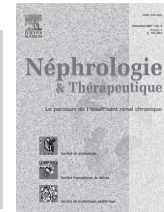




Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



Les alternatives à l'hémodialyse conventionnelle

Alternatives of conventional hemodialysis

B. Canaud^{a,b,c*}, L. Chenine^a, D. Henriët-Viprey^a, H. Leray-Moragues^a

^a*Néphrologie, Dialyse et Soins Intensifs, Hôpital Lapeyronie, 375 av du Doyen G.-Giraud, 34295 Montpellier, France*

^b*Aider, 746 rue Croix de Lavit, 34090 Montpellier, France*

^c*IRFD*

MOTS CLÉS

Hémodiafiltration ;
Clairance convective ;
Survie des patients
dialysés ;
Dialyse efficace

Résumé La morbidité et mortalité des patients dialysés demeure élevée et représente un défi non résolu en dépit des progrès techniques réalisés en dialyse. Plusieurs mécanismes sont certainement associés : épuration insuffisante de toxines de haut poids moléculaire, hémoincompatibilité du système de dialyse, caractère non physiologique des séances et correction insuffisante des anomalies du milieu intérieur.

Les méthodes de dialyse conventionnelles diffusives y compris avec membrane haute perméabilité apparaissent limitées dans leur capacité d'épuration. L'HDF en ligne offre dans ce contexte de nombreux avantages : majoration nette de l'épuration des toxines de haut poids moléculaire, amélioration du profil d'hémocompatibilité du système, meilleure tolérance clinique et meilleure correction des désordres métaboliques et électrolytiques.

Des études rétrospectives de cohorte montrent que l'incidence de l'amylose-B2M est réduite de près de 50 % chez les patients en HDF lorsque le canal carpien est pris comme témoin d'amylose. De même des études de cohorte ont mis en évidence que la mortalité des patients traités par HDF était réduite de près de 35 % avec des volumes d'échange de 15 à 25 litres par séance. Ce bénéfice est indépendant de l'âge, de la comorbidité et de la dose de dialyse administrée.

L'HDF offre actuellement la meilleure plate forme technique pour développer des modalités thérapeutiques très efficaces répondant aux besoins des patients urémiques. Plusieurs études européennes sont en cours, destinées à vérifier les effets bénéfiques de ces méthodes de façon randomisée et prospective.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Hemodiafiltration;
Convective clearances;
Survival and outcomes
of dialysis patients;
Dialysis adequacy

Abstract Persisting high morbidity and mortality rates in HD patients are still a challenging problem for nephrologist. It is easy to speculate that several mechanisms including limited clearance for middle and large solutes, a poor biocompatibility of the dialysis system, un-physiologic profile of intermittent treatment and unfavorable correction of the "internal milieu" are associated.

Conventional diffusive-based hemodialysis modalities including high-flux hemodialysis are limited in clearing middle uremic toxins. On line-HDF provides in this context several advantages that include enhanced middle and high molecule clearances, improved

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : b-canaud@chu-montpellier.fr

biocompatible profile, better clinical tolerance and better correction of internal milieu composition.

Several retrospective database studies indicate that the use of ol-HDF may reduce the incidence of B2M-amyloidosis by 50 % when carpal tunnel syndrome surgery is used as late marker. Recent cohort studies have shown that high-efficiency HDF treated patients had a better survival than regularly HD treated patients accounting for age, sex, dialysis dose and comorbid conditions. The relative risk of death was reduced by 35 percent in HDF treated patients.

On line HDF offers today the best platform for developing high efficiency renal replacement therapy modalities. European prospective multicenter studies are running to evaluate the potential beneficial effects of these methods in improving outcomes of CKD patients.

© 2007 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Pourquoi aborder cette thématique ? Cette question peut apparaître incongrue face aux progrès et au développement actuel de la thérapie substitutive extrarénale. La question vaut certainement la peine d'être posée. Elle traduit en effet les doutes sur la capacité de l'hémodialyse contemporaine à apporter une réponse optimale aux besoins complexes du patient urémique chronique. Elle marque également les limites de l'hémodialyse actuelle à améliorer la survie des patients dialysés et à prévenir l'apparition de la pathologie du « vieux dialysé ».

Cet article tente ainsi de répondre aux questions que tout néphrologue est en droit de se poser face à un patient insuffisant rénal chronique stade 5 pris en charge en thérapie de suppléance rénale.

Qu'appelle t'on hémodialyse conventionnelle ? Quelles sont les limites de l'hémodialyse conventionnelle ? Quelles sont les nouvelles modalités thérapeutiques ? Qu'apportent ces nouvelles modalités en termes de morbi-mortalité ? C'est à ces quatre questions que nous tenterons de répondre.

Qu'appelle t'on hémodialyse conventionnelle ?

L'hémodialyse conventionnelle (HDC) répond à des critères simples et parfaitement résumés dans les recommandations européennes de bonnes pratiques de l'hémodialyse (EBPG) [1]. C'est un programme qui repose de façon globale sur trois séances de dialyse par semaine d'une durée moyenne de 4 heures (soit 12 heures par semaine), qui utilise un hémodialyseur synthétique biocompatible (les membranes de haute perméabilité sont fortement recommandées) et des débits de sang et de dialysat adéquats (300 à 400 pour le sang et 500 à 600 ml/min

pour le dialysat) et qui fait appel pour les échanges de solutés à un dialysat tamponné au bicarbonate et à faible teneur bactérienne. Les séances sont réalisées et contrôlées grâce à un moniteur-générateur de dialyse. Ce dernier sécurise la circulation sanguine extracorporelle, contrôle la composition électrolytique du dialysat et assure une perte de poids limitée et programmée grâce à un maîtreur d'ultrafiltration. Un traitement d'eau adapté assurant un prétraitement par filtration, adoucissage, filtration sur charbon actif et microfiltration puis un affinage par osmose inverse (simple étage au minimum) est nécessaire. Les moniteurs d'hémodialyse contemporains sont équipés d'options techniques supplémentaires permettant d'améliorer la tolérance hémodynamique (profil d'ultrafiltration et de sodium, balance thermique, contrôle volémique) et de mesurer l'efficacité des séances (dialysance ionique). Les séances d'hémodialyse nécessitent un accès vasculaire (fistules ou pontages artérioveineux ; cathéters veineux) qui doit être en mesure de fournir les débits sanguins adaptés aux besoins.

Quelles sont les limites de l'HD conventionnelle ?

L'HD conventionnelle assure la survie de plus d'un million et demi de patients insuffisants rénaux dans le monde. Son efficacité et sa fiabilité ne sont plus à prouver. En revanche, les données scientifiques les plus récentes indiquent clairement que le patient urémique paye un lourd tribut en termes de morbidité et de mortalité.

La mortalité annuelle brute des patients hémodialysés varie, d'un continent et d'un pays et à l'autre, mais demeure élevée dans l'ensemble. La mortalité la plus faible est observée en Asie (Japon en particulier de 5 à 9 %), elle est plus marquée en

Europe (en moyenne 15 % avec des extrêmes de 13 à 22 %) et demeure toujours importante en Amérique du Nord (20 à 25 % aux États-unis et au Canada) [2]. Cette mortalité demeure significativement différente d'un pays à l'autre en dépit de stratification prenant en compte l'âge, la présence ou non de facteurs de comorbidité (diabète, cardiopathie, artériopathie, dénutrition...), la dose de dialyse (Kt/V) administrée. En revanche, il apparaît que des éléments comme les pratiques médicales, la qualité et l'attention aux soins, la qualification des personnels soignants, les schémas de prescription (durée des séances, modalités thérapeutiques...) ont un effet déterminant sur la mortalité des patients dialysés [3].

La morbidité demeure élevée chez les patients dialysés. Elle peut être évaluée par deux indicateurs cliniques pertinents : un indicateur global et non spécifique représenté par l'hospitalisation ; un indicateur plus fin et plus spécifique représenté par la pathologie du « vieux dialysé ».

L'hospitalisation est un indicateur simple et robuste mais malheureusement peu spécifique de maladie rénale chronique. Il traduit néanmoins le poids de la pathologie et des soins requis par les patients dialysés. Des études récentes de cohorte indiquent qu'un patient dialysé est hospitalisé en moyenne 2 à 3 fois par an avec une durée d'hospitalisation médiane de l'ordre de 10 jours. Les causes d'hospitalisation sont en premier lieu liées à des problèmes d'accès vasculaire (20-25 %), en second lieu à des problèmes infectieux (18-22 %), en troisième lieu à des événements cardiovasculaires (15-20 %) et en dernier lieu à un ensemble de pathologies fréquentes chez le dialysé de type digestif, osseux, hémorragique... [4].

La prévalence rapportée de façon croissante de la pathologie du « vieux dialysé » (amylose-B2M, athérosclérose accélérée, dénutrition, vieillissement accéléré, ostéopathie et calcifications vasculaires, inflammation chronique...), suggère que les modalités de suppléance rénale pouvaient être impliquées de façon directe ou indirecte dans le développement de ces manifestations. Quels que soient les mécanismes invoqués, qualité et quantité d'épuration insuffisante (en particulier vis-à-vis des toxines de haut poids moléculaire), variations régulières non physiologiques de la composition du milieu intérieur, activation périodique des cellules et des protéines circulantes avec production de médiateurs toxiques (radicaux libres, enzymes, cytokines), la seule présence de ces manifestations doit être considérée comme une carence de l'HD conventionnelle.

La population de patients urémiques bénéficiant d'une thérapie substitutive rénale a de plus considérablement changé au cours de ces dernières années. La population incidente est âgée en moyenne 68 à 69 ans (plus de 2/3 ont plus de 65 ans). Elle comporte des pathologies associées multiples et présente habituellement un état de dénutrition plus ou moins marqué. La population prévalente de dialysés est également plus âgée (70 à 71 ans en moyenne) et se détériore du fait notamment de pathologie cardiovasculaire surajoutée. Ces éléments fragilisent les patients urémiques, rendent leur traitement plus difficile, majorent l'instabilité hémodynamique et exposent ces patients à des accidents cardiovasculaires. L'HDF apporte dans ce contexte une meilleure tolérance hémodynamique et facilite la conduite du traitement chez des sujets fragiles [5-7].

Quelles sont les nouvelles modalités thérapeutiques ?

L'objectif de ces nouvelles modalités thérapeutiques est multiple : il vise à accroître l'efficacité du traitement ; il vise à réduire l'interaction hémobiologique due aux séances de dialyse ; il vise à rendre plus physiologique et moins agressif le traitement de suppléance.

L'accroissement des capacités d'épuration des séances d'HDF repose sur la nécessité d'utiliser des dialyseurs à haute perméabilité, de prescrire des hauts débits et de renforcer la part des clairances convectives. Ces impératifs répondent précisément aux caractéristiques de l'hémodiafiltration (HDF) dite de haute efficacité et à haut volume d'échange. Les générateurs actuels d'HDF permettent de réaliser un traitement optimal en offrant un ensemble des modalités définies par le site de substitution du liquide d'échange (postdilution, prédilution, midilution ou dilution mixte) et en permettant de moduler la pression transmembranaire en fonction des conditions de filtration [8-11].

Lorsque les conditions d'épuration extracorporelle dans l'hémodiafiltre (clairance extracorporelle) sont optimales, le facteur limitant devient le patient lui-même (clairance corporelle) qui présente des résistances internes importantes et freine considérablement l'épuration de ces substances. C'est la raison pour laquelle, seul un allongement de la durée des séances ou une majoration de la fréquence des séances, est en mesure de vaincre les résistances au transfert interne des solutés et en faciliter l'épuration extracorporelle [12].

L'interaction hémobiologique résultant du contact intermittent du sang, du dialyseur et du dialysat peut être réduite voire minimisée. Cela requiert l'utilisation de dialyseur à membrane hémocompatible faiblement réactive mais également celle d'un dialysat ultrapur à caractère stérile et apyrogène. Ces conditions sont également réunies dans l'HDF [13].

Le caractère non physiologique de l'HD conventionnelle résulte du caractère intermittent des séances de dialyse (trois séances par semaine) et de l'asymétrie des cycles engendrés (deux intervalles de 48 h et un intervalle de 72 h). La dialyse quotidienne est une réponse bien adaptée à ces besoins. Elle réduit l'intensité des fluctuations du milieu intérieur, majore l'efficacité globale du traitement et minimise les contraintes diététiques imposées aux patients. Dans un travail préliminaire prospectif contrôlé, Maduell et collaborateurs ont bien mis en évidence le fait que la conversion en HDF quotidienne était tout à fait profitable aux patients dialysés [14]. L'HDF à fréquence rapprochée permet d'une part, d'accroître de façon significative la masse hebdomadaire de solutés soustraits et d'autre part, d'améliorer la tolérance du traitement en réduisant la fatigue post-dialytique.

Qu'apportent les nouvelles modalités d'épuration extracorporelle ?

L'hémodiafiltration peut être considérée actuellement comme la plate-forme commune aux nouvelles modalités d'épuration extrarénale. De nombreuses modalités en ont été dérivées, faisant varier tantôt le site d'injection, tantôt les débits et tantôt les débits d'ultrafiltration et tantôt la pression transmembranaire. C'est donc au sens très large que le terme HDF sera utilisé à titre de référence pour analyser les résultats à court et long terme.

L'HDF accroît de façon significative l'épuration des solutés de faible et de haut poids moléculaire. L'effet majeur de l'HDF porte principalement sur les substances de haut poids moléculaire. En fonction des volumes d'échanges utilisés (clairance convective), l'épuration de toxines de haut poids moléculaire (béta-2-microglobuline (B2M), leptine, cystatine-C) s'accroît significativement par rapport à celle de l'HD conventionnelle [15-17]. Si l'on prend comme référence la B2M, son taux de réduction est directement proportionnel au volume d'échange, il atteint 75 à 80 % en HDF postdilutionnelle avec 25 litres d'ultrafiltration (soit une clairance de l'ordre de 70 à 90 ml/min). L'utilisation de

l'HDF au long cours permet de réduire et de maintenir les taux circulants pré-dialytiques de B2M compris entre 20 et 25 mg/l [18]. Il en est de même pour les taux circulants d'autres substances comme la leptine ou la cystatine-C [19-20].

De façon intéressante également l'HDF à haut débit permet de soustraire des toxines urémiques liées à l'albumine. Cela a été montré notamment avec le para-crésol et l'indoxyl sulfate [21,22]. L'épuration concerne dans ce cas la fraction libre de ces substances et permet néanmoins de réduire significativement les taux circulants globaux.

La soustraction de phosphates inorganiques est également accrue en HDF. Cela a été montré dans une étude prospective contrôlée chez un groupe de patients hémodialysés par quantification directe de la masse de phosphates inorganiques soustraite. La masse de phosphates soustraite en HDF était dans ce cas proche de 1000 mg par séance, soit 20 % supérieure à celle obtenue en HD haute perméabilité [23]. L'HDF permet ainsi de réduire la posologie des fixateurs digestifs du phosphore.

La correction de l'acidose est facilitée en HDF avec production en-ligne du liquide de substitution, dans la mesure où celui-ci, produit par stérilisation à froid du dialysat, est tamponné au bicarbonate [24]. Cela permet de maintenir les taux pré-dialytiques de bicarbonate voisins de 20 à 22 mmol/l et de réduire ainsi le catabolisme protidique des patients dialysés.

La correction de l'anémie est facilitée par l'HDF. Bien que ces données fassent l'objet de controverses, il a été montré récemment chez un groupe de patients hémodialysés dans le cadre d'une étude croisée HD/HDF, que l'HDF permettait d'accroître significativement les taux d'hémoglobine et de réduire les doses d'EPO, alors même que les conditions de traitement n'avaient pas été modifiées [25,26].

L'hémoréactivité induite par les séances de dialyse est réduite en HDF en-ligne. Cela est marqué par une amélioration du profil inflammatoire des patients en HDF [27]. Les biomarqueurs inflammatoires sensibles (CRPs, IL-1, IL-6, TNF) demeurent inchangés ou tendent à se normaliser chez les patients traités par HDF à moyen terme [28,29]. Très récemment, il a été démontré au cours d'études croisées que l'HDF en-ligne avait la capacité de réduire la proportion de cellules pro-inflammatoires circulantes dérivées des monocytes-macrophages, mais également d'en minimiser l'activation et le passage en apoptose [30]. Dans le même ordre d'effets bénéfiques, il vient d'être démontré dans une étude croisée que l'HDF réduisait le profil inflammatoire des patients et assurait une protection

de l'endothélium vasculaire [31]. De plus, il a été montré récemment dans une étude contrôlée que l'HDF était en mesure de préserver l'immunoréactivité de granulocytes (CD11) circulants ou tissulaires, conférant ainsi aux patients en HDF une amélioration des défenses immunitaires [32]. Ces données tendent à prouver que l'HDF en-ligne à haute efficacité est bénéfique : elle minimise l'hémo-incompatibilité du système d'épuration ; elle prévient la survenue d'un état micro-inflammatoire ; elle restaure l'immunocompétence des patients urémiques dialysés. Les causes proprement dites de ces propriétés sont très probablement multifactorielles : majoration de l'épuration de toxines à haut poids moléculaire ; réduction du profil inflammatoire et de l'activation cellulaire ; amélioration de la correction du milieu intérieur.

La morbidimortalité des patients dialysés au long cours apparaît significativement réduite chez les patients traités par les méthodes comportant une forte composante convective, telles l'hémofiltration et l'hémodiafiltration.

L'incidence de l'amylose-B2M, marquée par la survenue d'un syndrome du canal carpien, est réduite de près de 50 % chez les patients traités par HDF au delà de 10 ans. Cela a été montré dans différentes études de cohorte notamment en Italie et au Japon [33,34]. Cet effet bénéfique a au moins deux causes : une plus grande efficacité facilitant la soustraction de B2M ; une moindre hémoréactivité permettant de réduire la production de cytokines pro-inflammatoires, d'améliorer le profil métabolique et de réduire les réactions croisées des protéines avec les produits d'oxydation glucidique et lipidique et du stress oxydatif (glycation, oxydation, carbonylation...) [35,36].

Il n'y a pas de données actuelles permettant d'affirmer que l'HDF réduit le risque d'hospitalisation ou prévient la survenue d'événements cardiovasculaires chez les patients dialysés au long cours.

La mortalité des patients urémiques dialysés est réduite lorsqu'ils sont traités par HDF haute efficacité. Cela a été mis en évidence dans plusieurs études de cohorte. L'étude observationnelle internationale DOPPS a ainsi montré que la mortalité globale était réduite de façon non significative de 7 % chez les patients traités par HDF faible efficacité (7-15 litres), mortalité qui était réduite de façon significative atteignant 35 % pour le groupe bénéficiant d'une HDF haute efficacité (15-25 litres) en dépit d'ajustement pour l'âge, les comorbidités et la dose de dialyse [37]. Ces données sug-

gèrent que la contribution convective de la dose de dialyse est très importante dans la réduction du risque de décès. L'étude de Jirka et collaborateurs rapportant les données du registre européen Euclid a également montré que la mortalité des patients traités par HDF était réduite de 36 % en dépit d'ajustement pour l'âge, les comorbidités et la dose de dialyse [38]. Un travail rétrospectif monocentrique analysant l'effet de l'HDF sur une cohorte de patients traités séquentiellement par hémodialyse puis hémodiafiltration a également montré que l'HDF réduisait la mortalité brute d'une population non sélectionnée et non ajustée de près de 67 % [39]. Enfin de façon plus récente, une étude portugaise analysant l'impact de la conversion d'un centre de dialyse à l'HDF haute efficacité, a montré que la mortalité brute et ajustée passait de 18 à 8 % après un an d'HDF [40]. L'ensemble des données rapportées dans ces travaux sont concordantes. Elles tendent à prouver que l'HDF améliore la survie des patients dialysés et réduit leur risque de décès de près de 35 %. Cet effet bénéfique apparaît encore plus marqué chez les patients les plus fragiles. Soulignons que le gain de vie ainsi obtenu est indépendant de l'épuration des toxines de faible poids moléculaire (Kt/V urée) alors qu'il apparaît fortement associé au volume d'échange et à la part de la clairance convective. Cette observation suggère que la toxicité des solutés de haut poids moléculaire est probablement plus importante que celle des solutés de faible poids moléculaire.

Conclusion

Les méthodes d'épuration à forte composante convective représentent l'avenir de la thérapie de suppléance rénale. L'HDF et ses variantes sont les seules modalités capables de répondre aux besoins accrus d'épuration des toxines de haut poids moléculaire et de réduire les réactions d'hémo-incompatibilité engendrées par le contact sang/hémodialyseur. La révision des schémas thérapeutiques visant à augmenter la durée et la fréquence hebdomadaire des séances est de plus en mesure d'améliorer le caractère physiologique de la thérapie extrarénale. Les résultats cliniques positifs rapportés devront naturellement être confirmés par des études prospectives contrôlées afin que l'HDF puisse être reconnue comme le nouveau standard de qualité en termes de suppléance extrarénale [41].

Références

- [1] European Best Practice Guidelines. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:7-109.
- [2] Goodkin DA, Young EW, Kurokawa K, Prutz KG, Levin NW. Mortality among hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: case-mix effects. *Am J Kidney Dis* 2004;44:16-21.
- [3] Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, Wolfe RA, Akiba T, Andreucci VE, et al. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 2003;14:3270-7.
- [4] Rayner HC, Pisoni RL, Bommer J, Canaud B, Hecking E, Locatelli F, et al. Mortality and hospitalization in haemodialysis patients in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:108-20.
- [5] Takenaka T, Tsuchiya Y, Suzuki H. High-performance hemodiafiltration and blood pressure stability. *Nephron* 1997;75:30-5.
- [6] Mion M, Kerr PG, Argiles A, Canaud B, Flavie JL, Mion CM. Haemodiafiltration in high-cardiovascular-risk patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:453-4.
- [7] van der Sande FM, Kooman JP, Konings CJ, Leunissen KM. Thermal effects and blood pressure response during post-dilution hemodiafiltration and hemodialysis: the effect of amount of replacement fluid and dialysate temperature. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1916-20.
- [8] Canaud B, Levesque R, Krieter D, Desmeules S, Chalabi L, Moragues H, et al. On-line hemodiafiltration as routine treatment of end-stage renal failure: why pre- or mixed dilution mode is necessary in on-line hemodiafiltration today? *Blood Purif* 2004;22:40-8.
- [9] Pedrini LA, De Cristofaro V, Pagliari B, Samà F. Mixed pre-dilution and postdilution online hemodiafiltration compared with the traditional infusion modes. *Kidney Int* 2000;58:2155.
- [10] Pedrini LA, De Cristofaro V. On-line mixed hemodiafiltration with a feedback for ultrafiltration control: Effect on middle-molecule removal. *Kidney Int* 2003;64:1505.
- [11] Kim ST, Yamamoto C, Taoka M, Takasugi M. Programmed filtration, a new method for removing large molecules and regulating albumin leakage during hemodiafiltration treatment. *Am J Kidney Dis* 2001;38:S220.
- [12] Ward RA, Greene T, Hartmann B, Samtleben W. Resistance to intercompartmental mass transfer limits beta2-microglobulin removal by post-dilution hemodiafiltration. *Kidney Int* 2006;69:1431-7.
- [13] Canaud B, Bosc JY, Leray H, Morena M, Stec F. Microbiologic purity of dialysate: rationale and technical aspects. *Blood Purif* 2000;18:200-13.
- [14] Maduell F, Navarro V, Torregrosa E, Rius A, Dicenta F, Cruz MC, et al. Change from three times a week on-line hemodiafiltration to short daily on-line hemodiafiltration. *Kidney Int* 2003;64:305-13.
- [15] Wiesholzer M, Harm F, Hauser AC, Pribasni A, Balcke P. Inappropriately high plasma leptin levels in obese haemodialysis patients can be reduced by high flux haemodialysis and haemodiafiltration. *Clin Sci (Lond)* 1998;94:431-5.
- [16] Krieter DH, Lemke HD, Canaud B, Wanner C. Beta (2) - microglobulin removal by extracorporeal renal replacement therapies *Biochim Biophys Acta* 2005;1753:146-53.
- [17] Lornoy W, Becaus I, Billiow 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;15:49-54.
- [18] Ward RA, Schmidt B, Hullin J, Hillebrand GF, Samtleben W. A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:2344-50.
- [19] Mandolfo S, Borlandelli S, Imbasciati E. Leptin and beta2-microglobulin kinetics with three different dialysis modalities. *Int J Artif Organs* 2006;29:949-55.
- [20] Krieter DH, Falkenhain S, Chalabi L, Collins G, Lemke HD, Canaud B. Clinical cross-over comparison of mid-dilution hemodiafiltration using a novel dialyzer concept and post-dilution hemodiafiltration. *Kidney Int* 2005;67:349-56.
- [21] Meyer TW, Walther JL, Pagtalunan ME, Martinez AW, Tor-kamani A, Fong PD, et al. The clearance of protein-bound solutes by hemofiltration and hemodiafiltration. *Kidney Int* 2005;68:867-77.
- [22] Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Removal of the protein-bound solute p-cresol by convective transport: a randomized crossover study. *Am J Kidney Dis* 2004;44:278-85.
- [23] Lornoy W, De Meester J, Becaus I, Billiow JM, Van Malderen PA, Van Pottelberge M. Impact of convective flow on phosphorus removal in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2006;16:47-53.
- [24] Ahrenholz P, Winkler RE, Ramlow W, Tiess M, Thews O. On-line hemodiafiltration with pre- and postdilution: impact on the acid-base status. *Int J Artif Organs* 1998;21:321-7.
- [25] Bonforte G, Grillo P, Zerbi S, Surian M. Improvement of anemia in hemodialysis patients treated by hemodiafiltration with high-volume on-line-prepared substitution fluid. *Blood Purif* 2002;20:357-63.
- [26] Vaslakis L, Major L, Berta K, Karatson A, Misz M, Pethoe F, et al. On-line haemodiafiltration versus haemodialysis: stable haematocrit with less erythropoietin and improvement of other relevant blood parameters. *Blood Purif* 2006;24:163-73.
- [27] Panichi V, Manca-Rizza G, Paoletti S, Taccola D, Consani C, Filippi C, et al. Effects on inflammatory and nutritional markers of haemodiafiltration with online regeneration of ultrafiltrate (HFR) vs online haemodiafiltration: a cross-over randomized multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:756-62.
- [28] Vaslakis L, Weber C, Mitteregger R, Falkenhagen D. Cytokine induction in patients undergoing regular online hemodiafiltration treatment. *Artif Organs* 2000;24:514-8.
- [29] Canaud B, Wizemann V, Pizzarelli F, Greenwood R, Schultze G, Weber C, et al. Cellular interleukin-1 receptor antagonist production in patients receiving on-line haemodiafiltration therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2181-7.
- [30] Carracedo J, Merino A, Nogueras S, Carretero D, Berdud I, Ramirez R, et al. On-line hemodiafiltration reduces the proinflammatory CD14+ CD16+ monocyte-derived dendritic cells: A prospective, crossover study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2315-21.
- [31] Ramirez R, Carracedo J, Merino A, Nogueras S, Alvarez-Lara MA, Rodriguez M, et al. Microinflammation induces endothelial damage in hemodialysis patients: the role of convective transport. *Kidney Int* 2007;72:108-13.
- [32] Olsson J, Dadfar E, Paulsson J, Lundahl J, Moshfegh A, Jacobson SH. Preserved leukocyte CD11b expression at the site of interstitial inflammation in patients with high-flux hemodiafiltration. *Kidney Int* 2007;71:582-8.
- [33] Locatelli F, Manzoni C, Di Filippo S. The importance of convective transport. *Kidney Int Suppl* 2002;80:115.

- [34] Nakai S, Iseki K, Tabei K, Kubo K, Masakane I, Fushimi K, et al. Outcomes of hemodiafiltration based on Japanese dialysis patient registry. *Am J Kidney Dis* 2001;38:S212-6.
- [35] Blankestijn PJ, Vos PF, Rabelink TJ, van Rijn HJ, Jansen H, Koomans HA. High-flux dialysis membranes improve lipid profile in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:1703.
- [36] Lin CL, Huang CC, Yu CC, Yang HY, Chuang FR, Yang CW. Reduction of advanced glycation end products levels by on-line hemodiafiltration in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;42:524.
- [37] 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;69:2087-93.
- [38] Jirka T, Cesare S, Di Benedetto A, Perera Chang M, Ponce P, Richards N, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis. *Kidney Int* 2006;70:1524.
- [39] Bosch JP, Lew SQ, Barlee V, Mishkin GJ, von Albertini B. Clinical use of high-efficiency hemodialysis treatments: long-term assessment. *Hemodial Int* 2006;10:73-81.
- [40] Vinhas J et al. *Port J. Nephrol Hypertension* 2007 (sous presse).
- [41] Penne EL, Blankestijn PJ, Bots ML, van den Dorpel MA, Grooteman MP, Nube MJ, ter Wee PM; CONTRAST Group. Resolving controversies regarding hemodiafiltration versus hemodialysis: the Dutch Convective Transport Study. *Semin Dial* 2005;18:47-51.