

UNELE ASPECTE CLINICE ALE HEMODIAFILTRĂRII

SOME CLINICAL ASPECTS OF HEMODIAFILTRATION

Natalia CORNEA

Centrul Dializă și Transplant Renal IMSP Spitalul Clinic Republican

Summary

Despite technological advances in dialysis equipment and modalities, survival, morbidity, and quality of life of hemodialysis patients are still severely affected by acute intradialytic and long-term complications, possibly related to the treatment itself. Convective treatments, such as high-flux hemodialysis, hemodiafiltration, and hemofiltration are increasingly suggested as further improvements over standard diffusive hemodialysis, which allows convective removal of water and electrolytes and higher clearance of middle and large molecular weight solutes, and high biocompatibility, which minimizes the inflammatory response. Some epidemiological studies suggest that convective treatments reduce morbidity and mortality among dialysis patients. However, the results of the published prospective randomized controlled trials are conflicting. To finally assess the effect of high-flux membranes and convective treatment on morbidity and mortality, the results of some specifically future designed studies with this aim are needed.

Abstract

Progresul tehnologic în echipamentul și modalitățile tratamentului prin dializă nu a influențat substanțial morbiditatea, mortalitatea și calitatea vieții pacienților, ei fiind puternic afectați de complicațiile acute intradialitice și cele de durată lungă, posibil legate și de tratamentul însuși. Tratamentele convective, așa ca hemodializa cu flux înalt, hemodiafiltrarea și hemofiltrarea tot mai mult sugerează existența beneficiilor față de hemodializa standard. Ele oferă eliminarea prin convecție a apei și electroliților, un clearance mai înalt al substanțelor cu masă moleculară medie și mare, o biocompatibilitate mai bună, ceea ce în rezultat scade răspunsul inflamator. Unele studii epidemiologice sugerează că tratamentele convective scad morbiditatea și mortalitatea pacienților dializați. Totuși, rezultatele publicate ale studiilor prospective randomizate controlate sunt controversate. Pentru a aprecia categoric efectele membranelor cu flux înalt și a tratamentului bazat pe convecție asupra morbidității și mortalității sunt necesare rezultatele unor studii viitoare, specific elaborate.

Boala cronică renală reprezintă un complex al interacțiunilor dintre celulă, organ, sistemul cardiovascular și organismul integru în condițiile scăderii funcțiilor renale. Anemia, ateroscleroza și boala cardiovasculară, disfuncțiile imune și alterările metabolismului osos sunt manifestările clinice omniprezente. Sindromul uremic este o stare patologică, cauzată de retenția substanțelor, care normal sunt excretate de către rinichi și se caracterizează prin retenția toxinelor cu un spectru larg de mase moleculare. Hemodializa (HD), hemodiafiltrarea (HDF), dializa peritoneală sau alte metode de epurare extracorporeală au ca scop înlăturarea acestor substanțe, însă HD standard nu este foarte eficace și rata morbidității și mortalității pacienților este înaltă (15-25% în an). Răspunsul biologic la uremie și la tratamentul de substituție aplicat reprezintă un areal deschis cercetărilor și implementării unor metodici noi. [1]

Rata extrem de înaltă a mortalității și morbidității pacienților cu insuficiență renală cronică ce urmează tratament prin dializă este asociată cu eliminarea insuficientă a „moleculilor medii”. Pentru creșterea ratei eliminării toxinelor cu masă moleculară medie și mare s-a încercat majorarea proceselor de ultrafiltrare și convecție pe parcursul tratamentului. Astfel în anii 80 ai secolului XX au apărut 2 metode alternative: HD de înaltă eficiență și HD cu flux înalt. La aceleași fluxuri ale sângelui și dializatului, utilizând membrane ce au permeabilitate la fel de joasă ca și cele utilizate pentru HD standardă, dar cu o suprafață mai mare, HD de eficiență înaltă crește clearance-ul vitaminei B12 (ca indicator standard al moleculilor medii) cu 50%. Contrar, HD cu flux înalt utilizează membrane

cu permeabilitate înaltă ce cresc predominant clearance-ul substanțelor cu greutate moleculară de 1 500 Da însă înlătură și substanțele cu greutate moleculară de 11 000 Da, așa ca β_2 -microglobulina. [2,3]

Mai multe studiile observaționale expectative au arătat efectele pozitive ale metodelor de dializă cu flux înalt asupra morbidității și supraviețuirii pacienților. Studiul HEMO petrecut în 2002, un studiu prospectiv, randomizat, ce a inclus 1846 pacienți la tratament prin hemodializă, a avut ca scop verificarea avantajelor HD de eficacitate înaltă și flux înalt față de HD standardă. Rezultatele au fost surprinzătoare și au demonstrat că înlăturarea mai activă a ureei nesemnificativ reduce riscul relativ al mortalității cu doar 4% iar HD cu flux înalt a fost asociată cu o reducere nesemnificativă de 8%. Unii factori ce ar putea influența rezultatele studiului HEMO au constat în includerea prevalentă dar nu întâmplătoare a pacienților, reutilizarea dializatoarelor și utilizarea dializatoarelor cu flux înalt cu clearance-uri convective scăzute. [4,5]

Rezultatele preliminare ale studiului rezultatelor permeabilității membranare - Membrane Permeability Outcome (MPO) [6,7,8] par a fi foarte promițătoare în privința primelor 2 aspecte negative ale studiului precedent, pe când în privința celui de al treilea, convecția a fost majorată prin intermediul HDF. Utilizarea membranelor identice în cadrul tehnicii HDF semnificativ crește clearance-ul moleculilor medii în comparație cu HD, fiind demonstrat de Schneider H. și Streicher E. [9].

Patologiile cardiovasculare sunt factorii cei mai importanți ce afectează morbiditatea și mortalitatea pacienților aflați la

tratament prin dializă, având aspecte diferite în cadrul HD standarde și HDF. Alți factori ce corelează cu mortalitatea înaltă a pacienților la HD sunt anemia, dereglările metabolismului fosfo-calcic și β_2 -microglobulina.

Stabilitatea cardiovasculară

Cea mai frecventă problemă clinică ce apare pe parcursul atât a HD acute și a celei cronice este instabilitatea cardiovasculară. Hipertensiunea arterială la pacienții aflați la dializă și cu funcția renală restantă absentă în 60-70% cazuri se datorează excesului de lichid conținut în organism. Altă extremă, hipotensiunea intradialitică, este de importanță majoră în posibilitatea oferirii dozei adecvate de dializă și pentru atingerea greutății uscate țintă a pacientului.

Pizzarelli F. și colaboratorii săi [10] au comparat rezultatele HDF on line cu cele obținute pe parcursul HD standarde, ambele cu utilizarea bicarbonatului pentru dializant. HDF on line a avut toleranță cardiovasculară mai bună, având o incidență semnificativ mai joasă a episoadelor de hipotensiune simptomatică ce au necesitat administrarea de soluții saline și/sau hipertensive.

Câteva studii prospective, randomizate, au fost efectuate de Lin C. și Maduell F. [11, 12], care la fel au evidențiat că HDF on line oferă o stabilitate hemodinamică mai bună. În studiul efectuat de Lin au fost incluși 111 pacienți, randomizați în 4 grupuri ce au urmat HDF on line și/sau HD cu flux înalt cu diferită frecvență: HDF de 3 ori în săptămână, HDF de 2 ori și 1 HD cu flux înalt în săptămână, HDF 1 dată și 2 HD cu flux înalt în săptămână, HD cu flux înalt de 3 ori în săptămână. Cu cât mai mare era frecvența HDF on line în cadrul tratamentului pacientului, cu atât mai puține episoade de hipotensiune simptomatică au fost înregistrate, și media volumelor de saline infuzate a fost mai mică. La fel s-a micșorat semnificativ cantitatea necesară de eritropoetină pentru tratamentul anemiei, și s-au ameliorat simptomele intra- și interdialitice. Pacienți ce urmau HDF on-line mai frecvent, au avut natriemia pre-dializă mai mare (2,3 mEq/l). Astfel se presupune că scăderea eliminării de sodiu pe parcursul HDF a fost cel puțin parțial răspunzătoare pentru majorarea stabilității cardio-vasculare.

Un alt nefrolog, Altieri P. [13] a comparat efectele HF on line și HDF on line asupra stabilității cardiovasculare și presiunii sangvine într-un studiu randomizat ce a inclus 39 pacienți. Concluziile studiului au fost că ambele tratamente oferă un control bun al simptomelor din timpul ședinței și a tensiunii sangvine la pacienții cronici.

Maggiore Q. și grupul de lucru [14] au obținut unele observații originale despre o protecție hemodinamică mai bună oferită de temperatura dializatului de 35°C, în comparație cu temperatura standardă a dializatului de 37-38°C. O ipoteză alternativă a fost sugerată de Donauer J. [15], care a identificat răcirea sângelui ca factor principal al obținerii unei stabilități hemodinamice. Ambii savanți au arătat majorarea pierderii de energie apărută în sistemul extracorporeal în pofida temperaturii identice a dializatului și lichidului de substituție, ceea ce a însemnat că sângele reîntors pacientului a fost mai rece pe parcursul HDF on line decât în cadrul HD. Utilizarea refrigeratorului în cadrul HD standarde cu temperatura controlată a dus la o incidență similară a hipotensiunii simptomatice cu cea observată în HDF on line.

Anemia

Maduell F. ș.a. [12] au evaluat diferențele între HDF convențională (infuzia medie a lichidelor 4l/ședință), în care convecția prelungită este sumar comparabilă cu HD cu flux înalt și cu HDF on line (cu media lichidului substituit 22,5 l/ședință) la 37 pacienți pe parcursul unei perioade de 1 an. Rezultatele cele mai interesante au fost că HDF on line a dus la corecția mai bună a anemiei cu doze mai mici de eritropoetină, posibil din cauza că eliminarea mai mare a moleculelor cu dimensiuni medii scade răspunsul la eritropoetină, cu toate că nu poate fi exclus rolul calității mai bune a dializatului datorită prelucrării on-line. Această posibilitate este în continuare sugerată prin rezultatele unui studiu al lui Schiff H. [16], ce au confirmat clar ipoteză că utilizarea dializatului ultrapur (filtrat, fără pirogeni și steril) reduce doza de eritropoetină umană recombinată necesară pentru menținerea valorilor hemoglobinei ca rezultat al scăderii proceselor inflamatorii sistemice.

Hiperfosfatemia

Hiperfosfatemia este asociată cu risc majorat al mortalității de orice cauză, inclusiv mortalitatea cardiovasculară [17]. Studiul HEMO a demonstrat o corelație strânsă veridică între valorile fosforului seric și mortalitatea pacienților dializați. Astfel, valorile fosforului seric peste 6 mg/dL a fost asociat cu creșterea riscului mortalității cu 25%, comparativ cu persoanele având fosforul seric între 4.1 și 5 mg/dL. Valorile calciului seric ce depășeau 11 mg/dL la fel sunt asociate cu creșterea cu 60% a riscului morții, însă doar atunci, când acest parametru este studiat și analizat ca o variabilă corelată cu timpul sau cumulativă. [4]

Zehnder C. ș.a. [18] a comparat eliminarea transmembranară a masei de substanță și clearance-ul fosfaților la 16 pacienți ce au urmat HD cu flux înalt 1 săptămână, urmată de 1 săptămână de HDF on-line cu postdiluție. Rezultatele au sugerat că HDF majorează clearance-ul fosfaților, iar autorii au tras concluzii că ar trebui considerată ca o opțiune adițională de tratament al pacienților dializați cu hiperfosfatemie necontrolată. Totuși, acest studiu nu oferă nici o informație privind posibilele diferențe de lungă durată în valorile fosfatemiei predializă ale două ședințe.

β_2 -microglobulina

În scopul verificării impactului HDF on line Wizemann V. [15] a condus un studiu prospectiv controlat cu durata 24 luni, în care 44 pacienți dializați cronic au fost randomizați la HD cu flux scăzut și HDF on line. Nu au fost diferențe în morbiditate, tensiunea arterială, episoadele de hipotensiune asociate dializei, hematocrit sau doza de eritropoetină între grupuri, nu au fost diferențe în greutatea corpului și parametrii de nutriție a pacienților. Concentrația plasmatică a β_2 -microglobulinei nu s-a schimbat în grupul cu HD pe parcursul a 2 ani, dar a scăzut de la valori asemănătoare până la 18 mg/l înainte de dializă ($p < 0.01$) pe parcursul primelor 6 luni de tratament prin HDF, iar după această perioadă a rămas constant până la sfârșitul studiului.

Ward R. ș.a. [20] a efectuat un studiu clinic prospectiv cu implicarea a 44 pacienți, randomizați la HDF on line cu postdiluție și HD cu flux înalt pentru 12 luni, și a găsit o scădere asemănătoare în valorile plasmatică ale β_2 -microglobulinei anterior ședinței, în pofida diferențelor aparente în eliminarea de β_2 -microglobulină manifestate prin o scădere semnificativ mai mare a β_2 -microglobulinei pre-dializă față de post-dializă

în grupul cu HDF. Este de menționat că schimbarea în concentrația substanțelor este un indice adecvat al epurării doar în cazul când substanțele sunt distribuite ca într-un spațiu unic ce cuprinde plasma, iar faptul unui rebound substanțial în valorile plasmatiche ale β 2-microglobulinei post-tratament raportate sugerează că modelul unicameral este neadecvat pentru descrierea cineticii β 2-microglobulinei. Procesele de transfer de substanțe în organism limitează eliminarea β 2-microglobulinei, și modificarea concentrațiilor pre- față de post-tratament supraestimează eliminarea reală.

Aprecierea factorilor de risc cardio-vasculari

Hiperhomocisteinemia este asociată independent cu creșterea riscului cardiovascular la pacienții dializați.

Arnadottir M. [21] a studiat efectele HD standard asupra concentrației plasmatiche a homocisteinei totale (tHcy) și creatininei la 56 pacienți, și a depistat diminuarea tHcy determinată de dializă fiind mai mică decât scăderea creatininei, cu toate că masa moleculară și volumele de distribuție ale ambelor substanțe sunt asemănătoare (0.45 l/kg and 0.48 l/kg). O explicație alternativă este că tHcy este legată parțial cu proteinele, și nu poate fi eliminată nici prin HD cu flux jos nici prin cea cu flux înalt; mai mult chiar, deoarece problema își are originea în permeabilitatea membranei, nu poate fi de așteptat că diferite metode vor duce la diferite rezultate. Dializatoarele cu flux înalt, fiind mai permeabile, desemnate să crească transportul convectiv sunt unicele capabile la o eliminare semnificativă a tHcy [22].

Pacienții cu boală cronică renală și boală renală stadiu terminal suferă de inflamația cronică și au o prevalență înaltă a stresului oxidativ contribuie la creșterea mortalității și morbidității cardiovasculare [23].

Produsele finale ale glicolizării avansate (AGEs) reprezintă o clasă nouă de toxine uremice cu implicații semnificative în dializa de lungă durată. Un studiu de Lin C. ș.a. [24] a analizat schimbările de lungă durată în valorile serice ale AGE utilizând diverse tehnici de dializă. 81 pacienți cu uremie cronică au fost randomizați în 3 grupuri ce au primit HD convențională, HD cu flux înalt și HDF online. Pe parcursul perioadei de 6 luni de studiu, valorile serice înainte de dializă AGE au fost semnificativ mai joase la pacienții tratați cu HDF online, decât la cei tratați cu HD convențională sau cu flux înalt. În paralel cu aceasta, Gerdemann A. [25] a descoperit că valorile AGE predializă la pacienții tratați cu HDF sau hemofiltrație sunt semnificativ mai joase comparativ cu pacienții tratați cu HD cu flux înalt, utilizând lichid de dializă standard, dar diferențele nu au fost semnificative atunci când a fost utilizat lichidul de dializă ultrapur. Aceasta sugerează că alți factori decât eliminarea (inclusiv lichidul de dializă ultrapur și calitatea apei) sunt răspunzătoare pentru valorile scăzute ale AGE la pacienții tratați cu HDF în comparație cu HD.

Supraviețuirea

În 2006 au fost publicate rezultatele Studiul Rezultatelor Dializei și Modele Practice [26], ce a inclus pacienți din 5 țări europene ce urmau tratament prin HDF sau HD. Pe parcursul a 4 ani au fost incluși 2165 pacienți randomizați în 4 grupuri: HD cu flux scăzut și înalt (63,1 și 25,2% din toți pacienții) și HDF cu eficacitate joasă și înaltă (7,2 și 4,5% din toți pacienții). Pacienții ce au primit HDF cu eficacitate înaltă au avut riscul mortalității relative cu 35% mai mic ($r=0.65$; $p=0.01$) decât

cei ce au urmat HD cu flux jos, pe când cei ce urmau HDF cu eficacitate scăzută au arătat o scădere nesemnificativă de 7% (riscul relativ =0,93, $p=0,68$). Aceste rezultate sunt foarte impresionante, însă beneficiile HDF trebuie testate în studii controlate înainte de a putea face unele recomandări pentru utilizarea clinică.

Aceasta este corect în particular când analizăm divergențele între rezultatele studiilor observaționale și randomizate. Un studiu randomizat prospectiv [27] implicând 380 pacienți a comparat HD cu flux scăzut, HD cu flux crescut și HDF în scopul evaluării posibilelor avantaje în termenii toleranței tratamentului, parametrilor de nutriție și valorilor β 2- microglobulinei. Totuși, s-a demonstrat că convecția și/sau biocompatibilitatea membranei îmbunătățește stabilitatea cardiovasculară pe parcursul dializei, în special deoarece incidența hipotensiunii intradialitice a fost foarte joasă în grupul populațional de studiu ca un tot întreg, adică studiul nu a fost capabil să găsească diferențele. Mai mult, același studiu nu a găsit nici o diferență în supraviețuirea legată de biocompatibilitatea membranei sau flux, dar el nu a fost organizat primar și imputernicit pentru aceasta.

Un studiu observațional de Hornberger [28] a arătat că pacienții tratați cu HD cu flux înalt au avut riscul relativ al mortalității cu 65% mai jos decât cei tratați cu HD standard, și alte studii observaționale au arătat că HD cu dializatoarele cu flux înalt este asociat cu morbiditate și mortalitate mai mică decât HD cu dializatoarele cu flux scăzut. Într-un studiu observațional larg comparând tratamentul convectiv cu cel prin difuziune, a fost observată o rată a supraviețuirii nesemnificativ cu 10% mai bună apreciată în favoarea tratamentelor convective [29]. Studiul HEMO, un studiu foarte larg, prospectiv randomizat al fluxului și supraviețuirii a depistat o rată a supraviețuirii cu 8% nesemnificativ mai bună la pacienții tratați cu membrane cu flux crescut, deși o scădere statistică a morbidității cardiovasculare în favoarea dializei cu flux înalt a fost depistat într-o analiză post-factum.

Un review sistematic al studiilor controlate randomizate comparând HD, HF, HDF și biofiltrarea fără acetat pentru aprecierea eficacității lor clinice a fost publicat, dar deoarece studiile cercetate nu au fost îndeajuns de monitorizate și calitatea lor metodologică a fost sub cea optimală, nu pot trasa concluzii definite precum care este cea mai bună terapie de substituție [30,31].

Deoarece numărul studiilor prospective randomizate comparând HDF și HD standard este încă limitat, nu sunt disponibile date concludente privind efectele HDF asupra supraviețuirii și morbidității pacienților cu boală renală terminală. Totuși, 2 studii continue actual explorează efectele benefice potențiale ale convecției. Un studiu multicentric prospectiv Italian [32] compară tratamentele convective on-line (HF și HDF) cu HD standard cu flux scăzut, considerând stabilitatea cardiovasculară și controlul tensiunii arteriale ca scop primar, și influența asupra simptomelor, morbidității și mortalității ca scopuri secundare. Studiul Transportului Convectiv Danez care a fost inițiat în al doilea semestru al anului 2004 [33], este derulat în peste 20 de centre în Norvegia și va randomiza aproximativ 800 pacienți la HD cu flux scăzut sau HDF on-line pentru 3 ani în scopul cercetării efectului transportului convectiv crescut prin HDF on line asupra mortalității cardiovasculare în pacienții HD cronici.

În prezent, unele date preliminare ale studiului MPO au arătat o scădere semnificativă a mortalității pacienților ce aveau valorile albuminei serice mai puțin decât 4 g/dl precum și pacienților diabetici. Studiul HEMO nu a depistat diferențe statistice privind mortalitatea între utilizarea HD cu flux scăzut versus HD high-flux ($p=0.23$), însă riscul spitalizărilor și moartea de cauză cardiacă a scăzut cu 10% ($p<0.05$). [34, 35]

Rezultatele studiilor efectuate la moment nu oferă o concluzie clară care modalitate a tratamentului prin dializă este cea mai bună din punctul de vedere a mortalității, morbidității și calității vieții pacientului. Studiile efectuate pentru compararea rezultatelor tehnicilor de dializă au numeroase lacune, astfel sunt necesare studii de o calitate mai înaltă, având ca obiect de studiu pacientului individual și particularitățile sale. [36]

Bibliografie

- BOLASCO PG. Pro convection: are convective therapies like hemodiafiltration and hemofiltration the future of extracorporeal blood purification. *G Ital Nefrol*. 2008 Jul-Aug;25(4):389-95
- KESHAVIAH P, COLLINS A. Rapid high efficiency bicarbonate hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1986; 32: 17
- VON ALBERTINI B., MILLER J.H., GARDNER P.V. High flux hemodiafiltration: under six hours/week treatment. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1984; 30:227-231
- WALD R, SARNAK MJ, TIGHIOUART H, Disordered mineral metabolism in hemodialysis patients: an analysis of cumulative effects in the Hemodialysis (HEMO) Study. *Am J Kidney Dis*. 2008 Sep;52(3):531-40
- EKNOYAN G., BECK G.J., CHEUNG A.K. Effect of dialysis dose and membrane flux on maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2010-2019
- LOCATELLI F, MANZONI C, CAVALLI A, DI FILIPPO S Can convective therapies improve dialysis outcomes? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009 Nov;18(6):476-80
- LOCATELLI F, GAULY A, CZEKALSKI S, HANNEDOUCH T, The MPO Study: just a European HEMO Study or something very different? *Blood Purif*. 2008;26(1):100-104
- LOCATELLI F, HANNEDOUCH T., JACOBSON S.H. The effect of membrane permeability on ESRD: design of a prospective randomized multicentre trial. *J Nephrol* 1999, 12: 85-88
- SCHNEIDER H. ȘI STREICHER E. Mass transfer characterization of a new polysulfone membrane *Artif Organs* 1985; 2:180-183
- PIZZARELLI F., CERRAI I., DATTOLO P. Convective treatments with on-line production of replacement fluid: a clinical experience lasting 6 years. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:363-369
- LIN CL, HUANG CC, WU MS. Clinical improvement by increased frequency of on-line hemodiafiltration. *Ren Fail* 2001; 23:193-206
- MADUELL F., DEL POZO C, GARCIA H. Change from conventional hemodiafiltration to on-line hemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1202-1207
- ALTIERI P., SORBA G., BOLASCO P. Sardinian Group on Hemodiafiltration On line: Comparison between hemofiltration and hemodiafiltration in a long-term prospective cross-over study. *J Nephrol* 2004; 17: 414-422
- MAGGIORE Q. Blood temperature and vascular stability during hemodialysis and hemofiltration. *Trans Am Soc Artif Organs* 1982; 28:523-537
- DONAUER J., SCHWEIGER C., RUMBERGER B. Reduction of hypotensive side effects during on-line hemodiafiltration and low temperature hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1616-1622
- SCHIFFL H., LANG S.M., BERNER A. Ultrapure dialysate reduces dose of recombinant human erythropoietin. *Nephron* 1999; 83: 278-279
- BLOCK G.A., KLASSEN P.S., LAZARUS J.M. Mineral metabolism, mortality and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004, 15:2208-2218
- ZEHNDER C., GUTZWILLER J.P., RENGGLI K. Hemodiafiltration – a new treatment option for hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1999, 52:152-159
- WIZEMANN V, LOTZ C, TECHERT F, UTHOFF S: On-line haemodiafiltration versus low-fl ux haemodialysis: a prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(suppl 1):43-48.
- WARD RA, SCHMIDT B, HULLIN J, HILLEBRAND GF, SAMTLEBEN W: A comparison of on-line hemodiafiltration and high-fl ux hemodialysis: a prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:2344-2350.
- ARNADOTTIR M, BERG AL, HEGBRANT J, HULTBERG B: Influence of haemodialysis on plasma total homocysteine concentration. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:142-146.
- VAN TELLINGEN A, GROOTEMAN MPC, BARTELS PCM, et al: Long-term reduction of plasma homocysteine levels by super-flux dialyzers in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001;59:342-347.
- LOCATELLI F, ANDRULLI S, MEMOLI B et al: Nutritional-inflammation status and resistance to erythropoietin therapy in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:991-998.
- 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;42:524-531.
- GERDEMANN A, WAGNER Z, SOLF A, BAHNER U et al: Plasma levels of advanced glycation end products during haemodialysis, haemodiafiltration and hemofiltration: potential importance of dialysate quality. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1045-1049.
- 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;69:2087-2093.
- LOCATELLI F, MASTRANGELO F, REDAELLI B, et al the Italian Cooperative Dialysis Study Group: Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. *Kidney Int* 1996;50:1293-1302.
- HORNBERGER JC, CHERNEW M, PETERSEN J, GARBER AM: A multivariate analysis of mortality and hospital admission with high-fl ux dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:1227-1237.
- LOCATELLI F, MARCELLI D, CONTE F, LIMIDO A et al: Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. The Registro Lombardo Dialisi e Trapianto. *Kidney Int* 1999;55:286-293.
- RABINDRANATH KS, STRIPPOLI GF, RODERICK P et al: Comparison of hemodialysis, hemofiltration and acetate-free biofiltration for ESRD: systematic review. *Am J Kidney Dis* 2005;45:437-447.
- LOCATELLI F: Comparison of hemodialysis, hemodiafiltration and hemofiltration: systematic review or systematic error? *Am J Kidney Dis* 2005;46:787-788.
- BOLASCO P, ALTIERI P, ANDRULLI S et al: Convection versus diffusion in dialysis: an Italian prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(suppl 7):50-54.
- PENNE EL, BLANKESTIJN PJ, BOTS ML, et al: Resolving controversies regarding hemodiafiltration versus hemodialysis: the Dutch Convective Transport Study. *Semin Dial* 2005;18:47-51.
- CHEUNG AK, SARNAK MJ, YAN G, BERKOBEN M, HEYKA R, et al: Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int* 2004;65:2380-2389.
- VARELA LEMA L, RUANO RAVIÑA A. Effectiveness and safety of different hemodialysis modalities: a review. *J Nephrol*. 2007 Sep-Oct;20(5):525-42.
- CANAUD B, MORENA M, LERAY-MORAGUES H, et al Overview of clinical studies in hemodiafiltration: what do we need now? *Hemodial Int*. 2006 Jan;10 Suppl 1:S5-S12.