

2021

적절한 혈액투석 치료 근거기반 진료지침



발간의 말

우리나라 인구의 고령화와 아울러 당뇨병과 고혈압 환자의 급격한 증가로 인해 혈액투석을 시행 받는 환자가 빠른 속도로 증가하고 있습니다. 대한신장학회 말기신부전 등록 자료에 의하면 2019년 현재 81,000여 명의 말기신부전 환자가 혈액투석 치료를 받고 있으며, 매년 15,000명의 신환자가 발생하고 있습니다. 이에 따라 투석 환자를 치료하는 인공신장실도 전국적으로 1,100여 곳에 달합니다. 이 같은 혈액투석 환자 수와 투석을 시행하는 의료기관의 급격한 증가에 따라 우리나라 환자의 의학적 특성과 국내 의료사회적 환경에 맞는 혈액투석 표준진료지침이 절실히 필요하게 되었습니다.

대한신장학회는 신장 질환을 전문적으로 진료하는 의료인을 대표하는 학회로서 신장 질환과 투석 치료를 연구하고 신장내과 전문의와 투석전문의를 교육하는 일에 매진해 왔습니다. 2020년 5월 출범한 대한신장학회 산하 표준진료지침위원회는 최우선 사업으로서 “적절한 혈액투석 치료를 위한 근거기반 진료지침”을 제정하였습니다. 이를 위해 혈액투석 분야의 전문의와 개발 방법론 전문가, 통계전문가 등이 개발 그룹(working group)을 결성하여 진료지침 개발 업무를 진행해 왔습니다. 본 진료지침은 NKF-KDOQI, EBPG, KHA-CARI, NICE 등 국제적인 최신 표준진료지침을 수용개작하고, 최신 의학적 근거들을 체계적문헌연구를 통해 de novo로 추가하여 hybrid 방식으로 개발한 표준 진료지침입니다. 지난 1년 동안 헌신적으로 개발에 몰두해 주신 개발 그룹 위원들과 본 진료지침 개발의 전 과정을 지원해 주신 대한신장학회(이사장: 양철우)에 깊이 감사드립니다.

본 진료지침이 국내 혈액투석 환자 진료에 올바른 지침과 참고자료가 되고, 이를 통해 혈액투석 환자의 건강과 삶의 질이 향상될 수 있기를 기대합니다.

2021. 05.

대한신장학회 진료지침위원회 이사

오 국 환

추천의 말

존경하는 대한신장학회 회원 여러분

코로나와의 힘든 싸움에서 이기는 날이 곧 돌아오기를 기원합니다.

학회의 첫 진료지침인 “적절한 혈액투석 치료 근거기반 진료지침”이 발간되었습니다. 회원 여러분과 함께 진료지침 발간을 축하하며 진료지침개발을 주관하신 오국환 이사님과 working group 여러분의 노고에 감사드리는 바입니다.

저는 대한신장학회가 자체 개발한 진료지침이 없다는 것이 늘 아쉬웠습니다. 그래서 이사장직을 시작하며 진료지침위원회를 신설하고 진료지침개발에 경험이 풍부한 오국환 교수님을 이사로 선임하였습니다. 거기까지가 제가 한 역할이었고 그다음의 일은 오국환 이사님의 총괄 하에 일 년여의 준비 기간을 거쳐 첫 번째 진료지침을 발간하게 되었습니다.

진료지침을 읽어보니 엄청난 노력과 시간이 들었다는 것을 알 수 있었습니다. 혈액투석 치료에 대한 핵심질문 15개를 선별하고 각각의 질문에 대하여 국제적인 최신 표준진료지침과 최신 의학적 근거들을 체계적문헌연구를 통해 잘 정리하였으며 그 분량 또한 180페이지에 달하는 방대한 양으로 질과 양적인 면에서 표준 진료지침으로 손색이 없었습니다.

진료지침을 만든다는 것은 단순히 학술적인 내용을 정리하는 것이 아니라 의료전문가, 개발 방법론 전문가, 통계전문가 등이 함께 참여하여 근거 중심의 체계적인 지침을 만드는 일로 알고 있습니다. 특히 그런 의미에서 첫 번째 과제로 정한 “혈액투석 진료지침”에 대한 방향설정과 준비작업은 무척이나 어려웠을 것으로 생각되며 그동안의 노고에 다시 한 번 감사를 드립니다.

이번 진료지침이 회원분들의 진료에 도움이 되기를 바라며 더 좋은 프로그램으로 여러분께 다가서는 학회가 되겠습니다.

2021. 05.

대한신장학회 이사장

양 철 우

CONTENTS

01 권고안 요약표 ... 8

02 서론 및 역학 ... 11

03 진료지침의 목적 ... 11

04 대상 인구집단 ... 12

05 목표 사용자와 의료환경 ... 12

06 진료지침 개발집단 ... 12

07 환자의 관점과 선호도 ... 13

08 진료지침 개발 방법론 ... 13

09 권고문 ... 22

핵심질문 1.1.	22
핵심질문 1.2.	41
핵심질문 2.1.	48
핵심질문 2.2.	58
핵심질문 3.1.	66
핵심질문 3.2.	79
핵심질문 4.1.	88
핵심질문 4.2.	98
핵심질문 5.1.	104
핵심질문 5.2.	113

핵심질문 6.1.	127
핵심질문 6.2.	131
핵심질문 7.1.	139
핵심질문 8.1.	145
핵심질문 8.2.	156

10 ▶	진료지침 초안에 대한 독립적 외부검토 ... 161
11 ▶	진료지침의 갱신계획 ... 161
12 ▶	진료지침 개발의 재정지원과 개발의 독립성 ... 162
13 ▶	이해상충의 선언과 관리 ... 162
14 ▶	진료지침 보급계획 및 접근성 ... 163
15 ▶	진료지침 적용 여부 평가시스템 ... 163
16 ▶	부록 ... 165
	부록 1. 진료지침 개발위원회 역할과 구성 165
	부록 2. 외부 자문위원회 역할과 구성 167
	부록 3. 외부검토 서식 168
	부록 4. 외부검토 결과 및 반영 170
	부록 5. 이해상충선언 양식 및 내용 177

주: 이 진료지침은 혈액투석 치료의 진료, 연구, 교육에 실제로 참고할 수 있도록 현재까지의 의학적 근거들을 학회의 전문가들이 모여 검토한 후 근거를 기반으로 하여 의견을 정리한 것이다. 이에 대해 다른 견해가 있을 수 있으며, 각 환자 진료에서 최선의 선택은 처한 여러 여건에 따라 차이가 있을 수 있다. 이 진료지침은 혈액투석에 대한 권고안으로 실제 진료에 유용하기를 바라지만 규제를 의미하지는 않으며, 개별 환자의 상태에 따라 의료인은 다양한 접근법과 치료법을 사용할 수 있다. 이 진료지침에 법적 지위 또는 구속력은 없으며, 실제 임상에서 이루어지는 환자의 치료 결과에 대한 책임은 치료 담당자에게 직접 귀속되고 본 위원회는 그 책임에 귀속되지 않음을 밝힌다. 이 진료지침은 대한신장학회와 질병관리청에서 공동으로 제작하였으며 이들의 허락 없이 수정, 변형, 무단 전제할 수 없다. 이 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 대한신장학회와 질병관리청에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 대한신장학회 진료지침위원회에 연락을 요한다.

주요 약어

AMSTAR	A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews
AVF	Arteriovenous fistula
AVG	Arteriovenous graft
CI	Confidence interval
CKD	Chronic kidney disease
ESKD	End-stage kidney disease
ESKF	End-stage kidney failure
ESRD	End-stage renal disease
GFR	Glomerular filtration rate
GRADE	Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation
HD	Hemodialysis
HDF	Hemodiafiltration
HR	Hazard ratio
IV	Inverse variance
KDIGO	Kidney disease: Improving Global Outcomes
LMWH	Low-molecular-weight heparin
MD	Mean difference
M-H	Mantel-Haenszel
OR	Odds ratio
PD	Peritoneal dialysis
PICO	Population, Intervention, Comparator, Outcome
RCT	Randomized controlled trial
ROB	Risk of bias
RoBANS	Risk of Bias for Nonrandomized studies
RR	Relative risk
RRT	Renal replacement therapy
SD	Standard deviation
SE	Standard error
UFH	Unfractionated heparin

01 권고안 요약표

표1 GRADE(Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation) 근거수준과 의미

근거수준	정의
높음 (High)	효과의 추정치가 실제 효과에 가깝다는 것을 매우 확신할 수 있다.
중등도 (Moderate)	효과의 추정치에 대한 확신을 중등도로 할 수 있다. 효과의 추정치는 실제 효과에 근접할 것으로 보이지만 상당히 다를 수도 있다.
낮음 (Low)	효과의 추정치에 대한 확신이 제한적이다. 실제 효과는 효과 추정치와 상당히 다를 수 있다.
매우 낮음 (Very low)	효과의 추정치에 대한 확신이 거의 없다. 실제 효과는 효과의 추정치와 상당히 다를 것이다.

표2 GRADE 권고등급과 의미

기호	권고등급	정의
A	강하게 권고함 (Strong recommendation)	해당 치료의 이득과 위해, 근거수준, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 대부분의 임상 상황에서 강하게 권고한다.
B	조건부 권고함 (Conditional recommendation)	해당 치료의 사용은 임상 상황 또는 환자/사회적 가치에 따라 달라질 수 있어, 선택적으로 사용하거나 조건부로 선택할 것을 제언한다.
C	시행을 권고하지 않음 (Against recommendation)	해당 치료의 위해가 이득보다 더 클 수 있고, 임상 상황 또는 환자/사회적 가치를 고려하여, 시행을 권고하지 않는다.
I	권고 보류 (Inconclusive)	해당 치료의 이득과 위해, 근거수준, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 근거수준이 너무 낮거나, 이득/위해 저울질이 심각하게 불확실하거나, 또는 변이가 커서 중재 시행 여부를 결정하지 않는다. 이는 치료의 사용을 권하거나 반대할 수 없다는 의미로서, 임상적 판단을 따르도록 한다.
*	전문가 합의 권고 (Expert consensus)	임상적 근거 문헌은 부족하나 해당 치료의 이득과 위해, 근거수준, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 임상적 경험과 전문가의 합의에 따라 사용을 권고한다.

각 권고는 권고등급과 근거수준의 조합으로 표시.

* 전문가 의견에 근거한 합의문의 경우 권고등급 및 근거수준을 표시하지 않음.

표3 권고문 요약표

주제	권고안	권고등급	근거수준	페이지
1. 혈액투석의 시작	1.1 만성콩팥병 5단계 환자에서 혈액투석의 시작은 사구체여과율로 구분한 시작 시기에 따라 임상 결과에 차이를 보이지 않으므로, 환자의 증상 및 이득과 위해에 관한 환자와 의료진이 신중한 논의를 기반으로 결정하는 것을 권고한다.	A	Moderate	22
	1.2.1 중심 정맥관 삽입을 피하고자 혈액투석 전 투석혈관을 미리 조성하는 것을 권고한다.	A	Low	41
	1.2.2 혈액투석 전 투석혈관 조성의 시점은 동반 질환 및 사구체 여과율의 악화 속도 등 개별적인 환자 인자를 고려하여 결정한다.	Expert consensus		41
2. 혈액투석의 횟수 및 적절도	2.1 혈액투석 환자에서 잔여신기능이 남아 있지 않다면 최소 주 3회, 1회 투석 시간은 4시간 이상을 유지하도록 권고한다.	A	Moderate	48
	2.2 주 3회 혈액투석을 유지하는 성인 환자에서 목표 투석량은 single-pool Kt/V 1.4로 유지할 것을 권고한다.	A	Moderate	58
3. 혈액투석의 투석막과 투석 방법	3.1 혈액투석 환자에서 고유량 혈액투석의 시행을 권고한다. 다만, 고유량 혈액투석에 따르는 비용과 고유량 투석막 등의 가용성 등을 고려하여 결정할 수 있다.	A	High	66
	3.2.1 온라인 혈액투석여과(online HDF)는 고유량 혈액투석 (high-flux HD)과 비교하여 모든 사망률, 심혈관계 사망률, 입원율과 삶의 질에서 차이가 없었다.	B	Moderate	79
	3.2.2 비용/효과를 고려하여 고유량 온라인 혈액투석여과 (high-volume online HDF)를 고려할 수 있다.	Expert consensus		79
4. 혈액투석의 항응고 요법	4.1 출혈 위험성이 높지 않은 혈액투석 환자에서 항응고 요법으로 저분자량 헤파린(low molecular weight heparin, LMWH) 사용한 경우, 미분획 헤파린(unfractionated heparin, UFH)을 사용한 경우에 비해서 출혈 또는 혈전 발생에서 차이가 없었으므로, 출혈 위험성이 높지 않은 경우 UFH를 표준 치료로 권고한다.	A	Low	88
	4.2.1 출혈 위험이 있는 혈액투석 환자에서 헤파린을 이용한 항응고 요법은 권장되지 않는다.	C	Low	98
	4.2.2 출혈 위험이 있는 혈액투석 환자에서 항응고 요법이 필요한 경우, 헤파린을 대신하여 nafamostat의 사용을 고려해 볼 수 있다.	B	Low	98
5. 혈액투석 환자의 체액량 평가	5.1.1 투석 간 체중 증가 비율은 투석 전 체중이 건체중과 비교하여 4%를 넘지 않도록 권고한다.	B	Moderate	104
	5.1.2 투석 전 체중이 건체중과 비교하여 4%를 초과하는 환자는 체액량 과다 여부를 평가하고 식이 순응도, 영양 상태 평가 및 식이 교육을 고려할 수 있다.	Expert consensus		104

주제	권고안	권고등급	근거수준	페이지
	5.2 적절한 수분 상태의 유지를 위해 투석액의 나트륨 농도를 138-140 mEq/L에서 138 mEq/L 미만으로 낮추는 것을 고려할 수 있다. 다만, 저나트륨 투석액의 부작용인 투석 중 저혈압과 근육경련 등이 발생할 수 있으므로 주의를 필요로 한다.	B	Moderate	113
6. 혈액투석 환자의 혈압 조절	6.1.1 혈액투석 환자에서 고혈압의 적정 목표치는 근거가 부족하다.	I	Very low	127
	6.1.2 혈액투석 환자에서 고혈압이 있는 경우 다면적인 고려와 함께 항고혈압제를 투약하는 것을 권고한다.	Expert consensus		127
	6.2 혈액투석 중 저혈압 빈도를 줄이기 위해 투석액의 온도를 낮춰서 투석하는 것을 고려할 수 있다.	B	Moderate	131
7. 혈액투석 환자의 검사 항목 및 주기	7.1.1 유지 혈액투석 치료를 받는 환자에서 투석 적절도 검사는 적어도 3개월마다 시행하기를 권고한다.	Expert consensus		139
	7.1.2 유지 혈액투석 치료를 받는 환자에서 일반혈액검사, 간기능 검사, 일반화학검사는 적어도 1개월마다 시행하기를 권고한다.	Expert consensus		139
	7.1.3 유지 혈액투석 치료를 받는 환자에서 철분검사, 부갑상선호르몬 검사, 당화혈색소 검사(당뇨병환자의 경우), 흉부 X-선 검사는 적어도 3개월마다 시행하기를 권고한다.	Expert consensus		139
	7.1.4 유지 혈액투석 치료를 받는 환자에서 간염바이러스 검사, 심전도 검사는 적어도 6개월마다 시행하기를 권고한다.	Expert consensus		139
8. 혈액투석의 특수 상황 (노인, 소아)	8.1.1 노인 환자에서 말기신부전으로 진행되는 경우 적절한 신대체 요법에 대한 준비를 고려할 수 있다.	B	Moderate	145
	8.1.2 노인 말기신부전 환자에서 적절한 신대체요법과 보존 치료를 환자마다 개별화하여 최선의 치료 방법을 고려한다.	Expert consensus		145
	8.2.1 5세 미만의 소아에서 혈액투석을 시행할 경우 간호사: 환자 비율은 1:1로 하는 것을 권고한다.	Expert consensus		156
	8.2.2 5세 이상의 소아에서 혈액투석을 시행할 경우 간호사: 환자 비율은 1:2로 하는 것을 권고한다.	Expert consensus		156

02 · 서론 및 역학

지난 60여 년 동안 혈액투석 치료 기술의 발전과 의료 보험의 적용으로 투석 치료가 널리 보급되어 말기신부전에 이르는 수많은 환자가 생명을 이어갈 수 있게 되었으며 투석 환자의 치료에도 많은 변화가 있었다. 이러한 상황에 따라 혈액투석 시작 및 유지를 위한 여러 가지 진료지침이 외국에서 발간되었다. 그러나, 기존에 발간된 외국의 진료지침에서 다뤘던 임상 분야, 투석의 현재적 기술 및 대상 환자들은 변하기 마련이다. 또한, 진료지침 발간 이후의 후속 연구에서 혈액투석 치료에 관한 임상적 근거가 지속해서 보강되고 있어, 관련 지침을 국내의 여건에 맞춰 재평가해야 한다는 요구가 증가하고 있다. 이러한 요구에 맞춰 대한신장학회에서는 진료지침위원회를 신설하고 적절한 혈액투석 치료 진료지침의 기획, 개발, 검토 및 확산의 전 과정을 국제 표준에 맞춰 제정하고자 하였다.

03 · 진료지침의 목적

혈액투석 치료는 일정 기간 이상의 환자 진료 경험이 필요한 특수 분야이다. 혈액투석실에서 표준화된 치료법을 제공할 때도 환자와 관련된 모든 면을 고려하여 임상이가 스스로 결정해야 하는 경우가 많다. 이 진료지침은 신장학 관련 학회 및 진료지침 제정 방법론의 대표 전문가들이 참여하여 혈액투석의 준비, 시작 및 유지 요법에 관한 편익이 명백한 근거를 기반으로 작성되었다. 이를 혈액투석 치료에 참여하는 임상인들이 편리하게 사용할 수 있도록 사용자 친화적으로 제공함으로써 더욱 안전하고 효과적으로 임상 의사결정을 하는 데 도움을 주고자 한다. 또한 수련 과정에 있는 전공의, 전임의 및 교육 담당 의사들의 교육 자료로도 활용하고자 하며 이 진료지침으로 해결되지 않은 영역을 찾아 추가 연구를 통해 의문점을 해소하고자 한다. 최종적으로는 이 진료지침이 말기신부전 환자에서 적절한 혈액투석 치료의 표준으로 널리 채택되어 투석 환자의 생명 연장이나 삶의 질 향상 및 국민의 건강관리 개선에 기여하고 한정된 보건 의료 자원을 효율적으로 사용할 수 있도록 기여하는 것이 궁극적인 목표이다.

04 · 대상 인구집단

이 진료지침은 우리나라 혈액투석 관련 임상, 환자 및 관련 대상자에게 적용되며, 혈액투석이 임박했거나 투석 시행을 목적으로 의료 기관에 내원하는 모든 환자를 대상으로 한다. 또한, 말기신부전 환자의 혈액투석 시작 시기, 준비, 검사 및 추적에 관한 구체적이고 포괄적인 내용을 다루고 있다. 그러나 말기신부전 및 투석과 관련하여 발생할 수 있는 영양 불균형 및 정신 심리적 지지 등의 보존적 치료와 관련된 내용은 제외하였다. 또한, 급성콩팥손상으로 인한 일시적 혈액투석의 시작 및 중단에 관한 내용 또한 제외하였다. 그러므로, 혈액투석을 고려 중인 말기신부전 환자 및 현재 혈액투석 유지 요법 중인 환자가 이 진료지침의 주된 대상이다.

05 · 목표 사용자와 의료환경

본 진료지침은 입원과 외래를 포괄하여 국내에서 혈액투석에 관한 진료를 일선에서 담당하고 있는 1, 2, 3차 의료기관 전문의, 전임의, 전공의와 간호사 등 모든 의료진과 이해당사자에게 유용한 임상 정보와 방향을 제공하고자 기획되었다. 또한, 전임의, 전공의, 간호사와 이들을 지도하는 교육자들에게도 구체적이고 실제적인 정보를 제공하고자 노력하였다. 진료지침 개발 과정에서 다양한 전문가와 협의를 통해 근거가 되는 연구 결과와 우리나라 의료 환경에서의 적용이 균형을 잘 이루고 있는지 검토하였다. 본 진료지침은 일차 의료기관에서부터 상급종합병원에 이르는 다양한 의료환경에서 혈액투석 환자를 돌보는 의료진들이 근거에 기반한 진료에 임할 수 있도록 간결하고 정확한 정보를 제공하는 것을 최종 목표로 하였다.

06 · 진료지침 개발집단

진료지침 개발의 전문성, 대표성 및 지속성을 고려하여 대한신장학회 이사회 협의에 따라 진료지침개발 위원회를 발족하여 위원장(서울대학교병원 오국환 교수)을 임명하였다. 진료지침 개발 위원회는 위원장이 대한신장학회 및 산하 연구회 추천을 받아 신장내과 및 소아신장 전문의로 구성된 개발 실무위원과 검토 위원 구성을 계획하였다[부록1]. 개발 실무위원회는 진료지침개발 방법론 분야의 전문가를 포함하여 총 15명의 위원으로 구성하였다. 관련 전문가 집단의 다양성 확보를 위해 각급 의료기관에서 혈액투석 업무에

종사하고 있는 성인과 소아 신장학 분야의 숙련된 전문가를 위원으로 위촉하였으며, 이 중에는 2명의 개원의가 포함되었다. 문헌 검색, 체계적문헌연구 및 진료지침 개발 방법론 수립 등을 위해 방법론 전문가 1인 및 실무 위원 1인이 포함되었다.

개발위원회 모든 위원은 진료지침 개발 계획 단계에서 실무 적용 효율 극대화를 위해 단계별 개발 방법 및 시범 연구 사례 등에 대해서 본 진료지침 개발에 참여한 방법론 전문가로부터 워크숍을 통해 여러 차례 교육을 받았다. 또한, 실무위원회 일부 위원들은 진료지침 개발 과정 중 시행된 대한내과학회 표준 진료지침 위원회 워크숍(2020년 9월 12일)에 참여하여 추가로 교육을 받았다.

개발 실무 집단에서 진료지침 개발을 위한 핵심질문을 8개 항목, 전체 15 문항으로 구분하여 항목별 각 1인의 분과위원장을 선정하여 분과별 운영회를 통해 논의된 내용을 전체 위원이 참석하는 운영회의를 매달 1회씩 개최하여 개발을 진행하였다. 실무위원회 구성원의 협업을 통해 진료지침에서 다루게 될 주제를 결정하고, 문헌 검색, 비판적 검토, 메타분석, 근거수준 결정 등이 이루어졌다. 각 위원이 작성한 개별 주제에 대한 권고문 초안에 대해 실무 위원회에서 검토를 시행하여, 모든 위원의 동의를 받고 최종 권고문과 권고 등급이 결정되었다. 주요 개발 단계별(핵심질문 선정, 근거검색과 선택, 근거표 작성, 질 평가 및 권고문 초안작성 등) 방법론 전문가의 교육을 통해 개발을 진행하고 최종 검토를 진행하였다.

07 · 환자의 관점과 선호도

각 권고안에 대한 실무위원회에서 검토를 통해, 실제 의료현장에서 권고안을 환자에게 적용하는 과정에서 발생할 수 있는 문제점을 논의하여 진료지침 본문에 환자의 가치와 선호도, 장애 및 촉진 요인에 대하여 기술하였으며, 동시에 이를 극복할 방안도 함께 제시함으로써, 권고 내용과 우리나라 혈액투석 진료 현장에서의 자원 활용 측면 사이에서도 균형을 이루고자 노력하였다.

08 · 진료지침 개발 방법론

진료지침 개발단계는 [그림 1]과 같이 3단계로 기획, 개발 과정, 검토 및 확산 단계로 진행되었다. 이 중에서 실제 권고문 개발과 관련된 주요 과정을 1) 핵심질문 선정, 2) 근거 검색, 3) 근거 평가 및 종합, 4) 권고 등급 및 근거수준 결정, 5) 권고문 작성, 6) 합의안 도출로 구분하고 상세 기술하였다.



[그림 1] 적절한 혈액투석 치료 근거기반 진료지침 개발 진행과정 요약

1) 핵심질문 선정

최종 권고안은 핵심질문을 근거로 도출하였다. 핵심질문은 기존 진료지침 검토 및 세부 주제와 임상적 문제들을 선별하여 각 항목에 대한 근거를 검토하고, 주제별 실무위원회 토의와 전체 개발위원회 토의를 거쳐 최종 8개 세부 주제를 선정하였다. 핵심질문 선정 및 권고문 검토에 많은 임상 전문가와 방법론 전문가가 참여하여 제시된 의견을 최대한 수정 반영하였다. 이 과정에서 진료지침의 주 사용자인 외부 신장학 관련 전문가의 수요 설문 조사를 시행하고, 학술대회를 통해 진료지침 개발 과정을 알렸으며 학회 구성원의 의견을 수렴하였다. 핵심 질문은 Population, Intervention, Comparator, Outcome(PICO) 요소를

고려하여 구체화하였고, 권고의 기반이 되는 핵심질문을 PICO 형식으로 제시하였다. 이를 바탕으로 문장형 핵심질문을 작성하고, 개발 가능성을 검토하여 최종적으로 확정하였다.

2) 개발 방법 결정

이 진료지침은 대부분 기존 국내외 진료지침의 수용개작(adaptation)을 주된 방법으로 하여 최신 연구 결과를 추가하는 것을 원칙으로 하였고, 기존 진료지침에서 권고 사항을 찾을 수 없는 경우나 필요에 따라서는 신규 직접(de novo) 방법을 선택적으로 검토하였다. 수용개작 개발 방법은 기존 진료지침을 가장 중요한 근거 원으로 하여 개발하였고 우리나라의 의료상황에 맞게 일부 체계적으로 변경하여 적용하였다.

3) 근거의 검색과 선정

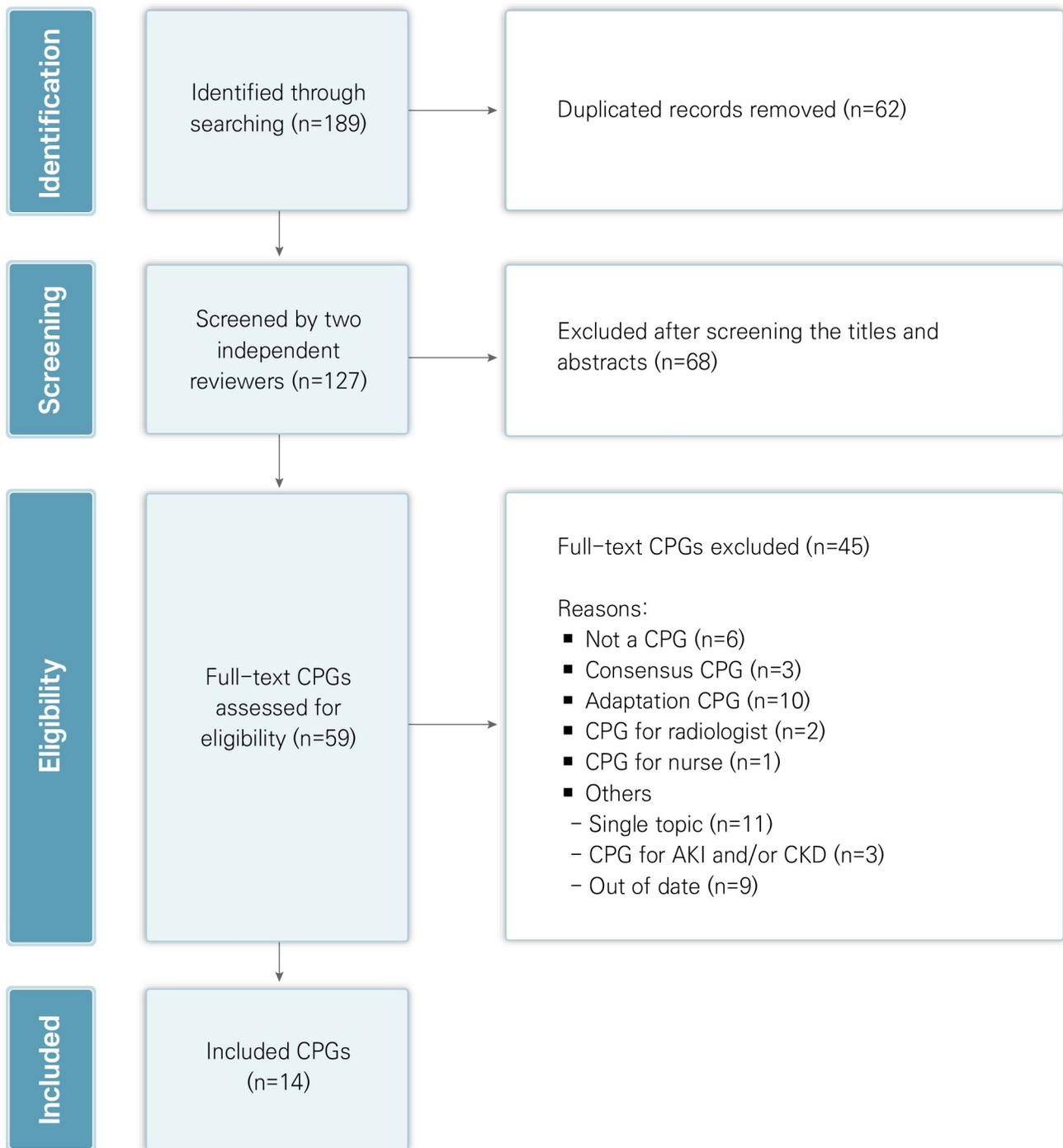
문헌검색은 실무위원회에서 선정한 각 핵심 질문의 키워드(keyword)를 중심으로, 주요 국내외 문헌검색 데이터베이스(database) 즉, Ovid-Medline, Ovid-Embase, Cochrane library, KoreaMed 등을 검색하고, 수기 검색으로 검색 결과를 보완하였다.

진료지침 관련 색인단어는 다음의 조합으로 검색하였다 (hemodialysis[ti] OR haemodialysis[ti] OR dialysis[ti]) AND guideline[ti] NOT peritoneal[ti] AND “2011/01/01”[PDAT]: “2020/06/30” [PDAT]). 검색 자료원별 검색 결과 추출된 진료지침은 중복을 제외한 후 총 189개였으며, 최종 검색된 문헌의 선별과정은 임상적 전문지식이 필요하므로 각 실무위원회에서 실시하였다. 핵심질문에 따라 문헌 선별기준을 마련하고 1차 선택/배제, 2차 선택/배제를 개별 문헌당 2인이 독립적으로 검토하여 객관성을 높였다. 1차 선별은 문헌의 제목 및 초록을 검토하고, 2차 선별은 1차 선택된 문헌의 원문을 검토하고, 배제 시 배제 사유를 기재하였다. 두 단계의 선별 과정 중 모두 검토자 사이에 이견이 있는 경우는 합의 과정을 거쳤고, 최종 14개를 확정하였다[표 4, 그림 2, 표 5].

표4 진료지침 문헌 검색 및 선별과정

검색 및 스크리닝							
구분	검색 자료원	검색 건수	중복 제외 후 건수	1차 스크리닝 결과 선정 지침 (title & abstract)	1차 스크리닝 결과 선정 지침 (full text)	2차 스크리닝 결과 선정 지침 (위원회 합의 판정)	가이드라인 질 평가 (AGREE II) 후 최종 포함 지침
국외 가이드라인 관련 기관	KDIGO	2	37	33	16	14	13
	KDOQI	8					
	ERBP(formerly EBPB)	2					
	NICE	2					
	UK The Renal Association	3					
	KHA-CARI	5					
	NZ-MH	0					
	CSN	6					
	JSDT	9					
	소계	37					
국외 검색	PubMed	66	86	22	2	1	1
	Google Scholar	82					
	소계	148					
국내 학회	KSN	3	4	4	4	0	0
	KSDA	1					
	소계	4					
계		189	127	59	22	15	14

KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes; KDOQI, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; ERBP, European Renal Best Practice; EBPB, European Best Practice Guideline; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; UK, United Kingdom; KHA-CARI, Kidney Health Australia Caring for Australasians With Renal Impairment; NZ-MH, The New Zealand Ministry of Health; CSN, Canadian Society of Nephrology; JSDT, Japanese Society for Dialysis Therapy; KSN, Korean Society of Nephrology; KSDA, The Korean Society of Dialysis Access



CPG, Clinical practice guideline; AKI, Acute kidney injury; CKD, Chronic kidney disease

[그림 2] 질 평가를 수행할 진료지침 문헌 선정 흐름도

표5 권고안 개발에 사용된 진료지침 목록

1	Hemodialysis clinical practice guidelines for the Canadian Society of Nephrology . 2006
2	EBPG guideline on dialysis strategies. 2007
3	KHA-CARI guideline: dialysis adequacy (hemodialysis): dialysis membranes. 2013
4	KHA-CARI guideline: vascular access - central venous catheters, arteriovenous fistulae and arteriovenous grafts. 2013
5	UK The Renal Association planning, initiating and withdrawal of RRT. 2014
6	UK The Renal Association vascular access for hemodialysis. 2015
7	KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update
8	NICE renal replacement therapy and conservative management. 2018
9	UK The Renal Association clinical practice guideline on hemodialysis. 2019
10	ERBP clinical practice guideline on peri- and postoperative care of arteriovenous fistulas and grafts for hemodialysis in adults. 2019
11	NICE multiple frequency bioimpedance devices to guide fluid management in people with chronic kidney disease having dialysis. 2019
12	KDOQI clinical practice guideline for vascular access: 2019 Update
13	CSN clinical practice guideline for timing the initiation of chronic dialysis. 2014
14	JSDT clinical guideline for maintenance hemodialysis, hemodialysis prescriptions. 2015

선정된 진료지침 출판 이후의 최신문헌에 관한 검색 연도는 수용개작을 위해 선택된 기존의 근거 진료 지침이 출판된 해의 1년 전부터 2020년 10월까지로 설정하였다. 이후에 발표된 논문들은 최대한 내용을 서술로 보강하였다. 그리고 신규 직접 방법의 경우(혈액투석의 ‘항응고 요법’과 ‘특수 상황’ 부분 3개 핵심 질문)에는 국내외 진료지침 데이터베이스(Guideline International Network, Korean Clinical Practice Guideline Information Center)를 추가 검색하였다. 검색은 PICO 중 P와 I만을 활용하여 유사한 핵심 질문을 연계하여 검색의 민감도를 높이는 전략으로 방법론 전문가의 도움을 받아 체계적으로 검색전략을 구성하고 국내외 데이터베이스를 활용하여 검색을 수행하여 최종 권고안이 국내 상황을 반영할 수 있도록 하였다. 각 영역의 문헌 검색전략은 각 권고문의 ‘근거의 검색과 선정’ 단락에 검색식을 기재하였다.

4) 근거의 질 평가

원문 검토까지 거쳐서 핵심질문을 포함하고 있다고 선택된 진료지침의 질 평가는 AGREE(The Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation Instrument) 2 도구를 이용해서 2인씩 평가하였다. 평가자 간 변이를 줄이기 위하여 대한의학회에서 개발한 K-AGREE 평가 서식을 활용하였다. AGREE 질 평가 시, 평가 결과의 재현성과 명확성을 확보하기 위하여 점수를 부여하는 데 근거가 된 내용을 평가의견 란에 기재하였으며, 평가자들의 평가 결과를 공유하여, 필요하면 오류나 실수에 의한 잘못된 평가 결과를 수정할 수 있는 재검토 과정을 거쳤다(예: 평가자 간 4점 이상 점수 차이가 나는 경우). 평가 결과는 영역별 점수화

수식을 활용하여 도출하였다. 평가 결과 영역별 점수 중 ‘개발의 엄격성’이 50점 이상인 진료지침을 권고 및 근거정리 대상 진료지침으로 정하였다.

5) 권고비교표 작성 및 수용성/적용성 평가

선택된 진료지침을 검토해서 핵심질문별로 권고비교표를 만들고 국내 수용성과 적용성을 평가하였다. 논의내용은 권고문에 반영하고, 핵심질문별로 권고비교표와 수용성 및 적용성 평가표를 작성하였다.

6) 근거표 작성

선택된 진료지침에서 본 지침의 핵심질문과 관련된 권고의 근거 문헌들을 추출해서 사전에 합의된 근거표 양식에 정리하였다. 그리고 추가 문헌검색을 통해 찾은 최신문헌을 추가하여 최종적으로 근거표를 완성하였다. 근거표에 포함된 모든 문헌은 각 연구설계에 맞는 비뚤림 위험 평가를 시행해서 Risk of Bias 그래프를 작성하여 핵심질문별로 권고문의 ‘근거의 검색과 선정’에 정리하였다.

7) 비뚤림 위험 평가

기존 진료지침의 근거표에서 비뚤림 위험이 평가된 근거 문헌은 기준에 맞는지 검토하여 수용 가능한 비뚤림 위험 평가 결과는 그대로 채택하고 도구의 차이가 있거나 평가가 안 된 경우에는 본 지침에서 선택한 도구를 이용하여 평가하였다. 추가 검색된 근거의 질 평가는 연구 설계에 따라 맞는 도구를 선택하고, 문헌당 2명의 연구자가 독립적으로 평가하며 의견 불일치 시 합의하고 합의가 안 될 경우는 제3의 의견을 받아 재합의하였다.

- 무작위배정 비교 임상시험연구 질 평가 도구: Cochrane의 Risk of Bias

Cochrane의 Risk of Bias는 총 7개 문항으로 이루어져 있다. 각 문항에 대해 ‘낮음/높음/불확실’의 3가지 형태로 평가를 하게 되어 있으며, ‘낮음’이면 비뚤림 위험이 적은 것으로 판단한다. 각 문항은 적절한 순서생성 방법을 사용했는지, 배정 은폐가 적절했는지, 눈가림이 잘 되었는지, 결측치 등의 처리가 적절했는지, 선택적 결과 보고 여부와 기타 비뚤림 항목에 대해 평가하였다.

- 비무작위 연구 질 평가 도구: RoBANS 2.0

비무작위 연구의 비뚤림 위험 평가 도구는 Risk of Bias for Non-randomized studies(RoBANS)가 대표적이다. 2009년 건강보험심사평가원의 “임상 연구 문헌의 질 평가 도구 개발 연구”를 통해 개발되었고, 2013년 Cochrane 등 최신 연구 동향을 반영하여 개정되었다.

- 체계적문헌연구 질 평가도구: AMSTAR 1.0

일부 핵심질문의 경우에는 기존 체계적문헌연구가 발표되어 있어 이를 활용하는 것이 효과적인 경우가 있어, 체계적 문헌연구 질 평가 도구인 AMSTAR(A MeaSurement Tool for Assessment of multiple systematic Reviews) 1.0을 이용한 비뚤림 위험 평가를 추가로 실시하고 포함된 일차 문헌과 추가 검색된 문헌은 근거표 작성원칙에 따라 완성하였다.

8) 근거의 합성

• 자료추출

기존 진료지침 근거표로부터 선택된 문헌들과 추가 검색된 문헌들을 연구 설계 별로 분류하고 이용 가능한 자료 목록 중 필요한 항목을 선정하여 해당 내용을 추출하였다. 미리 정해진 자료추출형식에 따라 자료추출을 진행 (Forest plot, table 등으로 보고된 자료 값은 검토 후 수용)하고, 두 중재 방법의 비교일 경우는 비교 가능성을 평가할 만한 자료추출형식을 고려하였다. 한 명의 실무위원이 자료를 추출하고 다른 실무위원이 검토하였다.

• 자료 분석 및 합성

기존 진료지침의 근거와 추가 검색한 문헌을 포함하여 최종 근거표를 완성한 후 추출한 자료에 대한 양적 합성이 가능한 경우 메타분석을 시행하고, 합성이 가능하지 않으면 질적 서술하였다.

메타분석이 가능한 경우는 자료의 이질성을 판단하여 이질성이 높다고 판단되는 경우는 random-effect model을 적용하며, 이질성 원인을 탐색할 수 있는 subgroup analysis를 시행했다. 출판비뚤림은 합성에 포함된 연구가 10편 이상일 경우 egger test, trim-and-fill method를 적용하여 탐색하기로 하였다. 메타분석 통계 프로그램으로는 Review Manager 5.4를 이용하였다.

9) 근거수준과 권고등급 정리

Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE) 방법론을 이용하여 근거수준을 평가하였다. 개별 결과별로 중요도를 먼저 평가한 후 개별 결과별로 근거수준을 ‘높음/중등도/낮음/매우 낮음’ 중 하나로 결정한다. 근거수준의 각 의미는 [표 1]과 같다.

GRADE에서 근거수준은 연구설계에 따라 우선으로 결정되는데, 무작위배정 비교 임상시험의 경우 ‘높음(High)’, 관찰연구인 경우 ‘낮음(Low)’, 환자그룹(group) 연구인 경우 ‘매우 낮음(Very low)’으로 배정한다. 그다음 단계에서는 근거수준의 하향 및 상향을 고려한다. 무작위배정 비교 임상시험의 경우는 다음의 5가지 요소 즉, 1) 비뚤림 위험, 2) 비일관성(이질성), 3) 비직접성, 4) 비정밀, 5) 출판비뚤림이 있는 경우 근거수준을 1등급 혹은 2등급 낮춘다. 관찰연구의 경우는 다음 3가지 요소 1) 효과의 크기가 크거나, 2) 양-반응 관계이거나, 3) 교란변수가 효과추정의 확신도를 높이는 경우 근거수준을 올릴 수 있다[표 6].

표6 GRADE 근거수준 결정 요소

1단계 : 연구설계로 판단		2단계 : 근거수준 조정		최종 근거수준	
연구설계	초기 근거수준	등급 낮춤	등급높임		
무작위배정비교 임상시험연구	높음 ⇒	비뚤림 위험	효과크기	높음	⊕⊕⊕⊕
		심각: -1	큼: +1	중등도	⊕⊕⊕○
		매우심각: -2	매우 큼: +2		
		비일관성	양-반응관계	낮음	⊕⊕○○
관찰연구	낮음 ⇒	심각: -1	있음: +1	매우 낮음	⊕○○○
		매우 심각: -2	교란변수가 효과추정의		
		비직접성	확신도를 높임	매우 낮음	⊕○○○
		심각: -1	높임: +1		
		매우 심각: -2	매우 높임: +2		
		비정밀성	높임: +1		
심각: -1	매우 높임: +2	매우 낮음	⊕○○○		
매우 심각: -2	출판비뚤림				
		강하게 의심됨: -1			

권고등급은 강한 권고(strong recommendation), 조건부 권고(conditional recommendation), 권고하지 않음(against recommendation), 권고 보류(inconclusive) 4단계로 구분하였다[표 2]. 권고 결정 고려 요소로는 근거수준, 이득(benefit)과 위해(harm), 임상 적용 가능성{자원(resource) 및 비용(cost)}, 가치(value)와 선호도(preference) 등을 고려하였다.

기존의 연구가 빈약하여 수용개작 및 신규 직접 개발이 불가능한 핵심 질문에 관해서는 전문가 합의 권고(expert consensus)로 표현하였다.

10) 권고문 도출

권고의 임상 실행 정도를 높일 수 있도록 하기 위해 권고문을 도출하는 과정에서 실무위원들이 장애 요인 및 촉진 요인, 극복방안 등의 권고 실행 가능성 및 제언 등을 추가로 검토하였고, 이 결과에 대한 실무위원들의 논의를 통해 권고문 초안을 작성하였다. 권고문 초안을 작성한 후에는 관련 분야 전문가에게 사전 이메일을 통한 서면 검토 및 유선 회의를 거쳐 권고문을 수정하였고, 수정된 권고문은 관련 분야 전문가들로 구성된 검토위원회를 포함하여 세부 분과(다학제) 모두가 동시 또는 개별 참여하는 여러 차례의 전체위원회의 비공식적 합의 과정 즉, 전체회의를 통해 전원이 합의하는 방식으로 진행하였다. 이 과정은 투표 등의 공식적 합의 방법을 사용하지는 않았으나 심도 있는 논의를 통해 권고문의 내용과 권고등급을 조정하였다. 이후에도 검토위원들의 검토와 수정의견을 반영하여 운영위원회의 최종 승인을 거친 후 이를 바탕으로 실무위원회에서 최종 권고등급을 기술하여 확정하였다. 최종 8개 항목의 15개 권고안이 개발되었다.

09 권고문

핵심질문 1.1.

혈액투석이 필요한 성인 만성콩팥병 환자에서 (P) 상대적으로 일찍 시작하는 경우는 (I) 늦게 시작하는 경우와 비교하여 (C) 생존율, 비용대비 효과, 합병증 발생 등 예후 개선 효과가 (O) 있는가?

 권고(Recommendation)

만성콩팥병 5단계(사구체여과율 <math>< 15 \text{ ml/min/1.73m}^2</math>) 환자에서 혈액투석의 시작은 사구체여과율로 구분한 시작 시기에 따라 임상 결과에 차이를 보이지 않으므로, 환자의 증상 및 이득과 위해에 관한 환자와 의료진이 신중한 논의를 기반으로 결정하는 것을 권고한다.

- 권고등급 : 강하게 권고함(A: strong recommendation)
- 근거수준 : 중등도(moderate)

 근거 요약

투석 시작 결정은 요독증의 징후와 증상, 생화학적 검사 또는 사구체여과율을 포함한 다양한 요인의 영향을 받는다. 투석 시작의 정확한 시기는 투석 서비스의 비용과 임상 결과에 영향을 미칠 가능성이 있으므로, 투석 시작에 대한 결정을 논의할 때는 사망률, 증상 및 기능 개선 정도, 삶의 질 및 기타 의료 비용 등과 연관된 특정 요인을 살펴야 한다.

투석 시작 시점을 환자의 증상을 기준으로 조사한 연구는 없었다. 주로 사구체여과율을 기준으로 하여 상대적으로 일찍 시작한 그룹과 늦게 시작한 그룹의 임상 결과를 비교한 한편의 무작위 연구[The Initiating Dialysis Early and Late(IDEAL) 연구]가 있었고^[1], 이 무작위 연구를 하위 분석한 세 편의 연구 결과가 확인되었다^[2-4].

사구체여과율에 기초한 조기 투석 시작 그룹과 지연 투석 시작 그룹의 비교만이 가능했으며, 조기 시작 시점은 사구체여과율 10~14 mL/min/1.73m²로 지연 시작 시점은 5~7 mL/min/1.73m²로 정의되었다. 분석 결과 사망률, 삶의 질, 입원율 및 감염 등의 주요한 임상 결과에서 두 그룹 간 차이를 보이지 않았다^[1].

그 외 국내 연구 결과를 포함한 다양한 후향적 연구를 바탕으로 메타분석을 통한 근거 합성을 시도하였다^[5-14]. 후향적 연구를 연구 설계 및 선정된 그룹별 유사성으로 분류하여 분석한 결과, 상대적으로 일찍 투석을 시작하는 경우는 늦게 시작하는 경우에 비해 이득이나 위해가 없는 것으로 보인다. 다만, 근거 합성에 사용된 후향적 연구 간에 이질성이 매우 높고, 질 평가에서 일관성을 보이지 않으므로 모두 중등도의 근거 수준으로 평가된다.

권고 고려사항

1) 이득과 위해

전반적으로 투석을 상대적으로 일찍 시작하는 것은 늦게 시작하는 경우와 비교할 때 이득과 위해가 없는 것으로 판단된다. 그러나, IDEAL 연구에서 지연 투석 시작 그룹에 속한 환자의 76%가 사구체여과율이 7 mL/min/1.73m²보다 높은 상태에서 시작했기 때문에 두 그룹 간 투석 시작 시점에서 실제 사구체여과율에는 큰 차이가 없을 수 있어, 매우 낮은 사구체여과율에 도달할 때까지 투석을 시작하지 않는 환자에 대한 정보를 제공하지는 못한 것으로 판단된다.

2) 환자의 가치와 선호도

투석 지연으로 인해 발생 가능한 증상 및 징후에 관한 정보를 환자가 충분히 인지하여 적절한 투석 시작 시기를 결정할 수 있는 경우도 있지만, 더 많은 경우의 환자들은 투석 시작이 임박한 시점에서 자신의 상태가 악화하였다는 사실을 받아들이기 힘들어하며 주요한 증상이 나타나기 전까지 투석 시작을 미루려는 경향이 있다. 비록 조기 투석 시작이 지연 투석 시작에 비해 뚜렷한 이점이 있다는 근거는 부족하지만, 시작 준비를 너무 늦추면 임상 결과가 더 악화될 수 있다. 그러므로, 투석 시작 시기는 복잡하고 다양한 정보에 기반한 환자 및 가족의 요구와 의학적 필요를 균형 있게 고려하여 결정되어야 한다.

3) 장애 요인과 촉진 요인, 극복방안

투석이 임박한 환자가 투석을 미루는 경우, 환자 및 가족의 절망감을 배려함과 동시에 투석 지연으로 인한 합병증 및 투석 시작으로 인한 이점을 균형 있게 고려하여 투석 시기를 결정해야 한다. 요독증의 증상은 다양하며 가려움, 메스꺼움, 피로, 우울증 및 불안을 포함할 수 있으며, 심각한 경우 심낭염, 발작 등을 동반할 수도 있다. 요독증이 일상생활에 영향을 미칠 수 있는 정도는 매우 다양하며 투석을 시작할 때 이를 고려하여 투석 지연으로 인한 합병증 예방을 고려해야 한다. 그러므로, 무증상 환자의 경우라도 사구체여과율이 5~7 mL/min/1.73m²에 도달한 경우는 투석 시작을 고려할 수 있다.

4) 자원

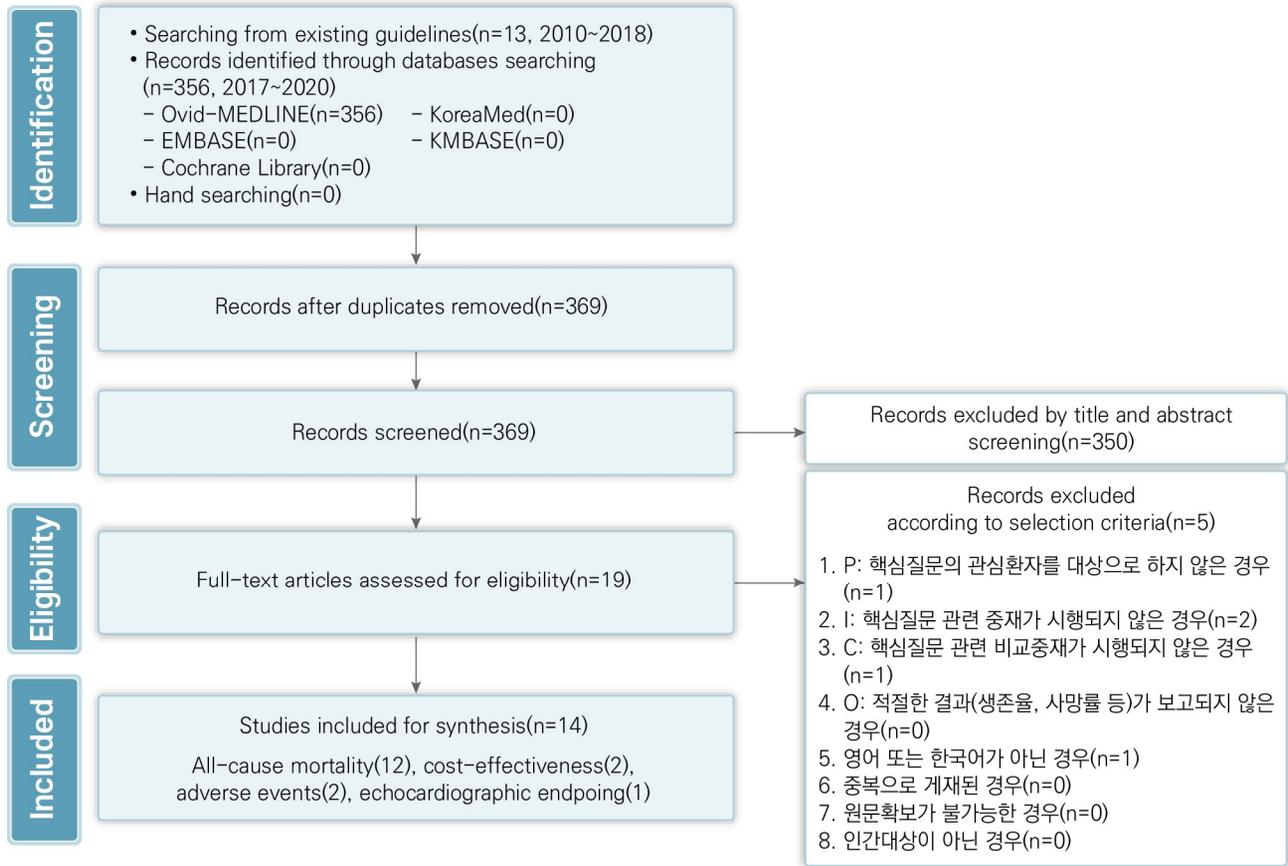
IDEAL 연구 결과, 투석 지연 시작 전략은 조기 시작 전략보다 비용 효과 면에서 다소 유리할 것으로 제시되었으며, 이는 주로 투석에 노출되는 기간이 조기 시작 전략에서 더 길어져 지연 시작 전략과 비교하여 비용이 증가하기 때문으로 추정된다. IDEAL 연구 결과 발표 후 많은 나라에서 전략적으로 무증상 환자의 경우 조기 투석 시작을 지양하는 경향을 보인다.

참고문헌

- [1] Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, Harris A, Johnson DW, Kesselhut J, Li JJ, Luxton G, Pilmore A, Tiller DJ, Harris DC, Pollock CA: A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med* 363:609–19, 2010
- [2] Collins J, Cooper B, Branley P, Bulfone L, Craig J, Fraenkel M, Harris A, Johnson D, Kesselhut J, Li JJ, Luxton G, Pilmore A, Tiller D, Harris D, Pollock C: Outcomes of patients with planned initiation of hemodialysis in the IDEAL trial. *Contrib Nephrol* 171:1–9, 2011
- [3] Harris A, Cooper BA, Li JJ, Bulfone L, Branley P, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, Johnson DW, Kesselhut J, Luxton G, Pilmore A, Rosevear M, Tiller DJ, Pollock CA, Harris DC: Cost-effectiveness of initiating dialysis early: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 57:707–15, 2011
- [4] Whalley GA, Marwick TH, Doughty RN, Cooper BA, Johnson DW, Pilmore A, Harris DC, Pollock CA, Collins JF: Effect of early initiation of dialysis on cardiac structure and function: results from the echo substudy of the IDEAL trial. *Am J Kidney Dis* 61:262–70, 2013
- [5] Korevaar JC, Jansen MA, Dekker FW, Jager KJ, Boeschoten EW, Krediet RT, Bossuyt PM: When to initiate dialysis: effect of proposed US guidelines on survival. *Lancet* 358:1046–50, 2001
- [6] 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* 13:2125–32, 2002
- [7] Kazmi WH, Gilbertson DT, Obrador GT, Guo H, Pereira BJ, Collins AJ, Kausz AT: Effect of comorbidity on the increased mortality associated with early initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis* 46:887–96, 2005
- [8] Hwang SJ, Yang WC, Lin MY, Mau LW, Chen HC: Impact of the clinical conditions at dialysis initiation on mortality in incident haemodialysis patients: a national cohort study in Taiwan. *Nephrol Dial Transplant* 25:2616–24, 2010
- [9] Lassalle M, Labeeuw M, Frimat L, Villar E, Joyeux V, Couchoud C, Stengel B: Age and comorbidity may explain the paradoxical association of an early dialysis start with poor survival. *Kidney Int* 77:700–7, 2010
- [10] Wright S, Klausner D, Baird B, Williams ME, Steinman T, Tang H, Ragasa R, Goldfarb–Rumyantzev AS: Timing of dialysis initiation and survival in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:1828–35, 2010
- [11] Clark WF, Na Y, Rosansky SJ, Sontrop JM, Macnab JJ, Glasscock RJ, Eggers PW, Jackson K, Moist L: Association between estimated glomerular filtration rate at initiation of dialysis and mortality. *CMAJ* 183:47–53, 2011
- [12] Chang JH, Rim MY, Sung J, Ko KP, Kim DK, Jung JY, Lee HH, Chung W, Kim S: Early start of dialysis has no survival benefit in end-stage renal disease patients. *J Korean Med Sci* 27:1177–81, 2012
- [13] Zhang Y, Hu C, Bian Z, Chen P: Impact of timing of initiation of dialysis on long-term prognosis of patients undergoing hemodialysis. *Exp Ther Med* 16:1209–1215, 2018
- [14] Susantitaphong P, Altamimi S, Ashkar M, Balk EM, Stel VS, Wright S, Jaber BL: GFR at initiation of dialysis and mortality in CKD: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 59:829–40, 2012

근거의 검색과 선정

1) PRISMA flowchart



2) 검색식

검색일 : 2020.11.2. Ovid-Medline

연번	검색어	검색 결과
1	exp Kidney Failure, Chronic/	94,213
2	(end?sta* kidney OR end?sta* renal OR kidney fail* OR renal fail* OR chronic renal OR chronic kidney OR ESRD OR ESKD OR ESKF).tw.	162,676
3	1 OR 2	210,925
4	exp Renal Dialysis/ OR exp Renal Replacement Therapy/	212,416
5	(hemodialysis OR renal replacement therapy OR HD OR RRT).tw.	104,590
6	4 OR 5	261,084
7	3 AND 6	82,096
8	((hemodialysis or HD) adj2 (initiat* or start* OR timing OR early OR late OR begin*)).tw.	3,032
9	7 AND 8	1,555
10	limit 9 to yr="2017-Current"	356

3) 근거표

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention (n)	Comparison (n)	Study results
1	Cooper (2010)	RCT	828	Early (403)	Late (424)	Planned early initiation of dialysis in patients with stage V chronic kidney disease was not associated with an improvement in survival or clinical outcomes.
2	Collins (2011)	Subanalysis of the IDEAL trial	362	Early (171)	Late (191)	Patients commencing dialysis early with stage 5 CKD for whom the planned dialysis modality was HD did not have an improvement in survival or any reduction in most clinical outcomes apart from fluid and electrolyte events.
3	Harris (2011)	Subanalysis of the IDEAL trial	642	Early (307)	Late (335)	Planned early initiation of dialysis therapy in patients with progressive chronic kidney disease has higher dialysis costs and is not associated with improved quality of life.
4	Whalley (2013)	Subanalysis of the IDEAL trial	182	Early (91)	Late (91)	Planned early initiation of dialysis therapy did not result in differences in any echocardiographic variables of cardiac structure and function.
5	Korevaar (2001)	Cohort	253	Timely (159)	Late (94)	We conclude that an earlier start of chronic dialysis in patients with end-stage renal disease than currently applied in the Netherlands, and probably in other more developed countries, is not warranted.
6	Traynor (2002)	Cohort	235	Early (119)	Late (116)	Our data do not show any survival advantage from earlier initiation of dialysis for ESRD.
7	Kazmi (2005)	Cohort	302,287			Patients initiating dialysis therapy at greater GFRs have an increased risk for death not fully explained by comorbidity.
8	Hwang (2010)	Cohort	23,551			Lower eGFR at dialysis initiation is associated with lower mortality.

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention (n)	Comparison (n)	Study results
9	Lassalle (2010)	Cohort	11,685			We found that age and patient condition strongly determine the decision to start dialysis and may explain most of the inverse association between eGFR and survival.
10	Wright (2010)	Cohort	801,685			Late initiation of dialysis is associated with a reduced risk of mortality, arguing against aggressive early dialysis initiation based primarily on eGFR alone.
11	Clark (2011)	Cohort	25,910	Early (8,441)	Late (17,469)	A higher glomerular filtration rate at initiation of dialysis is associated with an increased risk of death that is not fully explained by differences in baseline characteristics.
12	Chang (2012)	Cohort	450	Early (225)	Late (225)	Early-start groups had no survival benefit in our study when using a PS approach.
13	Zhang (2018)	Cohort	294	Early (118)	Late (176)	Stratified analyses confirmed elevated eGFR that had no advantage on longterm prognosis.

CKD, chronic kidney disease; ESRD, end-stage renal disease; GFR, glomerular filtration rate; HD, hemodialysis; IDEAL, The Initiating Dialysis Early and Late study; RCT, randomized controlled trial

4) 질 평가 (ROB for RCT/RoBANS 2.0 for non-RCT)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Participant comparability	Selection of participants	Confounding variables	Measurement of exposure	Blinding of outcome assessments	Outcome evaluation	Incomplete outcome data	Selective reporting
Collins 2011 (IDEAL substudy)_HD planned	+	?	?	+	+	+	+	?	?	?	+	?	?	?
Cooper 2010 (IDEAL trial)_HD or PD	+	?	?	+	+	+	+	?	?	?	+	?	?	?
Harris 2010 (IDEAL substudy)_HD or PD	+	?	?	+	-	?	+	?	?	?	+	?	?	?
Whalley 2013 (IDEAL substudy)_HD or PD	+	?	?	?	?	?	+	?	?	?	+	?	?	?
Chang 2012	+	?	?	+	?	?	+	?	?	?	+	?	?	?
Clark 2011	+	+	?	?	?	?	+	?	?	?	+	?	?	?
Hwang 2010	+	-	-	+	-	-	?	?	?	?	+	?	?	?
Kazmi 2005	+	+	?	+	?	?	+	?	?	?	+	?	?	?
Korevaar 2001	+	?	?	?	?	?	+	?	?	?	+	+	+	+
Lassalle 2010	+	+	+	+	?	?	+	?	?	?	+	?	?	?
Traynor 2002	+	-	?	+	?	?	+	?	?	?	+	?	?	?
Wright 2010	+	+	?	?	?	?	+	?	?	?	+	?	?	?
Zhang 2018	+	+	?	+	?	?	+	?	?	?	+	?	?	?

	High risk of bias		Unclear risk of bias		Low risk of bias
---	--------------------------	---	-----------------------------	---	-------------------------

5) 근거요약표(GRADE tables)

Clinical evidence profiles: clinical outcomes of early vs. late commencement of hemodialysis based on eGFR

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Early	Late	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

All-cause mortality: events – HD or PD

1	randomized trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	152/404 (37.6%)	155/424 (36.6%)	RR 1.03 (0.86 to 1.23)	11 more per 1,000 (from 51 fewer to 84 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	--	------------------	----------

All-cause mortality: events – HD planned

1	randomized trials	serious ^{a,b}	not serious	not serious	serious ^c	none	50/171 (29.2%)	59/191 (30.9%)	RR 0.95 (0.69 to 1.30)	15 fewer per 1,000 (from 96 fewer to 93 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	------------------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	----------------	----------------------------------	---	-------------	-----------

All-cause mortality: time to event – HD or PD

1	randomized trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	152/404 (37.6%)	155/424 (36.6%)	HR 1.04 (0.83 to 1.30)	11 more per 1,000 (from 51 fewer to 81 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	--	-------------	-----------

All-cause mortality: time to event – HD planned

1	randomized trials	serious ^{a,b}	not serious	not serious	serious ^c	none	50/171 (29.2%)	59/191 (30.9%)	HR 0.97 (0.66 to 1.43)	8 fewer per 1,000 (from 93 fewer to 102 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	------------------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	----------------	----------------------------------	---	-------------	-----------

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Early	Late	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

All-cause mortality: events – HD

3	observational studies	serious ^a	serious ^b	not serious	serious ^c	none	6292/ 17965 (35.0%)	8829/ 31790 (27.8%)	RR 1.62 (0.97 to 2.69)	172 more per 1,000 (from 8 fewer to 469 more)	⊖○○○ VERY LOW	IMPORTANT
---	-----------------------	----------------------	----------------------	-------------	----------------------	------	---------------------------	---------------------------	----------------------------------	---	------------------	-----------

All-cause mortality: time to event – HD

3	observational studies	serious ^a	serious ^b	not serious	not serious	none			HR 1.31 (1.05 to 1.63)	1 fewer per 1,000 (from 2 fewer to 1 fewer)	⊖○○○ VERY LOW	NOT IMPORTANT
---	-----------------------	----------------------	----------------------	-------------	-------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	---------------

All-cause mortality: 1mL/min/1.73m² GFR greater – HD or PD

3	observational studies	serious ^a	not serious	not serious	not serious	dose response gradient			HR 0.99 (0.88 to 1.11)	1 fewer per 1,000 (from 1 fewer to 1 fewer)	⊖○○○ LOW	IMPORTANT
---	-----------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	------------------------	--	--	----------------------------------	---	-------------	-----------

Hospitalization: average days – HD or PD

1	randomized trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	307	335	-	MD 8 higher (1.2 lower to 17.2 higher)	⊖○○○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	--	------------------	----------

Hospitalization: average contacts – HD or PD

1	randomized trials	serious ^{a,b}	not serious	not serious	not serious	none	307	335	-	MD 0 (0.93 lower to 0.93 higher)	⊖○○○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	------------------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	--	------------------	----------

No. of studies	Study design	Certainty assessment					No. of patients		Effect		Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Early	Late	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Non-admitted hospital visits – HD or PD

1	randomized trials	very serious ^{a,b}	not serious	not serious	not serious	none	307	335	-	MD 0 (2.73 lower to 2.73 higher)	⊖⊖⊖⊖ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-----------------------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	--	-------------	-----------

Visit to health care professional – HD or PD

1	randomized trials	very serious ^{a,b}	not serious	not serious	not serious	none	307	335	-	MD 0 (2.73 lower to 2.73 higher)	⊖⊖⊖⊖ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-----------------------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	--	-------------	-----------

Composite cardiovascular events – HD or PD

1	randomized trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	139/404 (34.4%)	127/424 (30.0%)	RR 1.15 (0.94 to 1.40)	45 more per 1,000 (from 18 fewer to 120 more)	⊖⊖⊖⊖ LOW	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	--------------------	--------------------	----------------------------------	---	-------------	----------

Composite cardiovascular events – HD planned

1	randomized trials	serious ^{a,b}	not serious	not serious	serious ^c	none	50/171 (29.2%)	51/191 (26.7%)	RR 1.10 (0.79 to 1.52)	27 more per 1,000 (from 56 fewer to 139 more)	⊖⊖⊖⊖ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	------------------------	-------------	-------------	----------------------	------	-------------------	-------------------	----------------------------------	---	-------------	-----------

Composite Infectious events (death or hospitalization from infection) – HD or PD

1	randomized trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	148/404 (36.6%)	174/424 (41.0%)	RR 0.89 (0.75 to 1.06)	45 fewer per 1,000 (from 103 fewer to 25 more)	⊖⊖⊖⊖ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	--------------------	--------------------	----------------------------------	--	-------------	-----------

No. of studies	Study design	Certainty assessment					No. of patients		Effect		Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Early	Late	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Composite Infectious events (death or hospitalization from infection) – HD planned												
1	randomized trials	serious ^{a,b}	not serious	not serious	serious ^c	none	60/171 (35.1%)	72/191 (37.7%)	RR 0.93 (0.71 to 1.22)	26 fewer per 1,000 (from 109 fewer to 83 more)	⊖⊖○○ LOW	IMPORTANT
Complications of dialysis: need for access revision – HD or PD												
1	randomized trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	145/404 (35.9%)	147/424 (34.7%)	RR 1.04 (0.86 to 1.25)	14 more per 1,000 (from 49 fewer to 87 more)	⊖⊖○○ LOW	IMPORTANT
Complications of dialysis: need for access revision – HD planned												
1	randomized trials	very serious ^{a,b}	not serious	not serious	serious ^c	none	73/171 (42.7%)	75/191 (39.3%)	RR 1.09 (0.85 to 1.39)	35 more per 1,000 (from 59 fewer to 153 more)	⊖○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Complication of dialysis: access site infection – HD or PD												
1	randomized trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	47/404 (11.6%)	50/424 (11.8%)	RR 0.99 (0.68 to 1.43)	1 fewer per 1,000 (from 38 fewer to 51 more)	⊖⊖○○ LOW	IMPORTANT
Complication of dialysis: access site infection – HD planned												
1	randomized trials	serious ^{a,b}	not serious	not serious	serious ^c	none	20/171 (11.7%)	27/191 (14.1%)	RR 0.83 (0.48 to 1.42)	24 fewer per 1,000 (from 74 fewer to 59 more)	⊖⊖○○ LOW	IMPORTANT

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Early	Late	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Complication of dialysis: serious fluid or electrolytes disorder – HD or PD												
1	randomized trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	146/404 (36.1%)	175/424 (41.3%)	RR 0.88 (0.74 to 1.04)	50 fewer per 1,000 (from 107 fewer to 17 more)	⊖⊖⊖⊖ MODERATE	IMPORTANT
Complication of dialysis: serious fluid or electrolytes disorder – HD planned												
1	randomized trials	serious ^{a,b}	not serious	not serious	not serious	none	44/171 (25.7%)	73/191 (38.2%)	RR 0.67 (0.49 to 0.92)	126 fewer per 1,000 (from 195 fewer to 31 fewer)	⊖⊖⊖⊖ MODERATE	IMPORTANT
Complication of dialysis: placement of temporary dialysis catheter – HD or PD												
1	randomized trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	118/404 (29.2%)	124/424 (29.2%)	RR 1.00 (0.81 to 1.23)	0 fewer per 1,000 (from 56 fewer to 67 more)	⊖⊖⊖⊖ MODERATE	IMPORTANT
Complication of dialysis: placement of temporary dialysis catheter – HD planned												
1	randomized trials	serious ^{a,b}	not serious	not serious	serious ^c	none	39/171 (22.8%)	41/191 (21.5%)	RR 1.06 (0.72 to 1.56)	13 more per 1,000 (from 60 fewer to 120 more)	⊖⊖⊖⊖ LOW	IMPORTANT
Echocardiographic endpoint: Left ventricular ejection fraction (%)												
1	randomized trials	very serious ^{a,b}	not serious	not serious	serious ^c	none	91	91	-	MD 0 (5.23 lower to 5.23 higher)	⊖⊖⊖⊖ VERY LOW	IMPORTANT

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Early	Late	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Echocardiographic endpoint: Left ventricular mass index (g/m²)												
1	randomized trials	very serious ^{a,b}	not serious	not serious	serious ^c	none	91	91	-	MD 11.4 lower (23.09 lower to 0.29 higher)	⊖○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Echocardiographic endpoint: Left atrial volume index (mL/m²)												
1	randomized trials	very serious ^{a,b}	not serious	not serious	serious ^c	none	91	91	-	MD 0.6 lower (7.03 lower to 5.83 higher)	⊖○○○ VERY LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

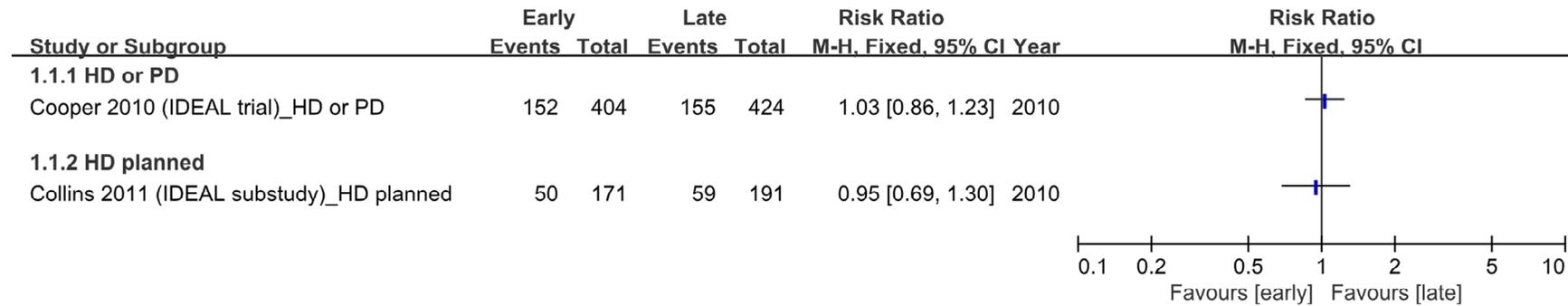
Explanations

a. High risk of bias in blinding, b. High risk of bias in the selection, c. Confidence interval crossed minimally important difference

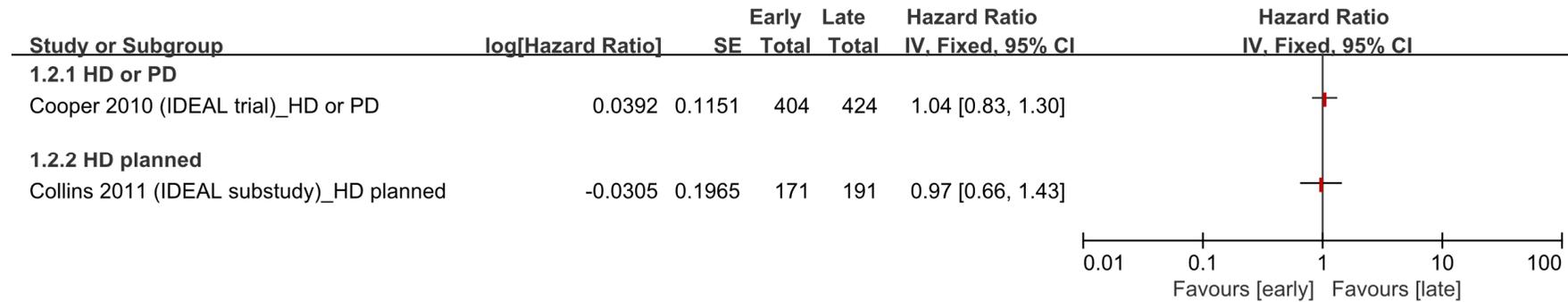
6) Forest plots

6.1 All-cause mortality: RCTs

6.1.1 All-cause mortality: events



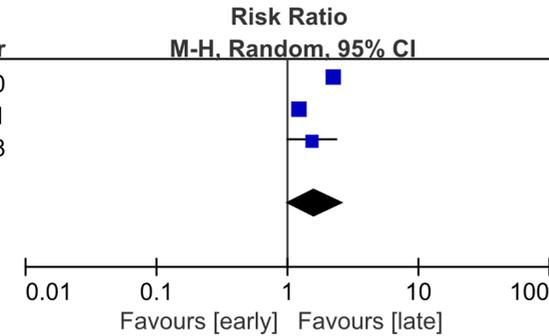
6.1.2 All-cause mortality: time to event



6.2 All-cause mortality: non-RCTs

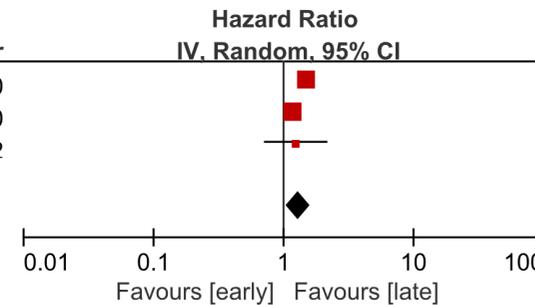
6.2.1 All-cause mortality: events (HD)

Study or Subgroup	Early		Late		Weight	Risk Ratio		Year
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random	95% CI	
Hwang 2010	1761	9406	1184	14145	35.6%	2.24	[2.09, 2.40]	2010
Clark 2011	4498	8441	7613	17469	35.8%	1.22	[1.19, 1.26]	2011
Zhang 2018	33	118	32	176	28.6%	1.54	[1.00, 2.36]	2018
Total (95% CI)		17965		31790	100.0%	1.62	[0.97, 2.69]	
Total events	6292		8829					
Heterogeneity: Tau ² = 0.19; Chi ² = 273.76, df = 2 (P < 0.00001); I ² = 99%								
Test for overall effect: Z = 1.86 (P = 0.06)								



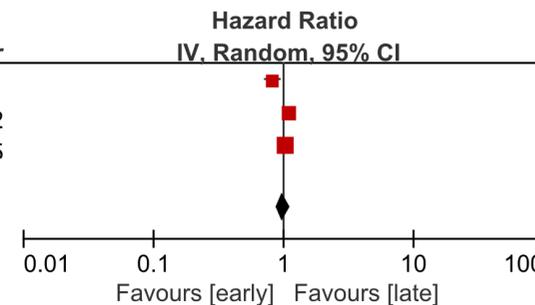
6.2.2 All-cause mortality: time to event (HD)

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio		Year
				IV, Random	95% CI	
Lassalle 2010	0.3988	0.0282	43.4%	1.49	[1.41, 1.57]	2010
Wright 2010	0.157	0.0044	44.6%	1.17	[1.16, 1.18]	2010
Chang 2012	0.2151	0.2774	12.0%	1.24	[0.72, 2.14]	2012
Total (95% CI)			100.0%	1.31	[1.05, 1.63]	
Heterogeneity: Tau ² = 0.03; Chi ² = 71.81, df = 2 (P < 0.00001); I ² = 97%						
Test for overall effect: Z = 2.40 (P = 0.02)						



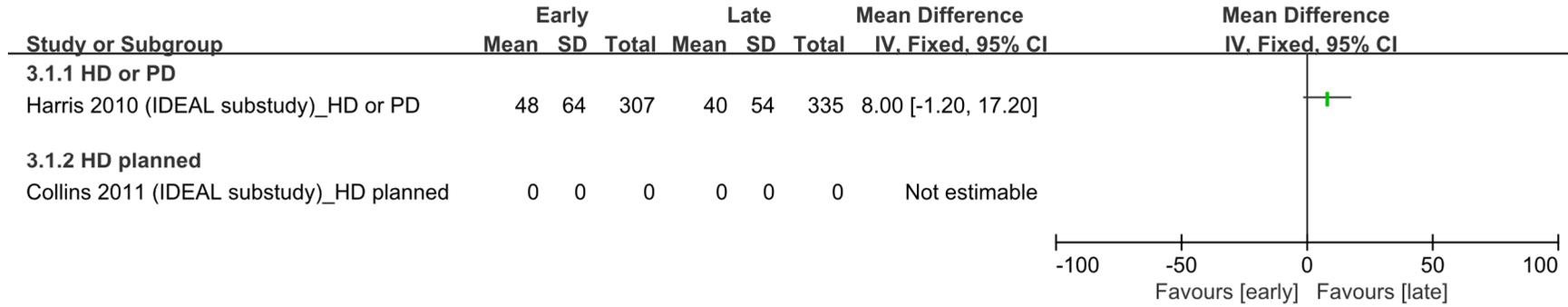
6.2.3 All-cause mortality: 1 mL/min/1.73m² GFR greater (HD or PD)

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio		Year
				IV, Random	95% CI	
Korevaar 2001	-0.1985	0.0664	27.3%	0.82	[0.72, 0.93]	2001
Traynor 2002	0.0953	0.0486	32.2%	1.10	[1.00, 1.21]	2002
Kazmi 2005	0.0296	0.0049	40.5%	1.03	[1.02, 1.04]	2005
Total (95% CI)			100.0%	0.99	[0.88, 1.11]	
Heterogeneity: Tau ² = 0.01; Chi ² = 13.61, df = 2 (P = 0.001); I ² = 85%						
Test for overall effect: Z = 0.19 (P = 0.85)						

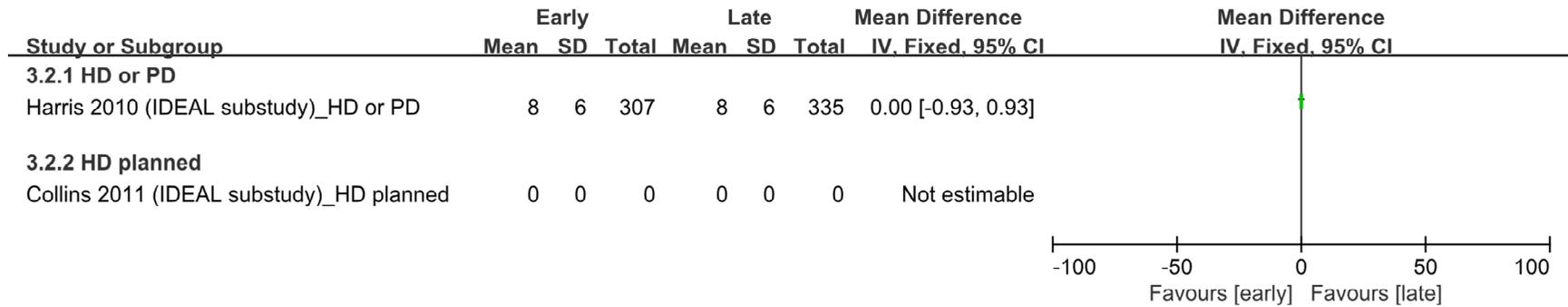


6.3 Cost effectiveness: use of resource by group over duration of trial

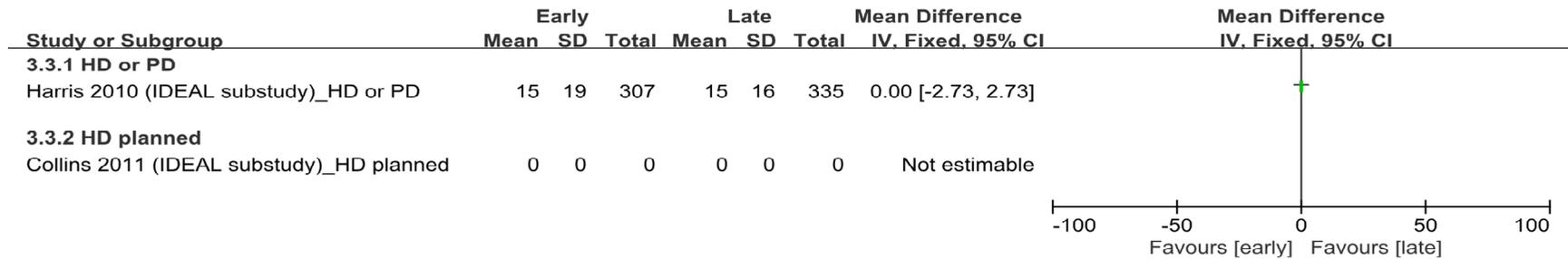
6.3.1 Hospitalization: average days



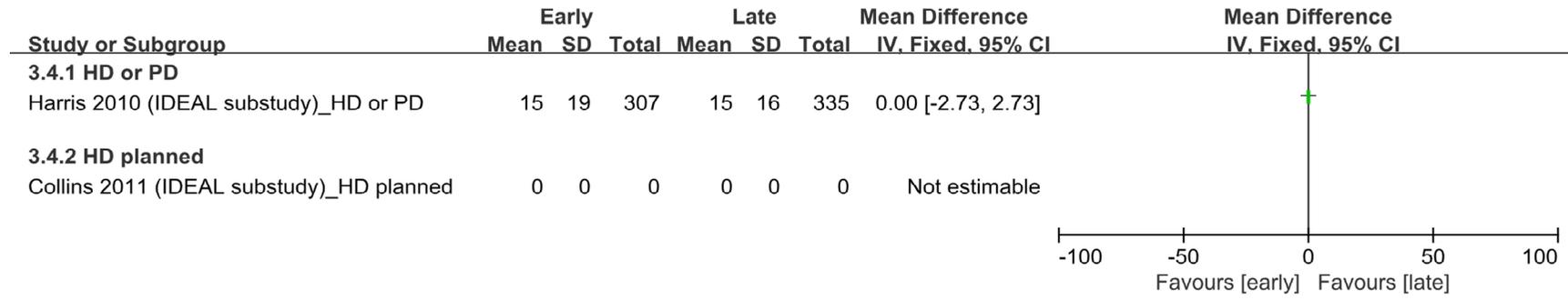
6.3.2 Hospitalization: average contacts



6.3.3 Non-admitted hospital visits

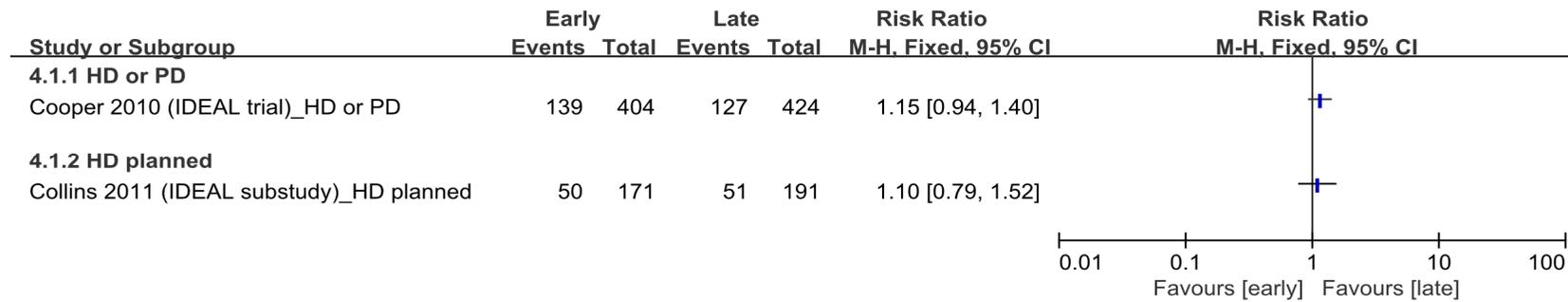


6.3.4 Visit to health care professional

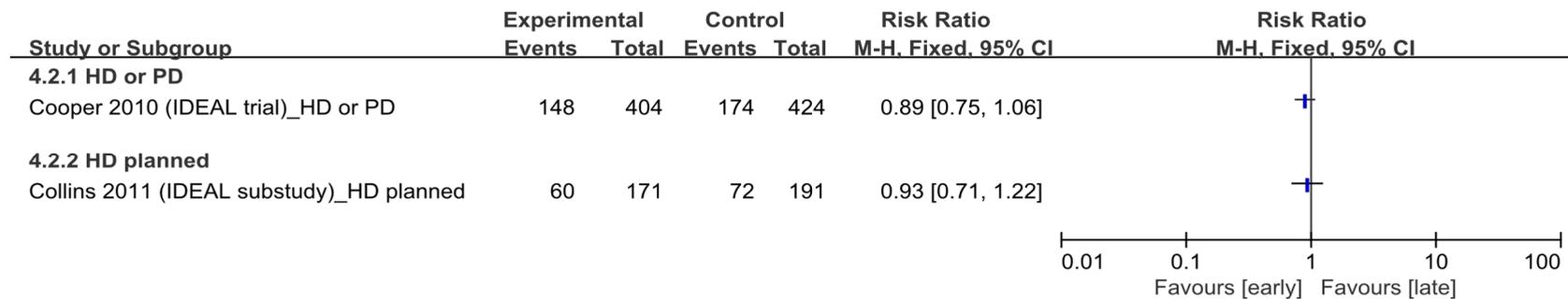


6.4 Adverse events

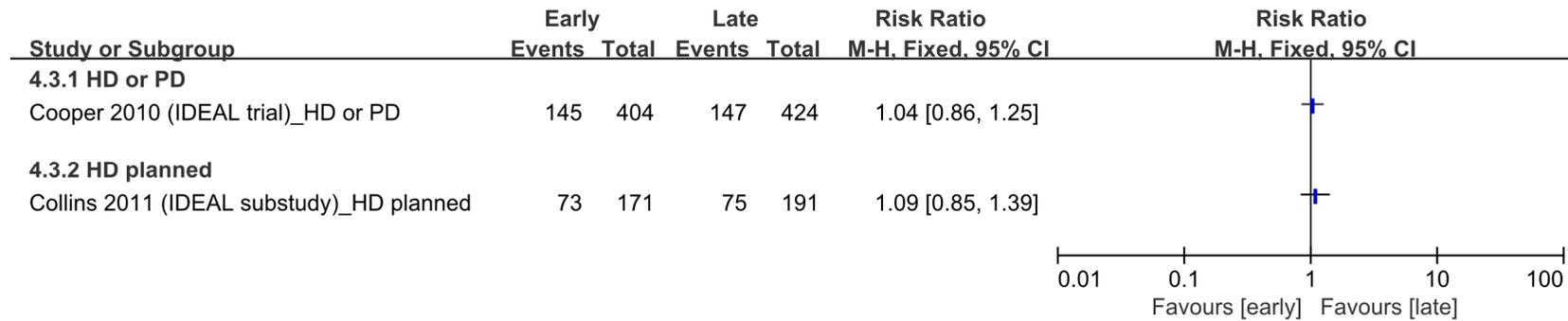
6.4.1 Composite cardiovascular events



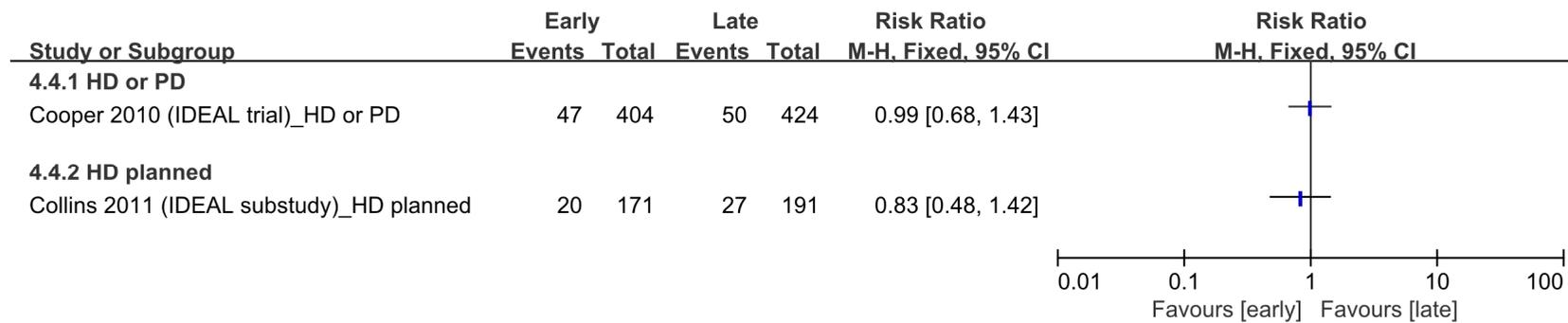
6.4.2 Composite infectious events (death or hospitalization from infection)



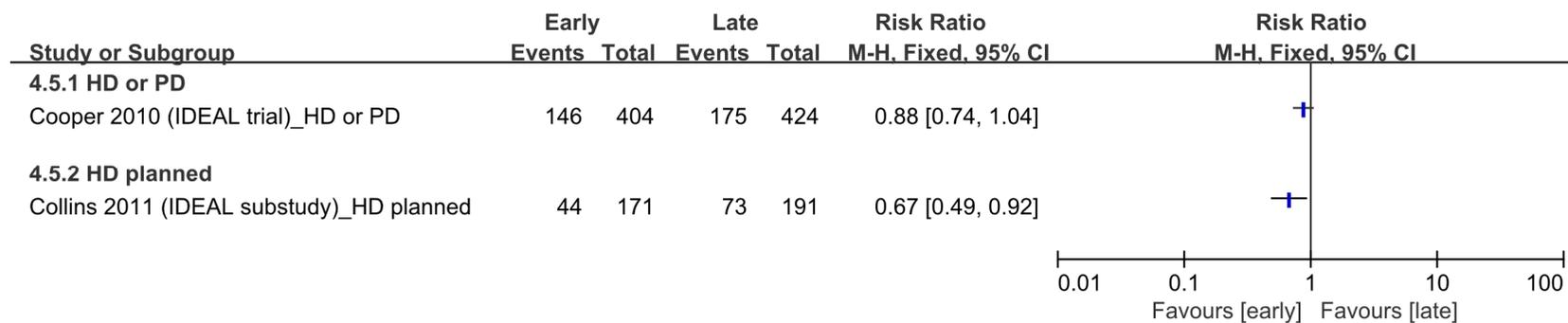
6.4.3 Complications of dialysis (need for access revision)



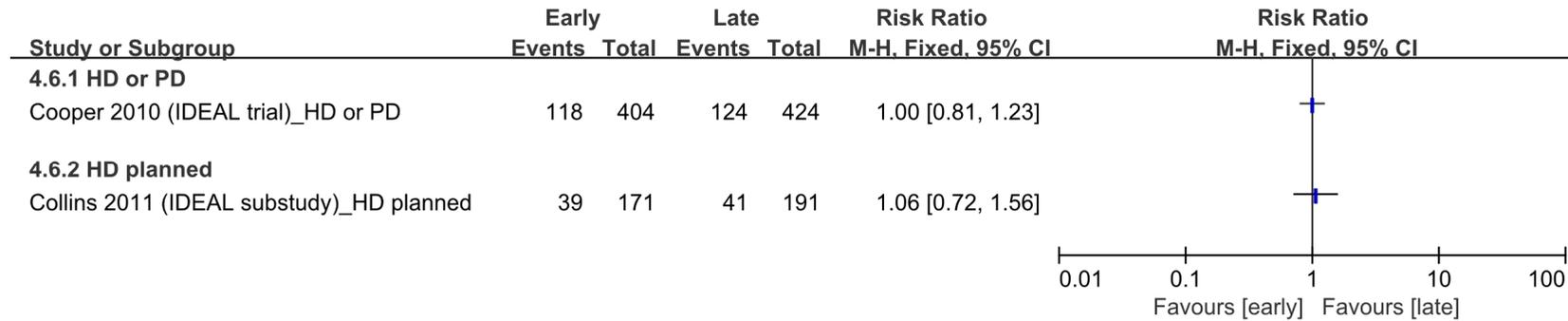
6.4.4 Complication of dialysis (access site infection)



6.4.5 Complication of dialysis (serious fluid or electrolytes disorder)

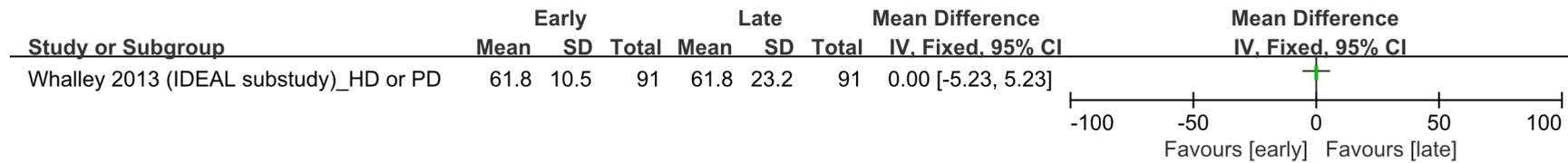
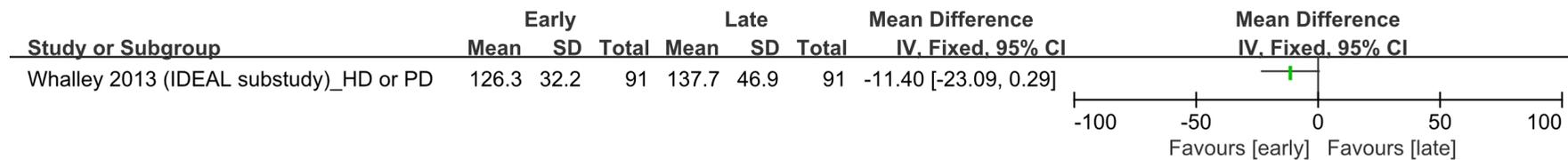
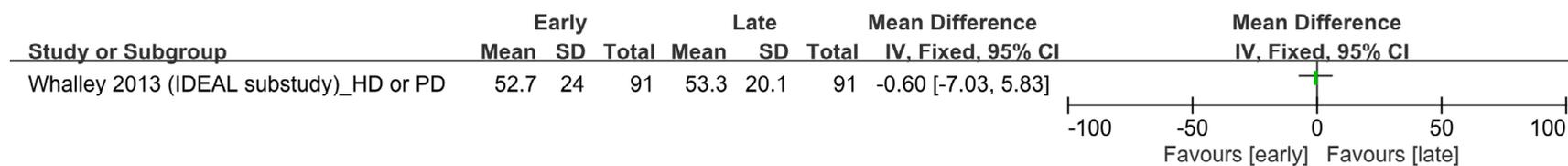


6.4.6 Complication of dialysis (placement of temporary dialysis catheter)



6.5 Echocardiographic data

6.5.1 Echocardiographic endpoint: Left ventricular ejection fraction (%)

6.5.2 Echocardiographic endpoint: Left ventricular mass index (g/m²)6.5.3 Echocardiographic endpoint: Left atrial volume index (mL/m²)

핵심질문 1.2.

만성콩팥병 5단계 환자에서 (P) 투석 전 투석혈관을 미리 조성하는 것은 (I) 투석 전 투석혈관을 조성하지 않는 것에 비해서 (C) 투석 전후 사망률 개선이 (O) 있는가?



권고(Recommendation)

1. 중심 정맥관 삽입을 피하고자 혈액투석 전 투석혈관을 미리 조성하는 것을 권고한다.
 - 권고등급 : 강하게 권고함(A: strong recommendation)
 - 근거수준 : 낮음(low)
2. 혈액투석 전 투석혈관 조성의 시점은 동반 질환 및 사구체여과율의 악화 속도 등 개별적인 환자 인자를 고려하여 결정한다.
 - 전문가 합의 권고(expert consensus)

📖 근거 요약

투석 전에 혈액투석용 동정맥루[arteriovenous fistula(AVF)]나 인조혈관[arteriovenous graft (AVG)] 같은 투석혈관(arteriovenous access)을 조성하여 두는 것은 투석 시작 시점에 불필요한 중심 정맥관 삽입을 피하기 위해서다. 중심 정맥관을 이용한 혈액투석은 기흉, 도관 연관 감염, 중심 정맥 협착과 같은 불필요한 합병증 및 도관 삽입에 따르는 불필요한 비용 등을 초래할 수 있으므로 이를 예방하기 위해서 투석 시작이 예상되는 시점 이전에 혈관 접근로 조성에 대한 준비가 필요하다.

투석혈관 조성에 관한 연구들은 주로 투석혈관의 종류와 조성 시점에 대한 것들이며, 무작위 배정 대조군 시험 연구는 없었고, 대부분 코호트 기반의 관찰 연구자료에 해당하였다. 연구들에서는 자가 동정맥루 (native AVF)를 조성한 그룹에서 상대적으로 낮은 사망률과 낮은 입원율을 보고하였으나,^[1-4] 무작위 배정 대조군 시험 연구가 아닌 연구의 특성상 선택비뚤림(selection bias)의 영향을 완전히 배제하기 힘들다.

자가 동정맥루의 경우 일부 연구에서는 사망률 측면에서 이득이 있으나, 동정맥루 성숙 실패 (maturation failure)의 위험이 높은 특성이 있다고 보고하였다.^[3] 고령의 환자들을 대상으로 수행된 연구에서 인조혈관(graft)의 이용과 자가 동정맥루의 이용은 일종의 거래 관계(trade off)가 성립함을 보고했는데, 인조혈관을 사용하는 경우 초기 성숙에 유리하여 중심 정맥관 거치 기간이 짧고 투석혈관 문제에 대한 초기 중재가 적은 장점이 있으나, 성숙 이후 중재의 빈도가 자가 동정맥루에 비해 높고 수명이 짧았다. 반면, 자가 동정맥루의 경우 일단 성숙하여 사용할 수 있게 되면 이후로 중재가 적고 동정맥루의 수명이 긴 특징이 있다고 보고하였다.

투석혈관 조성을 위한 의뢰의 시기에 대해서는 직접적인 근거 자료는 없으나, 최근 Kidney Disease Outcomes Quality Initiative(KDOQI) 혈관통로 진료지침에서 신기능이 점진적으로 감소하는 투석 전 만성콩팥병 환자에서 사구체여과율이 15-20 mL/min/1.73m²일 때, 투석 통로에 대한 평가 및 수술에 대한 의뢰를 시행하는 것이 합리적이라고 생각한다는 전문가 의견을 제시하였다. 해당 진료지침은 또한

투석 전 만성콩팥병 환자의 상태가 불안정하고, 급격한 사구체여과율의 감소(예: >10 mL/min/year)를 보일 때에는 조기에 의뢰해야 한다는 전문가 의견 수준의 권고내용을 발표하였다^[5]. 이는 잘 수행된 시뮬레이션 연구의 값에 근거한 내용이다^[6].

㉠ 권고 고려사항

1) 이득과 위해

투석혈관을 미리 조성하는 것은 앞서 언급한 대로 중심 정맥관 삽입 시 발생할 수 있는 기흉의 위험, 도관 연관 감염과 중심 정맥 협착과 같은 합병증을 피하고, 도관 삽입에 드는 비용을 절약할 수 있는 장점이 있다. 사망률의 개선이 직접적으로 도관 감염의 감소로 인한 것인지는 아직 추가 연구가 필요하나, 한 연구에서는 패혈증에 의한 사망이 자가 동정맥루를 준비한 그룹에서 줄어든 것을 보고하였다^[7]. 투석혈관을 조성하였더라도 투석 시작 전에 사망하는 경우를 불필요한 투석혈관 조성으로 정의하는데, 이는 투석혈관 조성에 따르는 대표적인 잠재적 위해이고, 75세 이상과 여성의 경우에서 그 위험도가 증가함이 확인되었다^[8].

2) 환자의 가치와 선호도

일부 환자에서는 터널식 중심정맥관을 장기간 사용하여도 도관 감염이나 중심 정맥 협착이 발생하지 않으므로, 투석혈관 조성에 있어서 환자의 가치와 선호도를 존중하여 결정하는 것이 권고된다. 그러나 아직은 중심정맥관 거치자 중에서 이러한 도관 감염이나 중심 정맥 협착과 같은 치명적인 합병증의 발생을 예측할 수 있는 예측인자가 부족하므로 일반적인 위험 예측 지표에 근거하여 안내하는 것이 타당할 것으로 사료된다. 예를 들어, 당뇨와 같은 일반적인 감염 합병증의 고위험그룹에서 중심정맥관 거치로 인한 도관 감염의 위험이 높음을 고려할 필요가 있다.

3) 장애 요인과 촉진 요인, 극복방안

환자가 투석을 미루고 싶어 하는 욕구가 적절한 투석 전 투석혈관 조성의 장애가 될 수 있으며, 미용상의 문제도 장애 요인이 될 수 있다. 이의 해결을 위하여 투석을 지연할 경우 및 투석 전 투석혈관 조성을 올바르게 하지 않는 경우의 장, 단점을 안내해야 하며, 투석 전 투석혈관 조성을 하는 경우 위험 대비 이익이 큼을 설명하는 것이 극복방안이 될 수 있다. 또한, 말기신부전의 치료 전략으로 혈액투석 외에도 복막 투석이나 신장이식 등의 방법이 가능하며, 이 경우 투석혈관의 준비가 필요하지 않음에 대해서도 안내하는 것도 환자의 이해를 향상할 수 있다.

4) 자원

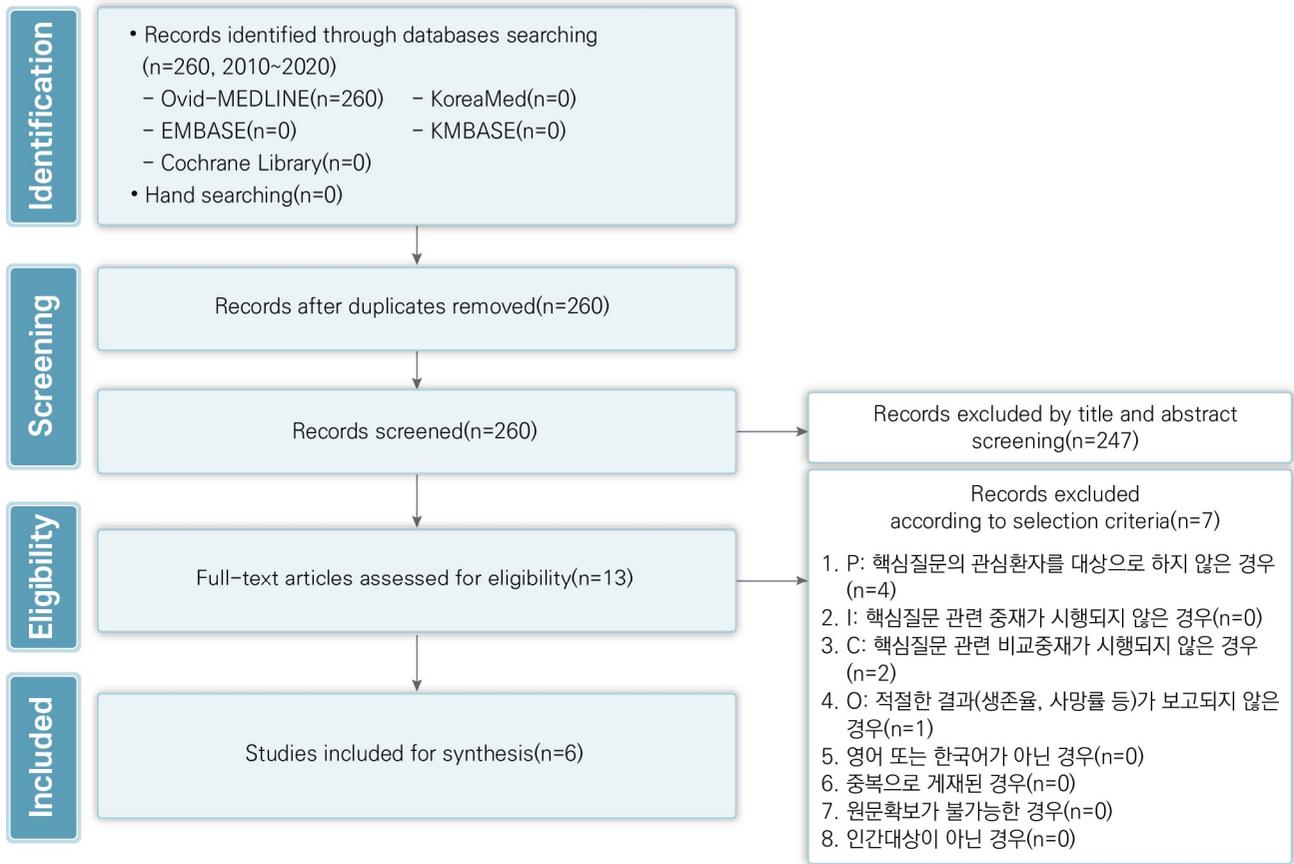
자가 동정맥루를 조성하는 것이 중심정맥관이나 인조혈관을 이용한 것보다 비용 대비 효과적인 것이 보고되었으나^[9], 이는 기대여명에 따라 달라지며, 85세 이상에서는 자가 동정맥루의 비용 대비 효과는 사라짐이 보고되었다^[10].

참고문헌

- [1] Kim DH, Park JI, Lee JP, Kim YL, Kang SW, Yang CW, Kim NH, Kim YS, Lim CS: The effects of vascular access types on the survival and quality of life and depression in the incident hemodialysis patients. *Ren Fail* 42:30–39, 2020
- [2] Ozeki T, Shimizu H, Fujita Y, Inaguma D, Maruyama S, Ohyama Y, Minatoguchi S, Murai Y, Terashita M, Tagaya T: The Type of Vascular Access and the Incidence of Mortality in Japanese Dialysis Patients. *Intern Med* 56:481–485, 2017
- [3] Bae E, Lee H, Kim DK, Oh KH, Kim YS, Ahn C, Han JS, Min SI, Min SK, Kim HC, Joo KW: Autologous arteriovenous fistula is associated with superior outcomes in elderly hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 19:306, 2018
- [4] Yeh LM, Chiu SY, Lai PC: The Impact of Vascular Access Types on Hemodialysis Patient Long-term Survival. *Sci Rep* 9:10708, 2019
- [5] Lok C E, Huber T S, Lee T, Shenoy S, Yevzlin A S, Abreo K, Allon M, Asif A, Astor B C, Glickman M H, Graham J, Moist L M, Rajan D K, Roberts C, Vachharajani T J and Valentini R P: KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. *Am J Kidney Dis* 75:S1–s164, 2020
- [6] Shechter S M, Skandari M R and Zalunardo N: Timing of arteriovenous fistula creation in patients With CKD: a decision analysis. *Am J Kidney Dis* 63:95–103, 2014
- [7] Locham S, Naazie I, Canner J, Siracuse J, Al-Nouri O, Malas M: Incidence and risk factors of sepsis in hemodialysis patients in the United States. *J Vasc Surg* 73:1016–1021 e3, 2021
- [8] Miyamoto M, Kurita N, Suemitsu K, Murakami M: Fistula and Survival Outcomes after Fistula Creation among Predialysis Chronic Kidney Disease Stage 5 Patients. *Am J Nephrol* 45:356–364, 2017
- [9] Leermakers JJ, Bode AS, Vaidya A, van der Sande FM, Evers SM, Tordoir JH: Cost-effectiveness of vascular access for haemodialysis: arteriovenous fistulas versus arteriovenous grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 45:84–92, 2013
- [10] Hall RK, Myers ER, Rosas SE, O'Hare AM, Colon-Emeric CS: Choice of Hemodialysis Access in Older Adults: A Cost-Effectiveness Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 12:947–954, 2017

근거의 검색과 선정

1) PRISMA flowchart



2) 검색식

검색일 : 2020.11.2. Ovid-Medline

연번	검색어	검색 결과
1	exp Kidney Failure, Chronic/	94,213
2	(end?sta* kidney OR end?sta* renal OR kidney fail* OR renal fail* OR chronic renal OR chronic kidney OR ESRD OR ESKD OR ESKF).tw.	162,676
3	1 OR 2	210,925
4	exp Renal Dialysis/ OR exp Renal Replacement Therapy/	212,416
5	(hemodialysis OR renal replacement therapy OR HD OR RRT).tw.	104,590
6	4 OR 5	261,084
7	3 AND 6	82,096
9	exp Arteriovenous Fistula/	14,629
10	(Arteriovenous fistula formation or AVF).tw.	4,745
11	9 OR 10	18,493

3) 근거표

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention (n)	Comparison (n)	Study results
1	Kim (2020)	Cohort	1,461	AVF (314)	AVG, CVC (1147)	The patients with AVF had better survival rate and low hospitalization rate, and the patients with AVF or AVG showed both higher HRQOL and lower depression scores than those with CVC.
2	Ozeki (2017)	Cohort	1,341	AVF (975)	AVG, CAVF, CVAVG (366)	The research proved that the survival rate among patients in whom HD was initiated with AVF was significantly higher than that in patients in whom HD was initiated with AVG or CVC.
3	Arhuidese (2019)	Cohort	798,264	AVF (303,273)	AVG (78,340), catheter persistence (416,651)	Female gender is associated with a lower prevalence of preemptive AVF's, higher utilization of catheters as a bridge to AVF, and lower patency compared with males. There was no difference in access maturation but patient survival was higher for females compared with males.
4	Bae (2018)	Cohort	529	Radiocephalic AVF (264), brachicephalic AVF (168)	AVG (97)	Radiocephalic AVF was significantly superior to AVG in terms of vascular access abandonment ($P = 0.005$) and all-cause mortality ($P < 0.001$) in spite of a higher probability of MF. Brachiocephalic AVF was associated with a shorter time to the first needling and fewer interventions before maturation than radiocephalic AVF. Autologous AVF was suggested as the preferred VA choice in terms of long-term outcomes in elderly patients.

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention (n)	Comparison (n)	Study results
5	Saleh (2017)	Cohort	46,786	AVF (8,940)	AVG (1,090), tunneled catheter with a maturing AVF or AVG (8,262), tunneled catheter without a maturing AVF or AVG (28,494)	In elderly patients initiating HD with a catheter, the optimal vascular access selection depends on tradeoffs between shorter catheter dependence and less frequent interventions to make the vascular access (AVG) functional versus longer access patency and fewer interventions after successful use of the vascular access (AVF).
6	Shechter (2014)	MonteCarlo simulation	N/A	N/A	N/A	In general, AVF referral within about 12 months of the estimated time to dialysis performed best among time frame strategies, and referral at eGFR <15–20 mL/min/1.73m ² performed best among threshold strategies. The timing of referral should also be guided by the individual rate of CKD progression. Elderly patients with CKD could be referred later to reduce the risk of creating an AVF that is never used.

AVF, arteriovenous fistula; AVG, arteriovenous graft; CKD, chronic kidney disease; CVC, central venous catheter; CVAVG, initially central venous catheter placement, then transition to arteriovenous graft; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HD, hemodialysis; HRQOL, health-related quality of life; N/A, non-applicable

4) 질 평가(RoBANS 2.0 for non-RCT)

	Participant comparability	Selection of participants	Confounding variables	Measurement of exposure	Blinding of outcome assessments	Outcome evaluation	Incomplete outcome data	Selective reporting
Arhuidese 2019	⊖	?	?	?	+	⊖	?	?
Bae 2018	⊖	?	?	?	+	⊖	?	?
Kim 2020	⊖	⊖	?	?	+	⊖	?	?
Ozeki 2017	⊖	⊖	?	?	+	⊖	?	?
Saleh 2017	⊖	?	?	?	+	⊖	?	?

⊖ High risk of bias
 ? Unclear risk of bias
 + Low risk of bias

핵심질문 2.1.

혈액투석 치료를 받는 환자에서 적절한 투석 횟수와 적절한 투석 시간은 무엇인가?



권고(Recommendation)

혈액투석 환자에서 잔여신기능이 남아 있지 않다면 최소 주 3회, 1회 투석 시간은 4시간 이상을 유지하도록 권고한다.

- 권고등급 : 강하게 권고함(A: strong recommendation)
- 근거수준 : 중등도(moderate)

㉠ 근거 요약

혈액투석 환자는 1960년 Scribner 등이 말기신부전 환자에서 간헐적인 유지 혈액투석을 시작한 이후로 주 3회, 10~12시간 투석을 시행하는 것으로 전 세계적으로 정착되었고 국내의 경우 주 3회, 12시간 투석이 정형화되어 있다. 적절한 투석의 횟수와 시간을 투석적절도라는 개념에서 분리해서 따로 정의하기는 어려우나 관련된 연구를 찾아 정리하였다.

투석 시간을 연구한 2개의 무작위 연구에서 주 3회, 회(세션)마다 4시간 이상과 미만의 투석 시간을 두 그룹에서 비교하였을 때 사망률(OR 1.02, 95% CI 0.88-1.18, $P = 0.79$) 및 입원율(OR 1.38, 95% CI 0.67-2.87, $P = 0.38$)은 유의한 차이가 없었다^[1,2]. 반면 메타분석이 가능한 4개의 코호트 연구에서는 4시간 이상 투석한 그룹에 비해 4시간 미만으로 투석한 그룹에서 사망률(OR 1.34, 95% CI 1.15-1.55, $P = 0.0001$)이 더 높았다^[3-6]. 1회 투석시간을 4시간 이하로 줄일 경우 사망률이 증가할 수 있으므로 잔여신기능이 없는 환자에서는 최소 주 3회, 1회 투석 시간은 4시간 이상을 유지해야 한다. 일반적으로 잔여신기능의 측정을 소변을 모아서 하게 되는데, 하루 소변량이 100cc 미만인 경우 잔여신기능이 없다고 판단한다^[7]. Tassin 등은 8시간 이상의 야간투석을 통해 혈압조절에 호전을 보고하였고 Marshall 등은 4.5시간 이상 투석한 그룹에서 사망률이 더 낮았다고 보고하였다^[8,9].

또한 주 2회 투석의 경우 투석을 시작하는 초기에 잔여신기능이 남아 있는 환자를 대상으로 시도해 볼 수도 있다는 연구가 있으나 3개의 연구를 모은 메타분석에서는 잔여신기능이 남아 있지 않은 혈액투석 환자에서는 사망률이 증가하는 경향을 보이므로 충분히 주의를 기울이면서 시도해야 한다^[10-12].

㉡ 권고 고려사항

1) 이득과 위해

혈액투석 환자에서 주 3회, 회당 4시간 투석은 총사망률 및 심혈관질환 사망률을 낮추기 위한 최소한의 시간으로 사료된다. 국내 현실에서 투석 횟수의 증가나 투석 시간의 증가는 보험 기준 때문에 시도하기

어려우며, 일부 환자에서 폐부종, 요독증의 임상 증상이 있는 환자(요독성 심낭염 등)에서 고려해 볼 수 있다. 시간을 줄이거나 횡수를 감량할 경우 발생할 수 있는 갑작스러운 부종 및 요독증의 경우 생명을 위협할 수 있다.

2) 환자의 가치와 선호도

환자들은 투석의 횡수를 줄이거나 회당 시간을 줄이기를 바라며 주치의에게 문의하는 경우가 많다. 특히 정해진 투석 시간을 조금씩 줄이도록 요구하는 환자들에게는 충분한 설명을 통해 적절한 투석 횡수와 시간을 유지하도록 교육이 필요하다. 그러나 생존 여명이 6개월 미만일 경우 보존적 치료가 필요하다고 판단되고 환자의 요구가 있다면 주 2회, 혹은 회당 4시간 이하로 투석을 해 볼 수 있다^[13,14]. 이런 경우 갑작스러운 부종 및 요독증의 증상이 나타나지 않는지 충분히 관찰할 필요가 있다.

3) 장애 요인과 촉진 요인, 극복방안

초기 잔여신기능이 남은 환자에서 주 2회 투석으로 시작을 고려해 볼 수 있다는 연구가 있으나 혈액투석 환자에서 잔여신기능은 급격히 감소할 수 있으므로 충분한 관찰을 겸해서 시도해야 한다.

4) 자원

투석 횡수와 시간을 줄인 후 갑작스러운 부종 및 요독증의 증상이 발현하면 응급투석 및 투석 횡수의 증가와 입원율이 증가할 수 있어 오히려 비용의 증가가 발생할 가능성이 크다. 따라서 가급적 본 진료지침에서 권고하는 투석 횡수와 시간을 지키려는 노력이 필요하다.

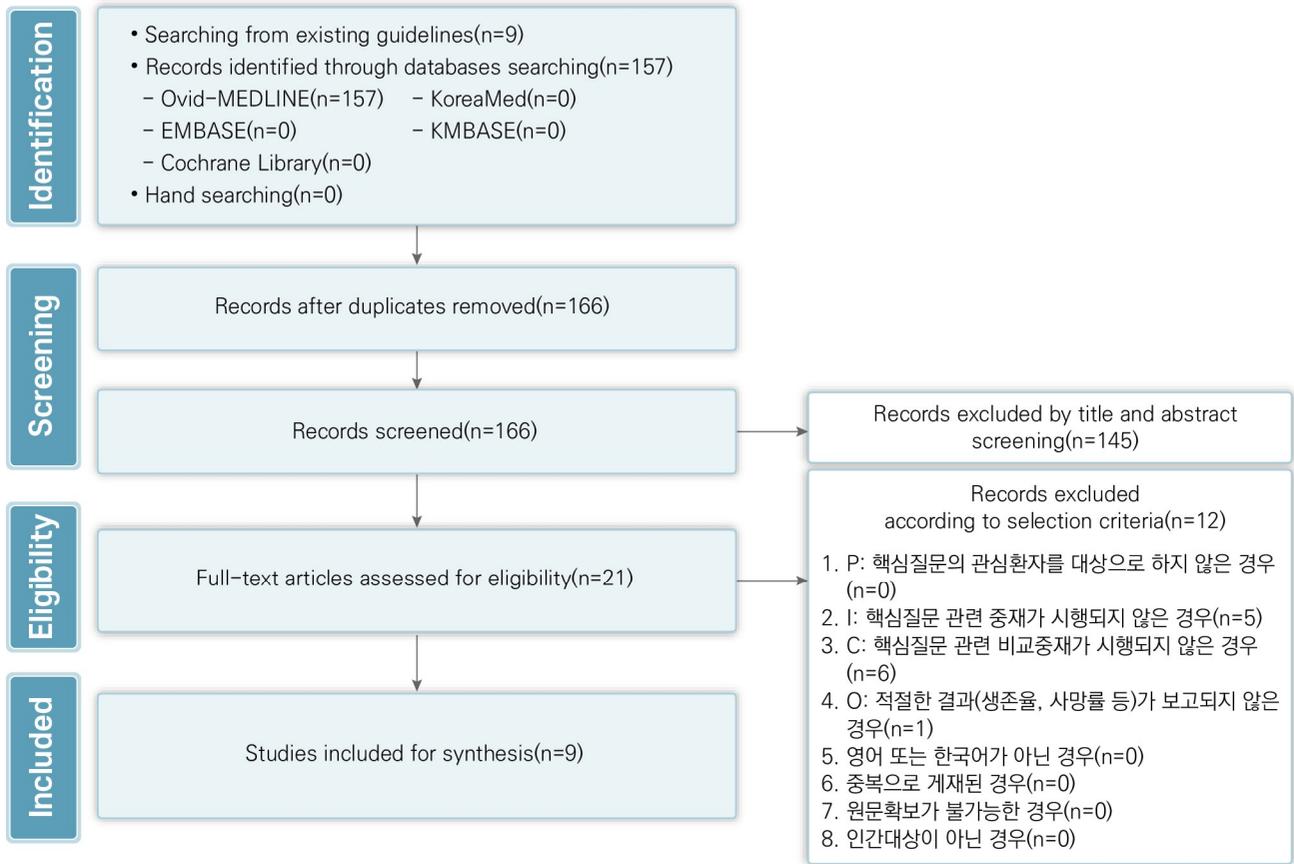
참고문헌

- [1] Dember LM, Lacson E, Jr., Brunelli SM, Hsu JY, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kovesdy CP, Miskulin DC, Thadhani RI, Winkelmayer WC, Ellenberg SS, Cifelli D, Madigan R, Young A, Angeletti M, Wingard RL, Kahn C, Nissenson AR, Maddux FW, Abbott KC, Landis JR: The TiME Trial: A Fully Embedded, Cluster-Randomized, Pragmatic Trial of Hemodialysis Session Duration. *J Am Soc Nephrol* 30:890–903, 2019
- [2] Lowrie EG, Laird NM, Parker TF, Sargent JA: Effect of the hemodialysis prescription of patient morbidity: report from the National Cooperative Dialysis Study. *N Engl J Med* 305:1176–81, 1981
- [3] Brunelli SM, Chertow GM, Ankers ED, Lowrie EG, Thadhani R: Shorter dialysis times are associated with higher mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 77:630–6, 2010
- [4] Flythe JE, Curhan GC, Brunelli SM: Shorter length dialysis sessions are associated with increased mortality, independent of body weight. *Kidney Int* 83:104–13, 2013
- [5] Shinzato T, Nakai S, Akiba T, Yamazaki C, Sasaki R, Kitaoka T, Kubo K, Shinoda T, Kurokawa K, Marumo F, Sato T, Maeda K: Survival in long-term haemodialysis patients: results from the annual

- survey of the Japanese Society for Dialysis Therapy. *Nephrol Dial Transplant* 12:884-8, 1997
- [6] Tentori F, Zhang J, Li Y, Karaboyas A, Kerr P, Saran R, Bommer J, Port F, Akiba T, Pisoni R, Robinson B: 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* 27:4180-8, 2012
- [7] Shemin D, Bostom AG, Laliberty P, Dworkin LD: Residual renal function and mortality risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 38:85-90, 2001
- [8] Charra B, Caemard M, Laurent G: Importance of treatment time and blood pressure control in achieving long-term survival on dialysis. *Am J Nephrol* 16:35-44, 1996
- [9] Marshall MR, Byrne BG, Kerr PG, McDonald SP: Associations of hemodialysis dose and session length with mortality risk in Australian and New Zealand patients. *Kidney Int* 69:1229-36, 2006
- [10] Hwang HS, Hong YA, Yoon HE, Chang YK, Kim SY, Kim YO, Jin DC, Kim SH, Kim YL, Kim YS, Kang SW, Kim NH, Yang CW: Comparison of Clinical Outcome Between Twice-Weekly and Thrice-Weekly Hemodialysis in Patients With Residual Kidney Function. *Medicine (Baltimore)* 95:e2767, 2016
- [11] Lin X, Gu L, Zhu M, Che M, Yu Z, Cai H, Ni Z, Zhang W: Clinical Outcome of Twice-Weekly Hemodialysis Patients with Long-Term Dialysis Vintage. *Kidney Blood Press Res* 43:1104-1112, 2018
- [12] Sun Y, Wang Y, Yu W, Zhuo Y, Yuan Q, Wu X: Association of Dose and Frequency on the Survival of Patients on Maintenance of Hemodialysis in China: A Kaplan-Meier and Cox-Proportional Hazard Model Analysis. *Med Sci Monit* 24:5329-5337, 2018
- [13] Obi Y, Eriguchi R, Ou SM, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K: What Is Known and Unknown About Twice-Weekly Hemodialysis. *Blood Purif* 40:298-305, 2015
- [14] Vanholder R, Van Biesen W, Lameire N: Is starting hemodialysis on a twice-weekly regimen a valid option? *Am J Kidney Dis* 64:165-7, 2014

근거의 검색과 선정

1) PRISMA flowchart



2) 검색식

검색일 : 2020.11.2. Ovid-Medline

연번	검색어	검색 결과
1	exp Kidney Failure, Chronic/	94,213
2	(end?sta* kidney OR end?sta* renal OR kidney fail* OR renal fail* OR chronic renal OR chronic kidney OR ESRD OR ESKD OR ESKF).tw.	162,676
3	1 OR 2	210,925
4	exp Renal Dialysis/ OR exp Renal Replacement Therapy/	212,416
5	(hemodialysis OR renal replacement therapy OR HD OR RRT).tw.	104,590
6	4 OR 5	261,084
7	3 AND 6	82,096
8	((hemodialysis OR HD) adj2 (dose OR frequency OR time OR duration OR schedule)).tw.	3,808
9	7 AND 8	1,384
10	limit 9 to yr="2018-Current"	157

3) 근거표

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention (n)	Comparison (n)	Study results
1	Lowrie (1981)	RCT	151	3 hours (III (41): 3 hours and BUN 50, IV (37): 3 hours and BUN 100)	4.5 hours (I (41): 4.5 hours and BUN 50; II (32): 4.5 hours and BUN 100)	Four treatment groups were divided along two dimensions: dialysis treatment time (long or short), and blood urea nitrogen (BUN) concentration averaged with respect to time (TACurea) (high or low). Dietary protein was not restricted. There was no difference in mortality between the groups. Hospitalization was also greater in the high-BUN groups, but dialysis treatment time had no significant effects. The data indicate that the occurrence of morbid events is affected by the dialysis prescription.
2	Dember (2019)	RCT	7,035	3.5 hours (210 minutes) in usual care facilities.	≥4.25 hours (255 minutes)	Although a highly pragmatic design allowed efficient enrollment, data acquisition, and monitoring, intervention uptake was insufficient to determine whether longer hemodialysis sessions improve outcomes.
3	Tentori (2012)	Cohort	37,414	Treatment time (TT): 180 min (8411), 210 min (7,282)	Treatment time (TT): 240 min (16795), 270-300 min (4926)	(DOPPS)Accounting for country effects, mortality risk was lower for patients with longer TT (HR for every 30 min: all-cause mortality 0.94, 95% CI 0.92-0.97], cardiovascular mortality 0.95, 95% CI 0.91-0.98) and sudden death 0.93, 95% CI 0.88-0.98).
4	Flythe (2013)	Cohort	10,571	<240 min (2,382)	≥240 min (2,382)	Compared to prescribed longer dialysis sessions, session lengths less than 240 minutes were significantly associated with increased all-cause mortality adjusted HR 1.26, 95% CI 1.07-1.48, <i>P</i> = 0.005)
5	Brunelli (2010)	Cohort	71,746	Shorter session length (<240 min) (4,779)	≥240 min (3,773)	On primary marginal structural analysis, session lengths <4 hours were associated with a 42% increase in mortality.
6	Shinzato (1997)	Cohort	8,553	<4 hours	>4hours, 4-4.5 hours	Figure 2 shows the adjusted RR of death for patient groups with different duration of HD sessions, when a duration 4.0-4.5 hours was taken as the reference range. A progressive decrease in the probability of the death was seen as the HD sessions increased, at least up to 5 hours. 4-4.5 hours(ref), 3.5-4 hours RR 1.68, 3-3.5 hours RR 4.10, <3 hours RR 3.94, 4.5-5.0 hours RR 0.77.

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention (n)	Comparison (n)	Study results
7	Lin (2018)	Cohort	183	Twice-weekly HD (38)	Thrice weekly HD (68)	The similar survival between twice weekly HD and thrice-weekly HD in patients with long-term dialysis vintage is likely relating to patient selection, individualized treatment for dialysis patients based on clinical features and socioeconomic factors remain a tough task for the clinicians.
8	Sun (2018)	Cohort.	107	Twice-weekly HD (126)	Thrice weekly HD (57)	Patients who underwent twice-weekly HD had 4.26 times less chance of survival as compared to patients with thrice-weekly hemodialysis (HR 4.2, $P = 0.043$).
9	Whang (2016)	Cohort.	685	Twice-weekly HD (113)	Thrice weekly HD (137)	Patients with RKF undergoing twice-weekly HD showed an independent association with a greater risk of mortality compared with patients with RKF undergoing thrice weekly HD (HR 4.20, 95% CI 1.02-17.32, $P = 0.04$).

BUN, blood urea nitrogen; CI, confidence interval; DOPPS, Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study; HD, hemodialysis; HR, hazard ratio; ref, reference; RR, Relative risk; TACurea, time-averaged concentration of urea; TT, treatment time; RKF, residual kidney function

4) 질 평가 (ROB for RCT/RoBANS 2.0 for non-RCT)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)		Participant comparability	Selection of Participants	Confounding variables	Measurement of exposure	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Outcome evaluation	Incomplete outcome data	Selective reporting
Dember (2019)	High risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	Unclear risk of bias	Low risk of bias		Low risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Unclear risk of bias	High risk of bias	Unclear risk of bias
Lowrie (1981)	High risk of bias	Unclear risk of bias	High risk of bias	Unclear risk of bias	Unclear risk of bias	Unclear risk of bias		Low risk of bias	Low risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Unclear risk of bias	Unclear risk of bias	Unclear risk of bias
Brunelli (2010)	Low risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias		Low risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	High risk of bias	Unclear risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias
Flythe (2013)	Low risk of bias	Low risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	High risk of bias	Unclear risk of bias		Low risk of bias	Low risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	High risk of bias	Unclear risk of bias	Unclear risk of bias	Unclear risk of bias
Hwang (2016)	Low risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	High risk of bias		Low risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	High risk of bias
Lin (2018)	Low risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Unclear risk of bias		Low risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Unclear risk of bias	High risk of bias	Unclear risk of bias
Shinzato (1997)	Low risk of bias	Low risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Unclear risk of bias		Low risk of bias	Low risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Unclear risk of bias	High risk of bias	Unclear risk of bias
Sun (2018)	Low risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Unclear risk of bias		Low risk of bias	High risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Unclear risk of bias	Unclear risk of bias	Unclear risk of bias
Tentori (2012)	Low risk of bias	Low risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Unclear risk of bias		Low risk of bias	Low risk of bias	High risk of bias	Low risk of bias	Low risk of bias	Unclear risk of bias	Unclear risk of bias	Unclear risk of bias

 Low risk of bias

 Unclear risk of bias

 High risk of bias

5) 근거요약표(GRADE tables)

Clinical evidence profiles: clinical outcomes of <4 hours vs. ≥4 hours dialysis time per sessions

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	<4hour per session	4hours per session	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Overall Mortality_RCT

2	randomized trials	not serious	not serious	not serious	serious	none	566/2610 (21.7%)	427/2011 (21.2%)	OR 1.02 (0.88 to 1.18)	3 more per 1,000 (from 21 fewer to 29 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	---------	------	------------------	------------------	------------------------	---	---------------	----------

Hospitalization

2	randomized trials	not serious	not serious	not serious	not serious	publication bias strongly suspected	1831/2610 (70.2%)	1387/2011 (69.0%)	OR 1.38 (0.67 to 2.87)	64 more per 1,000 (from 91 fewer to 175 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------------------------------	-------------------	-------------------	------------------------	---	---------------	----------

Overall Mortality: Time to event

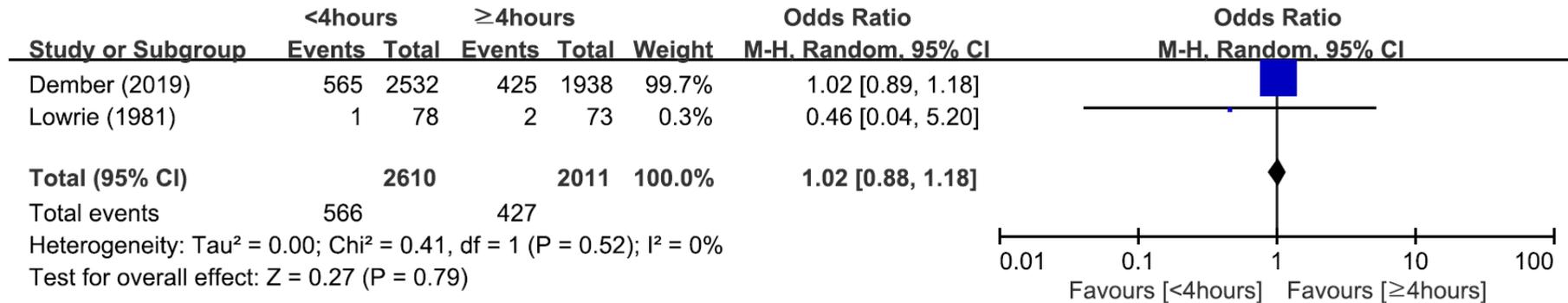
4	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	-/0	-/0	OR 1.34 (1.15 to 1.55)	1 fewer per 1,000 (from 2 fewer to 1 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-----------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	------------------------	---	----------	-----------

Overall Mortality: 2/week vs 3/week

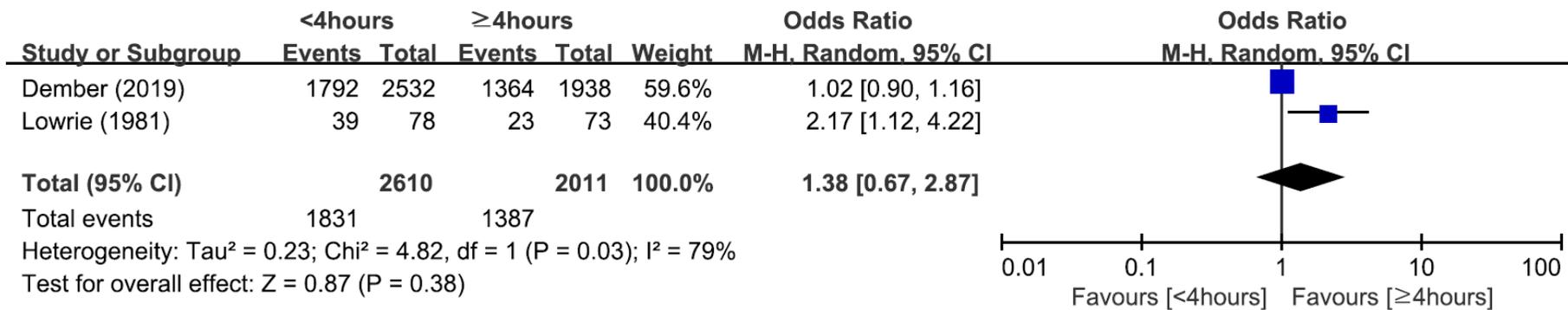
3	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	-/0	-/0	2.02 (1.01 to 4.07)	-- per 1,000 (from -- to --)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-----------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---------------------	------------------------------	----------	-----------

6) Forest plots

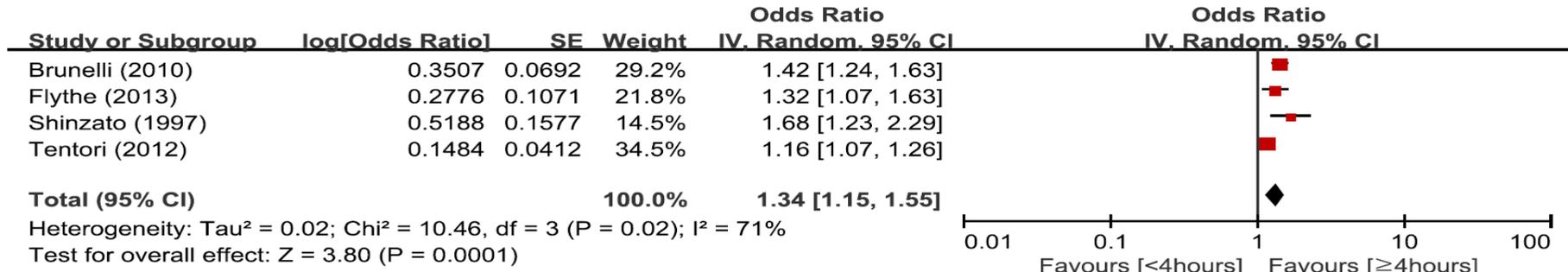
6.1. All-cause mortality of <4 hours vs. ≥4 hours dialysis time per sessions: RCT



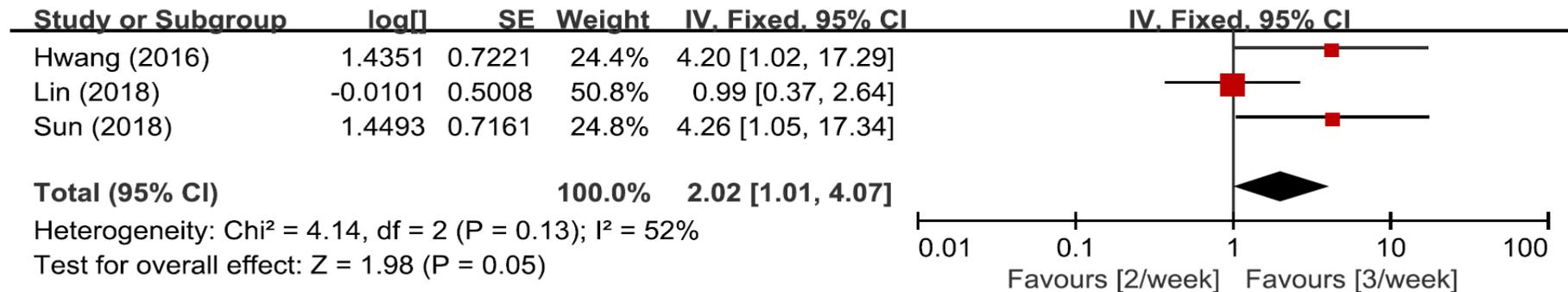
6.2. Hospitalization of <4 hours vs. ≥4 hours dialysis time per sessions: RCT



6.3. All-cause mortality of <4 hours vs. ≥4 hours dialysis time per sessions: non-RCT



6.4. All-cause mortality of 2/week vs 3/week dialysis session: non-RCT



핵심질문 2.2.

혈액투석을 유지하는 성인 환자에서 (P) 높은 투석량은 (I) 낮은 투석량과 비교하여 (C) 생존율 개선 효과가 (O) 있는가?



권고(Recommendation)

주 3회 혈액투석을 유지하는 성인 환자에서 목표 투석량은 single-pool Kt/V 1.4로 유지할 것을 권고한다.

- 권고등급 : 강하게 권고함(A: strong recommendation)
- 근거수준 : 중등도(moderate)

㉠ 근거 요약

혈액투석의 적절도는 전통적으로 요소(urea)로 대표되는 소분자 물질의 제거량을 평가하는 방식으로 이루어져 왔다. 요소 제거의 지표로 투석막 요소 청소율(K), 투석 시간(t), 요소 분포용적(V)을 이용하는 Kt/V가 제시되면서 많은 관찰연구에서 Kt/V의 증가가 투석 환자의 사망률 감소와 밀접한 관계가 있음을 발표하였다^[1-11].

이 주제에 관한 대표 연구는 2002년에 발표된 Hemodialysis (HEMO) 연구이다^[12]. 1,846명의 주 3회 혈액투석을 유지하는 환자를 대상으로 진행된 이 무작위 대조 연구는 평균 single-pool Kt/V (spKt/V)가 1.32으로 유지된 표준 그룹에 비교하여 평균 spKt/V가 1.71이었던 고용량 그룹에서 의미 있는 이환율이나 사망률 개선을 보이지 않았다.

따라서 앞서 언급한 많은 관찰연구에서 적절한 투석량을 유지하지 못할 경우 사망률의 증가가 있음을 보고하였기 때문에, 양질의 투석 시스템하에 적절한 투석 시간을 유지하여 권고된 spKt/V 1.4를 확보하는 것이 권장된다. 그러나 HEMO 연구에서 고용량의 투석이 이환율이나 사망률 개선을 보이지 못함에 따라 투석량을 권고한 이상으로 증가시키는 것은 추가 이득을 기대하기 어렵고 불필요하다.

투석적절도를 평가하는 다른 방법으로 요소 감소율(urea reduction ratio)과 equilibrated Kt/V (eKt/V)가 있다. 요소 감소율은 계산하기 간편한 장점이 있으나 환자의 요소 분포용적을 고려하지 않으므로 오류가 많다. spKt/V는 투석 후 체내 요소 재분포에 의한 혈중 요소 농도의 재상승을 고려하지 않으므로 eKt/V보다 높은 값을 가진다. 따라서 HEMO 연구 표준 그룹의 spKt/V에 상응하는 eKt/V는 평균 1.16였으며, spKt/V 1.4의 투석을 목표로 할 때의 상응하는 eKt/V는 일반적으로 1.2를 권고한다.

㉠ 권고 고려사항

1) 이득과 위해

eKt/V는 투석 후 요소의 체내 재분포를 고려한 지표이다. 그러나 eKt/V는 투석 종료 30분 후 추가

채혈을 시행하여 계산하거나 수학적 모델링을 통해 계산식으로 $spKt/V$ 와 eKt/V 간의 변환을 해야 한다^[13]. 그러나 eKt/V 를 이용한 투석적절도 평가가 $spKt/V$ 를 이용할 때보다 추가적인 이익을 얻을 수 있다는 근거는 부족하다.

2) 환자의 가치와 선호도

투석적절도에 환자의 가치나 선호도는 일반적으로 반영되지 않는다.

3) 장애 요인과 촉진 요인, 극복방안

고유량 투석막(high flux membrane)의 도입 이후로 투석막의 낮은 요소 청소율이 문제가 되는 경우는 드물어졌다. 그러나 주 3회 12시간 이상을 투석에 소모하는 것은 여전히 환자의 삶의 질을 저해한다. 따라서 투석 시간을 줄이고자 하는 환자의 요구가 투석적절도를 유지하는 장애 요인이 될 수 있다. 그러므로 주기적인 Kt/V 측정을 통해 적절한 투석량이 유지되는지를 평가하고 환자에게 투석적절도 유지의 필요성에 대해 교육할 필요가 있다. HEMO 연구에서 $spKt/V$ 의 환자 내 변동 계수가 약 10%인 것을 고려해볼 때, 목표 $spKt/V$ 인 1.4가 달성되지 못하더라도 최소 $spKt/V$ 1.2 이상은 반드시 유지되어야 한다.

또한 투석적절도에 대한 대부분의 연구는 주 3회 표준 혈액투석을 시행하는 환자들을 대상으로 진행되었기 때문에, 주 3회 이외의 스케줄로 투석을 시행 받는 환자에게 직접 적용하기 어렵다. 표준 3회 투석 이외의 스케줄로 투석을 시행 받는 환자에게는 잔여신기능을 고려하는 주당 standardized Kt/V 를 적용할 수는 있다^[14]. 이전의 관찰연구에서 표준 주 3회 투석 및 그 이외의 스케줄에서 standardized Kt/V 와 사망률의 관계를 보고하였으나^[10,15,16], 아직 높은 수준의 근거가 부족하다. 따라서 주 3회 이외에 스케줄로 투석을 시행하는 환자에서는 투석적절도 평가가 쉽지 않아 추가적인 연구가 필요하다.

4) 자원

투석량이 부족하면 환자의 이환율 증가로 인한 추가 입원 등으로 의료 자원의 불필요한 소모가 있을 수 있다. 반면, 전술한 바와 같이 HEMO 연구에서 고용량의 투석이 추가적인 생존율의 이득을 보여주지 못하였기 때문에, 권고된 투석량 이상의 투석을 시행하는 것 역시 불필요한 투석 자원의 낭비가 될 수 있다.

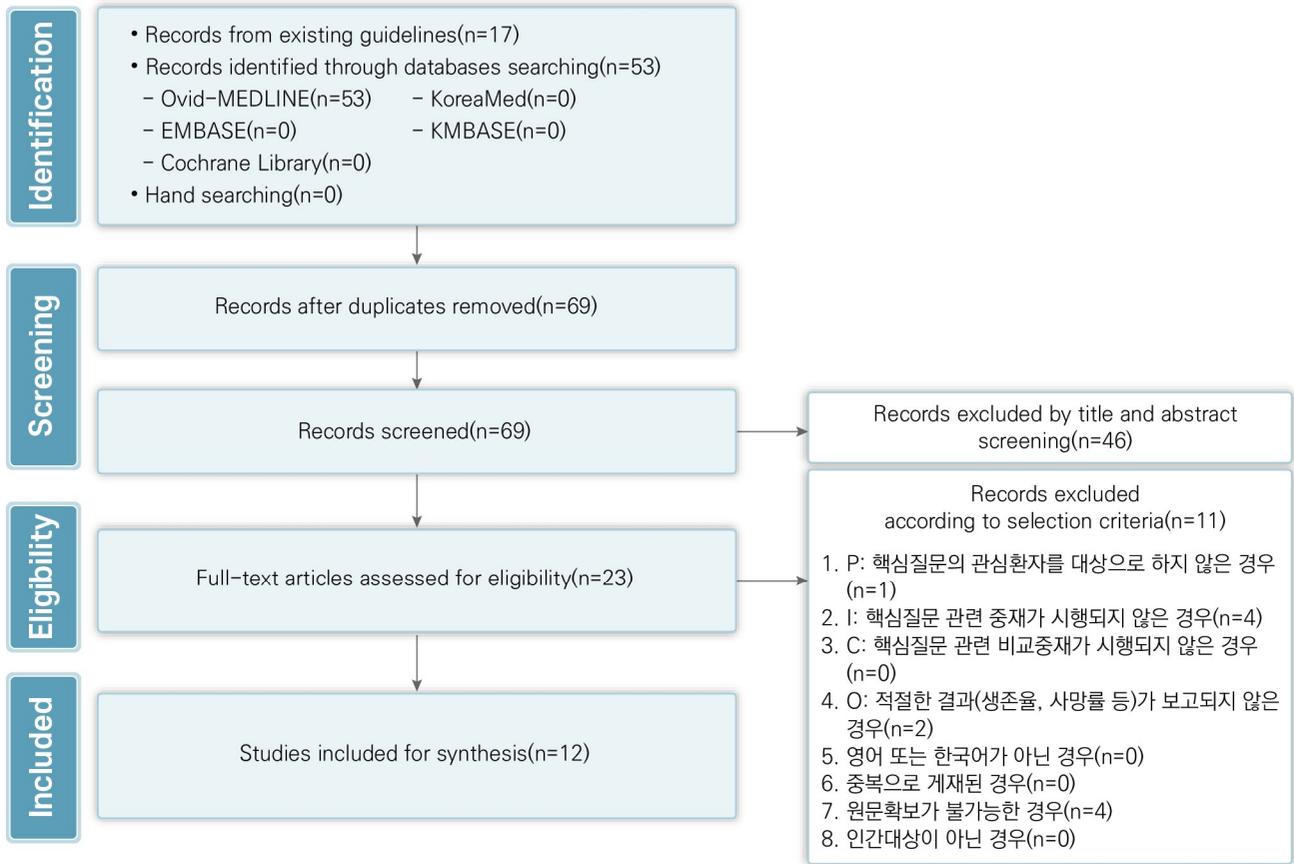
참고문헌

- [1] Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Stannard DC, Carroll CE, Daugirdas JT, Bloembergen WE, Greer JW, Hakim RM: The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int* 50:550-6, 1996
- [2] Bloembergen WE, Stannard DC, Port FK, Wolfe RA, Pugh JA, Jones CA, Greer JW, Golper TA, Held PJ: Relationship of dose of hemodialysis and cause-specific mortality. *Kidney Int* 50:557-65, 1996

- [3] Shinzato T, Nakai S, Akiba T, Yamazaki C, Sasaki R, Kitaoka T, Kubo K, Shinoda T, Kurokawa K, Marumo F, Sato T, Maeda K: Survival in long-term haemodialysis patients: results from the annual survey of the Japanese Society for Dialysis Therapy. *Nephrol Dial Transplant* 12:884-8, 1997
- [4] Chertow GM, Owen WF, Lazarus JM, Lew NL, Lowrie EG: Exploring the reverse J-shaped curve between urea reduction ratio and mortality. *Kidney Int* 56:1872-8, 1999
- [5] Wolfe RA, Ashby VB, Daugirdas JT, Agodoa LY, Jones CA, Port FK: Body size, dose of hemodialysis, and mortality. *Am J Kidney Dis* 35:80-8, 2000
- [6] Port FK, Ashby VB, Dhingra RK, Roys EC, Wolfe RA: Dialysis dose and body mass index are strongly associated with survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 13:1061-6, 2002
- [7] Salahudeen AK, Dykes P, May W: Risk factors for higher mortality at the highest levels of spKt/V in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 18:1339-44, 2003
- [8] Termorshuizen F, Dekker FW, van Manen JG, Korevaar JC, Boeschoten EW, Krediet RT: 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* 15:1061-70, 2004
- [9] Port FK, Wolfe RA, Hulbert-Shearon TE, McCullough KP, Ashby VB, Held PJ: High dialysis dose is associated with lower mortality among women but not among men. *Am J Kidney Dis* 43:1014-23, 2004
- [10] Ramirez SP, Kapke A, Port FK, Wolfe RA, Saran R, Pearson J, Hirth RA, Messana JM, Daugirdas JT: Dialysis dose scaled to body surface area and size-adjusted, sex-specific patient mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:1977-87, 2012
- [11] Hong WP, Lee YJ: The association of dialysis adequacy, body mass index, and mortality among hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 20:382, 2019
- [12] Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, Allon M, Bailey J, Delmez JA, Depner TA, Dwyer JT, Levey AS, Levin NW, Milford E, Ornt DB, Rocco MV, Schulman G, Schwab SJ, Teehan BP, Toto R: Effect of Dialysis Dose and Membrane Flux in Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med* 347:2010-2019, 2002
- [13] Daugirdas JT, Depner TA, Gotch FA, Greene T, Keshaviah P, Levin NW, Schulman G: Comparison of methods to predict equilibrated Kt/V in the HEMO Pilot Study. *Kidney Int* 52:1395-405, 1997
- [14] Daugirdas JT, Depner TA, Greene T, Levin NW, Chertow GM, Rocco MV: Standard Kt/Vurea: a method of calculation that includes effects of fluid removal and residual kidney clearance. *Kidney Int* 77:637-44, 2010
- [15] Pattharanitima P, Chauhan K, El Shamy O, Chaudhary K, Sharma S, Coca SG, Nadkarni GN, Uribarri J, Chan L: The association of standard Kt/V and surface area-normalized standard Kt/V with clinical outcomes in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 24:495-505, 2020
- [16] Rivara MB, Ravel V, Streja E, Obi Y, Soohoo M, Cheung AK, Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R: Weekly Standard Kt/V(urea) and Clinical Outcomes in Home and In-Center Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 13:445-455, 2018

근거의 검색과 선정

1) PRISMA flowchart



2) 검색식

검색일 : 2020.11.2. Ovid-Medline

연번	검색어	검색 결과
1	exp Kidney Failure, Chronic/	94,213
2	(end?sta* kidney OR end?sta* renal OR kidney fail* OR renal fail* OR chronic renal OR chronic kidney OR ESRD OR ESKD OR ESKF).tw.	162,676
3	1 OR 2	210,925
4	exp Renal Dialysis/ OR exp Renal Replacement Therapy/	212,416
5	(hemodialysis OR renal replacement therapy OR HD OR RRT).tw.	104,590
6	4 OR 5	261,084
7	3 AND 6	82,096
8	(Kt?V OR dialyzer clearance OR dialysis adequa* OR Hemodialysis Kinetic*).tw.	1,246
9	7 AND 8	633
10	limit 9 to yr="2018-Current"	53

3) 근거표

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention (n)	Comparison (n)	Study results
1	Eknoyan (2002)	RCT	1,846	High (920)	Standard (926)	The effects of the dose and flux interventions were similar at both levels of the other variable (P for interaction=0.30).
2	Held (1996)	Cohort	2,311	Kt/V 1.17-1.32 (462), Kt/V >.33 (462), Kt/V 0.91-1.05 (462), Kt/V <0.91 (463)	Kt/V 1.06-1.16 (462)	0.1 higher Kt/V is associated with a 7% lower mortality risk (RR = 0.93, P = 0.01)
3	Bloembergen (1996)	Cohort	2,479	Kt/V 1.2	Kt/V 0.9	All-cause mortality risk was 8% lower (RR = 0.92, P < 0.001) for each 0.1 higher Kt/V
4	Shinzato (1996)	Cohort	56,431	Kt/V >1.2 or <1.0	Kt/V 1.0~1.2	A progressive decrease in the probability of death was seen as Kt/V increased until it reached 1.8.
5	Chertow (1999)	Cohort	3,009	Kt <40 or >44.8	Kt 40.0-44.8	Using the third quintile of Kt as the referent category, the RR of death declined with increasing Kt: 1.34 (0.99 to 1.81), 1.06 (0.76 to 1.45), 1.00, 1.00 (0.72 to 1.38), and 0.83 (0.59 to 1.16).
6	Wolfe (2000)	Cohort	9,165			The results are shown as the solid lines in Fig 1, and the negative gradient shows that the mortality rate tends to be less for patients receiving greater Kt/V in each group of patients.
7	Port (2002)	Cohort	45,967	URR >75%	URR 65-70%	The URR 75% group showed a 14% lower mortality risk compared with the 70 to 75% group (RR, 0.86; P = 0.0001).
8	Salahudeen (2003)	Cohort	1,151	spKt/V <1.23 or >1.39 (921)	spKt/V 1.23-1.39 (230)	In the multivariate analysis, that is in the presence of all the above variables, the spKt/V -1.2 (under dialysis) persisted as a significant risk factor (2.27, 95% CI 1.42-3.60, P = 0.001).
9	Termorshuizen (2004)	Cohort	740	Weekly spKt/V <3.37	Weekly spKt/V >3.37	Among anuric patients, a consistent decrease in mortality with higher levels of dKt/Vurea was found (overall P = 0.0008). The mortality figures associated with the three lowest dKt/Vurea quintiles (dKt/Vurea = 2.90/wk) were significantly higher than the mortality figure for the highest quintile (dKt/Vurea = 3.37/wk).

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention (n)	Comparison (n)	Study results
10	Port (2004)	Cohort	10,816	URR >75%	URR 70–75%	For both men and women, patients with a URR less than 60% have significantly greater mortality risk than those in the 65 to 70% category ($P = 0.0001$ for both). Among women, RR for mortality declined significantly with increasing eKt/V greater than 1.05 (6% lower per 0.1 higher eKt/V; $P = 0.001$). Among men, RR for mortality did not change significantly with increasing eKt/V (2% lower per 0.1 higher eKt/V; $P = 0.23$).
11	Ramirez (2012)	Cohort	7,229	Male spKt/V >quintile 2, Women	Male spKt/V quintile 1	For spKt/V, the adjusted mortality hazard ratio decreased as spKt/V increased until a dose of approximately 1.6–1.7 was reached.
12	Hong (2019)	Cohort	18,242	spKt/V <1.2 or >1.4	spKt/V 1.2–1.4	Cox regression analyses showed that, compared to the reference (spKt/V 1.2 to <1.4), lower and higher baseline spKt/V values were associated with greater and lesser risks for all-cause mortality, respectively; the case mix-adjusted HRs and 95% CIs were 1.33 (1.19–1.49), 1.09 (1.00–1.19), 0.93 (0.86–1.01), 0.86 (0.78–0.95), and 0.86 (0.77–0.96) for spKt/V values <1.0, 1.0 to <1.2, 1.4 to <1.6, 1.6 to <1.8, and ≥ 1.8 , respectively.

CI, confidence interval; dKt/Vurea, delivered Kt/V of urea; eKt/V, equilibrated Kt/V; HRs, hazard ratios; spKt/V, single-pool KT/V; URR, urea reduction ratio; wk, week

4) 질 평가 (ROB for RCT/RoBANS 2.0 for non-RCT)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Participant comparability	Selection of participants	Confounding variables	Measurement of exposure	Blinding of outcome assessments	Outcome evaluation	Incomplete outcome data	Selective reporting
Eknoyan 2002	?	+	+	+	+	+								
Bloembergen 1996							+	+	?	+	?	+	+	+
Chertow 1999							+	+	-	+	?	?	+	?
Held 1996							+	+	?	+	?	+	?	?
Hong 2019							+	+	?	+	?	+	+	?
Port 2002							+	+	?	+	?	+	?	?
Port 2004							+	+	-	+	?	+	?	+
Ramirez 2012							+	+	?	+	?	+	?	?
Salahudeen 2003							+	+	?	+	?	?	?	?
Shinzato 1996							+	+	-	+	?	+	?	?
Termorshuizen 2004							+	+	?	+	?	+	-	+
Wolfe 2000							+	+	-	+	?	+	?	?

 High risk of bias	 Unclear risk of bias	 Low risk of bias
---	--	--

5) 근거요약표(GRADE tables)

Clinical evidence profiles: high-dose dialysis versus low-dose dialysis for ESRD patients

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	High dose	Low dose	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Mortality

11	observational studies	not serious	not serious	serious ^a	not serious	dose response gradient	In total, 11 observational studies consistently reported that low dialysis dose, which was evaluated using spKt/V, eKt/V, or URR, was associated increased mortality in adult ESRD patients maintaining hemodialysis. However, the relationship between high-dose dialysis, eKt/V>1.4 or spKt/V>1.6, and mortality showed heterogeneity between studies.		⊕⊕○○	LOW	IMPORTANT
----	-----------------------	-------------	-------------	----------------------	-------------	------------------------	--	--	------	-----	-----------

Mortality

1	randomized trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	431/920 (46.8%)	440/926 (47.5%)	OR 0.97 (0.81 to 1.17)	8 fewer per 1,000 (from 52 fewer to 39 more)	⊕⊕⊕○	MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----------------	-----------------	-------------------------------	---	------	----------	----------

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Explanations

- Some studies presented relationship between dialysis dose and mortality only in subgroups according to body mass index or sex, not for all cohort patients.
- There was a high risk of imprecision because only one randomized controlled trial was included for this issue.

핵심질문 3.1.

혈액투석 환자에서 (P) 고유량 투석막(high flux membrane)을 사용하는 것은 (I) 저유량 투석막(low flux membrane)을 사용하는 것보다 (C) 모든 사망위험, 심혈관계 사망, 입원율, β_2 -microglobulin 등을 (O) 감소시키는가?

**권고(Recommendation)**

혈액투석 환자에서 고유량 혈액투석의 시행을 권고한다. 다만, 고유량 혈액투석에 따르는 비용과 고유량 투석막 등의 가용성 등을 고려하여 결정할 수 있다.

- 권고등급 : 강하게 권고함(A: strong recommendation)
- 근거수준 : 높음(high)

Q 근거 요약

HEMO^[1], MPO (Membrane Permeability Outcome)^[2], 그리고 EGE 연구^[3] 등 고유량(high flux)과 저유량(low flux) 투석막을 비교한 3개의 대규모 무작위 임상 시험에서 고유량 투석은 저유량 투석보다 환자의 모든 사망 위험에서 유의한 효과를 증명하지는 못했다. 하지만, HEMO 연구^[1]에서는 2차 결과변수인 심혈관계 사건으로 인한 사망의 위험을 유의하게 감소시켰으며(0.072 vs. 0.059 person-year), 심혈관계 사건으로 인한 입원과 사망으로 정의된 복합사건(composite outcome)에서도 유의한 효과가 입증되었다. 또한, 하위그룹(subgroup) 분석에서 투석 기간이 3.7년 이상의 장기 투석 환자 그룹에서 일차 결과변수인 사망 위험을 37% 감소시켰고 이는 통계적으로 유의하였다. MPO 연구^[2]에서도 혈청 알부민 농도가 4.0 g/dL 이하인 하위그룹에서 사망 위험을 51%(RR 0.49, 95% CI 0.28-0.87) 감소시켰으며 당뇨병환자 그룹에서도 생존율을 증가시켰다. 그리고, EGE 연구^[3]에서는 복합 심혈관계 사건을 감소시키지는 못했으나, 사후 분석에서 자가 동정맥루를 이용하여 투석하는 환자그룹과 당뇨병환자 그룹에서는 심혈관계 사건 발생을 감소시켰다.

이번 진료지침에서는 관찰연구를 제외한 12개의 전향적 임상시험만을 대상으로 메타분석을 시행하였으며, 고유량 혈액투석은 저유량보다 모든 사망 위험을 13%(RR 0.87, 95% CI 0.76-0.99), 심혈관계 사망 위험을 19%(RR 0.81, 95% CI 0.70-0.95) 감소시키는 것으로 나타났다(forest plot 6.1, 6.2). 또한, 고유량 투석그룹에서 혈청 β_2 -microglobulin의 농도를 9.90 mg/L 만큼 감소시키는 것으로 나타났다(forest plot 6.4). 하지만 이번 메타분석에서 고유량 혈액투석에 의한 입원율 감소와 Kt/V 증가에 있어 유의한 효과가 나타나지 않았다(forest plot 6.3, 6.5).

권고 고려사항

저유량보다 고유량 혈액투석은 약간의 비용이 더 발생하는 치료이므로 이에 따르는 비용 증가와 혈액투석실 내 고유량 혈액투석막의 가용성 여부 등을 고려하여 결정할 수 있다.

1) 이득과 위해

앞에서 언급한 것과 같이 현재까지 발표된 전향적 임상 시험을 메타분석을 한 결과에 따르면 고유량 혈액투석은 원인과 관계없이 모든 사망의 위험을 13% 감소시켰으며, 심혈관계 사망 위험과 혈청 β_2 -microglobulin의 농도를 모두 감소시켰다. 특히 당뇨병환자나 장기간의 혈액투석 병력으로 인해 혈액투석 관련 아밀로이드증(dialysis-related amyloidosis) 발생 위험이 높은 그룹에서 고유량 투석으로 인한 이득이 높을 것으로 추정할 수 있다.

고유량 투석막 사용이 저유량보다 투석 중 저혈압, 근육 경련 등의 발생이 특별히 더 높지 않으며, 국내에서 고유량 투석막의 비용이 저유량 투석막보다 현저히 증가하지는 않는다.

2) 환자의 가치와 선호도

환자의 입장에서는 고유량과 저유량 투석 방식 중 특정 방식에 대한 선호를 하고 있지는 않으며, 혈액투석 환자에서 고유량 혹은 저유량 투석막의 선택은 통상 의료진의 의학적 판단에 기반하는 것이므로, 본 권고안에 대해 환자의 가치와 선호도를 논하는 것은 큰 의미가 없다.

3) 장애 요인과 촉진 요인, 극복방안

특별히 없음

4) 자원

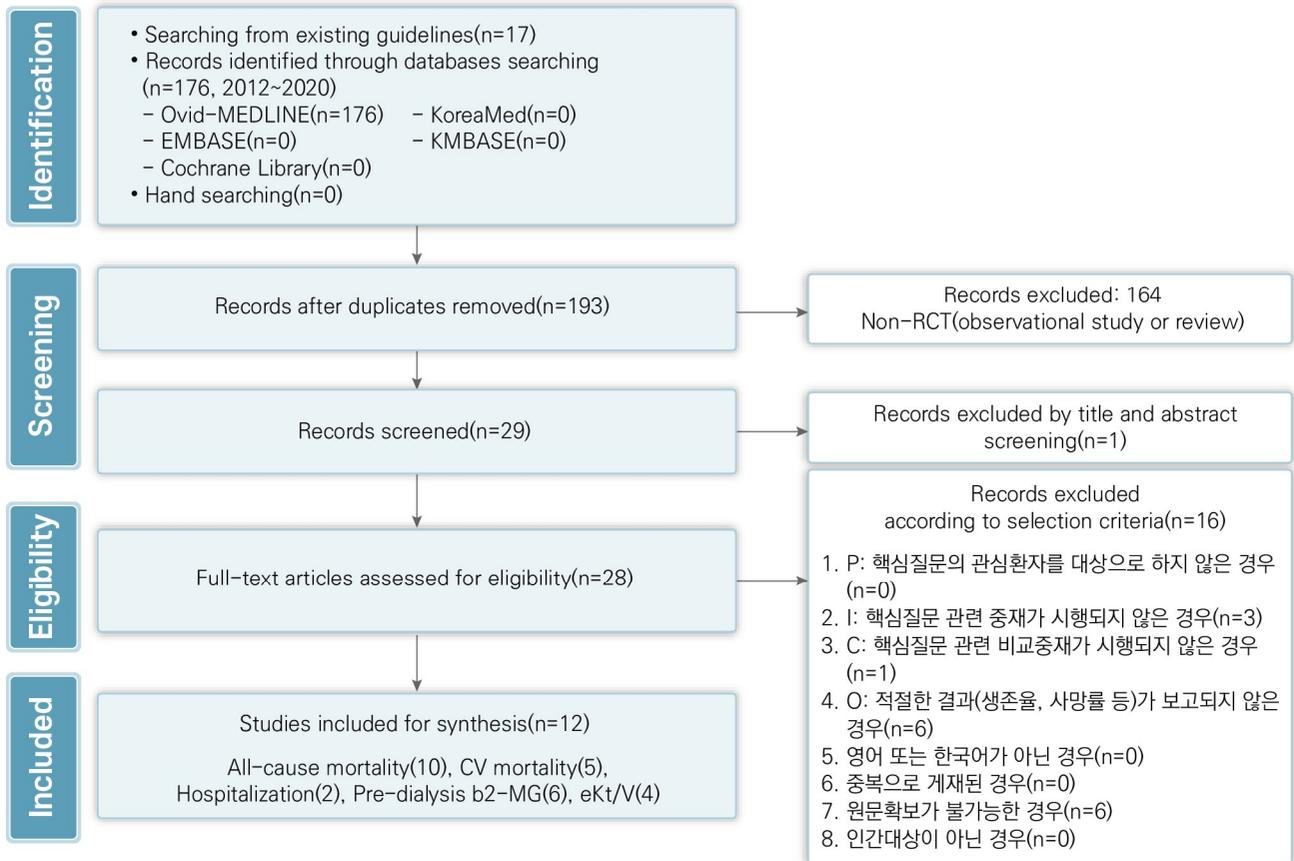
국내 대부분의 혈액투석실에서는 고유량 투석막 사용이 가능한 상황이며, 국내에서 고유량 투석막의 사용은 의료보험 급여의 적용을 받고 있다.

참고문헌

- [1] Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, Allon M, Bailey J, Delmez JA, Depner TA, Dwyer JT, Levey AS, Levin NW, Milford E, Ornt DB, Rocco MV, Schulman G, Schwab SJ, Teehan BP, Toto R, Hemodialysis Study G: Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 347:2010–9, 2002
- [2] Locatelli F, Martin–Malo A, Hannedouche T, Loureiro A, Papadimitriou M, Wizemann V, Jacobson SH, Czekalski S, Ronco C, Vanholder R, Membrane Permeability Outcome Study G: Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 20:645–54, 2009
- [3] Asci G, Tz H, Ozkahya M, Duman S, Demirci MS, Cirit M, Sipahi S, Dheir H, Bozkurt D, Kircelli F, Ok ES, Erten S, Ertlav M, Kose T, Basci A, Raimann JG, Levin NW, Ok E, Group EGES: The impact of membrane permeability and dialysate purity on cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol* 24:1014–23, 2013
- [4] Ayli M, Ayli D, Azak A, Yuksel C, Atilgan G, Dede F, Akalin T, Abayli E, Camlibel M: The effect of high–flux hemodialysis on dialysis–associated amyloidosis. *Ren Fail* 27:31–4, 2005
- [5] Chazot C, Kirchgessner J, Pham J, Vo–Van C, Lorriaux C, Hurot JM, Zaoui E, Grassmann A, Jean G, Marcelli D: Effect of Membrane Permeability on Cardiovascular Risk Factors and β 2m Plasma Levels in Patients on Long–Term Haemodialysis: A Randomised Crossover Trial. *Nephron* 129:269–75, 2015
- [6] Kuchle C, Fricke H, Held E, Schiffel H: High–flux hemodialysis postpones clinical manifestation of dialysis–related amyloidosis. *Am J Nephrol* 16:484–8, 1996
- [7] Lang SM, Bergner A, Topfer M, Schiffel H: Preservation of residual renal function in dialysis patients: effects of dialysis–technique–related factors. *Perit Dial Int* 21:52–7, 2001
- [8] Li PK, Cheng YL, Leung CB, Szeto CC, Chow KM, Kwan BC, Ng ES, Fok QW, Poon YL, Yu AW: Effect of membrane permeability on inflammation and arterial stiffness: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:652–8, 2010
- [9] Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B, Ronco C, Marcelli D, La Greca G, Orlandini G: Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. The Italian Cooperative Dialysis Study Group. *Kidney Int* 50:1293–302, 1996
- [10] Locatelli F, Andrulli S, Pecchini F, Pedrini L, Agliata S, Lucchi L, Farina M, La Milia V, Grassi C, Borghi M, Redaelli B, Conte F, Ratto G, Cabiddu G, Grossi C, Modenese R: Effect of high–flux dialysis on the anaemia of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 15:1399–409, 2000
- [11] Simon P, Ang KS, Cam G, Benziane A, Bonn F: Indices of adequate dialysis in patients hemodialyzed with AN 69 membrane. *Kidney Int Suppl* 41:S291–5, 1993
- [12] Klemm A, Franke C, Busch M, Muller A, Franke S, Lang D, Passlick–Deetjen J, Stein G: Influence of hemodialysis membrane permeability on serum levels of advanced glycation end products (AGEs) and homocysteine metabolites. *Clin Nephrol* 61:191–7, 2004

근거의 검색과 선정

1) PRISMA flowchart



2) 검색식

검색일 : 2020.11.2. Ovid-Medline

연번	검색어	검색 결과
1	exp Kidney Failure, Chronic/	94,213
2	(end?sta* kidney OR end?sta* renal OR kidney fail* OR renal fail* OR chronic renal OR chronic kidney OR ESRD OR ESKD OR ESKF).tw.	162,676
3	1 OR 2	210,925
4	exp Renal Dialysis/ OR exp Renal Replacement Therapy/	212,416
5	(hemodialysis OR renal replacement therapy OR HD OR RRT).tw.	104,590
6	4 OR 5	261,084
7	3 AND 6	82,096
8	(high?flux OR low?flux OR (membrane adj2 flux) OR (flux adj2 dialyzer)).tw	1,075
9	7 AND 8 (최종)	176

3) 근거표

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention (n)	Comparison (n)	Study results
1	Eknoyan (2002), [HEMO Study]	RCT	1,846	921	925	There was no significant effect of high- versus low-flux membranes on mortality. However, high flux was associated with a significant reduction in several secondary outcomes, including cardiac mortality and a composite outcome of cardiac hospitalization or cardiac death. Patients treated with dialysis for more than 3.7 years prior to randomization had a lower risk of death with high- vs. low-flux dialyzers, whereas there was no difference among those with fewer years of prior HD.
2	Locatelli (2009), [MPO Study]	RCT	647	318	329	No significant difference in mortality with high- vs. low-flux membranes. A statistically significant reduction in all-cause mortality in the high-flux vs. the low-flux group among participants with serum albumin equal to or lower than 4 g/dL (RR 0.49, 95% CI 0.28-0.87). Improved survival associated with high- vs. low-flux dialyzers among those with diabetes.
3	Asci (2013), [EGE Study]	RCT	704	352	352	No statistically significant difference in the composite CV outcome between high- and low-flux dialyzers (HR 0.73, 95% CI 0.49-1.08, $P = 0.1$). Post hoc analysis suggested a benefit associated with high- vs. low-flux dialysis on improving CV event-free survival among those with AV fistulas and those with diabetes.
4	Ayli (2005)	RCT	48	24	24	In the high-flux group, the reduction of β 2-MG and P levels during dialysis was significantly higher when compared with the low-flux group ($P < 0.001$). During the follow-up period, while β 2-MG levels decreased significantly in the high-flux group ($P < 0.05$), there was an increase in the low-flux group ($P < 0.05$).
5	Chazot (2015)	RCT, cross-over	70	32	38	Average β 2-MG was significantly lower at the end of the high-flux phase (43.3 ± 11.1 mg/l vs 27.5 ± 76.0 mg/l, $P < 0.0001$) vs. end of low-flux phase.

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention (n)	Comparison (n)	Study results
6	Köchle (1996)	RCT	24	12	12	After 6 years of follow-up no clinical signs of dialysis-related amyloidosis were found in any of the patients dialyzed with high-flux polysulfone membranes, whereas 8/10 of the conventionally dialyzed patients had carpal tunnel syndrome and/or osteoarticular lesions. Serum levels of β 2-MG were significantly reduced in patients treated with high-flux polysulfone membranes.
7	Lang (2001)	RCT	30	15	15	Residual renal function declined faster in patients with bioincompatible (cuprophane, low flux) than with biocompatible (polysulfone, high flux) HD membranes (3.6 mL/min vs. 1.9 mL/min after 6 months). Eleven percent of the HD sessions were complicated by clinically relevant blood pressure reductions, but there were no differences between the two dialyzer membrane groups.
8	Li (2010)	randomized, crossover study	45	21	24	Predialysis β 2-MG levels decreased significantly when using the high-flux polyamide membrane. No difference between membranes was observed for serum albumin, high-sensitivity C-reactive protein, fibrinogen, IL-6, triglycerides, HDL cholesterol, LDL cholesterol, and lipoprotein(a) during the study. A significant increase in aortic PWV, a marker of aortic stiffness, was noted after patients switched from high-flux to low-flux polyamide membranes.
9	Locatelli (1996)	RCT	155	51	104	Compared Cuprophan hemodialysis (Cu-HD), low-flux polysulfone hemodialysis (LfPS-HD), high-flux polysulfone high-flux hemodialysis (HfPS-HD), and high-flux polysulfone hemodiafiltration (HfPS-HDF). A significant decrease in pre-dialysis plasma β 2-MG levels in high-flux dialysis of 9.04 ± 10.46 mg/l (23%) and in hemodiafiltration of 6.35 ± 12.28 mg/l (16%), both using high-flux polysulfone membrane in comparison with cuprophan and low-flux polysulfone membranes ($P = 0.032$).

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention (n)	Comparison (n)	Study results
10	Locatelli (2000)]	RCT	74	35	39	No difference in hemoglobin level increase between patients treated for 3 months with a high-flux biocompatible membrane in comparison with those treated with a standard membrane.
11	Simon (1993)	RCT	54	32	22	32 were treated with AN 69 (M/F = 13/19, 62 ± 14 years) and 22 with cuprothane. Better survival (70%) at four years was observed in patients with high TACurea who were treated by AN 69. The difference was highly significant with the survival rate (22%) in patients with high TACurea who were treated by cuprothane.
12	Klemm (2004)	RCT, cross-over	26	13	13	No differences between polysulfone high- and low-flux membranes for lowering predialytic serum concentrations of the measured AGEs, which are mainly bound on albumin.

AGE: advanced glycation end-products; AN: acrylonitrile; β 2-MG: β 2-microglobulin; CV, cardiovascular; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; PWV: pulse wave velocity; TACurea: time-averaged concentration of urea

4) 질 평가 (ROB for RCT only)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ayli 2005	?	?	●	?	+	+	?
Chazot 2015	+	?	?	?	●	?	?
EGE Study 2013	+	?	?	?	+	+	?
HEMO 2002	+	+	?	+	+	+	+
Klemm 2004	?	?	●	?	+	●	●
Kuchle 1996	?	?	●	?	+	+	?
Lang 2001	●	●	●	?	?	●	?
Li 2010	+	+	●	?	+	+	●
Locatelli 1996	?	+	●	?	+	+	+
Locatelli 2000	?	?	●	●	+	?	+
MPO 2009	+	+	?	●	+	+	+
Simon 1993	?	?	●	?	+	+	?

● High risk of bias
? Unclear risk of bias
+ Low risk of bias

5) 근거요약표(GRADE Tables)

Clinical evidence profiles: high-flux compared to low-flux membranes for end-stage kidney disease

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	High-flux	low-flux membranes	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
All-cause mortality												
10	randomized trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	599/1789 (33.5%)	662/1860 (35.6%)	RR 0.87 (0.76 to 0.99)	46 fewer per 1,000 (from 85 fewer to 4 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Cardiovascular mortality												
5	randomized trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	234/1644 (14.2%)	288/1652 (17.4%)	RR 0.81 (0.70 to 0.95)	33 fewer per 1,000 (from 52 fewer to 9 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Hospitalization – Any cause												
2	randomized trials					none	20/64 (31.3%)	18/60 (30.0%)	RR 0.80 (0.53 to 1.22)	60 fewer per 1,000 (from 141 fewer to 66 more)	–	IMPORTANT
Predialysis β2- microglobulin												
6	randomized trials					none	1371	1378	–	MD 9.9 lower (12.14 lower to 7.65 lower)	–	IMPORTANT

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	High-flux	low-flux membranes	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

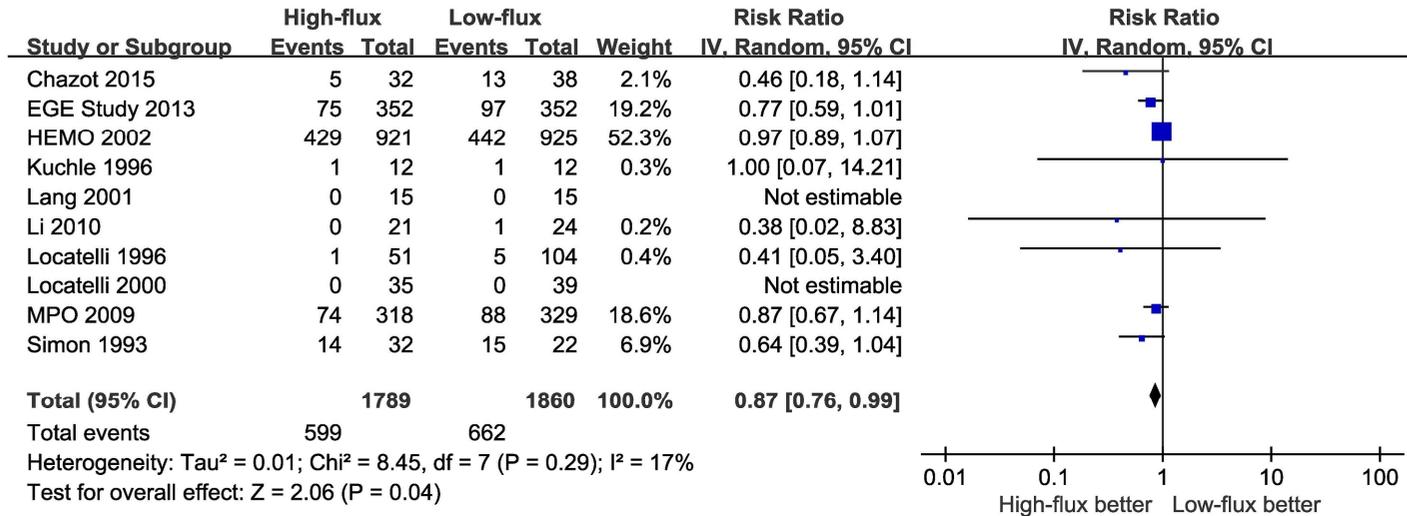
Equilibrated Kt/Vurea

4	randomized trials					none	1332	1340	-	MD 0 (0.02 lower to 0.01 higher)	-	IMPORTANT
---	-------------------	--	--	--	--	------	------	------	---	--	---	-----------

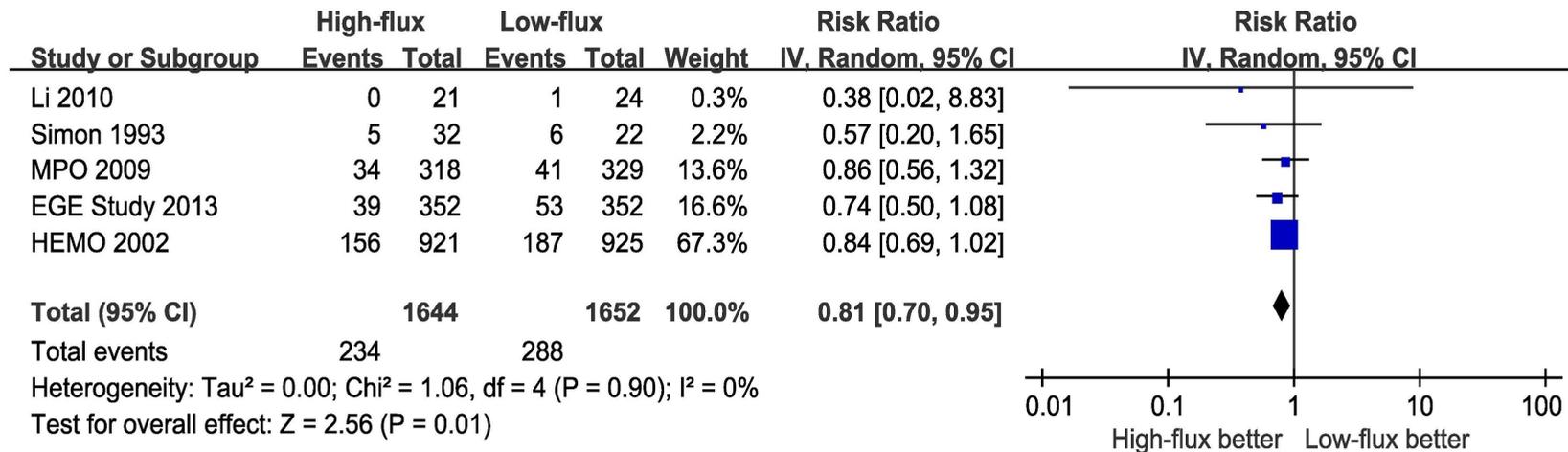
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

6) Forest Plot

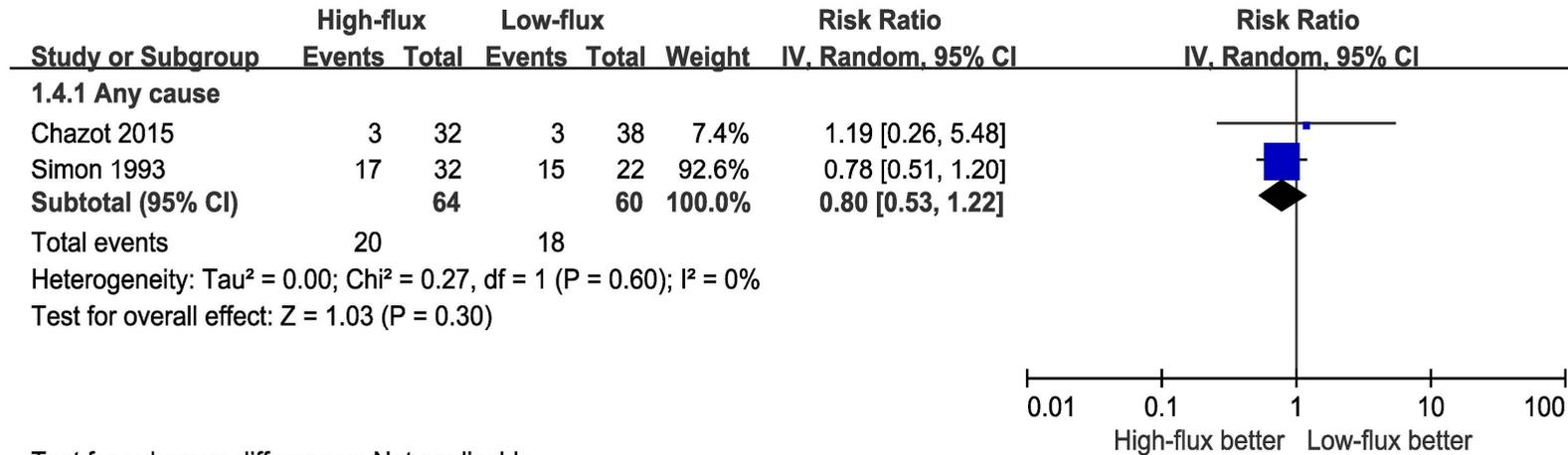
6.1. High vs. low flux hemodialysis: meta-analysis result on all-cause mortality



6.2. High vs. low flux hemodialysis: meta-analysis result on cardiovascular death

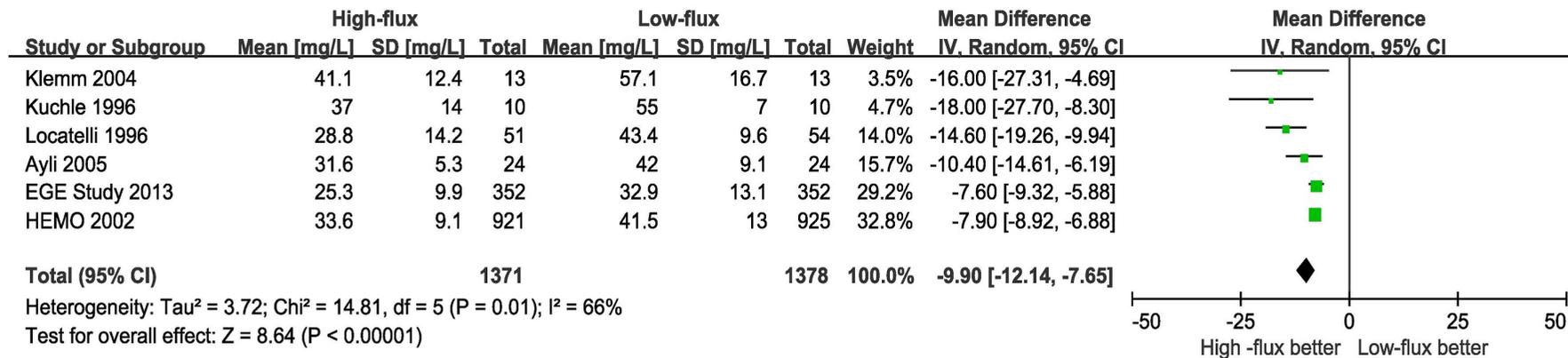


6.3. High vs. low flux hemodialysis: meta-analysis result on hospitalization

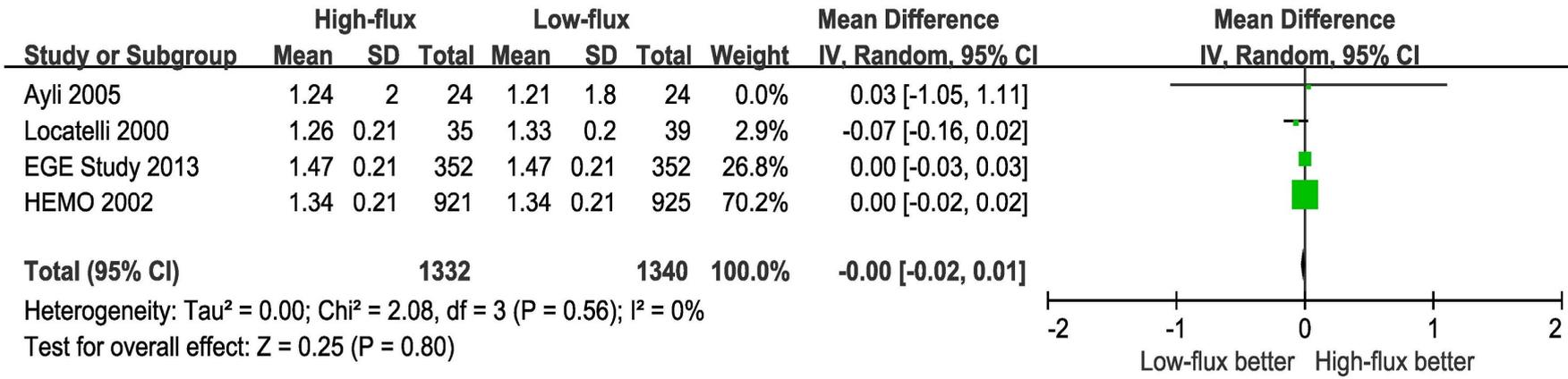


Test for subaroud differences: Not applicable

6.4. High vs. low flux hemodialysis: meta-analysis result on serum β_2 -microglobulin concentration



6.5. High vs. low flux hemodialysis: meta-analysis result on eKt/V



핵심질문 3.2.

혈액투석 환자에서 (P) 온라인 혈액투석여과(online hemodiafiltration [HDF])를 시행하는 것은 (I) 고유량 혈액투석(high-flux HD)을 시행하는 것보다 (C) 모든 사망률, 심혈관계 사망률, 입원율과 삶의 질에서 (O) 더 우월한가?



권고(Recommendation)

1. 온라인 혈액투석여과(online HDF)는 고유량 혈액투석(high-flux HD)과 비교하여 모든 사망률, 심혈관계 사망률, 입원율과 삶의 질에서 차이가 없었다.
 - 권고등급 : 조건부 권고함(B: conditional recommendation)
 - 근거수준 : 중등도(moderate)
2. 비용/효과를 고려하여 고유량 온라인 혈액투석여과(high-volume online HDF)를 고려할 수 있다.
 - 전문가 합의 권고(expert consensus)

근거 요약

Turkish Online Hemodiafiltration(OL-HDF)^[1], French Convective vs. Hemodialysis in Elderly(FRENCHIE)^[2] 연구에서 온라인 혈액투석여과(online HDF)과 고유량 혈액투석(high-flux HD)을 비교한 무작위 임상 시험에서 온라인 혈액투석여과법은 고유량 혈액투석보다 환자의 전체 사망률과 심혈관계 사망률에서 유의한 효과를 입증하지 못하였다(forest plot 6.1). 하지만, Turkish OL-HDF 연구에서 보충액 양의 중앙값인 17.4 L로 두 그룹으로 나누었을 때 17.4 L 이상인 고효율(high-efficiency)그룹에서 그 이하의 그룹에 비해 유의하게 전체 사망률을 감소시켰다($P = 0.03$). Estudio de Supervivencia de Hemodiafiltración On-Line (ESHOL)^[3] 연구에서 고효율 온라인 혈액투석여과와 혈액투석을 비교한 무작위 임상 시험에서는 고유량 온라인 혈액투석여과 그룹에서 전체 사망률이 30% 감소하였고(HR 0.70, 95% CI 0.53-0.92, $P = 0.01$) 심혈관계 사망률은 33% 감소하였다(HR 0.67, 95% CI 0.44-1.01, $P = 0.06$). 이 연구의 혈액투석 그룹에 속한 환자의 8.1%는 저유량(low-flux) 혈액투석막을 사용하였다.

Turkish OL-HDF, FRENCHIE 두 연구에서 두 그룹 간에 전체 입원율의 차이는 관찰되지 않았으나(forest plot 6.2) ESHOL 연구에서는 고유량 온라인 혈액투석여과 그룹에서 입원율이 더 낮았다(RR 0.78, 95% CI 0.67-0.90, $P = 0.001$). 삶의 질 측면에서는, 관찰연구를 제외한 6개의 전향적 임상시험만을 대상으로 메타분석을 시행하였을 때^[4-9], 온라인 혈액투석여과와 혈액투석 그룹에 유의한 차이를 보이지 않았다.

권고 고려사항

온라인 혈액투석여과는 확산과 대류의 방법으로 용질 제거에 유리한 투석 방법이나 여러 임상 지표 개선의 효과를 입증하기 위해서는 추가적인 대규모 전향적 임상 연구가 필요하며^[10-12], 현재 진행 중인 무작위 임상 시험의 추후 결과에 따라 권고 내용이 변경될 수도 있다^[13].

1) 이득과 위해

온라인 혈액투석여과를 위해서는 이를 지원하는 혈액투석기가 확보되어야 한다. 기존 연구 결과에 따르면 생존율 향상과 같은 임상적 이득을 위해서는 다량의 보충액 사용이 확보되어야 하며 이러한 고유량 온라인 혈액투석여과는 높은 혈류 속도의 확보가 관건이다. 또한 실제 실행에 있어서 추가적인 비용 부담은 장애 요인이 될 수 있다.

2) 환자의 가치와 선호도

온라인 혈액투석여과를 시행하는 경우, 환자에게 추가적인 비용 부담이 발생하기 때문에, 의료진의 판단과 설명 및 그에 따른 환자의 이해와 동의가 필요하다.

3) 장애 요인과 촉진 요인, 극복방안

건강보험 급여화가 필요하다.

4) 자원

온라인 혈액투석여과용 투석기와 고유량 투석막이 필요하다.

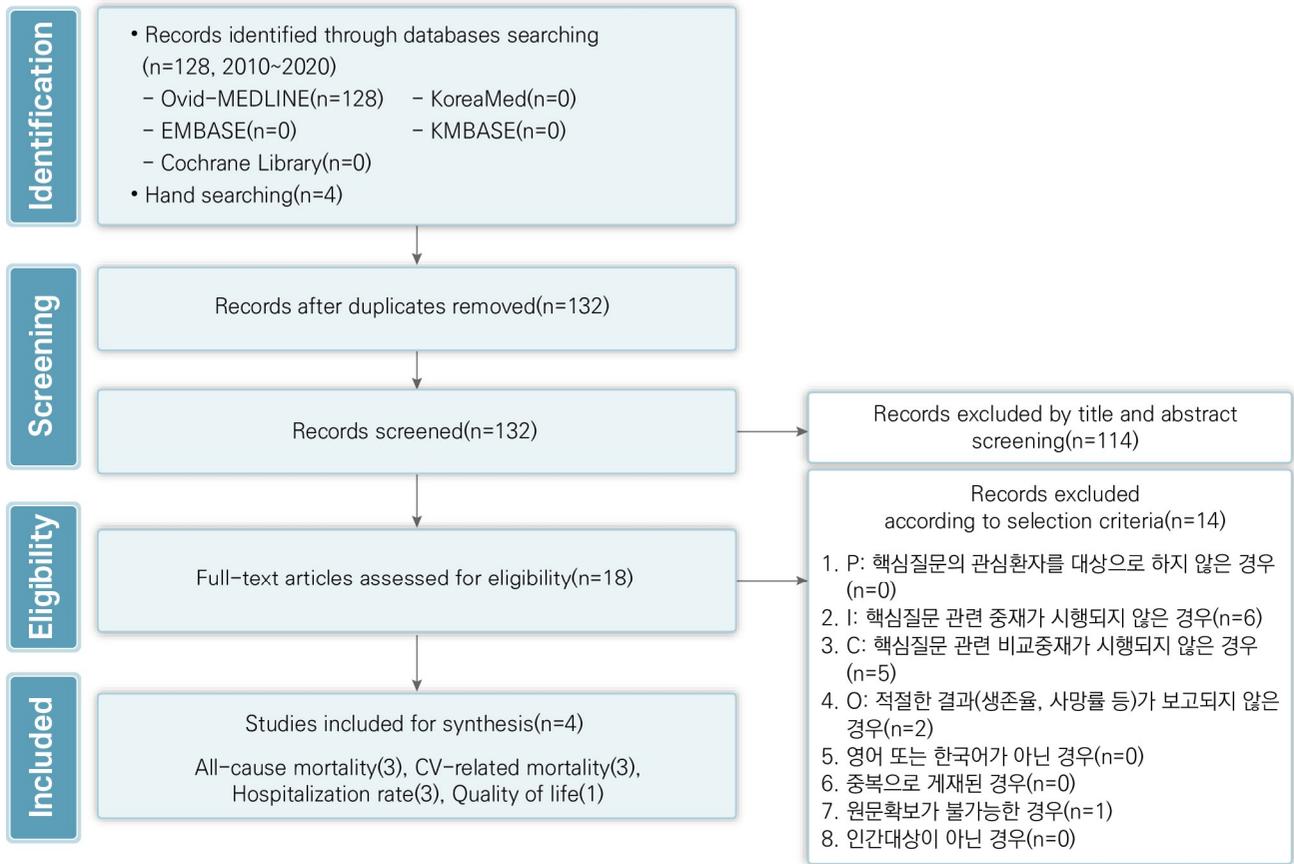
참고문헌

- [1] Ok E, Asci G, Toz H, Ok ES, Kircelli F, Yilmaz M, Hur E, Demirci MS, Demirci C, Duman S, Basci A, Adam SM, Isik IO, Zengin M, Suleymanlar G, Yilmaz ME, Ozkahya M: Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant* 28:192-202, 2013
- [2] Morena M, Jausset A, Chalabi L, Leray-Moragues H, Chenine L, Debure A, Thibaudin D, Azzouz L, Patrier L, Maurice F, Nicoud P, Durand C, Seigneuric B, Dupuy AM, Picot MC, Cristol JP, Canaud B: Treatment tolerance and patient-reported outcomes favor online hemodiafiltration compared to high-flux hemodialysis in the elderly. *Kidney Int* 91:1495-1509, 2017
- [3] Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, Soler J, Torres F, Campistol JM, Martinez-Castelao A: High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 24:487-97, 2013

- [4] Suwabe T, Barrera-Flores FJ, Rodriguez-Gutierrez R, Ubara Y, Takaichi K: Effect of online hemodiafiltration compared with hemodialysis on quality of life in patients with ESRD: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One* 13:e0205037, 2018
- [5] Kantartzis K, Panagoutsos S, Mourvati E, Roumeliotis A, Leivaditis K, Devetzi V, Passadakis P, Vargemezis V: Can dialysis modality influence quality of life in chronic hemodialysis patients? Low-flux hemodialysis versus high-flux hemodiafiltration: a cross-over study. *Ren Fail* 35:216-21, 2013
- [6] Karkar A, Abdelrahman M, Locatelli F: A Randomized Trial on Health-Related Patient Satisfaction Level with High-Efficiency Online Hemodiafiltration versus High-Flux Dialysis. *Blood Purif* 40:84-91, 2015
- [7] Mazairac AH, de Wit GA, Grooteman MP, Penne EL, van der Weerd NC, den Hoedt CH, Lévesque R, van den Dorpel MA, Nubé MJ, ter Wee PM, Bots ML, Blankestijn PJ: Effect of hemodiafiltration on quality of life over time. *Clin J Am Soc Nephrol* 8:82-9, 2013
- [8] Smith JR, Zimmer N, Bell E, Francq BG, McConnachie A, Mactier R: A Randomized, Single-Blind, Crossover Trial of Recovery Time in High-Flux Hemodialysis and Hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis* 69:762-770, 2017
- [9] Ward RA, Schmidt B, Hullin J, Hillebrand GF, Samtleben W: A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol* 11:2344-50, 2000
- [10] Nistor I, Palmer SC, Craig JC, Saglimbene V, Vecchio M, Covic A, Strippoli GF: Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*:Cd006258, 2015
- [11] The National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative: KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis* 66:884-930, 2015
- [12] Nistor I, Palmer SC, Craig JC, Saglimbene V, Vecchio M, Covic A, Strippoli GF: Convective versus diffusive dialysis therapies for chronic kidney failure: an updated systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 63:954-67, 2014
- [13] The High-volume Haemodiafiltration vs High-flux Haemodialysis Registry Trial (H4RT)
<https://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/projects/h4rt-trial/>

근거의 검색과 선정

1) PRISMA flowchart



2) 검색식

검색일 : 2020.11.2. Ovid-Medline

연번	검색어	검색 결과
1	exp Kidney Failure, Chronic/	94,213
2	(end?sta* kidney OR end?sta* renal OR kidney fail* OR renal fail* OR chronic renal OR chronic kidney OR ESRD OR ESKD OR ESKF).tw.	162,676
3	1 OR 2	210,925
4	exp Renal Dialysis/ OR exp Renal Replacement Therapy/	212,416
5	(hemodialysis OR renal replacement therapy OR HD OR RRT).tw.	104,590
6	4 OR 5	261,084
7	3 AND 6	82,096
8	exp Hemodiafiltration/ OR (Hemodiafiltration OR HDF).tw.	4,528
9	7 AND 8	1,331
10	limit 9 to yr="2018-Current"	128

3) 근거표

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention (n)	Comparison (n)	Study results
1	Ercan Ok (2013)	RCT	782	391	391	The filtration volume in OL-HDF was 17.2 ± 1.3 L. Primary outcome was not different between the groups (event-free survival of 77.6% in OL-HDF vs. 74.8% in the high-flux group, $P = 0.28$), as well as cardiovascular and overall survival, hospitalization rate and number of hypotensive episodes. In a post hoc analysis, the subgroup of OL-HDF patients treated with a median substitution volume >17.4 L per session (high-efficiency OL-HDF, $n = 195$) had better cardiovascular ($P = 0.002$) and overall survival ($P = 0.03$) compared with the high-flux HD group. In adjusted Cox-regression analysis, treatment with high-efficiency OL-HDF was associated with a 46% risk reduction for overall mortality (RR 0.54, 95% CI 0.31-0.93, $P = 0.02$) and a 71% risk reduction for cardiovascular mortality (RR 0.29, 95% CI 0.12-0.65, $P = 0.003$) compared with high-flux HD.
2	Marion Morena (2017)	RCT	381	190	191	During the observational period for intradialytic tolerance, 85% and 84% of patients in high-flux hemodialysis and online hemodiafiltration arms, respectively, experienced at least one adverse event without significant difference between groups. As exploratory analysis, intradialytic tolerance was also studied, considering the sessions as a statistical unit according to treatment actually received. Over a total of 11,981 sessions, 2,935 were complicated by the occurrence of at least one adverse event, with a significantly lower occurrence in OL-HDF with fewer episodes of intradialytic symptomatic hypotension and muscle cramps. By contrast, health related QoL, morbidity, and mortality were not different in both groups. An improvement in the control of metabolic bone disease biomarkers and $\beta 2$ -microglobulin level without change in serum albumin concentration was observed with OL-HDF.

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention (n)	Comparison (n)	Study results
3	Francisco Maduell (2013)	RCT	906	456	450	Compared with patients who continued on hemodialysis, those assigned to OL-HDF had a 30% lower risk of all-cause mortality (HR 0.70, 95% CI 0.53–0.92, $P = 0.01$), a 33% lower risk of cardiovascular mortality (HR 0.67, 95% CI 0.44–1.02, $P = 0.06$), and a 55% lower risk of infection-related mortality (HR 0.45, 95% CI, 0.21–0.96, $P = 0.03$). The estimated number needed to treat suggested that switching eight patients from HD to OL-HDF may prevent one annual death. The incidence rates of dialysis sessions complicated by hypotension and of all-cause hospitalization were lower in patients assigned to OL-HDF.
4	Tatsuya Suwabe (2018)	SR	1,412	706	706	Six moderate quality RCTs met the inclusion criteria. Meta-analysis of 4 RCTs including a total of 1,209 patients showed that OL-HDF was associated with a lower yet non-significant score of PCS: MD -0.77 (95% CI -1.94 to 0.41 , $P = 0.20$), and MCS: MD -1.25 (95% CI -3.10 to 0.59 , $P = 0.18$); indicating a poorer QoL in patients on OL-HDF. Meta-analysis of 4 RCTs including a total of 845 patients showed OL-HDF was associated with a significant increase in the score of social activity compared to HD: SMD (standardized mean difference): 1.95 (95% CI 0.05 – 3.86 , $P = 0.04$), indicating a better QoL in patients on OLHDF; but regarding fatigue and emotion, there was no significant improvement when compared to HD by meta-analysis of 3 RCTs (133 patients).

CI, confidence interval; HD, hemodialysis; HR, hazard ratio; MCS, mental component score; MD, mean difference; OL-HDF, online hemodiafiltration; PCS, physical component score; RCT, randomized controlled trial; RR, relative risk; SR, systematic review; QoL, quality of life

4) 질 평가(ROB for RCT/AMSTAR for meta-analysis)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Maduell 2013	+	?	-	-	-	+	-
Morena 2017	?	?	?	?	-	-	?
Ok 2013	?	?	-	-	-	+	?

● High risk of bias	? Unclear risk of bias	+ Low risk of bias
--	--	---

저자/출판 연도	Suwabe (2018)
사전에 체계적문헌연구의 계획이 수립되어 있는가	예
문헌선택과 자료추출을 여러 명이 수행하였는가	예
포괄적인 문헌검색을 하였는가	예
포함기준에 출판상태가 사용되었는가	아니오
포함 및 배제된 연구목록이 제시되었는가	아니오
포함된 연구의 특성이 제시되었는가	예
포함된 연구의 질이 평가되고 기술되었는가	예
포함된 연구의 질은 결론을 도출하는 데 적절히 사용되었는가	예
개별연구의 결과를 결합한 방법이 적절하였는가	예
출판비뚤림의 가능성을 평가하였는가	예
이해상충이 기술되었는가	예
총계	9 점

예를 '1'로 체크해서 이를 점수화하여 0-3점이면 낮은 질, 4-7점이면 중간 정도, 8-11점이면 높은 질로 분류함

5) 근거요약표(GRADE tables)

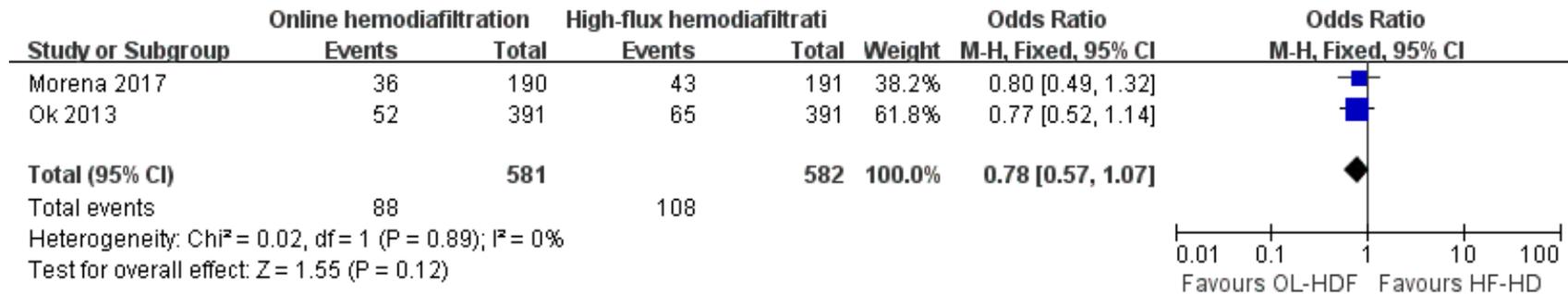
Online hemodiafiltration compared to High-flux hemodialysis for outcomes

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Online hemodiafiltration	High-flux hemodialysis	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall mortality												
2	randomized trials	serious ^{1,a}	not serious	not serious	not serious	none	88/581 (15.1%)	108/582 (18.6%)	OR 0.78 (0.57 to 1.07)	35 fewer per 1,000 (from 71 fewer to 10 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Hospitalization rate												
2	randomized trials	serious ^a	very serious ^b	not serious	not serious	none	456/1313 (34.7%)	449/1311 (34.2%)	RR 1.01 (0.93 to 1.10)	3 more per 1,000 (from 24 fewer to 34 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

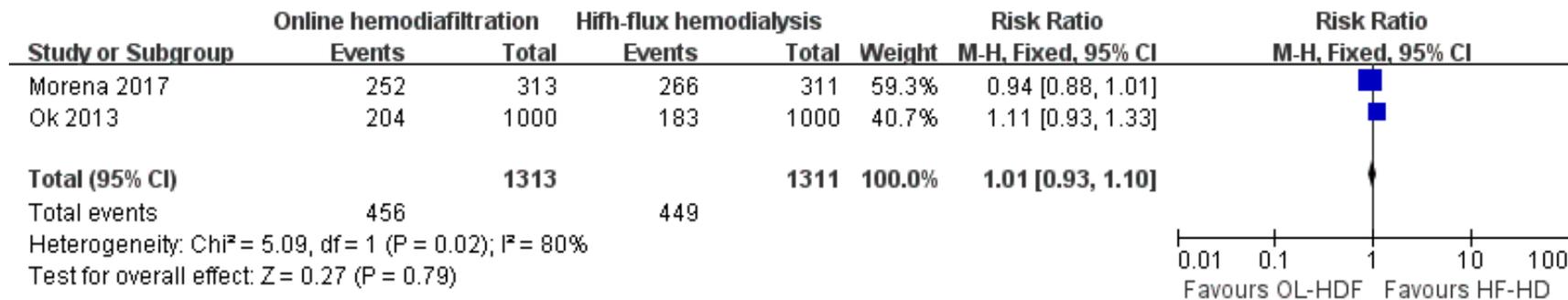
CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio

6) Forest plots

6.1. Impact of OL-HDF on participants with end-stage kidney disease on all-cause mortality.



6.2. Impact of OL-HDF on participants with end-stage kidney disease on all-cause hospitalization.



핵심질문 4.1.

출혈 위험성이 높지 않은 혈액투석 환자에서 (P) 투석 중 항응고 요법으로 저분자량 헤파린[low-molecular-weight heparin (LMWH)]이 (I) 기존의 미분획 헤파린[unfractionated heparin(UFH)]에 비해서 (C) 출혈 합병증을 낮추거나 혈전 발생을 (O) 줄이는가?



권고(Recommendation)

출혈 위험성이 높지 않은 혈액투석 환자에서 항응고 요법으로 저분자량 헤파린(LMWH) 사용한 경우, 미분획 헤파린(UFH)을 사용한 경우에 비해서 출혈 또는 혈전 발생에서 차이가 없었으므로, 출혈 위험이 높지 않은 경우 UFH를 표준 치료로 권고한다.

- 권고등급 : 강하게 권고함(A: strong recommendation)
- 근거수준 : 낮음(low)

근거 요약

헤파린(UFH) 요법은 출혈이 있거나 최근에 발생한 출혈 병력 또는 중등도 이상의 혈소판감소증 및 헤파린 알레르기가 확인된 환자가 아닌 경우 혈액투석 중에 가장 흔하게 사용되는 항응고 약물이다. 흔히 투석을 시작하면서 1,000~2,000 단위의 부하 용량(loading dose)을 주입하고 이후 시간당 500~1,500 단위의 지속투여를 유지하는데, 용량은 임상 상황에 맞춰 경험적으로 조절하는 게 보통이다. 한편, 저분자량 헤파린(LMWH)은 투석 시작할 때 일 회 주입하면 되고 UFH에 비해서 지질에 미치는 영향이 적고 골다공증 위험이 낮다고 알려져 유럽 지역에서 사용이 늘고 있다^[1]. 이에 본 진료지침 위원회에서는 출혈 위험성이 높지 않은 혈액투석 환자에서 투석 중 항응고 요법으로 LMWH이 UFH에 비해서 출혈 또는 혈전 발생 위험을 낮추는지 확인하고자 했다.

LMWH과 UFH을 비교한 연구들에 대해서 지금까지 총 3건의 메타분석을 확인했다^[2-4]. 본 진료지침에서는 기존의 메타분석에 포함되었던 문헌들 중 일부를 다음과 같은 이유에 의해 배제하고, 새롭게 메타분석을 시행하였다. Lim 등^[3]과 Palamaner Subash Shantha 등^[4]의 메타분석에 포함되었던 Borm 등^[5]의 연구와 Koutsikos 등^[6]의 연구는 연구 기간이 1주일 이내였고, Ryan 등^[7]의 연구는 LMWH의 용량을 탐색하는 연구 설계여서 제외했다. 2017년에 수행한 Lazrak 등^[2]의 메타분석에 포함된 Al-Saran, Bramham, Yang 등^[8-10]과 Sabry 등^[11]의 연구들은 무작위배정이 아닌 전후 비교 연구설계여서 제외했다. 최종적으로, 혈액투석 또는 혈액투석여과를 시행하는 환자에서 LMWH과 UFH 그룹으로 무작위 배정하여 출혈 및 혈전 발생을 비교하는 무작위 대조 연구 또는 교차(cross-over) 연구 6개를 대상으로 메타분석을 시행하였다. 다만, 선정된 총 6개의 연구^[12-17]도 무작위배정 및 연구 과정 중의 눈가림이 적절하지 않아서 근거수준은 중등도(moderate)로 판단했다. 출혈 위험에 대한 RR는 0.74(95% CI 0.24 - 2.31)로 LMWH과 UFH 그룹 사이의 유의한 차이는 없었다(forest plot 6.1). 출혈 위험에 대해서는 주요 출혈의

발생 수가 적어서 하위분석을 시행하지 않았다. 혈전 발생은 투석 회로에서 맨눈으로 확인된 건수로 비교했다. 세 건의 연구^[13,15,16]에 대한 메타분석 결과 UFH에 대한 LMWH 그룹의 RR는 0.99(95% CI 0.56-1.77)로 두 그룹 사이의 유의한 차이는 관찰되지 않았다(forest plot 6.2). 그러나, 분석에 포함된 세 건의 연구가 이질적인 결과를 보이고, 비뿔림 위험이 있어서 근거수준은 낮음(low)으로 판단하였다.

📌 권고 고려사항

1) 이득과 위해

기존의 메타분석에서 고지혈증과 골다공증에 미치는 영향 측면에서 LMWH의 이득을 보고했으나, 본 지침에서 관심 가졌던 주요 결과인 출혈 위험과 투석 회로의 혈전 발생 측면에서 이득 또는 위해의 차이를 보이지 않았다.

2) 환자의 가치와 선호도

투석과 관련한 출혈 또는 혈전의 발생 여부에 따라서 가치를 부여하는 환자의 관점에서 두 가지 약물 선택에서 선호도 차이는 없다.

3) 장애 요인과 촉진요인

LMWH의 급여 수가가 현재 수준보다 낮아진다면 의료진은 투여의 편리성 또는 투여 후 모니터링 면에서 LMWH을 선호할 수 있다.

4) 자원

국내에서 dalteparin, enoxaparin, nadroparin 세 종류의 LMWH가 사용할 수 있다. 비용 효과에 대한 분석은 Saltissi 등^[15]의 연구에서 일부 수행되었으나, 국내 지침에 수용하기 어려워 검토하지 않았다.

📌 기타 고려사항

본 지침에서는 LMWH을 지지하는 연구의 전반적인 근거수준이 낮은 점을 고려하여 투석 중 항응고 요법으로 기존의 헤파린을 표준요법으로 권고했다. 그러나, LMWH은 개별 환자의 의학적 상황(동반질환의 종류, 사용 중인 약제 등)과 비용-효과를 고려한 임상주의 판단에 따라서 UFH을 대체해서 사용할 수 있다.

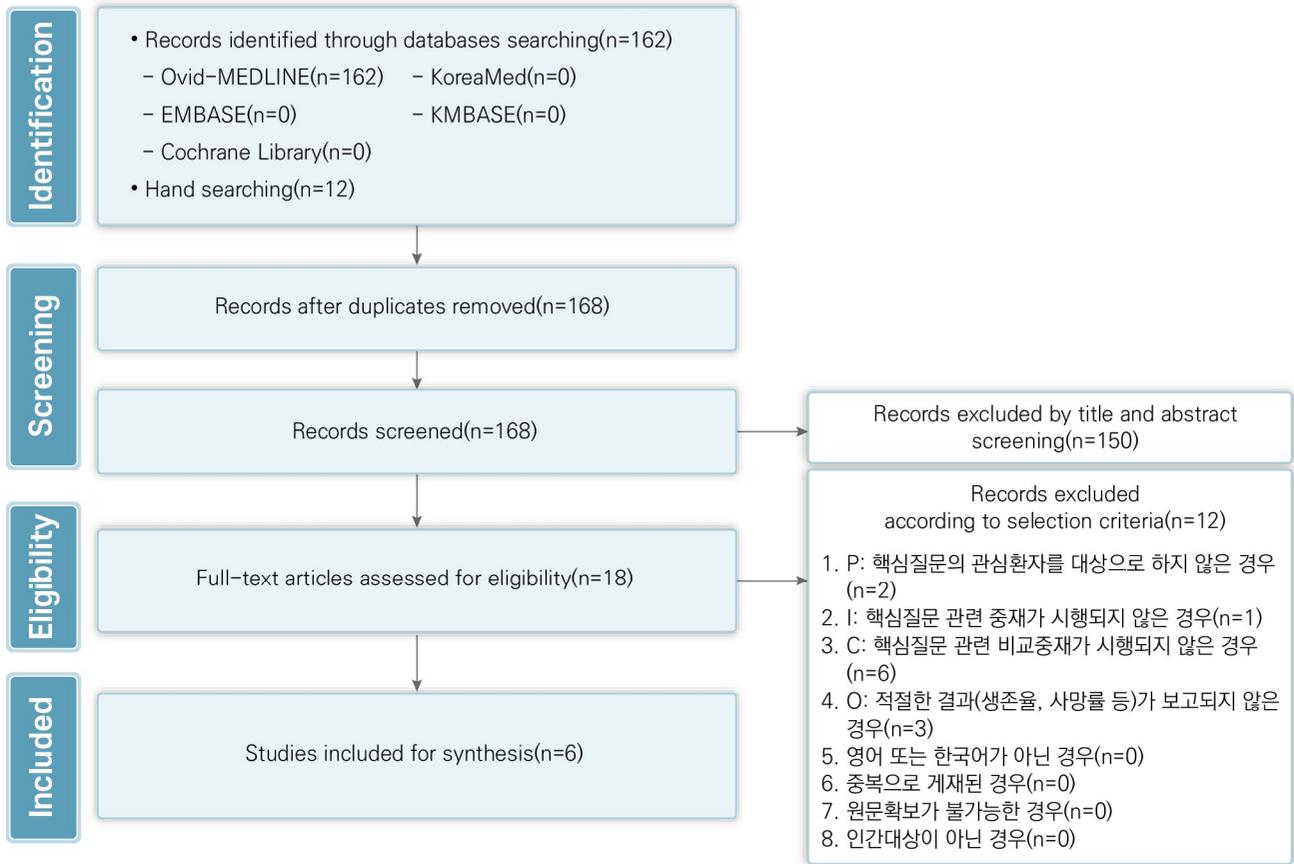
참고문헌

- [1] Ashby D, Borman N, Burton J, Corbett R, Davenport A, Farrington K, Flowers K, Fotheringham J, Andrea Fox RN, Franklin G, Gardiner C, Martin Gerrish RN, Greenwood S, Hothi D, Khares A, Koufaki P, Levy J, Lindley E, Macdonald J, Mafri B, Mooney A, Tattersall J, Tyerman K, Villar E, Wilkie M:

- Renal Association Clinical Practice Guideline on Haemodialysis. *BMC Nephrol* 20:379, 2019
- [2] Lazrak HH, René É, Elftouh N, Leblanc M, Lafrance JP: Safety of low-molecular-weight heparin compared to unfractionated heparin in hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 18:187, 2017
- [3] Lim W, Cook DJ, Crowther MA: Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Soc Nephrol* 15:3192-206, 2004
- [4] Palamaner Subash Shantha G, Kumar AA, Sethi M, Khanna RC, Pancholy SB: Efficacy and safety of low molecular weight heparin compared to unfractionated heparin for chronic outpatient hemodialysis in end stage renal disease: systematic review and meta-analysis. *PeerJ* 3:e835, 2015
- [5] Borm JJ, Krediet R, Sturk A, ten Cate JW: Heparin versus low molecular weight heparin K 2165 in chronic hemodialysis patients: a randomized cross-over study. *Haemostasis* 16 Suppl 2:59-68, 1986
- [6] Koutsikos D, Fourtounas C, Kapetanaki A, Dalamanga A, Tzanatos H, Agroyannis B, Kopelias I, Bosiolis B, Rammos G, Bovoleti O, Sallum G, Darema M: A cross-over study of a new low molecular weight heparin (Logiparin) in hemodialysis. *Int J Artif Organs* 19:467-71, 1996
- [7] Ryan KE, Lane DA, Flynn A, Shepperd J, Ireland HA, Curtis JR: Dose finding study of a low molecular weight heparin, Innohep, in haemodialysis. *Thromb Haemost* 66:277-82, 1991
- [8] Al-Saran KA, Sabry A, Taha M, Ghafour MA, Al Fawzan F: Profile of low molecular weight tinzaparin sodium for anticoagulation during hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 21:43-9, 2010
- [9] Bramham K, Varrier M, Asgari E, Mankanjuola D: Comparison of Tinzaparin and unfractionated heparin as anticoagulation on haemodialysis: equal safety, efficacy and economical parity. *Nephron Clin Pract* 110:c107-13, 2008
- [10] Yang C, Wu T, Huang C: Low molecular weight heparin reduces triglyceride, VLDL and cholesterol/HDL levels in hyperlipidemic diabetic patients on hemodialysis. *Am J Nephrol* 18:384-90, 1998
- [11] Sabry A, Taha M, Nada M, Al Fawzan F, Al saran K: Anticoagulation therapy during haemodialysis: a comparative study between two heparin regimens. *Blood Coagul Fibrinolysis* 20:57-62, 2009
- [12] Bambauer R, Rücker S, Weber U, Köhler M: Comparison of low molecular weight heparin and standard heparin in hemodialysis. *ASAIO Trans* 36:M646-9, 1990
- [13] Lord H, Jean N, Dumont M, Kassis J, Leblanc M: Comparison between tinzaparin and standard heparin for chronic hemodialysis in a Canadian center. *Am J Nephrol* 22:58-66, 2002
- [14] Nurmohamed MT, ten Cate J, Stevens P, Hoek JA, Lins RL, ten Cate JW: Long-term efficacy and safety of a low molecular weight heparin in chronic hemodialysis patients. A comparison with standard heparin. *ASAIO Trans* 37:M459-61, 1991
- [15] Saltissi D, Morgan C, Westhuyzen J, Healy H: Comparison of low-molecular-weight heparin (enoxaparin sodium) and standard unfractionated heparin for haemodialysis anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant* 14:2698-703, 1999
- [16] Schrader J, Stibbe W, Armstrong VW, Kandt M, Mucbe R, Köstering H, Seidel D, Scheler F: Comparison of low molecular weight heparin to standard heparin in hemodialysis/hemofiltration. *Kidney Int* 33:890-6, 1988
- [17] Stefoni S, Cianciolo G, Donati G, Coli L, La Manna G, Raimondi C, Dalmastrì V, Orlandi V, D'Addio F: Standard heparin versus low-molecular-weight heparin. A medium-term comparison in hemodialysis. *Nephron* 92:589-600, 2002

근거의 검색과 선정

1) PRISMA flowchart



2) 검색식

검색일 : 2020년 11월 2일 OVID-Medline

연번	검색어	검색 결과
1	exp Kidney Failure, Chronic/	94,213
2	(end?sta* kidney OR end?sta* renal OR kidney fail* OR renal fail* OR chronic renal OR chronic kidney OR ESRD OR ESKD OR ESKF).tw.	162,676
3	1 OR 2	210,925
4	exp Renal Dialysis/ OR exp Renal Replacement Therapy/	212,416
5	(hemodialysis OR renal replacement therapy OR HD OR RRT).tw.	104,590
6	4 OR 5	261,084
7	3 AND 6	82,096
8	(bleeding OR anticoagulat* OR hemorrhag* OR heparin).tw.	474,832
9	exp Heparin, Low-Molecular-Weight/	12,847
10	(low?molecular weight heparin OR LMWH).tw.	4,889
11	9 OR 10	14,156
12	7 AND 8 AND 11	162

3) 근거표

No.	Author (Year)	Study type	Total N	Intervention (n)	Comparison (n)	Study results
1	Bambauer (1990)	Single-center, cross-over, randomized study, 6 months	27 (12 male, 15 female)	LMWH (dalteparin) (27)	UFH (27)	3 bleeding complications with LMWH and 6 with UFH. Shunt thrombosis occurred in one patient in UFH group and 3 patients in LMWH.
2	Lord (2002)	Single-center, cross-over, randomized study, 4 wks	32 (17 male, 15 female)	LMWH (tinzaparin) (32)	UFH (32)	Among the 30 patients who completed the study, 2 reported excessive bleeding from their vascular access with tinzaparin whereas 8 reported such an excessive bleeding with standard heparin. The presence of clot(s) was observed in the arterial and venous bubble traps in, respectively, 18 ± 12 and $10 \pm 6\%$ of the sessions with tinzaparin, while in, respectively, 3 ± 4 and $2 \pm 4\%$ of the sessions with standard heparin ($P < 0.005$) (32 circuit thrombosis of 378 sessions with LMWH, 21 of 382 with UFH).
3	Nurmohamed (1991)	Single-center, RCT, 6 months	70	LMWH (nadroparin) (35)	UFH (35)	No major bleeding or adverse events were encountered during a total of 4,000 dialysis procedures (2,000 with LMWH). 3 withdrawals due to puncture site bleeding in LMWH groups. Clot formation in the extracorporeal circuit was minimal and comparable between the groups at 4, 13, and 26 wks after the start of the study.
4	Saltissi (1999)	Single-center, cross-over, randomized study, 12 wks	36 (17 male, 19 female)	LMWH (enoxaparin) (36)	UFH (36)	12 (1 severe, 11 moderate) bleedings in LMWH vs. 6 (6 moderate) in UFH group; 17 circuit thrombosis (grades ≥ 5 out of 10 defines significant clotting) of 1,111 HD sessions in LMWH vs. 35 of 1,141 in UFH group.
5	Schrader (1988)	Multi-center, RCT, 12 months	70 (40 male, 30 female),	LMWH (dalteparin) (35)	UFH (35)	No bleeding complications were seen with either heparin. similar incidences of thrombus formation in the extracorporeal circulation: 1.59% (80 of 5,045) and 1.33%

No.	Author (Year)	Study type	Total N	Intervention (n)	Comparison (n)	Study results
			incident patients			(69 of 5,197 procedures) for LMWH and UF heparin, respectively.
6	Stefoni (2002)	Single-center, cross-over, randomized study, 18 months	54 (39 male, 25 female)	LMWH (nadroparin) (54)	Standard heparin (SH) (54)	During both LMWH and SH sessions no clotting or major bleeding complications were observed. With SH, 7 minor bleeding episodes were observed (zero with LMWH).
Excluded studies from meta-analysis						
1	Borm (1996)	Single-center, cross-over, randomized study (assessed in a single session)	10	LMWH (dalteparin) (10)	UFH (10)	No bleeding complications were observed in any patient. Investigation of the extracorporeal circuits revealed a few small clots in 4 of each 10 dialysis procedures.
2	Koutsikos (1996)	Single-center, cross-over, non-randomized study, 1 wk	8 (5 male, 3 female)	LMWH (tinzaparin) (8)	UFH (8)	The mean compression time was longer with UFH than LMWH (14.7 ± 5.8 to 10.3 ± 4.7 min, $P < 0.05$). Circuit thrombosis was observed in 9 out of 24 in LMWH vs. 2 of 24 in UFH groups.
3	Ryan (1991)	Single-center, cross-over, randomized study, 1 wk (dose finding study)	8	LMWH (tinzaparin) (8)	UFH (8)	Excessive clot formation in the dialyzer bubble trap, necessitating additional UFH to enable completion of a prolonged (up to 7 h) dialysis, was observed in all patients on the 1,250 AFXa u dose (mean duration of dialysis prior to UFH, 3 h) but in a single patient only receiving the other LMWH doses.
4	Al-Saran (2010)	Single-center, cross-over, non-randomized study, 6 months	23 (17 male, 6 female)	LMWH (tinzaparin) (23)	UFH (23)	Anticoagulation with tinzaparin sodium resulted in less frequent dialyzer and air-trap clotting compared to UFH ($P = 0.01$ and 0.04 respectively). Minor hemorrhages in 3 patients with tinzaparin.

No.	Author (Year)	Study type	Total N	Intervention (n)	Comparison (n)	Study results
5	Bramham (2008)	Single-center, cross-over, non-randomized study, 2 months	108 (65 male, 43 female)	LMWH (tinzaparin) (108)	UFH (108)	The total number of clotted circuits tended to decrease after the switch to LMWH (34 of 1,489 vs. 13 of 1,823) but was not statistically significant. There were four minor non-access-related episodes of hemorrhage while on treatment with UFH and none with tinzaparin.
6	Yang (1998), short-term test	Single-center, cross-over, non-randomized study, 2 wks	10 (7 male, 3 female)	LMWH (nadroparin) (10)	UFH (10)	No abnormal bleeding episode was observed in the trial period. Eight episodes in 60 dialysis sessions were observed in LMWH to have pinkish remains which was less than 1/3 of the dialyzer, whereas 11 episodes were observed in 60 dialysis sessions with UF heparin.
7	Sabry (2009)	Single-center, cross-over, non-randomized study, 6 months	23 (17 male, 6 female)	LMWH (tinzaparin) (23)	UFH (23)	3 minor bleeding with LMWH vs. no episodes with UFH; air-trap clotting in 9 vs. 13 and dialyzer clotting in 2 vs. 8 patients with LMWH and UFH, respectively.

h, hours; LMWH, low-molecular-weight heparin; min, minutes; RCT, randomized controlled trial; SH, standard heparin; UFH, unfractionated heparin; wks, weeks

4) 질 평가(ROB for RCT/AMSTAR for meta-analysis)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bambauer 1990	?	?	●	+	+	+	+
Lord 2002	?	?	●	+	+	+	+
Nurmohamed 1991	?	?	?	+	+	+	+
Saltissi 1999	?	?	●	+	+	+	+
Schrader 1988	?	?	●	+	+	+	●
Stefoni 2002	?	?	●	+	+	+	+

● High risk of bias ? Unclear risk of bias + Low risk of bias

저자/출판 연도	Lim (2004)	Shantha (2015)	Lazrak (2017)
사전에 체계적문헌연구의 계획이 수립되어 있는가	예	예	예
문헌선택과 자료추출을 여러 명이 수행하였는가	예	예	아니오
포괄적인 문헌검색을 하였는가	예	예	예
포함기준에 출판상태가 사용되었는가	예	예	아니오
포함 및 배제된 연구목록이 제시되었는가	예	예	예
포함된 연구의 특성이 제시되었는가	예	예	예
포함된 연구의 질이 평가되고 기술되었는가	예	예	예
포함된 연구의 질은 결론을 도출하는 데 적절히 사용되었는가	대답 못함	예	예
개별연구의 결과를 결합한 방법이 적절하였는가	예	예	예
출판비뚤림의 가능성을 평가하였는가	아니오	예	예
이해상충이 기술되었는가	아니오	아니오	아니오
총계	8 점	10점	9점

예를 '1'로 체크해서 이를 점수화하여 0-3점이면 낮은 질, 4-7점이면 중간 정도, 8-11점이면 높은 질로 분류함

5) 근거요약표(GRADE tables)

Clinical evidence profiles: clinical outcomes of LMWH vs. UFH of hemodialysis

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	low molecular weight heparin (LMWH)	unfractionated heparin (UFH)	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Outcome: bleeding complications

6	randomized trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	21/219 (9.6%)	27/219 (12.3%)	RR 0.74 (0.24 to 2.31)	32 fewer per 1,000 (from 94 fewer to 162 more)	⊖⊖⊖⊖ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	------	---------------	----------------	----------------------------------	--	------------------	----------

Outcome: circuit thrombosis

3	randomized trials	serious ^a	serious ^b	not serious	not serious	none	129/6534 (2.0%)	125/6720 (1.9%)	RR 0.99 (0.56 to 1.77)	0 fewer per 1,000 (from 8 fewer to 14 more)	⊖⊖⊖⊖ LOW	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	-------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	---	-------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

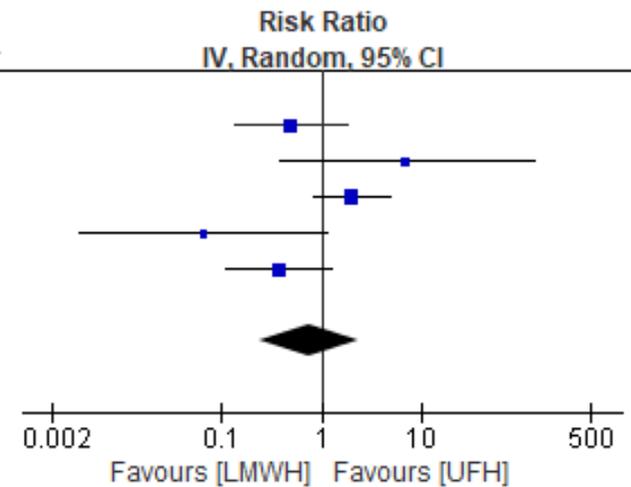
Explanations

- a. no description of randomization process and blinding of participants and/or researchers
- b. significant heterogeneity within studies

6) Forest plot

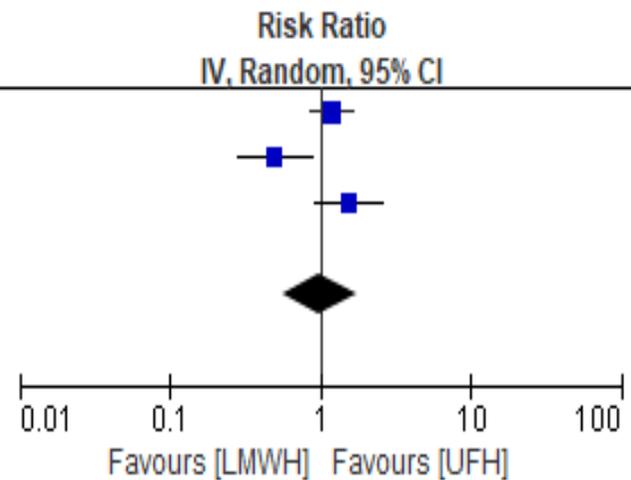
6.1. Meta-analysis result for bleeding

Study or Subgroup	LMWH		UFH		Weight	Risk Ratio		Year
	Events	Total	Events	Total		IV, Random, 95% CI	95% CI	
Schrader 1988	0	35	0	35		Not estimable		1988
Bambauer 1990	3	27	6	27	24.3%	0.50 [0.14, 1.80]		1990
Nurmohamed 1991	3	35	0	35	10.6%	7.00 [0.37, 130.69]		1991
Saltissi 1999	12	36	6	36	29.2%	2.00 [0.84, 4.75]		1999
Stefoni 2002	0	54	7	54	11.0%	0.07 [0.00, 1.14]		2002
Lord 2002	3	32	8	32	24.9%	0.38 [0.11, 1.29]		2002
Total (95% CI)		219		219	100.0%	0.74 [0.24, 2.31]		
Total events	21		27					
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.97$; $\text{Chi}^2 = 11.14$, $\text{df} = 4$ ($P = 0.03$); $I^2 = 64\%$								
Test for overall effect: $Z = 0.52$ ($P = 0.60$)								



6.2. Meta-analysis result for hemodialysis circuit thrombosis

Study or Subgroup	LMWH		UFH		Weight	Risk Ratio		Year
	Events	Total	Events	Total		IV, Random, 95% CI	95% CI	
Schrader 1988	80	5045	69	5197	38.1%	1.19 [0.87, 1.64]		1988
Saltissi 1999	17	1111	35	1141	30.3%	0.50 [0.28, 0.89]		1999
Lord 2002	32	378	21	382	31.6%	1.54 [0.90, 2.62]		2002
Total (95% CI)		6534		6720	100.0%	0.99 [0.56, 1.77]		
Total events	129		125					
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.20$; $\text{Chi}^2 = 9.06$, $\text{df} = 2$ ($P = 0.01$); $I^2 = 78\%$								
Test for overall effect: $Z = 0.02$ ($P = 0.98$)								



핵심질문 4.2.

출혈 위험이 있는 혈액투석 환자에서 (P) nafamostat에 의한 국소 항응고 요법은 (I) 헤파린을 이용한 표준 항응고 요법과 비교하여 (C) 출혈의 위험성을 낮추고, 투석 회로 내 혈액 응고를 (O) 효과적으로 예방하는가?



권고(Recommendation)

1. 출혈 위험이 있는 혈액투석 환자에서 헤파린을 이용한 항응고 요법은 권장되지 않는다.
 - 권고등급 : 시행을 권고하지 않음(C: against recommendation)
 - 근거수준 : 낮음(low)
2. 출혈 위험이 있는 혈액투석 환자에서 항응고 요법이 필요한 경우, 헤파린을 대신하여 nafamostat의 사용을 고려해 볼 수 있다.
 - 권고등급 : 조건부 권고(B: conditional recommendation)
 - 근거수준 : 낮음(low)

📌 근거 요약

출혈 위험이 있는 투석 환자에게서의 항응고 요법에 대해 참고할 만한 문헌은 많지 않았으며, 국내에서 시행된 연구 결과들을 통해 낮은 수준의 근거를 확인할 수 있었다.

국내에서 다기관 공동으로 nafamostat의 국소 항응고제의 효과와 안정성에 대한 연구^[1]가 진행된 바 있으며, 이 연구에서는 수술 후 상태 또는 위장관 출혈 등을 포함한 출혈성 질환을 동반한 58명의 혈액투석 환자를 출혈 위험 그룹으로 정의하였다. 출혈 정도를 평가할 수 있었던 49명의 환자 중 nafamostat을 사용한 경우 기존의 출혈 정도가 악화한 경우는 한 건도 보고되지 않았으며, 35명(71%)의 환자에서 투석 후 출혈의 정도가 감소하였다. 이에 반하여, 동일 환자들을 대상으로 수술하기 전 또는 출혈 상태가 호전된 경우에 대조군 삼아 헤파린을 사용했을 때, 1명(4%)의 환자에서 출혈의 증가가 관찰되었고, 출혈이 감소한 경우는 6명(28%), 변화 없는 경우가 15명(68%) 관찰되었다. 투석막 내 잔혈 정도와 정맥 측 drip-chamber 내의 응혈 정도 측면에서는, 통계적으로 유의한 수준으로 nafamostat이 헤파린보다 blood clot을 덜 생기게 하는 것이 확인되었다. 이상반응과 관련하여서는, nafamostat을 사용한 경우와 헤파린을 사용한 경우 사이에 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

국내 단일기관에서 시행된 무작위 연구^[2]로, 17명의 뇌출혈을 동반한 혈액투석 환자를 헤파린(n = 9)과 nafamostat(n = 8) 사용그룹으로 나누어 뇌출혈 병변의 예후를 뇌 단층촬영 영상을 통해 추적 관찰한 결과, nafamostat을 사용한 환자그룹에서 헤파린 사용그룹보다 통계적으로 유의하게 출혈량 증가의 빈도가 적었다($P = 0.024$). 본 무작위 연구에서는 blood clot의 형성 정도나, 이상 반응과 관련된 지표는 보고되지 않았다.

출혈의 위험을 동반한 혈액투석 환자에서 헤파린 사용은, 비록 적절한 대규모 연구 결과가 보고된 바는 없으나, 기존의 출혈성 합병증을 악화시킬 가능성이 높으므로, 사용하지 않는 것이 적절할 것으로 판단된다. nafamostat을 이용한 국소 항응고 요법은 출혈 병변의 악화를 방지하고, 투석 회로 내 혈액 응고를 효율적으로 예방하므로, 출혈 위험이 있는 투석 환자에서 항응고 요법이 필요한 경우에는, nafamostat을 헤파린의 대체재로 고려할 수 있겠다.

㉠ 권고 고려사항

1) 이득과 위해

출혈 위험이 있는 혈액투석 환자에서 헤파린 사용은 출혈 합병증의 악화를 유발할 수 있으므로, 그 사용을 최소화하는 것이 타당하다. nafamostat의 사용으로 인한 이상 반응의 관찰 빈도가 기존 헤파린에 비하여 높다는 보고는 없으므로, nafamostat의 사용으로 인한 위해가 증가한다고 판단할 근거는 없다.

2) 환자의 가치와 선호도

혈액투석 환자에서 항응고제의 선택은 통상 의료진의 의학적 판단에 기반하는 것이므로, 본 권고안에 대해 환자의 가치와 선호도를 논하는 것은 큰 의미가 없다.

3) 장애 요인과 촉진 요인, 극복방안

본 권고안은 현재 국내의 실제 임상 환경과 큰 차이가 없기 때문에, 실제 의료현장에서 수용되는데 장애 요인은 없을 것으로 판단된다.

4) 자원

현재 nafamostat은 보험 기준에 맞추어 출혈 위험이 있는 혈액투석 환자에게 급여를 적용할 수 있다.

㉡ 기타 고려사항

Nafamostat mesylate는 serine protease 억제제로 반감기가 8분가량으로 매우 짧아, 체외 순환 회로 내에서만 작용하여^[3], 출혈 위험이 있는 환자에게 혈액투석을 시행할 때 국소 항응고 요법을 위해 사용을 고려할 수 있다. 국내에서는 이미 널리 사용되고 있으나, nafamostat의 사용과 관련한 대규모 무작위 임상 시험 결과는 보고된 바 없기 때문에, 본 권고안의 근거수준이 낮다는 점에 대해서는 주의를 필요로 한다.

2019년에 출판된 영국 Renal Association에서 발간한 진료지침에 따르면^[4], 출혈 위험이 있는 투석 환자에서는 항응고 요법을 시행하지 않거나, 최소화해야 한다고 권고하고 있다. 출혈 위험이 있는 환자들을 대상으로 혈액투석을 시행할 때는, 헤파린을 사용하지 않고 간헐적으로 생리식염수를 주입하면서(intermittent

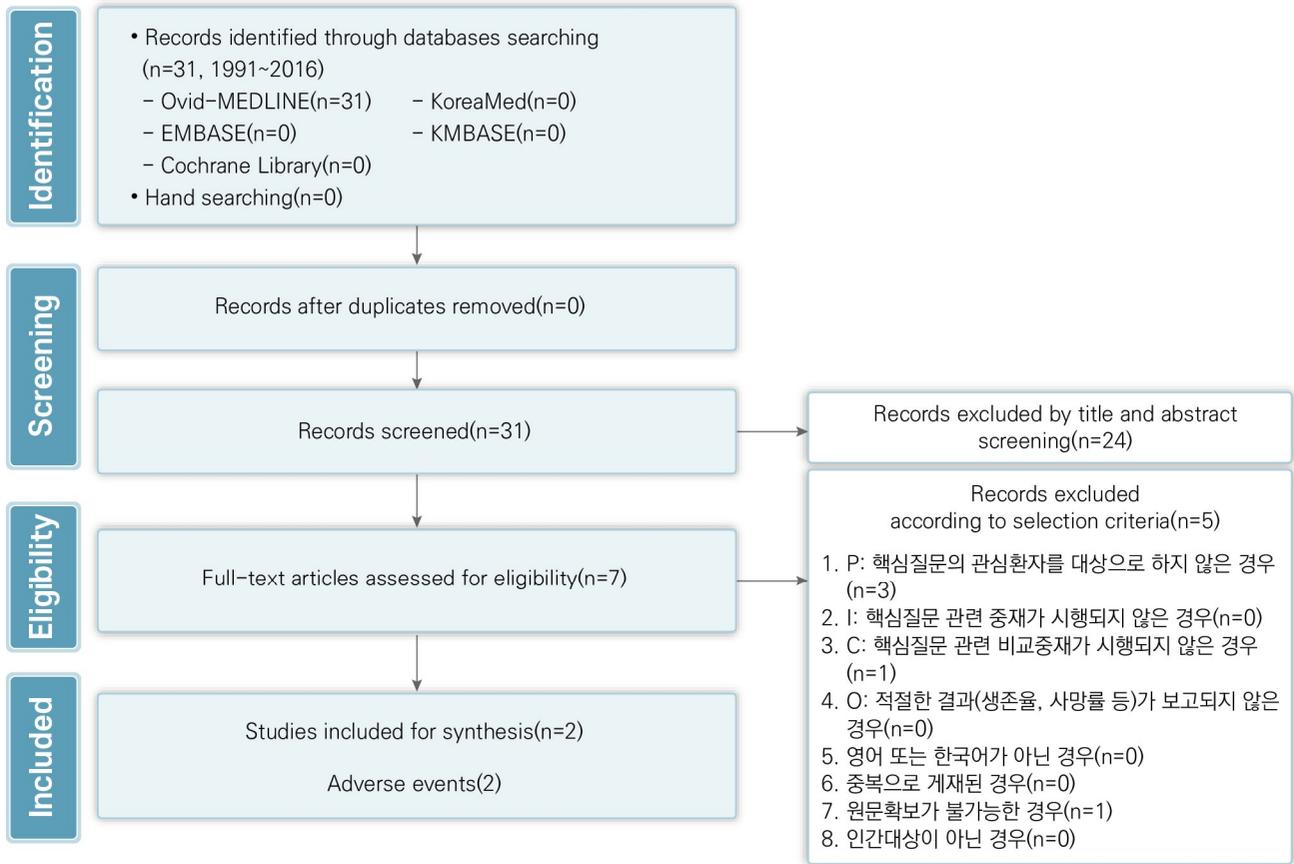
saline flushes) 혈류 속도를 증가시키거나^[5,6], 헤파린이 코팅되어있는 투석막을 사용하는 방법 등을 설명하고 있었다^[7,8]. 국소 항응고 요법을 대안으로 사용할 때에는 citrate^[9], epoprostenol^[10] 등을 고려해 볼 수 있다고 열거하고 있었으며, nafamostat은 영국에서는 사용하고 있지 않다고 하여, 국가별로 항응고 요법에 대한 전략이 다를 수 있음을 확인할 수 있었다. 이처럼, 국소 항응고 요법을 시행할 때, nafamostat 이외에 다른 항응고 요법을 선택지로 고려해 볼 수 있으나, 국내에서는 단시일 내에 수용되기 어려울 것으로 판단되어, 본 권고안에서는 검토하지 않았다.

참고문헌

- [1] Kim HC HS, Kim HK, Cho WY, Sung SA, Park SK, Chang JW. : A Multi-Center Phase III Clinical Trial to Assess the Influence to Bleeding and Anticoagulant Effect of Nafamostat Mesilate (Futhan) in Hemodialysis Patients with High Bleeding-Risk. *Korean J Nephrol* 23:920-926, 2004
- [2] Yang JW, Han BG, Kim BR, Lee YH, Kim YS, Yu JM, Choi SO: Superior outcome of nafamostat mesilate as an anticoagulant in patients undergoing maintenance hemodialysis with intracerebral hemorrhage. *Ren Fail* 31:668-75, 2009
- [3] Akizawa T, Koshikawa S, Ota K, Kazama M, Mimura N, Hirasawa Y: Nafamostat mesilate: a regional anticoagulant for hemodialysis in patients at high risk for bleeding. *Nephron* 64:376-81, 1993
- [4] Ashby D, Borman N, Burton J, Corbett R, Davenport A, Farrington K, Flowers K, Fotheringham J, Andrea Fox RN, Franklin G, Gardiner C, Martin Gerrish RN, Greenwood S, Hothi D, Khares A, Koufaki P, Levy J, Lindley E, Macdonald J, Mafrici B, Mooney A, Tattersall J, Tyerman K, Villar E, Wilkie M: Renal Association Clinical Practice Guideline on Haemodialysis. *BMC Nephrol* 20:379, 2019
- [5] Sahota S, Rodby R: Inpatient hemodialysis without anticoagulation in adults. *Clin Kidney J* 7:552-6, 2014
- [6] Guéry B, Alberti C, Servais A, Harrami E, Bererhi L, Zins B, Touam M, Joly D: Hemodialysis without systemic anticoagulation: a prospective randomized trial to evaluate 3 strategies in patients at risk of bleeding. *PLoS One* 9:e97187, 2014
- [7] Lavaud S, Paris B, Maheut H, Randoux C, Renaux JL, Rieu P, Chanard J: Assessment of the heparin-binding AN69 ST hemodialysis membrane: II. Clinical studies without heparin administration. *ASAIO J* 51:348-51, 2005
- [8] Laville M, Dorval M, Fort Ros J, Fay R, Cridlig J, Nortier JL, Juillard L, Dębska-Ślizień A, Fernández Lorente L, Thibaudin D, Franssen C, Schulz M, Moureau F, Loughraieb N, Rossignol P: Results of the HepZero study comparing heparin-grafted membrane and standard care show that heparin-grafted dialyzer is safe and easy to use for heparin-free dialysis. *Kidney Int* 86:1260-7, 2014
- [9] Kreuzer M, Bonzel KE, Büscher R, Offner G, Ehrich JH, Pape L: Regional citrate anticoagulation is safe in intermittent high-flux haemodialysis treatment of children and adolescents with an increased risk of bleeding. *Nephrol Dial Transplant* 25:3337-42, 2010
- [10] Swartz RD, Flamenbaum W, Dubrow A, Hall JC, Crow JW, Cato A: Epoprostenol (PGI₂, prostacyclin) during high-risk hemodialysis: preventing further bleeding complications. *J Clin Pharmacol* 28:818-25, 1988

근거의 검색과 선정

1) PRISMA flowchart



2) 검색식

검색일 : 2020.11.2. Ovid-Medline

연번	검색어	검색 결과
1	exp Kidney Failure, Chronic/	94,213
2	(end?sta* kidney disease OR end?sta* kidney disease OR end?sta* kidney fail* OR kidney fail* OR renal fail* OR chronic renal OR chronic kidney OR ESRD OR ESKD OR ESKF).tw.	162,676
3	1 OR 2	210,925
4	exp Renal Dialysis/ OR exp Renal Replacement Therapy/	212,416
5	(hemodialysis OR renal replacement therapy OR HD OR RRT).tw.	104,590
6	4 OR 5	261,084
7	3 AND 6	82,096
8	Nafamostat.tw.	531
9	7 AND 8	31

3) 근거표

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention (n)	Comparison (n)	Study results
1	Kim (2004)	Crossover trial	58	Nafamostat (58)	Low dose heparin (22)	The exacerbation of bleeding by hemodialysis was noted in only 4% in heparin treated group and none in nafamostat group. Degrees of residual blood in the dialyzer and blood clottings in the venous drip-chamber were less in nafamostat than in heparin group. Nafamostat is a safe and effective regional anticoagulant for HD especially for patients with high bleeding risk.
2	Yang (2009)	RCT	17	Nafamostat (8)	Heparin (9)	Nafamostat mesylate has a similar profile of anti-coagulative activity to heparin. It is assumed, however, that nafamostat has an affirmative effect on the recovery of damaged sites following the onset of cerebral hemorrhage. It is an anti-coagulant that can be safely used for HD following the onset of cerebral hemorrhage.

HD, hemodialysis; RCT, randomized controlled trial

4) 질 평가 (ROB for RCT)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Kim 2004	⊖	⊖	⊖	⊖	⊕	⊕	
Yang 2009	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊕	

⊖	High risk of bias	?	Unclear risk of bias	⊕	Low risk of bias
---	-------------------	---	----------------------	---	------------------

핵심질문 5.1.

혈액투석을 유지하는 환자에서 (P) 투석 간 체중 증가를 제한하는 것은 (I) 제한하지 않는 경우와 비교하여 (C) 생존율, 투석 중 저혈압 발생 등 예후 개선 효과가 (O) 있는가?

**권고(Recommendation)**

1. 투석 간 체중 증가 비율은 투석 전 체중이 건체중과 비교하여 4%를 넘지 않도록 권고한다.

- 권고등급 : 조건부 권고(B: conditional recommendation)
- 근거수준 : 중등도(moderate)

2. 투석 전 체중이 건체중과 비교하여 4%를 초과하는 환자는 체액량 과다 여부를 평가하고 식이 순응도, 영양 상태 평가 및 식이 교육을 고려할 수 있다.

- 전문가 합의 권고(expert consensus)

Q 근거 요약

투석 간 과도한 체중 증가는 체액량 과다를 초래할 수 있고, 과도한 초여과를 유도하게 되어 심혈관계 사건 및 사망률을 증가시킬 수 있다고 알려져 있으나^[1,2], 투석 간 체중 증가는 적절한 영양 섭취를 반영하기도 하여, 신장내과 의사는 투석 간 체중 증가가 있는 환자의 평가에 다면적으로 접근하여야 한다. 2000년대 초반의 대규모 관찰연구인 United States Renal Data System(USRDS)^[3]와 Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study(DOPPS)^[4] 모두 건체중에 비해 투석 간 체중 증가 비율이 과도하게 높으면, 대조군보다 유의하게 사망 위험이 높다고 보고한바 있다(interdialytic weight gain [IDWG] >4.8% vs. ≤2.3% in USRDS study, >5.7% vs. ≤5.7% in DOPPS). 이러한 결과를 바탕으로 2015년 일본 혈액투석 진료지침에서는 투석 간 체중 증가 비율을 6% 이내로 권고하였다. 그러나, 이러한 연구들은 투석 시 초여과량이 보정되지 않았고, 사망위험도의 효과 크기가 크지 않았으며, 또한, 투석 간 체중 증가의 정의가 통일되지 않고 사용되었다^[1,2].

투석 간 체중 증가는 만성적 체액 과다와 상관성이 높지만 완전히 같은 개념은 아니다. 최근의 연구 결과들은 투석 간 체중 증가가 큰 환자에서, 체액량을 다른 방법을 이용하여 동시에 평가하거나^[5], 빈혈, 영양 상태^[6,7] 등을 보정하여 개별화하여 접근할 필요성을 시사하고 있다. 2018년 유럽의 인공신장실 환자 38,614명이 포함된 연구에서는 체수분평가를 동시에 시행하였을 때, 투석 간 체중 증가가 적더라도 (2.4% 미만), 체액량 과다가 있는 경우 사망과 관련이 유의하게 높았으며^[5], 2017년 Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study(JDOPPS) 발표 결과 혈청 알부민 수치가 3.8 g/dl 이하인 그룹에서는 투석 간 체중 증가가 2.4% 미만인 그룹에서만 사망과의 관련성이 유의하였다^[6]. 국내에서는 Lee 등의 2014년 연구에서^[8], 투석 간 체중 증가 비율이 2.0% 미만인 그룹과 비교하였을 때 4.0% 이상인 그룹은 1.93배의 유의한 심혈관계 사건 위험을 보였으며, 잔여신기능을 보정한 분석에서도 유의한 결과를

보였다. 또한, 투석 간 체중 증가 비율이 3% 이상부터는 투석 중 저혈압의 빈도가 유의하게 증가하였고, 이러한 투석 중 저혈압이 사망과 관련 있다는 최근 보고 또한 있었다^[9]. 2003년도에 투석 간 체중 증가가 예후에 미치는 영향에 대한 DOPPS 관찰연구가 한차례 발표된 이후, 2017년 투석 간 체중 증가의 최근 경향 및 예후에 대하여 발표되었다^[10]. 약 2만2천 명의 환자가 포함된 2017년 DOPPS 연구 결과는 2003년도에 비해, 투석 간 체중 증가 비율이 높은 환자는 줄어들고 있었다. 의료진은 투석 간 체중 증가 과도한 환자들은 저염식, 수분 제한 등의 순응도가 떨어지는지^[4,11,12], 이로 인해 체액량이 과도한지 살펴야 하겠으며, 반대로 투석 간 체중 증가 비율이 낮은 환자들에 대해서는 영양 섭취 상태에 대한 평가를 고려하여야 하겠다.

📌 권고 고려사항

1) 이득과 위해

투석 간 체중 증가 비율의 최적이 어느 정도인지에 대한 무작위 배정 눈가림 연구는 없었다. 해외 혈액 투석 진료지침에서 구체적인 수치를 제시한 지침은 일본 혈액투석 진료지침이 유일하였다(6% 이내)^[13]. 투석 간 과도한 체중 증가는, 건체중을 동일하게 유지할 시에는 투석 간 초여과량 증가와 필연적으로 이어지게 되고, 많은 연구에서 투석 시 과도한 초여과량이 사망과 더 큰 관련성을 보였다^[14-16]. 이에 일본 혈액투석 진료지침에서는 자국의 평균 투석 시간 4시간을 고려하여, 15 mL/kg/h의 단위 시간당 초여과량을 함께 제시하고 있었다. 투석 간 체중 증가의 비율을 4% 이내로 제한할 수 있는 무작위 배정 연구는 없었고, 국내 36개 병원이 포함된 전향적 관찰연구의 투석 환자의 심혈관계 사망 사건과 투석 간 체중 증가와의 연관성의 연구 결과를 기초로 하였다. Lee 등의 2014년 연구에서^[8], 투석 간 체중 증가 비율이 2.0% 미만인 그룹과 비교하였을 때 4.0% 이상인 그룹은 1.93배의 유의한 심혈관계 사망위험을 보였으며 (95% CI 1.02-3.64, $P = 0.04$), 24시간 소변량을 이용한 잔여신기능을 보정한 분석에서도 유의한 결과를 보여, 최소한 4.0% 이내로 투석 간 체중 증가 비율을 조절할 때 이득을 예상할 수 있다. 다만, 투석 간 체중 증가 비율을 얼마까지 낮추어야 하는지에 대해서는 근거가 부족하다.

2) 환자의 가치와 선호도

과거 연구 결과에서 투석 간 체중 증가는 임의로 투석을 1회 이상 빠지거나, 투석 시간을 10분 이상 줄이는 횟수와 상관성이 있었으며, 이러한 연구 결과를 바탕으로^[4,12], 투석 간 체중 증가는 혈액투석 환자 순응도의 지표로 사용되곤 한다. 투석 환자의 비순응도가 사망률을 증가시킬 가능성도 제시된 바 있어^[11], 투석 간 체중 증가율이 과도한 환자들에 대해 의료진의 꾸준한 관심이 필요하겠다.

3) 장애 요인과 촉진 요인, 극복방안

2017년 투석 간 체중 증가의 최근 경향 및 예후에 대하여 발표된 DOPPS 관찰연구에 의하면, 2003년

DOPPS 결과와 비교했을 때, 투석 간 체중 증가 비율이 높은 환자는 줄어들고 있었으나, 투석 간 체중 증가의 절대치(absolute IDWG)와 상대치(relative IDWG (percentage of post-HD weight))의 차이가 있었다. 특히, 일본의 투석 환자들이 미국과 호주, 유럽의 환자들보다 투석 간 체중 증가 비율 수치가 높았고, 5.7% 이상의 과도한 체중 증가 비율을 보이는 환자의 비율이 일본 환자들에서 더 높았다. 투석 간 체중 증가에 대하여 의료진과 환자는 건체중과 체중 증가 절대치를 함께 고려해야 하겠다.

4) 자원

투석 환자의 건체중의 조절과 체액량 과다 여부를 평가하기 위해 체성분 측정기의 사용이 생존율 증가에 된다는 보고가 있어^[5], 투석 간 체중 증가가 과다한 환자는 체성분 측정기 사용을 고려할 수 있다.

기타 고려사항

투석 간 체중 증가는 저염식과 수분 제한 등 투석 환자의 식습관과 관련된 순응도를 반영하는 환자 중심의 인자라면, 투석 시 초여과량은 의료진의 치료와 관련된 인자라 할 수 있다. 투석 간 체중 증가를 아주 엄격하게 강조하다 보면, 영양 불균형으로 이어질 수가 있다. 투석 간 체중 증가는 절대적인 수치로써 평가하기보다는, 환자의 순응도, 영양 상태, 수분과잉 여부 등을 다면적으로 평가하여, 적절한 건체중의 설정과 환자 교육으로 이어져야 하겠다.

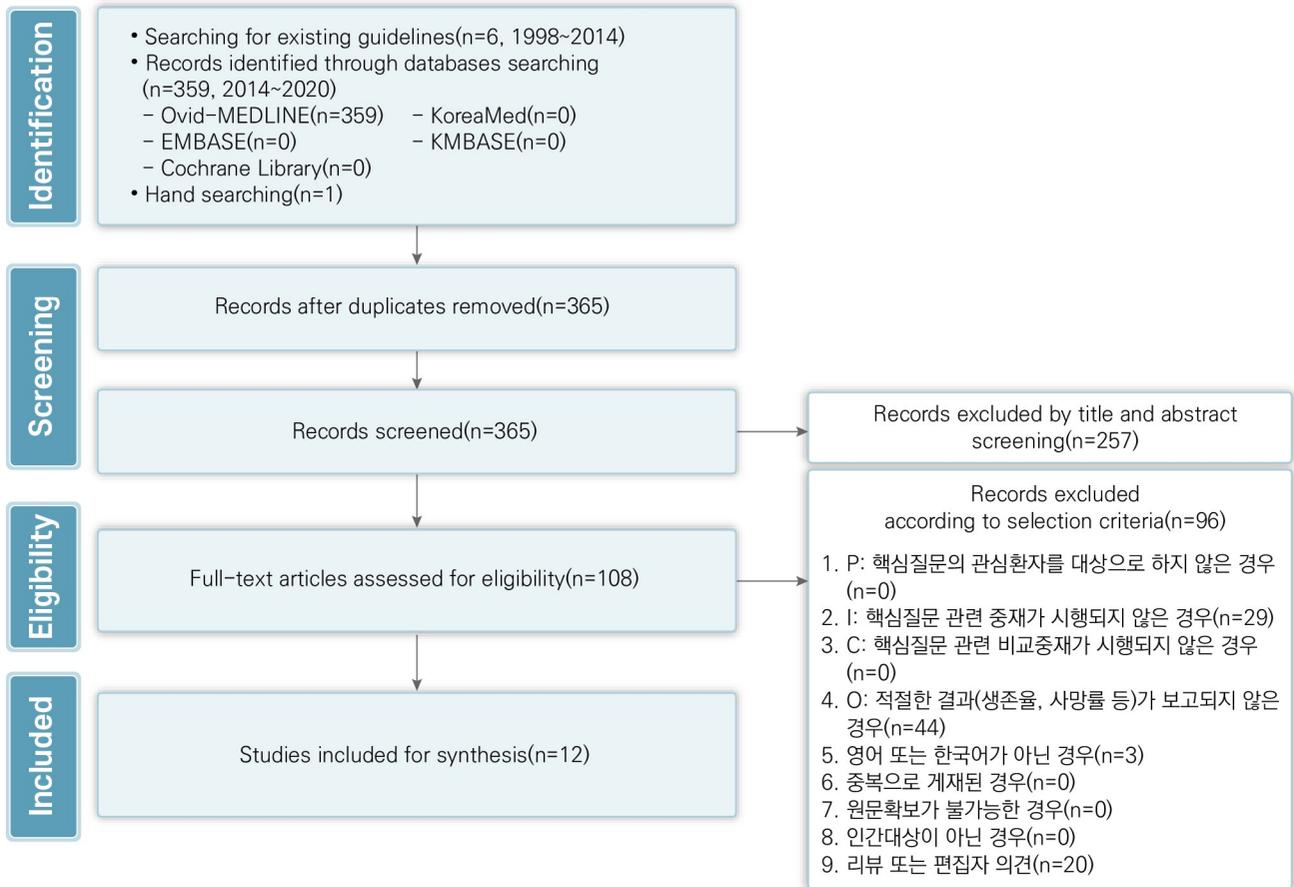
참고문헌

- [1] Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, Kovesdy CP, Van Wyck D, Bunnapradist S, Horwich TB, Fonarow GC: Fluid retention is associated with cardiovascular mortality in patients undergoing long-term hemodialysis. *Circulation* 119:671-9, 2009
- [2] Stegmayr BG, Brannstrom M, Bucht S, Dimeny E, Ekspong A, Granroth B, Grontoft KC, Hadimeri H, Holmberg B, Ingman B, Isaksson B, Johansson G, Lindberger K, Lundberg L, Lundstrom O, Mikaelsson L, Mortzell M, Olausson E, Persson B, Svensson L, Wikdahl AM: Minimized weight gain between hemodialysis contributes to a reduced risk of death. *Int J Artif Organs* 29:675-80, 2006
- [3] Foley RN, Herzog CA, Collins AJ: Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRDS Waves 3 and 4 Study. *Kidney Int* 62:1784-90, 2002
- [4] Saran R, Bragg-Gresham JL, Rayner HC, Goodkin DA, Keen ML, Van Dijk PC, Kurokawa K, Piera L, Saito A, Fukuhara S, Young EW, Held PJ, Port FK: Nonadherence in hemodialysis: associations with mortality, hospitalization, and practice patterns in the DOPPS. *Kidney Int* 64:254-62, 2003
- [5] Hecking MM, U. Genser, B. Rayner, H. Dasgupta, I. Stuard, S. Stopper, A. Chazot, C. Maddux, F. W. Canaud, B. Port, F. K. Zoccali, C. Wabel, P.: Greater fluid overload and lower interdialytic weight gain are independently associated with mortality in a large international hemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 33:1832-1842, 2018

- [6] Kurita NH, Y. Yamazaki, S. Akizawa, T. Akiba, T. Saito, A. Fukuhara, S.: Revisiting Interdialytic Weight Gain and Mortality Association With Serum Albumin Interactions: The Japanese Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study. *J Ren Nutr* 27:421–429, 2017
- [7] Toida TI, T. Sato, Y. Komatsu, H. Kitamura, K. Fujimoto, S.: Relationship between Hemoglobin Levels Corrected by Interdialytic Weight Gain and Mortality in Japanese Hemodialysis Patients: Miyazaki Dialysis Cohort Study. *PLoS ONE* 12:e0169117, 2017
- [8] Lee MJD, F. M. Kim, C. H. Koo, H. M. Oh, H. J. Park, J. T. Han, S. H. Yoo, T. H. Kim, Y. L. Kim, Y. S. Yang, C. W. Kim, N. H. Kang, S. W.: Interdialytic weight gain and cardiovascular outcome in incident hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 39:427–35, 2014
- [9] Stefansson BVB, S. M. Cabrera, C. Rosenbaum, D. Anum, E. Ramakrishnan, K. Jensen, D. E. Stalhammar, N. O.: Intradialytic hypotension and risk of cardiovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 9:2124–32, 2014
- [10] Wong MMM, K. P. Bieber, B. A. Bommer, J. Hecking, M. Levin, N. W. McClellan, W. M. Pisoni, R. L. Saran, R. Tentori, F. Tomo, T. Port, F. K. Robinson, B. M.: Interdialytic Weight Gain: Trends, Predictors, and Associated Outcomes in the International Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 69:367–379, 2017
- [11] Dantas LGGdSR, M. Junior, J. A. M. Paschoalin, E. L. Paschoalin, Srkp Sampaio Cruz, C. M.: Non-adherence to Haemodialysis, Interdialytic weight gain and cardiovascular mortality: a cohort study. *BMC Nephrol* 20:402, 2019
- [12] Leggat JE, Jr., Orzol SM, Hulbert-Shearon TE, Golper TA, Jones CA, Held PJ, Port FK: Noncompliance in hemodialysis: predictors and survival analysis. *Am J Kidney Dis* 32:139–45, 1998
- [13] Watanabe Y, Yamagata K, Nishi S, Hirakata H, Hanafusa N, Saito C, Hattori M, Itami N, Komatsu Y, Kawaguchi Y, Tsuruya K, Tsubakihara Y, Suzuki K, Sakai K, Kawanishi H, Inaguma D, Yamamoto H, Takemoto Y, Mori N, Okada K, Hataya H, Akiba T, Iseki K, Tomo T, Masakane I, Akizawa T, Minakuchi J: Japanese society for dialysis therapy clinical guideline for "hemodialysis initiation for maintenance hemodialysis". *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy* 19 Suppl 1:93–107, 2015
- [14] Flythe JE, Kimmel SE, Brunelli SM: Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality. *Kidney Int* 79:250–257, 2011
- [15] Saran R, Bragg-Gresham J, Levin N, Twardowski Z, Wizemann V, Saito A, Kimata N, Gillespie B, Combe C, Bommer J: Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int* 69:1222–1228, 2006
- [16] Hecking M, Karaboyas A, Antlanger M, Saran R, Wizemann V, Chazot C, Rayner H, Horl WH, Pisoni RL, Robinson BM, Sunder-Plassmann G, Moissl U, Kotanko P, Levin NW, Saemann MD, Kalantar-Zadeh K, Port FK, Wabel P: Significance of interdialytic weight gain versus chronic volume overload: consensus opinion. *Am J Nephrol* 38:78–90, 2013

근거의 검색과 선정

1) PRISMA flowchart



2) 검색식

검색일 : 2020.11.3. Ovid-Medline

연번	검색어	검색 결과
1	exp Kidney Failure, Chronic/	94,213
2	(end?sta* kidney OR end?sta* renal OR kidney fail* OR renal fail* OR chronic renal OR chronic kidney OR ESRD OR ESKD OR ESKF).tw.	162,676
3	1 OR 2	210,925
4	exp Renal Dialysis/ OR exp Renal Replacement Therapy/	212,416
5	(hemodialysis OR renal replacement therapy OR HD OR RRT).tw.	104,590
6	4 OR 5	261,084
7	3 AND 6	82,096
8	(interdial* weight gain OR IDWG OR dry weight OR fluid balance OR volume control OR weight gain OR (control* adj2 weight)).tw.	102,849
9	7 AND 8	1,190
10	limit 9 to yr="2014-Current"	359

3) 근거표

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention (n)	Comparison (n)	Study results
1	Leggat (1998)	Cohort (retrospective)	6,251	IDWG ≤5.7%	IDWG >5.7%	BW gain ≥5.7% leads to a poor prognosis (IDWG >5.7%, adjust HR 1.35, 95% CI 1.16–1.58).
2	Foley (2002)	Cohort (retrospective)	11,242	IDWG ≤2.3%	IDWG >4.8%	BW gain ≥4.8% leads to a poor prognosis (>4.8% group vs. ≤2.3% [ref]; adjusted HR 1.12, 95% CI 1.02–1.23; highest group showed significance only).
3	Saran (2003)	Cohort (prospective)	14,930	IDWG ≤5.7%	IDWG >5.7%	IDWG > 5.7% of DW, adjusted HR 1.12 (95% CI 1.00–1.26), (OR by non-adherence defined by Skipped ≥1 HD session/month aHR 1.30, shortened session by ≥10 minutes aHR 1.11).
4	Stegmayr (2006)	Cohort (prospective)	88	IDWG ≤5.7%	IDWG 2.5–5.7	Mortality rate is the lowest in patients with a BW gain in the range of 2.5–5.7% of DW
5	Kalantar (2009)	Cohort (retrospective)	34,107	Q1,2, ref, Q4,5,6,7,8	Q3, 1.5–2.0kg (n=4,630)	Multivariate adjustment for demographics (case mix) and surrogates of malnutrition–inflammation complex, higher weight–gain increments were associated with increased risk of all–cause and cardiovascular death. HRs of CV death for WG <1.0 kg and ≥4.0 kg (1.5 to 2.0 kg as the ref) were 0.67 (95% CI 0.58 to 0.76) and 1.25 (95% CI 1.12 to 1.39), respectively.
6	Lee (2014)	Cohort (prospective)	1,013	IDWG% Q1 <1.0, Q3, 2.0–2.9, Q4 3.0–3.9, and Q5 ≥4.0 groups	Q2, 1.0–1.9	Q4 1.80 (95% CI 0.95–3.41, <i>P</i> = 0.07), Q5 1.93 (95% CI 1.02–3.64, <i>P</i> = 0.04), residual renal function and 24–hour urine volume were adjusted, IDWG% ≥4.0 remained as a significant predictor of primary outcome (HR 2.03, 95% CI 1.02–4.02, <i>P</i> = 0.04).
7	Stefansson (2014)	Cohort (retrospective)	39,497	IDWG <3%.	IDWG >3.0%	Relative IDWG is defined as IDWG as a percentage of postdialysis weight, Intradialytic hypotension was incrementally greater with greater IDWG. According to this analysis, IDH was least prevalent in patients who experienced relative IDWG <3%.

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention (n)	Comparison (n)	Study results
8	Kurita (2017)	Cohort (prospective)	8,661	Q1,2, ref, Q4,5,6,7	Q3 (n=1,929) 3 to <4%	Albumin \geq 3.8g/dl Q1, 1.12 (0.64–1.93), Q2, 0.92 (0.49–1.75) 1 (reference), Q7, 2.74* (1.49–5.05) Albumin < 3.8g/dl Q1,1.89* (1.50–2.39), Q2, 1.30 (0.99–1.71) 1 (reference) Q4*, 0.75 (0.58–0.96), Q7, 0.98 (0.62–1.57), for all-cause mortality.
9	Toida (2017)	Cohort (prospective)	1,375	IDWG <5.4%, stratified by Hb level.	IDWG \geq 5.4%, stratified by Hb level.	Significant only in Hemoglobin <9 g/dl, compared to ref (9–9.9g/dl) in IDWG <5.4% patients, the correlation between lower Hb levels and all-cause mortality disappeared in high IDWG patients, but was maintained in low IDWG patients (adjusted HRs 3.058, 95% CI 1.575–5.934).
10	Wong (2017)	Cohort (prospective)	21,919	Q4 2.5%–3.99%, N= 8,677	Q1 <0%, Q2 0%–0.99%, Q3 1%–2.49%, Q5, 4%–5.69%, and Q6 \geq 5.7%	Compared to relative IDWG of 2.5% to 3.99%, there was elevated risk for mortality with relative IDWG \geq 5.7% (adjusted HR 1.23, 95% CI 1.08–1.40), IDWG declined in the United States (20.29 kg; 20.5% of post-HD weight), Canada (20.25 kg; 20.8%), and Europe (20.22 kg; 20.5%), with more modest declines in Japan and Australia/New Zealand
11	Hecking (2018)	Cohort (retrospective)	3,814	IDWG Q2 (2.4–3.6%), (N=9,654)	IDWG Q1 (<2.4%) (N=9,653) IDWG Q3(3.6–5.2) (N=9,653) IDWG Q4(>5.2) (N=9,654)	IDWG Q1 (<2.4%) (HR 1.30, 95% CI 1.20–1.42), IDWG Q3 (3.6–5.2) (HR 0.99, 95% CI 0.90–1.10), IDWG Q4(>5.2) (HR 0.98, 95% CI 0.89–4.08), Total effect adj. for FI Over post HD using BCM, Greater fluid overload and lower interdialytic weight gain are independently associated with mortality.
12	Dantas (2019)	Cohort (prospective)	255	IDWG <3% of DW (N=75), ref	IDWG 3–3.99% of DW (N=83) IDWG \geq 4% of DW (N=97)	IDWG \geq 4%, HR of 2.02 (95% CI 1.17–3.49, $P = 0.012$), IDWG 3–3.99%, HR of 0.89 (95% CI 0.49–1.61, $P = 0.69$) for all-cause mortality, (No significance for CV mortality).

aHR, adjusted hazard ratio; BW, body weight; CI, confidence interval; CV, cardiovascular; DW, dry weight; Hb, hemoglobin; HD, hemodialysis; HR, hazard ratio; IDWG, interdialytic weight gain; Q, group divided into categories

4) 질 평가(ROB for RCT/RoBANS 2.0 for non-RCT)

	Participants comparability	Selection of participants	Confounding variable	Measurement of exposure	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Outcome evaluation	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Dantas 2019	+	+	-	+	+	+	+	+
Foley 2002	+	+	-	+	?	?	?	+
Hecking 2018	+	+	-	+	+	+	-	+
Kalantar 2009	+	+	-	+	+	?	?	+
Kurita 2017	+	+	-	+	+	+	+	+
Lee 2014	+	+	-	+	+	+	+	+
Leggat 1998	+	+	-	+	+	?	?	+
Saran 2003	+	+	-	+	+	+	+	+
Stefansson 2014	+	+	-	+	+	+	+	+
Stegmayr 2006	+	+	-	+	?	?	?	+
Toida 2017	+	+	-	+	+	+	+	+
Wong 2017	+	+	-	+	+	+	+	+

 High risk of bias	 Unclear risk of bias	 Low risk of bias
---	--	--

5) 근거요약표(GRADE tables)

Clinical evidence profiles: increased inter-dialytic weight gain (IDWG) of reference value as risk factor for mortality

Certainty assessment							Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations		
IDWG: Prospective observational study								
7	Prospective observational study	serious	not serious	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
IDWG: Retrospective study								
5	Retrospective study	serious	not serious	not serious	serious	none	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

핵심질문 5.2.

혈액투석 환자에서 (P) 저나트륨 투석액(<138 mEq/L)이 (I) 통상적인 나트륨 투석액(Na 138-140 mEq/L)과 비교했을 때 (C) 수분증가를 피하는 데 (O) 더 도움이 되는가?



권고(Recommendation)

적절한 수분 상태의 유지를 위해 투석액의 나트륨 농도를 138-140 mEq/L에서 138 mEq/L 미만으로 낮추는 것을 고려할 수 있다. 다만, 저나트륨 투석액의 부작용인 투석 중 저혈압과 근육경련 등이 발생할 수 있으므로 주의를 필요로 한다.

- 권고등급 : 조건부 권고함(B: conditional recommendation)
- 근거수준 : 중등도(moderate)

Q 근거 요약

혈액투석 환자에서 나트륨과 수분의 저류는 체액 과다를 유발하고 혈압을 상승시켜 심비대를 유발하는 주요한 위험인자이기도 하다^[1-4]. 투석 환자에서 이런 인자의 조절을 위해 항고혈압제와 수분 제거를 위한 초여과를 시도하지만 임상 상황에서 조절이 되지 않는 경우가 많다^[5,6]. Katzarski 등은 일주일에 3번, 1회에 8시간씩 투석을 시행해서 이상적인 건체중을 유지하면 90%의 환자에서 약물 없이 혈압을 조절할 수 있다고 보고하였다^[7]. 또한 통상적인 경우보다 투석 횟수를 늘린 투석연구에서는 혈압과 부종을 조절하는 데에 효과적이었으며 심비대도 호전되었다^[5,8,9].

하지만 투석 횟수나 투석 시간을 늘리는 데에는 현실적인 제약이 따르므로, 나트륨과 수분의 제거를 위한 방법의 한 가지로 투석액 나트륨 농도를 통상적인 수준 이하로 낮추는 다양한 시도가 있었다. 통상적인 투석액 나트륨 농도에서도 나트륨이 체내로 거꾸로 이동하여 혈압과 수분증가를 일으켜 투석 간 체중 증가를 유발할 수 있다^[10]. 국내에서 연구된 보고에 의하면 투석액의 나트륨 농도는 140 mEq/L가 23%였고, 138 mEq/L로 처방하는 곳이 64%였고, 136, 137, 139 mEq/L로 유지하는 곳도 있었다^[11].

최근 Dunlop 등이 저나트륨 투석액(Na <138 mEq/L)과 중간농도(Na 138-140 mEq/L)와 고농도 나트륨 투석액(Na >140 mEq/L)을 비교한 메타분석을 발표하였으며 저나트륨 투석액의 사용이 중간농도와 비교하여 투석 간 체중 증가를 줄였지만 저혈압의 위험이 증가하였다고 보고하였다^[12].

이에 투석액의 나트륨 농도를 138-140 mEq/L로 유지한 경우와 저나트륨 투석액을 이용한 경우 수분 과잉을 줄일 수 있는지에 대한 문헌검색을 통하여 총 3개의 무작위대조군 연구와 5개의 전/후 비교연구(before/after study)를 찾아 검토하였다^[13-20]. 투석 간 체중 증가에 대해서는 통상적인 나트륨 투석액을 사용한 그룹보다 저나트륨 투석액을 사용한 경우 체중 증가가 적었고(mean difference (MD) -0.27 kg, 95% CI -0.57 to 0.17 ; $P = 0.01$), 투석 전 혈압도 저나트륨 투석액을 사용한 그룹에서 낮았다 (MD -3.52 , 95% CI -5.46 to -1.57 , $P = 0.0004$). 또한 혈압약의 사용도 의미 있게 줄었다(standardized

MD -0.60, 95% CI -1.13 to -0.07, $P = 0.03$). 혈청 나트륨 농도 역시 저나트륨 투석액을 사용한 그룹에서 낮았다(MD -1.59, 95% CI -2.40 to -0.78, $P = 0.0001$).

저나트륨 투석액을 사용할 경우 투석 중 저혈압, 근육경련, 두통 등의 부작용이 발생할 가능성이 커진다. 메타분석 결과 실제로 투석 중 저혈압의 빈도가 의미 있게 증가하였다(RR 1.49, 95% CI 1.09-2.03, $P = 0.01$).

이번 메타분석을 통해, 저나트륨 투석액은 중간 농도의 투석액을 사용한 그룹에 비해 투석 간 체중 증가와 투석 전 혈압의 평균 수치를 의미 있게 감소시킨다는 것을 확인할 수 있었다.

㉠ 권고 고려사항

1) 이득과 위해

혈액투석 중 일반적으로 짧은 시간 동안 초여과를 함으로써 발생할 수 있는 저혈압, 근육경련, 두통 등의 부작용을 줄이기 위해 투석액 내 나트륨 농도를 138 mEq/L 이상 유지하여 환자의 혈장 나트륨 농도보다 높은 투석액을 처방해 왔다. 이로 인해 나트륨 체내 농도가 높아지면서 혈압증가와 체중 증가의 위험이 있을 수 있으므로 이런 환자들에게 저나트륨 투석액의 사용이 이득이 될 수 있다. 반면 저나트륨 투석액을 사용할 경우 투석 중 저혈압이 발생할 위험이 증가하므로 이로 인한 심혈관계 질환 및 입원율이 증가할 수 있다. 따라서 투석 중 저혈압 및 근육경련을 호소하는 환자에게 저나트륨 투석액의 사용은 주의를 필요로 한다.

2) 환자의 가치와 선호도

저나트륨 투석액은 투석 중 저혈압을 일으킬 가능성이 높고 저혈압이 발생할 경우 환자들은 투석이 안전하지 않다고 느끼면서 불만이 커질 가능성이 높다^[21,22].

3) 장애 요인과 촉진 요인, 극복방안

특별히 없음.

4) 자원

혈액투석실에서 투석액의 나트륨 농도의 조절은 가능한 상황이며, 이로 인한 비용 증가는 없으나 투석 중 저혈압과 근육경련으로 인한 입원율의 증가가 발생할 수 있으므로 주의를 필요로 한다.

㉡ 기타 고려사항

고나트륨 투석액은 환자 체내에 나트륨 부하에 따른 투석 간 체중 증가와 혈압상승을 유발한다는 논란이 있으며 일부에서는 투석 환자의 혈압약 처방이 늘게 된다.

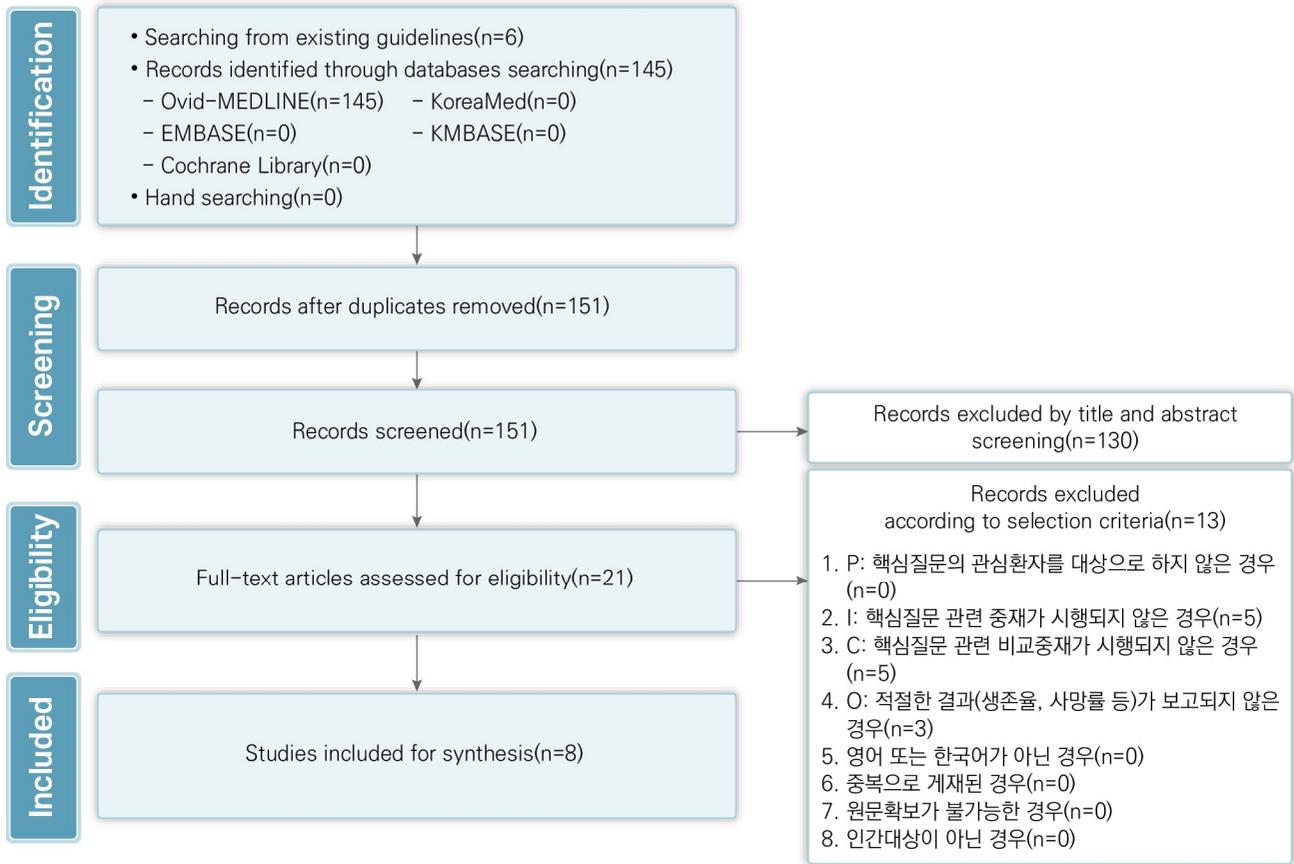
참고문헌

- [1] Dunlop JL, Vandal AC, de Zoysa JR, Gabriel RS, Haloob IA, Hood CJ, Matheson PJ, McGregor DO, Rabindranath KS, Semple DJ, Marshall MR: Rationale and design of the Sodium Lowering In Dialysate (SoLID) trial: a randomised controlled trial of low versus standard dialysate sodium concentration during hemodialysis for regression of left ventricular mass. *BMC Nephrol* 14:149, 2013
- [2] Charra B, Calémard E, Ruffet M, Chazot C, Terrat JC, Vanel T, Laurent G: Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 41:1286-91, 1992
- [3] London GM, Pannier B, Guerin AP, Blacher J, Marchais SJ, Darne B, Metivier F, Adda H, Safar ME: Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol* 12:2759-67, 2001
- [4] Mominadam S, Ozkahya M, Kayikcioglu M, Toz H, Asci G, Duman S, Ergin P, Kirbiyik S, Ok E, Basci A: Interdialytic blood pressure obtained by ambulatory blood pressure measurement and left ventricular structure in hypertensive hemodialysis patients. *Hemodial Int* 12:322-7, 2008
- [5] Group FHNT, Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, Depner TA, Eggers PW, Gassman JJ, Gorodetskaya I, Greene T, James S, Larive B, Lindsay RM, Mehta RL, Miller B, Ornt DB, Rajagopalan S, Rastogi A, Rocco MV, Schiller B, Sergeyeva O, Schulman G, Ting GO, Unruh ML, Star RA, Kliger AS: In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med* 363:2287-300, 2010
- [6] Culeton BF, Walsh M, Klarenbach SW, Mortis G, Scott-Douglas N, Quinn RR, Tonelli M, Donnelly S, Friedrich MG, Kumar A, Mahallati H, Hemmelgarn BR, Manns BJ: Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial. *JAMA* 298:1291-9, 2007
- [7] Katzarski KS, Charra B, Luik AJ, Nisell J, Divino Filho JC, Leyboldt JK, Leunissen KM, Laurent G, Bergstrom J: Fluid state and blood pressure control in patients treated with long and short haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 14:369-75, 1999
- [8] Wald R, Yan AT, Perl J, Jiang D, Donnelly MS, Leong-Poi H, McFarlane PA, Weinstein JJ, Goldstein MB: Regression of left ventricular mass following conversion from conventional hemodialysis to thrice weekly in-centre nocturnal hemodialysis. *BMC Nephrol* 13:3, 2012
- [9] Chan CT, Floras JS, Miller JA, Richardson RM, Pierratos A: Regression of left ventricular hypertrophy after conversion to nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 61:2235-9, 2002
- [10] Marshall MR, Dunlop JL: Are dialysate sodium levels too high? *Semin Dial* 25:277-83, 2012
- [11] Kim S KJ, Shin J, Nam W, Lee J, Kim S, Oh D, Yu S: The Effects of Low Sodium Dialysate in Hemodialysis Patients. *Korean J Nephrol* 30:53-60, 2011
- [12] Dunlop JL, Vandal AC, Marshall MR: Low dialysate sodium levels for chronic haemodialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD011204, 2019
- [13] Beduschi GC, Teline LS, Caramori JC, Martin LC, Barretti P: Effect of dialysate sodium reduction on body water volume, blood pressure, and inflammatory markers in hemodialysis patients--a prospective randomized controlled study. *Ren Fail* 35:742-7, 2013
- [14] Boquin E, Parnell S, Grondin G, Wollard C, Leonard D, Michaels R, Levin NW: Crossover study of the effects of different dialysate sodium concentrations in large surface area, short-term dialysis.

- Proc Clin Dial Transplant Forum 7:48-52, 1977
- [15] Liu J, Sun F, Ma LJ, Shen Y, Mei X, Zhou YL: Increasing Dialysis Sodium Removal on Arterial Stiffness and Left Ventricular Hypertrophy in Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr* 26:38-44, 2016
- [16] Akyol A, Akdag S, Asker M, Gumrukcuoglu HA, Duz R, Demirel KC, Ozturk F, Yaman M, Sahin M, Simsek H, Tuncer M, Begecik H: Effects of lowered dialysate sodium on left ventricle function and brain natriuretic peptide in maintenance of hemodialysis patients. *Hum Exp Toxicol* 36:128-134, 2017
- [17] Arramreddy R, Sun SJ, Munoz Mendoza J, Chertow GM, Schiller B: Individualized reduction in dialysate sodium in conventional in-center hemodialysis. *Hemodial Int* 16:473-80, 2012
- [18] Kooman JP, Hendriks EJ, van Den Sande FM, Leumissen KM: Dialysate sodium concentration and blood pressure control in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 15:554, 2000
- [19] Sayarlioglu H, Erkok R, Tuncer M, Soyoral Y, Esen R, Gumrukcuoglu HA, Dogan E, Sayarlioglu M: Effects of low sodium dialysate in chronic hemodialysis patients: an echocardiographic study. *Ren Fail* 29:143-6, 2007
- [20] Zhou YL, Liu J, Ma LJ, Sun F, Shen Y, Huang J, Cui TG: Effects of increasing diffusive sodium removal on blood pressure control in hemodialysis patients with optimal dry weight. *Blood Purif* 35:209-15, 2013
- [21] Amro A, Waldum B, Dammen T, Miaskowski C, Os I: Symptom clusters in patients on dialysis and their association with quality-of-life outcomes. *J Ren Care* 40:23-33, 2014
- [22] Caplin B, Kumar S, Davenport A: Patients' perspective of haemodialysis-associated symptoms. *Nephrol Dial Transplant* 26:2656-63, 2011

근거의 검색과 선정

1) PRISMA flowchart



2) 검색식

검색일 : 2020.11.3. Ovid-Medline

연번	검색어	검색 결과
1	exp Kidney Failure, Chronic/	94,213
2	(end?sta* kidney OR end?sta* renal OR kidney fail* OR renal fail* OR chronic renal OR chronic kidney OR ESRD OR ESKD OR ESKF).tw.	162,676
3	1 OR 2	210,925
4	exp Renal Dialysis/ OR exp Renal Replacement Therapy/	212,416
5	(hemodialysis OR renal replacement therapy OR HD OR RRT).tw.	104,590
6	4 OR 5	261,084
7	3 AND 6	82,096
8	((dialysate adj2 sodium) OR sodium concentrat* OR low sodium OR low Na).tw.	11,092
9	7 AND 8	247
10	limit 9 to yr="2005-Current"	145

3) 근거표

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention (n)	Coparison (n)	Study results
1	Liu (2016)	RCT	64	Intervention group (n = 32), dialysate sodium was switched to 136 mEq/L	Control group (n = 32), dialysate sodium concentration at 138 mEq/L	Values for interdialytic weight gain and pre-HD plasma sodium decreased in the intervention group only. Increasing dialysis sodium removal was associated with improvements in arterial stiffness, left ventricular hypertrophy, and better BP control in hypertensive HD patients.
2	Beduschi (2013)	RCT	52	Dialysate [Na ⁺]: 135 mEq/L	Dialysate [Na ⁺]: 138 mEq/L	Inflammatory, biochemical, hematological, and nutritional markers were assessed at baseline and after 8 and 16 weeks. Baseline characteristics were not significantly different between the two groups. Group A showed a significant reduction in serum concentrations of tumor necrosis factor- α , and interleukin-6 over the study period, while the BP and ECW did not change. In Group B, there were no changes in serum concentrations of inflammatory markers, BP, and ECW. Dialysate sodium reduction is associated with attenuation of the inflammatory state, without changes in the BP and ECW, suggesting inhibition of a salt-induced inflammatory response.
3	Boquin (1977)	RCT	51	Dialysate [Na ⁺]: 130 mEq/L	Dialysate [Na ⁺]: 140 mEq/L	The interdialytic weight gain was greater with Na 140 than with Na 130, but this greater fluid accumulation was satisfactorily removed during dialysis.
4	Kooman (2000)	Controlled before-and-a fter study	18	Dialysate sodium concentration to 135 mEq/L	Dialysate sodium concentration from 140 mEq/L	There was considerable pressure in hypertensive dialysis patients, whereas the blood variation using the normal sampling method and markedly pressure drop during dialysis tended to be higher when less using the protocol (Coefficient of Variation range dialysate sodium was reduced).

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention (n)	Coparison (n)	Study results
5	Sayarlioglu (2007)	Controlled before-and-after study	7	Dialysate sodium concentration 135–137 mEq/L	Dialysate sodium concentration 140 mEq/L	In terms of echocardiographic parameters, LVSD, TR, PAP, and IVCD were statistically decreased after low sodium dialysate treatments ($P = 0.002, 0.04, 0.013, \text{ and } 0.00$, respectively). Predialysis systolic and diastolic BP, postdialysis systolic BP, and IDWG were statistically decreased when compared to basal levels.
6	Zhou (2013)	Controlled before-and-after study	16	Dialysate sodium concentration 136 mEq/L	Dialysate sodium concentration 138 mEq/L	Along with lowering dialysate sodium, there were significant decreases (-10 mmHg and -6 mmHg) in 44-hour ambulatory systolic and diastolic BP at 4 months. IDWG adjusted to the estimated dry weight mildly but significantly decreased (4.81 ± 1.51 vs. $4.36 \pm 1.37\%$, $P = 0.047$).
7	Arramreddy (2012)	Controlled before-and-after study	13	Dialysate sodium concentration 130–139 mEq/L	Dialysate sodium concentration 140 mEq/L	At the beginning of the observation period, the pre-hemodialysis (HD) plasma Na^+ concentration ranged from 130 to 141 mEq/L. When switched from the standard to the individualized dialysate Na^+ concentration, IDWG % decreased from 3.4%, 1.6% to 2.5%, 1.0% ($P = 0.003$) with no change in pre- or post-HD systolic or diastolic blood pressures (all $P > 0.05$).
8	Akyol (2017)	Controlled before-and-after study	HD patients (49)	Dialysate sodium concentration 137 mEq/L	Dialysate sodium concentration 140 mEq/L	Six months after low Na hemodialysis, a decrease was observed in echocardiographic parameters such as PAP and IVCD ($P < 0.05$, $P < 0.001$, and $P < 0.001$, respectively).

BP, blood pressure; ECW, extracellular water; HD, hemodialysis; IDWG, Interdialytic weight gain; IVCD, inferior vein cava diameter; LVSD, left ventricular systolic diameter; PAP, pulmonary artery pressure; TR, tricuspid regurgitation

4) 질 평가(ROB for RCT/RoBANS 2.0 for non-RCT)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias	Participant comparability	Selection of Participants	Confounding variables	Measurement of exposure	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Outcome evaluation	Incomplete outcome data	Selective reporting
Beduschi 2013	+	?	?	?	?	+	+	+	+	?	+	-	+	?	?
Boquin 1977	+	?	+	?	-	+	-	+	+	?	?	-	-	?	?
Liu 2016	+	?	-	+	?	+	-	+	+	?	+	-	+	+	?
Akyol (2017)	+	-	?	+	-	+	+	+	+	?	+	-	+	?	?
Arramreddy (2012)	+	+	?	+	-	+	+	+	+	?	+	-	+	+	?
Kooman (2000)	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	-	-	?	?
Sayarlioglu (2007)	+	+	?	?	?	?	?	+	+	?	?	-	-	+	?
Zhou (2013)	+	+	?	+	?	+	-	+	+	?	+	-	+	+	?

	High risk of bias		Unclear risk of bias		Low risk of bias
---	-------------------	---	----------------------	---	------------------

5) 근거요약표(GRADE tables)

Clinical evidence profiles: clinical outcomes of low vs. conventional dialysate sodium levels for chronic hemodialysis

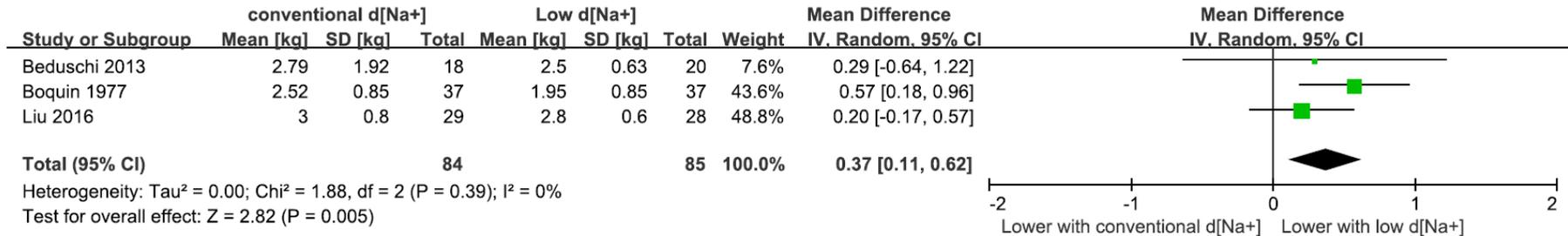
Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Low dialysate	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Interdialytic weight gain												
3	randomized trials	not serious	not serious	not serious	serious	none	84	85	-	MD 0.37 higher (0.11 higher to 0.62 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
Interdialytic weight gain												
4	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	publication bias strongly suspected	96	96	-	MD 0.6 higher (0.34 higher to 0.86 higher)	⊕○○○ VERY LOW	
Predialysis BP												
1	randomized trials	not serious	not serious	not serious	serious	publication bias strongly suspected	18	20	-	MD 12.02 higher (0.74 lower to 24.78 higher)	⊕⊕○○ LOW	
Predialysis BP												
3	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	publication bias strongly suspected	37	37	-	MD 15.6 higher (4.52 higher to 26.69 higher)	⊕○○○ VERY LOW	
Antihypertensive medication												
1	randomized trials	not serious	not serious	not serious	serious	publication bias strongly suspected	29	28	-	MD 1.5 higher (0.23 higher to 2.77 higher)	⊕⊕○○ LOW	
Echocardiographic parameter – Posterior wall thickness (mm)												
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	publication bias strongly suspected	67	67	-	MD 0.14 higher (0.29 lower to 0.57 higher)	⊕○○○ VERY LOW	

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Low dialysate	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Echocardiographic parameter – LV ejection fraction (%)												
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	publication bias strongly suspected	67	67	-	MD 1.32 lower (4.55 lower to 1.92 higher)	⊕○○○ VERY LOW	
Echocardiographic parameter – pulmonary artery pressure (mmHg)												
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	publication bias strongly suspected	67	67	-	MD 7.14 higher (2.67 higher to 11.61 higher)	⊕○○○ VERY LOW	
Echocardiographic parameter – inferior vena cava diameter (mm)												
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	publication bias strongly suspected	67	67	-	MD 2.17 higher (1.62 higher to 2.72 higher)	⊕○○○ VERY LOW	
Predialysis serum [Na⁺]												
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	publication bias strongly suspected	29	29	-	MD 0.4 higher (0.5 lower to 1.3 higher)	⊕○○○ VERY LOW	

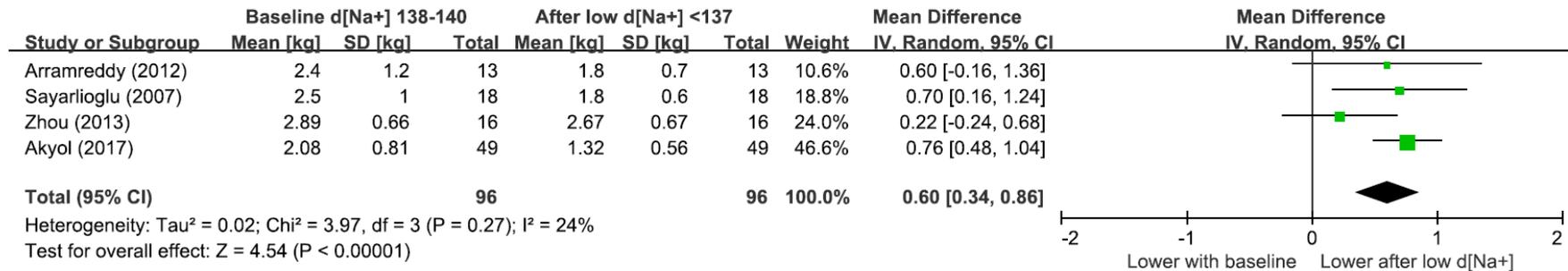
6) Forest plots

6.1. Interdialytic weight gain

6.1.1. Low dialysate [Na⁺] (<138 mEq/L) vs. conventional dialysate [Na⁺] (138 -140 mEq/L): RCT

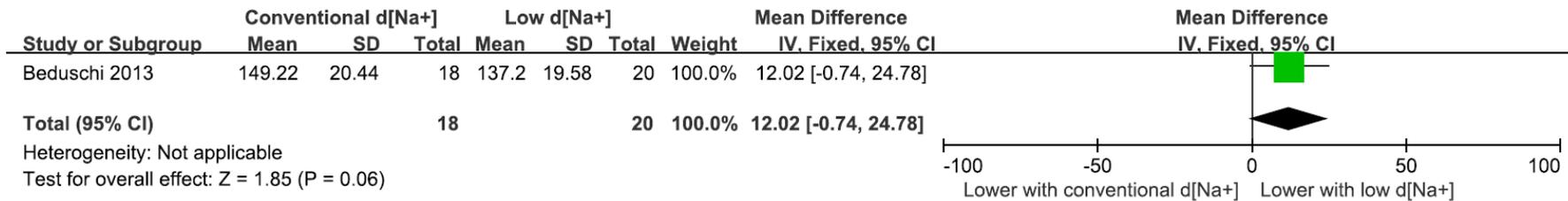


6.1.2. Low dialysate [Na⁺] (<138 mEq/L) vs. conventional dialysate [Na⁺] (138 -140 mEq/L): non-RCT

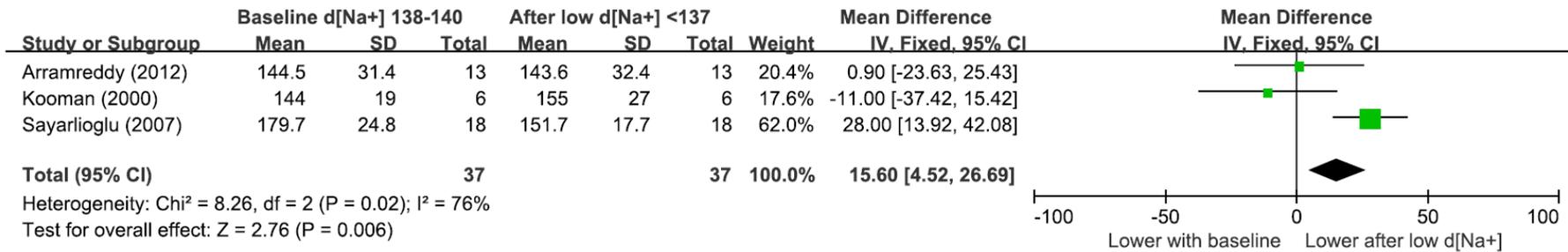


6.2. Predialysis BP

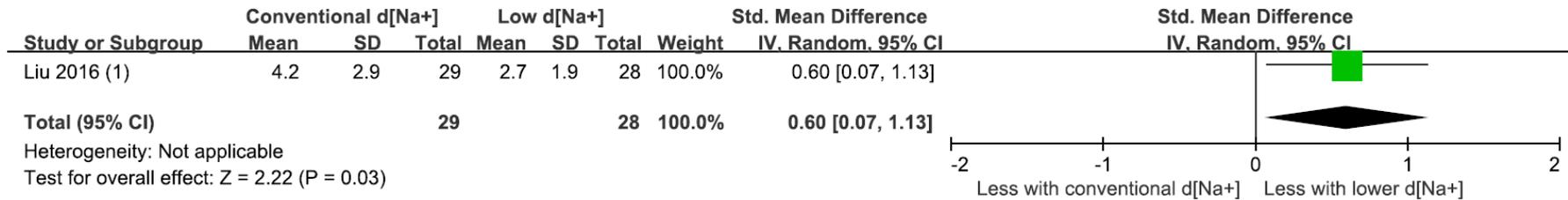
6.2.1. Low dialysate [Na⁺] (<138 mEq/L) vs. conventional dialysate [Na⁺] (138 -140 mEq/L): RCT



6.2.2. Low dialysate [Na⁺] (<138 mEq/L) vs. conventional dialysate [Na⁺] (138 -140 mEq/L): non-RCT



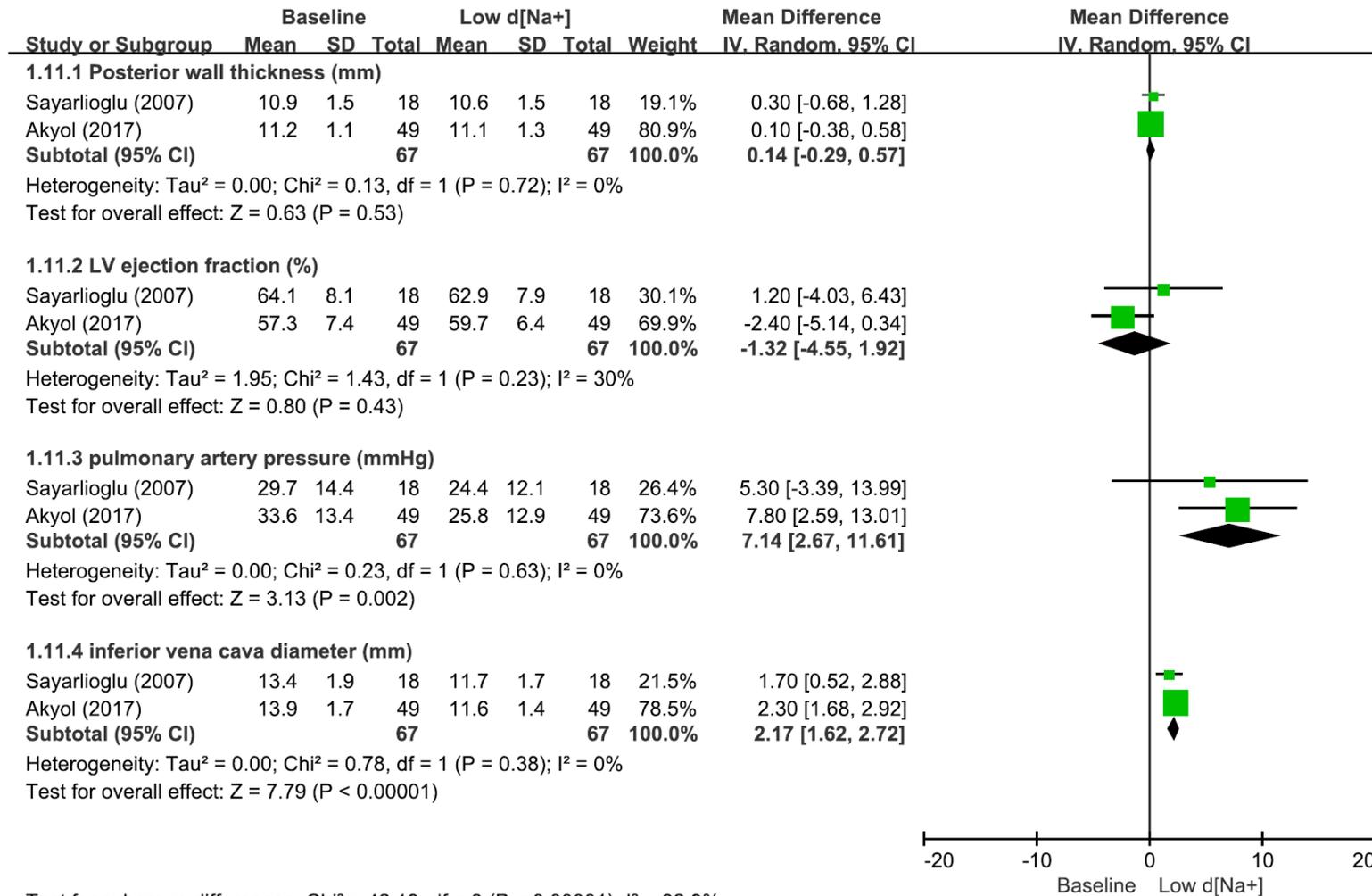
6.3. Antihypertensive medication: Low dialysate [Na⁺] (<138 mEq/L) vs. conventional dialysate [Na⁺] (138 -140 mEq/L): RCT



Footnotes

(1) Aggregated equivalent dose units

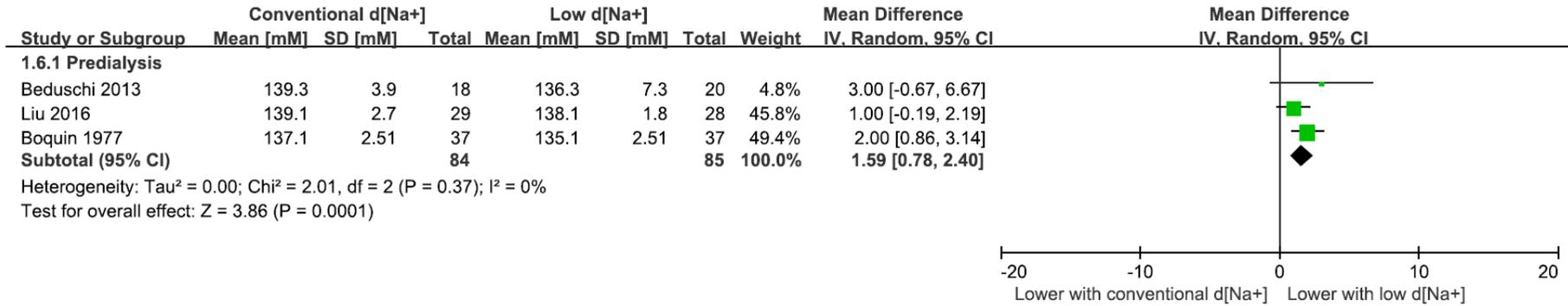
6.4. Echocardiographic parameter: Low dialysate [Na⁺] (<138 mEq/L) vs. conventional dialysate [Na⁺] (138 -140 mEq/L): non-RCT



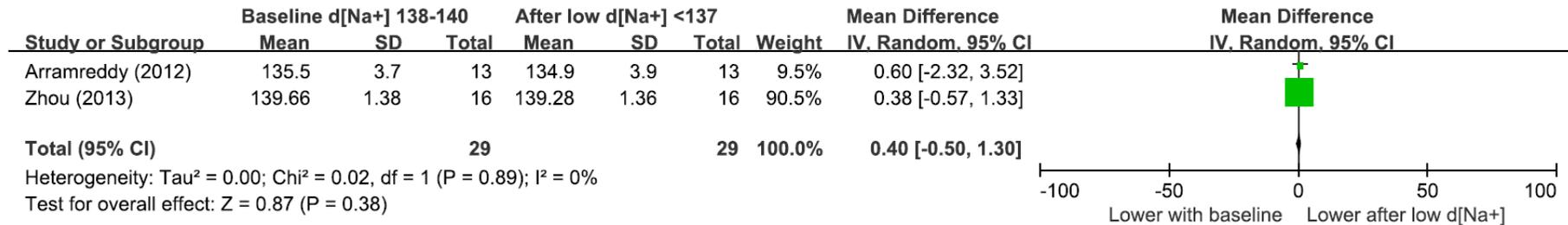
Test for subarou differences: Chi² = 42.19, df = 3 (P < 0.00001), I² = 92.9%

6.5. Serum Na

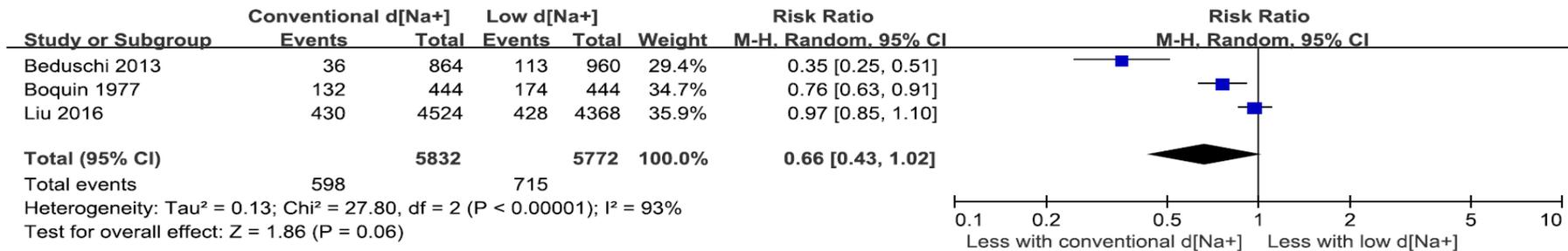
6.5.1. Low dialysate [Na⁺] (<138 mEq/L) vs. conventional dialysate [Na⁺] (138 -140 mEq/L): RCT



6.5.2. Low dialysate [Na⁺] (<138 mEq/L) vs. conventional dialysate [Na⁺] (138 -140 mEq/L): non-RCT



6.6. Intradialytic hypotension: Low dialysate [Na⁺] (< 38 mEq/L) vs. conventional dialysate [Na⁺] (138 -140 mEq/L): RCT



핵심질문 6.1.

혈액투석 환자에서 (P) 투석 전 수축기 혈압을 140 mmHg 이하로 유지하는 것이 (I) 140 mmHg 이상 유지하는 것보다 (C) 예후가 (O) 좋은가?

**권고(Recommendation)**

1. 혈액투석 환자에서 고혈압의 걱정 목표치는 근거가 부족하다.
 - 권고등급 : 권고 보류(I: inconclusive)
 - 근거 수준 : 매우 낮음(very low)
2. 혈액투석 환자에서 고혈압이 있는 경우 다면적인 고려와 함께 항고혈압제를 투약하는 것을 권고한다.
 - 전문가 합의 권고(expert consensus)

㉠ 근거 요약

혈액투석 환자에서 고혈압의 조절은 일반 인구 집단에서와 마찬가지로 심혈관 질환의 발생과 사망을 유의하게 줄이나, 일반 인구 집단과 달리 걱정 혈압 치료의 목표는 제시되고 있지 않다^[1]. 혈액투석 환자의 고혈압 조절 목표에 대한 연구 결과의 해석은 주의를 필요로 하는데, 그 이유로 기존의 전향적 중재 연구가 약제별로 무작위 배정 대조군 시험 연구들로 시행된 점, 위약군 대조 연구의 경우 기저 혈압의 다양성 및 목표 혈압의 이질성 등을 들 수 있다. 이로 인하여 항고혈압 약제의 효능이 혈압 조절 이외 약물 특이적 성질에 의한 효과인지, 특정 혈압 이하로 조절된 혈압 조절 효과에 의한 것인지 아직 근거가 충분치 않다.

국내에서 수행된 전향적 관찰 코호트 연구에서는 2,299명의 혈액투석 환자들을 4.5 년 추적하였을 때 사망의 위험은 수축기 혈압 130 - 150 mmHg를 저점으로 하는 U 자 형태를 보였다. 이를 범주화하였을 때에는, 수축기 혈압 110 mmHg 미만과 170 mmHg 이상 그룹에서 사망의 위험이 증가하였다^[2]. 해외에서 시행된 9,333명의 1.5 년 전향적 추적 자료에서는 동일한 알파벳 U 자 형태의 사망 위험 분포를 보이나, 최저 위험을 보이는 혈압의 구간은 165 mmHg로 달랐다^[3]. 관찰연구에서 보고는 이처럼 혈압 대별 사망의 위험은 알파벳 U 자 형태로 저혈압과 고혈압 양극단에서 사망의 위험이 증가하는 양상을 보이나, 보고된 연구 별로 최저 사망 위험을 보이는 혈압조절 정도와 사망 위험이 증가하는 혈압의 기준점이 다르며, 이를 토대로 특정 역치값을 제시하기에는 아직 직접적인 근거가 부족하다. 투석 간 혈압의 변동성^[4], 투석 후 수용성 항고혈압 약제의 투석기를 통한 소실^[5], 체액량 변화^[6], 혈관 탄성도 감소, 투석 후 혈압 증가^[7] 등이 혈액투석 환자의 고혈압 치료의 교란 인자로 작용할 수 있으므로, 이러한 요인들에 대한 다면적인 고려가 필요하다.

㉓ 권고 고려사항

1) 이득과 위해

항고혈압 약제가 심혈관 질환이나 사망의 위험을 줄이는 것으로 나타났으나, 투석 간 저혈압의 양상을 확인해야 한다. 투석 중 및 투석 후 저혈압은 근육통, 어지러움 등을 일으킬 수 있고 낙상 및 골절의 위험을 증가시킬 수 있다.

2) 환자의 가치와 선호도

전술한 위험 때문에 환자는 고혈압 치료를 거부할 수 있다. 그러나, 조절되지 않는 고혈압은 그 자체로 심부전으로 인한 입원의 증가 및 만성적으로 심비대로 인한 심부전 악화의 원인이 되기 때문에, 이에 대해서 환자가 잘 인지하여 결정할 수 있도록 교육이 필요하다.

3) 장애 요인과 촉진 요인, 극복방안

투석 간 과도한 체액량 증가로 인해 1회 투석 시 체중을 많이 교정하게 되는 것은 적정 혈압 유지에 장애가 된다. 염분 섭취 후 갈증으로 수분 섭취를 하게 되고, 이러한 것이 투석 간 체액량 증가의 원인이 되므로 유지 투석 환자에서 저염식을 강조하는 것이 중요하다.

4) 자원

가정에서의 혈압 측정이나 이동식 혈압계(ambulatory blood pressure monitoring)를 이용한 투석 간 연속 혈압 측정이 투석실에서 혈압을 측정하는 것에 비해 더 나은 정보를 제공한다는 보고^[8,9]가 있으나, 가정마다 혈압계를 구비하는 데 어려움이 있을 수 있고, 현재 국내에서 44시간 이동식 혈압계를 제공하는 곳도 없다.

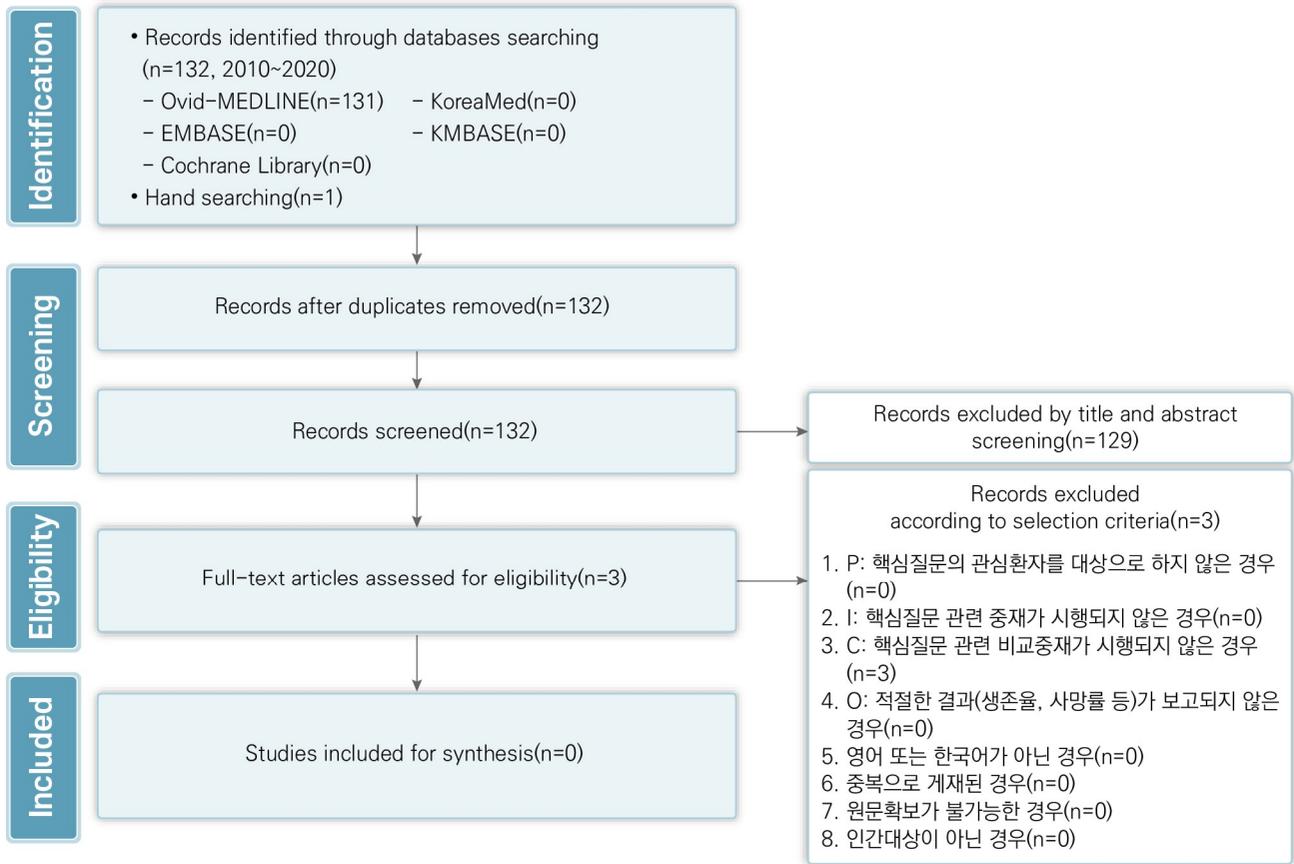
참고문헌

- [1] Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, de Zeeuw D, Grobbee DE, Jardine MJ, Gallagher M, Roberts MA, Cass A, Neal B, Perkovic V: Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 373:1009-15, 2009
- [2] Hannedouche T, Roth H, Krummel T, London GM, Jean G, Bouchet JL, Drueke TB, Fouque D, French O: Multiphasic effects of blood pressure on survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 90:674-84, 2016
- [3] Jhee JH, Park J, Kim H, Kee YK, Park JT, Han SH, Yang CW, Kim NH, Kim YS, Kang SW, Kim YL, Yoo TH: The Optimal Blood Pressure Target in Different Dialysis Populations. *Sci Rep* 8:14123, 2018

- [4] Van Buren PN, Kim C, Toto R, Inrig JK: Intradialytic hypertension and the association with interdialytic ambulatory blood pressure. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:1684-91, 2011
- [5] Assimon MM, Brookhart MA, Fine JP, Heiss G, Layton JB, Flythe JE: A Comparative Study of Carvedilol Versus Metoprolol Initiation and 1-Year Mortality Among Individuals Receiving Maintenance Hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 72:337-348, 2018
- [6] Agarwal R, Alborzi P, Satyan S, Light RP: Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): a randomized, controlled trial. *Hypertension* 53:500-7, 2009
- [7] Zhang H, Preciado P, Wang Y, Meyring-Wosten A, Raimann JG, Kooman JP, van der Sande FM, Usvyat LA, Maddux D, Maddux FW, Kotanko P: Association of all-cause mortality with pre-dialysis systolic blood pressure and its peridialytic change in chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 35:1602-1608, 2020
- [8] Alborzi P, Patel N, Agarwal R: Home blood pressures are of greater prognostic value than hemodialysis unit recordings. *Clin J Am Soc Nephrol* 2:1228-34, 2007
- [9] Agarwal R, Peixoto AJ, Santos SF, Zoccali C: Pre- and postdialysis blood pressures are imprecise estimates of interdialytic ambulatory blood pressure. *Clin J Am Soc Nephrol* 1:389-98, 2006

근거의 검색과 선정

1) PRISMA flowchart



2) 검색식

검색일 : 2020.11.3. Ovid-Medline

연번	검색어	검색 결과
1	exp Kidney Failure, Chronic/	94,213
2	(end?sta* kidney OR end?sta* renal OR kidney fail* OR renal fail* OR chronic renal OR chronic kidney OR ESRD OR ESKD OR ESKF).tw.	162,676
3	1 OR 2	210,925
4	exp Renal Dialysis/ OR exp Renal Replacement Therapy/	212,416
5	(hemodialysis OR renal replacement therapy OR HD OR RRT).tw.	104,590
6	4 OR 5	261,084
7	3 AND 6	82,096
8	((blood pressure OR BP) adj2 (monitor* OR control*)) OR 140 mmHg).tw.	35,955
9	7 AND 8	892
10	limit 9 to yr="2017-Current"	131

핵심질문 6.2.

혈액투석 환자에서 (P) 투석액의 온도를 낮추었을 때 (I) 표준 온도로 투석을 시행하였을 때와 비교하여 (C) 혈액투석 중 저혈압 발생이 (O) 감소하는가?



권고(Recommendation)

혈액투석 중 저혈압 빈도를 줄이기 위해 투석액의 온도를 낮춰서 투석하는 것을 고려할 수 있다.

- 권고등급 : 조건부 권고(B: conditional recommendation)
- 근거수준 : 중등도(moderate)

Q 근거 요약

혈액투석 중 저혈압은 흔한 합병증으로 혈액투석 환자들의 질병 이환율 및 사망률에 영향을 미치기 때문에 적절한 관리가 필요하다. 혈액투석 중 저혈압을 예방하기 위하여 여러 방법이 시도되었으며 이 중 혈액투석액의 온도를 낮춰서 투석을 시행하는 방법이 있다. 일반적으로 혈액투석 시 투석액 온도를 체온과 비슷한 36.5 - 37.0°C 정도로 유지하는 방법이 표준(standard temperature) 투석이다. 반면, 투석액 온도를 이보다 낮게 투석하는 방법으로는 투석액의 온도를 체온(36.5°C)보다 낮게 고정하여 투석하는 고정식 저온투석 방법(fixed reduction of dialysate temperature, 대개 35 - 35.5°C)과 생체 피드백 시스템(biofeedback system)을 활용하여 체온 모니터링(body temperature monitoring)을 통한 등온 투석(isothermic dialysis)의 방법이 있다^[1].

기존의 7개 무작위 대조군 연구와 3개의 전향적 연구를 살펴보았을 때 혈액투석액의 온도를 낮춰서 투석하는 경우 투석 중 저혈압 발생 빈도는 감소하였으며^[2-9], 투석 중 또는 투석 후 혈압 감소 변화도 적었으며 투석 중 최저 혈압도 표준 투석에 비해서 높았다^[2,3,5-11]. 이러한 효과는 투석 중 저혈압이 빈번하게 발생하는 환자에서 더욱더 효과적이었다^[6]. 이처럼 혈액투석액의 온도를 낮췄을 때 투석 중 저혈압 빈도가 감소하면서 심장의 국소적 좌심실 기능 장애(regional left ventricular dysfunction)나 심근 기절(myocardial stunning) 등이 적게 발생하였다^[2,10]. 차가운 느낌의 신체적 증상 및 불편감은 혈액투석액의 온도를 낮췄을 때 빈도가 증가하는 경향을 보였으나 투석을 중단할 만큼 심하지 않은 경우가 많았고^[2,10], 떨림 등의 증상 차이가 없거나^[7], 오히려 투석 후 피로감이 적어 다음번 투석 시에도 혈액투석액의 온도를 낮추는 것을 환자들이 선호하는 연구도 있었다^[6,9]. 투석적절도(Kt/V, urea reduction ratio)는 혈액투석액의 온도에 따라 차이가 없는 경우가 많았다^[6-8]. 하지만, 고정식 저온투석 방법과 등온투석의 효과에 대해서 직접 비교한 연구는 없었다.

현재까지 혈액투석액의 온도와 관련된 대부분의 연구는 소규모 환자를 대상으로 짧은 기간 시행한 교차 무작위 대조군 연구가 대부분이었다. 또한, 환자들의 심혈관 질환 발생 및 생존율 등에 대한 장기간 추적

결과에 따른 연구는 없어 혈액투석액의 온도에 따른 주요한 장기간의 결과를 평가하는 대규모 연구가 필요할 것이다.

㉠ 권고 고려사항

1) 이득과 위해

혈액투석액의 온도를 낮춰서 투석하는 방법은 표준투석과 비교할 때 비교적 간단하며 추가 비용이 들지 않고 투석 중 저혈압 발생이 적어 이득이 있으며 위하는 크지 않은 것으로 판단된다. 차가운 느낌의 신체적 증상 및 불편감이 일부 있으나 투석을 중단할 만큼 심하지 않은 경우가 많았으며 투석 중 저혈압 빈도가 감소함에 따라 오히려 투석 후 피로감이 적거나 활기를 느끼는 경우도 있어 종합할 때 위해가 크지 않은 것으로 판단된다.

2) 환자의 가치와 선호도

혈액투석액의 온도를 낮춰서 투석할 때 환자에 따라 차가운 느낌, 떨림을 더 호소하는 예도 있어 환자에게 고정식 저온투석 또는 등온투석에 따른 장, 단점을 설명하고 환자의 가치와 선호도에 따라 적절히 투석 방법을 시도해 볼 수 있겠다.

3) 장애 요인과 촉진 요인, 극복방안

혈액투석액의 온도를 낮추는 데에는 추가적인 장비나 시설이 필요하지 않지만, 혈액투석액의 온도를 낮추는 것으로 인한 환자의 신체적 증상이 심한 경우, 이는 장애 요인으로 작용할 수 있겠다. 환자에게 고정식 저온투석 또는 등온투석에 따른 장, 단점을 설명하고 투석 방법을 결정해 볼 수 있겠다.

4) 자원

혈액투석액의 온도를 낮춰서 투석하는 방법은 추가 장비나 시설이 필요하지 않기 때문에 간단하며 경제적으로 적용해 볼 수 있는 투석 방법이다. 또한 투석 중 저혈압 빈도가 감소하기에 저혈압 발생 시 추가로 요구되는 투석 중 처치에 따른 비용 및 의료진의 인력 소모를 절약할 수 있어 추가 비용을 줄일 수 있다는 장점이 있다.

㉠ 기타 고려사항

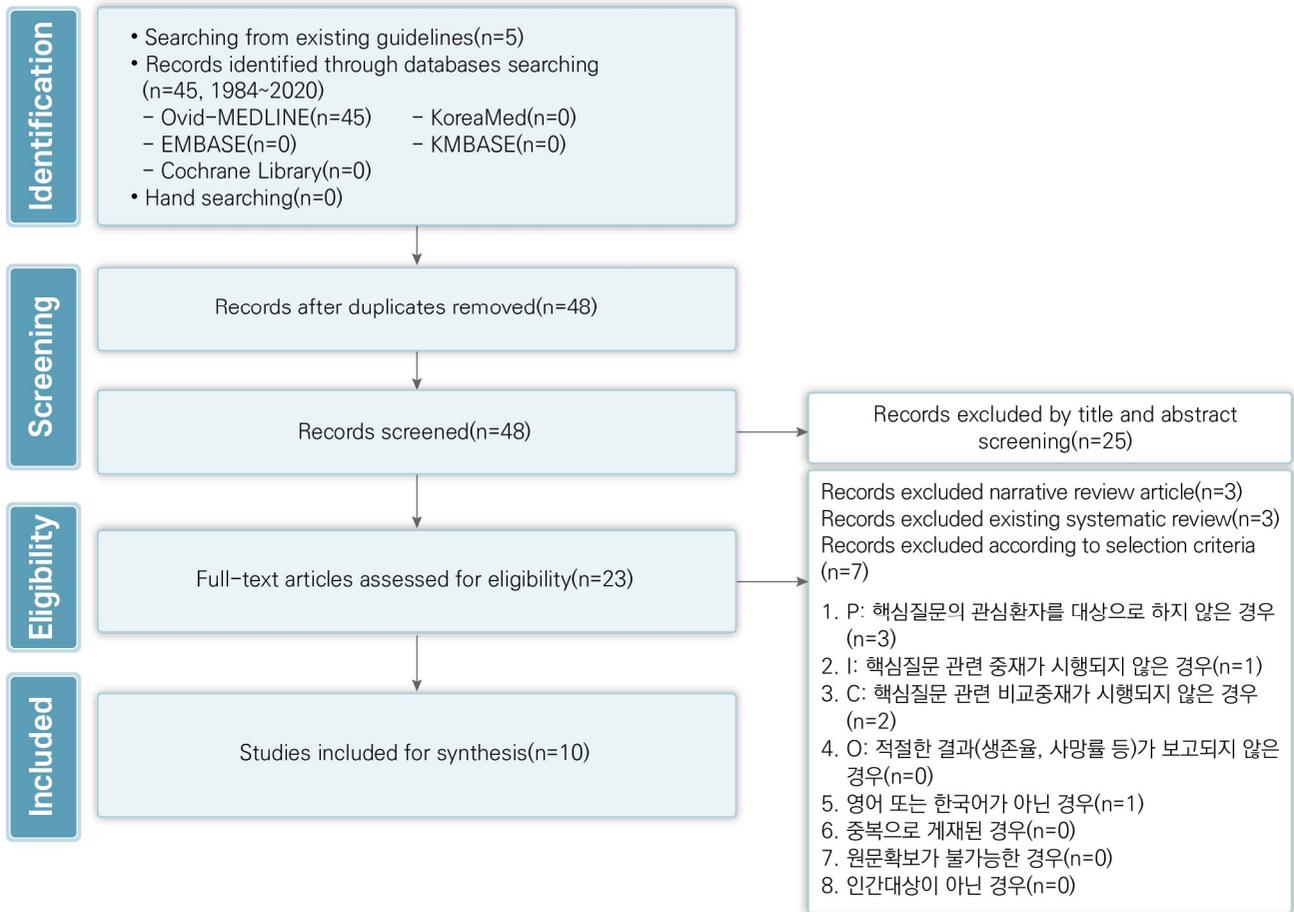
본 핵심질문에서는 10개의 무작위 대조군 연구 및 전향적 연구 이외에도 3개의 체계적 고찰 및 메타분석 연구를^[1,12,13] 참고하고 질 평가 내용을 활용하였다.

참고문헌

- [1] Tsujimoto Y, Tsujimoto H, Nakata Y, Kataoka Y, Kimachi M, Shimizu S, Ikenoue T, Fukuma S, Yamamoto Y, Fukuhara S: Dialysate temperature reduction for intradialytic hypotension for people with chronic kidney disease requiring haemodialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD012598, 2019
- [2] Selby NM, Burton JO, Chesterton LJ, McIntyre CW: Dialysis-induced regional left ventricular dysfunction is ameliorated by cooling the dialysate. *Clin J Am Soc Nephrol* 1:1216-25, 2006
- [3] Chesterton LJ, Selby NM, Burton JO, McIntyre CW: Cool dialysate reduces asymptomatic intradialytic hypotension and increases baroreflex variability. *Hemodial Int* 13:189-96, 2009
- [4] Fine A, Penner B: The protective effect of cool dialysate is dependent on patients' predialysis temperature. *Am J Kidney Dis* 28:262-5, 1996
- [5] Jost CM, Agarwal R, Khair-el-Din T, Grayburn PA, Victor RG, Henrich WL: Effects of cooler temperature dialysate on hemodynamic stability in "problem" dialysis patients. *Kidney Int* 44:606-12, 1993
- [6] Ayoub A, Finlayson M: Effect of cool temperature dialysate on the quality and patients' perception of haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 19:190-4, 2004
- [7] Maggiore Q, Pizzarelli F, Santoro A, Panzetta G, Bonforte G, Hannedouche T, Alvarez de Lara MA, Tsouras I, Loureiro A, Ponce P, Sulkova S, Van Roost G, Brink H, Kwan JT, Study Group of Thermal B, Vascular S: The effects of control of thermal balance on vascular stability in hemodialysis patients: results of the European randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 40:280-90, 2002
- [8] Cruz DN, Mahnensmith RL, Brickel HM, Perazella MA: Midodrine and cool dialysate are effective therapies for symptomatic intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis* 33:920-6, 1999
- [9] Azar AT: Effect of dialysate temperature on hemodynamic stability among hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 20:596-603, 2009
- [10] Jefferies HJ, Burton JO, McIntyre CW: Individualised dialysate temperature improves intradialytic haemodynamics and abrogates haemodialysis-induced myocardial stunning, without compromising tolerability. *Blood Purif* 32:63-8, 2011
- [11] Hegbrant J, Thysell H, Martensson L, Nielsen AL, Lindberg BF: Delayed decrease in plasma levels of atrial natriuretic peptide during cold hemodialysis. *Nephron* 68:427-32, 1994
- [12] Selby NM, McIntyre CW: A systematic review of the clinical effects of reducing dialysate fluid temperature. *Nephrol Dial Transplant* 21:1883-98, 2006
- [13] Mustafa RA, Bdair F, Akl EA, Garg AX, Thiessen-Philbrook H, Salameh H, Kisra S, Nesrallah G, Al-Jaishi A, Patel P, Patel P, Mustafa AA, Schunemann HJ: Effect of Lowering the Dialysate Temperature in Chronic Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 11:442-57, 2016

근거의 검색과 선정

1) PRISMA flowchart



2) 검색식

검색일 : 2020.11.3. Ovid-Medline

연번	검색어	검색 결과
1	exp Kidney Failure, Chronic/	94,213
2	(end?sta* kidney OR end?sta* renal OR kidney fail* OR renal fail* OR chronic renal OR chronic kidney OR ESRD OR ESKD OR ESKF).tw.	162,676
3	1 OR 2	210,925
4	exp Renal Dialysis/ OR exp Renal Replacement Therapy/	212,416
5	(hemodialysis OR renal replacement therapy OR HD OR RRT).tw.	104,590
6	4 OR 5	261,084
7	3 AND 6	82,096
8	(dialysate adj2 temperature).tw.	129
9	7 AND 8	45

3) 근거표

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention (n)	Comparison (n)	Study results
1	Selby (2006)	Randomized crossover trial	10	35°C (10)	37°C (10)	Reducing the temperature of the dialysate is an effective intervention to lessen the development of RWMA and also is associated with improved hemodynamics and less intradialytic hypotension.
2	Chesterton (2009)	Randomized crossover trial	10	35°C (10)	37°C (10)	Cool temperature dialysis can be successfully delivered in chronic HD patients and has been shown to be associated with increased baroreflex sensitivity variability, greater peripheral pressor responses and consequently, improved hemodynamic stability.
3	Fine (1996)	Randomized crossover trial	128	35°C (128)	37°C (128)	The incidence of symptomatic hypotension in all patients dialyzed against 35°C was 5.5% compared with 11.2% in all patients dialyzed against 37°C.
4	Jost (1993)	Randomized crossover trial	12	35°C (12)	37°C (12)	Thus, 35°C dialysate significantly improves the hemodynamic tolerance to hemodialysis in hypotension-prone and large weight gainer patient groups and also reduces the incidence of symptomatic hypotension.
5	Jefferies (2011)	Randomized crossover trial	11	Individualized temperature	37°C (11)	Intradialytic systolic BP was higher during individualized HD vs. HD 37°C. Individualized-temperature HD abrogates stunning, providing effective hemodynamic stabilization at no additional therapy cost.
6	Ayoub (2004)	Randomized crossover trial	10	35°C (10)	36.5°C (10)	Cool dialysate improves tolerance for dialysis in hypotensive patients and helps increase ultrafiltration while maintaining hemodynamic stability during and after dialysis.
7	Maggiore (2002)	Randomized crossover trial	95	Isothermic (95)	Thermoneutral (95)	Results show that active control of body temperature can significantly improve intradialytic tolerance in hypotension-prone patients.

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention (n)	Comparison (n)	Study results
8	Cruz (1999)	Prospective crossover study	11	35.5°C (11) or 35.5°C with midodrine (11)	37°C (11)	Cool dialysate are effective therapies for intradialytic hypotension. Cool dialysate improved intradialytic and post-HD blood pressures and reduced the frequency of hypotensive episodes and the number of interventions required for intradialytic hypotension.
9	Hegbrant (1994)	Prospective crossover study	10	34.5°C (10)	36.5°C (10), 38.5°C (10)	A significant decrease in mean arterial blood pressure during warm HD, while during cold HD it remained stable.
10	Azar (2009)	Prospective crossover study	50	35°C (50)	37°C (50)	Low temperature dialysate is particularly beneficial for highly symptomatic patients, improves tolerance to dialysis in hypotensive patients and helps increase ultrafiltration while maintaining hemodynamic stability during and after dialysis.

BP, blood pressure; HD, hemodialysis; RWMA, regional wall motion abnormality

4) 질 평가(ROB for RCT/RoBANS 2.0 for non-RCT)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ayoub 2004	?	?	-	?	?	?	-
Chesterton 2009	?	?	-	-	?	?	-
Fine 1996	?	+	-	-	+	+	-
Jefferies 2011	?	?	-	?	+	?	-
Jost 1993	?	?	-	?	+	?	-
Maggiore 2002	?	+	-	-	-	?	-
Selby 2006	?	?	-	-	?	?	-

	Participant comparability	Selection of participants	Confounding variables	Measurement of exposure	Blinding of outcome assessments	Outcome evaluation	Incomplete outcome data	Selective reporting
Azar 2009	-	+	?	+	-	-	?	?
Cruz 1999	-	+	?	+	-	-	-	?
Hegbrant 1994	-	+	?	+	-	-	?	?

	High risk of bias		Unclear risk of bias		Low risk of bias
---	-------------------	---	----------------------	---	------------------

5) 근거요약표(Grade tables)

Clinical evidence profiles: cool dialysate compared to Standard dialysate for Hemodialysis patients

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			

Intradialytic hypotension: RCT

4	Randomized trials	serious	not serious	not serious	not serious	none	In total 4 randomized crossover trial, cool dialysate reduced intradialytic hypotension compared with standard dialysate.	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	---------	-------------	-------------	-------------	------	---	------------------	----------

Intradialytic hypotension: non-RCT

2	Observational studies	serious	not serious	not serious	not serious	none	In total 2 observational studies, cool dialysate reduced intradialytic hypotension compared with standard dialysate.	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-----------------------	---------	-------------	-------------	-------------	------	--	------------------	----------

핵심질문 7.1.

유지 혈액투석 치료를 받는 환자에서 적절한 투석을 위한 정기적 검사 항목 및 주기는 무엇인가?



권고(Recommendation)

1. 유지 혈액투석 치료를 받는 환자에서 투석 적절도 검사는 적어도 3개월마다 시행하기를 권고한다.
 - 전문가 합의 권고(expert consensus)
2. 유지 혈액투석 치료를 받는 환자에서 일반혈액검사, 간기능검사, 일반화학검사는 적어도 1개월마다 시행하기를 권고한다.
 - 전문가 합의 권고(expert consensus)
3. 유지 혈액투석 치료를 받는 환자에서 철분검사, 부갑상선호르몬 검사, 당화혈색소 검사(당뇨병환자의 경우), 흉부 X-선 검사는 적어도 3개월마다 시행하기를 권고한다.
 - 전문가 합의 권고(expert consensus)
4. 유지 혈액투석 치료를 받는 환자에서 간염바이러스 검사, 심전도 검사는 적어도 6개월마다 시행하기를 권고한다.
 - 전문가 합의 권고(expert consensus)

㉠ 근거 요약

혈액투석 치료를 받는 환자들에서 투석의 목적은 만성콩팥병으로 인해 생기는 요독 물질과 수분을 충분히 제거하여 요독 증상을 조절하고, 전해질 농도를 안정적으로 유지하며, 영양 상태의 악화를 예방하여 건강 및 삶의 질을 유지하는 데에 있다. 투석적절도를 잘 유지하는 것은 환자가 느끼는 안락함(sense of well-being), 적절한 수분 상태, 생화학적 검사 수치를 적절한 수준으로 잘 유지하는 것을 의미하며, 많은 연구에서 투석적절도와 환자 생존율, 삶의 질 등이 연관되어 있음이 보고된 바 있다^[1-5].

유지 혈액투석 치료를 받는 환자에서 시행해야 할 검사에 대해 검사 항목 및 시행 간격을 달리하여 outcome을 보고자 한 무작위 배정 연구나 전향적 관찰연구는 없었고, 국내 연구 결과도 없어 명확한 근거 자료는 없다. 다만, 최근 캐나다에서 발표된 후향적 연구에서 채혈 간격을 1개월마다 시행한 그룹과 6주마다 시행한 그룹의 치료 결과를 비교한 결과, 1개월마다 정기 혈액검사를 시행하는 것이 6주마다 시행하는 것에 비해 환자 사망이나, 심혈관 사건, 입원에 대한 위험도를 낮추지는 못했다는 결과가 보고된 바 있다^[6]. 본 진료지침에서는 대부분의 임상 현장에서 1개월마다 혈액검사를 시행하고 있음을 고려하여 전문가 합의에 따라 위에서 기술한 권고안대로 검사를 시행하기를 권고하였다.

〈외국 진료지침〉

유지 혈액투석 치료를 받는 환자에서 시행하는 검사들은 방법이 복잡하지 않고, 비용이 비교적 저렴하며,

대부분 병원에서는 이미 1개월마다 전해질 등을 포함한 혈액 검사를 시행하고 있기 때문에, 이전에 발표된 외국 진료지침에서는 1개월마다 투석적절도 검사를 시행할 것을 권장하고 있다^[7,8]. 2006년에 발표된 Kidney Disease Outcomes Quality Initiative(KDOQI) 진료지침에서는 투석적절도 등을 자주 측정하지 않았을 경우, 투석량이 부족한 것을 늦게 발견하여 교정하는 데까지 걸리는 시간이 지연될 수 있으므로, 1개월마다 측정하기를 권고한다고 발표하였다^[7]. 2007년 European best practice guideline(EBPG)에서도 적어도 1개월에 1번은 투석적절도를 측정하기를 권고하였다(Opinion)^[8]. 2019년에 UK Renal Association에서 발표한 진료지침에서도 매월 투석적절도를 측정할 것을 권고하고 있다^[9]. 그러나, 본 진료지침에서는 우리나라의 의료 현실과 검사 비용 문제 등을 고려하여 전문가 합의에 따라 투석적절도 검사를 적어도 3개월마다 시행하기를 권고하였다.

본 진료지침에서는 일반혈액검사(Hb, platelet), 간기능검사(total protein, albumin), 일반화학검사(BUN, Cr, Na, K, Ca, P, uric acid, glucose)는 적어도 1개월마다 검사하기를 권고하였다. 이는 국내의 많은 혈액투석 병원에서 1개월마다 혈액검사를 하고 있고, 2012년 발표된 KDIGO 만성콩팥병 빈혈 진료지침에서 빈혈이 있거나 조혈호르몬 제제를 사용하는 혈액투석 환자들의 혈색소 수치를 최소 1개월마다 측정하기를 권고하고 있어^[10], 전문가 합의에 따라 국내 유지 혈액투석 환자들에게도 이를 반영하여 적용하기를 권고하였다.

KDIGO에서는 부갑상선호르몬 검사를 매 3~6개월마다 검사하기를 제시하고 있어^[11,12] 본 진료지침에서도 부갑상선호르몬 검사를 전문가 합의에 따라 적어도 3개월마다 시행하기를 권고하였다. 간염 바이러스 검사 또한 KDIGO를 포함한 외국 진료지침에서 6개월마다 검사하기를 권고하고 있어^[13-15], 본 지침에서도 전문가 합의에 따라 적어도 6개월마다 시행하기를 권고하였다.

㉠ 권고 고려사항

1) 이득과 위해

유지 혈액투석 환자에서 정기 검사를 위에서 기술된 권고에 따라 시행하는 경우, 이를 늦추어 시행하는 경우와 비교할 때 위해는 없을 것으로 생각된다. 그러나, 검사에 드는 비용이나 의료 인력 등을 고려하여야 한다. 잔여신기능이 남아 있는 환자들의 경우, 잔여신기능에 대한 고려와 검사 과정을 고려하여야 한다.

2) 환자의 가치와 선호도

유지 투석을 시행하는 환자들의 경우, 임상 현장에서 일반적으로 1개월마다 혈액학적 검사를 시행하게 되므로, 투석적절도를 검사하는 과정이 복잡하지는 않을 것으로 생각된다. 또한, 부갑상선호르몬 검사, 흉부 X-선, 심전도 검사 등에 대해 정기적 검사가 이루어져야 함을 설명하면 어려움은 없을 것으로 사료된다. 검사 전, 검사에 대한 필요성을 적절히 설명하는 과정이 필요할 것으로 생각된다.

3) 장애 요인과 촉진 요인, 극복방안

검사 과정에 대한 비협조, 검사 비용 등이 장애 요인이 될 수 있으나, 검사 과정이 많이 복잡하지 않고, 비용이 많이 드는 검사가 아니므로, 환자와 소통을 통해 유지 투석 환자의 생존율 증가와 삶의 질을 유지하고, 투석 처방의 변경 등에 필요한 과정임을 설명하면 잠재적인 환자의 저항을 극복할 수 있을 것으로 생각된다.

4) 자원

대부분의 병원에서 매월 정기적으로 혈액 검사를 시행하고 있으므로 적절히 활용하여 검사를 시행하여 투석 처방을 수정하면 유지 혈액투석 환자들의 생존율 및 삶의 질 향상을 기대할 수 있을 것이다.

기타 고려사항

유지 혈액투석 환자의 검사 항목 및 주기 권고 표

검사 항목	검사 주기
<ul style="list-style-type: none"> • 일반혈액검사(hemoglobin, platelet) • 간기능검사(total protein, albumin) • 일반화학검사(blood urea nitrogen/creatinine, sodium/potassium, calcium/phosphorus, uric acid, glucose) 	적어도 1개월마다
<ul style="list-style-type: none"> • 혈액투석 투석적절도 검사 • 철분검사(ferritin, iron/total iron binding capacity) • 부갑상선호르몬 검사(parathyroid hormone) • 당화혈색소 검사(hemoglobin A1C, 당뇨병환자의 경우) • 흉부 X-선 	적어도 3개월마다
<ul style="list-style-type: none"> • 간염바이러스 검사(HBs Ag/Ab, anti-HCV) • 심전도 검사(Electrocardiogram) 	적어도 6개월마다

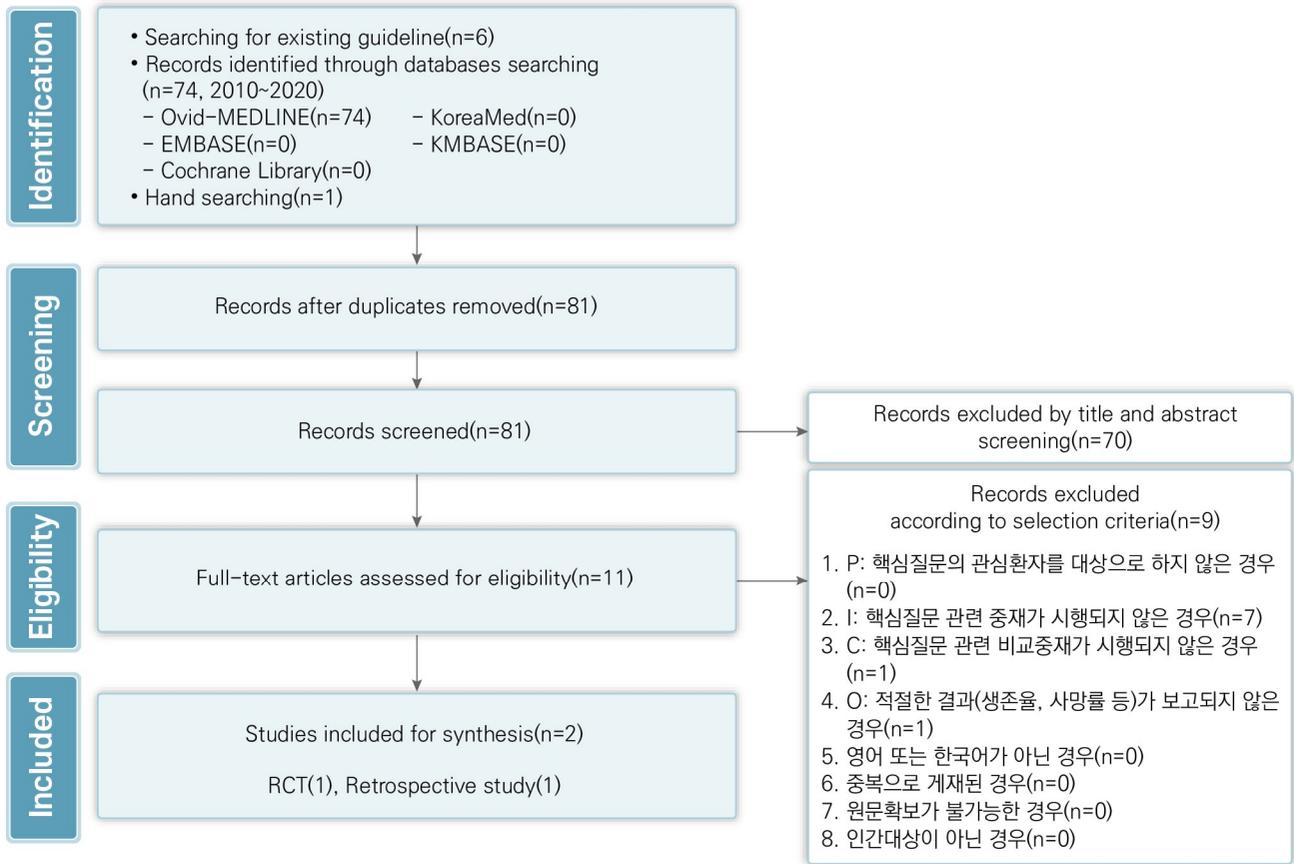
참고문헌

- [1] Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, Allon M, Bailey J, Delmez JA, Depner TA, Dwyer JT, Levey AS, Levin NW, Milford E, Ornt DB, Rocco MV, Schulman G, Schwab SJ, Teehan BP, Toto R, Hemodialysis Study G: Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. N Engl J Med 347:2010-9, 2002
- [2] Owen WF, Jr., Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM: The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med 329:1001-6, 1993

- [3] Hakim RM, Breyer J, Ismail N, Schulman G: Effects of dose of dialysis on morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis* 23:661–9, 1994
- [4] Parker TF, 3rd, Husni L, Huang W, Lew N, Lowrie EG: Survival of hemodialysis patients in the United States is improved with a greater quantity of dialysis. *Am J Kidney Dis* 23:670–80, 1994
- [5] Collins AJ, Ma JZ, Umen A, Keshaviah P: Urea index and other predictors of hemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis* 23:272–82, 1994
- [6] Thomas A, Silver SA, Perl J, Freeman M, Slater JJ, Nash DM, Vinegar M, McArthur E, Garg AX, Harel Z, Chanchlani R, Zappitelli M, Iliescu E, Kitchlu A, Blum D, Beaubien–Souligny W, Wald R: The Frequency of Routine Blood Sampling and Patient Outcomes Among Maintenance Hemodialysis Recipients. *Am J Kidney Dis* 75:471–479, 2020
- [7] Hemodialysis Adequacy Work G: Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis* 48 Suppl 1:S2–90, 2006
- [8] Tattersall J, Martin–Malo A, Pedrini L, Basci A, Canaud B, Fouque D, Haage P, Konner K, Kooman J, Pizzarelli F, Tordoir J, Vennegoor M, Wanner C, ter Wee P, Vanholder R: EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant* 22 Suppl 2:ii5–21, 2007
- [9] Ashby D, Borman N, Burton J, Corbett R, Davenport A, Farrington K, Flowers K, Fotheringham J, Andrea Fox RN, Franklin G, Gardiner C, Martin Gerrish RN, Greenwood S, Hothi D, Khares A, Koufaki P, Levy J, Lindley E, Macdonald J, Mafriqi B, Mooney A, Tattersall J, Tyerman K, Villar E, Wilkie M: Renal Association Clinical Practice Guideline on Haemodialysis. *BMC Nephrol* 20:379, 2019
- [10] Drueke TB, Parfrey PS: Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment: reading between the (guide)line(s). *Kidney Int* 82:952–60, 2012
- [11] KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD–MBD). *Kidney Int Suppl*:S1–130, 2009
- [12] KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD–MBD). *Kidney Int Suppl* (2011) 7:1–59, 2017
- [13] KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* (2011) 8:91–165, 2018
- [14] Jardine M, Commons R J, de Zoysa J R, Wong M G, Gilroy N, Green J, Henderson B, Stuart R L, Tunnicliffe D J, van Eps C and Athan E: Kidney Health Australia – Caring for Australasians with Renal Impairment guideline recommendations for infection control for haemodialysis units. *Nephrology (Carlton)* 24:951–957, 2019
- [15] Garthwaite E, Reddy V, Douthwaite S, Lines S, Tyerman K and Eccles J: Clinical practice guideline management of blood borne viruses within the haemodialysis unit. *BMC Nephrol* 20:388, 2019

근거의 검색과 선정

1) PRISMA flowchart



2) 검색식

검색일 : 2020.11.2. Ovid-Medline

연번	검색어	검색 결과
1	exp Kidney Failure, Chronic/	94,213
2	(end?sta* kidney OR end?sta* renal OR kidney fail* OR renal fail* OR chronic renal OR chronic kidney OR ESRD OR ESKD OR ESKF).tw.	162,676
3	1 OR 2	210,925
4	exp Renal Dialysis/ OR exp Renal Replacement Therapy/	212,416
5	(hemodialysis OR renal replacement therapy OR HD OR RRT).tw.	104,590
6	4 OR 5	261,084
7	3 AND 6	82,096
8	((hemodialysis OR HD) adj2 (Adequacy OR Kt?V OR dose OR frequency OR interval OR Blood sampling OR management OR evaluation OR monitoring OR spKt?V)).tw.	2,747
9	7 AND 8	670
10	limit 9 to yr="2017-Current"	74

3) 근거표

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention (n)	Comparison (n)	Study results
1	Eknoyan (2002)	RCT	1,846	High-dose (920)	Standard dose (920)	Patients are evaluated on Routine kinetic modeling Monthly.
2	Thomas (2020)	Retrospective Cohort study	7,454	Every 6 weeks blood sampling (n=2,119)	Monthly blood sampling (n=5,335)	Monthly routine blood testing in HD recipients was not associated with a lower risk for death, cardiovascular events, or hospitalizations as compared with testing every 6 weeks.

HD, hemodialysis; RCT, randomized controlled trial

핵심질문 8.1.

노인 말기 신부전 환자에서 (P) 투석을 시작한 경우는 (I) 보존적 치료를 시행하는 경우와 비교하여 (C) 생존율에 (O) 차이가 있는가?



권고(Recommendation)

1. 노인 환자에서 말기신부전으로 진행되는 경우 적절한 신대체요법에 대한 준비를 고려할 수 있다.
 - 권고등급 : 조건부 권고(B: conditional recommendation)
 - 근거수준 : 중등도(moderate)
2. 노인 말기신부전 환자에서 적절한 신대체요법과 보존 치료를 환자마다 개별화하여 최선의 치료 방법을 고려한다.
 - 전문가 합의 권고(expert consensus)

Q 근거 요약

신대체요법의 발달로 말기신부전 환자의 전체 생존율은 증가하고 있으나, 노인 환자에서는 보존적 치료와 비교하여 신대체요법을 시행하는 것이 생존에 이득이 있는지는 아직 확실치 않다. 연구의 성격상 무작위 배정 연구가 불가하여 관찰연구로써 판단하나, 투석그룹과 보존치료그룹을 비교할 때 기저질환 그룹이 적은 노인 환자가 투석을 하게 되는 교란비뮐림 외에 투석하는 환자들의 관찰 기간이 길어지는 lead-time 비뮐림, 보존적 치료를 하는 환자들의 연구들이 부족한 출판비뮐림 등이 적절한 해석을 어렵게 한다. 1976년부터 2014년까지 노인 말기신부전 환자를 대상으로 한 89개의 관찰연구를 종합한 메타분석 연구에서는 총 294,921명을 포함하여 1년 생존율을 혈액투석 그룹 77.9%, 보존치료그룹 70.6%로 보고하여 혈액투석이 이득을 보일 가능성을 제시하였으나^[1], 보존치료그룹의 환자는 724명(0.2%)에 불과하여 보존적 치료의 역할을 판단하기는 부족하였다. 이후 2017년 메타분석에서도 투석그룹은 보존치료그룹보다 생존율에 이득을 보였으나(HR 0.53, 95% CI 0.30-0.91, $P = 0.02$), 연구 간의 이질성이 컸다^[2]. 메타분석에 포함된 2010년 이전의 연구들은 소규모의 후향적 연구들이 대부분이었고^[3-5], 소규모의 전향연구가 있으나 혈액투석과 복막투석이 구분되지 않는 한계가 있었다^[6].

2015년 이후의 노인 대상의 전향적 관찰연구에서 전체 환자그룹에서는 투석치료가 보존치료보다 이득을 보였음에도 불구하고^[7-9], 동반 상병이 증가하였고^[7], 초고령의 환자그룹(85세 초과^[8], 80세 초과^[9])을 대상으로 한 투석은 뚜렷한 이득을 보이지 못했다. 후향적 연구에서는 투석그룹의 이득이 보존치료 그룹보다 더 크나, 대조군 설정 적절성이 중요해 보인다^[10-12]. 캐나다 청구자료를 이용하여 성향점수를 매칭한 분석에서도 초기 3년간은 투석그룹이 이득(HR 0.59, 95% CI 0.46-0.77, $P < 0.001$)을 보였으나 그 기간 이후에는 차이를 보이지 않았다^[12]. 이상의 연구를 종합하여 메타분석을 통하여 근거 합성을 시도하였다.

메타분석에 포함된 11편의 연구에서 투석그룹에 해당하는 노인환자의 평균 나이는 76.0 ± 5.3 세였다. 메타분석 결과 노인환자에서도 투석을 시행하는 것이 보존치료보다 생존율에 이득을 보이는 것으로 나타나고 (HR 0.42, 95% CI 0.37-0.47, $P < 0.001$), 투석치료에 의한 생존 연장에 대한 근거는 과거보다 더 강화되고 있어^[13,14], 노인환자가 말기신부전으로 진행되는 경우 적절한 신대체요법에 대한 준비가 필요하겠다.

📖 권고 고려사항

1) 이득과 위해

지금까지의 근거들을 최근 연구 결과와 종합하였을 때 노인 말기신부전 환자들은 투석치료로 생존에 이득을 보이는 것으로 사료된다. 그러나, 투석치료 그룹은 보존치료 그룹보다 병원의 입원 기간이 길어지는 연구 결과들이 있다. 투석 치료그룹은 2년을 더 생존하였으나 생존 기간의 47.5%를 병원에서 지냈고 보존 치료그룹은 생존 기간의 4.3%를 병원에서 보냈다^[6]. 이러한 경향은 2020년 캐나다 청구자료 연구에서도 확인되었는바, 투석치료 그룹에서는 36.25 person/year를 병원에서 보냈지만, 보존치료그룹은 14.65 person/year를 보내는 것으로 나타나서^[14], 투석 치료를 선택하는 데에 따른 입원 기간의 연장, 삶의 질 저하와 의료비 상승과 같은 위해 가능성에 대해 추가 연구가 필요하다.

2) 환자의 가치와 선호도

대부분 노인은 가족이나 지인에게 돌봄을 받고 있고, 신체적, 정신적 또는 인지적 어려움을 겪는 말기 신부전환자의 신대체요법에서 보호자(care-giver)의 돌봄은 필수적이다.

환자의 관점에서, 가치와 선호도를 반영하여 환자의 신대체요법의 시작 여부와 신대체요법의 방법을 결정하려는 시도들이 이루어지고 있으며, 특히 노인환자들에서는 가까운 가족이나 보호자(care-giver)의 선호 또한 고려가 필요하다. 투석 종류를 구분하지 않은 한 연구^[12]와, 혈액투석만을 비교한 연구^[11] 외에는, 투석치료그룹은 70~80%에서 혈액투석을 시행한 것으로 나타난다^[7-10]. 국내의 청구자료를 이용한 Han 등의 2015년 연구는 노인환자의 신대체요법으로는 혈액투석이 복막투석보다 좋은 예후를 보고한 바 있다 (HR 1.20, 95% CI 1.13-1.28)^[15]. 연령 단독으로 신대체요법 여부를 결정하는 것이 아닌 가족, 보호자 (care-giver) 등 이 포함된 공유의사결정이 필요하며, 인지장애, 뇌혈관질환 등 동반 상병의 종류와 정도를 반영하여 판단해야 하겠다.

3) 장애 요인과 촉진 요인, 극복방안

투석치료를 선택하지 않고 보존치료를 받기로 할 때 이러한 환자를 대상으로 최선의 보존치료를 제공하기 위한 진료지침이 필요하다.

4) 자원

노인 환자에서 투석치료를 시행하는 것이 보존적 치료를 시행하는 것에 비해 의료비 상승, 보호자 (care-giver)의 삶의 질 등에 대해서는 연구된 바가 부족하여 사회적 비용에 대한 추가 연구가 필요하다.

📌 기타 고려사항

본 권고안에서 근거 합성에 사용된 연구에 포함된 노인 환자의 정의가 연구마다 상이하여, 국내 환자들에게 일반적으로 적용할 때 주의할 필요가 있다.

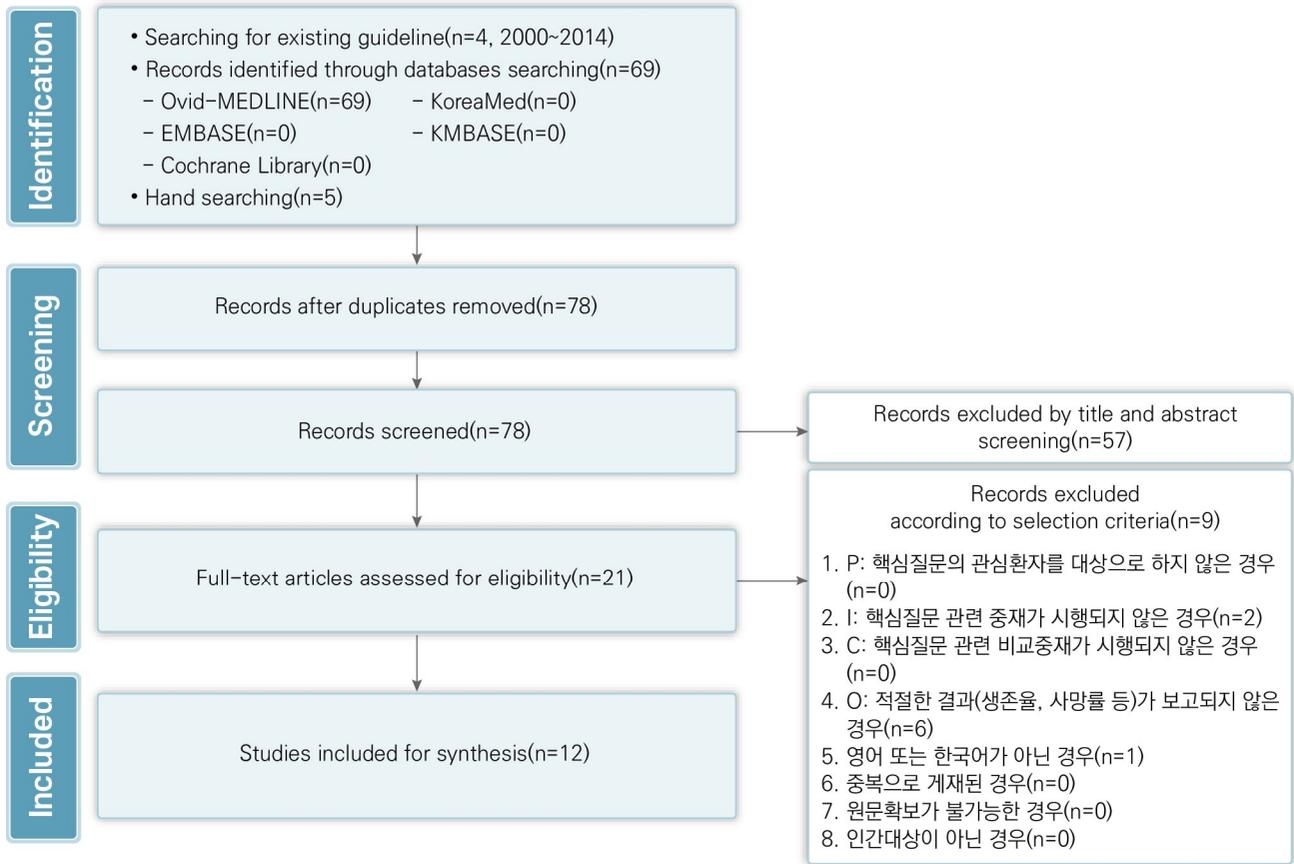
참고문헌

- [1] Foote C, Kotwal S, Gallagher M, Cass A, Brown M, Jardine M: Survival outcomes of supportive care versus dialysis therapies for elderly patients with end-stage kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton)* 21:241-53, 2016
- [2] Wongrakpanich S, Susantitaphong P, Isaranuwatthai S, Chenbhanich J, Eiam-Ong S, Jaber BL: Dialysis Therapy and Conservative Management of Advanced Chronic Kidney Disease in the Elderly: A Systematic Review. *Nephron* 137:178-189, 2017
- [3] Smith C, Da Silva-Gane M, Chandna S, Warwicker P, Greenwood R, Farrington K: Choosing not to dialyse: evaluation of planned non-dialytic management in a cohort of patients with end-stage renal failure. *Nephron Clin Pract* 95:c40-6, 2003
- [4] Joly D, Anglicheau D, Alberti C, Nguyen AT, Touam M, Grünfeld JP, Jungers P: Octogenarians reaching end-stage renal disease: cohort study of decision-making and clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 14:1012-21, 2003
- [5] Murtagh FE, Marsh JE, Donohoe P, Ekbal NJ, Sheerin NS, Harris FE: Dialysis or not? A comparative survival study of patients over 75 years with chronic kidney disease stage 5. *Nephrol Dial Transplant* 22:1955-62, 2007
- [6] Carson RC, Juszczak M, Davenport A, Burns A: Is maximum conservative management an equivalent treatment option to dialysis for elderly patients with significant comorbid disease? *Clin J Am Soc Nephrol* 4:1611-9, 2009
- [7] Brown MA, Collett GK, Josland EA, Foote C, Li Q, Brennan FP: CKD in elderly patients managed without dialysis: survival, symptoms, and quality of life. *Clin J Am Soc Nephrol* 10:260-8, 2015
- [8] Raman M, Middleton RJ, Kalra PA, Green D: Outcomes in dialysis versus conservative care for older patients: A prospective cohort analysis of stage 5 Chronic Kidney Disease. *PLoS ONE* 13:e0206469, 2018
- [9] van Loon IN, Goto NA, Boereboom FTJ, Verhaar MC, Bots ML, Hamaker ME: Quality of life after the initiation of dialysis or maximal conservative management in elderly patients: a longitudinal analysis of the Geriatric assessment in OLder patients starting Dialysis (GOLD) study. *BMC Nephrol* 20:108, 2019

- [10] Verberne WR, Geers AB, Jellema WT, Vincent HH, van Delden JJ, Bos WJ: Comparative Survival among Older Adults with Advanced Kidney Disease Managed Conservatively Versus with Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 11:633-40, 2016
- [11] Reindl-Schwaighofer R, Kainz A, Kammer M, Dumfarth A, Oberbauer R: Survival analysis of conservative vs. dialysis treatment of elderly patients with CKD stage 5. *PLoS ONE* 12:e0181345, 2017
- [12] Tam-Tham H, Quinn RR, Weaver RG, Zhang J, Ravani P, Liu P, Thomas C, King-Shier K, Fruetel K, James MT, Manns BJ, Tonelli M, Murtagh FEM, Hemmelgarn BR: Survival among older adults with kidney failure is better in the first three years with chronic dialysis treatment than not. *Kidney Int* 94:582-588, 2018
- [13] Pyart RA, J. Goodland, A. Jones, H. Prichard, A. Pugh, J. Thomas, N. Roberts, G.: Exploring the choices and outcomes of older patients with advanced kidney disease. *PLoS ONE* 15:e0234309, 2020
- [14] Tam-Tham H, Ravani P, Zhang J, Weaver RG, Quinn RR, James MT, Liu P, Manns BJ, Tonelli M, Ronksley PE, Harrison TG, Thomas C, Davison S, Hemmelgarn BR: Association of Initiation of Dialysis With Hospital Length of Stay and Intensity of Care in Older Adults With Kidney Failure. *JAMA netw* 3:e200222-e200222, 2020
- [15] Han SS, Park JY, Kang S, Kim KH, Ryu DR, Kim H, Joo KW, Lim CS, Kim YS, Kim DK: Dialysis Modality and Mortality in the Elderly: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 10:983-93, 2015

근거의 검색과 선정

1) PRISMA flowchart



2) 검색식

검색일 : 2020.11.3. Ovid-Medline

연번	검색어	검색 결과
1	exp Kidney Failure, Chronic/	94,213
2	(end?sta* kidney OR end?sta* renal OR kidney fail* OR renal fail* OR chronic renal OR chronic kidney OR ESRD OR ESKD OR ESKF).tw.	162,676
3	1 OR 2	210,925
4	exp Renal Dialysis/ OR exp Renal Replacement Therapy/	212,416
5	(hemodialysis OR renal replacement therapy OR HD OR RRT).tw.	104,590
6	4 OR 5	261,084
7	3 AND 6	82,096
8	exp Aged/ OR (aged OR elder OR old).tw.	4,390,202
9	(nondialytic or conservative treat* or palliative care or conservative manage* or end of life or Palliative care).tw.	90,590
10	8 AND 9	31,684
11	7 AND 10	478
12	limit 11 to yr="2018-Current"	69

3) 근거표

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention [n / (death)]	Comparison [n / (death)]	Study results
1	Smith (2003)	Cohort (retrospective)	321	258 / (41)	63 / (34)	Older patients with multiple co-morbidities and poor performance status, may not extend life. In high-risk, highly dependent patients with renal failure, the decision to dialyze or not has little impact on survival. No difference.
2	Joly (2003)	Cohort (retrospective)	144	101 / (60)	43 / (37)	Octogenarians who were dialyzed, survived longer than those not offered dialysis, though the latter were more dependent, more socially excluded, more had been referred late, and more were diabetic.
3	Murtagh (2007)	Cohort (retrospective)	129	52 / (12)	77 / (51)	Older patients with multiple co-morbidities and poor performance status, may not extend life. No difference.
4	Carson (2009)	Cohort (prospective)	202	173 / (100)	29 / (25)	Dialysis prolongs survival for elderly patients who have ESRD with significant comorbidity by approximately 2 years.
5	Brown (2015)	Cohort (prospective)	395	273 / (28)	122 / (68)	Compared with the RSC-NFD group, the death rate was lower in the predialysis group who did not require dialysis (HR 0.23, 95% CI 0.12-0.41) and in those requiring dialysis (HR 0.30, 95% CI 0.13-0.67, $P = 0.004$) but not in dialysis patients who had not attended the predialysis clinic (HR 0.60, 95% CI 0.35-1.03). No significant survival advantage of choosing RRT in patients ages >75 years old with two or more comorbidities, although the number of these patients was small.
6	Verberne (2016)	Cohort (retrospective)	311	204 / (111)	107 / (69)	From those who started with RRT (n = 122), 79% (n = 96) started on HD, and 21% started on PD (n = 26). Four patients underwent renal transplantation, three of them after having started dialysis. Choice of RRT was associated with lower mortality (HR 0.62, 95% CI 0.42-0.92, $P = 0.02$)
7	Reindl-Schw aigofer (2017)	Cohort (retrospective)	8,796	8,622 / (7,755)	174 / (173)	Hemodialysis treatment was associated with a decreased risk for death with a HR of 0.23 (95% CI 0.18-0.29; $P < 0.001$) compared to conservative treatment.

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention [n / (death)]	Comparison [n / (death)]	Study results
8	Raman (2018)	Cohort (prospective)	204	123 / (72)	81 / (67)	The adjusted HR for death in the dialysis group compared to CC was 0.61 (0.41–0.61, $P = 0.01$).
9	Tam-Tham (2018)	Cohort (retrospective)	838	500 / (305)	338 / (285)	Using a marginal structural Cox model, treatment with dialysis was associated with a lower risk of all-cause mortality in the first 3 years of follow-up (HR 0.59, 95% CI 0.46–0.77, $P < 0.001$).
10	van Loon (2019)	Cohort (prospective)	281	192 / (31)	89 / (31)	After adjusting for age, comorbidity level and GFR category, HR for twelve-month mortality for conservative care vs. dialysis was 2.12 (95% CI 1.12–4.03). QoL: a small decline of QoL was found for conservative patients, while QoL did not change in dialysis patients.
11	Pyart (2020)	Cohort (retrospective)	1,216	841 / (420)	375 / (262)	On adding choice to the model, higher comorbidity and older age remained associated with higher mortality but choosing RRT over MCM also predicted survival. Frailty and age were better predictors of survival than comorbidity and in patients with at least moderate frailty, RRT offered no survival benefit over MCM.
12	Tam-Tham 2020	Cohort (retrospective)	968	557 / (221)	411 / (163)	Hospitalization: patients who underwent dialysis spent more adjusted in-hospital days per person-year (36.25, 95% CI 30.72–41.77 vs. 14.65, 95%CI 12.28–17.02; incidence rate ratio 2.47, 95% CI 1.99–3.08). Among patients who died during follow-up (n = 672), a higher proportion of deaths occurred in a hospital setting among those treated with dialysis than those not treated with dialysis (unadjusted proportions, 221 [66.0%] vs. 163 [48.4%]; adjusted proportions, 66.0% vs. 24.3%; adjusted relative risk 2.93, 95% CI 2.51–3.41).

CC, conservative care; CI, confidence interval; ESRD, end-stage renal disease; GFR, glomerular filtration rate; HD, hemodialysis; HR, hazard ratio; QOL, quality of Life; PD, peritoneal dialysis; RRT, renal replacement therapy; RSC-NFD, renal supportive care without dialysis; MCM, maximum conservative management

4) 질 평가(RoBANS 2.0 for non-RCT/AMSTAR for meta-analysis)

	Participant comparability	Selection of participants	Countounding variable	Measurement of exposure	Blinding of outcome assessments	Outcome evaluation	Incomplete outcome date	Selecting reporting
Brown 2015	+	+	+	+	+	+	?	?
Carson 2009	+	+	-	+	+	+	?	?
July 2003	+	+	-	+	+	+	?	?
Murtagh 2007	+	+	-	+	+	+	?	?
Pyart 2020	+	+	-	+	+	+	?	?
Raman 2017	+	+	+	+	+	+	?	?
Reindl-Schwaighofer 2017	-	+	-	+	+	-	-	+
Smith 2003	-	?	-	+	?	+	-	+
Tam-Tham 2018	+	+	?	+	+	+	?	?
Tam-Tham 2020	+	+	+	+	+	+	+	+
van Loon 2019	+	+	+	+	+	+	+	+
Verberne 2016	+	+	-	+	+	+	?	?

- High risk of bias
 ? Unclear risk of bias
 + Low risk of bias

저자/출판 연도	Foote (2016)	Wongrakpanich (2017)
사전에 체계적문헌연구의 계획이 수립되어있는가	예	예
문헌선택과 자료추출을 여러 명이 수행하였는가	예	예
포괄적인 문헌검색을 하였는가	예	예
포함기준에 출판상태가 사용되었는가	예	예
포함 및 배제된 연구목록이 제시되었는가	예	예
포함된 연구의 특성이 제시되었는가	예	예
포함된 연구의 질이 평가되고 기술되었는가	예	예
포함된 연구의 질은 결론을 도출하는 데 적절히 사용되었는가	예	예
개별연구의 결과를 결합한 방법이 적절하였는가	예	예
출판비뚤림의 가능성을 평가하였는가	예	아니오
이해상충이 기술되었는가	아니오	아니오
총계	10 점	9점

예를 '1'로 체크해서 이를 점수화하여 0-3점이면 낮은 질, 4-7점이면 중간 정도, 8-11점이면 높은 질로 분류함

5) 근거요약표(GRADE tables)

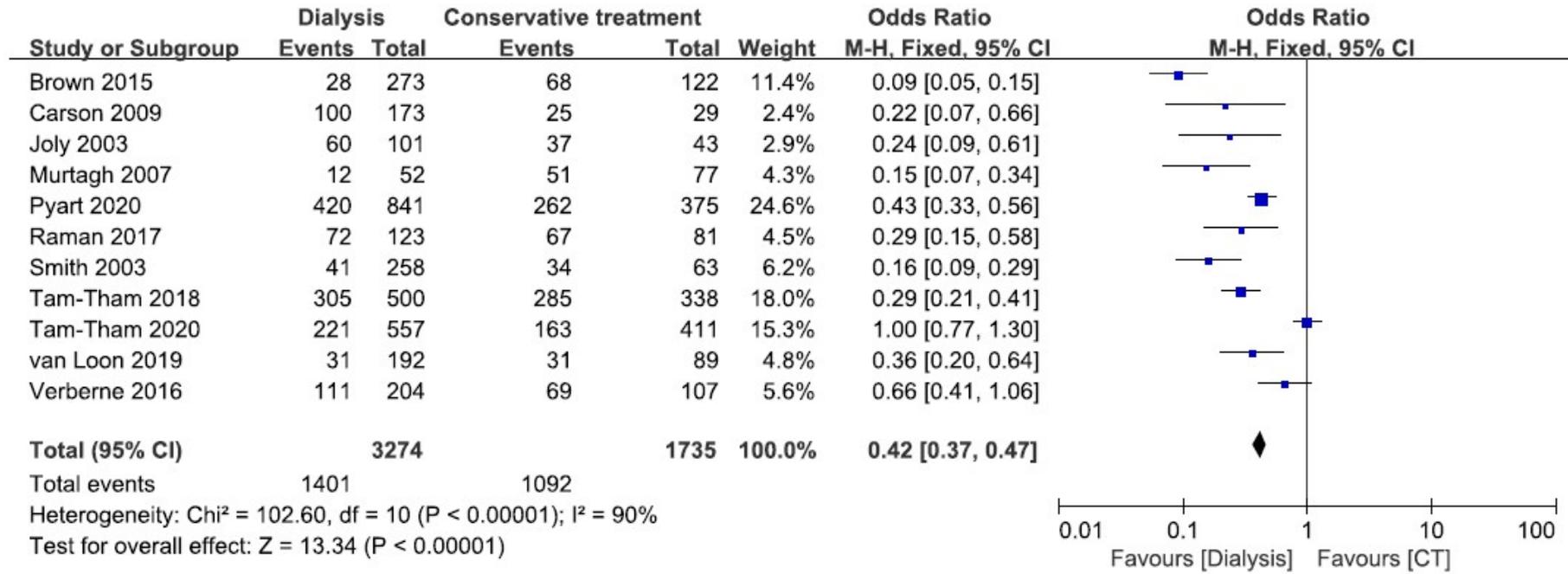
Clinical evidence profiles: dialysis vs. conservative treatment for elderly ESRD patients.

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Dialysis	conservative treatment	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality												
11	observational studies	not serious	not serious	serious	not serious	none	1401/3274 (42.8%)	1092/1735 (62.9%)	OR 0.42 (0.37 to 0.47)	213 fewer per 1,000 (from 244 fewer to 186 fewer)	⊖⊖⊖⊖ MODERATE	CRITICAL
Prospective cohort data only												
4	observational studies	not serious	not serious	serious	not serious	none	231/761 (30.4%)	191/321 (59.5%)	OR 0.20 (0.15 to 0.28)	368 fewer per 1,000 (from 414 fewer to 304 fewer)	⊖⊖⊖⊖ MODERATE	CRITICAL
Retrospective data only												
7	observational studies	not serious	not serious	serious	not serious	none	1170/2513 (46.6%)	901/1414 (63.7%)	OR 0.48 (0.42 to 0.56)	180 fewer per 1,000 (from 213 fewer to 141 fewer)	⊖⊖⊖⊖ MODERATE	IMPORTANT

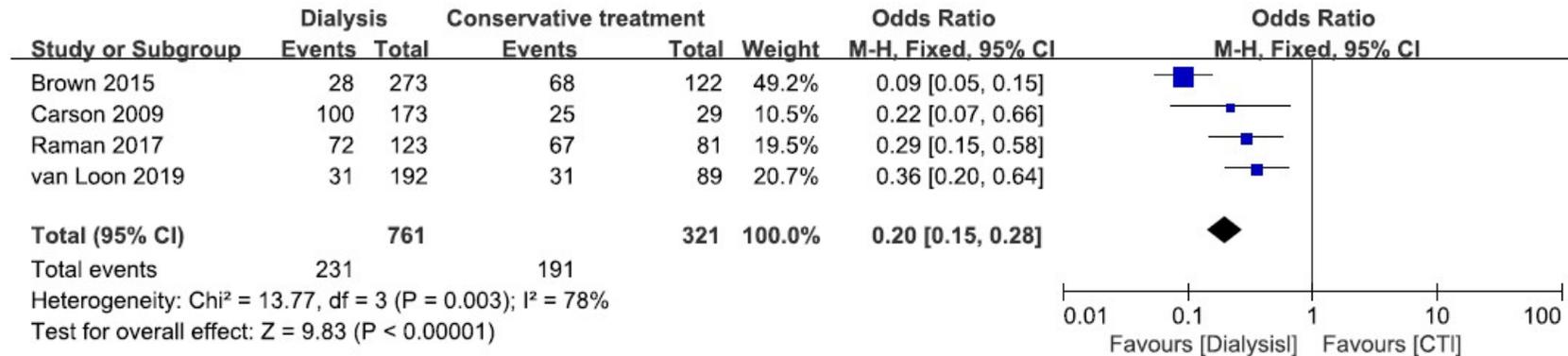
CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

6) Forest plots

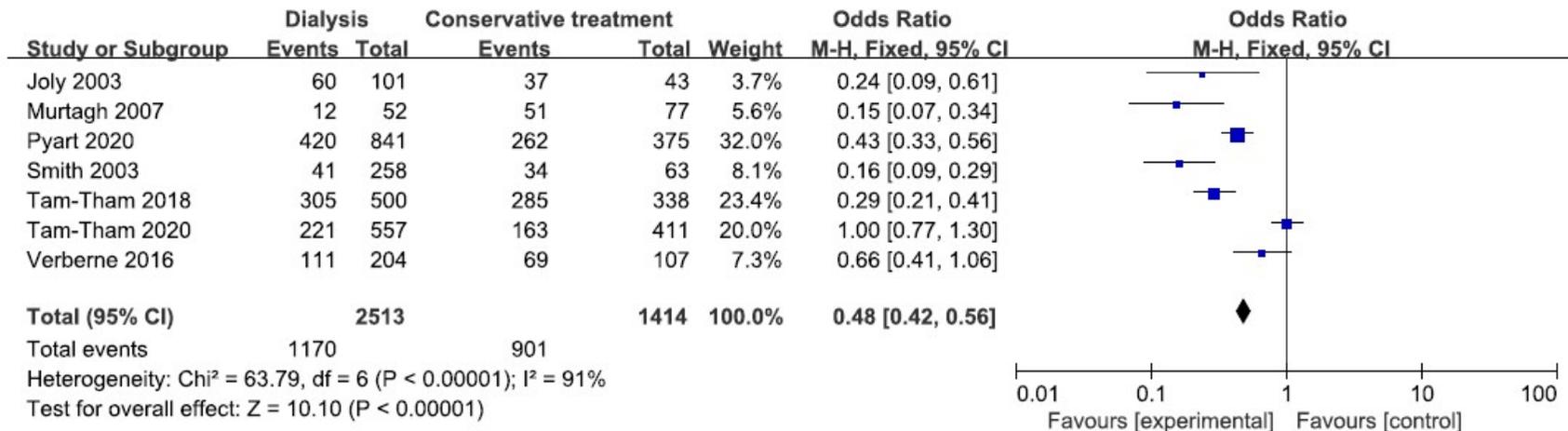
6.1 Meta-analysis of dialysis treatment compared with supportive care for mortality in elderly ESRD patients.



6.2 Subgroup meta-analysis of dialysis treatments for mortality in prospective observational studies.



6.3 Subgroup meta-analysis of dialysis treatments for mortality in retrospective studies only.



핵심질문 8.2.

소아 혈액투석에서 적절한 간호사:환자 비율은 어떠한가?

**권고(Recommendation)**

1. 5세 미만의 소아에서 혈액투석을 시행할 경우 간호사:환자 비율은 1:1로 하는 것을 권고한다.
 - 전문가 합의 권고(expert consensus)
2. 5세 이상의 소아에서 혈액투석을 시행할 경우 간호사:환자 비율은 1:2로 하는 것을 권고한다.
 - 전문가 합의 권고(expert consensus)

Q 근거 요약

영아와 소아의 투석은 특별한 기술과 경험이 필요하다. 소아에서 혈액투석을 시행하는 것은 환자의 체구의 크기에 적합한 장비의 사용, 소아에 적합한 용량의 약물 투약, 혈관 투석통로와 관련된 문제의 적절한 해결, 수분 상태와 활력 징후에 대한 철저한 감시가 필요하다. 투석을 받는 영아와 어린 소아는 체수분 용적이나 혈압의 작은 변화에 특히 민감한데, 이는 그들의 유효 혈액량이 어른에 비해 적기 때문이다^[1]. 많은 어린이가 투석 치료 부작용의 증상을 인지하거나 말로 표현하지 못하는 경우가 많으므로, 소아의 투석치료에서는 활력 징후를 더욱 자주 측정하고 더욱 주의 깊게 환자를 관찰해야 하며 안전한 투석을 위해 자주 임상적인 평가를 해야 한다^[2]. 따라서 소아 환자에게 투석은 흔히 1:1의 간호사:환자 비율이 필요하다^[3]. 관련하여 발표된 진료지침은 없으나^[4], 영국에서 시행된 실태조사에 따르면 통상 5세 미만의 환자에게 혈액투석을 할 경우 간호사와 환자의 비율은 1:1, 5세 이상의 환자에서 1:2~1:3이었다^[5]. 어린 소아나 중대한 신경인지 장애가 있는 환자에게 투석치료를 시행하기 위해서는 1:1의 간호사:환자 비율이 필요하며, 영유아의 경우 2:1의 보살핌이 필요할 수도 있다. 격리가 필요한 경우에는 1:1 배정이 필요하다. 대화가 가능한 소아나 정상적으로 발달한 청소년의 경우 1:2의 비율도 안전할 수 있다. 투석 치료를 위해서는 근무시간 단위당 최소한 2명의 등록 간호사가 근무해야 하며, 투석 치료에 필요한 간호사:환자 비율은 1:2 이상이어야 한다^[6].

Q 권고 고려사항**1) 이득과 위해**

어른을 대상으로 한 연구에 따르면 간호사:환자의 비율이 높을수록 부작용과 사망률이 감소하였다^[7]. 어른보다 소아의 투석에서 간호 요구도가 높은 것을 고려할 때 이득이 예상되며 위해는 예상되지 않는다.

2) 환자의 가치와 선호도

소아의 투석은 성장, 발달을 고려해야 하며 형제를 비롯한 가족에 대한 지지가 필요하므로 보다 높은

간호사:환자 비율은 환자의 가치와 선호도에 부합한다.

3) 장애 요인과 촉진 요인, 극복방안

소아의 혈액투석 수가가 성인과 동일하므로 비용이 장애 요인이 될 수 있다. 소아에서 혈액투석을 안전하게 시행하기 위해서는 “소아의 혈액투석 수가”의 신설이 필요하다.

4) 자원

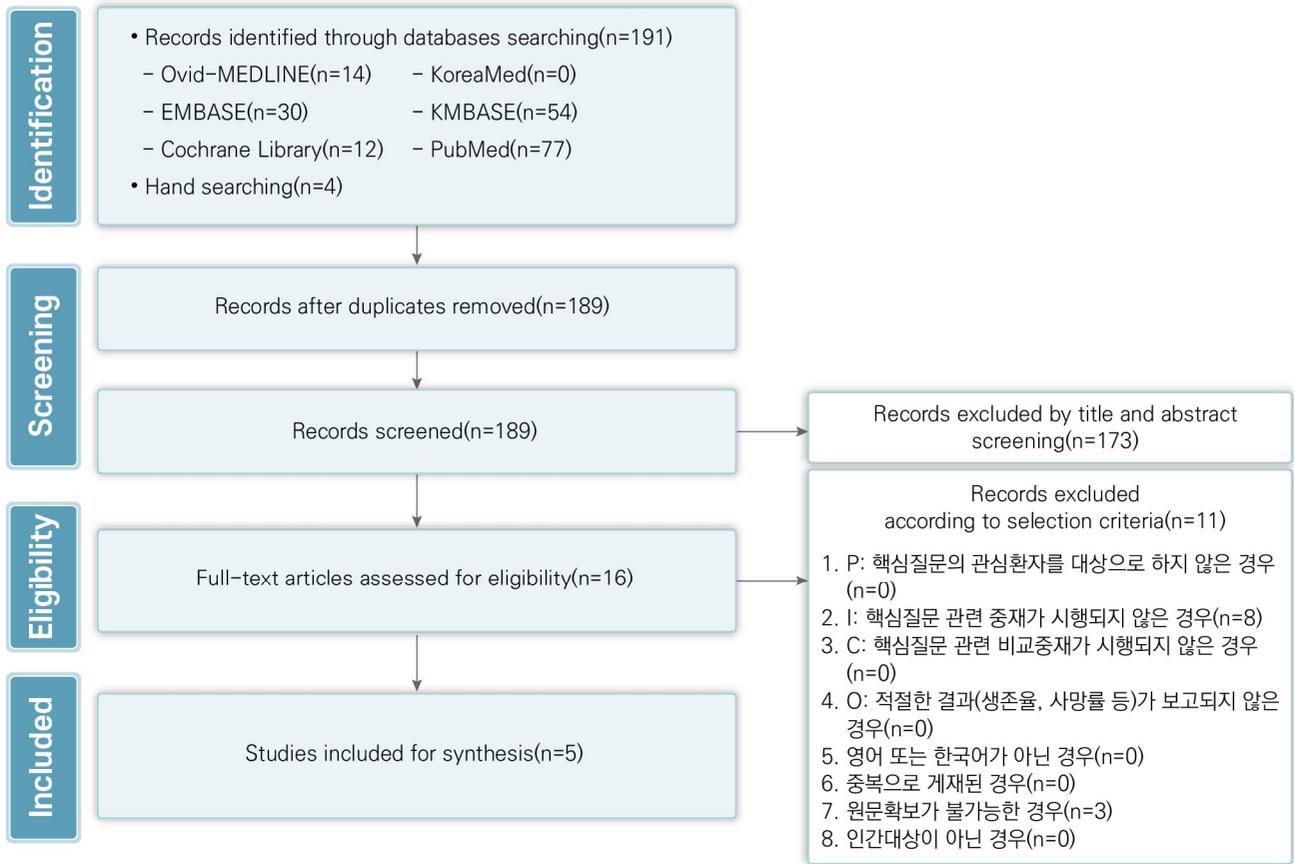
해당 사항 없음

참고문헌

- [1] Kaur A, Davenport A: Hemodialysis for infants, children, and adolescents. *Hemodial Int* 18:573-82, 2014
- [2] Chand DH, Swartz S, Tuchman S, Valentini RP, Somers MJ: Dialysis in Children and Adolescents: The Pediatric Nephrology Perspective. *Am J Kidney Dis* 69:278-286, 2017
- [3] Salerno AE, Weinstein A, Hanevold C: American Society of Pediatric Nephrology Position Paper: Standard Resources Required for a Pediatric Nephrology Practice. *J Pediatr* 174:254-9, 2016
- [4] Jones L, Aldridge M: Organization and Management of a Pediatric Dialysis Program. In: *Organization and Management of a Pediatric Dialysis Program*. 53-72, 2012
- [5] The Royal College of Nursing TRCoP, The Royal College of Paediatrics and Child Health: *The Renal Team A Multi-Professional Renal Workforce Plan For Adults and Children with Renal Disease*. 2002
- [6] Union BCN: *BCNU Position Statement on mandated nurse-patient ratios*. 2011
- [7] Thomas-Hawkins C, Flynn L, Clarke SP: Relationships between registered nurse staffing, processes of nursing care, and nurse-reported patient outcomes in chronic hemodialysis units. *Nephrol Nurs J* 35:123-30, 145; quiz 131, 2008

근거의 검색과 선정

1) PRISMA flowchart



2) 검색식

검색일 : 2020.11.3. Ovid-Medline

연번	검색어	검색 결과
1	exp Kidney Failure, Chronic/	94,213
2	(end?sta* kidney OR end?sta* renal OR kidney fail* OR renal fail* OR chronic renal OR chronic kidney OR ESRD OR ESKD OR ESKF).tw.	162,676
3	1 OR 2	210,925
4	exp Renal Dialysis/ OR exp Renal Replacement Therapy/	212,416
5	(hemodialysis OR renal replacement therapy OR HD OR RRT).tw.	104,590
6	4 OR 5	261,084
7	3 AND 6	82,096
8	exp Child/ OR exp Pediatrics/ OR (child* OR pediatric*).tw.	2,493,496
9	((nurse* OR nursing) and staff*).tw	47,896
10	(nurse?patient ratio* OR (nurse adj2 patient ratio*)).tw.	531
11	8 AND (9 OR 10)	4,947
22	7 AND 11 (최종)	14

KQ8-2: Embase 1974 to 2020 October 29

검색일 : 2020.11.3. Ovid-EMBASE		
연번	검색어	검색 결과
1	exp chronic kidney failure/	99,604
2	(end?sta* kidney OR end?sta* renal OR kidney fail* OR renal fail* OR chronic renal OR chronic kidney OR ESRD OR ESKD OR ESKF).tw.	242,360
3	1 OR 2	276,820
4	exp hemodialysis/ OR exp renal replacement therapy/	191,187
5	(hemodialysis OR renal replacement therapy OR HD OR RRT).tw.	155,163
6	4 OR 5	255,906
7	3 AND 6	74,325
8	exp child/ OR exp pediatrics/ OR (child* OR pediatric*).tw.	3,261,763
9	((nurse* OR nursing) and staff*).tw	69,708
10	(nurse?patient ratio* OR (nurse adj2 patient ratio*)).tw.	701
11	8 AND (9 OR 10)	9,709
12	7 AND 11	30

KQ8-2: Cochrane Library

검색일 : 2020.11.3. Cochrane Library		
연번	검색어	검색 결과
1	[mh "Kidney Failure, Chronic"]	4,681
2	("end?sta* kidney" OR "end?sta* renal" OR "kidney fail*" OR "renal fail*" OR "chronic renal" OR "chronic kidney" OR ESRD OR ESKD OR ESKF)	13,062
3	#1 OR #2	14,956
4	[mh "Renal Dialysis"] OR [mh "Renal Replacement Therapy"]	9,036
5	(hemodialysis OR "renal replacement therapy" OR HD OR RRT)	20,495
6	#4 OR #5	25,432
7	#3 AND #6	6,200
8	[mh Child] OR [mh Pediatrics] OR (child* OR pediatric*)	192,873
9	((nurse* OR nursing) and staff*)	7,233
10	("nurse?patient ratio*" OR (nurse NEAR/2 patient ratio*))	192
11	#8 AND (#9 OR #10)	1,804
12	#7 AND #11 (Cochrane Review or Trials)	12

KQ8-2: PubMed & KMBASE

검색일 2020.11.26.

Search: ("end stage kidney" OR "end stage renal") AND (((child* OR pediatric*) AND (hemodialysis)) AND (nurs*))

("end stage kidney"[All Fields] OR "end stage renal"[All Fields]) AND (("child*"[All Fields] OR "pediatric*"[All Fields]) AND ("haemodialysis"[All Fields] OR "renal dialysis"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "dialysis"[All Fields]) OR "renal dialysis"[All Fields] OR "hemodialysis"[All Fields]) AND "nurs*"[All Fields])

Translations

hemodialysis: "haemodialysis"[All Fields] OR "renal dialysis"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "dialysis"[All Fields]) OR "renal dialysis"[All Fields] OR "hemodialysis"[All Fields]

3) 근거표

No.	Author (year)	Study type	Total (n)	Intervention (n)	Comparison (n)	Study results
1	Chand (2017)	Position paper				
2	Slerno (2016)	Position paper				
3	Jones (2012)	Book Chapter				
4	British Columbia Nurses' Union (2011)	Position statement				
5	The Royal college of Nursing (2002)	Recommendation				

10 · 진료지침 초안에 대한 독립적 외부검토

개발된 진료지침의 출판 전 자문 및 외부검토 의견을 수렴하기 위해, 개발위원회와는 별도로 대한신장학회, 대한신장학회 산하 각 연구회, 대한투석협회, 대한투석혈관학회, 대한중재신장학연구회 등 유관학회로부터 추천을 받은 진료지침의 최종 사용자로 예상되는 임상 전문가들과 방법론 전문가로 구성된 외부 자문위원회를 구성하였다[부록 2]. 자문위원회는 진료지침 내 포함되는 권고문을 작성하지는 않으나, 도출된 권고문에 대한 합의가 이루어지는 단계에서 자문하는 외부 검토자의 역할을 하였다. 외부 검토의 방법으로는 핵심질문별 권고문의 동의 정도를 조사하는 전문가 설문 조사를 하였다[부록 3]. 조사대상은 자문위원회(방법론 전문가 1인 포함)로 하였으며 설문평가표를 활용, 권고문에 대한 동의 정도를 1점(매우 동의하지 않음)에서 5점(매우 동의함)의 범주 내에서 응답하도록 하였다. 설문은 핵심질문, 권고문 초안, 권고등급, 근거수준을 한눈에 볼 수 있도록 설문지를 구성하여 동의 정도를 표시할 수 있도록 하였다. 진료지침 개발 필요성 및 개발의 적절성, 진료지침 개발의 방법론적 엄격성, 권고안 결정의 합리성, 전반적인 진료지침에 대한 동의 정도 및 활용성, 개별 권고문에 대한 수정의견 등의 항목으로 구성하였다. 또한 별도로 개발과정을 단계별 정리한 문서 및 프로토콜을 제공하여 동의 정도를 판단하는데 참고할 수 있도록 하였다. 초안 파일을 자문위원회 및 각 학회에 미리 이메일 회람하여 의견을 구하였고, 운영위원과 자문위원, 유관학회 추천 인사 및 관심 있는 전문가들과 방법론 전문가들이 모여 이해관계자 참여 반영, 외부검토, 실행방안에 대한 의견수렴으로 피드백(feedback)을 얻어 수정의견을 진료지침 내용에 반영하였다[부록 4]. 이후로도 수습 회의의 이메일 및 유선 연락을 통해 실무위원과 각 학회 회원들과 연락하여 검토내용 및 의견, 처리 내용(반영 여부 및 이유) 등 의견수렴 및 수정을 완료하고 대한내과학회 임상진료지침 인증을 획득하였다.

11 · 진료지침의 갱신계획

적절한 혈액투석 치료 근거기반 진료지침의 주 사용자는 혈액투석 환자를 진료하는 임상 의사들이다. 앞으로도 지속해서 필요한 핵심질문을 도출하고 근거기반으로 권고를 생성하며 기존의 권고는 근거가 변경되면 계속 업데이트를 진행할 것이다.

근거기반 진료지침의 핵심질문은 환자나 관련 종사자, 임상 현장의 전문가 의견을 받아들여 개발될 예정이다. 의료 소비자 또는 현장의 임상 의사들로부터 개발이 필요한 핵심질문에 대한 의견을 먼저 구한 후, 이를 바탕으로 혈액투석 진료지침을 개발하는 방법을 도입하는 것이 필요하다. 수용제작 방식으로 제작된 진료지침은 주로 국외에서 진행된 연구를 기반으로 하므로 국내 상황에 맞는 핵심질문에 대한 적절한 권고안을

개발하기 위해서는 국내 연구의 결과를 바탕으로 제작되는 것이 필요하므로, 이에 관한 국내 연구 기반 데이터 축적을 위해서 유관학회에 홍보하고 협조를 구하는 데 노력해야겠다. 개발된 권고는 최신 근거의 업데이트를 3~5년마다 주기적으로 새로운 근거를 검토하여 진료지침 갱신을 고려하기로 하였다.

보험 급여와 같은 국가 정책 및 혈액투석 적정성 평가 항목 및 기준 등에서 적절한 혈액투석 치료 근거기반 진료지침을 참고자료로 사용하는 정책적 사용을 예상할 수 있으므로, 이전에 이미 개발한 진료지침을 정립한 방법론에 따라 정리 및 개정 방향을 설정하는 것도 고려해야 할 것이다. 또한 혈액투석에 대한 깊이 있는 전문지식이나 경험이 부족한 임상의를 위한 실질적 교육 도구로 활용하고, 환자를 위한 비전문가용 자료를 개발하여 환자들도 자기 결정권을 가지고 혈액투석과 관련된 결정을 의료진과 논의할 때 도움이 될 수 있도록 할 것이다.

12. 진료지침 개발의 재정지원과 개발의 독립성

이 진료지침은 대한신장학회 및 질병관리청 재정지원으로 개발되었으며, 방법론 전문가의 자문료 지급이 주된 지출이었다. 위원장과 간사, 개발위원 및 외부 자문위원에게는 자문료가 지급되지 않았다. 재정지원은 진료지침의 내용이나 진료지침 개발과정에 직접적인 또는 잠재적인 영향을 주지 않았다.

13. 이해상충의 선언과 관리

개발위원회의 모든 구성원은 재정적, 비재정적 이해상충 관계 여부를 확인하기 위해 진료지침 개발에 참여하기 전 단계 및 진료지침 완성 단계에서 각각 이해상충 공개서를 수집하였고, 각 위원의 이해관계 상충 보고 및 평가 관리는 [부록 5]와 같다. 기업체의 연구 후원이나 자문을 시행한 경우가 보고된 경우는, 운영 위원회의 검토를 거쳐 세부 보고내용을 확인하였다. 금액적인 부분과 권고문의 내용에 영향을 미칠 수 있는지 확인하고, 만약 금액이 기준을 초과하고 권고문의 내용에 영향을 미칠 수 있는 경우에는 권고문의 방향과 강도를 정할 때 해당 위원의 의견은 배제하는 것을 원칙으로 하였다. 이 원칙은 개발 시작부터 최종까지 적용하였다.

14 · 진료지침 보급계획 및 접근성

이 진료지침은 이용 편의성을 높이기 위해 주요 내용을 담은 요약본을 제작하여 진료 시에 쉽게 사용할 수 있도록 하였으며, 전체 진료지침을 대한신장학회, 대한신장학회 산하 각 연구회, 대한투석협회, 대한투석혈관학회, 대한중재신장학연구회 등 유관학회의 홈페이지에 국문으로 게시하여 일선 의사 누구나 쉽게 자료를 내려받아 사용할 수 있도록 하였다. 또한 이 진료지침을 국내 및 국외 전문가가 쉽게 접근 및 활용할 수 있게 대한신장학회 학술지(Kidney Research and Clinical Practice)에 영문으로 투고할 예정이다. 더불어, 지속적인 홍보, 보도자료, 모바일(mobile)이나 웹(web) 등을 활용한 접근성 향상과 함께 접근성을 높이고, 장기적으로 효과적인 확산을 도모하고자 웹과 모바일에서 이용 가능한 앱(application)을 추가로 개발할 예정이다.

15 · 진료지침 적용 여부 평가시스템

임상 현장에서 생성된 근거는 진료지침이라는 도구를 통해 지식이 되고, 다시 현장에 적용되어 새로운 근거를 생성할 수 있어야 한다. 그러나 진료지침의 확산 및 실행에는 현실적으로 다양한 장애 요인이 존재하며, 진료지침이 실제 적용되어 진료행위의 변화가 일어나기는 쉽지 않다. 진료지침 개발 건수가 증가한 만큼 실제 임상 현장에서의 적용이 증가했는지 여부와 진료지침 적용이 실제 환자 건강 결과에 미치는 효과에 관해서도 확인할 필요가 있는데 진료지침의 ‘적용성 평가’라 함은 권고의 실제 임상에서의 적용 정도를 말하며, 이와 함께 환자에 미치는 임상적 효과, 경제적 효과 등을 모니터링하는 것을 포함한다.

가장 이상적인 적용 도구는 임상 의사결정지원시스템(Clinical Decision Support System, CDSS)으로, 이는 환자 진료 과정에서 진단이나 치료와 관련된 임상적 의사결정을 개선하기 위해 고안된 일련의 시스템을 말한다. CDSS 시스템이 병원에 많이 보급된 전자 의무기록시스템에 적용될 때 가장 효과적으로 적용성을 향상할 수 있다. 이번 진료지침 개발과정에서 최종 도출된 근거기반 권고문들의 혈액투석 치료 적용성을 확인해 보기 위해서는 장기적인 계획을 마련해야 하겠다. 현재까지 본 진료지침은 실시간 변화를 고려한 단기적인 적용보다는 더욱 안전하고 장기적인 표준 진료지침의 유지 관련 내용이 주를 이루고 있으므로 실제 의료 현장에서 적용 가능성을 정기적으로 모니터링하고, 개선 계획을 수립하는 것이 중요하겠다.

그러므로, 개발된 권고문 중 임상 환경에 따라서 적용 가능성이 큰 권고를 선별하여 맞춤형 자료를 제작하고 확산 보급한 이후 주기적으로 모니터링을 하는 시스템 구축이 필요하겠다. 현재 우리나라에서는 혈액투석 환자에 대한 표준 치료 지침의 준수 여부를 평가하고 질 관리 향상을 위해서 보건복지부와 건강보험심사

평가원에서 ‘혈액투석 적정성 평가’를, 대한신장학회에서는 ‘인공신장실 인증평가’를 정기적으로 시행하고 있다. 이러한 평가 활동 이외에, 혈액투석 진료에 관한 일선의 의료진들로부터 본 진료지침의 적용성 여부를 학술 대회, 워크숍, 공청회 등을 통한 평가를 시행하여 향후 진료지침 개정의 기본 방향 설정을 위한 자료로 활용할 계획이다. 이러한 지속적인 모니터링을 통해 획득한 자료를 정리 분석하여 임상적 효과성 특히 환자의 이득과 위해에 대한 효과성을 분석할 필요가 있다. 진료지침의 적용 여부에 따른 임상적인 효과성이 확인된 경우 중 가능하다면 실제 병원 자료 또는 청구자료를 활용하여 비용부담(재정 영향) 또는 비용 효과를 분석할 수 있겠다. 임상적 효과성과 비용 효과성을 확인한 경우에는 정책반영을 위한 활동이 가능하므로, 정책 활용을 위한 유관기관 협의체를 구성하여 논의하는 것이 필요하겠다.

16 · 부록

부록 1. 진료지침 개발위원회 역할과 구성

1) 운영위원회

● 역할

- 진료지침 개발 총괄 관리
- 개발전략 수립 및 핵심질문 선정
- 진료지침 개발과정에서의 쟁점안건 논의, 검토, 승인
- 관련 분과위원장 선임
- 전문 영역별로 역할 구분하여 수행
 - 혈액투석의 시작 - 정지용(핵심질문 1.1.), 정종철(핵심질문 1.2.), 서상헌
 - 혈액투석의 횟수 및 적절도 - 김수현(핵심질문 2.1.), 김형래(핵심질문 2.2.), 최지영
 - 혈액투석의 투석막과 투석 방법 - 오국환(핵심질문 3.1.), 박태진(핵심질문 3.2.), 김효진
 - 혈액투석의 항응고 요법 - 황영환(핵심질문 4.1.), 서상헌(핵심질문 4.2.)
 - 혈액투석 환자의 체액량 평가 - 유경돈(핵심질문 5.1.), 김수현(핵심질문 5.2.), 황영환
 - 혈액투석 환자의 혈압 조절 - 정종철(핵심질문 6.1.), 김효진(핵심질문 6.2.), 박태진
 - 혈액투석 환자의 검사 항목 및 주기 - 최지영(핵심질문 7.1.), 강희경, 김형래
 - 혈액투석의 특수 상황(노인, 소아) - 유경돈(핵심질문 8.1.), 강희경(핵심질문 8.2.), 정지용, 강은정
- 권고안의 1차 검토 및 수정안의 검토
- 최종 진료지침의 승인 및 출판
- 이해당사자의 참여 및 편집 독립성에 대한 검토 및 감독
- 방법론전문가 : 진료지침 개발지원, 체계적 문헌검색 전략, 체계적문헌연구, 메타분석

구분	성명	소속	학회
위원장	오국환	서울대학교병원	대한신장학회
간사	정지용	가천대길병원	대한신장학회
간사	유경돈	울산대학교병원	대한신장학회
위원	강은정	이대서울병원	대한신장학회
위원	강희경	서울대학교병원	대한소아신장학회
위원	김수현	중앙대학교병원	대한신장학회
위원	김형래	순천향대학교서울병원	대한신장학회
위원	김효진	부산대학교병원	대한신장학회
위원	박태진	아산진내과	대한투석협회

구분	성명	소속	학회
위원	서상헌	전남대학교병원	대한신장학회
위원	정종철	분당서울대학교병원	대한신장학회
위원	최지영	칠곡경북대학교병원	대한신장학회
위원	황영환	정연내과	대한투석협회
방법론자문	최미영	한국보건의료연구원	방법론전문가
방법론실무	김예림	고려대학교의학통계학협동과정	방법론실무

2) 실무위원회

● 역할

- 진료지침의 세부목적, 범위, 대상집단의 결정
- 방법론 전문가와 의사 소통
- 체계적문헌연구 수행, 근거검색과 요약, 권고안과 권고등급 도출
- 진료지침 초안 집필
- 진료지침 보급 및 확산전략 수립
- 진료지침 개정계획 수립

구분	성명	소속	학회
위원장	오국환	서울대학교병원	대한신장학회
간사	정지용	가천대길병원	대한신장학회
간사	유경돈	울산대학교병원	대한신장학회
위원	강은정	이대서울병원	대한신장학회
위원	강희경	서울대학교병원	대한소아신장학회
위원	김수현	중앙대학교병원	대한신장학회
위원	김형래	순천향대학교서울병원	대한신장학회
위원	김효진	부산대학교병원	대한신장학회
위원	박태진	아산진내과	대한투석협회
위원	서상헌	전남대학교병원	대한신장학회
위원	정종철	분당서울대학교병원	대한신장학회
위원	최지영	칠곡경북대학교병원	대한신장학회
위원	황영환	정연내과	대한투석협회
방법론자문	최미영	한국보건의료연구원	방법론전문가
방법론실무	김예림	고려대학교의학통계학협동과정	방법론실무

3) 검토위원회

● 역할

- 권고안과 근거수준 검토(peer review)
- 특수 고려사항에 대한 자문 : 진료지침 개발 방법론, 메타분석, 경제성 평가

구분	성명	소속	학회
위원장	오국환	서울대학교병원	대한신장학회
간사	정지용	가천대길병원	대한신장학회
간사	유경돈	울산대학교병원	대한신장학회
위원	강은정	이대서울병원	대한신장학회
위원	김형래	순천향대학교서울병원	대한신장학회
위원	서상헌	전남대학교병원	대한신장학회
위원	황영환	정연내과	대한투석협회
방법론자문	최미영	한국보건 의료연구원	방법론전문가
방법론실무	김예림	고려대학교의학통계학협동과정	방법론실무

부록 2. 외부 자문위원회 역할과 구성

구분	성명	소속	학회
위원	이영기	한림대학교병원	대한신장학회 투석위원회
위원	김도형	한림의대 강남성심병원	대한투석협회
위원	김상욱	광명 수내과의원	대한투석협회
위원	서문정	연신내열린의원	대한투석협회
위원	유동은	연세유(U)내과의원	대한투석협회
위원	조영일	건국대학교병원	대한혈액투석여과법연구회
위원	신성준	동국대학교병원	노인신장학연구회
위원	황선덕	인하대학교병원	대한중재신장학연구회
위원	조민현	경북대학교병원	대한소아신장학회
위원	신병철	조선대학교병원	대한신장학회 윤리위원회

부록 3. 외부검토 서식

가. 진료지침 개발에 대한 전반적인 평가

1. 진료지침 개발 필요성 및 개발계획의 적절성

1) 진료지침 개발의 필요성과 배경, 개발범위, 개발계획(집단구성 등)의 적절성에 대한 의견

매우 동의하지 않음	동의하지 않음	보통	동의함	매우 동의함

2) 기타 의견 (기술)

2. 진료지침 개발의 방법론적 엄격성

1) 근거검색과 합성방법 및 결론 도출에의 일관성

매우 동의하지 않음	동의하지 않음	보통	동의함	매우 동의함

2) 기타 의견 (기술)

3. 권고안 결정의 합리성

1) 근거를 기반으로 하고, 임상에서의 활용을 고려한 합리적인 권고안인지에 대한 의견

매우 동의하지 않음	동의하지 않음	보통	동의함	매우 동의함

2) 기타 의견(기술)

부록 4. 외부검토 결과 및 반영

진료지침 개발에 대한 전반적인 평가		
분야(항목)	검토의견	수정내용
진료지침 개발 필요성 및 개발계획의 적절성	핵심 질문들은 대부분 임상에서 기본이 되는 내용으로, 기존 치료에 적용하고 있는 센터에서는 근거를 통한 확고한 지지를 받고 미실시 병원에서는 진료지침을 근거로 임상에 적용 가능할 것으로 보임. 향후 다양한 진료지침(투석혈관 관리, 약물치료, 영양학적 접근 등)에 대해 확대하고 이와 관련한 전문가 집단과 콜라보레이션이 필요하다고 생각 됩니다.	해당 없음.
진료지침 개발의 방법론적 엄격성	근거 검색 및 이를 이용한 결론 도출은 큰 문제가 없어 보입니다. 하지만 임상에서 널리 알려진 정보에 대해 근거 수준이 낮은 경우나 오히려 의문이 있는 내용에 대한 근거 수준이 높으면 치료에 혼란이 발생할 수 있습니다. 이에 대한 진료지침 개발 집단의 특별한 코멘트가 필요할 것으로 보입니다.	각 권고문에 대한 권고등급 및 근거 수준 도출에 관한 과정을 자세히 기술하고, 임상 적용에 관한 장단점을 기술하였습니다.
권고안 결정의 합리성	권고안 결정의 합리성에는 의심이 없습니다. 근거를 바탕으로 치료를 시행하는 것에 대한 기본적인 내용으로, 실질적인 임상에서 도움이 될 것입니다.	해당 없음.
진료지침에 대한 동의 정도 및 활용성	전반적으로 진료지침에 대해 동의합니다. 하지만 핵심 질문의 내용이 부족하며, 진료지침 확산방안에 대한 조치가 필요하다고 생각합니다.	진료지침 개정 계획에 핵심 질문 추가 논의 과정을 기술하고, 확산 계획을 본문에 기술하였습니다.

개별 권고문에 대한 평가			
분야(영역)	권고 번호	검토의견	수정내용
권고안 전체		권고 고려사항의 각 항목이 일관성 있게 잘 구성되어 있습니다. 다만, 이득과 위해, 환자의 가치와 선호도, 장애 요인과 촉진 요인, 극복방안, 자원 등의 제목이 조금 어렵게 다가옵니다. 조금 더 쉽고 순화된 제목은 없을까요?	진료지침의 각 항목은 진료지침 작성 기준에 따른 것으로 원칙대로 유지 하였습니다.
		전문가 합의 권고는 E로 표현하면 어떨까 하여 의견 여쭙 습니다.	전문가합의는 근거수준이 없으므로 오해를 피하고자 그대로 유지하였 습니다.
		PICO를 기재할 때 마지막(O)의 위치를 물음표(?) 앞으로 하는 것이 좋을 것 같습니다. […… 등 예후 개선 효과가 있는가? (O)] 보다는 [……등 예후 개선 효과가 있는가 (O)?]로 변경하는 것이 영어 'O'를 동그라미 'O'로 오해하지 않을 것 같습니다.	PICO 중 outcome 항목 표기 위치를 수정하였습니다.
혈액투석의 시작	1.1.	혈액투석의 시작에 앞서 투석 방법 선택을 위한 환자교육 방법과 교육시기, 혈관 보존 등에 대한 내용이 있으면 좋겠습니다.	핵심질문을 벗어난 내용에 해당하므로 향후 권고문 개정 시 고려하도록 하겠습니다.

개별 권고문에 대한 평가			
분야(영역)	권고 번호	검토의견	수정내용
	1.1.	만성콩팥병 5단계에 대한 사구체여과율의 표기가 추가 되었으면 합니다. 예시) 만성콩팥병 5단계 환자(eGFR <15 mL/min)에서 ~	사구체여과율을 추가로 표기하였습니다.
	1.2.1.	'혈액투석 전 중심 정맥관 삽입을 피하고자 투석혈관을 미리 조성하는 것을 권고한다'로 이해하기 쉽게 기술하였으면 합니다.	의견에 따라 "중심 정맥관 삽입을 피하기 위해 혈액투석 전 투석혈관 (arteriovenous access)을 미리 조성하는 것을 권고한다."로 권고문을 변경하였습니다.
	1.2.	투석 전 혈관을 미리 생성하는 적절한 시점에 대한 언급이 전혀 없음. 예) GFR 15~20 mL/min, 10 mL/min/year의 빠른 GFR감소 등	의견에 따라 근거 요약에 아래의 내용을 추가하고 참고문헌을 삽입 하였습니다 "투석혈관 조성을 위한 의뢰의 시기에 대해서는 직접적인 근거 자료는 없으나, 최근 KDOQI 혈관통로 진료지침에서 신기능이 점진적으로 감소하는 투석 전 만성 콩팥병환자에서 사구체여과율이 15~20 mL/min/1.73m ² 일 때, 투석 통로에 대한 평가 및 수술에 대한 의뢰를 시행하는 것이 합리적 이라고 생각한다는 전문가 의견을 제시하였다. 해당 진료지침은 또한 투석 전 만성콩팥병 환자의 상태가 불안정하고, 급격한 사구체여과율의 감소 (예, >10 mL/min/year)를 보일 때에는 조기에 의뢰해야 한다는 전문가 의견 수준의 권고내용을 발표 하였다. 이는 잘 수행된 시뮬레이션 연구의 값에 근거한 내용이다."
	1.2.	CKD 5에서 vascular access를 미리 생성하는 것이 mortality 외에 eGFR의 개선 등 다른 이점에 대한 평가가 필요.	본 진료지침에서 검토한 key question은 "만성콩팥병 5단계 환자에서 (P) 투석 전 투석혈관을 미리 조성하는 것은 (I) 투석 전 투석 혈관을 조성하지 않는 것에 비해서 (C) 투석 전후 사망률 개선이 있는가? (O)"로, 다른 임상 지표에 대한 임상 근거의 검토는 이루어지지 않은 상태 입니다. 이는 후속 진료지침에서 보완될 것으로 기대합니다.
혈액투석의 횟수 및 적절도	2.1.	잔여신기능이 남아 있는 경우, 잔여신기능의 평가 방법과 투석 횟수에 관한 내용이 있으면 좋겠습니다.	잔여신기능의 평가방법에 대해서는 추후 개정안에서 고려하겠습니다.

개별 권고문에 대한 평가			
분야(영역)	권고 번호	검토의견	수정내용
	2.1.	'잔여신기능'의 정의를 추가로 기술한다면, 더 의미가 명확할 것 같습니다.	잔여신기능의 정의를 추가 기술 하였습니다. "일반적으로 잔여신기능의 측정을 소변을 모아서 하게 되는데, 하루 소변량이 100cc미만인 경우 잔여신기능이 없다고 판단한다."
	2.1.	잔여신기능이 없다는 정의는 GFR=0으로 보는 건지? 실제 투석 시간과 횟수를 줄였을 때 적절한 투석이 되고 있다고 판단할 수 있는 다른 요소는 어떤 것들이 있을지?	잔여신기능의 정의를 추가 기술 하였습니다. 적절한 투석의 다른 요소에 대해서는 추후 개정안에서 고려하겠습니다.
	2.1.	임상에서 볼 수 있는 다양한 상황, 주 2회 4시간을 치료 하거나 주 3회 3시간을 치료하는 경우에 대한 권고 등	환자의 가치와 선호도에 기술되어 있습니다. 생존 여명이 6개월 미만일 경우 보존적 치료가 필요하다고 판단되고 환자의 요구가 있다면 주 2회, 혹은 회당 4시간 이하로 투석을 해 볼 수 있다.
	2.2.	권고안에서 목표 투석량을 sp Kt/V 1.4로 유지할 것만을 권고했는데, K/DOQI guideline과 같이 최소한 충족해야 할 투석량도 같이 제시하는 것이 좋을 것 같습니다. 목표 투석량만 제시될 경우에는, 향후 본 진료지침이 배부된 이후에 심평원의 투석적절도 평가 기준이 현행 sp Kt/V 1.2에서 1.4로 상향되는 근거가 되어 일선 진료 기관들이 의도치 않은 피해를 보게 되는 일이 생길 수 있습니다. 권고안에서 제시된 근거표 12를 봐도 sp Kt/V 1.2-1.4, 1.4-1.6구간 사이에는 통계적으로 유의미한 hazard ratio의 차이는 없는 것으로 제시되어 있어, Minimum requirement를 함께 제시하는 것이 무리는 아닐 것 같습니다.	최소 충족량에 관해 추가 기술하였습니다.
	2.2.	지나치게 높은 spKt/V의 위험성에 대한 설명	위와 동일
	혈액투석의 투석막과 투석 방법	3.1.2.	3.1.1 혈액투석 환자에서 고유량 혈액투석의 시행을 권고 한다고 기술 하였는데 3.1.2에서 일부 환자군에서 고유량 혈액투석을 권고할 필요가 있을지요.
3.1.2.		3.7년 이상이라는 기간 대신에 일반 환자들이 알기 쉽게 3년 몇 개월이라고 구체적으로 명시하면 좋을 것 같습니다. 그리고 이러한 기간을 기술할 때 자칫 투석환자에게 본인이 오래 투석을 했으니 기존 투석 방법이 아닌 다른 방법으로 바꿔야 하나라는 막연한 두려움을 줄 수 있을 것 같습니다.	위와 동일
3.2.2.		온라인 혈액투석여과의 건강보험 급여화가 필요하다고 언급 하였는데, 이를 위해 전문가 합의 수준의 기준을 제시할 필요가 있을지요. (예: hyperphosphatemia, dialysis-related amyloidosis, cardiovascular risk)	온라인 혈액투석여과의 건강보험 급여화에 관한 논의는 핵심질문의 범위를 벗어난 것으로, 향후 후속 연구가 발표된다면 후 개정안에서 고려하겠습니다.

개별 권고문에 대한 평가			
분야(영역)	권고 번호	검토의견	수정내용
	3.2.	<p>과학적인 방법론에 따라 근거를 기반으로 하여 나온 권고안에 대해 대체로 동의합니다. 하지만, 혈액투석여과치료(online HDF)에 대한 부문에 국한해서는 몇 가지 아쉬운 점이 있습니다. 무엇보다도 결론 도출을 위한 근거로 최근에 발표된 연구 등이 제외된 것이 아쉽습니다. 특별히 환자의 생존을 개선 효과가 online HDF 자체보다는 high-volume HDF에 의한 것임이 밝혀지고 있습니다. 2018년에 발표된 NICE guideline에서는 이러한 연구 결과를 바탕으로 하여 “병원에서 투석을 시작하는 경우에는 HD보다는 HDF를 선택할 것”을 권고하였습니다(아래 참조). 그런데, 이번 신장학회 가이드라인에서는 이를 뒷받침하는 연구들이 근거를 위한 분석에서 제외되어 있습니다. 결국, 이번 권고안의 권고는 적어도 online HDF에 관해서는 ESHOL study(2103년)가 발표된 시점 정도에서의 근거를 기반으로 하여 나온 것이라고도 볼 수 있겠습니다. 그러므로, 지금이라도 수정할 수 있다면 수정을 할 필요가 있어 보입니다.</p>	<p>권고 고려사항에 다음의 내용을 추가 하였습니다. 온라인 혈액투석여과는 확산과 대류의 방법으로 용질 제거에 유리한 투석 방법이나 여러 임상 지표 개선의 효과를 입증하기 위해서는 추가적인 대규모 전향적 임상 연구가 필요하며, 현재 진행 중인 한 개의 RCT의 추후 결과에 따라 권고 내용이 변경될 수도 있다.</p>
	3.2.	<p>On-line HDF뿐만 아니라 다양한 필터, theranova 등 새로운 치료와의 비교</p>	<p>온라인 혈액투석여과의 필터에 관한 연구 내용은 현재로서는 부족한 상태 이므로, 향후 후속 연구가 발표된다면 후 개정안에서 고려하겠습니다.</p>
	3.2.1.	<p>기존의 권고문에 아래의 밑줄 친 문장의 내용을 추가하면 어떨까 합니다. 아울러 근거요약에도 이에 대한 설명 및 근거가 되는 연구를 추가하면 좋을 것 같습니다. “온라인 혈액투석여과는 고유량 혈액투석과 비교하여 모든 사망률, 심혈관계 사망률, 입원율과 삶의 질에서 차이가 없다. 그러나, 고유량 온라인 혈액투석여과(high-volume HDF)를 하면 환자의 생존율이 개선된다는 증거들이 있다.</p>	<p>권고 고려사항에 다음의 내용을 추가 하였습니다. 온라인 혈액투석여과는 확산과 대류의 방법으로 용질 제거에 유리한 투석 방법이나 여러 임상 지표 개선의 효과를 입증하기 위해서는 추가적인 대규모 전향적 임상 연구가 필요하며, 재 진행 중인 한 개의 RCT의 추후 결과에 따라 권고 내용이 변경될 수도 있다.</p>
	3.2.2.	<p>기존의 권고문에서 <u>고효율(high-efficiency) 온라인 혈액 투석여과를 고유량 온라인 혈액투석여과(high-volume HDF)로 바꾸는 것을 제안</u> 드립니다. 비용/효과를 고려하여 <u>고효율(high-efficiency) 온라인 혈액투석여과를 고려할 수 있다.</u> → 비용/효과를 고려하여 <u>고유량 온라인 혈액투석여과 (high-volume HDF)을 고려할 수 있다.</u></p>	<p>전문가 합의 내용으로 다음과같이 기술하였습니다. 비용/효과를 고려하여 고유량 온라인 혈액투석여과 (high-volume online HDF)를 고려할 수 있다.</p>
혈액투석의 항응고요법	4.1.	<p>출혈 위험이 높지 않은 경우 UFH를 표준 치료로 권고한다 하였는데 HDF와 비슷한 의미로 비용/효과를 고려하여 또는 의료진의 판단에 따라 LMWH를 고려할 수 있다고 해야 하지 않을까요?</p>	<p><기타 고려사항>에서 언급한 바처럼, 현재까지 수행된 연구의 전반적인 근거수준이 낮기 때문에 LMWH를 표준치료로 강력하게 권고하기는 어렵다고 판단했습니다. 대신 표준</p>

개별 권고문에 대한 평가			
분야(영역)	권고 번호	검토의견	수정내용
			치료를 대체할 수 있는 치료법임을 밝혔고, 대체할 때 개별 환자의 의학적 상태(동반 질환의 종류, 사용중인 약제 등)와 비용-효과를 고려하여 임상주의 판단에 따라 고려할 수 있다고 수정했습니다.
	4.1.	환자의 개별 질환의 종류, 복용 중인 약제에 따른 차이	위와 동일
혈액투석 환자의 체액량 평가	5.1.	Overhydration에 대한 위험성은 동의. 4% 초과에 대한 비교 필요, 5% 이상, 7% 이상 또는 10% 이상 체중 초과에 대한 위험성 증가에 대한 비교	대부분 관찰연구의 결과이기는 하나 대부분의 연구에서 IDWG가 많을수록 예후가 좋지 못하였습니다. (본문 근거표 참고)
	5.1.1.	4% 기준은 의료진 및 환자 모두에게 임상에 적용하기 어려운 수치입니다. 연구 결과가 이렇다 하더라도 추가 기술 부분에 이러한 수치는 적용이 쉽지 않아 5% 내외로 전문가 의견을 달아주는 것도 임상에 도움이 될 것으로 사료됩니다.	일본 JSDT CPG는 5%로 제한하는 것으로 되어 있었고, 동시에 시간당 UFR을 함께 진료지침에서 제시하고 있었습니다. 이는, 우리나라보다 긴 투석 시간을 반영하며 우리나라와 투석 환경이 달라 일본의 기준을 우리나라에 그대로 적용하기에는 어렵겠습니다. 국내 연구에 근거하여 정리한 기준이 되겠습니다. 환자분들께 교육을 위해 제시하는 기준치로 이해해주시면 감사하겠습니다.
	5.1.2.	체액량 과다 또는 건체중 평가 방법과 주기 등에 관한 내용도 있으면 좋겠습니다.	추후 업데이트 가이드라인에 추가하는 것을 고려하겠습니다.
	5.1.2.	“2. 투석 전 체중이 건체중과 비교하여 4%를 초과하는 환자는 체액량 과다 여부를 평가하고 식이 순응도, 영양 상태 평가 및 식이 교육을 고려할 수 있다.”고 되어 있는데, 아래의 근거 요약에 있는 “반대로 투석 간 체중증가 비율이 낮은 환자들에 대해서는 영양 섭취 상태에 대한 평가를 고려하여야 하겠다.”는 것과 상충하여 권고안에서 “영양 상태 평가”의 문구를 삭제하는 것이 더 나을 것으로 생각합니다.	투석 간 과도하게 체중이 증가하는 환자는 영양 상태 평가를 통한 식이 요법을 고려하고, 체중 증가 비율이 낮은 환자는 적절한 영양 섭취 상태 여부를 평가해야 한다는 의미로 이해 해주시면 감사하겠습니다. 검토에 감사드립니다.
	5.2.	근거요약의 위에서 13번째 줄에 보면 “최근 Dunlop 등이 저나트륨 투석액(Na <138 mEq/L)와 중간농도(Na 138-140 mEq/L)와 고농도 나트륨 투석액(Na<140 mEq/L)을 비교한 메타분석을 발표하였으며 저나트륨 투석액의 사용이 중간농도와 비교하여 투석 중 저혈압 및 체중을 증가시킬 수 있다고 보고하였다 [12].”로 되어 있는데, 그 아래에 나와 있는 문헌검색의 결과인 “저나트륨 투석액을 사용한 경우 체중증가가 적었다.”와 상충합니다. 확인이 필요할 것으로 보입니다.	수정하였습니다.

개별 권고문에 대한 평가			
분야(영역)	권고 번호	검토의견	수정내용
혈액투석 환자의 혈압조절	6.1.	4) 자원에 보면, 맨 아랫줄에 “현재 국내에서 44시간 이동식 혈압계를 제공하는 곳도 없다.”라고 되어 있는데, 44시간이 오타인지 아니면 44시간이 맞는지 확인이 필요합니다.	44시간이 맞습니다.
	6.1.	BP가 office BP 인지 home BP인지. 24hr BP monitoring 기준인지, 일회 BP인지	문헌에서 이동식 혈압계(ambulatory BP)를 제외한 BP를 언급한 부분 들은 모두 office BP(dialysis unit BP)입니다.
	6.1.1.	혈액투석 환자에서 적절한 혈압 목표를 정하는 것은 매우 어려운 문제로 권고에서 언급한 내용에 대해 동의합니다. 다만, 관련된 연구 결과에 대해 좀 더 근거요약에서 다루어 주시면 어떨까 합니다. 아울러, 앞서 5.1. 투석 간 체중증가에 있어 4%를 넘지 않도록 한 권고의 주요 배경은 국내 연구 결과를 근거로 하였고, 해당 연구는 CRC for ESRD 자료 분석에 의한 것이었습니다. 6.1. 적정 혈압과 관련해서도 국내 자료가 있었고, CRC for ESRD 자료 분석에 근거한 논문이었습니다. 이에 대한 세부내용이 좀 더 언급되었으면 좋겠다는 생각과 함께, 전문가 합의 권고로 제시될 만한 적정혈압이나 측정시기, 방법 등에 대해서도 좀 더 언급해 주시면 많은 참고가 되지 않을까 의견 드려 봅니다.	권고 사항은 RCT 근거의 부족을 반영한 것으로, 관찰연구의 분석은 근거수준에서 하위에 있으므로 권고 사항의 변경을 이끌어 내기는 어려운 것으로 판단합니다. 검토의견을 반영 하여 아래와 같이 국내 관찰연구와 해외 관찰연구의 세부 사항을 좀 더 자세히 소개하였습니다. 측정시기, 방법 등의 세부적인 사항에 대해서는 후속 진료지침에서 제시 하도록 노력하겠습니다.
혈액투석 환자의 검사 항목 및 주기	7.1.1.	투석적절도 검사 주기가 3개월로 권고되는 이유가 수궁이 가지 않습니다. 대다수 해외 가이드라인이 1개월 주기를 권장하고 있고, 국내에서도 현재 심평원의 인증평가에서의 투석적절도검사 실시 주기를 매월로 설정하고 있어서 대부분의 투석 기관은 이미 1개월 주기로 투석 적절도 검사를 진행하고 있습니다. 비용적인 측면에서도 투석적절도 검사는 저비용검사이므로, 매달 검사하는 것에 비용적인 장애도 없는 상태입니다.	대한신장학회 및 심평원 적정성 평가 기준을 참고하여, ‘적어도 6개월’로 표기하였습니다. 완곡한 표현을 위해 ‘적어도’라는 표현을 넣었습니다.
	7.1.	적절한 투석을 위한 정기적 검사 항목 및 주기의 권고는 권고등급이 전문가 합의 권고이고, 근거수준이 ‘낮음’ 단계 이기때문에 아주 완곡한 권고기준을 제시하는 것이 좋을 것으로 생각합니다.	
	7.1.4.	KDIGO 가이드라인에서 HCV 검사는 6~12개월마다 검사 하는 것을 권고하므로 적어도 6개월 검사 주기에서 “적어도”는 생략해야 하지 않을까요. 심전도 검사 주기도 “적어도” 6개월마다 검사하는 것이 적절할지요.	2018 KDIGO guideline에서 ‘6개월 마다’로 되어 있고, 대한신장학회 및 심평원 적정성 평가 기준을 참고하여, ‘적어도 6개월’로 표기하였습니다. 해당 guideline을 ‘근거 요약’ 부분에 reference로 삽입하였습니다.
혈액투석의 특수	8.1.	논문마다 다르더라도 국내 기준의 노인 환자에 대한 정의 (나이 등)가 어느 정도 설정되어야 할 것으로 판단됨.	연구마다 노인의 정의가 상이하고 국내 연구도 많지 않아서 본 권고문의

개별 권고문에 대한 평가			
분야(영역)	권고 번호	검토의견	수정내용
상황(노인, 소아)		근거요약 타이틀이 권고박스 아래로 내려와야 함.	근거합성에 포함된 연구들에 참여한 환자들의 평균 나이를 넣어서 기록 하였습니다. 노인 말기 신부전 환자에 대한 국내 다기관 연구가 진행되고 있어 추후 국내 연구 결과를 주목 하여야 할 것으로 사료됩니다.
	8.1.2.	권고 2에서 '적극적인 보존치료'라는 표현에서 '적극적인'을 삭제하면 어떨지요. 보존치료에 대한 명확한 지침이 없는 상황에서 '적극적'이라는 표현이 무엇을 의미하는지, 그리고 '적극적'이 아닌 보존치료는 무엇을 의미하는지 모호하다 생각합니다.	권고문 내에 '적극적'이라는 표현은 삭제하겠습니다. 검토에 감사드립니다.

부록 5. 이해상충선언 양식 및 내용

이해상충 공개 서약서 (Conflict of Interest Disclosure)

임상진료지침명	적절한 혈액투석 치료 근거기반 진료지침		
역할(☑표시)	<input type="checkbox"/> 위원장	<input type="checkbox"/> 지침개발 실무위원	<input type="checkbox"/> 자문위원
	<input type="checkbox"/> 기타 지침개발 지원 ()		
이름		소속	

다음 질문들의 목적은 임상진료지침 개발에 참여하는 위원들이 활동과 관련된 실제적, 명시적 이해관계를 공개하도록 하기 위함입니다. 임상진료지침 개발과 관련된 이해관계는 1) 검토 중인 임상진료지침에서 다루는 중재(약물, 의료기술 등)의 특허 등의 지적 재산권, 2) 임상진료지침의 주제와 관련 있는 의약품, 기술 및 서비스 관련 회사와 관계를 맺고 있는 경우 등입니다. 사례금, 고용, 주식보유 등은 반드시 공개해야 합니다. 공개 선언의 목적은 위원 본인의 이해관계를 스스로 판단하게 하고, 다른 위원의 이해관계를 확인하기 위한 것입니다. 다음 질문에 “아니오” 또는 “예”에 표시하고, “예”로 답한 경우 이해관계의 내용을 구체적으로 기술하여 주십시오.

1. 임상진료지침에서 다루는 중재(약물, 의료기술 등)과 관련하여 특허, 상표권, 라이선싱, 로열티 등의 지적 재산권을 가지고 있습니까?

아니오 예

만약 “예”라면 그 내용을 기술하십시오(임상진료지침의 제목 및 관여한 정보 등).



2. 고용

임상진료지침에서 다루는 중재(약물, 의료기술 등)과 상업적으로 관련성이 있는 회사 혹은 조직에 고용(공식/비공식적인 직함을 가지고 있는 경우)되어 있거나, 고용되었던 적이 있습니까?

아니오 예

만약 “예”라면 그 내용을 기술하십시오.



3. 소유 지분

임상진료지침과 상업적으로 관련성이 있는 회사 혹은 조직의 비상장 소유 지분(스톡옵션, 비거래 주식) 혹은 상장 소유 지분(1,000만원이상, 스톡옵션은 포함되나 뮤추얼 펀드 등을 통한 간접투자는 제외)이 있습니까?

아니오

예

만약 “예”라면 그 내용을 기술하십시오.



4. 연구비

임상진료지침과 상업적으로 관련이 있는 회사 혹은 조직으로부터 제한 없이 사용할 수 있도록 연구비용이나 교육 보조금, 연구기기, 자문 형태의 비용을 받고 있거나 받은 적이 있습니까?

아니오

예

만약 “예”라면 그 내용(총 금액)을 기술하십시오.



5. 사례금

임상진료지침과 상업적으로 관련성이 있는 회사 혹은 조직으로부터 1년에 1,000만원 이상의 사례금을 받은 적이 있습니까?

아니오

예

만약 “예”라면 그 내용을 기술하십시오.



6. 기타 잠재적인 이해관계

본인의 가족(부모, 배우자, 자녀) 또는 가족이 소속된 회사에서 위에서 기술된 것과 같은 관계를 가지고 있습니까?

아니오

예

만약 “예”라면 그 내용을 기술하십시오.



본인이 확인한 모든 내용은 정확히 기술되었으며 만약 연구 진행 중에 재정적인 이해관계가 변동되는 이해상충(COI)이 생기는 경우 진료지침 개발위원회에 보고하겠습니다.

제출자 (서명)

년 월 일
(날짜)

이해상충선언 내용

구분	성명	이해상충 내용
위원장	오국환	해당사항 없음
간사	정지용	해당사항 없음
간사	유경돈	해당사항 없음
위원	강은정	해당사항 없음
위원	강희경	한독/Alexion 비정형 용혈성 요독 증후군 자문 위원
위원	김수현	해당사항 없음
위원	김형래	해당사항 없음
위원	김효진	해당사항 없음
위원	박태진	해당사항 없음
위원	서상헌	해당사항 없음
위원	정종철	한국아스텔라스 연구비 수주
위원	최지영	해당사항 없음
위원	황영환	해당사항 없음
방법론자문	최미영	해당사항 없음
방법론실무	김예림	해당사항 없음

2021
**적절한
혈액투석 치료**
근거기반 진료지침

발행일 : 2021.08.

주소 : (06022) 서울시 강남구 압구정로 30길 23 미승빌딩 301호

전화번호 : 02)3486-8736

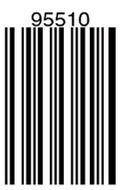
웹페이지 : ksn@ksn.or.kr

비매품/무료



9 791197 507205

ISBN 979-11-975072-0-5 (PDF)



95510



질병관리청