

# L'EMODIAFILTRAZIONE RIDUCE LA MORTALITÀ E PREVIENE LE COMORBIDITÀ? INNOVAZIONI TECNICHE PER MIGLIORARE EMODINAMICA ED EFFICACIA

Luigi Coli, Vania Cuna, Anna Ferri, Gabriele Donati, Giuseppe Cianciolo, Sergio Stefoni

U.O. Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Policlinico "S. Orsola", Università degli Studi, Bologna

## Hemodiafiltration reduces mortality and prevents comorbidities? Technical innovations to improve hemodynamics and efficacy

*Hemodiafiltration (HDF) is a dialysis technique characterized by the combination of diffusive and convective depuration. This allows the removal of both low and medium-high molecular weight toxins, keeping the intradialytic hemodynamic status of the patient more stable. Technical innovations in HDF technology aim to enhance the depurative efficacy of the treatment and reduce intradialytic hypotensive events and intolerance. Among these techniques, mixed HDF, mid-dilution HDF and HFR Aequilibrium have particular innovative significance. Mixed HDF and mid-dilution HDF are clinically indicated to enhance the depurative efficacy of HDF and HFR Aequilibrium may serve to widen the depurative range in patients suffering from the malnutrition-inflammation complex syndrome and intradialytic hypotension or intolerance. Mixed HDF and mid-dilution HDF allow to improve the infusion volumes thanks to the intradialytic modulation of the pre/post-infusion ratio (mixed HDF) or the high-volume intradialyzer pre/post-infusion (mid-dilution HDF). HFR Aequilibrium is based on a) separation between convection (first chamber) and diffusion with body weight decrease (second chamber); b) infusion of endogenous ultrafiltrate purified by resin adsorption; c) use of dialysate sodium and ultrafiltration profiles automatically elaborated by a mathematical model incorporated in the software of the dialysis machine.*

Conflict of interest: None

### KEY WORDS:

Hemodiafiltration,  
Infusion,  
Hypotension

### PAROLE CHIAVE:

Emodiafiltrazione,  
Infusione,  
Ipotensione

### ✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Luigi Coli  
U.O. Nefrologia, Dialisi e Trapianto  
Policlinico "S. Orsola"  
Università degli Studi  
Via G. Massarenti 9  
40138 Bologna  
e-mail: luigi.coli@aosp.bo.it

## INTRODUZIONE

La Emodiafiltrazione (HDF) è una tecnica dialitica ideata da Leber (1) nel 1978 nelle sue due varianti di pre-diluizione (pre-HDF) e di post-diluizione (post-HDF) è caratterizzata dalla coesistenza della depurazione diffusiva con quella convettiva. Le indicazioni cliniche all'HDF sono state fin dall'inizio il trattamento di pazienti con sintomi clinici da intossicazione da medio molecole o con instabilità cardiovascolare intradialitica.

L'efficacia depurativa dell'HDF è direttamente correlata con i volumi di scambio; quanto maggiori sono questi tanto maggiore risulterà la rimozione sia delle piccole molecole come l'urea, soprattutto nella post-HDF, sia delle molecole di peso medio-elevato quali la  $\beta$ 2-Microglobulina, soprattutto nella pre-diluizione (2).

Queste caratteristiche depurative dell'HDF sono state riconfermate negli anni anche da quando, grazie all'uso routinario della biosmosi per la preparazione del dialisato/infusato sterile, i volumi infusivi sono cresciuti (HDF *online*). Un recente lavoro di Penne (3) nel confermare l'efficacia depurativa dell'HDF *online* sintetizza i principali fattori che influenzano i volumi infusivi in fattori legati al paziente (ematocrito, protidemia, flusso dell'accesso vascolare, ecc.) e alla tecnica (flusso ematico extracorporeo, durata della seduta, frazione di filtrazione, calo peso impostato, ecc.). Lo stesso lavoro inoltre correla il flusso di infusione in post-HDF *online* con il flusso sangue extracorporeo e la frazione di filtrazione, individuando per flussi ematici di 300 mL/min una frazione di filtrazione minima del 24% per raggiungere in una seduta di 4 ore il *target* de-

purativo minimo ottimale di 17 L di infusione. Pertanto la variazione di emocostruzione durante la seduta ed il conseguente aumento di ematocrito, protidemia e viscosità ematica diventano i determinanti essenziali nella modulazione della pressione di membrana finalizzata al mantenimento pre-impostato dei volumi infusivi. La *clearance* depurativa in post-HDF non sempre è correlabile all'*outcome* clinico. Relativamente alla  $\beta$ 2-microglobulina l'*HEMO study* ha mostrato che solo i livelli ematici pre-seduta sono predittivi di mortalità e non i valori di *clearance* del soluto (4). Gli studi modellistici sulla rimozione della  $\beta$ 2-microglobulina comunque hanno mostrato un incremento di *clearance* modesto per incrementi infusivi rilevanti (fra i 15 e 25 L/seduta), probabilmente in relazione alla compartimentazione del soluto (5). Lo studio DOPPS ha mostrato un effetto positivo sulla sopravvivenza dei pazienti in HDF *online* per volumi infusivi compresi fra 17 e 27 L/seduta, comunque > a 17 L (6). Bisogna inoltre considerare che la perdita albuminica, che si verifica soprattutto all'inizio della seduta HDF come effetto dell'alta pressione di filtrazione applicata sulla membrana, può influenzare lo stato nutrizionale dei pazienti (7).

L'efficacia dell'HDF nel mantenere più stabile l'emodinamica intradialitica del paziente è stata evidente fin dalle prime esperienze cliniche poi confermate nel corso degli anni da diversi studi. Mion e Canaud (8) nel 1992, osservavano una maggiore stabilità pressoria in HDF rispetto all'emodialisi *standard*, sia nelle sedute nell'intervallo breve che lungo. Più recentemente Donauer (9) confermava l'osservazione di una riduzione degli eventi ipotensivi in HDF *online* rispetto all'emodialisi *standard*, ma riconduceva tale effetto in gran parte alla temperatura più fredda del sangue extracorporeo del paziente in HDF *online*. Infatti, portando la temperatura del dialisato, in emodialisi *standard*, su valori tali da ottenere una temperatura extracorporea sovrapponibile a quella dell'HDF *online*, osservava una ridotta incidenza di eventi ipotensivi anche in emodialisi *standard*. Un risultato simile era già stato descritto qualche anno prima da Maggiore e Pizzarelli (10) che rilevavano, oltre all'effetto stabilizzante emodinamico dell'HDF e dell'emodiafiltrazione, anche una sua dipendenza da temperature nell'extracorporeo più basse rispetto all'emodialisi *standard*. Un'ulteriore conferma dell'effetto "temperatura" stabilizzante dell'HDF è stato anche riportato più recentemente da Karamperis (11) che in uno studio randomizzato dimostrava che in termini emodinamici intradialitici non emergevano differenze significative fra HDF ed emodialisi *standard* se condotte a parità di condizioni operative e quindi di temperature in dialisi "isotermiche".

Un altro ruolo importante nell'effetto stabilizzante emodinamico dell'HDF può essere svolto dalla composizione elettrolitica del dialisato. È noto che la composizione del dialisato svolge da sempre un ruolo

centrale nell'ambito del trattamento extracorporeo ed il bilancio sodico della seduta ha un ruolo nella stabilizzazione emodinamica del paziente. Modificando, infatti, il gradiente di concentrazione sodica fra sangue del paziente dialisato ed infusato, in HDF è possibile ottenere bilanci di sodio per seduta che risultano isonatrici, iponatrici o ipernatrici (12). In realtà, il sospetto che questo parametro contribuisse all'effetto stabilizzante emodinamico dell'HDF, oltre che deducibile dall'analisi matematica dei modelli cinetici di Sargent e Gotch (13), era stato successivamente analizzato da Pedrini e Locatelli (14). Questi, in un lavoro del 1991 mettevano a punto un modello matematico della cinetica intradialitica dei soluti e fluidi applicato all'HDF. Sulla base del modello venivano calcolati i bilanci di sodio comparativamente fra emodialisi *standard* e post-HDF (flusso infusivo medio 57.45 mL/min, concentrazione sodica dell'infusato 142 mEq/L) e gli Autori concludevano che per ottenere in post-HDF la stessa negatività di bilancio di massa sodica della emodialisi *standard* era necessario impiegare gradienti di concentrazione fra infusato e dialisato fino a 9.5 mEq di sodio (14). Pertanto l'efficacia clinica intradialitica dell'HDF *online* poteva almeno in parte essere ricondotta alla minore negatività del bilancio sodico della seduta in post-HDF rispetto all'emodialisi *standard*. Naturalmente si tratta di calcoli che possono essere effettuati solo "offline" per avere un'indicazione sul bilancio sodico in HDF, senza che il modello possa intervenire attivamente nella regolazione del gradiente sodico in funzione del bilancio sodico che si vuole ottenere nel paziente.

I risultati clinici sulla maggiore efficacia stabilizzante emodinamica dell'HDF rispetto all'emodialisi *standard*, sono ancora controversi ed oggetto di continue valutazioni comparative. Fra i principali studi comparativi HDF vs emodialisi *standard* di tipo "crossover", non randomizzati, quello di Mion del 1992 e di Donauer del 2003 riportano una minore incidenza di episodi ipotensivi con HDF (8, 9). Anche l'analisi di studi comparativi randomizzati mostra risultati non univoci, fra questi riportano una minore incidenza di ipotensione in HDF gli studi di Lin (15) del 2001 e di Tuccillo (16) del 2002, mentre gli altri non hanno rilevato differenze (17, 18). Anche i risultati dello studio MPO (19) non forniscono un'evidenza di maggiore efficacia emodinamica dell'HDF rispetto all'emodialisi *standard*. A supportare tale mancanza di evidenza sono i risultati di una recente analisi bibliografica Cochrane, del 2009, che ha analizzato 20 lavori su questo tema, pubblicati nell'intervallo di tempo dal 1987 al 2005, per un totale di 657 pazienti studiati. L'analisi conclude che tali lavori non forniscono evidenze cliniche di vantaggi delle tecniche miste convettivo/diffusivo rispetto all'emodialisi *standard*.

Con l'obiettivo di ottimizzare l'HDF *online* per ottenere da questa tecnica le prestazioni depurative e stabilizzanti emodinamiche sempre più evidenti, si inseguono le principali innovazioni tecnologiche di cui è stata recentemente oggetto l'HDF. Fra queste considereremo alcune varianti tecniche dell'HDF che si caratterizzano per l'impiego di concetti innovativi nell'ambito dell'ottimizzazione della tecnica: la Mixed HDF *online*, la Mid-Dilution HDF e la HFR Aequilibrium.

## MIXED HDF

Recentemente è stata messa a punto una variante tecnica della HDF *online* che prevede la simultanea pre e post-diluizione, denominata Mixed HDF. Questa tecnica consente di migliorare i flussi e la reologia interna del filtro dializzatore così da raggiungere e mantenere con la forzatura dell'ultrafiltrazione i maggiori volumi infusivi possibili, compatibilmente con i *target* di fine seduta, le caratteristiche di base del paziente ed il coefficiente di ultrafiltrazione del filtro. Questo potenziamento dell'ultrafiltrazione viene raggiunto grazie all'impiego di un nuovo sistema di *feedback* che controlla la pressione di transmembrana e mantiene l'ultrafiltrazione ai livelli più elevati per tutta la durata della seduta modulando continuamente il rapporto infusione pre- post-filtro in base alla variazione delle condizioni del paziente e del filtro. Questo consente di mantenere più stabile durante la seduta il coefficiente di ultrafiltrazione del filtro e quindi di operare con frazioni di filtrazione stabili intorno a 0.45, con un risultato positivo in termini di rimozione sia di piccole che di molecole a medio-alto peso. La Mixed HDF si mantiene in una posizione intermedia come depurazione fra pre- e post-HDF, ma più vicina alla post- (20). L'ultimo aggiornamento di questa tecnica inoltre consente di limitare le perdite albuminiche dei primi 30 minuti di seduta, grazie al raggiungimento progressivo e non immediato dei massimi livelli di ultrafiltrazione, in base ad un profilo di ultrafiltrazione prestabilito (21).

## MID-DILUTION HDF

Questa tecnica è una recente alternativa all'HDF *online* che prevede la contemporanea pre- e post-diluizione e consente una maggiore efficienza di rimozione di tossine rispetto alla HDF *online* classica, senza incorrere nei limiti infusionali delle tecniche di simultanea pre- e post-infusione. Concettualmente si richiama alla Mixed HDF ma si differenzia sostanzialmente da questa per la presenza delle pre- e post-infusione all'interno del filtro dializzatore che presenta una struttura interna specificamente elaborata per questa finalità (22). In un recente

studio è stata suggerita una modifica della configurazione interna del filtro rispetto a quella iniziale (23). L'obiettivo di questa modifica è stato quello di mantenere le stesse caratteristiche operative, in termini di volumi infusivi, ma migliorando la reologia interna del filtro in modo da ottenere pressioni interne di esercizio più basse che nella Mid-Dilution originaria. Questa tecnica è stata denominata *Reverse Mid-Dilution* (24). Un recente lavoro di Maduell (25) analizza i risultati di uno studio randomizzato comparativo fra pre-diluizione HDF, post-diluizione HDF, Mid-Dilution MD 190 (*polyphenylene* 1.9 m<sup>2</sup>) e Mid-Dilution MD 220 (*polyphenylene* 2.2 m<sup>2</sup>). L'Autore conclude che la Mid-Dilution, nella sua variante reverse, consente di mantenere elevati volumi convettivi con una maggiore rimozione di soluti a medio-elevato peso molecolare ( $\beta$ 2-microglobulina, mioglobina, ecc.) rispetto all'HDF post-infusione (100 mL/min post-infusione).

## HFR AEQUILIBRIUM

L'HFR (*Hemo Filtrate Reinfusion*) è una tecnica emodiafiltrativa proposta per l'uso clinico routinario nel 1991. Si caratterizza per l'impiego di un filtro a due camere separate: una, la prima, convettiva in cui ha luogo l'estrazione dell'ultrafiltrato endogeno ed una, la seconda, diffusiva in cui avvengono la depurazione diffusiva e l'ultrafiltrazione per il calo peso; prima della seconda camera viene reinfuso l'ultrafiltrato endogeno dopo essere stato depurato mediante adsorbimento su una cartuccia di resina. La resina adsorbe  $\beta$ 2-microglobulina, omocisteina, citochine infiammatorie ecc., non adsorbe elettroliti, aminoacidi. Questa tecnica è pertanto un'emodiafiltrazione con reinfusione endogena dell'ultrafiltrato che così non viene perso in assenza di infusione di liquidi dall'esterno (26). I vantaggi di questa tecnica possono essere così riassunti: elevata rimozione di  $\beta$ 2-microglobulina (27), basso impatto malnutrizionale per perdita aminoacidica intradialitica trascurabile e sovrapponibile all'emodialisi *standard*, assenza di perdita albuminica (28), elevato effetto antinfiammatorio (29), basso effetto pro-ossidante (30). Tali caratteristiche rendono l'HFR particolarmente indicata nel trattamento dei pazienti con sindrome da malnutrizione-infiammazione (31). Per potenziare l'effetto stabilizzante emodinamico dell'HFR, questa tecnica è stata combinata con l'impiego dei profili di conducibilità del dialisato e di ultrafiltrazione, grazie all'implementazione della macchina dialisi con un programma di elaborazione dei profili basato su un modello matematico utilizzato routinariamente in bicarbonato dialisi *standard* da diversi anni (32). Tale modello è in grado di elaborare, in totale automatismo, i profili di conducibilità del dialisato e di ultrafiltrazione per ottenere la stabilizzazione

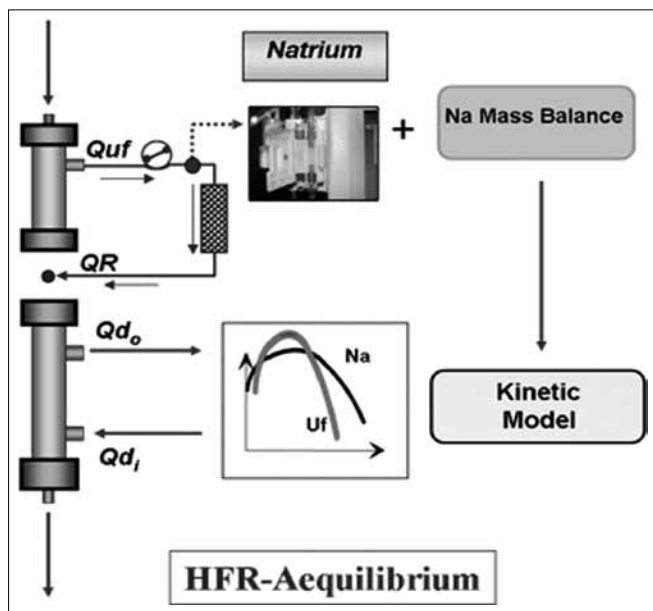


Fig. 1 - Schema dell'HFR Aequilibrium.

emodinamica intradialitica del paziente (33). L'efficacia dei profili nella stabilizzazione pressoria intradialitica è stata oggetto di una serie di recenti *reviews* che hanno confermato l'attualità clinica dei profili nella stabilizzazione intradialitica del paziente (34, 35). Per migliorare ulteriormente l'accuratezza predittiva del modello in HFR, e quindi consentire l'elaborazione di profili più efficaci nel raggiungere l'obiettivo di stabilizzazione intradialitica del volume ematico, l'HFR è stata implementata con l'aggiunta del sensore di sodio "Natrium". Tale sensore è in grado di determinare la concentrazione sodica nell'ultrafiltrato proveniente dalla camera convettiva del filtro dell'HFR (Fig. 1). Tale determinazione fornisce automaticamente al modello il valore reale a inizio dialisi della sodiemia del paziente, realizzando un *feedback* sul modello, che acquisendo tale valore, elabora i profili su un dato reale. Questa tecnica è stata denominata HFR Aequilibrium.

La valutazione dell'efficacia clinica dell'HFR Aequilibrium, in termini di stabilizzazione emodinamica intradialitica, è stata oggetto di uno studio multicentrico Internazionale, randomizzato, comparativo con l'HFR *standard*. I risultati dello studio, non ancora pubblicati, confermano la maggiore stabilità clinica intradialitica dei pazienti in HFR Aequilibrium, oltre alla minore incidenza dei sintomi da intolleranza dialitica, nel rispetto del bilancio sodico del paziente.

## CONCLUSIONI

L'emodiafiltrazione è una tecnica emodialitica il cui impiego è andato estendendosi negli ultimi anni soprat-

tutto in alcuni paesi Europei quali Italia e Francia. Tale espansione quantitativa della tecnica è stata determinata dalla crescente criticità della popolazione emodializzata. L'emodiafiltrazione, infatti, è stata impiegata sia per potenziare le capacità depurative globali del trattamento, sia per stabilizzare emodinamicamente il paziente con ipotensione intradialitica. Le varianti tecniche oggi disponibili dell'HDF consentono al nefrologo di poter selezionare il trattamento più idoneo per le caratteristiche cliniche del paziente. In questa ottica possono essere distinte tecniche emodiafiltrative finalizzate principalmente al potenziamento depurativo grazie all'impiego di elevati volumi infusivi *online*, quali Mixed e Mid-Dilution ed altre, od al trattamento di pazienti ipotesi o intolleranti in genere alla dialisi ed affetti da uno stato di malnutrizione/infiammazione, ipercatabolismo quali l'HFR Aequilibrium. Infine l'implementazione dell'HDF con modelli cinetici matematici potrà essere di supporto nell'ottimizzazione personalizzata dei volumi infusionali e del bilancio sodico della seduta.

## RIASSUNTO

La Emodiafiltrazione (HDF) è una tecnica dialitica caratterizzata dalla coesistenza della depurazione diffusiva con quella convettiva che consente di rimuovere molecole sia di piccolo che medio-elevato peso molecolare, mantenendo più stabile l'emodinamica del paziente. Le innovazioni tecniche dell'HDF hanno avuto come obiettivo sia il potenziamento ulteriore dell'efficienza depurativa che il trattamento dell'ipotensione intradialitica. Fra queste sono da considerare principalmente la Mixed HDF, la Mid-Dilution e l'HFR Aequilibrium per la valenza innovativa che le caratterizza. Le prime due sono indicate principalmente per il potenziamento depurativo, l'HFR Aequilibrium per ottenere un ampliamento del range depurativo in pazienti con ipotensione o intolleranza intradialitica. La Mixed HDF e la Mid-Dilution si caratterizzano per il potenziamento dei volumi infusivi grazie la prima alla modulazione intradialitica del rapporto volumetrico pre- e post-infusione, la seconda per la combinazione di pre- e post-infusione all'interno del filtro dializzatore. L'HFR Aequilibrium si basa sulla separazione della convezione dalla diffusione, sull'infusione di ultrafiltrato endogeno depurato per adsorbimento, sull'impiego di profili di sodio nel dialisato ed ultrafiltrazione elaborati automaticamente "a priori" da un modello matematico contestualizzato al software della macchina.

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Leber HW, Wizemann V, Goubeaud G, Rawer P, Schütterle G. Simultaneous hemofiltration/hemodialysis: an effective alternative to hemofiltration and conventional hemodialysis in the treatment of uremic patients. *Clin Nephrol* 1978; 9 (3): 115-21.
2. Wizemann V, Külz M, Techert F, Nederlof F. Efficacy of haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (Suppl. 4): 27-30.
3. Penne EL, Van Berkel T, van der Weerd NC, Grooteman MP, Blankestijn PJ. Optimizing haemodiafiltration: tools, strategy and remaining questions. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (12): 3579-81.
4. Cheung AK, Rocco MV, Yan G, et al. Serum beta-2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (2): 546-55.
5. Ward RA, Greene T, Hartmann B, Samtleben W. Resistance to intercompartmental mass transfer limits beta2-microglobulin removal by post-dilution hemodiafiltration. *Kidney Int* 2006; 69 (8): 1431-7.
6. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int* 2006; 69 (11): 2087-93.
7. Krieter DH, Canaud B. High permeability of dialysis membranes: what is the limit of albumin loss? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 651-4.
8. Mion M, Kerr PG, Argiles A, Canaud B, Flavier JL, Mion CM. Haemodiafiltration in high-cardiovascular-risk patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7 (5): 453-4.
9. Donauer J, Schweiger C, Rumberger B, Krumme B, Böhrer J. Reduction of hypotensive side effects during online-haemodiafiltration and low temperature haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (8): 1616-22.
10. Maggiore Q, Pizzarelli F, Santoro A, et al. Study Group of Thermal Balance and Vascular Stability. The effects of control of thermal balance on vascular stability in hemodialysis patients: results of the European randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2002; 40 (2): 280-90.
11. Karamperis N, Sloth E, Jensen JD. Predilution hemodiafiltration displays no hemodynamic advantage over low-flux hemodialysis under matched conditions. *Kidney Int* 2005; 67 (4): 1601-8.
12. Viganò SM, Di Filippo S, Manzoni C, Locatelli F. Dialysate composition. *Contrib Nephrol* 2008; 161: 7-11.
13. Sargent JA, Gotch FA. Mathematic modeling of dialysis therapy. *Kidney Int Suppl* 1980; 10: S2-10.
14. Pedrini LA, Ponti R, Faranna P, Cozzi G, Locatelli F. Sodium modeling in hemodiafiltration. *Kidney Int* 1991; 40 (3): 525-32.
15. 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 (3): 301-7.
16. Tuccillo S, Bellizzi V, Catapano F, et al. Acute and chronic effects of standard hemodialysis and soft hemodiafiltration on interdialytic serum phosphate levels. *G Ital Nefrol* 2002; 19 (4): 439-45.
17. 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 (12): 2344-50.
18. Lornoy W, Becaus I, Billioux JM, Sierens L, Van Malderen P, D'Haenens P. On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of beta2-microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl. 1): 49-54.
19. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, et al. Membrane Permeability Outcome (MPO) Study Group. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (3): 645-54.
20. Pedrini LA, De Cristofaro V, Pagliari B, Samà F. Mixed pre-dilution and postdilution online hemodiafiltration compared with the traditional infusion modes. *Kidney Int* 2000; 58: 2155-65.
21. Pedrini LA, Cozzi G, Faranna P, et al. Transmembrane pressure modulation in high-volume mixed hemodiafiltration to optimize efficiency and minimize protein loss. *Kidney Int* 2006; 69: 573-9.
22. Krieter DH, Collins G, Summerton J, Spence E, Moragues HL, Canard B. Mid-dilution on-line haemodiafiltration in a standard dialyser configuration. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 155-60.
23. 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.
24. Pedrini LA, Feliciani A, Zerbi S, Cozzi G, Ruggiero P. Optimization of mid-dilution haemodiafiltration: technique and performance. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2816-24.
25. Madau F, Arias M, Vera M, et al. Mid-dilution hemodiafiltration: a comparison with pre- and postdilution modes using the same polyphenylene membrane. *Blood Purif* 2009; 28: 268-74.
26. Ghezzi PM, Botella J, Sartories AM, Gervasio R, Diez C. Use of the ultrafiltrate obtained in two-chamber (PFD) hemodiafiltration as replacement fluid. Experimental ex vivo and in vitro study. *Int J Artif Organs* 1991; 14 (6): 327-34.
27. Bolasco P, Ghezzi PM, Ferrara R, et al. Ichnusa Sardinian Polycentric Study on HFR On-Line. New method for phosphate kinetics estimation during hemodialysis and on-line hemodiafiltration with endogenous reinfusion. *Blood Purif* 2006; 24 (3): 301-8.
28. De Simone W, De Simone M, De Simone A, et al. Aspects of the on-line hemodiafiltration with regeneration and reinfusion of the ultrafiltrate (HFR): multicenter study. *G Ital Nefrol* 2004; 21 (Suppl. 30): S161-7.
29. Panichi V, Manca-Rizza G, Paoletti S, et al. Effects on inflammatory and nutritional markers of haemodiafiltration with online regeneration of ultrafiltrate (HFR) vs online haemodiafiltration: a cross-over randomized multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (3): 756-62.
30. Calò LA, Naso A, Carraro G, et al. Effect of haemodiafiltration with online regeneration of ultrafiltrate on oxidative stress in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (5): 1413-9.
31. Wratten ML, Ghezzi PM. Hemodiafiltration with endogenous reinfusion. *Contrib Nephrol* 2007; 158: 94-102.
32. Coli L, Ursino M, Dalmastrì V, et al. A simple mathematical model applied to selection of the sodium profile during profiled haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (2): 404-16.
33. Ursino M, Coli L, Magosso E, et al. A mathematical model for the prediction of solute kinetics, osmolality and fluid volume changes during hemodiafiltration with on-line regeneration of ultrafiltrate (HFR). *Int J Artif Organs* 2006; 29 (11): 1031-41.
34. Davenport A. Can advances in hemodialysis machine technology prevent intradialytic hypotension? *Semin Dial* 2009; 22 (3): 231-6.
35. Brummelhuus WJ, van Geest RJ, van Schelven LJ, Boer WH. Sodium profiling, but not cool dialysate, increases the absolute plasma refill rate during hemodialysis. *ASAIO J* 2009; 55 (6): 575-80.