

Preemptivní transplantace – optimální způsob náhrady funkce ledvin

Prof. MUDr. Tomáš Reischig, Ph.D.

I. interní klinika, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Plzeň
Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

SOUHRN

Transplantace ledviny je optimální způsob léčby pacientů s chronickým selháním ledvin. Nejlepších výsledků lze dosáhnout při provedení transplantace orgánu ze žijícího nebo zemřelého dárce preemptivně bez předchozí léčby dialýzou s ideálním načasováním při poklesu glomerulární filtrace na $< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Naopak s narůstající dobou dialýzy před transplantací se výsledky dále zhoršují. Zastoupení preemptivních transplantací je i ve vyspělých státech nízké především pro nedostatečnou a příliš pozdní edukaci pacientů. Krátká doba čekání na transplantaci ledviny je předpokladem pro výrazné zvýšení počtu preemptivních transplantací v České republice.

KLÍČOVÁ SLOVA: transplantace ledviny - preemptivní - náhrada funkce ledvin - mortalita - přežití štěpu

Úvod

Chronické onemocnění ledvin (CKD) představuje z globálního pohledu významný zdravotní problém. Téměř 800 milionů dospělých pacientů mělo různé stadium CKD podle systematické analýzy z roku 2023, což odpovídá globální prevalenci 14,2 %.¹ Kromě významného dopadu na mortalitu dospěje řada pacientů s CKD do terminálního stadia s potřebou náhrady funkce ledvin. Pouze v Evropské unii je více než 500 000 pacientů léčeno náhradou funkce ledvin zahrnující hemodialýzu, peritoneální dialýzu a transplantaci ledviny.² Panuje obecná shoda, že transplantace ledviny je nejlepším způsobem náhrady funkce ledvin nejen z ekonomického hlediska a kvality života, ale především z důvodu výrazného snížení mortality.³ V porovnání s pacienty na čekací listině je benefit transplantace patrný napříč věkovými skupinami.³

Výhody preemptivní transplantace

Pokud je pacient indikován k transplantaci ledviny, je logickým cílem maximalizovat užitek, který tento způsob léčby nabízí. Řada velmi rozsáhlých observačních studií identifikovala dobu dialyzační léčby před transplantací jako významný rizikový faktor pro nárůst mortality, zvýšené riziko selhání štěpu včetně selhání štěpu cenzurovaného na úmrtí s funkčním štěpem po transplantaci od žijícího nebo zemřelého dárce.^{4,5} Prvotní data byla později potvrzena novějšími studii zahrnujícími i soubory paci-

entů z Evropy.⁶⁻⁸ Reportované výsledky byly v mnohorozměrných analýzách adjustovány na dostupné demografické charakteristiky příjemců a dárců, komorbiditu, senzibilizaci před transplantací, neshody lidských leukocytárních antigenů (human leukocyte antigens, HLA) a v některých případech i na potransplantační komplikace, jako je např. akutní rejekce či opožděný nástup funkce štěpu, přesto je nutné zdůraznit limitaci všech studií pro jejich observační charakter často čerpající z dat velkých registrů. Na druhou stranu je zjevné, že randomizovaná studie hodnotící vliv délky doby dialýzy před transplantací není proveditelná.

Ze studií prokazujících negativní vliv doby dialyzační léčby současně vyplývalo, že nejlepších výsledků transplantace z pohledu přežití pacientů i štěpu je dosaženo preemptivní transplantací v době před zahájením dialyzační léčby.⁴⁻⁸ Rozdíly byly z klinického pohledu dramatické. Například ve francouzském registru ($> 20\,000$ pacientů, $\sim 10\%$ žijících dárců) dosahovalo desetileté přežití štěpů u preemptivní transplantace 80 % v porovnání s 61 % u transplantace po zahájení dialýzy se signifikantním rozdílem i při velmi krátkém (< 6 měsíců) trvání dialýzy.⁷ Recentní studie ukázala výhodu preemptivních transplantací při využití štěpů od rizikových marginálních zemřelých dárců s velmi vysokým indexem profilu dárce (index kvality ledviny od zemřelého dárce [Kidney Donor Profile Index, KDPI] $\geq 85\%$) s lepším přežitím štěpů než u transplantace po zahájení dialýzy u srovnatelných

TAB. 1 Faktory vysvětlující snížení mortality a selhání štěpu u preemptivní transplantace

Potenciální faktory	Mechanismus působení
Časové zkreslení ^a při sledování pacientů a reziduální renální funkce	Nezahrnutí doby do selhání ledvin a doby náhrady funkce dialýzou může zvýhodnit pacienty s preemptivní transplantací, vliv reziduální funkce na přežití štěpu
Zabránění morbiditám asociovaným s dialýzou	Progrese kardiovaskulárních komplikací, zvýšená inflamace, kostní nemoc
Imunologické faktory	Vyšší reaktivita T-lymfocytů po zahájení dialýzy, tvorba anti-HLA protilátek
Selekce pacientů	Vyšší socioekonomický status, méně komorbidit, lepší spolupráce

^a lead-time bias (zkreslení vznikající rozdílnou dobou zahájení sledování)

HLA – lidské leukocytární antigeny, human leukocyte antigens

dárců, respektive s podobným přežitím jako u výrazně méně rizikových dárců (KDPI 51–84 %).⁹ Dvě poslední metaanalýzy dokladovaly u preemptivní transplantace snížené riziko úmrtí a selhání štěpu.^{10,11} Méně robustní data jsou k dispozici pro posouzení výhodnosti preemptivní retransplantace. Starší studie dokonce ukazovaly vyšší riziko selhání štěpu u preemptivní retransplantace, paradoxně při současném potvrzení negativního dopadu dlouhé doby čekání na transplantaci po selhání prvního štěpu.¹² Nicméně podle novějších analýz registrů ze Spojených států amerických a Francie není expozice pacienta dialyzační léčbě po selhání štěpu výhodná. Naopak preemptivní retransplantace vede ke snížení mortality a selhání štěpu, narůstající doba čekání je spojena s horšími výsledky.^{13,14} Výjimku pravděpodobně představuje skupina pacientů s časným (< 12 měsíců) selháním prvního štěpu.¹⁵ V souladu s výše uvedenými studiemi doporučují aktuální guidelines Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) preemptivní transplantaci ledviny (s preferencí od žijícího dárce) u všech vhodných pacientů s CKD. Jedná se o silné doporučení s vysokou kvalitou důkazů (stupeň 1A).¹⁵

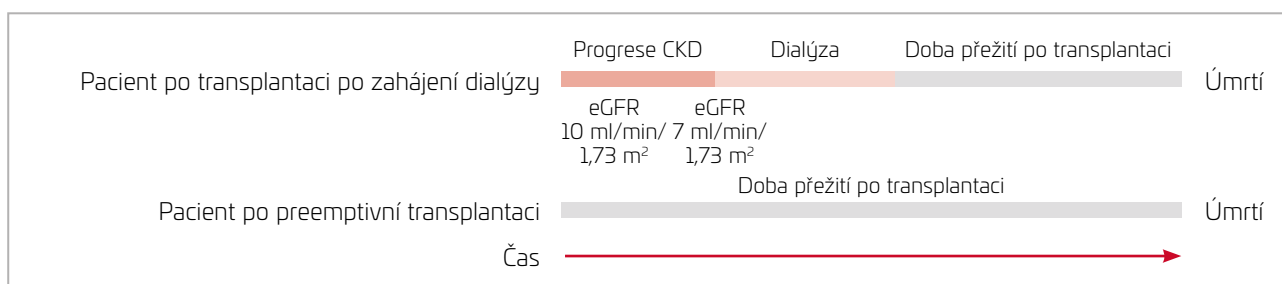
Existuje bezpečná doba dialýzy před transplantací?

Velmi často je diskutována otázka, zda velmi krátká doba dialyzační léčby před transplantací je reálnou příčinou zhoršených výsledků. Observační studie často limitované malým počtem pacientů s krátkou dobou dialýzy před transplantací nemohou přinést jednoznačný závěr.

Nicméně analýzy skutečně rozsáhlých souborů prokázaly negativní dopad krátké dialýzy (< 6 měsíců).^{4,5,7} Jiní autoři vysvětlují rozdíly v přežívání pacientů zkreslením v podobě nestejně doby zahájení sledování pacienta (tzv. lead time bias), které znevýhodňuje pacienty po transplantaci provedené až po zahájení dialýzy.¹⁶ Detailně vliv trvání dialýzy před transplantací studovali kanadští autoři, kteří v mnohorozměrných analýzách prokázali nelineární negativní dopad trvání dialýzy na mortalitu po transplantaci. Největší význam měly první tři roky dialýzy se zvýšením relativního rizika úmrtí o 42 % na každý rok dialýzy, zatímco po třetím roce se riziko zvyšovalo jen o 5 %.⁸ V souhrnu lze konstatovat, že i krátká doba dialýzy před transplantací může mít potenciál zhoršovat výsledky a transplantace by neměla být zbytečně odkládána.

Mechanismy vysvětlující benefit preemptivní transplantace

Je spekulováno o řadě faktorů, které by mohly být příčinou lepších výsledků preemptivní transplantace či obecněji negativního dopadu narůstající doby dialyzační léčby před transplantací. Hlavní možnosti shrnuje **tabulka 1**. Relevantním faktorem, který může částečně vysvětlit především snížení mortality, je zkreslení dané nestejnou dobou zahájení sledování pacienta po preemptivní transplantaci v porovnání s transplantací po náhradě funkce ledvin. Nezahrnutí období predialýzy a doby s dialýzou časově zvýhodňuje preemptivní transplantaci (**obr. 1**). Při pokusu o kalkulaci výše uvedeného časového období nebyl v aus-



OBR. 1 Časové zkreslení při sledování pacienta po preemptivní transplantaci a po transplantaci po zahájení dialýzy. Na obrázku je přežití obou pacientů shodné při hodnocení od doby, kdy byla reziduální funkce ledvin 10 ml/min/1,73 m². Samotné přežití po transplantaci je však delší u preemptivní transplantace.

CKD – chronické onemocnění ledvin; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace

tralském registru rozdíl v přežití pacientů po preemptivní transplantaci od žijícího dárce v porovnání s velmi krátkou dobou dialýzy.¹⁶ Je nutné zdůraznit, že odhad doby progresu terminální fáze chronického onemocnění ledvin do zahájení dialýzy je zatížen nepřesností. Významný dopad doby trvání predialyzační fáze byl navíc opakovaně zpochybněn řadou studií, které neprokázaly vliv reziduální renální funkce na výsledky preemptivní transplantace. Přežití štěpu, a dokonce i mortalita jsou podobné u preemptivní transplantace provedené v poměrně širokém rozmezí glomerulární filtrace ($< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ až $> 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).^{17–20}

Zabránění expozici dialýze a s ní asociované rychlé progresi kardiovaskulárních komplikací, především hypertrofie levé komory srdeční a vaskulárních kalcifikací, je důležitou výhodou preemptivní transplantace, která může vysvětlit pokles kardiovaskulární mortality a morbiditu.^{6,11} Podkladem jsou nejen dlouhodobé faktory (zvýšená inflamace, malnutrice, kostní nemoc), ale i opakované hemodynamické inzulty spojené s hemodialyzační procedurou. Subklinické epizody segmentární myokardiální ischemie v průběhu dialýzy kumulativně vedou k fibrózní přestavbě myokardu, snížení systolické funkce levé komory a k nárůstu výskytu kardiovaskulárních příhod.^{21–23} Analogicky je dokumentován pokles perfuze mozku.²⁴ Významný systémový hemodynamický efekt byl popsán také u peritoneální dialýzy.²⁵ Starší teorie předpokládaly roli imunologických mechanismů vzhledem k tomu, že zahájení dialýzy vede ke zlepšení funkce T-lymfocytů. Navíc jedna z pilotních studií prokázala nižší výskyt akutní rejekce po preemptivní transplantaci od žijících dárců.⁵ Rozdíly v rejekci však nebyly popsány u zemřelých dárců a novější studie včetně metaanalýz je nepotvrdily ani u žijících dárců.^{10,11} Přestože některé studie adjustovaly přežití štěpu na hodnotu panel-reaktivních protilátek, nejsou zatím k dispozici detailní data porovnávací přítomnosti preformovaných dárcovskými specifických anti-HLA protilátek a výskyt protilátkami zprostředkované rejekce u preemptivní transplantace a transplantace po zahájení dialýzy.

V neposlední řadě je třeba zdůraznit vliv selekce pacientů, kteří jsou indikováni k preemptivní transplantaci. Vyšší zastoupení mají pacienti s méně komorbiditami (kardiovaskulární, diabetes mellitus), s polycystickou chorobou ledvin, pacienti bělošské rasy (především ve Spojených státech amerických), s vyšším stupněm vzdělání a privátním pojištěním.^{7,20,26} Přes maximální snahu adjustovat statistické analýzy na výše uvedené faktory se zde musejí projevit limity dané charakterem studií, současně je pravděpodobná skrytá selekce pacientů s lepší adhezencí k léčbě. Z pohledu metodiky je relevantní analýza pouze pacientů, kteří byli preemptivně zařazeni na čekací listinu.⁷ Rozdíl v přežití štěpu byl méně vyjádřen, nicméně přežití zůstalo signifikantně vyšší u preemptivní transplantace, přestože byla doba trvání dialýzy u preemptivně zařazených pacientů na čekací listinu poměrně krátká (cca 1 rok).⁷

Kdy indikovat preemptivní transplantaci

Vzhledem k tomu, že transplantace při vyšší reziduální funkci není spojena s lepšími výsledky, je logické preemptivní transplantaci načasovat až do velmi pozdní fáze chronického selhání ledvin, kdy je předpoklad zahájení dialýzy v horizontu jednotek měsíců. Guidelines KDIGO doporučují preemptivní transplantaci při glomerulární filtraci $< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ či dříve při symptomech, což je ve shodě s více než dvacet let starým a stále platným doporučením České transplantáční společnosti (**tab. 2**). Nízká hodnota reziduální renální funkce je plně odůvodněná i z pohledu bezpečnosti pacientů a v souladu s opuštěním konceptu časného zahájení náhrady funkce ledvin, jehož výhody byly rozporovány řadou studií.^{27,28} Definitivní odpověď přinesla randomizovaná studie IDEAL, která neprokázala snížení mortality ani morbiditu u časného zahájení hemodialýzy a doložila možnost oddálení dialýzy o šest měsíců při pozdním zahájení.²⁹

TAB. 2 Doporučení České transplantáční společnosti pro preemptivní aktivní zařazení na čekací listinu k transplantaci ledviny od zemřelého dárce

Chronické onemocnění ledvin s odhadem potřeby náhrady funkce ledvin do ≤ 3 měsíců nebo odhadovanou glomerulární filtraci $< 0,17 \text{ ml/s/1,73 m}^2$

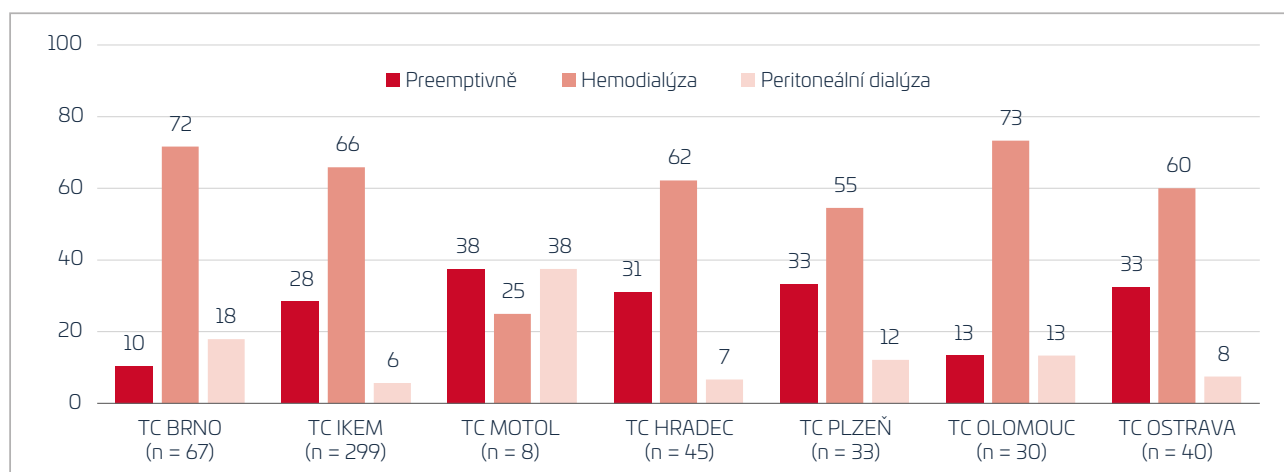
Absence žijícího dárce

Vyšetření v transplantáčním centru

Cesty ke zvýšení počtu preemptivních transplantací

Recentní publikace z USA ukazuje na stagnující zastoupení preemptivních transplantací okolo 9 % u zemřelých dárců a 33 % v případech žijících dárců.²⁰ V Evropě podle registru Evropské renální asociace (ERA) zahájilo v roce 2023 náhradu funkce ledvin preemptivní transplantací pouze 6 % pacientů, což odpovídá 19 % ze všech provedených transplantací s obrovskými rozdíly mezi jednotlivými státy a regiony.³⁰ Na rozdíl od USA byl v Evropě jasný trend zvýšení počtu preemptivních transplantací po roce 2000: ze 7 % v roce 2000 na 18 % v roce 2019 (ze žijícího dárce: 21 % \rightarrow 43 %, ze zemřelého dárce: 4 % \rightarrow 11 %). Práce bohužel hodnotila pouze 12 evropských států.³¹

Referování pacienta do nefrologické péče je samozřejmě podmínkou k dosažení preemptivní transplantace, nicméně ani to samotné nestačí. Ukazuje se, že klíčovou roli hrají včasná edukace pacienta a výběr metody náhrady funkce ledvin s cílem dosáhnout transplantace jako první volby.^{32,33} Někteří autoři navrhují zahájit edukaci při glomerulární filtraci $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a výběr metody při filtraci $< 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.³² V malé randomizované studii vedlo posílení péče středním zdravotnickým personálem zaměřené na sledování klinického stavu a opakované edukace k navýšení počtu výkonů peritoneální



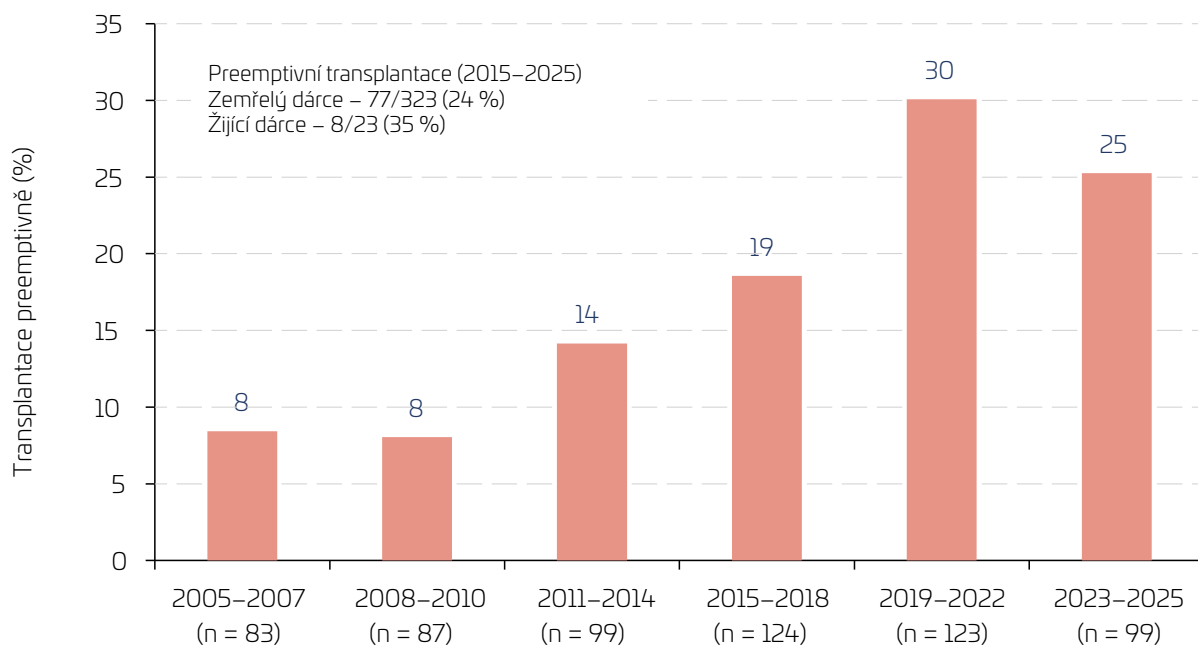
OBR. 2 Podíl nově zařazených pacientů na čekací listinu na transplantaci ledviny v ČR v roce 2025 podle způsobu náhrady funkce ledvin. Údaje zahrnují zařazení se statutem „aktivně čekající“ i „dočasně vyřazen“. Hodnoty na horizontální ose představují počet zařazených pacientů v jednotlivých transplantačních centrech, sloupce znázorňují procentuální zastoupení jednotlivých způsobů náhrady funkce ledvin v době prvního zařazení. (poděkování Mgr. Michaele Vrbové, Koordinační středisko transplantací)

dialýzy a preemptivních transplantací.³⁴ Podobné výsledky přináší také rozsáhlé observační studie.³⁵ Lze jistě zmínit řadu dalších překážek preemptivní transplantace, např. pozdní reference pacienta do transplantačního centra, nedostatek zemřelých dárců orgánů a dlouhé čekací doby, příliš dlouhé vyšetřování žijících dárců nebo kandidátů transplantace.³¹

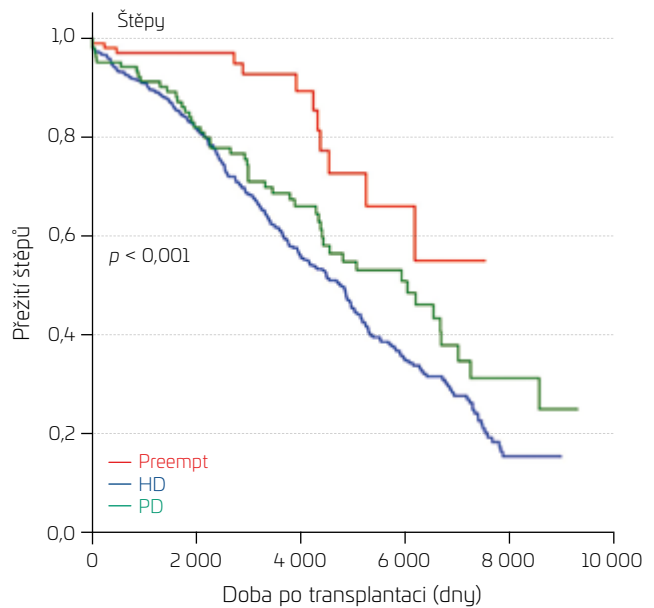
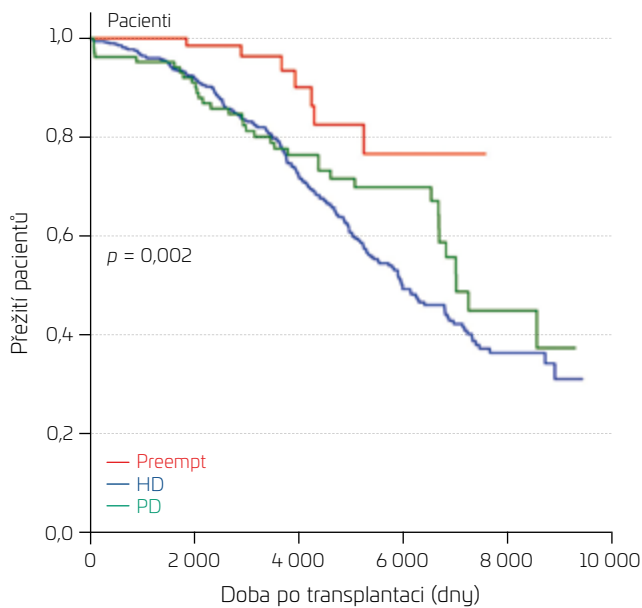
Preemptivně v ČR?

Podmínky pro zásadní zastoupení preemptivních transplantací v České republice by teoreticky měly být velmi příznivé vzhledem ke krátké čekací době na transplan-

taci. V roce 2024 byl medián čekání na transplantaci od aktivního zařazení pacienta pět měsíců s určitými rozdíly mezi jednotlivými centry (2,5–7,5 měsíce), což ale ve všech případech představuje mimořádně krátkou dobu v celosvětovém či evropském srovnání. Bohužel však zůstáváme v plnění další nezbytné podmínky, kterou je preemptivní zařazení pacienta na čekací listinu. Ze zdrojů koordinačního střediska transplantací jsou dostupné údaje pouze o náhradě funkce ledvin v době prvního zařazení pacienta, které běžně zahrnuje status „dočasně vyřazen“. I při tomto nadhodnocení je pouze v některých centrech preemptivně zařazeno alespoň 30 % pacientů (obr. 2).



OBR. 3 Zastoupení preemptivních transplantací v transplantačním centru FN Plzeň



Náhrada funkce před transplantací	1 rok	5 let	10 let
Preemptivní (n = 105)	100 %	100 %	96 %
HD (n = 494)	99 %	93 %	79 %
PD (n = 105)	96 %	92 %	78 %

Náhrada funkce před transplantací	1 rok	5 let	10 let
Preemptivní (n = 105)	98 %	97 %	93 %
HD (n = 494)	95 %	84 %	61 %
PD (n = 105)	95 %	85 %	69 %

OBR. 4 Přežívání pacientů a štěpů v transplantačním centru FN Plzeň v letech 2005–2024 podle náhrady funkce ledvin před transplantací. Pro stanovení přežívání pacientů je sledování zajištěno i po selhání štěpu až do doby úmrtí na dialýze. Přežívání štěpu zobrazuje celkové přežívání necenzorované na úmrtí s funkčním štěpem. K výpočtu je užita Kaplanova–Meierova analýza, skupiny jsou porovnány log-rank testem a Holmovým–Šídákovým testem pro srovnání více skupin.

HD – hemodialýza; PD – peritoneální dialýza; Preempt – preemptivní

Publikované údaje o zastoupení preemptivních transplantací v ČR nejsou dostupné. Dlouhodobé zkušenosti z našeho transplantačního centra ve FN Plzeň ale ukazují, že systematickou edukací a spoluprací s dialyzačními středisky lze dosáhnout vysokého zastoupení preemptivních transplantací. Od roku 2005 se podíl preemptivních transplantací zvýšil z 8 % na 28 % v období od roku 2019 (obr. 3). Je třeba zdůraznit, že v absolutních číslech se dominantně jedná o transplantace ze zemřelých dárců, těchto výkonů je preemptivně provedena jedna čtvrtina v porovnání s 11 % ve vyspělé Evropě. Krátkodobé i dlouhodobé výsledky jsou excelentní a převyšují přežití pacientů i štěpů u transplantace provedené po zahájení náhrady funkce ledvin (obr. 4).

Závěr

Preemptivní transplantace ze žijícího nebo zemřelého dárce by měla být preferovanou metodou náhrady funkce ledvin vzhledem k nižší mortalitě a lepšímu přežívání štěpů v porovnání s transplantací provedenou až po zahájení dialýzy, byť rozdíly při velmi krátké době dialyzační léčby nejsou konzistentně prokazovány. Vyšší reziduální renální funkce v době preemptivní transplantace nevede k dalšímu

zlepšení. Transplantace by optimálně měla být načasována při hodnotách glomerulární filtrace $< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Zastoupení preemptivních transplantací v Evropě se kontinuálně zvyšuje, nadále však zůstává neuspokojivé především u transplantací ze zemřelých dárců s dramatickými rozdíly mezi státy i regiony. Vyššímu rozšíření brání především nedostatečná a pozdní edukace pacientů a ošetřujících lékařů. V podmínkách ČR lze dosahovat vysokého podílu ($> 25 \%$) preemptivních transplantací při kombinaci systematické edukace a krátké čekací doby na transplantaci.

Práce byla podpořena programem Cooperatio Univerzity Karlovy ve vědních oborech „Imunita a infekce“ a „Interní obory“ a projektem „Integrace biomedicínského výzkumu a zdravotní péče v metropolitní oblasti Plzeň“, reg. č. CZ.02.01.01/00/23_021/0008828 – spolufinancováno Evropskou unií a státním rozpočtem České republiky.

Poděkování personálu spolupracujících dialyzačních středisek, která se podílejí na programu preemptivních transplantací v Transplantačním centru FN Plzeň – I. interní klinika FN Plzeň, B. Braun Plzeň, Privamed-Healthia Plzeň, FMC Sokolov, FMC Karlovy Vary, FMC Mariánské Lázně a Klatovská nemocnice.

LITERATURA

1. GBD 2023 Chronic Kidney Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease in adults, 1990–2023, and its attributable risk factors: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *Lancet* 2025;406:2461–2482.
2. Ortiz A, Kramer A, Stel VS. Over 500,000 people on kidney replacement therapy in the European Union. *Nephrol Dial Transplant* 2026;gfg017. [Epub ahead of print].
3. Strohmaier S, Wallisch C, Kammer M, et al. Survival benefit of first single-organ deceased donor kidney transplantation compared with long-term dialysis across ages in transplant-eligible patients with kidney failure. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2234971.
4. Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int* 2000;58:1311–1317.
5. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med* 2001;344:726–731.
6. Helanterä I, Salmela K, Kyllönen L, et al. Pretransplant dialysis duration and risk of death after kidney transplantation in the current era. *Transplantation* 2014;98:458–464.
7. Prézélin-Reydit M, Combe C, Harambat J, et al. Prolonged dialysis duration is associated with graft failure and mortality after kidney transplantation: results from the French transplant database. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:538–545.
8. Fu R, Kim SJ, de Oliveira C, Coyte PC. An instrumental variable approach confirms that the duration of pretransplant dialysis has a negative impact on the survival of kidney transplant recipients and quantifies the risk. *Kidney Int* 2019;96:450–459.
9. Kadatz MJ, Gill J, Lan JH, et al. The benefits of preemptive transplantation using high-kidney donor profile index kidneys. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023;18:634–643.
10. Azegami T, Kounoue N, Sofue T, et al. Efficacy of pre-emptive kidney transplantation for adults with end-stage kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* 2023;45:2169618.
11. Rana Magar R, Knight SR, Maggiore U, et al. What are the benefits of preemptive versus non-preemptive kidney transplantation? A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando)* 2023;37:100798.
12. Goldfarb-Rumyantzev AS, Hurdle JF, Baird BC, et al. The role of pre-emptive re-transplant in graft and recipient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1355–1364.
13. Johnston O, Rose CL, Gill JS. Risks and benefits of preemptive second kidney transplantation. *Transplantation* 2013;95:705–710.
14. Girerd S, Girerd N, Duarte K, et al. Preemptive second kidney transplantation is associated with better graft survival compared with non-preemptive second transplantation: a multicenter French 2000–2014 cohort study. *Transpl Int* 2018;31:408–423.
15. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, et al. KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and management of candidates for kidney transplantation. *Transplantation* 2020;104:S11–S103.
16. Irish GL, Chadban S, McDonald S, Clayton PA. Quantifying lead time bias when estimating patient survival in preemptive living kidney donor transplantation. *Am J Transplant* 2019;19:3367–3376.
17. Ishani A, Ibrahim HN, Gilbertson D, Collins AJ. The impact of residual renal function on graft and patient survival rates in recipients of preemptive renal transplants. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1275–1282.
18. Akkina SK, Connaire JJ, Snyder JJ, et al. Earlier is not necessarily better in preemptive kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:2071–2076.
19. Grams ME, Massie AB, Coresh J, Segev DL. Trends in the timing of pre-emptive kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1615–1620.
20. Kumar A, Bonnell L, Kuppachi S. Early pre-emptive kidney transplant does not offer any mortality benefits: a study of trends in pre-emptive kidney transplantation over the last two decades. *Transplant Proc* 2025;57:538–543.
21. McIntyre CW, Burton JO, Selby NM, et al. Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:19–26.
22. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1925–1931.
23. Buchanan C, Mohammed A, Cox E, et al. Intradialytic cardiac magnetic resonance imaging to assess cardiovascular responses in a short-term trial of hemodiafiltration and hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1269–1277.
24. Polinder-Bos HA, Garcia DV, Kuipers J, et al. Hemodialysis induces an acute decline in cerebral blood flow in elderly patients. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:1317–1325.
25. Selby NM, Fonseca S, Hulme L, et al. Automated peritoneal dialysis has significant effects on systemic hemodynamics. *Perit Dial Int* 2006;26:328–335.
26. Jay CL, Dean PG, Helmick RA, Stegall MD. Reassessing preemptive kidney transplantation in the United States: are we making progress? *Transplantation* 2016;100:1120–1127.
27. Rosansky SJ, Eggers P, Jackson K, et al. Early start of hemodialysis may be harmful. *Arch Intern Med* 2011;171:396–403.
28. Rosansky S, Glassock RJ, Clark WF. Early start of dialysis: a critical review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1222–1228.
29. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2010;363:609–619.
30. Hoekstra MWF, Boenink R, Bonthuis M, et al. The ERA Registry Annual Report 2023: epidemiology of kidney replacement therapy in Europe, with a focus on age comparisons. *Clin Kidney J* 2026;19:sf036.
31. Kramer A, Boenink R, Mercado Vergara CG, et al. Time trends in preemptive kidney transplantation in Europe: an ERA Registry study. *Nephrol Dial Transplant* 2024;39:2100–2112.
32. Fishbane S, Nair V. Opportunities for increasing the rate of preemptive kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:1280–1282.
33. Knight RJ, Teeter LD, Graviss EA, et al. Barriers to preemptive renal transplantation: a single-center questionnaire study. *Transplantation* 2015;99:576–579.
34. Fishbane S, Agoritsas S, Bellucci A, et al. Augmented nurse care management in CKD stages 4 to 5: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2017;70:498–505.
35. O’Keeffe H, Donne R, Kalra PA, Ali I. Outcomes of patients in a pre-dialysis clinic and implications for shared decision making. *Clin Kidney J* 2025;18:sf0211.