

# Effekt av ultrafiltration vid akut dekompenenserad hjärtsvikt

A systematic review on the effect of ultrafiltration in acute decompensated heart failure

- Mei Li<sup>1</sup>, Alexandra Snellman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>HTA-enheten, Camtö

## Följande personer har bidragit till rapporten

Litteratursökning: Liz Holmgren, Medicinska biblioteket

Selektion, granskning och text: Mei Li, MD, PhD och Alexandra Snellman, PhD

Layout: Camilla Mortyr, Tryckeriet Region Örebro län

Samtliga författare rapporterar avsaknad av jäv i relation till rapportens innehåll.

## Intern granskning

Louise Olsson, MD, PhD, Camtö.

## Extern granskning

Matthijs Alexander Velders, MD, PhD, specialistläkare vid Medicinkliniken, Västmanlands sjukhus Västerås.

För vidare kontakt och frågor: [mei.li@regionorebrolan.se](mailto:mei.li@regionorebrolan.se)

---

## Rapporten publiceras på

<https://www.regionorebrolan.se/camto>



HTA-enheten Camtö

Universitetssjukhuset Örebro

701 85 Örebro

Mailadress:

[camto@regionorebrolan.se](mailto:camto@regionorebrolan.se)

Publicerad 2021-10-22

## Översikt HTA-metod

- ✓ PICO
  - Systematisk litteratursökning
- ✓ Flödesschema
  - Relevansgranskning SÖ
- ✓ Relevansgranskning primärstudier
- ✓ Redovisning av studier exkluderade på fulltextnivå
  - Kvalitetsgranskning SÖ
- ✓ Kvalitetsgranskning primärstudier
- ✓ Tabellering av extraherade data
- ✓ Narrativ analys
- ✓ Metaanalys
- ✓ GRADE
  - Etik
  - Hälsoekonomi
- ✓ Pågående studier
  - Expertmedverkan
- ✓ Intern granskning
- ✓ Extern granskning

## Förkortningar

CI	confidence interval
IVA	ICU, intensive care unit
iv	intravenous
NS	not significant
RCT	randomized controlled trial
SD	standard deviations
UF	ultrafiltration

## Innehåll

Abstract.....	6
Populärvetenskaplig sammanfattning.....	7
Introduktion .....	8
Metoder.....	9
Resultat .....	11
Diskussion .....	18
Bedömning av evidensstyrka .....	19
Referenser .....	20
Appendices .....	23

## Abstract

### Background

Ultrafiltration (UF) has been suggested for patients with acute decompensated heart failure who suffer from fluid retention but do not respond well to diuretic. The aim of this systematic review was to assess the evidence on this treatment.

### Methods

PubMed, Cochrane Library and Embase were searched by a librarian without time limits up to December 2020. Selection of studies followed the PRISMA guidelines. Only RCTs with head-to-head comparison of UF vs intravenous (iv) diuretics treatment were included. Risk of bias was assessed with validated Swedish versions of Cochrane's RoB 2. Extracted data including mortality, readmission rate, length of hospital stay and fluid removal were tabulated. Meta-analyses adopting random-effect models were performed in Review Manager 5.4.

### Results

In all, 2174 publications were identified and 11 randomized control studies (RCTs) were finally included comparing UF/UF+ iv diuretics vs iv diuretics only. Eight studies had a high risk of bias, five of them are related to sponsorship of ultrafiltration device manufacturers.

No significant differences were found between patients receiving UF/UF+ iv diuretics and iv diuretics regarding mortality, length of hospital care or readmission rate. UF was associated with a greater and rapid loss of fluid initially, but the difference seems to decrease with time of follow-up.

No difference was found in the rate of serious adverse events between the groups. UF-related events due to the invasive aspect of the procedure were reported in six RCTs.

Two RCTs reported on quality of life (QoL) and different validated instruments were used, but no difference was found between the groups.

### Conclusion

No prognostic advantage was identified for ultrafiltration, although it is associated with a rapid and temporary loss of fluid.

## Populärvetenskaplig sammanfattning

### Bakgrund

Ultrafiltration (UF) kan vara en behandlingsmetod vid akut försämring av kronisk hjärtsvikt, särskilt om vätskedrivande läkemedel har dålig effekt på patienten. Metoden innebär att blod leds ut i en kateter utanför kroppen och överskott av vätska avlägsnas med hjälp av ultrafiltreringsutrustning sedan förs blodet tillbaka till patienten. Syftet med detta projekt var att sammanställa vetenskaplig litteratur som undersökt effekten av UF.

### Metod

En bibliotekarie vid Medicinska biblioteket, Örebro universitet sökte efter studier i tre medicinska databaser i december 2020. Relevanta studier valdes ut av två oberoende forskare och kvalitetsgranskades. Resultat sammanställdes i tabeller och vägdes samman i en meta-analys.

### Resultat

Totalt påträffades 2174 artiklar av dessa inkluderades elva randomiserade kontrollerade studier som jämfört vätskedrivande läkemedel med UF eller UF i kombination med vätskedrivande läkemedel. Åtta av studierna hade en hög risk för bias (snedvridna data), och fem av dem hade sponsrats av företag som tillverkat den utrustningen man använde för UF.

Det påträffades inga skillnader mellan de bägge behandlingsmetoderna vad gäller risken för dödsfall, vårdtid eller återinläggning på sjukhus. UF resulterade i att en större mängd vätska avlägsnades snabbare än med vätskedrivande behandling, men dessa skillnader avtar med tiden. För allvarliga komplikationer syntes ingen skillnad mellan de två metoderna, men blodproppar i katetrar och tekniska fel var vanliga vid UF.

Studierna innehöll begränsad information om symtom och livskvalitet och inga säkra skillnader kunde urskiljas.

### Slutsats

Sammantaget påträffades ingen fördel för behandling med UF vad gäller att minska dödlighet, vårdtid eller återinläggning på sjukhus jämfört med vätskedrivande läkemedel, trots att UF gav en snabbare minskning av ansamlad vätska i kroppen.

## Introduktion

### Bakgrund

Akut dekompenenserad hjärtsvikt, dvs. akut försämring av kronisk hjärtsvikt, är den vanligaste orsaken till sjukhusvård hos äldre. Trots framsteg i behandlingen av hjärtsvikt är akut dekompenenserad hjärtsvikt fortfarande en stor utmaning för sjukvården och samhället på grund av dålig prognos och höga kostnader [1].

Intravenös (iv) diuretika är standardterapi för patienter inlagda på sjukhus med akut dekompenenserad hjärtsvikt och vätskeretention. Vissa patienter svarar dock dåligt på denna behandling på grund av diuretikaresistens, eller försämrade hjärt- och/eller njurfunktion.

UF är mekanisk åtgärd där blodet förs via en kateter till UF-utrustning som avlägsnar överflödigt vätska genom ett semipermeabelt membran i utrustningen innan det återförs till patienten. Metoden har beskrivits som ett behandlingsalternativ vid utebliven effekt av diuretika. Globalt saknas dock riktlinjer och rekommendationer för användning av UF vid akut dekompenenserad hjärtsvikt. Behandlingen används endast på enstaka sjukhus i Sverige.

### Syfte

Kartlägga och granska vetenskaplig litteratur avseende den kliniska effekten av behandling med UF vid akut dekompenenserad hjärtsvikt.

### Frågeställning

Vilken effekt har behandling med UF jämfört med iv diuretika vid akut dekompenenserad hjärtsvikt?



## Material och metoder

Följande PICO ställdes upp inför projektstart:

- **Population**           Patienter med akut dekompenenserad hjärtsvikt inlagda på sjukhus
- **Intervention**        Behandling med UF, eller UF+ iv diuretika
- **Comparison**         Behandling med iv diuretika
- **Outcome**             Mortalitet  
Längd på sjukhusvistelse, frekvens av återinläggning eller akutbesök  
Symtom  
Livskvalitet  
Komplikationer  
Avlägsnande av vätska/ viktninskning

### Inklusionskriterier

- Primärstudier som jämfört effekt av UF/UF+ iv diuretika med iv diuretika
- RCT
- Ingen bakre tidsgränsning
- Studier publicerade på engelska.

### Exklusionskriterier

- Studier som kartlägger effekten av UF/UF+ iv diuretika eller iv diuretika, utan direkt jämförelse mellan behandlingarna.
- Studier kring hemodialys eller peritoneal filtration.
- Studier kring behandling för patienter med stabil hjärtsvikt.
- Non-RCT, observationsstudier, översikter, systematiska översikter, brev, kommentarer, fallrapporter, fallserier, konferensrapporter eller abstracts.

### Litteratursökning

Sökningen gjordes av bibliotekarie vid Medicinska biblioteket, Örebro universitet 2020-12-04. Följande databaser eftersöktes: PubMed, Cochrane Library och Embase. Söksträngar redovisas i Appendix 1.

### Selektion

Samtliga träffar relevansbedömdes av två oberoende granskare (ML, AS) i två steg. Först selekterades de träffar som bedömdes relevanta utifrån titel- och abstrakt. En publikation som bedömdes relevant av någon av granskarna gick vidare till läsning i fulltext. På denna nivå gjordes en oberoende bedömning av studiens relevans utifrån projektets PICO, inklusion- och exklusions kriterier. Eventuella oenigheter avseende slutgiltig relevansbedömning löstes i konsensus. Samtliga studier som inkluderats gick vidare till bedömning av risk för bias.

Referenslistor från inkluderade studier och från påträffade systematiska översikter gicks igenom för att identifiera ytterligare relevanta studier. Dessa selekterades på samma sätt som de referenser som påträffades via en systematisk eftersökning i databaser. Selektionsprocessen redovisas i ett PRISMA-diagram [2].

## Granskning

Risk för bias i de inkluderade studierna bedömdes av samma granskare (ML, AS) utifrån 2020 års uppdaterade granskningsmallar från SBU [3], vilka i sin tur baserats på Cochranes granskningsmallar [4]. Bedömningen av risk för bias utfördes av granskarna var och en för sig och eventuella skiljaktigheter löstes sedan i konsensus.

## Dataextraktion

Studiedata extraherades och sammanställdes av en av författarna (ML) och kontrollerades av annan (AS). Basala karaktäristika extraherades och tabellerades. Mortalitet, längd av sjukhusvistelse och frekvensen av återinläggning, viktminskning och avlägsnande av vätska redovisades. För kontinuerliga utfallsmått tabellerades i första hand medelvärde och median. Om data saknades eller var otillräckligt rapporterade noterades detta i tabelleringen.

## Analys

En narrativ analys planerades i första hand. Data kring mortalitet och frekvensen av återinläggning sammanvägdes vidare i Review Manager 5.4 och redovisades i forest plots med punktskattning av effektmåttet med 95 % konfidensintervall [5]. Heterogenitet beskrevs med  $I^2$  och  $\text{Tau}^2$ .

Funnel plots används för att beskriva risken för publikationsbias med vid > 10 observationer rekommenderas för att använda sig av denna utvärdering [5].

## Pågående studier

Pågående primärstudier eftersöktes i databasen Clinicaltrials.gov <https://clinicaltrials.gov> och ISRCTN <https://www.isrctn.com/>. Pågående systematiska översikter eftersöktes i databasen PROSPERO <https://www.crd.york.ac.uk/prospéro/>.

## Resultat

Litteratursökningen gav initialt 2168 träffar och i tillägg påträffades tre studier via referenslistor, motsvarande unika 1379 publikationer efter att dubletterna tagits bort. Totalt 28 artiklar valdes ut på titel- och abstrakt nivå. Efter fulltextläsning kvarstod elva RCTs (Figure 1). Artiklarna exkluderade på fulltextnivå redovisas i Appendix 2.

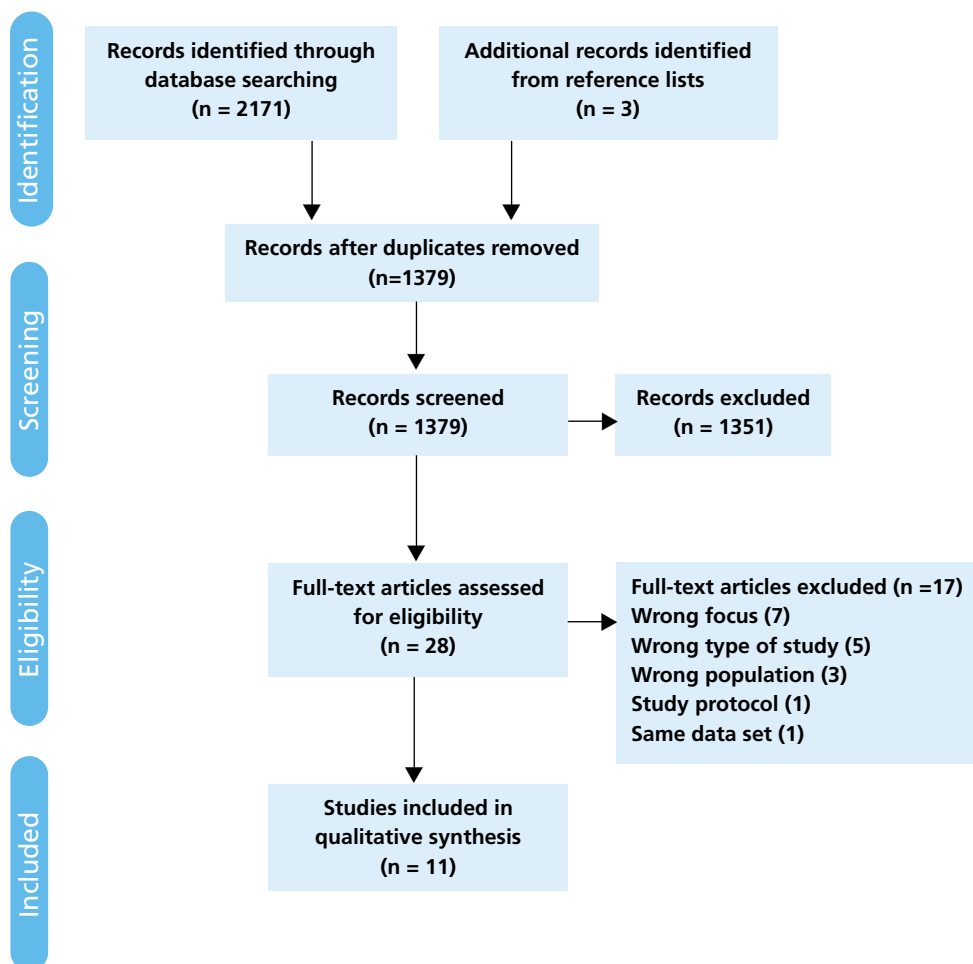


Figure 1 Study flow chart

Inkluderade studier är publicerade mellan 2005 till 2020 och de presenteras i Table 1 [6-16]. Antalet deltagare i studierna var genomgående lågt. Fem studier är multicenterstudier. Nedsatt njurfunktion med lätt till måttlig serumkreatininstegring (124-195 µmol/L) var vanligt bland patienterna. I de flesta studierna var kreatinivärdet balanserat mellan interventions- och kontrollgrupp vid baslinjen (Appendix 3).

Table 1 Basic characteristics of the included studies

Author Year Country	Study period No. of center	Sample size (n)	Age (mean, year)	Male (%)	Intervention	Control	Follow-up
Hu 2020 China [6]	2018 - 2019 One center	100	72	55%	n = 40 UF day 1-3 iv diuretics day 4-7	n = 60 iv diuretics day 1-7	90 days
Costanzo 2016 USA [8]	2012 - 2014 38 centers	221	67	72%	n = 110 UF 72 hours iv diuretics before randomization	n = 111 iv diuretics 70 hours	90 days
Seker 2016 Turkey [7]	- One center	39	67	63%	n = 19 UF 20 hours	n = 20 iv diuretics	90 days
Chung 2014 USA [10]	- One center	16	71	94%	n = 8 UF until the target weight	n = 8 iv diuretics until the target weight	90 days
Marenzi 2014 Italy [9]	2006 - 2010 Two centers	56	75 (median)	82%	n = 27 UF 9-50 hours iv diuretics	n = 29 iv diuretics	12 months
Bart 2012 USA [12]	2008 - 2012 22 centers	188	68 (median)	79%	n = 94 UF 40 hours iv diuretics	n = 94 iv diuretics 92 hours	60 days
Hanna 2012 USA [11]	2003 - 2006 One center	36	60	80%	n = 19 UF 22 hours	n = 17 iv diuretics 35 hours	30 days
Badawy 2012 Egypt [13]	2008- 2009 One center	40	63	90%	n = 20 UF 72 hours	n = 20 iv diuretics 72 hours	60 days
Giglioli 2011 Italy [14]	- One center	30	69	87%	n = 15 UF 46 hours	n = 15 iv diuretics 57 hours	36 hours
Costanzo 2007 USA [15]	2004 - 2005 28 centers	200	63	69%	n = 100 UF 12 hours	n = 100 iv diuretics 48 hours	90 days
Bart 2005 USA [16]	2003 - 2004 6 centers	40	67	70%	n = 20 UF 8-28 hours iv diuretics	n = 20 iv diuretics 24 hours	30 days

iv intravenous UF ultrafiltration - not reported

Strategin för UF skiljde sig åt mellan studierna. I fyra studier bestod interventionen av en kombination av UF och iv diuretika, i de övriga sju användes enbart UF. Efter avslutad UF fick alla patienter i interventionsgruppen kontinuerlig behandling med diuretika. Kontrollgruppen behandlades med iv diuretika i samtliga studier, men typ och dos varierade. Behandlingstid för UF varierade från medianvärdet 8 till 72 timmar och hastigheten skiljde sig från 50 till 500 ml/h. Även utrustningen för UF varierade, det förekom åtta olika fabrikat i tio studier och i en studie var fabrikat inte rapporterat (Appendix 3).

## Effekter

Totalt antal dödsfall rapporteras i tio studier med 0-21 % för UF-grupperna vs 0-23 % för kontrollgrupperna med iv diuretika efter en olika lång uppföljningstid från 30 dagar upp till 12 månader. I åtta studier rapporterades 30- eller 90 dagarsmortalitet. Oavsett uppföljningstid påvisades inte några signifikanta skillnader mellan UF och enbart iv diuretika (Table 2). Två studier rapporterade mortalitet efter 60 dagar [12] respektive vid 12 månader [9] utan någon signifikant skillnad. Slutligen redovisas hjärtsviktsrelaterad mortalitet i tre RCTs utan att några signifikanta skillnader påträffats (Table 2).

Table 2 30- and 90 days mortality of the included studies

Study	30 days all-cause mortality n (%)			90 days all-cause mortality n (%)			90 days HF-related mortality n (%)		
	Ultrafiltration	Diuretics	p-value	Ultrafiltration	Diuretics	p-value	Ultrafiltration	Diuretics	p-value
Hu 2020	0	1/60 (1.7%)	NS	0	1/60 (1.7%)	NS	-	-	-
Costanzo 2016	-	-	-	17/110 (15 %)	14/114 (12%)	NS	12/110 (11 %)	9/111 (8 %)	NS
Seker 2016	-	-	-	4/19 (21%)	2/20 (10%)	-	-	-	-
Chung 2014	0	0	NS	0	0	NS	0	0	NS
Hanna 2012	-	-	-	4/19 (21%)	4/17 (23%)	NS	-	-	-
Badawy 2012	3/20 (15%)	5/20 (25%)	NS	-	-	-	-	-	-
Costanzo 2007	-	-	-	9/100 (9 %)	11/100 (11%)	-	3/94 (3%)	5/95 (5%)	-
Bart 2005	1/20 (5%)	0	NS	-	-	-	-	-	-

HF: heart failure NS: not significant - not reported

Lindring av symtom på hjärtsvikt mättes i fyra studier, man använde olika poängskalor som: *"Recommendations for Standardized Assessment of Dyspnea in Acute Heart Failure Syndrome"* från European Heart Association's International Working Group [6], *"Dyspnea score"* (utan att redovisa skalans ursprung) [15], *"Global well-being and dyspnea"* [12], samt *"Global dyspnea symptom"* och *"Global heart failure symptom"* [16]. Man fann signifikanta skillnader i studien som använt *"Recommendations for Standardized Assessment of Dyspnea in Acute Heart Failure Syndrome"* där hade UF en signifikant högre score för lindring av andningssvårigheter jämfört med diuretika gruppen ( $p=0,035$ ) [6]. För *"Global dyspnea symptom"* och *"Global heart failure symptom"* påvisades att patienterna som fått UF rapporterade en signifikant högre lindring av andningssvårigheter efter 48 timmar jämfört med diuretika-gruppen ( $p=0,023$  respektive  $p=0,039$ ) [16].

Längd på sjukhusvistelse rapporterades i åtta studier, den varierades från i genomsnitt 5 dagar till 19 dagar (Table 3). I två studier var vårdtiden signifikant kortare för patienter som fått UF jämfört med den som enbart fått iv diuretika (5 vs 10 dagar,  $p < 0,001$ ; 12 vs 19 dagar,  $p < 0,05$ ) [11, 13], ingen signifikant skillnad redovisades i de övriga sex studierna.

Återinläggning rapporterades i sju RCTs (Table 3). I fem studier följdes patienterna upp till 90 dagar, frekvensen av återinläggning varierade och i endast en studie rapporteras en signifikant skillnad till förmån för UF vid 90 dagar (18 % vs 32 %;  $p = 0,037$ ) [15]. I övriga två RCTs rapporterades återinläggningsfrekvens efter 60 dagar [12] eller vid 12 månader [9] och resultaten pekar åt olika håll med icke-signifikanta skillnaderna.

Table 3 Length of hospital stay and 30-, 90 days readmission rate

Study	Length of hospital stay (days)			30-days readmission rate n (%)			90-days readmission rate n (%)		
	Ultrafiltration	Diuretics	p-value	Ultrafiltration	Diuretics	p-value	Ultrafiltration	Diuretics	p-value
Hu 2020	-	-	-	7/40 (18%)	12/60 (20%)	NS	8/40 (20%)	22/60 (36.7%)	NS
Costanzo 2017	6	5	NS	10 % (10/105)	20% (22/108)	0,034	27/105 (26%)	39/108 (36%)	NS
Seker 2017	7	7	NS	-	-	-	-	-	-
Chung 2015	158 hours	140 hours	NS	3/8 (38%)	3/8 (38%)	NS	3/8 (38%)	4/8 (50%)	NS
Marenzi 2015	7	9	NS	-	-	-	-	-	-
Hanna 2013	5	10	< 0.001	-	-	-	8/19 (42%)	6/17 (35%)	NS
Badawy 2013	12	19	≤ 0.05	-	-	-	-	-	-
Costanzo 2008	6	6	NS	-	-	-	16/89 (18%)	28/87 (32%)	0.037
Bart 2006	6	5	NS	-	-	-	-	-	-

NS not significant - not reported

Antal besök på akutmottagning till och med dag 90 rapporterades i två studier med motstridiga resultat. I en studie hade patienter som fått UF en lägre frekvens för akutbesök jämfört med den som fått enbart iv diuretika (22 % vs 44 %,  $p = 0,009$ ) [15], den andra visade motsatt resultat, UF 21 % vs iv diuretika 6 %,  $p = 0,1853$  [11].

Viktnedgång rapporterades i elva studier med varierad uppföljningstid, från 36 timmar till några dagar efter behandlingen, även till 12 månader (Appendix 4). I samtliga studier rapporterades att patienter som fått UF minskade mer i vikt än diuretikagrupperna och skillnaderna var signifikanta i sex av studierna. Nio RCTs rapporterade likaså att avlägsnande av vätska var större i UF-gruppen och skillnaderna var signifikanta i sex av studierna. Skillnaderna mellan grupperna i både viktnedgång och avlägsnande av vätska tenderade att minska med uppföljningstiden [7, 9, 16]. (Appendix 4)

Livskvalitet rapporterades i två studier med olika mätinstrument, "Minnesota living with heart failure questionnaire scores" och "Global assessment" i enda studien [15], och "Kansas City cardiomyopathy questionnaire" och "Global Clinical Score" i den andra [8]. Livskvaliteten förbättrades för båda grupperna under uppföljningsperioden, men det förelåg inga signifikanta skillnader mellan behandlingsgrupperna.

## Komplikationer

Risker rapporterades i samtliga studier (Appendix 5) men det saknades en gemensam definition på vad som är allvarliga ogynnsamma händelser. I nio av studierna rapporterades allvarlig komplikationer som större blödning, sepsis, njursvikt och hjärtstopp. En studie visade att frekvensen av allvarliga komplikationer var högre för UF än för iv diuretika (72 % vs 57 % %,  $p = 0,03$ ) [12], medan det i övriga åtta RCTs inte var någon signifikant skillnad mellan två behandlingsgrupperna.

Förekomst av dialysberoende rapporterades i tio studier och hypotoni rapporterades i åtta studier, men inga signifikanta skillnader förelåg mellan behandlingsgrupperna (Appendix 5).

Ultrafiltration är en invasiv behandlingsmetod med tekniska aspekter som kan påverka patient-säkerheten. Dessa aspekter rapporterades endast i sex av elva studier (Appendix 5) [7-9, 12, 15, 16]. I fyra studier rapporterades att förekomsten av blodproppar i kateter eller filtreringsomlopp var 2-47 %. Blodproppar tycks därmed ha varit en vanlig orsak till att behandling med UF misslyckats eller avslutats [7, 9, 12, 15]. En annan orsak till att behandling med UF inte genomförts eller avslutats i förtid är misslyckad katetersättning, detta togs upp i tre studier, förekomsten var 4-10 % [9, 12, 16].

### Sammanvägning av resultat

En metaanalys byggd på fem studier rapporterade total mortalitet vid 90 dagar efter behandling visade risk ratio (RR)= 1,08 (95 % CI 0,69 - 1,70,  $p = 0,72$ ,  $I^2 0\%$ ), dvs. det förelåg ingen signifikant skillnad mellan de som fått UF vs enbart iv diuretika (Figure 2).

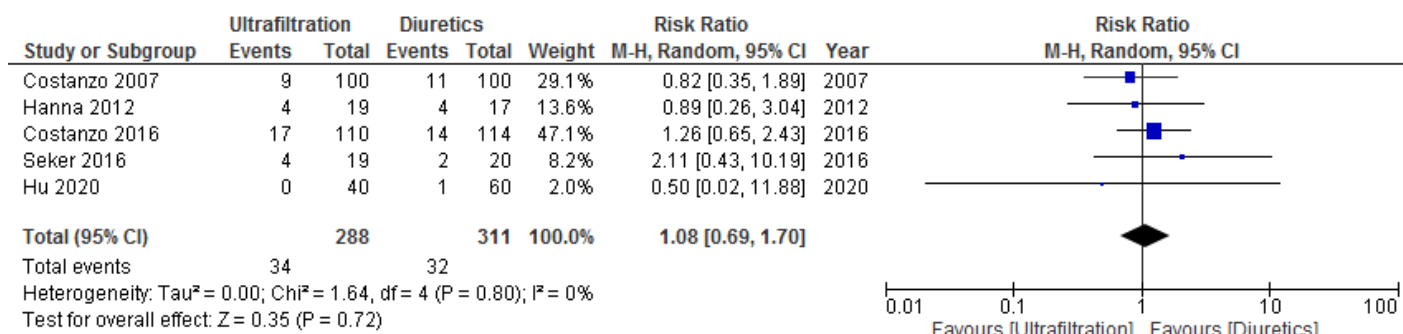


Figure 2 90-day mortality of included RCTs

Frekvensen av återinläggning sammanvägdes inte på grund av hög heterogenitet mellan studierna.



### Risk för bias i inkluderade studier

Åtta av de elva inkluderade RCTs bedömdes att ha hög risk för bias (Figure 3). Nio studier saknade dold allokering till respektive grupp och endast två studier hade en väl genomförd randomisering [9, 11]. Endast i en studie var blindningen vid mätningen av resultaten väl genomförd av oberoende forskare [8]. För sju av de inkluderade studierna saknas en förpublicerad forskningsplan.

Följsamheten till planerad behandling var svag i flera studier, t ex i en studie avbröts UF för närmare hälften av deltagarna efter randomisering på grund av tekniska problem eller blodproppar, och data kring dessa patienter redovisades inte [7]. I en annan studie har 9 % av deltagarna i UF-gruppen respektive 6 % av deltagarna i diuretika gruppen bytt till den motsatta behandlingsgruppen [12].

Angående jäv noteras att fyra studier sponsrades av företaget som tillverkat utrustningen för UF [10, 11, 15, 16], eller att utrustningen donerats av företaget i en studie [9]. Och en studie saknar jävsdeklaration [13].

Year	Author country	Randomization	Deviations from intended interventions	Missing data	Measurement of outcomes	Selection in reported results	Conflict of interest	Summary
2020	Hu China	●	●	●	●	●	●	●
2016	Costanzo USA	●	●	●	●	●	●	●
2016	Seker Turkey	●	●	●	●	●	●	●
2014	Chung USA	●	●	●	●	●	●	●
2014	Marenzi Italy	●	●	●	●	●	●	●
2012	Hanna USA	●	●	●	●	●	●	●
2012	Badawy Egypt	●	●	●	●	●	*	●
2012	Bart USA	●	●	●	●	●	●	●
2011	Giglioli Italy	●	●	●	●	●	●	●
2007	Costanzo USA	●	●	●	●	●	●	●
2005	Bart USA	●	●	●	●	●	●	●

Low ● Medium ● High ●

\*Info saknas

Figure 3 Risk of bias assessment for included RCTs

Publikationsbias för total andel dödsfall utvärderades genom visuell bedömning av funnel plots. Ingen tecken på publikationsbias upptäcktes (Figure 4).

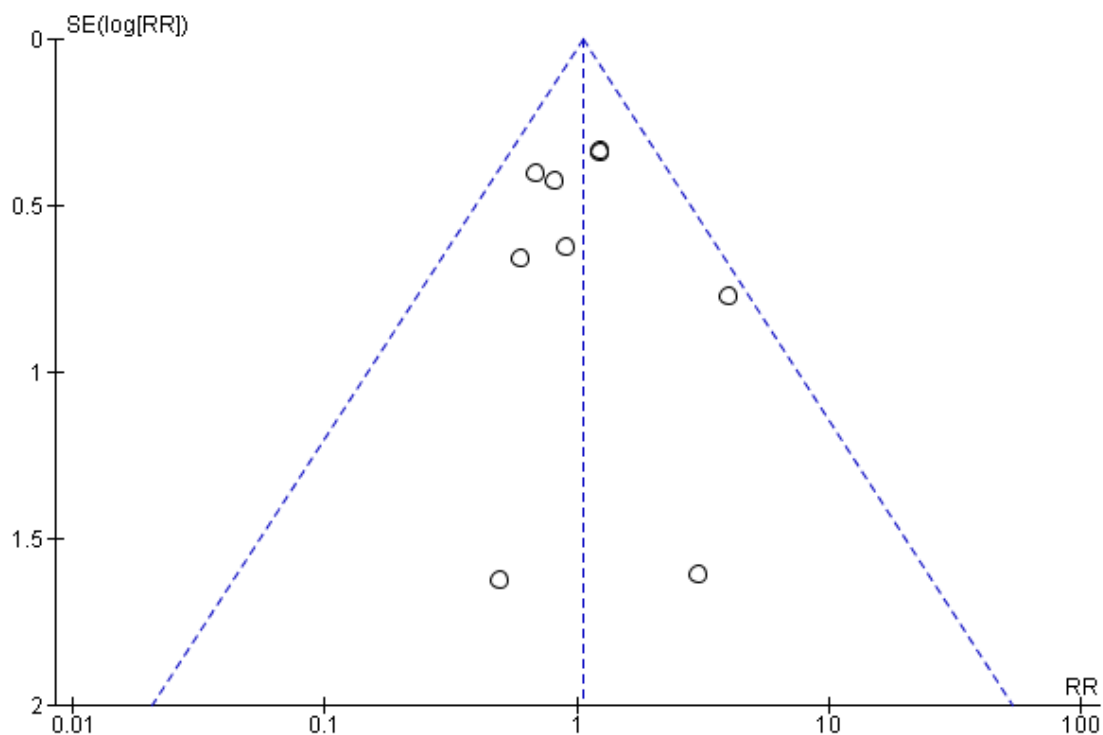


Figure 4 Funnel plot for all-cause mortality of the included RCTs

### Pågående studier

Vid sökning efter pågående relevanta studier påträffades tre i ClinicalTrials.gov (Appendix 6) och ingen i WHO:s databas ISRCTN (februari 2021). Vid sökning i PROSPERO (februari 2021) påträffades ingen pågående systematisk översikt av intresse.

## Diskussion

I denna systematiska sammanställning förelåg ingen skillnad i effekten på mortalitet, längd på sjukhusvistelse eller återinläggningsfrekvens mellan UF och iv diuretika. Resultatet är samstämmigt trots viss heterogenitet mellan studierna och jäv som gynnar UF.

Mortaliteten vid 90 dagar efter behandlingen valdes för sammanvägning i rapporteten var för att det rapporterades mest i inkluderade RCTs (5/11). Endast tre RCTs rapporterade 30-dagars mortalitet, och det finns inga studier om kortsiktig mortalitet på mindre än 30 dagar (till exempel en eller två veckor efter behandlingen). Utfallsmåtten viktminskning och/eller mängd avlägsnad vätska förekom i samtliga elva studier med olika mätpunkter och uppföljning tid, men dessa utfallsmått bedöms vara svaga surrogatmått [17, 18], eftersom det inte redovisades någon koppling mellan viktminskning/mängd avlägsnad vätska och patientrelevanta kliniska utfallsmått, såsom mortalitet, vårdtid eller frekvensen av återinläggning. För symtom lindring under behandlingsperioden påvisades inte heller någon tydlig association med ultrafiltrationsbehandling för de fyra studierna som redovisat detta [6, 12, 15, 16].

Resultaten stämmer väl överens med närliggande systematiska översikter. I förarbetet till detta projekt påträffades 14 systematiska översikter publicerade 2013-2020 [19-32]. Dessa systematiska översikter låg delvis utanför inklusionskriterierna för detta projekt då de inkluderade andra studietyper än RCT, eller gällde andra tillstånd såsom stabil kronisk hjärtsvikt. Resultatet var dock detsamma som för denna rapport, att endast utfallsmåtten viktminskning/avlägsnande av vätska var till fördel för UF [22, 26, 28-32].

De elva inkluderade RCT publicerades under en lång period (2005-2020). Antalet deltagare var genomgående lågt, trots att flera studier utförts på flera center med långa rekryteringsperioder, vilket kan vara ett tecken på svårigheter att rekrytera lämpliga patienter för behandling med UF eller att intresset för metoden varit begränsat (se Appendix 3). En relativt hög frekvens av misslyckade behandlingar rapporteras på grund av blodproppar i filtreringsomloppet eller misslyckade kateterinsättning, vilket möjligen kan vara en av de anledningarna [7, 9, 12, 16]. Få studier rapporterade lindring av symtom, livskvalitet och patientnöjdhet vilket medför att för dessa utfall finns det få och begränsade data.

Heterogeniteten mellan studierna påverkar kvaliteten i sammanvägningen. Heterogeniteten orsakas bland annat av skillnader i underliggande sjukdom (t ex hjärtsvikt i olika grader och njursvikt i olika stadier)(se Appendix 3), interventionsstrategi (enbart ultrafiltration eller i kombination med diuretika), duration och hastighet av ultrafiltration, fabrikat på ultrafiltrationsutrustning. Även mellan kontrollgrupperna skiljde sig behandlingen åt, avseende typ av diuretika och genomförande. Dessa faktorer kan påverka hur patienterna svarar på behandlingen och den fortsatta kliniska prognosen. Sammantaget bedömdes dock grupperna vara tillräckligt lika för att kunna utvärderas tillsammans.

Sammanfattningsvis påträffades således ingen skillnad i effekten mellan UF och iv diuretika bland vuxna patienter med akut dekompenenserad hjärtsvikt för mortalitet, längd på sjukhusvistelse eller frekvensen av återinläggning.

## Bedömning av evidensstyrka

Bedömning av evidensstyrkan för utfallet mortalitet: Överförbarheten till svenska förhållanden är god och en funnel plot av de studier som ingick i utfallet visade inga tecken på publikationsbias. Trots risken för bias i de ingående studierna och att de var heterogena bedömer vi att det mindre troligt att ytterligare studier kommer att ändra utfallet och kunna påvisa en skillnad mellan ultrafiltration och iv diuretikabehandling.

## Referenser

1. Kurmani S, Squire I. Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14(5):385-92. Epub 2017/08/09. doi: 10.1007/s11897-017-0351-y. PubMed PMID: 28785969; PubMed Central PMCID: PMC5597697.
2. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009;339:b2535. Epub 2009/07/23. doi: 10.1136/bmj.b2535. PubMed PMID: 19622551; PubMed Central PMCID: PMC2714657.
3. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering S, Sverige. *Bedomning\_randomiserad\_studie* (per protokoll). 20200506. doi: [https://www.sbu.se/globalassets/ebm/bedomning\\_randomiserad\\_studie.pdf](https://www.sbu.se/globalassets/ebm/bedomning_randomiserad_studie.pdf).
4. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:l4898. Epub 2019/08/30. doi: 10.1136/bmj.l4898. PubMed PMID: 31462531.
5. Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Cochrane, 2021. 2021. Epub Version 6.2 (updated February 2021). doi: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
6. Hu J, Wan Q, Zhang Y, Zhou J, Li M, Jiang L, et al. Efficacy and safety of early ultrafiltration in patients with acute decompensated heart failure with volume overload: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):447. doi: <https://dx.doi.org/10.1186/s12872-020-01733-5>.
7. Şeker A, Kayataş M, Hüzmeli C, Candan F, Yılmaz MB. Comparison of Ultrafiltration and Intravenous Diuretic Therapies in Patients Hospitalized for Acute Decompensated Biventricular Heart Failure. *Turkish Nephrology Dialysis Transplantation.* 2016;25(01):79-87. doi: 10.5262/tndt.2016.1001.09.
8. Costanzo MR, Negoianu D, Jaski BE, Bart BA, Heywood JT, Anand IS, et al. Aquapheresis Versus Intravenous Diuretics and Hospitalizations for Heart Failure. *JACC Heart failure.* 2016;4(2):95-105. doi: 10.1016/j.jchf.2015.08.005. PubMed PMID: CN-01138233.
9. Marenzi G, Muratori M, Cosentino ER, Rinaldi ER, Donghi V, Milazzo V, et al. Continuous ultrafiltration for congestive heart failure: the CUORE trial. *J Card Fail.* 2014;20(1):9-17. Epub 2013/11/26. doi: 10.1016/j.cardfail.2013.11.004. PubMed PMID: 24269855.
10. Chung ES, O'Brien TM, Menon S, Bartone C, Mazur W, Kereiake DJ. A pilot study of target weight guided treatment in acute heart failure using ultrafiltration or usual care: Effect on sodium removal. *Korean Circulation Journal.* 2014;44(3):156-61. doi: 10.4070/kcj.2014.44.3.156.
11. Hanna MA, Tang WH, Teo BW, O'Neill JO, Weinstein DM, Lau SM, et al. Extracorporeal ultrafiltration vs. conventional diuretic therapy in advanced decompensated heart failure. *Congest Heart Fail.* 2012;18(1):54-63. doi: 10.1111/j.1751-7133.2011.00231.x. PubMed PMID: CN-00897935.

12. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367(24):2296-304. doi: 10.1056/NEJMoa1210357. PubMed PMID: CN-00840145.
13. Badawy SS, Fahmy A. Efficacy and cardiovascular tolerability of continuous veno-venous hemodiafiltration in acute decompensated heart failure: a randomized comparative study. *J Crit Care.* 2012;27(1):106 e7-13. Epub 2011/07/09. doi: 10.1016/j.jcrc.2011.05.013. PubMed PMID: 21737235.
14. Giglioli C, Landi D, Cecchi E, Chiostrri M, Gensini GF, Valente S, et al. Effects of ULTRAFiltration vs. DIureticS on clinical, biohumoral and haemodynamic variables in patients with deCOmpensated heart failure: the ULTRADISCO study. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(3):337-46. doi: <https://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hfq207>.
15. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, et al. Ultrafiltration Versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(6):675-83. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.073.
16. Bart BA, Boyle A, Bank AJ, Anand I, Olivari MT, Kraemer M, et al. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: the Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(11):2043-6.
17. Grigore B, Ciani O, Dams F, Federici C, de Groot S, Mollenkamp M, et al. Surrogate Endpoints in Health Technology Assessment: An International Review of Methodological Guidelines. *Pharmacoeconomics.* 2020;38(10):1055-70. Epub 2020/06/24. doi: 10.1007/s40273-020-00935-1. PubMed PMID: 32572825.
18. Ciani O, Grigore B, Blommestein H, de Groot S, Mollenkamp M, Rabbe S, et al. Validity of Surrogate Endpoints and Their Impact on Coverage Recommendations: A Retrospective Analysis across International Health Technology Assessment Agencies. *Med Decis Making.* 2021;41(4):439-52. Epub 2021/03/16. doi: 10.1177/0272989X21994553. PubMed PMID: 33719711; PubMed Central PMCID: PMC8108112.
19. Wobbe B, Wagner J, Szabo DK, Rostas I, Farkas N, Garami A, et al. Ultrafiltration is better than diuretic therapy for volume-overloaded acute heart failure patients: a meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2020. doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s10741-020-10057-7>.
20. Shi X, Bao J, Zhang H, Wang H, Li L, Zhang Y. Patients with high-dose diuretics should get ultrafiltration in the management of decompensated heart failure: a meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2019;24(6):927-40. doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s10741-019-09812-2>.
21. Siddiqui WJ, Kohut AR, Hasni SF, Goldman JM, Silverman B, Kelepouris E, et al. Readmission rate after ultrafiltration in acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2017;22(6):685-98. doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s10741-017-9650-3>.

22. Kabach M, Alkhwam H, Shah S, Joseph G, Donath EM, Moss N, et al. Ultrafiltration versus intravenous loop diuretics in patients with acute decompensated heart failure: a meta-analysis of clinical trials. *Acta Cardiol.* 2017;72(2):132-41. doi: <https://dx.doi.org/10.1080/00015385.2017.1291195>.
23. Kwok CS, Wong CW, Rushton CA, Ahmed F, Cunnington C, Davies SJ, et al. Ultrafiltration for acute decompensated cardiac failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;228:122-8. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.136>.
24. Jain A, Agrawal N, Kazory A. Defining the role of ultrafiltration therapy in acute heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2016;21(5):611-9. doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s10741-016-9559-2>.
25. Chen H-Y, Chou K-J, Fang H-C, Chen C-L, Hsu C-Y, Huang W-C, et al. Effect of ultrafiltration versus intravenous furosemide for decompensated heart failure in cardiorenal syndrome: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephron.* 2015;129(3):189-96. doi: <https://dx.doi.org/10.1159/000371447>.
26. Barkoudah E, Kodali S, Okoroh J, Sethi R, Hulten E, Suemoto C, et al. Meta-Analysis of Ultrafiltration versus Diuretics Treatment Option for Overload Volume Reduction in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(5):417-25. doi: <https://dx.doi.org/10.5935/abc.20140212>.
27. De Vecchis R, Esposito C, Ariano C. Efficacy and safety assessment of isolated ultrafiltration compared to intravenous diuretics for acutely decompensated heart failure: a systematic review with meta-analysis. *Minerva Cardioangiol.* 2014;62(2):131-46.
28. Kwong JSW, Yu C-M. Ultrafiltration for acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2014;172(2):395-402. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.01.069>.
29. Wen H, Zhang Y, Zhu J, Lan Y, Yang H. Ultrafiltration versus intravenous diuretic therapy to treat acute heart failure: a systematic review. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions.* 2013;13(5):365-73. doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s40256-013-0034-3>.
30. Chen HY, Chou KJ, Fang HC, Chen CL, Hsu CY, Huang WC, et al. Effect of Ultrafiltration versus Intravenous Furosemide for Decompensated Heart Failure in Cardiorenal Syndrome: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nephron.* 2015;129(3):189-96. doi: 10.1159/000371447.
31. Makki N, Maliske S, Blevins A, Girotra S, Cram P. The impact of ultrafiltration in acute decompensated heart failure: A systematic review and meta-analysis. *IJC Metabolic and Endocrine.* 2014;2:19-25. doi: 10.1016/j.ijcme.2013.12.002.
32. Zhi Q, Liang JC. Diuretics and ultrafiltration in acute heart failure syndrome a meta-analysis. *Int Heart J.* 2013;54(6):390-4. doi: 10.1536/ihj.54.390.
33. Clinic M. Creatinine tests. *Patient Care & Health Information: Tests & Procedures.* 2021. doi: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/creatinine-test/about/pac-20384646>.

## Appendix 1 Litteratursökning strategier

Medline via Ovid 201204

Söktermer		Antal träffar
<b>Heart Failure</b>		
1.	exp Heart Failure/	124,030
2.	(Heart Failure or Cardiac Failure or Heart Decompensation or Myocardial Failure or Heart Insufficiency or Decompensatio Cordis or Cardiac Edema* or Cardio Renal Syndrome*).ab,kf,ti.	190,338
3.	Hyperemia/	6,380
4.	(fluid overload or hyperemia* or hyperaemia* or venous engorgement or venous congestion or decongestion).ab,kf,ti.	19,628
5.	1 or 2 or 3 or 4	242,127
<b>Ultrafiltration</b>		
6.	Ultrafiltration/	10,170
7.	(Ultrafiltration* or Aquapheresis or "Aquadex FlexFlow System" or AV- OID-HF).ab,kf,ti.	15,909
8.	6 or 7	21,114
<b>Combined sets</b>		
9.	7 and 8	914
<b>Limit 9 to (comment or editorial or letter)</b>		
10.	7 and 8	54
11.	9 not 10	860
<b>Limit 11 to english language</b>		
12.	9 not 10	735



Cochrane via Wiley 201204

Söktermer		Antal träffar
<b>Heart Failure</b>		
#1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	9,474
#2	(Heart Failure or Cardiac Failure or Heart Decompensation or Myocardial Failure or Heart Insufficiency or Decompensatio Cordis or Cardiac Edema* or Cardio Renal Syndrome*):ti,ab,kw	40,543
#3	MeSH descriptor: [Hyperemia] explode all trees	431
#4	(fluid overload or hyperemia* or hyperaemia* or venous engorgement or venous congestion or decongestion):ti,ab,kw	3,960
#5	#1 OR #2 OR # OR #3 OR #4	44,010
<b>Ultrafiltration</b>		
#6	MeSH descriptor: [Ultrafiltration] explode all trees	180
#7	(Ultrafiltration* or Aquapheresis or "Aquadex FlexFlow System" or AV- OID-HF):ti,ab,kw	1,095
#8	#6 or #7	1,095
<b>Combined sets</b>		
#9	#5 and #8	210

Embase via embase.com 201207

Söktermer		Antal träffar
<b>Heart Failure</b>		
1.	'heart failure'/exp OR 'heart failure':ti,ab,kw OR 'cardiac failure':ti,ab,kw OR 'heart decompensation':ti,ab,kw OR 'myocardial failure':ti,ab,kw OR 'heart insufficiency':ti,ab,kw OR 'decompensatio cordis':ti,ab,kw OR 'cardiac edema*':ti,ab,kw OR 'cardio renal syndrome*':ti,ab,kw	589,675
2.	'hyperemia'/exp OR 'fluid overload':ti,ab,kw OR hyperemia*:ti,ab,kw OR hyperaemia*:ti,ab,kw OR 'venous engorgement':ti,ab,kw OR 'venous congestion':ti,ab,kw OR decongestion:ti,ab,kw	34,808
3.	1 OR 2	622,684
<b>Ultrafiltration</b>		
4.	'ultrafiltration'/de OR ultrafiltration*:ti,ab,kw OR aquapheresis:ti,ab,kw OR 'aquadex flexflow system':ti,ab,kw OR 'avoid hf':ti,ab,kw	30,624
<b>Combined sets</b>		
5.	3 AND 4	2,040
<b>5. NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) AND [english]/lim</b>		
6.	3 AND 4	1,226

Totalt antal referenser före dubblettkontroll 2,171 och efter dubblettkontroll 1,376

## Appendix 2 Exkluderade studier

Excluded studies	Reason for exclusion
V. S. Rao, T. Ahmad, M. A. Brisco-Bacik, et al. Renal Effects of Intensive Volume Removal in Heart Failure Patients With Preexisting Worsening Renal Function. <i>Circulation. Heart failure.</i> 2019; 12:e005552.	Wrong focus
J. L. Grodin, S. Carter, B. A. Bart, et al. Direct comparison of ultrafiltration to pharmacological decongestion in heart failure: a per-protocol analysis of CARRESS-HF. <i>European journal of heart failure.</i> 2018; 20: 1148-1156	Wrong focus
T. Kitai, J. L. Grodin, Y.-H. Kim and W. H. W. Tang. Impact of Ultrafiltration on Serum Sodium Homeostasis and its Clinical Implication in Patients With Acute Heart Failure, Congestion, and Worsening Renal Function. <i>Circulation. Heart failure.</i> 2017,10:e003603.	Wrong focus
J. Zhang and Q. Lu. Clinical efficacy of ultrafiltration in the treatment of acute decompensated heart failure with diuretic resistance. <i>Biomedical Research (India).</i> 2017, 28, 6155-6159.	Wrong type
M. R. Costanzo, D. Negoianu, G. C. Fonarow, et al. Rationale and design of the Aquapheresis Versus Intravenous Diuretics and Hospitalization for Heart Failure (AVOID-HF) trial. <i>Journal of cardiac failure.</i> 2016, 22: 26-32.	Study protocol
Mentz, R. J. Decongestion strategies and renin-angiotensin-aldosterone system activation in acute heart failure. <i>JACC. Heart failure.</i> 2015, 3:97–107.	Wrong type
J. M. Ter Maaten, A. M. Dunning, M. A. E. Valente, et al. Diuretic response in acute heart failure - An analysis from ASCEND-HF. <i>American heart journal.</i> 2015, 170:313–321.e4.	Wrong focus
J. Ryan and S. Meng. Is there still a role for ultrafiltration in the management of acute heart failure? CARRESS and beyond. <i>Current heart failure reports.</i> 2013, 10:185-9.	Wrong type
C. Giglioli, V. Spini, D. Landi, et al. Congestive heart failure and decongestion ability of two different treatments: Continuous renal replacement and diuretic therapy: Experience of a cardiac step down unit. <i>Acta Cardiologica.</i> 2013, 68:355-644.	Wrong type
M. R. Costanzo, M. T. Saltzberg, M. Jessup, et al. Ultrafiltration is Associated With Fewer Rehospitalizations than Continuous Diuretic Infusion in Patients With Decompensated Heart Failure: Results From UNLOAD. <i>Journal of Cardiac Failure.</i> 2010,16:277-284.	Same data
H. L. Rogers, J. Marshall, J. Bock, et al. A randomized, controlled trial of the renal effects of ultrafiltration as compared to furosemide in patients with acute decompensated heart failure. <i>Journal of cardiac failure.</i> 2008, 14:1-5.	Wrong focus
C. Libetta, V. Sepe, M. Zucchi, et al. Intermittent haemodiafiltration in refractory congestive heart failure: BNP and balance of inflammatory cytokines. <i>Nephrology Dialysis Transplantation.</i> 2007,22: 2013-2019.	Wrong type
G. B. Luciani, T. Menon, B. Vecchi, S. et al. Modified ultrafiltration reduces morbidity after adult cardiac operations: a prospective, randomized clinical trial. <i>Circulation</i> 2001, 104: 1253-9.	Wrong population
P. G. Agostoni, G. C. Marenzi, P. Sganzerla, et al. Lung-heart interaction as a substrate for the improvement in exercise capacity after body fluid volume depletion in moderate congestive heart failure. <i>The American journal of cardiology.</i> 1995,76:793-8.	Wrong population
P. Agostoni, G. Marenzi, G. Lauri, et al. Sustained improvement in functional capacity after removal of body fluid with isolated ultrafiltration in chronic cardiac insufficiency: failure of furosemide to provide the same result. <i>The American journal of medicine.</i> 1994, 96:191-9.	Wrong population
P. G. Agostoni, G. C. Marenzi, M. Pepi, et al. Isolated ultrafiltration in moderate congestive heart failure. <i>Journal of the American College of Cardiology.</i> 1993,21:424–31.	Wrong focus
M. Pepi, G. C. Marenzi, P. G. Agostoni, et al. Sustained cardiac diastolic changes elicited by ultrafiltration in patients with moderate congestive heart failure: pathophysiological correlates. <i>British heart journal.</i> 1993, 70:135-40.	Wrong focus

## Appendix 3 Clinical information of included studies

Study	Number of participants		Baseline functions and medications			Time to treatment initiation	Treatment	Brand of UF device	Outcomes		
	Screened	Included	UF	iv diuretics	p-value						
<b>Hu 2020 China</b>	-	100	Prior heart failure, %	57.5	63.3	ns	< 24 h	Ultrafiltration Speed/duration Combination therapy 200-300 mL/h 10.8 h/ d x 3 days Day 4 -7: iv Torasemide + tolvaptan	iv diuretics Type/dose/duration Combination therapy Torasemide (20 mg/d)+ tolvaptan (10mg/d) 7 days	FQ-16 type HF ultrafiltration dehydration device (China)	Mortality Readmission Weight loss, net fluid removal Adverse events
			LVEF, %	-	-						
			Kidney, mean (SCr: mg /dl*)	1.76	1.45	0.09					
			Medications %								
			ACEI/ARB	100	98.3	ns					
			BB	100	98.3	ns					
			Diuretics	100	100	ns					
<b>Costanzo 2016 USA</b>	9448	224	Prior heart failure, %	100	99.1	ns	< 24 h	50-300 ml/h median 70 h(12 -283 h) Up to 2 doses of iv diuretics before randomazation.	Furosemide 271 ± 263 mg/d ( 36- 1,446mg) median 70 h (70-472 h)	Aquadex FlexFlow System (Baxter Healthcare, USA)	Mortality Readmission or acute visit Time to first HF event after discharge Weight loss, net fluid removal Adverse events
			LVEF, %	36.3 ± 16.3	36.6 ± 16.8	ns					
			Kidney, mean (SCr: mg /dl*)	1.5 ± 0.5	1.6 ± 0.51	0.096					
			Medications %								
			ACEI/ARB	38.2	43.2	ns					
			BB	52.7	57.7	ns					
			Diuretics	55.4	55.9	ns					
<b>Seker 2016 Turkey</b>	-	39	Prior heart failure, %	-	-	-	< 8 h	150-400 mL/h 20.5 ± 4.6 h -	Furosemide 164 ± 51 mg (bolus/continuous infusion)	-	Mortality Length of hospital stay, rehospitalization Decongestion, neurohormonal levels Weight loss and net fluid removal Adverse events
			LVEF, %	32.1 ± 11.3	31.7 ± 7.2	ns					
			Kidney, mean (SCr: mg /dl*)	1.56 ± 0.8	1.39 ± 0.5	ns					
			Medications %								
			ACEI/ARB	-	-	-					
			BB	-	-	-					
			Diuretics	-	-	-					

Study	Number of participants		Baseline functions and medications			Time to treatment initiation	Treatment	Brand of UF device	Outcomes	
	Screened	Included	UF	iv diuretics	p-value	Ultrafiltration Speed/duration Combination therapy	iv diuretics Type/dose/duration Combination therapy			
<b>Chung 2014 USA</b>	-	16	Prior heart failure, % LVEF, % 22 ± 8	- 26 ± 11	-	< 24 h	163 mL/h Till achieved 80% of the target weight reduction -	Furosemide 212 mg / day Till achieved 80% of the target weight reduction	Aquadex 100 system (CHF Solutions, USA)	Mortality Readmission, length of hospital stays Na removal, weight loss and net fluid removal Adverse events
			Kidney, mean (SCr: mg /dl*) 1.9± 0.6	1.4 ± 0.5	-					
			Medications % ACEI/ARB BB Diuretics	50 75 -	75 87.5 -	- - -				
<b>Marenzi 2014 Italy</b>	64	56	NYHA class III/IV, % LVEF, % 32 ± 8	66/34 32 ± 8	ns ns ns	< 24 h	140-485 mL/h 9-50 h iv furosemide	Furosemide:153 ± 115 mg /day	Dedyca (Bellco, Mirandola, Italy)	Mortality Readmission Weight loss and net fluid removal Adverse events
			Kidney, mean (SCr: mg /dl*) 1.7± 0.6	1.9 ± 0.7	ns					
			Medications % ACEI/ARB BB MRA	74 74 44	66 76 66	ns ns ns				
<b>Bart 2012 USA</b>	-	188	NYHA class III/IV, % LVEF, % 35 (median)	- 30		42 h (median)	Fluid-removal rate: 200 ml /h 40 h (median ) 28 (30%) received iv diuretics -	Furosemide doses were adjusted as necessary 92 h (median)	Aquadex System 100 (CHF Solutions, USA)	Mortality Readmission and unscheduled visit Decongestion, dyspnea score, global well-being scale Weight loss and net fluid removal Adverse events
			Kidney, mean (SCr: mg /dl*) 1.90 (median)	2.09	ns					
			Medications % ACEI/ARB BB MRA	55 79 22	52 78 18	ns ns ns				

Study	Number of participants		Baseline functions and medications			Time to treatment initiation	Treatment	Brand of UF device	Outcomes	
	Screened	Included	UF	iv diuretics	p-value					
<b>Hanna 2012 USA</b>	849	36	NYHA class III/IV, %	63.2/36.8	64.7/35.3	ns	- 200-400 mL/h 22 h Oral diuretics iv vasoactive medications	iv diuretics Type/dose/duration Combination therapy Diuretics doses were adjusted as necessary 35 h iv vasoactive medications	NxStage System One (NxStage System Inc, Lawrence, MA, USA)	Mortality Readmission and unscheduled visit Weight loss and net fluid removal Adverse events
			LVEF, %	19 ± 9	18 ± 6	ns				
			Kidney, mean (SCr: mg/dl*)	1.6 ± 0.7	1.7 ± 0.8	ns				
			Medications % ACEI/ARB BB MRA	-	-	-				
<b>Badawy 2012 Egypt</b>	-	40	NYHA class III/IV, %	65/35	70/30	ns	- < 200 mL/h 72 h -	Furosemide: 1 mg/kg loading bolus + 20 mg/h continuous infusion 72 h	Multifiltrate machine (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany) Prismaflex machine (Gambro Lundia AB, Sweden)	Mortality Length of stay Weight loss and net fluid removal, Adverse events
			LVEF, %	-	-	ns				
			Kidney, mean (SCr: mg/dl*)	1.4 ± 0.8	1.4 ± 0.7	ns				
			Medications % ACEI/ARB BB MRA	60 60 35	55 55 25	ns ns ns				
<b>Giglioli 2011 Italy</b>	-	30	NYHA class III/IV, %	33.3/66.7	46.7/53.3	ns	- 150 mL/h 46 h (median) Oral diuretics post UF	Furosemide: 250-500 mg/24h 57 h (median) Oral diuretics start post VD-Diuretics	M 100 PRESET PRISMA filter (Italy)	Clinical, biohumoral, and haemodynamic effects Adverse events
			LVEF, %	34 ± 19.9	30 ± 13.4	ns				
			Kidney, mean (SCr: mg/dl*)	2.22	1.86	ns				
			Medications % ACEI/ARB BB MRA	86.7 66.7 0	80 73.3 6.7	ns ns ns				

Study	Number of participants		Baseline functions and medications			Time to treatment initiation	Treatment	Brand of UF device	Outcomes		
	Screened	Included	UF	iv diuretics	p-value						
<b>Costanzo 2007 USA</b>	-	200	NYHA class III/IV, %	52/45	48/45	ns	-	Ultrafiltration Speed/duration Combination therapy	iv diuretics Type/dose/duration Combination therapy	Aquadex System 100 (CHF Solutions, Minneapolis, Minnesota, USA)	Mortality Readmission, length of stay Decongestion Weight loss and net fluid removal, Adverse events
			LVEF ≤40%, %	71	70	ns					
			Kidney, mean (SCr: mg /dl*)	1.5±0.5	1.5 ± 0.5	ns					
			Medications %								
			ACEI/ARB	63	68	ns					
BB	65	66	ns								
MRA	21	22	ns								
<b>Bart 2005 USA</b>	-	40	NYHA class III/IV, %	16/84	35/65	-	UF: 3.9 h (median time from consent to initiation)	UF < 500 ml/h 8h/session 4 (20%) had additional UF session 24-28h 65% patients received iv diuretics in first 24 h	65% patients received iv diuretics, 160 mg (median) in first 24 h 10% patientts received iv intropes	Simple Access Fluid Extraction (UFC 100 Console, USA)	Mortality Readmission, length of stay global CHF and dyspnea scores Weight loss and net fluid removal Adverse events
			LVEF ≤40%, %	69	78	-					
			Kidney, mean (SCr: mg /dl*)	1.6 (median)	1.8	ns					
			Medications %								
			ACEI/ARB	70	70	-					
BB	75	65	-								
MRA	-	-	-								

ACEI angiotensin-converting enzyme inhibitor

ARB Angiotensin receptor blockers

BB beta-blockers

MRA mineralocorticoid receptor antagonists

LVEF left ventricular ejection fraction

NYHA New Your Heart Association functional class

iv intravenous

SCr serum creatinine

UF ultrafiltration

- not reported

\* Reference value of serum creatinine level: male 0.74-1.35 mg/dL (65-119 mmol/L), female 0.59-1.04 mg/dL (52-92 mmol/L) [33]

#### Appendix 4 Weight loss and fluid removal of included studies

Study	Time of assessment	Weight loss (mean± SD kg)			Net fluid removal (mean± SD ml)		
		Ultrafiltration	Diuretics	p-value	Ultrafiltration	Diuretics	p-value
Hu 2021	Day 4	2.9 ± 3.8	0.6 ± 0.9	< 0.001	198 ± 171	61.8 ± 545	< 0.001
	Day 8	3.7 ± 3.8	1.3 ± 1.3	< 0.001	373.8 ± 120.9	79.5 ± 52.4	< 0.001
Costanzo 2017	72 hours	10.7 ± 7.2	10.3 ± 9.2	NS	-	-	-
	Discharge	7.9 ± 5.8	7.5 ± 6.5	NS	129 00	89 00	0.006
Seker 2017	Day 1,2, 3	-	-	< 0.01	-	-	-
	Discharge, 30-, 90-day	-	-	NS	7872 ± 1829	6882 ± 4211	0.052
Chung 2015	After intervention	7.4 ± 3.3	6.5 ± 3.6	NS	13427	13763	NS
Marenzi 2014	Discharge	7.9 ± 9	7.5 ± 5.5	NS	-	-	-
	6 months	8	3	0.05	-	-	-
	12 months	6	3	-	-	-	-
Hanna 2013	After intervention	4.7 ± 3.5	1 ± 2.5	0.017	5213 ± 3406	2167 ± 2381	0.041
Badawy 2013	After 72 hours	6.3 ± 3.5	3.7 ± 3.2	≤ 0.05	-	-	-
Bart 2012	96 hours	5.7 ± 3.9	5.5 ± 5.1		7443 ± 4329	7082 ± 4183	NS
	Day 30	-	-	NS	-	-	-
	Day 60	-	-		-	-	-
Giglioli 2011	36 hours	-	-	0.001	9700 ± 2900	7800 ± 2000	0.047
Costanzo 2008	48 hours	5.0 ± 3.1	3.1 ± 3.5	0.001	4600 ± 2600	3300 ± 26 00	0.001
Bart 2006	24 hours	2.5	1.86	NS	4650	2838	0.001
	48 hours	-	-	-	8415	5375	0.012

- not reported    NS not significant

## Appendix 5 Complications of included studies

Study	Serious adverse events n (%)			Dialysis dependence n (%)			Hypotension rate n (%)			Ultrafiltration-related events
	Ultrafiltration	Diuretics	p-value	Ultrafiltration	Diuretics	p-value	Ultrafiltration	Diuretics	p-value	
Hu 2021	0	0	NS	0	0	NS	0	0	NS	-
Costanzo 2017	25/110 (23%)	15/111 (14%)	NS	4/110 (3.6%)	1/111 (0.9%)	-	1/110 (0.9%)	1/111 (0.9%)	NS	Overall 8/110 (7.3%)
Seker 2017	0	0	NS	2/19 (10.5%)	0	-	1/19 (5.3%)	2/20 (10%)	NS	Hematoma 1/10(10%) Ineffective operation and clotting in the set: 9/19 (47%)
Chung 2015	-	-	-	0	0	-	-	-	-	-
Marenzi 2014	1/27 (4%)	0	-	0	2/29 (7%)	-	0	0	NS	Thrombosis 6/27(22%) Vascular access unsuccess 1/27 (4%) Hypovolemia 2/27 (7%)
Hanna 2013	2.68/ patientweek	2.47	NS	2/19(11%)	2/17(12%)	NS	-	-	-	-
Badawy 2013	3/20 (15%)	3/20 (15%)	-	1/20 (5%)	1/20 (5%)	NS	1/20 (5%)	0	NS	-
Bart 2012	68/94 (72%)	54/94 (57%)	0.03	-	-	-	-	-	-	Thrombosis 8/94 (9%) Vascular access unsuccess 8/94 (9%)
Giglioli 2011	-	-	-	0	0	NS	0	0	NS	-
Costanzo 2008	101	119	-	1/100 (1%)	0	NS	22/100 (22%)	10/100 (10%)	NS	Thrombosis 2/100 (2%) Infection 1/100 (1%)
Bart 2006	1/20 (5%)	0	-	0	0	NS	0	0	NS	Vascular access unsuccess 2/20 (10%)

- not reported NS not significant



**Appendix 6** Registered clinical trials

Study ID Country	Year of registration	Title	Design	Contion	Interventions
NCT04572867 USA	2020	Aquapheresis Efficacy in Outpatients With Decompensated Heart Failure	RCT n=100	Decompensated Heart Failure	UF vs iv diuretics
NCT04024306 Egypt	2019	Ultrafiltration Versus Diuretics in Management of Cardiorenal Syndrome	Prespective observational cohort n=100	Acute decompensated heart failure with cardio-renal syndrome	UF vs iv diuretics
NCT02846337 France	2018	Ultrafiltration Versus Medical Therapies in the Management of the Cardio Renal Syndrome	RCT n=154	Acute decompensated heart failure with cardiorenal syndrome	UF vs enhanced medical treatment

