

LA LINEA GRIGIA DELL'INIZIO DELLA DIALISI: PIÙ TARDI POSSIBILE

Chiara Venturelli, Giuliano Brunori

Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Santa Chiara", Trento

Riassunto

Le recenti raccomandazioni presenti in letteratura consigliano di iniziare la dialisi basandosi sul valore di funzione renale e sulla presenza di sintomi e segni legati all'uremia. Nell'ultima decade dello scorso secolo si è imposta la tendenza ad un inizio precoce della dialisi, cioè con valori di $GFR > 10 \text{ mL/min/1.73m}^2$. Numerose Società Scientifiche nefrologiche hanno consigliato, nelle loro Linee Guida, di intraprendere il trattamento sostitutivo precocemente per ridurre le complicanze cliniche e sociali legate all'uremia. Tuttavia, dai dati presenti in letteratura emerge come un inizio precoce possa associarsi a numerose complicanze cliniche potenzialmente letali per il paziente (complicanze legate all'accesso vascolare, infezioni, instabilità dialitica). Negli ultimi anni, in letteratura sono comparsi studi sempre più numerosi che dimostrano come un inizio precoce della dialisi non si associ necessariamente ad una migliore sopravvivenza per il paziente. Nella pratica clinica, al di là delle indicazioni delle Linee Guida, si riscontra un'ampia variabilità fra i vari centri sul timing di inizio dialisi. Secondo la nostra esperienza è possibile iniziare la dialisi a valori di funzione renale residua ridotti ($GFR \leq 7.0 \text{ mL/min/1.73m}^2$) se vi è la possibilità di attuare uno stretto monitoraggio clinico del paziente. Inoltre, in gruppi selezionati di pazienti anziani, è possibile attraverso l'uso di diete supplementate a ridottissimo apporto proteico, l'avvio alla terapia sostitutiva anche per valori di GFR molto bassi ($GFR \leq 5 \text{ mL/min/1.73m}^2$). Si può quindi pensare che oggi la dialisi possa iniziare, quando possibile, il più tardi possibile.

When to start chronic dialysis: as late as possible

Current recommendations for the initiation of dialysis are based on the level of kidney failure and on clinical evidence of uremia. Several nephrology societies advocate the early start of dialysis, i.e., when the glomerular filtration rate (GFR) is higher than or equal to $10 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, to minimize the clinical and social problems related to advanced uremia. It is not fully known whether the early start of dialysis is beneficial, harmful or neutral with respect to the outcome of dialysis treatment in end stage renal disease.

Recent studies have reported no benefit in patient survival from initiating dialysis treatment at a higher GFR. The available data indicate that the mortality while on dialysis may be higher with an early start, and that there is no significant benefit in terms of quality of life. Whether this is explained by a greater comorbidity burden or detrimental effects of early initiation remains unclear.

In clinical practice, there is considerable variation in the timing of initiation of maintenance dialysis for patients with end stage renal disease. We support initiating dialysis at a lower GFR ($\leq 7.0 \text{ mL/min}$) provided that patients are given careful clinical management, and at an even lower rate in selected elderly patients given a supplemented very low protein diet. In this group of patients it is possible to initiate dialysis at a very low GFR ($\leq 5 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) if there is careful management of the nutritional status, fluid and electrolyte balance, body weight, mineral metabolism, anemia, and blood pressure.

Conflict of interest: None

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Chiara Venturelli
S.C. di Nefrologia e Dialisi
Ospedale "Santa Chiara"
Largo Medaglie d'Oro 1
38100 Trento
e-mail: chiara.venturelli@apss.tn.it

Parole chiave:

Comorbilità,
Inizio dialisi,
Mortalità,
Paziente anziano

Key words:

Comorbidity,
Start of dialysis,
Mortality,
Elderly

INTRODUZIONE

Nell'era iniziale della dialisi, venivano trattati i soli pazienti giovani con insufficienza renale irreversibile o i pazienti con insufficienza renale acuta; oggi i criteri per decidere chi e come trattare i pazienti sono radicalmente modificati.

Infatti, grazie all'evoluzione tecnologica della metodica, ad una maggiore disponibilità di materiali per l'allestimento dell'accesso vascolare (protesi in PTFE o con vasi autologhi, cateteri venosi centrali permanenti) e alla possibilità di scegliere fra le metodiche extracorporee o quelle peritoneali, non esistono controindicazioni assolute alla dialisi. Tutto ciò ha portato, negli ultimi vent'anni, ad una crescita esponenziale della prevalenza dei pazienti in trattamento sostitutivo renale cronico, e il maggiore incremento si è osservato nelle fasce di età >65 anni (1, 2). Da alcuni anni l'inizio del trattamento dialitico cronico è diventato uno degli argomenti più discussi all'interno del panorama Internazionale e, ad oggi, si può affermare che non esiste un valore specifico di funzione renale (*Glomerular Filtration Rate*) accettato dalle varie Società Nefrologiche al quale si debba assolutamente iniziare la terapia sostitutiva (emodialisi o dialisi peritoneale). Nella nuova stadiazione delle malattie renali, come noto, i pazienti con valori di GFR <15 mL/min vengono inclusi nello stadio 5 (*uremia terminale*) e per questi si consiglia l'inizio o la programmazione del trattamento dialitico.

Alla fine degli anni novanta e all'inizio di questo secolo, l'inizio precoce della dialisi ("*early start*"), cioè con valori di GFR superiori a 10 mL/min, è stato giustificato dal fatto che si potevano evitare molte delle problematiche cliniche e sociali dell'uremia.

L'ipotesi che un precoce inizio del trattamento sostitutivo migliorasse la sopravvivenza dei pazienti ure-

mici, venne sostenuta da Bonomini e Tattersall (3, 4) negli anni 1980-1990 quando riportarono i dati dei loro gruppi in cui si evidenziava che l'inizio precoce della terapia dialitica determinava una riduzione delle ospedalizzazioni e della mortalità ed una maggiore riabilitazione dei pazienti (intesa come capacità di lavorare a tempo pieno).

In queste pubblicazioni, un numero elevato di pazienti arrivati tardivamente all'osservazione nefrologica e avviati in urgenza al trattamento dialitico, vennero inseriti nel gruppo "*late start*", mentre nel gruppo "*early start*" vennero inseriti i pazienti seguiti a livello ambulatoriale e già provvisti di fistola all'inizio della terapia sostitutiva.

Nelle pubblicazioni prodotte dal gruppo di Bonomini (5), infatti, 82 pazienti facevano parte del gruppo "*early start*", mentre 308 erano nel gruppo "*late start*". L'avvio al trattamento sostitutivo avveniva con valori medi di *clearance* della creatinina notevolmente diversi: 12.9 mL/min/1.73m² verso 2.1 mL/min/1.73m². Nell'analisi della sopravvivenza a 12 anni il 77% degli *early start* e il 51% dei *late start* erano ancora in trattamento, ma non vennero riportati dati su età, comorbidità e qualità della vita utilizzati nell'analisi.

Fra i fattori che potrebbero aver favorito il migliore *outcome* nei pazienti "*early start*" vanno segnalati l'età (più giovani), la minore comorbidità e la migliore *compliance* alle terapie instaurate. Infine, nell'analisi statistica, l'intervallo di tempo occorso fra l'inizio degli "*early*" rispetto ai "*late*" non venne preso in considerazione, utilizzando come tempo 0, in entrambi i gruppi, il momento dell'avvio del trattamento sostitutivo.

Nonostante queste segnalazioni sui vantaggi della "*early start*" si rileva che negli Stati Uniti, nel 1996, solo il 19% dei pazienti veniva avviato al trattamento dialitico precocemente, cioè quando i

valori di GFR erano superiori a 10 mL/min/1.73m², mentre nel 2005 sull'influenza delle Linee Guida, il 45% dei pazienti iniziava precocemente la terapia sostitutiva. Nella pratica clinica Europea, quindi anche in quella Italiana, negli stessi anni presi in considerazione per l'analisi Statunitense, l'inizio avveniva di solito a valori di GFR fra 5-8 mL/min (2, 6, 7).

La spiegazione possibile della scelta di inizio più tardivo si poggia sulla convinzione che l'inizio precoce della dialisi impone comunque restrizioni nell'alimentazione (una dieta più "libera" rispetto alla dieta ipoproteica, ma comunque ristretta) e nell'assunzione di liquidi, può limitare la qualità di vita del paziente e dei suoi familiari ma soprattutto espone precocemente il paziente ad una serie di possibili complicanze legate alla metodica e all'accesso vascolare. Per questi motivi pertanto sono stati prodotti una serie di lavori scientifici in cui si evidenzia come attraverso periodici controlli ambulatoriali, sia possibile iniziare "tardivamente" il trattamento sostitutivo, cioè quando i valori di GFR sono ≤6 mL/min/1.73m² (8-10).

LE LINEE GUIDA

Nel 1997 la *National Kidney Foundation* (NKF) nella stesura delle Linee Guida (*K/DOQI Clinical Practice Guidelines*) ha definito come valore di GFR al quale iniziare un trattamento sostitutivo la media aritmetica fra *clearance* dell'urea e della creatinina di 10.5 mL/min/1.73m². Nei pazienti che presentano il quadro della malnutrizione o che hanno un apporto proteico <0.8 g/kg/die o che presentano segni e sintomi legati all'uremia, l'avvio alla terapia sostitutiva deve avvenire con valori di funzione renale superiori (11).

Nel 2006, in seguito ad una revisione delle Linee Guida da parte

della NKF, è stata sottolineata la necessità di valutare, da parte del nefrologo, l'inizio della dialisi per valori di funzione renale corrispondenti alla malattia renale cronica stadio 5 (*estimated GFR*<15 mL/min/1.73m²) ponendo anche attenzione alle comorbidità del paziente e tenendo conto dei rischi e benefici associati alla terapia sostitutiva stessa. In questa revisione delle Linee Guida non veniva più indicato un valore specifico di *clearance* della creatinina o di eGFR ai quali iniziare la dialisi (12).

Negli stessi anni le Linee Guida Canadesi sulla dialisi raccomandano l'inizio della stessa a valori di GFR<12 mL/min/1.73m² in caso di pazienti con segni di uremia e/o malnutriti oppure con valori di GFR<6 mL/min/1.73m² per pazienti asintomatici (13). Le Linee Guida Australiane (*CARI Guidelines*) pubblicate nel 2004, raccomandano l'inizio della dialisi per valori di GFR inferiori a 10 mL/min/1.73m² in caso di pazienti sintomatici per quadro uremico, mentre per pazienti asintomatici il valore soglia per iniziare il trattamento sostitutivo è sovrapponibile a quello Canadese (14).

Facendo una revisione della letteratura Internazionale traspare quindi come esista un'ampia variabilità nel *timing* dell'inizio del trattamento dialitico, per cui è possibile che in pazienti asintomatici la dialisi venga iniziata con valori di funzione renale nettamente inferiori a quelli consigliati anche nelle più recenti Linee Guida.

Facendo un'analisi dei dati tratti dall'USRDS (*United States Renal Data System*) si evidenzia che sono i pazienti anziani, con numerose comorbidità, ad iniziare la dialisi a valori di filtrato renale più elevati rispetto ai pazienti giovani o ai pazienti con minore comorbidità. Questo, considerata anche la minore attesa di vita dei soggetti anziani rispetto a quelli giovani, determina un notevole impatto sul-

le curve di sopravvivenza (15-17). Quindi sono spesso le comorbidità a pesare sugli esiti clinici (mortalità e morbilità) più che l'inizio precoce o tardivo della terapia sostitutiva.

Un'analoga osservazione è stata riportata dalla Kurella (18), che ha analizzato i pazienti ottantenni e novantenni del registro USRDS. L'Autrice sottolinea come dal 1996 al 2003 si sia assistito ad un incremento del valore di eGFR misurato all'inizio della dialisi nei pazienti ottantenni e novantenni (8.3 vs 10.5 mL/min/1.73 m²). Inoltre tale studio ha sottolineato come, nonostante un incremento significativo del numero di pazienti che iniziavano dialisi con eGFR>15 mL/min/1.73m² (5% nel 1996 vs 15% nel 2003, p<0.01) non vi fosse una differenza significativa in termini di sopravvivenza ad un anno dall'inizio della dialisi. La tendenza ad iniziare la dialisi a valori elevati di eGFR negli anziani giustifica probabilmente anche il netto incremento dei pazienti incidenti osservati nel periodo 1996-2005.

In un primo lavoro del 2001, Korevaar (6) riporta l'esperienza Olandese sull'inizio del trattamento dialitico sostitutivo seguendo i valori di funzione renale suggeriti dalle Linee Guida DOQI. Nell'analisi a 3 anni, la differenza della sopravvivenza, corretta per i fattori di rischio presenti all'inizio del trattamento, fra i due gruppi, era a favore degli "early start" per 2.5 mesi, ma l'avvio tardivo del trattamento avveniva in media 4.1 mesi più tardi, per cui la modesta migliore sopravvivenza in dialisi era controbalanciata da un minor periodo in dialisi per i pazienti "late start".

Successivamente, nel 2002 Traynor riportò l'esperienza Scozzese sull'inizio del trattamento precoce o tardivo della terapia sostitutiva (7). Nel registro Scozzese vennero individuati 275 pazienti con sufficienti dati per stabilire una *clearance* delle creatinina stimata di 20 mL/min/1.73m² (eCrCl). Questo valore

venne definito come "time survival". I pazienti vennero poi divisi in "early" e "late start" mediante la media della eCrCl utilizzata per l'inizio della terapia dialitica. I pazienti "late start" presentarono la stessa sopravvivenza dei pazienti "early start". Mediante l'analisi di Cox, si evidenziò una correlazione inversa tra valore di eCrCl all'inizio della terapia e sopravvivenza (p=0.02).

Uno studio Canadese ha analizzato le curve di sopravvivenza a 1 e 2 anni dei pazienti che hanno iniziato emodialisi dal Marzo 2001 al Febbraio 2005 (19). Nell'analisi si evidenzia che il gruppo che ha iniziato la dialisi con valori di GFR<10 mL/min/1.73m² comprendesse i pazienti più giovani con meno comorbidità. La sopravvivenza risultò sovrapponibile nei due gruppi.

Da questi studi osservazionali emerge pertanto che l'avvio precoce del trattamento sostitutivo non migliorava la sopravvivenza dei pazienti.

Nell'analisi dei lavori andrebbe sempre valutato il tempo di presa in carico del paziente da parte del nefrologo ("*timing to referral*") rispetto all'inizio del trattamento sostitutivo ("*timing of initiation*"), al fine di poter valutare nelle curve di sopravvivenza anche l'intervallo di tempo dei controlli ambulatoriali. Solo in quei pazienti che sono stati avviati al nefrologo in tempo ("*timing to referral*") per una corretta pianificazione della gestione della malattia renale (anemia, nutrizione, metabolismo calcio-fosforo, pressione arteriosa), l'inizio del trattamento sostitutivo avverrà in maniera programmata (scelta della metodica, allestimento accesso dialitico, ecc.), mentre nei pazienti senza o con solo sporadici controlli ambulatoriali nell'analisi della sopravvivenza si avrà come inizio del tempo di osservazione il solo giorno di inizio della terapia sostitutiva ("*timing of initiation*").

Molti lavori potrebbero essere

stai influenzati dal cosiddetto "lead-time bias" (errore di valutazione del tempo), cioè dal fatto che il tempo trascorso al di fuori dalla terapia sostitutiva nei pazienti "late start" non veniva preso in considerazione.

Non deve inoltre essere dimenticato che per l'inizio del trattamento sostitutivo si utilizza la creatinemia sierica per il calcolo del GFR. I valori di creatinemia possono essere "relativamente" bassi ma non perché indice di una buona funzione renale residua, ma perché espressione di malnutrizione (ridotta massa muscolare) o di emodiluzione in soggetti sovraidratati.

Alla luce di tali dati, anche controversi, emersi in numerosi studi, viene quindi da chiedersi: a quale valore di funzione renale dovrebbe essere assolutamente avviato un trattamento sostitutivo? In emodialisi è stabilito il limite inferiore di URR del 33% per il trattamento trisettimanale, pari ad una clearance renale dell'urea di 4-6 mL/min, o ad un GFR di 6 mL/min come valore al di sotto del quale il paziente ha un elevato rischio di morte (20, 21). Il livello di dialisi adeguata è stato fissato a circa due volte questi valori (URR 66% o GFR 12 mL/1.73m²). Se consideriamo la funzione del rene, è evidente che la clearance delle molecole a basso peso molecolare sarà superiore in dialisi, ma quella delle molecole ad alto peso molecolare sarà nettamente superiore nel rene rispetto al filtro dialisi, quindi è evidente che basandoci sulla sola clearance delle piccole molecole tendiamo a sovrastimare l'efficacia depurativa delle terapie sostitutive. Un GFR di 12 mL/min determinato dalla funzione renale residua è certamente più efficace e presenta meno eventi avversi di un trattamento sostitutivo (infezioni accesso, trombosi, peritoniti, instabilità dialitica, ecc.).

Sempre più in questi anni vengono riportate osservazioni che pazienti correttamente seguiti ambula-

torialmente e con bassa incidenza di complicanze, possono essere mantenuti in un programma di terapia conservativa anche fino a valori nettamente inferiori a 6 mL/min. Tale dato è stato confermato da un recente studio Italiano prospettico osservazionale in cui 30 pazienti con eGFR < 11 mL/min/1.73m² sono stati seguiti ambulatoriale a scadenza mensile per un follow-up massimo di 24 mesi, o fino al raggiungimento di eGFR di 6.0 mL/min/1.73m². I pazienti iniziavano la dialisi una volta raggiunto tale valore di eGFR oppure per valori maggiori ma solo in caso di urgenze cliniche. Su questi pazienti è stato effettuato, mediante questionario, la valutazione sulla qualità di vita (QoL). Dei 30 pazienti arruolati 7 hanno iniziato dialisi con eGFR > 6.0 mL/min/1.73m² per la presenza di urgenze cliniche e nel follow-up nessun paziente è deceduto. I risultati del QoL hanno evidenziato come i pazienti arrivati ad avere un eGFR pari a 6.0 mL/min/1.73m² presentassero una QoL sovrapponibile alla popolazione generale, evidenziando quindi che anche fino a bassi valori di filtrato il benessere del paziente non è alterato (22).

Al fine di dare una risposta all'annoso dibattito sul corretto inizio della dialisi, è stato condotto il primo studio randomizzato sull'inizio precoce o tardivo della dialisi, l'IDEAL study (23).

Tale trial prevedeva la randomizzazione in due bracci di 828 pazienti con valori di GFR compresi fra 10 e 15 mL/min/1.73m² in 32 centri in Australia e Nuova Zelanda. Nel gruppo early start sono stati randomizzati 404 pazienti, in cui era previsto l'inizio dialisi quando il GFR era fra 14 e 10 mL/min/1.73m², mentre nel gruppo late start vi erano 424 pazienti, il cui inizio dialisi doveva avvenire con un GFR compreso fra 7 e 5 mL/min/1.73m². Il GFR è stato calcolato con la formula di Cockcroft-

Gault corretta per la superficie corporea e confrontata con la formula MDRD. I pazienti appartenenti al gruppo late start venivano monitorati clinicamente e dovevano iniziare il trattamento sostitutivo qualora l'andamento clinico lo rendesse necessario. L'outcome primario dello studio era la mortalità per qualunque causa.

L'analisi della sopravvivenza non ha individuato differenze statisticamente significative fra i due gruppi in un periodo di follow-up di 3.59 anni. Nel gruppo late start il 75.9% dei pazienti ha iniziato dialisi con GFR > 7 mL/min/1.73m² per la comparsa di sintomatologia. Analizzando più nel dettaglio tali dati, i valori di GFR medio all'inizio della terapia sostitutiva erano 12 mL/min/1.73m² nel gruppo early start e 9.8 mL/min/1.73m² nel gruppo late start. Applicando la formula MDRD i valori medi sono risultati rispettivamente 9 e 7.2 mL/min/1.73m². Da tale studio emerge nuovamente come un inizio precoce della dialisi non garantisca un vantaggio statisticamente significativo per la sopravvivenza dei pazienti (24).

Un altro aspetto estremamente importante da prendere in considerazione riguarda l'inizio della dialisi è la tipologia dei nuovi pazienti in quanto si tratta di una popolazione sempre più anziana con comorbidità sempre più gravi e numerose.

Sulla base delle incertezze relative a quale valore di funzione renale è corretto iniziare il trattamento sostitutivo, in particolare nella popolazione anziana, sull'evidenza di potenziali eventi avversi (infezioni del catetere, trombosi dell'accesso, peritonite, perdita precoce della funzione renale residua) e sul riscontro di costi dialitici non indifferenti, è stato condotto in Italia uno studio randomizzato che ha confrontato l'utilizzo di un nuovo schema dietetico vegetariano (0.3 g di proteine/kg di peso corporeo, 35 Kcal/kg e supplementi di amino e cheto acidi) verso il trattamento sostitutivo (25).

I 112 pazienti dello studio, con età superiore ai 70 anni, al raggiungimento di valori di funzione renale di 5-7 mL/min/1.73m², venivano randomizzati ad uno dei due trattamenti. Il 71% dei pazienti randomizzati al braccio dieta ha iniziato un trattamento sostitutivo (emodialisi o dialisi peritoneale) entro 10.7 mesi di *follow-up*. La sopravvivenza media dei pazienti, calcolata mediante l'analisi *intention to treat* è stata del 83.7% nel braccio dialisi e del 87.3% nel braccio dieta. L'incidenza di ospedalizzazioni è risultata significativamente inferiore nel gruppo dieta. L'utilizzo di una dieta ipoproteica nei pazienti anziani ha permesso di posticipare il trattamento dialitico per almeno un anno. La stessa popolazione è stata poi utilizzata per un'analisi costi-benefici, che ha mostrato come un anno in terapia conservativa abbia un costo medico e sociale di circa

€ 20.000, mentre un anno di terapia dialitica abbia un costo non inferiore a € 48.000, determinando quindi la terapia conservativa un significativo risparmio anche per il Sistema Sanitario Nazionale (26).

Concludendo possiamo affermare come ad oggi non esiste un vero limite di funzione renale al quale sia meglio iniziare la terapia dialitica cronica, bensì che il *timing* dell'inizio della dialisi nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica terminale deve essere deciso paziente per paziente, alla luce di uno stretto monitoraggio clinico-ambulatoriale.

Sulla scorta della nostra esperienza quotidiana, pensiamo che debbano quindi essere prese in considerazione, per decidere l'inizio della dialisi, la velocità di progressione della malattia renale (*clearance* calcolata con formula MDRD), al fine di prevedere corret-

tamente il *timing* della preparazione alla terapia sostitutiva del paziente; la compliance con la dieta a basso apporto proteico e quindi lo stato nutrizionale; il monitoraggio del peso corporeo; i parametri del bilancio calcio-fosforo e acido-base, i livelli di potassiemia; l'anemia. Se tutti i parametri risultano ben controllati, l'avvio alla terapia sostitutiva potrà avvenire per valori di GFR molto bassi (anche inferiori a 6 mL/min/1.73m²). Si può quindi pensare che oggi la dialisi possa iniziare, quando possibile, il più tardi possibile.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Churchill D. An evidence-based approach to earlier initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 899-906.
2. National Kidney Foundation. United States Renal Data System. 2007 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease and End-Stage Renal Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2008; 51 (Suppl. 1): s1-304.
3. Bonomini V, Albertazzi A, Vangelista A, Bortolotti GC, Stefoni S, Scolari MP. Residual renal function and effective rehabilitation in chronic dialysis. *Nephron* 1976; 16: 89-102.
4. Tattersall J, Greenwood R, Farrington K. Urea kinetics and when to commence dialysis. *Am J Nephrol* 1995; 15: 283-9.
5. Bonomini V, Feletti C, Scolari MP, Stefoni S. Benefits of early initiation of dialysis. *Kidney Int Suppl* 1985; 17: S57-9.
6. Korevaar JC, Jansen MA, Dekker FW, et al. Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis Study Group. When to initiate dialysis: effect of proposed US guidelines on survival. *Lancet* 2001; 358: 1046-50.
7. Obrador RT, Arora P, Kausz AT, Ruthazer R, Pereira BJ, Levey AS. Level of renal function at the initiation of dialysis in the U.S. end-stage renal disease population. *Kidney Int* 1999; 56: 2227-35.
8. Traynor JP, Simpson K, Geddes CC, Deighan CJ, Fox JG. Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2125-32.
9. Kazmi WH, Gilbertson DT, Obrador GT, et al. Effect of comorbidity on the increased mortality associated with early initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 887-96.
10. Beddhu S, Samore MH, Roberts MS, et al. Impact of timing of initiation on mortality. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2305-12.
11. NKF-KDOQI Clinical Practice Guidelines. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 (Suppl. 2): S67-136.
12. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice guidelines and clinical practice recommendations for 2006 updates: hemodialysis adequacy, peritoneal dialysis adequacy and vascular access. *Am J Kidney Dis* 2006; 48 (Suppl. 1): S1-322.
13. Churchill DN, Blake P, Jindal KK, Toffelmire EB, Golstein MB. Clinical practice guidelines for initiation of dialysis. Canadian Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: S289-91.
14. Kelly J, Stanley M, Harris D, et al. Acceptance onto dialysis guidelines (CARI Guidelines). *Nephrology* 2005; 10: S46-60.
15. Lassalle M, Labeeuw M, Frimat L, et al. Age and comorbidity may explain the paradoxical association of an early dialysis start with poor survival. *Kidney Int* 2010; 77: 700-7.
16. Stel VS, Tomson C, Ansell D, et al. Level of renal function in patients starting dialysis: an ERA-EDTA Registry study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3315-25.
17. Rosansky SJ, Clark WF, Eggers P, Glasscock RJ. Initiation of dialysis at

- higher GFRs: is the apparent rising tide of early dialysis harmful or helpful? *Kidney Int* 2009; 76: 257-61.
18. Kurella M, Covinsky KE, Collins AJ, Chertow GM. Octogenarians and nonagenarians starting dialysis in the United States. *Ann Intern Med* 2007; 146: 177-83.
 19. Wilson B, Harwood L, Locking-Cusolito H, et al. Optimal timing of initiation of chronic hemodialysis? *Hemodial Int* 2007; 11: 263-9.
 20. Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 1985; 28: 526-34.
 21. Casino FG, Lopez T. The equivalent renal urea clearance: a new parameter to assess dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1574-81.
 22. Di Micco L, Torraca S, Pota A, et al. Setting dialysis start at 6.0 ml/min/1.73 m² eGFR-a study on safety, quality of life and economic impact. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3434-40.
 23. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al. The Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study: study rationale and design. *Perit Dial Int* 2004; 24: 176-81.
 24. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al. IDEAL Study. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2010; 363: 609-19.
 25. Brunori G, Viola BF, Parrinello G, et al. Efficacy and safety of a very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controller study. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 569-80.
 26. Scalone L, Borghetti F, Brunori G, et al. Cost-benefit analysis of supplemented very low-protein diet versus dialysis in elderly CKD5 patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 907-13.