

Hemodialys – konsensus saknas kring hur mycket och hur ofta

STANDARDORDINATIONEN TRE DIALYSER I VECKAN IFRÅGASÄTTS ALLT MER

I de senaste rapporterna från Svenskt njurregister framgår att patienter med behov av hemodialys behandlas olika i våra olika sjukvårdsregioner och på olika dialysenheter i Sverige [1, 2]. Antalet ordinerade dialyser per vecka varierar från 2,6 till 3,6 mellan olika dialysenheter. Hos totalt 60 dialysenheter i Sverige har samtliga patienter 3 eller fler dialyser per vecka på sju enheter, medan andelen patienter med färre än 3 dialyser per vecka (vanligen två) varierar från 10 procent upp till knappt 50 procent på 34 av dialysenheterna [2]. Veckodialystiden varierar i medeltal från knappt 11 timmar till drygt 14 timmar i de olika regionerna [1].

Även sättet att dialysera varierar. De dialysmodaliteter som är helt dominerande i dag är konventionell hemodialys (HD) och hemodiafiltration (HDF). Andelen som behandlas med online-hemodiafiltration (ol-HDF) varierar från noll till 80 procent på olika dialysenheter. Ol-HDF innebär att den filtrerade plasmavolymen ersätts med en balanserad salt-vattenlösning som kontinuerligt bereds i dialysmaskinen under den pågående behandlingen. På så sätt kan stora volymer filtreras under en behandling. Under de senaste 10 åren har andelen som behandlas med ol-HDF ökat från i medeltal cirka 15 procent till drygt 50 procent i Sverige. Sverige, med varannan patient i denna dialysform, är det land i Europa som använder ol-HDF mest, vilket kan jämföras med till exempel Storbritannien där endast en av sju patienter behandlas med ol-HDF [3].

Ojämlig dialysvård?

Innebär dessa olikheter att dialysvården i Sverige är ojämlig och att vissa patienter ges för lite eller andra för mycket dialys, eller att vissa dialysenheter inte använder sig av den bästa behandlingsmetoden? Eller är det bara ett uttryck för att för- och nackdelar med olika dialysmodaliteter och dialysregimer bedöms olika?

Hemodialys som regelbunden livsuppehållande behandling vid avancerad njursvikt blev alltmer tillgänglig i Sverige under 1960-talet. På 1970-talet blev det allmänt accepterat, såväl internationellt som nationellt, att en patient med dialysbehov skulle ges sådan behandling tre gånger i veckan, och den gängse ordinationen var 4 timmar varje gång. Detta ordinerades helt oberoende av om patienten hade kvar någon egen njurfunktion (så kallad »residual renal function« restfunktion) eller inte, och ordinationen »3 × 4 timmar« baserades inte på några randomiserade kontrollerade studier [4]. Det vetenskapliga resonemang- et och bakgrunden till denna »allt eller inget«-ordination har inte ifrågasatts på allvar förrän under senare år [5].

Aso Saeed,
med dr, överläkare

Hamid Dezfoolian,
överläkare

Ola Samuelsson,
docent, överläkare;
samtliga Njurmedicin,
Sahlgrenska universi-
tetssjukhuset
● ola.samuelsson@vgregion.se

De senaste åren har från vissa håll argumenterats att dialyspatienter ska ges än mer behandling, såsom fyra gånger i veckan eller korta dagliga eller långa nattliga dialyser 5-7 gånger i veckan. Argumenten bakom detta kan sammanfattas som »ju mer, desto bättre«, eftersom hemodialys fyra timmar tre gånger i veckan teoretiskt är långt ifrån att fullständigt ersätta normal njurfunktion.

2014 gjordes en HTA (health technology assessment)-analys vid HTA-centrum i Västra Götalandsregionen med frågeställningen om patienter med viss kvarstående restfunktion behöver hemodialys tre gånger i veckan eller om det är tillräckligt med två. Slutsatsen av den systematiska genomgången av den då publicerade vetenskapliga dokumentationen var: »För patienter med terminal njursvikt men med en viss bevarad restfunktion finns det inga data som talar för att HD två gånger per vecka försämrar livskvaliteten eller är associerat med en ökad mortalitet eller risk för kardiovaskulära händelser« [6]. Har denna slutsats fått mer stöd, eller kan den förkastas av resultat från de senaste årens studier?

Adekvat dialys – vad är toxiskt vid uremi?

Allt sedan hemodialys infördes som regelbunden livsuppehållande behandling har det diskuterats hur man ska mäta om patienten får en adekvat »dialysdos«. Efter publikationen av National cooperative dialysis study 1981 [7] har koncentrationen av urea i serum före och efter dialys använts i olika matematiska modeller för att beräkna given dialysdos. Det värde

HUVUDBUDSKAP

- I Sverige varierar sättet att utföra hemodialys. Från att tidigare ge alla patienter konventionell hemodialys fyra timmar tre gånger per vecka används i dag allt mer hemodiafiltration.
- Antalet behandlingar varierar från två till fyra per vecka. Dessa variationer beror sannolikt på att för- och nackdelar med de olika strategierna värderas olika och att resultaten från randomiserade kontrollerade studier bedöms olika på njurmedicinska enheter.
- Mer fokus läggs nu på att bevara den restfunktion som njurarna har vid dialysstart.
- Det finns nu stöd för att det kan räcka med två dialyser per vecka och successiv ökning av dialystid och frekvens allteftersom restfunktionen minskar, så kallad »incremental dialysis«.

TABELL 1. Total dödlighet i nio randomiserade kontrollerade studier som jämför hemodiafiltration (HDF) och konventionell hemodialys (HD). Från [27]. Publicerad med tillstånd från Oxford University Press.

Studie	HDF		HD		HDF bättre	HD bättre	Riskkvot [95KI]
	Död	Total	Död	Total			
● Locatelli et al 1996	7	50	26	279			1,50 [0,69–3,27]
● Wizermann et al 2000	1	23	2	21			0,46 [0,04–4,68]
● Bolasco et al 2003	7	76	8	70			0,81 [0,31–2,11]
● Schiffli 2007	1	38	2	38			0,50 [0,05–5,28]
● Locatelli et al 2010	2	40	8	70			0,44 [0,10–1,96]
● Gooterman et al (CONTRAST) 2012	131	358	138	356			0,95 [0,71–1,21]
● Ok et al (Turkiet) 2013	52	391	65	391			0,83 [0,58–1,19]
● Madell et al (ESHOL) 2013	85	456	122	450			0,70 [0,53–0,92]
● Morena et al (Frankrike) 2017	36	190	43	191			0,83 [0,53–1,30]

95KI: 95 procents konfidensintervall

0,06 0,25 1 4

som då räknas fram benämns Kt/V. Då urea är en relativt liten molekyl och i sig inte nämnvärt toxisk har det diskuterats hur bra denna markör är som mått på given dialysdos.

Sedan mer än 30 år tillbaka har man ansett att lite större nedbrytningsprodukter än urea, så kallade »middle molecules«, är de som orsakar de uremiska symtomen [8]. Än i dag är det emellertid oklart vilka specifika nedbrytningsprodukter som är toxiska vid uremi [9]. Detta innebär att vi egentligen fortfarande inte vet exakt vad vi ska mäta.

»Detta innebär att vi egentligen fortfarande inte vet exakt vad vi ska mäta.«

När ska en patient starta dialys?

På 1990-talet förespråkade en del auktoriteter inom njurmedicinen att dialys skulle startas redan innan patienten uppvisade uppenbara uremiska symtom för att på längre sikt förbättra såväl livskvaliteten som överlevnaden. De stödde sig på resultaten från några få observationsstudier [10, 11]. Senare studier kunde emellertid inte bekräfta detta [12–15].

Numera rekommenderas att dialys ska startas först när patienten har uremiska symtom eller uppenbara metabola komplikationer och inte vid en specifik nivå av nedsatt njurfunktion [16]. Denna omsvängning kom efter publikationen 2010 av IDEAL-studien [15]. Det var en randomiserad kontrollerad studie i vilken »tidig« och »sen« dialysstart jämfördes. Studien fann ingen skillnad i viktiga kliniska utfall och att »tidig« start inte innebar någon fördel för patienten.

Spelar sättet att dialysera någon roll?

Som inledningsvis nämnts används i Sverige i dag både konventionell HD och HDF. Det är viktigt att poängtera att båda behandlingarna är relativt oselektiva metoder för att eliminera toxiska substanser och på

intet sätt kan ersätta alla de sofistikerade funktioner som njurarna har.

Vid konventionell HD sker den huvudsakliga transporten av lösliga molekyler från plasmavattnet över dialysmembranet till den mottagande dialysvätskan via diffusion. Över moderna dialysmembran transporteras små molekyler effektivare utefter sin koncentrationsgradient än något större molekyler. För att öka transporten av lite större molekyler, »middle molecules«, kan konvektion användas som transportmekanism. Detta utnyttjas vid HDF, där diffusion och konvektion kombineras. Den effektivare transporten av »middle molecules« sker då på viss bekostnad av transporten av små molekyler. Till skillnad från det sinnrika nefronet kan ingendera av dialysmodaliteterna särskilja »nyttiga« från »skadliga« molekyler, då någon motsvarighet till tubulär reabsorption och sekretion helt saknas.

Diskussionen huruvida HDF är bättre än vanlig HD, eller om de kan anses som likvärdiga, har nu pågått i många år. Hypotesen att en ineffektiv elimination av »middle molecules« är orsaken till den höga mortaliteten hos dialyspatienter ledde till en utveckling av dialysmembran med bättre permeabilitet [17, 18] och dialysmaskiner med mycket god kontroll av filterade volymer. Två stora randomiserade studier har genomförts i vilka dialysmembran med hög permeabilitet, så kallade höglödesfilter, jämfördes med vanliga låglödesfilter [17, 18]. Ingen av dem fann någon skillnad i primära kliniska utfall.

Frågan kvarstod dock om man genom att filtrera mycket stora volymer plasmavatten under en behandling med HDF kunde förbättra prognosen för dialyspatienten [19, 20]. Som så många gånger förr publicerades först ett antal observationsstudier som gav stöd för detta [19, 21].

Hemodialys eller hemodiafiltration?

Leder då HDF till bättre livskvalitet och överlevnad? 2006 publicerades en första Cochrane-rapport som systematiskt sammanställde publicerade randomiserade studier i vilka ol-HDF jämfördes med vanlig HD

[22]. De ingående studierna var ganska små och rapportens konklusion var att det saknades evidens för att den ena dialysmodaliteten var bättre än den andra. Sedan dess har fyra stora randomiserade studier slutförts och resultaten publicerats [23-26]. Tabell 1 visar mortalitetsresultaten från dessa fyra samt fem tidigare mindre randomiserade studier. Endast en av dem, ESHOL-studien [24] kunde rapportera en bättre överlevnad i gruppen som fick ol-HDF, medan ingen av de övriga fann någon signifikant skillnad [27].

Den positiva spanska ESHOL-studien var dock behäftad med en del problem. Patienterna i de båda studiegrupperna var inte lika vid studiestarten. De som randomiserats till kontrollgruppen, det vill säga konventionell HD, var något äldre och hade en högre komorbiditetspoäng, och diabetes mellitus och central dialyskateter (CDK) i stället för arteriovenös (AV)-fistel var mer frekvent förekommande än i gruppen som lottats till behandling med ol-HDF. De hade därför redan från start en större risk för kardiovaskulära komplikationer och död. Data från observationsstudier [19, 28] och post hoc-analyser från ett par randomiserade studier [23, 26] antyder att HDF med mycket stor konvektiv volym (»högdos«) skulle kunna ge en överlevnadsfördel jämfört med konventionell HD. Huruvida så är fallet är för närvarande oklart och kontroversiellt, då andra studier inte har kunnat påvisa denna effekt [25, 29]. Detta har lett att den eu-

»Sammantaget går det inte på basis av publicerade studier att konkludera att högdos-ol-HDF är bättre än konventionell HD.«

ropeiska dialysgruppen, med stöd av Europeiska kommissionen, 2018 startat en internationell prospektiv randomiserad kontrollerad multicenterstudie som jämför högdos-HDF med konventionell HD (CONVINCE-studien) [30].

Sammantaget går det inte på basis av publicerade studier att konkludera att högdos-ol-HDF är bättre än konventionell HD. I dagsläget bör de anses vara »lika bra«.

Hur ofta och hur länge ska patienten ha dialys?

Standardregimen med dialys 4 timmar tre gånger per vecka används fortfarande på de flesta håll i världen. Mot bakgrund av att mortaliteten och sjukligheten inte nämnvärt förbättrades fram till millennieskiftet (i Sverige då en årlig mortalitet på 29,5 procent), trots förändringar i dialysmaterial och teknik, så ökade i början av 2000-talet intresset för längre eller tätare dialysbehandlingar.

Observationsstudier av relativt små patientmaterial publicerades med resultat som indikerade att såväl korta, dagliga dialyser som långa dialyser nattetid kunde förbättra såväl överlevnaden som livskvaliteten hos patienterna [31, 32]. 2012 och 2013 publicerades två relativt stora retrospektiva observationsstudier utförda på i stort sett samma patientmaterial men

med något olika metod för att matcha patienter med frekventa dialyser jämfört med konventionell »3 per vecka-regim« [33, 34]. Den första rapporterade en bättre överlevnad och den andra en sämre överlevnad hos patienter med dialys i medeltal 4,8 respektive 5,8 gånger i veckan jämfört med standardregimen 3 dialyser per vecka. En svaghet med observationsstudier och registerstudier är att patienterna alltid är primärt selekterade till olika behandlingsformer och att det då är svårt att korrigera för förväxlingseffekter.

I ett försök att få svar på om mer frekventa behandlingar förbättrar prognosen och livskvaliteten hos dialyspatienterna designades och genomfördes två randomiserade kontrollerade studier i USA, Frequent Hemodialysis Network (FHN) daily and nocturnal trials, i vilka dialys sex gånger per vecka jämfördes med tre gånger per vecka under 12 månaders uppföljning [35, 36]. I den ena FHN-studien dialyserades patienterna dagtid på dialysenhet och i den andra nattetid i hemmet. För att reducera antalet patienter i studierna användes som primär utfallsvariabel en kombinerad variabel av död och vänsterkammarmassa, varför effekten på mortaliteten inte gick att utvärdera efter endast ett år. Då många patienter i studierna fortsatte med samma dialysregim efter de 12 månaderna har analyser med förlängd uppföljningstid upp till fem år gjorts [37, 38]. Resultaten av de två studierna är motstridiga. I den »dagliga« studien observerades en förbättrad överlevnad, och patienterna randomiserade till tätare dialyser hade även en bättre bevarad restfunktion efter 12 månader. I den »nattliga« studien var överlevnaden sämre hos patienterna med mer frekventa dialyser, och de hade en lägre bevarad restfunktion efter 12 månader [39]. Ytterligare erfarenheter och observanda från den »dagliga« studien var att antalet AV-fistelkomplikationer och incidensen av bakteriemier var signifikant högre hos patienterna med frekventa dialyser.

Hur mycket dialys behöver en patient?

Ett enkelt sätt att resonera skulle kunna vara »ju mer, desto bättre«. Ett annat sätt är att fråga sig vad som är minsta acceptabla dialysdos.

Genom att beräkna dialysdosen med Kt/V (se ovan) visade observationsstudier gjorda på 1970- och 80-talen att mortaliteten och morbiditeten ökade påtagligt och kurvilinear vid doser under ett värde av »single-pool« Kt/V på 1,2 hos patienter med dialys tre gånger i veckan. Vid högre Kt/V-värden planade riskkurvan ut. Ett »single-pool« Kt/V på 1,2 uppnåddes vanligen vid en fyra timmar lång dialysbehandling hos en normalviktig person, vilket stödde den standardiserade regimen 3 × 4 timmar. HEMO-studien [17] kunde sedan bekräfta i en kontrollerad och randomiserad studie att mer dialys, alltså en högre dialysdos, inte förbättrade prognosen.

I de tidiga observationsstudierna i vilka dialysdos korrelerats till överlevnad togs emellertid inte hänsyn till om patienterna hade kvar något av sin egen njurfunktion, den renala restfunktionen. I senare observationsstudier där detta gjorts har det visat sig att sambandet mellan dialysdos och mortalitet och morbiditet ser helt olika ut hos patienter med och utan någon renal restfunktion [40]. Patienter med en viss bibehållen restfunktion har betydligt lägre risk, och

hos dem ser man inte den branta kurvlinjära stegringen med lägre dialysdos på samma sätt som hos patienter utan renal restfunktion. Dessa senare observationer tyder starkt på att en viss kvarvarande njurfunktion är av mycket stor betydelse för den enskilde patienten och att man bör försöka bevara den så länge som möjligt samt att den ska tas med i bedömningen av patientens framtida risk för död och kardiovaskulära komplikationer [41, 42]. Vi har nu dessutom data

»Sammantaget talar detta ... för att de med renal restfunktion över en viss nivå mycket väl kan vara gynnade av glesare dialyser.«

från studier som visar att mer frekventa dialyser är förenade med snabbare förlust av den egna bibehållna restfunktionen [39]. Sammantaget talar detta starkt emot att synsättet att alla patienter ska ha samma standardiserade dos av dialys och för att de med renal restfunktion över en viss nivå mycket väl kan vara gynnade av glesare dialyser.

Under de senaste 10 åren har det från allt fler håll framförts att vi kan använda oss av successivt ökad dialysdos, så kallad inkrementell hemodialys [5]. Det innebär att det skulle vara tillräckligt med dialys två gånger per vecka så länge en patient har en viss bibehållen restfunktion med god egen diures, men när renal restfunktion går under en viss kritisk gräns (urea-clearance 2 ml/min har föreslagits) [16] bör dialysen ökas till tre eller i vissa fall fyra gånger per vecka. I en nyligen publicerad metaanalys av 15 observationsstudier fann författarna att en sådan dialysregim, det

vill säga successivt ökad dialysdos, var förenad med en bättre överlevnad och en bättre bevarad restfunktion än att starta direkt med tre behandlingar i veckan [43].

Sammanfattande synpunkter

Den sedan flera decennier använda standarordinationen tre dialyser i veckan har ifrågasatts och diskuterats allt mer. Olika dialysregimer har föreslagits och fått olika genomslag internationellt och nationellt. I Sverige ges hemodialys på olika sätt på våra dialysenheter avseende såväl modalitet, frekvens och duration. Att nyare tekniker som hemodiafiltration eller ökad dialysfrekvens skulle leda till bättre överlevnad, minskad sjuklighet och en bättre livskvalitet har emellertid inte bekräftats i randomiserade kontrollerade studier.

Vi vet fortfarande inte hur den optimala dialysregimen ska se ut, men att den bör anpassas till den enskilde patienten är nog de flesta överens om. Då en bevarad restfunktion är av stor betydelse för dialyspatienten är det angeläget att så länge som möjligt utnyttja och bevara den. Detta kan uppnås genom att starta med två hemodialyser i veckan och sedan stegvis öka dialysfrekvensen när restfunktionen avtar. Enligt Clinical Trials (www.clinicaltrials.gov) pågår för närvarande åtminstone fem randomiserade kontrollerade studier i vilka successivt ökad dialysdos (inkrementell hemodialys) jämförs med standarddialysmodellen. I väntan på dessa studier kan man på basen av dagens tillgängliga kunskap motivera ett mer individualiserat synsätt med till och med glesare dialyser än att standardmässigt börja med tre dialyser per vecka hos patienter med bra restfunktion. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2021;118:20159

REFERENSER

- Svenskt njurrregister. Årsrapport 2019.
- Svenskt njurrregister. Årsrapport 2020.
- ERA-EDTA Registry. Annual report 2017. Amsterdam: Department of Medical Informatics; 2019.
- Scribner BH, Cole JJ, Ahmad S, et al. Why thrice weekly dialysis? *Hemodial Int*. 2004;8(2):188-92.
- Murea M, Moossavi S, Garneata L, et al. Narrative review of incremental hemodialysis. *Kidney Int Rep*. 2020;5(2):135-48.
- Saeed A, Björkander E, Carlström J, et al. Hemodialysis twice versus three times a week in patients with residual kidney function: quality of life, cardiovascular outcomes and mortality. Göteborg: Västra Götalandsregionen, HTA-centrum; 2014. HTA-rapport 2014:76.
- Lowrie EG, Laird NM, Parker TF, et al. Effect of the hemodialysis prescription of patient morbidity: report from the National Cooperative Dialysis Study. *New Engl J Med*. 1981;305(20):1176-81.
- Scribner BH. Discussion. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1965;11:29.
- Flythe JE, Hostetter TH. Assessing clinical relevance of uremic toxins. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(2):182-3.
- Bonomini V, Feletti C, Scolari MP, et al. Benefits of early initiation of dialysis. *Kidney Int Suppl*. 1985;17:S57-9.
- Hakim RM, Lazarus JM. Initiation of dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1995;6(5):1319-28.
- Traynor JP, Simpson K, Geddes CC, et al. Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(8):2125-32.
- Wright S, Klausner D, Baird B, et al. Timing of dialysis initiation and survival in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(10):1828-35.
- Korevaar JC, Jansen MA, Dekker FW, et al; Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis Study Group. When to initiate dialysis: effect of proposed US guidelines on survival. *Lancet*. 2001;358(9287):1046-50.
- Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al; IDEAL Study. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med*. 2010;363(7):609-19.
- National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(5):884-930.
- Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al; Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*. 2002;347(25):2010-9.
- Locatelli F, Martin-Mallo A, Hannedouche T, et al; Membrane Permeability Outcome (MPO) Study Group. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(3):645-54.
- Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int*. 2006;69(11):2087-93.
- Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, et al; RISCALD Study Group. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCALD study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(7):2337-43.
- Locatelli F, Marcelli D, Conte F, et al. Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. The Registro Lombardo Dialisi E Trapianto. *Kidney Int*. 1999;55(1):286-93.
- Rabindranath KS, Strippoli GFM, Daly C, et al. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD006258.
- Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, et al; CONTRAST Investigators. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(6):1087-96.
- Maduell F, Moreso F, Pons M, et al; ESHOL Study Group. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(3):487-97.
- Morena M, Jausseant A, Chalabi L, et al. 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):1495-509.
- Ok E, Asci G, Toz H, et al; 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(1):192-202.
- Locatelli F, Carfagna F, Del Vecchio L, et al. Haemodialysis or haemodiafiltration: that is the question. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(11):1896-904.
- Imamović G, Hrvačević R, Kapun S, et al. Survival of incident patients on high-volume online hemodiafiltration compared to low-volume online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis. *Int Urol Nephrology*. 2014;46(6):1191-200.
- Locatelli F, Karaboyas A, Pisoni RL, et al. Mortality risk in patients on hemodiafiltration versus hemodialysis: a «real-world» comparison from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;33(4):683-9.
- Blankestijn PJ, Fischer KI, Barth C, 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.
- Suri RS, Nesrallah GE, Mainra R, et al. Daily hemodialysis: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(1):33-42.
- Walsh M, Culletton B, Tonelli M, et al. A systematic review of the effect of nocturnal hemodialysis on blood pressure, left ventricular hypertrophy, anemia, mineral metabolism, and health-related quality of life. *Kidney Int*. 2005;67(4):1500-8.
- Nesrallah GE, Lindsay RM, Cuerden MS, et al. Intensive hemodialysis associates with improved survival compared with conventional hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(4):696-705.
- Suri RS, Lindsay RM, Bieber BA, et al. A multinational cohort study of in-center daily hemodialysis and patient survival. *Kidney Int*. 2013;83(2):300-7.
- Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, et al. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med*. 2010;363(24):2287-300.
- Rocco MV, Lockridge RS Jr, Beck GJ, et al; Frequent Hemodialysis Network (FHN) Trial Group. The effects of frequent nocturnal home hemodialysis: the Frequent Hemodialysis Network Nocturnal trial. *Kidney Int*. 2011;80(10):1080-91.
- Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, et al; Frequent Hemodialysis Network (FHN) Trials Group. Long-term effects of frequent in-center hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(6):1830-6.
- Rocco MV, Daugirdas JT, Greene T, et al; 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.
- Daugirdas JT, Greene T, Rocco MV, et al; FHN Trial Group. Effect of frequent hemodialysis on residual kidney function. *Kidney Int*. 2013;83(5):949-58.
- Termorshuizen F, Dekker FW, van Manen JG, et al; NECOSAD Study Group. 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(4):1061-70.
- van der Wal WM, Noordzij M, Dekker FW, et al; Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis Study Group (NECOSAD). Full loss of residual renal function causes higher mortality in dialysis patients; findings from a marginal structural model. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(9):2978-83.
- You AS, Kalantar-Zadeh K, Obi Y, et al. Residual urine output and mortality in a prospective hemodialysis cohort. *Kidney Int Rep*. 2020;5(5):643-53.
- Liu Y, Zou W, Wu J, et al. Comparison between incremental and thrice-weekly hemodialysis: systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*. 2019;24(4):438-44.