

Similar survival on home haemodialysis and automated peritoneal dialysis: an inception cohort study.

Wisam Bitar¹, Jaakko Helve^{1,2}, Eero Honkanen¹, Virpi Rauta^{1,3}, Mikko Haapio¹, Patrik Finne^{1,2}

¹Department of Nephrology, University of Helsinki, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland.

²Finnish Registry for Kidney Diseases, Helsinki, Finland.

³Helsinki University Central Hospital, IT Management, Helsinki, Finland.

Nephrol Dial Transplant. 2022 Jul 26;37(8):1545-1551. doi: 10.1093/ndt/gfab233. PMID: 34363472;

ABSTRACT

Background. Molti studi hanno mostrato una sopravvivenza superiore dei pazienti in emodialisi (HD) domiciliare rispetto ai pazienti in dialisi peritoneale (PD), tuttavia questi ultimi non sono mai stati valutati separatamente tra metodica automatizzata e manuale. Poiché l'APD permette dosi dialitiche maggiori e può essere migliore rispetto alla metodica manuale, abbiamo confrontato innanzitutto questa metodica con l'HD domiciliare.

Metodi. Tutti i pazienti adulti che hanno iniziato la terapia sostitutiva della funzione renale (RRT) tra il 2004 e il 2017 nel distretto di Helsinki-Uusimaa in Finlandia e che usufruivano di una metodica domiciliare a 90 giorni dall'avvio della RRT erano inclusi. È stata utilizzata l'analisi intention-to-treat. La sopravvivenza dei pazienti in HD domiciliare, APD e CAPD è stata studiata usando le curve di Kaplan-Meier e la regressione di Cox con aggiustamento per il punteggio di propensione, basato su un'ampia analisi dei possibili fattori confondenti.

Risultati. La probabilità di sopravvivenza dei pazienti a 5 anni era 90% per HD domiciliare, 88% per APD e 56% per CAPD. Dopo aggiustamento per il punteggio di propensione, l'hazard ratio di morte era 1.1 per APD (95% CI 0.52-2.04) e 1.6 (95% CI 0.74-3.6) per la CAPD, quando rapportate alla HD domiciliare. Eliminando i pazienti al momento del trapianto o in caso di cambio del centro non modificava i risultati. Le caratteristiche dei pazienti in HD domiciliare e APD erano simili, mentre i pazienti in CAPD avevano un'età media superiore e un numero maggiore di comorbidità, ricevendo un trapianto renale meno frequentemente.

Conclusioni. I pazienti in emodialisi domiciliare e dialisi peritoneale automatizzata possiedono caratteristiche simili e hanno una sopravvivenza sovrapponibile.

INTRODUZIONE

Poiché la dialisi a domicilio è stata associata a costi inferiori, maggiore partecipazione alla vita lavorativa e migliore qualità di vita, molti centri hanno deciso di proporre questa metodica come prima scelta per tutti i pazienti. Tuttavia, la proporzione di pazienti in emodialisi domiciliare (HD) e dialisi peritoneale (PD) è molto variabile nei diversi Paesi: 2% in Giappone, 7% in Francia, 12% negli Stati Uniti, 26% in Finlandia, 47% in Nuova Zelanda e 74% a Hong Kong.

Parecchi studi hanno confrontato la sopravvivenza dei pazienti in HD e PD. Quest'ultima ha mostrato una migliore sopravvivenza nei primi due anni di terapia sostitutiva della funzione renale (RRT), oltre i quali la sopravvivenza delle due metodiche appare sovrapponibile. Risulta tuttavia difficile operare un confronto affidabile, in quanto non risultano fattibili trials randomizzati sulle modalità dialitiche. Gli outcomes dei diversi tipi di dialisi sono stati confrontati in studi osservazionali che richiedono un aggiustamento per i fattori confondenti, in quanto le caratteristiche dei pazienti possono differire (anche in modo considerevole) tra le diverse modalità di RRT.

Il nostro gruppo ha individuato sei studi che confrontavano la sopravvivenza dei pazienti in emodialisi domiciliare e dialisi peritoneale. In tutti questi lavori la HD era associata ad una minore mortalità rispetto alla PD, ma occorre precisare come nessuno di essi analizzasse separatamente la dialisi peritoneale automatizzata (APD) e la dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD). Poiché l'APD permette una correzione più flessibile del trattamento dialitico (aumentando, per esempio, numero e/o volume degli scambi) essa potrebbe migliorare la precisione prescrittiva, sebbene in Letteratura non vi sia un'evidenza definitiva circa una migliore sopravvivenza del paziente in APD rispetto a CAPD. La metodica automatizzata richiede capacità tecniche superiori rispetto alla metodica manuale, perciò sotto questo punto di vista i pazienti in APD ed emodialisi domiciliare possono essere considerati simili. Perciò, quando si confronta la sopravvivenza in HD domiciliare e APD, i bias di selezione potrebbero essere inferiori.

In questo studio realizzato all'interno di un ospedale universitario con una lunga esperienza di HD domiciliare, abbiamo valutato la sopravvivenza dei pazienti dializzati presso la propria abitazione. Abbiamo utilizzato dati completi al fine di aggiustare per i presunti fattori confondenti, confrontando in primo luogo la HD domiciliare con la APD.

MATERIALI E METODI

Disegno e popolazione dello studio

Dei 1640 pazienti maggiorenni che hanno iniziato la RRT tra il 2004 e il 2017 nel distretto sanitario di Helsinki-Uusima (Finlandia), 536 pazienti erano in dialisi domiciliare dopo 90 giorni dall'inizio della terapia sostitutiva renale e sono stati inclusi nell'analisi. Il distretto sanitario di Helsinki-Uusima serve 1.7 milioni di persone, ossia il 30% della popolazione finlandese. Tutti i pazienti in dialisi domiciliare sono seguiti centralmente dall'ospedale universitario di Helsinki. I dati di follow-up erano completi fino al termine dello studio datato 31 dicembre 2019 (n=359), al cambio di residenza del paziente (n=13) o al decesso (n=164). Durante il follow-up, 347 pazienti hanno ricevuto un trapianto di rene.

Nel periodo in studio l'ospedale universitario di Helsinki ha adottato una politica volta a proporre una tipologia di dialisi domiciliare come prima scelta per i pazienti affetti da malattia renale allo stadio terminale. Pertanto veniva data priorità sia alla HD domiciliare sia alla PD. I pazienti, prima di scegliere la metodica, venivano informati circa le diverse modalità dialitiche mediante articoli da leggere e informazioni fornite in loco. Allo stesso tempo l'equipe medica valutava eventuali controindicazioni a una delle metodiche, cercando di garantire la migliore modalità per ogni paziente. In assenza di controindicazioni il paziente poteva scegliere il tipo di dialisi più gradito in relazione alla propria vita lavorativa e sociale. La decisione veniva presa con i propri familiari dopo un colloquio multidisciplinare con il nefrologo e un infermiere dedicato.

Raccolta dati

Il nostro gruppo ha raccolto i dati informatizzati a partire dal sistema sanitario del distretto. Sono stati raccolti in maniera retrospettiva dati riguardanti la nefropatia di base, comorbidità, esami di laboratorio, pressione arteriosa, elettrocardiogramma, ecocardiogramma e variabili di tipo sociale.

Analisi statistica

La probabilità di sopravvivenza è stata calcolata usando le curve di Kaplan-Meier in accordo al tipo di dialisi (HD domiciliare, APD e CAPD) in atto dopo 90 giorni dall'avvio di RRT. I pazienti venivano seguiti dall'inizio del trattamento sostitutivo fino alla morte (evento) o al termine del follow-up. Se quest'ultimo superava i 5 anni, i pazienti erano censurati. Gli Hazard ratios (HRs) di morte associati con la modalità di dialisi erano calcolati usando la regressione di Cox con aggiustamento per il punteggio di propensione. L'assunzione degli hazards proporzionali era mostrata graficamente. I punteggi di propensione venivano sviluppati a coppie: HD domiciliare versus APD, HD domiciliare versus CAPD e HD domiciliare versus PD (somma di APD e CAPD) usando una regressione logistica binaria.

Le variabili esplicative erano selezionate dalla lista presente nei dati supplementari tramite una procedura graduale. Le variabili infezione da virus dell'immunodeficienza umana e malattia di Parkinson non erano incluse per il piccolo numero di pazienti affetti. La p di significatività statistica per l'inclusione era $<0,10$. Non vi erano dati mancanti per quanto riguarda le comorbidità poiché ognuna di esse era analizzata come presente o meno per ogni paziente prima dell'avvio di RRT.

In Tabella 1 sono mostrate le variabili incluse per il calcolo del punteggio di propensione; nei dati supplementari sono indicati anche le variabili utilizzate per il confronto a coppie di cui sopra.

Table 1. Patient characteristics that were used for propensity scores

Characteristics	APD	CAPD	PD	Home HD
Patients, n	229	162	391	145
Total deaths ^a , n	46	90	136	28
Deaths in 5 years ^b , n	26	66	92	12
Deaths per 1000 patient-years ^b , n	108	252	146	87
PRD, %				
Glomerulonephritis	22	17	20	24
Cystic kidney disease	15	6	11	31
Type 1 diabetes	21	19	21	17
Type 2 diabetes	9	20	13	5
Interstitial nephritis	4	4	4	1
Hypertension	4	5	4	2
Unknown	13	20	16	10
Others	12	11	12	9
Comorbidities, %				
Malignancy	5	11	7	10
Obesity	17	22	19	34
Atrial fibrillation	5	15	9	5
Visual problems	26	29	27	14
Type 2 diabetes	9	21	14	10
Hypertension	84	82	83	89
Compliance problem, %	15	14	15	10
Support in daily activities, %	9	30	18	8
Dialysis assistance, % ^b				
By professional	1.7	4.9	3.1	0.7
By family member	4.4	18.5	10.2	4.1
KTx-listed, % ^{ab}	85	51	71	88
KTx, % ^{ab}	73	38	59	81
Continuous variables, median (IQR)				
Age (years)	50 (40–61)	65 (52–74)	55 (43–68)	50 (42–60)
QT-interval on ECG (ms)	412 (386–440)	416 (390–440)	413 (386–440)	404 (381–436)
Systolic BP (mmHg)	144 (132–159)	148 (132–168)	146 (132–161)	148 (132–168)
Diastolic BP (mmHg)	89 (79–95)	85 (76–92)	87 (78–94)	84 (76–93)
Height (cm)	173 (165–180)	170 (164–178)	173 (164–180)	174 (168–180)
Weight (kg)	77 (66–87)	75 (63–85)	77 (65–87)	80 (70–93)
Body mass index (kg/m ²)	25 (23–28)	26 (22–28)	25 (23–28)	26 (23–31)
Laboratory findings, median (IQR)				
P-creatinine (mmol/L)	583 (484–708)	558 (470–660)	573 (480–689)	621 (532–712)
P-albumin (g/L)	36 (33–39)	36 (32–38)	36 (32–39)	36 (33–38)
P-ionized calcium (mmol/L)	1.2 (1.1–1.3)	1.2 (1.2–1.3)	1.2 (1.2–1.3)	1.2 (1.1–1.2)
B-haemoglobin (g/L)	111 (103–120)	114 (105–122)	113 (104–121)	109 (100–118)
P-C-reactive protein (mg/L)	3 (<3–5)	5 (<3–7)	4 (<3–7)	4 (<3–5)
Total P-cholesterol (mmol/L)	4.2 (3.5–5.0)	4.0 (3.4–4.6)	4.1 (3.4–4.8)	3.9 (3.3–4.8)
P-triglycerides (mmol/L)	1.4 (1.0–2.0)	1.6 (1.1–2.0)	1.5 (1.1–2.0)	1.4 (0.97–1.9)

IQR, interquartile range; CAD, coronary artery disease. ^aDuring the entire follow-up period. ^bNot included in propensity scores.

Al fine di garantire una robustezza dei risultati, sono state condotte analisi di sensibilità statistica. La regressione di Cox è stata eseguita escludendo sia i pazienti trapiantati o quelli che avevano abbandonato la dialisi domiciliare. Inoltre sono stati valutati modelli che includevano i pazienti trapiantati o in lista attiva come variabili tempo-dipendenti (Tabella 3).

Table 3. HR of death according to home dialysis modality (sensitivity analyses with propensity score adjustment)

Explanatory variable	Hazard ratio	95% CI for hazard ratio
Censoring at transfer to in-centre HD or at transplantation ^a		
APD (compared with home HD)	1.3	0.51–3.3
CAPD (compared with home HD)	1.1	0.40–2.9
PD (compared with home HD)	1.4	0.63–3.1
KTx waitlisting as a time-dependent variable ^a		
APD (compared with home HD)	1.2	0.57–2.6
CAPD (compared with home HD)	1.5	0.68–3.2
PD (compared with home HD)	1.5	0.81–2.9
KTx as a time-dependent variable ^a		
APD (compared with home HD)	0.96	0.44–2.1
CAPD (compared with home HD)	1.4	0.63–2.9
PD (compared with home HD)	1.3	0.66–2.4
For the total study period, not censoring at 5 years		
APD (compared with home HD)	0.87	0.51–1.5
CAPD (compared with home HD)	1.3	0.74–2.3
PD (compared with home HD)	1.1	0.72–1.7

^aCensored at 5 years since the start of KRT.

RISULTATI

I pazienti in HD domiciliare e APD mostravano caratteristiche simili. L'età media era di 50 anni in entrambi i gruppi, e più della metà dei pazienti presentava almeno tre comorbidità. Anche la percentuale di pazienti sottoposti a trapianto o in lista attiva era simile tra i due gruppi. I pazienti in CAPD erano più anziani (in media 65 anni), il 67% di essi presentava almeno tre comorbidità e spesso necessitavano di aiuto nelle attività quotidiane (compresa la dialisi).

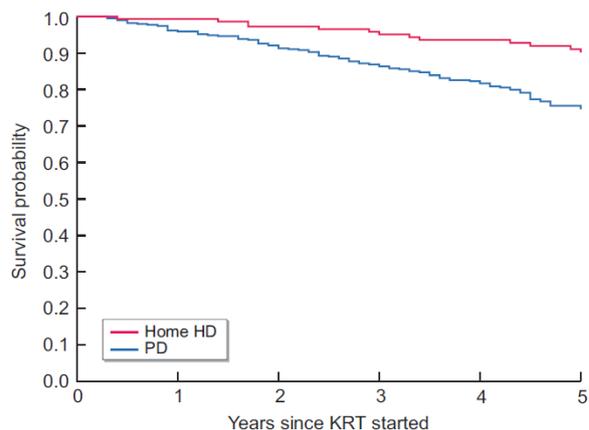
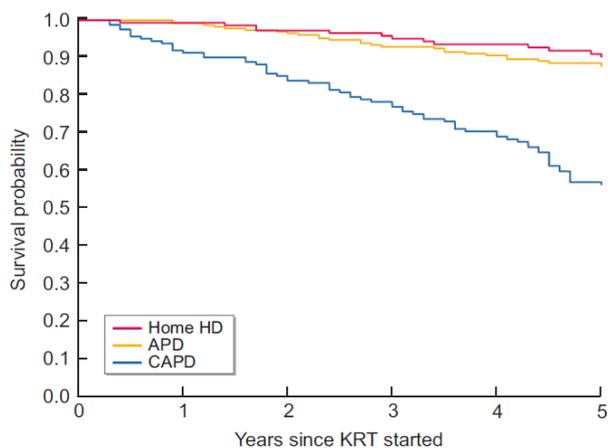
Nell'analisi non aggiustata, le curve di Kaplan-Meier mostravano probabilità di sopravvivenza simili tra pazienti in HD domiciliare e APD, mentre i pazienti in CAPD presentavano una sopravvivenza inferiore (Figura 1). La sopravvivenza a 5 anni era 90% per HD domiciliare, 98% per APD e 56% per CAPD. La sopravvivenza globale di tutti i pazienti in PD era 75% a 5 anni (Figura 2).

Nella regressione di Cox, sia quella aggiustata per età e sesso sia quella non aggiustata, il rischio di morte non differiva statisticamente tra pazienti in HD domiciliare e APD (Tabella 2).

Table 2. HR of death in 5 years according to home dialysis modality

Explanatory variable	Hazard ratio	95% CI of hazard ratio
Unadjusted 5-year risk of death		
Home HD (reference)		
APD	1.4	0.69-2.7
CAPD	5.9	3.2-10.9
PD	3.1	1.7-5.6
Adjusted for age and sex 5-year risk of death		
Home HD (reference)		
APD	1.4	0.69-2.7
CAPD	3.5	1.8-6.7
PD	2.2	1.2-4.1
5-year risk of death adjusted for propensity score		
APD (compared with Home HD)	1.1	0.52-2.4
CAPD (compared with Home HD)	1.6	0.74-3.6
PD (compared with Home HD)	1.5	0.81-2.9

L'aggiustamento per il punteggio di propensione non modificava tale risultato con un HR di morte pari a 1.1% [intervallo di confidenza (CI) 0.52-2.4] tra le due metodiche. L'Hazard Ratio non aggiustato di morte per i pazienti in CAPD era quasi 5.9, dopo l'aggiustamento secondo età e sesso raggiungeva 3.5 se confrontato con l'emodialisi domiciliare. Ad ogni modo, l'HR dopo aggiustamento per il punteggio di propensione scendeva a 1.6 (95% CI 0.74-3.6), non mostrando dunque una differenza statisticamente significativa tra CAPD e HD domiciliare. È stata poi confrontata la sopravvivenza di tutti i pazienti in PD con quella in HD domiciliare: dopo aggiustamento per il punteggio di propensione l'HR di morte era 1.5 (95% CI 0.81-2.9) nei pazienti in DP. Se si escludevano i pazienti trapiantati o passati alla dialisi ospedaliera, l'HR di morte tra HD domiciliare e APD rimaneva statisticamente non significativo (pari a 1.3). Includendo i pazienti trapiantati o in lista attiva come variabili tempo-dipendenti non si alterava il risultato. Infine è stata condotta un'analisi di sensibilità senza eliminare pazienti a 5 anni dall'avvio di RRT, i cui risultati erano sovrapponibili a quelli appena descritti.



DISCUSSIONE

In questo studio su 536 pazienti incidenti consecutivi che hanno iniziato una dialisi di tipo domiciliare nel periodo 2004-2017, abbiamo osservato una sopravvivenza simile tra pazienti in HD domiciliare e APD che si è confermata anche dopo avere aggiustato i dati per i potenziali confondenti. Tale dato era atteso, tenuto conto delle simili caratteristiche tra i due gruppi, come età e numero di comorbidità. Il nostro studio suggerisce che la scelta tra HD domiciliare e APD non influenza la sopravvivenza del paziente. La CAPD ha mostrato una minore sopravvivenza, anche se la differenza con l'HD domiciliare si riduce fino a perdere significatività statistica quando si tiene conto dei fattori confondenti. I pazienti in CAPD erano significativamente più anziani e comorbidi, di conseguenza il confronto con gli altri sottogruppi è stato complicato, nonostante l'abbondanza di dati sui fattori confondenti.

Tutti gli studi precedenti che hanno confrontato HD domiciliare e PD hanno evidenziato una migliore sopravvivenza (dal 30 al 40% nei vari lavori) dei pazienti in HD, rimasta stabile dopo l'aggiustamento per i fattori confondenti. Il nostro studio ha mostrato anch'esso un vantaggio della HD domiciliare rispetto alla PD, ma solo nell'analisi senza aggiustamento. Altri due studi hanno applicato il punteggio di propensione: in uno studio australiano e neozelandese i pazienti in HD domiciliare avevano un rischio del 52% più basso di morte prematura rispetto ai pazienti in DP. Anche in uno studio statunitense la HD domiciliare mostrava una sopravvivenza del 20% superiore alla PD. Il nostro studio ha tenuto in considerazione un elevato numero di confondenti comprendente 34 comorbidità, molte delle quali non sono state indagate in Letteratura. Ciò potrebbe spiegare la scomparsa di differenza nella sopravvivenza nel nostro lavoro. Un'altra spiegazione può essere l'inclusione dei soli pazienti incidenti.

Una notevole differenza tra il nostro studio e altri in letteratura è la proporzione dei pazienti in HD domiciliare, pari all'8%. Tale percentuale è simile ai lavori australiani e neozelandesi, mentre in tutti gli altri studi la percentuale è inferiore all'1%. Un numero così basso di pz in HD indica probabilmente una selezione stringente in cui vengono scelti solo i pazienti più autonomi; favorendo perciò la sopravvivenza dell'HD domiciliare e rendendo difficile eliminare i confondenti.

Il nostro studio è l'unico a considerare separatamente i pazienti in APD e CAPD. Delle due tipologie di dialisi peritoneale, la metodica automatizzata ha molte più similitudini con l'HD domiciliare: il

paziente deve saper maneggiare l'apparecchio da solo e con un certo grado di capacità tecniche, fisiche e cognitive. La somiglianza tra i pazienti rende il confronto statistico tra i due gruppi più verosimile.

Quando si interpretano i risultati di sopravvivenza nei pazienti in HD domiciliare è importante avere informazioni su frequenza e durata delle sedute. Questi dati non erano direttamente disponibili nel nostro database, ma in accordo con i dati raccolti dal Registro Finlandese per le Malattie Renali nel nostro distretto, il 76% dei pazienti eseguiva più di tre sedute settimanali, il 53% seguiva più di cinque sedute settimanali e il 16% dei pazienti eseguiva una dialisi notturna. Di conseguenza la dose dialitica dei pazienti in HD domiciliare nella nostra coorte era molto superiore alle canoniche 3-5 ore trisettimanali. Nella maggioranza degli studi eseguiti non è specificato il tipo di HD, mentre tutti i nostri pazienti hanno utilizzato macchine convenzionali.

Diversi sono i punti di forza di questo studio: numerosità campionaria, completezza dei dati, separazione tra le due metodiche di DP, alta percentuale di pazienti in HD domiciliare. Tra i limiti citiamo la natura osservazionale dello studio e diversa selezione dei pazienti che ogni Paese opera.

CONCLUSIONI

I risultati del nostro studio potrebbero aiutare i professionisti della salute nel counselling dei pazienti circa la selezione della migliore metodica dialitica. Il nostro studio suggerisce che la sopravvivenza dei pazienti è simile tra HD domiciliare e APD. Di conseguenza, sono altri i fattori da considerare quando si sceglie la metodica dialitica. Servono ulteriori studi volti a valutare altri outcomes oltre alla sopravvivenza: infezioni, eventi cardiovascolari, tasso di ospedalizzazione e qualità di vita.

BIBLIOGRAFIA

1. Couchoud C, Couillerot AL, Dantony E et al. Economic impact of a modification of the treatment trajectories of patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 2054–2068
2. Kraus MA, Fluck RJ, Weinhandl ED et al. Intensive hemodialysis and health-related quality of life. *Am J Kidney Dis* 2016; 68(5 Suppl 1): S33–S42
3. Helanterä I, Haapio M, Koskinen P et al. Employment of patients receiving maintenance dialysis and after kidney transplant: a cross-sectional study from Finland. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 700–706
4. United States Renal Data System. 2018 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2018
5. Heaf JG, Løkkegaard H, Madsen M. Initial survival advantage of peritoneal dialysis relative to hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 112–117
6. McDonald SP, Marshall MR, Johnson DW et al. Relationship between dialysis modality and mortality. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 155–163
7. Haapio M, Helve J, Kyllönen L et al. Modality of chronic renal replacement therapy and survival—a complete cohort from Finland, 2000–2009. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 3072–3081
8. Korevaar JC, Feith GW, Dekker FW et al. Effect of starting with hemodialysis compared with peritoneal dialysis in patients new on dialysis treatment: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2003; 64: 2222–2228
9. Nitsch D, Steenkamp R, Tomson CR et al. Outcomes in patients on home hemodialysis in England and Wales, 1997–2005: a comparative cohort analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1670–1677
10. Marshall MR, Hawley CM, Kerr PG et al. Home hemodialysis and mortality risk in Australian and New Zealand populations. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 782–793
11. Marshall MR, Walker RC, Polkinghorne KR et al. Survival on home dialysis in New Zealand. *PLoS One* 2014; 9: e96847
12. Nadeau-Fredette AC, Hawley CM, Pascoe EM et al. An incident cohort study comparing survival on home hemodialysis and peritoneal dialysis (Australia and New Zealand Dialysis and Transplantation Registry). *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 1397–1407
13. Weinhandl ED, Gilbertson DT, Collins AJ. Mortality, hospitalization, and technique failure in daily home hemodialysis and matched peritoneal dialysis patients: a matched cohort study. *Am J Kidney Dis* 2016; 67: 98–110
14. Rydell H, Ivarsson K, Almqvist M et al. Improved long-term survival with home hemodialysis compared with institutional hemodialysis and peritoneal dialysis: a matched cohort study. *BMC Nephrol* 2019; 20: 52

15. Li X, Xu H, Chen N et al. The effect of automated versus continuous ambulatory peritoneal dialysis on mortality risk in China. *Perit Dial Int* 2018; 38(Suppl 2): S25–S35
16. Beduschi G, D C, Figueiredo AE, Olandoski M et al. Automated peritoneal dialysis is associated with better survival rates compared to continuous ambulatory peritoneal dialysis: a propensity score matching analysis. *PLoS One* 2015; 10(10): e0134047
17. Michels WM, Verduijn M, Boeschoten EW et al. Similar survival on automated peritoneal dialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis in a large prospective cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 943–949
18. Wang IK, Yu TM, Yen TH et al. Comparison of patient survival and technique survival between continuous ambulatory peritoneal dialysis and automated peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2020; 40: 563–572
19. Cox D. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc Ser B Stat Methodol* 1972; 34: 187–220
20. Edouard LF, Groenwold RHH, Zoccali C et al. Merits and caveats of propensity scores to adjust for confounding. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 1629–1635