

ARTICOLI ORIGINALI

HFR-AEQUILIBRIUM e stabilità cardiovascolare intradialitica



Remo Nacca¹, R Fini², E Vezza², P Simeoni³, M Porcu³, M Bartolomucci⁴, M Trombetta⁴, N Rifici⁵, P Palombo⁵, M Lamberti⁵, A Di Silva⁶, A Treglia⁷, A Caliendo¹, R Simonelli⁸, L Corazza⁹, M Atti

(1) Nefrologia e Dialisi, Ospedale "S. Scolastica", Cassino

(2) Nefrologia e Dialisi, Ospedale civile, Alatri

(3) Nefrologia e Dialisi, Ospedale civile, Anagni

(4) Nefrologia e Dialisi, Ospedale "F. Spaziani", Frosinone

(5) Nefrologia e Dialisi, Ospedale "S. Maria Goretti", Latina

(6) Nefrologia e Dialisi, Ospedale "A. Fiorini", Terracina

(7) Nefrologia e Dialisi, Presidio Ospedaliero Sud, Formia

(8) Servizio dialisi decentrato, Ospedale "del Prete", Pontecorvo

(9) Belco srl, Mirandola

Abstract

RIASSUNTO. L'ipotensione intradialitica (IDH) rappresenta ancora una complicanza clinica frequente e con eziopatogenesi complessa. L'emodiafiltrazione ha recentemente dimostrato di essere in grado di ridurre l'incidenza di questo fenomeno.

HFR-Aequilibrium aggiunge alla tradizionale HFR, che non è altro che una variante con reinfusione endogena dell'emodiafiltrazione, l'implementazione del modello cinetico del sodio "Profiler" accoppiato alla misura della natremia plasmatica del paziente realizzata tramite il sensore conducimetrico Natrium, che lavora sull'ultrafiltrato pre-cartuccia.

OBIETTIVO DELLO STUDIO. Scopo primario di questo studio multicentrico era la valutazione dell'impatto di HFR-Aequilibrium, confrontata sia con HFR che con la tradizionale HD, nella riduzione dell'incidenza di ipotensione intradialitica.

MATERIALI E METODI. Il disegno dello studio è di tipo longitudinale e prevedeva, per i 24 pazienti arruolati, un periodo iniziale della durata di 1 mese in HD tradizionale, seguito da 2 settimane in HFR standard con lettura della natremia plasmatica del Natrium senza biofeedback attivo. Infine, dopo questo periodo iniziale, seguivano 6 mesi in HFR-Aequilibrium. Oltre alla comparsa di eventi ipotensivi venivano annotati in apposite CRF i valori di pressione e frequenza cardiaca misurati ogni 60', gli interventi eventuali degli operatori ed i sintomi. Inoltre, mensilmente, venivano valutati gli elettroliti e l'elettroforesi proteica pre- e post-dialisi.

RISULTATI. I dati sono espressi come media±deviazione standard. Gli episodi ipotensivi sono risultati significativamente minori in HFR-Aequilibrium rispetto sia ad HFR che ad HD (18±15% in HFR-Aeq vs 33±27% in HD, p<0.05). Si è inoltre osservata una significativa minore variabilità intradialitica dei valori pressori sistolici e diastolici. Nessun segno clinico di sovraccarico idrosalino è stato registrato durante il periodo di studio.

CONCLUSIONI. Questi dati mostrano come HFR-Aequilibrium, strategia dialitica basata sui profili di conducibilità totale del dialisato e ultrafiltrazione supportati dalla misura del sodio plasmatico pre-dialitico, è in grado di ridurre significativamente il numero di eventi ipotensivi intradialitici.

Abstract

Intradialytic hypotension (IDH) is a still-frequent and poorly-understood complication of haemodialysis. Haemofiltration has recently been shown to reduce the phenomenon of IDH. HFR-Aequilibrium adds to traditional HFR and is, in practice, a variant comprising endogenous re-infusion of haemodiafiltration with dialysate sodium concentration and ultrafiltration rate profiles elaborated by the 'Profiler' plasma sodium biofeedback system, and measurement of plasma sodium via the on-line Natrium sodium sensor.

Introduzione

L'ipotensione intradialitica (IDH) rappresenta ancora una complicanza clinica frequente e con eziopatogenesi complessa [1]. L'emodiafiltrazione ha recentemente dimostrato di essere in grado di ridurre l'incidenza di questo fenomeno [2] ([full text](#)).

Negli ultimi decenni la popolazione dei pazienti emodializzati è drasticamente cambiata. Dall'analisi degli ultimi dati dei registri di dialisi emerge un quadro molto chiaro: il 50% dei pazienti prevalenti ha più di 70 anni ed inizia il trattamento sostitutivo con rene artificiale con almeno 1 comorbidità, frequentemente a carico dell'apparato cardiovascolare [3]. Rispetto al passato, sono aumentate significativamente l'incidenza del diabete sia come causa primitiva di IRC (18%) che come comorbidità (23%) e quella delle nefropatie vascolari (24%) [3]. Inoltre, quasi 1 emodializzato su 3 è iperteso [3]. Ci si trova quindi di fronte ad un quadro clinico complesso, caratterizzato da pazienti anziani, fragili e di conseguenza più difficili da dializzare. Dialisi lunghe (spesso notturne) hanno mostrato una migliore tollerabilità del trattamento [4] ma pagano una logistica non compatibile con l'aumento del numero di pazienti in rapporto al personale. Non è quindi difficile credere come, dato il quadro clinico descritto, l'ipotensione intradialitica (IDH) rimanga la complicanza di gran lunga più frequente. Nel dettaglio, l'incidenza di episodi ipotensivi nel corso di una seduta dialitica varia tra il 5 e il 40% a seconda delle statistiche. Non costituisce solo un problema soggettivo per il paziente, ma incide significativamente su morbidità e mortalità dei pazienti emodializzati [5]. Infatti, l>IDH determina una riduzione rilevante dell'efficienza dialitica [5] e aumenta il rischio cardiovascolare. Gli episodi di ipotensione intradialitica possono determinare ischemie miocardiche subcliniche frequenti che, a lungo andare, portano alla disfunzione ventricolare sinistra e all'insufficienza cardiaca. Tiesler e colleghi hanno mostrato infatti, su un periodo di osservazione di 2 anni, che i pazienti soggetti a episodi ipotensivi frequenti (>50%) avevano un'aspettativa di vita significativamente ridotta sia rispetto a quelli stabili che anche al gruppo soggetto a episodi occasionali [6] ([full text](#)). Shoji, in un elegante lavoro di alcuni anni fa, ha confermato che i pazienti ipotensivi avevano una mortalità a 2 anni superiore [7] e Hung ha mostrato come nei pazienti ipotensivi si registrassero valori più elevati anche 44 ore dopo il trattamento di CK-MB [8]. Molti fattori entrano nell'eziopatologia della IDH. L'inadeguato compenso della ipovolemia indotta dalla ultrafiltrazione (UF) sembra giocare un ruolo decisivo [9] ([full text](#)). Inoltre, la morbidità associata all'ipovolemia non è limitata alla sola ipotensione. Steuer et al hanno dimostrato che crampi e senso di svuotamento avvenivano nel 28% delle sedute emodialitiche, ed in tutti i casi quei sintomi erano preceduti da una riduzione pronunciata della volemia (BV) [10].

Sono stati sperimentati negli anni diversi approcci volti a prevenire l'instaurarsi di quel grado, variabile da paziente a paziente di volemia critica che porta poi all'evento ipotensivo. Alcuni sistemi di biofeedback si basano sulla misura diretta del BV e modulano ultrafiltrazione oraria e conducibilità del bagno di dialisi in modo da evitare il raggiungimento della soglia "critica" di volemia, definita sul singolo paziente [11].

La dialisi profilata invece si concentra sull'assunto che il mantenimento dell'equilibrio osmolare tra comparto vascolare ed intracellulare permetta di evitare, tramite un meccanismo di stimolazione del refilling, il raggiungimento di ipovolemie critiche [12]. Sono stati proposti, negli anni, svariati modelli cinetici mono- e bi-compartimentali di sodio ed urea per eseguire la dialisi profilata. Tuttavia, solo recentemente, uno in particolare ha dimostrato una concreta efficacia clinica nel medio termine. Coli e colleghi hanno infatti accoppiato un modello cinetico del sodio, testato e validato in vari studi clinici e conosciuto come "Profiler", alla terapia dialitica HFR [13]. La terapia così ottenuta, nota come HFR-Aequilibrium, colma il punto debole della dialisi profilata, che è il controllo nel tempo del bilancio di massa del sodio. Infatti in HFR, la disponibilità continua di acqua plasmatica pre-cartuccia, consente di misurare direttamente tramite un sensore conducimetrico (Natrium, Bellco srl, Mirandola) la natremia del paziente ad inizio seduta. Questo dato viene imputato al modello "Profiler" che elabora profili accoppiati di conducibilità totale e ultrafiltrazione in modo da raggiungere i target stabiliti di massa di sodio e liquido rimosse, riducendo il rischio di ipotensione acuta. In questo modo, come dimostrato recentemente nello studio multicentrico randomizzato AIMS, è possibile ridurre significativamente (-30%) il numero di ipotensioni senza però provocare nei mesi aumenti di peso secco, *uf* media e natremia pre-dialisi [14] ([full text](#)).

Obiettivo di questo studio multicentrico era la verifica, su un gruppo di pazienti soggetti a ipotensioni frequenti, delle potenzialità della terapia HFR-Aequilibrium.

Materiali e metodi

Disegno dello studio

Lo studio laziale su HFR-Aequilibrium è uno studio longitudinale, multicentrico, prospettico e non-randomizzato. Il protocollo prevedeva 1 mese di wash-out in bicarbonato dialisi standard, seguito da 2 settimane in HFR standard e poi 6 mesi di HFR-Aequilibrium. 8 centri, dislocati nel Lazio, hanno partecipato allo studio.

Obiettivi dello studio

End-point primario dello studio era la valutazione del beneficio offerto da HFR-Aequilibrium sulla stabilità cardiovascolare intradialitica, valutato come numero di sedute complicate o meno da ipotensione acuta.

Obiettivi secondari erano i trend di pressione durante le sedute e la valutazione dell'assetto idro-salino, espresso come peso secco, calo peso medio e natremia plasmatica pre-dialitica.

Criteri di inclusione

I pazienti eligibili per l'arruolamento dovevano avere le seguenti caratteristiche:

- Percentuale di sedute complicate da ipotensione nell'ultimo mese pre-studio > 30%
- Aspettativa di vita > 1 anno
- No malattie mentali e/o neoplasie
- Età compresa tra 18 e 85 anni
- No gravidanza in corso
- Accesso vascolare ben funzionante (QB > 250 mL/min)
- Anzianità dialitica > 6 mesi

Descrizione terapie dello studio: HFR

L'*Hemodiafiltration with endogenous reinfusion* (HFR™) *Evolution* è un sistema integrato di emodiafiltrazione che utilizza un filtro a doppia camera e, come liquido di reinfusione, lo stesso ultrafiltrato (uf) dopo 'rigenerazione' con cartuccia sorbente, in presenza di opportuni meccanismi di feedback [15]. Il letto sorbente contenuto nella cartuccia Selecta™ è costituito da una resina stirenica a interazione idrofobica. Molte tossine uremiche sono idrofobiche, e pertanto possono essere adsorbite da tale tipo di resina, che presenta pori idonei a catturare sostanze ad alta affinità [15].

Descrizione terapie dello studio: HFR-Aequilibrium

L'HFR-Aequilibrium nasce dallo sfruttamento di una caratteristica tipica dell'HFR, ovvero la disponibilità continua di uf non diluito con il dialisato. Sull'acqua plasmatica prelevata dalla camera convettiva viene misurata la conducibilità, conoscendo direttamente e in modo non invasivo la sodiemia iniziale del paziente trattato tramite il sensore conducimetrico "Natrium". Questo sensore è in grado di determinare in continuo la concentrazione sodica nell'ultrafiltrato elaborando la misura di conducibilità rilevata da una sonda disposable integrata nel circuito di infusione endogena. È stato quindi messo a punto un sistema a bio-feedback implementato sull'HFR standard che ha dato quindi vita all'HFR-Aequilibrium [13].

La determinazione della sonda "Natrium" fornisce automaticamente al modello il valore reale a inizio dialisi della sodiemia del paziente. L'infermiere imposta un apposito programma in macchina nel quale inserisce, oltre agli usuali dati propri della prescrizione (calo peso, tempo di dialisi) anche il Qb medio, il tipo di dializzatore, di concentrati ed il target finale di natremia desiderata. Questi valori, insieme al dato di sodio letto dal sensore permettono al modello matematico "Profiler" implementato in macchina di creare profili accoppiati di conducibilità totale e ultrafiltrazione oraria personalizzati sulla natremia reale, per l'appunto, del paziente [13].

In ogni singola seduta vengono personalizzati i profili di uf e di conducibilità del dialisato: aumentando tale conducibilità nella prima fase del trattamento, infatti, si previene l'abbassamento dell'osmolarità plasmatica dovuto alla rapida eliminazione di soluti prevalentemente di basso peso molecolare e, allo stesso tempo, viene garantito un buon refilling dal comparto interstiziale mantenendo un Quf importante. Nella seconda parte del trattamento, invece, quando la maggior parte della perdita di peso è già stata conseguita, viene ridotta l'uf oraria e contemporaneamente viene intensificata la rimozione del sodio attraverso la riduzione della conducibilità del dialisato.

Misure sperimentali

L'ipotensione acuta è stata definita in accordo alle linee guida EBPB [16] (full text), ovvero:

- se la pressione sistolica pre-dialisi è > 100 mmHg, allora ogni riduzione sotto i 90 mmHg, anche senza i tipici sintomi associati (crampi agli arti inferiori o addominali, nausea, vomito, vertigini, sbadigliamento, ecc.);
- se la pressione sistolica pre-dialisi è < 100 mmHg, allora ogni riduzione del 10% accompagnata dai tipici sintomi sopra menzionati;
- ogni riduzione rispetto al valore pre-dialisi > 25 mmHg, accompagnata da sintomi.

La pressione sistemica (sistolica, diastolica) e la frequenza cardiaca sono state misurate prima dell'inizio della dialisi e ogni 60' durante il trattamento, utilizzando lo sfigmomanometro che equipaggia i monitor Bellco Formula (Bellco srl, Mirandola, Italia).

I valori pressori, insieme ai dati usuali della prescrizione dialitica e all'insorgenza di ipotensione, sono stati annotati in apposite schede di raccolta dati.

Analisi statistiche

Tutte le variabili presenti nello studio sono espresse come media e deviazione standard. L'analisi delle variabili oggetto di studio nei 3 periodi è stata eseguita utilizzando ANOVA per misure ripetute considerando come variabile risposta la frequenza relativa di ipotensione in ciascuna delle fasi dello studio. $P < 0,05$ è stata scelta come soglia di significatività.

Considerazioni regolatorie

Lo studio è stato svolto conformemente alla dichiarazione di Helsinki. Tutti i pazienti hanno fornito il consenso all'arruolamento nello studio.

Risultati

Trattamenti dialitici

Nessuna differenza significativa è stata rilevata nei 3 periodi di studio riguardo ai parametri di base della prescrizione dialitica, quali tempo di dialisi, flusso sanguigno, calo peso medio, terapia anticoagulante. I dati sono mostrati in Tabella 1.

Stabilità cardiovascolare

Il numero di ipotensioni intradialitiche si riduce in maniera significativa in HFR-Aequilibrium, sia rispetto ad HD che ad HFR standard. I dati sono mostrati in Tabella 2. Coerentemente con il dato relativo alla percentuale di episodi ipotensivi, anche la pressione sistolica di fine trattamento in HFR-Aequilibrium risulta significativamente superiore rispetto agli altri trattamenti. Inoltre l'aumentata stabilità emodinamica non è imputabile all'aumento della frequenza cardiaca; se ne deduce che quindi effettivamente il sistema cardiovascolare risulta meno sollecitato in HFR-Aequilibrium.

Bilancio idrosalino

Conformemente a quanto trovato precedentemente da Locatelli e colleghi nello studio AIMS, non abbiamo rilevato nessuna modifica significativa né nella natremia pre-dialisi che nel peso secco dei pazienti durante tutta la durata dello studio. Anche l'albuminemia, altro marker importante di eventuale sovraccarico idrico, non risulta modificata nel periodo di studio. Infine, anche la massa di sodio rimossa è sovrapponibile per tutti e 3 i trattamenti. I dati sono mostrati in Tabella 3.

Tabella 1. Prescrizione dialitica.

Tutti i pts. (N=24)	HD	HFR	HFR-Aequilibrium	t-test
QB, mL/min	287±21	290±25	289±24	p=ns
durata dialisi, min	235±5	232±6	233±5	p=ns
calo peso totale, kg	3,3±0,7	3,3±0,7	3,5±0,8	p=ns
eparina passo peso, IU	4000±1000	4500±1400	4500±1400	p=ns
QINF, L/h	-	2,7±0,2	2,8±0,1	p=ns
T dialisato, °C	36,2±0,2	36,1±0,1	36,2±0,1	p=ns

Discussione

L'emodiafiltrazione online ha mostrato, come recentemente elucidato da Locatelli e colleghi, di migliorare significativamente la stabilità emodinamica intradialitica rispetto all'emodialisi diffusiva [2] (full text). Le ragioni di questo risultato possono essere attribuite a diversi fattori, tra cui la rimozione di citochine vasoattive come IL-6, l'infusione di bagno di dialisi ultrapuro a temperatura di 35-35,5 °C e probabilmente una perdita netta di sodio minore rispetto all'emodialisi. Si evince quindi come il bilancio del sodio rimanga un punto cardine per una ottimale stabilità pressoria intradialitica. Idealmente il bilancio di sodio tra dialisi ed inter-dialisi dovrebbe essere nullo; il raggiungimento di questo target è estremamente complesso, data anche la forte difficoltà a determinare l'introito di sale esatto nella dieta del paziente emodializzato. Nonostante questa difficoltà intrinseca, l'ausilio di nuovi sensori come il "Natrium" si è rivelato molto utile nel determinare in maniera precisa almeno la quantità di sodio rimossa durante il trattamento, nonché l'andamento durante tutta la seduta del sodio ematico stesso. Infatti un lavoro pubblicato recentemente da Flaningan MJ e colleghi ha evidenziato come in realtà una natremia del bagno di dialisi di 140 mEq/L esiti spesso in una rimozione di sodio insufficiente [17]; infatti un altro studio ha sottolineato come oltre 2/3 dei pazienti abbiano in realtà una natremia plasmatica pre-dialisi di 138 mEq/L ed il 50% sia invece inferiore a 135 mEq/L [18]. Questi dati ci confermano come la possibilità di un monitoraggio seduta per seduta della natremia e del bilancio di sodio potrebbero contribuire enormemente ad evitare gli effetti negativi nel medio-lungo periodo di ricorrenti bilanci di sodio positivi, ovvero sovraccarico idrico, ipertensione e conseguente ipotensione intradialitica volume-dipendente [14] (full text). In questo studio, du-

Tabella 2. Stabilità cardiovascolare intradialitica.

Tutti i pts. (N=24)	HD	HFR	HFR-Aequilibrium	ANOVA
End-point primario				
IDH	33±27%	30±25%	18±15%	p<0.05
End-points secondari				
P.S. ID, mmHg	131±28	130±27	126±27	p=ns
P.D. ID, mmHg	68±15	68±15	66±15	p=ns
F.C. ID, bpm	68±11	66±10	68±11	p=ns
P.S. FD, mmHg	122±27	122±24	130±25	p<0.05
P.D. FD, mmHg	67±15	68±15	71±14	p=ns
F.C. FD, bpm	69±11	68±10	70±12	p=ns

ID e FD stanno rispettivamente per inizio e fine dialisi.

Tabella 3. Bilancio idrosalino.

Tutti i pts. (N=24)	HD	HFR	HFR-Aequilibrium	ANOVA
Na ⁺ ID, mEq/L	137,0±3,4	137,9±2,2	137,6±2,0	p=ns
ΔNa, mEq	301±66	298±61	317±69	p=ns
albumina ID, g/dL	3,9±0,5	3,9±0,5	3,9±0,5	p=ns
peso secco, kg	69,3±12,1	70,1±11,6	69,3±11,8	p=ns

ID sta per inizio dialisi.

rante i 6 mesi consecutivi di HFR-Aequilibrium, non sono stati osservati né segni clinici né riscontri laboratoristici di sovraccarico idrosalino, a fronte di risultati interessanti in termini di migliorata stabilità cardiovascolare, perfettamente in linea con quelli ottenuti nello studio multicentrico AIMS da Locatelli e colleghi [14] (full text). Anche la terapia antiipertensiva non si è modificata durante tutta la durata dello studio e, riguardo ai valori di pressione sistolica, il modesto rialzo osservato in HFR-Aequilibrium rimane perfettamente all'interno del range fisiologico. Di conseguenza, considerando anche che la resina sorbente, caratteristica di HFR, non interagisce in nessuna maniera con gli elettroliti, l'effetto positivo sulla stabilità cardiovascolare è da imputare alla coppia Profiler-Natrium. Inoltre, rispetto ai primi modelli utilizzati in dialisi profilata, HFR-Aequilibrium ha notevolmente semplificato l'impostazione per l'operatore, che riesce a completare l'impostazione dei parametri in 2-3 minuti.

Nonostante i risultati positivi, questo studio presenta anche ovviamente diversi limiti. Prima di tutto il numero di pazienti (N=24) ed il disegno non randomizzato. Inoltre non è stato possibile, venendo ai parametri clinici, corredare la valutazione dell'assetto idrosalino con la bioimpedenziometria, che avrebbe potuto rappresentare un dato interessante in termini di valutazione dei fluidi corporei.

In conclusione, HFR-Aequilibrium rappresenta una terapia dialitica estremamente efficace nei pazienti soggetti a ipotensioni acute frequenti e di facile utilizzo routinario. Ulteriori studi con potenza maggiore e valutazione di parametri aggiuntivi come la bioimpedenza e/o il monitoraggio del volume ematico potrebbero rivelarsi utili nell'ottica di evolvere ulteriormente la modellistica applicata all'emodialisi.

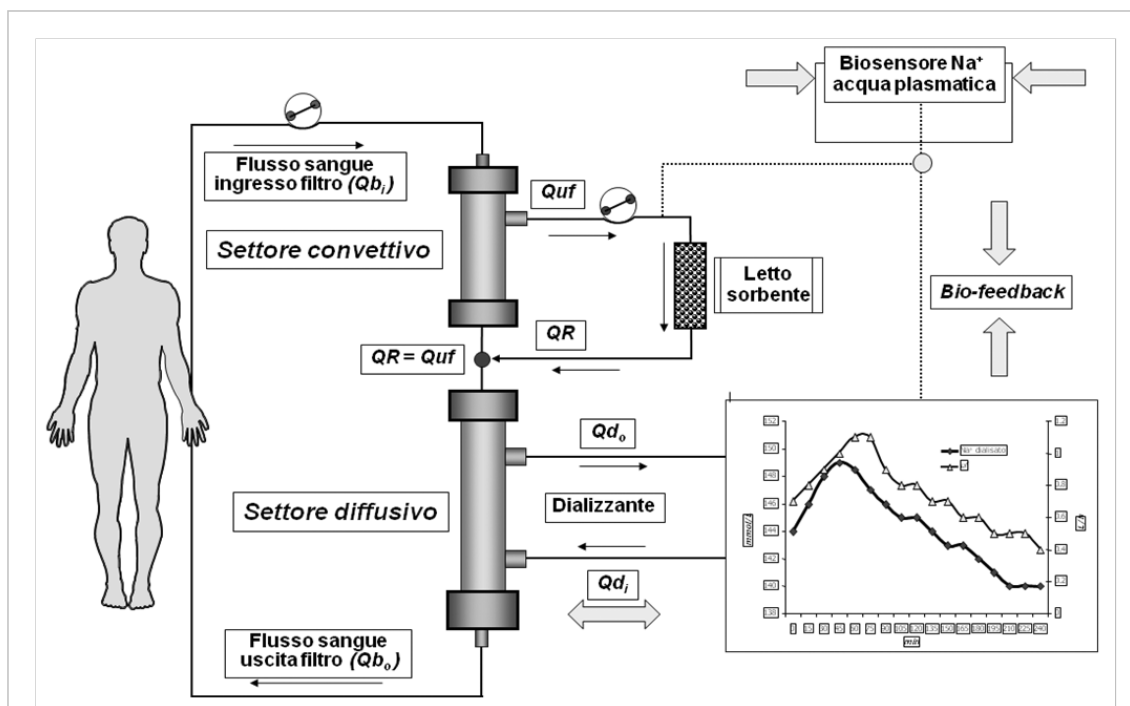


Figura 1.
Schema concettuale di HFR-Aequilibrium.

Bibliografia

- [1] Davenport A, Cox C, Thuraisingham R et al. Achieving blood pressure targets during dialysis improves control but increases intradialytic hypotension. *Kidney international* 2008 Mar;73(6):759-64
- [2] Locatelli F, Altieri P, Andrulli S et al. Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2010 Oct;21(10):1798-807 (full text)
- [3] ERA-EDTA Registry, Report 2009
- [4] Charra B Fluid balance, dry weight, and blood pressure in dialysis. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis* 2007 Jan;11(1):21-31
- [5] Su?owicz W, Radziszewski A Dialysis induced hypotension--a serious clinical problem in renal replacement therapy. *Medicinski pregled* 2007;60 Suppl 2:14-20
- [6] Tislér A, Akócsi K, Borbás B et al. The effect of frequent or occasional dialysis-associated hypotension on survival of patients on maintenance haemodialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2003 Dec;18(12):2601-5 (full text)
- [7] Shoji T, Tsubakihara Y, Fujii M et al. Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney international* 2004 Sep;66(3):1212-20
- [8] Hung SY, Hung YM, Fang HC et al. Cardiac troponin I and creatine kinase isoenzyme MB in patients with intradialytic hypotension. *Blood purification* 2004;22(4):338-43
- [9] Dasselaar JJ, Huisman RM, de Jong PE et al. Measurement of relative blood volume changes during haemodialysis: merits and limitations. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2005 Oct;20(10):2043-9 (full text)
- [10] Steuer RR, Leypoldt JK, Cheung AK et al. Hematocrit as an indicator of blood volume and a predictor of intradialytic morbid events. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 1994 Jul-Sep;40(3):M691-6
- [11] Santoro A, Ferramosca E, Mancini E et al. Biofeedback-driven dialysis: where are we? *Contributions to nephrology* 2008;161:199-209
- [12] Locatelli F, Colzani S, Pozzoni P et al. Sodium content and profiling. *Contributions to nephrology* 2002;(137):338-43
- [13] Ursino M, Colí L, Magosso E et al. A mathematical model for the prediction of solute kinetics, osmolarity and fluid volume changes during hemodiafiltration with on-line regeneration of ultrafiltrate (HFR). *The International journal of artificial organs* 2006 Nov;29(11):1031-41
- [14] Locatelli F, Stefoni S, Petittlerc T et al. Effect of a plasma sodium biofeedback system applied to HFR on the intradialytic cardiovascular stability. Results from a randomized controlled study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2012 Oct;27(10):3935-42 (full text)
- [15] Wratten ML, Ghezzi PM Hemodiafiltration with endogenous reinfusion. *Contributions to nephrology* 2007;158:94-102
- [16] Kooman J, Basci A, Pizzarelli F et al. EBP guideline on haemodynamic instability. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2007 May;22 Suppl 2:ii22-44 (full text)
- [17] Flanigan MJ How should dialysis fluid be individualized for the chronic hemodialysis patient? Sodium. *Seminars in dialysis* 2008 May-Jun;21(3):226-9
- [18] Raimann JG, Thijssen S, Usvyat LA et al. Sodium alignment in clinical practice--implementation and implications. *Seminars in dialysis* 2011 Sep-Oct;24(5):587-92