

EMODIAFILTRAZIONE MISTA

Simona Zerbi, Luciano A. Pedrini

U.O. Nefrologia e Dialisi, NephroCare, A.O. Bolognini, Seriate (BG)

Mixed hemodiafiltration

Mixed hemodiafiltration is a novel technique in which the traditional infusion modes of predilution and postdilution are carried out simultaneously in the same dialyzer to overcome the limits and risks of each and join their advantages. It is performed under the control of transmembrane pressure feedback, which constantly monitors blood and dialysate compartments and adjusts both the total infusion amount and its ratio in predilution and postdilution mode, in order to achieve the safest rheological and hydraulic conditions. The ensuing maximization of the convective fraction optimizes middle-molecule removal. The technical characteristics, method of application, and clinical results of mixed hemodiafiltration are described in this article.

Conflict of interest: L.A. Pedrini has a temporary contract with NephroCare S.p.A. and has collaborated with B-Braun in the recent past.

Financial support: None.

KEY WORDS:

Hemodiafiltration,
Mixed
hemodiafiltration,
Middle molecule,
Transmembrane
pressure

PAROLE CHIAVE:

Emodiafiltrazione,
Emodiafiltrazione
mista,
Medie-molecole,
Pressione
transmembrana

Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Simona Zerbi
U.O. Nefrologia e Dialisi, NephroCare
A.O. Bolognini
Via Paderno 21
24068 Seriate (BG)
e-mail: simona.zerbi@fmc-ag.com
luciano.pedrini@fmc-ag.com

INTRODUZIONE

Numerosi studi effettuati negli ultimi anni hanno dimostrato che le metodiche convettive e miste diffusivo/convettive rimuovono le tossine uremiche in quantità maggiori ed entro uno spettro molecolare più ampio rispetto all'emodialisi *low-flux* e *high-flux*. Questo fenomeno riguarda sia le piccole molecole, come urea, creatinina e fosforo (1-9), che, in misura maggiore, le medie molecole, tra cui la beta-2-microglobulina (1-5, 7, 10-16). Altri soluti potenzialmente importanti rimossi più efficacemente comprendono tossine implicate in disfunzione endoteliale (17), stress ossidativo ed effetto antiossidante (18-20). Oltre a ciò, grazie al contributo dell'adsorbimento sulla membrana che si verifica durante il trasporto convettivo, si è osservata un'aumentata rimozione di citochine pro-infiammatorie come il TNF-alfa e le interleuchine 1, 6 e 8 (21-23).

La rimozione di tossine uremiche implicate nella patogenesi delle complicanze uremiche in un intervallo molecolare più ampio (1) è stata associata a miglioramento della stabilità cardiovascolare e del controllo pressorio (4, 24-27), significativo incremento dei livelli

di emoglobina e ridotto fabbisogno di eritropoietina (26, 28-31), ridotta incidenza di amiloidosi e sindrome del *tunnel* carpale (32-34), migliore controllo dell'ipertiroidismo (6, 35) e ridotta mortalità (11).

Sempre più studi evidenziano l'importanza dell'entità della quota convettiva: maggiori sono i volumi di scambio, maggiori sono la rimozione di medie molecole (3, 12-16) e quindi i benefici per il paziente. Lo studio retrospettivo di una coorte del DOPPS ha dimostrato come l'utilizzo di volumi di scambio maggiori di 15 L/sessione riduca il rischio di morte del 35% (36). Recentemente tale dato ha trovato conferma in due studi prospettici randomizzati: il *Convective Transport Study* (CONTRAST), che ha dimostrato che l'emodiafiltrazione *on-line* con volumi di scambio maggiori di 20 L/sessione riduce significativamente il rischio di morte dei pazienti rispetto all'emodialisi *low-flux* (37), e il *Turkish HDF Study*, che ha mostrato come l'emodiafiltrazione *on-line* in post-diluizione con un volume di sostituzione maggiore di 17.4 L/sessione apporta una sopravvivenza cardiovascolare e totale migliore rispetto all'emodialisi *high-flux* (38). Risulta quindi di notevole interesse lo sviluppo di tecniche di emodia-

filtrazione *on-line* capaci di ottimizzare la rimozione delle tossine uremiche medio-molecolari mediante un aumento della quota convettiva.

RAZIONALE DELLA METODICA

L'emodiafiltrazione mista è stata proposta per la prima volta in forma sperimentale alla fine degli anni '90 da Pedrini et al. (39) ed è stata affinata negli anni successivi fino a giungere al modello attuale, con lo scopo di ottimizzare la rimozione dei soluti medio-molecolari. È una tecnica dialitica innovativa in cui le classiche modalità infusive di pre-diluizione e post-diluizione vengono applicate simultaneamente all'interno dello stesso filtro. L'obiettivo è quello di sfruttare i vantaggi di ciascuna modalità superandone i limiti e i rischi (7, 39, 40).

La quota convettiva massima è determinata da modalità di infusione, velocità del flusso ematico, permeabilità idraulica e superficie della membrana del filtro, caratteristiche del paziente (ematocrito, concentrazione delle proteine plasmatiche, stato della coagulazione). Tutti questi fattori contribuiscono, in percentuali diverse, all'instaurarsi del regime pressorio necessario per mantenere la quantità di filtrazione impostata.

La post-diluizione è la modalità di infusione che rimuove più efficacemente le medie molecole (39, 41-43). Il liquido di sostituzione prodotto *on-line* è infuso a valle del filtro, dopo l'applicazione dell'ultrafiltrazione al sangue che lo attraversa. Utilizzando regimi pressori adeguati si possono effettuare scambi convettivi di 5-6 L/ora, massimizzando la rimozione di tossine uremiche. In generale è buona norma limitare la frazione di filtrazione (FF: rapporto tra il flusso di ultrafiltrazione e il flusso di acqua plasmatica) al 40%, pari a circa il 25% della velocità del flusso ematico. Quando si applicano FF elevate (>40% del flusso di acqua plasmatica) si verifica un'importante emocostrazione che aumenta la viscosità ematica e la resistenza al flusso all'interno delle fibre, soprattutto quando si devono impostare elevati cali ponderali per raggiungere il peso secco e quando la capacità individuale del paziente di recuperare liquidi dallo spazio extravascolare durante la deidratazione è limitata. In queste condizioni si verifica una drastica riduzione della permeabilità di membrana; infatti la progressiva concentrazione proteica contribuisce a ispessire la membrana limitandone la permeabilità idraulica e ai soluti (44, 45). L'aumentata concentrazione delle proteine plasmatiche genera un aumento della pressione oncologica che oppone resistenza all'ultrafiltrazione (46). Di conseguenza nel filtro si

assiste a un progressivo incremento dei gradienti di pressione transmembrana nel tentativo di mantenere la quota convettiva impostata ma, oltre una data soglia, l'ultrafiltrazione si riduce fino ad azzerarsi. Per tale motivo la post-diluizione, pur essendo altamente efficace, è anche la tecnica infusoriale che richiede attenzione e cautela maggiori per i rischi connessi alla sua applicazione.

Nell'emodiafiltrazione in pre-diluizione il liquido di sostituzione prodotto *on-line* è infuso nel circuito extracorporeo a monte del filtro e si unisce al sangue prima dell'applicazione dell'ultrafiltrazione. Il passaggio di un maggiore flusso ematico diluito all'interno dei capillari preserva meglio la permeabilità di membrana attraverso la mobilizzazione dello strato proteico secondario; nel comparto sangue il flusso ematico è favorito e la pressione transmembrana rimane contenuta, generando condizioni reologiche e pressorie più sicure che permettono l'applicazione di quote maggiori di ultrafiltrazione e infusione rispetto alla modalità in post-diluizione. Tuttavia, i vantaggi dell'aumento della quota convettiva risultano compromessi: la diluizione del sangue infatti comporta una ridotta concentrazione dei soluti e quindi una loro minore rimozione cumulativa per diffusione e convezione (39, 41, 43, 47). La perdita di efficienza dell'emodiafiltrazione in pre-diluizione può essere limitata, almeno rispetto ai soluti medio-molecolari, impostando la quota infusiva a un valore approssimativamente doppio rispetto a quello in emodiafiltrazione in post-diluizione (41, 43).

In emodiafiltrazione mista il liquido di sostituzione prodotto *on-line* è infuso simultaneamente in proporzioni variabili sia a monte che a valle del filtro. La metodica coniuga i vantaggi delle modalità infusive tradizionali in post-diluizione e in pre-diluizione, evitando sia il generarsi di pressioni idrostatiche pericolose che l'eccessiva diluizione dei soluti (7, 39, 40). La suddivisione dell'infusione totale genera le migliori condizioni reologiche e idrauliche all'interno del dializzatore attraverso una migliore tutela delle caratteristiche di trasporto di soluti e acqua proprie della membrana, con conseguente massimizzazione dei volumi di scambio e della rimozione convettiva delle tossine uremiche (7). Un apparato di controllo computerizzato a *feed-back* (Fig. 1) rileva costantemente i livelli di pressione transmembrana (TMP) e regola il sistema in modo da ottimizzare al massimo la reinfusione in post-diluizione (la modalità più efficiente per rimuovere le tossine uremiche per convezione), mantenendo però la TMP entro un intervallo di sicurezza; i valori della quota totale di infusione vengono costantemente regolati in proporzione alla riduzione dell'acqua plasmatica conseguente all'emocostrazione, mentre la FF è mantenuta a livelli

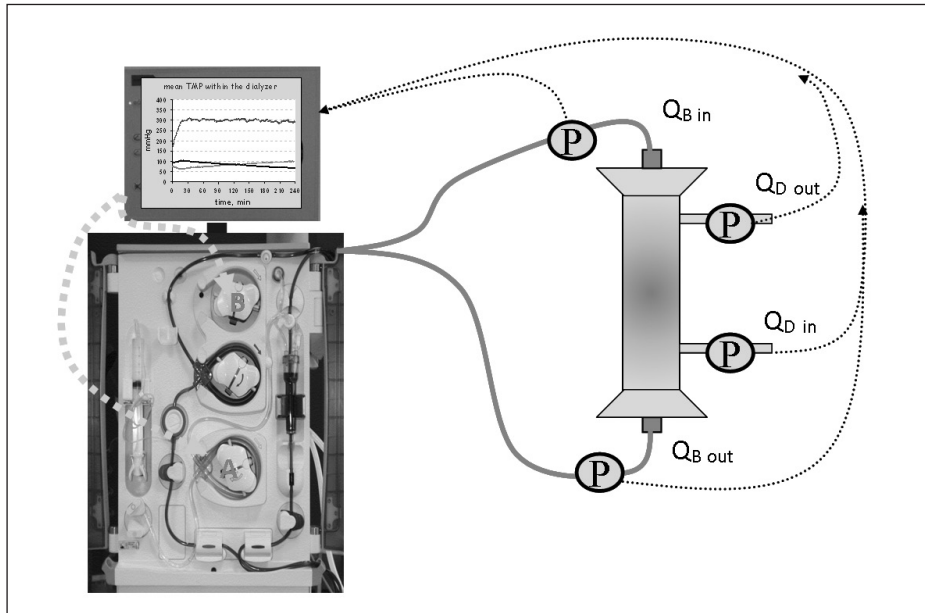


Fig. 1 - Rappresentazione schematica del sistema di emodiafiltrazione mista con controllo a feedback della TMP.

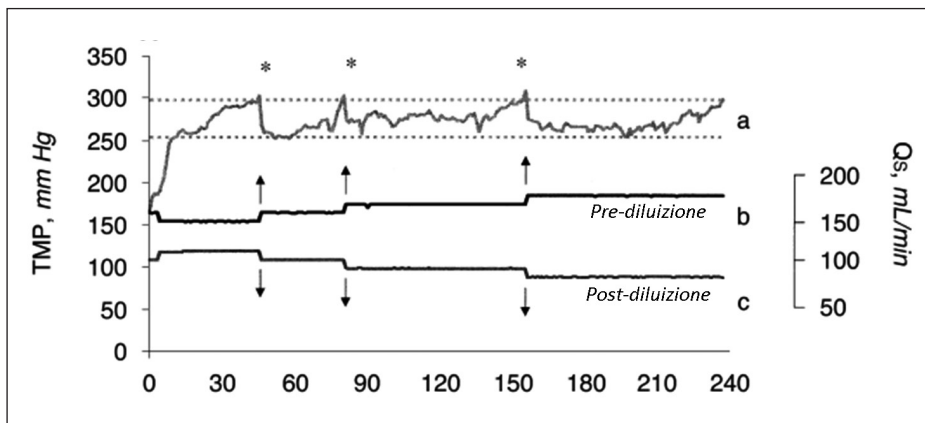


Fig. 2 - Rappresentazione grafica della registrazione di una seduta di emodiafiltrazione mista.

massimali attraverso la modulazione delle quote di infusione in pre-diluzione e post-diluzione. All'inizio della seduta il sistema stabilisce la quota totale di infusione proporzionalmente al flusso di acqua plasmatica del paziente; tale quota viene poi ripartita in pre-diluzione e post-diluzione in percentuali tali da permettere l'applicazione della FF desiderata. Se la TMP supera il limite superiore stabilito, il flusso in pre-diluzione viene aumentato e quello in post-diluzione diminuito; di conseguenza si riduce la TMP. Se invece la TMP si riduce al di sotto dei limiti stabiliti, il flusso in post-diluzione viene aumentato e quello in pre-diluzione diminuito, con conseguente aumento della TMP. È importante segnalare che le membrane *high-flux* utilizzate in emodiafiltrazione mista hanno un *cut-off* superiore ai 20kDa e potrebbero essere responsabili di una perdita

proteica massiva soprattutto quando elevate TMP vengono applicate sulla membrana intatta: persino grosse molecole come l'albumina potrebbero essere spinte verso i pori integri, attraversarli ed essere perse con il dialisato oppure rimanervi intrappolate causando una permanente e significativa riduzione della permeabilità di membrana. Per preservare quest'ultima all'inizio della seduta il sistema applica valori di TMP moderati e li aumenta gradualmente fino ai livelli ottimali per meglio conservare la permeabilità della membrana alle medie molecole (14) (Fig. 2). In breve, il sistema a *feed-back* ha lo scopo di mantenere durante tutta la sessione la FF più elevata compatibile con la progressiva emocoagulazione e perdita della permeabilità idraulica della membrana.

INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI ALLA METODICA

È difficile condurre in condizioni di sicurezza una seduta di emodiafiltrazione in post-diluzione efficiente nei pazienti con basso flusso sanguigno, elevati valori di ematocrito, stati di ipercoagulabilità e scarso *refilling*. Infatti con il progredire della deidratazione la capacità di *refilling* di liquido dallo spazio extra-vascolare diventa insufficiente, la TMP aumenta fino a livelli di rischio e l'ultrafiltrazione deve essere ridotta fino a valori che rendono inefficiente il trattamento. In tutti questi casi l'emodiafiltrazione mista consente di attuare un trattamento convettivo efficiente grazie al sistema di controllo a *feed-back* che si auto-adatta continuamente alle caratteristiche del paziente e alle condizioni operative; deviando parte dell'infusato dalla post-diluzione alla pre-diluzione infatti diluisce il sangue prevenendo l'eccessiva emocoagulazione e mantenendo la quota di ultrafiltrazione programmata (48).

In generale l'emodiafiltrazione mista rappresenta una tecnica *on-line* volta a ottimizzare la rimozione delle tossine uremiche medio-molecolari mediante un aumento della quota convettiva. Gli studi comparativi finora effettuati con le altre metodiche infusionali hanno dimostrato che l'emodiafiltrazione mista ha una capacità depurativa dei soluti a basso e medio peso molecolare pari o superiore all'HDF in post-diluzione effettuata alla sua massima efficienza. Quindi, l'adattabilità ad ogni situazione operativa e la sua sicurezza ne fanno una tecnica di prima scelta in tutti i pazienti.

ASPETTI TECNICI

La metodica di emodiafiltrazione mista si basa sul controllo a *feed-back* della TMP e sull'utilizzo di due pompe infusionali. Attualmente il sistema è implementato sull'apparecchiatura Fresenius® 5008 (Fig. 1) dotata di 4 sensori di pressione (P), posti in ingresso e uscita sangue e ingresso e uscita dialisato, che inviano continuamente segnali a un sistema computerizzato. Il *software* calcola il gradiente pressorio tra i compartimenti sangue e dialisato (TMP) e regola la velocità delle due pompe infusionali (A e B), riproduce comandi, indicazioni e grafici sul *display*. La tecnica prevede l'utilizzo di filtri *high-flux* con superfici elevate (>1.8 m²).

PRESCRIZIONE DIALITICA E CONDUZIONE DELLA SEDUTA

All'inizio della seduta il *software* calcola automaticamente quota di infusione totale e suddivisione del flusso in pre-diluzione e post-diluzione in base a rapporto transmembrana (TMR) e rapporto di filtrazione (FR).

La quota di infusione totale viene calcolata come percentuale del flusso sanguigno effettivo del paziente

(Q_B) in base al valore di TMR impostato (può variare dal 30 al 70%, il valore di *default* è 50%). Il TMR è il rapporto tra il flusso totale transmembrana (Q_{TM}) e il Q_B . Il Q_{TM} è la somma dell'infusione totale (Q_S) = $Q_{PRE} + Q_{POST}$ e della quota di calo peso del paziente in mL/min (Q_{UF}):

$$TMR = \frac{Q_{TM}}{Q_B} = \frac{(Q_{PRE} + Q_{POST}) + Q_{UF}}{Q_B} = \frac{Q_S + Q_{UF}}{Q_B}$$

Quindi la quantità di infusione totale all'inizio della seduta, calcolata in base al TMR impostato, sarà:

$$Q_S = Q_B * TMR - Q_{UF}$$

La divisione del flusso di infusione totale in pre- e post-diluzione viene calcolata in base al valore di FR (può variare dal 15 al 35%, il valore di *default* è 25%). Consiste nel rapporto tra somma di quota di infusione in post-diluzione e quota di calo peso del paziente in mL/min e Q_B :

$$FR = \frac{Q_{POST} + Q_{UF}}{Q_B}$$

Ne deriva che la quota di infusione in post-diluzione all'inizio della seduta sarà:

$$Q_{POST} = FR * Q_B - Q_{UF}$$

e quella in pre-diluzione sarà:

$$Q_{PRE} = Q_S - Q_{POST}$$

Dopo l'avvio della seduta si attivano i dispositivi che regolano il rapporto tra velocità di infusione in pre- e post-diluzione e la modulazione della quantità di infusione totale, per adattare il sistema alla crescente emocoagulazione dovuta alla progressiva deidratazione del paziente. Il primo consiste nel sistema a *feed-back* che regola il rapporto della velocità di infusione tra pre- e post-diluzione (Q_{PRE} e Q_{POST}) attraverso il controllo della pressione transmembrana (TMP). La TMP viene calcolata automaticamente in base alla rilevazione dei 4 trasduttori di pressione (Fig. 2) situati a ingresso e uscita sangue (P_{Bin} e P_{Bout}) e a ingresso e uscita dialisato (P_{Din} e P_{Dout}) del filtro e alla pressione oncica (P_{onc}) esercitata dalle proteine plasmatiche, che si oppone alla filtrazione:

$$TMP = \frac{P_{Bin} + P_{Bout}}{2} - \frac{P_{Din} + P_{Dout}}{2} - P_{onc}$$

L'intervallo operativo ideale di TMP è compreso tra 260 e 330 mmHg; all'inizio della seduta si applicano valori moderati di TMP, poi gradualmente aumentati fino a raggiungere il *range* ottimale per meglio preservare la permeabilità della membrana (Fig. 2) (14). Se la TMP si mantiene al di sotto del livello minimo per un dato tempo una percentuale di infusione viene deviata dalla pre- alla post-infusione, generando un aumento della TMP. Il processo si ripete a intervalli regolari finché il valore di TMP non rientra nei valori ottimali. Al contrario, se la TMP supera il valore massimo stabilito, si verifica uno spostamento di infusato dalla post- alla pre-infusione, che genera una riduzione della TMP fino a farla rientrare nel *range* di sicurezza.

Il secondo sistema a *feed-back* regola la quantità di infusione totale in base all'emoconcentrazione progressiva e al continuo ricalcolo del FR. Nel corso della seduta dialitica la progressiva deidratazione del paziente genera una crescente emoconcentrazione che richiederebbe continui aumenti di TMP per mantenere i livelli di ultrafiltrazione impostati. Il dispositivo monitora le variazioni dell'ematokrito (Hct) mediante il *Blood Volume Monitor* (da tarare in corso di preparazione della seduta e mantenere attivo) e ricalcola la quota di infusione totale (Q_S) impostata all'inizio della seduta in base all'emoconcentrazione al tempo t:

$$Q_{S_t} = Q_B * \frac{(1 - Hct_t)}{(1 - Hct_0)} * TMR - Q_{UF}$$

in cui Hct_t è l'ematokrito al tempo t mentre Hct₀ è il primo ematokrito rilevato dal BVM.

Allo stesso modo il valore di FR viene continuamente ricalcolato, adeguandolo al modificarsi del tasso di emoconcentrazione:

$$FR_t = \frac{Q_{POST} + Q_{UF}}{Q_B * (1 - Hct_t) / (1 - Hct_0)}$$

Le variazioni del valore di FR modulano la quota di infusione totale variando il TMR e hanno lo scopo di mantenere un'infusione totale Q_S che permetta di mantenere un rapporto Q_{PRE}/Q_{POST} di almeno il 50%. Se FR si riduce al di sotto del valore minimo stabilito (per esempio, eccessiva quota di pre-diluizione rispetto al flusso totale della sostituzione e quindi ridotta efficacia depurativa da emodiluizione), il TMR viene automaticamente ridotto con conseguenti riduzione della quota totale di infusione, riduzione della TMP e aumento del flusso in post-diluizione. Al contrario, se FR aumenta al di sopra del livello massimo impostato (per esempio, eccessiva percentuale di post-diluizione rispetto all'entità totale dell'infusione), il TMR viene aumentato con

conseguenti aumento della quota totale di infusione e perfezionamento dell'ultrafiltrazione.

È possibile controllare l'andamento della seduta visionando le quote di infusione totale in pre-diluizione e post-diluizione sul *monitor* dell'apparecchio.

BENEFICI CLINICI

In più studi l'emodiafiltrazione mista si è dimostrata la metodica più efficiente per rimuovere soluti sia a basso che a medio peso molecolare (7, 14, 47, 49). Mediante il sistema a *feed-back* è infatti in grado di aumentare la quota convettiva e di conseguenza di ottimizzare la rimozione delle tossine uremiche entro uno spettro molecolare più ampio, superando i limiti fisiologici dell'emodiafiltrazione in post-diluizione e pre-diluizione.

Sempre più studi evidenziano l'importanza dell'entità della quota convettiva: maggiori sono i volumi di scambio, maggiore è la rimozione di medie molecole (3, 12-16) e quindi maggiori sono i benefici per il paziente sia in termini di comorbidità che di sopravvivenza (4, 6, 11, 24-38). L'emodiafiltrazione mista rappresenta a oggi la tecnica di emodiafiltrazione *on-line* in grado di applicare le maggiori quote convettive, con tutti i benefici clinici che ne derivano.

RIASSUNTO

L'emodiafiltrazione mista è una tecnica innovativa in cui le classiche modalità infusive di pre-diluizione e post-diluizione vengono applicate simultaneamente in un unico emodializzatore, in modo da superare limiti e rischi di ciascuna modalità e da sommarne i benefici. Si basa su un sistema a feed-back di rilevazione della pressione transmembrana, che controlla continuamente le sezioni sangue e dialisato del filtro e modula sia la quantità totale di infusato che la sua ripartizione in pre-diluizione e post-diluizione, mantenendo condizioni pressorie e reologiche di sicurezza. Permette di aumentare la quota convettiva e di conseguenza di ottimizzare la rimozione dei soluti medio-molecolari. Verranno descritti le caratteristiche tecniche, la modalità di applicazione e i risultati clinici più importanti dell'emodiafiltrazione mista.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L.A. Pedrini ha un contratto di collaborazione temporaneo con NephroCare S.p.A. e nel recente passato ha cooperato con B-Braun.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

BIBLIOGRAFIA

- van der Weerd NC, Penne EL, van den Dorpel MA, et al. Haemodiafiltration: promise for the future? *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 438-43.
- Maduell F, Navarro V, Cruz MC, et al. Osteocalcin and myoglobin removal in on-line hemodiafiltration versus low and high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 582-9.
- 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.
- Schiffli H. Prospective randomized cross-over long-term comparison of online haemodiafiltration and ultrapure high-flux haemodialysis. *Eur J Med Res* 2007; 12: 26-33.
- Penne EL, van der Weerd NC, Grooteman MP, Blankestijn PJ. Results from the RISCAVID study: is haemodiafiltration associated with improved survival? *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3034.
- Minutolo R, Bellizzi V, Cioffi M, et al. Postdialytic rebound of serum phosphorus: pathogenetic and clinical insights. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1046-54.
- 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.
- Zehnder C, Gutzwiller JP, Renggli K. Hemodiafiltration – a new treatment option for hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1999; 52: 152-9.
- Penne EL, van der Weerd NC, van der Dorpel MA. Short term effects of inline hemodiafiltration on phosphate control: results from the randomized controlled CONvective Transport Study (CONTRAST). *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 77-87.
- Tiranathanagul K, Praditpornsilpa K, Katavetin P, et al. On-line hemodiafiltration in Southeast Asia: a three-year prospective study of a single center. *Ther Apher Dial* 2009; 13: 56-62.
- 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* 2005; 17: 546-55.
- 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.
- Lornoy W, Becaus I, Billioux JM, Sierens L, Van Malderen P, D'Haenens P. On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of beta-2-microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl. 1): 49-54.
- 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.
- Fry AC, Singh DK, Chandna SM, Farrington K. Relative importance of residual renal function and convection in determining beta-2-microglobulin levels in high-flux haemodialysis and on-line haemodiafiltration. *Blood Purif* 2007; 25: 295-302.
- Penne RL, van der Weerd NC, Blankestijn PJ. Role of residual kidney function and convective volume on change in beta-2-microglobulin levels in hemodiafiltration patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 80-6.
- Ramirez R, Carracedo J, Merino A, et al. Microinflammation induces endothelial damage in hemodialysis patients: the role of convective transport. *Kidney Int* 2007; 72: 108-13.
- Calo 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: 1413-9.
- Filiopoulos V, Hadjiyannakos D, Metaxaki P, et al. Inflammation and oxidative stress in patients on hemodiafiltration. *Am J Nephrol* 2008; 28: 949-57.
- 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.
- Bouman CS, van Olden RW, Stoutenbeek CP. Cytokine filtration and adsorption during pre- and postdilution hemodiafiltration in four different membranes. *Blood Purif* 1998; 16: 261-8.
- Gil C, Lucas C, Possante C, et al. On-line haemodiafiltration decreases serum TNFalpha levels in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 447-8.
- Carracedo J, Merino A, Nogueras S, et al. On-line hemodiafiltration reduces the proinflammatory CD14+CD16+ monocyte-derived dendritic cells: a prospective, crossover study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2315-21.
- Mion M, Kerr PG, Argiles A, Canaud B, Flavier JL, Mion CM. Haemodiafiltration in high-cardiovascular-risk patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 453-4.
- 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: 1616-22.
- Lin CL, Huang CC, Chang CT, et al. Clinical improvement by increased frequency of on-line hemodiafiltration. *Ren Fail* 2001; 23: 193-206.
- Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, et al. Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1798-1807.
- Vaslaki L, Major L, Berta K, et al. On-line haemodiafiltration versus haemodialysis: stable haematocrit with less erythropoietin and improvement of other relevant blood parameters. *Blood Purif* 2006; 24: 163-73.
- 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.
- Lin CL, Huang CC, Yu CC, et al. Improved iron utilization and reduced erythropoietin resistance by on-line hemodiafiltration. *Blood Purif* 2002; 20: 349-56.
- Maduell F, del Pozo C, Garcia H, et al. Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1202-7.
- Gejyo F, Kawaguchi Y, Hara S, et al. Arresting dialysis-related amyloidosis: a prospective multicenter controlled trial of direct hemoperfusion with a beta2-microglobulin adsorption column. *Artif Organs* 2004; 28: 371-80.
- Koda Y, Nishi S, Miyazaki S, et al. Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 52: 1096-101.
- Küchle C, Fricke H, Held E, Schiffli H. High-flux hemodialysis postpones clinical manifestation of dialysis-related amyloidosis. *Am J Nephrol* 1996; 16: 484-8.
- Ding F, Ahrenholz P, Winkler RE, et al. Online hemodiafiltration versus acetate-free biofiltration: a prospective crossover study. *Artif Organs* 2002; 26: 169-80.
- Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshal MR, et al. Mortali-

- ty risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOOPS. *Kidney Int* 2006; 69: 2087-93.
37. Grooteman M, van der Dorpel R, Bots M, et al. Online hemodiafiltration versus low-flux hemodialysis: effects on all-cause mortality and cardiovascular events in a randomized controlled trial. The convective transport study (CONTRAST). <http://127.0.0.1:9000/view.php?nu=ERA11L-2507>
 38. Ok E, Asci G, Ok ES, et al. Comparison of postdilution on-line hemodiafiltration and hemodialysis (Turkish HDF Study). <http://127.0.0.1:9000/view.php?nu=ERA11L-2506>
 39. 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 (5): 2155-65.
 40. Pedrini LA, De Cristofaro V, Pagliari B, Filippini M, Ruggiero P. Optimization of convection on hemodiafiltration by transmembrane pressure monitoring and biofeedback. *Contrib Nephrol* 2002; (137): 254-9.
 41. Wizemann V, Kulz M, Techert F, Nederlof B. Efficacy of haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (Suppl. 4): 27-30.
 42. Lornoy W, Becaus I, Billiow JM, Sierens L, Van Malderen P. Remarkable removal of beta-2-microglobulin by on-line hemodiafiltration. *Am J Nephrol* 1998; 18: 105-8.
 43. Ahrenholz P, Winkler RE, Ramlow W, Tiess M, Mueller W. On-line hemodiafiltration with pre- and postdilution: a comparison of efficacy. *Int J Artif Organs* 1997; 20: 81-90.
 44. Rockel A, Hertel J, Fiegel P, Abdelhamid S, Panitz N, Walb D. Permeability and secondary membrane formation of a high flux polysulfone hemofilter. *Kidney Int* 1986; 30: 429-32.
 45. Vilker VL, Colton CK, Smith KA. Concentration polarization in protein ultrafiltration. *Am Inst Chem Enginr* 1981; 47: 632.
 46. Vilker VL, Colton CK, Smith KA, Green DL. The osmotic pressure of concentrated protein and lipoprotein solutions and its significance to ultrafiltration. *J Memb Sci* 1984; 20: 63.
 47. Pedrini LA, Zerbi S. Mixed-dilution hemodiafiltration. *Contrib Nephrol* 2007; 158: 123-30.
 48. Kuhlmann MK. Phosphate elimination in modalities of hemodialysis and peritoneal dialysis. *Blood Purif* 2010; 29: 137-44.
 49. Casino F, Pedrini LA, Santoro A, et al. A simple approach for assessing equilibrated Kt/Vb2-M on a routine basis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3038-44.