

Université de Montréal

**Dialyse à domicile, évaluation du modèle de dialyse à
domicile intégrée**

par Annie-Claire Nadeau-Fredette

Département de Médecine
Faculté de Médecine

Mémoire présenté
en vue de l'obtention du grade de M.Sc.
en Sciences Biomédicales
option Recherche clinique

Avril 2016

© Annie-Claire Nadeau-Fredette, 2016

Résumé

Les modalités de dialyse à domicile, soit la dialyse péritonéale (DP) et l'hémodialyse à domicile (HDD), offrent plusieurs avantages aux patients avec insuffisance rénale terminale (IRT), que ce soit par rapport à la qualité de vie ou à une diminution des complications liées à l'IRT. Peu de données sont toutefois disponibles quant aux répercussions cliniques de l'initiation de la thérapie de suppléance rénale via la DP ou l'HDD et de l'optimisation subséquente du traitement à domicile.

Le présent mémoire visait donc à répondre aux trois questions suivantes soit (1) la comparaison entre la survie des patients débutant la thérapie de suppléance rénale par une ou l'autre des modalités à domicile, (2) l'évaluation du modèle de dialyse à domicile intégrée (c'est la dire l'initiation de la suppléance rénale en DP avec un transfert subséquent en HDD) et (3) l'évaluation des prédicteurs dudit modèle de dialyse à domicile intégrée.

L'évaluation de 11 416 patients ayant débuté la suppléance rénale en Australie et Nouvelle-Zélande entre 2000 et 2012 a montré une association entre une mortalité globale inférieure chez les patients traités par HDD comparativement à ceux traités par DP (rapport des risques [*hazard ratio* - HR] 0.47, intervalle de confiance [IC] de 95%, 0.38-0.59). Par contre, les patients ayant débuté la suppléance rénale en DP et ayant ensuite été transférés en HDD (modèle de dialyse à domicile intégrée) avaient une survie en dialyse à domicile similaire à ceux directement traités par l'HDD (HR 0.92, IC de 95%, 0.52-1.62). Finalement, les caractéristiques démographiques de base (jeune âge, sexe masculin, ethnie), les comorbidités, la cause de l'insuffisance rénale terminale, la durée du traitement et la raison de l'arrêt de la DP étaient des prédicteurs du modèle de dialyse à domicile intégrée.

Mots-clés : Insuffisance rénale terminale, dialyse à domicile, dialyse péritonéale, hémodialyse à domicile, survie, modèle de dialyse à domicile intégrée

Abstract

Treatment of end-stage renal disease with home dialysis modalities (peritoneal dialysis [PD] and home hemodialysis [HHD]) is associated with significant patient-related benefits, including improved quality of life, greater autonomy and lower rates of medical complications. Although home dialysis is being increasingly promoted internationally, little data has been published to evaluate outcomes of patients treated with PD and HDD at time of renal replacement therapy (RRT) initiation and evaluate the optimal home dialysis treatment pattern.

The current project specifically aimed to answer the following questions: (1) what is the survival associated with initiation of RRT with PD or HDD, (2) what is the survival associated with the integrated home dialysis model (PD with subsequent transfer to HHD) compared to PD or HDD treatment initially, (3) what are the predictors associated with the integrated home dialysis model.

The first study included 11 416 incident dialysis patients from Australia and New Zealand between 2000 and 2012. Treatment with HHD at start of RRT was associated with a lower mortality compared to initial treatment with PD (hazard ratio [HR] 0.47, 95% confidence interval [CI] 0.38-0.59). The second study assessed the integrated home dialysis model *per se* and showed a similar mortality among patients treated with the integrated home model (PD with transfer to HHD after PD ending) and patients treated with HHD from start of RRT (hazard ratio [HR] 0.92, 95% confidence interval [CI] 0.52-1.62). Finally, the third study assessed the predictors of the integrated home dialysis model and identified baseline characteristics such as lower age, male sex, race, cause of end-stage renal disease, comorbidities and duration of PD therapy as potential predictors of a transfer from PD to HHD.

Keywords : End-stage kidney disease, home dialysis, peritoneal dialysis, home hemodialysis, survival, integrated home dialysis model

Table des matières

Résumé	i
Abstract.....	ii
Table des matières	iii
Liste des tableaux	v
Liste des figures.....	vii
1- Introduction	1
1.1 Insuffisance rénale terminale et dialyse à domicile.....	1
1.2 Dialyse péritonéale	3
1.2.1 Bénéfices de la dialyse péritonéale.....	3
1.2.2 Survie avec la dialyse péritonéale et l'hémodialyse hospitalière	6
1.3 Hémodialyse à domicile	8
1.3.1 Bénéfices de l'hémodialyse à domicile	8
1.3.2 Survie avec l'hémodialyse à domicile et l'hémodialyse hospitalière.....	11
1.4 Comparaison entre la dialyse péritonéale et l'hémodialyse à domicile.....	13
1.5 Rationnelle pour le modèle de dialyse à domicile intégrée	15
2 – Méthodologie.....	17
2.1 Population et base de données étudiées.....	17
2.2 Questions de recherche.....	19
2.3 Stratégies d'analyse	20
2.3.1 Modèle épidémiologique	20
2.3.2 Approche statistique	20
3 - Initiation de la suppléance rénale avec la dialyse péritonéale et l'hémodialyse à domicile	24
3.1 Sommaire du premier article	24
3.2 Article 1 - An incident cohort study comparing survival on home hemodialysis and peritoneal dialysis – a multicenter ANZDATA Registry analysis.	25
Figures and Tables.....	39
Supplementary data	48
4 - Évaluation du modèle de dialyse à domicile intégrée	56
4.1 Sommaire du second article.....	56

4.2 Article 2 - Outcomes of Integrated Home Dialysis Care: A Multi-centre, Multi-national Registry Study	57
Figures and Tables.....	73
Supplementary data	80
5 - Prédicteurs d'un transfert en hémodialyse à domicile après la dialyse péritonéale	87
5.1 Sommaire du troisième article.....	87
5.2 Article 3 - Predictors of Transfer to Home Hemodialysis after Peritoneal Dialysis Completion	88
Figures and Tables.....	102
Supplementary data	112
6 – Discussion.....	117
6.1 Sommaire des principaux résultats.....	117
6.2 Mise en contexte et limites des résultats	119
6.3 Directions futures	122
7 – Conclusion	123
Bibliographie	i

Liste des tableaux

Article 1.

Table 1 – Baseline characteristics	44
Table 2 – Adjusted hazard ratios for mortality (primary outcome) comparing HHD to PD.....	46
Table 3 – Adjusted hazard ratios for secondary outcomes comparing HHD to PD.....	47
Table S1 – Baseline characteristics in propensity score matched model	51
Table S2 - Sensitivity analysis for secondary outcomes: competing risk model, 30-day technique failure / lag definition model.....	52
Table S3 – Sensitivity analysis: Comparison of outcomes from start of home dialysis training	53
Table S4 – Sensitivity analysis: Adjustment for the proportion of PD and HHD in each Australian state and New Zealand.....	53
Table S5 – Sensitivity analysis: Restricted cohort of patients with 60 days on home dialysis ('60-day' attrition rule).....	54
Table S6 - Primary and secondary outcomes by age group, race and diabetes status where two-way interactions were significant (<0.05)	55

Article 2.

Table 1: Baseline characteristic – global cohort.....	76
Table 2 – Baseline characteristics of matched cohort	78
Table 3 – Adjusted hazard ratio for primary and secondary outcomes in main and sensitivity models.....	79
Table S1 - Baseline characteristics of matched groups in model allowing up to 180 days of facility hemodialysis between PD completion and HHD initiation	85
Table S2 - Hazard ratio for primary and secondary outcomes in covariates adjusted, propensity score model.....	86

Article 3.

Table 1 – Baseline characteristics of the study cohort	104
Table 2 - Causes of PD technique failure in patients transferred to HHD and facility HD only	106
Table 3 - Predictors of transition to HHD in the restricted and unrestricted cohort.....	107

Table 4 – Multivariable adjusted predictors of transfer to HHD in the restricted cohort - sensitivity models 109

Table 5 – Predictors of longer facility HD transition time before HHD initiation, Multivariable ordinal logistic regression..... 111

Table S1 – Causes of PD technique failure in patients transferred to HHD and facility HD only 112

Table S2 – Unadjusted predictors of transfer to HHD after PD completion in the restricted cohort..... 113

Table S3 – Multivariable adjusted predictors of transfer to HHD in the restricted cohort - sensitivity models 115

Liste des figures

Article 1.

Figure 1 – Survival curves for primary outcome.....	39
Figure 2 - Subgroup analyses for primary and secondary outcomes.....	40
Figure 3 - Survival curves for secondary outcomes.	41
Figure 4 - Cumulative Incidence Function of technique failure censored for death and stratified by age group and modality in competing risk model.	43
Figure S1 – Flow chart	48
Figure S2 - Standardized differences before and after matching	48
Figure S3 – Kaplan-Meier survival curve in primary outcome (overall survival) with propensity score matched model	49
Figure S4 - Kaplan-Meier survival curves in secondary outcomes with propensity score matched models.....	50

Article 2.

Figure 1 - Study design.....	73
Figure 2 - Patient and home dialysis technique survival.....	74
Figure 3 - Patient survival on home dialysis	75
Figure S1 – Distribution of propensity scores before and after matching.....	80
Figure S2 - Competing risk regression – Cumulative subhazard for death and technique failure in main analysis (transplantation as competing risk).....	81
Figure S3 - Competing risk regression – Cumulative subhazard for death on home dialysis in main analysis (transplantation as competing risk).....	82
Figure S4 - Patient and home dialysis technique survival in model allowing up to 180 days facility hemodialysis between PD completion and HHD initiation	83
Figure S5 - Survival on home dialysis in model allowing up to 180 days facility hemodialysis between PD completion and HHD initiation.....	84

Article 3.

Figure 1 – Flow chart.....	102
Figure 2 - Time on temporary facility HD in patients transferred to HHD during the first year after PD completion.....	103

Liste des abréviations

Français

IC	Intervalle de confiance
DP	Dialyse péritonéale
HDD	Hémodialyse à domicile
HD	Hémodialyse
HR	<i>Hazard ratio</i> (ratio des risques)
IRT	Insuffisance rénale terminale
RCITO	Registre canadien des insuffisances et transplantation d'organes
USRDS	United States Renal Dialysis System

Anglais

ANZDATA	Australia and New Zealand Dialysis and Transplantation
CKD	Chronic kidney disease
CI	Confidence interval
HD	Hemodialysis
HHD	Home hemodialysis
HR	Hazard ratio
PD	Peritoneal dialysis
RRT	Renal replacement therapy

1- Introduction

1.1 Insuffisance rénale terminale et dialyse à domicile

L'insuffisance rénale terminale (IRT) est une maladie chronique, croissante depuis la dernière décennie, qui touche près de 42 000 individus au Canada. De ce nombre, plus de 24 000 personnes reçoivent des traitements de dialyse, principalement sous forme d'hémodialyse hospitalière alors qu'environ 27 000 personnes sont porteuses d'une greffe rénale fonctionnelle (1).

Chaque année, plus de 5000 Canadiens reçoivent un diagnostic d'IRT et pour ces patients, la survie moyenne non-ajustée à cinq ans est inférieure à 50% (1). Non seulement l'IRT est-elle associée à une mortalité significative, mais celle-ci entraîne plusieurs modifications touchant directement la qualité de vie des patients, que ce soit les complications médicales nécessitant une hospitalisation, la diète particulièrement contraignante, l'asthénie fréquemment associée aux traitements de dialyse intermittente ou l'importance du temps consacré aux traitements de dialyse et au transport vers les centres de dialyse (2, 3).

Au cours des dernières années, plusieurs organismes, tant au plan provincial, que national et international, ont tenté de promouvoir les modalités de dialyse à domicile, soit la dialyse péritonéale (DP) et l'hémodialyse à domicile (HDD). Certaines provinces canadiennes tel l'Ontario ont identifié des cibles de 40% d'utilisation des modes de dialyse à domicile pour les patients incidents en dialyse depuis quelques années déjà (4). Au niveau international, l'Australie cible également une utilisation accrue des modes de dialyse à domicile avec une incidence d'au moins 40% dans la majorité de ses états et territoires (5, 6). Plus récemment, le Québec a établi de nouvelles recommandations ministérielles pour l'utilisation des modalités de dialyse à domicile en ciblant 25% d'utilisation des thérapies de dialyse à domicile en 2019 et 40% en 2025, chez les patients débutant la dialyse (7).

Considérant l'accroissement de l'intérêt pour les traitements de dialyse à domicile au plan local, national et international, il s'avère essentiel de mieux cerner les caractéristiques des patients traités par ces modalités de dialyse, et d'identifier les bénéfices et les répercussions cliniques de l'initiation de la thérapie de remplacement rénal avec les modalités à domicile, soit la DP et l'HDD.

1.2 Dialyse péritonéale

La dialyse péritonéale (DP) est la thérapie de dialyse à domicile la plus répandue, tant au Canada qu'à l'international. Au Canada, près de 20% des nouveaux patients (incidents) atteints d'IRT sont traités avec la dialyse péritonéale. De façon globale, plus de 4000 Canadiens recevaient des traitements de DP en 2013 (1). Au niveau international, on retrouve une grande variation quant au recours à la DP chez la population souffrant d'IRT avec des proportions variant de 3% au Japon, à 10% aux États-Unis, 18% au Canada, 20% en Australie, 45% au Mexique et 72% à Hong Kong (8). Cette variation s'explique par divers facteurs, notamment certaines politiques gouvernementales obligeant la PD comme première modalité de dialyse (PD-first) (9), différents accès aux traitements par hémodialyse (HD) et DP, une structure financière variable ainsi que des habitudes locales diverses (10-12).

1.2.1 Bénéfices de la dialyse péritonéale

Bien que la prévalence du traitement par DP soit variable d'un pays à l'autre, la DP présente plusieurs avantages par rapport au traitement, plus répandu, par HD hospitalière.

Autonomie et qualité de vie

Les patients traités par la DP jouissent d'une plus grande indépendance et autonomie en raison du caractère « à domicile » du traitement. Ils sont plus en contrôle de leurs traitements, comprennent souvent mieux leur maladie rénale chronique et sont mieux à même d'adapter la thérapie de dialyse à leur mode de vie usuel (13, 14). Ces derniers sont également plus enclins à conserver un travail rémunéré, bien que cela puisse être au moins partiellement lié aux différences intrinsèques de la population en DP comparativement à celle en HD (15, 16).

La liberté de déplacement est souvent mentionnée comme un avantage de la DP puisque les patients peuvent facilement voyager tout en poursuivant leur traitement de DP dans différents pays. Plusieurs publications ont tenté d'évaluer la qualité de vie des patients en DP, parfois en comparaison avec ceux traités par HD hospitalière. De façon générale, ces données présentent

des résultats mitigés qui indiquent globalement une qualité de vie similaire ou parfois supérieure, pour les patients ayant recours à la DP (17-21). De plus, le traitement par DP, bien que réalisé à domicile, n'a pas été associé à un plus grand fardeau de travail ou une détérioration de la qualité de vie chez les aidants naturels des patients traités par DP (17).

Fonction rénale résiduelle

La préservation de la diurèse résiduelle est étroitement associée à l'amélioration de la survie chez les patients traités par la dialyse chronique (22-26). Cette association a été décrite tant pour les patients ayant recours à la dialyse péritonéale (22, 24, 26) qu'à l'HD hospitalière (23, 26). Diverses stratégies sont d'ailleurs utilisées pour optimiser la préservation de la fonction rénale résiduelle, notamment l'évitement des néphrotoxines (agents de contraste, anti-inflammatoires nonstéroïdiens) et de l'hypovolémie ainsi que l'utilisation des bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (27, 28).

Par ailleurs, diverses études ont montré une supériorité de la DP par rapport à l'HD hospitalière quant à la préservation de la diurèse résiduelle (29-31). Ainsi, dans la réanalyse de l'étude CANUSA, une étude prospective avec 680 patients en DP issus de 14 centres canadiens et américains, un volume urinaire supérieur à 250 ml/jour était associé à une réduction du risque relatif (RR) de décès (RR 0.64, intervalle de confiance de 95% [IC] 95% 0.51-0.80) (22). De plus, l'utilisation, même transitoire, de l'HD hospitalière a été associée à une diminution de la fonction rénale résiduelle dans une petite cohorte de patients débutant la suppléance rénale (32).

Ultrafiltration et dialyse incrémentale

La DP permet une ultrafiltration constante et continue, ce qui améliore grandement la tolérance hémodynamique de la dialyse, principalement par rapport aux traitements d'HD intermittente faits à raison de quatre heures, trois fois par semaine. Cette stabilité de l'ultrafiltration permet d'éviter les épisodes d'hypotension artérielle fréquemment observés en hémodialyse intermittente et reliés au retrait d'un important volume liquidien durant une courte période. Conséquemment, la DP est mieux tolérée chez une majorité de patients, et plus particulièrement chez ceux souffrant d'insuffisance cardiaque sévère. Diverses études

observationnelles ont d'ailleurs montré une association entre la DP et une amélioration de la fraction d'éjection du ventricule gauche ainsi qu'avec une amélioration de la classe fonctionnelle d'insuffisance cardiaque (*New York Heart Association*) (33-35).

Finalement, la DP se veut une modalité de choix pour les patients débutant la dialyse et ne nécessitant pas d'une dose élevée de dialyse (ou clairance), par exemple dans le cas d'un syndrome cardio-rénal où une dialyse progressive (dite incrémentale) permet de contrôler la volémie du patient tout en assurant un support à la fonction rénale résiduelle (36, 37).

Accès vasculaires, bactériémies et hépatites

De par sa technique même, la DP préserve le potentiel d'accès vasculaire des patients avec IRT. En effet, plusieurs patients vivront des décennies avec l'IRT, que ce soit sous la forme de traitements de dialyse ou grâce à une transplantation rénale. Malheureusement, il arrive occasionnellement que l'utilisation répétée des accès vasculaires en HD entraîne diverses complications vasculaires sévères (sténose sévère, thrombose, syndrome de la veine cave supérieure), qui peuvent éventuellement menacer la survie du patient qui devient parfois à court d'options pour la dialyse (38, 39). Ainsi, le traitement initial des patients avec IRT par la DP retarde l'utilisation desdits accès vasculaires et évite le développement des complications à long terme. Cette stratégie a également comme conséquence de réduire les risques de bactériémies (40) et de transmission des hépatites (41) par rapport à un traitement en hémodialyse hospitalière.

Coûts

Les coûts liés au traitement par DP sont normalement inférieurs à ceux associés au traitement par HD hospitalière, principalement en raison du ratio patient-infirmière beaucoup plus bas et de la technologie même de la DP, moins dispendieuse que celle de l'HD (11, 42-44). De plus, considérant la nature « à domicile » de la DP dans la quasi-totalité des situations, surtout au Québec, une économie significative est faite de façon indirecte en ce qui concerne le transport des patients comparativement à l'HD hospitalière (avec trois transports aller-retour par semaine) où le transport doit souvent se faire avec des ressources adaptées et/ou subventionnées par l'état (45). De même, tel que mentionnée précédemment, les patients

traités par DP peuvent plus souvent maintenir un statut de travailleur, ce qui réduit les coûts indirects reliés à l'IRT pour la société.

Plusieurs études ont évalué les coûts des différentes modalités de dialyse et montré un avantage pour la DP, même en considérant un potentiel échec de technique et transfert en HD hospitalière (44, 46, 47). Les montants rapportés dans les études publiées varient grandement en fonction du type de coûts considérés (coûts directs seulement ou incluant les coûts indirects : transport, hospitalisation, médication), du type de système de santé et de la devise étudiée. Par exemple, dans une étude américaine publiée en 2002, le coût global (direct + indirect) lié à la dialyse était approximativement 24 000\$ inférieur pour les patients traités par DP comparativement au patient traités par HD hospitalière (48). Plus récemment, une étude canadienne rapportait des coûts annuels globaux de 30 000\$ à 40 000\$ inférieurs pour les patients traités par DP comparativement à ceux traités par HD hospitalière (49).

1.2.2 Survie avec la dialyse péritonéale et l'hémodialyse hospitalière

Depuis deux décennies, de nombreuses études ont été réalisées pour tenter d'évaluer l'impact du choix de la modalité de dialyse sur la survie des patients avec IRT. La très grande majorité de ces études comparait les répercussions cliniques de la DP et de l'HD hospitalière. Toutes ces données sont toutefois observationnelles, ou tirées de bases de données, et les auteurs ont ainsi dû avoir recours à diverses stratégies d'ajustement afin d'éviter, autant que possible, le biais de sélection intrinsèque à ces deux modalités. Ces études ont généralement rapporté une survie similaire chez les patients traités par DP et HD hospitalière, avec un possible bénéfice pour la dialyse péritonéale chez les patients jeunes, non-diabétiques ou non-obèses ainsi que pour les premières années (1 à 3 ans) suivant l'initiation de la dialyse (50-58).

Au Canada, l'analyse des données du Registre canadien des insuffisances et des transplantations d'organes (RCITO) incluant 46 839 patients ayant débuté la suppléance rénale entre 1991 et 2007 a montré un léger avantage de survie pour la DP durant les 1^{ers} 18 mois, suivi d'un léger avantage pour l'HD après 18 mois. Toutefois, lorsque seulement la période la plus récente était analysée, la DP était associée avec un bénéfice de survie pour le premier 24

mois alors qu'il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les deux modalités après 24 mois (50).

De façon intéressante, une seconde analyse avec les données du RCITO chez les patients ayant débuté le traitement de suppléance rénale entre 2001 et 2009 a permis de montrer que l'avantage de survie décrit précédemment avec la DP était uniquement présent en comparant ces patients avec la cohorte ayant débuté l'HD avec un cathéter veineux central (ratio de risque [*hazard ratio*, HR] pour la mortalité à 1 an 1.8, IC 95% 1.6-1.9), mais disparaissait lorsque comparé aux patients ayant initié l'HD avec une fistule artérioveineuse native ou synthétique (HR 0.9, intervalle de confiance [IC] 95% 0.8-1.1) (59), laissant sous-entendre que l'association pourrait être liée à un facteur confondant.

De façon similaire, une autre étude canadienne, issue des bases de données de l'Ontario a montré que l'association bénéfique entre la DP et la survie décrite dans plusieurs études était potentiellement liée à un facteur confondant puisque le risque de mortalité était le même lorsque seuls les patients avec un suivi pré-dialyse et ayant débuté la dialyse de façon élective étaient comparés (HR 0.96, IC 95% 0.88–1.06) (60).

Au contraire, une étude américaine avec 1003 patients incidents en DP appariés 1 :1 avec des patients incidents en HD (et ayant reçu un suivi pré-dialyse) a rapporté une survie supérieure pour les trois premières années dans le groupe traité par DP dans l'analyse par intention de traitement (61). De façon similaire, une étude récente néo-zélandaise rapportait aussi une mortalité 20% inférieure pour les trois premières années après de début de la dialyse chez les patients en DP (comparativement à l'HD), aux dépens d'une hausse de 33% du risque de décès après trois ans (62). Auparavant, l'avantage de survie de la DP avait été décrit seulement pour la première année après le début de la suppléance rénale dans une étude incluant la population incidente en dialyse de la Nouvelle-Zélande ainsi que de l'Australie (56).

1.3 Hémodialyse à domicile

L'hémodialyse à domicile (HDD) est une forme de thérapie de suppléance rénale qui existe depuis plus de 40 ans, mais ayant connu un regain de popularité au cours des dernières années. L'HDD peut être effectuée selon différents régimes, soit dans un format dit « conventionnel » avec trois traitements de quatre heures par semaine (similaire à l'HD hospitalières) ou, le plus souvent, sous une forme dite « intensive » que ce soit avec des traitements quotidiens courts (cinq à sept traitements de deux à trois heures par semaine) ou des traitements nocturnes (sept à huit heures) à une fréquence minimale de trois à quatre fois et jusqu'à six nuits par semaines (63).

1.3.1 Bénéfices de l'hémodialyse à domicile

Plusieurs études, rétrospectives et prospectives, ont évalué les bénéfices du traitement d'HDD. En raison du caractère souvent « intensif » du traitement d'HDD, il est important de noter que les avantages décrits ci-contre peuvent, dans plusieurs cas, être associés à l'augmentation de la fréquence et/ou durée des sessions d'HD autant sinon plus qu'au lieu du traitement (domicile versus hospitalier).

Qualité de vie

L'influence de l'HDD sur la qualité de vie a été évaluée dans plusieurs études qui montrent, le plus souvent, une amélioration de la qualité de vie surtout en regard des paramètres liés à la maladie rénale chronique (64-68). Ainsi, une étude randomisée contrôlée du *Alberta Kidney Disease Network* évaluant 52 patients a rapporté une amélioration significative du fardeau de la maladie rénale et de la qualité de vie spécifiquement liée à l'IRT après six mois de suivi, bien que la qualité de vie globale (mesurée par l'*EuroQol five dimensions questionnaire*) soit demeurée similaire (64). Une amélioration de la qualité de vie a également été rapportée dans l'étude *London Daily/Nocturnal Hemodialysis* chez les 23 patients traités à domicile (11 sous HD quotidienne courte et 12 sous HD nocturne) comparativement à 22 patients en HD conventionnelle (68).

Au contraire, l'étude randomisée nocturne du *Frequent Hemodialysis Network* (FHN) n'a pu démontrer de changement dans la qualité de vie entre le groupe nocturne et conventionnel, bien que les deux groupes aient amélioré leur score de qualité de vie après 12 mois. Il faut toutefois préciser que dans cette étude, une large proportion de patients dans le groupe conventionnel recevait leur traitement à domicile (65).

Par ailleurs, les traitements par HDD ont également été associés à une diminution des symptômes de dépression (65, 69) et, dans certains cas, à une amélioration du sommeil, principalement chez les patients avec syndrome des jambes sans repos (70) et d'apnée du sommeil (71).

Hypertension artérielle et volémie

Le meilleur contrôle de la tension artérielle est l'un des bénéfices les plus fréquemment cités dans les études traitant de l'HDD, principalement en raison de la prolongation du temps de dialyse (65, 72-77). L'étude du FHN rapportait une diminution significative de la tension artérielle après 12 mois chez les patients traités par HD nocturne (-9.7 [IC 95% -16.9, -2.5] mm Hg) alors qu'aucun changement n'avait été noté chez les patients du groupe conventionnel.

Dans une autre petite étude prospective utilisant un devis croisé, la tension artérielle ambulatoire de 24 heures diminuait également après huit semaines de traitement par HDD. Cette réduction de la tension artérielle survenait sans qu'il n'y ait de changement au poids post-dialytique, laissant supposer une contribution hormonale et/ou un effet lié à la réduction de la résistance vasculaire périphérique au-delà d'une simple diminution du statut volémique (76, 77). Au contraire, l'amélioration de la tension artérielle pour les patients traités par HD quotidienne courte semblerait principalement liée à un meilleur contrôle de la volémie (74, 75, 78).

Masse cardiaque

La réduction de la masse ventriculaire gauche chez les patients en HDD a été rapportée dans plusieurs études observationnelles (72, 74, 78) ainsi que dans une méta-analyse, bien que celle-ci ait aussi inclus les patients recevant de l'HD intensive en centre hospitalier (79). Une diminution de la masse ventriculaire gauche a également été rapportée dans une étude randomisée albertaine avec une différence de 15.3 grammes (1.0-29.6 g) après six mois chez les 26 patients randomisés au traitement d'HD nocturne comparativement à ceux randomisés au traitement conventionnel (64) .

Au contraire, l'étude du FHN n'a pu démontrer d'effet statistiquement significatif de l'HD nocturne par rapport à la réduction de l'hypertrophie ventriculaire gauche. Toutefois, la puissance de cette étude a été grandement limitée par les difficultés de recrutement des patients ainsi que par l'inclusion d'une majorité de patients avec une masse ventriculaire normale à l'initiation de l'étude, limitant ainsi l'observation potentielle d'une réduction de la masse ventriculaire (65). De plus, l'étude diurne du FHN (six sessions courtes en centre versus trois sessions de 4 heures en centre) a montré une diminution significative de la masse ventriculaire gauche ainsi que des volumes ventriculaires droits et gauches chez les patients traités avec HD quotidienne comparativement au groupe contrôle (80). Cette dernière étude a également rapporté une amélioration de la variabilité de la fréquence cardiaque, bénéfique au niveau cardiovasculaire, chez les patients traités avec HD courte six fois par semaine (81).

Métabolisme osseux

L'HD intensive, principalement sous la forme de l'HD nocturne, a fréquemment été associée à une réduction des taux de phosphate. Dans l'étude nocturne du FHN, une diminution d'environ 0.40 mmol/L (IC 95% 0.02-0.57 mmol/L) dans le group intensif a été observé après 12 mois de traitement alors que 73% des patients traités par HD nocturne ne requéraient plus de chélateurs pour le phosphore à la fin de l'étude comparativement à seulement 8% dans le groupe conventionnel (82). Une amélioration du même ordre avait été rapportée dans une autre étude randomisée canadienne (0.49 mmol/L, 95% CI 0.24-0.74) (64). De plus, l'étude nocturne du FHN présentait une tendance vers une diminution de la PTH dans le groupe intensif (-38%, IC 95% -63 à 4.2) avec une valeur-p toutefois non significative à 0.07 (82).

Fertilité

L'IRT est fréquemment associée à des troubles de la fertilité ainsi que des complications sévères lors des grossesses avec des risques élevés de prématurité, d'avortement spontané et de décès *in-utero* chez l'enfant et d'hypertension, de pré-éclampsie et de syndrome du *Hemolysis, Elevated liver enzyme, Low platelet count* (HELLP) chez la mère (83). Une augmentation du nombre d'heures hebdomadaires de dialyse a toutefois été associée à une amélioration des répercussions cliniques, tant pour la mère que l'enfant (84, 85). Plus récemment, une étude canado-américaine a rapporté un effet majeur du traitement de dialyse intensif par HDD nocturne avec un taux de survie de 85% chez les enfants des patientes recevant plus de 36 heures de dialyse par semaine (versus 48% chez celles avec 20 heures ou moins par semaine), un âge gestationnel plus avancé ainsi qu'un poids plus élevé à la naissance (86).

Coûts

Tout comme la dialyse péritonéale, l'HDD est associée à un avantage socioéconomique par rapport à l'HD hospitalière, principalement en raison d'une diminution des coûts liés au travail infirmier ainsi qu'aux coûts indirects tels que la médication et les hospitalisations liées à des complications médicales (44, 49, 87-89). Ces bénéfices socioéconomiques sont toutefois plus prononcés chez les patients qui ont une courte période de formation. En effet, la période de formation nécessaire afin qu'un patient puisse faire ses traitements à domicile est souvent considérée plus coûteuse puisque l'enseignement se fait à un ratio d'une infirmière pour un ou deux patients. De façon similaire, les patients qui poursuivent l'HDD pour une longue période après leur formation présentent un avantage économique accru par rapport aux patients qui ont un échec de technique hâtif suivi d'un retour un HD hospitalière (49).

1.3.2 Survie avec l'hémodialyse à domicile et l'hémodialyse hospitalière

Plusieurs études de cohortes et de registres ont évalué la survie des patients en HDD, montrant le plus souvent une excellente survie avec, par exemple, une survie à 1 an supérieure à 95% et à 5 ans supérieure à 80% dans deux cohortes australiennes et canadiennes traitées principalement avec de l'HDD nocturne (90, 91).

De façon similaire, des études observationnelles ont rapporté une plus faible mortalité, malgré diverses stratégies d'ajustement, chez les patients traités par HDD comparativement aux patients traités par HD hospitalière (55, 92-96). Une étude issue du registre d'Australie et Nouvelle-Zélande incluant tous les nouveaux patients avec insuffisance rénale terminale entre 1996 et 2007 avait, par exemple, montré une réduction du risque de la mortalité ajustée de près de 50% (HR 0.53, IC 95% 0.41-0.68) comparativement aux patient avec HD conventionnelle hospitalière (55).

Une seconde étude issue d'un registre international de dialyse (France, Canada, États-Unis) rapportait une grandeur d'effet similaire comparant, encore une fois, les patients avec HDD intensive et HD hospitalière conventionnelle (HR 0.55, IC 95% 0.34-0.87) (92). Plus récemment, une association comparable a été décrite chez la population néo-zélandaise avec une mortalité près de deux fois plus basse chez les patients traités par HDD par rapport aux patients traités par HD conventionnelle hospitalière (HR 0.48, IC 95% 0.41-0.56) (62).

Une réduction plus modeste de la mortalité a été rapportée chez les patients traités par HDD quotidienne courte, notamment dans une étude avec la base de données du *US Renal Data System* (USRDS) où les patients sous HDD quotidienne courte étaient appariés à des patients avec HD conventionnelle hospitalière (HR 0.87, IC 95% 0.78-0.97) (96).

Dans tous les cas, aucune donnée issue d'études randomisées avec une puissance suffisante n'a été publiée pour préciser l'effet de l'HDD sur la mortalité. Cette limite s'explique notamment par les difficultés de recrutement dans les études tentant d'évaluer l'effet de la fréquence et/ou l'intensité de l'HD (97).

1.4 Comparaison entre la dialyse péritonéale et l'hémodialyse à domicile

Malgré l'intérêt grandissant pour les modalités de dialyse à domicile, peu de données probantes ont été publiées pour comparer directement les répercussions cliniques de la DP et de l'HDD.

Une étude observationnelle du Royaume-Uni évaluant la survie des patients incidents en HDD (mais potentiellement prévalents en dialyse) entre 1997 et 2005 avait rapporté une mortalité inférieure chez 225 patients traités par HDD comparativement à 900 patients traités par DP (HR 0.61, IC 95% 0.40-0.93) (98). Toutefois, cette analyse évaluait tous les patients ayant débuté l'HDD (peu importe le délai après le début de la thérapie de suppléance rénale) alors que seuls les patients traités par DP moins de 90 jours après le début de la dialyse étaient analysés. Bien que les auteurs aient utilisé une analyse variable selon le temps (*time-dependent*), la différence du critère de sélection entre les deux groupes introduisait un potentiel biais de survie dans les résultats (98).

Dans une analyse de toute la population avec traitement de suppléance rénale en Australie et Nouvelle-Zélande entre 1996 et 2007, le traitement par HDD intensif était associé à une diminution significative du risque de décès (HR 0.53, IC 95% 0.41-0.68) comparativement à l'HD hospitalière conventionnelle alors que le traitement par DP montrait une association avec une légère hausse de la mortalité (HR 1.10, IC 95% 1.06-1.16) (55). Dans tous les cas, la comparaison entre l'HDD et la DP demeurait indirecte et cette cohorte, englobant toutes les modalités utilisées pour un patient durant la période à l'étude et analysée selon un modèle de structure marginal, ne pouvait témoigner de l'effet de chaque modalité chez les patients débutant la suppléance rénale (55).

Plus récemment, une étude chez tous les patients prévalents en dialyse en Nouvelle-Zélande a montré une association semblable soit, une plus faible mortalité sous HDD (HR 0.48, IC 95% 0.41-0.56) et un risque de décès similaire sous DP (HR 0.98, IC 95% 0.90-1.06),

comparativement à l'HD conventionnelle (62). Dans les deux cas, une interaction était présente avec le temps, avec un effet plus bénéfique de l'HDD et la DP durant les trois premières années de traitement. Cette fois encore, cette étude englobait les cohortes prévalentes en dialyse selon une approche « *time-dependent* » si bien que l'effet des modalités au moment de l'initiation de la dialyse demeurait incertain (62).

Depuis la publication (ou l'acceptation) des articles ci-joints, quelques études supplémentaires ont été publiées concernant la survie en DP et HDD. Une étude américaine avec 4200 patients traités par HDD quotidienne courte (avec la technique de dialysat à faible débit NxStage) et jumelés à des patients en DP a montré une mortalité inférieure chez les patients avec HDD (HR 0.80, IC 95% 0.73-0.87) (99). Toutefois, cette cohorte était principalement prévalente en thérapie de suppléance rénale avec un historique moyen de 44 mois en dialyse avant le début de l'étude. De plus, lorsque seuls les patients ayant initié la dialyse à domicile durant les six premiers mois après le début de la thérapie de remplacement rénal étaient considérés, l'avantage de l'HDD se dissipait (HR 0.95, IC 95% 0.80-1.13) (99).

Récemment, une étude très similaire, issue de données du USRDS avec, encore une fois des patients recevant de l'HDD quotidienne courte ayant été appariés à des patients traités par HD conventionnelle, a montré des résultats concordants, c'est-à-dire une mortalité de 25% plus basse chez les patients sous HDD (HR 0.75, IC 95% 0.68-0.82) (100). Dans ces deux études, les résultats sont toutefois limités par l'évaluation de patients prévalents en dialyse avec une durée de traitement préalable à l'étude de plus de deux à quatre ans. Ceci peut potentiellement limiter la généralisation des résultats aux cohortes incidentes en dialyse, surtout considérant les bénéfices potentiellement plus marqués de la DP pour la ou les premières années après le début de la suppléance rénale. La seconde étude, récemment publiée, rapportait toutefois un bénéfice préservé de l'HDD, même chez les patients ayant initié la dialyse à domicile moins de six mois après le début de la suppléance rénale (100).

1.5 Rationnelle pour le modèle de dialyse à domicile intégrée

Face à l'intérêt grandissant pour les techniques de dialyse à domicile, une interrogation persiste quant à la place de chacune des modalités à domicile (DP et HDD) dans le parcours du patient avec insuffisance rénale terminale. En effet, bien que la majorité des études tentent de définir l'impact des différentes modalités de dialyse prises individuellement, une grande proportion de patients transfèrent d'une modalité à l'autre durant leur vie en dialyse.

Le modèle de dialyse à *domicile* intégrée, soit l'initiation de la dialyse avec la DP avec un transfert subséquent en HDD, est calqué sur le modèle de dialyse intégrée *classique* promu depuis plus de 15 ans et suggérant l'initiation de la dialyse en DP avec un transfert subséquent en HD, principalement hospitalière, au moment de l'arrêt de la DP (101, 102).

Le modèle de dialyse à domicile *classique* reposait initialement sur les résultats d'une étude observationnelle belge (avec plus de 400 patients incidents en dialyse) ayant rapporté une survie supérieure chez les patients traités initialement par la DP et ensuite transférés en HD hospitalière comparativement à ceux d'abord traités par l'HD puis transférés en DP (102). De plus, malgré les limites dues au potentiel biais de survie, les patients transférés de la DP vers l'HD présentaient une survie supérieure à ceux uniquement traités avec la DP.

Dans le contexte actuel où la dialyse à domicile est de plus en plus promue et constatant la plus grande popularité de l'hémodialyse à domicile, la question persiste à savoir quelle devrait être la place de l'HDD dans le modèle de dialyse intégrée.

Quelques séries de cas ont été publiées avec des patients traités avec la DP et transférés avec succès en HDD lors de l'arrêt de la DP. Parmi une cohorte de 69 patients ayant cessé la DP entre 2003 et 2005 dans un centre universitaire de Toronto, seulement huit avaient été transférés en HDD. Ces patients avaient fait en moyenne 4.8 ans de DP avant le transfert et présentaient des causes principalement noninfectieuses pour expliquer leur arrêt de DP (103). Une série japonaise rapportait avec succès le cas de 10 patients transférés successivement de la

DP à une combinaison de la DP + HDD puis finalement l'HDD seule (104). Ces patients étaient principalement des hommes avec en moyenne quatre ans de DP préalablement au transfert. Plus récemment, une étude descriptive d'un autre centre torontois rapportait 12 patients transférés en HDD après l'arrêt de la DP parmi une cohorte de 75 patients avec échec de DP. Les patients transférés en HDD étaient plus jeunes que ceux transférés en HD hospitalière (47.7 versus 60.3 ans) et avaient, ici encore, principalement des causes non-infectieuses pour expliquer l'arrêt de la DP (105).

Avant l'initiation de ce projet de maîtrise, les seules données publiées évaluant spécifiquement les répercussions cliniques de l'HDD après la DP étaient issues de la cohorte de *University Health Network* à Toronto. Cette étude (rédigée par moi-même durant une année de formation complémentaire à Toronto), évaluait la survie des patients et de la technique chez les patients en HDD avec ou sans exposition préalable en DP. Dans un modèle multivarié, le risque de décès ou échec de technique n'était pas statistiquement différent pour les patients avec ou sans DP préalable (HR 1.15, IC 95% 0.51-2.59) (106). Toutefois, les résultats de l'étude étaient notamment limités par une durée d'IRT significativement plus longue chez les patients avec DP, laissant place, malgré une tentative d'ajustement multivariée, à un potentiel biais de survie dans le groupe avec DP préalable.

Au final, l'intérêt du nouveau paradigme qu'est le modèle de dialyse à domicile intégrée réside sur la maximisation des avantages de la dialyse à domicile avec l'optimisation des bénéfices, surtout initiaux, de la DP suivi de ceux, potentiellement plus importants à long terme, de l'HDD. L'objectif demeure d'offrir le meilleur traitement de dialyse au patient tout en maximisant, autant que possible, la durée du traitement à domicile. Dans tous les cas, les répercussions cliniques du modèle de dialyse à domicile intégrée demeurent imprécises et seront explorées dans le présent mémoire.

2 – Méthodologie

La méthodologie détaillée pour les trois articles inclus dans ce mémoire se trouve dans la section méthodologie de chaque article. Par souci d'unicité et afin de ne pas répéter indûment les mêmes informations, le présent chapitre s'intéressera principalement à la population globale évaluée dans ce mémoire, l'élaboration des questions de recherche et les stratégies d'analyse utilisées afin d'éviter – autant que possible – les principaux biais épidémiologiques rencontrés.

2.1 Population et base de données étudiées

Choix de la base de données

Le choix de l'évaluation des modalités de dialyse à domicile au sein de la population d'Australie et de Nouvelle-Zélande s'explique par plusieurs éléments. D'abord, l'Australie et la Nouvelle-Zélande sont deux pays avec un niveau socioéconomique similaire à celui du Canada. Leur système de santé est également comparable avec un accès universel aux traitements médicaux comme c'est le cas au Canada.

Deuxièmement, au niveau de la recherche, il existe une excellente base de données, « *Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry* » (ANZDATA), qui permet d'avoir accès à toutes les données principales chez tous les patients ayant recours à la thérapie de suppléance rénale dans ces deux pays, et ce, de façon rigoureuse tel que démontré par les nombreuses publications de qualité émanant du ANZDATA (55, 56, 107-109).

Cette base de données, remplie obligatoirement par chacun des centres de dialyse d'Australie et Nouvelle-Zélande au minimum une fois par année, comporte un faible nombre de données manquantes, surtout pour les données de bases et de survies (principalement utilisées dans ce projet), ce qui augmente la validité des résultats obtenus (107).

Finally, the choice to evaluate the data from Australia and New Zealand rests also on the high proportion of patients treated with DP and HDD in these countries. In fact, this region of the world is recognized as the world leader for home dialysis with a proportion of patients treated with DP equal to 32% in New Zealand and 20% in Australia, and a proportion of patients treated with HD at home equal to 18% in New Zealand and 9% in Australia (8). In view of our research question, which notably aimed to evaluate transitions between home dialysis modalities, it was essential that the total number (and the proportion) of patients treated at home be sufficiently high, hence the choice to use the ANZDATA data.

Population

For the three articles included in this memoir, the entire adult population (≥ 18 years) of Australia and New Zealand who started renal replacement therapy between January 1st 2000 and December 31 2012 was included. Patients who received dialysis for less than 90 days and those who started renal replacement therapy abroad in Australia and New Zealand were excluded.

2.2 Questions de recherche

L'objectif principal de ce mémoire était d'évaluer le modèle de dialyse à domicile intégrée, soit l'initiation de la thérapie de suppléance rénale avec la DP, suivi du transfert en HDD après l'arrêt de la DP. L'hypothèse principale était que le modèle de dialyse à domicile intégrée serait associé à des répercussions cliniques similaires ou supérieures au traitement initial par DP ou HDD.

Afin de répondre à la principale question de recherche, trois sous-questions ont été élaborées. D'abord, devant le peu d'évidences publiées comparant le traitement initial par DP et HDD, il a été planifié de comparer la survie globalement des patients incidents à la thérapie de suppléance rénale et traités initialement par la DP ou l'HDD.

Disposant maintenant de données pour le traitement individuel par chacune des modalités de dialyse à domicile, le modèle de dialyse à domicile intégrée a été évalué en comparant la survie de la technique à domicile et des patients traités selon le principe du modèle de dialyse à domicile intégrée (PD puis HDD) comparativement à ceux traités initialement et uniquement par DP ou HDD.

Finalement, il a été déterminé d'évaluer les prédicteurs de la réalisation du modèle de dialyse à domicile intégrée, selon différentes définitions, au sein des patients ayant expérimenté un échec de technique de la DP et de toute la cohorte ayant débuté la suppléance rénale en DP.

Les critères de répercussions primaires et secondaires spécifiques pour chacun des articles inclus dans ce mémoire sont détaillés dans la section méthodologie des trois articles ci-contre.

2.3 Stratégies d'analyse

2.3.1 Modèle épidémiologique

En raison du thème et des principales questions de recherche, le modèle de recherche de ce mémoire devait être observationnel (ou par analyse de base de données), puisqu'un devis de recherche de type randomisé se serait avéré très difficilement réalisable considérant l'impact du traitement étudié sur le mode de vie des patients (97). Le choix de l'analyse du registre du ANZDATA a été détaillé ci-haut.

2.3.2 Approche statistique

Modèles de survie

Les principales questions de recherche évaluées dans ce projet concernent la survie (et la mortalité) des patients traités par différentes modalités de dialyse et les analyses de survie constituent donc la base des analyses statistiques effectuées dans les articles ci-contre. Les différents modèles de survies utilisés incluent la courbe de survie de Kaplan-Meier (KM) (110), le modèle de survie de Cox (avec risques proportionnels) (111) ainsi que le modèle de risque compétitif de Fine & Gray (112). Le modèle de risque compétitif a été utilisé en analyse de sensibilité étant donné un possible biais lié à la censure des patients au moment de la transplantation rénale, principalement dans un contexte de déséquilibre entre la proportion de transplantations réalisées dans les groupes (113).

Dans chaque article, le respect du postulat de proportionnalité des risques pour le modèle de Cox (*proportional hazard assumption*) a été vérifié par des graphiques « log-minus-log », courbes observées (KM) versus prédites (Cox) et la représentation graphique des résidus de Schoenfeld (114).

Dans les trois articles inclus dans ce mémoire, l'ajustement des résultats pour les potentiels facteurs de confusion était de la plus haute importance en raison des différences majeures reconnues entre les patients traités par les différentes modalités de dialyse à domicile (115).

Modèle d'ajustement multivarié

Diverses stratégies d'ajustement ont été utilisées dans chacun des articles. D'abord, dans le 1^{er} article, un modèle multivarié de Cox a été construit. Les variables initialement incluses dans le modèle multivarié ont été sélectionnées *a priori* en fonction de leur plausibilité biologique et des données publiées antérieurement. Par la suite, les autres facteurs de confusion potentiels ont été éliminés du modèle final lorsque leur retrait ne modifiait pas le ratio de risque (*hazard ratio* HR) principal de plus de 5% (114, 116). Pour cette première analyse ainsi que pour les analyses des articles subséquents, la présence d'interaction à deux niveaux (*two-way*) a été testée pour des variables présélectionnées à l'aide du test de rapport de vraisemblance (*likelihood ratio*). Des analyses de sous-groupes ont été faites en présence d'interaction significative ($p < 0.05$).

Score de propension

Bien que le modèle multivarié de Cox soit fréquemment utilisé dans l'ajustement des analyses de survie, ce dernier permet uniquement d'ajuster pour les facteurs de confusion connus et pour lesquels les données sont disponibles. De plus, le nombre de facteurs de confusion potentiels inclus dans les modèles multivariés est parfois limité par le nombre restreint d'évènements (ou de patients) dans les cohortes (114). L'utilisation d'un score de propension permet d'ajuster pour des potentiels facteurs de confusion connus et possiblement inconnus. Différentes approches peuvent être utilisées avec le score de propension, soit l'appariement (*matching*), la stratification et l'ajustement (117).

Dans le cadre du premier article de ce mémoire comparant l'initiation de la dialyse en DP et HDD, un score de propension a été calculé dans un modèle de régression logistique afin de prédire la modalité de traitement à 90 jours (DP versus HDD). Le risque de mortalité a ensuite été analysé en ajustant pour les quintiles du score de propension. Finalement, le score de propension a été utilisé dans un appariement sans remplacement 1:1 (*propensity score matching*) où chaque patient avec HDD a été associé à un patient avec DP (118). La différence standardisée (*standardized difference*) a été calculée entre les deux groupes avant et après l'appariement.

Une approche similaire a été utilisée dans le second article où le traitement par DP, HDD ou DP puis HDD (modèle de dialyse à domicile intégrée) a été prédit dans une régression logistique multinomiale. Les patients du groupe d'intérêt (DP + HDD) ont par la suite été appariés 1 :2 avec les patients traités uniquement par DP et HDD.

Atténuation du biais de survie

Dans le 2^e article, une stratégie a dû être adoptée afin d'éviter le biais de survie chez les patients dans le groupe DP + HDD (comparativement aux groupes DP seul et HDD seul). En effet, les patients traités successivement par la DP et l'HDD étaient potentiellement sujets à un biais de survie (*immortal time bias*) puisqu'ils devaient vraisemblablement survivre un certain temps avant d'être transférés de la DP à l'HDD.

Afin de minimiser ce biais, pour chaque jumelage entre un patient du groupe d'intérêt (DP + HDD) et un patient du groupe DP seul ou HDD seul, la survie dans la modalité initiale (du patient en DP ou HDD) devait être supérieure à la durée de temps après laquelle le patient du groupe DP + HDD transférait vers l'HDD (119). De plus, toutes les analyses de survie effectuées dans le 2^e article, ont eu comme point de départ le moment du jumelage, soit le moment du transfert en HDD dans le groupe d'intérêt et le suivi après la période de l'appariement pour les autres groupes.

Régression logistique multivariée

L'évaluation des prédicteurs d'un transfert vers l'HDD chez les patients traités par DP s'est effectuée selon deux approches. D'abord, une régression logistique multivariée a été planifiée afin d'identifier les caractéristiques associées au transfert en HDD dans la cohorte restreinte de patients en DP avec un arrêt de technique (excluant le décès ou la transplantation). La calibration et discrimination du modèle final ont été évaluées la par méthode de « goodness-of-fit » et la statistique-C (aire sous la courbe), respectivement (120).

Un second modèle basé sur une analyse de risque compétitif a été réalisé pour évaluer les prédicteurs de transfert vers l'HDD chez tous les patients ayant initié la DP, en considérant le décès et le transfert en transplantation rénale en tant qu'évènements compétitifs.

Principales définitions

Les définitions détaillées de chacun des critères de répercussion principaux et secondaires sont spécifiées dans les articles ci-joints. De façon globale, la cohorte de patients incluse dans ce mémoire comportait tous les patients incidents à la thérapie de suppléance rénale et traités par la DP ou l'HDD 90 jours après le début de la dialyse. Cette définition se base sur le concept de dialyse chronique, défini par plusieurs instances comme 90 jours ou plus de traitement.

Dans les analyses principales, l'échec de technique a été défini par l'arrêt d'une modalité pour 90 jours successifs. Cette définition a été choisie afin d'éviter les périodes d'HD hospitalière transitoires suivie d'un retour à la modalité à domicile initiale. En effet, dans certains cas, et plus spécifiquement pour la DP, des complications infectieuses ou autres peuvent mener à un transfert transitoire en HD hospitalière suivi d'un retour vers la modalité à domicile (90, 121).

Dans l'étude des patients ayant transféré de la DP à l'HDD, la transition directe entre la DP et l'HDD a été définie comme une transition avec un délai de moins de 90 jours entre l'arrêt de la DP et l'initiation de l'HDD (ou l'entraînement pour l'HDD qui définit le traitement par HDD dans le ANZDATA).

Dans tous les cas, les évènements (décès, transplantation) survenus moins de 90 jours après un changement de modalité ont été attribués à la modalité précédente. En raison de l'absence de consensus par rapport à plusieurs définitions utilisées dans ce mémoire (patients incidents, échec de technique, transition directe, période d'attributions après un changement de modalité), plusieurs analyses de sensibilité, variant les intervalles de temps utilisés dans les définitions ci-haut, ont été effectuées dans les trois articles afin de valider la concordance des résultats.

3 - Initiation de la suppléance rénale avec la dialyse péritonéale et l'hémodialyse à domicile

3.1 Sommaire du premier article

Chez les patients initiant la suppléance rénale, le choix de la modalité de dialyse est primordial. Les thérapies de dialyse à domicile sont souvent privilégiées lors de l'initiation de la dialyse en raison de leurs bénéfices liés à la préservation de l'autonomie, l'amélioration de la qualité de vie et les avantages socioéconomiques. Dans les dernières années, tel que mentionné précédemment, plusieurs organismes et juridictions ont d'ailleurs tenté d'inciter les néphrologues à promouvoir la dialyse à domicile auprès des patients touchés par l'insuffisance rénale terminale.

Peu de données probantes ont toutefois été publiées pour comparer les répercussions cliniques des patients traités par la dialyse péritonéale et l'hémodialyse à domicile, principalement au moment de l'initiation de la dialyse.

L'article qui suit se penche précisément sur l'évaluation de la survie globale des patients ayant débuté la thérapie de remplacement rénale avec la dialyse péritonéale ou l'hémodialyse à domicile, en Australie et en Nouvelle-Zélande, entre janvier 2000 et décembre 2012.

Dans cette population, le traitement initial par HDD s'est montré être associé à une mortalité près de 50% inférieure comparativement au traitement par DP, et ce, de façon constante en utilisant différentes approches d'ajustement pour les facteurs confondants potentiels.

3.2 Article 1 - An incident cohort study comparing survival on home hemodialysis and peritoneal dialysis – a multicenter ANZDATA Registry analysis.

Le manuscrit ci-dessous a été publié dans le Clinical Journal of the American Society of Nephrology (CJASN) le 7 août 2015.

Je suis le 1^{er} auteur de cet article. J'ai joué un rôle de premier plan dans l'élaboration de la question de recherche et des hypothèses, la revue de littérature, la conception et l'exécution des analyses statistiques, ainsi que la rédaction.

An incident cohort study comparing survival on home hemodialysis and peritoneal dialysis – a multicenter ANZDATA Registry analysis.

Annie-Claire Nadeau-Fredette MD^{1,2,3}, Carmel Hawley MBBS (Hons) M Med Sci^{1,2,4}, Elaine Pascoe MBiostat⁵, Christopher T Chan MD⁶, Philip A. Clayton PhD^{2,7}, Kevan R. Polkinghorne MBChB PhD^{2,8,9}, Neil Boudville MBBS MMedSci^{2,10}, Martine Leblanc³, David W Johnson MBBS (Hons) PhD^{1,2,4}

¹Department of Renal Medicine, University of Queensland at Princess Alexandra Hospital, Brisbane, Australia; ²Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, Adelaide, Australia; ³Université de Montreal, Montreal, Canada; ⁴Centre for Kidney Disease Research, Translational Research Institute, Brisbane, Australia; ⁵School of Medicine, University of Queensland, Brisbane, Australia; ⁶Toronto General Hospital, University Health Network, University of Toronto, Toronto, Canada; ⁷ Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, Australia; ⁸Department of Nephrology, Monash Medical Centre Monash Health, Clayton, Australia; ⁹Departments of Medicine & Epidemiology & Preventative Medicine, Monash University, Melbourne, Australia; ¹⁰School of Medicine and Pharmacology, University of Western Australia, Perth, Australia

Corresponding author:

Professor David Johnson,
Department of Nephrology,
Tel: XXXXX
Fax: XXXXX
Email: XXXXX

Running title: Incident home hemodialysis and peritoneal dialysis

Abstract word count: 261

Manuscript word count: 3240

Key words: Peritoneal dialysis, Home hemodialysis, survival, technique failure, ANZDATA

Abstract

Background and objectives

Home dialysis is often recognized as a first-choice therapy for patients initiating dialysis. However, studies comparing clinical outcomes between peritoneal dialysis and home hemodialysis have been very limited.

Design, setting, participants, and measurements

This Australia and New Zealand Dialysis and Transplantation (ANZDATA) registry study assessed all Australian and New Zealand adult patients receiving home dialysis on day 90 after initiation of renal replacement therapy between 2000 and 2012. The primary outcome was overall survival. The secondary outcomes were ‘on-treatment’ survival, patient and technique survival, and death-censored technique survival. All results were adjusted with three pre-specified models: multivariable Cox proportional hazards model (main model), propensity score quintile-stratified model and PS matched model.

Results

The study included 10,710 incident peritoneal dialysis patients and 706 incident home hemodialysis patients. Treatment with home hemodialysis was associated with better patient survival than treatment with peritoneal dialysis (5-year survival 85% versus 44%, respectively, log-rank $p < 0.001$). Using multivariable Cox proportional hazards analysis, home hemodialysis was associated with superior patient survival (adjusted hazard ratio [HR] 0.47, 95% confidence interval [CI] 0.38-0.59), as well as better on-treatment survival (HR 0.34, 95% CI 0.26-0.45), composite patient and technique survival (HR 0.34, 95% CI 0.29-0.40) and death-censored technique survival (HR 0.34, 95% CI 0.28-0.41). Similar results were obtained with the propensity score models, as well as with sensitivity analyses using competing risks models and different definitions for technique failure and lag period after modality switch during which events were attributed to the initial modality.

Conclusions

Home hemodialysis was associated with superior patient and technique survival compared to peritoneal dialysis.

Introduction

Interest in home dialysis has been intensifying in the nephrology community over recent years (122). Home dialysis is frequently considered as a first-choice option for patients requiring dialysis therapy (6, 123-125) as it is reported to improve patient autonomy and quality of life while providing equal, if not superior, outcomes compared to facility hemodialysis (50, 53, 62, 65, 69, 126). From the socio-economic perspective, home dialysis limits dialysis-related costs (11, 44, 87).

Peritoneal dialysis (PD), the commonest home-based dialysis modality, has generally been associated with comparable survival to that of facility hemodialysis, and possibly superior survival in young, non-diabetic, non-overweight patients and during the early years after replacement therapy (RRT) initiation (50-58). Similarly, cohort studies have generally reported a survival benefit of home hemodialysis (HHD) compared to facility hemodialysis, irrespective of the dialysis regimen employed (55, 62, 92-96). However, only a few studies have directly compared clinical outcomes of PD and HHD (55, 62, 98), and none have specifically evaluated patients initiating RRT with a home-based modality.

The aim of this study was to compare the survival of incident, HHD and PD patients in Australia and New Zealand between 2000 and 2012. The secondary objectives were to compare ‘on-treatment’ survival, composite patient and technique survival, and death-censored technique survival between these two groups.

Material and Methods

Study design and population

This observational cohort study included all incident, adult home dialysis patients in Australia and New Zealand between January 1st 2000 and December 31st 2012. Cohorts were defined by home dialysis modality (PD or HHD) on day 90 after RRT initiation. Patients <18 years and those with <90 days of RRT therapy were excluded. Data were prospectively collected from

each dialysis center and transmitted to the Australia and New Zealand Dialysis and Transplant (ANZDATA) Registry.

Exposure assessment

PD was defined by treatment with continuous ambulatory PD or automated PD. HHD included all forms of hemodialysis performed in a home setting (conventional, long, frequent or long/frequent sessions). Conventional hemodialysis machines were used to provide HHD treatments. Most Australian and New Zealand centers allow HHD patients to dialyze without a helper. Units followed the small solute clearance targets recommended by the CARI guidelines for PD (127) and hemodialysis (128).

Outcomes assessment

The primary outcome was patient survival. Patients were followed until death, without consideration of a switch in dialysis modality. In all analyses, data were censored at the time of kidney transplantation, loss to follow up, kidney function recovery and the end of the study (December 1st, 2012). Follow-up time started at day 90 after RRT initiation.

Secondary outcomes included [1] ‘on-treatment’ survival, [2] composite patient and technique survival, and [3] death-censored technique survival. ‘On-treatment’ survival was defined by any death occurring during the initial home dialysis modality and up to 90 days after a switch from this modality (90). Patients were censored at the time of technique failure.

In the composite patient and technique survival assessment, patients were followed until the first occurrence of technique failure or death. Technique failure was defined as ≥ 90 days of facility dialysis or the other home modality in order to allow use of temporary hemodialysis, especially among the PD cohort (121). Any event occurring < 90 days after a switch from the initial home modality was considered to have occurred while the patient was on the initial modality.

For death-censored technique survival analysis, only technique failure was considered a failure event and data were censored at the time of death.

Covariates assessment

All baseline characteristics were determined at the time of RRT inception. Less than 1% of all covariate data were missing and such patients were excluded from the analyses, when applicable. In the main analysis, race was dichotomized as Non-Indigenous or Indigenous, where the latter, for the purpose of the study, included Australian Aboriginals, Torres Strait Islanders, Maoris and Pacific Islanders. Primary renal disease was categorized as “glomerulonephritis/autoimmune” and “other”. Late referral was defined as referral to a nephrologist <3 months before RRT initiation. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) (129) was calculated for each patient using creatinine at time of RRT initiation using the 4-variable Modification of Diet in Renal Disease equation, without any adjustment for racial minorities considering the racial distribution in Australia and New Zealand (129, 130).

Statistical analysis

Survival times were analyzed with the Kaplan-Meier (KM) product limit method and compared between PD and HHD cohorts using the log-rank test.

Adjusted analyses were performed with three pre-specified statistical approaches: (1) multivariable Cox proportional hazards model (main model); (2) propensity score (PS) Cox model with PS quintiles stratification; and (3) PS matching Cox model.

Multivariable models

The main analysis was performed with a multivariable Cox proportional hazards regression model (111). Multivariable Cox models were constructed using all covariates listed in Table 1. The following variables were pre-specified as potential confounders and forced into the model: age, sex, race, diabetes and primary kidney disease. Other potential confounders were removed when their exclusion did not appreciably change (<5%) the hazard ratio (HR) of dialysis modality compared to the complete model (131). The final model was based on variables selected *a priori*, biological plausibility, statistical significance and our aim to select a parsimonious model, and included: age, sex, race, diabetes, primary renal disease, ischemic heart disease, peripheral vascular disease and late referral. The proportional hazards

assumption was visually assessed with log-minus-log plots, observed (KM) and predicted (Cox) graphs and plotting of Schoenfeld residuals.

Pre-specified two-way interactions were tested between dialysis modality and the following covariates: age, race, diabetes, primary kidney disease. Interaction effects were assessed with likelihood ratio. Where an interaction was statistically significant (p -values <0.05), subgroup analyses were performed. A time varying effect of dialysis modality on outcomes was also assessed with the likelihood ratio test.

Propensity score models

As the number of covariates in the main model was limited, the results were validated with two propensity score (PS) approaches (132). The dialysis modality at 90 days was predicted with a logistic regression model that estimated treatment assignment with all the covariates listed in Table 1. Race was collapsed into three groups (Caucasian, Asian and Indigenous/other). All two-way interactions involving age, race, diabetes mellitus and primary kidney disease with other covariates were evaluated and included in the final logistic regression model when significant. The final logistic regression model included covariates in Table 1 and the following interaction terms: age by sex, age by ischemic heart disease, race by BMI, race by peripheral vascular disease, diabetes by BMI and diabetes by era. The PS obtained from this logistic regression model was evaluated with a receiver-operating curve (area under curve 0.84) and for covariate balance within quintiles of PS.

Survival times were analyzed using Cox proportional hazards models with dialysis modality as the exposure variable and stratification for PS quintiles. Finally, the continuous PS was used to perform 1:1 nearest neighbor matching without replacement (118). Survival times for the matched dialysis modality groups were compared using Cox proportional hazards models with robust standard errors. Standardized differences before and after matching were calculated (Figure S2).

Sensitivity analysis

Fine and Gray competing risk survival models (112) were performed with the covariates included in the main model and transplantation as the competing event. Death-censored technique failure was evaluated in a specific model with death and transplantation considered as a composite competing event. In a second sensitivity analysis, the definition of technique failure and the lag period after a modality switch during which events were attributed to the initial PD/HHD modality were changed to 30 days (instead of 90 days for each in the main analysis). A third sensitivity analysis compared survival outcomes starting from the initiation of home dialysis training, whenever this training was initiated during the first 90 days of RRT. A fourth sensitivity model compared primary and secondary outcomes with an adjustment for the proportion of patients treated with PD (10% to 40%) or HHD (2.5% to 16%) in each Australian state and New Zealand. A fifth sensitivity model restricted the study cohort to patients treated with home dialysis for at least 60 days.

All statistical analyses were performed using Stata IC software (version 12.1 StataCorp, College Station, TX). A two-tailed P-value <0.05 was considered statistically significant.

Results

The study included 11,416 incident home dialysis patients at 90 days after RRT initiation. Of these, 10,710 patients received PD and 706 patients received HHD. Baseline characteristics stratified by dialysis modality are displayed in Table 1. Overall, patients treated with HHD were younger and healthier than patients treated with PD. Baseline characteristics of patients included in the PS matched cohort are presented in Table S1.

Patient survival

A total of 5056 events were observed in the primary analysis, with 4970 and 86 deaths in the PD and HHD cohorts, respectively. Patients with HHD had a significantly lower mortality in the unadjusted analysis (HR 0.25, 95% confidence interval (CI) 0.21-0.32) with respective 1, 2 and 5-year survival rates of 98%, 95% and 85%, in the HHD cohort compared to 89%, 76% and 44% in the PD cohort (log-rank $p < 0.001$) (Figure 1). In the multivariable Cox model, the lower risk of death associated with HHD compared to PD was attenuated but still highly significant (HR 0.47, 95% CI 0.38-0.59). Similar results were found in the PS-quintile

stratified (HR 0.48, 95% CI 0.39-0.60) and PS matching models (HR 0.48, 95% CI 0.37-0.62) (Table 2). Adjusted hazard ratios for subgroups formed by age, race, diabetes status and length of follow-up are presented in Figure 2.

Secondary outcomes

Unadjusted mortality on home dialysis therapy (censored for technique failure) was significantly lower in the HHD cohort compared to the PD cohort (unadjusted HR 0.17, 95% CI 0.13-0.22) with 1, 2 and 5-year survival rates of 98%, 96% and 87% versus 89%, 75% and 39% in the HHD and PD cohorts, respectively (log-rank $p < 0.001$) (Figure 3). This association was also seen in the multivariable Cox proportional hazard model (HR 0.34, 95% CI 0.26-0.45) and the PS models (Table 3).

The composite risk for death or technique failure was significantly lower in the HHD group compared to PD (unadjusted HR 0.26, 95% CI 0.23-0.31; adjusted HR 0.34, 95% CI 0.29-0.40). Similar HRs were obtained with the PS models (Table 3).

The assessment of death-censored technique survival provided similar results with a lower unadjusted mortality (HR 0.37, 95% CI 0.30-0.44) and adjusted mortality (HR 0.34, 95% CI 0.28-0.41) in the HHD cohort compared to the PD cohort. Analyses for subgroups formed by age, race and diabetes status are displayed in Figure 2. Overall, the positive association between HHD and technique survival was attenuated in older age categories, and for Indigenous and diabetic patients.

Sensitivity analysis

Evaluation of study outcomes with a competing risk approach provided similar results. There were 86 deaths, 345 transplantations and 275 other censoring events in the HHD cohort, and 4970 deaths, 2088 transplantations and 3651 other censoring events in the PD cohort. For the primary outcome and with transplantation as a competing risk event, the HR for death was 0.42 (95% CI 0.34-0.52) in favor of the HHD group. The respective HRs for death on a specific dialysis modality and the composite of death and technique failure in the competing risk model were 0.33 (95% CI 0.25-0.43) and 0.34 (95% CI 0.29-0.40). In the evaluation of

death-censored technique survival with death and transplantation as competing events, the protective association between HHD and technique survival was preserved (HR 0.40, 95% CI 0.33-0.48) and the interaction between age and modality persisted. Adjusted cumulative hazard curves this model for subgroups based on cross-classification of modality and age groups are displayed in Figure 4.

When the definitions of technique failure and the lag time after a modality switch were changed to 30 days (instead of 90 days), the direction and effect estimate of all outcomes remained consistent with the original analyses (Table S2).

Finally, the separate comparison of the study's primary and secondary outcomes in models (1) using the initiation of home dialysis training as the starting point, (2) adjusting for the proportion of PD and HHD in each Australian state and New Zealand, and (3) restricted to a cohort of patients with ≥ 60 days of home dialysis, provided results consistent with those in the main models (Supplementary Tables S3-S5).

Discussion

In this registry study of incident home dialysis patients, HHD was associated with superior overall patient survival, 'on-treatment' survival, composite (patient and technique) survival and death-censored technique survival compared to PD. These observed associations were robust across three different statistical approaches. To our knowledge, this is the first evaluation of HHD and PD outcomes in incident RRT patients.

A previous ANZDATA study using marginal structural models showed a significant survival benefit of HHD compared to conventional facility HD, either performed with a conventional or frequent/extended schedule. This study further described a small but significant increase in mortality among PD patients compared to conventional facility HD. However, no direct comparison between PD and HHD was performed (55). Similarly, a recent study from New Zealand modeled the time-varying effect on survival of home dialysis compared to facility hemodialysis (62). Overall, 'on-treatment' survival was higher with HHD (HR 0.48, 95% CI 0.41-0.56) and similar with PD (HR 0.98, 95% CI 0.90-1.06) compared to facility

hemodialysis. However, this study was limited by the inclusion of prevalent patients leading to possible survivor bias, given that many HHD patients receive sustained facility HD treatment before transitioning to HHD (98, 115).

A cohort study from England and Wales also reported a survival advantage of HHD over PD (HR 0.61, 95% CI 0.40-0.93) (98). However, PD patients included in this study were treated with PD on day 90 after RRT initiation while patients included in the HHD cohort were prevalent RRT patients (but incident on HHD). This difference potentially limited the conclusions that could be drawn. Another recent study including prevalent American home dialysis patients reported increased technique failure among PD patients compared to daily-HHD patients (HR 3.4, 95% CI 2.9–4.0) (133). Although limited by the prevalent nature of the cohort and specificities of American dialysis technologies, these results are similar to those obtained in the present study.

The survival advantage associated with HHD in the present study, as well as in previous investigations (55, 62, 98), may have been potentially explained by improved volume control and solute clearance. Non-randomized studies have demonstrated higher survival in patients treated with HHD compared to conventional facility HD (55, 92-96). Improvement in cardiac geometry (64, 65, 134), blood pressure (65, 76) and mineral metabolism (65, 134) have also been reported in randomized trials comparing HHD to facility HD. Although none of these studies used PD as a comparison group, it is plausible that some of the known benefits of HHD over facility HD also apply when comparing HHD to PD. Indeed, while PD allows constant ultrafiltration, total fluid removal can sometimes be limited and possibly lead to hypervolemia and hypertension (135-138). Comparison of clearance quality between PD and hemodialysis is limited, although it seems reasonable to postulate that patients treated with long or long/frequent HHD receive a higher dialysis dose than most PD patients. Although the benefit of a higher dialysis dose is debatable (65, 139, 140), a difference in dialysis dose may have played a role in the results of the present study.

Alternatively, the differential survival of HHD and PD patients may have resulted from indication bias with residual confounding. Fundamental differences between patients choosing

PD and HHD have been well described in the literature (115). Patients treated with HHD tend to be younger, have less comorbidity and have different etiologies of primary kidney disease (55, 62, 98, 115). They are also less likely to have late nephrology referral, another factor associated with poor clinical outcomes (141-143). While the previous factors can be addressed by statistical adjustment, other components, such as commitment to dialysis treatment, education level, psychological skills, social support and economic status, are much harder to account for, especially in a registry analysis. Although PD and HHD both require a certain degree of autonomy and commitment, the relative complexity of HHD demands higher levels of empowerment, which might have accounted for the relatively small proportion of HHD patients in this study and the problems encountered with patient recruitment in previous HHD trials (97). Nephrologists are also known to have a major influence over a patient's choice of modality and their own opinion towards PD and HHD can contribute to differences in PD and HHD cohorts (124, 144-146). Thus, the survival advantage associated with HHD in this incident cohort could be related to unmeasured differences in patients treated with PD and HHD rather than by the treatment itself.

In the present investigation, the association between HHD and technique survival was more important among younger patients than older patients. Interestingly, this interaction revealed a poorer PD technique survival in younger patients than in older ones, even after adjustment for other covariates and taking into account transplantation and death in a competing risk model. This observation may be potentially explained by a higher rate of kidney transplantation in younger patients as well as a lower threshold to transfer to hemodialysis in the case of potential or actual PD complications.

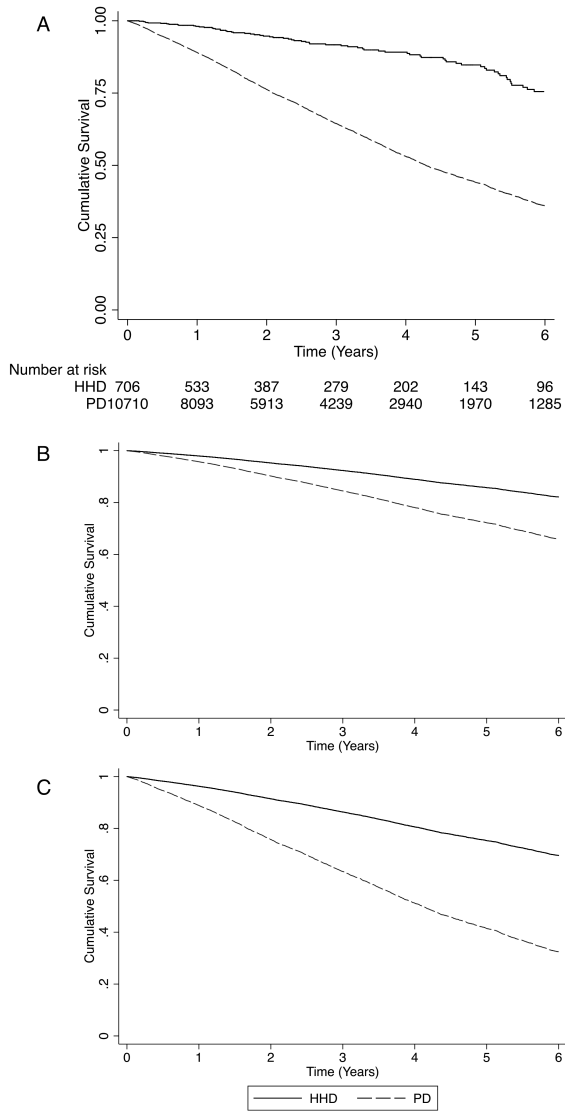
The strengths of this study included its large sample size and multi-center design, which greatly enhanced its external validity. All incident HHD and PD patients in all centers in Australia and New Zealand (two countries with a very high prevalence of home dialysis) were included. This study was also the first to evaluate HHD and PD outcomes among incident RRT patients, thereby mitigating the effect of Neyman (selective survival) bias (147). The consistency of results across a range of statistical methodologies, including multivariable adjustment, PS and competing risk analyses, supported the internal validity of the findings.

These strengths should be balanced against the study's limitations, the main ones being the potential for indication bias and residual confounding. Another limitation was the constrained depth of data collection by the ANZDATA Registry, such that important patient characteristics (education level, psychological skills, social support and treatment adherence) that may have confounded the relationship between home dialysis modality and outcomes were not collected. Laboratory measures, except for eGFR, could not be incorporated in the analysis. Further, different PD modalities were not evaluated because of frequent shifts between them and the fact that these modalities have previously been associated with similar outcomes (148, 149). Similarly, specific HHD treatment schedules were not examined due to power issues and inconsistency in classification over the study period. However, previous ANZDATA studies reported similar outcomes in intensive and conventional HHD, both being superior to conventional facility HD (55). It should also be acknowledged that a large proportion of HHD patients in this previous study received 5 hours, three times per week (considered standard treatment in Australia and New Zealand), which is more than in many other countries (150). Importantly, this study did not assess the outcomes of patients initiated on home dialysis after >90 days of RRT, which is a situation more frequently encountered among patients treated with HHD than PD (55). While the study design allowed for the evaluation of incident cohorts (thereby mitigating immortal bias), it may not be representative of overall HHD cohorts and the study results should not be extrapolated to prevalent home dialysis cohorts. Finally, the findings of this study might not apply to other countries with less experience in home dialysis or different home dialysis practices and technologies.

In conclusion, treatment with HHD on day 90 after RRT initiation was associated with a two-fold higher survival compared to treatment with PD. Whether or not this advantage is due to the dialysis treatment itself or related to intrinsic patient differences remains uncertain.

Figures and Tables

Article 1. Figure 1 – Survival curves for primary outcome.



Unadjusted Kaplan-Meier survival curve (A) Log-rank $P < 0.001$, adjusted survival curve for a 50 years non-Indigenous male, with non-glomerular kidney disease and without diabetes, coronary disease, peripheral vascular disease and late referral (B) and adjusted survival curve for a 60 years non-Indigenous female, with non-glomerular kidney disease, diabetes and coronary disease, and without peripheral vascular disease and late referral (C)

Figure 2 - Subgroup analyses for primary and secondary outcomes.

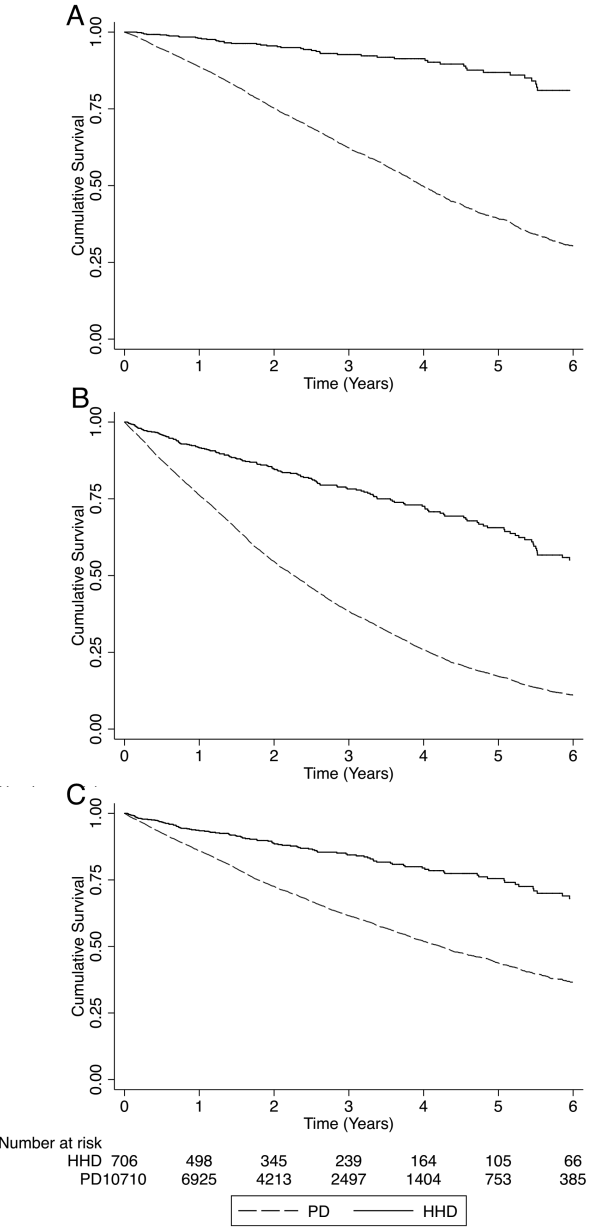
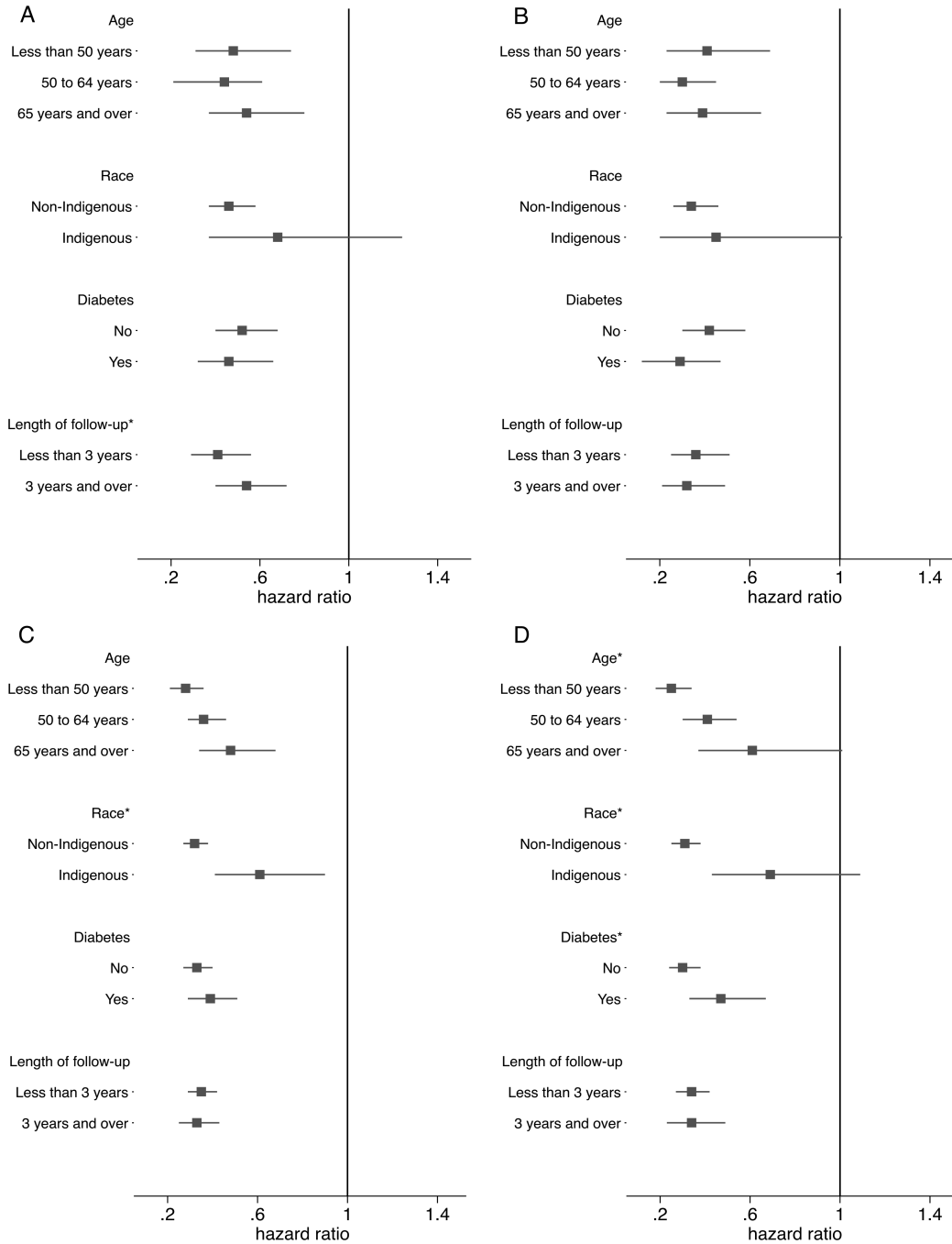
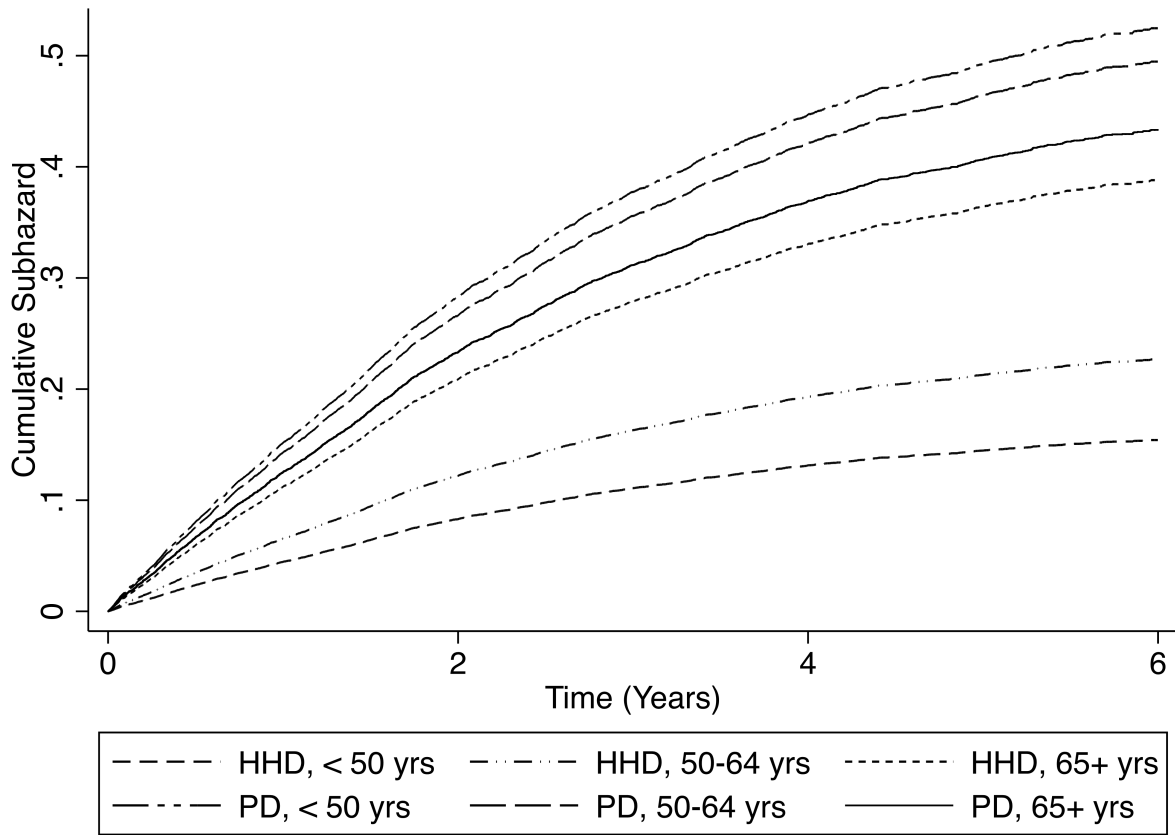


Figure 3 - Survival curves for secondary outcomes.



Hazard ratios for HHD relative to PD (adjusted in multivariable models) by age group, race and diabetes status for overall mortality (A), 'on-treatment' mortality (B), composite of mortality and technique failure (C) and technique failure only (D). * P-value for interaction < 0.05

Figure 4 - Cumulative Incidence Function of technique failure censored for death and stratified by age group and modality in competing risk model.



Transplantation and death defined as competing events

Article 1. Table 1 – Baseline characteristics

Characteristic	PD (n=10 710)	HHD (n=706)	P
Age	62 (50, 71)	50 (42, 58)	<0.001
Sex Male	6082 (57)	531 (75)	<0.001
Race			<0.001
Caucasian	7389 (69)	590 (84)	
Asian	1236 (12)	47 (7)	
Aboriginal/Torres Strait Islander	601 (6)	7 (1)	
Maori	899 (8)	33 (5)	
Pacific Peoples	468 (4)	24 (3)	
Other	117 (1)	5 (1)	
Primary kidney disease			<0.001
Glomerulonephritis	– 2662 (25)	273 (39)	
autoimmune			
Diabetes	3739 (35)	126 (18)	
Hypertension / Renovascular	1526 (14)	47 (7)	
Polycystic kidney disease	593 (6)	132 (19)	
Reflux	338 (3)	39 (6)	
Other/unknown	1852 (17)	89 (13)	
Cigarette (current)	1458 (14)	85 (12)	0.23
Comorbidities at dialysis entry			
Chronic lung disease	1606 (15)	54 (8)	<0.001
Coronary disease	4060 (38)	122 (17)	<0.001
Periphery vascular disease	2585 (24)	61 (9)	<0.001
Cerebrovascular disease	1594 (15)	32 (5)	<0.001
Diabetes	4648 (43)	159 (23)	<0.001
Body mass index			<0.001
<20 kg/m ²	823 (7)	32 (5)	

20-24.9 kg/m ²	3451 (32)	177 (25)	
25-29.9 kg/m ²	3712 (35)	248 (35)	
≥30 kg/m ²	2682 (25)	243 (35)	
Late referral (< 3 months)	2128 (20)	45 (6)	<0.001
eGFR	7.5 (5.6-9.9)	7.5 (5.8-9.4)	0.59
RRT initiation era			0.12
2000-2005	4843 (45)	298 (42)	
2006-2012	5876 (55)	408 (58)	
Country			0.007
Australia	8090 (76)	565 (80)	
New Zealand	2620 (24)	141 (20)	

Data are presented as number (percentile) or median (interquartile range). RRT = renal replacement therapy, eGFR = estimated glomerular filtration rate (Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] study equation)

Table 2 –Adjusted hazard ratios for mortality (primary outcome) comparing HHD to PD

Models	HR	95% CI	p
Main model			
Multivariable adjustment [§]	0.47	0.38-0.59	<0.001
Secondary models			
PS quintile stratified ^{&}	0.48	0.39-0.60	<0.001
PS matching (robust) [#]	0.48	0.37-0.62	<0.001
Sensitivity model			
Competing risk *	0.42	0.34-0.52	<0.001

[§] Other variables in multivariable model: age, sex, race (indigenous/other), primary kidney disease (glomerulonephritis/other), diabetes, ischemic heart disease, peripheral vascular disease, late referral (< 3 months). PD n=10 685, HHD n=705, Significant interaction with time*modality. See Figure 3 for stratified models.

[&] PS stratified model: PD n=10 638, HHD n=697

[#] PS matching model: PD n=682, HHD n=682

* Multivariable adjustment model. Transplantation as competing event.

Table 3 – Adjusted hazard ratios for secondary outcomes comparing HHD to PD

Models	HR	95% CI	p
Death on specific dialysis modality			
<i>(‘on-treatment’ mortality)</i>			
Main model			
Multivariable adjustment	0.34	0.26-0.45	<0.001
Secondary models			
PS quintile stratification	0.34	0.25-0.44	<0.001
PS matching (robust)	0.32	0.23-0.44	<0.001
Death or technique failure (composite outcome)			
Main model			
Multivariable adjustment [§]	0.34	0.29-0.40	<0.001
Secondary models			
PS quintile stratification	0.33	0.28-0.39	<0.001
PS matching (robust)	0.32	0.26-0.38	<0.001
Technique failure only			
Main model			
Multivariable adjustment [#]	0.34	0.28-0.41	<0.001
Secondary models			
PS quintile stratification	0.33	0.27-0.40	<0.001
PS matching (robust)	0.32	0.25-0.40	<0.001

Other variables in multivariable model: age, sex, race (indigenous/other), primary kidney disease (glomerulonephritis/other), diabetes, ischemic heart disease, peripheral vascular disease, late nephrology referral (< 3 months)

[§] Significant interactions with race*modality. See Figure 3 for stratified models

[#] Significant interactions with age*modality, race*modality and diabetes*modality. See Figure 2 for stratified models

Supplementary data

Figure S1 – Flow chart

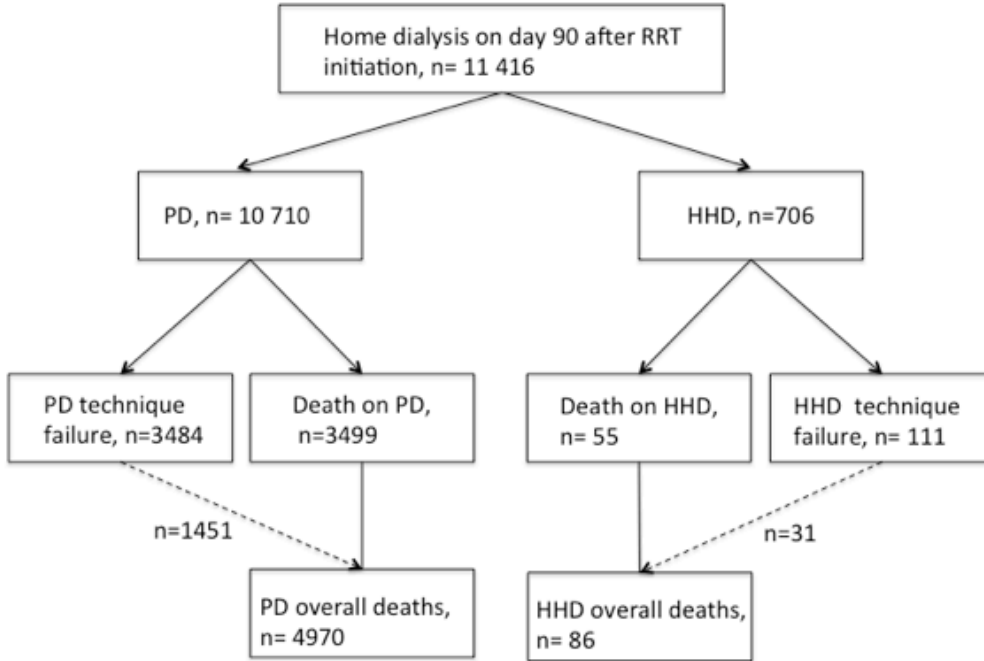


Figure S2 - Standardized differences before and after matching

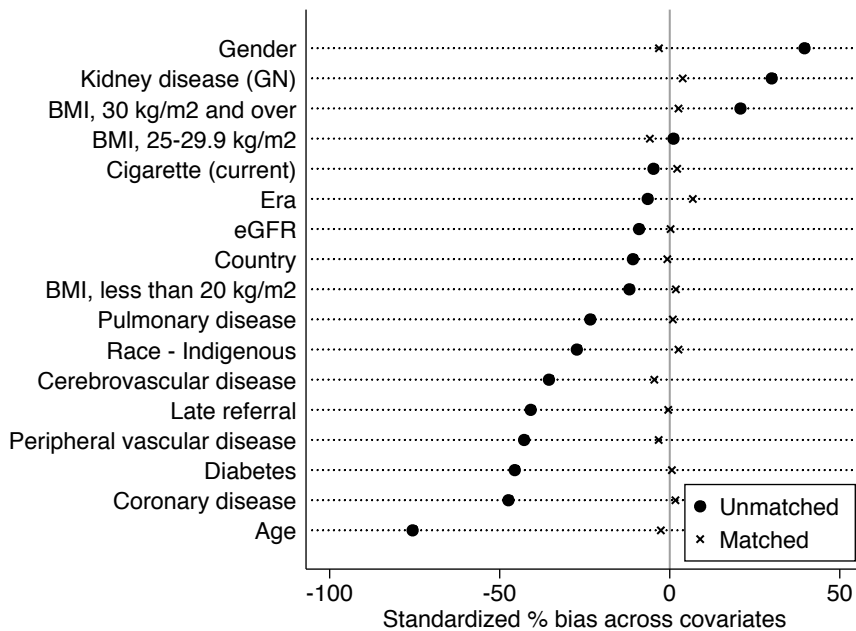
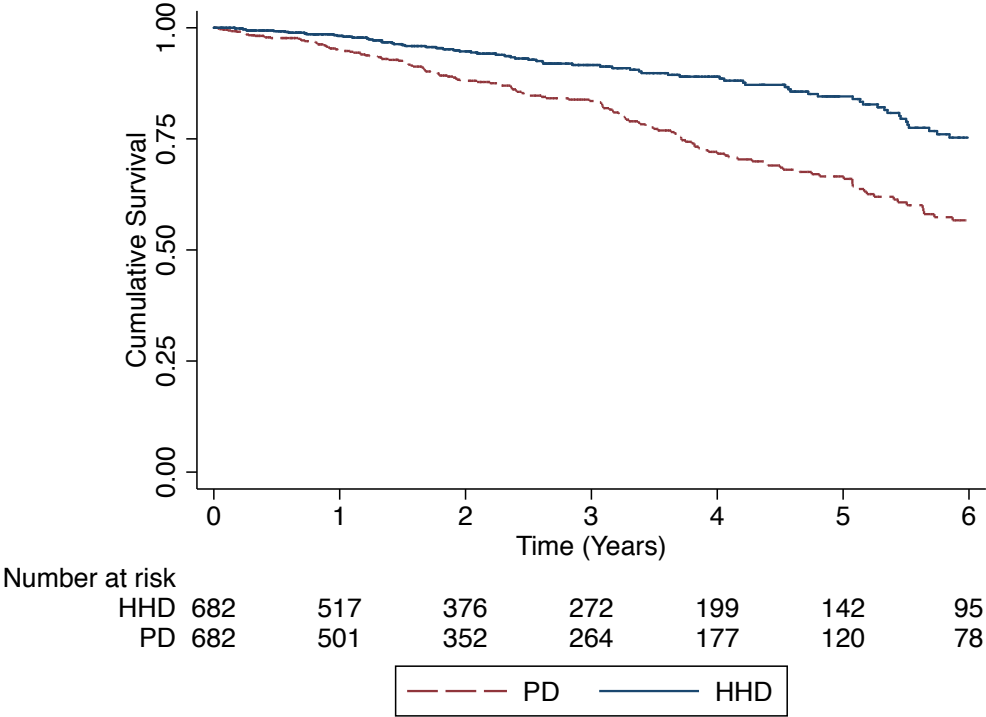
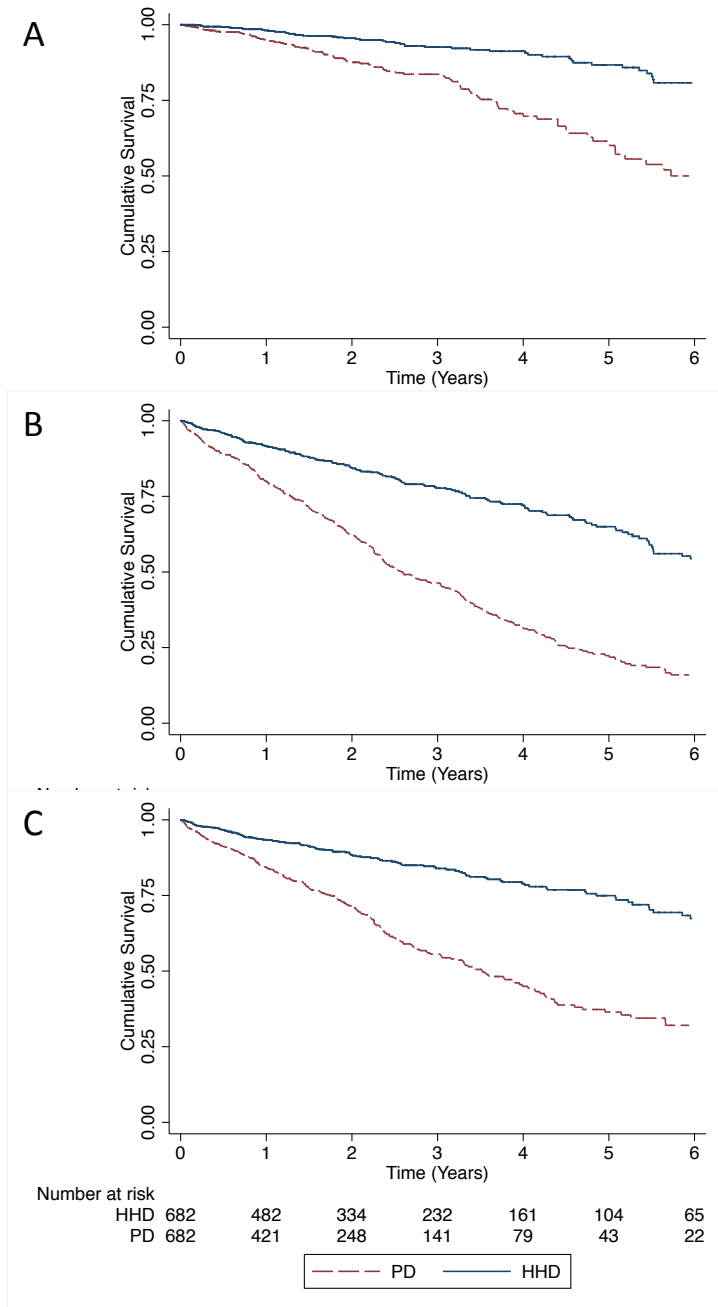


Figure S3 – Kaplan-Meier survival curve in primary outcome (overall survival) with propensity score matched model



Log-rank $p < 0.001$

Figure S4 - Kaplan-Meier survival curves in secondary outcomes with propensity score matched models.



(A) ‘On-treatment’ survival, (B) Patient and technique survival, (C) Death-censored technique survival, Log-rank $p < 0.001$ (A-B-C)

Table S1 – Baseline characteristics in propensity score matched model

Characteristic	PD (n=682)	HHD (n=682)	ASD (%)
Age	51 (39-61)	50 (42-58)	2.6
Sex Male	519 (76)	509 (75)	3.2
Race - Indigenous	57 (8)	63 (9)	2.6
Kidney disease - Glomerulonephritis	255 (37)	267 (39)	3.8
Cigarette (current)	78 (11)	83 (12)	2.2
Comorbidities at RRT entry			
Chronic lung disease	51 (7)	53 (8)	0.9
Coronary disease	114 (17)	119 (17)	1.7
Periphery vascular disease	69 (10)	61 (9)	3.2
Cerebrovascular disease	41 (6)	32 (5)	4.5
Diabetes	155 (23)	157 (23)	0.6
Body mass index			
<20 kg/m ²	31 (5)	34 (5)	1.8
20-24.9 kg/m ²	168 (25)	176 (26)	2.6
25-29.9 kg/m ²	260 (38)	241 (35)	5.8
≥30 kg/m ²	223 (33)	231 (34)	2.6
Late referral (< 3 months)	45 (7)	44 (6)	0.4
eGFR	7.5 (5.5-9.3)	7.5 (5.5-9.3)	0.3
Era: 2000-2005 (vs. 2006-2012)	271 (40)	294 (43)	6.8
Country – New Zealand	142 (21)	140 (21)	0.7

Data are presented as number (percentile) or median (interquartile range). RRT = renal replacement therapy, ref = reference, eGFR = estimated glomerular filtration rate using MDRD 4 variable formula. ASD = absolute standardized difference

Table S2 - Sensitivity analysis for secondary outcomes: competing risk model, 30-day technique failure / lag definition model

Models	HR	95% CI	p
PD n= 10 685, HHD n=705			
Death on specific dialysis modality			
Competing risk model*	0.33	0.25-0.43	<0.001
30 days technique failure definition/ lag after modality switch, multivariable model	0.35	0.27-0.46	<0.001
Death or technique failure			
Competing risk model*	0.34	0.29-0.40	<0.001
30 days technique failure definition/ lag after modality switch, multivariable model	0.32	0.28-0.37	<0.001
Technique failure only			
Competing risk model**	0.40	0.33-0.48	<0.001
30 days technique failure definition/ lag after modality switch, multivariable model	0.31	0.26-0.37	<0.001

*Competing event: transplantation

** Competing events: death and transplantation

Table S3 – Sensitivity analysis: Comparison of outcomes from start of home dialysis training

Multivariable model	HR	95% CI	p
Overall mortality	0.49	0.40-0.61	<0.001
On-treatment death (censored for technique failure)	0.36	0.27-0.47	<0.001
Death or technique failure	0.36	0.31-0.42	<0.001
Technique failure (censored for death)	0.36	0.30-0.43	<0.001

Table S4 – Sensitivity analysis: Adjustment for the proportion of PD and HHD in each Australian state and New Zealand

Multivariable model	HR	95% CI	p
Overall mortality	0.49	0.43-0.57	<0.001
On-treatment death (censored for technique failure)	0.36	0.29-0.45	<0.001
Death or technique failure	0.35	0.25-0.49	<0.001
Technique failure (censored for death)	0.34	0.22-0.53	<0.001

Table S5 – Sensitivity analysis: Restricted cohort of patients with 60 days on home dialysis ('60-day' attrition rule)

Multivariable model	HR	95% CI	p
Overall mortality	0.47	0.37-0.58	<0.001
On-treatment death (censored for technique failure)	0.34	0.26-0.45	<0.001
Death or technique failure	0.33	0.28-0.39	<0.001
Technique failure (censored for death)	0.33	0.27-0.49	<0.001

Peritoneal dialysis, n=10637; Home hemodialysis, n=697

Table S6 - Primary and secondary outcomes by age group, race and diabetes status where two-way interactions were significant (<0.05)

Models	HR	95% CI	p
Overall mortality			
Length of follow-up			
< 3 years	0.41	0.30-0.56	<0.001
3 years and over	0.54	0.40-0.72	<0.001
Death or technique failure			
Race			
Non-Indigenous	0.32	0.27-0.38	<0.001
Indigenous	0.61	0.41-0.91	0.01
Technique failure only			
Age			
< 50 years	0.25	0.18-0.34	<0.001
50-64 years	0.41	0.30-0.54	<0.001
65 years and over	0.62	0.37-1.01	0.05
Race			
Non-Indigenous	0.31	0.25-0.38	<0.001
Indigenous	0.69	0.43-1.09	0.11
Diabetes			
No	0.39	0.24-0.38	<0.001
Yes	0.47	0.33-0.67	<0.001

4 - Évaluation du modèle de dialyse à domicile intégrée

4.1 Sommaire du second article

Dans l'article précédent, il a été établi que chez la population d'Australie/Nouvelle-Zélande ayant initié la suppléance rénale entre 2000 et 2012, le traitement avec HDD était associé à une plus faible mortalité que le traitement avec DP. Bien que statistiquement rigoureux, ces résultats demeurent sujets à différents biais propres aux études observationnelles, tel que le biais de confusion puisque les patients ayant recours à la DP et l'HDD ont classiquement des caractéristiques initiales différentes. En effet, malgré diverses stratégies d'ajustements pour les variables confondantes connues, il demeure impossible d'ajuster totalement pour des facteurs dont nous ne discernons pas l'ampleur, ou pour lesquelles les bases de données ne fournissent pas d'information.

Une autre interrogation propre aux modes de dialyse à domicile concerne la répercussion clinique de l'initiation d'un patient avec la DP avec un transfert subséquent en HDD, défini, tel que présenté précédemment comme le modèle de dialyse à domicile intégrée.

L'objectif de l'étude ci-contre était donc d'évaluer les répercussions cliniques de l'initiation de la thérapie de suppléance rénale avec la DP suivie d'un transfert en HDD (modèle de dialyse à domicile intégrée), comparativement à une initiation avec l'HDD d'emblée et une initiation en DP, sans transfert subséquent en hémodialyse à domicile.

Les résultats présentés dans l'étude ci-contre indiquent une survie du patient et de la technique à domicile similaire chez les patients traités en fonction du modèle de dialyse à domicile intégrée (DP + HDD) et chez les patients directement traités avec l'HDD. Au contraire, le traitement uniquement avec la DP était associé à une survie près de trois fois inférieure.

4.2 Article 2 - Outcomes of Integrated Home Dialysis Care: A Multi-centre, Multi-national Registry Study

Le manuscrit ci-dessous a été publié dans Nephrology Dialysis and Transplantation (NDT) le 30 novembre 2015.

Je suis l'auteur principal de cet article. J'ai joué un rôle de premier plan dans l'élaboration de la question de recherche et des hypothèses, la revue de littérature, la conception et l'exécution des analyses statistiques, ainsi que la rédaction.

Outcomes of Integrated Home Dialysis Care: A Multi-centre, Multi-national Registry Study

Annie-Claire Nadeau-Fredette MD^{1,2,3}, Christopher T Chan MD⁴, Yeoungjee Cho MBBS^{1,2,5}, Carmel Hawley MBBS (Hons) MMedSci^{1,2,5}, Elaine Pascoe MBiostat⁶, Philip A. Clayton PhD^{1,7}, Kevan R. Polkinghorne MBChB PhD^{1,8,9}, Neil Boudville MBBS MMedSci^{1,10}, Martine Leblanc MD³, David W Johnson PhD^{1,2,5}

¹Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, Adelaide, Australia; ²Department of Renal Medicine, University of Queensland at Princess Alexandra Hospital, Brisbane, Australia; ³Université de Montreal, Montreal, Canada; ⁴Toronto General Hospital, University Health Network, University of Toronto, Toronto, Canada; ⁵Centre for Kidney Disease Research, Translational Research Institute, Brisbane, Australia; ⁶School of Medicine, University of Queensland, Brisbane, Australia; ⁷ Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, Australia; ⁸Department of Nephrology, Monash Medical Centre Monash Health, Clayton, Australia; ⁹Departments of Medicine & Epidemiology & Preventative Medicine, Monash University, Melbourne, Australia; ¹⁰School of Medicine and Pharmacology, University of Western Australia, Perth, Australia

Corresponding author:

Professor David Johnson,
Department of Nephrology,
XXXXXXXXXX
Tel: XXXXXXXXX
Email: XXXXXXXXXX

Running title: Integrated Home Dialysis Model

Manuscript word count: 3440

Abstract word count: 272

Abstract

Background

The ‘Integrated home dialysis’ model involving initiation of peritoneal dialysis (PD) first followed by home hemodialysis (HHD) has previously been proposed as an optimal form of dialysis that maximises the advantages of both modalities. While this model has great potential, its clinical outcomes, especially compared to direct HHD initiation, remain uncertain.

Methods

All incident home dialysis patients from the Australia and New Zealand Dialysis and Transplant (ANZDATA) registry between 2000 and 2012 were included. Propensity score matching was performed to evaluate patients initially treated with PD followed by HHD (‘PD + HHD’), PD without subsequent transition to HHD (‘PD only’) and HHD without subsequent transition to PD (‘HHD only’). The composite primary outcome was death and home dialysis technique failure (defined as transfer to facility hemodialysis for 90 days). Groups were compared using a Cox proportional hazards model.

Results

The 2:1 matched cohort included 84 patients in the ‘PD+HHD’ group, 168 patients in the ‘HHD only’ group and 168 patients in the ‘PD only’ group. Compared with the ‘PD + HHD’ group, death and home dialysis technique failure was similar for patients treated with ‘HHD only’ (hazard ratio [HR] 0.92, 95% confidence interval [CI] 0.52-1.62; p=0.77) and higher for those treated with ‘PD only’ (HR 3.22, 95% CI 1.97-5.25; p<0.001).

Conclusion

Patients treated with PD first followed by HHD had a risk of death and home dialysis technique failure that was comparable to those treated with HHD as the only home dialysis modality and inferior to those treated with PD as the only home dialysis modality. These results support the “integrated home dialysis model” in patients who initiate dialysis with PD.

Key words:

Home hemodialysis, Integrated home dialysis model, Peritoneal dialysis, Survival, Transition

Short Summary:

In a propensity score matched model, initial treatment with peritoneal dialysis (PD) followed by transition to home hemodialysis (HHD) was associated with comparable risk of death and home dialysis technique failure (composite outcome) than initial treatment with HHD. Both of these home dialysis approaches were associated with a lower risk of death and home dialysis technique failure compared to treatment with PD as the only home dialysis modality. Similarly, mortality on home dialysis was comparable in patients treated with HHD only and PD followed by HHD while it was higher for patients treated with PD only.

Introduction

Selection of the optimal dialysis modality, based on patients' needs and economic considerations, is central to good nephrology practice. Over the past 15 years, the 'integrated dialysis' model (or peritoneal dialysis [PD]-first model) has been advocated by a number of groups as a strategy for optimising dialysis care (9, 46, 101, 102, 151-153). This model proposes initiation of dialysis with PD followed by transition to hemodialysis (HD) after PD completion, thereby capitalising on the economic and clinical advantages of PD, especially during the first years after dialysis initiation (11, 43, 44, 154, 155). Some potential advantages of a PD-first model of care include preservation of residual kidney function (22, 156), protection of potential vascular access and reduction in bacteremia risk (40, 157), improved ability to provide incremental dialysis (36, 37), maintenance of lifestyle with a more flexible dialysis schedule (17, 18), reduced hepatitis virus transmission (41), and possibly an early survival advantage in the first few years of dialysis (50, 56, 59, 62, 158, 159). Following completion of PD therapy, most patients transfer to facility HD (105, 160).

More recently, an 'integrated *home* dialysis' model, proposing the initiation of dialysis treatment with PD with subsequent transition to HHD (when possible) at the time of PD completion has been advocated (106). This new dialysis paradigm offers the benefit of maximising home-based dialysis therapy while still capitalising on the putative early advantages of PD and the potential survival advantages afforded by HHD (62). However, the 'integrated home dialysis' model does involve more intensive training in two distinct forms of home dialysis and its clinical outcomes compared with other forms of home dialysis (PD only or HHD only) have not been formally evaluated.

The aim of this study was to evaluate patient and technique survival in patients treated with the 'integrated home dialysis' model compared to those treated with PD only or HHD only prior to other forms of renal replacement therapy.

Subjects and Methods

Study design and population

All Australian and New Zealand patients treated with PD or HHD on day 90 after renal replacement therapy (RRT) initiation between January 1st 2000 and December 31st 2012 were included in this observational cohort study. Data were accessed through the Australia and New Zealand Dialysis and Transplant (ANZDATA) registry, which includes prospectively collected data from all dialysis centers across these two countries. Patients with less than 90 days of RRT and those younger than 18 years at initiation of RRT were excluded.

Exposure definitions

The study cohort was divided into four groups based on dialysis modality on day 90 after RRT initiation and direct transfer (or not) to the other home dialysis modality (defined as transfer within less than 90 days of the initial home modality completion): (1) PD on day 90 after RRT initiation without direct transfer to HHD after PD completion ('PD only'), (2) HHD on day 90 after RRT initiation without direct transfer to PD after HHD completion ('HHD only'), (3) PD on day 90 after RRT initiation with direct transfer to HHD after PD completion ('PD + HHD') and (4) HHD on day 90 after RRT initiation with direct transfer to PD after HHD completion ('HHD + PD'). PD and HHD completion were defined by at least 90 days of another dialysis modality (facility hemodialysis or the other home dialysis modality). It was pre-specified to exclude patients in the last group ('HHD + PD') from the analyses since this group was expected to contain a very small number of patients (**Figure 1**). Patients treated with PD on day 90 who directly transferred to HHD after PD failure and eventually directly switched back to PD (PD-HHD-PD pattern) were included in the 'PD + HHD' group and followed until the end of the total home dialysis period.

Outcomes assessment

The primary outcome of this study was the composite of patient and home dialysis technique survival. Patients were followed until death or home dialysis technique failure, defined as 90 days or more of facility hemodialysis. All data were censored at the time of transplantation, recovery of kidney function, loss to follow-up or the end of the study (December 1st, 2012), whichever came first. Any events (death or censoring event) occurring less than 90 days after

a switch from home dialysis to facility hemodialysis were counted as occurring during home dialysis.

Patient survival on home dialysis treatment was evaluated as a secondary outcome, in which case data were censored at the time of technique failure or any of the censoring events described above.

Covariates assessment

Baseline characteristics were evaluated at the time of RRT initiation and include: age, gender, race (Caucasian, Asian and Indigenous/others), primary kidney disease (diabetes, glomerulonephritis, hypertensive, reflux, polycystic, other), suspected or proven comorbidities (cerebrovascular, peripheral vascular, pulmonary and coronary disease), diabetes (type 1 and 2), active cigarette smoking, categories of body mass index (BMI; <20, 20-24.9, 25-29.9 and ≥ 30 kg/m²), late nephrology referral (less than 3 months before RRT start), era (2000-2005, 2006-2012), estimated glomerular filtration rate (eGFR)(129) and region. Less than 1% of patients had missing covariate data and were excluded from the analyses.

Statistical analysis

Baseline characteristics were reported as count with percentage for categorical variables and median with interquartile range for continuous non-normally distributed variables. Differences between non-matched groups were compared by chi-square tests for categorical data and Kruskal-Wallis tests for non-normally distributed continuous data. Matched groups were compared using conditional logistic regression for categorical data and Friedman test for non-normally distributed continuous data.

Propensity score matching

Propensity score matching (PSM) was used to create comparable dialysis groups for evaluation on time-to-event outcomes. First, the probability of patients belonging to a particular home dialysis treatment group (PD only, HHD only, or PD + HHD) was predicted by a multinomial logistic regression including all covariates listed in Table 1 with region further subcategorized into Australian state of residence and New Zealand. Two-way

interactions involving age, race, diabetes mellitus, BMI and primary kidney disease with other covariates were evaluated with a likelihood ratio test and included in the final multivariable multinomial logistic regression model when significant ($p < 0.05$). The PS model had a McFadden R-square of 0.22 (good fit) (161) and its distribution was balanced across the three groups (Supplementary Figure S1). Patients were further stratified in two age groups (< 50 years and ≥ 50 years) and then underwent a propensity score (PS) 1:2 nearest neighbour matching whereby each 'PD+HHD' patient was matched to 2 'PD only' and 2 'HHD only' patients belonging to the same age strata. Furthermore, in order to mitigate risk of immortal time bias in the 'PD + HHD' group, only patients from the 'PD only' and 'HHD only' groups with home dialysis durations greater than the time each 'PD+HHD' patient spent on PD (plus time on temporary facility HD, if applicable) before starting HHD were selected in the matched cohort (119).

Survival analyses

For all time-to-event analyses, time zero was defined as the time when HHD was initiated for patients in the 'PD+HHD' group and matching time for the other groups. Survival times for the primary and secondary outcomes were analysed with the Kaplan-Meier product limit method. To account for the matched design of the study, unadjusted Cox proportional hazards models with cluster robust standard errors were used to compare survival across groups. The proportional hazards assumption was assessed visually with log-minus-log plots, observed (KM) and predicted (Cox) graphs, and Schoenfeld residuals.

Sensitivity analysis

Several sensitivity analyses were performed. Firstly, in order to address potential residual imbalances in covariates after PS matching, multivariable analyses adjusting for covariates with a p-value < 0.20 in the post-match comparison (sex, coronary disease, BMI, country) were performed. Secondly, the primary and secondary outcomes survival analyses were repeated in second PSM models with a more permissive (< 180 days) duration of facility HD between PD completion and HHD initiation. Thirdly, a competing risk model with transplantation defined as the competing event was performed. Finally, the primary and secondary outcomes were assessed in the global cohort with a multivariable model including

home dialysis modality as a time-varying covariate. Other pre-specified covariates included age, race, gender, diabetes, primary kidney disease and late referral.

All statistical analyses were performed using Stata IC software (version 12.1 StataCorp, College Station, TX). A two-tailed P-value <0.05 was considered statistically significant.

Results

Overall, 11 416 incident home dialysis patients were evaluated in this study. Among them, 10 617 patients were included in the ‘PD only’ group (patients with PD on day 90 after RRT initiation and not directly transferred to HHD at time of PD completion), 698 patients were included in the ‘HHD only’ group (patients with HHD on day 90 after RRT initiation and not directly transferred to PD at time of HHD completion), and 93 patients were included in the ‘PD+HHD’ group (patients with PD on day 90 after RRT initiation and transferred to HHD less than 90 days after PD completion, including 1 patient with a ‘PD-HHD-PD’ pattern). Inadequate dialysis (clearance or ultrafiltration-related) was the main cause of PD technique failure among the ‘PD+HHD’ group (54 patients [58%]), followed by infection (16 patients [17%]) and mechanical complications (9 patients [10%]). Twenty-one patients initially treated with HHD and then transferred to PD were excluded from the analyses, as pre-specified due to the anticipated small number. Baseline characteristics for the overall cohort are presented in **Table 1**. Patients in both the PD + HHD and HHD groups were more likely to be young, male and in the higher BMI categories with fewer comorbidities than patients in the PD group.

Matched cohort analyses

The primary and secondary outcomes were compared on matched samples incorporating survival time since RRT initiation (until start of HHD or matching time) in order to mitigate a potential immortal bias among patients in the ‘PD+HHD’ group. Indeed, these patients had a mean chronic dialysis vintage of 2.3 (1.3-3.6) years before transfer to HHD. The matched cohort included 84 patients treated with ‘PD+HHD’, 168 patients treated with ‘PD only’ and 168 patients treated with ‘HHD only’. Baseline characteristics of matched patients are presented in **Table 2**. Overall, groups were similar after the matching process.

Patient and home dialysis technique survival

A total of 140 events (51 deaths) were observed in the matched cohort primary analysis; 15 events (7 deaths) in patients treated with ‘PD+HHD’, 34 events (13 deaths) in those treated with ‘HHD only’ and 91 events (31 deaths) in patients treated with ‘PD only’. Patient and technique survival was different in the three groups with respective 1-, 2- and 5-year survival rates of 94%, 86% and 55% in the ‘PD + HHD’ group, 95%, 87% and 66% in the ‘HHD only’ group and 81%, 59% and 20% in the ‘PD only’ group (**Figure 2**). As previously mentioned, time zero for survival analysis was based on the time when the matched ‘PD + HHD’ patient started HHD and matching time for the ‘PD only’ and ‘HHD only’ groups. Compared to patients in the ‘PD + HHD’ group, the risk of death or home dialysis technique failure was similar for patients treated with ‘HHD only’ (hazard ratio [HR] 0.92 (95% confidence interval [CI] 0.52-1.62; p=0.77) but higher for those treated with ‘PD only’ (HR 3.22, 95% CI 1.97-5.25; p<0.001).

Patient survival on home dialysis

Survival on home dialysis, censored for technique failure, was also different in the three matched groups. Compared to patients treated with ‘PD + HHD’, mortality on home dialysis was similar among patient treated with ‘HHD only’ (HR 0.77, 95% CI 0.34-1.72; p=0.52) but higher among those treated with ‘PD only’ (HR 2.44, 95% CI 1.19-4.99; p=0.01) (**Figure 3**).

Sensitivity analysis

In order to account for potential residual imbalance between the groups after PSM, multivariable adjusted sensitivity analyses were performed (in the PSM cohort), including all covariates with a p-value ≤ 0.20 in the post-match comparison. The results of these analyses, adjusted for sex, coronary disease, BMI and country of RRT initiation, were consistent with those of the main models (**Table S2**).

The evaluation of the study primary outcome (patient and home dialysis technique survival) with transplantation as a competing outcome in competing risk regression model provided similar results to those obtained in the main Cox proportional hazards model (HHD only HR

0.98, 95% CI 0.54-1.78, $p=0.94$; PD only HR 3.88, 95% CI 2.26-6.65, $p<0.001$). Furthermore, transplantation occurrence was similar in the HHD group (HR 1.12, 95% CI 0.77-1.63; $p=0.57$), but less likely in the PD only group (HR 0.37, 95% CI 0.23-0.60; $p<0.001$). The assessment of mortality risk on home dialysis in the competing risk model yielded comparable results to those of the main model (Table 3). Competing risk regression cumulative subhazard curves are presented in **Figures S2 and S3**.

The study primary and secondary outcomes were evaluated in models allowing for longer duration of facility HD between the times of PD discontinuation and HHD initiation. Overall, allowing for a less than 180-day transition (rather than a less than 90-day transition in our main model) gave similar results to those obtained in the main model (**Table 3**). Baseline characteristics of matched patients and survival curves from this sensitivity model are presented in **Supplementary Table S1 and Figures S4 and S5**.

Finally, evaluation of the entire cohort in a multivariable model incorporating home dialysis modality as a time-varying covariate led to comparable associations with an increase in death and technique failure among patient starting dialysis with PD (HR 3.45, 95% CI 2.92-4.08, $p<0.001$), compared to HHD and a subsequent reduction of the risk at time of transfer from PD to HHD (HR 0.32, 95% CI 0.20-0.52, $p<0.001$).

Discussion

In this matched cohort study, incident RRT patients initially treated with PD followed by HHD had patient and home dialysis technique survival that was comparable to those treated with HHD as the only home dialysis modality and superior to those treated with PD as the only home dialysis modality. Similar results were obtained when only patient survival was evaluated.

Very little data have been published to date regarding patients treated successively with PD and HHD. The feasibility of a 'PD-to-HHD' transition was reported by Canadian and Japanese groups in small observational studies (103-105). To our knowledge, only one Canadian study

specifically evaluated outcomes of patients treated with HHD after PD therapy. This investigation showed similar risk of death or technique failure in patients with and without previous PD (HR 1.15, 95% CI 0.51-2.59, $p=0.60$) (106). However, the results were limited by the inclusion of patients treated with PD at any given time before HHD initiation, the prevalent nature of the dialysis cohort and differences in transplantation history between patients with and without PD exposure. Furthermore, patients with PD exposure before HHD start had a much longer dialysis vintage than PD-naïve patients, leading to a potential immortal time bias.

In the present study, the risk of immortal time bias was mitigated by the matching process taking the survival period between RRT initiation and matching time into account (119). Furthermore, only incident patients with home dialysis on day 90 after RRT initiation were included. Moreover, patients included in the ‘PD-HHD’ group were all initiated on home dialysis less than 90 days after PD completion, further limiting potential for immortal time bias.

Direct transition to HHD after PD completion (in less than 90 days) might require considerable planning and organization of the transfer prior to PD discontinuation, which could limit the generalization of the study results to PD patients experiencing sudden technique failure (for example, due to severe acute peritonitis). Nonetheless, similar results were obtained in this study when the time between PD completion and HHD initiation was extended to up to 180 days, which should have been long enough to include most patients with unplanned transition to HHD after acute PD failure. It is however important to recognize that these data only include patients who were successfully transferred to HHD. It is possible that a larger number of patients might have been suitable HHD candidates, had they not lost interest in HHD after a prolonged facility HD period (162).

The initiation of dialysis with PD followed by HHD has been proposed as a strategy for providing optimal dialysis care that combines these complementary dialysis modalities in a way that maximises their advantages and mitigates their disadvantages (9, 105, 106). On the one hand, initiating patients on PD while they still have residual kidney function has been

associated with better preservation of residual kidney function (22, 156), protection of potential vascular access and reduction in bacteremia risk (40, 157), improved ability to provide incremental dialysis (36, 37), maintenance of lifestyle with a more flexible dialysis schedule (17, 18), reduced hepatitis virus transmission (41), and enhanced cost-effectiveness (11, 43, 44, 154). On the other hand, long-term PD therapy is limited by high rates of technique failure, mostly related to infectious complications, but also to mechanical issues and changes in peritoneal membrane structure and function over time leading to impaired ultrafiltration and/or small solute clearance capacity (163-166). In contrast, HHD has been associated with excellent long-term survival, with a 5-year patient and technique survival around 70-80% in recent observational studies (90, 91, 167). HHD however requires a longer and more intensive training period compared to PD, which can be a limitation to its uptake. Vascular access complications and faster decline of residual kidney function may also be a concern in patients treated with HHD (65, 168, 169). Hence, the combination of PD first with a timely transfer to HHD might allow the greatest benefits from the two modalities and extend overall home dialysis treatment. The present study supports the benefits of an integrated home dialysis approach for patients commencing PD first. Although integrated home dialysis was not superior to a HHD first strategy with respect to the outcomes of patient survival and home dialysis technique survival in this study, further evaluation of other outcomes, such as dialysis access, infectious complications, residual renal function and health economic outcomes are warranted before drawing conclusions regarding the relative merits of these two home dialysis approaches.

This study has several strengths. The global cohort included all patients from Australia and New Zealand treated with home dialysis on day 90 after renal replacement therapy initiation. These two countries have among the highest home dialysis prevalence rates in the world and are renowned for their expertise in home dialysis. The study design based on propensity score-matched cohorts and including survival time since renal replacement therapy initiation made it possible to address the complicated question of modality switch while limiting potential immortal time bias. Furthermore, the primary outcome was tested with different sensitivity models, which all generated similar results.

Several limitations should also be considered while interpreting these results. First and foremost is the potential for indication bias and residual confounding, given that, prior to matching, patients in the PD + HHD and HHD only groups were younger and healthier than those in the PD only groups. While the matching process was performed in an attempt to limit potential bias, it may not have accounted for all differences in characteristics between the groups. Indeed, factors, such as psychological and socioeconomic characteristics, social support and physician-related preferences, that were not recorded in the ANZDATA registry may have varied significantly between the study groups. Furthermore, variation in the burden of comorbidity during home dialysis therapy (but before matching time) could not be taken into account. Importantly, the registry nature of the study did not allow the inclusion of patients who intended to transit to HHD after PD completion, but were unable to do so, either because of medical complications, change of mind or death. Despite the matching process taking into account survival time since renal replacement therapy initiation, patients in the study could still be considered ‘survivors’ and the study results could therefore have been potentially subject to immortal time bias. It was also impossible to identify PD patients who were offered HHD at time of PD technique failure but chose not to pursue this option, which would have represented an important comparator group. Finally, due to the strict definition of direct transition to HHD (<90 days of facility HD after PD completion), only a small proportion of the global home dialysis cohort was included in the ‘PD-HHD’ transition group, which could have limited the generalisability of the study.

In conclusion, this study showed that initial treatment with PD followed by transition to HHD was associated with comparable clinical outcomes (both patient and home dialysis technique survival and patient survival only) to initial treatment with HHD. Both of these home dialysis approaches were associated with a lower risk of patient death and home dialysis technique failure to treatment with PD as the only home dialysis modality. These findings support the “integrated home dialysis model” where PD is offered as the initial dialysis modality. Future prospective studies are warranted to evaluate the impact of the “integrated home dialysis model” on a broad range of outcomes (e.g. dialysis access, infectious complications, residual renal function, technique survival, patient survival, resource utilisation and health economic

outcomes), assess its implication for a larger population, identify the optimal timing of transition from PD to HHD and potentially increase global home dialysis therapy.

Figures and Tables

Article 2. Figure 1 - Study design

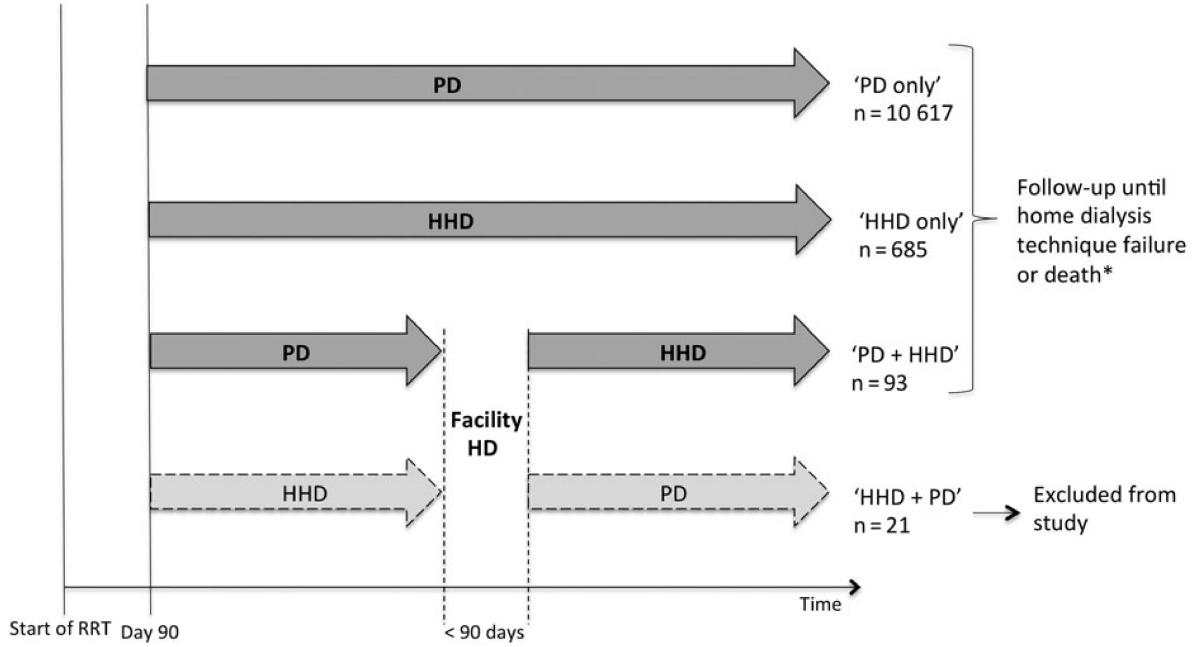
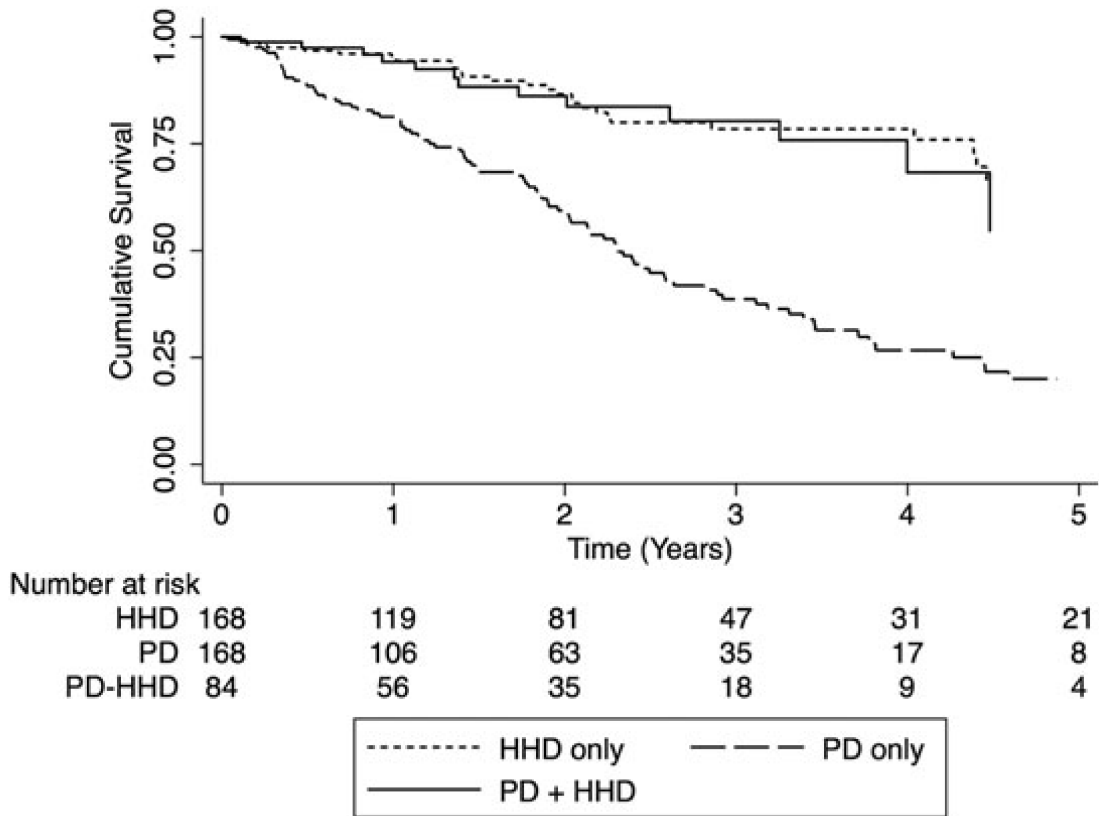


Figure 2 - Patient and home dialysis technique survival.

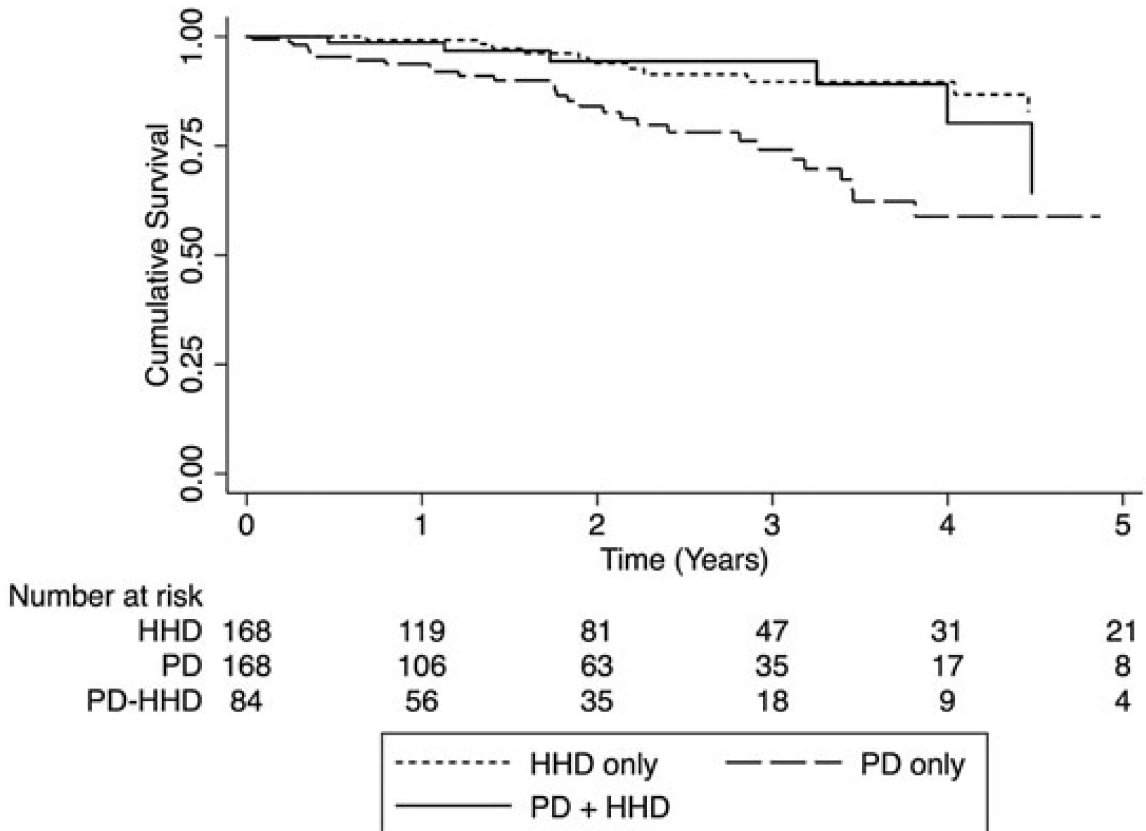


Survival from start of HHD (PD + HHD cohort) or time of matching (matched PD and HHD cohorts)

HR: 0.92, 95% CI 0.52-1.62; p=0.77, 'HHD only'

HR: 3.22, 95% CI 1.97-5.25; p<0.001, 'PD only'

Figure 3 - Patient survival on home dialysis



Survival from start of HHD (PD + HHD cohort) or time of matching (matched PD and HHD cohorts)

HR: 0.77, 95% CI 0.34-1.72; p=0.52, 'HHD only'

HR: 2.44, 05% CI 1.19-4.98; p=0.01, 'PD only'

Article 2. Table 1: Baseline characteristic – global cohort

Characteristic	PD + HHD (93)	PD (10 617)	HHD (685)	P
Age	50 (42-57)	62 (50-71)	46 (40-54)	<0.001
Sex Male	71 (76)	6011 (57)	516 (75)	<0.001
Race				<0.001
Caucasian	60 (65)	7329 (69)	572 (84)	
Asian	19 (20)	1217 (11)	46 (7)	
Indigenous	11 (12)	1957 (18)	62 (9)	
Other	3 (3)	114 (1)	5 (1)	
Primary kidney disease				<0.001
Glomerulonephritis	50 (54)	2612 (25)	263 (38)	
Diabetes	10 (11)	3729 (35)	123 (18)	
Hypertension	2 (2)	1524 (14)	45 (7)	
Polycystic	9 (10)	584 (6)	130 (19)	
Reflux	5 (5)	333 (3)	38 (6)	
Other	17 (18)	1835 (17)	86 (13)	
Cigarette (active at entry)	9 (10)	1449 (14)	80 (12)	0.19
Comorbidities				
Pulmonary disease	10 (11)	1596 (15)	52 (8)	<0.001
Coronary disease	9 (10)	4051 (38)	117 (17)	<0.001
Peripheral vascular disease	6 (6)	2579 (24)	57 (8)	<0.001
Cerebrovascular disease	4 (4)	1590 (15)	30 (4)	<0.001
Diabetes	17 (28)	4631 (44)	156 (23)	<0.001
BMI				<0.001
<20 kg/m ²	2 (2)	821 (8)	33 (5)	
20-24.9 kg/m ²	27 (29)	3424 (32)	168 (25)	
25-29.9 kg/m ²	31 (33)	3681 (34)	242 (36)	
30 kg/m ² and over	33 (35)	2649 (25)	238 (35)	
Late nephrology referral	15 (16)	2113 (20)	43 (6)	<0.001

Era				0.10
2000-2005	40 (43)	4825 (45)	283 (41)	
2006-2012	53 (57)	5792 (55)	402 (59)	
Region NZ	14 (15)	2606 (25)	132 (19)	0.001

Data are presented as number (percentage) or median (interquartile range).

BMI = body mass index, NZ = New Zealand

Table 2 – Baseline characteristics of matched cohort

Characteristic	PD + HHD (84)	PD (168)	HHD (168)	P
Age	47 (41-57)	47 (37-60)	47.5 (42-55)	0.70
Sex Male	67 (80)	115 (68)	116 (69)	0.11
Indigenous	9 (11)	19 (11)	11 (7)	0.29
Glomerulonephritis	44 (52)	75 (45)	69 (41)	0.21
Cigarette (active at entry)	9 (11)	27 (16)	24 (13)	0.51
Comorbidities				
Pulmonary disease	10 (12)	17 (10)	14 (8)	0.65
Coronary disease	8 (10)	28 (17)	33 (20)	0.12
Peripheral vascular disease	5 (6)	15 (9)	16 (10)	0.60
Cerebrovascular disease	4 (5)	7 (4)	6 (4)	0.90
Diabetes	16 (20)	32 (19)	33 (20)	0.99
BMI \geq 25 kg/m ²	61 (73)	101 (60)	111 (66)	0.13
Late nephrology referral	9 (11)	18 (11)	10 (6)	0.22
eGFR	7.5 (6.1-9.5)	7.0 (6.7-9.7)	7.2 (5.8-9.4)	0.93
Era 2000-2005	36 (43)	82 (49)	85 (51)	0.50
Region NZ	13 (15)	42 (25)	22 (13)	0.02

Data are presented as number (percentage) or median (interquartile range).

BMI = body mass index, NZ = New Zealand, eGFR: estimated glomerular filtration rate (Modification of Diet in Renal Disease formula)

Table 3 – Adjusted hazard ratio for primary and secondary outcomes in main and sensitivity models

Models*	HHD only			PD only		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Death and technique failure						
Main model ^{&}	0.92	0.52-1.62	0.77	3.22	1.97-5.25	<0.001
Competing risk model [#]	0.98	0.54-1.78	0.94	3.88	2.26-6.65	<0.001
180-day transition ^{&}	1.38	0.53-2.24	0.19	4.42	2.83-6.9	<0.001
Death on home dialysis						
Main model ^{&}	0.77	0.34-1.72	0.52	2.44	1.19-4.99	0.01
Competing risk model [#]	0.79	0.32-1.94	0.61	2.86	1.30-6.34	0.01
180-day transition ^{&}	1.33	0.64-2.79	0.45	4.96	2.03-8.14	<0.001

* Reference group: ‘PD + HHD’

[&]Cox proportional hazards with robust standard error

[#] Transplantation as competing event

Main and competing risk models, n=84/168/168

180-day transition model, n=124/248/248

Supplementary data

Figure S1 – Distribution of propensity scores before and after matching

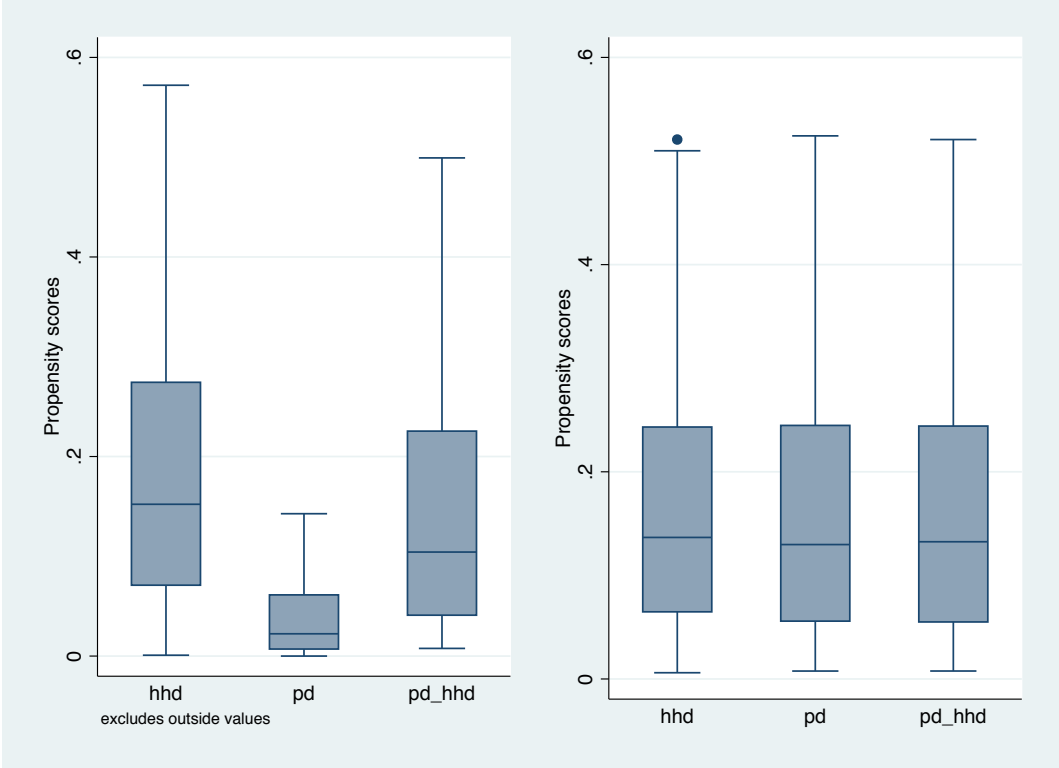


Figure S2 - Competing risk regression – Cumulative subhazard for death and technique failure in main analysis (transplantation as competing risk)

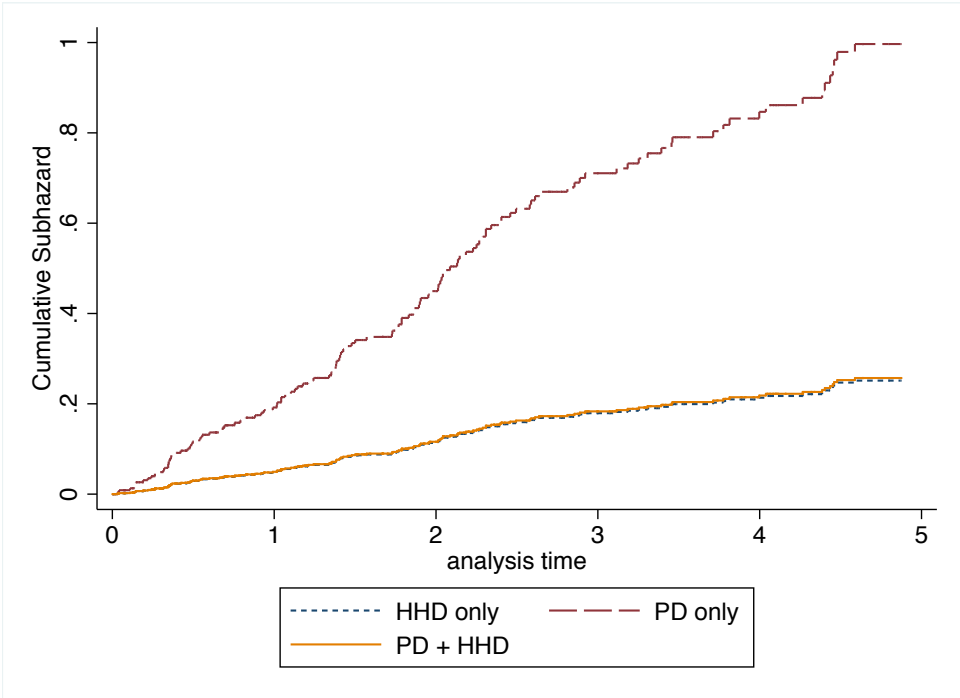


Figure S3 - Competing risk regression – Cumulative subhazard for death on home dialysis in main analysis (transplantation as competing risk)

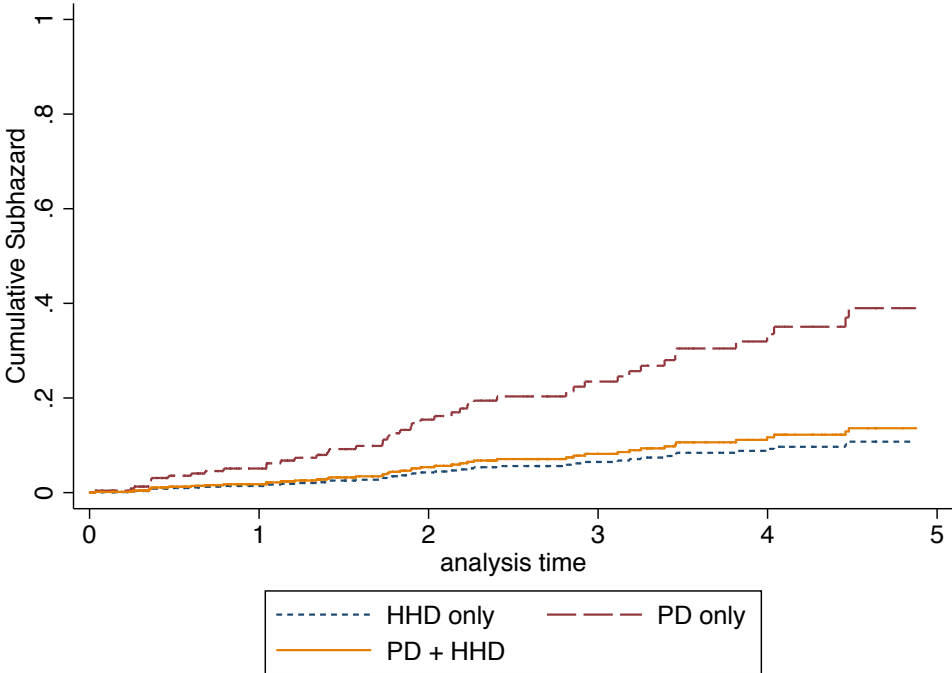
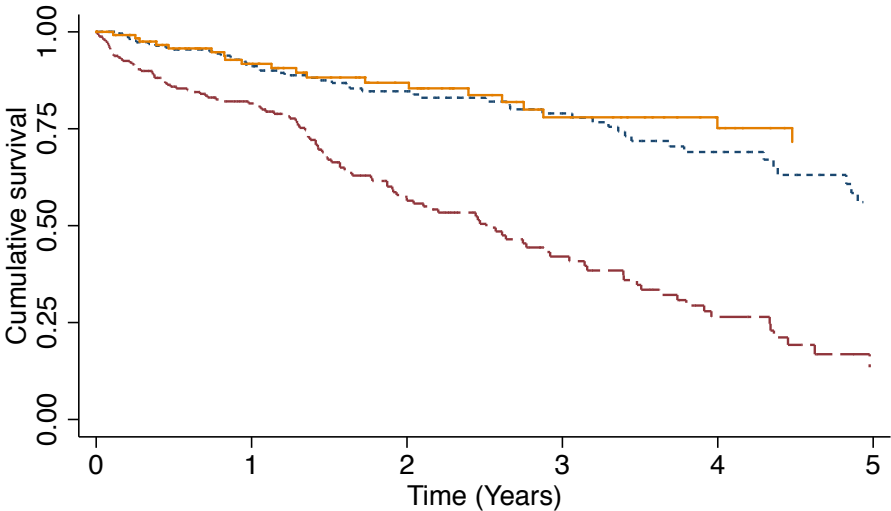


Figure S4 - Patient and home dialysis technique survival in model allowing up to 180 days facility hemodialysis between PD completion and HHD initiation



Number at risk

PD-HHD	124	88	60	39	27	20
HHD	248	164	105	72	43	23
PD	248	156	77	35	18	4

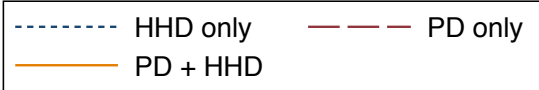


Figure S5 - Survival on home dialysis in model allowing up to 180 days facility hemodialysis between PD completion and HHD initiation

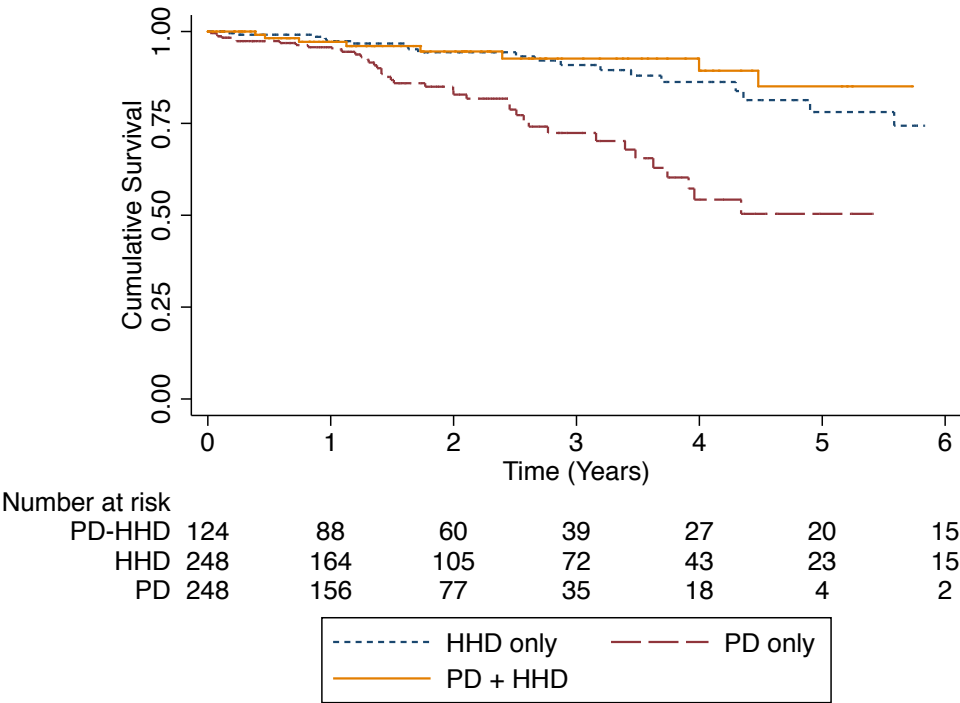


Table S1 - Baseline characteristics of matched groups in model allowing up to 180 days of facility hemodialysis between PD completion and HHD initiation

Characteristic	PD + HHD (124)	PD (248)	HHD (248)	P
Age	48 (39.5-57)	48 (38-60.5)	49 (42-56.5)	0.47
Male	99 (80)	171 (69)	179 (72)	0.08
Indigenous	16 (13)	20 (8)	17 (7)	0.13
Glomerulonephritis	58 (47)	108 (44)	102 (41)	0.56
Cigarette (active at entry)	17 (14)	34 (14)	27 (11)	0.59
Comorbidities				
Pulmonary disease	12 (10)	20 (8)	17 (7)	0.63
Coronary disease	22 (18)	41 (17)	49 (20)	0.60
Peripheral vascular disease	9 (7)	24 (10)	25 (10)	0.64
Cerebrovascular disease	2 (2)	15 (6)	13 (5)	0.20
Diabetes	21 (17)	44 (18)	53 (21)	0.47
Body mass index ≥ 25 kg/m ²	87 (71)	160 (65)	170 (69)	0.45
Late nephrology referral	24 (19)	18 (7)	19 (8)	0.002
Era 2000-2005	64 (52)	123 (50)	124 (50)	0.93
Region New Zealand	27 (22)	62 (25)	35 (14)	0.007

Table S2 - Hazard ratio for primary and secondary outcomes in covariates adjusted, propensity score model

PSM with multivariable adjustment	HHD only			PD only		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Death and technique failure	0.76	0.42-1.36	0.35	2.81	1.69-4.65	<0.001
Death on home dialysis	0.66	0.27-1.59	0.35	2.33	1.10-4.94	0.03

* PSM cohort with adjustment for sex, coronary disease, body mass index and country

5 - Prédicteurs d'un transfert en hémodialyse à domicile après la dialyse péritonéale

5.1 Sommaire du troisième article

L'article précédent s'est intéressé à l'évaluation du modèle en dialyse à domicile intégrée. Tel que décrit dans l'article ci-haut, seule une faible proportion de patients traités par la DP ont pu transférer en HDD suite à l'arrêt de la DP. Afin de promouvoir un tel transfert, il s'avère primordial de savoir identifier, dans un premier temps, les caractéristiques des patients ayant fait la transition entre la DP et l'HDD.

Quelques séries de cas ont été publiées rapportant un petit nombre de patients traités selon le principe du modèle de dialyse à domicile intégrée. Des caractéristiques telles que le jeune âge, le sexe masculin ou la durée prolongée du traitement par DP semblaient plus présentes parmi ce groupe de patients. Toutefois, ces études comportaient toutes un faible nombre de patients, limitant l'évaluation des facteurs associés au modèle de dialyse à domicile intégrée.

Dans l'article ci-contre, les caractéristiques des patients ayant transféré de la DP à l'HDD à domicile moins de 180 jours après l'arrêt de la DP ont été identifiées selon deux approches, soit dans la cohorte restreinte des patients transférés en HD (hospitalière et à domicile) après un échec de technique et dans la cohorte globale de tous les patients traités à DP à l'initiation de la thérapie de suppléance rénale. Globalement, les prédicteurs du modèle de dialyse à domicile intégrée étaient similaires dans les deux approches soit les caractéristiques démographiques (jeune âge, sexe masculin, race non indigène), l'étiologie de la maladie rénale terminale (non diabétique et nonhypertensive), la plus longue durée de traitement par la DP ainsi qu'une cause non infectieuse liée à l'arrêt de la DP.

5.2 Article 3 - Predictors of Transfer to Home Hemodialysis after Peritoneal Dialysis Completion

Le manuscrit ci-dessous a été publié en ligne de 2 novembre 2015 dans le journal Peritoneal Dialysis International (PDI).

J'ai joué un rôle de premier plan dans cet article à titre de premier auteur (élaboration de la question de recherche, revue de littérature, conception et exécution des analyses statistiques et rédaction).

Predictors of Transfer to Home Hemodialysis after Peritoneal Dialysis Completion

Annie-Claire Nadeau-Fredette MD^{1,2,3}, Carmel Hawley MBBS (Hons) MMedSci^{1,2,4}, Elaine Pascoe MBiostat⁵, Christopher T Chan MD⁶, Martine Leblanc MD³, Philip A. Clayton PhD^{1,7}, Kevan R. Polkinghorne MBChB PhD^{1,8,9}, Neil Boudville MBBS MMedSci^{1,10}, David W Johnson PhD^{1,2,4}

¹Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, Adelaide, Australia;

²Department of Nephrology, University of Queensland at Princess Alexandra Hospital, Brisbane, Australia;

³Université de Montreal, Montreal, Canada; ⁴Centre for Kidney Disease Research, Translational Research Institute, Brisbane, Australia; ⁵School of Medicine, University of Queensland, Brisbane, Australia;

⁶Toronto General Hospital, University Health Network, University of Toronto, Toronto, Canada; ⁷Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, Australia;

⁸Department of Nephrology, Monash Medical Centre Monash Health, Clayton, Australia; ⁹Departments of Medicine & Epidemiology & Preventative Medicine, Monash University, Melbourne, Australia;

¹⁰School of Medicine and Pharmacology, University of Western Australia, Perth, Australia

Short title: Home Hemodialysis After Peritoneal Dialysis

Manuscript word count: 3113

Abstract word count: 261

Financial disclosures:

AC Nadeau-Fredette is supported by a Baxter Healthcare Clinical Evidence Council (CEC) research grant and is a current recipient of a *Fonds de la recherche du Québec en Santé* scholarship. David Johnson is a current recipient of a Queensland Government Health Research Fellowship. He has previously received consultancy fees, research grants, speaker's honoraria and travel sponsorships from Baxter Healthcare and Fresenius Medical Care. Christopher Chan holds R Fraser Elliott Chair in Home Dialysis. Neil Boudville has

previously received research funds from Roche, travel grants from Roche, Amgen and Jansen Cilag, and speaking honoraria from Roche. The other authors have no financial disclosures.

Corresponding author:

Professor David Johnson,
Department of Nephrology,
Tel: XXXXXXXX
Fax: XXXXXXXX
Email: XXXXXXXX

Key words: Home hemodialysis; Peritoneal dialysis; Technique failure; Dialysis transition;
ANZDATA

Abstract

Background: The aim of this study was to evaluate the predictors of transfer to home hemodialysis (HHD) after peritoneal dialysis (PD) completion.

Methods: All Australian and New Zealand patients treated with PD on day 90 after renal replacement therapy initiation between 2000 and 2012 were included. PD completion was defined by death, transplantation or hemodialysis (HD) for ≥ 180 days. Patients were categorized as ‘transferred to HHD’ if they initiated HHD < 180 days after PD ending. Predictors of transfer to HHD were evaluated in a restricted cohort with PD technique failure using multivariable logistic regression and in the unrestricted cohort using a competing risk analysis.

Results: Of 10710 incident PD patients, 3752 patients died, 1549 patients underwent transplantation and 2915 patients transferred to HD, among whom 156 (5.4%) started HHD. The positive predictors of transfer to HHD in the restricted cohort were male gender (odds ratio [OR] 2.81), obesity (OR 2.20) and PD therapy duration (OR 1.10 per year). Negative predictors included age (OR 0.95 per year), infectious cause of technique failure (OR 0.48), underweight (OR 0.50), kidney disease due to hypertension (OR 0.38) or diabetes (OR 0.32), Maori (OR 0.65) and Aboriginal and Torres Strait Islander peoples (OR 0.30). Comparable results were obtained with a competing risk model.

Conclusion: Transfer to HHD following PD completion is rare and predicted by patients’ characteristics at baseline and at time of PD ending. Transition to HHD should be considered more often in patients with PD, especially when fulfilling these identified characteristics.

Introduction

Peritoneal dialysis (PD) is increasingly recognized as a first-choice dialysis modality (9, 46, 152, 155), especially during the early years of renal replacement therapy (RRT) where it may be associated with a small survival benefit compared to facility hemodialysis (HD) (50, 56, 158).

Continuation of PD beyond the first few years is however frequently limited by PD technique failure, with recent registry studies reporting a 20% HD transfer rate during the first year after PD initiation (163, 170). PD technique failure has inconsistently been associated with older age, demographic characteristics (race, female gender), diabetes, body mass index (BMI), membrane transport status and poor ultrafiltration, although the overall predictive capacity of these variables is poor (166, 170-176). Hence, considering the relatively short technique survival of PD without a readily identifiable additional preventative strategy to target, forward planning and optimization of dialysis therapy once patients have completed PD therapy is of paramount importance.

Different groups have recently advocated the use of HHD after PD completion as an opportunity to improve patients' care and increase home dialysis uptake (105, 106, 177). Small studies have indeed shown the feasibility of such a transition (104, 105, 178) and reported good clinical outcomes once HHD is initiated (106). While it is assumed that only a minority of patients treated with PD could be potential HHD candidates, the predictors of a transfer to HHD after PD completion remain largely uncertain. Assessment of such predictors appears critical in order to identify patients more likely to transit to HHD and encourage continuation of home dialysis.

Hence, the primary objective of this study was to identify the predictors of a transfer to HHD after PD completion. The secondary objective was to ascertain predictors of length of facility HD transition period in patients transferred to HHD after PD completion.

Methods

Population and data collection

This study included all patients from Australia and New Zealand treated with PD on day 90 after renal replacement therapy (RRT) initiation between January 1, 2000 and December 31, 2012. Data were accessed through the Australia and New Zealand Dialysis and Transplant (ANZDATA) registry, which includes prospectively collected data from all dialysis centers across these two countries. Patients were excluded for any of the following reasons: a) on RRT less than 90 days; or, b) age <18 years. PD completion was defined by death, transplantation or PD technique failure with ≥ 180 consecutive days on hemodialysis.

Outcome definitions

The primary outcome was transfer to HHD after PD completion. Transfer to HHD was defined by initiation of HHD less than 180 days after PD ending (date of first day of HD treatment). The predictors of transfer to HHD were evaluated in two models based on different populations. First, in a restricted cohort, only patients with PD completion after technique failure were studied such that patients experiencing death, kidney transplantation, kidney function recovery, loss to follow-up or the end of the study period while still receiving PD or within 180 days of PD cessation were excluded. Second, the predictors of transfer to HHD were evaluated in an unrestricted cohort including all patients treated with PD on day 90 after RRT start.

The secondary outcome was the time spent on facility HD during the transition between PD and HHD for an extended cohort of patients transferring to HHD less than one year after PD completion. This transition time was calculated from the first day of facility HD to the first day of HHD and then categorized as < 90 days, 90-180 days, or 181 days to 365 days.

Covariates and potential predictors

Baseline characteristics were evaluated at the time of RRT initiation and included: age, gender, race, primary kidney disease, body mass index [BMI], diabetes mellitus (including type 1 and type 2), coronary disease, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease, pulmonary disease, active smoking, late nephrology referral (<3 months before RRT initiation), era (2000-2005 versus 2006-2012) and country (Australia or New Zealand). In patients with PD completion due to technique failure, duration of PD treatment was calculated from day 90 after RRT initiation (inclusion criterion) to the first days of permanent HD

treatment. Cause of transfer to HD was also documented at the time of PD ending by each dialysis center and submitted to the ANZDATA registry. Temporary facility HD time was calculated from the first day of facility HD (at the time of PD ending) until HHD initiation.

Statistical analysis

Predictors of HHD transfer after PD technique failure - restricted cohort

Predictors of transfer to HHD (compared to facility HD only) after PD completion were first evaluated in unadjusted and multivariable adjusted logistic regression models. Due to differences in the prevalence and access to HHD across states, standard errors were clustered for initial state of residence. The adjusted model included the following pre-specified variables, based on biologic plausibility, clinical relevance and previous publications (105, 170): age, gender, race (categorized as Caucasian - Other, Asian, Australian Aboriginals and Torres Strait Islanders [ATSI], Maori, and Pacific Islanders), primary kidney disease (categorized as, glomerulonephritis, diabetes, hypertension, and other), diabetes, cardiovascular disease (defined as any of coronary, peripheral vascular or cerebrovascular disease), BMI, country, infectious cause of PD technique failure (versus non-infectious) and time on PD. Pre-specified two-way interactions were evaluated between all pairs of variables formed by age, race, gender, diabetes and cause of PD completion using a likelihood ratio test with a p-value < 0.05 considered significant. The calibration and discrimination of the final model were assessed through the goodness-of-fit and c-statistic, respectively.

Sensitivity analyses

Predictors of a transfer to HHD were evaluated in two sensitivity models based on different definitions of PD completion and transition time between PD ending and HHD initiation. First, the definition of PD completion was changed to 30 days or more of HD (compared to 180 days in the main model) while keeping the same allowed transition time (< 180 days). Second, the transition time between PD ending and HHD initiation was increased to less than 365 days of facility HD (compared to < 180 days in main model), while keeping the definition of PD completion unchanged (180 days of HD).

Predictors of transfer to HHD after PD start - unrestricted cohort

The primary outcome was also assessed in a competing risk survival model, with transfer to HHD as the ‘failure’ event and transfer to facility HD, death or transplantation considered as competing events. The same pre-specified covariates described above were included in this model, with the exception of infectious cause of PD technique failure and time on PD, which could not be included in the survival analysis. The proportional hazards assumption was visually assessed with standard strategies using graphs and Schoenfeld residuals.

Predictors of length of time on temporary facility HD

Unadjusted and adjusted ordinal logistic regression models, with standard errors clustered for initial state of residence, were used to identify the predictors of a longer facility HD transition time. The multivariable adjusted model included pre-specified variables (age, gender, race, diabetes and cause of PD completion) and all variables with a p-value<0.05 in unadjusted ordinal logistic regression models (primary kidney disease and country). For the purpose of this analysis, race was re-categorized as Caucasian, Asian or Indigenous/Others. Two-way interactions were evaluated between all pairs of the following covariates: age, gender, race, diabetes and cause of PD completion. The proportional odds assumption was assessed through a likelihood ratio test.

Statistical analyses were performed using Stata IC software (version 12.1 StataCorp, College Station, TX). A two-tailed P-value <0.05 was considered statistically significant.

Results

Population characteristics

Figure 1 depicts the flow algorithm for patients included in the study. Of the 10710 patients who were treated with PD on day 90 after RRT initiation, 2915 (27%) experienced PD completion due to technique failure during the study period, among whom 156 (5.4%) were transferred to HHD within 180 days of PD cessation and the remaining 2759 (94.6%) were classified as permanently transferred to facility HD. Furthermore, 1549 patients completed PD at time of kidney transplantation and 3752 patients at time of death. The characteristics of PD patients in the overall cohort are presented in **Table 1**.

Inadequate dialysis (mostly related to inadequate solute clearance) was the most frequent cause of PD technique failure among patients transferred to HHD (n=76 [49%]) while infection (mostly peritonitis) was the most frequent cause among facility HD patients (n=1362 [49%]). Mechanical complications and other cause of technique failure were evenly distributed in the two groups. Detailed causes of PD completion after PD technique failure are listed in Table 2. For patients transferred to HHD within 180 days of PD completion, the median duration of temporary facility HD was 84 (IQR, 55-127) days.

Predictors of transfer to HHD – restricted cohort

In the multivariable logistic regression model, positive predictors of transfer to HHD included male gender, non-infectious cause of PD technique failure, obesity (BMI ≥ 30 kg/m²), and longer duration of PD therapy. In contrast, older age, underweight (BMI < 20 kg/m²), Indigenous race (both ATSI and Maori) and diabetic or hypertensive causes of kidney disease (compared to glomerulonephritis) were negative predictors of transfer to HHD. The final model had a good predictive capacity (c-statistic 0.82) and appropriate calibration. There were no significant effects among the pre-specified interaction terms. Detailed results from the multivariable adjusted logistic regression model are presented in **Table 3**.

Sensitivity analysis

When the definition of PD technique failure was changed to 30 days of HD (instead of 180 days), 3955 patients were categorized as having PD completion, among whom 153 (3.8%) were transferred to HHD less than 180 days after PD ending. In a second sensitivity model, the allowance of a longer transition time (< 365 days) between PD ending and HHD initiation (while keeping the same 180-day definition for PD technique failure) increased the number of patients transferred to HHD to 272 (9.3%). In both sensitivity models, predictors of transfer to HHD after PD completion were globally similar to those identified in the main model (**Table 4**). Of note, treatment in New Zealand (compared to Australia) was associated with a two-fold increase in the odds of transfer to HHD when the allowed transition time between PD completion and HHD initiation was increased to 365 days.

Predictors of transfer to HHD after PD start – unrestricted cohort

The competing risk model included all 10710 patients treated with PD on day 90 after RRT initiation. Of them, 2759 patients were transferred to facility HD, 3752 patients died and 1549 underwent renal transplantation. With the exception of Pacific Islander race, other positive predictors of time to transfer to HHD (n=156) were similar to those from the logistic regression model and included: male gender, and overweight / obesity. Similarly, older age, diabetic or hypertensive diseases (compared to glomerulonephritis) and cardiovascular disease were associated with a lower chance of transfer to HHD after PD initiation (**Table 3**).

Predictors of transition time length

Based on the sensitivity model showing similar predictors of transfer to HHD after PD technique failure when using a 180 or 365-day maximum transition time between PD ending and HHD starting, this secondary outcome included all 272 patients who initiated HHD less than one year after PD completion. The distribution of the duration of this transition time among these patients is displayed in **Figure 2**. When the transition time was categorized, 87 (32%) patients had a transition time shorter than 90 days, 71 (26%) patients remained on temporary facility HD between 90 and 180 days and 114 (42%) patients had more than 180 days (and less than 365 days) of facility HD transition time. Predictors of transition time, based on multivariable ordinal logistic regression, are presented in **Table 5**. Older age, infectious cause of PD ending and treatment in New Zealand (compared to Australia) were associated with a longer transition time while male gender and Asian race (compared to Caucasian) were associated with a shorter transition time.

Discussion

In this registry study, only 5% of all patients with PD completion after PD technique failure were transferred to HHD in less than 180 days after PD ending. The positive predictors of such a HHD transfer included male gender, obesity and longer duration of PD therapy. In contrast, older age, diabetic and hypertensive kidney disease (compared to glomerulonephritis), cardiovascular disease, infectious cause of PD ending and Australian and New Zealand Indigenous racial origin were associated with lower odds of transfer to HHD. In a competing risk model assessing the unrestricted cohort, male gender, Pacific Islander race and overweight / obesity were associated with a higher SHR for transfer to HHD while older

age, diabetic or hypertensive kidney diseases (compared to glomerulonephritis) and cardiovascular disease were associated with lower SHR of transfer to HHD. Furthermore, longer duration of transition time in facility HD between PD completion and HHD initiation was predicted by older age, infectious causes of PD ending, treatment in New Zealand and female gender.

In this study, it was elected to use the term ‘PD completion’ instead of the more classic ‘PD technique failure’ in order to reflect the long duration of HD treatment required to be included in this category. This 180-HD day definition was selected in order to exclude patients with temporary HD who eventually switched back to PD.

Despite the high probability of PD ending (or technique failure) in the journey of PD therapy, knowledge about this transition period remains limited. Many studies have attempted to identify predictors of PD technique failure (and transfer to HD), with somewhat inconsistent results, and overall poor predictive capacity (166, 170-175).

While the use of HHD after PD completion could be seen as an optimal scenario in many countries promoting home dialysis, very few data are available regarding this specific transition. A Canadian single-center study reported the outcomes of 85 patients with PD technique failure, among whom 12 (16%) patients were transferred to HHD and the other 63 patients to facility HD (105). This represented a much higher HHD transfer rate than (what they stated was) the Canadian national average of 1% (105). In unadjusted analyses, patients transferred to HHD were younger and had less infection-related causes of PD technique failure. Other publications assessing HHD after PD completion have been mostly descriptive, without direct comparison with patients transferred to facility HD (103, 104).

In this study, predictors of transfer to HHD were somewhat similar to baseline characteristics of patients included in incident HHD cohorts (55, 62, 90, 98, 115, 167). Indeed, older age was associated with a lower chance of transfer to HHD, which is in keeping with the young age of most HHD cohorts (62, 98, 167). Similarly, patients with non-diabetic kidney disease had a higher chance of transfer to HHD, which is also in accordance with the HHD literature, with,

for instance, diabetes being associated with higher risk of HHD training failure (179). Although not explored in this study, complications related to aging and diabetes, such as decreased sight and dexterity could be associated with both PD failure and inability to transfer to HHD. Australian (ATSI) and New Zealand (Maori) indigenous patients were also less likely to transfer to HHD during the first 180 days after PD completion (55, 62). Finally, males were twice as likely to switch to HHD and had shorter transition times, which might be related to easier arteriovenous fistula creation in males (180-182) and, perhaps, a more traditional caregiver role for female spouses (183, 184).

Nevertheless, this study also identified predictors more closely related to PD therapy. Patients with an infectious cause of PD ending had lower chances of transfer to HHD and, when they did, took longer to transition, which might reflect the acuteness of their PD ending. In contrast, ‘insufficient dialysis’ was the cause of PD ending for almost half of the HHD transfer group, which could have potentially allowed time for advance planning of PD completion, creation of arteriovenous access and initiation of home hemodialysis education (160, 170). The positive association between longer duration of PD therapy and transfer to HHD after PD completion could be related to a lower rate of PD complications, perhaps due to greater skill with self-care therapy.

Finally, patients with larger BMI ($>30 \text{ kg/m}^2$) in this study were more likely to transfer to HHD. Since increased BMI has previously been associated with higher risks of peritonitis (163, 185-187) and technique failure (108, 165), it is possible that obese patients committed to home dialysis but experiencing complications on PD were more steadily encouraged to transfer to HHD. Likewise, the association between higher BMI and HHD transfer could be related to a need for more intensive dialysis, easily accessible through HHD (188).

It is also important to note the impact of healthcare systems when assessing transition between dialysis modality. Indeed, in this study, being treated in New Zealand (compared to Australia) was associated with a longer transition between PD completion and HHD initiation. However, when this transition time was extended to 365 days, patients in New Zealand were twice as likely to be transferred to HHD than Australian patients. Of note, there were no specific

policies addressing transfer to HHD after PD completion in Australia and New Zealand during the study period.

Among this study's strengths is the inclusion of PD patients from all centers across Australia and New Zealand, two countries having among the highest proportion of dialysis patients treated with home dialysis (189). Hence, this study offers a unique opportunity to describe the transition between PD and HHD and to highlight how infrequent this transition can be, even in home dialysis-oriented countries having, for instance, the highest proportion of HHD internationally with 18% in New Zealand and 9% in Australia, compared to only 4% in Canada and 1% in the United States. The use of sensitivity models allowing for different definitions of PD completion and maximum transition time between PD ending and HHD initiation also strengthens the study results, especially considering the lack of formal definitions in this area. Moreover, the evaluation of the primary outcome in a competing risk survival model, allowing inclusion of the entire or unrestricted PD cohort and taking into account PD completion due to death and transplantation, yielded consistent results.

This study also had several limitations, including the limited depth of registry data collection and consequent lack of access to other potentially important characteristics, such as education level, marital status and other socio-economic factors. Due to the nature of the data, identification of anticipated and/or planned transfer to HHD was impossible. Furthermore, center-specific characteristics that might influence dialysis modality selection were unable to be ascertained. Specific associations between centers or states and transfer from PD to HHD, could not be assessed due to statistical power constraints. Finally, the results of this study might not apply to other countries where jurisdiction or experiences with home dialysis differ.

In conclusion, this study showed that only 5% of patients with PD completion were transferred into HHD in less than 180 days after PD ending due to technique failure. Positive predictors of transition to HHD included younger age, male gender, obesity, and longer duration of PD therapy. In contrast, Australian and New Zealand Indigenous patients, those with diabetic or hypertensive kidney disease, and those with infectious causes of PD ending were less likely to be transferred to HHD. Further studies should be performed to validate these findings in other

populations, to identify patients for which HHD might be associated with the greatest benefits and, most importantly, to identify strategies to increase the frequency of transition between PD and HHD. Such strategies could notably include elective (and planned) transfer to HHD for PD patients with multiple and repetitive PD-related complications, initiation of unplanned HD by specific HD teams performing home-dialysis oriented training and integration of PD and HHD into a global home dialysis program to facilitate increased patient exposure to both modalities.

Figures and Tables

Article 3. Figure 1 – Flow chart

Figure 1

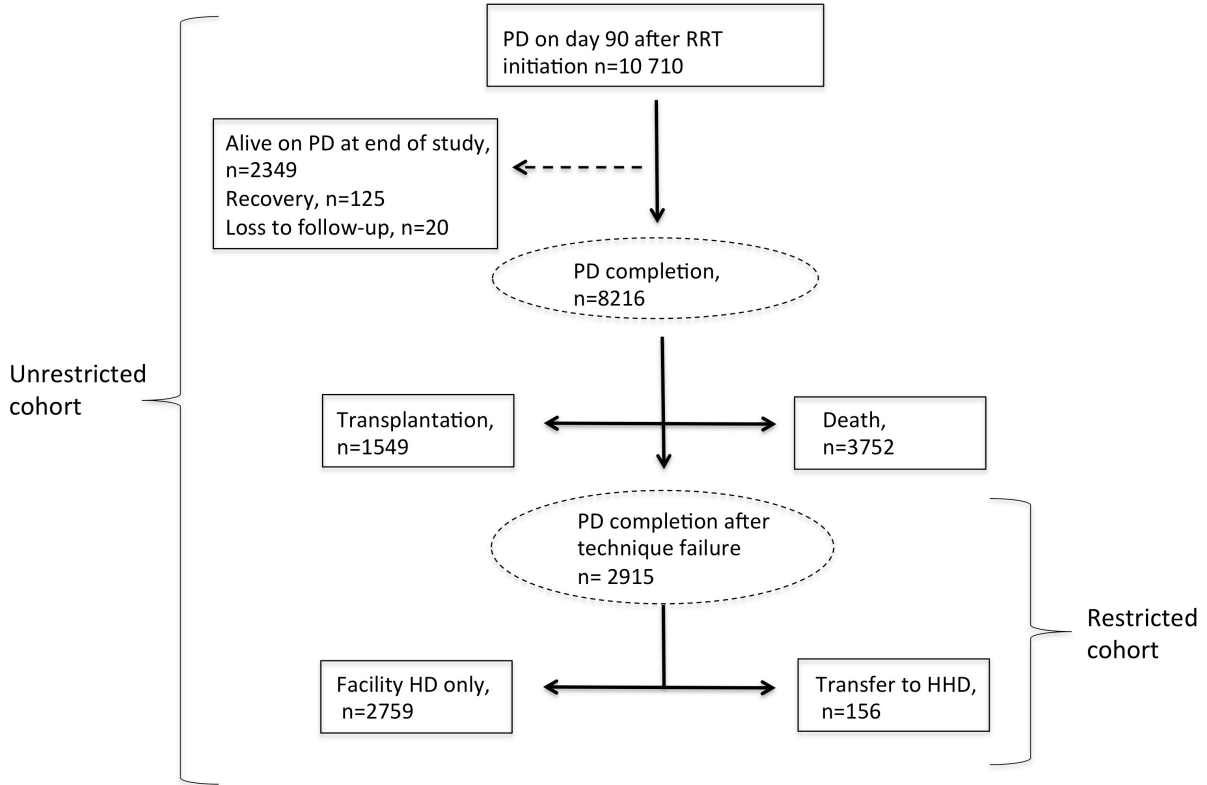
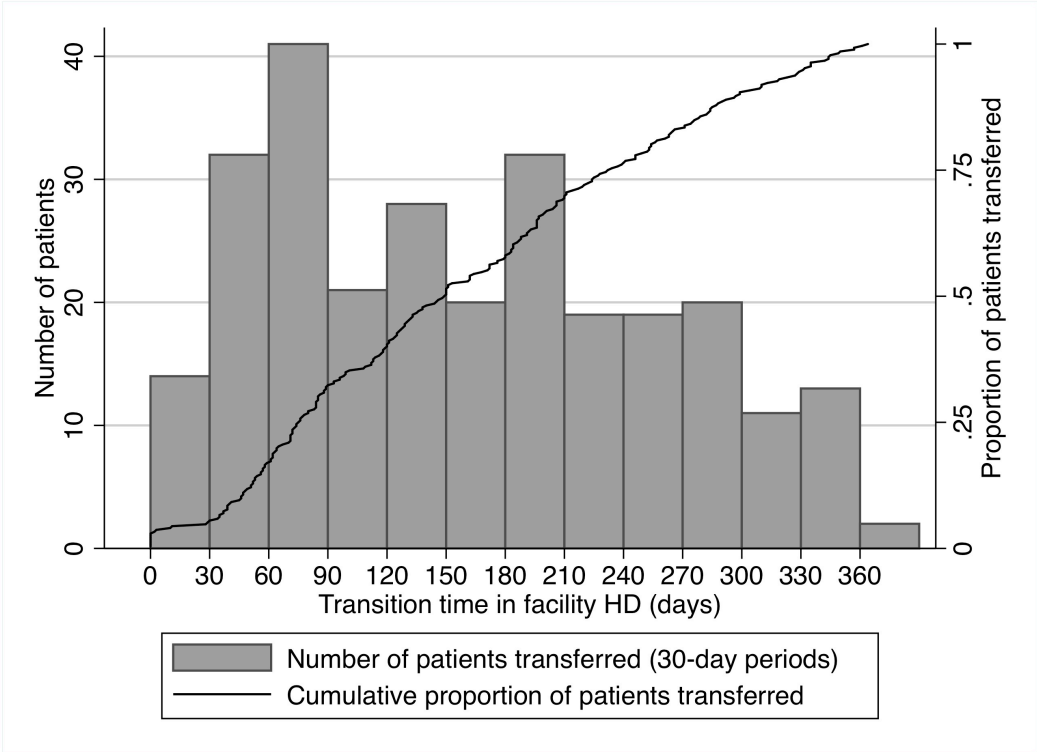


Figure 2 - Time on temporary facility HD in patients transferred to HHD during the first year after PD completion.

Figure 2



Article 3. Table 1 – Baseline characteristics of the study cohort

Characteristic	PD cohort (n=10710)
Age at RRT start	62 (50-71)
Sex Male	6082 (57)
Race	
Caucasian	7389 (69)
Asian	1236 (12)
ATSI	601 (6)
Maori	89 (8)
Pacific Islander	468 (4)
Other	117 (1)
Primary kidney disease	
Diabetes	3739 (35)
Glomerulonephritis	2662 (25)
Hypertension	1526 (14)
Polycystic kidney disease	593 (5)
Reflux	338 (3)
Other	1852 (17)
Cigarette (active at entry)	1458 (14)
Comorbidities	
Diabetes	4648 (43)
Coronary disease	4060 (38)
Peripheral vascular disease	2585 (24)
Cerebrovascular disease	1594 (15)
Pulmonary disease	1606 (15)
BMI (kg/m ²)	
<20	823 (8)
20-24	3451 (32)
25-29	3712 (35)

30 and over	2682 (25)
Late nephrology referral	2128 (20)
Era	
2000-2005	4865 (45)
2006-2012	5845 (55)
Country NZ	2620 (24)

Abbreviations: ATSI, Aboriginal and Torres Strait Islander; BMI, body mass index; NZ, New Zealand; PD, peritoneal dialysis; RRT, renal replacement therapy.

Table 2 - Causes of PD technique failure in patients transferred to HHD and facility HD only

Causes of PD technique failure	HHD transfer (n=156)	Facility HD only (n=2759)
Infections		
Peritonitis	39 (25)	1229 (45)
Tunnel / exit site infection	3 (2)	96 (3)
Other abdominal infection	0 (0)	37 (1)
Total	42 (27)	1362 (49)
Inadequate dialysis		
Inadequate solute clearance	61 (39)	384 (14)
Inadequate fluid ultra-filtration	15 (10)	147 (5)
Total	76 (49)	531 (19)
Mechanical complications		
Dialysate leak	7 (5)	162 (6)
Catheter-related problems	1 (<1)	78 (3)
Other mechanical problems	11 (7)	113 (4)
Total	19 (12)	353 (13)
Other		
Abdominal/other surgery	4 (3)	113 (4)
Patient choice	9 (6)	128 (5)
Inability to manage self-care	0 (0)	179 (6)
Other/unknown	6 (4)	93 (3)
Total	19 (13)	513 (19)

Abbreviations: HD, hemodialysis; HHD, home hemodialysis; PD, peritoneal dialysis.

Table 3 - Predictors of transition to HHD in the restricted and unrestricted cohort

Covariates	Restricted cohort* (n=2915) Multivariable logistic regression			Unrestricted cohort (n=10 710) Competing risk survival analysis		
	OR	95% CI	P	SHR	95% CI	P
Age, <i>per year</i>	0.95	0.94-0.97	<0.001	0.95	0.95-0.96	<0.001
Male	2.81	2.19-3.60	<0.001	2.85	2.30-3.54	<0.001
Race						
Caucasian – other	1			1		
Asian	2.12	0.85-5.26	0.11	1.97	0.86-4.52	0.11
ATSI	0.30	0.13-0.65	0.002	0.49	0.21-1.16	0.11
Maori	0.65	0.50-0.85	0.002	1.04	0.84-1.30	0.70
Pacific Islanders	1.49	0.92-2.40	0.10	2.11	1.48-3.00	<0.001
Primary kidney disease						
Glomerulonephritis	1			1		
Diabetes	0.32	0.16-0.64	0.001	0.30	0.16-0.59	<0.001
Hypertension	0.38	0.19-0.74	0.005	0.36	0.17-0.73	0.005
Other	1.04	0.64-1.72	0.84	0.99	0.63-1.58	0.97
Diabetes	0.93	0.48-1.83	0.86	0.93	0.50-1.75	0.83
Cardiovascular disease [#]	0.79	0.63-0.99	0.04	0.74	0.60-0.91	0.004
Body mass index						
Less than 20 kg/m ²	0.50	0.28-0.88	0.01	0.50	0.27-0.92	0.03
20-24.9 kg/m ²	1			1		
25-29.9 kg/m ²	1.44	0.93-2.21	0.10	1.44	1.02-2.01	0.04
30 kg/m ² and over	2.20	1.31-4.00	0.004	2.94	1.77-4.88	<0.001
Country NZ (vs. Australia)	1.22	0.78-1.92	0.38	0.94	0.68-1.29	0.69
Infectious cause of technique failure (vs. non-infectious)	0.48	0.34-0.69	<0.001	-	-	-
Duration of PD, <i>per year</i>	1.10	1.01-1.20	0.04	-	-	-

* Restricted cohort of patients with PD completion due to technique failure with transfer to hemodialysis

Any of coronary, peripheral vascular or cerebrovascular disease

Abbreviations: ATSI, Aboriginal and Torres Strait Islander; HD, hemodialysis; HHD, home hemodialysis; NZ, New Zealand; PD, peritoneal dialysis; OR, odd ratio; SHR, subhazard ratio

Table 4 – Multivariable adjusted predictors of transfer to HHD in the restricted cohort - sensitivity models

Covariates	Sensitivity model 1: 30-day PD technique failure 180-day transition period			Sensitivity model 2: 180-day PD technique failure 365-day transition period		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
	Age, per year	0.95	0.94-0.97	<0.001	0.96	0.94-0.98
Male	2.90	2.17-3.87	<0.001	1.84	1.58-2.14	<0.001
Race						
Caucasian – other	1			1		
Asian	2.21	1.18-4.15	0.01	1.37	0.55-3.41	0.49
ATSI	0.25	0.12-0.51	<0.001	0.56	0.24-1.32	0.19
Maori	0.89	0.64-1.20	0.49	0.70	0.56-0.88	0.003
Pacific Islander	1.57	1.158-2.15	0.005	1.34	1.04-1.72	0.02
Primary kidney disease						
Glomerulonephritis	1			1		
Diabetes	0.35	0.18-0.68	0.01	0.42	0.21-0.81	0.01
Hypertension	0.33	0.18-0.68	0.002	0.54	0.41-0.71	<0.001
Other	1.01	0.56-1.82	0.96	0.95	0.64-1.40	0.79
Diabetes	0.93	0.49-1.75	0.76	0.80	0.45-1.40	0.43
Cardiovascular disease [#]	0.78	0.63-0.96	0.02	0.86	0.63-1.18	0.35
Body mass index						
Less than 20 kg/m ²	0.48	0.26-0.89	0.02	0.60	0.33-1.09	0.09
20-24.9 kg/m ²	1			1		
25-29.9 kg/m ²	1.54	0.89-2.66	0.12	1.38	1.08-1.76	0.01
30 and over kg/m ²	2.66	1.33-5.34	0.006	1.76	1.40-2.21	<0.001
Country NZ (vs. Australia)	0.99	0.77-1.28	0.96	2.02	1.32-3.11	0.001
Infectious cause of PD ending (vs. non-infectious)	0.40	0.25-0.63	<0.001	0.63	0.49-0.82	0.001
Duration of PD, per year	1.18	1.12-1.24	<0.001	1.04	1.00-1.09	0.04

*C-statistic sensitivity model 1 = 0.83, sensitivity model 2 = 0.77

Abbreviations: ATSI, Aboriginal and Torres Strait Islander; NZ, New Zealand; PD, peritoneal dialysis;

Table 5 – Predictors of longer facility HD transition time before HHD initiation, Multivariable ordinal logistic regression

Covariates	OR	95% CI	P
Age, per year	1.02	1.00-1.03	<0.001
Male	0.53	0.34-0.83	0.006
Race			
Caucasian	1		
Asian	0.48	0.33-0.72	<0.001
Indigenous - Other	0.80	0.51-1.27	0.35
Primary kidney disease			
Glomerulonephritis	1		
Hypertension	2.42	0.80-7.35	0.12
Diabetes	1.57	0.91-2.69	0.10
Other	1.04	0.59-1.84	0.90
Diabetes	0.88	0.53-1.45	0.61
Infectious cause of PD technique failure (vs. non-infectious)	2.08	1.08-4.03	0.03
Region NZ (vs. Australia)	2.55	1.50-4.34	0.001

Level 1: < 90 days (n=87), Level 2: 90-180 days (n=71), Level 3: 181-365 days (n=114)

Abbreviations: HD, hemodialysis; HHD, home hemodialysis; NZ, New Zealand; PD, peritoneal dialysis.

Supplementary data

Table S1 – Causes of PD technique failure in patients transferred to HHD and facility HD only

Causes of PD technique failure	HHD (n=156)	transferFacility HD only (n=2759)
Infections		
Peritonitis	39 (25)	1229 (45)
Tunnel / exit site infection	3 (2)	96 (3)
Other abdominal infection	0 (0)	37 (1)
Total	42 (27)	1362 (49)
Inadequate dialysis		
Inadequate solute clearance	61 (39)	384 (14)
Inadequate fluid ultra-filtration	15 (10)	147 (5)
Total	76 (49)	531 (19)
Mechanical complications		
Dialysate leak	7 (5)	162 (6)
Catheter-related problems	1 (<1)	78 (3)
Other mechanical problems	11 (7)	113 (4)
Total	19 (12)	353 (13)
Other		
Abdominal/other surgery	4 (3)	113 (4)
Patient choice	9 (6)	128 (5)
Inability to manage self-care	0 (0)	179 (6)
Other/unknown	6 (4)	93 (3)
Total	19 (13)	513 (19)

Abbreviations: HD, hemodialysis; HHD, home hemodialysis; PD, peritoneal dialysis.

Table S2 – Unadjusted predictors of transfer to HHD after PD completion in the restricted cohort

Covariate	Unadjusted model		
	OR	95% CI	P
Age, per year	0.95	0.94-0.96	<0.001
Male	2.09	1.67-2.61	<0.001
Race			
Caucasian – other	1		
Asian	1.83	0.75-4.42	0.008
ATSI	0.31	0.11-0.85	0.02
Maori	0.87	0.70-1.09	0.23
Pacific Islander	1.48	1.08-2.03	0.02
Primary kidney disease			
Glomerulonephritis	1		
Hypertension	0.20	0.10-0.38	<0.001
Diabetes	0.24	0.17-0.32	<0.001
Other	0.77	0.53-1.13	0.185
Diabetes	0.36	0.31-0.41	<0.001
Cardiovascular disease [#]	0.36	0.24-0.53	<0.001
Pulmonary disease	0.67	0.56-0.80	<0.001
Current smoking	0.88	0.52-1.48	0.62
BMI			
<20	0.60	0.34-1.09	0.09
20-24.9	1		
25-29.9	0.99	0.75-1.32	0.97
30 and over	1.36	0.87-2.12	0.18
Late referral	0.92	0.73-1.14	0.43
Infectious cause of PD ending (vs. non-	0.38	0.27-0.53	<0.001

infectious)			
Region NZ (vs. Australia)	1.34	0.94-1.91	0.11
PD vintage, per year	1.10	1.0-1.18	0.01
Era 2000-2005 (vs. 2006-2012)	0.93	0.57-1.53	0.78

**Table S3 – Multivariable adjusted predictors of transfer to HHD in the restricted cohort
- sensitivity models**

Covariate	Sensitivity model 1: 30-day PD technique failure 180-day transition period			Sensitivity model 2: 180-day PD technique failure 365-day transition period		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Age, per year	0.95	0.94-0.97	<0.001	0.96	0.94-0.98	<0.001
Male	2.90	2.17-3.87	<0.001	1.84	1.58-2.14	<0.001
Race						
Caucasian – other	1			1		
Asian	2.21	1.18-4.15	0.01	1.37	0.55-3.41	0.49
ATSI	0.25	0.12-0.51	<0.001	0.56	0.24-1.32	0.19
Maori	0.89	0.64-1.20	0.49	0.70	0.56-0.88	0.003
Pacific Islander	1.57	1.158-2.15	0.005	1.34	1.04-1.72	0.02
Primary kidney disease						
Glomerulonephritis	1			1		
Diabetes	0.35	0.18-0.68	0.01	0.42	0.21-0.81	0.01
Hypertension	0.33	0.18-0.68	0.002	0.54	0.41-0.71	<0.001
Other	1.01	0.56-1.82	0.96	0.95	0.64-1.40	0.79
Diabetes	0.93	0.49-1.75	0.76	0.80	0.45-1.40	0.43
Cardiovascular disease [#]	0.78	0.63-0.96	0.02	0.86	0.63-1.18	0.35
BMI						
<20	0.48	0.26-0.89	0.02	0.60	0.33-1.09	0.09
20-24.9	1			1		
25-29.9	1.54	0.89-2.66	0.12	1.38	1.08-1.76	0.01
30 and over	2.66	1.33-5.34	0.006	1.76	1.40-2.21	<0.001
Country NZ (vs. Australia)	0.99	0.77-1.28	0.96	2.02	1.32-3.11	0.001

Infectious cause of PD ending (vs. non-infectious)	0.40	0.25-0.63	<0.001	0.63	0.49-0.82	0.001
Duration of PD, per year	1.18	1.12-1.24	<0.001	1.04	1.00-1.09	0.04

*C-statistic sensitivity model 1 = 0.83, sensitivity model 2 = 0.77

6 – Discussion

Chacun des articles présentés ci-haut comporte une discussion détaillée. Afin d'éviter toute répétition indue, les informations incluses dans les articles ne seront pas reproduites en totalité dans cette section. La présente discussion se voudra principalement un rappel et une mise en contexte des principaux résultats présentés dans ce mémoire suivi d'une analyse de leurs principales limites pour conclure avec les projets futurs planifiés afin de pouvoir, éventuellement, appliquer ces résultats chez la population locale et internationale avec insuffisance rénale terminale.

6.1 Sommaire des principaux résultats

Ce mémoire s'est intéressé aux répercussions cliniques de la dialyse à domicile (dialyse péritonéale et hémodialyse à domicile) avec comme principal sujet d'intérêt l'évaluation du modèle de dialyse à domicile intégrée, soit l'initiation de la suppléance rénale avec la DP suivie d'un transfert en HDD au moment de l'arrêt de la DP.

Le premier article s'attardait à l'analyse de tous les patients ayant débuté la thérapie de suppléance rénale avec la DP ou l'HDD entre janvier 2000 et décembre 2012, en Australie et en Nouvelle-Zélande. Dans cette étude de registre (ANZDATA) avec 11 416 patients ayant débuté la suppléance rénale, le traitement par HDD était associé à une mortalité globale près de deux fois inférieure au traitement par DP. Les risques de décès sous traitement de dialyse à domicile (*'on-treatment' mortality*) et d'échec de la technique à domicile étaient également près de trois fois moindres chez les patients traités par HDD comparativement à ceux traités par la DP. De plus, les résultats observés dans l'étude étaient robustes à travers trois approches statistiques, c'est à dire dans un modèle multivarié, un pairage avec score de propension (*propensity score matching*) et un ajustement pour les quintiles du score de propension, ainsi que dans maintes analyses de sensibilité.

Dans le second article, l'évaluation des répercussions cliniques du modèle de dialyse à domicile intégrée dans une analyse de cohorte pairée par score de propension (*propensity score matching*) a montré une survie des patients et de la technique à domicile similaire chez les patients traités par le modèle de dialyse à domicile intégrée (DP puis HDD) ainsi que chez les patients traités initialement par HDD. Les patients traités uniquement par DP avaient toutefois un risque de décès et d'échec de technique trois fois supérieure aux patients traités par le modèle de dialyse à domicile intégrée. Des associations similaires étaient présentes lors de l'évaluation de la survie isolée (censuré pour l'échec de technique).

Finalement, le troisième article a permis d'identifier les prédictors du transfert en HDD au moment de l'arrêt de la DP. Dans l'analyse principale, seulement 5% des patients ayant cessé la DP en raison d'un échec de technique (excluant les décès et transplantations) ont été transférés en HDD moins de 180 jours après l'arrêt de la DP. Les prédictors positifs d'un transfert en HDD comprenaient le sexe masculin, l'obésité ainsi qu'une longue durée de traitement par DP. Au contraire, l'âge avancé, la maladie rénale diabétique et hypertensive (comparativement aux glomérulonéphrites), la maladie cardiovasculaire ainsi que les causes infectieuses liées à l'arrêt de la DP étaient associés à un plus faible transfert en HDD. Un modèle de risque compétitif comprenant tous les patients ayant initié la DP moins de 90 jours après le début de la suppléance rénale a également permis d'identifier des prédictors positifs et négatifs similaires.

6.2 Mise en contexte et limites des résultats

Ce mémoire comporte des forces importantes avec, en premier lieu, la taille importante de l'échantillon incluant tous les patients incidents traités par dialyse à domicile en Australie et Nouvelle-Zélande, deux pays reconnus pour leur grande population de patients en dialyse à domicile. Le travail présenté plus haut est le premier évaluant l'effet de la DP et l'HDD dans une cohorte de patients incidents à la thérapie de suppléance rénale, limitant ainsi le risque de biais de survie sélective potentiellement présent dans une cohorte prévalente. C'est également la première évaluation rigoureuse publiée des répercussions du modèle de dialyse à domicile intégrée. De plus, les résultats présentés dans les articles ci-haut ont été validés à travers différentes approches statistiques, améliorant ainsi la validité interne des résultats.

Les résultats présentés ci-haut doivent toutefois être mis en contexte face à leurs principales limites, soit la présence de facteurs de confusion et biais résiduels, les limites liées à la population étudiée et la taille de l'échantillon.

Facteurs confondants et biais résiduels

Comme dans toute analyse observationnelle, la principale limite des études décrites ci-haut est liée la présence possible de facteurs de confusion résiduels pouvant expliquer les associations observées, notamment pas un biais d'indication ou de sélection. En effet, en ce qui concerne la première étude, il est possible que la mortalité inférieure rapportée avec l'HDD soit liée à des différences fondamentales entre les patients ayant sélectionné le traitement par DP et HDD, tel le niveau d'éducation, les habiletés psychologiques, le degré d'autonomie et le soutien social. Ces facteurs n'ont pu être directement adressés par les stratégies d'ajustement en raison de l'absence de données recueillis à cet égard dans le ANZDATA. Bien que l'analyse par score de propension ait tenté de limiter l'impact de facteurs de confusion résiduels, étant donné l'absence de données sur toute la sphère psychosociale des patients inclus dans l'étude, l'effet ajouté de cette approche d'ajustement demeure probablement limité.

Il est également possible que l'influence des néphrologues, ayant eux-mêmes une opinion quant aux bénéfices de la DP et l'HDD, ait pu influencer le choix de modalité des patients et

potentiellement contribué aux différences observées (124, 144-146). De façon similaire, l'effet de potentiels facteurs de confusion résiduels pourrait expliquer, au moins partiellement, les résultats obtenus dans les deux autres articles discutés ci-haut.

Dans le second article évaluant les répercussions cliniques du modèle de dialyse à domicile intégrée, la présence d'un biais de survie (*immortal time bias*) chez le groupe avec DP + HDD ne peut être exclue. En effet, malgré le choix d'adopter une stratégie d'analyse par appariement (*matching*) basée sur l'inclusion de la durée de la dialyse avant le transfert en HDD, il n'est pas exclu que ce groupe présente un effet de « survivant », sachant que les périodes de transition sont souvent associées à une haute morbidité et mortalité chez les patients en insuffisance rénale terminale (190, 191).

Par ailleurs, l'analyse basée sur les données du ANZDATA a rendu impossible l'identification des patients qui avaient l'intention de transférer en HDD après l'arrêt de la DP, mais pour qui le transfert fût impossible en raison de complications médicales, changement d'intention ou décès. De façon similaire, aucune donnée n'était disponible pour identifier les patients jugés bons candidats au transfert en HDD par l'équipe médicale, mais qui auraient refusé pour diverses raisons.

Population spécifique et validité externe

La validité externe de cette étude est limitée par la nature de la population étudiée, soit la population d'Australie et Nouvelle-Zélande, c'est-à-dire deux des pays avec un des meilleurs accès aux modalités de dialyse à domicile (8). Ainsi, il est possible que les résultats obtenus dans cette étude ne soient pas généralisables à une population où l'accessibilité à la dialyse à domicile n'est pas aussi développée et où le soutien aux patients traités à domicile n'est pas présent. De plus, les particularités du traitement de la DP et plus spécifiquement de l'HDD dans cette région, soit principalement des traitements d'HD prolongés et souvent nocturnes, pourraient limiter l'application des résultats obtenus dans des régions avec d'autres pratiques de dialyse à domicile. À cet égard, il serait probablement imprudent d'étendre les résultats obtenus dans cette étude aux régions où l'HDD est principalement offerte sous la forme d'HD

quotidiennes courtes avec un dialysat à faible débit (ex. technologie NxStage), comme c'est notamment le cas aux États-Unis.

Les critères d'inclusion stricts sélectionnés afin de minimiser le potentiel biais de survie et évaluer une cohorte réellement incidente en suppléance rénale (dialyse à domicile au jour 90 après l'initiation de la thérapie de suppléance rénale) ont également pu limiter la possibilité de généraliser les résultats obtenus dans cette étude. En effet, les patients ayant initié l'HDD durant les trois premiers mois après le début de la suppléance rénale pourraient avoir des caractéristiques différentes de ceux ayant débuté plus tardivement (meilleure observance thérapeutique, motivation exemplaire et détermination à être traité à domicile, etc.) et ils pourraient ne pas être représentatifs de la cohorte globale de patients traités par HDD, laquelle pourrait avoir des répercussions cliniques moins favorables en termes de survie.

De façon similaire, le modèle principal de dialyse à domicile intégrée ciblait les patients ayant transféré de la DP à l'HDD avec un temps maximal de 90 jours en HD hospitalière entre les deux modalités à domicile, afin de minimiser, une fois de plus, un potentiel biais de survie. Bien qu'une analyse de sensibilité allouant jusqu'à 180 jours de transition ait présenté des résultats similaires, il est possible que cette restriction ait limité la portée des résultats.

Taille de l'échantillon

Finalement, l'évaluation des répercussions cliniques du modèle de dialyse à domicile intégrée (2^e article) a été significativement limitée par le faible nombre de patients ayant respecté les critères prédéfinis de transition directe entre le DP et l'HDD (< 90 jours d'HD hospitalière en l'arrêt de la DP et le début de l'HDD), si bien que seule une petite proportion de la cohorte globale de patients incidents en dialyse à domicile a été incluse dans l'analyse appariée avec le score de propension, limitant une fois de plus la validité externe de l'étude.

6.3 Directions futures

Différents projets sont déjà en cours afin de poursuivre l'évaluation du modèle de dialyse à domicile intégrée et de façon plus vaste, l'évaluation des transitions entre les diverses modalités de dialyse.

Les données canadiennes du RCITO ont récemment été obtenues pour tous les patients ayant débuté la thérapie de remplacement rénal avec la DP ou l'HDD entre 2000 et 2014. Ainsi, des analyses similaires à celles réalisées dans ce mémoire seront effectuées afin de valider les résultats obtenus et de déterminer leur applicabilité dans d'autres populations et plus spécifiquement en ce qui nous concerne, la population canadienne.

Un projet futur souhaitable serait une évaluation prospective de tous les patients traités par les modalités de dialyse à domicile avec des informations plus détaillées sur les caractéristiques manquantes dans ce mémoire tel que les facteurs psychosociaux. Une évaluation prospective devrait également adresser la question des patients pour qui l'intention était d'appliquer le modèle de dialyse à domicile intégrée, mais qui, pour une raison ou une autre, n'ont pu le réaliser.

Finalement, une collaboration internationale est actuellement en cours afin d'évaluer les répercussions cliniques des transitions en dialyse de façon globale, soit entre les diverses formes de dialyse à domicile et hospitalière. Cette collaboration internationale permettra de valider les résultats obtenus lors de l'évaluation des bases de données nationales ainsi que de mettre sur pied des études prospectives, tant au niveau qualitatif que quantitatif.

7 – Conclusion

Le présent mémoire avait comme objectif principal l'évaluation de la dialyse à domicile et du modèle de dialyse à domicile intégrée chez la population de patients incidents à la thérapie de suppléance rénale en Australie et Nouvelle-Zélande entre 2000 et 2012.

Le premier volet du mémoire a montré une mortalité inférieure chez les patients traités par HDD dès l'initiation de la suppléance rénale (< 90 jours après le début de la dialyse) comparativement aux patients traités par DP. La seconde section du mémoire a évalué les répercussions cliniques du modèle de dialyse à domicile intégrée, montrant une survie de la technique à domicile et du patient similaire chez les patients traités par la DP avec un transfert en HDD après l'arrêt de la DP comparativement aux patients traités par HDD dès l'initiation de la suppléance rénale. Finalement, le dernier article a identifié les caractéristiques démographiques, les comorbidités et les caractéristiques du traitement de la DP qui prédisaient un transfert en HDD après l'arrêt de la DP.

Les thèmes abordés dans ce mémoire ont une signification clinique importante puisqu'elles adressent un questionnement réel chez les patients et professionnels traitant des patients avec IRT, soit la sélection de la modalité de dialyse optimale pour un patient, et plus particulièrement, le choix de la meilleure modalité de dialyse à domicile. Bien que les critères de survie et maintien de la technique à domicile ne soient pas les seuls critères importants du point de vue des patients, l'accès à des données fiables sur la survie des patients traités par les modalités de dialyse à domicile, et l'effet de différentes trajectoires de thérapie à domicile est primordial.

Sachant que les patients avec IRT ont parfois de longues années de thérapie de suppléance rénale face à eux, l'évaluation favorable du modèle de dialyse à domicile intégrée dans ce mémoire est prometteuse et mérite une évaluation plus poussée dans d'autres études observationnelles et, idéalement, prospectives.

Bibliographie

1. Canadian Institute for Health Information, Canadian Organ Replacement Register Annual Report: Treatment of End-Stage Organ Failure in Canada, 2004 to 2013. Ottawa, ON: CIHI, 2015.
2. Polaschek N. Living on dialysis: concerns of clients in a renal setting. *J Adv Nurs*. 2003;41(1):44-52.
3. Tong A, Cheung KL, Nair SS, et al. Thematic synthesis of qualitative studies on patient and caregiver perspectives on end-of-life care in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(6):913-27.
4. Ontario Renal Network, Independent Dialysis Data 2016 [9 april 2016]. http://www.renalnetwork.on.ca/ckd_data/independent_dialysis_data/- .VwlKOoSTR64.
5. Queensland Government (2007), Queensland Statewide Renal Health Services Plan, 2008-17, Part One: The Way Forward. Queensland Government, Brisbane.
6. Kidney Health Australia. A model for Home Dialysis, Australia. Jan 2012 ISBN: 978-0-9808596-6-9.
7. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Orientations ministérielles pour les personnes atteintes de maladies rénales - Paramètres d'organisation des services pour les personnes nécessitant des services de protection et de suppléance rénales par des traitements de dialyse. Gouvernement du Québec, 2015.
8. United States Renal Data System. 2015USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States, International comparisons. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. Bethesda, MD, 2015.
9. Li PK, Chow KM. Peritoneal dialysis-first policy made successful: perspectives and actions. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(5):993-1005.
10. Golper TA. The possible impact of the US prospective payment system ("bundle") on the growth of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2013;33(6):596-9.
11. Karopadi AN, Mason G, Rettore E, et al. Cost of peritoneal dialysis and haemodialysis across the world. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(10):2553-69.
12. Karopadi AN, Mason G, Rettore E, et al. The role of economies of scale in the cost of dialysis across the world: a macroeconomic perspective. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(4):885-92.
13. Bargman JM. Advances in peritoneal dialysis: a review. *Semin Dial*. 2012;25(5):545-9.
14. Bargman JM. Peritoneal dialysis should be the first choice for renal replacement therapy in the elderly. *Semin Dial*. 2012;25(6):668-70.
15. Helanterä I, Haapio M, Koskinen P, et al. Employment of patients receiving maintenance dialysis and after kidney transplant: a cross-sectional study from Finland. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(5):700-6.
16. Muehrer RJ, Schatell D, Witten B, et al. Factors affecting employment at initiation of dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(3):489-96.
17. Fan SL, Sathick I, McKitty K, et al. Quality of life of caregivers and patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(5):1713-9.

18. Kutner NG, Zhang R, Barnhart H, et al. Health status and quality of life reported by incident patients after 1 year on haemodialysis or peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(10):2159-67.
19. Brown EA, Johansson L, Farrington K, et al. Broadening Options for Long-term Dialysis in the Elderly (BOLDE): differences in quality of life on peritoneal dialysis compared to haemodialysis for older patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(11):3755-63.
20. Cameron JI, Whiteside C, Katz J, et al. Differences in quality of life across renal replacement therapies: a meta-analytic comparison. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(4):629-37.
21. Wu AW, Fink NE, Marsh-Manzi JV, et al. Changes in quality of life during hemodialysis and peritoneal dialysis treatment: generic and disease specific measures. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(3):743-53.
22. Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN, et al. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(10):2158-62.
23. Shemin D, Bostom AG, Laliberty P, et al. Residual renal function and mortality risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(1):85-90.
24. Szeto CC, Wong TY, Chow KM, et al. Are peritoneal dialysis patients with and without residual renal function equivalent for survival study? Insight from a retrospective review of the cause of death. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(5):977-82.
25. Termorshuizen F, Dekker FW, van Manen JG, 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(4):1061-70.
26. Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, et al. The relative importance of residual renal function compared with peritoneal clearance for patient survival and quality of life: an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)-2. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(6):1293-302.
27. Li PK, Chow KM, Wong TY, et al. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on residual renal function in patients receiving peritoneal dialysis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med*. 2003;139(2):105-12.
28. Zhang L, Zeng X, Fu P, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for preserving residual kidney function in peritoneal dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD009120.
29. Moist LM, Port FK, Orzol SM, et al. Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(3):556-64.
30. Misra M, Vonesh E, Van Stone JC, et al. Effect of cause and time of dropout on the residual GFR: a comparative analysis of the decline of GFR on dialysis. *Kidney Int*. 2001;59(2):754-63.
31. Lang SM, Bergner A, Topfer M, et al. Preservation of residual renal function in dialysis patients: effects of dialysis-technique-related factors. *Perit Dial Int*. 2001;21(1):52-7.
32. Kim DJ, Park JA, Huh W, et al. The effect of hemodialysis during break-in period on residual renal function in CAPD patients. *Perit Dial Int*. 2000;20(6):784-5.
33. Koch M, Haastert B, Kohnle M, et al. Peritoneal dialysis relieves clinical symptoms and is well tolerated in patients with refractory heart failure and chronic kidney disease. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(5):530-9.

34. Bertoli SV, Musetti C, Ciurlino D, et al. Peritoneal ultrafiltration in refractory heart failure: a cohort study. *Perit Dial Int*. 2014;34(1):64-70.
35. Nunez J, Gonzalez M, Minana G, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis as a therapeutic alternative in patients with advanced congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(5):540-8.
36. Burkart JM, Golper TA. Should we treat patients with incremental dialysis prescriptions? *Blood Purif*. 2000;18(4):298-303.
37. Viglino G, Neri L, Barbieri S. Incremental peritoneal dialysis: effects on the choice of dialysis modality, residual renal function and adequacy. *Kidney Int Suppl*. 2008 (108):S52-5.
38. Lok CE, Foley R. Vascular access morbidity and mortality: trends of the last decade. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(7):1213-9.
39. Rose DA, Sonaike E, Hughes K. Hemodialysis access. *Surg Clin North Am*. 2013;93(4):997-1012, x.
40. Ishani A, Collins AJ, Herzog CA, et al. Septicemia, access and cardiovascular disease in dialysis patients: the USRDS Wave 2 study. *Kidney Int*. 2005;68(1):311-8.
41. Johnson DW, Dent H, Yao Q, et al. Frequencies of hepatitis B and C infections among haemodialysis and peritoneal dialysis patients in Asia-Pacific countries: analysis of registry data. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(5):1598-603.
42. Chiu K, Alam A, Iqbal S. Predictors of suboptimal and crash initiation of dialysis at two tertiary care centers. *Hemodial Int*. 2012;16 Suppl 1:S39-46.
43. Coentrao LA, Araujo CS, Ribeiro CA, et al. Cost analysis of hemodialysis and peritoneal dialysis access in incident dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2013;33(6):662-70.
44. Klarenbach S, Manns B. Economic evaluation of dialysis therapies. *Semin Nephrol*. 2009;29(5):524-32.
45. Diamant MJ, Harwood L, Movva S, et al. A comparison of quality of life and travel-related factors between in-center and satellite-based hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(2):268-74.
46. Liu FX, Gao X, Inglese G, et al. A Global Overview of the Impact of Peritoneal Dialysis First or Favored Policies: An Opinion. *Perit Dial Int*. 2014.
47. Couchoud C, Couillerot AL, Dantony E, et al. Economic impact of a modification of the treatment trajectories of patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(12):2054-68.
48. Lee H, Manns B, Taub K, et al. Cost analysis of ongoing care of patients with end-stage renal disease: the impact of dialysis modality and dialysis access. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(3):611-22.
49. Klarenbach S, Tonelli M, Pauly R, et al. Economic evaluation of frequent home nocturnal hemodialysis based on a randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(3):587-94.
50. Yeates K, Zhu N, Vonesh E, et al. Hemodialysis and peritoneal dialysis are associated with similar outcomes for end-stage renal disease treatment in Canada. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(9):3568-75.
51. Stack AG, Murthy BV, Molony DA. Survival differences between peritoneal dialysis and hemodialysis among "large" ESRD patients in the United States. *Kidney Int*. 2004;65(6):2398-408.
52. Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, et al. Mortality studies comparing peritoneal dialysis and hemodialysis: what do they tell us? *Kidney Int Suppl*. 2006 (103):S3-11.

53. Mehrotra R, Chiu YW, Kalantar-Zadeh K, et al. Similar outcomes with hemodialysis and peritoneal dialysis in patients with end-stage renal disease. *Arch Intern Med*. 2011;171(2):110-8.
54. Liem YS, Wong JB, Hunink MG, et al. Comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis survival in The Netherlands. *Kidney Int*. 2007;71(2):153-8.
55. Marshall MR, Hawley CM, Kerr PG, et al. Home hemodialysis and mortality risk in Australian and New Zealand populations. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(5):782-93.
56. McDonald SP, Marshall MR, Johnson DW, et al. Relationship between dialysis modality and mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(1):155-63.
57. Jaar BG, Coresh J, Plantinga LC, et al. Comparing the risk for death with peritoneal dialysis and hemodialysis in a national cohort of patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2005;143(3):174-83.
58. Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, et al. Hemodialysis and peritoneal dialysis: comparison of adjusted mortality rates according to the duration of dialysis: analysis of The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis 2. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(11):2851-60.
59. Perl J, Wald R, McFarlane P, et al. Hemodialysis vascular access modifies the association between dialysis modality and survival. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(6):1113-21.
60. Quinn RR, Hux JE, Oliver MJ, et al. Selection bias explains apparent differential mortality between dialysis modalities. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(8):1534-42.
61. Kumar VA, Sidell MA, Jones JP, et al. Survival of propensity matched incident peritoneal and hemodialysis patients in a United States health care system. *Kidney Int*. 2014;86(5):1016-22.
62. Marshall MR, Walker RC, Polkinghorne KR, et al. Survival on home dialysis in New Zealand. *PLoS One*. 2014;9(5):e96847.
63. Tennankore K, Nadeau-Fredette AC, Chan CT. Intensified home hemodialysis: clinical benefits, risks and target populations. *Nephrol Dial Transplant*. 2014.
64. Culleton BF, Walsh M, Klarenbach SW, et al. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298(11):1291-9.
65. Rocco MV, Lockridge RS, Jr., Beck GJ, et al. The effects of frequent nocturnal home hemodialysis: the Frequent Hemodialysis Network Nocturnal Trial. *Kidney Int*. 2011;80(10):1080-91.
66. Van Eps CL, Jeffries JK, Johnson DW, et al. Quality of life and alternate nightly nocturnal home hemodialysis. *Hemodial Int*. 2010;14(1):29-38.
67. Vos PF, Zilch O, Jennekens-Schinkel A, et al. Effect of short daily home haemodialysis on quality of life, cognitive functioning and the electroencephalogram. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(9):2529-35.
68. Heidenheim AP, Muirhead N, Moist L, et al. Patient quality of life on quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(1 Suppl):36-41.
69. Jaber BL, Lee Y, Collins AJ, et al. Effect of daily hemodialysis on depressive symptoms and postdialysis recovery time: interim report from the FREEDOM (Following Rehabilitation, Economics and Everyday-Dialysis Outcome Measurements) Study. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(3):531-9.
70. Jaber BL, Schiller B, Burkart JM, et al. Impact of short daily hemodialysis on restless legs symptoms and sleep disturbances. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(5):1049-56.

71. Hanly PJ, Pierratos A. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med*. 2001;344(2):102-7.
72. Chan CT, Floras JS, Miller JA, et al. Regression of left ventricular hypertrophy after conversion to nocturnal hemodialysis. *Kidney Int*. 2002;61(6):2235-9.
73. Lockridge RS, Jr., Spencer M, Craft V, et al. Nightly home hemodialysis: five and one-half years of experience in Lynchburg, Virginia. *Hemodial Int*. 2004;8(1):61-9.
74. Nesrallah G, Suri R, Moist L, et al. Volume control and blood pressure management in patients undergoing quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(1 Suppl):13-7.
75. Kraus M, Burkart J, Hegeman R, et al. A comparison of center-based vs. home-based daily hemodialysis for patients with end-stage renal disease. *Hemodial Int*. 2007;11(4):468-77.
76. McGregor DO, Buttimore AL, Lynn KL, et al. A Comparative Study of Blood Pressure Control with Short In-Center versus Long Home Hemodialysis. *Blood Purif*. 2001;19(3):293-300.
77. Chan CT, Harvey PJ, Picton P, et al. Short-term blood pressure, noradrenergic, and vascular effects of nocturnal home hemodialysis. *Hypertension*. 2003;42(5):925-31.
78. Fagugli RM, Reboldi G, Quintaliani G, et al. Short daily hemodialysis: blood pressure control and left ventricular mass reduction in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(2):371-6.
79. Susantitaphong P, Koulouridis I, Balk EM, et al. Effect of frequent or extended hemodialysis on cardiovascular parameters: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(5):689-99.
80. Chan CT, Greene T, Chertow GM, et al. Effects of frequent hemodialysis on ventricular volumes and left ventricular remodeling. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(12):2106-16.
81. Chan CT, Chertow GM, Daugirdas JT, et al. Effects of daily hemodialysis on heart rate variability: results from the Frequent Hemodialysis Network (FHN) Daily Trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(1):168-78.
82. Daugirdas JT, Chertow GM, Larive B, et al. Effects of frequent hemodialysis on measures of CKD mineral and bone disorder. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(4):727-38.
83. Nadeau-Fredette AC, Hladunewich M, Hui D, et al. End-Stage Renal Disease and Pregnancy. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2013;20(3):246-52.
84. Asamiya Y, Otsubo S, Matsuda Y, et al. The importance of low blood urea nitrogen levels in pregnant patients undergoing hemodialysis to optimize birth weight and gestational age. *Kidney Int*. 2009;75(11):1217-22.
85. Okundaye I, Abrinko P, Hou S. Registry of pregnancy in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1998;31(5):766-73.
86. Hladunewich MA, Hou S, Odutayo A, et al. Intensive hemodialysis associates with improved pregnancy outcomes: a Canadian and United States cohort comparison. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(5):1103-9.
87. Walker R, Marshall MR, Morton RL, et al. The cost-effectiveness of contemporary home haemodialysis modalities compared with facility haemodialysis: A systematic review of full economic evaluations. *Nephrology (Carlton)*. 2014;19(8):459-70.
88. Kroeker A, Clark WF, Heidenheim AP, et al. An operating cost comparison between conventional and home quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(1 Suppl):49-55.
89. McFarlane PA, Pierratos A, Redelmeier DA. Cost savings of home nocturnal versus conventional in-center hemodialysis. *Kidney Int*. 2002;62(6):2216-22.

90. Jun M, Jardine MJ, Gray N, et al. Outcomes of extended-hours hemodialysis performed predominantly at home. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(2):247-53.
91. Pauly RP, Maximova K, Coppens J, et al. Patient and technique survival among a Canadian multicenter nocturnal home hemodialysis cohort. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(10):1815-20.
92. 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.
93. Johansen KL, Zhang R, Huang Y, et al. Survival and hospitalization among patients using nocturnal and short daily compared to conventional hemodialysis: a USRDS study. *Kidney Int.* 2009;76(9):984-90.
94. Lockridge RS, Kjellstrand CM. Nightly home hemodialysis: outcome and factors associated with survival. *Hemodial Int.* 2011;15(2):211-8.
95. Blagg CR, Kjellstrand CM, Ting GO, et al. Comparison of survival between short-daily hemodialysis and conventional hemodialysis using the standardized mortality ratio. *Hemodial Int.* 2006;10(4):371-4.
96. Weinhandl ED, Liu J, Gilbertson DT, et al. Survival in daily home hemodialysis and matched thrice-weekly in-center hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(5):895-904.
97. Sergeyeva O, Gorodetskaya I, Ramos R, et al. Challenges to enrollment and randomization of the Frequent Hemodialysis Network (FHN) Daily Trial. *J Nephrol.* 2012;25(3):302-9.
98. Nitsch D, Steenkamp R, Tomson CR, et al. Outcomes in patients on home haemodialysis in England and Wales, 1997-2005: a comparative cohort analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(5):1670-7.
99. Weinhandl ED, Nieman KM, Gilbertson DT, et al. Hospitalization in daily home hemodialysis and matched thrice-weekly in-center hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(1):98-108.
100. Nesrallah GE, Li L, Suri RS. Comparative effectiveness of home dialysis therapies: a matched cohort study. *Can J Kidney Health Dis.* 2016;3:19.
101. Mendelssohn DC, Pierratos A. Reformulating the integrated care concept for the new millennium. *Perit Dial Int.* 2002;22(1):5-8.
102. Van Biesen W, Vanholder RC, Veys N, et al. An evaluation of an integrative care approach for end-stage renal disease patients. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(1):116-25.
103. Wong JH, Pierratos A, Oreopoulos DG, et al. The use of nocturnal home hemodialysis as salvage therapy for patients experiencing peritoneal dialysis failure. *Perit Dial Int.* 2007;27(6):669-74.
104. Suzuki H, Hoshi H, Inoue T, et al. New modality of dialysis therapy: peritoneal dialysis first and transition to home hemodialysis. *Adv Perit Dial.* 2012;28:106-11.
105. Cina DP, Dacouris N, Kashani M, et al. Use of home hemodialysis after peritoneal dialysis technique failure. *Perit Dial Int.* 2013;33(1):96-9.
106. Nadeau-Fredette AC, Bargman JM, Chan CT. Clinical Outcome of Home Hemodialysis in Patients with Previous Peritoneal Dialysis Exposure: Evaluation of the Integrated Home Dialysis Model. *Perit Dial Int.* 2014.
107. McDonald SP. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. *Kidney Int Suppl (2011).* 2015;5(1):39-44.

108. Badve SV, Hawley CM, McDonald SP, et al. Automated and continuous ambulatory peritoneal dialysis have similar outcomes. *Kidney Int.* 2008;73(4):480-8.
109. Johnson DW, Cho Y, Livingston BE, et al. Encapsulating peritoneal sclerosis: incidence, predictors, and outcomes. *Kidney Int.* 2010;77(10):904-12.
110. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association.* 1958;53(282):457-81.
111. Cox D. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological).* 1972;34(1):187-220.
112. Fine J, Gray R. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *Journal of the American Statistical Association.* 1999;94:496-509.
113. Beuscart JB, Pagniez D, Boulanger E, et al. Overestimation of the probability of death on peritoneal dialysis by the Kaplan-Meier method: advantages of a competing risks approach. *BMC Nephrol.* 2012;13:31.
114. Kleinbaum DG, Klein M. *Survival Analysis, a Self-Learning Text, Third Edition.* USA: Springer; 2012. 700 p.
115. Rioux JP, Bargman JM, Chan CT. Systematic differences among patients initiated on home haemodialysis and peritoneal dialysis: the fallacy of potential competition. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(7):2364-7.
116. Mickey RM, Greenland S. The impact of confounder selection criteria on effect estimation. *Am J Epidemiol.* 1989;129(1):125-37.
117. Austin PC. A Tutorial and Case Study in Propensity Score Analysis: An Application to Estimating the Effect of In-Hospital Smoking Cessation Counseling on Mortality. *Multivariate Behav Res.* 2011;46(1):119-51.
118. Leuven E, Sianesi B. PSMATCH2: Stata module to perform full Mahalanobis and propensity score matching, common support graphing, and covariate imbalance testing (2003). version 4.0.11; 2014.
119. Shariff SZ, Cuerden MS, Jain AK, et al. The secret of immortal time bias in epidemiologic studies. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(5):841-3.
120. Kleinbaum DG, Klein M. *Logistic Regression, A Self-Learning Text, Third Edition.* USA: Springer; 2010.
121. Cho Y, Badve SV, Hawley CM, et al. Peritoneal dialysis outcomes after temporary haemodialysis transfer for peritonitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(10):1940-7.
122. Rivara MB, Mehrotra R. The changing landscape of home dialysis in the United States. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014.
123. Ghaffari A, Kalantar-Zadeh K, Lee J, et al. PD First: peritoneal dialysis as the default transition to dialysis therapy. *Semin Dial.* 2013;26(6):706-13.
124. Ludlow MJ, George CR, Hawley CM, et al. How Australian nephrologists view home dialysis: results of a national survey. *Nephrology (Carlton).* 2011;16(4):446-52.
125. Osterlund K, Mendelssohn D, Clase C, et al. Identification of facilitators and barriers to home dialysis selection by Canadian adults with ESRD. *Semin Dial.* 2014;27(2):160-72.
126. Finkelstein FO, Schiller B, Daoui R, et al. At-home short daily hemodialysis improves the long-term health-related quality of life. *Kidney Int.* 2012;82(5):561-9.
127. Johnson D, Brown F, Lammi H, et al. The CARI guidelines. Dialysis adequacy (PD) guidelines. *Nephrology (Carlton).* 2005;10 Suppl 4:S81-107.
128. Kerr P, Perkovic V, Petrie J, et al. The CARI guidelines. Dialysis adequacy (HD) guidelines. *Nephrology (Carlton).* 2005;10 Suppl 4:S61-80.

129. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461-70.
130. Mathew TH, Johnson DW, Jones GR, et al. Chronic kidney disease and automatic reporting of estimated glomerular filtration rate: revised recommendations. *Med J Aust.* 2007;187(8):459-63.
131. Mickey R, Greenland S. The impact of confounder selection criteria on effect estimation. *American Journal of Epidemiology.* 1989;129(1):125-37.
132. Rosenbaum P, Rubin D. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika.* 1983;70(1):41-55.
133. Suri RS, Li L, Nesrallah GE. The risk of hospitalization and modality failure with home dialysis. *Kidney Int.* 2015.
134. Walsh M, Manns BJ, Klarenbach S, et al. The effects of nocturnal compared with conventional hemodialysis on mineral metabolism: A randomized-controlled trial. *Hemodial Int.* 2010;14(2):174-81.
135. Chen YC, Lin CJ, Wu CJ, et al. Comparison of extracellular volume and blood pressure in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Nephron Clin Pract.* 2009;113(2):c112-6.
136. Ferreira-Filho SR, Machado GR, Ferreira VC, et al. Back to basics: pitting edema and the optimization of hypertension treatment in incident peritoneal dialysis patients (BRAZPD). *PLoS One.* 2012;7(5):e36758.
137. Papakrivopoulou E, Booth J, Pinney J, et al. Comparison of volume status in asymptomatic haemodialysis and peritoneal dialysis outpatients. *Nephron Extra.* 2012;2(1):48-54.
138. Van Biesen W, Williams JD, Covic AC, et al. Fluid status in peritoneal dialysis patients: the European Body Composition Monitoring (EuroBCM) study cohort. *PLoS One.* 2011;6(2):e17148.
139. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med.* 2002;347(25):2010-9.
140. Group FHNT, Chertow GM, Levin NW, et al. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med.* 2010;363(24):2287-300.
141. Mendelssohn DC, Curtis B, Yeates K, et al. Suboptimal initiation of dialysis with and without early referral to a nephrologist. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(9):2959-65.
142. Nadeau-Fredette AC, Tennankore KK, Kim SJ, et al. Suboptimal initiation of home hemodialysis: determinants and clinical outcomes. *Nephron Clin Pract.* 2013;124(1-2):132-40.
143. Goldstein M, Yassa T, Dacouris N, et al. Multidisciplinary predialysis care and morbidity and mortality of patients on dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(4):706-14.
144. Tong A, Palmer S, Manns B, et al. Clinician beliefs and attitudes about home haemodialysis: a multinational interview study. *BMJ Open.* 2012;2(6).
145. Van Biesen W, van der Veer SN, Murphey M, et al. Patients' perceptions of information and education for renal replacement therapy: an independent survey by the European kidney patients' Federation on information and support on renal replacement therapy. *PLoS One.* 2014;9(7):e103914.

146. Castledine CI, Gilg JA, Rogers C, et al. Renal centre characteristics and physician practice patterns associated with home dialysis use. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(8):2169-80.
147. Delgado-Rodriguez M, Llorca J. Bias. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58(8):635-41.
148. Lan PG, Johnson DW, McDonald SP, et al. The association between peritoneal dialysis modality and peritonitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(6):1091-7.
149. Rabindranath KS, Adams J, Ali TZ, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis versus automated peritoneal dialysis for end-stage renal disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 (2):CD006515.
150. Tentori F, Zhang J, Li Y, 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;27(11):4180-8.
151. Coles GA, Williams JD. What is the place of peritoneal dialysis in the integrated treatment of renal failure? *Kidney Int*. 1998;54(6):2234-40.
152. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. The role of peritoneal dialysis as first modality in an integrative approach to patients with end-stage renal disease. *Perit Dial Int*. 2000;20 Suppl 2:S134-41.
153. Davies SJ, Van Biesen W, Nicholas J, et al. Integrated care. *Perit Dial Int*. 2001;21 Suppl 3:S269-74.
154. Chui BK, Manns B, Pannu N, et al. Health care costs of peritoneal dialysis technique failure and dialysis modality switching. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(1):104-11.
155. Chaudhary K, Sangha H, Khanna R. Peritoneal dialysis first: rationale. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(2):447-56.
156. Jansen MA, Hart AA, Korevaar JC, et al. Predictors of the rate of decline of residual renal function in incident dialysis patients. *Kidney Int*. 2002;62(3):1046-53.
157. Koch M, Kohnle M, Trapp R, et al. Comparable outcome of acute unplanned peritoneal dialysis and haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(1):375-80.
158. Lukowsky LR, Mehrotra R, Kheifets L, et al. Comparing mortality of peritoneal and hemodialysis patients in the first 2 years of dialysis therapy: a marginal structural model analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(4):619-28.
159. Heaf JG, Wehberg S. Relative survival of peritoneal dialysis and haemodialysis patients: effect of cohort and mode of dialysis initiation. *PLoS One*. 2014;9(3):e90119.
160. Boissinot L, Landru I, Cardineau E, et al. Is transition between peritoneal dialysis and hemodialysis really a gradual process? *Perit Dial Int*. 2013;33(4):391-7.
161. McFadden D. Quantitative Methods for Analyzing Travel Behaviour of Individuals: Some Recent Developments. *Behavioural Travel Modelling*. London: Croom Helm; 1978. p. 279-318.
162. Cafazzo JA, Leonard K, Easty AC, et al. Patient-perceived barriers to the adoption of nocturnal home hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(4):784-9.
163. Pulliam J, Li NC, Maddux F, et al. First-year outcomes of incident peritoneal dialysis patients in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(5):761-9.
164. Perl J, Wald R, Bargman JM, et al. Changes in patient and technique survival over time among incident peritoneal dialysis patients in Canada. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(7):1145-54.

165. Jaar BG, Plantinga LC, Crews DC, et al. Timing, causes, predictors and prognosis of switching from peritoneal dialysis to hemodialysis: a prospective study. *BMC Nephrol.* 2009;10:3.
166. Shen JI, Mitani AA, Saxena AB, et al. Determinants of peritoneal dialysis technique failure in incident US patients. *Perit Dial Int.* 2013;33(2):155-66.
167. Tennankore KK, Kim SJ, Baer HJ, et al. Survival and hospitalization for intensive home hemodialysis compared with kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(9):2113-20.
168. Daugirdas JT, Greene T, Rocco MV, et al. Effect of frequent hemodialysis on residual kidney function. *Kidney Int.* 2013;83(5):949-58.
169. Suri RS, Larive B, Sherer S, et al. Risk of vascular access complications with frequent hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(3):498-505.
170. Lan PG, Clayton PA, Saunders J, et al. Predictors and Outcomes of Transfers from Peritoneal Dialysis to Hemodialysis. *Perit Dial Int.* 2014.
171. Brimble KS, Walker M, Margetts PJ, et al. Meta-analysis: peritoneal membrane transport, mortality, and technique failure in peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(9):2591-8.
172. Chidambaram M, Bargman JM, Quinn RR, et al. Patient and physician predictors of peritoneal dialysis technique failure: a population based, retrospective cohort study. *Perit Dial Int.* 2011;31(5):565-73.
173. Jansen MA, Termorshuizen F, Korevaar JC, et al. Predictors of survival in anuric peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2005;68(3):1199-205.
174. Rumpsfeld M, McDonald SP, Johnson DW. Higher peritoneal transport status is associated with higher mortality and technique failure in the Australian and New Zealand peritoneal dialysis patient populations. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(1):271-8.
175. Jager KJ, Merkus MP, Dekker FW, et al. Mortality and technique failure in patients starting chronic peritoneal dialysis: results of The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis. NECOSAD Study Group. *Kidney Int.* 1999;55(4):1476-85.
176. Pajek J, Hutchison AJ, Bhutani S, et al. Outcomes of peritoneal dialysis patients and switching to hemodialysis: a competing risks analysis. *Perit Dial Int.* 2014;34(3):289-98.
177. Nesrallah G, Mendelssohn DC. Modality options for renal replacement therapy: the integrated care concept revisited. *Hemodial Int.* 2006;10(2):143-51.
178. Wong B, Zimmerman D, Reintjes F, et al. Procedure-related serious adverse events among home hemodialysis patients: a quality assurance perspective. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(2):251-8.
179. Schachter ME, Tennankore KK, Chan CT. Determinants of training and technique failure in home hemodialysis. *Hemodial Int.* 2013;17(3):421-6.
180. Allon M, Ornt DB, Schwab SJ, et al. Factors associated with the prevalence of arteriovenous fistulas in hemodialysis patients in the HEMO study. Hemodialysis (HEMO) Study Group. *Kidney Int.* 2000;58(5):2178-85.
181. Ethier J, Mendelssohn DC, Elder SJ, et al. Vascular access use and outcomes: an international perspective from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(10):3219-26.
182. Pounds LL, Teodorescu VJ. Chronic kidney disease and dialysis access in women. *J Vasc Surg.* 2013;57(4 Suppl):49S-53S e1.

183. Belasco AG, Sesso R. Burden and quality of life of caregivers for hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(4):805-12.
184. Wise M, Schatell D, Klicko K, et al. Successful daily home hemodialysis patient-care partner dyads: benefits outweigh burdens. *Hemodial Int.* 2010;14(3):278-88.
185. Lim WH, Johnson DW, McDonald SP. Higher rate and earlier peritonitis in Aboriginal patients compared to non-Aboriginal patients with end-stage renal failure maintained on peritoneal dialysis in Australia: analysis of ANZDATA. *Nephrology (Carlton).* 2005;10(2):192-7.
186. McDonald SP, Collins JF, Rumpsfeld M, et al. Obesity is a risk factor for peritonitis in the Australian and New Zealand peritoneal dialysis patient populations. *Perit Dial Int.* 2004;24(4):340-6.
187. Prasad N, Sinha A, Gupta A, et al. Effect of body mass index on outcomes of peritoneal dialysis patients in India. *Perit Dial Int.* 2014;34(4):399-408.
188. Batt J, Linton K, Bennett PN. Home hemodialysis: a successful option for obese and bariatric people with end-stage kidney disease. *Hemodial Int.* 2012;16 Suppl 1:S26-31.
189. Liu IT, Wu JS, Yang YC, et al. Mild chronic kidney disease associated with greater risk of arterial stiffness in elderly adults. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61(10):1758-62.
190. Foley RN, Chen SC, Solid CA, et al. Early mortality in patients starting dialysis appears to go unregistered. *Kidney Int.* 2014;86(2):392-8.
191. Robinson BM, Zhang J, Morgenstern H, et al. Worldwide, mortality risk is high soon after initiation of hemodialysis. *Kidney Int.* 2014;85(1):158-65.