

Journal club

In-center hemodialysis six times per week versus three times per week.

FHN Trial Group, 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

ABSTRACT

BACKGROUND

In this randomized clinical trial, we aimed to determine whether increasing the frequency of in-center hemodialysis would result in beneficial changes in left ventricular mass, self-reported physical health, and other intermediate outcomes among patients undergoing maintenance hemodialysis.

METHODS

Patients were randomly assigned to undergo hemodialysis six times per week (frequent hemodialysis, 125 patients) or three times per week (conventional hemodialysis, 120 patients) for 12 months. The two coprimary composite outcomes were death or change (from baseline to 12 months) in left ventricular mass, as assessed by cardiac magnetic resonance imaging, and death or change in the physical-health composite score of the RAND 36-item health survey. Secondary outcomes included cognitive performance; self-reported depression; laboratory markers of nutrition, mineral metabolism, and anemia; blood pressure; and rates of hospitalization and of interventions related to vascular access.

RESULTS

Patients in the frequent-hemodialysis group averaged 5.2 sessions per week; the weekly standard Kt/V(urea) (the product of the urea clearance and the duration of the dialysis session normalized to the volume of distribution of urea) was significantly higher in the frequent-hemodialysis group than in the conventional-hemodialysis group (3.54±0.56 vs. 2.49±0.27). Frequent hemodialysis was associated with significant benefits with respect to both coprimary composite outcomes (hazard ratio for death or increase in left ventricular mass, 0.61; 95% confidence interval [CI], 0.46 to 0.82; hazard ratio for death or a decrease in the physical-health composite score, 0.70; 95% CI, 0.53 to 0.92). Patients randomly assigned to frequent hemodialysis were more likely to undergo interventions related to vascular access than were patients assigned to conventional hemodialysis (hazard ratio, 1.71; 95% CI, 1.08 to 2.73). Frequent hemodialysis was associated with improved control of hypertension and hyperphosphatemia. There were no significant effects of frequent hemodialysis on cognitive performance, self-reported depression, serum albumin concentration, or use of erythropoiesis-stimulating agents.

CONCLUSIONS

Frequent hemodialysis, as compared with conventional hemodialysis, was associated with favorable results with respect to the composite outcomes of death or change in left ventricular mass and death or change in a physical-health composite score but prompted more frequent interventions related to vascular access. (Funded by the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases and others; ClinicalTrials.gov number, NCT00264758.).

**วิจารณ์ระเบียบวิธีวิจัย โดย นพ.เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย**

ประเด็นการให้ hemodialysis (HD) prescription แก่ผู้ป่วย end-stage renal disease แม้ในปัจจุบันข้อมูลที่มีอยู่ก็ไม่ได้เพียงพอในการชี้ชัดว่า HD prescription ที่ให้ผลการรักษาดีที่สุดต่อผู้ป่วย ควรมีรายละเอียดอย่างไร HD prescription ประกอบด้วย จำนวนครั้งของการทำ HD ต่อสัปดาห์ จำนวนชั่วโมงของ HD ต่อครั้ง อัตราการไหลของเลือดผ่าน dialyzer (blood flow, BF) อัตราการไหลของ dialysate ผ่าน dialyzer (dialysate flow, DF) ขนาดและชนิดของ dialyzer ที่ใช้ ซึ่งมีข้อมูลทางเทคนิคเฉพาะที่เกี่ยวข้อง เช่น ชนิดของ dialyzer membrane ขนาดของ membrane pore size ค่าสัมประสิทธิ์ตัวกรองน้ำผ่าน dialyzer (ultrafiltration efficient, K_{UF}) เป็นต้น ตลอดจนการกำหนดค่า Kt/V ของ urea ซึ่งหมายถึงค่า dialysis adequacy ซึ่งคำนวณจากผลคูณระหว่างค่า K ซึ่งหมายถึงค่าประสิทธิภาพการกรอง urea ของตัวกรองคูณกับเวลาในการทำ HD หารด้วยค่า V ซึ่งเท่ากับ volume of distribution ของ urea

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง HD prescription 2 ลักษณะ ได้แก่ frequent HD 6 ครั้งต่อสัปดาห์ เปรียบเทียบกับ conventional HD 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ต่อผลลัพธ์ทางคลินิก ได้แก่ การเสียชีวิต left ventricular mass คุณภาพชีวิต โดยแบบสำรวจ RAND-36-item healthy survey นอกจากนั้นยังดูผลต่อ outcomes อื่นๆ ได้แก่ cognitive performance, self-reported depression, nutritional markers, markers ของ mineral metabolism ค่าความเข้มข้นของเลือด ระดับความดันโลหิต อัตราการนอนโรงพยาบาล และอัตราการทำ intervention ของ vascular access โดยวิธี unblinded multicenter prospective randomized controlled trial การศึกษานี้

ได้ทุนสนับสนุนจาก National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease

ผลการศึกษาพบว่า frequent HD มี hazard ratio of death หรือ left ventricular (LV) mass ที่เพิ่มขึ้นเท่ากับ 0.61 [95% confidence interval (CI) 0.46–0.82] และ hazard ratio of death ทาง physical-health composite (PHC) score เท่ากับ 0.70 (95% CI 1.08–2.73) และมี favorable effects ในแง่การควบคุมความดันโลหิตและการควบคุมระดับ phosphate ในเลือด

แม้ว่าการศึกษานี้มีผลการศึกษาแสดง favorable effect ของ frequent HD เมื่อเปรียบเทียบกับ conventional HD การนำผลการศึกษานี้ไปใช้ปรับ HD prescription ในเวชปฏิบัติต้องคำนึงถึงจุดด้อยบางประการของการศึกษา ดังนี้

1. Favorable outcomes ของการศึกษานี้ ได้แก่ death, LV mass และ PHC score การควบคุมความดันโลหิต และระดับ phosphatite ในเลือดเป็น outcomes ที่ขึ้นกับปัจจัยอื่นๆ อีกมากมาย นอกจากความถี่ของ HD prescription เช่น

1.1 การปรับขนาดความดันโลหิตทั้งในแง่ชนิดและขนาดยา

1.2 การควบคุมปริมาณ การรับประทาน โซเดียมและโปตัสเซียม

1.3 การควบคุมระดับไขมัน การหยุดสูบบุหรี่ การออกกำลังกาย

1.4 คุณภาพของการนอนหลับ

1.5 การได้รับยา angiotensin-converting enzyme inhibitors และ antihypertensive receptor blockers

1.6 Ultrafiltration rate

ซึ่งปัจจัยต่างๆ เหล่านี้ไม่ได้ถูกควบคุมหรือถูกระบุไว้ในการศึกษา

2. HD prescription อื่น นอกเหนือจากความถี่ในการทำ HD ที่แตกต่างกัน ไม่ได้มีการควบคุม ไม่มีข้อมูลของ dialyzate ที่ใช้ และ dialyzate flow rate ของทั้ง 2 กลุ่มไม่เท่ากัน โดยกลุ่ม frequent HD มีค่ามากกว่า conventional HD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (747 ± 68 เทียบกับ 710 ± 106 มล./นาที $P=0.001$) นอกจากนั้น ultrafiltration rate ของทั้ง 2 กลุ่มก็มีค่าไม่เท่ากัน กล่าวคือกลุ่ม frequent HD มีค่า ultrafiltration rate มากกว่ากลุ่ม conventional HD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับ frequent HD มีน้ำหนักแห้ง (dry weight) เหมาะสมกว่ากลุ่ม conventional HD

3. ผลการศึกษาไม่สามารถแสดง favorable effects ของ single primary outcome ได้แก่ death การเปลี่ยนแปลง LV mass หรือ PHC score แสดงว่า sample size ไม่เพียงพอ ทำให้ต้องวิเคราะห์โดยใช้ co-primary outcomes ได้แก่ death หรือการ

เปลี่ยนแปลง LV mass และ death หรือการเปลี่ยนแปลง PHC score อีกทั้งการเปลี่ยนแปลงของ LV mass ก็ไม่ได้มีนัยหรือข้อกำหนดอย่างชัดเจน ซึ่งประเด็นนี้เป็นประเด็นหลักทำให้ผลการศึกษาไม่น่าเชื่อถือ

4. การศึกษานี้มีการสูญหายหรือ missing data สูง ดังจะเห็นได้จากข้อมูลที่ถูกนำมาวิเคราะห์ มีจำนวนผู้ป่วยในกลุ่ม conventional HD เท่ากับ 84-94 ราย และในกลุ่ม frequent HD มีจำนวนเท่ากับ 101-104 ราย (ตารางที่ 3) ซึ่งน้อยกว่าจำนวน enrollment ในกลุ่ม conventional HD เท่ากับ 120 ราย และกลุ่ม frequent HD เท่ากับ 125 ราย โดยสรุปมีจำนวนผู้ป่วยที่สูญหายไปมากกว่าร้อยละ 20

สรุป

แม้ว่าการศึกษานี้รายงานผลการศึกษา favorable effects ของ frequent HD prescription เทียบกับ conventional HD prescription ภาพรวมของผลการศึกษายังขาดความน่าเชื่อถือ เนื่องจากเหตุผลดังกล่าวข้างต้น

วิจารณ์ระเบียบวิธีวิจัย โดย นพ.ธนินทร์ อัครวิเชียรจินดา
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ randomized active-controlled เปรียบเทียบประสิทธิภาพการเสียชีวิตหรือการเปลี่ยนแปลง left ventricular mass ที่ 12 เดือน และการเสียชีวิตหรือการเปลี่ยนแปลง physical-health composite score ที่ 12 เดือนจากการสำรวจคุณภาพชีวิตโดยใช้ RAND 36-item health survey ซึ่งเป็น coprimary composite outcomes ระหว่างการทำ hemodialysis 6 วันต่อสัปดาห์ และ 3 วันต่อสัปดาห์ สำหรับผู้ป่วย end-stage renal failure ที่จำเป็นต้องให้การรักษาด้วยการทำ dialysis การศึกษานี้ไม่ blind ในส่วนของผู้ป่วยเพราะผู้ป่วยทราบว่าทำได้ทำ dialysis สัปดาห์ละกี่วัน แต่สำหรับแพทย์ผู้วิจัยจะถูกปิดไม่ให้ทราบได้ว่าผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มไหนตลอดการศึกษา เพื่อป้องกันการวัดผลลัพธ์ที่มีอคติ

สำหรับการ randomization ก่อนที่จะทำการสุ่มได้มีการ stratification ผู้ป่วยตาม clinical center และ diabetes status เนื่องจากศักยภาพในการให้การดูแลรักษาผู้ป่วยในแต่ละ center อาจแตกต่างกัน การ stratification ตาม clinical center จะช่วยลดปัจจัยอื่นๆ ที่เกิดจากความแตกต่างกันในแต่ละ clinical center ซึ่งอาจจะมีผลต่อผลลัพธ์ที่จะประเมิน สำหรับ diabetes status มีการศึกษาพบว่า diabetic nephropathy มีการพยากรณ์โรคเลวกว่าผู้ป่วยที่เป็น end-stage renal failure ที่เกิดจากสาเหตุอื่น และมักมีอัตราการตายสูงเนื่องจากโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด^{1,2}

สำหรับการวัดผลลัพธ์ที่เป็น coprimary outcomes หมายถึง การวัด primary composite outcome ที่มีหลาย outcomes ร่วมกันสำหรับการศึกษานี้ ได้แก่ การวัดการเสียชีวิต การเปลี่ยนแปลง left ven-

tricular mass ที่ 12 เดือน และการเปลี่ยนแปลง physical-health composite score ที่ 12 เดือน ซึ่งการวัด outcomes เช่นนี้ถือว่าเป็นการวิเคราะห์เปรียบเทียบหลายครั้ง (multiple testing) ซึ่งจะทำให้ค่า α เพิ่มขึ้น จึงต้องมีการปรับค่า α โดยการใช้วิธีทางสถิติที่เรียกว่า Hochberg modification ของ Bonferroni procedure³

สำหรับผลลัพธ์ในเรื่องการเสียชีวิต นอกจากจะวัดเป็น event rate แล้วยังมีการวิเคราะห์แบบ survival analysis ด้วย โดยทั่วไปผลลัพธ์ของผู้ป่วยจะมีได้สามลักษณะเมื่อถึงเวลาประเมิน ได้แก่ 1. ไม่เกิด event เรียกว่า right-censored 2. เกิด event และ 3. drop-out หรือ loss to follow-up แต่การศึกษานี้ให้คำจำกัดความสำหรับผู้ป่วยที่ loss to follow-up เป็น survivors ซึ่งไม่ถูกต้อง

เนื่องจากผลลัพธ์บางอย่างสำหรับการศึกษานี้เกิดขึ้นซ้ำกันหลาย ๆ ครั้ง เช่น hospitalization, episodes of hypertension และ hypokalemia ในผู้ป่วยรายเดียวกันตลอดการรักษา และผู้ป่วยแต่ละรายก็เกิดเหตุการณ์นั้นๆ ในจำนวนที่ไม่เท่ากันและเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นไม่มีขอบเขตจำกัด เรียกข้อมูลนี้ว่า Poisson distribution การวิเคราะห์เปรียบเทียบกันจึงต้องใช้วิธีที่เรียกว่า Anderson-Gill method⁴

การศึกษานี้ได้คำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างทั้งสองกลุ่มรวมกันเท่ากับ 250 ราย โดยมีค่า power เท่ากับร้อยละ 90 น่าสนใจตรงที่การศึกษานี้ไม่มีการเพิ่มขนาดกลุ่มตัวอย่างเนื่องจาก drop-out เลยและเมื่อสิ้นสุดการศึกษาก็ไม่พบว่ามีการ drop-out

เอกสารอ้างอิง

1. US Renal Data System: 2002 Annual Data Report. Bethesda, MD, The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2002.
 2. Koch M, Thomas B, Tschöpe W, Ritz E: Survival and predictors of death in dialysed diabetic patients. *Diabetologia* 1993;36: 1113-1117.
 3. Freemantle N, Calvert M. Answering important questions reliably – GISSI heart failure, a factorially designed trial with composite (co) primary outcome measures. *Eur J Heart Fail* 2004;6:531-3.
 4. Jahn-Eimermacher A. Comparison of the Anderson-Gill model with poisson and negative binomial regression on recurrent event data. *Comput Stat Data Anal* 2008;52:4989-97.
-