



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

**“Ricadute cliniche dell’implementazione
di un percorso finalizzato a garantire una
terapia emodialitica ottimale nei Pazienti
con Malattia Renale Cronica”**

Relatrice

Chiar.ma Prof.ssa Francesca Chiara Viazzi

Correlatrice

Dott.ssa Francesca Cappadona

Candidata

Letizia Tagliaferri
Matricola n. 4414609

Anno Accademico 2021-2022

INDICE

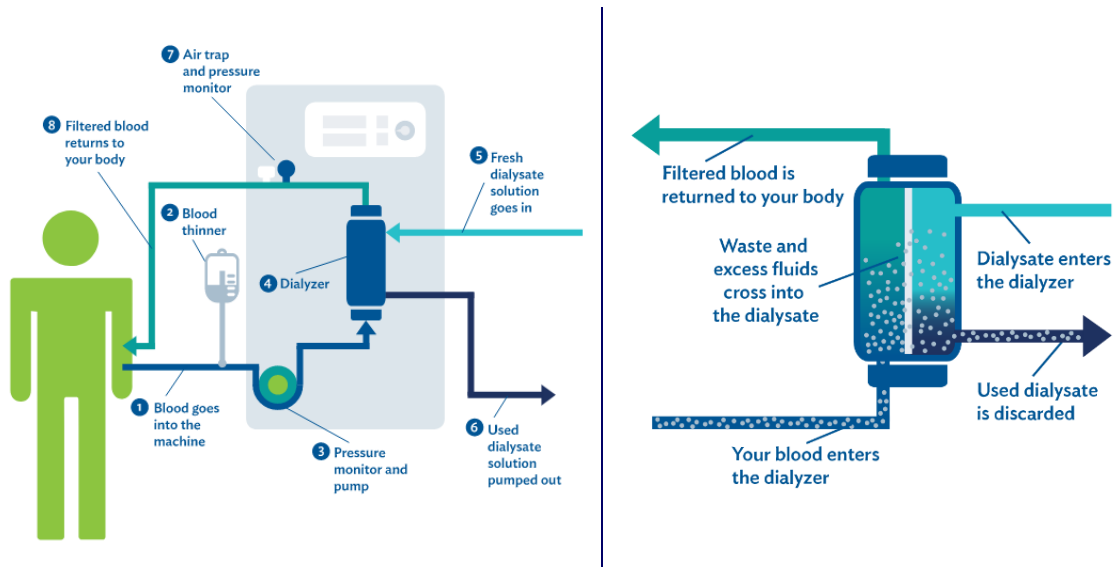
1. INTRODUZIONE	1
1.1 ACCESSO VASCOLARE PER EMODIALISI	2
1.1.1 Generalità	2
1.1.2 Catetere Venoso Centrale (CVC)	5
1.1.3 Fistola Artero-Venosa (FAV)	6
1.2 COMPLICANZE DELL'ACCESSO VASCOLARE	9
1.2.1 Complicanze dei Cateteri Venosi Centrali	9
1.2.1.1 Infezioni	9
1.2.1.2 Trombosi	10
1.2.1.3 Stenosi delle Vene Centrali	12
1.2.2 Complicanze delle Fistole Artero-Venose	13
1.2.2.1 Fallimento di Maturazione	13
1.2.2.2 Stenosi e Trombosi	13
1.2.2.3 Infezioni	14
1.2.2.4 Aneurismi e Pseudoaneurismi	15
1.2.2.5 Ischemia dell'arto	16
1.2.2.6 Scompenso Cardiaco Congestizio	17
1.3 GESTIONE DELLE COMPLICANZE DELL'ACCESSO VASCOLARE	18
1.3.1 Gestione delle complicanze da CVC	18
1.3.1.1 Infezioni	18
1.3.1.2 Trombosi	20
1.3.1.3 Stenosi delle Vene Centrali	21
1.3.2 Gestione delle complicanze da FAV	22
1.3.2.1 Fallimento di Maturazione	22
1.3.2.2 Stenosi e Trombosi	23

1.3.2.3	Infezioni	24
1.3.2.4	Aneurismi e Pseudoaneurismi	24
1.3.2.5	Ischemia dell'arto	25
1.3.2.6	Scompenso Cardiaco Congestizio	26
2.	SCOPO DELLO STUDIO	27
3.	MATERIALI E METODI	28
3.1	Popolazione	28
3.2	Definizione dei Periodi	28
3.3	Raccolta dati	29
3.4	Definizione degli Outcome	30
3.5	Analisi Statistica	31
4.	RISULTATI	32
4.1	Presentazione della popolazione nei due periodi	32
4.2	Confronto accessi vascolari al tempo iniziale e al tempo finale nei due periodi	33
4.3	Analisi pazienti incidenti e prevalenti nei due periodi	37
4.4	Confronto complicanze da CVC e da FAV	39
4.5	Accessi Vascolari a confronto	41
4.6	Analisi di mortalità nella popolazione considerata	43
5.	DISCUSSIONE	47
6.	CONCLUSIONE	55
	BIBLIOGRAFIA	57

1. INTRODUZIONE

L'emodialisi (HD) rappresenta ancora oggi il trattamento sostitutivo della funzione renale maggiormente utilizzato nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica end-stage (ESRD).¹

L'emodialisi è una tecnica extra-corporea di sostituzione della funzione renale, in cui il sangue del paziente viene depurato grazie a una membrana semipermeabile montata su una macchina apposita.²



Fonte immagine: Fresenius Kidney Care

doi: <https://www.freseniuskidneycare.com/treatment/dialysis/hemodialysis-machine#>

L'accesso vascolare (AV) può essere considerato come il punto di comunicazione tra l'apparato circolatorio del paziente e il circuito ematico extracorporeo², per cui la sua corretta funzionalità e integrità risulta essere di fondamentale importanza al fine di garantire un trattamento emodialitico efficace in questi pazienti, il quale è correlato ad una maggior sopravvivenza.¹⁻³

1.1 ACCESSO VASCOLARE PER EMODIALISI

1.1.1 Generalità

L'AV ideale dovrebbe essere ben funzionante e affidabile in modo da garantire una terapia emodialitica corretta ed efficace, associato ad un basso tasso di complicanze e scelto tenendo conto anche dei bisogni e delle preferenze del paziente.¹⁻³ Le Linee Guida sono concordi nel raccomandare l'utilizzo della fistola arterovenosa nativa (FAV) come AV di scelta in termini di costi, gestione, complicanze, rispetto all'utilizzo del catetere venoso centrale (CVC).¹⁻³ Tuttavia la scelta dell'AV più adatto dovrebbe basarsi su una valutazione multidisciplinare del paziente, in termini di comorbidità, aspettativa di vita, patrimonio vascolare, preferenze del paziente.³⁻⁴

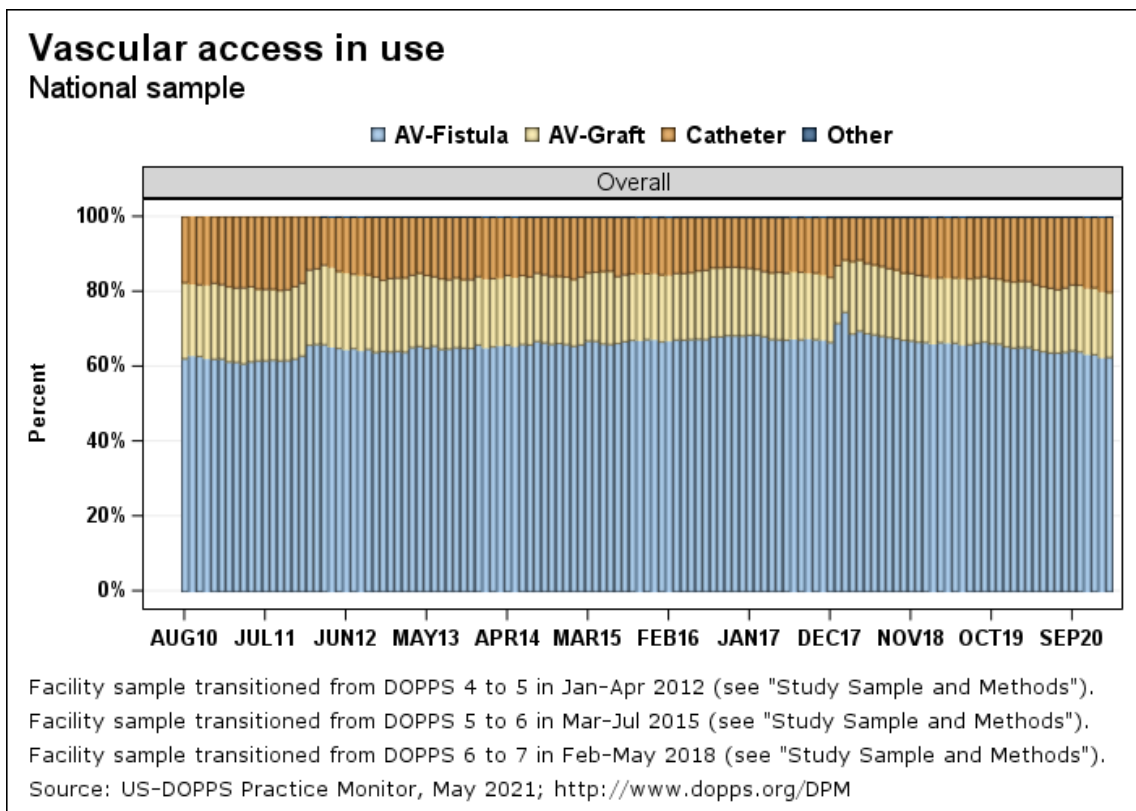
Ad oggi esistono tre principali AV: la fistola arterovenosa nativa (FAV), la fistola arterovenosa protesica (AVG, artero-venous graft) e il catetere venoso centrale (CVC).

Da un punto di vista epidemiologico, lo studio DOPPS (*The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*) ha permesso di evidenziare le differenze, a livello internazionale, nell'uso degli AV per HD. Nella prima fase dello studio, DOPPS I (1996-2001), in Europa (con cinque Paesi partecipanti, tra cui l'Italia) la percentuale di FAV rappresentava 80% di tutti

gli AV, con un 10% di AVG e un 8% di CVC, negli USA la percentuale di FAV rappresentava il 24%, con un 58% di AVG e un 17% di CVC.⁵ Nelle fasi successive, DOPPS II (2002-2004) e DOPPS III (2005-2008), si hanno ulteriori cambiamenti nell'utilizzo dell'AV nei pazienti prevalenti: negli USA, nel 2007, l'utilizzo dell'AVG scende al 28% e quello della FAV sale al 47%, probabilmente grazie anche al programma "*Fistula First*", mentre nella maggior parte dei Paesi Europei la percentuale di FAV scende a favore dell'utilizzo del CVC, ad esempio in Italia passiamo dal 90% di FAV (DOPPS I) al 83% (DOPPS III) e dal 6% di CVC al 12%, il cui incremento però non è solo dovuto alla prevalenza di pazienti anziani con comorbidità.⁶ Infine, nel DOPPS V (2012-2015), a livello globale, abbiamo un 49%-92% di utilizzo della FAV contro un 2%-49% del CVC.⁷

Nei pazienti incidenti, nel DOPPS II, si osserva come globalmente circa il 50% (range, 23-73%) inizi il trattamento emodialitico con un CVC, nonostante le Linee Guida NKF-KDOQI 1997 raccomandino la creazione e l'utilizzo della FAV in almeno il 50% dei pazienti incidenti; negli USA il 69% inizia con CVC, temporaneo o tunnellizzato, contro il 18% con la FAV, in Italia 40% (range europeo, 26%-72%) con CVC e 60% (range 23%-73%) con FAV.

È interessante notare come il tasso di utilizzo del CVC ad inizio dialisi avvenga soprattutto nei casi in cui il paziente si rechi in visita nefrologica a meno di un mese dall'inizio dell'HD rispetto ai pazienti in cui il follow up nefrologico dura da più di quattro mesi; questo avvalora la necessità di intraprendere un iter nefrologico specifico prima che il paziente inizi il trattamento emodialitico, anche al fine di scegliere l'AV più adatto.³⁻⁶



Fonte immagine: US-DOPPS Practice Monitor, May 2021.

doi: <https://www.dopps.org/DPM-HD/DPMSlideBrowser.aspx?type=Topic&id=18>

1.1.2 Catetere Venoso Centrale (CVC)

Il CVC è un tubo sottile in poliuretano, lungo circa 16-20 cm e di diametro di circa 11-14 French, che viene inserito nel lume delle vene “centrali” (giugulare interna, giugulare esterna, succlavia, femorale), con la caratteristica di arrivare a livello dell’apice dell’atrio destro oppure della vena cava superiore oppure della vena cava inferiore.²⁻⁸⁻⁹

Le due tipologie di CVC utilizzate per l’HD sono:¹⁰⁻¹¹

- CVC non tunnellizzato: utilizzato nel caso in cui sia richiesta una terapia renale sostituiva urgente. È temporaneo e non dovrebbe essere utilizzato per più di 1 o 2 settimane poiché altrimenti aumenta il rischio di complicanze catetere-correlate.
- CVC tunnellizzato cuffiato: una porzione del catetere viene fatta passare nel sottocute (tunnel sottocutaneo), è a lungo termine ed è indicato nei casi in cui sia necessaria una terapia emodialitica prolungata.

Nell’HD si preferisce, quindi, utilizzare un CVC tunnellizzato cuffiato, inserito in giugulare interna destra (se possibile), con due lumi indipendenti per premettere la circolazione del sangue nel circuito extracorporeo minimizzando il rischio di ricircolo. I principali vantaggi associati all’uso del CVC sono la possibilità di immediato utilizzo dopo l’inserzione e l’assenza di dolore durante la seduta emodialitica.¹⁰

1.1.3 Fistola Artero-Venosa (FAV)

La FAV è un'anastomosi tra una arteria e una vena native, confezionata chirurgicamente. Il processo di maturazione, noto come *arterializzazione della vena*, è dinamico e consiste nel passaggio di sangue dall'arteria alla vena, che determina un progressivo rimodellamento strutturale e funzionale della parete venosa determinato dalla pressione più elevata e dal flusso di sangue maggiore all'interno del vaso venoso rispetto alla fisiologia normale.¹²

Al fine di comprendere quando la FAV è matura e pronta per la venipuntura, si può utilizzare “*La Regola del 6*” delle Linee Guida KDOQI che stabilisce che la FAV dovrebbe raggiungere, dopo 6 settimane dal confezionamento, un diametro di almeno 6 mm, una lunghezza per l'incannulamento di almeno 6 cm, una profondità dalla superficie cutanea di 6 mm o meno, una velocità di flusso sanguigno (portata) di almeno 600 mL/min.¹²

Esistono varie tipologie di anastomosi:²

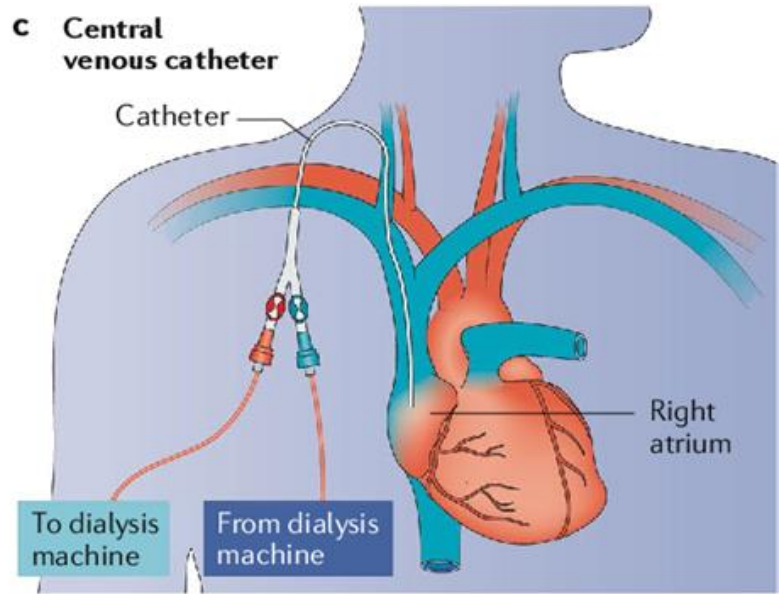
- **Termino-terminale:** entrambi i vasi sono abboccati a pieno lume. Il vantaggio consiste nello sfruttare al massimo il flusso arterioso, lo svantaggio consiste nella perdita dell'irrorazione arteriosa a valle che avverrà grazie a circoli collaterali.

- Latero-terminale: la vena viene abboccata a pieno lume alla parete dell'arteria. Questo consente di garantire un buon flusso mantenendo l'irrorazione a valle.
- Latero-laterale: i due vasi vengono avvicinati e collegati a livello delle pareti.

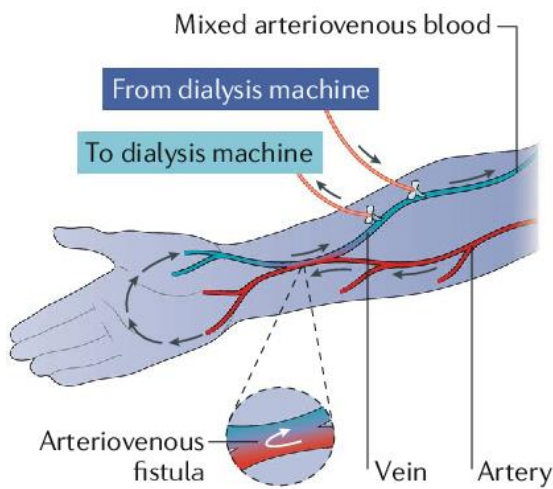
La sede di scelta è l'arto superiore non dominante, le arterie utilizzate sono l'arteria brachiale, l'arteria radiale; invece, le vene utilizzate sono la vena cefalica o la vena basilica.

Le tecniche utilizzate per il confezionamento della FAV sono varie e dipendono dall'anatomia vascolare del paziente:¹²

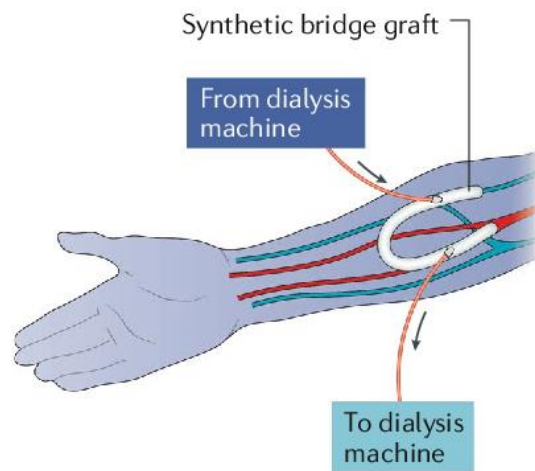
- Fistola radio-cefalica (Brescia-Cimino): si trova a livello dell'avambraccio distale.
- Fistola brachio-cefalica (Kaufmann): si trova a livello dell'avambraccio prossimale.
- Fistola brachio-basilica: di solito utilizzata se le precedenti tecniche hanno fallito. La vena basilica si trova in sede profonda e mediale, deve essere portata in superficie e lateralmente prima di procedere al confezionamento della FAV.



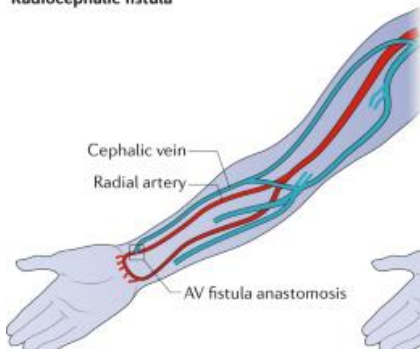
a AV fistula



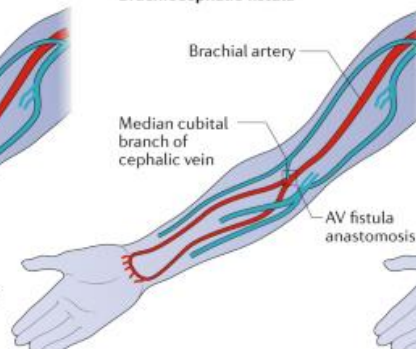
b AV graft



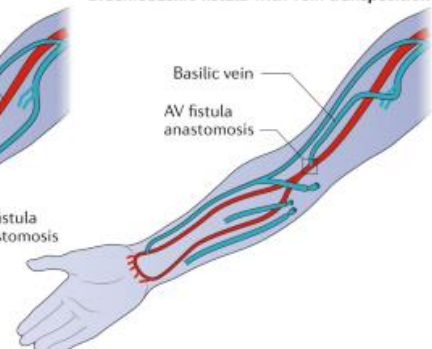
Radiocephalic fistula



Brachiocephalic fistula



Brachio basilic fistula with vein transposition



Fonte immagini: Lawson JH, Niklason LE, Roy-Chaudhury P. Challenges and novel therapies for vascular access in haemodialysis. *Nat Rev Nephrol* 2020 Oct;16(10):586-602. doi: 10.1038/s41581-020-0333-2

1.2 COMPLICANZE DELL'ACCESSO VASCOLARE

Gli AV non sono privi di complicanze, queste rappresentano una delle principali cause di comorbidità nei pazienti sottoposti ad HD e si associano ad un aumento dei costi di gestione sanitaria di questi.¹³

1.2.1 Complicanze dei Cateteri Venosi Centrali

1.2.1.1 Infezioni

Nel paziente sottoposto ad HD con CVC si possono verificare infezioni catetere-correlate (Catheter-Related Infections, CRI) che si distinguono in: batteriemie/sepsi catetere-correlate (CVC-Related Blood Stream Infections, CRBSI) e infezioni dell'emergenza cutanea (o exit site) e/o del tunnel (o tratto) sottocutaneo del CVC. Queste si associano ad un aumentato rischio di ospedalizzazione, di morbidità, di mortalità e aumentati costi di gestione.²⁻³⁻¹⁴

Le CRBSI sono definite come la presenza di manifestazioni cliniche (febbre, alterazione dello stato mentale, ipotensione, sviluppo di focolai metastatici infettivi in altre sedi) associate ad almeno un set di emocolture (da vena centrale e da vena periferica) positive per lo stesso patogeno, il quale non deve essere correlato ad altre fonti di infezioni.²⁻³⁻¹⁵

I fattori che determinano un aumentato rischio di infezioni in questi pazienti sono: lo stato di immunodepressione dei pazienti, il trattamento emodialitico

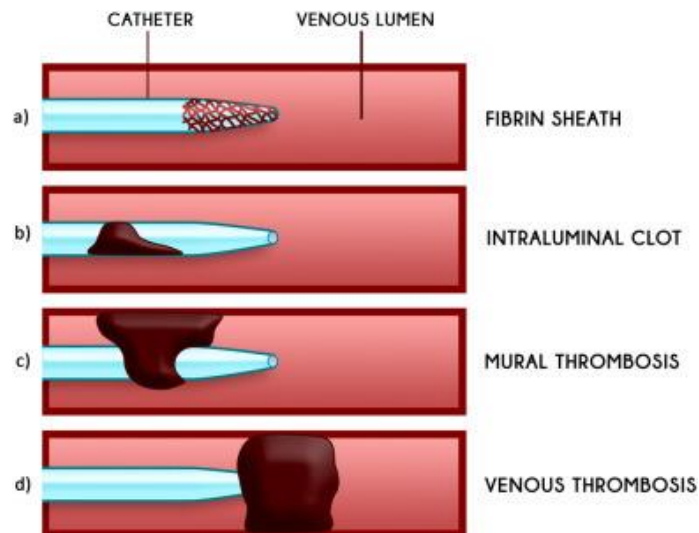
stesso per la frequente manipolazione dell'AV, la soluzione di continuità della cute data dalla presenza del CVC, le precedenti batteriemie.¹⁶

I batteri Gram-positivi sono gli autori principali di queste infezioni, poiché compongono la maggior parte della flora cutanea, tra questi ricordiamo *Staphylococcus Aureus Meticillino-sensibile* (MSSA) e *Meticillino-Resistente* (MRSA), *Staphylococcus Epidermidis*; tuttavia, anche gli organismi Gram-negativi possono avere un ruolo, seppur raramente, come *Enterococcus Vancomicina-Resistente* (VRE).¹⁶

1.2.1.2 Trombosi

Il CVC può andare incontro a malfunzionamento per ostruzione da trombosi, la quale si definisce trombosi catetere-correlata (CRT). La trombosi può interessare la parte interna del CVC, la vena centrale o, nei casi più gravi, il cuore, portando ad un rischio elevato di formazione di emboli.²⁻¹⁷

La triade di Virchow (danno endoteliale, stasi ematica, ipercoagulabilità) è sicuramente alla base dello sviluppo di trombosi: il catetere genera un danno a livello dell'endotelio, alterando così il flusso ematico e il processo coagulativo, creando delle condizioni che possono determinare la formazione di un coagulo intraluminale, di un manicotto di fibrina attorno al catetere ("fibrin sheath"), di un trombo murale che può determinare una trombosi venosa superficiale o profonda.¹⁷⁻¹⁸



Fonte immagine:

https://www.researchgate.net/figure/Schematic-image-of-thrombotic-events-that-may-be-associated-with-central-venous-catheters_fig1_285629561

Nella maggior parte dei casi le CRT sono asintomatiche, il segno più comune è il malfunzionamento del CVC durante la seduta dialitica; quando diventano sintomatiche il paziente può riferire edema, dolore, tensione dell'arto e/o del collo e discomfort o distensione della vena.

Le complicanze associate alle CRT sono: tromboembolismo polmonare, infezioni, sindrome post-trombotica (che si manifesta con edema, dolore, sensazione di pesantezza dell'arto), perdita dell'AV e più frequentemente malfunzionamento dell'AV e conseguente inadeguatezza del trattamento emodialitico.¹⁷⁻¹⁸

1.2.1.3 Stenosi delle Vene Centrali

Una delle complicanze associate al CVC, che mettono a rischio vita il paziente, sono le stenosi delle vene centrali (CVS, central vein stenosis), a livello della vena cava superiore (VCS), della vena succlavia, della vena brachiocefalica.¹⁹

Il meccanismo patogenetico alla base non è del tutto noto, si suppone un danno a livello dell'endotelio venoso, generato dal catetere, che scatena una risposta infiammatoria cui segue un ispessimento a carico della parete intimale venosa. Associato a questo si possono venire a creare una maggior alterazione della turbolenza del flusso ematico e uno stato di ipercoagulabilità che conducono ad una trombosi intravascolare ed eventualmente all'occlusione venosa parziale o completa.²⁻¹⁹

I pazienti possono essere asintomatici oppure presentare edema, dolore, senso di pesantezza a livello dell'arto omolaterale all'AV. Quando è interessata la VCS si può manifestare la *Sindrome della vena cava superiore* con edema degli arti superiori, del collo e del volto (il cosiddetto “edema a mantellina”), che, se non trattata, può condurre all'exitus del paziente, in quanto l'edema può comprimere le vie aeree superiori, si possono creare e sanguinare varici esofagee, può aumentare la pressione intracranica.¹⁹⁻²⁰

1.2.2 Complicanze delle Fistole Artero-Venose

1.2.2.1 Fallimento di Maturazione

Una possibile complicanza della FAV è rappresentata dalla protratta o mancata (*failure to mature*) maturazione della FAV; in questi casi può rendersi necessario posizionare e utilizzare un CVC come AV per intraprendere il trattamento emodialitico prima della maturazione della FAV.²¹

La FAV ha una prevalenza di fallimento di maturazione del 20%-60%, le cause sono da attribuire a: trombosi precoce, insufficiente dilatazione della vena, stenosi, dovuta all'iperplasia neointimale, che riduce il diametro del lume di più del 50%. I fattori di rischio sono associati all'età avanzata, alla scarsa compliance dei vasi, a comorbidità come ipertensione arteriosa, aterosclerosi, diabete mellito, obesità.¹²⁻²¹

1.2.2.2 Stenosi e Trombosi

Una delle cause più frequenti di fallimento della FAV è rappresentata dalla trombosi del vaso che può derivare da una stenosi dello stesso.²²

La stenosi si localizza spesso a livello peri-anastomotico, la causa è da attribuire al danno vascolare, determinato dal trauma ripetuto dell'incannulamento, ed alla conseguente alterazione emodinamica del

flusso sanguigno che determina un ispessimento e indurimento, con riduzione progressiva del lume fino alla sua occlusione, della parete vascolare della vena arterializzata.²⁻²³

La trombosi si può manifestare sia a livello della vena che dell'arteria (più frequentemente) ed è favorita dalla presenza di stenosi vascolare, stasi ematica, danno endoteliale, riduzione del flusso, stato di ipercoagulabilità, stato di volume-deplezione, ipotensione.²⁻¹²⁻²² Può verificarsi precocemente (0-30 giorni), rappresentando un fallimento di maturazione, oppure tardivamente (>30 giorni).²⁴

1.2.2.3 Infezioni

Le infezioni a livello della FAV nativa sono evenienze poco frequenti e sembrano essere principalmente associate alla tecnica di venipuntura della FAV.²⁵

Si possono manifestare con segni di infezione localizzata, con cellulite perivascolare caratterizzata da edema, eritema, secrezioni purulenti dal sito di puntura, croste necrotiche oppure, nei casi più gravi, possono evolvere verso batteriemia, stati settici, endocarditi, artriti settiche.²⁻¹⁵⁻²⁵

Sono causate soprattutto da batteri Gram-positivi come *Staphylococcus aureus* o *Staphylococcus epidermidis*.¹²⁻²⁵

1.2.2.4 Aneurismi e Pseudoaneurismi

La presenza di un aneurisma vero è una complicanza molto importante, in quanto si associa spesso alla compromissione della funzionalità e dell'utilizzo della FAV.²

La formazione dell'aneurisma si verifica a seguito di un indebolimento della parete del vaso, dovuto a venipunture ripetute, e di una dilatazione del vaso che avviene per l'elevato flusso di sangue e l'elevata pressione a livello della FAV.¹² In alcuni casi, la presenza di una stenosi a livello della vena può contribuire all'aumento della pressione sanguigna a livello della FAV e favorendo la formazione dell'aneurisma.²⁶

La presenza dell'aneurisma può essere asintomatica o determinare dolore ed essere associata o meno ad una compromissione del flusso durante la seduta emodialitica, dovuta alla presenza di tortuosità e trombosi a livello dell'aneurisma stesso. Si possono, inoltre, manifestare complicanze, come ulcerazioni, perdita dell'integrità cutanea, infezioni, rottura e sanguinamento, che può avere anche esito fatale se non trattato tempestivamente.¹²⁻²⁶

Lo pseudoaneurisma, o falso aneurisma, invece si forma per la presenza di una raccolta di sangue, chiamata ematoma, a livello della parete del vaso che si verifica a seguito del danno provocato dall'infissione dell'ago. Nel tempo se non viene cambiato il sito di venipuntura, anche gli pseudoaneurismi

possono aumentare di volume e andare incontro a rottura. A differenza dell'aneurisma vero non è comprimibile.²⁻²³

1.2.2.5 Ischemia dell'arto

A seguito del confezionamento della FAV, si verificano dei cambiamenti emodinamici che, in pazienti predisposti, possono comportare una compromissione del flusso arterioso all'estremità distale dell'arto, causando una sindrome ischemica, nota come "Sindrome da furto arterioso" ["Haemodialysis Access-induced Distal Ischaemia" (HAIDI) o "Distal Hypoperfusion Ischaemic Syndrome" (DHIS)].⁴⁻²⁷

La fisiopatologia associata all'ischemia non è del tutto nota, si considera una combinazione di fattori, tra cui l'inversione della direzione del flusso a livello delle arterie distali (anche se alcuni studi hanno confutato questa causa²⁸), la bassa pressione arteriosa a livello distale, lo stato uremico nel paziente con CDK, la presenza di patologie pre-esistenti come diabete e aterosclerosi in cui la vasculopatia determina una alterazione delle arterie collaterali (arteriopatia obliterante periferica).²⁻²⁷⁻²⁸

I sintomi si associano ai vari gradi di ischemia: mano pallida e fredda, letto ungueale cianotico, ridotto polso radiale, dolore intermittente o continuo durante la seduta emodialitica, dolore per l'uso della mano o a riposo, sintomi neurologici e nei casi più avanzati ulcerazioni e necrosi con il rischio di

amputazione dell'arto.²⁻²⁸ I sintomi neurologici si associano ad un danno a livello dei *vasa nervorum* con conseguenti alterazioni nella funzionalità nervosa con disfunzione/disabilità dell'arto, sensazione di debolezza, parestesie, intorpidimento, formicolio.²⁷⁻²⁸⁻²⁹

1.2.2.6 Scompenso Cardiaco Congestizio

La creazione della FAV comporta uno shunt dal sistema arterioso a quello venoso, determinando un incremento del ritorno venoso al cuore, quindi un aumento della portata cardiaca, che si stima essere di circa 20-30%, che comporta cambiamenti dimensionali, come l'ipertrofia del ventricolo sinistro, e funzionali del cuore. Soprattutto in pazienti con una preesistente efficienza miocardica compromessa, questo rimodellamento cardiaco può condurre ad uno scompenso cardiaco congestizio.²⁻³⁰

1.3 GESTIONE DELLE COMPLICANZE DELL'ACCESSO VASCOLARE

1.3.1 Gestione delle complicanze da CVC

1.3.1.1 Infezioni

Se si sospetta una CRI vengono effettuati esami colturali: il tampone cutaneo dell'exit site in caso di sospetta infezione dello stesso, emocolture (il sangue viene prelevato dalla vena centrale, quindi dal CVC, e da una vena periferica) in caso di sospetta infezione del tunnel sottocutaneo o CRBSI o, in generale, in presenza di sintomi sistemici correlati ad infezione. Nel caso in cui venga rimosso il CVC si effettua anche l'esame colturale della punta interna.²⁻³

Si instaura inizialmente una terapia antibiotica empirica:

- nel caso di infezione dell'exit site: copertura Gram-positivi. Di solito si effettua una terapia antibiotica topica e una scrupolosa cura dell'exit site.
- nel caso di infezione del tunnel sottocutaneo: copertura Gram-positivi e Gram-negativi
- nel caso di CRSBI o Batteriemia: copertura Gram-positivi, tra cui MRSA, e Gram-negativi

Successivamente, a seguito dei risultati degli esami colturali e dell'antibiogramma, si passa ad una terapia antibiotica mirata, che consente

di trattare correttamente l'infezione ed evitare lo sviluppo di antibiotico-resistenze.²⁻³

Di norma, nel caso di CRBSI, infezione del tunnel sottocutaneo e presenza sintomi sistemici in corso di infezione dell'exit site si procede alla rimozione del CVC e inserimento di un catetere temporaneo in un altro sito. Tuttavia, è necessaria una attenta valutazione, poiché spesso in questi pazienti ci sono difficoltà a creare un nuovo AV, di conseguenza al termine di ogni seduta emodialitica, come trattamento adiuvante, si può effettuare la chiusura del CVC con una "soluzione lock" costituita da antibiotico ad alte concentrazioni associato ad Eparina o Citrato.²⁻³⁻³¹

Si rende necessario, inoltre, al fine di prevenire le CRI, mettere in pratica delle accortezze che riguardano sia il paziente, che dovrà attuare una corretta igiene personale, sia il Personale medico-infermieristico, che dovrà applicare le corrette procedure per evitare la trasmissione di infezioni, potendo esso stesso essere un veicolo di infezioni. La prevenzione delle CRI inizia dal posizionamento del CVC, continua durante la procedura dialitica nelle fasi di attacco e stacco, termina con la medicazione dell'AV a fine seduta.²⁻¹⁴⁻³²

1.3.1.2 Trombosi

Generalmente se si sospetta un malfunzionamento del CVC per trombosi, si procede all'utilizzo empirico di agenti trombolitici, come *Urochinasi* (attivatore del plasminogeno urinario) oppure *Alteplase*, un R-tPA (attivatore tissutale ricombinante del plasminogeno) al fine di ripristinare la pervietà del CVC. Questo determina una risoluzione momentanea che permette di effettuare il trattamento emodialitico, ma non rimuove completamente la causa di malfunzionamento.²⁻¹⁷⁻³³

Nel caso in cui il quadro non si risolvesse, può rendersi necessaria la rimozione e sostituzione del CVC, questo comporta un aumentato rischio di ospedalizzazione e di costi di gestione.³³

Gli esami di imaging che vengono effettuati per la conferma della diagnosi di trombosi sono l'Eco-Color-Doppler, l'AngioTC e la Flebografia con mezzo di contrasto.³³

Al fine di prevenire le CRT si consiglia di inserire il CVC a livello della vena cava superiore al di sopra dell'atrio destro e di utilizzare delle "soluzioni lock" per mantenere la pervietà del catetere, come Eparina, Sodio Citrato, tenendo conto dei possibili effetti collaterali associati.³³

1.3.1.3 Stenosi delle Vene Centrali

La diagnosi viene sospettata sulla base dei sintomi e confermata tramite una Flebografia o TC con mezzo di contrasto che conferma la presenza di una stenosi significativa, che si verifica quando la riduzione del diametro del vaso è maggiore del 50%. La terapia consiste nell'immediata rimozione del CVC e infusione di Eparina; se necessario, si ricorre anche ad un trattamento endovascolare tramite all'angioplastica percutanea transluminale (PTA) con palloncino, durante la quale si può posizionare uno stent intravascolare, al fine di ridurre il rischio di ri-stenosi.¹⁹⁻²⁰

1.3.2 Gestione delle complicanze da FAV

1.3.2.1 Fallimento di Maturazione

Per valutare la corretta maturazione della FAV, e quindi la possibilità di procedere alla venipuntura, spesso è sufficiente l'esame obiettivo effettuato da Personale medico-infermieristico esperto; nel caso in cui ci fossero dei dubbi si può eseguire un Eco-Color-Doppler (ECD) con valutazione emodinamica, attraverso il calcolo della portata dell'AV a livello dell'arteria brachiale. Risulta utile effettuare il calcolo della portata tramite ECD, più volte durante il primo mese, al fine di valutare se l'AV andrà correttamente incontro a maturazione, anche se più lentamente, oppure se ci fossero rischi di fallimento e quindi procedere alla loro correzione.³⁴

Secondo le raccomandazioni dell'*European Renal Best Practice (ERBP)* del 2019, al fine di promuovere la maturazione della FAV, si può somministrare ai pazienti con ESKD Aspirina, Ticlopidina o Clopidogrel nei primi due mesi, al fine di ridurre gli eventi trombotici.³⁵

In alcuni casi, può rendersi necessario eseguire una revisione della FAV, sia tramite una correzione chirurgica, con ad esempio legature delle vene collaterali, prossimalizzazione dell'AV o entrambe, oppure tramite un trattamento endovascolare, come ad esempio l'angioplastica con palloncino o l'obliterazione delle vene collaterali; entrambe le tecniche consentono di ottenere la pervietà dell'AV.³⁵

1.3.2.2 Stenosi e Trombosi

Una volta creata la FAV è utile effettuare una sorveglianza attraverso una rivalutazione periodica della funzionalità dell'accesso, al fine di diagnosticare precocemente eventuali complicanze come stenosi prevenendo il rischio di trombosi.²⁻²²

Le Linee Guida consigliano di eseguire una valutazione clinica obiettiva, valutando la presenza del thrill e l'aspetto dell'AV, prima di ogni seduta, e una valutazione strumentale tramite calcolo della portata del flusso ematico, che può essere attuato tramite ECD o Angio-RMN, test del ricircolo, misurazioni delle pressioni venose e arteriose. La valutazione della portata tramite ECD, da effettuarsi nei giorni interdialitici o prima della seduta di HD, risulta il test di scelta, poiché valori bassi di flusso di sangue, <300-500 mL/min, o la loro progressiva riduzione nel tempo sono patognomonic di una disfunzione dell'AV e possibile presenza di stenosi o trombosi.³⁴

In presenza di stenosi significativa (>50% del diametro del lume), si consiglia il trattamento mediante PTA o in alcuni casi la revisione chirurgica.

In caso di stenosi precoce, ovvero a meno di 7 giorni dal confezionamento, è indicata la revisione chirurgica, altrimenti nei casi tardivi la terapia di prima scelta è quella endovascolare con angioplastica con palloncino ed eventualmente lo stenting.²⁴

Sia il trattamento chirurgico che endovascolare possono essere utilizzati in presenza di trombosi. Il trattamento chirurgico consiste nella trombectomia con catetere Fogarty, il trattamento endovascolare si avvale della tromboaspirazione e dell'angioplastica con palloncino, in entrambi i casi si può associare il trattamento della lesione stenotica.²⁻²⁴⁻³¹

1.3.2.3 Infezioni

In presenza di una possibile infezione, si effettuano esami colturali del materiale essudato dalla FAV, se presente, ed emocolture, soprattutto in presenza di sintomi sistemici. Si inizia con una terapia antibiotica empirica ad ampio spettro, che copra sia Gram-positivi che Gram-negativi, per poi passare ad una terapia antibiotica mirata sulla base dei risultati dell'antibiogramma.²⁻³

Da un punto di vista preventivo, il paziente deve essere educato a mantenere l'AV pulito. Inoltre, si consiglia il lavaggio della cute e l'ispezione dell'area previa incannulazione.³

1.3.2.4 Aneurismi e Pseudoaneurismi

La presenza di un aneurisma richiede, in genere, la riparazione chirurgica nei casi in cui siano presenti ulcerazioni o perdita dell'integrità cutanea, se non trattato aumenta il rischio di rottura e sanguinamento.¹²

La diagnosi viene effettuata tramite la valutazione clinica dell'AV e confermata dall'Eco-color-Doppler, che permette di valutare le dimensioni dell'aneurisma e la presenza di eventuali stenosi.³

Secondo le Linee Guida KDOQI, in presenza di aneurisma/pseudoaneurisma è sconsigliato il suo incannulamento, al fine di prevenire la perdita dell'AV e delle complicanze. Se l'aneurisma/pseudoaneurisma progredisce e/o diventa sintomatico si consiglia di intervenire chirurgicamente, se si riscontra anche la presenza di una stenosi si procede alla correzione endovascolare.³⁻²⁶

Esistono varie tecniche chirurgiche utilizzate per la riparazione dell'aneurisma: resezione dell'aneurisma con confezionamento di una nuova anastomosi, escissione con interposizione della grande vena safena oppure di un graft protesico, escissione con legatura dell'aneurisma (non consente di preservare l'AV). Le tecniche endovascolari vengono riservate al trattamento del segmento stenotico, se presente.³⁻²⁶⁻³⁶

1.3.2.5 Ischemia dell'arto

La diagnosi viene posta tramite la valutazione obbiettiva della temperatura della mano, del polso arterioso, della saturazione periferica in entrambi gli arti, e l'esecuzione di un ECD e di una Angiografia.²⁻³⁷

Lo scopo del trattamento è di intervenire sull'ischemia mantenendo l'AV. Nei primi gradi si attua una sorveglianza poiché il quadro può migliorare, nei casi più avanzati si interviene chirurgicamente.² Le opzioni sono tante dalla prossimalizzazione dell'anastomosi artero-venosa (PAVA), alla rivascolarizzazione distale e legatura a intervalli (DRIL), fino alla drastica chiusura dell'AV con la sua legatura.²⁸⁻³⁸ Durante queste procedure può rendersi necessario l'inserimento di un CVC temporaneo o tunnellizzato al fine di continuare la terapia emodialitica.³⁷

1.3.2.6 Scompenso Cardiaco Congestizio

Al fine di prevenire un'insufficienza cardiaca nei pazienti portatori di FAV è necessario il controllo dimensionale della fistola, poiché un aumento eccessivo si associa ad un ulteriore incremento del ritorno venoso al cuore.² I trattamenti che vengono effettuati sono sovrapponibili a quelli effettuati nella Sindrome da furto, in quanto, in entrambi i casi, la causa è determinata da una fistola ad alta portata (*high-flow AV*).³ In alcuni casi, quindi, può rendersi necessaria la chiusura definitiva dell'AV.²

2. SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo di questo studio è quello di analizzare se il coinvolgimento di un chirurgo dedicato al confezionamento delle FAV contribuisca ad avvicinarsi al *gold standard* delle Linee Guida in termini di percentuale di FAV in pazienti incidenti e prevalenti e se l'incremento dell'accesso vascolare ottimale migliori l'*outcome* in termini di infezioni e ricoveri nei pazienti con MRC sottoposti ad HD.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Popolazione

Abbiamo condotto uno studio retrospettivo in cui sono stati inclusi 620 pazienti con MRC sottoposti a terapia emodialitica presso l'Ospedale Policlinico San Martino di Genova, tra il 01 aprile 2019 ed il 31 marzo 2020 (n = 327) e tra il 01 aprile 2020 ed il 31 marzo 2021 (n = 293).

Sono stati inclusi sia i pazienti incidenti (n = 113) che i pazienti prevalenti (n = 507) in entrambi i periodi.

Sono stati esclusi i pazienti che hanno eseguito il trattamento emodialitico in acuto e i pazienti con MRC, incidenti e prevalenti, in terapia emodialitica con un periodo di follow up inferiore a 4 mesi all'interno del periodo di osservazione.

3.2 Definizione dei Periodi

Abbiamo definito il primo periodo (P1), caratterizzato da una politica di confezionamento della FAV standard secondo le abitudini di reparto, il periodo intercorso tra il 01 aprile 2019 e il 31 marzo 2020 e il secondo periodo (P2), caratterizzato da interventi volti ad aumentare la percentuale di pazienti con FAV funzionante al fine di avvicinarsi alle indicazioni delle Linee Guida, l'intervallo di tempo tra il 01 aprile 2020 e il 31 marzo 2021.

Per entrambi i periodi, sono stati raccolti i dati inerenti all'AV utilizzato per la terapia emodialitica:

- all'inizio dell'osservazione (P1 01-04-19, P2 01-04-20) per i pazienti prevalenti, includendo anche quello utilizzato dai pazienti incidenti, seppur la data di inizio dialisi degli stessi non coincidesse con la data di inizio osservazione;

- alla fine dell'osservazione (P1 31-03-20, P2 31-03-21) per i pazienti prevalenti e incidenti, includendo anche quello utilizzato dai pazienti deceduti o trapiantati durante l'intervallo di tempo, seppur la data non coincidesse con la data di fine osservazione.

3.3 Raccolta dati

Per la raccolta dati abbiamo avuto accesso alle cartelle cliniche dei pazienti ed ai software ospedalieri di gestione della cartella informatizzata e degli esami ematochimici, tra cui *Gepadial*, *TrakCare*, *Laboweb*, *SuitEstensa*.

I dati raccolti sono stati: le informazioni anamnestiche (età, sesso, presenza di comorbidità, in particolare ipertensione, diabete, malattia coronarica), il tipo di AV utilizzato per la terapia emodialitica, i dati inerenti all'efficacia del trattamento emodialitico quali il ritmo settimanale, il Kt/V, l'URR e le complicanze intercorse relative all'utilizzo dell'AV (infezioni, trombosi, necessità di ricovero).

Gli AV considerati per le analisi sono stati divisi in CVC e FAV/AVG, in quanto solo 3 pazienti dell'intera popolazione utilizzava un graft protesico.

3.4 Definizione degli Outcome

Abbiamo definito 'infezioni' quelle a partenza dall'AV, sia per la FAV che per il CVC, che hanno determinato manifestazioni cliniche (febbre, arrossamento del sito, dolore), per le quali era presente un dato di laboratorio (emocoltura, tampone cutaneo) che confermava l'infezione a seguito della quale è stata impostata una terapia antibiotica. Sono state escluse le contaminazioni batteriche del CVC che non hanno portato allo sviluppo di setticemia o alla necessità di terapia antibiotica.

Abbiamo definito 'trombosi' quelle catetere-correlate (CRT) che hanno necessitato una terapia farmacologica e richiesto la sostituzione del CVC stesso e quelle presenti a livello della FAV che sono state diagnosticate mediante un esame strumentale (ECD). Abbiamo inoltre registrato se le trombosi hanno richiesto un intervento endoscopico o chirurgico per la risoluzione della stessa.

Abbiamo definito 'ricoveri' le ospedalizzazioni avvenute a causa di una complicanza relativa all'AV, sia per CVC (es. ricovero per sostituzione o per infezione) che per la FAV (es. ricovero per angioplastica).

La data di morte per tutte le cause è stata registrata sulla base dei dati rilevati dai Registri Regionali.

3.5 Analisi Statistica

I dati delle variabili continue con distribuzione normale sono espressi con media \pm deviazione standard, altrimenti in caso di distribuzione non normale con mediana e range interquartile. Queste ultime sono state trasformate in logaritmi per le analisi statistiche. Le analisi delle variabili continue in relazione ai due periodi e all'accesso vascolare sono state eseguite tramite t-test di Student. Le proporzioni delle variabili categoriche sono state analizzate tramite test del χ^2 .

Le relazioni tra le variabili e l'outcome decesso per tutte le cause sono state indagate come Regressione di Cox. I pazienti sono stati censiti al momento dello sviluppo dell'outcome o alla fine del periodo di osservazione. È stato considerato statisticamente significativo un valore di $p < 0.05$.

Le analisi statistiche sono state eseguite con il software STATA, versione 14.2 (StataCorp, College Station, TX).

4. RISULTATI

4.1 Presentazione della popolazione nei due periodi

Nello studio condotto, il numero totale dei pazienti osservati nel primo periodo, P1, è stato di 327, di cui 111 femmine (34%), con un'età media di 72 ± 14 anni; mentre nel secondo periodo, P2, il numero totale di pazienti è stato di 293, di cui 101 femmine (35%), con un'età media di 71 ± 14 anni.

La comorbidità indagate nella popolazione in studio sono state la presenza di ipertensione arteriosa (77.7% nel P1 e 81.6% nel P2), di diabete mellito (34.9% nel P1 e 37.9% nel P2) e di malattia coronarica, CAD, (20.5% nel P1 e 22.2% nel P2).

La percentuale di pazienti con diuresi residua è stata pari all'83.5% nel P1 e al 91.7% nel P2 ($p < 0.05$), mentre i pazienti in Lista Attiva per il Trapianto di Rene (LAT) sono stati 49 (15.1%) nel P1 e 43 (14.8%) nel P2.

La durata media di HD è stata valutata tenendo conto della data di prima emodialisi dei pazienti in studio ed è stata di 3 ± 6 anni nel P1 e di 4 ± 3 anni nel P2.

Nella popolazione in studio in entrambi i periodi, non si evidenziano differenze statisticamente significative nelle valutazioni effettuate, eccetto per la presenza di diuresi residua.

Tabella 1. Descrizione della popolazione.

	P1	P2	p
N	327	293	
Età, anni	72 ± 14	71 ± 14	0.540
Femmine, n(%)	111 (34)	101 (35)	0.890
Maschi, n(%)	216 (66)	192 (65)	0.890
Ipertensione, n(%)	254 (78)	239 (82)	0.230
Diabete mellito, n(%)	114 (35)	111 (38)	0.435
CAD, n(%)	67 (20.5)	65 (22)	0.607
Diuresi residua, n(%)	182 (83.5)	198 (92)	0.010
Pazienti in Lista Attiva Trapianto, n(%)	49 (15)	43 (15)	0.918
Durata HD, anni	3 ± 6	4 ± 3	0.137

4.2 Confronto Accessi Vascolari iniziale e finale nei due periodi

Nei due periodi osservati abbiamo valutato l'AV, CVC o FAV, che i pazienti utilizzavano per il trattamento emodialitico all'inizio (Ti) e alla fine (Tf) del periodo di osservazione.

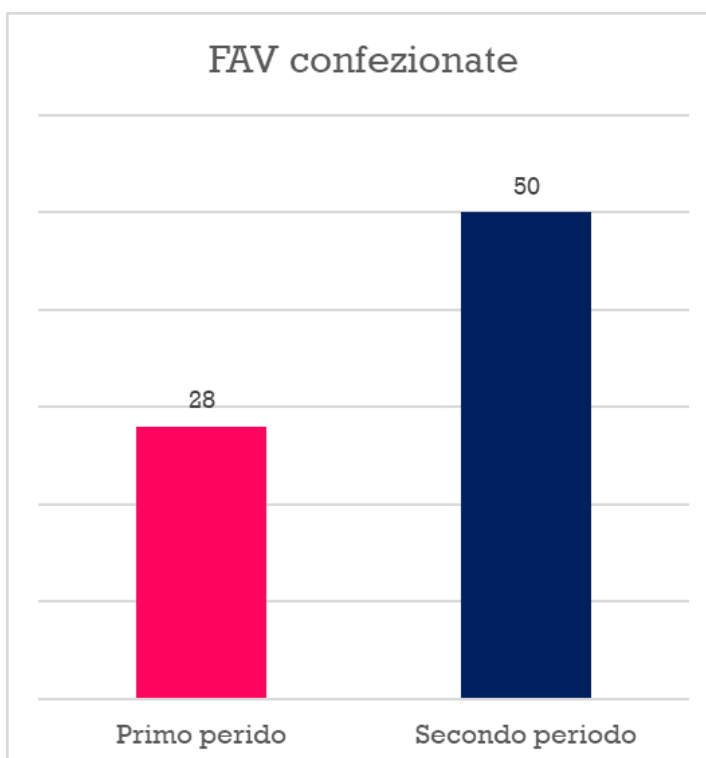
Alcuni pazienti della nostra coorte avevano più di un AV durante i periodi di osservazione per diverse motivazioni:

- FAV in attesa di maturazione (n=1 in P1), per cui è stato posizionato anche un CVC
- Complicanze della FAV che hanno reso necessario utilizzare un CVC (n=11 nel P1 e n=8 nel P2).

Nel P1 i pazienti che al Ti dializzavano con FAV e poi al Tf con CVC sono stati 12 (11 per complicanze e 1 per immaturità FAV), nel P2 sono stati 9 i pazienti passati da FAV a CVC, tutti per complicanza. Viceversa, nel P1 i pazienti che sono passati da CVC a FAV sono stati 14, mentre nel P2 sono stati 25.

Il confronto tra i due periodi è stato fatto al fine di valutare se l'incremento del numero di FAV confezionate (vedi *Figura 1a*) durante il secondo periodo abbia avuto un ruolo nel migliorare la percentuale di pazienti che dializzano con FAV.

Figura 1a. Numero di FAV confezionate nei due periodi.



Nel P1, al Ti i pazienti che dializzavano con CVC erano 157 (48%) e quelli con FAV erano 170 (52%), al Tf i pazienti dializzavano con CVC erano 155 (47%) e quelli con FAV erano 172 (53%). L'incremento dei pazienti con FAV è stato del 1.2%, la riduzione dei pazienti con CVC è stata del 1.27%. Nel P2, invece, al Ti i pazienti che dializzavano con CVC erano 158 (54%) e quelli con FAV erano 135 (46%), mentre al Tf i pazienti che dializzavano con CVC erano 142 (48%) e con FAV 151 (52%). L'incremento dei pazienti con FAV è stato del 12%, la riduzione dei pazienti con CVC è stata del 10%. Questi dati sono rappresentati nella *Figura 1b*.

La discrepanza visibile tra il Tf del P1 e il Ti del P2 è spiegata dalla flow chart nella *Figura 1c*.

Durante il primo periodo di osservazione i pazienti deceduti sono stati 59 (18%), di cui 3 (0.9%) a causa dell'infezione da Sars-Cov-2. L'AV utilizzato da questi pazienti era nel 45.8% (n=27) dei casi il CVC e nel 54.2% (n=32) dei casi la FAV. I pazienti che sono stati sottoposti a trapianto renale sono stati 12 (3.7%) di cui il 100% con la FAV. A seguito di questo, i pazienti rimasti in HD sono stati 256 (128 con FAV e 128 con CVC). Mentre i pazienti incidenti nel P2 sono stati 37, di cui 7 con FAV e 30 con CVC.

Figura 1b. Confronto tra Ti e Tf, in termini di accesso vascolare utilizzato, nei due periodi.

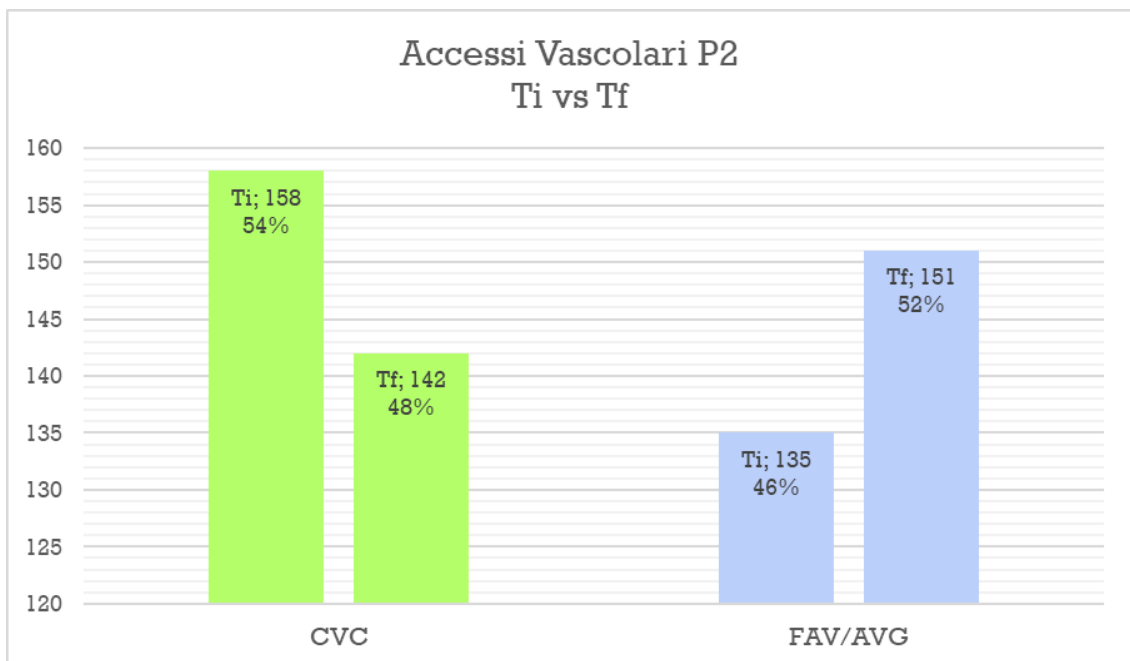
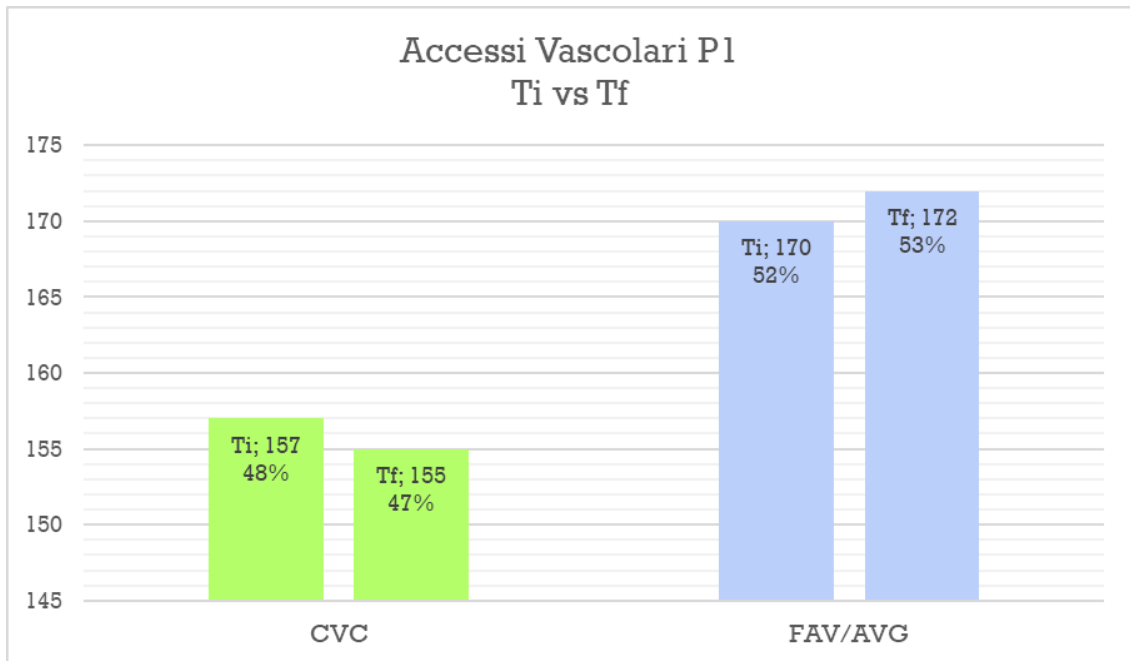
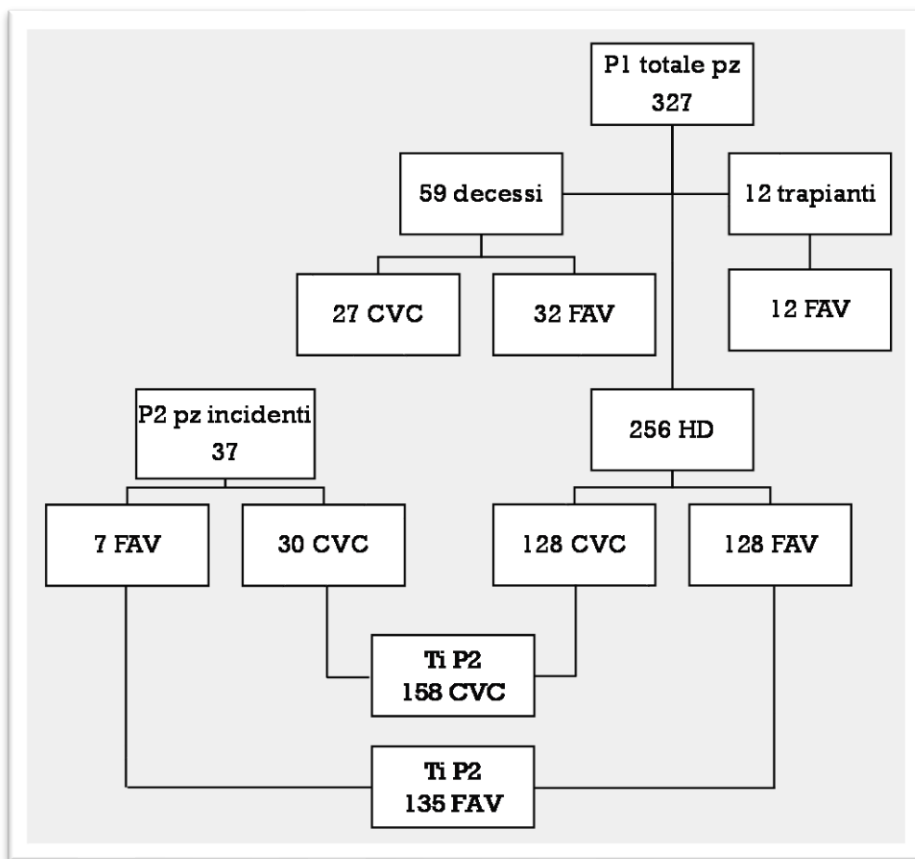


Figura 1c. Flow Chart passaggio Tf P1 e Ti P2.



4.3 Analisi pazienti incidenti e prevalenti nei due periodi

Andando ad osservare nel dettaglio il numero dei pazienti incidenti, ovvero coloro che hanno iniziato l'HD durante il periodo di osservazione, (n=76 nel P1 e n=37 nel P2), e quello dei pazienti prevalenti, coloro che erano già sottoposti ad HD prima dell'inizio dell'osservazione, (n=251 nel P1 e n=256 nel P2), risulta statisticamente significativo nel confronto dei due periodi ($p < 0.05$).

Nel P1 i pazienti incidenti con FAV sono stati il 19.7% contro un 80.3% di CVC, mentre nel P2 sono stati rispettivamente il 18.9% e l'81.1%; al Tf, tuttavia, abbiamo avuto un incremento, in entrambi i periodi, della percentuale di coloro che dializzano con la FAV (P1 29% con un incremento del 47%; P2 27% con un incremento del 43%).

Per quanto riguarda i pazienti prevalenti, nel P1 sono stati 251, di cui il 38% dializzava con CVC e il 62% con FAV al Ti, mentre al Tf il 40% dializzava con CVC e il 60% con FAV, con una riduzione del 3.2% di pazienti che dializzavano con FAV.

Nel P2, invece, i pazienti prevalenti sono stati 256, di cui al Ti la percentuale di pazienti che dializzava con CVC e con FAV era la stessa (50% e 50%), mentre al Tf c'è stato un incremento del 10% di pazienti che dializzavano con FAV, passando al 55%, e una riduzione del 10% dei pazienti che dializzavano con CVC, passando al 45%. Questo può essere sempre ricondotto all'incremento del numero di FAV funzionanti confezionate durante il P2.

Tabella 2. Pazienti incidenti e prevalenti nei due periodi.

	P1	P2	p
N	327	293	
Incidenti, n(%)	76 (23.2)	37 (12.6)	0.001
Incidenti con CVC al Ti, n(%)	61 (80)	30 (81)	0.918
Incidenti con FAV al Ti, n(%)	15 (20)	7 (19)	0.918
Incidenti con CVC al Tf, n(%)	54 (71)	27 (73)	0.832
Incidenti con FAV al Tf, n(%)	22 (29)	10 (27)	0.832
Prevalenti, n(%)	251 (76.8)	256 (87.4)	0.001
Prevalenti con CVC al Ti, n(%)	96 (38)	128 (50)	0.008
Prevalenti con FAV al Ti, n(%)	155 (62)	128 (50)	0.008
Prevalenti con CVC al Tf, n(%)	101 (40)	115 (45)	0.286
Prevalenti con FAV al Tf, n(%)	150 (60)	141 (55)	0.286

4.4 Confronto complicanze da CVC e da FAV

Abbiamo effettuato un confronto tra i due periodi di osservazione, P1 e P2, in termini di complicanze secondarie all'AV.

Come si evidenzia nella *Tabella 3a* e nella *Tabella 3b*, si notano rare differenze statisticamente significative tra i due periodi: questo deriva dal fatto che nonostante l'aumento dei pazienti che dializzavano con FAV nel P2, alcuni, avendola appena confezionata, utilizzavano anche come AV il CVC, di conseguenza risulta difficile stabilire una riduzione del numero di complicanze tra i due periodi.

Tabella 3a. Complicanze da CVC, confronto tra i due periodi.

	P1	P2	p
Pz con CVC, n	171	173	
Infezioni totali, n	0.26 ± 0.71	0.26 ± 0.63	0.969
Infezioni MRSA, n(%)	2 (7.1)	4 (11.8)	0.540
Setticemia, n(%)	19 (67.9)	28 (82.4)	0.249
Trombosi, n(%)	13 (7.6)	23 (13.3)	0.085
Sostituzione o Rimozione CVC, n(%)	39 (22.8)	50 (28.9)	0.197
Ricoveri per complicanze, n	0.18 ± 0.51	0.20 ± 0.52	0.628

Tabella 3b. Complicanze da FAV, confronto tra i due periodi.

	P1	P2	p
Pz con FAV, n	210	204	
FAV utilizzata, n(%)	194 (92.4)	174 (85.3)	0.022
Sanguinamento, n(%)	30 (14.3)	28 (13.7)	0.870
Ematoma, n(%)	28 (13.3)	24 (11.8)	0.630
Infezione, n(%)	3 (1.4)	3 (1.5)	0.971
Pseudoaneurismi, n(%)	9 (4.3)	5 (2.5)	0.302
Trombosi o Stenosi, n(%)	24 (11.4)	24 (11.8)	0.915
Angioplastica, n(%)	19 (90.1)	20 (9.8)	0.792
Ricoveri per complicanze, n	0.08 ± 0.28	0.07 ± 0.26	0.921

4.5 Accessi Vascolari a confronto

Abbiamo, infine, messo a confronto la popolazione con CVC e la popolazione con FAV, visibili in *Tabella 4*, valutando gli AV al Tf di entrambi i periodi, senza considerare la divisione dei periodi.

Per quanto riguarda i pazienti incidenti e prevalenti, abbiamo una conferma dei dati presentati precedentemente in *Tabella 2*: si nota un numero maggiore di pazienti che iniziano l'HD con il CVC e un numero maggiore di pazienti prevalenti che utilizzano la FAV.

Mettendo a confronto le due tipologie di AV, si notano differenze statisticamente significative in termini di complicanze:

- i pazienti con FAV vanno incontro a infezioni nel 4.6% dei casi mentre i pazienti con CVC nel 17.5% ($p < 0.000$)
- le trombosi si verificano nel 10.2% dei pazienti con FAV e nel 15.8% dei pazienti con CVC ($p = 0.037$)
- i ricoveri avvenuti a causa di complicanze dell'AV sono maggiori nella popolazione con CVC rispetto a quella con la FAV, rispettivamente 13.8% e 6.5%. ($p = 0.009$)

Oltre a ciò, notiamo anche differenze nell'età e nelle comorbidità: i pazienti con FAV tendono ad essere più giovani dei pazienti con CVC (68 ± 0.82 anni vs 74 ± 0.76 anni), a soffrire meno di diabete mellito, ma più di ipertensione arteriosa e ad avere una diuresi residua maggiore.

Non si notano differenze nel numero di decessi tra i due AV, ma i pazienti con FAV vanno più frequentemente incontro a trapianto renale.

Infine, i nostri dati dimostrano che i parametri di efficienza dialitica, Kt/V e URR, siano maggiori nei pazienti con FAV e quindi come questi pazienti riescano a dializzare meglio rispetto a coloro che utilizzano il CVC.

Tabella 3. CVC vs FAV.

	CVC	FAV	p
N, al Tf del P1 e P2	297	323	
Età, anni	74 ± 0.76	68 ± 0.82	0.000
Femmine, n(%)	119 (40)	93 (29)	0.003
Maschi, n(%)	178 (60)	230 (71)	0.003
Ipertensione, n(%)	215 (72.4)	278 (86.1)	0.000
Diabete mellito, n(%)	121 (40.7)	104 (32.2)	0.027
CAD, n(%)	68 (22.9)	64 (19.8)	0.349
Diuresi residua, n(%)	212 (90.9)	168 (83.6)	0.020
Pazienti in Lista Attiva Trapianto, n(%)	19 (6.5)	73 (22.7)	0.000
Incidenti, n(%)	81 (27)	32 (10)	0.000
Prevalenti, n(%)	216 (73)	291 (90)	0.000
Decessi, n(%)	64 (21.5)	56 (17.3)	0.185
Decessi per Sars-Cov-2, n(%)	8 (2.7)	9 (2.8)	0.944
Trapianti, n(%)	4 (1.3)	15 (4.6)	0.017
Kt/V, n	1.35 ± 0.03	1.50 ± 0.02	0.000
URR, %	67 ± 1.13	71 ± 0.54	0.000

Regime bisettimanale, n(%)	64 (22)	233 (78)	0.009
Regime trisettimanale, n(%)	42 (13)	281 (87)	0.009
Infezioni, n(%)	52 (17.5)	15 (4.6)	0.000
Trombosi, n(%)	47 (15.8)	33 (10.2)	0.037
Ricoveri, n(%)	21 (13.8)	21 (6.5)	0.009

4.6 Analisi di mortalità nella popolazione considerata

I dati di *outcome* dei pazienti riguardanti mortalità generale, quella associata a Sars-Cov-2, il tasso di trapianto renale e la persistenza in emodialisi, sono schematizzati nella *Figura 2* e nella *Tabella 4a*.

I decessi sono stati 59 (18.1%) nel P1 e 61 (20.8%) nel P2; nello specifico, considerando l'AV nel P2 i decessi sono stati il 15.9% nei pazienti FAV/AVG e il 26.1% in quelli con CVC (p=0.032).

Inoltre, da questi dati notiamo differenze statisticamente significative tra i due periodi nel numero di pazienti deceduti a causa di Sars-Cov-2, superiori nel P2, periodo che ha coinciso con l'inizio della pandemia, ma non sono presenti differenze di mortalità per Sars-Cov-2 relative all'AV utilizzato.

Figura 2. Confronto *outcome* dei due periodi.

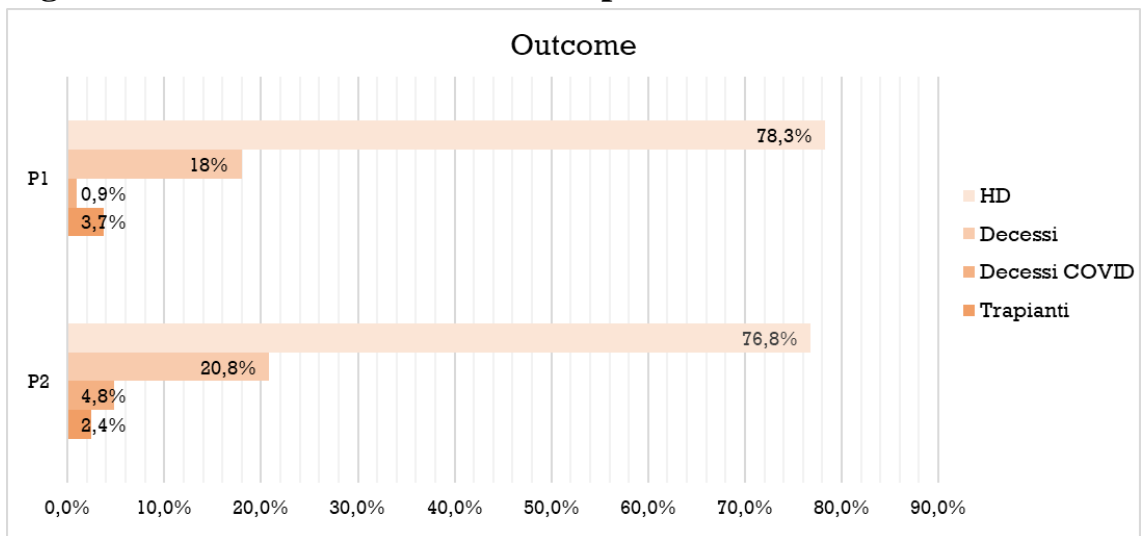


Tabella 4a. Pazienti deceduti e trapiantati nei due periodi.

	P1	P2	p
N	327	293	
Decessi, n(%)	59 (18)	61 (21)	0.382
Deceduti con CVC, n(%)	27 (17.4)	37 (26.1)	0.071
Deceduti con FAV, n(%)	32 (18.6)	24 (15.9)	0.521
Decessi per Sars-Cov-2, n(%)	3 (0.9)	14 (4.8)	0.003
Deceduti per Sars-Cov-2 con CVC, n(%)	1 (0.6)	7 (4.9)	0.023
Deceduti per Sars-Cov-2 con FAV, n(%)	2 (1.2)	7 (4.6)	0.058
Trapianti, n(%)	12 (4)	7 (2)	0.356
Trapiantati con CVC, n(%)	0 (0)	4 (2.8)	0.035
Trapiantati con FAV, n(%)	12 (7)	3 (2)	0.033

All'analisi univariata di Cox (*Tabella 4b*) abbiamo scelto di analizzare gli unici parametri, correlati alla mortalità, che risultavano significativi nei due periodi: età e il fatto di essere pazienti incidenti nel P1 e l'età, il diabete mellito, la FAV come AV e il fatto di essere pazienti incidenti nel P2.

Nel P1, le uniche variabili correlate ad un aumento di mortalità sono state l'età dei pazienti e il fatto di essere pazienti prevalenti in dialisi; invece, nel P2, sono risultati fattori correlati ad un aumentato rischio di mortalità: l'età, la presenza di diabete mellito, il tipo di AV a fine periodo, ovvero avere un CVC.

Nelle analisi multivariate effettuate tramite *Regressione di Cox (Tabella 4b)*: il modello 1 tiene conto di età, diabete mellito, accesso vascolare al tempo finale come variabili analizzate; il modello 2 tiene conto di età, diabete mellito, accesso vascolare al tempo finale e il fatto di essere pazienti incidenti come variabili analizzate, in quanto uniche variabili risultate correlate in maniera significativa in modo univariato all'outcome morte.

Nel P2 il diabete mellito raddoppia il rischio di mortalità ($p < 0.001$), mentre l'aver una FAV/AVG funzionante lo riduce del 50% ($p = 0.038$), tuttavia tale vantaggio si perde, nelle analisi multivariate, correggendo per età e diabete mellito.

Tabella 4b. Analisi del rischio mortalità tramite *Regressione di Cox*.

	Analisi Univariata			Analisi Multivariata Modello 1			Analisi Multivariata Modello 2		
P1	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Età	1.055	1.028-1.082	0.000	1.056	1.030-1.083	0.000	1.055	1.029-1.081	0.000
DM	0.836	0.484-1.444	0.522	0.828	0.479-1.431	0.499	0.847	0.490-1.464	0.552
FAV Tf	1.119	0.671-1.868	0.666	1.350	0.807-2.270	0.251	1.120	0.664-1.891	0.671
P.I.	0.268	0.107-0.669	0.005				0.264	0.104-0.667	0.005
P2	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Età	1.054	1.028-1.081	0.000	1.054	1.026-1.083	0.000	1.052	1.025-1.081	0.000
DM	1.87	1.131-3.091	0.015	1.845	1.109-3.071	0.018	1.876	1.128-3.120	0.015
FAV Tf	0.581	0.347-0.971	0.038	0.848	0.507-1.486	0.605	0.784	0.455-1.350	0.380
P.I.	0.424	0.154-1.170	0.098				0.378	0.136-1.051	0.062

FAV Tf, FAV/AVG come accesso vascolare al tempo finale; DM, diabete mellito; IC 95%, intervallo di confidenza al 95%; HR, hazard ratio; P1, primo periodo; P2, secondo periodo; P.I., pazienti incidenti.

5. DISCUSSIONE

I principali risultati del nostro studio hanno permesso di confermare il vantaggio clinico dell'utilizzo della FAV/AVG rispetto a quello del CVC.

Dal momento che il numero di pazienti con insufficienza renale cronica end-stage, che necessitano di iniziare un trattamento emodialitico, sta aumentando si rende sempre più necessario garantire loro una efficace terapia emodialitica, partendo dall'AV.³⁹

Le Linee Guida suggeriscono l'utilizzo della FAV o dell'AVG come AV di scelta poiché si associa ad un minor rischio di mortalità e complicanze correlate all'AV (quali infezioni, trombosi, ospedalizzazione) e in una maggior efficacia di trattamento emodialitico.³⁻⁴⁰

I nostri dati confermano quelli dei numerosi studi che hanno dimostrato che il tasso di infezioni, ospedalizzazioni e mortalità risulta maggiore nei pazienti con CVC rispetto ai pazienti con FAV/AVG.⁴⁰⁻⁴¹⁻⁴²

Secondo i nostri dati, nei due anni di osservazione complessivi, i pazienti con CVC sono andati incontro nel 17.5% dei casi a infezioni catetere-correlate, nel 15.8% dei casi a trombosi catetere-correlate e nel 13.8% dei casi a ospedalizzazione a seguito di queste complicanze. Nel gruppo di pazienti con la FAV solo il 4.6% è andato incontro ad infezioni, il 10.2% a trombosi e il 6.5% ad ospedalizzazioni accesso-correlati. Nello studio di

Krzanowski et al.⁴¹, in un anno di osservazione, le infezioni correlate al CVC sono state il 14.3% e quelle correlate alla FAV il 2.2%, con una mortalità catetere-correlata del 14%, dati che possiamo equiparare al nostro studio. Ravani et al.⁴⁰ hanno dimostrato che i pazienti con CVC, rispetto ai pazienti con FAV, hanno un rischio aumentato di infezioni fatali (RR=2.12, 95% CI=1.79–2.52) e non fatali (RR=4.66, 95% CI=2.63–8.26) e di ospedalizzazione (RR=1.68, 95% CI=1.33–2.12).

I pazienti che dializzano con CVC hanno un rischio aumentato in termini di mortalità rispetto ai pazienti con FAV/AVG, anche a causa delle complicanze accesso-correlate; questi dati sono avvalorati dal fatto che il passaggio dal CVC alla FAV/AVG si associa ad una migliore sopravvivenza.⁴³ I nostri dati relativi al secondo periodo di osservazione confermano questo: i decessi sono stati il 15.9% nei pazienti FAV/AVG e il 26.1% in quelli con CVC (p=0.032); inoltre, nelle analisi univariate, tramite Regressione di Cox, l'aver una FAV/AVG funzionante riduce il rischio di mortalità del 50% (p=0.038), tuttavia tale vantaggio si perde nelle analisi multivariate, correggendo per età e diabete mellito.

Questi dati potrebbero essere condizionati dal *bias* relativo all'età e alle comorbidità dei pazienti: i pazienti che dializzano con CVC tendono ad essere più anziani (nella nostra popolazione l'età media era rispettivamente nei pazienti con CVC e in quelli con FAV, 74 ± 0.76 anni vs 68 ± 0.82 anni),

con una minore aspettativa di vita, e ad essere più frequentemente comorbidi. Di fatto, il clinico è meno propenso a programmare l'intervento di confezionamento di una FAV o di un AVG nei pazienti anziani e più fragili. Di conseguenza, non è sempre possibile stabilire se i pazienti vadano incontro a decesso a causa delle complicanze da CVC oppure a causa della loro preesistente condizione clinica.⁴³

Come detto in precedenza, la FAV garantisce una terapia emodialitica maggiormente efficace rispetto al CVC, permettendo quindi una migliore depurazione da metaboliti tossici (tossine uremiche) e una più efficace correzione degli squilibri elettrolitico.³⁹

Per valutare l'adeguatezza del trattamento dialitico si è scelto di tenere conto dell'urea, tra i parametri che si utilizzano più frequentemente abbiamo il Kt/V e l'URR.²⁻³⁻⁴⁴ Il Kt/V una stima della condizione di depurazione raggiunta dal paziente tra due sedute emodialitiche; tiene conto della clearance dell'urea determinata dal dializzatore (K , mL/min), del tempo totale della seduta emodialitica (t , min) e del volume di acqua corporea del paziente ovvero il volume di distribuzione dell'urea (V , L). È raccomandato raggiungere almeno un Kt/V di 1.2-1.3.²⁻³⁻⁴⁴ L'URR, *urea reduction rate*, valuta l'efficienza depurativa tenendo conto della concentrazione dell'urea plasmatica prima e dopo il trattamento emodialitico e rappresenta il rapporto tra la quantità di urea rimossa nella seduta emodialitica, data dalla differenza

tra l'urea di pre-dialisi e quella di post-dialisi, e la quantità di urea misurata in pre-dialisi. Si esprime con una percentuale ed è raccomandato raggiungere almeno il 65%.³⁻⁴⁴

Nei due anni di osservazione complessivi del nostro studio, i pazienti con FAV raggiungono un Kt/V di 1.50 ± 0.02 e un URR del $71 \pm 0.54\%$, mentre i pazienti con CVC raggiungono un Kt/V di 1.35 ± 0.03 e un URR del $67 \pm 1.13\%$. Wu et al.³⁹, nel loro studio, hanno evidenziato un Kt/V maggiore nei pazienti con FAV, segno di una HD più adeguata, rispetto ai pazienti con CVC, mentre non hanno rilevato differenze statisticamente significate dell'URR, il cui valore superava il 60%, in entrambe le popolazioni.

Nel nostro studio, non abbiamo raccolto i dati relativi al ricircolo e al flusso emodialitico, che rappresentano altri due parametri utili per capire l'efficacia della seduta emodialitica.³⁹

Al fine, quindi, di garantire ai pazienti una terapia emodialitica efficace, attraverso l'utilizzo della FAV, le Linee Guida suggeriscono l'utilizzo della FAV/AVG nel 65% dei pazienti incidenti e nell'85% dei pazienti prevalenti.³¹

Nella nostra casistica, circa il 20% dei pazienti intraprende il trattamento emodialitico con una FAV funzionante, mentre circa l'80% con CVC.

Brown et al.⁴⁵, nel loro studio, analizzano una coorte di 115.425 pazienti incidenti: il 22% di pazienti ha una FAV/AVG come primo AV (di cui il

46% inizia il trattamento emodialitico con la FAV, il 43% con CVC e FAV, 11% con AVG oppure va incontro ad una revisione di AV), mentre il 78% dei pazienti inizia l'HD con un CVC come primo AV. Inoltre, il confezionamento della FAV risulta essere più frequente nei pazienti più giovani e nel sesso maschile, come nella nostra casistica.

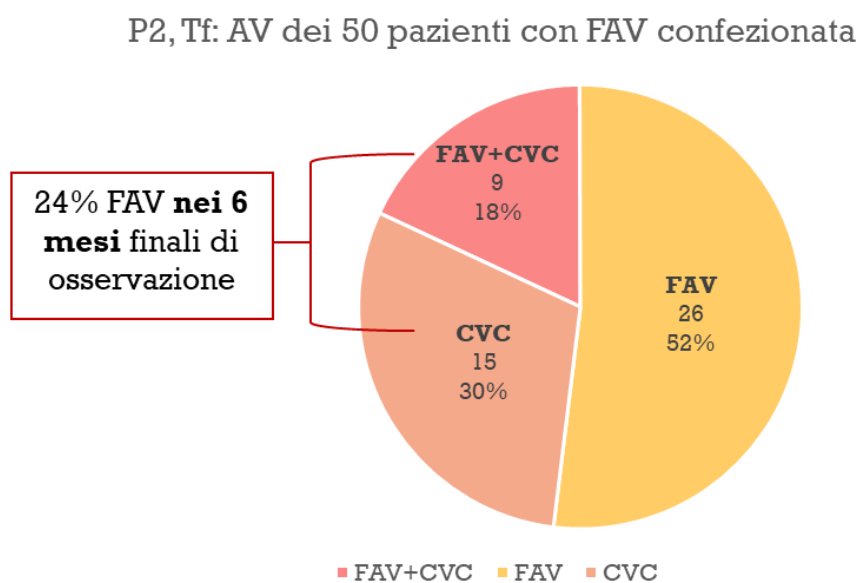
Nel nostro caso, la percentuale più elevata di pazienti incidenti con CVC può essere spiegata dal fatto che spesso i pazienti con ESRD possano peggiorare rapidamente o abbiano complicanze per cui necessitano del trattamento emodialitico durante il periodo d'attesa per l'intervento di confezionamento della FAV; in questi casi l'HD viene intrapresa tramite CVC tunnellizzato, in quanto facilmente inseribile e subito utilizzabile. I nostri dati confermano che questo gruppo di pazienti vanno successivamente incontro al confezionamento di una FAV, come già programmato, e passeranno ad utilizzare questa come AV.

Durante il secondo anno di osservazione, grazie all'aiuto di un chirurgo dedicato esterno al nostro centro, il numero di FAV confezionate nel P2 è stato di 50 (contro 28 nel P1), questo ha permesso, alla fine dell'osservazione, un incremento complessivo del 12% di FAV funzionanti (contro l'1.2% nel P1).

Di questi 50 pazienti con FAV confezionata durante il secondo periodo: 13 (26%) avendo una FAV subito funzionante, utilizzavano questa come AV,

22 (44%) utilizzavano sia la FAV che il CVC, al fine di permettere alla FAV di maturare (di questi, 13 sono passati alla FAV come AV definitivo al termine dell'osservazione raggiungendo il 52% di pazienti con FAV come AV definitivo), 15 (30%) usavano solo il CVC a causa dell'imaturità della FAV, dati in *Figura 3*.

Figura 3. AV dei 50 pazienti con FAV confezionate nel P2.



È importante considerare che la FAV e gli AVG hanno sia un rischio di fallimento primario sia necessitano di tempo per maturare per poter essere utilizzati come AV definitivo; quindi alcuni pazienti, pur in presenza di FAV/AVG, possono necessitare dell'utilizzo di un CVC per effettuare le sedute dialitiche, che li espone ad un aumentato rischio di complicanze catetere-correlate, come batteriemie e trombosi.²¹⁻⁴³⁻⁴⁶ Alcuni studi hanno riportato un tasso di fallimento di maturazione del 30%-60%, in relazione

anche al numero di FAV confezionate. Rispetto all'AVG, le FAV vanno incontro a minori complicanze (es. trombosi) richiedendo un numero inferiore di interventi volti a mantenere la pervietà, tuttavia richiedono più interventi dedicati a favorire la maturazione e quindi l'utilizzo definitivo della FAV.¹²⁻²¹⁻⁴³ Nello studio retrospettivo di Lee et al.⁴⁶, in una coorte di pazienti di età ≥ 67 anni, gli interventi per agevolare la funzionalità della FAV sono stati effettuati nel 42% (23% nell'AVG), il fallimento di maturazione della FAV entro 6 mesi è avvenuto nel 51%.⁴⁷ Secondo alcuni studi¹²⁻²³⁻⁴⁸⁻⁴⁹, la FAV richiede da 1 a 6 mesi per raggiungere la completa maturazione, tempo che potrebbe essere più lungo nei pazienti più anziani o con comorbidità, come il diabete mellito. Nella meta-analisi di Blysm et al.⁴⁸ il tempo medio di maturazione della FAV è stato riportato di 3.5 mesi (95% CI 3.17-3.81).

Nella nostra casistica prendendo in considerazione l'anno di osservazione del periodo 2 il 52% di FAV confezionate ha raggiunto la completa maturazione, mentre il restante 48% ha reso necessario l'utilizzo di CVC, *Figura 3*.

Se consideriamo una attesa di 3-6 mesi per la completa maturazione della FAV, è opportuno chiarire come solo per 12 pazienti (24%) può essere con certezza definito un *failure* dell'AV perché hanno continuato ad utilizzare il CVC nonostante la FAV fosse stata confezionata da più di 6 mesi, mentre di

quelli che dializzavano con CVC o FAV+CVC, 12 pazienti (24%) hanno confezionato la FAV nei 6 mesi finali dell'osservazione (ottobre-marzo) e 7 pazienti (14%) hanno confezionato la FAV nei 3 mesi finali dell'osservazione (gennaio-marzo).

La persistenza del CVC in questi pazienti, nei quali ci si poteva ancora attendere una maturazione completa della FAV/AVG, potrebbe essere uno dei motivi per i quali non è stato possibile, nonostante l'incremento del numero delle FAV confezionate, dimostrare un miglioramento dell'*outcome*, in termini di infezioni e ospedalizzazione, della popolazione analizzata nel secondo periodo.

Questo studio ha il limite di essere retrospettivo e osservazionale.

6. CONCLUSIONI

Confrontando i nostri dati con la letteratura, abbiamo notato come in molte casistiche, come la nostra, si è ancora lontani rispetto ai target in termini di percentuale di FAV che le Linee Guida suggeriscono di raggiungere nei pazienti incidenti e nei pazienti prevalenti. Nonostante questo, il nostro studio ha permesso di dimostrare che la presenza di un percorso dedicato al confezionamento delle FAV permette di migliorare la percentuale dei pazienti, migliorando così la gestione terapeutica dei pazienti.

I principali svantaggi legati all'utilizzo della FAV/AVG sono rappresentati dal tempo necessario per la maturazione prima della venipuntura, dalle eventuali revisioni necessarie a garantirne la pervietà, e quindi da un ritardo nel loro utilizzo; in questo senso i grandi vantaggi del CVC sono l'essere subito utilizzabile e facilmente inseribile.

Tuttavia, i nostri dati confermano che nonostante l'inizio tempestivo del trattamento sostitutivo sia reso possibile dall'utilizzo del CVC, a lungo termine la FAV è da preferire al CVC poiché si associa ad un ridotto rischio di infezioni, trombosi, ospedalizzazioni e mortalità.

BIBLIOGRAFIA

¹ Fila B, Roca-Tey R, Malik J, et al. Quality assessment of vascular access procedures for hemodialysis: a position paper of the Vascular Access Society based on the analysis of existing guidelines. *J Vasc Access* 2020 Mar;21(2):148-153. doi: 10.1177/1129729819848624

² Catizone L, *Guida alla dialisi*. Bologna, PÀTRON Editore, 2017, IV Edizione.

³ KDOQI Vascular Access Guideline Work Group. KDOQI clinical practice guideline for vascular access: 2019 update. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(4)(suppl 2):S1-S164.
doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.12.001>

⁴ Forneris G. Accesso vascolare nell'anziano: FAV versus CVC. *G Ital Nefrol* 2008;25(6):S619-624.
doi: <http://www.nephromeet.com/web/eventi/GIN/dl/storico/2008/6/619-624.pdf>

⁵ Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, et al. Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS. *Kidney Int*. 2002 Jan;61(1):305-16. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00117.x

⁶ Ethier J, Mendelssohn DC, Elder SJ, et al. Vascular access use and outcomes: an international perspective from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Oct;23(10):3219-26. doi: 10.1093/ndt/gfn261

⁷ Pisoni RL, Zepel L, Fluck R, et al. International Differences in the Location and Use of Arteriovenous Accesses Created for Hemodialysis: Results From the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2018 Apr;71(4):469-478. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.09.012

-
- ⁸ Hernández, J.A., Parra, E., Julián, J.M. et al. Catéteres venosos centrales. *Nefrología: publicación oficial de la Sociedad Española*, Jan 2005;25:64-92. doi: https://www.researchgate.net/publication/287484249_Cateteres_venosos_centrales
- ⁹ Maya ID, Allon M. Vascular access: core curriculum 2008. *Am J Kidney Dis*. 2008 Apr;51(4):702-8. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.10.046
- ¹⁰ Clark E, Kappel J, MacRae J et al. Canadian Society of Nephrology Vascular Access Work Group. Practical Aspects of Nontunneled and Tunneled Hemodialysis Catheters. *Can J Kidney Health Dis*. 2016 Sep 27;3:2054358116669128. doi: 10.1177/2054358116669128
- ¹¹ Mickley V. Central venous catheters: many questions, few answers. *Nephrol Dial Transplant*. 2002 Aug;17(8):1368-73. doi: 10.1093/ndt/17.8.1368
- ¹² Marsh AM, Genova R, Buicko JL. Dialysis Fistula. 2021 Jul 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559085/>
- ¹³ Libardi S, Bacchini G, Pontoriero G. La gestione dell'Accesso Vascolare nei pazienti in dialisi: il contributo dello Studio DOPPS. *G Clin Nefrol Dial* 2018;22(1):27-33. doi: <https://journals.aboutscience.eu/index.php/gcnd/article/view/1194>
- ¹⁴ Lok CE, Mokrzycki MH. Prevention and management of catheter-related infection in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2011 Mar;79(6):587-598. doi: 10.1038/ki.2010.471
- ¹⁵ Fisher M, Golestaneh L, Allon M, et al. Prevention of Bloodstream Infections in Patients Undergoing Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Jan 7;15(1):132-151. doi: 10.2215/CJN.06820619

¹⁶ Brunori G. L'Infezione dell'Accesso Vascolare nell'Emodializzato. *G Ital Nefrol* 2012;29(S56):S49-S55.

doi:http://www.nephromeet.com/web/eventi/GIN/dl/storico/2012/S56/8_GI NS56_12_BRUNORI_OK%20ABS_S49-NaN.pdf

¹⁷ Wall C, Moore J, Thachil J. Catheter-related thrombosis: A practical approach. *J Intensive Care Soc.* 2016 May;17(2):160-167.

doi: 10.1177/1751143715618683

¹⁸ Geerts W. Central venous catheter-related thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014 Dec 5;2014(1):306-11.

doi: 10.1182/asheducation-2014.1.306

¹⁹ Labriola L, Seront B, Crott R, et al. Superior vena cava stenosis in haemodialysis patients with a tunnelled cuffed catheter: prevalence and risk factors. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Dec 1;33(12):2227-2233.

doi: 10.1093/ndt/gfy150

²⁰ Kundu S. Central venous obstruction management. *Semin Intervent Radiol.* 2009 Jun;26(2):115-21. doi: 10.1055/s-0029-1222454

²¹ Bylsma LC, Gage SM, Reichert H, Dahl SLM, Lawson JH. Arteriovenous Fistulae for Haemodialysis: A Systematic Review and Meta-analysis of Efficacy and Safety Outcomes. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017 Oct;54(4):513-522. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.06.024

²² Schwab SJ, Raymond JR, Saeed M et al. Prevention of hemodialysis fistula thrombosis. Early detection of venous stenoses. *Kidney Int* 1989 Oct;36(4):707-11. doi: 10.1038/ki.1989.250

²³ Lawson JH, Niklason LE, Roy-Chaudhury P. Challenges and novel therapies for vascular access in haemodialysis. *Nat Rev Nephrol* 2020 Oct;16(10):586-602. doi: 10.1038/s41581-020-0333-2

-
- ²⁴ Sidawy AN, Spergel LM, Besarab A, et al. Society for Vascular Surgery. The Society for Vascular Surgery: clinical practice guidelines for the surgical placement and maintenance of arteriovenous hemodialysis access. *J Vasc Surg.* 2008 Nov;48(5 Suppl):2S-25S. doi: 10.1016/j.jvs.2008.08.042
- ²⁵ Lok CE, Sontrop JM, Faratro R et al. Frequent hemodialysis fistula infectious complications. *Nephron Extra* 2014 Oct 14;4(3):159-67. doi: 10.1159/000366477
- ²⁶ Pasklinsky G, Meisner RJ, Labropoulos N, et al. Management of true aneurysms of hemodialysis access fistulas. *J Vasc Surg.* 2011 May;53(5):1291-7. doi: 10.1016/j.jvs.2010.11.100
- ²⁷ Cornacchiari M, Mudoni A, Di Nicolò P, et al. Sindrome da ipoperfusione periferica e sindrome monomielia: dalla diagnosi al trattamento. Descrizione di un caso clinico con revisione della letteratura. *G Ital Nefrol* 2019;4(9). doi: <https://giornaleitalianodinefrologia.it/2019/06/36-04-2019-9/>
- ²⁸ Vaes RH, Tordoir JH, Scheltinga MR. Blood flow dynamics in patients with hemodialysis access-induced hand ischemia. *J Vasc Surg.* 2013 Aug;58(2):446-51.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2013.01.032
- ²⁹ Rehfuss JP, Berceli SA, Barbey SM, et al. The spectrum of hand dysfunction after hemodialysis fistula placement. *Kidney Int Rep.* 2017 May;2(3):332-341. doi: 10.1016/j.ekir.2016.11.006
- ³⁰ Stoumpos S, Rankin A, Hall Barrietos P, et al. Interrogating the haemodynamic effects of haemodialysis arteriovenous fistula on cardiac structure and function. *Sci Rep* 2021 Sep 13;11(1):18102. doi: 10.1038/s41598-021-97625-5
- ³¹ Kunwenda M, Mitra S, Reid C. Clinical Practice Guideline. Vascular Access for Haemodialysis. UK Renal Associations. 6th Edition. Final Version (based on literature search up to 31.03.2015) Posted at www.renal.org/guidelines

-
- ³² Cornacchiari M, Gallieni M, Stasi A, et al. Prevenzione delle infezioni catetere venoso centrale correlate (CRBSI). *G Tecniche Nefrologiche e Dialitiche* 2013;25(3):220-224.
doi: <https://journals.aboutscience.eu/index.php/gcnd/article/view/1040>
- ³³ Szymańska J, Kakareko K, Rydzewska-Rosołowska A, et al. Locked Away-Prophylaxis and Management of Catheter Related Thrombosis in Hemodialysis. *J Clin Med*. 2021 May 21;10(11):2230.
doi: 10.3390/jcm10112230.
- ³⁴ Zamboli P, Calabria M, Camocardi A, et al. Eco-Color-Doppler e Fistola Artero-Venosa: utilizzo pre e post-chirurgico. *G Ital Nefrol* 2012;29(S57):S36-S46
doi:
http://www.nephromeet.com/web/eventi/GIN/dl/storico/2012/S57/GINS57_12_ZAMBOLI.pdf
- ³⁵ Gallieni M, Hollenbeck M, Inston N, et al. Clinical practice guideline on peri- and postoperative care of arteriovenous fistulas and grafts for haemodialysis in adults. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Jun 1;34(Suppl 2):ii1-ii42. doi: 10.1093/ndt/gfz072
- ³⁶ Rokosny S, O'Neill S, Balaz P. Contemporary management of arteriovenous haemodialysis fistula aneurysms. *Cor et Vasa* 2018;60(1):e49-e55.
doi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865017301212>
- ³⁷ Regalado S, Navuluri R, Vikingstad E. Distal revascularization and interval ligation: a primer for the vascular and interventional radiologist. *Semin Intervent Radiol*. 2009 Jun;26(2):125-9. doi: 10.1055/s-0029-1222456
- ³⁸ Scali ST, Huber TS. Treatment strategies for access-related hand ischemia. *Semin Vasc Surg*. 2011 Jun;24(2):128-36.
doi: 10.1053/j.semvascsurg.2011.05.012

³⁹ Wu H, Li X, Zeng C, Zhang L et al. Analysis of Different Vascular Accesses on Dialysis Quality and Infection Risk Factors of Hemodialysis Patients. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021 Aug 26;2021:4554417. doi: 10.1155/2021/4554417

⁴⁰ Ravani P, Palmer SC, Oliver MJ, et al. Associations between hemodialysis access type and clinical outcomes: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Feb;24(3):465-73. doi: 10.1681/ASN.2012070643.

⁴¹ Krzanowski M, Janda K, Chowaniec E et al. Hemodialysis vascular access infection and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Przegl Lek*. 2011;68(12):1157-61. PMID: 22519272.

⁴² Jeong S, Kwon H, Chang JW et al. Patency rates of arteriovenous fistulas created before versus after hemodialysis initiation. *PLoS One*. 2019 Jan 28;14(1):e0211296. doi: 10.1371/journal.pone.0211296

⁴³ Allon M. Vascular Access for Hemodialysis Patients: New Data Should Guide Decision Making. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Jun 7;14(6):954-961. doi: 10.2215/CJN.00490119

⁴⁴ <https://www.niddk.nih.gov/health-information/professionals/clinical-tools-patient-management/kidney-disease/identify-manage-patients/manage-ckd/hemodialysis-dose-adequacy>

⁴⁵ Brown RS, Patibandla BK, Goldfarb-Rumyantzev AS. The Survival Benefit of "Fistula First, Catheter Last" in Hemodialysis Is Primarily Due to Patient Factors. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Feb;28(2):645-652. doi: 10.1681/ASN.2016010019

⁴⁶ Lee T, Qian J, Thamer M, Allon M. Tradeoffs in Vascular Access Selection in Elderly Patients Initiating Hemodialysis With a Catheter. *Am J Kidney Dis*. 2018 Oct;72(4):509-518. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.03.023.

⁴⁷ García Cortés MJ, Viedma G, Sánchez Perales MC, et al. Fistulae or catheter for elderly who start hemodialysis without permanent vascular access?. *Nefrologia*. 2005;25(3):307-14. Spanish.
doi: <https://www.revistanefrologia.com/es-buscador?txtVolumen=25&txtPagina=307>

⁴⁸ Bylsma LC, Gage SM, Reichert H, Dahl SLM, Lawson JH. Arteriovenous Fistulae for Haemodialysis: A Systematic Review and Meta-analysis of Efficacy and Safety Outcomes. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017 Oct;54(4):513-522. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.06.024

⁴⁹ Tordoir JH, Rooyens P, Dammers R, van der Sande FM, de Haan M, Yoo TI. Prospective evaluation of failure modes in autogenous radiocephalic wrist access for haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Feb;18(2):378-83. doi: 10.1093/ndt/18.2.378