

Strategie correlate al catetere per la prevenzione delle peritoniti in dialisi peritoneale: Linea Guida

A. De Vecchi, R. Corciulo, M. Salomone, R. Russo, A. Amici, M. D'Amico, M. Feriani, V. La Milia, G. Virga, G. Cancarini

Catheter-related interventions to prevent peritonitis in peritoneal dialysis: guideline from the Italian Society of Nephrology

Background. The current 3rd edition of the Italian Society of Nephrology guidelines has been drawn up to summarize evidence of key intervention issues on the basis of systematic reviews (SR) of randomized trials (RCT) or RCT data only. The present guideline report evidence of catheter-related interventions to prevent peritonitis in peritoneal dialysis (PD).

Methods. SR of RCT and RCT of catheter-related interventions to prevent peritonitis in PD were identified referring to a Cochrane Library and Renal Health Library search (2005 update).

Results. Two SR and 17 RCT were found addressing this issue. Methodological quality of available RCT was suboptimal according to current methodological standards. The use of the Y-set systems with disinfectant and the twin-bag systems was associated with a significantly lower risk of peritonitis. No other catheter-related interventions were found to be of proven efficacy in preventing the risk of peritonitis and exit-site/tunnel infection in PD patients.

Conclusion. It is still unknown whether any particular PD catheter design or implantation technique are effective to prevent peritonitis in patients on peritoneal dialysis. Further studies are necessary to test the effectiveness of new interventions. (*G Ital Nefrol* 2007; 24 (Suppl. 37): S136-48)

KEY WORDS: Catheter, Peritonitis, Peritoneal dialysis

PAROLE CHIAVE: Catetere, Peritoniti, Dialisi peritoneale

LINEA GUIDA

I set a Y e i sistemi a doppia sacca riducono il rischio di peritonite nei pazienti in dialisi peritoneale rispetto al sistema convenzionale (livello di evidenza 1).

Non è possibile al momento effettuare altre raccomandazioni, basate sull'evidenza, relative altre possibili strategie correlate al catetere (tecniche di inserzione laparoscopiche o laparatomiche, inserzione *standard* o marsupializzazione, sede d'inserzione mediana o laterale, caratteristiche del catetere nel tratto intraperitoneale e sottocutaneo, numero e tipo di cuffie) per prevenire le peritoniti in dialisi peritoneale.

Premesse

La prevalenza di peritoniti nella popolazione globale è estremamente variabile (1-3). Tali differenze sono difficilmente spiegabili e sono probabilmente soprattutto a carico delle peritoniti esogene, che costituiscono la maggior parte

delle infezioni peritoneali e sulle quali l'influenza delle strategie correlate al catetere potrebbe essere più importante. Le discrepanze tra le diverse casistiche possono essere spiegate da diversi fattori: esperienza specifica degli operatori (nefrologi o chirurghi), selezione (valutazione dei criteri di idoneità) o tipologia (anziani, diabetici, non autosuffi-

cienti, ecc.) dei pazienti, accuratezza nell'addestramento, frequenza dei controlli durante il *follow-up* e tempestività di eventuali interventi preventivi. Certa è invece l'importanza del tipo di connettologia utilizzata: i *set* ad Y si sono dimostrati nettamente superiori alle altre connessioni utilizzate in precedenza (4-7) e riducono di circa il 50% l'incidenza di peritoniti. Più recentemente sono stati proposti i sistemi a doppia sacca, nei quali la Y è "monouso" e collegata alle sacche, ma non contiene disinfettante, se non in piccola quantità all'interno del tappino di chiusura.

Aspetti patogenetici. Le infezioni peritoneali possono essere conseguenza di penetrazione dei batteri per via esogena, attraverso il catetere (peritoniti intraluminali) o attorno al catetere (peritoniti periluminali), oppure per via endogena, provenienti cioè da infezioni di altri organi peritoneali o dall'intestino. Le peritoniti esogene sono provocate più spesso da germi *gram* positivi o *pseudomonas* e sono conseguenti all'entrata di germi nel lume del catetere o ad infezioni del punto di uscita cutaneo o del *tunnel* del catetere peritoneale. In corso di infezione dell'*exit-site* i batteri possono penetrare lungo il *tunnel* e, superando le cuffie di *dacron*, raggiungere il peritoneo, provocando peritonite. Inoltre, in corso di infezione dell'*exit-site* aumenta la concentrazione locale di batteri e quindi il rischio di una loro penetrazione intraluminale. Le strategie correlate al catetere influenzano prevalentemente le peritoniti intra o periluminali, in particolare quelle conseguenti alle infezioni dell'*exit-site* e/o del *tunnel*. Difficile è invece ipotizzare un ruolo del catetere nella prevenzione delle peritoniti endogene, tra cui quelle da decubito del catetere sono segnalate solo in casi sporadici. Le caratteristiche della connessione (*set* ad Y, *Oreopoulos*, doppia sacca, doppia via) possono ridurre il rischio di contaminazioni dall'esterno per via intraluminale e, meno probabilmente, variando la trazione sul punto di uscita, potrebbero ridurre il rischio di infezioni dell'*exit-site* e secondariamente di peritoniti periluminali. Sfortunatamente quest'ultima ipotesi non ha mai ricevuto conferme da studi ben condotti con questa specifica finalità. È verosimile che il tipo di intervento possa condizionare le peritoniti precoci, mentre per gli altri aspetti considerati è probabile che gli effetti siano più distribuiti nel tempo.

Le peritoniti costituiscono a tutt'oggi una delle maggiori cause di uscita dalla dialisi peritoneale; spesso portano a perdita del catetere ed a "fallimenti" della metodica. È certo che la peritonite è una delle più importanti cause di ospedalizzazione; rari sono i casi di morte per peritonite, anche se alcuni Autori hanno segnalato la peritonite come principale causa di morte o come importante cofattore nel 15% dei pazienti (8).

Strategie per prevenire le peritoniti. Sono state proposte numerose strategie relative al catetere per prevenire le peritoniti e le infezioni dell'*exit-site*: a) caratteristiche del catetere (materiale, forma ed eventuale presenza di strutture particolari aggiuntive, numero e caratteristiche delle cuffie); b) tecnica di inserzione [sede, approccio chirurgico (laparoscopia, tecnica semichirurgica con *trocar*, tecnica chirurgica)]; c) caratteristiche del *tunnel* sottocutaneo (curvo o dritto, distanza della cuffia dalla cute, marsupializzazione del catetere, sede dell'*exit-site* addominale o presterinale, direzione dell'*exit-site*); d) gestione del catetere nel periodo post-operatorio (durata del *break-in*, tipo e frequenza delle medicazioni, immobilizzazione del catetere).

Scopo di questa Linea Guida è verificare l'esistenza di strategie correlate al catetere per prevenire le peritoniti e le infezioni dell'*exit-site* nei pazienti in dialisi peritoneale sulla base delle evidenze che derivano dalle revisioni sistematiche (livello di evidenza 1) e dagli studi randomizzati controllati [(RCT) (livello 2)].

Scopo di questa Linea Guida è verificare l'esistenza di strategie correlate al catetere per prevenire le peritoniti e le infezioni dell'*exit-site* nei pazienti in dialisi peritoneale sulla base delle evidenze che derivano dalle revisioni sistematiche (livello di evidenza 1) e dagli studi randomizzati controllati [(RCT) (livello 2)].

Strategia di ricerca bibliografica

È stata effettuata una ricerca bibliografica utilizzando *Medline*, *Embase* e con il ricorso alla *Renal Health Library* (<http://www.update-software.com/Publications/renal/>) prodotta dal *Cochrane Renal Group*, che contiene il più aggiornato elenco degli RCT prodotti in nefrologia, dialisi e trapianto. Questo elenco deriva da ricerche bibliografiche condotte in *Medline*, *Embase*, numerosi altri *database* di studi clinici, la ricerca bibliografica manuale negli Atti dei principali Congressi di interesse Nefrologico e nelle pagine di bibliografia degli RCT inclusi in revisioni sistematiche di tipo *Cochrane*. Infine la ricerca bibliografica è stata completata manualmente, facendo uso di Riviste Scientifiche, Atti Congressuali ed altre Linee Guida.

Evidenza disponibile

Descrizione degli studi

Sono stati identificati 388 articoli di cui 315 sono stati esclusi in quanto studi non randomizzati, *reviews* o studi sperimentali su animali. Sono stati considerati 74 lavori relativi a 38 RCT (2961 pazienti) e riportati su 41 pubblicazioni. Di questi lavori sono stati presi in esame soltanto 2 revisioni sistematiche *Cochrane* (9, 10) e 17 studi multicentrici (11, 27) in quanto rispondevano ai criteri di buona qualità metodologica. I pazienti complessivamente studiati sono stati 1112.

Le principali caratteristiche dei 17 RCT analizzati in questa Linea Guida sono riportati in Tabella I.

Qualità degli studi. La qualità degli studi è stata definita in base alla metodologia utilizzata dalla *Cochrane*, che prevede una valutazione del metodo di segretezza della randomizzazione ("*allocation concealment*"), dell'utilizzo del cieco ("*blinding*"), dell'analisi per intenzione al trattamento ("*intention-to-treat analysis*") e delle perdite al *follow-up* ("*lost to follow-up*"). La qualità metodologica degli RCT

analizzati è riportata in Tabella II.

Analisi statistica. L'analisi statistica ha valutato il rischio relativo [“*relative risk*” (RR)] con intervalli di confidenza (IC) al 95% e differenza di rischio per gli *outcomes* dicotomici.

Risultati

I risultati principali degli studi analizzati sono riportati in Tabella III. Allo stato attuale gli RCT disponibili non dimostrano, tra le strategie legate al catetere, differenze significative per quanto riguarda l'incidenza di peritoniti, il loro numero, il tempo di insorgenza della prima peritonite, l'*outcome* delle peritoniti inteso come “*drop-out*” dalla metodica, l'incidenza di infezioni dell'*exit-site* e del *tunnel*.

Caratteristiche del catetere nel tratto intraperitoneale. Non esistono differenze significative tra catetere diritto vs *coiled* (11-16) nel rischio di peritonite (5 RCT, 324 pazienti RR 1.14; IC 95% 0.73-1.79), nella incidenza di episodi (4 RCT, 152 pazienti, 2589 mesi/paziente, RR 0.89; IC 95% 0.63-1.26) e per numero di *exit-site/tunnel infection* (6 RCT, 332 pazienti, RR 1.26; IC 95% 0.74-1.54) o per incidenza di *exit-site/tunnel infection* (3 RCT, 1993 pazienti/mese, RR 1.04; IC 95% 0.73-1.47). Non esistono differenze neppure tra i due tipi di catetere per quanto riguarda l'*outcome* rimozione/sostituzione del catetere peritoneale (5 RCT, 275 pazienti, RR 1.11; IC 95% 0.53-2.31). Nello studio di Nielsen et al. (13) il catetere diritto ha una riduzione di sopravvivenza a 12 mesi legata prevalentemente a malposizionamento del tratto intraperitoneale (migrazione). L'eterogeneità tra i diversi studi per quanto riguarda l'incidenza di peritoniti, è elevata. I tre studi pubblicati da Eklund et al. (11, 12, 17) hanno delle sovrapposizioni temporali. Non è definito il numero totale di pazienti che hanno iniziato in questo periodo e sorge il sospetto che alcuni pazienti siano stati utilizzati contemporaneamente in più di uno studio.

Numero o tipo delle cuffie. È disponibile un solo RCT su 60 pazienti (17) che raffronti cateteri ad una vs cateteri a due cuffie: non esistono differenze significative tra le due tipologie di catetere per quanto riguarda il numero di peritoniti (RR 0.82; IC 95% 0.50-1.35), l'infezione dello *skin-exit* o del *tunnel* sottocutaneo (RR 0.79; IC 95% 0.43-1.44), la rimozione o sostituzione del catetere peritoneale (RR 2.00; IC 95% 0.55-7.27).

Materiale del catetere (impregnazione argentea, anello d'argento). È disponibile un solo RCT che presenta tuttavia un *follow-up* troppo breve (18).

Tecnica chirurgica: laparoscopia versus laparotomia. Per quanto riguarda la tecnica laparoscopica nei confronti della tecnica chirurgica sono stati pubblicati 3 RCT (19-21): non sono evidenti differenze significative per quanto riguarda il numero di peritoniti (3 RCT, 238 pazienti, RR 0.68; IC 95% 0.41-1.15), la rimozione del catetere o sua

sostituzione (2 RCT, 90 pazienti, RR 1.02; IC 95% 0.49-2.13) o l'*endpoint drop-out* della metodica (3 RCT, 206 pazienti, RR 0.70; IC 95% 0.45-1.08). In un RCT (148 pazienti, RR 0.11; IC 95% 0.01-1.92) non viene trovata differenza significativa per quanto riguarda l'infezione dello *exit-site*. Nei tre studi sopra citati è da rilevare che in due veniva eseguita profilassi preoperatoria con Vancomicina. Nello studio di Tsimoyiannis et al. (20) non veniva utilizzata premedicazione con antibiotico; i tempi di *break-in* erano differenti tra i due tipi di inserzione: immediato con laparoscopia e posticipato a 24-48 ore con tecnica laparotomica tradizionale.

Tecnica chirurgica: inserzione standard versus marsupializzazione (con break-in di almeno 6 settimane). Sono stati pubblicati relativamente a questo aspetto 2 RCT (22, 23). I due studi differiscono per il tipo di catetere utilizzato: catetere di Moncrieff e Popovich e catetere di Tenckhoff. Non esistono differenze significative per quanto riguarda l'incidenza di peritoniti (2 RCT, 119 pazienti, 2511 pazienti/mese trattamento, RR 1.16; IC 95% 0.37-3.60) e l'infezione dello “*exit-site*” (2 RCT, 119 pazienti, 2511 pazienti/mese trattamento, RR 1.15; IC 95% 0.39-3.42). Non viene riportata nessuna differenza per quanto riguarda la mortalità (2 RCT, 119 pazienti, RR 0.90; IC 95% 0.39-2.08) né per il *drop-out* dalla tecnica (1 RCT, 60 pazienti, RR 0.33; IC 95% 0.04-3.03).

Sede di inserzione del catetere (mediana versus laterale) e caratteristiche del catetere nel tratto sottocutaneo (swan-neck o diritto). I 2 RCT pubblicati (14, 25) non hanno mostrato differenze significative per il rischio di sviluppare peritonite (122 pazienti RR 0.65; IC 95% 0.32-1.33) o il rischio di *exit-site tunnel infection* (122 pazienti RR 0.65; IC 95% 0.12-2.58). In un RCT viene riportata anche la mortalità: nessuna differenza per i due tipi di tecnica impiegata (1 RCT, 37 pazienti, RR 8.5; IC 95%, 0.5-143.3). In un RCT (26) viene riportata una minor incidenza di rimozione/sostituzione del catetere peritoneale con l'inserzione sulla linea mediana (1 RCT, 83 pazienti RR 0.57; IC 95% 0.33-0.98).

Immobilizzazione versus non immobilizzazione del tratto esterno del catetere. L'unico studio pubblicato su questo tipo di intervento (27) non dimostra alcuna differenza significativa sul rischio di peritonite (66 pazienti, RR 1.20; IC 95% 0.59-2.42) e di infezione dell'*exit-site* o del *tunnel* sottocutaneo (RR 0.65; IC 95% 0.35-1.22).

Tipo di connettologia. Certa è l'importanza del tipo di connettologia utilizzata: il *set* ad Y e i sistemi a doppia sacca sono nettamente superiori alle altre connessioni (1, 7, 9). Più difficile è stabilire se vi siano realmente differenze tra *set* ad Y con disinfezzante e sistemi a doppia sacca. In una prima revisione *Cochrane* (9) su 19 RCT utilizzabili sono stati identificati 991 pazienti valutabili. Negli RCT che paragonavano il *set standard* al sistema ad Y o al doppia sacca, questi ultimi due avevano una incidenza di peritoniti nettamente inferiore (RR 0.33; IC 95% 0.24-0.46).

TABELLA I - CARATTERISTICHE DEGLI RCT INCLUSI

Autore ed anno	N. pazienti	Disegno dello studio	Setting	Caratteristiche partecipanti	Intervento sperimentale	Intervento di controllo	Follow-up (mesi)	Commenti
Akyol AM, 1990 (16)	40	RCT	Scozia	Pazienti immessi in DP consecutivamente	Impianto di catetere Tenckhoff tipo diritto	Impianto di catetere Tenckhoff tipo coil	18	
Danielsson A, 2002 (22)	60	RCT	Svezia	Pazienti giudicati idonei alla DP e che non necessitavano di trattamento dialitico per almeno 6 settimane dopo l'inserzione del catetere	Impianto di catetere marsupializzato	Impianto di catetere non marsupializzato	24	
Park MS, 1998 (23)	60	RCT	Corea	Pazienti avviati alla DP e che iniziavano il trattamento dialitico 6 settimane dopo l'inserzione del catetere	Impianto di catetere marsupializzato tipo swan-neck a doppia cuffia	Impianto di catetere non marsupializzato tipo swan-neck a doppia cuffia	24	
Dasgupta MK, 2000 (24)	41	RCT	Canada	Non specificate	Impianto di catetere tipo Moncrief-Popovich	Impianto di catetere tipo Tenckhoff	23	
Ejkersen E, 1990 (25)	37	Quasi RCT	Svezia	Pazienti da avviare alla dialisi. L'avvio era alternato tra DP ed HD (1:1)	Inserzione di catetere laterale tipo Tenckhoff a 1 cuffia	Inserzione di catetere mediana tipo Tenckhoff a 1 cuffia	15	
Eklund BH, 1994 (11)	40	RCT	Finlandia	Pazienti consecutivi selezionati per la DP	Inserzione di catetere tipo Tenckhoff a 1 cuffia	Inserzione di catetere tipo swan-neck a 1 cuffia	60	Confronto tra due diversi tipi di catetere con direzione dell'exit diversa (in basso o in alto). Incidenza di peritoniti troppo alta (circa 1 episodio/anno paziente)
Eklund BH, 1995 (12)	40	RCT	Finlandia	Pazienti consecutivi selezionati per la DP	Inserzione di catetere tipo Tenckhoff a 2 cuffie	Inserzione di catetere tipo swan-neck a 2 cuffie	Non riportato	
Eklund BM, 1997 (17)	60	RCT	Finlandia	Pazienti consecutivi selezionati per la DP	Inserzione di catetere tipo Tenckhoff a 1 cuffia	Inserzione di catetere tipo Tenckhoff a 2 cuffie	20	

segue

TABELLA I - CARATTERISTICHE DEGLI RCT INCLUSI (segue)

Autore ed anno	N. pazienti	Disegno dello studio	Setting	Caratteristiche partecipanti	Intervento sperimentale	Intervento di controllo	Follow-up (mesi)	Commenti
Gadallah MF, 1999 (19)	148	RCT	USA	Pazienti selezionati per la DP	Inserzione di catetere peritoneale con tecnica peritoneoscopica	Inserzione di catetere peritoneale con tecnica chirurgica	36	
Lye WC, 1995 (15)	40	RCT	Singapore	Pazienti consecutivi selezionati per la DP	Inserzione di catetere tipo <i>Tenckhoff</i> diritto a 2 cuffie	Inserzione di catetere tipo <i>swan-neck coil</i> a 2 cuffie	12	
Nielsen PK, 1995 (13)	72	RCT	Danimarca	Pazienti consecutivi selezionati per la DP	Inserzione di catetere tipo <i>Tenckhoff</i> diritto a 1 cuffia	Inserzione di catetere tipo <i>Tenckhoff coil</i> a 1 cuffia	15	<i>Follow-up</i> medio di soli 6 mesi. Riporta solo le peritoniti causa di rimozione. Vi sono differenze solo nei problemi di drenaggio. Sopravvivenza del catetere troppo bassa (72 e 28% ad un anno)
Rubin J, 1990 (14)	85	RCT	USA	Pazienti selezionati per la DP alla prima inserzione di catetere peritoneale	Inserzione di catetere per via chirurgica. Gruppo 1: Catetere diritto inserzione mediana Gruppo 3: Catetere diritto inserzione laterale	Inserzione di catetere per via chirurgica. Gruppo 2: Catetere spirale inserzione mediana Gruppo 4: Catetere spirale inserzione laterale	24	
Scott PD, 1994 (26)	89	RCT	Inghilterra	Pazienti avviati alla DP	Inserzione di catetere tipo <i>Tenckhoff</i> diritto a 2 cuffie con tecnica chirurgica	Inserzione di catetere <i>standard coiled</i> (Gruppo 1) e <i>Toronto Western</i> doppio disco (Gruppo 2) con tecnica chirurgica	12	
Tsimoyiannis EC, 2000 (20)	50	RCT	Grecia	Pazienti avviati alla DP	Inserzione di catetere tipo <i>Tenckhoff</i> diritto con tecnica laparotomica ed anestesia locale senza fissaggio intraddominale del catetere	Inserzione di catetere tipo <i>Tenckhoff</i> diritto con tecnica laparoscopica ed anestesia totale con fissaggio intraddominale del catetere	21	

segue

TABELLA I - CARATTERISTICHE DEGLI RCT INCLUSI (segue)

Autore ed anno	N. pazienti	Disegno dello studio	Setting	Caratteristiche partecipanti	Intervento sperimentale	Intervento di controllo	Follow-up (mesi)	Commenti
Turner K, 1992 (27)	66	RCT	Inghilterra	Pazienti avviati alla DP	Inserzione di catetere tipo <i>Tenckhoff</i> diritto con tecnica chirurgica. Gruppo 1: Immobilizzazione del catetere con strumenti. Gruppo 2: Immobilizzazione del catetere con cerotto	Inserzione di catetere tipo <i>Tenckhoff</i> diritto con tecnica chirurgica senza immobilizzazione	15	Problemi di verifica della <i>compliance</i> . Adeguata l'immobilizzazione con il solo cerotto? <i>Follow-up</i> troppo variabili e brevi
Wright MJ, 1998 (21)	45	RCT	Inghilterra	Pazienti avviati alla DP e sottoposti ad intervento con anestesia generale	Inserzione di catetere con tecnica chirurgica per via laparoscopica	Inserzione di catetere con tecnica chirurgica per via laparotomica	24	Intervento di laparoscopia convertito a tradizionale nel 15% per problemi tecnici intraoperatori. Durata media dell'intervento sorprendentemente bassa (14 e 23 min per via chirurgica o laparoscopica). Con la laparoscopia <i>leakage</i> nel 10% dei pazienti e maggiore numero di peritoniti precoci (3 vs 1)
Crabtree JH, 2003 (18)	139	RCT	USA	Pazienti consecutivi selezionati per la D	Inserzione di catetere tipo <i>Tenckhoff</i> a due cuffie <i>coil</i> con impregnazione di ioni di argento per via laparoscopica e in posizione paramediana	Inserzione di catetere tipo <i>Tenckhoff</i> a due cuffie <i>coil</i> per via laparoscopica e in posizione paramediana	22	

DP: Dialisi peritoneale
HD: Emodialisi

TABELLA II - QUALITÀ DEGLI RCT INCLUSI

Autore ed anno	Metodo di segretezza della randomizzazione (allocation concealment)	Pazienti	Ricercatori	Medici che hanno valutato l'outcome	Utilizzo analisi per intenzione al trattamento (Intention-to-treat analysis)	Perdite al follow-up (%)
Akyol AM, 1990 (16)	Non chiaro	Si	Si	No	No	5
Danielson A, 2002 (22)	Non chiaro	No	No	No	No	1.6
Park MS, 1998 (23)	Non chiaro	No	No	No	No	1.6
Dasgupta MK, 2000 (24)	Non chiaro	No	No	No	No	Non riportate
Ejkersen E, 1990 (25)	Non chiaro	No	No	No	si	0
Eklund BH, 1994 (11)	Adeguate	Si	Si	No	Si	0
Eklund BH, 1995 (12)	Non chiaro	Si	Si	Non riportate	Non riportate	Non riportate
Eklund BH, 1997 (17)	Non chiaro	No	No	No	Si	0
Gadallah MF, 1999 (19)	Inadeguato	No	No	No	No	3.3
Lye WC, 1995 (15)	Inadeguato	No	No	No	No	7.5
Nielsen PK, 1995 (13)	Adeguate	Si	Si	No	Si	4.4
Rubin J, 1990 (14)	Non chiaro	No	No	No	No	Non chiaro
Scott PD, 1994 (26)	Non chiaro	non riportate	Non riportate	Non riportate	Non riportate	Non riportate
Tsimoyiannis EC, 2000 (20)	Non chiaro	No	No	No	No	10
Turner K, 1992 (27)	Non chiaro	No	No	Non riportate	No	Non riportate
Wright MJ, 1998 (21)	Non chiaro	Si	Si	No	No	10
Crabtree JH, 2003 (18)	Non chiaro	No	No	No	No	Non riportate

TABELLA III - RISULTATI DEGLI STUDI INCLUSI (VARIABILI DICOTOMICHE)

Autore ed anno	Outcomes	Gruppo di intervento (numero di pazienti con eventi/numero totale di pazienti in quel gruppo)	Gruppo controllo (numero di pazienti con eventi/numero totale di pazienti in quel gruppo)	Rischio relativo (intervallo di confidenza 95%)	Differenza di rischio (%)
Akyol AM, 1990 (16)	Infezione dell' <i>exit-site</i> e del <i>tunnel</i>	3/20 (15%)	3/20 (15%)	1.0 (0.23-4.37)	0
	Peritonite	3/20 (15%)	3/20 (15%)	0.79 (0.40-1.57)	0
Danielsson A, 2002 (22)	Mortalità	6/30 (20%)	5/30 (16.6%)	1.20 (0.41-3.51)	3.4
	Peritonite	11/475 (2.3%)	12/1133 (1%)	2.19 (0.97-4.92)	1.3
	Episodi /mesi trattamento				
	Infezione dell' <i>exit-site</i> e del <i>tunnel</i>				
	Episodi /mesi trattamento	5/475 (1%)	5/1133 (0.4%)	2.39 (0.69-8.20)	0.6
Park MS, 1998 (23)	Mortalità	3/30 (10%)	5/29 (17.2%)	0.58 (0.15-2.21)	-7.2
	Peritonite	37/493 (7.5%)	45/410 (10.9%)	0.68 (0.45-1.04)	-3.4
	Episodi/mesi trattamento				
	Infezione dell' <i>exit-site</i> e del <i>tunnel</i>				
	Episodi/mesi trattamento	39/493 (7.9%)	43/410 (10.5%)	0.75 (0.50-1.14)	-2.6
Dasgupta MK, 2000 (24)	Peritonite	n.r.	n.r.		
	Infezione dell' <i>exit-site</i> e del <i>tunnel</i>	n.r.	n.r.		
Ejkersen E, 1990 (25)	Mortalità	0/21	0/16	n.e.	
	Peritonite	1/21 (4.8%)	3/16 (18.7%)	0.25 (0.03-2.22)	-13.9
	Infezione del <i>tunnel</i>	1/21 (4.8%)	0/16	2.32 (0.10-53.49)	4.8
	Complicanze chirurgiche e/o meccaniche	0/21	0/16	n.e.	
Eklund BH, 1994 (11)	Peritonite	3/20 (15%)	4/20 (20%)	0.75 (0.19-2.93)	-5
	Peritonite incidenza	10/327 (3%)	11/381 (2.9%)	1.06 (0.46-2.46)	0.1
	Episodi/mesi trattamento				
	Infezione dell' <i>exit-site</i> e del <i>tunnel</i>	11/20 (55%)	9/20 (45%)	1.22 (0.65-2.29)	10
	Infezione dell' <i>exit-site</i> e del <i>tunnel</i> (incidenza episodi/mesi trattamento)	21/327 (6.4%)	19/327 (5.8%)	1.11 (0.61-2.02)	0.8
	Rimozione del catetere	0/20	0/20	n.e.	
	Mortalità	0/20	4/20 (20%)	0.11 (0.01-1.94)	-20

segue

TABELLA III - RISULTATI DEGLI STUDI INCLUSI (VARIABILI DICOTOMICHE) (segue)

Autore ed anno	Outcomes	Gruppo di intervento (numero di pazienti con eventi/numero totale di pazienti in quel gruppo)	Gruppo controllo (numero di pazienti con eventi/numero totale di pazienti in quel gruppo)	Rischio relativo (intervallo di confidenza 95%)	Differenza di rischio (%)
Eklund BH, 1995 (12)	Peritonite	9/20 (45%)	8/20 (40%)	1.13 (0.55-2.32)	5
	Peritonite (incidenza episodi/mesi trattamento)	15/476 (3.1%)	13/342 (3.8%)	0.83 (0.40-1.72)	-0.7
	Infezione dell' <i>exit-site</i> e del <i>tunnel</i>	12/20 (60%)	10/20 (50%)	1.20 (0.68-2.11)	10
	Infezione dell' <i>exit-site</i> e del <i>tunnel</i> (incidenza episodi/mesi trattamento)	23/476 (4.8%)	20/342 (5.8%)	0.83 (0.46-1.48)	-1
	Rimozione del catetere Mortalità	n.r. 1/20 (5%)	n.r. 3/20 (15%)	0.33 (0.04-2.94)	-10
Eklund BH, 1997 (17)	Peritonite	n.r.	n.r.		
	Infezione dell' <i>exit-site</i> e del <i>tunnel</i>	n.r.	n.r.		
	Mortalità	n.r.	n.r.		
Gadallah MF, 1999 (19)	Insuccesso della tecnica	19/58 (32.7%)	32/58 (55.2%)	0.59 (0.38-0.92)	-22.5
	Mortalità	9/76 (11.8%)	9/72 (12.5%)	0.95 (0.40-2.25)	-0.7
	Peritonite	11/76 (14.5%)	16/72 (22.2%)	0.65 (0.32-1.31)	-7.7
Lye WC, 1995 (15)	Peritonite (episodi/mesi trattamento)	20/267 (7.5%)	22/275 (8%)	0.94 (0.52-1.68)	-0.5
	Infezione dell' <i>exit-site</i>	14/20 (70%)	9/20 (45%)	1.56 (0.89-2.73)	25
Nielsen PK, 1995 (13)	Peritonite	2/38 (5.3%)	2/34 (5.9%)	0.89 (0.13-6.01)	-0.6
	Infezione del <i>tunnel</i> e dell' <i>exit-site</i>	n.r.	n.r.		
Rubin J, 1990 (14)	Peritonite	12/42 (28.6%)	8/41 (19.5%)	1.46 (0.67-3.21)	9.1
	Infezione del <i>tunnel</i> e dell' <i>exit-site</i>	1/42 (2.4%)	5/41 (12.2%)	0.20 (0.2-1.60)	-9.8
Scott PD, 1994 (33)	Peritonite	3/30 (10%)	6/59 (10.2%)	0.98 (0.26-3.66)	-0.2
	Infezione del <i>tunnel</i> e dell' <i>exit-site</i>	1/30 (3.3%)	1/59 (1.7%)	1.97 (0.13-30.36)	1.6
	Mortalità	1/30 (3.3%)	6/59 (10.2%)	0.33 (0.04-2.60)	-6.9

segue

TABELLA III - RISULTATI DEGLI STUDI INCLUSI (VARIABILI DICOTOMICHE) (segue)

Autore ed anno	Outcomes	Gruppo di intervento (numero di pazienti con eventi/numero totale di pazienti in quel gruppo)	Gruppo controllo (numero di pazienti con eventi/numero totale di pazienti in quel gruppo)	Rischio relativo (intervallo di confidenza 95%)	Differenza di rischio (%)
Tsimoyiannis EC, 2000 (20)	Peritonite	3/20 (15%)	5/25 (20%)	0.75 (0.20-2.77)	-5
	Rimozione e/o riposizionamento del catetere	1/20 (5%)	3/25 (12%)	0.42 (0.05-3.71)	-7
	Insuccesso della tecnica	1/20 (5%)	3/25 (12%)	0.42 (0.05-3.71)	-7
Turner K, 1992 (27)	Peritonite	n.r.	n.r.		
	Infezione del <i>tunnel</i> e dell' <i>exit-site</i>	n.r.	n.r.		
Wright MJ, 1998 (21)	Peritonite	5/21 (23.8%)	8/24 (33.3%)	0.71 (0.28-1.85)	-9.5
	Rimozione e/o riposizionamento del catetere	8/21 (38.1%)	8/24 (33.3%)	1.14 (0.52-2.51)	4.8
	Insuccesso della tecnica	8/21 (38.1%)	8/24 (33.3%)	1.14 (0.52-2.51)	4.8
	Mortalità	4/21 (19%)	3/24 (12.5%)	1.52 (0.38-6.04)	6.5
Crabtree JH, 2003 (18)	Peritonite	0.37	0.37	n.e.	
	Episodi/anno/paziente				
	Infezione del <i>tunnel</i> e dell' <i>exit-site</i>	0.52	0.45	n.e.	
	Episodi/anno/paziente				

n.r.: non riportato; n.e.: non eseguibile

Negli RCT che paragonavano il sistema a doppia sacca con il sistema ad Y, la prima connettologia era associata ad un numero significativamente più basso di peritoniti (RR 0.44; IC 95% 0.27-0.71). In una più recente revisione *Cochrane* (10) effettuata con la stessa metodologia, ma con criteri più restrittivi, gli Autori hanno potuto soltanto dimostrare che il set a Y e il sistema a doppia sacca, rispetto al sistema convenzionale, riduce il rischio di peritonite (7 RCT, 485 pazienti, RR 0.64; IC 95% 0.53-0.77); non vi sono differenze tra Y *set* e sistema a doppia sacca.

Sintesi dell'evidenza

Il *set* a Y e il sistema a doppia sacca riducono il rischio di peritonite rispetto al sistema convenzionale.

Non sono attualmente disponibili evidenze che dimostrino una efficacia nel prevenire le peritoniti da parte di materiale del catetere (*syntastic* vs poliuretano), direzione dell'*exit-site*, percorso del *tunnel* sottocutaneo (presternale verso addominale), tecnica chirurgica (metodica chirurgica versus metodica semichirurgica), durata del *break-in*.

Implicazioni per la pratica clinica

Nella valutazione di uno studio controllato, non va dimenticato che oltre alla correttezza formale dello studio vi sono altri aspetti che potrebbero influenzare i risultati, quali l'esperienza del singolo centro, il tipo e l'esperienza dell'operatore nel posizionamento del catetere, la dimestichezza con l'una o l'altra tecnica, la tipologia dei pazienti e l'organizzazione nella gestione dei pazienti uremici.

In queste Linee Guida sono stati considerati esclusivamente l'incidenza e l'*outcome* relativo alle peritoniti e "all'*exit-site infection*" (ESI). Non sono stati volutamente analizzati altri aspetti, quali la mortalità, i costi, la durata di ricovero, la necessità di anestesia generale, le complicanze non infettive, come malposizione del catetere, efficienza dello scarico, estrusione della cuffia, *leakages*, le complicanze o le difficoltà all'inserzione o alla rimozione, gli aspetti estetici dei diversi cateteri o connettologie, che comunque possono influenzare la scelta del catetere o della tecnica di posizionamento.

In *database* retrospettivo (28) viene documentato un numero inferiore di peritoniti nel catetere a doppia cuffia rispetto a quello a cuffia singola. Dati analoghi sono riportati in pazienti pediatriche nel Nord-America (29). I dati del registro giapponese su pazienti pediatriche documentano una miglior sopravvivenza del catetere con doppia cuffia, ma non una differenza nell'incidenza di peritonite. Hwang e Huang (30) trovano una riduzione dell'incidenza di infezioni dello *skin-exit* e del *tunnel* nel confronto tra catetere di *Tenckhoff* classico e catetere *swan-neck* Missouri 2. Gadallah et al. hanno analizzato retrospettivamente 462

pazienti con catetere a doppia cuffia diritto con catetere tipo *swan-neck* e non hanno evidenziato differenza significativa per l'incidenza di peritoniti (19).

Per quanto riguarda i cateteri "autolocante" esiste uno studio retrospettivo (31) che non evidenzia differenze significative nell'incidenza di peritoniti tra il catetere "autolocante" e il catetere classico di *Tenckhoff*.

In mancanza di sufficienti evidenze per l'efficace prevenzione delle peritoniti in dialisi peritoneale è opinione dei redattori che sia fondamentale per i Centri applicare le tecniche di inserzione e gestione del catetere peritoneale in cui hanno maggiore esperienza e concentrare gli sforzi organizzativi per favorire l'avvio di studi controllati al fine di definire le modalità e le tecniche con i risultati migliori.

Applicabilità

Gli RCT considerati sono stati pubblicati prevalentemente tra il 1990 e il 2000 (13 su 17), mentre 10 su 17 prima del 1995 e soltanto 2 nel 2002 e nel 2003. Risentono pertanto di problematiche relative alle tecniche chirurgiche, di anestesia e di *break-in* (molti pazienti venivano avviati alla dialisi peritoneale anche immediatamente dopo l'inserzione del catetere) oggi cadute in disuso e di una dispersione delle risorse per lo studio di tipi di cateteri e di inserzioni abbandonati da tempo dalla maggior parte dei *teams* nefrologici.

Allo stato attuale le evidenze riportate in letteratura sono da considerarsi applicabili nella realtà italiana, anche se i lavori valutati in queste Linee Guida mostrano spesso differenze nel tipo di connettologia usata, nell'età media dei pazienti all'inizio della dialisi e soprattutto nell'incidenza attesa di peritoniti, infezioni dell'*exit* e sopravvivenza del catetere, rispetto alla realtà italiana attuale. È sempre molto difficile valutare l'applicabilità di risultati che utilizzano connettologie (diversi tipi di Y *set* e/o di doppia sacca) diverse rispetto a quelle utilizzate nella singola realtà nazionale o aziendale. Non necessariamente i risultati ottenuti paragonando un certo tipo di *set* a Y con un certo tipo di doppia sacca sono estensibili a tutti i *set* a Y rispetto a tutti i sistemi a doppia sacca. Inoltre, molti degli studi considerati utilizzano connettologie ormai in disuso perché producevano un maggior numero di peritoniti rispetto al *set* a Y. Infine molti degli studi considerati hanno *follow-up* di durata molto breve, per cui i risultati non sono applicabili quando l'attesa per il trapianto sia lunga o addirittura il paziente non sia idoneo.

I dati sull'incidenza di peritoniti in Italia (0.48 episodi anno paziente) provengono da vecchi risultati del Gruppo Cooperativo (32) oppure da studi più recenti (33) limitati a registri di gruppi più piccoli di pazienti (1/27 mesi in CAPD e 1/37 mesi in APD). Su queste basi, comunque, l'incidenza di peritoniti è inferiore a quella riportata nella maggior parte degli studi considerati. Nei pazienti pediatriche i dati del Registro Italiano dimostrano una prevalenza più

elevata di peritoniti (1/19.8 mesi) con una sopravvivenza del catetere del 69% a due anni (34). Tali differenze sono difficilmente spiegabili e possono essere ipotizzati diversi fattori: differente esperienza specifica degli operatori (nefrologi o chirurghi), differenze di selezione (valutazione dei criteri di idoneità) o tipologia (pediatrici, anziani, diabetici, non autosufficienti, ecc.) dei pazienti, differente accuratezza nell'addestramento, diversa frequenza dei controlli e tempestività di eventuali interventi preventivi.

Implicazioni per la ricerca

Non riteniamo che l'incidenza di peritoniti possa essere ridotta prevalentemente con il cambio delle strategie correlate al catetere. Studi su queste strategie sono indispensabili invece per evidenziare differenze nell'incidenza di ESI (di cui la peritonite è spesso una conseguenza) o di ospedalizzazione precoce. Sarebbe utile promuovere RCT multicentrici che, utilizzando esperienze comuni e più aggiornate, rispondano a quesiti semplici sul posizionamento mediano o laterale del catetere, sul tipo di catetere, sulla tecnica di inserzione, sui tempi di *break-in*, sulla terapia antibiotica perioperatoria su un ampio numero di pazienti.

Tra gli studi che mancano o che presentano carenze importanti riteniamo che molti non possano essere programmati in modo corretto per la difficile selezione dei pazienti (ad esempio *break-in* o marsupializzazione), oppure per la scarsa accettabilità di una delle due alternative da parte dei pazienti (*presternal vs standard*, oppure Y lunga con disinfettante *versus double-bag*) o per lo scarso utilizzo di una delle due alternative (catetere poliuretano *vs sylastic* o Y lunga *versus double-bag*) o per la necessità di particolari esperienze o attrezzature o di anestesia generale (*laparoscopia vs standard, presternal vs*

standard), per la necessità di procedure e strumenti difficilmente uniformabili (immobilizzazione *versus* non immobilizzazione del tratto esterno del catetere).

Nell'ottica delle peritoniti secondarie ad ESI, riteniamo quindi proponibili i seguenti studi:

1) Valutazione dell'effetto di diverse direzioni dell'*exit-site*, con lo stesso tipo di catetere, di connettologia e la stessa distanza della cuffia dalla cute.

2) Le caratteristiche del catetere nel tratto sottocutaneo. Lo studio dovrebbe essere riservato a posizionamenti in anestesia locale, con stessa direzione dell'*exit-site*, stessa connettologia, stessa distanza della cuffia dalla cute, stessa tecnica (chirurgica, o semichirurgica), stessi operatori esperti in entrambe le tecniche.

3) La sede di inserzione del catetere: mediana semichirurgica a cielo aperto *versus* laterale chirurgica, attraverso il muscolo retto. Lo studio dovrebbe essere condotto in modo da definire la procedura in modo uniforme utilizzando lo stesso tipo di catetere, la stessa direzione dell'*exit-site*, la stessa connettologia, la stessa distanza dalle cuffie.

Per tutti gli studi, gli *outcomes* primari da considerare dovrebbero essere l'ESI e le peritoniti e quelli secondari la durata della prima ospedalizzazione dal posizionamento del catetere, le complicanze precoci e le dislocazioni.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Amedeo De Vecchi

U.O. di Nefrologia, Dialisi e Trapianti

Fondazione Ospedale Maggiore

Policlinico, Mangiagalli, Regina Elena

Via Commenda, 15

20122 Milano

e-mail: deveccpd@policlinico.mi.it

Bibliografia

1. Maiorca R, Cantaluppi A, Cancarini GC, et al. Prospective controlled trial of a Y connector and disinfectant to prevent peritonitis in CAPD. *Lancet* 1983; 2: 642-4.
2. Churchill DN, Taylor DW, Vas SL, et al. Peritonitis in CAPD a multicenter randomized clinical trial comparing the Y connector disinfectant system to standard systems. *Perit Dial Int* 1989; 9: 159-63.
3. Churchill DN, Thorpe KE, Vonesh EF, Keshaviah PR. Lower probability of patient survival with continuous peritoneal dialysis in the United States compared with Canada. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 965-71.
4. Digenis GE, Abraham G, Savin E, et al. Peritonitis-related deaths in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients. *Perit Dial Int* 1990; 10: 45-7.
5. Piraino B. Staphylococcus aureus infections in dialysis patients: focus on prevention. *ASAIO J* 2000; 46: 13-7.
6. Annigeri R, Conly J, Vas S, et al. Emergence of mupirocin-resistant Staphylococcus aureus in chronic peritoneal dialysis patients using mupirocin prophylaxis to prevent exit-site infection. *Perit Dial Int* 2001; 21: 554-9.
7. Piraino B, Bailie GR, Bernardini J, et al. International Society of Peritoneal Dialysis Guidelines/Recommendations - Peritoneal Dialysis-Related Infections Recommendations: 2005 Update. *Perit Dial Int* 2005; 25: 107-31.
8. Perez Fontan M, Rodriguez-Carmona A, Garcia-Naveiro R, Rosales M, Villaverde P, Valdes F. Peritonitis-related mortality in patients undergoing chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2005; 25: 274-84.
9. Daly C, Campbell M, Cody Y, et al. Double bag or Y set versus standard transfer systems for continuous ambulatory peritoneal dialysis in end stage renal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001 (2): CD 003078.
10. Strippoli GF, Tong A, Johnson D, Schena FP, Craig JC. Catheter-

- related interventions to prevent peritonitis in peritoneal dialysis patients: a systematic review of randomised, controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2735-46.
11. Eklund BH, Honkanen EO, Kala AR, Kyllonen LE. Catheter configuration and outcome in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: a prospective comparison of two catheters. *Perit Dial Int* 1994; 14: 70-3.
 12. Eklund BH, Honkanen EO, Kala AR, Kyllonen LE. Peritoneal dialysis access: prospective randomised comparison of the Swan neck and Tenckhoff catheters. *Perit Dial Int* 1995; 15: 353.
 13. Nielsen PK, Hemmingsen C, Friis SU, Ladefoged J, Olgaard K. Comparison of straight and curled Tenckhoff peritoneal dialysis catheters implanted by percutaneous technique: a prospective randomised study. *Perit Dial Int* 1995; 15: 18-21.
 14. Rubin J, Didlake R, Raju S, Hsu H. A prospective randomized evaluation of chronic peritoneal catheters. Insertion site and intraperitoneal segment. *ASAIO Transactions* 1990; 36: 497.
 15. Lye WC, Kour NW, van der Straaten JC, Leong SO, Lee EJ. A prospective randomized comparison of the Swan neck, coiled, and straight Tenckhoff catheters in patients on CAPD. *Perit Dial Int* 1996; 16 (Suppl. 1): 333.
 16. Akyol AM, Porteous C, Brown MW. A comparison of two types of catheters for continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Perit Dial Int* 1990; 10: 63.
 17. Eklund BH, Honkanen E, Kyllonen L, Salmela K, Kala AR. Peritoneal dialysis access: prospective randomized comparison of single-cuff and double-cuff straight Tenckhoff catheters. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2664.
 18. Crabtree JH, Burchette RJ, Siddiqi RA, Huen IT, Hadnott LL, Fishman A. The efficacy of silver-ion implanted catheters in reducing peritoneal dialysis-related infections. *Perit Dial Int* 2003; 23: 368-74.
 19. Gadallah MF, Pervez A, el-Shahawy MA, et al. Peritoneoscopic versus surgical placement of peritoneal dialysis catheters: a prospective randomized study on outcome. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 118.
 20. Tsimoyiannis EC, Siakas P, Glantzounis G, et al. Laparoscopic placement of the Tenckhoff catheter for peritoneal dialysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2000; 10: 218.
 21. Wright MJ, Beled K, Johnson BF, Eadington DW, Sellars L, Farr MJ. Randomized prospective comparison of laparoscopic and open peritoneal dialysis catheter insertion. *Perit Dial Int* 1999; 19: 372-5.
 22. Danielsson A, Blohme L, Tranaeus A, Hylander B. A prospective randomized study of the effect of a subcutaneously buried peritoneal dialysis catheter technique versus standard technique on the incidence of peritonitis and exit-site infection. *Perit Dial Int* 2002; 22: 211-9.
 23. Park MS, Yim AS, Chung SH, et al. Effect of prolonged subcutaneous implantation of peritoneal catheter on peritonitis rate during CAPD: a prospective randomized study. *Blood Purif* 1998; 16: 171.
 24. Dasgupta MK, Perri D, Fox S. Exit site infection, but not peritonitis, is reduced by the use of Moncrief-Popovich catheters in comparison to Tenckhoff catheters. Presented at the American Society of Nephrology Renal Week, Toronto, Canada, October 2000.
 25. Ejkersen E, Steven K, Lokkergaard H. Paramedian versus midline incision for the insertion of permanent peritoneal dialysis catheters. *Scand J Urol* 1990; 24: 151.
 26. Scott PD, Bakran A, Pearson R, et al. Peritoneal dialysis access. Prospective randomized trial of 3 different peritoneal catheters. Preliminary report. *Perit Dial Int* 1990; 14: 289-90.
 27. Turner K, Edgar D, Hair M, et al. Does catheter immobilization reduce exit-site infections in CAPD Patients? *Adv Perit Dial* 1992; 8: 265.
 28. Catheter related factors and peritonitis risk in CAPD patients. *Am J Kidney Dis* 1992; 20 (Suppl. 2): 48-54.
 29. Warady BA, Sullivan EK, Alexander SR. Lessons from the peritoneal dialysis patient database: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Kidney Int* 1996; 53 (Suppl. 1): S68-71.
 30. Hwang TL, Huang CC. Comparison of Swan neck catheter with Tenckhoff catheter for CAPD. *Adv Perit Dial* 1994; 10: 203-5.
 31. Minguela I, Lanuza M, Ruiz de Gauna R, et al. Lower malfunction rate with self locating catheters. *Perit Dial Int* 2001; 21 (Suppl. 3): S209-12.
 32. Viglino G, Cancarini G, Catizone L, et al. The impact of peritonitis on CAPD results. *Adv Perit Dial* 1992; 8: 269-75.
 33. D'Adamo G, Di Napoli A, Amoroso F, et al. Studio collaborativo sulla dialisi peritoneale come primo trattamento nella regione Lazio (1994-2000). *G Ital Nefrol* 2003; 20: 381-7.
 34. Verrina E, Andretta B, Bassi S, et al. Chronic peritoneal dialysis in pediatrics: experience of a national registry. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 78-81.