

Emodialisi infrequente e incrementale: differenze e definizioni

cap.2

Emodialisi Incrementale

Bolasco Piergiorgio¹, Murtas Stefano²

¹Former Director of Territorial Nephrology ASL Cagliari, member of Italian Society of Nephrology and of the Conservative Treatment of CKD study group of the Italian Society of Nephrology.

²Territorial Nephrology of ASSL Cagliari.



Piergiorgio
Bolasco

ABSTRACT

Lo scopo di questa revisione della letteratura è quello di dare dignità nosologica al termine di “Dialisi Incrementale”, che non può essere confusa con il termine e le scelte terapeutiche definite come “Dialisi Infrequente”.

Per Dialisi Infrequente si intendono tutte le scelte terapeutiche con ritmi settimanali inferiori ai tre trattamenti emodialitici. Ciononostante anche la dialisi infrequente è una scelta di terapia emodialitica sostitutiva non scevra da particolari attenzioni cliniche e monitoraggio dello stato nutrizionale ed anch'essa dovrebbe essere accompagnata da una nutrizione controllata lievemente ipoproteica.

Quando si parla di dialisi incrementale (CDDP) si definisce un ben definito programma terapeutico che richiede un'importante attenzione clinica. La CDDP inizia dall'ambulatorio pre-dialisi nel breve periodo di tempo nel quale il paziente passa, dopo una severa valutazione di idoneità della compliance nutrizionale e con un VFG di 5-10 mL/min/1.73mq, dal trattamento conservativo ad una dieta ipoproteica da 0.6g/Kg/die con o senza aminoacidi essenziali e dieta iposalina integrata da una dialisi monosettimanale. Il programma di dialisi incrementale è rigorosamente “cucito” sul trend della Funzione Renale Residua (FRR). La CDDP è una scelta dialitica “bridge” di variabile durata che deve assicurare al paziente un buono stato metabolico ed una buona qualità di vita. I pochi recenti studi hanno dimostrato una minore mortalità rispetto alla dialisi trisettimanale ed un balance neutro del pool input/output fosforico conseguente al contributo della fosfaturia rispetto ai pazienti trisettimanali che perdono precocemente la FRR. Sono necessari ulteriori studi per confermare la sicurezza e la validità di questa scelta terapeutica.

PAROLE CHIAVE: Emodialisi Incrementale, Emodialisi Infrequente, dieta ipoproteica

ABSTRACT

The purpose of this review is to give dignity at the Incremental Dialysis, which cannot be confused with the term and the therapeutic choice defined as Infrequent Dialysis.

The Infrequent Dialysis is defined by each and every hemodialytic therapeutic choice like rhythms below thrice-weekly-hemodialytic treatments. Nonetheless, Infrequent Dialysis is a choice of replacement hemodialysis therapy with pays more special clinical attentions and nutritional monitoring and should also be accompanied by a slightly hypoproteic controlled nutrition.

When talking about the Incremental Dialysis (CDDP) it is defined as a well-defined therapeutic program that requires a significant clinical attention. The CDDP begins with the pre-dialysis outpatient clinic in the short period of time when the patient passes, after a severe nutrition compliance assessment with a VFG of 5-10 mL / min / 1.73mq, from the conservative treatment to an hypoproteic diet composed of 0.6g/ Kg / day with or without essential amino acids and hyposaline diet supplemented by One-Weekly Dialysis. The Incremental Dialysis program is strictly tailored on the trend of Residual Renal Function (FRR). CDDP is a time variable therapeutic “bridge” that must provide a good metabolic status and a good quality of life of the treated patients. Recent studies have shown a lower mortality compared with thrice-weekly-dialysis and a neutral input/output balance of phosphorus pool due to the phosphaturia contribution compared to the thrice-weekly-patients who lose early their FRR. Further studies are needed to confirm the safety and validity of this therapeutic choice.

KEYWORDS: Incremental Hemodialysis, Infrequent Hemodialysis, hypoproteic diet

INTRODUZIONE

L'importanza di preservare la funzione renale residua (FRR) è stata per lungo tempo sottovalutata. Infatti la FRR ha dimostrato di essere una formidabile arma terapeutica che dovrebbe essere mantenuta il più a lungo possibile poiché anche un VFG < 3-5 mL/min ha dimostrato potenzialità depurative significativamente superiori ai trattamenti emodialitici e peritoneali (1, 2). Peraltro il modello di dialisi incrementale è di fatto stato mutuato dalla dialisi peritoneale (3, 4) e successivamente traslato all'emodialisi. Il rene in fase terminale, pur perdendo precocemente le caratteristiche di funzione di concentrazione/diluizione, attivazione della vitamina D ed in seguito di attivatore dell'eritropoiesi, conserva in parte, già nelle fasi avanzate dell'insufficienza renale cronica (CKD), delle caratteristiche estremamente interessanti nella capacità di eliminare molecole molto tossiche ad alto peso molecolare che a differenza delle piccole molecole, sono estremamente lesive su numerosi organi ed apparati quali il sistema cardiovascolare ma anche direttamente sullo stesso parenchima renale funzionante residuo, a causa delle capacità infiammatorie e pro-ossidanti mirate soprattutto al microcircolo coronarico e renale, all'interstizio ed al tubulo renale. Ricordiamo in particolare le Protein Bound Uremic toxins (PBUT) come l'indoxil-sulfato ed il p-cresolo solfato (5 – 7) che si legano fortemente all'albumina. Tali molecole non riescono ad essere sufficientemente eliminate da qualsiasi metodica dialitica seppur molto raffinata e/o ad alto potere convettivo. Le emodialisi e i trattamenti ad alta ultrafiltrazione riescono infatti ad eliminare solo la parte *protein-free* delle PBUT che rappresenta il 10% del loro quantitativo totale (8, 9). Peraltro la produzione di queste molecole è amplificata nell'uremia a causa di gravi alterazioni del microbiota intestinale e per le conseguenti alterazioni della permeabilità intestinale (10, 11). Lo stesso discorso vale per i fosfati, molecole ambigue a causa della loro distribuzione pluri-compartimentale e per il forte legame del fosfato con il suo raggio idrato che rallenta sensibilmente e con difficoltà l'attraversamento delle membrane dialitiche anche quelle ad alta porosità. Occorre ricordare che il fosfato è direttamente tossico sul sistema cardiovascolare poiché è ormai ben assodato che l'iperfosfatemia è indipendentemente correlata con la mortalità cardio-vascolare ma essa stessa, oltre al danno sul microcircolo renale, produce, tramite la formazione di microcristalli di idrossiapatite, danni irreversibili tubulo-interstiziali renali che accelerano la caduta della FRR (12 –14).

Comunque la FRR tramite una buona diuresi residua produce, anche a valori molto bassi, delle inaspettate ed importanti perdite urinarie di fosfati, grazie all'abbassamento della soglia tubulare dei fosfati. È stato dimostrato in pazienti in dialisi infrequente, ma con buona diuresi residua (> 1000 mL/die), che la FRR residua può produrre un reale balance tra intake fosforico ed output urinario pari a zero grazie anche all'ausilio di una dieta appropriata e ad un congruo uso di chelanti intestinali del fosforo (15 – 17).

Alla funzione renale residua occorre aggiungere la prescrizione di una dieta ipoproteica ritagliata sulla FRR e sulla dose dialitica. La dieta ipoproteica risparmia nefroni, ed è ormai assodato che rallenta o procrastina l'inizio della terapia sostitutiva poiché preserva la stessa FRR. Da qui si rinforzano le basi per iniziare un trattamento emodialitico incrementale (INC) (18). Le considerazioni e le formule di Basile e Casino et Al. (19, 21) definiscono la INC come un trattamento a cui deve essere dedicata una particolare attenzione clinica onde evitare l'utilizzo arbitrario della metodica e raccomandando di non affidare la valutazione di idoneità della FRR esclusivamente ai modelli della cinetica dell'urea.

Infatti, nella nostra esperienza, chi intraprende l'INC nella pratica clinica deve valutare la media della clearance (Kr) della creatinina che sottostima il VFG con la Kr dell'urea che lo sovrastima,

onde calcolare un valore più attendibile della FRR soprattutto quando il VFG diventa < 5 mL/min/1.73 mq. Tuttavia gli Autori devono essere consapevoli che il team che inizia o effettua un programma di INC non valuta solo questi aspetti, ma deve impegnarsi maggiormente nella sorveglianza clinica e nel valutare i livelli dei principali analiti ematochimici compresa la β_2 -microglobulina molecola che notoriamente ha livelli plasmatici inferiori rispetto a quelli dei pazienti oligoanurici in dialisi trisettimanale grazie al valido apporto della FRR in INC. Recentemente dopo i lavori di Kalantar-Zadek et Al. sulla emodialisi bisettimanale e di Bolasco et Al. (22, 23) sulla dialisi monosettimanale meglio definita come Combined Diet Dialysis Program (CDDP) si è risvegliato l'interesse di molti studiosi sull'applicazione, in pazienti selezionati, di ritmi dialitici infrequenti creando confusione sull'esatta definizione nosologica tra Dialisi Infrequente (INF) rispetto alla INC, non dimenticando che alcuni pazienti in emodialisi trisettimanale che conservano una discreta diuresi o che mostrano in alcuni casi un sensibile aumento della stessa, possono intraprendere la strada della cosiddetta Dialisi Decrementale grazie ad un inaspettato aumento del VFG che ha consentito loro, seppur in periodi tempo limitati, di ritornare alla osservazione dell'ambulatorio pre-dialisi in terapia conservativa. Anche le Linee Guida KDOQI 2006 ritengono possibile un approccio alla bisettimanale con una clearances dell'urea $>2-3$ mL7min/1.73 mq (24).

La Dialisi Infrequente

Il tabù fu "spezzato" da una pubblicazione storica che ha posto i nefrologi di fronte ad una nuova problematica deontologica (25): a fronte di un VFG di 3-5 mL/min/1.73mq è corretto somministrare al paziente un ritmo dialitico trisettimanale? Occorre infatti considerare che la patologia clinica dell'uremia è aggravata dalle patologie dialisi-dipendenti che producono amiloidosi, stress cardiovascolare, microinfiammazione e pro-ossidazione ecc.

Ben consci della resistenza dei nefrologi americani ad esercitare ritmi diversi dalla emodialisi trisettimanale si sono sviluppati numerosi lavori di altri studiosi interessati alla INF. Ma la definizione nosologica rimane incorretta come dimostrato in uno dei primi approcci di Giovannetti et Al. nel 1981 (26) ove ancora non si conoscevano le potenzialità di associare ad una emodialisi monosettimanale una dieta ipoproteica molto ristretta. L'errore di definizione continua in Europa (27) ed oltreoceano: Rhee et Al. (28, 29), pur descrivendo la potenzialità di una dialisi incrementale, preferiscono sviluppare le potenzialità di una dialisi bisettimanale. Numerosi autori hanno discusso sulle possibilità di ridurre il ritmo dialitico senza specificare con chiarezza quali ritmi emodialitici settimanali possono essere intrapresi; infine, le scelte ricadono quasi sempre su un ritmo più prudente limitato a due soli trattamenti la settimana. Anche l'inserimento in un ritmo bisettimanale deve essere ben valutato come già fu segnalato da Hanson et Al nel 1999 (30). Recentemente Tangvoraphonkchai et Al. (31) hanno effettuato una *in-Depth Review* che riporta tutte le ben note precauzioni quando si sceglie di applicare un ritmo infrequente e/o una variazione del tempo dialisi ma di fatto si discute di frequenza non di approccio incrementale ma le considerazioni fatte sono ancora basate su speculazioni piuttosto che su casistiche reali. Ancora più disorientante la segnalazione di Toth-Manikowski (32) che immette 5 pazienti in emodialisi domiciliare; per l'Autore l'INC significa comunque aumentare la dose dialitica a fronte ed indipendentemente da un rapido declino FRR. Kalantar-Zadek et Al. (33) riflette che probabilmente 13.000 pazienti *veterans* in dialisi avrebbero potuto iniziare la dialisi bisettimanale, definita incrementale, onde condurre anche ad un notevole risparmio sui costi del Medicare adducendo una poco convincente valutazione retrospettiva su una migliore qualità di vita rispetto ai centri per pazienti *non veterans*. Altri autori californiani propongono, definendola INC, per un follow-up di 2 anni, la dialisi bisettimanale (34); così anche il gruppo spagnolo di Merino et Al (35). Da segnalare

l'esperienza di Oby et Al. (36) di confronto tra dialisi convenzionale e dialisi definita incrementale, ma ben chiaramente tutti pazienti erano trattati in ritmo bisettimanale. Dopo pochi mesi un'altra interessante osservazione è stata fatta dallo stesso gruppo americano comparando la sopravvivenza di 50.163 pazienti in dialisi convenzionale *versus* 434 pazienti in dialisi definita incrementale. Quel che colpisce in questi lavori policentrici americani, a parte l'utilizzo della sola clearance dell'urea per stimare la FRR, è anche la mancanza di qualsiasi riferimento all'applicazione ed utilità di una nutrizione ipoproteica nei pazienti in dialisi INF (definita "twice weekly or less"); ciononostante i pazienti in INF dimostravano una sopravvivenza, aggiustata per tutte le cause di mortalità, significativamente superiore ai pazienti in emodialisi convenzionale (37).

La Dialisi Incrementale

Le pubblicazioni sulle maggiori riviste europee di Nefrologia e Dialisi hanno penalizzato l'informazione metodologica e scientifica di quella che è definita la Dialisi Incrementale in quanto osteggiata dal fatto che lo studio doveva essere condotto, secondo i *main Editors*, su bracci randomizzati. Purtroppo la FRR non permette eticamente di randomizzare pazienti con VFG così bassi per il rischio di complicanze anche molto serie nel braccio dei pazienti che avrebbero intrapreso il lato "non trattamento". E' infatti obbligatorio ed inevitabile che i pazienti debbano essere necessariamente ed attentamente pre-valutati prima di intraprendere un programma di INC, anche se resta pur sempre un trattamento sostitutivo "bridge" verso il trapianto o verso ritmi dialitici più frequenti durante i quali si riscontrano minimi segni di uremia o sovraccarico idrico o complicanze neurologiche di altri apparati e/o organi. Pertanto la INC è limitata da un percorso ben definito.

Il percorso

L'INC inizia con la valutazione dello status uremico nell'ambulatorio pre-dialisi sinergicamente all'ambulatorio di nefro-nutrizione che allestisce una dieta gradita dal paziente, onde assicurare una buona aderenza alimentare (23) per garantire il mantenimento di un eccellente stato nutrizionale e una diuresi conservata con un VFG tra i 5 e gli 10 mL/min/1.73 mq, eseguendo raccolte urine per calcolare la media tra clearance dell'urea e della creatinina.

All'inizio del programma INC si entra nella fase CDDP: ogni mese e successivamente ogni tre mesi viene accuratamente calcolata l'Urea Nitrogen Appearance (UNA) secondo la vecchia ma ancora ben valida formula di Maroni e Mitch (38).

Quindi si intraprende un programma di Dialisi Incrementale: devono essere presenti requisiti organizzativi e di preparazione degli operatori attivando e mantenendo i seguenti steps. In primis una valutazione dell'uremia, della compliance dietetica, counseling; subito dopo inizia il programma monosettimanale (CDDP) con la prescrizione di una dieta ipoproteica da 0.6g/Kg/die con o senza aminoacidi essenziali e dieta iposalina. Il giorno di dialisi il paziente deve avere la soddisfazione di potersi alimentare liberamente. Un'impostazione meno attenta di un ritmo monosettimanale si interrompe per le seguenti cause: cattiva compliance del paziente, incrementi ponderali eccessivi e/o scompenso cardiaco latente o conclamato, rapido declino della diuresi (39) e per la presenza di qualsiasi altra causa che produce il minimo rischio per il benessere del paziente. Dal 1989 il gruppo di Bolasco P et Al. (40) ha trattato 126 pazienti, senza segnalare alcun scompenso cardiaco o sovraccarico di peso; invero le cause più comuni che hanno comportato l'uscita dei pazienti dal programma sono state riduzione rapida della diuresi e cattiva compliance dietetica. Il vero iniziatore della moderna INC fu il gruppo di Locatelli et Al. che abbandonò il programma Integrated Diet Dialysis Program (IDDP), soprattutto per la non aderenza dei pazienti

alla Very Low Protein Diet (VLPD) con aminoacidi essenziali e loro chetoanaloghi (drop-out > 66%) (41). La nostra esperienza sconsiglia vivamente l'utilizzo di una dieta VLPD nei pazienti in CDDP.

Per concludere occorre accennare al programma di dialisi bisettimanale soprattutto delineando quando i pazienti devono abbandonarlo: le cause sono le stesse dell'abbandono dalla CDDP. Occorre valutare strettamente e clinicamente i pazienti, poiché la diuresi spesso si spegne lentamente e se la quantità di urine impedisce incrementi interdialitici eccessivi (> 3-5% del peso secco) effettuando la media tra Kr urea e Kr creatinina, il paziente entra in ritmo trisettimanale se il suo VFG < 1.5/mL/min/1.73mq in linea con quanto espresso dalle linee KDOQI 2006 (24). La differenza del nostro programma dagli altri lavori segnalati in letteratura è che anche in emodialisi bisettimanale il paziente deve osservare una dieta "ipoproteica" tra 0.9-1 g/Kg/die. Nella nostra casistica in CDDP e bisettimanale è molto difficile che il paziente superi la soglia dei livelli plasmatici di fosfati > 5 mg/dL

CONCLUSIONI

È fondamentale distinguere nosologicamente la Dialisi Infrequente da quella Incrementale.

La Dialisi Infrequente è una scelta che privilegia e applica dei programmi di trattamento meno frequenti ed è ben differente dalla Dialisi Incrementale, non solo etimologicamente; ma occorre precisare che intraprendere la Dialisi Incrementale significa intraprendere un percorso progressivo organizzativo e sinergico di grande interesse poiché è oramai essenziale, soprattutto per i pazienti inseriti in un programma trapiantologico, evitare l'overdose dialitica.

BIBLIOGRAFIA

1. Chandna SM, Farrington K. Residual renal function: considerations on its importance and preservation in dialysis patients. *Semin Dial.* 2004 May-Jun;17(3):196-201.
2. Vilar E, Wellsted D, Chandna SM, Greenwood RN, Farrington K. Residual renal function improves outcome in incremental haemodialysis despite reduced dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Aug;24(8):2502-10.
3. Viglino G, Neri L, Barbieri S. Incremental peritoneal dialysis: effects on the choice of dialysis modality, residual renal function and adequacy. *Kidney Int Suppl.* 2008 Apr;(108):S52-5.
4. Neri L, Viglino G, Cappelletti A, Gandolfo C, Barbieri S. Incremental dialysis with automated peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial.* 2003; 19:93-6.
5. Deltombe O, Van Biesen W, Glorieux G, Massy Z, Dhondt A, Eloit S. Exploring Protein Binding of Uremic Toxins in Patients with Different Stages of Chronic Kidney Disease and during Hemodialysis. *Toxins (Basel).* 2015 Sep 28;7(10):3933-46.
6. I-Wen W, Kuang-Hung H, Chin-Chan L, Chiao-Yin S, Heng-Jung H et Al. P-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant (2011)* 26: 938-947.
7. Vanholder R, Schepers E, Pletinck A, Nagler EV, Glorieux G. The uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2014 Sep;25(9):1897-907.
8. Glorieux G, Vanholder R. New uremic toxins – which solutes should be removed? *Contrib Nephrol.* 2011;168:117-28.
9. Neiryck N, Glorieux G, Schepers E, Pletinck A, Dhondt A, Vanholder R. Review of protein-bound toxins, possibility for blood purification therapy. *Blood Purif.* 2013;35 Suppl 1:45-50.
10. Borges NA, Barros AF, Nakao LS, Dolenga CJ, Fouque D, Mafra D. Protein-Bound Uremic Toxins from Gut Microbiota and Inflammatory Markers in Chronic Kidney Disease. *J Ren Nutr.* 2016 Nov;26(6):396-400.
11. Gryp T, Vanholder R, Vanechoutte M, Glorieux G. p-Cresyl Sulfate. *Toxins (Basel).* 2017 Jan 29;9(2).
12. Neves KR, Gracioli FG, dos Reis LM, Pasqualucci CA, Moysés RM, Jorgetti V. Adverse effects of hyperphosphatemia on myocardial hypertrophy, renal function, and bone in rats with renal failure. *Kidney Int.* 2004 Dec;66(6):2237-44.
13. Kai Lau. Phosphate excess and progressive renal failure: the precipitation-calcification hypothesis. *Kidney Int.* 1989 Nov;36(5):918-37.
14. Zoccali C, Ruggenti P, Perna A, Leonardis D, Tripepi R, Tripepi G, Mallamaci F, Remuzzi G; REIN Study Group. Phosphate may promote CKD progression and attenuate renoprotective effect of ACE inhibition. *J Am Soc Nephrol.* 2011 Oct;22(10):1923-30.
15. Bolasco P, Murtas S, Caria S, Galfré A, Esposito MP, Contu R et Al. The Power of phosphaturia in the Infrequent Hemodialysis. *G Ital Nefrol.* 2017 Jan-Feb;34(1).
16. Bolasco P, Murtas S. Clinical benefits of phosphate control in progression of end stage renal disease. *Panminerva Med.* 2017 Jun;59(2):133-138.
17. Bolasco P, Galfré A, Caria S, Scotto P and Murtas S. Phosphate Nutritional Intake Control between Patient Undergoing Conventional Thrice Weekly and Infrequent Hemodialysis. *International Journal of Clinical Nutrition.* 2017, 5(1), 18-23.
18. Locatelli F, Del Vecchio L, Aicardi V. Nutritional Issues with Incremental Dialysis: The Role of Low-Protein Diets. *Semin Dial.* 2017 May;30(3):246-250.
19. Casino FG, Basile C. The variable target model: a paradigm shift in the incremental haemodialysis prescription. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Jan 1;32(1):182-190.
20. Casino FG, Basile C. How to set the stage for a full-fledged clinical trial testing 'incremental haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Jul 21
21. Basile C, Casino FG, Kalantar-Zadeh K. Is incremental hemodialysis ready to return on the scene? From empiricism to kinetic modelling. *J Nephrol.* 2017 Aug;30(4):521-529.
22. Kalantar-Zadeh K, Unruh M, Zager PG, Kovesdy CP, Bargman JM, Chen J et Al. Twice-weekly and incremental hemodialysis treatment for initiation of kidney replacement therapy. *Am J Kidney Dis.* 2014 Aug;64(2):181-6.
23. Bolasco P, Caria S, Egidi MF, Cupisti A. Incremental approach to hemodialysis: twice a week, or once weekly hemodialysis combined with low-protein low-phosphorus diet?. *G Ital Nefrol.* 2015 Nov-Dec;32(6).
24. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis.* 2015 Nov;66(5):884-930.
25. Kalantar-Zadeh K, Casino FG. Let us give twice-weekly hemodialysis a chance: revisiting the taboo. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Sep;29(9):1618-20.
26. Barsotti G, Guiducci A, Ciardella F, Giovannetti S. Effects on renal function of a low-nitrogen diet supplemented with essential amino acids and ketoanalogues and of hemodialysis and free protein supply in patients with chronic renal failure. *Nephron.* 1981;27(3):113-7.
27. Wong J, Vilar E, Davenport A, Farrington K. Incremental haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Oct;30(10):
28. Rhee CM, Ghahremani-Ghajar M, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Incremental and infrequent hemodialysis: a new paradigm for both dialysis initiation and conservative management. *Panminerva Med.* 2017 Jun;59(2):188-196.
29. Rhee CM, Unruh M, Chen J, Kovesdy CP, Zager P, Kalantar-Zadeh K. Infrequent dialysis: a new paradigm for hemodialysis initiation. *Semin Dial.*

- 2013 Nov-Dec;26(6):720-7.
30. Hanson JA, Hulbert-Shearon TE, Ojo AO, Port FK, Wolfe RA, Agodoa LY, Daugirdas JT. Prescription of twice-weekly hemodialysis in the USA. *Am J Nephrol*. 1999;19(6):625.
 31. Tangvoraphonkchai K, Davenport A. Increasing Haemodialytic Clearances as Residual Renal Function Declines: An Incremental Approach. *Blood Purif* 2017;44:217–226;
 32. Toth-Manikowski SM, Mullangi S, Seungyoung Hwang S and Shafi T. Incremental short daily home hemodialysis: a case series. See comment in PubMed Commons below *BMC Nephrol*. 2017 Jul 5;18(1):216.
 33. Kalantar-Zadeh K, Crowley ST, Beddhu S, Chen JLT, Daugirdas JT, Goldfarb DS, Jin A et Al. Renal Replacement Therapy and Incremental Hemodialysis for Veterans with Advanced Chronic Kidney Disease. *Semin Dial*. 2017 May;30(3):251-261.
 34. Ghahremani-Ghajar M, Rojas-Bautista V, Lau WL, Pahl M, Hernandez M, Jin A et A. Incremental Hemodialysis: The University of California Irvine Experience. *Semin Dial*. 2017 May;30(3):262-269.
 35. Merino JL, Domínguez P, Bueno B, Amézquita Y, Espejo B, Paraíso V. Application of a pattern of incremental haemodialysis, based on residual renal function, when starting renal replacement therapy. *Nefrologia*. 2017 Jan – Feb;37(1):39-46.
 36. Obi Y, Streja E, Rhee CM, Ravel V, Amin AN, Cupisti A et Al. Incremental Hemodialysis, Residual Kidney Function, and Mortality Risk in Incident Dialysis Patients: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2016 Aug;68(2):256-265.
 37. Mathew A, Obi Y, Rhee CM, Chen JL, Shah G, Lau WL et Al. Treatment frequency and mortality among incident hemodialysis patients in the United States comparing incremental with standard and more frequent dialysis. *Kidney Int*. 2016 Nov;90(5):1071-1079.
 38. Maroni BJ, Steinman TI, and Mitch WE. A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney International*, Vol. 27 (1985), pp. 58—65.
 39. Libetta C, Esposito P, Dal Canton A. Once-weekly hemodialysis: a single-center experience. *Am J Kidney Dis*. 2015 Feb;65(2):343.
 40. Bolasco P, Cupisti A, Locatelli F, Caria S, Kalantar-Zadeh K. Dietary Management of Incremental Transition to Dialysis Therapy: Once-Weekly Hemodialysis Combined With Low-Protein Diet. *J Ren Nutr*. 2016 Nov;26(6):352-359.
 41. Locatelli, S. Andrulli, G. Pontoriero, S. Di Filippo and M. C. Bigi. Integrated diet and dialysis programme. *Nephrol Dial Transplant* (1998) 13 [Suppl 6]: 132–138.

Corrispondenza a:

Dott. Piergiorgio Bolasco, MD

Via Albert Einstein 21

09126 Cagliari

Fax 070 6097340

E-mail: pg.bolasco@tin.it