



Professeur Bernard CANAUD

Pr Émérite de Néphrologie,

*UFR Médecine, Université de
MONTPELLIER,*

Senior Medical Scientist,

Global Medical Office, FMC,

BAD HOMBURG, Allemagne

HÉMODIAFILTRATION : OÙ EN EST-ON EN 2019 ?

Pourquoi l'HDF et les méthodes convectives sont-elles nécessaires dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique ?

L'hémodiafiltration (HDF) a été introduite dans le traitement de suppléance de l'Insuffisance Rénale Chronique Ultime (IRCU) dans les années 80 pour répondre aux besoins non satisfaits (ex. mauvaise tolérance des séances, pathologie du dialysé au long cours) des patients traités par hémodialyse conventionnelle^{1,2}. L'HDF, comme son nom l'indique, associe dans le même module d'échange les performances de l'hémodialyse à haute perméabilité (HEMODIA) et de l'hémofiltration (FILTRATION)³. En d'autres termes, par une action combinée associant clairance diffusive et convective des solutés, l'HDF permet d'éliminer simultanément les solutés et toxines urémiques de faible, moyen et haut poids moléculaire. Tout en préservant l'efficacité de l'hémodialyse à haute perméabilité, l'HDF permet d'élargir le spectre moléculaire des toxines urémiques et d'éliminer ainsi des toxines urémiques de moyen et haut poids moléculaire.

L'HDF représente une évolution logique de l'hémodialyse visant à être plus efficace sur des toxines urémiques de plus haut poids moléculaire non ou difficilement éliminable par l'hémodialyse conventionnelle y compris à haute perméabilité. En ce sens l'HDF se rapproche des fonctions rénales natives et en particulier de la filtration glomérulaire.

Notons que l'HDF est réalisée dans les mêmes conditions pratiques que l'hémodialyse conventionnelle, à savoir des séances de 4 heures en moyenne trois fois par semaine, réalisée à partir d'un accès vasculaire usuel, sur des moniteurs-générateurs de dialyse avec maîtres d'ultrafiltration, avec des hémodialyseurs à haute perméabilité et avec un dialysat électrolytique de même nature et composition que l'hémodialyse

conventionnelle. Quelques particularités caractérisent cependant l'HDF et seront précisées ultérieurement. Soulignons simplement que les générateurs comportent l'option et un module HDF, que l'eau alimentant le générateur doit être ultrapure et que des filtres stérilisants dépyrogénants doivent être installés sur les générateurs.

Qu'est-ce que l'HDF en-ligne ?

L'hémodiafiltration en-ligne est la variante la plus élaborée et maintenant quasiment la seule utilisée en pratique clinique. Elle traduit le fait que le liquide de substitution produit à partir du dialysat frais par le générateur est injecté directement par voie intraveineuse au patient. En d'autres termes cela signifie que le dialysat frais produit par le générateur est transformé en liquide de substitution à caractère pharmaceutique par filtration stérilisante à froid à partir d'une série d'ultrafiltres stérilisants (2 à 3 ultrafiltres). Cela nécessite la mise en place d'une procédure appropriée comportant l'utilisation de générateurs d'HDF validés et certifiés (CE), une alimentation des générateurs par de l'eau traitée ultrapure, l'utilisation et le remplacement périodique des ultrafiltres stérilisants, le respect des règles d'hygiène (désinfections, contrôles et surveillance) définies par le fabricant et la mise en place de règles de bonnes pratiques qui ne seront pas reprises ici.

La production en-ligne du liquide de substitution repose en fait sur la modification de l'hydraulique du générateur de dialyse comportant l'adjonction d'un module de substitution et l'utilisation du maître d'ultrafiltration du générateur de dialysat⁴. Le module de substitution comporte une pompe calibrée qui permet de détourner du dialyseur une fraction ajustable du dialysat frais produit par le générateur et de l'infuser directement par voie intraveineuse sur le circuit sanguin du patient (piège à bulles veineux ou artériel). Dans ces conditions, la fraction de dialysat frais détournée du dialyseur entraîne une

perte de volume sur le dialysat effluent ce qui se traduit par une activation de la pompe d'ultrafiltration et une récupération d'un volume équivalent sur le patient par le biais d'une ultrafiltration forcée. Le maître-mot d'ultrafiltration du générateur assure une balance parfaite de la balance des fluides (dialysat entrée et sortie) mais également une balance volémique exacte du patient (volume ultrafiltré équivalent au volume infusé substitué). La perte de poids du patient (atteinte du poids sec) pour restaurer son équilibre volémique est assurée dans les mêmes conditions que pour l'hémodialyse conventionnelle par ultrafiltration spécifique et directement calibrée sur la perte de poids affichée.

La production en-ligne du liquide de substitution a d'énormes avantages qui ont permis à la méthode d'HDF de se développer. Sans entrer dans les détails, la production en-ligne a permis de simplifier la technique de l'HDF en supprimant le recours à des poches de liquide stérile apyrogène ainsi que leur système de pesée, d'en réduire le coût en produisant un liquide de substitution à partir de dialysat mais également de faciliter le travail des soignants en supprimant le travail fastidieux de changement périodique des poches et en assurant une gestion totalement automatisée des séances en fonction de la programmation établie.

Qu'est-ce que la dose convective ?

Le volume convectif ou dose convective représente le volume ultrafiltré total au cours d'une séance d'HDF. Le volume total ultrafiltré représente la somme du volume substitué (ultrafiltration répondant à la balance hydraulique définie par la prescription médicale) et de la perte de poids (ultrafiltration requise par la perte de poids) requise pour restaurer le poids sec. Le volume ultrafiltré équivalent au volume substitué répond simplement au produit du débit de substitution (ml/min) par la durée des séances (min). La perte de poids imposée pour restaurer l'équilibre volémique représente le volume ultrafiltré additionnel auquel il faut en théorie ajouter le volume de rinçage et de restitution de fin de séance.

Le volume convectif total ou volume total ultrafiltré représente l'indicateur d'efficacité de l'HDF retenue par le groupe de consensus d'experts EUDIAL pour quantifier la dose convective délivrée par HDF⁵. Ce volume ultrafiltré total doit être enregistré en fin de séance car il reflète au mieux l'efficacité clinique des séances d'HDF. De fait, la connaissance de la perméabilité de la membrane utilisée (coefficient de tamisage du ou des solutés) permet de calculer aisément la clairance des différents solutés.

A noter que la méthode de référence est l'HDF post-dilutionnelle dans laquelle la concentration des solutés traversant le filtre n'est pas diluée (facteur de dilution = 1) et de ce fait leurs clairances instantanées demeurent intactes au cours de leur transit dans le filtre. En revanche, pour les autres modalités de substitution (pré, mixte ou mid-dilutionnelle), la concentration des solutés traversant le filtre est affectée par un facteur de dilution variable (1 à 2) qui réduit d'autant la clairance instantanée de ces solutés. Pour conserver à ces différentes variantes d'HDF la même efficacité en termes de clairances de solutés il est alors nécessaire d'adapter la dose convective en tenant compte de ces facteurs de dilution. Dans le cas de l'HDF pré-dilutionnelle le facteur de dilution est proche de 2, si bien que pour obtenir une efficacité comparable à celle de l'HDF post-dilutionnelle sur la clairance des solutés (petit et haut poids moléculaire) il faut multiplier le volume de substitution par deux. A titre d'exemple, pour obtenir une clairance de solutés équivalente à celle d'une séance d'HDF post-dilutionnelle de 25 litres il faudra 50 litres en mode pré-dilutionnel. Dans les cas de l'HDF mixte ou mid-dilutionnelle le facteur de dilution est proche de 1,5 si bien que le volume de substitution devra être multiplié par 1,5 pour conserver une clairance des solutés équivalente à celle obtenue en mode post-dilutionnel. A titre d'exemple, pour obtenir une clairance des solutés équivalente à celle d'une séance d'HDF post-dilutionnelle de 25 litres, il faudra en mode mixte ou mid-dilutionnel à peu près 37,5 litres.

Pourquoi le volume convectif est-il déterminant dans l'efficacité et les résultats cliniques ?

Le volume ultrafiltré total est le vecteur d'efficacité de l'HDF qui assure la clairance et l'élimination des solutés de moyen et haut poids moléculaire. Il est de ce fait synonyme de dose convective.

La relation dose convective et clairance des solutés est bien connue. Cela est illustré à partir des performances instantanées (clairances instantanées) ou des performances globales (taux de réduction per dialytique) au cours d'une séance de dialyse⁶. Pour une membrane de perméabilité donnée (coefficient de tamisage), la clairance instantanée de solutés de référence (ex. B2M) augmente linéairement avec celle du débit d'ultrafiltration^{7,8}. Au cours de séances d'HDF de durée similaire, l'augmentation du volume ultrafiltré se traduit par une augmentation parallèle des taux de

Évolution médicale et technologique en dialyse

réduction des solutés de référence. En pratique, plus le volume convectif est élevé et meilleures seront les performances de la séance d'HDF.

L'ensemble des études récentes indique que les bénéfices cliniques attendus (réduction de mortalité) reposent de fait sur un volume convectif minimal. L'effet bénéfique de la dose convective apparaît à partir de 23 litres par séance d'HDF postdilutionnelle et s'amplifie avec l'augmentation des volumes convectifs⁹. La relation dose effet apparaît de type parabolique avec une progression linéaire initiale et un plateau qui s'établit aux alentours de 30 litres¹⁰. A ce jour, la dose convective minimale est connue, en revanche la dose maximale ou optimale ne l'est pas car les études (prospectives ou rétrospectives) n'ont pas exploré ces domaines.

La dose convective doit être modulée et adaptée aux besoins métaboliques de chaque patient. Le facteur de normalisation du volume convectif souhaitable n'est pas établi à ce jour. Une étude récente indique en effet que l'ajustement de la dose convective à la surface corporelle (1,73m²), au volume hydrique, au poids ou à l'indice de masse corporelle n'apporte pas vraiment de différences sur les résultats¹¹. En revanche, il est probable que les différences anthropométriques des patients (maigres, obèses, musclés) soient à prendre en considération dans l'ajustement des doses convectives notamment pour permettre des comparaisons inter-ethniques (asiatiques, nord-américains ou européens).

Quelles sont les preuves scientifiques actuelles supportant les bénéfices cliniques de l'HDF ?

Prouver la supériorité d'une méthode thérapeutique par rapport à une autre est toujours un exercice difficile en médecine et en néphrologie en particulier¹². Cette difficulté, encore plus marquée dans le domaine de la suppléance rénale, reflète en fait la complexité de l'insuffisance rénale chronique, celle de son traitement par dialyse et souvent d'importantes différences dans les pratiques¹³. Pour s'en convaincre il suffit de faire le bilan de l'ensemble des études interventionnelles réalisées en dialyse au cours des dernières décennies. A la seule exception de l'étude NCDS, la grande majorité des études prospectives faites en dialyse (ex. HEMO, MPO, IDEAL, FHN, TREAT) s'est avérée négative sur l'objectif primaire^{14,15,16,17}. Pourquoi l'HDF ferait-elle exception à cette règle ?

La médecine basée sur les preuves qui s'est imposée comme un nouveau standard de réflexion dans l'évaluation des pratiques médicales doit cependant être analysée à travers le prisme de l'expertise médicale et du ressenti des patients en particulier dans le domaine de la

suppléance rénale. C'est la raison pour laquelle dans cette revue des faits et des preuves concernant l'HDF nous proposons une analyse en deux groupes : une médecine factuelle ou fondée sur les preuves (Evidence Based Medicine) ; une médecine pratique ou basée sur l'expérience (Experience Based Medicine)¹⁸.

Dans le premier groupe basé sur la médecine factuelle trois types d'études ont été retenues classées par catégorie : la première catégorie répond à l'étude prospective observationnelle DOPPS ; la seconde catégorie répond aux quatre études randomisées Européennes (CONTRAST, TURKISH HDF Study, ESHOL et FRENCHIE) ; la troisième catégorie répond au projet de mutualisation des données Européennes (European Pooling Project) qui a bénéficié d'une méta-analyse sur données individuelles (IPD Meta-Analysis) de l'ensemble des quatre études européennes.

DOPPS a été la première étude de grande envergure réalisée à partir de données collectées prospectivement en Europe à montrer que l'HDF avait le potentiel de réduire la mortalité des patients dialysés par rapport à l'HD conventionnelle à basse ou haute perméabilité. De plus, DOPPS a été la première étude montrant que le volume ultrafiltré ou la dose convective délivrée avait un impact direct sur la mortalité des patients. Dans cette analyse, seule l'HDF à haute efficacité ou haut volume (volume de substitution de 15 à 25 litres/séance) était associée à une réduction significative (35%) de la mortalité en dépit de tous les facteurs ajustements introduits dans le modèle. Cette étude fut la première à mettre en évidence un rôle potentiel spécifique et indépendant de la dose convective sur la mortalité des patients dialysés.

Dans la foulée de l'étude DOPPS, quatre études randomisées européennes ont été lancées. La première étude CONTRAST conduite principalement aux Pays Bas a comparé l'HDF à l'HD basse perméabilité et n'a pas mis en évidence de différence significative sur la mortalité (toutes causes et causes cardiovasculaires) en analyse primaire¹⁹. En revanche, l'analyse post-hoc réalisée par tertile de volumes convectifs retrouve un bénéfice significatif dans le groupe recevant les doses convectives les plus élevés (> 22l/séance). Il est intéressant de souligner que deux tiers des patients enrôlés dans l'étude CONTRAST n'ont pas atteint la dose convective ciblée par le protocole (6 l/heure soit 24l/séance) ce qui est une violation de protocole et une faiblesse majeure de l'étude. Dans une étude randomisée postérieure réalisée dans les centres n'ayant pas atteint la dose convective prévue, ce même groupe a récemment prouvé qu'avec l'instauration d'un protocole précis et progressif (ex., débit sanguin, type de filtre, durée des séances) et par la formation des infirmières, plus de 80% des patients atteignaient le volume ultrafiltré prescrit²⁰.

Évolution médicale et technologique en dialyse

Cette étude confirme que la non-atteinte des cibles thérapeutiques n'était pas inhérente aux patients, mais bien aux pratiques cliniques. La deuxième étude (Turkish HDF Study) conduite en Turquie a comparé l'HDF à l'HD haute perméabilité et n'a pas mis en évidence de différence significative sur la mortalité (toutes causes et spécifiques cardiovasculaires) des patients en analyse primaire²¹. Précisons que dans cette étude le volume convectif moyen était de 15 l/séance. L'analyse post-hoc par sous-groupe de patients en fonction des volumes convectifs délivrés met également en évidence un bénéfice pour le groupe recevant les doses convectives les plus élevées (substitution 17,4 litres soit 20 à 21 l de volume ultrafiltré. La troisième étude (ESHOL) conduite en Espagne qui a atteint un volume de convection médian de 22,9 l/séance a démontré un bénéfice significatif sur la mortalité des patients dans le groupe recevant l'HDF en analyse primaire. Le risque relatif de décès toutes causes confondues fut réduit de 30% par rapport aux patients traités par HD haute perméabilité²². A noter également que dans cette étude, l'analyse par tertile de volume convectif retrouve un bénéfice augmentant de façon régulière avec l'accroissement de la dose convective jusqu'à un volume ultrafiltré médian de 25 l/séance. La quatrième étude Française conduite chez des sujets très âgés (FRENCHIE) a exploré en analyse primaire la tolérance dialytique des séances et en analyse secondaire la survie des patients ou certains paramètres biologiques²³. Dans cette étude, la proportion de patients présentant au moins un événement indésirable pendant les séances n'apparut pas significativement différente entre l'HDF et l'HD haute perméabilité. En revanche, l'analyse secondaire spécifique de la tolérance des séances a mis en évidence une réduction significative des épisodes d'hypotension symptomatique intradialytique et des crampes musculaires dans le groupe traité par HDF. De façon schématique, on peut retenir que seule une étude randomisée sur quatre a effectivement retrouvé une différence significative au bénéfice de l'HDF sur la mortalité des patients. En revanche, toutes les études ont mis en évidence un effet bénéfique des volumes convectifs les plus élevés (supérieurs à 22l/séance) sur la mortalité des patients.

Devant l'incertitude des résultats des quatre études randomisées, un projet d'analyse partagée a été initié par un consortium de scientifiques sous l'égide d'un groupe de travail (EUDIAL) diligenté par l'ERA-EDTA. L'ensemble des quatre bases de données (CONTRAST,

Turkish HDF, ESHOL, FRENCHIE) a été complété pour les données manquantes et a permis de générer une nouvelle cohorte de 2793 patients randomisés pour moitié en HD ou en HDF. Une nouvelle méta-analyse de cette cohorte a été réalisée à partir des données individuelles patients (IPD-Meta-Analysis)²⁴.

769 décès (27,5%), dont 292 d'origine cardiovasculaire (10,5%), sur les 2793 patients furent observés après un suivi médian de 2,5 ans. Le risque relatif de mortalité des patients traités par HDF a été réalisé par tertile selon le volume de convection et comparé à ceux traités par HD sur la base du modèle des risques proportionnels élaborés par Cox. De façon globale, cette méta-analyse sur données individuelles indique une réduction du risque relatif de mortalité toutes causes confondues de 14% et de mortalité cardiovasculaire de 23% par rapport à l'HD. De façon plus spécifique, un bénéfice supérieur est observé dans le groupe de patients recevant les volumes convectifs les plus élevés (> 23 L / session ou 25 L / 1,73 m² de surface corporelle). Certains sous-groupes de patients tels les sujets âgés, les cardiaques, les diabétiques et les vieux dialysés tirent un plus grand bénéfice de l'HDF à haut volume¹¹.

Quelles sont les cibles thérapeutiques actuelles ?

L'HDF est une méthode de dialyse et doit à ce titre apporter l'efficacité requise par tout traitement de suppléance rénale. Cela est résumé par le caractère adéquat du programme de dialyse qui ne sera pas repris ici²⁵. Pour mémoire, il comporte le contrôle du volume extracellulaire et de la pression artérielle, de l'équilibre électrolytique (Na, K, Cl) et acido-basique, de l'équilibre des ions divalents (PO₄ et Ca), de la dose de dialyse conventionnelle (Kt/V) reflétant l'épuration des solutés de petit poids moléculaires et de l'anémie et du bilan martial.

L'efficacité supérieure de l'HDF repose sur la dose convective qu'elle est capable de délivrer en visant des hauts volumes^{26,27}. Au vu des résultats des différentes études rapportées, le volume convectif minimal pour améliorer la survie des patients se situe au-delà de 23 L/séance ou 25 L/1.74m² de surface corporelle en mode post-dilutionnel. Si le mode post-dilutionnel n'est pas possible (ex. débit d'accès vasculaire insuffisant, hémorhéologie défavorable) et qu'une modalité de substitution différente est indiquée alors le volume convectif cible doit être adapté, soit 46 L/séance et 35 L/séance pour le mode pré-dilutionnel et mixte respectivement²⁸.

Évolution médicale et technologique en dialyse

Comment les atteindre en pratique clinique ?

En pratique, l'atteinte du volume ultrafiltré optimal repose sur six facteurs principaux²⁹: le débit sanguin extracorporel ; l'anticoagulation ; le type d'hémodiafiltre ; l'appareil d'hémodiafiltration ; le temps de traitement ; le personnel soignant³⁰.

Un débit sanguin extracorporel élevé (350-400 ml/min) est préférable pour faciliter le débit d'ultrafiltration. Cela passe par l'utilisation d'aiguilles à fistule ou de cathéters adaptés. A titre d'exemple des aiguilles de 15 à 14 gauge sont nécessaires pour réduire la résistance à la circulation sanguine extracorporelle. Les fistules et les pontages artérioveineux permettent d'obtenir plus régulièrement les volumes ultrafiltrés souhaités que les cathéters veineux. Les accès artérioveineux nécessitent un débit interne minimum de 500 à 600 ml/min.

L'anticoagulation du circuit extracorporel repose habituellement sur l'utilisation d'un anticoagulant d'action systémique. L'Héparine Non Fractionnée (HNF) ne nécessite pas d'adaptation particulière par rapport à l'HD conventionnelle. En revanche l'utilisation d'Héparine de Bas Poids Moléculaires (HBPM) nécessite une adaptation des doses mais surtout du mode d'administration. Le poids moléculaire des HBPM (6-8000daltons) expose à des pertes de 20 à 30% selon le site d'administration. Il est actuellement recommandé d'injecter l'HBPM sur le site veineux (piège à bulles) ou mieux sur l'aiguille veineuse et non comme cela est indiqué dans les brochures des HBPM sur la voie artérielle.

L'hémodiafiltre est par définition un dialyseur à haute perméabilité (hydraulique KUF >50 et solutés coefficient de tamisage $\beta_{2M} > 0.6$) qui a de préférence une faible résistance circulatoire interne afin de réduire les phénomènes de filtration interne (ultrafiltration/rétrofiltration). En pratique, le diamètre interne des fibres doit être préférentiellement supérieur à 200 μm et la longueur adaptée au débit sanguin.

L'appareil d'hémodiafiltration comporte l'ensemble des fonctions nécessaires à la production en-ligne du liquide de substitution ainsi que d'autres options en fonction de l'appareillage. Une fonction est particulièrement utile pour améliorer les performances et ainsi garantir le débit d'ultrafiltration maximal, c'est le contrôle automatisé de l'ultrafiltration (ex. AutoSubPlus, Ultrafiltration Control). Cette fonction doit être activée autant que possible car elle permet d'augmenter le volume ultrafiltré de 2 à 4 litres par séance.

Le temps de traitement est évidemment essentiel pour délivrer la dose totale et efficace de dialyse (diffusive et convective) et assurer la meilleure tolérance hémodynamique des séances. L'allongement du temps de dialyse peut naturellement permettre d'atteindre si nécessaire le volume convectif prescrit.

La motivation et la formation du personnel soignant sont nécessaires pour assurer et garantir l'obtention de la dose convective optimale. Cela repose sur le développement de protocoles, de formation, de contrôle et la mise en place de bonnes pratiques spécifiques³¹.

Que manque-t-il pour faire de l'HDF, le nouveau standard thérapeutique de l'IRC ultime ?

L'utilisation prévalente de l'HDF en-ligne est en progression constante de 6% en moyenne annuellement au niveau mondial mais 20% en Europe et 24% au Japon. Le nombre total de patients traités par HDF dépassait 280000 en 2017³². Il devrait atteindre 300000 en 2020.

Deux études sont en cours, CONVINCe (1800 patients) en Europe sponsorisée par la communauté européenne et H4RT (1500 patients) dans le Royaume Uni sponsorisée par le NHS. Ces deux études prospectives randomisées de grande envergure ont pour objectif de prouver la supériorité de l'HDF en termes de mortalité mais également d'explorer le ressenti et la perception des patients en utilisant des outils nouveaux (PROMS/PREMS). Ces études devraient apporter une réponse définitive sur la supériorité ou non de l'HDF et explorer une dimension nouvelle à travers la perception des patients.

Que retenir en pratique ?

L'HDF n'est plus une méthode expérimentale mais vraiment une méthode thérapeutique éprouvée et innovante en progression constante. L'efficacité de l'HDF repose sur la dose convective délivrée. Les études les plus récentes indiquent qu'il faut atteindre 23 à 25 L/séance en mode post-dilution pour réduire la mortalité des patients dialysés. La mise en place de bonnes pratiques est nécessaire pour garantir l'obtention des résultats escomptés. Certaines conditions doivent être respectées : un débit sanguin élevé (350-400ml/min) est préférable, le choix d'un hémodiafiltre adapté est nécessaire, l'anticoagulation doit être optimisée, une machine d'HDF avec contrôle automatisé de l'ultrafiltration, un temps de traitement suffisant ou adapté et une équipe motivée et formée.

Bibliographie

1. Leber HW, Wizemann V, Goubeaud G, Rawer P, Schütterle G. Hemodiafiltration: a new alternative to hemofiltration and conventional hemodialysis. *Artif Organs*. 1978;2(2):150-3.
2. Canaud B, N'Guyen QV, Lagarde C, Stec F, Polaschegg HD, Mion C. Clinical evaluation of a multipurpose dialysis system adequate for hemodialysis or for postdilution hemofiltration/hemodiafiltration with on-line preparation of substitution fluid from dialysate. *Contrib Nephrol*. 1985;46:184-6.
3. Canaud B, Chénine L, Leray-Moraguès H, Patrier L, Rodriguez A, Gontier-Picard A, Moréna M. Hémodiafiltration en ligne : modalités pratiques, sécurité et efficacité de la méthode. *Nephrol Ther*. 2017;13(3):189-201.
4. Canaud B, Bosc JY, Leray-Moragues H, Stec F, Argiles A, Leblanc M, Mion C. On-line haemodiafiltration. Safety and efficacy in long-term clinical practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15 Suppl 1:60-7.
5. Tattersall JE, Ward RA; EUDIAL group. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(3):542-50.
6. Maduell F, Navarro V, Cruz MC, Torregrosa E, Garcia D, Simon V, Ferrero JA. Osteocalcin and myoglobin removal in on-line hemodiafiltration versus low- and high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(3):582-9.
7. 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.
8. Lornoy W, De Meester J, Becaus I, Billiouw JM, Van Malderen PA, Van Pottelberge M. Impact of convective flow on phosphorus removal in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2006;16(1):47-53.
9. Canaud B, Koehler K, Bowry S, Stuard S. What Is the Optimal Target Convective Volume in On-Line Hemodiafiltration Therapy? *Contrib Nephrol*. 2017;189:9-16.
10. Canaud B, Barbieri C, Marcelli D, Bellocchio F, Bowry S, Mari F, Amato C, Gatti E. Optimal convection volume for improving patient outcomes in an international incident dialysis cohort treated with online hemodiafiltration. *Kidney Int*. 2015;88(5):1108-16.
11. Davenport A, Peters SA, Bots ML, Canaud B, Grooteman MP, Asci G, Locatelli F, Maduell F, Morena M, Nubé MJ, Ok E, Torres F, Woodward M, Blankestijn PJ; HDF Pooling Project Investigators. Higher convection volume exchange with online hemodiafiltration is associated with survival advantage for dialysis patients: the effect of adjustment for body size. *Kidney Int*. 2016;89(1):193-9.
12. Samuel J, Samuels J. Evidence-based practice in nephrology: systematic reviews. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012;19(1):34-9.
13. Canaud B, Busink E, Apel C, Bowry SK. Is There Not Sufficient Evidence to Show That Haemodiafiltration Is Superior to Conventional Haemodialysis in Treating End-Stage Kidney Disease Patients? *Blood Purif*. 2018;46(1):7-11.
14. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, Allon M, Bailey J, Delmez JA, Depner TA, Dwyer JT, Levey AS, Levin NW, Milford E, Ornt DB, Rocco MV, Schulman G, Schwab SJ, Teehan BP, Toto R; Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*. 2002;347(25):2010-9.
15. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, Loureiro A, Papadimitriou M, Wizemann V, Jacobson SH, Czekalski S, Ronco C, Vanholder R; Membrane Permeability Outcome (MPO) Study Group. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(3):645-54.
16. Rocco MV, Daugirdas JT, Greene T, Lockridge RS, Chan C, Pieratos A, Lindsay R, Larive B, Chertow GM, Beck GJ, Eggers PW, Klinger AS; FHN Trial Group. Long-term Effects of Frequent Nocturnal Hemodialysis on Mortality: The Frequent Hemodialysis Network (FHN) Nocturnal Trial. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(3):459-68.
17. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, Harris A, Johnson DW, Kesselhut J, Li JJ, Luxton G, Pilmore A, Tiller DJ, Harris DC, Pollock CA; IDEAL Study. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med*. 2010;363(7):609-19.
18. Canaud B, Blankestijn PJ, Davenport A, Bots ML. Reconciling and Closing the Loop Between Evidence-Based and Practice-Based Medicine: The Case for Hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(2):176-179.
19. Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, Penne EL, van der Weerd NC, Mazairac AH, den Hoedt CH, van der Tweel I, Lévesque R, Nubé MJ, ter Wee PM, Blankestijn PJ; CONTRAST Investigators. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:1087-1096.
20. De Roij van Zuijdewijn CLM, Chapdelaine I, Nubé MJ, Blankestijn PJ, Bots ML, Konings CJAM, Kremer Hovinga TK, Molenaar FM, van der Weerd NC, Grooteman MPC. Achieving high convection volumes in postdilution online hemodiafiltration: a prospective multicenter study. *Clin Kidney J* 2017; 10:804-812.
21. Ok E, Asci G, Toz H, Ok ES, Kircelli F, Yilmaz M, Hur E, Demirci MS, Demirci C, Duman S, Basci A, Adam SM, Isik IO, Zengin M, Sulaymanlar G, Yilmaz ME, Ozkahya M; Turkish Online Haemodiafiltration Study. 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; 28:192-202.
22. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, Soler J, Torres F, Campistol JM, Martinez-Castelao A; ESHOL Study Group. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:487-497.
23. Morena M, Jaussent A, Chalabi L, Leray-Moragues H, Chenine L, Debure A, Thibaudin D, Azzouz L, Patrier L, Maurice F, Nicoud P, Durand C, Seigneuric B, Dupuy AM, Picot MC, Cristol JP, Canaud B; FRENCHIE Study Investigators. Treatment tolerance and patient-reported outcomes favor online hemodiafiltration compared to high-flux hemodialysis in the elderly. *Kidney Int*. 2017;91(6):1495-1509.
24. Peters SA, Bots ML, Canaud B, Davenport A, Grooteman MP, Kircelli F, Locatelli F, Maduell F, Morena M, Nubé MJ, Ok E, Torres F, Woodward M, Blankestijn PJ; HDF Pooling Project Investigators. Hemodiafiltration 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.
25. Canaud B, Bowry SK. Revisiting frontiers of tolerability and efficacy in renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(2):171-3.
26. Basile C, Davenport A, Blankestijn PJ. Why choose high volume online post-dilution hemodiafiltration? *J Nephrol*. 2017;30(2):181-186.
27. Canaud B, Bowry SK. Emerging clinical evidence on online hemodiafiltration: does volume of ultrafiltration matter?. *Blood Purif*. 2013;35(1-3):55-62.
28. Canaud B, Vienken J, Ash S, Ward RA; Kidney Health Initiative HDF Workgroup. Hemodiafiltration to Address Unmet Medical Needs ESKD Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(9):1435-1443.
29. Davenport A. Dialysis and Patient Factors Which Determine Convective Volume Exchange in Patients Treated by Postdilution Online Hemodiafiltration. *Artif Organs*. 2016;40(12):1121-1127.
30. Bowry SK, Canaud B. Achieving high convective volumes in on-line hemodiafiltration. *Blood Purif*. 2013;35 Suppl 1:23-8.
31. Penne EL, van der Weerd NC, Bots ML, van den Dorpel MA, Grooteman MP, Lévesque R, Nubé MJ, Ter Wee PM, Blankestijn PJ; CONTRAST Investigators. Patient- and treatment-related determinants of convective volume in post-dilution haemodiafiltration in clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:3493-3499.
32. Canaud B, Köhler K, Sichart JM, Möller S. Global prevalent use, trends and practices in haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Feb 14. pii:gfz005.