

# Hemodiafiltração: uma sinergia ainda não convincente

## Hemodiafiltration: a synergy yet to be convincing

**Autor**Brammah Rajarajeswaran  
Thangarajah<sup>1</sup> <sup>1</sup>University of Jaffna, Department  
of Medicine, Jaffna, Sri Lanka.**RESUMO**

A tentativa desesperada de melhorar a mortalidade, morbidade, qualidade de vida e desfechos relatados pelos pacientes em indivíduos em hemodiálise levou a diversas tentativas de aprimorar os diferentes modos, frequências e durações das sessões de diálise nas últimas décadas. Nada foi mais atrativo do que a combinação de difusão e convecção na forma de hemodiafiltração. Apesar das evidências concretas de melhor depuração de moléculas de peso médio e melhor estabilidade hemodinâmica, evidências tangíveis para apoiar a adoção universal ainda estão distantes. Os benefícios de sobrevida observados em grupos selecionados que provavelmente toleram a hemodiafiltração com melhor acesso vascular e com menor carga de comorbidades precisam ser estendidos aos pacientes reais em diálise, que são mais velhos do que a população estudada e apresentam uma carga de comorbidades significativamente maior. As exigências técnicas do início da hemodiafiltração, os custos associados e os benefícios incrementais almejados, juntamente com os desfechos relatados pelos pacientes, precisam ser melhor explorados antes de se recomendar a hemodiafiltração como o modo de escolha.

**Descritores:** Diálise Renal; Hemodiafiltração; Mortalidade; Estabilidade Hemodinâmica; Doenças Cardiovasculares.

**ABSTRACT**

The desperate attempt to improve mortality, morbidity, quality of life and patient-reported outcomes in patients on hemodialysis has led to multiple attempts to improve the different modes, frequencies, and durations of dialysis sessions in the last few decades. Nothing has been more appealing than the combination of diffusion and convection in the form of hemodiafiltration. Despite the concrete evidence of better clearance of middle weight molecules and better hemodynamic stability, tangible evidence to support the universal adoption is still at a distance. Survival benefits seen in selected groups who are likely to tolerate hemodiafiltration with better vascular access and with lower comorbid burden, need to be extended to real life dialysis patients who are older than the population studied and have significantly higher comorbid burden. Technical demands of initiation hemodiafiltration, the associated costs, and the incremental benefits targeted, along with patient-reported outcomes, need to be explored further before recommending hemodiafiltration as the mode of choice.

**Keywords:** Renal Dialysis; Hemodiafiltration; Mortality; Hemodynamic Stability; Cardiovascular Diseases.

Data de submissão: 15/11/2023.  
Data de aprovação: 21/11/2023.  
Data de publicação: 25/03/2024.

**Correspondência para:**Brammah Rajarajeswaran  
Thangarajah.  
E-mail: brammah@univ.jfn.ac.lk

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2024-PO02pt>

**INTRODUÇÃO**

A hemodiálise (HD) ainda é o modo mais comum de terapia renal substitutiva (TRS) em todo o mundo, e o acesso à assistência médica varia entre as diferentes nações de acordo com sua categoria de renda<sup>1</sup>. A escolha do modo de TRS, um aspecto

integral do atendimento clínico de rotina, é influenciada pelos cenários do mundo real e pela perspectiva dos nefrologistas. A tomada de decisão compartilhada com informações adequadas fornecidas aos pacientes tende a resultar em maior satisfação do paciente e a aumentar a adesão<sup>2</sup>. Novas evidências são sempre



aguardadas com grande expectativa, pois há uma necessidade inerente de melhorar a mortalidade, a morbidade e a qualidade de vida em pacientes com doença renal em estágio terminal (DRET). Apesar dos avanços na tecnologia e na administração da HD, os desfechos ruins ainda são uma preocupação importante e a busca por maneiras de melhorá-los é incessante. A expectativa de vida esperada de indivíduos em HD permanece significativamente mais curta em comparação com a população em geral<sup>3</sup>. Em termos gerais, a sobrevida costuma ser pior do que a do câncer de mama ou de cólon<sup>4</sup>.

## PROGRESSÃO DE EVIDÊNCIAS

A dose inicial, a duração e o local da diálise (domiciliar/institucional) são explorados para melhorar a morbidade e a mortalidade entre os pacientes em diálise. Além disso, os conhecidos estudos HEMO e MPO abordaram a questão da remoção de toxinas urêmicas de maior peso molecular por meio da hemodiálise de alto fluxo (HF-HD, por sua sigla em inglês). É interessante observar que a transição para o alto fluxo (HF-HD) foi impulsionada por evidências limitadas na década anterior. Estudos iniciais não demonstraram benefícios da HF-HD na mortalidade ou morbidade. No estudo HEMO, apesar de se ter alcançado uma dose elevada de diálise e uma depuração adequada de  $\beta$  (2)-microglobulina com membrana de alto fluxo, não observou-se nenhuma diferença na sobrevida, taxa de hospitalização ou manutenção dos níveis séricos de albumina. Foram observados benefícios em subgrupos selecionados de mulheres e pacientes com tempo de diálise superior a 3,7 anos, mas não foi possível chegar a uma conclusão definitiva de melhora na sobrevida com aumento da dose de diálise ou uso de membrana de alto fluxo<sup>5</sup>. Novamente, o estudo MPO, um estudo europeu prospectivo em HF-HD, foi inconclusivo e mostrou somente uma tendência a benefícios de mortalidade em análises *post hoc*, sendo mais pronunciado em grupos específicos de pacientes com baixos níveis de albumina e histórico de diabetes<sup>6</sup>. Considerando o crescente número de pacientes em diálise com diabetes e baixos níveis de albumina, a relevância clínica inferida a partir do estudo MPO levou à publicação de uma declaração de posição pelo *European Renal Best Practice Advisory Board* recomendando o uso de HF-HD para pacientes de alto risco e, eventualmente, para todos os pacientes devido à redução substancial

nos níveis de  $\beta$  (2)-microglobulina observados no grupo de alto fluxo<sup>7</sup>.

Desde o surgimento do conceito de combinação da difusão e convecção na forma de hemodiafiltração (HDF) no final da década de 1970, houve uma evolução para HDF on-line (HDF-OL) como o modo padrão de administração com fornecimento automatizado de dialisato ultrapuro não pirogênico<sup>8</sup>. Embora a pré-diluição e a diluição mista sejam praticadas, a HDF pós-diluição tem sido amplamente aceita como o modo comum de administração. A HDF pós-diluição proporciona a melhor depuração do soluto, mas o aumento da pressão transmembrana (PTM) devido ao aumento da viscosidade e ao entupimento dos poros da membrana restringe a depuração, levando à incrustação da membrana. As modernas máquinas de HDF on-line são projetadas para prevenir incrustações através da titulação da fração de filtração em até 30% e evitar a hemoconcentração excessiva com o monitoramento contínuo da PTM<sup>9</sup>. Apesar do suporte on-line e em tempo real nas modernas máquinas de HDF, uma alta taxa de fluxo sanguíneo e acessos vasculares em bom estado de funcionamento são essenciais para que o fluxo sanguíneo ininterrupto atinja a convecção de alto volume recomendada de 23 L/sessão<sup>9</sup>. Na prática, quando os pré-requisitos para HDF pós-diluição não são atendidos, a HDF pré-diluição ou mista é considerada e também praticada com mais frequência em países asiáticos, onde o fluxo sanguíneo arteriovenoso é relativamente baixo<sup>10</sup>.

Compostos moleculares médios são atribuídos ao aumento do estresse oxidativo e da disfunção endotelial, levando ao aumento da mortalidade cardiovascular. O aumento da depuração desses compostos tem sido associado a uma melhor sobrevida em estudos observacionais e à melhora em outras manifestações do acúmulo de  $\beta$  (2)-microglobulina<sup>11</sup>. A depuração de substâncias de peso molecular médio, como beta-2 microglobulina, IL-6, TNF-alfa, p-cresol, indoxil sulfato e produtos finais de glicação avançada (AGE, por sua sigla em inglês), é viável no contexto clínico através da HDF, juntamente com uma melhor relação  $kt/v$  e depuração de ureia<sup>12-14</sup>.

A estabilidade hemodinâmica também é melhor mantida na HDF em comparação com a HF-HD<sup>14,15</sup>. A redução nos episódios de hipotensão intradialítica, impulsionada por reabastecimento do fluido de substituição, aumento da resistência periférica e

equilíbrio térmico negativo são a provável força motriz dos benefícios cardiovasculares<sup>16</sup>. A redução da disfunção endotelial associada à remoção de citocinas inflamatórias também contribui<sup>12</sup>. Infelizmente, os benefícios teóricos esperados não foram realmente traduzidos em evidências irrefutáveis, exceto por alguns poucos estudos observacionais<sup>17,18</sup>.

## EVIDÊNCIAS ATUAIS

Na última década, buscaram-se evidências robustas por meio de ensaios clínicos randomizados, mas, infelizmente, os resultados muitas vezes não foram suficientes para recomendar a HDF como o modo de escolha. Um estudo realizado em 2012, o primeiro a comparar a HDF-OL com a hemodiálise (hemodiálise de baixo fluxo (LF-HD), nesse caso), não mostrou nenhuma diferença na mortalidade por todas as causas, mas reforçou a ideia da administração da hemofiltração de alto volume, uma vez que foi associado a uma baixa mortalidade por todas as causas (no tercil mais alto, onde o volume convectivo foi >22 L/tratamento e a taxa bruta de risco de mortalidade foi menor, de 0,62, em comparação com a HD) na análise *post hoc* da dose convectiva<sup>19</sup>. Um estudo realizado na Turquia em 2012, comparando HDF e HF-HD, não mostrou diferença na mortalidade por todas as causas e nas taxas de eventos cardiovasculares não fatais, mas observou-se uma tendência a uma melhor sobrevida global em pacientes com hemofiltração de alto volume, com um volume de substituição >17,4 L<sup>20</sup>. Melhores desfechos cardiovasculares e sobrevida global no subgrupo de pacientes com maior volume de convecção nos estudos mencionados mudaram a meta para a HDF de alto volume de convecção como padrão-ouro ou padrão para comparação.

Em 2013, o grupo de estudos ESHOL impulsionou a modalidade de HDF ao demonstrar uma redução no desfecho primário de mortalidade por todas as causas em comparação com a HF-HD convencional. O número estimado de pacientes a serem tratados sugere que a troca de oito pacientes de hemodiálise para HDF pode prevenir um óbito por ano. Também foi confirmado um benefício adicional de uma redução nos episódios de hipotensão intradialítica no grupo HDF. No entanto, o viés de seleção no sentido de uma população de pacientes mais saudáveis no grupo HDF pela exclusão de aproximadamente 10% dos pacientes devido ao baixo fluxo sanguíneo após a randomização, e a falta

de dados relativos à função renal residual, podem ter contribuído para os benefícios observados. Além disso, o benefício na mortalidade cardiovascular permaneceu estatisticamente não significativo e não foi encontrada uma melhora em grupos específicos, como pacientes diabéticos<sup>21</sup>.

A análise agrupada de participantes individuais sobre os efeitos da HDF-OL com base em 4 grandes ensaios clínicos randomizados em 2022 indicou uma tendência a um benefício na sobrevida global e um benefício pronunciado de volumes de convecção mais elevados, e o benefício se estendeu a subgrupos de pacientes analisados<sup>22</sup>.

Os benefícios de sobrevida global vistos de forma consistente com volumes convectivos mais elevados nos estudos acima mencionados e em outros, que foram observados de forma estendida nas análises *post hoc*, precisam ser analisados de forma mais aprofundada, uma vez que esses estudos não foram desenhados para evitar o viés de direcionamento de dose<sup>23</sup>. Na ausência de um mecanismo definido de redução do risco de mortalidade, fatores de confusão como bom acesso à diálise e um estado de saúde geral favorável podem ter afetado o desfecho, e os benefícios não podem ser diretamente atribuídos ao modo de convecção na HDF.

Episódios de hipotensão intradialítica e atordoamento do miocárdio estão associados a piores desfechos, especialmente cardiovasculares, em pacientes em hemodiálise<sup>24</sup>. A estabilidade hemodinâmica e o menor número de episódios de hipotensão intradialítica observados na HDF são consistentes em todos os estudos citados acima e na análise de dados agrupados. Os achados podem ser atribuídos ao efeito de resfriamento associado à HDF em si, em vez da suposta depuração molecular convectiva ou depuração convectiva isolada. Apesar do aquecimento do fluido de reposição, a temperatura do circuito extracorpóreo tende a ser mais fria na HDF em comparação com as sessões de HD padrão, que são ajustadas a uma temperatura de 37°C; quando as temperaturas das modalidades de HDF e HD estão equilibradas, o benefício da estabilidade hemodinâmica tende a diminuir<sup>25,26</sup>. Efeitos semelhantes aos do resfriamento podem ser atribuídos a uma redução na massa ventricular esquerda e na fração de ejeção preservada observada em pacientes submetidos à HDF de longo prazo<sup>27</sup>.

O estudo Convince, um estudo bem desenhado e bastante aguardado, de fato demonstrou um risco menor de óbito por qualquer causa em pacientes com DRET que foram tratados com HDF de alta dose em comparação com a HF-HD padrão. Notavelmente, o volume de convecção de alta dose recomendado, de mais de 23/L por sessão, foi alcançado ao longo do estudo em mais de 90% das sessões de HDF<sup>28</sup>. No entanto, foram recrutados menos pacientes do que o planejado no cálculo inicial do tamanho da amostra devido à pandemia da COVID-19, e uma taxa de eventos menor do que a esperada (menos de <10 eventos por 100 pacientes por ano) pode ter enfraquecido o poder de detectar diferenças tanto nos desfechos benéficos quanto nos prejudiciais, especialmente quando é realizada uma única intervenção de HDF de alta dose, e os desfechos podem ser confundidos por diversos fatores envolvidos. Além disso, a seleção de pacientes com probabilidade de tolerar HDF de alta dose enviesou a amostra em direção a pacientes predominantemente mais saudáveis, com bom acesso vascular, em oposição aos pacientes comumente observados na prática clínica de rotina. O benefício de sobrevivência observado no acesso por FAV em comparação com outros acessos pode ser devido aos benefícios de um bom acesso e ao recrutamento de pacientes mais favoráveis, que apresentam maior probabilidade de tolerar a HDF. O benefício de mortalidade por todas as causas observado nesse estudo foi mais pronunciado em pacientes sem histórico de doença cardiovascular ou diabetes no braço de HDF, e o benefício foi perdido na presença dessas condições. Além disso, o benefício de mortalidade por todas as causas observado foi significativamente afetado por melhores desfechos de mortalidade em casos de infecção por COVID-19 no braço de HDF.

### IMPLEMENTAÇÃO DA HDF

O perfil de segurança do uso da HDF como modalidade foi robusto em quase todos os ECRs e nenhuma preocupação evidente foi levantada, uma vez que os pré-requisitos para os padrões higiênicos e microbianos foram garantidos. Abordagens práticas estruturadas implementadas para alcançar o alto volume de convecção desejado podem ser adotadas em diferentes cenários<sup>28</sup>. Além disso, o desfecho secundário proposto de medidas de desfechos

relatados pelos pacientes (PROM, por sua sigla em inglês) e custo-efetividade precisam ser analisados assim que os dados forem disponibilizados para avaliar o impacto no QALY (anos de vida ajustados por qualidade) e na razão de custo-efetividade incremental (RCEI).

Os desfechos além da mortalidade e da morbidade cardiovascular precisam ser melhor explorados, já que um único componente da preferência do paciente pode determinar a modalidade de escolha. A qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e o PROM são pouco analisados e raramente relatados<sup>29</sup>. O PROM, previsto como desfecho secundário do estudo Convince, e a QVRS no estudo H4RT, provavelmente acrescentarão a perspectiva do paciente na escolha da modalidade de diálise.

Custos adicionais e benefícios incrementais precisam ser analisados com mais detalhes. Os custos incorridos podem ocorrer na configuração inicial ao estabelecer uma unidade de tratamento de água para água ultrapura e análises microbiológicas ou para a compra de consumíveis e monitores adicionais. A estimativa precisa da relação custo-efetividade, que resulta de serviços deslocados para acomodar os custos adicionais da nova tecnologia, varia muito e precisa ser avaliada com base na estrutura existente<sup>30</sup>.

### FUTURO

Ainda estamos muito distantes de adotar a prática generalizada da HDF e ainda não estamos convencidos dos benefícios claros da mesma, embora sejam promissores, pelo menos em grupos selecionados. Os desfechos do estudo H4RT, um ECR aberto que compara a eficácia clínica e financeira da HDF de alto volume versus a HD de alto fluxo no tratamento da DRET, provavelmente acrescentariam evidências do cenário clínico real para fazer escolhas conscientes. A atualização do projeto de agrupamento de hemodiafiltração com dados individuais dos participantes do presente estudo e de outros estudos permitiria uma exploração mais precisa dos efeitos do tratamento em todos os subgrupos. O impacto na sustentabilidade e o impacto na ecologia também estão sendo investigados como desfecho secundário no estudo H4RT. O PROM, como desfecho secundário no estudo Convince, também é esperado. Espera-se que no futuro haja evidências mais robustas, em vez de evidências dispersas coletadas por meio de ensaios

clínicos heterogêneos e geração de evidências com diferentes metodologias de estudo.

## CONCLUSÃO

As conclusões existentes são derivadas de estudos clínicos heterogêneos com diferentes metodologias, e os benefícios são, em grande parte, restritos a subgrupos selecionados de pacientes que provavelmente toleram a HDF com bom acesso vascular e estado de saúde favorável. Portanto, a HDF ainda é uma modalidade que precisa ser melhor validada antes de ser recomendada como modo de escolha. Apesar de diversos estudos, os nefrologistas permanecem pouco convencidos quanto ao seu benefício universal na mortalidade, inibindo, assim, a aceitação generalizada da HDF como modalidade primária de HD. Ainda não há evidências convincentes de benefícios atribuíveis à modalidade convectiva na forma sinérgica de HDF.

## CONFLITO DE INTERESSE

Sem conflito de interesses.

## REFERÊNCIAS

- Qarni B, Osman MA, Levin A, Feehally J, Harris D, Jindal K, et al. Kidney care in low- and middle-income countries. *Clin Nephrol.* 2020;93(1):21–30. doi: <http://dx.doi.org/10.5414/CNP92S104>. PubMed PMID: 31397271.
- Sakai K, Oota O, Hisanaga T, Yada T, Matsui R, Higashi H. MO1046: the selection of renal replacement therapy for end-stage kidney disease patients by the shared decision-making method. *Nephrol Dial Transplant.* 2022 May 3;37 (Suppl 3):gfac091.004. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac091.004>.
- Bello AK, Okpechi IG, Osman MA, Cho Y, Htay H, Jha V, et al. Epidemiology of haemodialysis outcomes. *Nat Rev Nephrol.* 2022;18(6):378–95. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-022-00542-7>. PubMed PMID: 35194215.
- Naylor KL, Kim SJ, McArthur E, Garg AX, McCallum MK, Knoll GA. Mortality in incident maintenance dialysis patients versus incident solid organ cancer patients: a population-based Cohort. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(6):765–76. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.12.011>. PubMed PMID: 30738630.
- Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med.* 2002 Dec 19;347(25):2010–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa021583>. PubMed PMID: 12490682.
- Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, Loureiro A, Papadimitriou M, Wizemann V, et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(3):645–54. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2008060590>. PubMed PMID: 19092122.
- Tattersall J, Martin-Malo A, Pedrini L, Basci A, Canaud B, Fouque D, et al. EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(Suppl 2):ii5–21. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfm022>. PubMed PMID: 17507427.
- Henderson LW, Besarab A, Michaels A, Bluemle Jr LW. Blood purification by ultrafiltration and fluid replacement (diafiltration). *Hemodial Int.* 2004;8(1):10–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1492-7535.2004.00081.x>. PubMed PMID: 19379396.
- Schiffel H. High-volume online haemodiafiltration treatment and outcome of end-stage renal disease patients: more than one mode. *Int Urol Nephrol.* 2020;52(8):1501–6. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-020-02489-9>. PubMed PMID: 32488753.
- Park HC, Lee YK. Who is the winner, pre-, post-, or mixed-dilution hemodiafiltration? *Kidney Res Clin Pract.* 2021;40(3):332–4. doi: <http://dx.doi.org/10.23876/j.krccp.21.172>. PubMed PMID: 34510854.
- Lornoy W, Becaus I, Billiouw 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. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a027964>. PubMed PMID: 10737167.
- Ağbaş A, Canpolat N, Çalıřkan S, Yılmaz A, Ekmekçi H, Mayes M, et al. Hemodiafiltration is associated with reduced inflammation, oxidative stress and improved endothelial risk profile compared to high-flux hemodialysis in children. *PLoS One.* 2018;13(6):e0198320. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0198320>. PubMed PMID: 29912924.
- Lornoy W, Becaus I, Billiouw JM, Sierens L, van Malderen P. Remarkable removal of Beta-2-microglobulin by on-line hemodiafiltration. *Am J Nephrol.* 1998;18(2):105–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000013317>. PubMed PMID: 9569951.
- Cornelis T, van der Sande FM, Eloot S, Cardinaels E, Bekers O, Damoiseaux J, et al. Acute hemodynamic response and uremic toxin removal in conventional and extended hemodialysis and hemodiafiltration: a randomized crossover study. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(2):247–56. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.02.016>. PubMed PMID: 24698199.
- Tiranathanagul K, Praditpornsilpa K, Katavetin P, Srisawat N, Townamchai N, Susantitaphong P, et al. On-line hemodiafiltration in Southeast Asia: a three-year prospective study of a single center. *Ther Apher Dial.* 2009;13(1):56–62. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2009.00654.x>. PubMed PMID: 19379171.
- Baldamus CA, Ernst W, Lysaght MJ, Shaldon S, Koch KM. Hemodynamics in hemofiltration. *Int J Artif Organs.* 1983;6(1):27–31. PubMed PMID: 6840884.
- Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: european results from the DOPPS. *Kidney Int.* 2006;69(11):2087–93. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000447>. PubMed PMID: 16641921.
- Maduell F, Varas J, Ramos R, Martin-Malo A, Pérez-García R, Berdud I, et al. Hemodiafiltration reduces all-cause and cardiovascular mortality in incident hemodialysis patients: a propensity-matched Cohort study. *Am J Nephrol.* 2017;46(4):288–97. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000481669>. PubMed PMID: 29041011.
- Grooteman MPC, van den Dorpel MA, Bots ML, Penne EL, van der Weerd NC, Mazairac AHA, et al. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(6):1087–96. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2011121140>. PubMed PMID: 22539829.
- Ok E, Asci G, Toz H, Ok ES, Kircelli F, Yılmaz M, et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF study. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(1):192–202. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs407>. PubMed PMID: 23229932.
- Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration

- reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(3):487–97. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2012080875>. PubMed PMID: 23411788.
22. Peters SAE, Bots ML, Canaud B, Davenport A, Grooteman MPC, Kircelli F, et al. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(6):978–84. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfv349>. PubMed PMID: 26492924.
23. Greene T, Daugirdas J, Depner T, Allon M, Beck G, Chumlea C, et al. Association of achieved dialysis dose with mortality in the hemodialysis study: an example of “dose-targeting bias”. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(11):3371–80. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2005030321>. PubMed PMID: 16192421.
24. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(5):914–20. doi: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.03900808>. PubMed PMID: 19357245.
25. van Kuijk WH, Hillion D, Savoie C, Leunissen KM. Critical role of the extracorporeal blood temperature in the hemodynamic response during hemofiltration. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8(6):949–55. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.V86949>. PubMed PMID: 9189863.
26. Pinney JH, Oates T, Davenport A. Haemodiafiltration does not reduce the frequency of intradialytic hypotensive episodes when compared to cooled high-flux haemodialysis. *Nephron Clin Pract.* 2011;119(2):c138–44. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000324428>. PubMed PMID: 21757951.
27. Daugirdas JT. Lower cardiovascular mortality with high-volume hemodiafiltration: a cool effect? *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(6):853–6. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfv412>. PubMed PMID: 26687900.
28. Blankestijn PJ, Vernooij RWM, Hockham C, Strippoli GFM, Canaud B, Hegbrant J, et al. Effect of hemodiafiltration or hemodialysis on mortality in kidney failure. *N Engl J Med.* 2023;389(8):700–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2304820>. PubMed PMID: 37326323.
29. Morena M, Jaussent A, Chalabi L, Leray-Moragues H, Chenine L, Debure A, et al. Treatment tolerance and patient-reported outcomes favor online hemodiafiltration compared to high-flux hemodialysis in the elderly. *Kidney Int.* 2017;91(6):1495–509. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.01.013>. PubMed PMID: 28318624.
30. Ramponi F, Ronco C, Mason G, Rettore E, Marcelli D, Martino F, et al. Cost-effectiveness analysis of online hemodiafiltration versus high-flux hemodialysis. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2016;8:531–40. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/CEOR.S109649>. PubMed PMID: 27703388.