

EMOFILTRAZIONE IN PRE- E IN POST-DILUIZIONE

Giovanna Sau

Dipartimento Patologia Renale, Azienda G. Brotzu, Cagliari

Pre- and postdilution hemofiltration

Hemofiltration is a dialysis technique based on uremic toxin removal by convection only. It can significantly increase the removal of high-molecular-weight solutes. The introduction of online technology has contributed to the widespread use of this technique at a reduced cost. The clinical benefits are improved cardiovascular stability and better efficiency of β 2-microglobulin removal with reduction of uremic amyloidosis. Moreover, hemofiltration is the method of choice for continuous therapy in critically ill patients. Its limitation is the low removal of small molecules, which depends on the ultrafiltrate volume. Reinfusion to replace the large volume of ultrafiltrate produced during hemofiltration can be done in postdilution or predilution mode. The latter ensures better flow conditions and better urea clearance. For this reason intermittent hemofiltration in predilution mode is generally the most used technique.

Conflict of interest: None

Financial support: None.

KEY WORDS:

Convective dialysis, Online technology, Cardiovascular stability, Dialysis-related amyloidosis, Predilution, Postdilution

PAROLE CHIAVE:

Dialisi convettiva, Tecnologia on-line, Stabilità cardiovascolare, Amiloidosi dialitica, Prediluzione, Postdiluzione

Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Giovanna Sau
Dipartimento Patologia Renale
Azienda Ospedaliera "G. Brotzu"
Piazzale A. Ricchi 1
09134 Cagliari
e-mail: giovannasau@aob.it

RAZIONALE DELLA METODICA

L'HF, tecnica sostitutiva della funzione renale che si basa sulla rimozione dei soluti per via esclusivamente convettiva, è stata introdotta a metà degli anni '70 e ha attirato l'attenzione dei nefrologi di tutto il mondo per le sue basi teoriche e per le prime osservazioni cliniche sull'eccellente stabilità cardiovascolare dei pazienti durante il trattamento (1). Difficoltà di carattere economico e tecnologico non consentirono allora un'adeguata diffusione di queste tecniche. Negli anni '80 si è avuto lo sviluppo di membrane sintetiche altamente permeabili, apparecchiature con sistemi di bilanciamento dei fluidi capaci di gestire elevati volumi di ultrafiltrato con precisi sistemi di reinfusione, acqua ultrapura e ultrafiltri, i quali erano in grado di ritenere batteri ed endotossine consentendo un'effettiva sterilizzazione a freddo dell'infusato. Grazie a questi sviluppi tecnologici, nel nuovo millennio c'è stato un rinnovato interesse per le metodiche convettive dovuto a due motivi principali: i risultati deludenti con le terapie tradizionali su morbidità e mortalità dei dializzati (2) e le nuove evidenze sui potenziali benefici clinici dell'impiego delle terapie convettive. Infatti, mentre le

piccole molecole solubili in acqua, di cui l'urea è il prototipo, sono facilmente rimosse con qualsiasi strategia dialitica, la rimozione delle tossine legate alle proteine e delle medie molecole, che giocano un ruolo essenziale nei problemi cardiovascolari della sindrome uremica, richiede più sofisticate strategie sostitutive della funzione renale, quali le terapie convettive (3). L'introduzione della tecnologia *on-line*, con cui attualmente viene effettuata l'HF intermittente, ha contribuito ulteriormente e con costi contenuti all'espansione di queste terapie che, per definizione, richiedono grandi quantità di fluidi da infondere per generare un'elevata dose di convezione.

INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI

Indicazioni

L'impiego dell'HF *on-line* intermittente è supportato dai seguenti benefici clinici:

1) miglioramento della stabilità cardiovascolare e riduzione dei sintomi intra- e inter-dialitici rispetto alla dialisi convenzionale (HD) e all'emodiafil-

trazione (HDF).

Tale osservazione era già stata fatta con l'HF tradizionale con sacche, molto tempo prima dell'avvento dell'*on-line*, quando la metodica era riservata ai pazienti con grave instabilità cardiovascolare e pertanto con mortalità molto elevata (4);

2) maggiore efficienza nella rimozione delle medie molecole.

La rimozione della β 2-microglobulina, molecola *testimonial* delle medie molecole, è maggiore con le tecniche convettive e l'entità della rimozione è in rapporto alla dose di convezione (5). Vi sono lavori che mettono in correlazione i livelli di β 2-microglobulina con la comparsa di amiloidosi uremica e con la stessa sopravvivenza del paziente (6-8). Le tossine uremiche più grandi o legate alle proteine hanno effetti tossici soprattutto a livello cardiovascolare (9). L'HF in pre-diluizione, ma non l'HD convenzionale, è in grado di rimuovere sostanze legate alle proteine quali il p-cresolo e la sua forma coniugata p-cresil solfato che sono implicate in molti aspetti della fisiopatologia dell'uremia quali anomalie neurologiche e alcune manifestazioni dell'encefalopatia uremica (10);

3) CVVH

Nella gran parte delle terapie intensive l'HF, somministrata come terapia di sostituzione della funzione renale in maniera continua (CRRT) o intermittente lenta (SLED), è il trattamento di scelta nei pazienti con severi casi di insufficienza renale acuta, spesso complicata da sepsi e insufficienza multi-organo (11). Essa è ben tollerata perché preserva e aumenta la stabilità emodinamica, può depurare il sangue non solo dai tossici uremici ma anche dalle citochine e da altri mediatori dell'infiammazione, ha una buona capacità di rimuovere i fluidi per consentire nutrizioni e infusioni terapeutiche adeguate ed è capace di ripristinare l'emostasi in maniera lenta ma efficace (12).

Controindicazioni

La maggiore limitazione dell'uso clinico dell'HF è la bassa rimozione delle piccole molecole, che non consente di ottenere la stessa depurazione dell'urea che si ha con l'HD e con l'HDF. La rimozione delle piccole molecole è infatti limitata dal volume di ultrafiltrato che può essere ottenuto. Per avere un adeguato KT/V sono necessari pertanto elevati volumi di reinfusione con un aumento dei costi e con un aumento del tempo di trattamento.

ASPETTI TECNICI

L'HF *on-line* è un trattamento esclusivamente convettivo in cui viene prodotta una grande quantità di ultra-

filtrato plasmatico che viene rimpiazzato dall'infusione in vena, nella stessa quantità meno la perdita di peso desiderata, di un infusato sterile prodotto *on-line*; non è presente liquido di dialisi. La *clearance* della metodica per un particolare soluto è determinata dal volume di ultrafiltrato e dal *sieving coefficient* (SC) del soluto considerato. Poiché il SC per le tossine a basso peso molecolare non legate è uguale a 1, la *clearance* delle piccole molecole è uguale al volume di ultrafiltrato.

Prescrizione

L'HF *on-line* come terapia sostitutiva dell'insufficienza renale cronica si effettua usualmente tre volte la settimana per tre-cinque ore con flusso ematico fra 300-500 cc/min, con reinfusione in post-diluizione o in pre-diluizione, con un flusso di reinfusato elevato (fino a 80/100 L per seduta in pre-diluizione) e con un filtro con ampia superficie (fino a 2.2 m²).

L'emofiltro

L'emofiltro è costituito da una membrana sintetica *high-flux*, ossia con un'elevata capacità depurativa per le sostanze ad alto peso molecolare, e in particolare la β 2-microglobulina (massa molecolare 11.800 D) impiegata per definire il flusso della membrana e con alto coefficiente di ultrafiltrazione ($K_{uf} > 50$ mL/h/mmHg/m²). Non tutte le membrane descritte come "*high-flux*" rispondono ai criteri necessari per ottenere le elevate dosi di convezione dell'HF. Quelle idonee sono quelle capaci di avere un'elevata rimozione di medie molecole e una bassa perdita di albumina durante il trattamento. Grazie alle nanotecnologie, nello strato sottile in contatto con il sangue di queste membrane, si è ottenuta una stretta distribuzione dei pori insieme a un incremento del diametro degli stessi per facilitare la rimozione della β 2-microglobulina, con un minimo incremento invece del numero e della taglia dei pori più grandi che sono quelli responsabili della perdita di albumina. Oltre che dalle caratteristiche della membrana *high-flux*, la *performance* del filtro è determinata da altri fattori quali la geometria e il disegno delle fibre capillari. Anche il diametro interno delle fibre capillari è stato aumentato, in quanto le elevate dosi di convezione che si ottengono in HF *on-line* rendono la componente convettiva fornita dalla *backfiltration* non più necessaria (13). La permeabilità idraulica della membrana e le proprietà di *sieving* sono fortemente determinate anche dalle condizioni operative date dal flusso ematico e dalla composizione del sangue. Le membrane interagiscono con le proteine e la loro deposizione all'interfaccia sangue/membrana e la polarizzazione della membrana sono tanto maggiori quanto più il flusso ematico è basso,

con riduzione della permeabilità idraulica e dei SC osservati. Anche l'alta viscosità ematica, l'ematocrito elevato e la concentrazione proteica concorrono nella stessa direzione, soprattutto quando si raggiungono elevate frazioni di filtrazione. Per queste ragioni l'HF deve essere effettuata quando i flussi ematici sono sufficientemente alti o con elevate dosi di pre-diluizione (14).

Modalità di reinfusione

Nell'HF in post-diluizione la reinfusione avviene dopo l'emofiltro e il maggior limite di questa modalità è la difficoltà a ottenere elevati flussi convettivi. Questo è dovuto principalmente all'aumento eccessivo della concentrazione dei globuli rossi e delle proteine all'interno delle fibre capillari che riduce il flusso di acqua plasmatica ultrafiltrabile con riflessi negativi sul trasporto dei soluti e che può portare alla coagulazione dell'emofiltro in toto. Si possono verificare una riduzione della permeabilità della membrana a livelli critici e pericolosi aumenti della pressione di trans-membrana (TMP) e delle pressioni idrauliche nel circuito dialitico a monte del filtro. Pertanto per poter effettuare l'HF in post-diluizione è richiesto un elevato flusso ematico in grado di assottigliare lo stato limitante proteico all'interfaccia sangue membrana; è opportuno regolare l'ultrafiltrazione in modo che la frazione di filtrazione (FF) ossia il rapporto fra il volume di ultrafiltrato (UF) e l'acqua plasmatica sia inferiore al 50% e con un Ht all'uscita del filtro non superiore al 50%; la TMP deve essere mantenuta sotto i 400 mmHg per evitare danni cellulari e denaturazione proteica. Usualmente solo dai 20 ai 25 L di ultrafiltrato possono essere rimossi durante 4 ore di HF in post-diluizione. In pre-diluizione la reinfusione avviene prima dell'emofiltro e consente di aumentare notevolmente il flusso convettivo senza i problemi di concentrazione dei globuli rossi e delle proteine e con TMP non elevate e stabili durante la seduta. I limiti pratici al progressivo incremento dell'UF in pre-diluizione possono essere l'interazione membrana/proteine (che appare essere più paziente-dipendente che tecnica-dipendente), la disponibilità di fluido di sostituzione, poiché esiste un'ampia variabilità di *monitor* in commercio per quanto riguarda la capacità di produrre infusato *on-line* (da 10 L/ora a 50 L/ora), e le caratteristiche del filtro. In HF in pre-diluizione il volume di reinfusione può variare dai 60 ai 100 L per seduta e la *clearance* non corrisponde più al flusso di UF ma è molto inferiore. Con lo stesso volume di ultrafiltrato il metodo in post-diluizione è superiore alla pre-diluizione nel rimuovere tutti i soluti; per ottenere *clearance* convettive simili, la quantità di infusato necessaria in pre-diluizione è circa il doppio rispetto alla post-diluizione (15). La pre-diluizione

garantisce migliori condizioni reologiche e pressorie consentendo quindi maggiori infusioni e ultrafiltrazioni e migliora la *clearance* dell'urea mentre quella della β 2-microglobulina rimane invariata o si riduce moderatamente. Per questi motivi l'HF intermittente in pre-diluizione è usualmente la metodica più utilizzata.

Apparecchiature

In HF la necessità di infondere ingenti quantità di liquidi con tecnologia *on-line* direttamente nel sistema circolatorio dei pazienti rende cruciali le misure per assicurare stabilmente la produzione di ultrafiltrato ultrapuro *on-line*. L'uso di acqua ultrapura per alimentare l'apparecchiatura è il requisito di base per l'HF (16). Le apparecchiature devono essere specificamente disegnate per HF/HDF *on-line* e certificate EC. Devono avere le caratteristiche comuni che includano: una pompa di infusione regolabile con un sistema che calcoli la quantità totale di fluido infuso al paziente e un modulo di ultrafiltrazione del dialisato (usualmente con due ultrafiltri certificati in serie) inserito nel circuito idraulico dell'apparecchiatura e controllato dal sistema di controllo della macchina. Il modulo di infusione è parte integrante dell'apparecchiatura e viene disinfettato simultaneamente alle altre parti di essa. Gli ultrafiltri sono parte integrante della macchina e sono disinfettati dopo ciascun trattamento e sostituiti periodicamente. Grazie al modulo di bilanciamento dei fluidi un'equivalente quantità di ultrafiltrato è eliminata dal paziente.

BENEFICI CLINICI

Sono tre i principali componenti delle terapie convettive che possono portare ai miglioramenti degli risultati clinici:

- 1) il processo convettivo è associato alla rimozione di molecole più grandi;
- 2) l'uso di membrane *high-flux* biocompatibili riduce il rilascio di citochine;
- 3) l'uso di dialisato ultrapuro è associato alla riduzione del rilascio di citochine e all'introduzione di ridotti contaminanti.

Miglioramento dei sintomi dialitici

I primi due studi collaborativi prospettici fatti in Sardegna hanno studiato il comportamento della pressione arteriosa e i sintomi intra ed extra-dialitici in gruppi di pazienti clinicamente stabili, trattati in sequenza con HD e HF *on-line* (17, 18). Un terzo studio prospettico è stato condotto in pazienti trattati in sequenza con HF e HDF *on-line* (19).

In tutti e tre gli studi durante il trattamento con HF, i pazienti hanno avuto una minore frequenza di episodi di ipotensione e crampi durante la dialisi e una minore astenia durante l'intervallo interdialitico. Nei primi due studi il profilo della pressione arteriosa è stato lievemente più elevato durante l'HF rispetto all'HD, tuttavia la prevalenza di ipertensione arteriosa e di pazienti che assumevano terapia anti ipertensiva era inferiore durante HF, in accordo con l'ipotesi che l'HF possa stabilizzare meglio il comportamento della pressione arteriosa. Nel terzo studio è stata osservata una maggiore stabilità pressoria durante le sessioni di trattamento con HF rispetto al trattamento con HDF. Anche in questo studio il profilo pressorio è risultato più elevato durante HF vs. HDF.

Sulle cause del diverso comportamento cardiovascolare in HF e HD si discute ancora molto. Il gruppo di Maastricht (20) attribuisce la migliore stabilità pressoria a una minore cessione di calore dal sistema dialitico al paziente durante HF vs. HD e HDF. Locatelli ha attribuito l'effetto protettivo dell'ipotensione osservato durante HF prevalentemente alla maggiore ritenzione sodica che si manifesta durante tale trattamento conseguente all'effetto *sieving* causato dalle membrane sul sodio, che in condizioni di un'elevata dose di convezione generano un ultrafiltrato ipotonico (21). Uno studio successivo non ha confermato queste ipotesi (22).

Santoro e altri Autori ritengono che l'effetto sulla *compliance* cardiovascolare e sul sistema autonomo rappresenti una base molto importante della migliore risposta pressoria in HF vs. HD (23). In un altro studio prospettico randomizzato che ha confrontato in 40 pazienti l'emofiltrazione in pre-diluizione verso la *low-flux* emodialisi per un *follow-up* di un anno, gli Autori non hanno trovato differenze nei parametri cardiovascolari mentre hanno visto miglioramenti nello stato nutrizionale, con maggiore sensazione di benessere e miglioramento del profilo delle tossine uremiche nei pazienti in emofiltrazione (24).

È stato recentemente pubblicato uno studio nazionale multicentrico prospettico, disegnato con l'obiettivo di contribuire ad allargare le conoscenze sugli effetti clinici delle terapie convettive vs. quelle tradizionali (25). Lo studio ha arruolato 146 pazienti in trattamento emodialitico stabile, provenienti da 27 centri italiani. Disegno dello studio: dopo un periodo di *run-in* di 3 mesi, durante il quali tutti i pazienti ricevevano un trattamento diffusivo con membrane a basso flusso, ogni paziente andava incontro a una randomizzazione 1:1 per continuare il suddetto trattamento oppure per iniziare un trattamento convettivo *on-line* (50% in HF, 50%

in HDF, entrambe in pre-diluizione). 70 pazienti sono stati randomizzati a HD, 40 pazienti a HDF *on-line* in pre-diluizione e 36 pazienti a HF *on-line* in pre-diluizione. La reinfusione media è stata di 60.4 L/sessione in HF e di 39.9 L/sessione in HDF. Questo studio ha dimostrato la più bassa frequenza di ipotensione sintomatica intra-dialitica nei pazienti trattati con tecnica convettiva (HF/HDF) rispetto a quella diffusiva (HD) senza rilevanti effetti collaterali. Questo effetto era meno pronunciato in HDF. Un altro importante messaggio dello studio è la maggiore difficoltà a mantenere i pazienti nella metodica HF, con un minor numero di pazienti che concludono il *trial* in HF (52.8%) vs. HD (71.4%) o HDF (72.5%). Gli Autori concludono che questo può essere dovuto al più basso Kt/V ottenuto usualmente in HF con lo stesso tempo di trattamento che può aver determinato da parte degli sperimentatori un maggiore *drop-out* della metodica, pur senza effetti collaterali rilevanti visti nei pazienti trattati con HF durante il *follow-up* del *trial*.

Rimozione di β 2-microglobulina

Le metodiche convettive, in particolare quelle *on-line*, garantiscono una maggiore rimozione di β 2-microglobulina. L'HF, che esercita i maggiori flussi convettivi, è teoricamente la metodica che ne garantisce la maggiore estrazione (5). Potenzialmente un'elevata *clearance* della β 2-microglobulina e/o una sua ridotta generazione evitano o ritardano la patologia da accumulo di questa sostanza.

Un chiaro effetto protettivo delle dialisi convettive dalla sindrome del *tunnel* carpale è stato descritto da Locatelli (26), che ha esaminato i dati del registro Lombardo di Dialisi e Trapianto. In tale studio il rischio di essere sottoposti a intervento per sindrome del *tunnel* carpale fu significativamente maggiore nei 6.298 pazienti trattati con HD vs. 1082 pazienti trattati con terapie convettive (HDF e HF). Impiegando un modello di Cox che correggeva l'influenza dell'età e dello stato diabetico, si rilevò che il rischio relativo di essere operati per sindrome del *tunnel* carpale fu del 42% più basso (RR 0.58; P=0.03) nei pazienti trattati con terapie convettive rispetto a quello dei pazienti trattati con dialisi tradizionale. Nell'*HEMO Study* l'aumento della convezione porta a una riduzione dei livelli pre-dialitici di β 2-microglobulina e la riduzione della sua concentrazione ematica del 10% si associa a una riduzione del RR di mortalità dell'11% (6). È stato valutato l'impatto della modalità di reinfusione in termini di rimozione della β 2-microglobulina (27): la pre-diluizione e la post-diluizione erano equivalenti in termini di rimozione totale ma questo

uguale risultato finale delle due tecniche era ottenuto da un differente contributo dell'eliminazione convettiva e di quella assorbitiva.

Tutti i dati degli studi supportano l'indicazione a effettuare preferibilmente le terapie convettive nei pazienti più a rischio di sviluppare la sindrome del *tunnel* carpale quali quelli senza funzione renale residua (28).

Morbilità e mortalità

I dati del registro Lombardo di Nefrologia e Dialisi, pubblicati da Locatelli (26), restano tuttora il più importante punto di riferimento a questo proposito. Dal suddetto studio epidemiologico, eseguito su 6.298 pazienti in HD e 1082 pazienti trattati con terapie convettive (HF o HDF), si è riscontrato che il rischio relativo di morte di questi ultimi è stato inferiore del 10% (P=NS) rispetto a quello dei pazienti trattati con terapie tradizionali.

Sebbene gli studi osservazionali prospettici indichino un miglioramento della sopravvivenza aumentando la dose di convezione (29), mancano ancora studi ampi randomizzati e controllati.

In uno studio randomizzato (30) su 64 pazienti, di cui solo due gruppi di 32 pazienti erano stati randomizzati, che confrontava l'HF *on-line* con l'HD *low-flux* in un *follow-up* di tre anni, la sopravvivenza in HF *on-line* era significativamente più alta (78% vs. 57%).

Un recente numero di dati suggerisce un miglioramento della sopravvivenza con l'utilizzo delle membrane *high-flux* e le differenze sono state trovate in sottogruppi della popolazione studiata (31). Che la convezione dia un beneficio supplementare non è stato ancora provato in studi randomizzati e controllati, sebbene ciò sia deducibile indirettamente dalla relazione fra concentrazione di β 2-microglobulina e mortalità (6) e da evidenze fisiopatologiche accumulate nel tempo (3).

CONCLUSIONI

I principali benefici dell'HF *on-line* intermittente, comparata all'HD convenzionale, sono la migliore stabilità emodinamica e la maggiore rimozione della β 2-microglobulina. Le moderne tecnologie hanno reso facile l'uso, e a costi contenuti, dei trattamenti convettivi *on-line* che un tempo erano appannaggio solo di alcuni centri. L'HF *on-line* pertanto è oggi disponibile più facilmente ed è indicata per il trattamento di pazienti con importanti problematiche cardiovascolari o patologie neurogene (come le disautonomie) che condizionano un'instabilità

emodinamica intra-dialitica. È indicata inoltre nei pazienti più giovani, senza diuresi residua e non inseribili in un programma di trapianto di rene, nella prevenzione delle patologie da accumulo della β 2-microglobulina come la sindrome del *tunnel* carpale. L'HF intermittente in pre-diluizione è usualmente la metodica più utilizzata perché, rispetto alla post-diluizione, migliora la clearance dell'urea mentre lascia invariata o riduce solo moderatamente quella della β 2-microglobulina. A prescindere da indicazioni su morbilità e mortalità non ancora formulabili per mancanza di dati derivanti da studi idonei dei trattamenti convettivi ma che possiamo arguire indirettamente dalla relazione fra concentrazione di β 2-microglobulina e mortalità, si può ritenere in ogni modo che la tecnologia dell'*on-line* ha costituito un forte stimolo al miglioramento della qualità dei trattamenti, poiché implica l'impiego di membrane più efficienti e compatibili, di liquidi più puri e di tecnologie che garantiscono la massima sicurezza per la sterilità delle macchine e delle soluzioni prodotte. È auspicabile pertanto che tutti i reni artificiali siano predisposti per eseguire tali trattamenti, in modo tale che anche l'HF *on-line* possa essere effettuata facilmente quando le esigenze cliniche dei pazienti lo richiedano.

RIASSUNTO

L'HF è una strategia dialitica che si basa sulla rimozione delle tossine uremiche per via esclusivamente convettiva che è in grado di aumentare notevolmente la rimozione dei soluti a più elevato peso molecolare. L'introduzione della tecnologia on-line ha contribuito, con costi contenuti, all'espansione di queste terapie. I benefici clinici della metodica sono il miglioramento della stabilità cardiovascolare e la maggior efficienza nella rimozione della β 2-microglobulina con riduzione della amiloidosi uremica. L'HF è inoltre il trattamento di scelta nelle terapie continue dei pazienti più critici. Il suo limite è la bassa rimozione delle piccole molecole che dipende dal volume di ultrafiltrato che può essere ottenuto. La modalità di reinfusione per rimpiazzare la notevole quantità di ultrafiltrato prodotto durante il trattamento può avvenire in postdiluizione o in prediluizione. La prediluizione garantisce migliori condizioni reologiche e migliora la clearance dell'urea. Per questi motivi l'HF intermittente in prediluizione è usualmente la metodica più utilizzata.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

L'Autore non ha ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

BIBLIOGRAFIA

- Henderson LW, Colton CK, Ford CA, Bosch JP. Kinetics of hemodiafiltration. II. Clinical characterization of a new blood cleansing modality. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 494-508.
- Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2010-9.
- Vanholder R, Baurmeister U, Brunet P, et al. A bench to bedside view of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 863-70.
- Tislér A, Akócsi K, Borbás B, et al. The effect of frequent or occasional dialysis-associated hypotension on survival of patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2601-5.
- Meert N, Eloit S, Waterloos MA, et al. Effective removal of protein-bound uraemic solutes by different convective strategies: a prospective trial. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 562-70.
- Cheung AK, Rocco MV, Yan G, et al. Serum β 2-microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: Results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (2): 546-55.
- Cheung AK, Greene T, Leypoldt JK, et al. Association between serum 2-microglobulin level and infectious mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 69-77.
- Okuno S, Ishimura E, Kohno K, et al. Serum beta2-microglobulin level is a significant predictor of mortality in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 571-7.
- Meijers BK, Bammens B, De Moor B, et al. Free p-cresol is associated with cardiovascular disease in haemodialysis patients. *Kidney Int* 2008; 73: 1174-8.
- Meert N, Beerenhout C, Schepers E, et al. Evolution of protein-bound uraemic solutes during pre-dilution haemofiltration. *J Nephrol* 2009; 22: 252-7.
- Mehta RL. Continuous renal replacement therapy in the critically ill patient. *Kidney Int* 2005; 67: 781-95.
- Bellomo R, Cass A, Cole E, et al. Intensity of continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 316: 1627-38.
- Ronco C, Breuer B, Bowry S. Hemodialysis membranes for high-volume hemodialytic therapies: the application of nanotechnology. *Hemodial Int* 2006; 10: S48-50.
- Ronco C, Ballestri M, Cappelli G. Dialysis membranes in convective treatments. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (2): 31-6.
- Colussi G, Frattini G. Quantitative analysis of convective dose in hemofiltration and hemodiafiltration: "predilution" vs. "postdilution" reinfusion. *Hemodial Int* 2007; 11: 76-85.
- Ledebo I. On-line preparation of solutions for dialysis: practical aspects versus safety and regulations. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (Suppl. 1): S78-83.
- Altieri P, Sorba GB, Bolasco PG, et al. On-line predilution hemofiltration versus ultrapure high-flux hemodialysis; a multicenter prospective study in 23 patients. *Blood Purif* 1997; 15: 169-81.
- Altieri P, Sorba GB, Bolasco PG, et al. For the Sardinian Study Group of HF on-line. Predilution haemofiltration. The Second Sardinian multicentre study: comparison between haemodialysis and haemofiltration at the same Kt/V and session times in a cross-over long-term study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1207-13.
- Altieri P, Sorba GB, Bolasco PG, et al. Comparison between haemofiltration and hemodiafiltration in a long term prospective cross-over study. *J Nephrol* 2004; 17 (3): 414-22.
- Van Kuijk WH, Hillion D, Saviou C, Leunissan NKM. Critical role of the extracorporeal blood temperature in hemodynamic response during hemofiltration. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 944-55.
- Di Filippo S, Manzoni C, Andrulli S. Sodium removal during pre-dilution haemofiltration. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl. 7): S31-6.
- Beerenhout C, Dejagere T, van der Sande FM, et al. Haemodynamics and electrolyte balance: a comparison between on-line pre-dilution haemofiltration and haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2354-9.
- Santoro A, Mancini E, Zucchelli P. The impact of hemofiltration on systemic cardiovascular response. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl. 2): S49-54.
- Beerenhout CH, Luik AJ, Jeuken-Mertens SG, et al. Pre-dilution on-line haemofiltration vs low-flux haemodialysis: a randomized prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1155-63.
- Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, et al. Hemofiltration and Hemodiafiltration Reduce Intradialytic Hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1798-807.
- Locatelli F, Marcelli D, Conte F, et al. Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. The Registro Lombardo Dialisi e Trapianto. *Kidney Int* 1999; 55: 286-9.
- Padrini R, Canova C, Conz P, et al. Convective and adsorptive removal of β 2-microglobulin during predilutional and postdilutional hemofiltration. *Kidney Int* 2005; 68: 2331-7.
- Penne EL, van der Weerd NC, Blankestijn PJ, et al. Role of residual kidney function and convective volume on change in beta2-microglobulin levels in hemodiafiltration patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 80-6.
- 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: 2087-93.
- Santoro A, Mancini E, Bolzani R, et al. The effect of on-line high-flux emofiltration versus low-flux hemodialysis on mortality in chronic kidney failure: a small randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 507.
- Locatelli F, Martin-Malon 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: 645-54.