

La quantification en dialyse

Quantification in dialysis

H. DKHISSI

hocein.dkhissi@gmail.com

Centre Hospitalier de Meknès. Meknès. Maroc

Résumé

Depuis les années 60 les néphrologues n'ont cessé de rechercher les indicateurs objectifs qui permettraient une meilleure survie des malades traités par dialyse. Ainsi la quantification de la dialyse est née de l'étude randomisée NCDS en 1981. Le KT/V, concept objectif pour quantifier la dose de dialyse, est devenu un indicateur, quoiqu'imparfait, de survie des malades. Afin d'atteindre l'objectif d'un KT/V équilibré de 1,2, la prescription adéquate du dialyseur, du temps de dialyse, de la pompe à sang, de l'anticoagulation est devenue un impératif du travail quotidien du néphrologue. L'épuration d'autres marqueurs dits toxines urémiques dont l'effet délétère est reconnu, est l'enjeu de l'innovation en dialyse, par l'apparition de nouvelles membranes et de nouvelles techniques dites convectives associant la diffusion et la convection. Permettant une meilleure survie des patients, le rattrapage staturo-pondéral des enfants dialysés et le contrôle du syndrome inflammatoire lié à l'insuffisance rénale chronique terminale.

Mots-clés : Dose de dialyse ; dialyse adéquate ; KT/V

Abstract

Since the advent of dialysis as a chronic technique in the 1960s, nephrologists have been constantly seeking objective indicators that allow not only a better survival in patients undergoing this treatment. Thereby, dialysis quantification was born from National cooperative dialysis study. Kt/V, an objective concept that quantifies the dialysis dose has become an indicator of patient's survival in dialysis. In order to achieve equilibrated KT/V 1,2, the adequate prescription of the dialyzer, dialysis time, blood pump, and anticoagulation has become an integral part of the nephrologist's daily tasks. The purification of other relevant markers, called uremic toxins, is the challenge of dialysis innovation through the advent of new membranes, new so-called convective dialysis techniques, combining diffusion and convection are noteworthy, as online hemodiafiltration became a method of choice for patient's survival, growth catch-up in children on dialysis and for the control of end stage renal disease related inflammatory syndrome.

Keywords : Dose of dialysis; dialysis adequacy; KT/V

Introduction

Il y a plus de 60 ans, le 9 Mars 1960, un mécanicien de chez Boeing fut le premier malade au monde à être mis en dialyse itérative grâce à un shunt artério-veineux en Teflon imaginé et mis en place par Scribner et Quinton [1]. Ce patient suivi par une dizaine d'autres à Seattle vivra plusieurs années en dialyse avant de décéder 11 ans plus tard de complications cardiovasculaires. Dès l'avènement de ces techniques d'épuration extra-rénale, largement améliorées par les travaux des pionniers de la dialyse que furent Scribner, Kolff, Merrill, Schreiner et un urologue norvégien du nom de Kiil et surtout par la création de la fistule artérioveineuse proposée en 1962 par Brescia et Cimino [2] s'est posée la question de la quantification et de la qualité en dialyse. Tous ces premiers malades étaient dialysés soit deux fois par semaine 6/8h, soit à la demande quand apparaissaient des signes cliniques d'urgence [3].

Soixante ans plus tard, des progrès considérables ont été effectués dans la prise en charge des 2,5 millions de patients dialysés partout dans le monde : des avancées dans la compréhension des mécanismes de la maladie rénale chronique (MRC) et ses complications, des progrès technologiques à tous les niveaux, traitement de l'eau pour dialyse, générateurs, monitoring, intelligence artificielle embarquée. Tout ceci dans le but d'améliorer la qualité de la dialyse et d'optimiser le traitement.

Toutes les sociétés savantes de néphrologie ont émis depuis deux décennies des recommandations de bonnes pratiques en dialyse et dont l'élément le plus important est la quantification de la dialyse, pierre angulaire du concept de la qualité en dialyse [4-6].

Dans ce focus, on va préciser ce concept et voir les limites et les controverses suscitées par les méthodes de détermination de cette quantification.

Du concept de quantification

Dans la quête incessante d'améliorer la qualité et la survie en dialyse, la communauté néphrologique internationale a émis un consensus en 1973 de la pratique de la dialyse trois fois 4h par semaine, et de 12h minimum par semaine.

Afin de répondre à cette question de façon scientifique et pragmatique, à la fin des années 70, la première étude multicentrique randomisée en néphrologie est mise en place, la *national cooperative dialysis study* NCDS sera publiée en 1981 [7]. Cette étude permettra pour la 1^{ère} fois de mettre en lumière la quantification de l'épuration de l'urée et la prescription du temps de dialyse. Gotch et Sargent (qui furent parmi les principaux investigateurs de NCDS) vont, 4 ans plus tard, modéliser cette épuration de l'urée et publier un article qui fera date [8]. Ainsi est né l'index KT/V (Figure 1), synonyme jusqu'à nos jours de dose minimale à délivrer à chaque séance de dialyse afin d'améliorer la morbi-mortalité.

$$spKt/V = -\ln\left[\frac{R-0,008 \cdot T}{R}\right] + (4-3,5 \cdot R) \cdot 0,55 \cdot \text{Weight loss}/V$$

$$etKt/V = spKt/v(t/t+30)$$

$$\frac{stKt}{V} = 10,0801 - \frac{\frac{eKt}{v}}{1} - e - \frac{eKt}{v} / \frac{eKt}{v} + \frac{10,080}{Nt} - 1$$

Figure 1 : Formules de quantification de la dialyse

KT/V : k pour clairance en ml/mn de l'urée, pris ici comme exemple de toxine urémique ; T : temps de dialyse en mn ; V : volume de distribution de l'urée équivalent de l'eau totale de l'organisme.

Cet index doit être au minimum de 1,2 au-dessous duquel la morbi-mortalité augmente de manière proportionnelle [9].

Comment prescrire le KT/V ?

Ainsi la prescription de la dose de dialyse est devenue un impératif du programme de dialyse, plusieurs études observationnelles au cours des dernières décennies ont permis de définir un KT/V mono-compartimentale (KT/V_{sp} -single pool-, ne prenant en compte, pour la clairance, que l'épuration du secteur plasmatique) de 1,4 comme dose minimale à atteindre. Aussi toutes les sociétés savantes, ainsi que la société Marocaine de néphrologie, recommandent une mesure du KT/V tous les trois mois au moins, avec comme objectif un KT/V_{sp} de 1,4 à atteindre pour les patients dialysés trois fois 4h/semaine (Tableaux I et II).



Tableau I : RBPM ALD 17 (2011)

Recommandation n° 21 : Dose de dialyse

La durée hebdomadaire doit être $\geq 12h$ délivrée en 3 séances par semaine (Grade B). Chaque dialysé doit avoir un pourcentage de réduction de l'urée (PRU) $> 65\%$, un eKt/V mesuré au moins tous les trois mois $> 1,2$ chez l'homme et $> 1,4$ chez la femme (Grade C). Lorsque les conditions d'accès à la dialyse ne permettent la réalisation que de deux séances par semaine, l' eKt/v doit être $> 1,8$ (Grade C). Délivrer une seule séance de dialyse par semaine est médicalement inacceptable (Grade B). La dialyse doit être quotidienne à raison d'au moins 3h/j en cas de grossesse, de péricardite, d'insuffisance cardiaque congestive, d'hypertension sévère et non contrôlée et de neuropathie grave (Grade C)

Recommandation n° 22 : Autres critères de qualité de l'hémodialyse

L'objectif de la prise en charge est de maintenir une réserve alcaline > 21 mmol/l, une kaliémie ≤ 5.5 mmol/l, une hémoglobine > 11 gr/dl, une phosphorémie < 60 mg/l, une calcémie dans les normes, une PTH comprise entre 2 fois et 6 fois la normale, une $\beta 2$ microglobuline ≤ 25 mg/l, une CRP ≤ 3 mg/l, une albuminémie > 40 g/l et un IMC > 21 kg/m². Il est recommandé de monitorer le volume extracellulaire et la pression artérielle : Réévaluation clinique constante du poids sec, prévenir et traitement de l'hypertension artérielle, lutter contre les facteurs de risque cardiovasculaire (Grade B). Des chiffres de PA ≤ 140 mm Hg pour la systolique et ≤ 90 mm Hg pour la diastolique prise avant la séance de dialyse sont recommandés (Grade C). Il faut établir des stratégies pour minimiser les risques d'hypotensions (source de malaise, de mauvaise dialyse, de non compliance, de perte de voies d'abord et de surmortalité) (Grade C). Il faut tout mettre en œuvre pour assurer une bonne qualité de vie et une meilleure insertion socioprofessionnelle.

Tableau II : Recommandation KDOQI 2015

- 3.1 We recommend a target single pool Kt/V (spKt/V) of 1.4 per hemodialysis session for patients treated thrice weekly, with a minimum delivered spKt/V of 1.2. (1B)
- 3.2 In patients with significant residual native kidney function (Kru), the dose of hemodialysis may be reduced provided Kru is measured periodically to avoid inadequate dialysis. (Not Graded)
- 3.3 For hemodialysis schedules other than thrice weekly, we suggest a target standard Kt/V of 2.3 volumes per week with a minimum delivered dose of 2.1 using a method of calculation that includes the contributions of ultrafiltration and residual kidney function. (Not Graded)

Dans cet index, le volume de distribution de l'urée V, est une constante dépendant de la morphologie du patient et ce, quel que soit la méthode utilisée pour le déterminer. La formule anthropométrique de Watson [10] intégrée dans tous les générateurs, surestime de 20 à 25 % le volume de distribution de l'urée et par conséquent, sous-estime dans les mêmes proportions le KT/V. Le V peut être déterminé par bio-impédancemétrie ou directement par la formule de Daugirdas (www.solute-solver.org).

La prescription optimale de la dose de dialyse, va dépendre essentiellement de la clairance K et de la durée de la dialyse T. Afin d'améliorer la clairance, plusieurs paramètres sont essentiels : le dialyseur, le débit sang, le débit dialysat et l'anti-coagulation.

B1 : La membrane de dialyse se définit par sa nature physico-chimique, son coefficient de perméabilité hydraulique Kuf, son coefficient de transfert de masse KoA, lui-même dépendant de sa surface A, par son coefficient de tamisage ou de porosité permettant le passage de moyennes molécules tel que la $\beta 2$ microglobuline et limitant les pertes d'albumine. Les améliorations industrielles de la géométrie et de la conformation spatiale des dialyseurs a permis une optimisation des clairances des petites et moyennes molécules et une meilleure hemo et biocompatibilité [11]. La prescription du dialyseur va dépendre du patient, de la recherche de l'optimisation de l'épuration des toxines urémiques et de l'amélioration de l'état inflammatoire. MPO study [12] a démontré un effet bénéfique des membranes à *high flux* par rapport aux membranes à *low flux* sur la mortalité des patients ayant un taux d'albuminémie inférieur à 40 g/l et des malades diabétiques. D'autres études plus récentes [13], ont démontré l'amélioration notable de l'état inflammatoire des patients traités par des membranes MCO.

B2 : Le débit sang, élément primordial dans l'optimisation de la qualité en dialyse, dépend étroitement de la voie d'abord vasculaire, la fistule artérioveineuse native étant l'idéal. Il a été démontré une augmentation linéaire de l'épuration de l'urée en fonction du débit sang [14]. Dans une récente publication [15], l'étude des cohortes DOPPS des pays du Golf, dont les caractéristiques des patients dialysés sont identiques à notre population de dialysés, a montré un risque de surmortalité élevé pour les patients n'atteignant pas les cibles de KT/V de 1,2 prescrites. Ce risque de surmortalité est deux fois supérieur pour les patients dialysés moins de 4h, et 1,5 fois pour des débits sang inférieurs à 350 ml/mn.

B3 : Le débit dialysat, varie de 500 à 800 ml/mn et jusqu'à 1.200 ml dans certains générateurs. Son augmentation en fonction du débit sang améliore l'épuration des toxines urémiques pour peu qu'on utilise des membranes de haute et très haute perméabilité. Tous les générateurs actuels permettent une adaptation du débit dialysat au débit sang dans des proportions de 1,5 à deux et donc une

optimisation de l'épuration tout en gardant un esprit écologique [16].

C : Le temps de dialyse T. Dès les premières heures de la dialyse, le temps est apparu comme un déterminant majeur de la qualité du traitement par l'amélioration de l'hémodynamique, de la tolérance des séances. Des études à Tassin [17] ont montré l'amélioration du bilan phospho-calcique, de l'anémie et la baisse du risque cardiovasculaire. NCDS a également démontré l'importance du temps pour l'atteinte des objectifs de l'épuration. L'étude des différentes cohortes DOPPS, comme cité plus haut, ont démontré une baisse de la mortalité de 7 % pour chaque 30 mn de plus de dialyse. Inversement d'autres études ont démontré la surmortalité en dialyse pour des séances inférieures à 240 mn. La dernière étude FHN a montré une baisse de la mortalité toutes causes de 40 % des malades dialysés six fois/semaine par rapport à ceux dialysés trois fois/semaine [18].

D : Limites du KT/V. Le KT/V mono compartimental est imparfait car il ne prend en compte que l'épuration du secteur plasmatique et il ne prend pas en compte l'effet rebond post-dialytique dû à l'urée contenue dans les autres secteurs intracellulaires, musculaires, osseux, peau,... HEMO *study* a répondu à cette question en proposant et en validant une autre modélisation mathématique appelée KT/V équilibré = $KT/V_{sp} - 0,4 \times 60 \times K/V$ [19]. HEMO *study* comparant deux groupes, un groupe KT/Ve standard et un groupe Kt/Ve élevé (de 1,45), n'a pas permis de montrer une différence significative sur le critère primaire de mortalité entre les deux groupes. Alors qu'une fois encore, les données de DOPPS ont montré une amélioration de la survie nette jusqu'à un KT/Ve de 1,4.

Cette discordance entre l'amélioration du KT/V et la non amélioration de la survie des patients est due probablement au fait que l'urée n'est qu'un représentant des toxines de petits poids moléculaires et même pour cette classe de toxines, ne reflète pas la cinétique d'épuration des autres toxines (ex : les toxines inorganiques comme les phosphates). Dans l'étude FHN, le bénéfice en terme de survie n'était pas lié uniquement à l'amélioration du KT/V mais

surtout lié au moins à deux autres facteurs, d'une part les taux d'UF plus modérés et d'autre part, l'amélioration de la phosphatémie dans le groupe dialysé quotidiennement [18].

Beaucoup d'auteurs ont souligné la limite de l'utilisation du V comme constante de l'index de la dose de dialyse, car il ne reflète pas exactement la distribution de l'urée dans l'organisme et dépend beaucoup de la morphologie des patients. Ainsi Lowrie, principal investigateur de l'étude NCDS, en s'affranchissant du V, a montré dans une étude rétrospective portant sur plus de 17.000 patients et publiée en 1999, que la survie des patients était améliorée de façon linéaire avec le KT, quand celui-ci est supérieur à 40 l pour les femmes et 45 l pour les hommes. Maduell et al. en Catalogne, dans une étude multicentrique publiée tout récemment [20] a démontré l'intérêt de l'augmentation de la dose de KT de plusieurs litres, sur la mortalité et l'hospitalisation de plus de 6.000 patients. Daugirdas a proposé des abaques de Kt normalisé à la surface corporelle indépendamment du sexe, à atteindre afin d'améliorer la survie. D'autres indices plus ou moins pertinents ont été proposés comme le kt/V standard ou hebdomadaire pour quantifier la dose de dialyse délivrée dans des programmes autres que trois fois 4h par semaine, les recommandations nationales proposent un standard KT/V minimum de 2,1. D'autres encore ont proposé un indice appelé équivalent rénal de la clairance de l'urée (EKRC) qui prend en compte la clairance résiduelle dont l'importance pour la survie des patients dialysés a été démontrée par l'étude hollandaise NECOSAD [21]. Le calcul de tous ces index est proposé dans un modèle mathématique informatisé en ligne gratuitement en 2009 par Daugirdas : www.ureakinetics.org et dans un papier plus récent. Daugirdas propose encore d'améliorer ce modèle en proposant un www.solute-solver.orgwhat-if, prenant en compte tous les cas de figure de dialyse incrémentale, pluri hebdomadaire, ... Le calcul de cette dose de dialyse nécessite le dosage de l'urée avant et après dialyse selon des protocoles bien définis dit en *stop flow* ou en *low flow* (Tableau III).



Tableau III : Recommandation KDOQI 2015

- Avant dialyse : ponctionner la veine artérialisée et faire un prélèvement de 2 à 4 cc de sang sur tube sec (tube rouge).
- A la fin de la séance, avant débranchement du patient, arrêter l'UF, mettre le dialysat en bypass, baisser le débit sang à 100 cc par minute. Attendre au moins 15 secondes et faire un prélèvement de 2 à 4 cc de sang au niveau du site artériel.
- Pour la technique dite en *stop Flow*, mettre le dialysat en bypass durant au moins 3 mn.

Fin 1999, début des années 2000, l'équipe de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière proposera un concept innovant, qui révolutionnera notre approche de la dose de dialyse en proposant une mesure directe de la clairance du sodium, assimilée ici à la clairance de l'urée [22]. En perturbant le sodium du dialysat entrant et en mesurant ce même sodium dans le dialysat sortant, grâce à des logiciels embarqués, la clairance K est affichée instantanément, et sans aucun surcoût humain ou matériel, sur le générateur qui affichera également le KT instantané et même le KT/V pour peu qu'on ait introduit les données anthropométriques du patient. Des générateurs actuels proposent même le KT/V équilibré partant de la mesure de la dialysance ionique. Cette mesure en continu du K permet en plus de suivre plusieurs paramètres tels que le fonctionnement de la voie d'abord vasculaire, de l'anti-coagulation de la CEC, et d'agir rapidement en cas de dysfonctionnement.

D'autres modèles proposent l'absorption photonique comme modèle de calcul du KT, la baisse de l'absorption de la lumière émise en continu est inversement corrélée à la clairance de l'urée. Plusieurs études ont validé ces mesures.

La qualité de dialyse, ne doit pas se résumer à la quantification de la dose de dialyse. L'approche qualité doit englober à notre avis, d'abord le bien être du patient, sa qualité de vie et ses demandes, souvent ignorés par les praticiens. Les KDOQI réservent plus de 30 pages au KT/V et ses techniques de dosage et deux pages seulement pour la qualité de vie des patients- les différents autres paramètres biologiques et biochimiques de la dialyse sont résumés dans le tableau II comme précisé dans les recommandations de bonnes pratiques médicales de l'affection de longue durée (RBPM ALD) 17.

Les progrès technologiques sur les générateurs, le traitement d'eau et les membranes [23], ont permis le développement et la démocratisation d'autres techniques de dialyse dites convectives associant une dose diffusive à une dose convective. Cette dose convective peut et doit être également prescrite. Les différentes études randomisées, prospectives et les méta-analyses ont démontré que la dose convective était seule garante de la baisse de la mortalité en HDF [24] Cette dose convective doit être supérieure à 23 l/1,73m² de surface corporelle ou encore supérieure à 15 l/m² en post-dilution. La baisse de la mortalité peut dépasser les 35 % sur trois ans. Les logiciels/algorithmes embarqués dans les nouveaux générateurs améliorent de façon notable la fraction filtrée (qui est le rapport du débit de l'ultrafiltration sur le débit de l'eau plasmatisée) et donc la dose convective en intégrant plusieurs paramètres, l'hémoconcentration, la concentration protidique, l'optimisation de la PTM (pression transmembranaire) ou la combinaison de plusieurs de ces paramètres. Ces techniques seront détaillées dans un prochain focus dans cette revue.

L'épuration des moyennes molécules dites toxines urémiques dont la liste ne cesse de s'allonger depuis les cinq dernières décennies et dont le chef de file reste la β_2 microglobuline sont au centre de la quantification en dialyse et de l'optimisation de l'épuration. Depuis le forum de Marrakech en 1985, la clairance de la β_2 est un enjeu majeur de la qualité en dialyse, la mortalité augmentant de façon linéaire au-delà de 27,5 mg/l [25]. Tous les industriels s'attachent actuellement à proposer des membranes de dialyse épurant de façon optimale ces moyennes molécules soit en créant de l'HDF interne comme les membranes dites *medium cut-off* (MCO) soit des membranes de très haute perméabilité avec un Kuf très élevé et un coefficient de tamisage proche de 1.

Conclusion

La quantification de la dose de dialyse est un outil, et un objectif de la bonne dialyse et de son optimisation. L'obtention d'un KT/Ve de 1,2 à chaque séance, ou un

stdKT/V de 2,1 ou encore un KT d'au moins 45 l pour les femmes et 50 l pour les hommes est une nécessité. En HDF, dépasser les 23 l de volume convectif pour être efficace. La démarche qualité en dialyse doit prendre en charge le malade insuffisant rénal dans sa globalité, dans une approche holistique du patient, de sa qualité de vie au quotidien, de ses paramètres biologiques, de son risque cardiovasculaire et de son pronostic à long terme.

Conflit d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.

Références

- 1- Blagg CR. The early history of dialysis for chronic renal failure in the United States: a view from Seattle. *Journal of Kidney Diseases*. 2007;49(3):482-96.
- 2- Brescia MJ et al. Chronic haemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Engl J Med*. 1996;275(20):1089-92.
- 3- Kjellstrand CM. et al. The unphysiology of dialysis: a major cause of dialysis side effects? *Kidney Int Suppl*. 1975;(2):30-4.
- 4- National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(5):884-930.
- 5- European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis et al. Section II. Haemodialysis adequacy. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(suppl 7):16-31.
- 6- Recommandations de bonnes pratiques médicales de l'affection de longue durée 17, insuffisance rénale chronique terminale. ANAM 2013. http://nephro-maroc.com/wp-content/uploads/2016/03/RBPM_IRCT.pdf.
- 7- Lowrie EG et al. Effect of the hemodialysis prescription of patient morbidity: report from the National Cooperative Dialysis Study. *N Engl J Med*. 1981;305:1176-81.
- 8- Gotch FA et al. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int*. 1985;28:526-34.
- 9- Depner TA. Prescribing Hemodialysis: A Guide to Urea Modeling. Kluwer Academic Publishers. Boston. 1991.
- 10- Watson PE et al. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr*. 1980;33(1):27-39.
- 11- Locatelli F et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(3):645-54.
- 12- Tattersall J 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*. 2010;25(4):1230-2.
- 13- Hulko M et al. Pyrogen retention: Comparison of the novel medium cut-off (MCO) membrane with other dialyser membranes. *Scientific reports*. 2019;9(1):6791.
- 14- Ryan P et al Effect of increased blood flow rate on hemodialysis tolerability and achieved urea reduction ratio *Ther Apher Dial*. 2018;22(5):494-502.
- 15- Alsahow A et al. Demographics and key clinical characteristics of hemodialysis patients from the Gulf Cooperation Council countries enrolled in the dialysis outcomes and practice patterns study phase 5 (2012-2015). *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2016; 27(6 Suppl 1):S12-23
- 16- Alayoud A et al. A model to predict optimal dialysate flow *TherApher Dial*. 2012;16 (2):152-8.
- 17- Charra B et al, Long thrice weekly hemodialysis: the Tassin experience. *Int J Artif Organs*. 2004;27:265-83.
- 18- FHN Trial Group et al. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med*. 2010;363(24):2287-300.
- 19- Eknoyan G et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*. 2002;347(25):2010-119.
- 20- Maduell F et al. Hemodialysis patients receiving a greater Kt dose than recommended have reduced mortality and hospitalization risk *Kidney Int*. 2016;90(6):1332-4.
- 21- Termorshuizen F et al. Relative contribution of residual renal function and different measures of adequacy to survival in hemodialysis patients: an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)-2. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1061-70.
- 22- Petitclerc T et al. Dialysance ionique et qualité contrôle de qualité de l'épuration en hémodialyse. *Néphrologie*. 2001;22 (5):191-19
- 23- Lameire N et al. Did 20 years of technological innovations in hemodialysis contribute to better patient outcomes?. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(Suppl 1):s30-40.
- 24- Peters SAE et al. Hemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials NDT. 2016;31(6):978-84.
- 25- Cheung AK et al. Serum beta-2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(2):546-55.