

Hemodiafiltração on-line pós-dilucional de alto volume: qual sua real importância na doença renal crônica?

High volume online post-dilution hemodiafiltration: how relevant is it in chronic kidney disease?

Autores

Manuel Carlos Martins Castro¹ 

¹Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, Serviço de Nefrologia, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

A hemodiafiltração on-line é uma modalidade de diálise com potencial de superioridade sobre a hemodiálise convencional. Entretanto, estudos prospectivos, randomizados e controlados falharam em demonstrar a superioridade da hemodiafiltração. Análises post hoc desses estudos sugerem que a hemodiafiltração pós-dilucional de alto volume apresenta taxa de mortalidade inferior à hemodiálise convencional. Neste estudo, discutimos se a menor taxa de mortalidade da hemodiafiltração de alto volume está associada ao volume de convecção ou ao tempo de diálise necessário para atingir um alto volume de convecção.

Descritores: Diálise Renal; Hemodiafiltração; Falência Renal Crônica; Mortalidade.

ABSTRACT

Online hemodiafiltration is potentially a superior mode of dialysis compared to conventional hemodialysis. However, prospective randomized controlled trials have failed to demonstrate such superiority. Post-hoc analyses of these trials have indicated that high volume post-dilution hemodiafiltration is associated with lower death rates than conventional dialysis. This study discusses whether the lower death rates ascribed to high volume hemodiafiltration are linked to convection volume or the time on dialysis needed to achieve high convection volumes.

Keywords: Renal Dialysis; Hemodiafiltration; Kidney Failure, Chronic; Mortality.

INTRODUÇÃO

Apesar da melhora nos equipamentos e insumos da hemodepuração, a mortalidade do tratamento permanece elevada. Em 1981, o Estudo Nacional Cooperativo de Diálise (National Cooperative Dialysis Study - NCDS) mostrou que o aumento da dose de diálise está associado com a redução da mortalidade¹. Nesse estudo, duas variáveis foram manipuladas para alterar a dose de diálise: o fluxo de sangue e o tempo de tratamento. A análise estatística mostrou que o aumento do fluxo de sangue e da depuração de ureia foram os fatores que mais impactaram na redução da mortalidade. O tempo de tratamento apresentou um efeito marginal, que não foi estatisticamente significativo¹.

A reanálise dos dados do NCDS, por Gotch e Sargent (1985)² e por Keshaviah e Collins (1988)³, utilizando o conceito do Kt/V de ureia, confirmou que o aumento da dose de diálise estava associado à redução da mortalidade no tratamento. Criaram-se bases para o que se convencionou chamar hemodiálise (HD) de alta eficiência.

A partir desses conhecimentos, os esforços se concentraram em estabelecer condições para aumentar a depuração de ureia através da elevação do fluxo de sangue, da superfície e capacidade de ultrafiltração dos filtros de diálise e aumento do fluxo do dialisato. Paralelamente, não ocorreram esforços para aumentar o tempo de diálise, pois pacientes, médicos e *staff* sempre foram resistentes a essa ideia, e o estudo nacional

Data de submissão: 09/08/2021.
Data de aprovação: 01/12/2021.
Data de publicação: 02/02/2022.

Correspondência para:
Manuel Carlos Martins Castro.
E-mail: dr.martinscastro@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0172>



americano não havia mostrado que o aumento do tempo reduzia a taxa de mortalidade.

Diante dessa perspectiva, nas últimas quatro a cinco décadas, diferentes técnicas de hemodiálise têm sido desenvolvidas e introduzidas na prática clínica na tentativa de reduzir a mortalidade no tratamento. Grandes estudos multicêntricos, prospectivos, randomizados e controlados comparando diferentes técnicas de diálise foram realizados nos últimos 15 anos, mas seus resultados não têm sido analisados de forma agregada. Neste artigo, pretendemos interpretar e discutir esses estudos de maneira integrada e sequencial.

DISCUSSÃO

O estudo MPO (Membrane Permeability Outcome Study) avaliou o impacto das membranas de alto fluxo sobre a sobrevida de pacientes incidentes em diálise⁴. A análise das curvas de sobrevida não mostrou diferença significativa entre as membranas de alto e baixo fluxo. Entretanto, pacientes com albumina sérica menor que 4 g/dl tiveram uma taxa de sobrevida significativamente maior no grupo alto fluxo, quando comparado ao grupo baixo fluxo. Além disso, uma análise secundária revelou que as membranas de alto fluxo melhoravam a sobrevida de pacientes com diabetes. Ainda no estudo MPO, o tempo de tratamento não foi uma variável controlada, e ajustes foram feitos apenas para garantir um Kt/V single pool (spKt/V) mínimo de 1,2.

O estudo HEMO (Hemodialysis (HEMO) Study) avaliou o efeito da dose de diálise e das membranas de alto fluxo sobre a mortalidade do tratamento⁵. Embora existam pequenas diferenças nos resultados observados em subgrupos específicos de pacientes, o estudo concluiu que nem o aumento da dose de diálise nem o uso de membranas de alto fluxo estavam associados à redução na taxa de mortalidade. Neste estudo, o tempo de diálise também não foi uma variável controlada. No grupo de pacientes com dose padrão de tratamento (Kt/V equilibrado = 1,16±0,08), o tempo de diálise foi de 190±23 minutos e, no grupo dose alta (Kt/V equilibrado = 1,53±0,09), o tempo de tratamento foi de 219±23 minutos. Embora o tempo de tratamento tenha sido 30 minutos maior para os pacientes com dose alta de diálise, nos dois grupos a duração do tratamento foi muito reduzida para avaliar possíveis efeitos do tempo sobre a taxa de mortalidade. Na verdade, o que se pode concluir do

estudo HEMO é que, em diálises curtas (entre 3 e 3,5 horas), o aumento do Kt/V equilibrado de 1,16 para 1,53 não mostra benefícios significativos.

O estudo DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) foi um projeto com mais de 20 anos de duração, multicêntrico, prospectivo, observacional, envolvendo uma amostra de pacientes de diversas unidades de diálise, em mais de vinte países. O estudo passou por diversas fases e possibilitou a avaliação de diferentes fatores relacionados à técnica de diálise.

Em relação ao tempo de tratamento, o estudo DOPPS mostrou que, para os pacientes em hemodiálise no centro, 3 vezes por semana, a mortalidade foi significativamente menor nas sessões de diálise mais longas⁶. Análises estatísticas permitiram concluir que o aumento no tempo de diálise em 30 minutos reduz a taxa de mortalidade em 7%⁷. O estudo sugere, ainda, que a menor taxa de mortalidade estaria associada à redução na taxa de ultrafiltração nas sessões de diálise mais longas⁷.

Nos países onde as sessões de hemodiálise são mais longas, como Austrália e Nova Zelândia (255±41 min), a mortalidade é significativamente menor que a observada nos Estados Unidos, onde as sessões de hemodiálise são mais curtas (212±32 min)⁶. Entretanto, apesar de extensos ajustes e do uso de uma abordagem de variável instrumental, o potencial para confundidores residuais permanece e os resultados não comprovam uma relação causa-efeito entre tempo de diálise longo e melhor desfecho clínico.

Certamente, observações desse tipo sugerem a necessidade de estudos randomizados, prospectivos e controlados para avaliar a importância do tempo de tratamento sobre a mortalidade em diálise.

O desenvolvimento de membranas de diálise sintéticas e semissintéticas com elevado coeficiente de ultrafiltração, além do controle rígido da taxa de ultrafiltração durante a sessão de diálise e do desenvolvimento de equipamentos que permitiram a produção on-line de grandes volumes de fluido de reposição, fez com que as técnicas de diálise baseadas no transporte convectivo (hemofiltração) e convectivo-difusivo (hemodiafiltração) fossem incorporadas à prática clínica.

Relatos isolados sugeriam que pacientes mantidos com técnicas convectivas de diálise apresentavam uma sobrevida maior. Nesse sentido, três estudos prospectivos foram implementados para avaliar essa hipótese.

O estudo holandês CONTRAST (CONvective TRANsport STudy) comparou pacientes em hemodiálise de baixo fluxo e hemodiafiltração (HDF) pós-diluição⁸. Os resultados não mostraram diferença na mortalidade de todas as causas ou na mortalidade cardiovascular entre os dois grupos de pacientes. Entretanto, a reanálise dos resultados mostrou que pacientes com um volume de convecção maior que 21,9 litros/sessão apresentaram taxa de mortalidade significativamente menor (risco relativo = 0,62; 95% IC, 0,41-0,83). No estudo CONTRAST, o tempo de tratamento não foi uma variável controlada. O tempo foi fixado no início do estudo e somente foi elevado se o $spKt/V$ era $<1,2$. A análise *post hoc* dos resultados mostrou que, para volume de convecção $<17,9$ litros, entre 17,9 e 21,8 litros e $>21,8$ litros, o tempo de tratamento foi de 214 ± 26 min, 229 ± 21 min e 235 ± 16 min, respectivamente ($p < 0,001$)⁹.

O estudo turco (Turkish OL-HDF Study) comparou pacientes em hemodiálise de alto fluxo e hemodiafiltração pós-diluição¹⁰. O resultado composto por morte de todas as causas ou ocorrência de evento cardiovascular não fatal não foi diferente entre os grupos. Entretanto, a reanálise dos resultados mostrou que pacientes com volume de substituição maior que 17,4 litros/sessão apresentavam taxa de mortalidade significativamente menor (risco relativo = 0,71; 95% IC, 0,07-0,71; $p = 0,01$). Também no estudo turco, o tempo de tratamento não foi uma variável controlada, mas informações extraídas do texto permitem estimar que, para volumes de reposição de 15,9 litros, 17,2 litros e 18,5 litros, o tempo de diálise foi de 230 min, 236 min e 242 min, respectivamente¹⁰.

O estudo catalão ESHOL (Estudio de Supervivencia de Hemodiafiltración OnLine) comparou pacientes predominantemente em HD de alto fluxo (92%) e hemodiafiltração pós-diluição¹¹. Durante a fase de randomização, os pacientes que não atingiram um volume de convecção de 18 litros/sessão foram excluídos da amostra. Neste estudo, a média do volume de convecção foi de 23,7 litros/sessão. Os pacientes alocados no grupo HDF apresentaram redução de 30% no risco de mortalidade de todas as causas (IC 95%, 0,53-0,92; $p=0,01$) e 33% no risco de mortalidade cardiovascular (IC 95%, 0,44-1,02; $p=0,06$). Comparada à hemodiálise, o risco relativo de morte foi de 0,60 (95% IC, 0,39-0,90) para volumes de convecção entre 23,1 e 25,4 litros e 0,55 (95% IC, 0,34-0,84) quando o volume de convecção foi maior

que 25,4 litros/sessão. Também neste estudo, o tempo de tratamento não foi uma variável controlada, mas, a partir de informações extraídas do texto, é possível estimar que, para volumes de convecção $<23,1$ litros, entre 23,1 e 25,4 litros e $>25,4$ litros, o tempo de tratamento foi de 231 min, 242 min e 254 min, respectivamente¹¹.

O estudo francês FRENCHIE (French Convective versus Hemodialysis in Elderly) comparou 381 pacientes idosos (>65 anos), randomizados 1 para 1 para HD de alto fluxo ou HDF on-line¹². A taxa de mortalidade com 12 e 24 meses foi 11,0 e 22,5% no grupo HD e 8,9 e 18,9% no grupo HDF. Nos dois grupos, a mortalidade de todas as causas e a mortalidade cardiovascular não foram diferentes ($p = 0,43$). Para os pacientes em HDF, a taxa de mortalidade foi comparada entre os grupos com volume de convecção <20 litros (16,5 \pm 3,0 litros) e >20 litros por sessão (25,5 \pm 6,1 litros), não se observando diferença significativa entre os grupos. No estudo francês, a duração média da sessão de diálise foi de 3,93 horas no grupo HD e 3,94 horas no grupo HDF. O volume de convecção foi de 2,0 litros no grupo HD e 21,2 litros no grupo HDF ($p < 0,001$). Portanto, quando se mantém o tempo de diálise semelhante, as diferenças na taxa de mortalidade entre HD e HDF tendem a desaparecer.

Peters et al. (2016)¹³ conduziram um estudo com os dados individuais dos pacientes participantes desses quatro últimos ensaios clínicos citados¹³. A análise sobre os efeitos da HDF, em comparação com a HD, indicou que a HDF reduz o risco de mortalidade, sendo esse efeito mais acentuado nos pacientes que recebem um volume de convecção maior. Infelizmente, o estudo não analisa a relação entre o tempo de tratamento, o volume de convecção e a taxa de mortalidade.

Em uma análise semelhante, envolvendo esses quatro estudos, Davenport et al. (2016)¹⁴ confirmaram que o maior volume de convecção está associado à maior sobrevida em HDF. Entretanto, em sua análise, os autores relatam que, para volume de convecção de 18,0 (16,0-18,8), 21,0 (20,2-22,0) e 25,7 (24,4-27,4) litros (mediana-interquartil), o tempo médio de diálise havia sido de 226 ± 23 ; 234 ± 14 e 240 ± 18 minutos, respectivamente.

Finalmente, o braço europeu do estudo DOPPS, do período de 1998 a 2001, publicado em 2006, mostra que pacientes em HDF com volume de substituição entre 15,0 e 24,9 litros por sessão

apresentavam risco relativo de morte de 0,65, quando comparado ao grupo hemodiálise de baixo fluxo ($p = 0,01$)¹⁵. Entretanto, o estudo não apresenta qualquer informação sobre a duração das sessões de diálise.

Por outro lado, a análise dos resultados da fase 4 e 5 do estudo DOPPS, do período de 2009 a 2015, publicados em 2018, mostrou que o risco de mortalidade foi de 1,14 (95% IC, 1,00-1,29) para HDF *versus* HD, e 1,08 (95% IC, 0,92-1,28) para HDF com volume de reposição > 20 litros *versus* HD¹⁶. Resultados similares foram encontrados para a mortalidade cardiovascular e relacionada a infecção. Nesta análise, o tempo de tratamento na HD e nas sessões de HDF com volume de reposição entre 4 e 15 litros, entre 15,1 e 20 litros e > 20 litros foi de 238 ± 26 ; 234 ± 30 ; 240 ± 26 e 249 ± 31 minutos, respectivamente¹⁶. Portanto, quando a diferença entre o tempo de tratamento é reduzida, os resultados não suportam a noção que a HDF melhora a sobrevivência dos pacientes.

Em resumo, não existe consenso em relação à superioridade da HDF sobre a HD. Estudos controlados e randomizados falharam em mostrar diferenças na taxa de mortalidade. Entretanto, algumas diferenças se tornam aparentes quando os pacientes são agrupados de acordo com o volume de convecção. Para volume de substituição > 20 litros ou volume de convecção > 22 litros por sessão, existe uma redução significativa da mortalidade em HDF. Esse conhecimento criou o conceito de hemodiafiltração de alto volume.

Entretanto, qualquer estudo comparando diferentes técnicas de diálise utilizando membranas de alto fluxo deve ser interpretado com precaução. Nas sessões de HD com membranas de alto fluxo, em função do elevado coeficiente de ultrafiltração da membrana, sempre ocorrerá o fenômeno da ultrafiltração reversa, o que gera um volume de convecção de valor desconhecido. Dessa maneira, toda diálise utilizando uma membrana de alto fluxo é uma sessão de HDF^{17,18}.

Na HDF on-line pós-diluição, os principais determinantes do volume de convecção são a duração da sessão, o fluxo de sangue, a fração de filtração e o hematócrito¹⁹. Utilizando resultados ainda não publicados extraídos da base de dados de um estudo unicêntrico, prospectivo para controle de qualidade, nós avaliamos a relação entre tempo de tratamento e volume de convecção em 22 pacientes em HDF on-line pós-diluição.

Os pacientes foram submetidos a 1449 sessões de HDF ($65,8 \pm 15,5$ sessões por paciente; $M \pm DP$), a duração da sessão foi de $3,6 \pm 0,4$ horas, o Kt/V on-line foi de $1,53 \pm 0,28$ e o volume de convecção foi de $23,6 \pm 2,8$ litros por sessão. Em nove (41%) pacientes, o volume médio de convecção variou entre 17,9 e 21,8 litros e, em treze (59%), entre 22,9 e 28,9 litros. Houve uma forte correlação entre o tempo de diálise e o volume de convecção ($r = 0,75$; $p < 0,0001$) (Fig. 1).

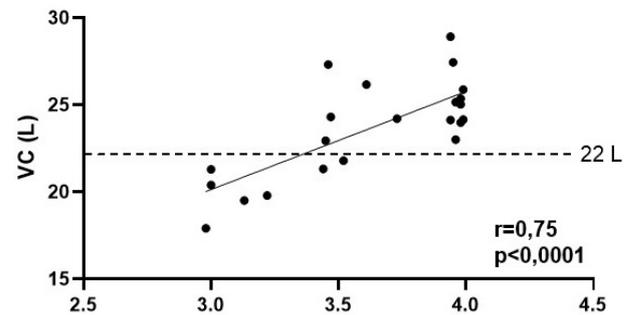


Figura 1. Correlação entre tempo de diálise (Td) e volume de convecção (VC) em hemodiafiltração on-line pós-diluição.

Marcelli et al. (2015)²⁰ avaliaram as variáveis que podem ser manipuladas para atingir um volume de substituição mínimo de 21 litros na HDF. Nesse estudo, os autores fixaram o tempo mínimo efetivo de diálise em 4 horas e, a seguir, variavam o fluxo de sangue e a fração de filtração para atingir o objetivo. No total, em 79% das sessões de HDF um volume de substituição ≥ 21 litros foi atingido; esse percentual foi ainda maior quando se considerou apenas fístulas ou enxertos (86,9% e 83,8%, respectivamente). Utilizando a mesma base de dados anteriormente citada, nós avaliamos o volume de convecção em 432 sessões de HDF, com tempo de tratamento fixo de 4 horas e fluxo de sangue efetivo ≥ 350 mL/min. A mediana do volume de convecção foi de 29,1 litros (Q1-Q3: 26,6-31,0; min-máx: 19,0-35,4), sendo que em apenas 2,1% das sessões de HDF o volume de convecção foi menor que 22 litros (Fig. 2).

Esses resultados mostram claramente que, além de fixar o tempo de diálise em 4 horas, é necessário controlar outras variáveis para atingir um volume de convecção suficiente para a HDF ser considerada de alto volume.

Considerar a HDF on-line de alto volume uma técnica de diálise superior é ideia que necessita ser confirmada em estudos clínicos controlados,

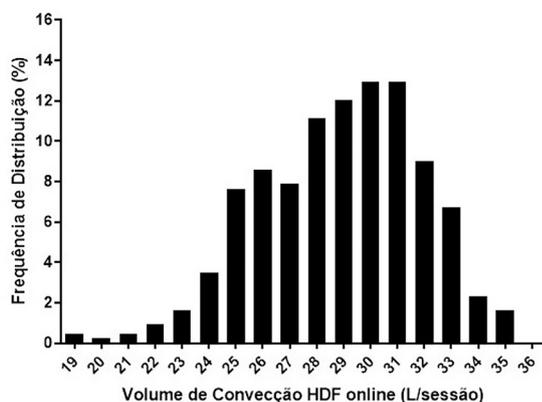


Figura 2. Padrão de distribuição do volume de convecção em sessões de quatro horas de hemodiafiltração on-line pós-diluição.

randomizados e desenhados com rigoroso monitoramento de possíveis variáveis de confusão, particularmente a duração da sessão de diálise. Isso é particularmente importante, visto que as relações entre volume de convecção e mortalidade foram extraídas em reanálises e análises *post hoc* de grandes estudos prospectivos.

Pensando nisso, foi projetado o estudo CONVINCENCE, um estudo internacional prospectivo, randomizado, controlado que pretende comparar o desfecho primário de mortalidade de todas as causas e os desfechos secundários de mortalidade causa-específica, eventos cardiovasculares, hospitalização de todas as causas e relacionadas à infecção, qualidade de vida e relação custo-efetividade em pacientes submetidos à HD de alto fluxo e HDF de alta dose. A HDF de alta dose foi definida como um volume de convecção $\geq 23 \pm 1$ litros/sessão²¹.

A meta é recrutar 1800 pacientes com doença renal crônica, randomizados 1 para 1 para HD de alto fluxo e HDF de alta dose. O tempo de seguimento será de 36 meses (mínimo 24 meses). O estudo teve início em maio de 2019 e até março de 2021 havia recrutado 1360 pacientes, em 8 países.

Acima de 85% dos pacientes em HDF atingiram o volume de convecção ≥ 23 litros/sessão²². Para obter esse volume, o protocolo permite ajustar três variáveis: o tempo de tratamento (210, 240 ou 270 minutos), o fluxo de sangue (300, 350 ou 400 ml/min) ou a fração de filtração (21 a 31%). Dessa maneira, o protocolo não estabelece o tempo de tratamento com uma variável fixa. Então, dependendo do paciente, o volume de convecção poderá ser atingido com diferentes tempos de tratamento.

Desta forma, ao comparar os desfechos da HD de alto fluxo e da HDF de alta dose os resultados poderão ser influenciados pelo tempo de tratamento. Para evitar esse tipo de viés, o ideal seria fixar o tempo de tratamento nas duas modalidades de tratamento. O mesmo poderá ocorrer quando se comparar os desfechos na HDF com diferentes faixas de volume de convecção, pois pode ser possível que os resultados possam ser influenciados mais pelo tempo de tratamento que pelo volume de convecção.

Portanto, o estudo CONVINCENCE poderá não mostrar definitivamente que a redução da taxa de mortalidade observada em alguns estudos de HDF de alto volume seja consequência do maior volume de convecção e não de um tempo de tratamento maior, o qual é necessário para se atingir um volume de convecção maior.

O estudo australiano FINESSE (Filtration in the Neuropathy of End-Stage kidney disease Symptom Evolution), recentemente publicado, teve como objetivo avaliar a progressão da neuropatia em pacientes randomizados para hemodiálise de alto fluxo (n = 61) ou hemodiafiltração de alto volume (n = 63)²³. O estudo teve duração mediana de 41 meses. O tempo semanal de tratamento foi exatamente igual nas duas modalidades de tratamento (14,8 \pm 0,2 horas) (p = 0,79; M \pm EPM). O spKt/V foi de 1,6 \pm 0,04 na HD e 1,56 \pm 0,05 na HDF (p = 0,56; M \pm EPM) e o volume de convecção na HDF foi de 24,7 (22,4-26,5) litros/sessão (mediana – intervalo interquartil).

Ocorreram 32 mortes durante o estudo, sendo 15 no grupo HD de alto fluxo e 16 no grupo HDF de alto volume, apontando para ausência de diferença na sobrevida (hazard ratio 1,24 (0,61 – 2,51), log rank p = 0,55). Este estudo apresenta limitações, mas sugere que, quando a duração da sessão de diálise é longa e semelhante, cerca de 15 horas por semana, não existe diferença na taxa de mortalidade entre HD de alto fluxo e HDF de alto volume. Essa observação aponta que estudos com o objetivo de comparar a sobrevida em HD alto fluxo e HDF de alto volume devem considerar a duração da sessão de diálise como uma variável controlada.

CONCLUSÃO

Atualmente, a comunidade nefrológica vem sendo estimulada a transferir pacientes do programa de hemodiálise convencional, com membranas de alto fluxo e alta eficiência, para hemodiafiltração on-line

de alto volume. Entretanto, isso exige um investimento financeiro elevado, principalmente em países com baixo índice de desenvolvimento. Mesmo em nações desenvolvidas, a transferência de pacientes da HD de alto fluxo para a HDF é limitada²⁴.

Considerando que diversos estudos têm mostrado que a mortalidade em diálise é menor quando o tempo de diálise é maior²⁵ e considerando que, para se obter um alto volume de convecção, é necessário estender o tempo de tratamento, no momento não é possível afirmar que o aumento da sobrevida em HDF de alto volume está associado com o volume de convecção e não com o aumento do tempo de tratamento necessário para atingir um alto volume de convecção.

CONFLITO DE INTERESSE

Sem conflito de interesse a declarar.

REFERÊNCIAS

1. Lowrie EG, Laird NM, Parker TF, Sargent JA. Effect of the hemodialysis prescription on patient morbidity — report from the National Cooperative Dialysis Study. *N Engl J Med*. 1981 Nov;305(20):1176-81.
2. Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int*. 1985 Sep;28(3):526-34.
3. Keshaviah P, Collins A. A re-appraisal of the National Cooperative Dialysis Study (abstract). *Kidney Int*. 1988;33:227.
4. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, Loureiro A, Papadimitriou M, Wizemann V, et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Mar;20(3):645-54.
5. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*. 2002 Dec;347(25):2010-9.
6. Tentori F, Zhang J, Li Y, Karaboyas A, Kerr P, Saran R, et al. Longer dialysis session length is associated with better intermediate outcomes and survival among patients on in-center three times per week hemodialysis: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Nov;27(11):4180-8.
7. Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW, Twardowski ZJ, Wizemann V, Saito A, et al. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int*. 2006 Apr;69(7):1222-8.
8. Grooteman MPC, Van Den Dorpel MA, Bots ML, Penne EL, Van Der Weerd NC, Mazairac AHA, et al. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(6):1087-96.
9. Chapdelaine I, Mostovaya IM, Blankestijn PJ, Bots ML, Van Den Dorpel MA, Lévesque R, et al. Treatment policy rather than patient characteristics determines convection volume in online post-dilution hemodiafiltration. *Blood Purif*. 2014;37(2):229-37.
10. Ok E, Asci G, Toz H, Ok ES, Kircelli F, Yilmaz M, et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Jan;28(1):192-202.
11. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Feb;24(3):487-97.
12. Morena M, Jaussent A, Chalabi L, Leray-Moragues H, Chenine L, Debure A, et al. Treatment tolerance and patient-reported outcomes favor online hemodiafiltration compared to high-flux hemodialysis in the elderly. *Kidney Int*. 2017 Jun;91(6):1495-509.
13. Peters SA, Bots ML, Canaud B, Davenport A, Grooteman MP, Kircelli F, et al. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Jun;31(6):978-84.
14. Davenport A, Peters SA, Bots ML, Canaud B, Grooteman MP, Asci G, et al. 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 Jan;89(1):193-9.
15. 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 Jun;69(11):2087-93.
16. Locatelli F, Karaboyas A, Pisoni RL, Robinson BM, Fort J, Vanholder R, et al. Mortality risk in patients on hemodiafiltration versus hemodialysis: a 'real-world' comparison from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Apr;33(4):683-9.
17. Chapdelaine I, Van Zuijdewijn CLMR, Mostovaya IM, Lévesque R, Davenport A, Blankestijn PJ, et al. Optimization of the convection volume in online post-dilution haemodiafiltration: practical and technical issues. *Clin Kidney J*. 2015 Apr;8(2):191-8.
18. Fiore GB, Guadagni G, Lupi A, Ricci Z, Ronco C. A new semiempirical mathematical model for prediction of internal filtration in hollow fiber hemodialyzers. *Blood Purif*. 2006;24:555-68.
19. Eloit S, Wachter D, Tricht IV, Verdonck P. Computational flow modeling in hollow-fiber dialyzers. *Artif Organs*. 2002 Jul;26(7):590-9.
20. Marcelli D, Scholz C, Ponce P, Sousa T, Kopperschmidt P, Grassmann A, et al. High-volume post dilution hemodiafiltration is a feasible option in routine clinical practice. *Artif Organs*. 2015;39:142-9.
21. Blankestijn PJ, Fischer KI, Barth C, Cromm K, Canaud B, Davenport A, et al. Benefits and harms of high-dose haemodiafiltration versus high-flux haemodialysis: the comparison of high-dose haemodiafiltration with high-flux haemodialysis (CONVINCE) trial protocol. *BMJ Open*. 2020;10(2):e033228. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033228>
22. Vernooij R, Lee MM, Woodward M, Hegbrant J, Canaud B, Cromm K, et al. The comparison of high-dose haemodiafiltration with high-flux haemodialysis (CONVINCE) study: baseline characteristics and proof of principle of the convection volume delivered. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(Suppl 1):gfab098.004. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab098.004>
23. Kang A, Arnold R, Gallagher M, Snelling P, Green J, Fernando M, et al. Effect of hemodiafiltration on the progression of neuropathy with kidney failure: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Sep;16(9):1365-76.
24. Canaud B, Köhler K, Sichert JM, Möller S. Global prevalent use, trends and practices in haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Mar;35(3):398-407.
25. Lacson E, Lazarus M. Dialysis time: does it matter? A reappraisal of existing literature. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011 Mar;20(2):189-94.