

PRO CONVEZIONE: LE TERAPIE CONVETTIVE: EMODIAFILTRAZIONE ED EMOFILTRAZIONE, FUTURO DELLA DEPURAZIONE EXTRACORPOREA?

P.G. Bolasco

Unità Operativa a struttura complessa Territoriale di Nefrologia e Dialisi, ASL 8, Cagliari

Riassunto

Negli ultimi anni stiamo assistendo ad un progressivo incremento dell'età dialitica e delle criticità cliniche dei nostri pazienti in emodialisi. Questo inevitabile fenomeno sta progressivamente conducendo la Nefrologia Italiana ed Europea a selezionare negativamente i pazienti immettendo i casi sintomatici e/o critici in cura con metodiche che garantiscano non solo una minore sintomaticità intrasessione ma anche un miglior impatto sulla morbilità e mortalità. Nonostante recenti studi non abbiano confermato l'efficacia in termini di mortalità-morbilità con le terapie convettive, più recentemente l'avvento delle terapie convettive on-line ha permesso l'utilizzo anche di alti scambi di volumi modificando il quadro clinico e delle rese depurative ponendole come valida e forse migliore alternativa a confronto delle terapie extracorporee prevalentemente difusive sia esse intermittenti, giornaliere e sia di lunga durata.

Infatti le terapie convettive offrono una rosa di componenti depurative su molecole determinanti sullo stato clinico-nutrizionale ed infiammatorio del paziente specie con l'utilizzo di membrane biocompatibili e/o con l'abolizione anche di piccole quantità di acetato nel bagno di dialisi: AGEs, mioglobina, osteocalcina, TNF- α , omocisteina, ADMA, fattore D del complemento e non da ultimo la depurazione dei fosfati ne sono un sintetico esempio.

Numerosi altri studi invece hanno ridimensionato gli aspetti negativi della convezione sulla mortalità: la rivalutazione di alcuni aspetti dell'HEMO study, lo studio DOPPS e numerosi altri studi europei; le terapie convettive in Europa ed in Italia si differenziano dalle metodiche high-flux utilizzate negli Stati Uniti ove la componente convettiva è sensibilmente inferiore a quella utilizzata negli studi europei proprio con l'avvento e la possibilità di utilizzare alti scambi di infusato on-line a costo zero. Anche gli indicatori di valutazione di adeguatezza dialitica nelle forme convettive devono essere rivalutati: il Kt/V dell'urea andrebbe notevolmente ridimensionato, differenti marcatori possono essere utilizzati per una valutazione più completa soprattutto quelli di medio-alto peso molecolare senza perdere di vista lo stato clinico e nutrizionale dei nostri pazienti in dialisi implementando il tempo che dedichiamo alla routine quotidiana allo scopo di completare meglio la nostra valutazione clinica e renderla sempre più personalizzata secondo delle esigenze del paziente.

Pro convection: are convective therapies like hemodiafiltration and hemofiltration the future of extracorporeal blood purification?

In recent years, the age and clinical gravity of hemodialysis patients have been steadily increasing. This unavoidable phenomenon is progressively leading Italian and European nephrologists to perform negative patient selection by treating symptomatic and/or critical cases with extracorporeal blood purification methods that decrease symptoms during sessions and result in reduced morbidity and mortality. While recent studies have failed to confirm the effectiveness of convective therapies in terms of mortality, more recently

✉ **Dr. P.G. Bolasco**
Via Turati, 4/C1
09045 Quartu Sant'Elena (CA)
e-mail: pg.bolasco@tin.it

Parole chiave:

Convezione,
Emodiafiltrazione,
Emofiltrazione

Key words:

Convection,
Hemodiafiltration,
Hemofiltration

the advent of online convective therapies has enabled high fluid volume exchange, leading to improved clinical status and purification outcome. These therapies could offer a valid, perhaps even better alternative to mainly diffusive extracorporeal treatments, whether intermittent, daily or "long and slow".

Indeed, convective therapies, especially biofiltration and/or acetate-free procedures, are able to efficiently purify the blood from molecules that have a major impact on patients' clinical-nutritional and inflammatory status, such as AGEs, myoglobin, osteocalcin, TNF- α , homocysteine, ADMA, complement factor D, and phosphates.

Moreover, many studies have reduced the adverse effects of convection in terms of mortality: some aspects of the HEMO trial, the DOPPS study and many other European studies have been reassessed. Convective therapies in Europe and Italy differ from the high-flux methods used in the USA, where the convective component is markedly lower than that used in the European trials thanks to the possibility of performing high-infusate online exchanges at no cost. The indicators used for assessing the dialytic suitability of convective procedures should also be reassessed: urea Kt/V should be considerably downsized, and different markers could be used for more complete assessment, especially for medium- and large-molecular-weight uremic toxins, without neglecting the clinical and nutritional status of dialyzed patients. In the nephrologist's daily routine more time should be devoted to clinical assessment so that therapy can be personalized according to the needs of each patient. (*G Ital Nefrol* 2008; 25: 389-95)

Conflict of interest: None

INTRODUZIONE

A fronte della crescente età anagrafica dei nostri pazienti (medie: 63.8 anni nel 2000 e 66.2 anni nel 2005) e dell'aumentata morbilità, vi è un crescente numero di segnalazioni in letteratura che rileva uno spostamento dei pazienti in emodialisi da metodiche prevalentemente diffusive a metodiche miste diffusivo-convettive; rimane stazionario il numero di pazienti trattati con la convezione pura (Emodiafiltrazione: HDF nel 2000 = 26.3% ed Emofiltrazione: HF 2.6%; 2005 = HDF 31.2% ed HF 2.6%) (1).

DEFINIZIONE E TIPOLOGIA DEI TRATTAMENTI EXTRACORPOREI A COMPONENTE CONVETTIVA

Prima di affrontare una discussione basata sui fatti emersi recentemente in letteratura sarebbe neces-

sario tentare una differenziazione nosologica tra le varie tipologie dialitiche extracorporee a componente convettiva poiché la *vision* metodologica è rapidamente cambiata negli ultimi anni con l'avvento delle metodiche online con *devices appositamente certificati ad hoc*.

Una delle principali metodologie matematiche per definire le differenze tra i vari tipi di HDF ed HF è il rapporto dato dall'*ultrafiltration rate* (Q_{uf}) sul flusso plasmatico in entrata al filtro: Q_{uf}/Q_{pwin}. Sulla base di questa ratio possiamo tentare di definire:

a) Emodiafiltrazione (HDF) in post-diluizione: può effettuarsi *online* o con sacche di infusione; è generalmente caratterizzata da un'infusione pari al 15-30% del Q_b quindi con Q_{uf}/Q_{pwin} ≤ 0.5.

È il miglior compromesso, in termini di resa di *clearances*, sia per le piccole che per le medie molecole

ma risente di una progressiva riduzione di efficienza soprattutto sulle medie-molecole a causa della crescente emocostrazione, per la formazione del *layer* proteico ed il pericolo di polarizzazione della membrana con conseguente riduzione della quota di UF attesa; altro seppur meno influente fenomeno è dato dall'aumento della concentrazione proteica plasmatica con aumento proporzionale della P oncotica che produce una limitazione dell'UF e del *transfer* del Na⁺ (2, 3). L'HDF in post-diluizione applicata a metodiche senza acetato ha dimostrato interessanti vantaggi nella correzione dell'acidosi con un minor innesco dell'ossidazione a livellalo cellulare (4); un *devices* aggiunto consente la possibilità di effettuare un *profiling* del potassio (5).

b) Emodiafiltrazione (HDF) in pre-diluizione: può effettuarsi ormai

quasi esclusivamente *online* perché ha un miglior razionale se effettuata con alti scambi di volume sino ad arrivare a circa il 60% del QB con Q_{uf}/Q_{pwin} di 0.7-1.25. La diluizione di tutte le molecole con riduzione del gradiente diffusivo penalizza soprattutto la rimozione delle molecole più piccole. Vi è alta componente convettiva delle molecole più grandi anche se esiste sempre il pericolo del progressivo *fouling* della membrana che può produrre discrete autolimitazioni delle prestazioni depurative. Da segnalare una buona estrazione di piccole molecole dall'intracellulare (6-8).

Anche in questo caso sono interessanti e promettenti sull'infiammazione le forme senza acetato (9).

c) Emodiafiltrazione (HDF) in pre-postdiluizione (mixed): anch'essa è effettuata *online* con particolari apparecchiature provviste di un apposito sistema di *feedback* di controllo per ottimizzare la TMP in moda da assicurare costanti infusioni pari al 40-70% del Qb con un Q_{uf}/Q_{pwin} di circa lo 0.7-1.25. Sono dimostrabili uguali depurazioni diffuse alla post-HDF sfruttando anche la componente convettiva tipica della pre-HDF; si avvantaggia inoltre di una personalizzazione emoreologica; è verosimilmente una metodica particolarmente utile nella depurazione della $\beta 2$ -microglobulina rispetto alla post-HDF (10-12).

d) Emodiafiltrazione (HDF) in mid-dilution: per effettuarla sono necessari *monitors* provvisti di appositi *software* ed appositi filtri che permettano di effettuare la pre- e post-diluizione all'interno dello stesso filtro (13). L'esperienza clinica è ancora abbastanza limitata ma sembra più promettente la versione "reverse" proposta da Santoro et al. (14).

e) Emofiltrazione-emodiafiltrazione sequenziale: è una metodica recentemente introdotta (15, 16) che necessita di ulteriori *trials* clinici. Anche questa tecnica è proponibile per la stabilità cardio-vascolare

e per la buona depurazione della $\beta 2$ -microglobulina.

f) Emofiltrazione (HF) in pre-diluizione: questa metodica puramente convettiva può effettuarsi solo *online* poiché necessita di alti scambi di volume per cercare di arrivare ad infusioni pari al circa il 100% del QB con $Q_{uf}/Q_{pwin} > 1.5$.

La sua operatività e gli *outcomes* clinici ed ematochimici sono soprattutto rilevabili dagli studi Sardi e di Santoro et al., l'HF, soprattutto nei pazienti molto instabili durante la seduta, è quasi da considerarsi come una tecnica da "ultima spiaggia" (17-20). È indubbiamente più difficoltosa la depurazione delle piccole molecole in considerazione dell'esclusiva depurazione convettiva, il bilancio sodico è positivo rispetto ad una HD a parità di Na^+ nel dialisato (21), è necessaria una adeguata dose depurativa definibile dall'entità dello scambio di liquidi che deve essere pari o superiore al 110% del peso secco del paziente garantendo anche un $eKt/V \geq 1.0$ (22). L'HF può anche offrire alte rese depurative sulle molecole più grandi come la $\beta 2$ -microglobulina. Sono in fase di definizione due grossi *trials* policentrici che potranno chiarire meglio le scelte terapeutiche tra emodialisi, emodiafiltrazione ed emofiltrazione *online*: il *CONTRAST Study*, studio Olandese prospettico randomizzato con un arruolamento di circa 700 pazienti in 23 centri e che terminerà nel 2010 e lo Studio policentrico Italiano sulle terapie convettive che ha concluso il periodo di osservazione alla fine del 2007 (23, 24).

DISCUSSIONE

Cosa ci offrono le metodiche dialitiche a componente convettiva in termini di depurazione rispetto alle metodiche diffuse?

Anche se da un punto di vista biofisico la convezione compete con la

diffusione nella rimozione dei piccoli soluti, le metodiche HDF conservano la capacità di rimuovere agevolmente anche le piccole molecole come l'urea. Per i Nefrologi che considerano prevalentemente il Kt/V dell'urea come il surrogato per eccellenza di adeguatezza depurativa, l'HDF e l'HF aprono nuovi orizzonti:

- Riduzione dell'amiloidosi per un aumentato allontanamento e/o produzione (minore stimolazione della microinfiammazione con le membrane sintetiche e in alcuni casi maggiore adsorbimento della molecola) della $\beta 2$ -microglobulina che assurge ad essere una molecola di riferimento di *adequacy* in HDF/HF (25): la HDF post-diluizione e la pre-postdiluizione ma anche l'HF in pre-diluizione sono le metodiche che sembrano offrire più garanzie in questo senso (10, 26-28) con una minore incidenza di sindrome del tunnel carpale e/o di geodi amiloidi (29).

- Possibile maggiore rimozione di molecole inibitorie dell'eritropoiesi, minore infiammazione: miglioramento anemia e minori dosi di ASE (30-33). Occorrono ulteriori conferme per confermare questo aspetto che potrebbe rappresentare risvolti sempre più determinanti sulla mortalità, mortalità e qualità di vita dei nostri pazienti.

- Rimozione dei fosfati: non esistono forti evidenze che un HDF e/o un HF possano esercitare un ruolo determinante nella rimozione dei fosfati che per la loro conformazione acquosa stechiometrica ed elettrica devono ormai essere considerati come medie-molecole a tutti gli effetti e come tali sensibili a fattori come: area, membrana e tempo dialisi (34). Alcune metodologie lasciano strade aperte di ricerca basate sulla conferma di *trials* ben costruiti e soprattutto con un sufficiente numero di pazienti (14, 35, 36).

- Minore impatto infiammatorio durante la seduta. Questo può otte-

nersi soprattutto grazie anche ad un migliore controllo batteriologico-endotossinico della qualità dell'acqua utilizzata per dialisi; la somministrazione dell'acqua per dialisi deve essere ormai percepita come "farmaco" ed è un criterio irrinunciabile per coloro che vogliono utilizzare metodiche *online* sia per coloro che ritengono importante l'abolizione dell'acetato nel dialisato/infusato come forte induttore dell'NO a livello endoteliale (4, 32); infatti sono sempre più incalzanti le segnalazioni del minor impatto sulla infiammazione intradialitica e quindi sul miglioramento della risposta immune con riduzione di IL-6 ed TNF (37); sulla riduzione degli AGEs, mioglobina, osteocalcina, TNF- α , omocisteina, ADMA, fattore D del complemento (38-42). I trials presenti in letteratura sono quasi tutti unanimi nel riconoscere alla convezione un sensibile minore impatto sulla infiammazione intrasessione (43).

– I monitor in HDF permettono qualche possibilità tecnologica in più rispetto alle metodiche diffusive soprattutto per la possibilità di utilizzare alcuni *devices* che permettono, oltre all'assenza dell'acetato, la possibilità di profilare sodio e potassio con una minore sintomaticità intrasessione anche in pazienti più difficili come i diabetici (5, 43-45).

– L'emofiltrazione in prediluizione *online* a pura componente convettiva offre in studi ben articolati, pur sempre con un numero non troppo significativo di pazienti, risultati molto interessanti sulla stabilità cardio-vascolare; si va dalle più antiche esperienze di Henderson (46) e Quellhorst del 1978 (47) agli ultimi studi policentrici sardi (18, 19, 48, 49).

– Non esistono studi recenti che confermano con esattezza l'impatto delle metodiche dialitiche sulla perdita o risparmio dei peptidi vasoattivi che possano influenzare la stabilità cardio-circolatoria (50).

Cosa ci offrono le metodiche dialitiche a componente convettiva in termini di morbilità, mortalità e qualità della vita?

È innegabile che alcuni *trials* e recenti metanalisi abbiano dimostrato risultati non incoraggianti sulla mortalità cardiovascolare nell'utilizzo delle metodiche convettive, ricordiamo: lo studio Policentrico Italiano guidato da Locatelli et al. del 1996 (51), l'*HEMO study*; ma non si può sottovalutare la segnalazione di minor incidenza sulla mortalità cardiovascolare sui pazienti trattati con metodiche "*high-flux*" con età dialitica >3.7 anni tenendo anche conto della profonda diversità metodologica che esiste tra le metodiche convettive applicate in Europa e quelle utilizzate negli USA dove di fatto alti scambi convettivi *online* non sono utilizzati (52, 53); anche la metanalisi condotta da Rabindranath è stata poco incoraggiante ma statisticamente poco convincente (54) perché basata su piccolo numero di *trial* randomizzati e prospettici ed infine lo studio di Beerenhout del 2005 (26).

Recentemente Canaud ha spezzato la "lancia" di questo *trend* negativo analizzando più attentamente e criticamente i risultati dello studio Europeo DOPPS ed ha rilevato, su dati riferiti a 2165 pazienti stratificati in quattro gruppi (*low-flux* HD; *high-flux* HD (KUF \geq 20 mL/h/mmHg); *low efficiency* HDF; *high efficiency* HDF (reinfusione tra 15 e 24.9 l per sessione) che i pazienti trattati con una buona componente convettiva in HDF mostravano un rischio relativo di mortalità inferiore del 35% rispetto ai pazienti trattati con *low-flux* HD; i pazienti trattati con *low efficiency* HDF mostravano una riduzione del rischio di appena il 7%. I dati di questo studio DOPPS confermano inoltre un fenomeno emergente e significativo: i Nefrologi Europei iniziano ad effettuare una selezione negativa dei pazienti a rischio

avviandoli direttamente a metodologie miste diffusivo-convettive; in particolare queste metodologie si riservano ai pazienti con concomitanti patologie cardiovascolari (55, 56). Questi concetti sono stati recentemente più volte ribaditi in tutte le tipologie di dialisi extracorporea con forte presenza della componente convettiva (57).

L'impatto della minore infiammazione in HDF sulla mortalità cardiovascolare è sempre più emergente negli ultimi lavori (58) come recentemente dimostrato da Panichi et al. con il *RISCAVID Study* su una popolazione di 757 pazienti e su periodi piuttosto lunghi di 30 mesi.

La maggiore possibilità di perdita di sostanze utili con una maggiore convezione non sembrano influenzare negativamente lo stato cenesetico-nutrizionale a lungo termine dei pazienti trattati con metodologie *high-flux* soprattutto per quanto riguarda l'albumina (59, 60) e le vitamine antiossidanti come la vitamina C (61). Alcuni risultati sono incoraggianti poiché l'HDF inizia a promettere influenze positive su alcune molecole coinvolte sullo stato nutrizionale: basti citare solamente la leptina e altre numerose citochine (62-64).

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Vantaggi dell'HDF e HF rispetto alle metodiche diffusive anche slow e/o giornaliere

Nonostante alcuni studi policentrici abbiano lanciato un iniziale messaggio negativo sull'*high-flux* rispetto alle terapie prevalentemente diffusive, seppur giornaliere, oggi probabilmente in Europa stiamo assistendo ad una progressiva inversione di tendenza che ci porta a considerarle come prima scelta nel paziente complicato da serie patologie cardio-vascolari, nell'anziano e/o nel disnutrito.

Molti *trials* sulla dialisi giornaliera

e sulla *slow dialysis* offrono indubbi vantaggi depurativi ma anche qualche inconveniente (65) anch'essi da confermare con grossi numeri (66) ma, in mancanza di sicure conferme su *trials* randomizzati e su grandi numeri, si scontrano spesso con le difficoltà logistico-organizzative di molti centri dialisi visto l'incessante sovraffollamento e talora la cronica carenza di personale - che non è talora possibile incentivare economicamente - e che inevitabilmente si ripercuote negativamente sulla adeguatezza dialitica dei pazienti per il sempre minor tempo dedicato dai Medici e dagli altri Operatori ad implementare un'osservazione più attenta su tutti i parametri clinici ed ematochimici.

Occorre però anche convincersi che per offrire al paziente un buon trattamento convettivo - soprattutto se con l'utilizzo di alti scambi nelle infusioni - occorre: molta dedizione alla produzione sia di dialisato che di infusato per ottenere una sempre maggiore purezza senza abbassare la guardia nella sorveglianza dell'acqua prodotta e distribuita nei nostri centri dialisi, totale sicu-

rezza dei monitor *online*, maggiore biocompatibilità e sufficiente permeabilità delle membrane utilizzate (l'esclusione delle membrane celulosiche e/o derivati sta diventando una necessità impellente), l'abolizione dell'acetato dai liquidi è una strada da perseguire ed infine ma non per ultimo la consapevolezza dei maggiori costi delle metodiche con componente convettiva che speriamo possano essere ammortati negli anni futuri dal minor impatto sulla morbilità dei nostri pazienti.

Come ultima considerazione, nella valutazione delle terapie miste diffusivo-convettive o puramente convettive, soprattutto per quelle che utilizzano alti volumi di scambio, occorrerebbe che i Nefrologi si "convertissero" a riconsiderare la "icona Kt/V_{urea} " come riferimento principale di *adequacy* depurativa in convezione ma prestassero maggiore attenzione all'importanza prorompente dei nuovi "marcatori" di *adequacy* dialitica: molecole peraltro ben più difficili da allontanare o eliminare come i fosfati, per le ben note cor-

relazioni con la mortalità cardiovascolare (67), la $\beta 2$ -microglobulina come surrogato di riferimento delle molecole di medio-alto peso molecolare (68) ed infine le molecole pro-infiammatorie e/o infiammatorie: queste sono già presenti in maniera rilevante nel paziente in ESRD e vengono spesso amplificate e stimolate dalle dialisi meno biocompatibili (41). Per finire, come recentemente sottolineato da Locatelli et al. i Nefrologi, analizzando la letteratura specifica non devono considerare alla stessa stregua la convenzione applicata nelle metodiche extracorporee in Europa da quella utilizzata negli USA che hanno dato adito a differenti e fuorvianti criteri di valutazione (69). Si deve attendere la conclusione di alcuni studi policentrici Europei condotti su grandi numeri per conoscere la realtà dei fatti (70).

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Registro Italiano di dialisi e trapianto. Dati Regionali Sardegna. Società Italiana di Nefrologia. www.sin-italy.org.
2. Ward RA, Schmidt B, Hullin J, Hillebrand GF, Samtleben W. A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 2344-50.
3. Ahrenholz P, Winkler RE, Ramlow W, Tiess M, Müller W. On-line hemodiafiltration with pre- and post-dilution: a comparison of efficacy. *Int J Artif Organs* 1997; 20: 81-90.
4. Amore A, Cirina P, Bonaudo R, Conti G, Chiesa M, Coppo R. Bicarbonate dialysis, unlike acetate-free biofiltration, triggers mediators of inflammation and apoptosis in endothelial and smooth muscle cells. *J Nephrol* 2006; 19: 57-64.
5. Muñoz RI, Montenegro J, Salcedo A, et al. Effect of acetate-free biofiltration with a potassium-profiled dialysate on the control of cardiac arrhythmias in patients at risk: A pilot study. *Hemodial Int* 2008; 12: 108-13.
6. David S, Boström M, Cambi V. Predilution hemofiltration. Clinical experience and removal of small molecular weight solutes. *Int J Artif Organs* 1995; 18: 743-50.
7. Ledebor I. Predilution hemofiltration: a new technology applied to an old therapy. *Int J Artif Organs* 1995; 18: 735-42.
8. Canaud B, Lévesque R, Krieter D, et al. On-line hemodiafiltration as routine treatment of end-stage renal failure: why pre- or mixed dilution mode is necessary in on-line hemodiafiltration today? *Blood Purif* 2004; 22: 40-8.
9. Pizzarelli F, Cerrai T, Ferro G, Dattolo P. On-line hemodiafiltration without acetate. *G Ital Nefrol* 2004; 21: S97-101.
10. Pedrini LA, De Cristofaro V. On-line mixed hemodiafiltration with a feedback for ultrafiltration control: effect on middle-molecule removal. *Kidney Int* 2003; 64: 1505-13.
11. Pedrini LA, Zerbi S. Mixed-dilution hemodiafiltration. *Contrib Nephrol* 2007; 158: 123-30.
12. Feliciani A, Riva MA, Zerbi S, et al. New strategies in haemodiafiltration (HDF): prospective comparative analysis between on-line mixed HDF and mid-dilution HDF. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1672-9.
13. Krieter DH, Collins G, Summerton J, Spence E, Moragues HL, Canaud B. Mid-dilution on-line haemodiafiltration.

- tion in a standard dialyser configuration. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 155-60.
14. Santoro A, Ferramosca E, Mancini E, et al. Reverse mid-dilution: new way to remove small and middle molecules as well as phosphate with high intrafilter convective clearance. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2000-5.
 15. Amato M, Brendolan A, Campolo G, et al. Sequential hemofiltration-hemodiafiltration technique: all in one? *Contrib Nephrol* 2005; 149: 115-20.
 16. Petras D, Fortunato A, Soffiati G, et al. Sequential convective therapies (SCT): a prospective study on feasibility, safety, adequacy and tolerance of on-line hemofiltration and hemodiafiltration in sequence. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 482-8.
 18. Altieri P, Sorba G, Bolasco P, Asproni E, Ledebro I, Cossu M, Ferrara R, Ganadu M, Cadinu F, Serra G, Cabiddu G, Sau G, Casu D, Passaghe M, Bolasco F, Pistis R, Ghisu T; Second Sardinian Multicentre Study. Predilution haemofiltration—the Second Sardinian Multicentre Study: comparisons between haemofiltration and haemodialysis during identical Kt/V and session times in a long-term cross-over study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1207-13.
 19. Altieri P, Sorba G, Bolasco P, et al. On-line Hemofiltration in Chronic Renal Failure: Advantages and Limits. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2001; 12: 387-97.
 20. Santoro A, Mancini E, Bibiano L, et al. Online convective therapies: results from a hemofiltration trial. *Contrib Nephrol* 2005; 149: 51-7.
 21. Locatelli F, Di Filippo S, Manzoni C. Removal of small and middle molecules by convective techniques. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 37-44.
 22. Bolasco P, Altieri P, Sorba G, et al. Adequacy in pre-dilution haemofiltration: Kt/V or infusion volume? The Sardinian Collaborative Study Group on Haemofiltration On-line. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 60-4.
 23. Penne EL, Blankestijn PJ, Bots ML, van den Dorpel MA, Grooteman MP, Nubé MJ, van der Tweel I, Ter Wee PM; the CONTRAST study group. Effect of increased convective clearance by on-line hemodiafiltration on all cause and cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients - the Dutch CONvective TRANsport Study (CONTRAST): rationale and design of a randomised controlled trial [ISRCTN38365125]. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2005; 6: 8.
 24. Bolasco P, Altieri P, Andrulli S, et al. Convection versus diffusion in dialysis: an Italian prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 50-4.
 25. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, Clark W, Cohen G, De Deyn PP, Deppisch R, Descamps-Latscha B, Henle T, Jörres A, Lemke HD, Massy ZA, Passlick-Deetjen J, Rodriguez M, Stegmayr B, Stenvinkel P, Tetta C, Wanner C, Zidek W; European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int* 2003; 63: 1934-43.
 26. Beerenhout CH, Antinus JL, Luik AJ, et al. Pre-dilution on-line haemofiltration vs low-flux haemodialysis: a randomized prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1155-63.
 27. Wizemann V, Lotz C, Techert F, Uthoff S. On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 43-8.
 28. Lin CL, Yang CW, Chiang CC, Chang CT, Huang CC. Long-term on-line hemodiafiltration reduces predialysis beta-2-microglobulin levels in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif* 2001; 19: 301-7.
 29. Krieter DH, Lemke HD, Canaud B, Wanner C. Beta(2)-microglobulin removal by extracorporeal renal replacement therapies. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1753: 146-53.
 30. Bonforte G, Grillo P, Zerbi S, Surian M. Improvement of anemia in hemodialysis patients treated by hemodiafiltration with high-volume on-line-prepared substitution fluid. *Blood Purif* 2002; 20: 357-63.
 31. Eloit S, Van Biesen W, Dhondt A, et al. Impact of hemodialysis duration on the removal of uremic retention solutes. *Kidney Int* 2008; 73: 765-70.
 32. Basile C, Giordano R, Montanaro A, et al. Effect of acetate-free biofiltration on the anaemia of hemodialysis patients: a prospective cross over study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1914-9.
 33. Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzoni P, Andrulli S. Dialysis adequacy and response to erythropoiesis-stimulating agents: what is the evidence base? *Semin Nephrol* 2006; 26: 269-74.
 34. Kuhlmann MK. Management of hyperphosphatemia. *Hemodial Int* 2006; 10 (4): 338-45.
 35. Bolasco PG, Ghezzi PM, Ferrara R, et al. Effect of on-line hemodiafiltration with endogenous reinfusion (HFR) on the calcium-phosphorus metabolism: medium-term effects. *Int J Artif Organs* 2006; 29: 1042-52.
 36. Lornoy W, De Meester J, Becaus I, Billiouw JM, Van Malderen PA, Van Pottelberge M. Impact of convective flow on phosphorus removal in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2006; 16: 47-53.
 37. Guth HJ, Gruska S, Kraatz G. On-line production of ultrapure substitution fluid reduces TNF-alpha- and IL-6 release in patients on hemodiafiltration therapy. *Int J Artif Organs* 2003; 26: 181-7.
 38. Schröder M, Riedel E, Beck W, Deppisch RM, Pommer W. Increased reduction of dimethylarginines and lowered interdialytic blood pressure by the use of biocompatible membranes. *Kidney Int Suppl* 2001; 78: S19-24.
 39. Gil C, Lucas C, Possante C, et al. On-line haemodiafiltration decreases serum TNF-alpha levels in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 447-8.
 40. Lin CL, Huang CC, Yu CC, Yang HY, Chuang FR, Yang CW. Reduction of advanced glycation end product levels by on-line hemodiafiltration in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 524-31.
 41. Vaslakis LR, Berta K, Major L, et al. On-line hemodiafiltration does not induce inflammatory response in end-stage renal disease patients: results from a multicenter cross-over study. *Artif Organs* 2005; 29: 406-12.
 42. Conti G, Amore A, Chiesa M, et al. Procalcitonin as a marker of microinflammation in hemodialysis. *J Nephrol* 2005; 18: 282-8.
 43. Ramirez R, Martin-Malo A, Aljama P. Inflammation and hemodiafiltration. *Contrib Nephrol* 2007; 158: 210-5. 54) Duranti E. Acetate-free hemodialysis: a feasibility study on a technical alternative to bicarbonate dialysis. *Blood Purif* 2004; 22: 446-52.
 44. Grandi E, Govoni M, Furini S, et al. Induction of NO synthase 2 in ventricular cardiomyocytes incubated with a conventional bicarbonate dialysis bath. *Nephrol Dial Transplant* 2008
 45. Bolasco PG, Concas G, Steckiph D, Grandi F, Polacchini M. Simple model of intra-extracellular potassium kinetics and removal applied to constant and potassium-profiled dialysis. *J Nephrol* 2008; in press.
 46. Henderson LW, Colton C, Leber H, Quellhorst E. Hemofiltration. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1978; 24: 788-9.
 47. Quellhorst E, Schuenemann B, Doht

- B. Hemofiltration - a new method for the purification of blood. *Artif Organs* 1978; 2: 83-4.
48. Altieri P, Sorba G, Bolasco P, et al. Pre-dilution haemofiltration - the Sardinian multicentre studies: present and future. The Sardinian Collaborative Study Group on Haemofiltration On-Line. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 55-9.
 49. Altieri P, Sorba G, Bolasco P, Ledebol I, Ganadu M, Ferrara R, Menneas A, Asproni E, Casu D, Passaghe M, Sau G, Cadinu F; Sardinian Study Group on Hemofiltration On-line. Comparison between hemofiltration and hemodiafiltration in a long-term prospective cross-over study. *J Nephrol* 2004; 17: 414-22.
 50. Hegbrant J, Thysell H, Mårtensson L, Ekman R, Boberg U. Changes in plasma levels of vasoactive peptides during sequential bicarbonate hemodialysis. *Nephron* 1993; 63: 309-13.
 51. Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B, et al. Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. The Italian Cooperative Dialysis Study Group. *Kidney Int* 1996; 50: 1293-302.
 52. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, Allon M, Bailey J, Delmez JA, Depner TA, Dwyer JT, Levey AS, Levin NW, Millford E, Ornt DB, Rocco MV, Schulman G, Schwab SJ, Teehan BP, Toto R; Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2010-9.
 53. Cheung AK, Levin NW, Greene T, et al. Effects of High-Flux Hemodialysis on Clinical Outcome Results of the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3251-63.
 54. Rabindranath KS, Strippoli GF, Roderick P, Wallace SA, Macleod AM, Daly C. Comparison of hemodialysis, hemofiltration, and acetate-free biofiltration for ESRD: systematic review. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 437-47.
 55. Canaud B, Gresham JL, Marshall MR, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European result from the DOPPS. *Kidney Int* 2006; 69: 2087-93.
 56. Canaud B. Effect of online hemodiafiltration on morbidity and mortality of chronic kidney disease patients. *Contrib Nephrol* 2007; 158: 216-24.
 57. Ronco C, Cruz D. Hemodiafiltration history, technology, and clinical results. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007; 14: 231-43.
 58. Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, Bigazzi R, Aloisi M, Barsotti G, Rindi P, Donati G, Antonelli A, Panicucci E, Tripepi G, Tetta C, Palla R; on behalf of the RISCALVID Study Group. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCALVID study. *Nephrol Dial Transplant* 2008 Feb 27. [Epub ahead of print]
 59. Shinzato T, Miwa M, Nakai S, et al. Alternate repetition of short fore-and backfiltrations reduces convective albumin loss. *Kidney Int* 1996; 50: 432-5.
 60. Combarrous F, Tetta C, Cellier CC, et al. Albumin loss in on-line hemodiafiltration. *Int J Artif Organs* 2002; 25: 203-9.
 61. Morena M, Cristol JP, Bosc JY, et al. Convective and diffusive losses of vitamin C during haemodiafiltration session: a contributive factor to oxidative stress in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 422-7.
 62. Mandolfo S, Borlandelli S, Imbasciati E. Leptin and beta2-microglobulin kinetics with three different dialysis modalities. *Int J Artif Organs* 2006; 29: 949-55.
 63. Savica V, Ciolino F, Monardo P, et al. Nutritional status in hemodialysis patients: options for on-line convective treatment. *J Ren Nutr* 2006; 16: 237-40.
 64. Ghezzi PM. Hemodiafiltration with endogenous reinfusion (HFR): evolution of the method. *G Ital Nefrol* 2005; 22 (Suppl. 31): S105-10.
 65. Beecroft JM, Hoffstein V, Pierratos A, Chan CT, McFarlane P, Hanly PJ. Nocturnal haemodialysis increases pharyngeal size in patients with sleep apnoea and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 673-9.
 66. Walsh M, Culleton B, Tonelli M, Manns B. A systematic 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.
 67. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO₄, Ca_{PO}(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2131-8.
 68. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, Limido A, Malberti F, Spotti D. Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. The Registro Lombardo Dialisi e Trapianto. *Kidney Int* 1999; 55: 286-93.
 69. Locatelli F, Gaulty A, Czekalski S, Hannedouche T, Jacobson SH, Loureiro A, Martin-Malo A, Papadimitriou M, Passlick-Deetjen J, Ronco C, Vanho Ider R, Wizemann V; Membrane Permeability Outcome (MPO) Study Group. The MPO Study: just a European HEMO Study or something very different? *Blood Purif* 2008; 26: 100-4.
 70. van der Weerd NC, Penne EL, van den Dorpel MA, et al. Hemodiafiltration: promise for the future? *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 438-43.