffer from different regimens of potassium removal. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (4): 1415-21.
  26. Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, et al. Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69 (12): 2268-73.
  27. Renaux JL, Atti M. The AN69ST dialysis membrane. A new approach for reducing systemic heparinization. *Contrib Nephrol* 2002; 137: 111-9.
  28. Bertrand D, Hanoy M, Le Roy F, Godin M. Comparaison de deux modalités de dialyse sans héparine à la technique de référence des rincages. *Communication de Néphrologie & Thérapeutique* 2010; 6 (S5): S281-99.
  29. Egretau PY, Gansey R, Tanquerel T, Le Meur Y. Dialyse sans héparine chez les patients sous anticoagulants oraux: intérêt de la membrane HeprAN. *Communication de Néphrologie & Thérapeutique* 2010; 6 (S5): S384-410.
  30. Redaelli B, Limido D, Sforzini S, Beretta P, Bonoldi G, Dandone C. Forecasting correct sodium balance in hemodiafiltration procedures involving infusions. *Blood Purif* 1991; 9 (3): 123-8.
  31. Santoro A, Guarnieri F, Ferramosca E, Grandi F. Acetate-Free Biofiltration. *Contrib Nephrol* 2007; 158: 138-52.
  32. 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.
  33. Santoro A, Tessitore N, Panzetta O, et al. A prospective randomised European multicentre study of medium-long run mortality and morbidity comparing acetate-free biofiltration and bicarbonate dialysis. *J Nephrol* 1999; 12: 375-82.
  34. Santoro A, Tessitore N, Panzetta O, et al. Studio europeo multicentrico controllato e randomizzato (CREMS) sulla mortalità in pazienti uremici cronici fra Acetate Free Biofiltration (AFB) e Bicarbonato Dialisi (BD). *G Ital Nefrol* 2007; 24 (S39): S38-9.
  35. Santoro A, Mancini E, Gaggi R, et al. Electrophysiological response to dialysis: the role of dialysate potassium content and profiling. *Contrib Nephrol* 2005; 149: 295-305.
  36. Lown B, Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation* 1971; 44 (1): 130-42.