

# LA EMODIALISI LUNGA E/O QUOTIDIANA: SOLO SPERANZE O QUALCHE CERTEZZA? UNA DIALISI PER POCHI O UNA REALE ALTERNATIVA?

**M.C. Sghirlanzoni, G. Mingardi**

Unità a Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti, Bergamo

## **Daily/nocturnal hemodialysis: only for the happy few or a real alternative for many?**

*After the negative results of the HEMO study there is renewed interest in alternative, more "physiological" dialysis schemes, such as short daily or nocturnal dialysis. Considerable experience has been acquired with short daily hemodialysis, especially in Italy and the Netherlands. Nocturnal daily hemodialysis is mostly performed in Canada, the USA and Australia. Long hemodialysis three times a week is used in Tassin, France. Many observational studies and the prospective controlled London Study have suggested improvements in many intermediate patient outcomes such as dialysis-related symptoms, blood pressure and volume control, phosphate control (only for nocturnal daily dialysis), nutritional status, and quality of life. These studies are, however, too small and underpowered to evince differences in the primary outcomes, mortality and morbidity. An International Registry of Daily Dialysis has been created to obtain further information, and the US National Institutes of Health have sponsored two large-scale trials to compare short and nocturnal daily dialysis with conventional schemes. Organizational problems, higher costs especially initially, and the unavailability of simpler dialysis machines are the main factors that hamper the widespread use of these new schemes. Long nocturnal hemodialysis either in hospital or at home, three times a week or every other night, appears overall the best arrangement and the most attractive solution at present. It provides significant advantages with a minimal increase in cost. It would be interesting if the Italian National Health Service would prioritize funding for these promising schemes of hemodialysis. (G Ital Nefrol 2008; 25: 192-202)*

Conflict of interest: None

## **KEY WORDS:**

Daily dialysis,  
Nocturnal dialysis,  
Short dialysis,  
Long dialysis,  
Dialysis adequacy,  
Home dialysis

## **PAROLE CHIAVE:**

Adeguatezza  
dialitica,  
Dialisi breve,  
Dialisi  
domiciliare,  
Dialisi  
giornaliera,  
Dialisi lunga,  
Dialisi notturna

## **✉ Indirizzo degli Autori:**

Dr. Giulio Mingardi  
Unità a Struttura Complessa  
di Nefrologia e Dialisi  
Azienda Ospedaliera  
Ospedali Riuniti di Bergamo  
Largo Barozzi, 1  
24128 Bergamo  
e-mail:  
gmingardi@ospedaliriuniti.bergamo.it

## **INTRODUZIONE**

Le tecniche dialitiche si sono continuamente affinate e sono profondamente cambiate soprattutto negli ultimi 15-20 anni. Tecnologie sempre più sicure ed efficienti grazie allo sviluppo dell'elettronica hanno portato tendenzialmente ad una riduzione dei tempi di dialisi. Ciò è avvenuto di pari passo con l'aumento del numero dei pazienti dializzati che si stimano essere nel mondo circa 1.5 milioni (1), della loro età e delle loro complicanze cliniche. Alla fine del 2004 i pazienti in dialisi

in Italia erano circa 44000, con nuovi ingressi annui attorno a 161 per milione di abitanti. L'età media era di 69 anni, in continua e costante crescita, con sempre più comorbidità associate (patologie cardiache e vascolari, diabete, malattie epatiche e respiratorie, malattie degenerative e neoplastiche). Nonostante il miglioramento delle tecniche dialitiche ed il costante sforzo per la conoscenza ed il miglior controllo di alterazioni secondarie all'IRC (in particolare anemia e metabolismo calcio e fosforo), la mortalità annua negli ultimi dieci anni è di poco variata attorno al 14-15%

(Registro Italiano di Dialisi e Trapianto).

Lo studio *HEMO* ha dimostrato che aumentare la dose di dialisi, in pazienti sottoposti a trattamento emodialitico trisettimanale di durata convenzionale, non determina una riduzione significativa di mortalità e morbilità (2). Incrementare la frequenza e/o la durata della seduta dialitica può invece migliorare l'*outcome* di questi pazienti? (3-5). Nel 1969 De Palma (6) sottopose 7 pazienti a dialisi quotidiane di 4-5 ore, ottenendo non solo un migliore controllo pressorio e una riduzione delle ipotensioni intradialitiche, ma anche un aumento dell'appetito, del peso secco ed una riduzione di urea e creatinina pre-dialisi. Da allora alcuni gruppi hanno studiato e proposto schemi alternativi di dialisi, variandone la frequenza e la durata.

### SCHEMI DIALITICI PROPOSTI

Sono essenzialmente tre gli schemi di dialisi alternativa proposti che fanno capo soprattutto a tre diversi gruppi nefrologici.

Il più semplice e quello forse con più lunga esperienza (più di 35 anni) è quello proposto dal gruppo di Tassin, in Francia, diretto dal Dott. Charra (7-9) che allunga i tempi di dialisi. Esso prevede, infatti, una dialisi di otto ore per tre volte alla settimana (LHD), flusso sanguigno (QB) di 200-250 mL/min, flusso del liquido di dialisi (QD) di 300-500 mL/min, filtri di superficie varia, ma di solito di 1.2-1.4 mq. Fino a pochi anni fa la membrana era il vecchio *cuprophane*, ora è sintetica *low flux*, ma può essere anche *high flux*. La dialisi può essere svolta di giorno o preferibilmente di notte, in centro o a domicilio.

Il secondo schema è quello proposto dal gruppo di Perugia del Dott. Buoncrisiani fin dal 1982, che aumenta la frequenza delle sedute dialitiche accorciandone il tempo. Esso prevede, infatti, una dialisi breve di due ore, utilizza flussi medi (QB 200-250 mL/min, QD 500 mL/min) e filtri di normale superficie ed efficienza, per 6 giorni alla settimana, in centro o a domicilio (SDHD)(10-13). Questo schema originario è stato poi variamente modificato da altri gruppi nella durata della seduta (1.5-3 ore), nei flussi (QB fino a 400-500 mL/min) e nella superficie dei filtri.

Il terzo schema è quello proposto dal gruppo di Toronto del Dott. Pierratos, che aumenta sia la frequenza che la durata della seduta dialitica (14, 15). Esso prevede, infatti, una dialisi notturna domiciliare per 5-7 giorni alla settimana, della durata di 8 ore, con QB e QD molto variabili ma usualmente simili a quelli di Tassin e filtri di varia superficie di solito *high flux* (NDHD).

Le esperienze con questi schemi di dialisi alternative si sono estese a gruppi di altre nazioni, compresa

l'Italia, e sono state oggetto nel corso degli anni di numerose *review* e di interi supplementi di giornali nefrologici (5, 16-23). In questo nostro lavoro cercheremo brevemente di ricordare i principali pregi e difetti che queste metodiche hanno manifestato, pur nella carenza per ora di ampi *trials* controllati, con un accenno anche alla nostra personale esperienza con la dialisi notturna trisettimanale.

### RAZIONALE DEGLI SCHEMI

Fino al 60-70% dell'urea è rimossa nella prima metà di una sessione dialitica di 4 ore ad alta efficienza. Ridurre quindi il tempo di dialisi a due ore, come avviene nella dialisi breve, significa rimuovere fino al 40% in meno di piccoli soluti quali l'urea, ma raddoppiando il numero di dialisi alla settimana la massa totale rimossa aumenta fino al 20-40%. In più vi saranno meno oscillazioni del livello plasmatico riducendo la "*unphysiology*" della dialisi. Sembra esserci una riduzione dei livelli di molecole quali gli AGEs o di soluti che escono più difficilmente dal *pool* intracellulare, quali il fosfato. Aumentare il tempo di dialisi oltre che la sua frequenza porta ovviamente ad un ulteriore guadagno in termini depurativi, sia per molecole piccole che medio-grandi quali la  $\beta_2$ -microglobulina, il cui livello sierico circa si dimezza (15, 16, 22, 24, 25). Il maggior tempo a disposizione e la quotidianità dovrebbero permettere da una parte un calo orario minore, dall'altra la riduzione dell'incremento di peso interdialitico, con benefico effetto sui problemi intradialitici ed il controllo dei volumi corporei.

Il KT/V che viene ottenuto con una seduta di LHD è facilmente superiore a 2, e con la NDHD si ottiene un KT/V standardizzato settimanale circa tre volte superiore a quello di una dialisi convenzionale, con valori di urea che oscillano attorno a valori normali. Minore è l'incremento depurativo settimanale che si ottiene con la SDHD rispetto alla NDHD (18, 20).

### DATI PUBBLICATI

La maggior parte dei dati disponibili derivano da studi osservazionali dei gruppi sopra ricordati, con un numero di pazienti piccolo, nell'ordine ogni volta di alcune decine ed in totale di poche centinaia. I pazienti sono spesso selezionati in positivo per le loro caratteristiche cliniche, più giovani e con meno comorbidità della media dei pazienti in dialisi.

Il *London Daily/Nocturnal Hemodialysis Study* è probabilmente lo studio più controllato che per ora abbiamo a disposizione (19). È uno studio prospettico non randomizzato di 36 mesi che confronta 23 pazienti

sottoposti a terapia dialitica quotidiana (12 con NDHD e 11 con SDHD) con 22 controlli sottoposti a terapia dialitica convenzionale confrontabili per sesso, età, comorbidità e trattamento dialitico "di origine". Purtroppo il numero dei pazienti è piccolo.

Negli Stati Uniti il "National Institute of Health" ha finanziato due trials prospettici randomizzati per paragonare modalità quotidiane di dialisi alla dialisi convenzionale. L'arruolamento dei pazienti è iniziato alla fine del 2004 e la durata prevista del *follow-up* è di 4 anni.

## MORTALITÀ E MORBILITÀ

I dati a disposizione non permettono di evidenziare differenze significative sulla mortalità o morbilità, intesa come tasso di ospedalizzazione. Questo è dovuto al tipo di studi, essenzialmente osservazionali, ed al loro scarso potere. Anche il *London Study*, pur mettendo in evidenza un *trend* positivo, non evidenzia differenze significative. Il gruppo di Tassin, avendo a disposizione una esperienza pluridecennale, riferisce una mortalità e morbilità significativamente inferiore a quella di riferimento dei registri nazionali, dopo aggiustamento per le comorbidità dei pazienti. Tale miglioramento sarebbe da ascrivere soprattutto alla riduzione della mortalità cardiovascolare. Nei dati relativi agli anni più recenti però anche la loro mortalità è significativamente aumentata (8). Pur interessanti questi dati non sono controllati e quindi sono da prendere come stimolo positivo ad ulteriori studi.

Vediamo ora l'effetto di queste tecniche su *end points* intermedi significativi ed importanti clinicamente.

### TEST DI VERIFICA

**1) Quale di queste tecniche dialitiche non è uno schema realmente utilizzato?**

- Dialisi notturna quotidiana
- Dialisi notturna domiciliare
- Dialisi breve quotidiana
- Dialisi breve biquotidiana
- Dialisi notturna ospedaliera.

**2) Quale flusso di sangue è più frequentemente utilizzato nelle dialisi lunghe?**

- 50 mL/min
- 100 mL/min
- 200 mL/min
- 300 mL/min
- 400 mL/min.

**3) Quale eKT/V si ottiene usualmente con le dialisi lunghe?**

- Circa 0.5
- Circa 1.0
- Circa 1.5
- Circa 2.0
- Circa 3.0.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

## SINTOMI INTRADIALITICI

In generale con queste metodiche viene da tutti riportata una significativa riduzione dei sintomi intradialitici (19, 20, 23). In particolare nel *London Study*, che ha raccolto prospetticamente ed in modo controllato i dati, vi è una significativa riduzione delle ipotensioni e dei crampi, della cefalea, della dispnea, dei capogiri.

## PRESSIONE ARTERIOSA ED IPERTROFIA VENTRICOLARE SINISTRA

Nel *London Study* vi è una significativa riduzione della pressione arteriosa pre-dialitica dopo 6 mesi dall'inizio della SDHD e dopo 9 mesi di NDHD (19), riduzione che permane per tutto il periodo dello studio. Parallelamente questi pazienti riducono in modo molto significativo anche la terapia anti-ipertensiva, in media del 60% già dopo un mese. Queste variazioni pressorie sono legate alla riduzione dell'incremento di peso interdialitico e dei volumi extracellulari (ECFV), ma anche altri fattori possono entrare in gioco. Chan et al. in 28 pazienti sottoposti a NDHD (26) hanno evidenziato una riduzione della pressione arteriosa e dell'ipertrofia miocardica, ma non del ECFV rispetto a 13 pazienti sottoposti a HD convenzionale. Gli stessi Autori dimostrano che nei soggetti sottoposti a dialisi notturna si verifica una riduzione della noradrenalina plasmatica e delle resistenze periferiche (27). In un successivo articolo (28), in pazienti sottoposti a NDHD, evidenziano un aumento della sensibilità dei barocettori del nodo del seno. In generale vi è anche una riduzione significativa dei livelli di omocisteina. L'effetto positivo sulla pressione e sulla riduzione dei farmaci anti-ipertensivi è confermato da una *review* sistematica (24). Anche il gruppo di Tassin riporta un ottimo controllo della pressione arteriosa con la LHD (7, 8, 29),

con una sospensione di tutta la terapia anti-ipertensiva in un'alta percentuale di pazienti. Il loro approccio comprende anche uno stretto controllo nell'introito di sodio. Vi è una riduzione del ECFV ed un concomitante aumento del peso secco nel primo anno di trattamento.

Fagugli et al. (11) mostrano un miglioramento del controllo pressorio ed una riduzione dell'ipertrofia cardiaca dopo sei mesi di SDHD, con riduzione dell'acqua extracellulare (12). Ayus et al. (30) mostrano in uno studio osservazionale non randomizzato che pazienti sottoposti a SDHD presentano una significativa riduzione dell'ipertrofia ventricolare ad un anno, nonostante la pressione arteriosa non vari in modo significativo. Viene dimostrata una correlazione tra la riduzione del LVMI e della fosforemia. Questi pazienti presentano anche una riduzione radiografica delle calcificazioni vascolari a mani e piedi.

Tutti e tre i tipi di dialisi sembrano quindi avere effetti pressori e cardiovascolari positivi.

## ANEMIA

I dati riportati in letteratura su un possibile miglior controllo dell'anemia con queste metodiche dialitiche sono contraddittori (23), così come in parte con tutte le metodiche (31). Pierratos et al. (14, 27) non evidenziano una variazione dei valori di emoglobina nei pazienti sottoposti a NDHD, mentre notano una riduzione del 40% delle dose di eritropoietina quando si inizia a somministrare ferro per via endovenosa. In un lavoro successivo (32) mostrano che i pazienti sottoposti a dialisi notturna presentano valori più elevati di emoglobina, mentre non c'è differenza nella quantità di eritropoietina necessaria, ma una percentuale maggiore di pazienti in NDHD non la utilizzano. Si ipotizza inoltre che questi risultati siano dovuti ad una riduzione delle tossine uremiche e del migliore controllo del metabolismo calcio-fosforo. Nello studio di Rao et al. (33) non si trova differenza fra il gruppo in NDHD ed il gruppo di controllo. Charra (7, 8) evidenzia nella sua coorte una riduzione nel tempo della dose di eritropoietina necessaria nei suoi pazienti in LHD. Nello studio di Ayus et al. (30) vi è miglioramento dell'indice di resistenza all'eritropoietina nel gruppo in SDHD.

Nel *London Daily/Nocturnal Hemodialysis Study* (19) i pazienti sottoposti a dialisi quotidiana presentano un progressivo incremento dell'emoglobina, ma è solo nei pazienti sottoposti a NDHD che esso diviene significativo al 18° mese. Questi pazienti necessitano però di quantità più elevate di EPO, anche se non significative da un punto di vista statistico, mentre sia nei pazienti sottoposti a SDHD che nei controlli la dose

di EPO tende a diminuire nel tempo. Vi è da notare che le dialisi quotidiane tendono ad aumentare le perdite ematiche legate al circuito di dialisi.

## METABOLISMO DI CALCIO E FOSFORO

La maggior parte dei dati indica che la NDHD permette una normalizzazione dei livelli di fosforo e una riduzione, fino alla sospensione, dell'utilizzo di chelanti nonostante una completa liberalizzazione del loro introito (14, 15, 34, 35). In alcuni pazienti è addirittura necessario aggiungere fosfati nel bagno di dialisi. Non sembra esserci una significativa variazione dei livelli di iPTH. Anche il gruppo di Charra riporta un miglior controllo dei fosfati con la LHD (7, 8). Ayus et al. (30) riportano nella SDHD una tendenza alla riduzione dei livelli fosforo, ma meno importante che con la NDHD, mentre non vi sono variazioni dei livelli di calcio e dell'utilizzo di chelanti. Anche il *London Study* riporta una tendenza alla riduzione dei valori di fosforo e di uso dei chelanti nei pazienti in dialisi quotidiana, riduzione che è però significativa nei pazienti in NDHD e non in quelli in SDHD (36, 37). Per tutti e due i gruppi il prodotto calcio-fosforo è significativamente ridotto rispetto al gruppo sottoposto a dialisi convenzionale. Per contrastare un incremento dei valori di iPTH e delle fosfatasi alcaline ossee, ed evitare una deplezione calcica, il calcio nel bagno di dialisi è stato incrementato a 1.75 mmol/L nei pazienti in NDHD, ed aumentate le dosi di vitamina D.

Le radiografie di pazienti sottoposti a dialisi notturna tendono a mostrare una stabilizzazione o una riduzione nel tempo delle calcificazioni vascolari e dei tessuti molli (14, 30, 36, 38), ma vi è segnalazione anche di una progressione delle calcificazioni vascolari nonostante un miglior controllo del metabolismo calcio-fosforo (38). Nulla si sa sull'impatto nel tempo di questi risultati, sia sulle alterazioni ossee sia sulle patologie del sistema cardiovascolare.

## QUALITÀ DELLA VITA LEGATA ALLA SALUTE

È noto che i pazienti in dialisi presentano scores di qualità della vita legata alla salute (HRQoL) significativamente più bassi rispetto alla popolazione generale, e questi scores tendono a peggiorare con il crescere degli anni di dialisi (39). Gli strumenti disponibili sono molteplici, non tutti validati e necessitano di solito di numerosità elevate di pazienti per dare risultati attendibili (40). È chiaro perciò che, vista la scarsa numerosità dei pazienti, i dati disponibili per queste particolari metodiche dialitiche sono molto parziali e da confermare su studi più numerosi. Tenendo presente

questi limiti, i dati a disposizione tendono a favorire le dialisi quotidiane.

Il gruppo di Toronto, utilizzando diversi strumenti, quali il SIP, il SF-36, il *Beck Depression Inventory*, riporta un miglioramento nel benessere fisico, nell'attività fisica, nella mobilità ed interazione sociale, negli scores di depressione ed in generale un miglioramento della qualità globale della vita (14, 41, 42), oltre ad un netto miglioramento di molti sintomi uremici ed in alcuni pazienti la ripresa dell'attività lavorativa a tempo pieno. In particolare riferisce l'assoluto disappunto dei pazienti se per qualche ragione devono, per un certo tempo, ritornare alla dialisi convenzionale (disappunto che possiamo testimoniare anche nella nostra pur limitata esperienza).

Anche il *London Study* riporta una netta riduzione di molti sintomi uremici, ma gli scores dei due questionari utilizzati (SF-36 e *time Trade-off*) non sono significativamente diversi rispetto al gruppo di controllo, pur con un trend a favore di un miglior benessere globale nel gruppo di studio (19). Anche in questo studio si sottolinea che nessuno dei partecipanti ha voluto ritornare alla dialisi convenzionale.

Kooistra et al. (16) in uno studio in 13 pazienti riporta un significativo miglioramento degli scores di benessere fisico, mentale e di vitalità, ed una riduzione dei sintomi uremici. Jassal et al. (43) in 12 pazienti, dopo 6 mesi di NDHD riportano un significativo miglioramento nell'efficienza cognitiva e nell'attenzione sul lavoro. Anche con la SDHD vi sono alcuni studi che indicano un possibile miglioramento sia dei sintomi uremici sia degli indici di qualità della vita, seppur sempre in studi brevi e con pochi pazienti (44, 45). Segnaliamo infine un *case report* del novembre 2004 del gruppo di Toronto (46). È un caso di ripresa delle mestruazioni dopo 8 mesi di NDHD in una donna di 31 anni, con successiva gravidanza portata a termine alla 38<sup>a</sup> settimana con parto normale. Anche questa è qualità della vita!

## QUALITÀ DEL SONNO

È noto che i pazienti dializzati soffrono di notevoli disturbi del sonno, con apnee notturne e sonnolenza durante il giorno (20, 47-49). Questi disturbi incidono significativamente sulla loro qualità di vita e sembrano correlati anche con l'efficienza dialitica. Il gruppo di Toronto ha riportato un notevole miglioramento di questi disturbi nei pazienti sottoposti a NDHD (50, 51). Migliorano sia la durata delle fasi di apnea sia i disturbi del rimo cardiaco associati. Un simile effetto benefico è stato segnalato anche con la dialisi peritoneale notturna (52). È però da segnalare che in alcuni pazienti è necessario l'uso di ipnotici per favorire il

riposo notturno durante la dialisi e che alcuni pazienti ritornano alla dialisi standard di 4 ore per incapacità a riposare durante la seduta dialitica notturna.

## STATO NUTRIZIONALE

I pazienti sottoposti a NDHD a Toronto non hanno restrizioni dietetiche e nonostante l'aumentata perdita di nutrienti con l'aumentata quota di dialisi, l'aumento dell'appetito comporta un significativo aumento di peso secco (14). Il livello serico di amminoacidi e di albumina migliora, così come il profilo lipidico, con riduzione dei trigliceridi ed aumento del colesterolo HDL in tutti i pazienti (53). L'angolo di fase della bioimpedenza sembra migliorare significativamente (54), così come il metabolismo della carnitina (55). Il *London Study* riporta un aumento significativo dell'albumina serica e degli indici muscolari del braccio nei pazienti sottoposti a SDHD ma non in quelli sottoposti a NDHD, attribuendo questa differenza alla maggiore comorbidità di questo secondo gruppo (19). Lo stesso studio ha evidenziato una notevole riduzione dei livelli di omocisteina. Il gruppo di Tassin in un gruppo di 33 pazienti in LHD seguiti per 5 anni ha evidenziato una stabilità dell'introito di proteine e calorie, dell'albumina e del peso corporeo, a differenza del progressivo peggioramento nel tempo dei parametri nutrizionali riportato dall'*HEMO study* (56). Galland e Traeger (57) in 17 pazienti seguiti per più di 3 anni in SDHD (dopo quasi 10 anni di dialisi convenzionale), hanno osservato un significativo aumento dell'introito di proteine e calorie, del livello serico di albumina e del peso corporeo. Il gruppo di Buoncristiani ha evidenziato un aumento della massa cellulare con riduzione dell'acqua extracellulare nei pazienti in SDHD (11, 12). Quindi sembra esserci un effetto positivo di questi schemi dialitici sui parametri nutrizionali, pur con la cautela dovuta all'assenza di studi controllati.

## ACCESSI VASCOLARI

Il gruppo di Toronto ha inizialmente utilizzato cateteri centrali a permanenza per il suo programma di NDHD domiciliare, con una durata superiore e complicanze simili a quelle verificatesi in dialisi standard (14, 58). Ora vengono normalmente usate anche fistole artero-venose, preferibilmente con cannule di plastica al posto degli aghi, con particolare attenzione al loro fissaggio per evitare eventuali sanguinamenti. Il gruppo di Tassin usa regolarmente fistole artero-venose così come altri gruppi, compreso il nostro, sia con cannule di plastica che aghi, senza particolari problemi (23). Un controllo a distanza

degli allarmi non viene più considerato necessario per aumentare la sicurezza dei trattamenti. Anche il *London Study* presenta una migliore sopravvivenza dei cateteri centrali nei pazienti in dialisi quotidiana ed una maggiore facilità d'uso delle fistole artero-venose, senza effetti negativi (19). Il monitoraggio a distanza è consigliato solo nelle fasi iniziali della dialisi domiciliare. Anche il gruppo di Perugia ha dimostrato che non vi è aumento di complicazioni con l'uso quotidiano delle fistole artero-venose (59).

### ESPERIENZE PEDIATRICHE

È disponibile una piccola esperienza pediatrica di NDHD domiciliare (20, 60, 61). Questo tipo di dialisi permette un libero introito di cibo e liquidi, migliorando il benessere dei piccoli pazienti. È però notevole l'impegno dei genitori e necessita quindi di un *team* multidisciplinare dedicato di supporto. Qualche preoccupazione sorge per quanto riguarda il metabolismo calciofosforico ed i livelli ottimali di calcio e fosforo nel bagno di dialisi (62).

### COSTI

Le analisi disponibili concordano che il costo complessivo (materiale, personale, farmaci ed esami, ospedalizzazioni) dei trattamenti giornalieri domiciliari, sia NDHD sia SDHD, sono inferiori a quelli della dialisi standard ospedaliera di circa il 10-20% (15, 19, 23, 63, 64), mentre i costi aumentano se queste tecniche sono fatte in ospedale. La LHD fatta a domicilio ha costi ovviamente ancora più bassi, anche con uno schema a giorni alterni, rispetto alla ospedaliera classica. Se si svolge di notte in ospedale, tre volte per settimana, ha costi sovrapponibili. In analisi costo-efficacia, tenendo conto quindi dei migliori risultati soprattutto in termini di qualità della vita, il vantaggio di queste tecniche ovviamente aumenta (19, 42, 65).

#### TEST DI VERIFICA

**4) Quali di questi *outcomes* non sembra essere migliorato dalle dialisi quotidiane?**

- Pressione arteriosa
- Volumi corporei
- Sintomi intradialitici
- Anemia
- Qualità della vita.

**5) Quale di questi *outcomes* è meglio controllato dalla dialisi notturna quotidiana rispetto alla dialisi breve quotidiana?**

- Anemia
- Pressione arteriosa
- Livelli di fosforo
- Qualità della vita
- Volumi corporei.

**6) Quale di questi schemi dialitici sembra avere i costi più bassi?**

- Dialisi standard ospedaliera
- Dialisi breve quotidiana ospedaliera
- Dialisi notturna quotidiana domiciliare
- Dialisi notturna ospedaliera trisettimanale
- Dialisi notturna domiciliare a giorni alterni.

### L'ESPERIENZA DI BERGAMO

Anche in Italia negli ultimi dieci anni si sono accumulate alcune esperienze di LHD, in particolare ad Aosta (66), Torino, Foggia e Bergamo.

Alla fine del 2000 abbiamo proposto ad un gruppo di pazienti degli Ospedali Riuniti di Bergamo di effettuare la dialisi di notte, tre volte la settimana, per 8 ore. Nove pazienti hanno aderito a questo programma, e di 7 (Tab. I) è stato possibile analizzare successivamente i dati, confrontando un anno di dialisi notturna con un anno di dialisi convenzionale.

La LHD si svolge 3 notti la settimana (lunedì, mercoledì e venerdì), per otto ore dalle 22 alle 6 di mattina,

**TABELLA I - CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE (N=7 PAZIENTI)\***

<b>Età (anni)</b>	50.43±10.97
<b>Sesso (M/F)</b>	6/1
<b>Durata della dialisi (anni)</b>	14.29±11.47
<b>Causa della IRC</b>	
Glomerunefrite cronica	3
Pielonefrite	1
Nefropatia diabetica	1
Rigetto dopo trapianto	2
<b>Comorbidità</b>	
Ipertensione arteriosa	6
Diabete tipo 2	1
<b>Accessi Vascolari</b>	
Fistola AV	6
Catetere tunnellizzato	1

\*Note: n, numero di paziente o media ± S.D.

## La dialisi quotidiana: una reale alternativa?

TABELLA II - CARATTERISTICHE DEI TRATTAMENTI DIALITICI

	Emodialisi notturna	Emodialisi convenzionale
Durata della dialisi (h)	8	3.5-4
Frequenza dialitica (g/set)	3	3
Macchine	Bellco Formula	Bellco Formula, Hospal Integra
Filtro	PMMA (Toray) Polysulfone (Bellco)	PMMA (Toray) Polysulfone (Bellco)
Superficie del filtro (m <sup>2</sup> )	1.2-1.4	1.3-1.9
Flusso sangue (ml/min)	200-250	300-400
Flusso dialisato (ml/min)	300	500-800
Tampone nel dialisato	Bicarbonato	Bicarbonato

a bassi flussi (flusso sangue 200-250-mL/min, flusso del dialisato 300 mL/min), utilizzando macchine Bellco Formula e filtri con membrane sintetiche (Tab. II). Vengono utilizzate due stanze di dialisi che sono libere dal terzo turno serale, che si svolge fino a mezzanotte in altre quattro stanze. Tutti i pazienti, eccetto uno che presenta un catetere venoso centrale, utilizzano come accesso una fistola artero-venosa ed aghi standard, con l'accortezza di una particolare fasciatura per evitare fuoriuscite degli aghi fistola con pericolose perdite ematiche conseguenti. Il medico è presente fino a mezzanotte e poi è reperibile, e vi sono due infermiere che sorvegliano i pazienti durante la dialisi. Nessun incidente od emergenza di un certo rilievo si è verificato a tutt'oggi.

Tutti i pazienti hanno riportato un miglioramento della qualità di vita, ed hanno più tempo da dedicare al lavoro e alla famiglia. Vi è una riduzione degli episodi ipotensivi intra-dialitici e della stanchezza post-dialitica. Nessun paziente è disposto a ritornare alla dialisi convenzionale!

Il passaggio alla dialisi notturna ha determinato ad un anno una riduzione statisticamente significativa della pressione arteriosa sistolica (da 141±20 a 128±21 mmHg) e diastolica (da 86±12 a 80±13 mmHg), così come della pressione differenziale (da 55±14 a 48±15), riduzione che si è mantenuta costante a due anni. In 4 pazienti è stata possibile la sospensione completa della terapia anti-ipertensiva. Il peso secco aumenta da 59.4±14.7 a 63.7±15 kg nel corso di due anni, dopo una iniziale riduzione nei primi tre mesi dovuta ad un miglior controllo dell'acqua extracellulare. I pazienti stanno meglio ed hanno più appe-

TABELLA III - PARAMETRI EMATOCHIMICI AL TERMINE DELL'ULTIMO ANNO DI EMODIALISI CONVENZIONALE (CHD) E DEL PRIMO ANNO DI DIALISI NOTTURNA (NHD)

	CHD	NHD
eKt/V	1.42±0.09	1.89±0.30**
Urea (mg/dL)	161.39±42.67	150.12±35.84*
Potassio (mEq/L)	5.63±0.92	5.17±0.76
Calcio (mg/dL)	9.31±1.01	9.58±1.03
Fosforo (mg/dL)	5.45±1.75	4.78±1.23
Paratormone (pg/mL)	514.96±432.03	523.69±459.56
Albumina (mg/dL)	3926±183.66	3827±296.84
Protein catabolic rate	0.87±0.26	0.92±0.24
Emoglobina (g/dL)	12.33±1.07	12.36±1.02
Ematocrito (%)	34.64±4.63	36.7±3.73*
Ferritina (ng/mL)	392.75±223.23	430.6±191.01

\*p&lt;0.05

\*\*p&lt;0.01 verso CHD

tito. La PCRn tende ad aumentare, ma non l'albumina (Tab. III), mentre l'urea per la migliore efficienza depurativa si riduce significativamente. Il KT/V equilibrato aumenta, infatti, in media da 1.42 ad 1.89. Non vi è differenza statistica nei livelli di calcio e fosforo, che tende comunque a diminuire, e di paratormone. Non si verificano variazioni significative nel dosaggio dei chelanti del fosforo e della dose di eritropoietina somministrata. Non vi è differenza significativa né dei livelli di ferritina, né nei valori dell'emocromo.

Attualmente altri 2 pazienti svolgono la dialisi notturna domiciliare con schema di otto ore a giorni alterni con ottimi risultati soggettivi e clinici.

## CONCLUSIONI

Non esistono dati diretti sulla mortalità e morbilità dei pazienti sottoposti a questi schemi alternativi di dialisi. Gli studi disponibili sono per la maggior parte osservazionali, con piccoli numeri e pertanto con poco potere statistico, in pazienti spesso selezionati in positivo. Anche il gruppo di Charra che inizialmente riportava dati di mortalità molto positivi ha ridimensionato i suoi risultati (7-9). Pur con questi limiti, gli schemi giornalieri di dialisi sembrano migliorare un certo numero di *outcomes* intermedi, alcuni dei quali sono positivamente correlati con la sopravvivenza e la morbilità nei

TABELLA IV - RISULTATI CLINICI DEI TRE SCHEMI DIALITICI

	LDH	NDHD	SDHD
Mortalità	?	?	?
Morbilità	?	?	?
KT/V e depurazione	+	++	+
Sintomi intradialitici	+	+	+
Pressione arteriosa	+	+	+
Iperptrofia ventricolare sinistra	+	+	+
Volumi extracellulari	+	+	+
Anemia, uso EPO	±	±	±
Metabolismo Ca/P	±	+	±
Qualità della vita	+	+	+
Qualità del sonno	?	+	?
Stato nutrizionale	+	+	+
Accessi vascolari	+	+	+

+ effetto positivo; ± nessun effetto (o dati contraddittori); ? non sufficienti dati disponibili; LDH emodialisi lunga trisettimanale; NDHD emodialisi notturna quotidiana; SDHD emodialisi breve quotidiana

pazienti dializzati. In particolare tutti i dati concordano con un migliore controllo della pressione arteriosa e dei volumi, una riduzione dell'uso dei farmaci antiipertensivi, scores migliori di qualità della vita e riduzione dei sintomi intradialitici, una netta preferenza da parte dei pazienti. Un miglioramento dei disturbi del sonno ed un miglior controllo dei livelli di fosforo con riduzione dell'uso dei chelanti è da ascrivere solo alla NDHD. Dati molto più contraddittori si hanno per quanto riguarda l'anemia e l'uso di eritropoietina, la regressione dell'iperptrofia ventricolare sinistra, l'iperparatiroidismo ed i parametri nutrizionali, a parte forse un incremento di appetito e di peso corporeo (Tab. IV).

Molto si potrà chiarire quando saranno disponibili i dati dei due *trials* randomizzati attualmente in corso nel Nord America e sponsorizzati dal *National Institutes of Health*. Essi confrontano la SDHD ospedaliera e la NDHD domiciliare con la dialisi convenzionale ospedaliera. Dati aggiuntivi si potranno avere anche dall'*International Quotidian Dialysis Registry* (20), anch'esso in implementazione negli Stati Uniti ed in Canada.

Come mai, se i dati sono comunque così incoraggianti, così pochi sono i pazienti trattati con questi schemi dialitici, che rimangono per ora tecniche di nicchia? Ognuno di essi purtroppo ha dei problemi, non

sempre facilmente superabili. La SDHD e la NDHD se fatte in ospedale hanno problemi di costo ed organizzativi importanti, soprattutto se si devono organizzare turni lavorativi notturni. Inoltre l'impegno per i pazienti è notevole, in termini di tempo da dedicare al trattamento e di lontananza da casa, anche se in modo diverso per le due metodiche. Ciò comporta che esse per diventare competitive devono essere fatte a domicilio. Qui intervengono altri problemi, sia di adeguatezza che di disponibilità dei pazienti alla domiciliare, stante la popolazione dialitica sempre più anziana, con più comorbidità e minore disponibilità di partner adatti. Anche la non disponibilità di apparecchiature di dialisi e di trattamento delle acque veramente semplici e rapide nell'utilizzo, soprattutto per la SDHD, limita l'uso di queste tecniche a domicilio. Forse lo schema della LHD trisettimanale o a giorni alterni, sia in ospedale sia a domicilio, e che pure ha dimostrato dei vantaggi concreti, è più attuabile, meno impegnativo e di certo meno costoso. Questa è sicuramente la nostra esperienza, e se si trattano pazienti in discrete condizioni cliniche può anche non essere presente per tutta la notte un medico dedicato, come se fosse un turno presso un CAL.

Lo schema notturno domiciliare a giorni alterni è più accettabile per i pazienti di quello di 5-7 dialisi settimanale, ed anche nella nostra esperienza molto efficace. Certo bisogna impegnarsi molto per trovare i pazienti disponibili, che forse, però sono di più di quanto crediamo, e per motivarli sia sui vantaggi clinici che socio-lavorativi. Bisogna soprattutto che noi operatori crediamo al vantaggio che la domiciliare, qualunque tipo di domiciliare, ha per i pazienti, di sicuro in termini di libertà e di gestione, e quasi certamente di benessere e sopravvivenza. Forse bisognerebbe che anche le autorità sanitarie stanziassero fondi *ad hoc* per incentivare queste tecniche alternative o almeno quelle più vantaggiose anche sul piano economico, come per esempio è già successo in Olanda.

Un esperimento tecnico-organizzativo interessante ci sembra quello di Piccoli a Torino (67). Per venire incontro alle difficoltà dei pazienti a svolgere la dialisi quotidiana è stato implementato un programma flessibile di SDHD, da svolgere sia in CAL, sia a domicilio o in entrambi secondo le necessità, con possibilità di tornare alla dialisi standard per brevi periodi per ragioni familiari o lavorative. Anche la durata della seduta può variare da due a tre ore a seconda delle necessità di calo ponderale. Venticinque pazienti hanno iniziato il programma e solo 5 lo hanno abbandonato per ragioni di lavoro. Forse una dialisi a schema "variabile" secondo le necessità "variabili" del paziente sarà la dialisi del futuro!



**TEST DI VERIFICA****7) Quali metodiche dialitiche ha studiato in modo prospettico il London Study?**

- a. La dialisi peritoneale notturna
- b. La dialisi notturna quotidiana
- c. La dialisi breve quotidiana
- d. La dialisi lunga trisettimanale
- e. Sia b. che c.

**8) Quale metodica dialitica ha la massima capacità depurativa (intesa come KT/V standardizzato settimanale)?**

- a. La dialisi standard trisettimanale
- b. La dialisi breve quotidiana
- c. La dialisi lunga trisettimanale
- d. La dialisi notturna quotidiana
- e. Non vi è differenza fra le metodiche.

**9) In quali città Italiane sono trattati pazienti in dialisi lunga notturna?**

- a. Aosta
- b. Bergamo
- c. Foggia
- d. Torino
- e. Tutte le precedenti.

breve quotidiana specialmente in Italia ed Olanda. L'emodialisi notturna quotidiana è utilizzata soprattutto in Canada, USA ed Australia. Lo schema della dialisi lunga, di otto ore, tre volte la settimana è usuale presso il centro Francese di Tassin. Molti studi osservazionali e lo studio prospettico London Study suggeriscono miglioramenti significativi in molti outcomes clinici intermedi come i sintomi intradialitici, il controllo della pressione arteriosa e dei volumi corporei, il controllo del fosforo (solo per la dialisi notturna quotidiana), lo stato nutrizionale e la qualità della vita. Gli studi per ora disponibili sono però troppo poco numerosi e con un potere statistico limitato per cui non sono in grado di valutare eventuali differenze sulla mortalità e morbilità. È stato recentemente creato un International Registry of Daily Dialysis per ottenere ulteriori informazioni, ed il US National Institute of Health ha sponsorizzato due grandi trials per confrontare la dialisi standard con la dialisi breve giornaliera in ospedale e la dialisi notturna giornaliera domiciliare. Problemi organizzativi, la copertura dei costi più elevati almeno all'inizio, e la non disponibilità di macchine di dialisi veramente semplici e rapide nella preparazione sono i principali fattori che impediscono un più largo utilizzo di queste tecniche. La dialisi lunga notturna fatta in ospedale o a domicilio, tre volte alla settimana o meglio a giorni alterni, sembra essere il miglior compromesso oggi disponibile fra tutte queste tecniche. Consente, infatti, sostanziali vantaggi con minimi o nulli incrementi di costi rispetto ad una dialisi standard ospedaliera. Sarebbe interessante che il Servizio Sanitario Nazionale adottasse una politica di stimolo e di incentivazione di questi schemi dialitici.

**RIASSUNTO**

Dopo i risultati negativi dello studio HEMO vi è un nuovo interesse per schemi alternativi di emodialisi, quali la dialisi quotidiana sia corta che lunga notturna. Una considerevole esperienza è stata raccolta sulla dialisi

**DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI**

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Lysaght MJ. Maintenance Dialysis Population Dynamics: Current Trends and Long Term Implications. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: S37-40
2. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2010-9.
3. Locatelli F, Buoncristiani U, Canaud B, et al. Dialysis dose and frequency. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 285-96.
4. Twardowski ZJ. Daily dialysis: is this a reasonable option for the new millennium? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1321-4.
5. Pierratos A, McFarlane P, Chan CT, et al. Daily hemodialysis 2006. State of the art. *Minerva Urol Nefrol* 2006; 58 (2): 99-115.
6. DePalma JR, Pecker EA, Maxwell MH. A new automatic coil dialyser system for "daily" dialysis. *Proc EDTA* 1969; 6: 26-34.
7. Charra B, Terrat JC, Vanel T, et al. Long thrice weekly hemodialysis: The Tassin experience. *Int J Artif Organs* 2004; 27: 265-83.
8. Charra B, Chazot C, Jean G, et al. Long 3x8 hr dialysis: A three-decade summary. *J Nephrol* 2003; 16 (Suppl. 7): S64-9.
9. Laurent G, Charra B. The results of an 8 h thrice weekly hemodialysis schedule. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl. 6): S125-31.
10. Buoncristiani U. Fifteen years of clinical experience with daily haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl. 6): S148-51.
11. Fagugli RM, Reboldi G, Quintaliani G, et al. Short daily hemodialysis: Blood pressure control and left ventricular

- reduction in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 371-6.
12. Fagugli RM, Pasini P, Pasticci F, et al. Effect of short daily hemodialysis and extended standard hemodialysis on blood pressure and cardiac hypertrophy: A comparative study. *J Nephrol* 2006; 19: 77-83.
  13. Buoncristiani U, Quintaliani G, Cozzari M, et al. Daily dialysis: long term clinical metabolic results. *Kidney Int* 1988; 24: S137-40.
  14. Pierratos A. Nocturnal home haemodialysis: An update on a 5-year experience. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2835-40.
  15. Pierratos A. Daily nocturnal home hemodialysis. *Kidney Int* 2004; 65: 1975-86.
  16. Kooistra MP, Vos J, Koomans HA, Vos PF. Daily home hemodialysis in The Netherlands: Effect on metabolic control, haemodynamics, and quality of life. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 13: 2853-60.
  17. Raj DSC, Charra B, Pierratos A, Work J. In search of ideal hemodialysis: is prolonged frequent dialysis the answer? *Kidney Int* 1999; 34: 597-610.
  18. Lacson E, Diaz-Buxo JA. Daily and nocturnal hemodialysis: How do they stack up? *Kidney Int* 2001; 38: 225-39.
  19. Blagg CR, Lindsay R, Guest Editors. The London Daily/Nocturnal Hemodialysis Study. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (Suppl. 1): S1-66.
  20. Pierratos A, Guest Editor. Daily hemodialysis-Selected topics. *Semin Dial* 2004; 17: 77-177.
  21. Lindsay R, Nesrallah G, Suri R, et al. Is more frequent hemodialysis beneficial and what is the evidence? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 631-5.
  22. Raj DSC, Ouwendyk M, Francoeur R, Pierratos A. Beta2-Microglobulin kinetics in nocturnal haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 58-64.
  23. Agar JW. Nocturnal haemodialysis in Australia and New Zealand. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10: 222-30.
  24. Walsh M, Culleton B, Tonelli M, Manns B. A systemic review of the effect of nocturnal hemodialysis on blood pressure, left ventricular hypertrophy, anemia, mineral metabolism, and health-related quality of life. *Kidney Int* 2005; 67: 1500-8.
  25. Floridi A, Antolini F, Galli F, et al. Daily hemodialysis improves indices of protein glycation. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 871-8.
  26. Chan T, Floras J, Miller J, et al. Regression of left ventricular hypertrophy after conversion to nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 2002; 61: 2235-39.
  27. Chan T, Harvey P, Piction P, et al. Short-term blood pressure, noradrenergic and vascular effect of nocturnal home hemodialysis. *Hypertension* 2003; 42: 925-31.
  28. Chan T, Jain V, Piction P, et al. Nocturnal hemodialysis increases arterial baroreflex sensitivity and compliance and normalises blood pressure of hypertensive patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2005; 68: 338-44.
  29. Chazot C, Charra B, Laurent G, et al. Interdialysis blood pressure control by long hemodialysis sessions. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 831-7.
  30. Ayus J, Mizani M, Achinger S, et al. Effects of short daily versus conventional hemodialysis on left ventricular hypertrophy and inflammatory markers: a prospective, controlled study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2778-88.
  31. Locatelli F, Del Vecchio L. Dialysis adequacy and response to erythropoietic agents: What is the evidence base? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl. 8): 29-35.
  32. Schwartz DI, Pierratos A, Richardson RMA, et al. Impact of nocturnal home hemodialysis on anemia management in patients with end stage renal disease. *Clin Nephrol* 2005; 63 (3): 202-8.
  33. Rao M, Muirhead N, Klarenbach S, et al. Management of anemia with quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 13-7.
  34. Mucsi I, Hercz G, Uldall R, et al. Control of serum and phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 1998; 53: 1399-404.
  35. Toussaint N, Boddington J, Simmond R, et al. Calcium phosphate metabolism and bone mineral density with nocturnal hemodialysis. *Hemodial Int* 2006; 10: 280-6.
  36. Alhejali F, Kortas C, Leitch R, et al. Nocturnal but not short quotidian hemodialysis requires an elevated dialysate calcium concentration. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2322-8.
  37. Lindsay R, Alhejali F, Nesrallah G, et al. Calcium and phosphate balance with quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (Suppl. 1): S24-9.
  38. Yuen D, Pierratos A, Richardson R, et al. The natural history of coronary calcification progression in a cohort of nocturnal haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1407-12.
  39. Mingardi G, Cornalba L, Cortinovis E, et al. Health related quality of life in dialysis patients. A report from an Italian study using the SF-36 health survey. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1503-10.
  40. Mingardi G, Apolone G. Misurare la Qualità della Vita correlata alla Salute (QdV-S) nel paziente uremico: una review dei concetti, dei metodi, degli strumenti disponibili e dei risultati. *G Ital Nefrol* 2005; 5: 477-89.
  41. Brissenden JE, Pierratos A, Ouwendyk M, et al. Improvements in quality of life with Nocturnal Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: A168.
  42. McFarlane PA, Bayoumi AM, Pierratos A, et al. The quality of life and cost utility of home nocturnal and conventional hemodialysis. *Kidney Int* 2003; 64: 1004-11.
  43. Jassal SV, Devins GM, Chan CT, et al. Improvements in cognition in patients converting from thrice weekly hemodialysis to nocturnal hemodialysis: A longitudinal pilot study. *Kidney Int* 2006; 70: 956-62.
  44. Williams AW, Chebrolo SB, Ing TS, et al. Early clinical, quality-of-life, and biochemical changes of "daily hemodialysis" (6 dialysis per week). *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 90-102.
  45. Ting G, Frietas T, Carrie B, et al. Short daily hemodialysis- 12 month study of 5 patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: A228.
  46. Gangji AS, Windrim R, Gandhi S, et al. Successful pregnancy with nocturnal hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 912-6.
  47. Parker KP, Kutner NG, Bliwise DL, et al. Nocturnal sleep, daytime sleepiness, and quality of life in stable patients in hemodialysis. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 68-77.
  48. Perl J, unruh ML, Chan CT. Sleep disorders in end-stage renal disease: "Markers of inadequate dialysis?". *Kidney Int* 2006; 70: 1687-93.
  49. Tada T, Kusano KF, Ogawa A, et al. The predictors of central and obstructive sleep apnoea in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1190-7.
  50. Hanly PJ, Pierratos A. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med* 2001; 344: 102-7.
  51. Chan CT, Hanly P, Gabor J, et al. Impact of nocturnal hemodialysis on the variability of heart rate and duration of hypoxemia during sleep. *Kidney Int* 2004; 65: 661-5.
  52. Tang SCW, Lam B, Ku PP, et al. Alleviation of sleep apnea in patients with chronic renal failure by nocturnal cyclical-assisted peritoneal dialysis compared with conventional continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am soc Nephrol* 2006; 17: 2607-16.
  53. Bugeja AL, Chan CT. Improvement in lipid profile by nocturnal hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *ASAIO J* 2004; 50: 328-31.
  54. Nesrallah G, Rassi M, Pierratos A. A prospective study of nutritional and bioelectrical impedance indices in daily nocturnal hemodialysis. *Canadian Society of Nephrology* 2004; A112.

*La dialisi quotidiana: una reale alternativa?*

---

55. Hothi DK, Geary DF, Fisher L, Chan CT. Short-term effect of nocturnal haemodialysis on carnitine metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2637-41.
56. Chazot C, Vo-Van C, Blanc C, et al. Stability of nutritional parameters during a 5-year follow-up in patients treated with sequential long-hour hemodialysis. *Hemodial Int* 2006; 10: 389-93.
57. Galland R, Traeger G. Short daily hemodialysis and nutritional status in patients with chronic renal failure. *Semin Dial* 2004; 2: 104-8.
58. Perl J, Lok CE, Chan CT. Central venous catheter outcomes in nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 2006; 70: 1348-54.
59. Quintaliani G, Buoncristiani U, Fagugli R, et al. Survival of vascular access during daily and three times a week hemodialysis. *Clin Nephrol* 2000; 53: 372-7.
60. Simonsen O. Slow nocturnal dialysis as a rescue treatment for children and young patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: A327.
61. Geary DF, Piva E, Tyrrel J, et al. Home nocturnal hemodialysis in children. *J Pediatr* 2005; 147: 383-7.
62. Hothi DK, Harvey E, Piva E, et al. Calcium and phosphate balance in adolescents on home nocturnal haemodialysis. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 835-41.
63. McFarlane PA, Pierratos A, Redelmeier DA. Cost savings of home nocturnal versus conventional in-center hemodialysis. *Kidney Int* 2002; 62: 2216-22.
64. Agar JW, Knight R, Simmonds R, et al. Nocturnal hemodialysis: An Australian cost comparison with conventional satellite haemodialysis. *Nephrology* 2005; 10: 557-0.
65. McFarlane, Bayoumi AM, Pierratos A, Redelmeier DA. The impact of home nocturnal hemodialysis on end-stage renal disease therapies: A decision analysis. *Kidney Int* 2006; 69: 798-805.
66. Alloatti S, Molino A, Manes M, et al. Long nocturnal dialysis. *Blood Purif* 2002; 20: 525-30.
67. Piccoli GB, Mezza A, Quaglia M, et al. Flexibility as an implementation strategy for a daily dialysis program. *J Nephrol* 2003; 16: 365-72.