



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θέμα – Ιστορία της Περιτοναϊκής Κάθαρσης

Μπογιατζή Χρυσούλα

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Καθηγητής Νεφρολογίας Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων
- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας – Νεφρολογίας Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Λιακόπουλος Βασίλειος, Καθηγητής Νεφρολογίας Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Λάρισα, Ιανουάριος, 2024



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE
FACULTY OF MEDICINE**



**MASTER PROGRAM IN
«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»**

MASTER THESIS

History of Peritoneal Dialysis

Boyatzi Chrysoula

Examination Committee:

- Eleftheriadis Theodoros, Professor of Nephrology, Department of Medicine, University of Thessaly, Supervisor
- Stefanidis Ioannis, Professor of Pathology – Nephrology, Department of Medicine, University of Thessaly
- Liakopoulos Vasilios, Professor Nephrology, Aristotle University of Thessaloniki

Larisa, January, 2024

Υπεύθυνη Δήλωση του Συντάκτη

Βεβαιώνω ότι είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια στην οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην πτυχιακή εργασία. Επίσης έχω αναφέρει τις όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε αυτές αναφέρονται ακριβώς είτε παραφρασμένες. Επίσης βεβαιώνω ότι αυτή η διπλωματική εργασία προετοιμάστηκε από εμένα προσωπικά ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος σπουδών του Μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα, του Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Περίληψη

Η περιτοναϊκή κάθαρση αποτελεί μία θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης για ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού – σταδίου. Η πρώτη θεραπεία μέσω περιτοναϊκής κάθαρσης εκτελέστηκε το 1923 από τον Georg Ganter σε έναν ασθενή με ουραιμία. Μεταξύ του 1924 και του 1938, αρκετές ιατρικές ομάδες εφάρμοσαν θεραπεία με διαλείπουσα περιτοναϊκή κάθαρση. Ωστόσο, η διαλείπουσα περιτοναϊκή κάθαρση δεν κατέστη ποτέ δημοφιλής λόγω του κινδύνου μειωμένης επάρκειας, υποσιτισμού, και συχνών επεισοδίων περιτονίτιδας. Το 1978, ο Poronich και οι συνάδελφοί του δημοσίευσαν τα πρώτα αποτελέσματα της συνεχούς περιπατητικής περιτοναϊκής κάθαρσης. Την ίδια χρονιά, ο Oreopoulos και οι συνεργάτες του περιέγραψαν για πρώτη φορά μια απλοποιημένη τεχνική της συνεχούς περιπατητικής περιτοναϊκής κάθαρσης χρησιμοποιώντας πλαστικούς σάκους, καθιστώντας την περιτοναϊκή κάθαρση μία κατ' οίκο θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Η παρούσα εργασία πραγματοποίησε μία εκτενή αναφορά των διαφόρων οροσήμων, των κυρίων εξελίξεων και των προόδων που επιτεύχθηκαν στην τεχνική και στα συστατικά της περιτοναϊκής κάθαρσης τα τελευταία χρόνια.

Λέξεις κλειδιά: νεφρική νόσος τελικού – σταδίου, περιτοναϊκή διάλυση, συνεχής περιπατητική περιτοναϊκή διάλυση, ιστορία, θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης

Abstract

Peritoneal dialysis is a renal replacement therapy for patients with end-stage renal disease. The first peritoneal dialysis treatment was performed in 1923 by Georg Ganter on a uremic patient. Between 1924 and 1938, several medical groups performed intermittent peritoneal dialysis therapy. However, intermittent peritoneal dialysis never became popular because of the risk of under-dialysis, malnutrition, and frequent episodes of peritonitis. In 1978, Popovich and colleagues published the first results of continuous ambulatory peritoneal dialysis. In the same year, Oreopoulos and colleagues first described a simplified technique of continuous ambulatory peritoneal dialysis using plastic bags, making peritoneal dialysis acceptable as a home renal replacement therapy. This paper has provided an extensive review of the various milestones, major developments and advances achieved in peritoneal technique and components in recent years.

Key words: end – stage renal disease, peritoneal dialysis, continuous ambulatory peritoneal dialysis, history, renal replacement therapy

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1: Ο πρώτος κυκλοποιητής περιτοναϊκής κάθαρσης που σχεδιάστηκε και αναπτύχθηκε από τον Lasker. Πηγή: Oreopoulos DG and Thodis E. The History of Peritoneal Dialysis: Early Years at Toronto Wester Hospital. Dialysis & Transplantation 2010;39(8):338-343	19
Εικόνα 2: Ασθενής που υποβάλλεται σε χειροκίνητη χρόνια περιτοναϊκή κάθαρση χρησιμοποιώντας διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης σε γυάλινα δοχεία. Πηγή: Oreopoulos DG and Thodis E. The History of Peritoneal Dialysis: Early Years at Toronto Wester Hospital. Dialysis & Transplantation 2010;39(8):338-343	20
Εικόνα 3: Καθετήρας Tenckhoff με διαμόρφωση λαιμού κύκνου με ευθύγραμμο ενδοπεριτοναϊκό τμήμα και στένσιλ για επισήμανση στο δέρμα. Πηγή: Twardowski ZJ. History and development of the access for peritoneal dialysis. Contrib Nephrol. 2004;142:387-401.....	27
Εικόνα 4: Καθετήρες Missouri με διαμόρφωση λαιμού κύκνου και στένσιλ για τη δεξιά και την αριστερή σήραγγα. Πηγή: Twardowski ZJ. History and development of the access for peritoneal dialysis. Contrib Nephrol. 2004;142:387-401.....	28
Εικόνα 5: Εμφυτεύσιμος προστερνικός περιτοναϊκός καθετήρας με διαμόρφωση λαιμού κύκνου σε σχέση με τον κορμό. Πηγή: Twardowski ZJ. History and development of the access for peritoneal dialysis. Contrib Nephrol. 2004;142:387-401.....	28
Εικόνα 6: Δείγμα του πρόσθετου του Deane που διατηρεί τη βατότητα της οδού μεταξύ του δέρματος και της περιτοναϊκής κοιλότητας μεταξύ των συνεδριών περιτοναϊκής κάθαρσης. Πηγή: Oreopoulos DG and Thodis E. The History of Peritoneal Dialysis: Early Years at Toronto Wester Hospital. Dialysis & Transplantation 2010;39(8):338-343	34
Εικόνα 7: Ο Δρ. Oreopoulos «κατασκευάζει» ένα πρόσθετο του Deane από κομμάτια καθετήρα με στυλεό. Πηγή: Oreopoulos DG and Thodis E. The History of Peritoneal Dialysis: Early Years at Toronto Wester Hospital. Dialysis & Transplantation 2010;39(8):338-343	34

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Πλεονεκτήματα βιοσυμβατών διαλυμάτων περιτοναϊκής κάθαρσης. Πηγή: Misra M, Phadke GM. Historical Milestones in Peritoneal Dialysis. Contrib Nephrol. 2019;197:1-8	17
Πίνακας 2: Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα περιτοναϊκής κάθαρσης συνεχούς ροής. Πηγή: Misra M, Phadke GM. Historical Milestones in Peritoneal Dialysis. Contrib Nephrol. 2019;197:1-8.....	18

Συντομογραφίες

ADEMEX	Adequacy of PD in Mexico
AKI	Acute Kidney Injury
APD	Automated Peritoneal Dialysis
ASAIO	American Society for Artificial Internal Organs
AVF	Arteriovenous Fistula
CAPD	Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis
CCPD	Continuous Cyclic Peritoneal Dialysis
CFPD	Continuous Flow Peritoneal Dialysis
CRF	Chronic Renal Failure
EAPOS	European APD Outcomes Study
ESRD	End Stage Renal Disease
FDA	Food and Drug Administration
IPD	Intermittent Peritoneal Dialysis
ISPD	International Society for Peritoneal Dialysis
NIH	National Institute of Health
NKF – DOQI	National Kidney Foundation – Dialysis Outcome Quality Initiative
PD	Peritoneal Dialysis
PVC	Polyvinylchloride
RRT	Renal Replacement Therapy
UF	Ultrafiltration
USRDS	United States Renal Data System
UV	Ultraviolet
ΗΠΑ	Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής

Περιεχόμενα

Περίληψη	iv
Abstract.....	v
Κατάλογος Εικόνων	vi
Κατάλογος Πινάκων.....	vi
Συντομογραφίες.....	vii
Κεφάλαιο 1 ^ο : Εισαγωγή.....	1
Κεφάλαιο 2 ^ο : Κυρίως Μέρος.....	11
2.1 Η ανακάλυψη της περιτοναϊκής κάθαρσης.....	13
2.2 Ιστορικά ορόσημα στην περιτοναϊκή κάθαρση	15
2.2.1 Περιτοναϊκή μεμβράνη / κοιλότητα ως θεραπευτικό εργαλείο.....	15
2.2.2 Πρώιμα διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης	16
2.2.3 Δόση περιτοναϊκής κάθαρσης	17
2.2.4 Κυκλοποιητής Lasker	19
2.2.5 Μηχάνημα αντίστροφης όσμωσης και κυκλοποιητής.....	19
2.2.6 Χρήση πλαστικών σάκων περιτοναϊκής κάθαρσης – Η συνεισφορά του Baxter	20
2.2.7 Εξέλιξη της τεχνικής της περιτοναϊκής κάθαρσης.....	21
2.3 Ιστορική αναδρομή καθετήρων	23
2.3.1 Εισαγωγή του “Y set” στην περιτοναϊκή κάθαρση	24
2.3.2 Επαναλαμβανόμενη πρόσβαση στην περιτοναϊκή κοιλότητα – Εμφυτεύσιμοι καθετήρες – Καθετήρας Tenckhoff	25
2.3.3 Καθετήρες διπλού αυλού για συνεχή ροή περιτοναϊκής κάθαρσης	25
2.3.4 Πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι χρόνιοι καθετήρες περιτοναϊκής κάθαρσης.....	26
2.4 Εξέλιξη των μεθόδων της περιτοναϊκής κάθαρσης.....	31
2.4.1 Η γέννηση της συνεχούς περιπατητικής περιτοναϊκής κάθαρσης	31
2.4.2 Μη – προγραμματισμένη και επείγουσα έναρξη της περιτοναϊκής κάθαρσης	32
2.4.3 Επιτυχίες της χρόνιας περιτοναϊκής κάθαρσης.....	33
2.4.4 Καθιέρωση της κατ’ οίκο περιτοναϊκής κάθαρσης	35
2.4.5 Αυτοματοποιημένη περιτοναϊκή κάθαρση	36
2.5 Ιστορικές παρανοήσεις στην περιτοναϊκή κάθαρση	36
2.6 Δημοσιεύσεις της περιτοναϊκής κάθαρσης στη δεκαετία του ‘80	42
Συμπεράσματα.....	45
Βιβλιογραφία	46

Κεφάλαιο 1^ο: Εισαγωγή

Η ανάπτυξη της περιτοναϊκής κάθαρσης με τον τρόπο που είναι πλέον γνωστή σήμερα ήταν πολύχρονη. Η αιμοκάθαρση εμφανίστηκε κατά τις αρχές του 20^{ου} αιώνα με την ανάπτυξη του «τεχνητού νεφρού». Ο Georg Ganter, ένας Γερμανός γιατρός, που ήταν ο πρώτος που εφάρμοσε περιτοναϊκή κάθαρση για τη θεραπεία της ουραιμίας, έχοντας μεγάλους ενδοιασμούς σχετικά την ασφάλεια της πρόσφατα αναπτυγμένης αιμοκάθαρσης (Teschner et al., 2004), το 1923 δημοσίευσε το έργο του «Über die Beseitigung giftiger Stoffe aus dem Blute durch Dialyse» («Περί απομάκρυνσης των τοξινών από το αίμα μέσω της κάθαρσης») στο Münchener Medizinische Wochenschrift (Munich Medical Weekly). Ο Ganter έκανε πειράματα σε κουνέλια και ινδικά χοιρίδια που εμφάνισαν ουραιμία μετά από απολίνωση των ουρητήρων. Η διαλείπουσα ενδοπεριτοναϊκή ενστάλαξη και η αφαίρεση φυσιολογικού ορού από τα πειραματόζωα οδήγησε σε βελτιώσεις στην όρεξη και στο επίπεδο της δραστηριότητάς τους. Πρόσθετα, εφάρμοσε αυτή τη διαδικασία σε δύο ασθενείς. Σε μια γυναίκα με οξεία ουραιμία λόγω αμφοτερόπλευρης απόφραξης του ουρητήρα λόγω καρκινώματος της μήτρας, η οποία μετά από μία εφάπαξ έγχυση φυσιολογικού ορού στην περιτοναϊκή κοιλότητα έδειξε παροδική βελτίωση. Παροδική βελτίωση σημειώθηκε επίσης σε έναν άλλο ασθενή που βρισκόταν σε διαβητικό κώμα, ο οποίος έλαβε τρία λίτρα ενδοπεριτοναϊκού φυσιολογικού ορού (Negoi, Khanna and Nolph, 2012).

Ενώ ο Ganter έκανε τα πειράματά του στο Wurzburg της Γερμανίας, στο νοσοκομείο Johns Hopkins στη Βαλτιμόρη του Μέριλαντ, ένας άλλος πρωτοπόρος, ο Tracy Putnam, γοητευμένος από την περιτοναϊκή μεμβράνη αποφάσισε να διερευνήσει τη διάχυση των ουσιών από το αίμα στο περιτοναϊκό υγρό. Κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το ζωντανό περιτόναιο θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως μεμβράνη κάθαρσης, αφού σε πειράματα σε ζώα με γάτες, σκύλους και κουνέλια απέδειξε ότι η ουρία, η κρεατινίνη και το ουρικό οξύ θα μπορούσαν να διαχυθούν στο περιτοναϊκό διάλυμα έκπλυσης (Putnam, 1923).

Δυστυχώς, ούτε ο Ganter ούτε ο Putnam συνέχισαν την έρευνά τους στην περιτοναϊκή κάθαρση. Το πεδίο εξελίχθηκε πολύ αργά τις επόμενες δύο δεκαετίες, πιθανώς επειδή οι περισσότερες προσπάθειες δεν ήταν επιτυχείς και σωτήριες για τους ασθενείς. Όπως παρουσιάζεται σε μια βιβλιογραφική ανασκόπηση που δημοσιεύτηκε από τον Odel και τους συνεργάτες του το 1950, μόνο 101 ασθενείς υποβλήθηκαν σε «περιτοναϊκή πλύση» σε διάστημα 25 ετών και μόνο 37 εξ' αυτών επέζησαν. Ωστόσο, υπήρχαν στοιχεία που

υποστήριζαν ότι η διαδικασία συνέβαλε σε βραχυπρόθεσμη υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας. Όπως φαίνεται στην βιβλιογραφική ανασκόπηση, 22 από τους αναφερόμενους ασθενείς έλαβαν θεραπεία διαλείπουσας περιτοναϊκής πλύσης με 1 – 6 ανταλλαγές διάρκειας 15 λεπτών έως 6 ωρών και 75 έλαβαν θεραπεία συνεχούς περιτοναϊκής πλύσης διάρκειας 1 έως 21 ημερών. Τα διαλύματα που χρησιμοποιήθηκαν για την περιτοναϊκή πλύση ήταν πολύ διαφορετικά, και συμπεριλάμβαναν διαλύματα χλωριούχου νατρίου και δεξτρόζης, διάλυμα Ringer, διάλυμα Rhoads, διάλυμα Hartmann και διάλυμα Tyrode, μεταξύ άλλων. Η πρόσβαση στην περιτοναϊκή κοιλότητα επιτεύχθηκε με τη χρήση καθετήρων από καουτσούκ που εισάγονταν με τη βοήθεια τροκάρ, καθώς και σωλήνων από γυαλί ή ανοξείδωτο χάλυβα πολλαπλού διαμετρήματος. Αυτοί οι σωλήνες χρησιμοποιήθηκαν για την εισροή του υγρού κάθαρσης στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Καθετήρες με άκρη – μανιταριού (Mushroom – tip catheter) με μεγάλη οπή ή παροχετεύσεις από ανοξείδωτο χάλυβα χρησιμοποιήθηκαν για την παροχέτευση του υγρού από την περιτοναϊκή κοιλότητα. Οι επιπλοκές του καθετήρα ήταν συχνές και δύσκολα θεραπεύσιμες και περιλάμβαναν, διαρροή υγρού, βακτηριακή μόλυνση, απόφραξη εκροής, σπλαχνική διάτρηση και ενδοκοιλιακή αιμορραγία. Άλλες κοινές επιπλοκές περιλάμβαναν μείωση των πρωτεϊνών του πλάσματος, οξεοβασικές διαταραχές, διαταραχές ηλεκτρολυτών και διαταραχές ισοζυγίου νερού. Οι πιο συχνές αιτίες θνησιμότητας ήταν το πνευμονικό οίδημα (40%), η ουραιμία (33%) και η περιτονίτιδα (15%) (Odel, Ferris and Power, 1950).

Θύματα πολέμου με τραύματα που σχετίζονταν με ουραιμία, κατά τη διάρκεια του Δεύτερου Παγκόσμιου Πολέμου (1939 – 1945), αύξησε την προσοχή της έρευνας σε θεραπείες νεφρικής υποκατάστασης στις ΗΠΑ. Μια ομάδα ερευνητών από το Τμήμα Χειρουργικής Έρευνας του Beth Israel Hospital και το Τμήμα Χειρουργικής του Πανεπιστήμιο Χάρβαρντ, σε συνεργασία με το Γραφείο Επιστημονικών Ερευνών και Ανάπτυξης, άρχισαν να διερευνούν διαδικασίες για την θεραπεία της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας. Αυτή ήταν η ομάδα των Howard Frank, Arnold Seligman και Jacob Fine που θεώρησαν ότι *«Είναι πιθανό η οξεία νεφρική βλάβη των τραυματιών να είναι αναστρέψιμη, γεγονός που θα απέτρεπε το θάνατο από ουραιμία εάν τα προϊόντα κατακράτησης μπορούσαν να απεκκριθούν μέσω μιας εξωνεφρικής εξόδου κατά τη διάρκεια της περιόδου επούλωσης»*. Επειδή η έρευνα της περιτοναϊκής μεμβράνης ήταν πολύ περιορισμένη εκείνη την εποχή, ξεκίνησαν τις δικές τους μελέτες στην περιτοναϊκή πλύση σε σκύλους με ουραιμία. Πιο συγκεκριμένα, εκτέλεσαν συνεχή πλύση χρησιμοποιώντας δύο καθετήρες, οι οποίοι εμφυτεύθηκαν στην περιτοναϊκή τους κοιλότητα· ένας που χρησιμοποιούνταν για την εισροή του υγρού και ο άλλος για την παροχέτευσή του.

Η συνεχής πλύση της περιτοναϊκής κοιλότητας πραγματοποιούνταν επί 20 ώρες ημερησίως για δύο ημέρες και έπειτα για 8 – 12 ώρες ημερησίως. Οι ερευνητές υπολόγισαν το βέλτιστο ρυθμό ροής και όγκου περιτοναϊκής πλύσης προκειμένου να επιτευχθεί η μέγιστη κάθαρση της ουρίας και να προληφθεί η ουραιμία, συνέκριναν την κάθαρση της ουρίας αίματος μέσω της περιτοναϊκής πλύσης με την κάθαρση μέσω των νεφρών, και πειραματίστηκαν με την πλύση διαφόρων τμημάτων της γαστρεντερικής οδού και της υπεζωκοτικής κοιλότητας, τα οποία αποδείχθηκαν αναποτελεσματικά μέσα απομάκρυνσης της ουρίας. Το υγρό πλύσης που χρησιμοποιήθηκε ήταν το διάλυμα Ringer που περιείχε γλυκόζη, το οποίο αργότερα αντικαταστάθηκε με το διάλυμα Tyrode, στην αναζήτησή τους για καλύτερο διάλυμα κάθαρσης. Τα σκυλιά με ουραιμία επέζησαν 3 έως 10 ημέρες με συνεχή περιτοναϊκή πλύση, ενώ κανένα από αυτά δεν πέθανε από ουραιμία, αλλά από περιτονίτιδα (Seligman, Howard and Fine, 1946).

Το 1945 αποφάσισαν να θεραπεύσουν έναν ασθενή που παρουσιάστηκε στα επείγοντα του νοσοκομείου Beth Israel με οξεία νεφρική ανεπάρκεια έπειτα από χορήγηση σουλφαθειαζόλης. Εφάρμοσαν την ίδια τεχνική που είχαν χρησιμοποιήσει στα πειράματά τους, και ο ασθενής ανάρρωσε μετά από επτά ημέρες θεραπείας (Frank, Seligman and Fine, 1946). Επίσης υπέβαλαν σε περιτοναϊκή πλύση ακόμη 18 ασθενείς, αλλά μόνο τέσσερις επέζησαν (Odel, Feris and Power, 1950).

Το 1951 στο Τέξας, στο Southwestern Medical School του Ντάλας, ο Arthur Grollman πραγματοποίησε πρόσθετα πειράματα με περιτοναϊκή πλύση σε σκυλιά που υποβλήθηκαν σε νεφρεκτομή, που κατάφερε να κρατήσει στη ζωή για 30 – 70 ημέρες. Αντί για συνεχή πλύση της περιτοναϊκής κοιλότητας, αποφάσισε να αφήσει το υγρό στην κοιλιά για ποικίλες χρονικές περιόδους. Χρησιμοποίησε μία μόνο βελόνα τόσο για την ενστάλαξη όσο και για την παροχέτευση του περιτοναϊκού υγρού, και πραγματοποίησε τη διαδικασία μόνο δύο φορές την ημέρα, καθώς θεωρούσε ότι οι πιο συχνές ανταλλαγές δεν ήταν απαραίτητες για την παράταση της ζωής του σκύλου· αυτό συνέβη παρά την περιορισμένη βελτίωση των επιπέδων ουρίας αίματος και άλλων μεταβολιτών. Οι μελέτες κινητικής που πραγματοποίησε έδειξαν ισορροπία ουρίας δύο ώρες μετά την πλήρωση της περιτοναϊκής κοιλότητας των σκύλων με 1 L υγρού που περιείχε διαφορετικές συγκεντρώσεις γλυκόζης. Μελέτησε επίσης τον όγκο του υγρού που αφαιρούνταν με διάφορες συγκεντρώσεις γλυκόζης στο υγρό πλύσης. Πρόσθετα, με χρήση περιτοναϊκής πλύσης υπέβαλε σε θεραπεία 5 ασθενείς με οξεία ανουρία. Η σύσταση του υγρού πλύσης τροποποιήθηκε με βάση τις ανάγκες των ασθενών και πραγματοποιήθηκαν «διαλείπουσες» ανταλλαγές διάρκειας 2 ωρών μόνο για 16 έως 48 ώρες. Για πρώτη φορά η

πρόσβαση που χρησιμοποιήθηκε ήταν ένας πλαστικός σωλήνας. Μόνο ένας από τους ασθενείς του επέζησε (Grollman, Turner and McLean, 1951).

Το 1959, ο Morton Maxwell δημοσίευσε το άρθρο του για την περιτοναϊκή κάθαρση. Περιέγραψε μία απλοποιημένη τεχνική, η οποία ήταν μια προσαρμογή της διαλείπουσας διαδικασίας του Grollman, που αποδείχθηκε μηχανικά επιτυχής σε 76 ασθενείς, καθώς και θεραπευτικά επιτυχής σε λίγες περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, δηλητηρίασης από βαρβιτουρικά, οιδήματος, ηπατικού κώματος και υπερκαλιαιμίας. Η σημαντική συνεισφορά του Maxwell στην ανάπτυξη της περιτοναϊκής κάθαρσης ήταν η εισαγωγή εμπορικά διαθέσιμων περιτοναϊκών διαλυμάτων, που εξάλειψαν την ανάγκη για αυτοσχέδια προετοιμασία μεγάλων ποσοτήτων υγρών πλύσης, καθώς και η εισαγωγή ενός νέου τύπου καθετήρα που φαινόταν να σχετίζεται με λιγότερες επιπλοκές. Το διάλυμα και η συσκευή περιτοναϊκής κάθαρσης κατέστησαν εμπορικά διαθέσιμα από την Don Baxter, Inc., Glendale, California and Cutter Laboratories, Berkeley, California. Το νέο διάλυμα κάθαρσης ήταν διαθέσιμο σε γυάλινες φιάλες του 1 L που περιείχαν νάτριο (140 mEq / L), χλωρίδιο (101 mEq / L), ασβέστιο (4 mEq / L), μαγνήσιο (1,5 mEq / L), δεξτρόζη (15 g / L) και για πρώτη φορά γαλακτικό (45 mEq / L). Το γαλακτικό αντικατέστησε τα διττανθρακικά του διαλύματος περιτοναϊκής κάθαρσης, εξαλείφοντας το πρόβλημα της καθίζησης αλάτων ασβεστίου και μαγνησίου. Τα κάλιο εξαιρέθηκε από το εμπορικό διάλυμα κάθαρσης, επειδή οι περισσότεροι ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια παρουσίαζαν υπερκαλιαιμία. Ο Maxwell παρουσίασε έναν ημιάκαμπτο καθετήρα από νάιλον, με κυρτή περιφερική άκρη και πολυάριθμες μικροσκοπικές διατρήσεις, παρόμοια με τους πλαστικούς καθετήρες, ο οποίος όμως προκαλούσε λιγότερες αντιδράσεις σε σύγκριση με τους καθετήρες από καουτσούκ ή τους μεταλλικούς καθετήρες (Maxwell, Rockney and Kleeman, 1959).

Η διαδικασία της περιτοναϊκής κάθαρσης περιλάμβανε την εισαγωγή ενός καθετήρα στην περιτοναϊκή κοιλότητα μέσω μίας τομής στο κοιλιακό τοίχωμα, κάτω από τον ομφαλό. Στη συνέχεια ο καθετήρας προσαρτιούνταν σε μια σωλήνωση σε σχήμα Y, η οποία συνδέονταν με 2 λίτρα θερμαινόμενου διαλύματος κάθαρσης. Οι φιάλες κρέμονταν πάνω από το επίπεδο της κλίνης του ασθενή και το υγρό κάθαρσης έρεε στην περιτοναϊκή κοιλότητα με τη βοήθεια της βαρύτητας. Η σωλήνωση συσφίγγονταν όταν οι φιάλες άδειαζαν, με ορισμένη ποσότητα υγρού να παραμένει στην σωλήνωση που χορηγούσε το υγρό. Έπειτα οι φιάλες τοποθετούνταν χαμηλά στο πάτωμα. Μετά από μια ώρα παραμονής, οι σφιγκτήρες αφαιρούνταν και το υγρό έρρεε έξω από την περιτοναϊκή κοιλότητα. Όταν η παροχέτευση ολοκληρωνόταν, ένα νέο ζευγάρι φιαλών με διάλυμα κάθαρσης συνδέονταν με τον καθετήρα χρησιμοποιώντας νέα

σωλήνωση. Αυτή η διαλείπουσα διαδικασία συνεχίζονταν για 12 έως 36 ώρες, όπως απαιτούσε η κλινική κατάσταση του ασθενή. Ο Morton Maxwell σημείωσε ότι η περιτοναϊκή κάθαρση ήταν λιγότερο αποτελεσματική σε σύγκριση με το «τεχνητό νεφρό» ή την αιμοκάθαρση σε ωριαία βάση, αλλά ήταν πολύ πιο εύκολη στη χρήση της για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους. Επίσης πίστευε ότι, περαιτέρω τελειοποίηση της τεχνικής θα μπορούσε να καταστήσει την περιτοναϊκή κάθαρση κατάλληλη για τη θεραπεία της χρόνιας ουραιμίας (Maxwell, Rockney and Kleeman, 1959).

Η πρώτη επιτυχημένη θεραπεία της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας με κάθαρση ξεκίνησε τον Ιανουάριο του 1960 από τον Richard Rubin στο νοσοκομείο Mount Zion στο Σαν Φρανσίσκο. Ο ερευνητής είχε εξοικειωθεί με την περιτοναϊκή κάθαρση μετά από σύντομο χρονικό διάστημα συνεργασίας με τον Paul Doolan στο Oak Knoll Naval Hospital το 1959. Στα τέλη του 1959, του ζητήθηκε να δει έναν ασθενή με νεφρική ανεπάρκεια. Ξεκίνησε περιτοναϊκή κάθαρση, την οποία η ασθενής απαιτούσε για χρόνια για τη διατήρηση μιας σχεδόν φυσιολογικής ζωής. Ειδικότερα, πραγματοποίησε εβδομαδιαία «περιοδική» περιτοναϊκή κάθαρση, για επτά μήνες χρησιμοποιώντας καθετήρα Murphy – Doolan. Έπειτα, η ασθενής ζήτησε τη διακοπή της θεραπείας και λίγο μετά απεβίωσε. Ο Richard Rubin έγραψε ένα άρθρο σχετικά με την συγκεκριμένη αναφορά περίπτωσης και το υπέβαλε στο περιοδικό “New England Journal of Medicine”. Το άρθρο απορρίφθηκε ως μη – αρκετά σημαντικό (McBride, 1985).

Τα επόμενα χρόνια πολλά κέντρα είχαν προσπαθήσει να χρησιμοποιήσουν την περιοδική (δύο ή τρεις φορές την εβδομάδα) περιτοναϊκή κάθαρση για τη θεραπεία της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (Boen et al., 1964; Twardowski, 2006). Οι περισσότερες προσπάθειες ήταν ανεπιτυχείς, κυρίως λόγω του πόνου κατά τη διάρκεια της κάθαρσης, της περιτονίτιδας και της αποτυχίας του καθετήρα. Επιπλέον, οι ασθενείς παρουσίαζαν μειωμένη επάρκεια κάθαρσης και κατά συνέπεια ήταν υποσιτισμένοι. Αυτά τα χρόνια σηματοδεύτηκαν από πολυάριθμες προσπάθειες εξεύρεσης μίας κατάλληλης μόνιμης περιτοναϊκής πρόσβασης. Η ομάδα του Boen από το Πανεπιστήμιο της Ουάσιγκτον στο Σιάτλ, και η ομάδα του Merrill από το Peter Bent Brigham Hospital και την Ιατρική Σχολή του Χάρβαρντ πειραματίστηκαν με διαφορετικούς μόνιμους περιτοναϊκούς καθετήρες σχεδιασμένους ώστε να διευκολύνουν την συχνή περιτοναϊκή πρόσβαση, εξαλείφοντας την ανάγκη για επαναλαμβανόμενες περιτοναϊκές παρακεντήσεις (Twardowski, 2006).

Πολλοί άλλοι ερευνητές προσπάθησαν να βρουν τρόπους να χρησιμοποιήσουν εμφυτευμένους, μόνιμους καθετήρες χωρίς την ανάγκη τεχνητών αγωγών. Οι συχνές επιπλοκές συνέχισαν να περιλαμβάνουν προβλήματα παροχέτευσης, διαρροές του καθετήρα, εκτεταμένη αιμορραγία, διατρήσεις του εντέρου και απώλειες πρωτεϊνών στο περιτοναϊκό υγρό. Ο Gutch από την ιατρική υπηρεσία και μονάδα αιμοκάθαρσης του Veterans Administration Hospital στο Λίνκολν της Νεμπράσκα, πειραματίστηκε με τους μακροχρόνιους καθετήρες διαφορετικών υλικών και βρήκε ότι οι καθετήρες πυριτίου ήταν οι λιγότερο ερεθιστικοί και προκαλούσαν μικρότερη απώλεια πρωτεϊνών κατά τη διάρκεια της περιτοναϊκής πλύσης. Επίσης αναφέρθηκε στη μακροχρόνια χρήση καθετήρων σιλικόνης (για 17 μήνες), ένα σημαντικό επίτευγμα στην επιβίωση ασθενών που υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση· σημειώνεται ότι κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου η ομάδα προτιμούσε την καθημερινή κάθαρση, έναντι την κάθαρση δύο ή τρεις φορές την εβδομάδα (κοινό πρόγραμμα κάθαρσης) (Gutch, 1964; Gutch and Stevens, 1966).

Η ανάπτυξη του καθετήρα Tenckhoff αντιπροσώπευε μια σημαντική πρόοδο στην ανάπτυξη της περιτοναϊκής κάθαρσης στη δεκαετία του '60. Ο καθετήρας Tenckhoff, ο οποίος εξακολουθεί να χρησιμοποιείται ακόμα και σήμερα, σχεδιάστηκε με βάση τον καθετήρα Palmer αλλά με κάποια βελτίωση. Μετά από εκτεταμένες μελέτες σε ζώα, οι Tenckhoff και Schechter, από το Πανεπιστήμιο της Ουάσιγκτον στο Σιάτλ κατέληξαν στη χρήση ενός καθετήρα πυριτίου, τον οποίο οριοθέτησαν σε τρία τμήματα με δύο εξωτερικές μανσέτες Dacron™· μια από τις μανσέτες βρισκόταν στην περιτοναϊκή κοιλότητα, εφαιπτόμενη με το βρεγματικό περιτόναιο, και η δεύτερη μανσέτα ήταν τοποθετημένη στον υποδόριο ιστό ακριβώς κάτω από το δέρμα. Θεώρησαν ότι η παρουσία των δύο μανσετών κοντά στην σήραγγα του καθετήρα και στα δύο άκρα θα μείωνε τον κίνδυνο βακτηριακής εισβολής. Το ενδοπεριτοναϊκό τμήμα ήταν ένα ευθύγραμμο τμήμα 20 cm με 60 διατρήσεις που εντοπίζονταν περιφερικά – 15cm – του καθετήρα. Κάποιοι καθετήρες είχαν ένα σπειροειδές – κυρτό ενδοπεριτοναϊκό τμήμα, παρόμοιο με αυτό που περιγράφεται από τον Palmer. Το ενδοτοιχικό τμήμα ήταν με σήραγγα κάτω από το δέρμα, αλλά σε τοξοειδές πρότυπο και μεταβλητό από 4,5 έως 10 cm. Συνέστησαν μια τοξοειδή σήραγγα έτσι ώστε το εξωτερικό τμήμα και ο κόλπος του καθετήρα να κατευθύνονται ουραία. Το 1968, οι Tenckhoff και Schechter παρουσίασαν την τετραετία τους εμπειρία σε οκτώ ασθενείς· σε έναν από τους ασθενείς ο καθετήρας χρησιμοποιήθηκε χωρίς επιπλοκές για έως και 14 μήνες. Αν και ο καθετήρας Tenckhoff δεν εξάλειψε εντελώς τον κίνδυνο περιτονίτιδας, ήταν μια σημαντική ανακάλυψη και κατέστη ο

σημαντικότερος παράγοντας για την προώθηση της περιτοναϊκής κάθαρσης σε άλλα κέντρα τα επόμενα χρόνια (Tenckhoff and Schechter, 1968).

Κατά η διάρκεια αυτών των ετών, η ομάδα του Σιάτλ δραστηριοποιούνταν πολύ στην έρευνα σχετικά με την κάθαρση. Ειδικότερα, ανέπτυξε το πρώτο μηχάνημα αυτοματοποιημένης περιτοναϊκής κάθαρσης που χρησιμοποιήθηκε στη διαχείριση της χρόνιας ουραιμίας, και ήταν σχεδιασμένο με στόχο την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μόλυνσης του διαλύματος κάθαρσης κατά τη στιγμή της κάθε ανταλλαγής, και την μείωση της ανάγκης για νοσηλευτική παρακολούθηση. Το μειονέκτημα του συστήματος ήταν ότι το διάλυμα κάθαρσης περιέχονταν σε ογκώδεις γυάλινες φιάλες των 20 λίτρων, οι οποίες ήταν δύσκολα διαχειρίσιμες και απαιτούσαν ειδικό εξοπλισμό για προετοιμασία και αποστείρωση. Το πλεονέκτημα ήταν ότι εξάλειψε την ανάγκη για συχνά ανοίγματα του συστήματος κατά τη διάρκεια της κάθε ανταλλαγής, όπως γινόταν με τις φιάλες του 1 L, γεγονός που μείωσε τον κίνδυνο περιτονίτιδας λόγω μόλυνσης (Boen et al., 1962). Το 1964, η ίδια ομάδα ανέπτυξε ένα πρόγραμμα κατ' οίκο περιτοναϊκής κάθαρσης, χρησιμοποιώντας έναν κυκλοποιητή και διάλυμα κάθαρσης που παρασκευάστηκε στο εργαστήριό τους, το οποίο αποστέλλονταν στο σπίτι του ασθενούς σε ογκώδη γυάλινα δοχεία. Η κάθαρση εξακολουθούσε να πραγματοποιείται μόνο μία φορά την εβδομάδα, περίπου 20 – 22 ώρες ανά συνεδρία με τη χρήση 60 L διαλύματος κάθαρσης (Tenckhoff, Shilipetar and Boen, 1965).

Το 1969, οι ερευνητές του Σιάτλ ανέπτυξαν μία δεξαμενή / λέβητα πίεσης, που ήταν πρακτική για κατ' οίκο χρήση για σκοπούς καθαρισμού του νερού και παραγωγής αποστειρωμένου διαλύματος κάθαρσης. Ωστόσο, δεν ήταν το ιδανικό σύστημα, καθώς απαιτούσε υψηλές θερμοκρασίες και πιέσεις, ήταν ογκώδες και ακριβό (Tenckhoff et al., 1966). Μόνο λίγα χρόνια αργότερα σχεδίασαν ένα νέο σύστημα, με βάση την τεχνολογία της αντίστροφης όσμωσης, που ήταν ικανό να παράγει μεγάλες ποσότητες αποστειρωμένου νερού και συνέβαλε στην αύξηση του αριθμού των ασθενών που υποβάλλονταν σε κατ' οίκο περιτοναϊκή κάθαρση (Tenckhoff, Meston and Shilipetar, 1972).

Παρά την πρόοδο που σημειώθηκε σε ορισμένα κέντρα, στις αρχές της δεκαετίας του 1970, αναγνωρίστηκε ότι λιγότερο από το 3% του συνολικού πληθυσμού κάθαρσης διατηρούνταν σε περιοδική (διαλείπουσα) περιτοναϊκή κάθαρση. Το κύριο πρόβλημα ήταν ότι οι ασθενείς που υποβάλλονταν σε χρόνια περιτοναϊκή κάθαρση δεν μπορούσαν να ανακάμψουν λόγω μειωμένης επάρκειας της κάθαρσης. Η συνταγογράφηση της διαλείπουσας περιτοναϊκής κάθαρσης με τη χρήση κυκλοποιητή, περιλάμβανε 3 συνεδρίες την εβδομάδα για

10 – 12 ώρες η καθεμία με ρυθμούς ροής υγρού 2 – 4 L / h (Moncrief, Popovich and Nolph, 1990).

Το καλοκαίρι του 1975, ένας νεαρός ασθενής με νεφρική νόσο τελικού – σταδίου από το Ώστιν του Τέξας, ο οποίος δεν είχε διαθέσιμη αγγειακή πρόσβαση για αιμοκάθαρση και αρνήθηκε να μετεγκατασταθεί στο Ντάλας, όπου ήταν διαθέσιμη η διαλείπουσα περιτοναϊκή κάθαρση, «ανάγκασε» τους γιατρούς να βρουν λύση για την κατάστασή του. Η εύρεση λύσης άλλαξε ολοσχερώς το καθεστώς της περιτοναϊκής κάθαρσης. Οι Moncrief και Popovich από τη Διαγνωστική Κλινική, του Πανεπιστήμιο του Τέξας, επινόησαν μία νέα μορφή «φορητής τεχνικής ισορροπίας – κάθαρσης». Πιο συγκεκριμένα χρησιμοποίησαν διαλύματα κάθαρσης που διατίθεντο στο εμπόριο σε γυάλινες φιάλες των 2 L, έναν καθετήρα Tenckhoff, και μία συνεχή και καθημερινή θεραπεία κάθαρσης που συνίστατο από όγκο πλήρωσης 2 L, χρόνο παραμονής τουλάχιστον 3 ωρών και συνολικά 5 ανταλλαγές ανά ημέρα. Ο ασθενής τους έδειξε θετικά αποτελέσματα και οι ερευνητές υπέβαλαν τα αποτελέσματα της πρώτης εφαρμογής της τεχνικής τους ως περίληψη στην American Society of Artificial Internal Organs, το 1976. Αυτή η περίληψη δεν έγινε δεκτή πιθανώς λόγω του περίπλοκου και μακροσκελή τίτλου της (Moncrief, Popovich and Nolph, 1990; Nolph, 2002).

Τον Ιανουάριο του 1977, οι Moncrief και Popovich γνώρισαν τον Karl Nolph από το Πανεπιστήμιο του Μιζούρι. Ο Nolph που ενδιαφερόταν για τη νέα τεχνική, αποφάσισε να συνεργαστεί με την Ομάδα από το Ώστιν. Κατά τις αρχικές τους συζητήσεις, συμφώνησαν να ονομάσουν αυτή την τεχνική «συνεχή περιπατητική περιτοναϊκή κάθαρση» (CAPD) (Nolph, 2002). Το 1978 δημοσίευσαν στο Annals of Internal Medicine την αρχική τους εμπειρία με εννέα ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για 136 ασθενικές εβδομάδες· άρθρο που καθιέρωσε τη χρήση της CAPD. Το άρθρο περιέγραφε τον εξαιρετικό έλεγχο της υπέρτασης, του οιδήματος, της χημείας του ορού του αίματος και βελτίωση της αιμοσφαιρίνης και της ποιότητας ζωής. Το κύριο μειονέκτημα παρέμεινε το υψηλό ποσοστό περιτονίτιδας (κατά μέσο όρο 1 επεισόδιο ανά 10 ασθενικές εβδομάδες (Popovich et al., 1978).

Το επόμενο μεγάλο βήμα στην ανάπτυξη της περιτοναϊκής κάθαρσης σημειώθηκε στον Καναδά, και συγκεκριμένα στο Toronto Western Hospital, όπου ο Dimitrios Oreopoulos εισήγαγε μία τροποποιημένη τεχνική της CAPD με πλαστικούς σάκους, οι οποίοι ήταν τότε εμπορικά διαθέσιμοι μόνο στον Καναδά (Moncrief, Popovich and Nolph, 1990). Ο σάκος παρέμεινε συνδεδεμένος με τον καθετήρα κατά την περίοδο παραμονής, τυλίγονταν και τοποθετούνταν κάτω από τα ρούχα του ασθενούς. Στο τέλος της παραμονής, ο σάκος

ξετυλίγονταν και το προϊόν κάθαρσης παροχετεύονταν στον ίδιο σάκο μέσω της βαρύτητας. Έπειτα, ο σάκος αποσυνδεόταν και ένας νέος σάκος προσαρτιόνταν για την επόμενη ανταλλαγή. Αυτή η τεχνική μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης περιτονίτιδας (κατά μέσο όρο 1 επεισόδιο κάθε 12 ασθενικούς μήνες)· αυτό κατέστη δυνατό μέσω της δημιουργίας ενός κλειστού αποστειρωμένου συστήματος, σε αντίθεση με τη τεχνική των γυάλινων φιαλών που χρησιμοποιούνταν στις ΗΠΑ. Τα διαλύματα στους πλαστικούς σάκους εγκρίθηκαν για χρήση στις ΗΠΑ τον Οκτώβριο του 1978 (Nolph, 2002).

Τον Δεκέμβριο του 1978, το περιοδικό Time δημοσίευσε μια αναφορά της CAPD, μετά από επίσκεψη που πραγματοποιήθηκε στο κέντρο αιμοκάθαρσης του Πανεπιστημίου Μιζούρι στην Κολούμπια. Η αναφορά βασίστηκε σε μια συνέντευξη με τον Karl Nolph, αρκετούς ασθενείς που υποβάλλονταν σε CAPD και στενή παρακολούθηση της τεχνικής και των προμηθειών που απαιτούνταν για την κάθαρση. Η αναφορά έφερε στο επίκεντρο τη νέα θεραπεία κάθαρσης, με το National Enquirer να δημοσιεύει επίσης μια ακριβή περιγραφή της CAPD (Nolph, 2002).

Στη δεκαετία του 1980, ο Buoncristiani από την Περούτζια της Ιταλίας δημοσίευσε τα αποτελέσματα ενός καινοτόμου “Y – set”, το οποίο συνέβαλε σε σημαντική μείωση των ποσοστών περιτονίτιδας σε 1 επεισόδιο ανά 40 ασθενικούς μήνες (Buoncristiani, 1996). Ο Buoncristiani έψαχνε για μια πρωτότυπη τεχνική, εν μέρει επειδή οι ασθενείς του αρνήθηκαν να μεταβούν από ένα διαλείπων τρόπο σε CAPD, καθώς έβρισκαν δυσάρεστο το «φορητό σάκο» (Oreopoulos, 1998). Ανησυχούσε επίσης για το υψηλό ποσοστό περιτονίτιδας και προσπαθούσε να αναπτύξει ένα σύστημα για την μείωση του κινδύνου μόλυνσης. Συνειδητοποίησε ότι η μόλυνση λάμβανε χώρα τη στιγμή της σύνδεσης ενός νέου σάκου, που ακολουθούσε τη φάση της πλήρωσης, όταν το εγχυόμενο υγρό μετέφερε βακτήρια στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Επανεισήγαγε τη σωλήνωση «Y», που συνδέεται το ένα άκρο στον καθετήρα και το άλλο άκρο σε σχήμα «Y» στον σάκο παροχέτευσης και στο φρέσκο διάλυμα κάθαρσης. Αφού έγιναν οι κατάλληλες συνδέσεις, πριν ξεκινήσει η παροχέτευση, μικρή ποσότητα προϊόντος διήθησης εκλούονταν στον άδειο σάκο παροχέτευσης, εκπλένοντας κατά αυτό τον τρόπο τα βακτήρια που μπορεί να μόλυναν τη σωλήνωση τη στιγμή της σύνδεσης. Έπειτα ακολουθούσε παροχέτευση του χρησιμοποιούμενου προϊόντος διήθησης στον άδειο σάκο και πλήρωση της κοιλότητας με νέο διάλυμα. Μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης, οι δύο σάκοι αποσυνδεόνταν και το “Y – set” πληρώνονταν με αντισηπτικό διάλυμα. Αυτή η τεχνική ήταν γνωστή ως “flush before fill” («πλύση πριν από πλήρωση») ή “flush after connect” («πλύση μετά από σύνδεση») και το σύστημα ήταν γνωστό ως «σύστημα αποσύνδεσης»

(“Disconnect System”). Με αυτές τις αλλαγές, η χρήση της CAPD αυξήθηκε σημαντικά σε όλο τον κόσμο, μια τάση που συνεχίστηκε μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1990 (Moncrief, Popovich and Nolph, 1990; Nolph, 2002).

Το Εθνικό Μητρώο CAPD λειτούργησε από τον Ιανουάριο του 1981 έως τον Ιανουάριο του 1988 και περιέλαβε 498 κέντρα και 26.554 ασθενείς που υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση. Το Μητρώο χρηματοδοτήθηκε από το Εθνικό Ινστιτούτο Διαβητικών και Πεπτικών και Νεφρικών Παθήσεων (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases). Το Πανεπιστήμιο του Μιζούρι, με επικεφαλή τον Karl D. Nolph, ήταν το κλινικό συντονιστικό κέντρο. Το Εθνικό Μητρώο CAPD εξέτασε την ανάπτυξη της CAPD στις ΗΠΑ και περιέγραψε πολλές παραμέτρους αποτελεσμάτων. Ήταν ο πρόδρομος του Συστήματος Νεφρικών Δεδομένων των Ηνωμένων Πολιτειών (United States Renal Data System, USRDS), το οποίο πλέον ενσωματώνει δεδομένα περιτοναϊκής κάθαρσης σε συνδυασμό με άλλους τρόπους θεραπείας για την ESRD (Negoi, Khanna and Nolph, 2012).

Κεφάλαιο 2^ο: Κυρίως Μέρος

Η περιτοναϊκή κάθαρση (Peritoneal Dialysis, PD) ως μορφή θεραπείας της νεφρικής νόσου εισήχθη τους τελευταίους δύο αιώνες ως αποτέλεσμα καινοτόμων προσπαθειών και επιμονής πολλών πρωτοπόρων. Πιθανότατα πρώτοι ήταν οι Αιγύπτιοι νεκροθάφτες που αναγνώρισαν το περιτόναιο και την περιτοναϊκή κοιλότητα καθώς ταρίχευαν τα λείψανα σημαντικών συμπατριωτών τους. Η περιτοναϊκή κοιλότητα περιγράφηκε περίπου το 3000 π.Χ. στον πάπυρο Ebers ως κοιλότητα στην οποία τα σπλάχνα «αιωρούνταν». Στην Αρχαία Ελλάδα, ο Γαληνός, ένας γιατρός, πραγματοποίησε λεπτομερείς παρατηρήσεις για την κοιλιακή χώρα κατά τη θεραπεία τραυματισμών των μονομάχων (Thomas, 2019).

Η παλαιότερη αναφορά που μπορεί να ερμηνευθεί ως περιτοναϊκή κάθαρση σημειώθηκε τη δεκαετία του 1740 όταν ο Christopher Warrick ανέφερε στη Βασιλική Εταιρεία στο Λονδίνο ότι μία 50χρονη γυναίκα που έπασχε από ασκίτη υποβλήθηκε σε θεραπεία με έγχυση νερού Bristol και κρασιού claret στην κοιλιά μέσω ενός δερμάτινου σωλήνα (Warrick, 1744). Η ασθενής αντέδρασε έντονα στη διαδικασία, και η θεραπεία διακόπηκε μετά από τρεις συνεδρίες. Ωστόσο αναφέρθηκε ότι, η ασθενής ανάρρωσε και μπορούσε να περπατήσει 7 μίλια (περίπου 13 χιλιόμετρα) την ημέρα χωρίς δυσκολία. Μια τροποποίηση αυτής της διαδικασίας δοκιμάστηκε στη συνέχεια από τον Stephen Hale από το Teddington της Αγγλίας, κατά την οποία χρησιμοποιήθηκαν δύο τροκάρ – ένα σε κάθε πλευρά της κοιλιάς– επιτρέποντας στο υγρό να ρέει μέσα και έξω από την περιτοναϊκή κοιλότητα κατά τη διάρκεια μιας επέμβαση αφαίρεσης του ασκίτη (Hale, 1744).

Τα επόμενα πειράματα στο περιτόναιο (Wegner, 1877) προσδιόρισαν το ποσοστό της απορρόφησης διαφόρων διαλυμάτων και την ικανότητα απομάκρυνση υγρών (Starling and Tubby, 1894). Σημειώθηκε επίσης ότι το υγρό στην περιτοναϊκή κοιλότητα περιείχε την ίδια ποσότητα ουρίας που βρίσκεται στο αίμα, υποδεικνύοντας ότι η ουρία θα μπορούσε να αφαιρεθεί με περιτοναϊκή κάθαρση (Rosenberg, 1916). Έπειτα, ο Tracy Putnam πρότεινε ότι το περιτόναιο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διόρθωση φυσιολογικών προβλημάτων, όταν παρατήρησε ότι υπό ορισμένες περιστάσεις τα υγρά στην περιτοναϊκή κοιλότητα μπορούν να εξισορροπηθούν με το πλάσμα και ότι ο ρυθμός διάχυσης εξαρτιόταν από το μέγεθος των μορίων. Η έρευνα επίσης πρότεινε ότι η κάθαρση των διαλυμένων ουσιών ήταν ανάλογη με το μοριακό τους βάρος και το pH του διαλύματος και ότι ο υψηλός ρυθμός ροής μεγιστοποιούσε τη μεταφορά διαλυμένων ουσιών, οι οποίες επίσης εξαρτιόνταν από την περιτοναϊκή επιφάνεια και τη ροή του αίματος (Putman, 1923).

Ο George Ganter αναζητούσε μια μέθοδο κάθαρσης που δεν θα απαιτούσε τη χρήση αντιπηκτικού παράγοντα. Για την απομάκρυνση υγρών, παρασκεύασε ένα διάλυμα διήθησης που περιείχε φυσιολογικά επίπεδα ηλεκτρολυτών και πρόσθετα δεξτρόζη. Οι φιάλες υποβάλλονταν σε βρασμό για αποστείρωση και πληρώνονταν με το διάλυμα, το οποίο στη συνέχεια εγχέονταν στην κοιλιά του ασθενούς μέσω μίας κοίλης βελόνας. Η πρώτη θεραπεία πραγματοποιήθηκε σε μια γυναίκα που έπασχε από οξεία νεφρική βλάβη μετά τον τοκετό. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας εγχύθηκαν 1 – 3 L υγρού και ο χρόνος παραμονής ήταν 30 λεπτά έως 3 ώρες. Η χημεία του αίματος μειώθηκε εντός αποδεκτών ορίων. Η ασθενής επέστρεψε στο σπίτι της, αλλά δυστυχώς πέθανε, καθώς δεν έγινε αντιληπτό ότι ήταν απαραίτητο να συνεχιστεί η θεραπεία για να διατηρηθεί ζωντανή (Ganter, 1923).

Ο Ganter αναγνώρισε τη σημασία της καλής πρόσβασης στο περιτόναιο, καθώς σημείωσε ότι ήταν ευκολότερο να ενσταλάξει το υγρό παρά να επιτύχει έναν καλό όγκο επιστροφής. Γνώριζε επίσης την λοίμωξη ως επιπλοκή. Ο Ganter προσδιόρισε τέσσερις αρχές, οι οποίες εξακολουθούν να θεωρούνται σημαντικές ακόμη και σήμερα (Ganter, 1923):

- Επαρκής πρόσβαση στο περιτόναιο
- Αποστειρωμένα διαλύματα για τη μείωση της μόλυνσης
- Τροποποίηση περιεκτικότητας σε γλυκόζη του προϊόντος διήθησης για την αφαίρεση μεγαλύτερων όγκων υγρών
- Ποικίλοι χρόνοι παραμονής και όγκος υγρού που εγχύεται για τον προσδιορισμό της απόδοσης της κάθαρσης

Υπάρχουν αναφορές για 101 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με περιτοναϊκή κάθαρση τη δεκαετία του 1920. Από αυτές, οι 63 είχαν αναστρέψιμες αιτίες, οι 32 είχαν μη – αναστρέψιμες αιτίες και σε 2 η διάγνωση ήταν άγνωστη. Από το σύνολο των ασθενών με αναστρέψιμη νεφρική ανεπάρκεια (n = 63), οι 32 ανάρρωσαν, ενώ οι θάνατοι οφείλονταν σε ουραιμία, πνευμονικό οίδημα και περιτονίτιδα (Abbott and Shea, 1946; Odel et al., 1950).

Ο Stephen Rosenak, που εργαζόταν στην Ευρώπη, ανέπτυξε έναν μεταλλικό καθετήρα περιτοναϊκής πρόσβασης, αλλά αποθαρρύνθηκε από τα αποτελέσματα λόγω της υψηλής συχνότητας περιτονίτιδας. Στην Ολλανδία, ο P.S.M. Kor, συνεργάτης του Kolff στα μέσα της δεκαετίας του 1940, δημιούργησε ένα σύστημα περιτοναϊκής κάθαρσης χρησιμοποιώντας υλικά που μπορούσαν εύκολα να αποστειρωθούν: πορσελάνινα δοχεία για το υγρό, καουτσούκ λατέξ για τη σωλήνωση και γυάλινο καθετήρα για την έγχυση του υγρού στην κοιλιά του

ασθενούς. Ο Kor υπέβαλε 21 ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση, σημειώνοντας επιτυχία σε 10 από αυτούς (Thomas, 2019).

Ο Morton Maxwell, στο Λος Άντζελες στα τέλη της δεκαετίας του 1950, ασχολήθηκε με την αιμοκάθαρση, υποστηρίζοντας ότι η αιμοκάθαρση ήταν πολύ περίπλοκη διαδικασία για τακτική χρήση. Έχοντας επίγνωση των προβλημάτων σχετικά με τη μόλυνση, σχεδίασε ένα σύστημα περιτοναϊκής κάθαρσης με όσο το δυνατόν λιγότερες συνδέσεις. Μαζί με έναν τοπικό κατασκευαστή παρασκεύασε ένα περιτοναϊκό διάλυμα και προσάρμοσε ένα δοχείο και ένα σετ πλαστικών σωλήνων σε έναν μονό καθετήρα πολυαιθυλενίου. Η διαδικασία περιλάμβανε την ενστάλαξη 2 L υγρού στο περιτόναιο, την παραμονή του για 30 λεπτά και την επιστροφή του υγρού στις αρχικές φιάλες. Αυτό επαναλαμβάνονταν μέχρι την επίτευξη φυσιολογικής χημείας του αίματος. Αυτή η τεχνική πραγματοποιήθηκε με επιτυχία σε πολλούς ασθενείς και τα αποτελέσματα δημοσιεύτηκαν το 1959. Η τεχνική έγινε γνωστή ως τεχνική Maxwell. Η τεχνική αποτελούσε μία απλή μορφή κάθαρσης, όπου αναγνωρίστηκε ότι για την έναρξη της θεραπείας κάθαρσης δεν ήταν απαραίτητος ακριβής εξοπλισμός, άκρως εξειδικευμένο προσωπικό και μεγάλες μονάδες. Αυτά που απαιτούνταν ήταν η κατανόηση της διαδικασίας και των διαθέσιμων προμηθειών (Maxwell et al., 1959).

2.1 Η ανακάλυψη της περιτοναϊκής κάθαρσης

Η θεωρητική βάση της κάθαρσης αποδίδεται στον Thomas Graham (1805 – 1869), καθηγητή στον τομέα της Χημείας στη Σκωτία, και γνωστός για το περίφημο “Graham’s law of effusion” (Gottschalk and Fellner, 1997). Ο Thomas Graham περιέγραψε τις αρχές της διάχυσης και της όσμωσης και εισήγαγε την έννοια της ημιπερατής μεμβράνης. Το 1877, στη Γερμανία, ο Georg Wegner πειραματίστηκε με την ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση υπο – και υπερτονικών διαλυμάτων σε κουνέλια και παρατήρησε ότι ο ενδοπεριτοναϊκός όγκος μειωνόταν ή αυξανόταν ανάλογα με την τονικότητα του διαλύματος (Wegner, 1877). Αυτά τα πειράματα επιβεβαιώθηκαν από τους διάσημους Άγγλους φυσιολόγους Ernest Starling και Alfred Tubby, που κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ενδοπεριτοναϊκή μεταφορά διαλυμένων ουσιών ήταν αμφίδρομη, κυρίως στο αίμα και όχι στα λεμφαγγεία (Starling and Tubby, 1894).

Το 1923, ο Georg Ganter δημοσίευσε τις έρευνές του που πραγματοποίησε σε ζώα και λίγους ανθρώπους (Ganter, 1923). Συγκεκριμένα, πραγματοποίησε ανταλλαγές ενδοπεριτοναϊκά χορηγούμενων αλατούχων διαλυμάτων και παρατήρησε σχεδόν ισορροπία του μη – πρωτεϊνικού αζώτου μετά από χρόνους παραμονής 3 ωρών σε συνδυασμό με βελτίωση των επιπέδων αζώτου ουρίας στο αίμα. Επίσης, σημείωσε παροδική βελτίωση των ουραιμικών συμπτωμάτων των ζώων και των ανθρώπων, αλλά καθώς η θεραπεία δεν μπορούσε να συνεχιστεί οι ασθενείς αποβίωναν. Λίγες δεκαετίες αργότερα, το 1946, οι Howard Frank, Arnold Seligman και Jacob Fine, αφού πρώτα πειραματίστηκαν σε σκύλους, κατάφεραν να θεραπεύσουν έναν ασθενή με οξεία νεφρική ανεπάρκεια με διαλείπουσα περιτοναϊκή κάθαρση για 7 ημέρες (Frank, Seligman and Fine, 1946). Το 1961, ο Fred Boen, έχοντας εργαστεί στο παρελθόν στο Άμστερνταμ και ήταν γνωστός για την εργασία του σχετικά με την κινητική της περιτοναϊκής μεταφοράς (Boen, 1961), ξεκίνησε ένα από τα πρώτα μακροπρόθεσμα προγράμματα περιτοναϊκής κάθαρσης στο Σιάτλ. Η μόνιμη περιτοναϊκή πρόσβαση και η περιτονίτιδα ήταν τα κύρια εμπόδια για χρήση σε μεγαλύτερη κλίμακα. Παρά τη συνεργασία του με τον Henry Tenckhoff, ο οποίος σχεδίασε έναν μόνιμο περιτοναϊκό καθετήρα (Tenckhoff and Schechter, 1968), που χρησιμοποιείται ακόμα και σήμερα για περιτοναϊκή πρόσβαση, το 1977 υποβλήθηκαν μόνο 800 ασθενείς σε διαλείπουσα περιτοναϊκή κάθαρση, παγκοσμίως.

Η μεγαλύτερη ανακάλυψη όσον αφορά την περιτοναϊκή κάθαρση συνέβη το 1975 όταν οι Jack Moncrief και Robert Porovich παρουσίασαν την έννοια της συνεχούς περιτοναϊκής κάθαρσης, η οποία τελικά ονομάστηκε συνεχής περιπατητική περιτοναϊκή κάθαρση (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, CAPD). Υπολόγισαν ότι, όταν η κοιλιακή κοιλότητα πληρωνόταν συνεχώς με προϊόν διήθησης, 4 έως 5 ανταλλαγές ενδοπεριτοναϊκού διαλύματος ανά ημέρα ήταν αρκετές για την νεφρική υποκατάσταση ενός ατόμου, μεσαίου – μεγέθους, με νεφρική ανεπάρκεια (Porovich et al., 1976). Αυτή η έννοια δοκιμάστηκε με επιτυχία σε 9 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για 136 εβδομάδες (Porovich et al., 1978). Λίγο αργότερα, βελτιώθηκε η αποδοχή της θεραπείας από τους ασθενείς με την εισαγωγή πλαστικών σάκων έναντι των γυάλινων φιαλών (Oreopoulos et al., 1978). Επίσης, γύρω στο 1980 βελτιώθηκε η συχνότητα εμφάνισης της περιτονίτιδας, λόγω μόλυνσης, με την έννοια της «πλύσης πριν από την πλήρωση» (“flush before fill”) χρησιμοποιώντας ένα “Y – set” (Buoncristiani, 1996).

Στα επόμενα 35 χρόνια η θεραπεία της περιτοναϊκής κάθαρσης έχει εξελιχθεί και πλέον έχει καθιερωθεί ως θεραπεία για ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (End Stage Renal Disease, ESRD), με περίπου 272.000 ασθενείς να υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση κάθε έτος, παγκοσμίως (Struijk, 2015).

2.2 Ιστορικά ορόσημα στην περιτοναϊκή κάθαρση

Δύομισι αιώνες έχουν περάσει από τότε που αναφέρθηκε η θεραπευτική χρήση της περιτοναϊκής κοιλότητας για την αντιμετώπιση του ασκίτη μέσω περιτοναϊκής εκπλύσης του στομάχου. Ο George Ganter ήταν ο πρώτος που περιέγραψε τη χρήση της περιτοναϊκής κάθαρσης στους ανθρώπους. Η έννοια της περιτοναϊκής κάθαρσης, ως δυνητική θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (Renal Replacement Therapy, RRT) χρονολογείται εδώ και περίπου έναν αιώνα (Gautam and Madhukar, 2019).

2.2.1 Περιτοναϊκή μεμβράνη / κοιλότητα ως θεραπευτικό εργαλείο

Τον 18^ο αιώνα, ο Rene Dutrochet ήταν ο πρώτος που περιέγραψε τη διαδικασία της όσμωσης. Έπειτα, ο Thomas Graham (19^{ος} αιώνας), στην «Διάλεξη του Bakerian για τις οσμωτικές δυνάμεις», περιέγραψε τις διαφορές μεταξύ των «κρυσταλλοειδών» και των «κολλοειδών» διαλυμάτων (Gokal and Nolph, 1994; Oreopoulos, 2010). Στα τέλη του 19^{ου} αιώνα, οι Clark, Orlo και Wagner σε πειράματα με ζώα απέδειξαν ότι η ενστάλαξη υπερτονικού διαλύματος (άλας, συμπυκνωμένα σάκχαρα και γλυκερόλη) στην περιτοναϊκή κοιλότητα αύξανε τον όγκο της περιτοναϊκής κοιλότητας (Drukker, Parsons and Maher, 1986). Τα στοιχεία για την «αμφίδρομη διαπερατότητα» της περιτοναϊκής μεμβράνης παρασχέθηκαν αργότερα από τον Babb και τους συνεργάτες του (Babb et al., 1973). Με βάση την μεταφορά διαλυμένων ουσιών, η περιγραφή του Putnam για το περιτόναιο ως «διάτρητη μεμβράνη», η οποία επέτρεπε τη διέλευση μεγαλύτερων μορίων βοήθησε στην κατανόηση του μηχανισμού της αφαίρεσης μεγάλων διαλυμένων ουσιών με περιτοναϊκή κάθαρση (Drukker, Parsons and Maher, 1986). Οι πρόοδοι στην κυτταρική βιολογία και η έλευση της ηλεκτρονικής μικροσκοπίας οδήγησαν στην εμφάνιση της θεωρίας των 3 πόρων (“3 – pore theory”), και στην αναγνώριση του ρόλου των ακουαπορινών (Rippe, Stelin and Haraldsson, 1991).

2.2.2 Πρώιμα διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης

Αναγνωρίστηκε πολύ πρώιμα ότι, για την αποτελεσματική απομάκρυνση ουραιμικών διαλυμένων ουσιών, απαιτείται η ενστάλλαξη ενός υπερτονικού διαλύματος στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Τα πρώιμα διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης οδήγησαν σε ανεπιθύμητα συμβάντα, όπως πόνος μετά την ενστάλλαξη (λόγω έλλειψης οξικού / γαλακτικού με αποτέλεσμα μείωση του pH), υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση, υπερφόρτωση όγκου και υπέρταση (Teschner et al., 2004), που σχετίζονταν κυρίως με την υψηλότερη συγκέντρωση νατρίου σε αυτά τα διαλύματα (συγκέντρωση Na και Cl 136 mEq / L). Τα επόμενα σκευάσματα τροποποιήθηκαν κατάλληλα σε μια προσπάθεια να καταστούν πιο φυσιολογικά και για την προώθηση της απομάκρυνσης του νατρίου με διάχυση (νάτριο 130 – 135 mEq / L, χλωριούχο 99 – 100 mEq / L). Ο Heusser αναγνώρισε ότι η δεξτρόζη θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως οσμωτικός παράγοντας για την επίτευξη υπερδιήθησης (Drukker, Parsons and Maher, 1986). Αν και πολλοί άλλοι παράγοντες, όπως για παράδειγμα, η γλυκερίνη και τα αμινοξέα, έχουν δοκιμαστεί από τότε, η δεξτρόζη συνεχίζει να είναι ο προτιμώμενος οσμωτικός παράγοντας στην περιτοναϊκή κάθαρση. Ωστόσο, η παρατεταμένη έκθεση στη δεξτρόζη σχετίζεται με αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες που περιλαμβάνουν υπεργλυκαιμία και σακχαρώδη διαβήτη, αύξηση σωματικού βάρους και δυσλιπιδαιμία (Holmes and Smit, 2008). Επίσης, η παρατεταμένη έκθεση στη δεξτρόζη μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την περιτοναϊκή μεμβράνη προκαλώντας μεσοθηλιακή τοξικότητα, νεοαγγειογένεση και σχηματισμό τελικών προϊόντων προηγμένης γλυκοζυλίωσης, οδηγώντας σε απώλεια υπερδιήθησης και άλλες δυσμενείς συνέπειες (Vardhan et al., 2003).

Τα πρώιμα διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης περιείχαν ως ρυθμιστικό διάλυμα γαλακτικό. Ωστόσο, η χρήση γαλακτικού (pH 5,5) συσχετίστηκε με πόνο κατά τη ροή. Επίσης, η διέγερση της οδού της πολυόλης από το γαλακτικό δύναται να ενισχύσει την σχετιζόμενη – με τη γλυκόζη – τοξικότητα των μεσοθηλιακών κυττάρων (Vardhan et al., 2003). Παράλληλα, τα διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης αποστειρώνονταν με θερμότητα πριν από τη χρήση. Η θερμική αποστείρωση είχε ως αποτέλεσμα την παραγωγή προϊόντων αποικοδόμησης της γλυκόζης, τα οποία είναι κυτταροτοξικά για την περιτοναϊκή μεμβράνη. Η ανάγκη για πιο βιοσυμβατά διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης (με χαμηλότερο προφλεγμονώδες προφίλ και χαμηλότερη τάση να προκαλούν αλλαγές στη δομή, τη λειτουργία και τον αμυντικό μηχανισμό του περιτόνιου) γινόταν ολοένα και πιο εμφανής (Misra and Phadke, 2019).

Από την εισαγωγή τους, τα βιοσυμβατά διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης χρησιμοποιούνταν ευρέως στην Ευρώπη, αλλά δεν ήταν διαθέσιμα στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ), με εξαίρεση την ικοδεξτρίνη (Icodextrin) (7,5%), που εισήχθη τη δεκαετία του 1990. Το διάλυμα αμινοξέων 1,1%, το διάλυμα γαλακτικού και το ρυθμιστικό διάλυμα γαλακτικού / διττανθρακικού είναι μερικά από τα βιοσυμβατά διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης (Πίνακας 1) (Vardhan et al., 2003).

Πίνακας 1: Πλεονεκτήματα βιοσυμβατών διαλυμάτων περιτοναϊκής κάθαρσης. Πηγή: Misra M, Phadke GM. Historical Milestones in Peritoneal Dialysis. Contrib Nephrol. 2019;197:1-8

Icodextrin

pH 5.8, iso-osmotic 7.5% high-molecular-weight glucose polymer
Provides sustained ultrafiltration (similar to “colloid” osmosis) with the long dwell
Better glycemic, lipid volume and blood pressure control
Glucose-sparing agent, less GDP exposure

1.1% amino acid

Glucose-sparing agent, less GDP exposure
Used in malnourished patients, replenishes 18 g per day of protein (one 2 L exchange/day)

Lactate/bicarbonate buffered solution

pH 7.4 and less instillation pain, less lactate, less GDP exposure, less peritonitis

2.2.3 Δόση περιτοναϊκής κάθαρσης

Κατά τα πρώτα έτη της περιτοναϊκής κάθαρσης, η δόση της περιτοναϊκής κάθαρσης προσδιορίζονταν κυρίως από τη χημεία του πλάσματος, τους δείκτες αναιμίας και διάφορες κλινικές παραμέτρους. Η περιτοναϊκή κάθαρση συχνά συνταγογραφούνταν για 10 ώρες για λίγες μέρες της εβδομάδας. Στη δεκαετία του 1980, ο Porovich – Pyle εισήγαγε την έννοια του συντελεστή μεταφοράς μάζας που υπολόγιζε τη μέγιστη θεωρητική κάθαρση μιας διαλυμένης ουσίας με διάχυση (Pyle, 1981). Στη δεκαετία του 1990, ο Haraldsson (1995) επανεξέτασε την κινητική της ουρίας στην περιτοναϊκή κάθαρση. Αυτή η έρευνα οδήγησε στην ανάπτυξη κατευθυντήριων γραμμών που υπογράμμισαν την ελάχιστη κάθαρση ουρίας που απαιτούνταν για την περιτοναϊκή κάθαρση, παρέχοντας καθοδήγηση σχετικά με τη δοσολογία της (Haraldsson, 1995). Αργότερα, η ανάλυση της μελέτης CANSA από τον Bargman και τους συνεργάτες του (2001) τόνισε τη σημασία της υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας στον

προσδιορισμό της έκβασης των ασθενών που υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση (Bargman et al., 2001).

Τα τελευταία χρόνια, έχει επανεμφανιστεί η έννοια της διαλείπουσας περιτοναϊκής κάθαρσης, καθώς παρέχει επαρκή κάθαρση και τονίζει την σημασία της διατήρησης της υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας, ελαχιστοποιώντας παράλληλα την επιβάρυνση της θεραπείας (Auguste and Bargman, 2018). Η προοδευτική απώλεια της υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας επηρεάζει δυσμενώς την κάθαρση μεσαίων και μεγάλων μορίων. Η πλειοψηφία των ασθενών, μόλις παρουσιάσουν ανουρία, θα πρέπει να μετατοπιστούν σε αιμοκάθαρση. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνεχή περιτοναϊκή κάθαρση με μέγιστους συνταγογραφούμενους όγκους υγρών. Σε αυτό το πλαίσιο, ενισχύθηκε η έννοια της περιτοναϊκής κάθαρσης συνεχούς ροής (Continuous Flow Peritoneal Dialysis, CFPD), που περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Shinaberger και τους συνεργάτες του (Shinaberger, Shear and Barry, 1965). Η CFPD προσφέρει έναν τρόπο περιτοναϊκής κάθαρσης με συνεχή ροή ενός προϊόντος διήθησης εντός και εκτός της περιτοναϊκής κοιλότητας. Αυτή η τεχνική απαιτεί είτε 2 καθετήρες περιτοναϊκής κάθαρσης είτε έναν καθετήρα διπλού αυλού. Το προϊόν διήθησης εγχέεται μέσω μιας θύρας και ταυτόχρονα παροχετεύεται από μία δεύτερη. Ο Πίνακας 2 συνοψίζει τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα αυτής της μεθόδου (Misra and Phadke, 2019).

Πίνακας 2: Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα περιτοναϊκής κάθαρσης συνεχούς ροής. Πηγή: Misra M, Phadke GM. Historical Milestones in Peritoneal Dialysis. Contrib Nephrol. 2019;197:1-8

Advantages of CFPD

Continuous contact with dialyzer membrane due to no loss of therapy time, better solute clearance
Maintenance of solute and osmotic concentration due to continuous replenishment of glucose
Potential for online generation of dialysate with more biocompatible solutions

Disadvantages of CFPD

Shortened dwell time, lowering middle and large molecule clearance.
Technologically challenging to provide large volumes of PDs

2.2.4 Κυκλοποιητής Lasker

Το 1962, ο Norman Lasker ανέπτυξε για πρώτη φορά το χρόνιο κυκλοποιητή περιτοναϊκής κάθαρσης (Εικόνα 1). Αυτός ο κυκλοποιητής χρησιμοποιούσε έναν τετραπλό οδοντωτό σύνδεσμο ενωμένο σε τέσσερα γυάλινα δοχεία των 2L που περιείχαν διάλυμα περιτοναϊκής κάθαρσης. Μέσω αυτού του συνόλου σωλήνων μέσω κλίσης βαρύτητας περνούσαν 2 λίτρα υγρού σε έναν σάκο και έναν θερμαντήρα και έπειτα στον ασθενή· από τον ασθενή το υπερδιήθημα (effluent) παροχετεύονταν σε έναν σάκο, όπου μετρούνταν το βάρος του, και έπειτα σε ένα μεγάλο δοχείο. Ένα σύστημα σφιγκτήρων κατεύθυνε το υγρό από τα δοχεία στο θερμαντήρα και από το θερμαντήρα στη ζυγαριά. Σε ένα δεύτερο βήμα, οι σφιγκτήρες επέτρεπαν το υγρό να ρέει από το θερμαντήρα και τη ζυγαριά στον ασκό του υπερδιηθήματος (Lasker et al., 1964).



Εικόνα 1: Ο πρώτος κυκλοποιητής περιτοναϊκής κάθαρσης που σχεδιάστηκε και αναπτύχθηκε από τον Lasker. Πηγή: Oreopoulos DG and Thodis E. The History of Peritoneal Dialysis: Early Years at Toronto Wester Hospital. *Dialysis & Transplantation* 2010;39(8):338-343

2.2.5 Μηχάνημα αντίστροφης όσμωσης και κυκλοποιητής

Ενώ ο Lasker ανέπτυξε τον πρώτο αυτοματοποιημένο κυκλοποιητή, η Physio Control Company στο Σιάτλ (με τη βοήθεια του Tenckhoff) ανέπτυξε ένα αυτοματοποιημένο μηχάνημα που παρήγαγε αποστειρωμένο και απιονισμένο υγρό μέσω αντίστροφης όσμωσης. Κατά τη διάρκεια της κάθαρσης το αποστειρωμένο υγρό αναμιγνύονταν με ένα συμπυκνωμένο διάλυμα (19 προς 1) και στη συνέχεια εγχέονταν στον ασθενή αφού πρώτα περνούσε από διάφορες οθόνες παρακολούθησης που εξασφάλιζαν κατάλληλη ανάμειξη και θερμοκρασία (Oreopoulos, Ossareh and Thodis, 2008).

2.2.6 Χρήση πλαστικών σάκων περιτοναϊκής κάθαρσης – Η συνεισφορά του Baxter

Αρχικά η έννοια της περιτοναϊκής κάθαρσης ως μία συνεχής θεραπεία καλούνταν «φορητή τεχνική ισορροπίας – κάθαρσης» (“portable / wearable equilibrium dialysis technique”), με τους Porovich, Jack Moncrief και την ομάδα τους να περιγράφουν τα θεωρητικά χαρακτηριστικά της μεταφοράς μάζας για αυτή τη διαδικασία (Porovich et al., 1976). Στα κύρια πλεονεκτήματα περιλαμβάνονταν ο καλός βιοχημικός έλεγχος – σταθερή κατάσταση και πιο ελεύθερη διατροφή και πρόσληψη υγρών σε σχέση με την αιμοκάθαρση. Ωστόσο, μέχρι το 1973, τα διαλύματα της περιτοναϊκής κάθαρσης ήταν διαθέσιμα μόνο σε γυάλινα δοχεία των 1L ή 2L (Εικόνα 2). Το Baxter Canada ήταν το πρώτο υποκατάστημα της εταιρείας που παρήγαγε διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης σε πλαστικούς σάκους, τα οποία ήταν πιο εύκολα διαχειρίσιμα, σε σύγκριση με τα γυάλινα δοχεία. Η εισαγωγή διαλυμάτων περιτοναϊκής κάθαρσης σε πλαστικούς σάκους ήταν μια σημαντική συμβολή στην μετέπειτα ανάπτυξη της τεχνικής (Oreopoulos, Ossareh and Thodis, 2008).



Εικόνα 2: Ασθενής που υποβάλλεται σε χειροκίνητη χρόνια περιτοναϊκή κάθαρση χρησιμοποιώντας διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης σε γυάλινα δοχεία. Πηγή: Oreopoulos DG and Thodis E. The History of Peritoneal Dialysis: Early Years at Toronto Wester Hospital. Dialysis & Transplantation 2010;39(8):338-343

2.2.7 Εξέλιξη της τεχνικής της περιτοναϊκής κάθαρσης

Ο Georg Ganter ήταν ο πρώτος που μελέτησε τα αποτελέσματα της ενστάλαξης υπερτονικού φυσιολογικού ορού σε 2 περιπτώσεις ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια (Oreopoulos, 2010). Έπειτα, οι Heusser και Wegner επιχείρησαν περιτοναϊκή πλύση με 2 καθετήρες (εισροής και εκροής) για δηλητηρίαση από υδράργυρο, αλλά παρά τη βελτίωση του βιοχημικού προφίλ, οι ασθενείς τελικά απεβίωσαν (Gokal & Nolph, 1994). Ο Δεύτερος Παγκόσμιος Πόλεμος έφερε μαζί του μία πληθώρα μείζονων τραυμάτων που σχετιζόνταν με οξεία νεφρική ανεπάρκεια με πολύ υψηλή αναλογία θνησιμότητας. Το 1946 στη Βοστώνη, οι Frank, Seligman και Fine, ενθαρρύνθηκαν από την προσαρμογή της τεχνικής συνεχούς ροής του Wegner και δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή στην αποστείρωση των διαλυμάτων περιτοναϊκής κάθαρσης, ανέφεραν ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας και επιβίωση ενός ασθενή με οξεία νεφρική ανεπάρκεια και ανουρία μετά από 4 ημέρες περιτοναϊκής πλύσης. Περίπου 150 περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας αντιμετωπίστηκαν με τέτοιο τρόπο, αν και η θνησιμότητα παρέμεινε πολύ υψηλή (Drukker, Parsons and Maher, 1986).

Οι πρώτοι ερευνητές χρησιμοποίησαν 2 καθετήρες περιτοναϊκής κάθαρσης· έναν καθετήρα εισροής μεταξύ του διαφράγματος και του ήπατος και έναν καθετήρα εκροής, στο κατώτερο τμήμα της περιτοναϊκής κοιλότητας. Η περιτοναϊκή πλύση είχε επομένως συνεχή χαρακτήρα. Αυτή η τεχνική συσχετίστηκε με πολλές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της διαρροής του διαλύματος περιτοναϊκής κάθαρσης και της μόλυνσης που οδηγούσε σε υψηλή θνησιμότητα. Ως αποτέλεσμα, αυτή η πρακτική εγκαταλείφθηκε γρήγορα και υιοθετήθηκε μία τεχνική που χρησιμοποιούσε μόνο έναν καθετήρα τόσο για την εισροή όσο και για την εκροή (εξ ου και ο όρος διαλείπουσα). Ας σημειωθεί ότι η τρέχουσα ορολογία διαφοροποιεί τη συνεχή και τη διαλείπουσα περιτοναϊκή κάθαρση με βάση την παρουσία ή την απουσία διαλύματος περιτοναϊκής κάθαρσης εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας για συνεχή ή διαλείπουσα περίοδο. Για παράδειγμα, η διαλείπουσα περιτοναϊκή κάθαρση έχει «ξηρές περιόδους» (“dry periods”) κατά τη διάρκεια ενός χρονικού πλαισίου των 24 ωρών, κατά τις οποίες το διάλυμα περιτοναϊκής κάθαρσης δε βρίσκεται σε επαφή με την περιτοναϊκή μεμβράνη (Misra and Phadke, 2019).

Η περιτοναϊκή πρόσβαση παρέμεινε μια σημαντική πρόκληση κατά τον πρώτο καιρό της περιτοναϊκής κάθαρσης, και ως εκ τούτου δοκιμάστηκαν διάφορα υλικά και πρωτότυπα, συμπεριλαμβανομένων των καθετήρων Foley, των καθετήρων με άκρη μανιταριού (mushroom tip catheters), των καθετήρων με άκρη σφυρίχτρας (whistle tip catheters), των σωλήνων

πολυαιθυλενίου, των απλών μαλακών και εύκαμπτων σωλήνων με ή χωρίς πλευρικές οπές, των παροχετεύσεων από ανοξείδωτο χάλυβα και των γυάλινων παροχετεύσεων (Palmer, 1982; Rae, 2011). Η διαρροή και η ενδοαυλική ή εξωαυλική απόφραξη περιόρισαν τη χρήση τους, και δεδομένου ότι ο καθετήρας χρειαζόταν να αλλάζει επανειλημμένα εντός ολίγων ημερών, ο κίνδυνος μόλυνσης παρέμεινε υψηλός. Μόλις τις δεκαετίες του 1950 και του 1960, οι ερευνητές όπως ο Maxwell, ο Doolan, ο Weston και ο Roberts τροποποίησαν τον καθετήρα και βελτίωσαν τις τεχνικές εισαγωγής με τρόπους που ευνοούσαν την αναλογία οφέλους – κινδύνου, μετατοπίζοντας την προσοχή προς την περιτοναϊκή κάθαρση σε σύγκριση με τυπικές συντηρητικές ή υποστηρικτικές θεραπείες για την οξεία νεφρική ανεπάρκεια (Drukker, Parsons and Maher, 1986). Παρόλα αυτά η ανάγκη για επαναλαμβανόμενη διαλείπουσα πρόσβαση στην κοιλιακή χώρα παρέμεινε μια μεγάλη πρόκληση (Palmer, 1982; Twardowski, 2006). Η έννοια του «κυκλώματος κλειστού βρόχου» (“closed loop circuit”) που ενέπλεκε την αποθήκευση των διαλυμάτων περιτοναϊκής κάθαρσης σε κλειστά δοχεία (σε αντίθεση με τα ανοιχτά δοχεία με ανοιχτά κυκλώματα) εισήχθη από τους Frank, Seligman και Fine. Σε αυτό το σύστημα, το υγρό διοχετεύονταν σε αεροστεγές δοχείο, ελαχιστοποιώντας έτσι τις πιθανότητες μόλυνσης. Περαιτέρω τροποποίηση αυτού του συστήματος οδήγησε σε ένα «σύστημα κρεμαστών φιαλών» (“hanging bottle system”) από τους Doolan και Maxwell, διευκολύνοντας την εμπορική παραγωγή των διαλυμάτων περιτοναϊκής κάθαρσης (Drukker, Parsons and Majer, 1986).

Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, η περιτοναϊκή κάθαρση προσφέρονταν αποκλειστικά ως ενδοноσοκομειακή μέθοδος (συχνά προσφέρονταν ως έσχατη λύση σε ασθενείς που δεν ήταν υποψήφιοι για εξωσωματική θεραπεία). Μια τυπική «θεραπεία» περιλάμβανε την χειροκίνητη ενστάλαξη διαλύματος περιτοναϊκής κάθαρσης πολλές φορές κατά τη διάρκεια της ημέρας (απαιτούνταν πολλαπλές αλλαγές ολόκληρων σετ), με αποτέλεσμα τον κίνδυνο μόλυνσης και επακόλουθης περιτονίτιδας. Η πρώτη χρήση της περιτοναϊκής κάθαρσης σε ασθενή με ESRD αναφέρθηκε στα τέλη της δεκαετίας του 1950. Ο ασθενής ένιωθε καλύτερα μετά από μόλις 1 ημέρα θεραπείας. Η περιτοναϊκή κάθαρση συνεχίστηκε με βάση τις ανάγκες του ασθενή παράλληλα με συχνή παρακολούθηση της χημείας του πλάσματος. Ο ασθενής επέζησε για 6 μήνες και μετά αποφάσισε να διακόψει τη θεραπεία και απεβίωσε (Drukker, Parsons and Majer, 1986). Παρά την αρχική επιτυχία, η μακροχρόνια περιτοναϊκή κάθαρση συσχετιζόταν συχνά με υποτροπιάζοντα επεισόδια περιτονίτιδας. Αυτό, σε συνδυασμό με την αδυναμία απόκτησης μόνιμης πρόσβασης, επιβράδυνε την ευρεία χρήση της. Στη δεκαετία του 1950 και στις αρχές της δεκαετίας του

1960, ο Normal Deane εισήγαγε ένα πρόσθετο στοιχείο που χρησιμοποιήθηκε για τη διατήρηση της βατότητας του καθετήρα μεταξύ των θεραπειών και αντιπροσώπευε μια σημαντική βελτίωση στη φροντίδα αυτών των ασθενών, αποφεύγοντας την ανάγκη επαναλαμβανόμενης εισαγωγής καθετήρα με συνακόλουθο κίνδυνο διάτρησης. Ο Oreopoulos και οι συνεργάτες του (2010) χρησιμοποίησαν αυτή τη μέθοδο σε περίπου 40 ασθενείς σε διάστημα 2 – 3 ετών (Oreopoulos et al., 2010).

Η εισαγωγή του καθετήρα Tenckhoff, το 1968, συνέβαλε στη χρήση της περιτοναϊκής κάθαρσης σε ασθενείς με ESRD. Ο αρχικός καθετήρας Tenckhoff κατασκευάστηκε από την Silastic και αντιπροσώπευε μια τεχνική τροποποίηση του καθετήρα Palmer. Ο καθετήρας Tenckhoff είχε ανοιχτό άκρο και πολλές πλευρικές οπές στο τερματικό του τμήμα. Οι δύο μανσέτες Dacron προσέφεραν προστασία από τη μόλυνση κατά μήκος της υποδόριας οδού· μία έξω από το περιτόναιο, και μία στον υποδόριο ιστό. Το σπειροειδές τμήμα του καθετήρα Palmer αντικαταστάθηκε από ένα ευθύγραμμο ενδοκοιλιακό τμήμα (Twardowski, 2006). Μια άλλη σημαντική συμβολή στην κατ' οίκο περιτοναϊκή κάθαρση ήταν η εισαγωγή κυκλοποιητών που μπορούσαν να προγραμματιστούν για την παροχή πολλαπλών ανταλλαγών αρκετές ημέρες της εβδομάδας (Misra and Phadke, 2019).

2.3 Ιστορική αναδρομή καθετήρων

Μέχρι τη δεκαετία του 1970, η περιτοναϊκή κάθαρση χρησιμοποιούνταν κυρίως για ασθενείς που δεν ήταν καλοί υποψήφιοι για αιμοκάθαρση ή που αναζητούσαν μια πιο ήπια μορφή θεραπείας. Η συνεχής ροή με τη χρήση δύο καθετήρων (Legrain and Merrill, 1953) συνέχισε να χρησιμοποιείται, αλλά ευνοήθηκε η τεχνική μονού καθετήρα λόγω των χαμηλότερων ποσοστών μόλυνσης (Thomas, 2019).

Ο καθετήρας πολυαιθυλενίου επιλέχθηκε από τον Paul Doolan στο Naval Hospital του Σαν Φρανσίσκο όταν ανέπτυξε μια θεραπευτική διαδικασία για χρήση υπό συνθήκες πεδίου μάχης στον πόλεμο της Κορέας. Λόγω της ευελιξίας του καθετήρα, ο καθετήρας χρησιμοποιήθηκε για μακροχρόνια θεραπεία (Doolan et al., 1959). Ένας νεαρός γιατρός, ο Richard Ruben, αποφάσισε να δοκιμάσει αυτή τη διαδικασία, γνωστή ως τεχνική Doolan σε μια γυναίκα ασθενή που βελτιώθηκε σημαντικά, αλλά επιδεινώθηκε μετά από λίγες ημέρες όταν αφέθηκε χωρίς θεραπεία. Κατά συνέπεια, η ασθενής υποβάλλονταν σε θεραπεία κάθαρσης τα Σαββατοκύριακα και επέστρεφε στο σπίτι κατά τη διάρκεια της εβδομάδας, με

τον καθετήρα να παραμένει στη θέση του. Αυτή ήταν η πρώτη αναφερόμενη χρόνια θεραπεία με μόνιμο καθετήρα (Thomas, 2019).

Οι καθετήρες ήταν κατασκευασμένοι από σωλήνες που διατίθεντο σε νοσοκομειακούς θαλάμους και περιλάμβαναν τροκάρ χοληδόχου κύστης, καθετήρες από καουτσούκ, καθετήρες σφυρίχτρας (whistle – tip catheters) και παροχετεύσεις από ανοξείδωτο χάλυβα. Ωστόσο, όπως και με τους πλαστικούς σωλήνες πολυαιθυλενίου, το κύριο πρόβλημα ήταν η τσάκιση και η απόφραξη. Ο Maxwell περιέγραψε έναν καθετήρα από νάilon με διατρήσεις στο κυρτό περιφερικό άκρο, και αυτός ήταν ο καθετήρας που έγινε εμπορικά διαθέσιμος. Πρόοδοι στην κατασκευή του περιτοναϊκού καθετήρα σιλικόνης από τον Palmer και τους συνεργάτες του (Palmer, Quinton and Gray, 1964) και τον Gutch (Gutch, 1964) περιλάμβαναν την εισαγωγή διατρήσεων στο περιφερικό άκρο. Αργότερα, ο Tenckhoff περιέλαβε το σχεδιασμό ενός βραχύτερου ευθύγραμμου και ενός βραχύτερου σπειροειδή καθετήρα. Επίσης, πρόσθεσε μονή ή διπλή μανσέτα Dacron, για την υποβοήθηση της σφράγισης των ανοιγμάτων μέσω του περιτοναίου. Επιπλέον, ήταν υπεύθυνος για την εισαγωγή του τροκάρ που συνέβαλε στην εύκολη τοποθέτηση του καθετήρα (Tenckhoff and Schechter, 1968).

2.3.1 Εισαγωγή του “Y set” στην περιτοναϊκή κάθαρση

Οι Ιταλοί ερευνητές με επικεφαλή τον Umberto Buoncristiani δεν μπόρεσαν να αναπαράγουν χαμηλότερα ποσοστά περιτονίτιδας σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση παρά την υιοθέτηση του πρωτοκόλλου του Toronto Western Hospital CAPD. Στη συνέχεια παρατήρησαν ότι με τη χρήση ενός “Y set” και της τεχνικής “flush before fill” η πιθανότητα μόλυνσης που εμφανίζονταν κατά τη διάρκεια της απόρριψης των δοχείων θα μπορούσε να μειωθεί σημαντικά. Ως αποτέλεσμα αυτής της τεχνικής, παρατήρησαν σημαντική μείωση στα ποσοστά περιτονίτιδας. Αν και χρειάστηκαν αρκετά χρόνια για την υιοθέτηση του “Y set” από τους ερευνητές, έχει αποδειχθεί ότι είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας πρόληψης της περιτονίτιδας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε CAPD (από 1 κάθε 3 – 4 ασθενείς – μήνες σε 1 κάθε 30 – 35 ασθενείς – μήνες) (Buoncristiani, 1996).

2.3.2 Επαναλαμβανόμενη πρόσβαση στην περιτοναϊκή κοιλότητα – Εμφυτεύσιμοι καθετήρες – Καθετήρας Tenckhoff

Στις αρχές της δεκαετίας του 1960, διάφορες συσκευές προσπάθησαν να επιτύχουν εύκολη και συχνή πρόσβαση στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Οι αναφορές ήταν αποθαρρυντικές (Boen et al., 1964). Δεν ήταν μέχρι που σχεδιάστηκε ο καθετήρας Tenckhoff, ένας μόνιμος εύκαμπτος καθετήρας σιλικόνης που είχε δύο μανσέτες Dacron που επέτρεπαν την αποδοχή της διαλείπουσας περιτοναϊκής κάθαρσης ως μακροπρόθεσμη θεραπεία για τη νεφρική ανεπάρκεια (Tenckhoff and Schechter, 1973). Ουσιαστικά, ο πρωτότυπος καθετήρας Tenckhoff ήταν μια τροποποίηση του σπειροειδή καθετήρα Palmer (Palmer, Quinton and Gray, 1964). Επιπλέον εισήχθησαν επακόλουθες τροποποιήσεις για τη μείωση των διαφόρων επιπλοκών – όπως η παρεκτόπιση από την πύελο, η απόφραξη, η διαρροή υγρού και οι λοιμώξεις του καθετήρα. Μέχρι σήμερα, ο αρχικός καθετήρας Tenckhoff είναι ο κύριος καθετήρας που χρησιμοποιείται για τη χρόνια περιτοναϊκή πρόσβαση (Oreopoulos and Thodis, 2008).

2.3.3 Καθετήρες διπλού αυλού για συνεχή ροή περιτοναϊκής κάθαρσης

Η περιτοναϊκή κάθαρση συνεχούς ροής, που εισήχθη το 1925 από τους Rosenak και Siwon (Rosenak and Siwon, 1925), χρησιμοποιήθηκε ταυτόχρονα με την περιτοναϊκή κάθαρση διαλείπουσας ροής μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του 1960. Οι υψηλές ροές υγρών χρησιμοποιήθηκαν είτε με δύο καθετήρες (Miller et al., 1966) είτε με καθετήρες διπλού αυλού (Lange, Treser and Mangalat, 1968). Η μέθοδος εγκαταλείφθηκε τη δεκαετία του 1970 καθώς συσχετίστηκε με τεχνικές δυσκολίες λόγω απόφραξης του καθετήρα, κοιλιακό άλγος που σχετίζεται με υψηλή ροή και μικρότερη από την αναμενόμενη αποτελεσματικότητα της κάθαρσης λόγω διοχέτευσης υγρών (Twardowski, 1989).

Παρατηρήθηκε ανανεωμένο ενδιαφέρον για την περιτοναϊκή κάθαρση συνεχούς ροής, καθώς πιστεύονταν ότι οι νέες περιτοναϊκές προσβάσεις θα μπορούσαν να καταστήσουν αυτή τη μέθοδο πιο επιτυχημένη. Ένας από αυτούς τους καθετήρες, ένας καθετήρας διπλού αυλού με ραβδώσεις, περιγράφηκε από τον Diaz – Buxo. Εντός του κοιλιακού τοιχώματος, αυτός ο καθετήρας αποτελούνταν από δύο σωλήνες χρησιμοποιώντας μια νέα διαμόρφωση, όπου ο ένας ελαφρώς οβάλ σχήματος σωλήνας ενσωματώνονταν στον άλλο σωλήνα που είχε σχήμα ημισελήνου. Τόσο εξωτερικά όσο και εσωτερικά οι σωλήνες ήταν διακριτοί μεταξύ τους. Εσωτερικά οι σωλήνες διαχωρίζονταν μεταξύ τους, με κάθε σωλήνα να τελειώνει με ένα τμήμα

με ραβδώσεις. Το εσωτερικό μέρος αυτού του καθετήρα διπλού αυλού ήταν παρόμοιο με τον T – fluted καθετήρα, με την εξαίρεση ότι ο τελευταίος ήταν καθετήρας μονού αυλού (Diaz – Buxo, 2002). Ένας άλλος καθετήρας, ένας καθετήρας διπλού αυλού με διαχύτη, αναπτύχθηκε πρόσφατα από τον Ronco και τους συνεργάτες του. Το ενδοπεριτοναϊκό τμήμα του σωλήνα εκροής έχει σχεδιασμό σπείρας, ενώ το ενδοπεριτοναϊκό τμήμα του σωλήνα εισροής είναι κοντό, με λεπτό τοίχωμα από σιλικόνη, με στρογγυλό κωνικό διαχύτη με πολλαπλές πλευρικές οπές, που επιτρέπει στο διάλυμα κάθαρσης εισροής να διαχυθεί ακριβώς κάτω από το βρεγματικό περιτόναιο, μακριά από το άκρο του σωλήνα εκροής. Μελέτες in vitro έδειξαν εξαιρετικά χαρακτηριστικά ροής και πολύ χαμηλή ανακυκλοφορία (Ronco et al., 2002).

2.3.4 Πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι χρόνιοι καθετήρες περιτοναϊκής κάθαρσης

Ευθύγραμμοι και σπειροειδείς καθετήρες Tenckhoff

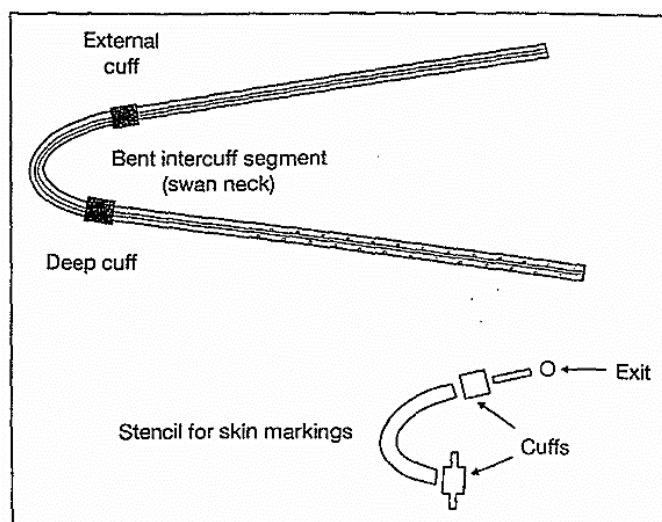
Οι καθετήρες αποτελούνται από εύκαμπτο σωλήνα σιλικόνης με εσωτερική διάμετρο 2,6 mm και εξωτερική διάμετρο 5 mm. Ο καθετήρας παρέχεται με μία ή δύο μανσέτες πολυεστέρα (Dacron®) μήκους 1 cm. Το συνολικό μήκος του ενήλικου ευθύγραμμου καθετήρα με διπλή μανσέτα είναι περίπου 40 cm. Τα μήκη των τμημάτων είναι: ενδοπεριτοναϊκά περίπου 15 cm, εντός της μανσέτας 5 – 7 cm, και εξωτερικά 16 cm. Το ενδοπεριτοναϊκό τμήμα έχει ένα ανοιχτό άκρο με πολλαπλές διατρήσεις 0,5 mm σε απόσταση 11 cm από την άκρη. Ο σπειροειδής καθετήρας Tenckhoff διαφέρει από τον ευθύγραμμο στο ότι έχει σπειροειδές, διάτρητο περιφερικό άκρο μήκους 18,5 cm. Ο σπειροειδής καθετήρας μειώνει το “jet effect” της έγχυσης εισροής και τη δυσφορία λόγω πίεσης. Οι καθετήρες κατασκευάζονται από πολυάριθμες εταιρείες (Twardowski, 2004).

Καθετήρες με διαμόρφωση λαιμού κύκνου (Swan – Neck Catheters)

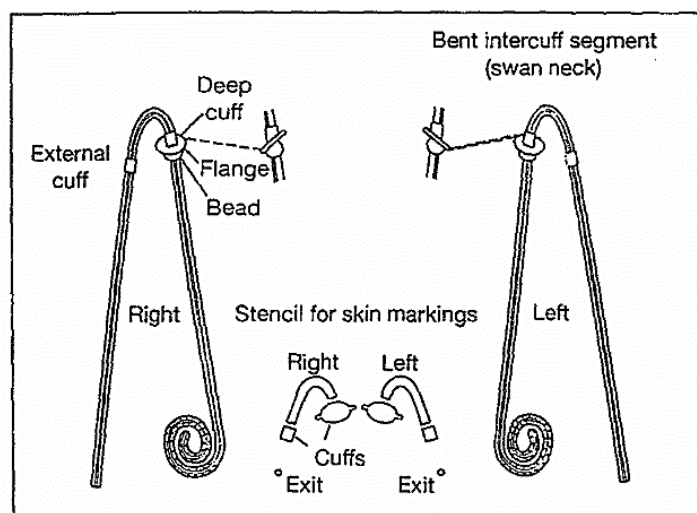
Ο σχεδιασμός των καθετήρων με διαμόρφωση λαιμού κύκνου βασίζεται σε αναδρομική ανάλυση των ποσοστών των επιπλοκών με καθετήρες Tenckhoff και Toronto Western Hospital. Η ανάλυση έδειξε ότι τα ποσοστά επιπλοκών ήταν 2 φορές μικρότερα με καθετήρες με διπλή μανσέτα που εμφυτεύονταν μέσω του ορθού κοιλιακού μυός και είχαν δύο εξόδους σήραγγας κατευθυνόμενες καθοδικά. Όλοι οι καθετήρες με διαμόρφωση λαιμού κύκνου διαθέτουν μόνιμη κάμψη μεταξύ των μανσετών (Twardowski et al., 1985). Η καθοδικά κατευθυνόμενη έξοδος, οι δύο μανσέτες και το βέλτιστο μήκος των κόλπων μειώνουν τα

ποσοστά μόλυνσης της εξόδου / σήραγγας. Εντούτοις, η μόνιμη κάμψη ανάμεσα στις μανσέτες εξαλείφει τη δύναμη ευκαμψίας της σιλικόνης και τείνει να εξωθεί την εξωτερική μανσέτα. Το καθοδικό περιτοναϊκό σημείο εισόδου τείνει να κρατά την άκρη του καθετήρα στην πύελο μειώνοντας τη μετανάστευση του. Η εισαγωγή του καθετήρα μέσω του ορθού κοιλιακού μυός μειώνει τις διαρροές του καθετήρα. Τα μειωμένα ποσοστά μόλυνσης του σημείου εξόδου / σήραγγας περιορίζουν τα επεισόδια περιτονίτιδας. Τέλος, οι καθετήρες με διαμόρφωση λαιμού κύκνου με σπειροειδές ενδοπεριτοναϊκό τμήμα ελαχιστοποιεί τον πόνο έγχυσης και πίεσης (Twardowski, 2004).

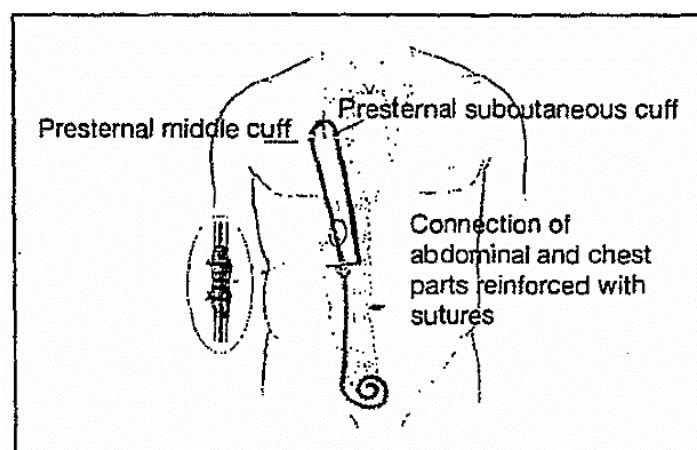
Υπάρχουν διάφοροι τύποι καθετήρων με διαμόρφωση λαιμού κύκνου (Twardowski and Nickols, 2000). Οι καθετήρες με διαμόρφωση λαιμού κύκνου είναι σχεδιασμένοι να έχουν μια έξοδο στην κοιλιακή χώρα (κοιλιακοί καθετήρες με διαμόρφωση λαιμού κύκνου) (Εικόνα 3 και 4) ή στο θώρακα (προστερνικός καθετήρας με διαμόρφωση λαιμού κύκνου) (Εικόνα 5). Έχουν επίσης αναπτυχθεί στένσιλ για επισήμανση στο δέρμα με στόχο τη διευκόλυνση της δημιουργίας κατάλληλων σηράγγων (Εικόνα 3 και 4). Τα στένσιλ ακολουθούν ακριβώς το σχήμα των ενδομυϊκών τμημάτων των καθετήρων και οι σήραγγες των καθετήρων θα πρέπει να ακολουθούν το σχήμα των καθετήρων ακριβώς όπως έχουν σχεδιαστεί για τη μεγιστοποίηση των πλεονεκτημάτων αυτού του σχεδιασμού (Twardowski, 2004).



Εικόνα 3: Καθετήρας Tenckhoff με διαμόρφωση λαιμού κύκνου με ευθύγραμμο ενδοπεριτοναϊκό τμήμα και στένσιλ για επισήμανση στο δέρμα. Πηγή: Twardowski ZJ. History and development of the access for peritoneal dialysis. *Contrib Nephrol.* 2004;142:387-401.



Εικόνα 4: Καθετήρες Missouri με διαμόρφωση λαιμού κύκνου και στένσιλ για τη δεξιά και την αριστερή σήραγγα. Πηγή: Twardowski ZJ. History and development of the access for peritoneal dialysis. Contrib Nephrol. 2004;142:387-401.



Εικόνα 5: Εμφυτεύσιμος προστερνικός περιτοναϊκός καθετήρας με διαμόρφωση λαιμού κύκνου σε σχέση με τον κορμό. Πηγή: Twardowski ZJ. History and development of the access for peritoneal dialysis. Contrib Nephrol. 2004;142:387-401.

Κοιλιακός καθετήρας με διαμόρφωση λαιμού κύκνου

Ο κοιλιακός καθετήρας με διαμόρφωση λαιμού κύκνου ήταν και είναι από τους πιο συχνά χρησιμοποιούμενους καθετήρες. Σύμφωνα με τον κατασκευαστή (Kendal Healthcare, Mansfield, Mass., ΗΠΑ), το 2002, πουλήθηκαν πάνω από 17.000 κοιλιακοί καθετήρες με διαμόρφωση λαιμού κύκνου, παγκοσμίως. Μακροχρόνιες μελέτες από έναν αριθμό προγραμμάτων περιτοναϊκής κάθαρσης ανέφεραν χαμηλότερες επιπλοκές και καλύτερη επιβίωση των καθετήρων με διαμόρφωση λαιμού κύκνου σε σύγκριση με άλλους καθετήρες.

Ευθύγραμμοι και σπειροειδείς καθετήρες Tenckhoff με διαμόρφωση λαιμού κύκνου

Ο καθετήρας τύπου Tenckhoff με διαμόρφωση λαιμού κύκνου (Εικόνα 3) παρέχεται με δύο μανσέτες Dacron και διαφέρει από τον καθετήρα Tenckhoff διπλής μανσέτας από την παρουσία μόνιμης κάμψης μεταξύ των δύο μανσετών. Αυτός ο τύπος καθετήρα μπορεί να εισαχθεί δίπλα στην κλίνη του ασθενή. Ωστόσο, με τον ίδιο τρόπο, όπως και για άλλους καθετήρες με διαμόρφωση λαιμού κύκνου, θα πρέπει να δημιουργηθεί μια υποδόρια σήραγγα. Το ενδοπεριτοναϊκό τμήμα του σπειροειδούς καθετήρα με διαμόρφωση λαιμού κύκνου είναι πανομοιότυπο με αυτό του σπειροειδή καθετήρα Tenckhoff (Twardowski, 2004).

Ευθύγραμμοι και σπειροειδείς καθετήρες Missouri με διαμόρφωση λαιμού κύκνου

Ο καθετήρας Missouri με διαμόρφωση λαιμού κύκνου έχει μια στεφάνη και ένα αναδιπλωμένο άκρο περιφερικά γύρω από τον καθετήρα ακριβώς κάτω από την εσωτερική μανσέτα, παρόμοια με τον καθετήρα TWH – 2 (Ponce et al., 1982). Ωστόσο, η στεφάνη και το αναδιπλωμένο άκρο δεν είναι κάθετα αλλά έχουν κλίση περίπου 45° σε σχέση με τον άξονα του καθετήρα. Το ενδοπεριτοναϊκό τμήμα μπορεί να είναι ευθύγραμμο ή σπειροειδές (Εικόνα 4) (Twardowski, 2004).

Καθετήρας Moncrief – Popovich

Αυτός ο καθετήρας είναι ένας τροποποιημένος σπειροειδής καθετήρας Tenckhoff με διαμόρφωση λαιμού κύκνου με μακρύτερη υποδόρια μανσέτα (2,5 cm αντί για 1 cm). Χρησιμοποιείται πιο συχνά σε συνδυασμό με την τεχνική εμφύτευσης Moncrief – Popovich, όπου το εξωτερικό τμήμα διατηρείται κάτω από το δέρμα μέχρι να επιτευχθεί ισχυρή ιστική ανάπτυξη, εσωτερικά, στην μανσέτα· το εξωτερικό τμήμα εξωτερικεύεται μετά από αρκετές εβδομάδες (3 – 6 ή περισσότερες) (Moncrief et al., 1993).

Προστερνικός καθετήρας με διαμόρφωση λαιμού κύκνου

Η ιδέα μιας θέσης προστερνικού σημείου εξόδου προέκυψε από αρκετές παρατηρήσεις που υποδήλωναν ότι αυτή η θέση μπορεί να μειώσει τις λοιμώξεις του σημείου εξόδου (Twardowski, 2002). Ο θώρακας είναι μία στιβαρή δομή που παρουσιάζει ελάχιστη κίνηση του τοιχώματός του. Ως εκ τούτου, το σημείο εξόδου του καθετήρα στο τοίχωμα του θώρακα

υπόκειται σε ελάχιστες κινήσεις μειώνοντας τις πιθανότητες τραύματος και μόλυνσης. Επίσης, σε ασθενείς με κοιλιακές στομίες και σε παιδιά με πάνες, μια θέση σημείου εξόδου στο θώρακα μειώνει τις πιθανότητες μόλυνσης. Η κλινική χειρουργική εμπειρία δείχνει ότι οι πληγές επουλώνονται καλύτερα μετά από θωρακική χειρουργική επέμβαση παρά μετά από χειρουργική επέμβαση στην κοιλιακή χώρα· αυτό μπορεί να σχετίζεται με τη μικρότερη κινητικότητα του θώρακα (Twardowski, 2004).

Οι παχύσαρκοι ασθενείς τείνουν να έχουν υψηλότερη πιθανότητα λοίμωξης του σημείου εξόδου και τάση για κακή επούλωση πληγών, ιδιαίτερα μετά από χειρουργική επέμβαση στην κοιλιακή χώρα. Η στιβάδα του υποδόριου λίπους είναι αρκετές φορές πιο λεπτή στο θώρακα σε σύγκριση με την κοιλιακή χώρα. Εάν το πάχος του λίπους αυτό κάθε αυτό είναι υπεύθυνο για την ποιότητα της επούλωσης και την ευαισθησία σε λοιμώξεις, τότε η θέση του θώρακα μπορεί να προτιμάται για παχύσαρκους ασθενείς. Ο προστερνικός καθετήρας είναι ιδιαίτερα χρήσιμος σε παχύσαρκους ασθενείς (δείκτης μάζας σώματος > 35), σε ασθενείς με στομίες, σε παιδιά με πάνες και ακράτεια κοπράνων και σε ασθενείς που θέλουν να κάνουν μπάνιο σε μπανιέρα χωρίς τον κίνδυνο μόλυνσης του σημείου εξόδου. Πρόσθετα, πολλοί ασθενείς προτιμούν τον προστερνικό καθετήρα λόγω της καλύτερης εικόνας του σώματος (Twardowski, 2004).

Για την προσαρμογή αυτών των αρχών, ο περιτοναϊκός καθετήρας με διαμόρφωση λαιμού κύκνου τροποποιήθηκε για να έχει σημείο εξόδου στο θώρακα διατηρώντας όμως όλα τα πλεονεκτήματα του σπειροειδή καθετήρα Missouri με διαμόρφωση λαιμού κύκνου, για την ελαχιστοποίηση της απόφραξης του καθετήρα, της εξώθησης της μανσέτας, της διαρροής και του πόνου κατά την έγχυση. Μια σημαντική διαφορά από τον καθετήρα Missouri με διαμόρφωση λαιμού κύκνου έγκειται στο μήκος της υποδόριας σήραγγας (Twardowski, 2004).

Ο προστερνικός καθετήρας περιτοναϊκής κάθαρσης αποτελείται από δύο εύκαμπτους σωλήνες σιλικόνης, οι οποίοι συνδέονται από άκρη σε άκρη τη στιγμή της εμφύτευσης (Εικόνα 5). Το κάτω τμήμα του σωλήνα (κοιλιακό τμήμα) αποτελεί το ενδοπεριτοναϊκό τμήμα του καθετήρα και ένα τμήμα του ενδοτοιχωματικού τμήματος, ενώ το άνω τμήμα του σωλήνα (θωρακικό τμήμα) αποτελεί το υπόλοιπο τμήμα του ενδοτοιχωματικού τμήματος και του εξωτερικού τμήματος του καθετήρα. Το κοιλιακό τμήμα του σωλήνα είναι πανομοιότυπο με τον καθετήρα Missouri με διαμόρφωση λαιμού κύκνου, με εξαίρεση ότι δεν κάμπτεται και δεν έχει δεύτερη μανσέτα. Το εγγύς άκρο του κάτω σωλήνα είναι ευθύγραμμο και το περιττό μήκος κόβεται στο μέγεθος του ασθενούς τη στιγμή της εμφύτευσης. Ένας σύνδεσμος τιτανίου, που

παρέχεται στην συσκευασία, πρέπει να συζευχθεί με το άπω τμήμα του θωρακικού τμήματος του σωλήνα κατά τη στιγμή της εμφύτευσης. Η σύνδεση ενισχύεται με ράμματα πάνω από τις αυλακώσεις του συνδέσμου τόσο του κοιλιακού όσο και του θωρακικού σωλήνα (Twardowski, 2002).

Δέκα χρόνια εμπειρίας με αυτόν τον καθετήρα επιβεβαίωσαν τις θεωρητικές προβλέψεις. Τα αποτελέσματα σχετικά με τις λοιμώδεις επιπλοκές και την επιβίωση του καθετήρα ήταν ανώτερα σε σύγκριση με άλλους καθετήρες, συμπεριλαμβανομένων των κοιλιακών καθετήρων με διαμόρφωση λαιμού κύκνου (Twardowski, 2002). Αυτό είχε ως αποτέλεσμα την συνεχή αύξηση της χρήσης τους τα τελευταία χρόνια.

Τα μειονεκτήματα του προστερνικού καθετήρα είναι ελάχιστα. Σε σύγκριση με τους κοιλιακούς ενδοφλέβιους καθετήρες, η ροή του διαλύματος περιτοναϊκής κάθαρσης είναι ελαφρώς πιο αργή λόγω του αυξημένου μήκους του καθετήρα. Ωστόσο, η πιο αργή ροή είναι ασήμαντη κλινικά. Επίσης, υπάρχει μία πιθανότητα αποσύνδεσης του καθετήρα στη σήραγγα αλλά αυτή η επιπλοκή είναι εξαιρετικά σπάνια σε ενήλικες και διορθώνεται εύκολα. Τέλος, η τεχνική της εμφύτευσης είναι πιο δύσκολη σε σύγκριση με αυτή των κοιλιακών καθετήρων. Αυτό μπορεί να είναι ένας από τους λόγους περιορισμένης χρήσης (Twardowski, 2004).

2.4 Εξέλιξη των μεθόδων της περιτοναϊκής κάθαρσης

2.4.1 Η γέννηση της συνεχούς περιπατητικής περιτοναϊκής κάθαρσης

Το 1976, με βάση την εργασία τους για τη θεωρητική μεταφορά μάζας, οι Popovich και Moncrief περιέγραψαν μια συνεχή μορφή περιτοναϊκής κάθαρσης, γνωστή ως φορητή τεχνική ισορροπίας – κάθαρσης. Ειδικότερα, προσδιόρισαν ότι πέντε ανταλλαγές των 2 L ημέρα⁻¹ και αφαίρεση 1 – 2 λίτρων από τον ασθενή ήταν ικανές να επιτύχουν την κατάλληλη χημεία του αίματος. Η θεραπεία ήταν τόσο επιτυχής που δόθηκε στην ομάδα του Austin μια επιχορήγηση που θα επέτρεπε την συνέχιση της θεραπείας κάθαρσης. Τα αναφερόμενα πλεονεκτήματα σε σύγκριση με την αιμοκάθαρση περιλάμβαναν καλό βιοχημικό έλεγχο, πιο ελεύθερη διατροφή και πρόσληψη υγρών και βελτίωση της αναιμίας (Popovich et al., 1976).

Τα κύρια προβλήματα της παραπάνω μεθόδου ήταν η απώλεια πρωτεϊνών και η μόλυνση. Αναγνωρίστηκε ότι η πηγή της μόλυνσης σχετιζόταν με τη χρήση γυάλινων φιαλών (Popovich et al., 1978). Ο Oreopoulos και οι συνεργάτες του (1978), στο Toronto Western Hospital, ήταν οι πρώτοι που χρησιμοποίησαν διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης που

παρέχονταν σε πλαστικούς σάκους από πολυβινυλοχλωρίδιο (Polyvinylchloride, PVC) (αντί για γυάλινα μπουκάλια που χρησιμοποιήθηκαν αρχικά από τους Porovich και Moncrief). Μόλις το υγρό ενσταλάζονταν, ο σάκος μπορούσε, στη συνέχεια, να τυλιχθεί και να τοποθετηθεί κάτω από τα ρούχα του ασθενή. Το υγρό μπορούσε να επιστραφεί στον σάκο κατά τη διάρκεια της παροχέτευσης με τη βοήθεια της βαρύτητας, χωρίς να λαμβάνει χώρα αποσύνδεση. Μετά τη διαθεσιμότητα των διαλυμάτων περιτοναϊκής κάθαρσης σε πλαστικούς σάκους, ο Oreopoulos και οι συνεργάτες του (1978) ανέπτυξαν ένα σχολαστικό πρωτόκολλο για την CAPD (Oreopoulos et al., 1978). Αργότερα, με την ανάπτυξη νέων συνδέσεων για την παροχή πρόσβασης στον πλαστικό σάκο και της σύνδεσης Luer για την προσαρμογή του καθετήρα, σε συνδυασμό με την σωλήνωση που επινοήθηκε για την αιμοκάθαρση, μείωσαν σημαντικά τις πιθανότητες μόλυνσης (Thomas, 2019).

Μετά από όλες τις παραπάνω εξελίξεις, οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία σε διαλείπουσα βάση (διαλείπουσα περιτοναϊκή κάθαρση [Intermittent Peritoneal Dialysis, IPD]) μεταστράφηκαν σε CAPD, με την CAPD να λαμβάνει έγκριση από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA) των ΗΠΑ, και πολλά κέντρα να αναπτύσσουν προγράμματα CAPD (Thomas, 2019).

Το πρώτο πλήρες σύστημα CAPD κυκλοφόρησε στην αγορά το 1979, δίνοντας επιλογή ανάμεσα από τρεις περιεκτικότητες διαλύματος δεξτρόζης. Μέσα σε αυτό το σύστημα περιλαμβάνονταν μια γραμμή χορήγησης και αποστειρωμένα αντικείμενα συσκευασμένα μαζί για να σχηματίσουν ένα κιτ προετοιμασίας που χρησιμοποιούνταν σε κάθε αλλαγή του σάκου, σε μια προσπάθεια μείωσης του κινδύνου μόλυνσης. Το σχήμα που πρότειναν οι Robert Porovich και Jack Moncrief συνεπαγόταν με τέσσερις ανταλλαγές σε μια περίοδο 24 ωρών, με τρεις παροχετεύσεις διάρκειας περίπου 4 ωρών την ημέρα και 1 παροχέτευση διάρκειας 8 ωρών κατά τη διάρκεια της νύχτας. Αυτό το σχήμα χρησιμοποιείται ακόμη και σήμερα (Thomas, 2019).

2.4.2 Μη – προγραμματισμένη και επείγουσα έναρξη της περιτοναϊκής κάθαρσης

Περίπου το 30 – 40% των ασθενών (στη Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη) ξεκινούν θεραπεία κάθαρσης με μια λειτουργική μόνιμη πρόσβαση, δηλαδή με ένα αρτηριοφλεβικό συρίγγιο (Arteriovenous Fistula, AVF) ή έναν καθετήρα περιτοναϊκής κάθαρσης. Η ξαφνική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας λόγω οξείας νεφρικής βλάβης (Acute Kidney Injury, AKI) με επακόλουθη μη – ανάρρωση, έλλειψης εμπεριστατωμένων συζητήσεων μεταξύ των

ασθενών και της νεφρολογικής ομάδας σχετικά με την καλύτερη εξατομικευμένη μέθοδο RRT και ενός ανεπαρκούς λειτουργικού AVF κατά την έναρξη της αιμοκάθαρσης, οδηγεί σε αυξημένη χρήση ενδοφλέβιων καθετήρων για τη θεραπεία κάθαρσης (ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας νοσηρότητας και θνησιμότητας στην ESRD). Αρκετές μελέτες, παγκοσμίως, έχουν πλέον επιδείξει επιτυχία της «Επείγουσας Έναρξης της Περιτοναϊκής Κάθαρσης» (“Urgent Peritoneal Dialysis Start”) με τη χρήση χαμηλού όγκου ανταλλαγών σε ύπτια θέση (Alkatheeri et al., 2016; Bitencourt Dias et al., 2017; Povlsen, Sorensen and Ivarsen, 2015). Αν και οι διαρροές του περιτοναϊκού καθετήρα και η μηχανική απόφραξη εξακολουθούν να αποτελούν εμπόδιο για την επιτυχία αυτής της μεθόδου (Xu, Liu and Dong, 2017), αρκετά κέντρα παρουσιάζουν αύξηση κοντά στο 18 – 30% στη χρήση της περιτοναϊκής κάθαρσης μετά την εφαρμογή του προγράμματος «Επείγουσα Έναρξη» (“Urgent Start”). Στις ΗΠΑ, όλο και περισσότερα προγράμματα προσαρμόζονται στην ιδέα των «Μονάδων Μεταβατικής Φροντίδας» (“Transitional Care Units”). Κατά τη διάρκεια αυτής της χρονικής περιόδου, οι ασθενείς και οι οικογένειές τους εκπαιδεύονται και ενημερώνονται σχετικά με τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των κατ’ οίκο θεραπειών, με αποτέλεσμα την αύξηση της εφαρμογής της περιτοναϊκής κάθαρσης (Morfin et al., 2018). Στις ΗΠΑ έχουν επιτευχθεί σημαντικές προσπάθειες της νεφρολογικής κοινότητας για τη μετάδοση γνώσεων σχετικά με τη μηχανική, τις διαδικασίες και τα πλεονεκτήματα της κατ’ οίκο θεραπείας κάθαρσης. Επιπλέον, η αύξηση του ενδιαφέροντος για τις κατ’ οίκο θεραπείες κάθαρσης και η οικονομική τους υποστήριξη από τις κυβερνήσεις ενδέχεται να συνεχίσουν να αυξάνουν τη χρήση της περιτοναϊκής κάθαρσης τα επόμενα χρόνια (Golper, 2018).

2.4.3 Επιτυχίες της χρόνιας περιτοναϊκής κάθαρσης

Στα τέλη της δεκαετίας του 1950 και στις αρχές της δεκαετίας του 1960, η διαλείπουσα περιτοναϊκή κάθαρση έγινε μία ασφαλής και τυποποιημένη διαδικασία. Περαιτέρω πρόοδοι σχετίζονταν κυρίως με βελτιώσεις του καθετήρα που κατέστησε δυνατή τη μακροχρόνια θεραπεία. Ο Norman Deane παρουσίασε ένα πρόσθετο που φέρει το όνομά του, το οποίο κατά τη διάρκεια της θεραπείας περιτοναϊκής κάθαρσης διατηρεί τη βατότητα της οδού μεταξύ του δέρματος και της περιτοναϊκής κοιλότητας (Εικόνα 6). Επειδή αυτό το πρόσθετο δεν ήταν εμπορικά άμεσα διαθέσιμο, ο Oreopoulos και οι συνεργάτες του έπρεπε να το "κατασκευάσουν" κόβοντας έναν καθετήρα με στυλεό σε τρία τμήματα και χρησιμοποιώντας

τα δύο μη – διάτρητα μέρη μετά από σφράγιση των άκρων τους με τη θερμότητα μιας ηλεκτρικής πλάκας (Εικόνα 7) (Oreopoulos and Thodis, 2010).



Εικόνα 6: Δείγμα του πρόσθετου του Deane που διατηρεί τη βατότητα της οδού μεταξύ του δέρματος και της περιτοναϊκής κοιλότητας μεταξύ των συνεδριών περιτοναϊκής κάθαρσης. Πηγή: Oreopoulos DG and Thodis E. The History of Peritoneal Dialysis: Early Years at Toronto Wester Hospital. Dialysis & Transplantation 2010;39(8):338-343



Εικόνα 7: Ο Δρ. Oreopoulos «κατασκευάζει» ένα πρόσθετο του Deane από κομμάτια καθετήρα με στυλέο. Πηγή: Oreopoulos DG and Thodis E. The History of Peritoneal Dialysis: Early Years at Toronto Wester Hospital. Dialysis & Transplantation 2010;39(8):338-343

Αυτό το πρόσθετο αντιπροσώπευε μια μεγάλη βελτίωση στη φροντίδα αυτών των ασθενών, καθώς δε χρειαζόταν πλέον η εισαγωγή νέου καθετήρα κάθε εβδομάδα με τον παρειρισκόμενο κίνδυνο της διάτρησης. Αντίθετα ο ασθενής επισκεπτόταν τη μονάδα δύο φορές την εβδομάδα και ένας καθετήρας με στυλέο εισάγονταν μέσω του μόνιμου τμήματος μετά την αφαίρεση του προσθετού του Deane. Μεγάλος αριθμός ασθενών (έως 40) διατηρήθηκαν σε χρόνια διαλείπουσα περιτοναϊκή κάθαρση για μεγάλες περιόδους, μερικές έως και δύο χρόνια, χρησιμοποιώντας αυτή την τεχνική (Bigelow, Oreopoulos and deVeber, 1973).

2.4.4 Καθιέρωση της κατ' οίκο περιτοναϊκής κάθαρσης

Το 1960, οι Scribner και Boen δημιούργησαν ένα πρόγραμμα περιτοναϊκής κάθαρσης που θα επέτρεπε τους ασθενείς να υποβληθούν σε κατ' οίκο θεραπεία. Για αυτό το σκοπό αναπτύχθηκε μια αυτοματοποιημένη μονάδα η οποία μπορούσε λειτουργήσει χωρίς επίβλεψη καθ' όλη τη διάρκεια της νύχτας. Το σύστημα χρησιμοποιούσε δοχεία των 40 λίτρων που πληρώνονταν και αποστειρώνονταν στο Πανεπιστήμιο της Ουάσιγκτον. Στη συνέχεια, οι φιάλες παραδίδονταν στο σπίτι του ασθενούς και επέστρεφαν μετά τη χρήση. Το μηχάνημα ήταν σε θέση να μετρήσει το υγρό μέσα και έξω από τον ασθενή με συσκευή με σωληνοειδές πηνίο (ηλεκτρομαγνητική συσκευή). Ένας σωλήνας ήταν μόνιμα εμφυτευμένος στην κοιλιά του ασθενούς, μέσω του οποίου εισαγόταν ένας σωλήνας για κάθε συνεδρία κάθαρσης. Το σύστημα ήταν ανοιχτό, και ως εκ τούτου ήταν ευάλωτο σε περιτονίτιδα (Boen, 1959). Στη συνέχεια, χρησιμοποιήθηκε μια νέα μέθοδος, με την οποία ένας νέος καθετήρας εισαγόταν στην κοιλιά για κάθε συνεδρία κάθαρσης και αφαιρούνταν μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτή η διαδικασία πραγματοποιούνταν στο σπίτι, όπου ένας γιατρός παρακολουθούσε τον ασθενή στο σπίτι για την εισαγωγή του καθετήρα, και αποχωρούσε με την έναρξη της θεραπείας. Ο φροντιστής εκπαιδευόταν σε θέματα διακοπής της θεραπείας, αποσύνδεσης της συσκευής και αφαίρεσης του καθετήρα. Η πληγή καλύπτονταν με επίδεσμο και ο ασθενής ήταν ελεύθερος μέχρι την επόμενη εβδομάδα. Αυτή η θεραπεία πραγματοποιήθηκε σε έναν ασθενή από τον Tenckhoff και τους συνεργάτες του (1965) για τρία χρόνια, απαιτώντας 380 παρακεντήσεις καθετήρα (Tenckhoff, Shilipetar and Boen, 1965).

Οι μεγάλες φιάλες των 40 λίτρων ήταν δύσκολο να χειριστούν και να παραδοθούν στο σπίτι και η αποστείρωση δεν ήταν εύκολη. Ο Tenckhoff, στο Πανεπιστήμιο της Ουάσιγκτον, εγκατέστησε ένα σύστημα αποστακτήρα νερού στο σπίτι του ασθενούς, παρέχοντας έτσι μια αποστειρωμένη παροχή νερού. Το νερό αναμιγνύονταν με αποστειρωμένο συμπύκνωμα για να δώσει το σωστό διάλυμα. Ωστόσο, αυτή η μέθοδος δεν ήταν ικανοποιητική καθώς παρέμεινε πολύπλοκη και επικίνδυνη λόγω της υψηλής πίεσης του αποστακτήρα. Δοκιμάστηκαν διάφορες βελτιώσεις χρησιμοποιώντας αυτή τη μέθοδο, συμπεριλαμβανομένης μιας μονάδας αντίστροφης όσμωσης, η οποία αργότερα χρησιμοποιήθηκε ευρέως για τη θεραπεία περιτοναϊκής κάθαρσης (Thomas, 2019).

Ο Lasker, το 1961, συνειδητοποίησε τις δυνατότητες αυτού του είδους θεραπείας και επικεντρώθηκε στην ιδέα μιας απλής έκδοσης με την ενστάλαξη 2 L υγρού μέσω ενός συστήματος βαρύτητας. Αυτό αποδείχτηκε φθηνότερο στη συντήρηση, αλλά ενείχε αυξημένο

φόρτο εργασίας. Αργότερα εκείνο το έτος, ο Ira Gottscho, ένας επιχειρηματίας που είχε χάσει την κόρη του από νεφρική νόσο, σε συνεργασία με τον Lasker σχεδίασαν τον πρώτο κυκλοποιητή περιτοναϊκής κάθαρσης. Οι βελτιώσεις περιλάμβαναν την ικανότητα μέτρησης του υγρού μέσα και έξω από την περιτοναϊκή κοιλότητα του ασθενούς και την ικανότητα θέρμανσης του υγρού πριν από τον κύκλο πλήρωσης. Οι ασθενείς στάλθηκαν στο σπίτι χρησιμοποιώντας μία αυτοματοποιημένη θεραπεία με κυκλοποιητή, από το 1970, παρόλο που υπήρχε μια προκατάληψη για την αιμοκάθαρση εκείνη την εποχή (Thomas, 2019).

Το 1969, ο Oreopoulos δέχτηκε μια θέση στο Toronto Western Hospital και μαζί με τον Stanley Fenton, αποφάσισαν να χρησιμοποιήσουν τον καθετήρα Tenckhoff για μακροπρόθεσμη θεραπεία. Λόγω έλλειψης χώρου και εγκαταστάσεων στο νοσοκομείο, οι ασθενείς ήταν απαραίτητο να σταλούν σπίτι τους για διαλείπουσα περιτοναϊκή κάθαρση. Ο Oreopoulos αξιολόγησε τον κυκλοποιητή Lasker, και μέχρι το 1974 διαχειριζόταν πάνω από 70 ασθενείς με αυτή τη κατ' οίκο θεραπεία. Παρόμοια προγράμματα εφαρμόστηκαν στο Πανεπιστήμιο Georgetown, καθώς επίσης και στη Διαγνωστική Κλινική Austin στις ΗΠΑ (Thomas, 2019).

2.4.5 Αυτοματοποιημένη περιτοναϊκή κάθαρση

Η αυτοματοποιημένη περιτοναϊκή κάθαρση με τη μορφή συνεχούς κυκλικής περιτοναϊκής κάθαρσης (Continuous Cyclic Peritoneal Dialysis, CCPD) αναπτύχθηκε περαιτέρω από τον Diaz – Buxo στις αρχές της δεκαετίας του 1980 για να επιτρέψει στους ασθενείς, που ήταν ανίκανοι να πραγματοποιήσουν ανταλλαγές κατά τη διάρκεια της ημέρας, να πραγματοποιήσουν θεραπεία με περιτοναϊκή κάθαρση κατά τη διάρκεια της νύχτας (Thomas, 2019).

2.5 Ιστορικές παρανοήσεις στην περιτοναϊκή κάθαρση

Στην ιστορία της ιατρικής, η τεκμηριωμένη πρακτική έχει μόλις πρόσφατα αποκτήσει παγκόσμια αποδοχή (Sackett and Rosenberg, 1995). Πριν από αυτή την εποχή, παθοφυσιολογικές υποθέσεις, αναφορές περιπτώσεων, δηλώσεις διαφόρων αρχών, και κυρίως η παράδοση ήταν οι οδηγοί της κλινικής πρακτικής. Δυστυχώς, πολλά πρότυπα φροντίδας δεν δοκιμάστηκαν ποτέ αλλά προωθήθηκαν με βάση τη μακροβιότητά τους. Ως αποτέλεσμα,

πολλές αντιλήψεις στην ιατρική, αν και διαστρεβλωμένες, ήταν δημοφιλείς και ανθεκτικές στις αλλαγές. Μερικές από αυτές τις παρανοήσεις εμφανίστηκαν στη σύντομη, αλλά συναρπαστική ιστορία της περιτοναϊκής κάθαρσης, η οποία μαζί με την αιμοκάθαρση αντιπροσωπεύουν δύο μεθόδους θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης που εφαρμόζονται σήμερα παγκοσμίως για τη θεραπεία της ESRD. Στην περιτοναϊκή κάθαρση, σε σύγκριση με την αιμοκάθαρση, αυτές οι παρερμηνείες αρχικά αποθάρρυναν την παγκόσμια εφαρμογή της μεθόδου και οδήγησαν στην πεποίθηση ότι δεν ήταν κατάλληλη για ασθενείς με ESRD. Η κατανόηση αυτών των παρανοήσεων άλλαξε την πορεία της μεθόδου και την τύχη των ασθενών (Roumeliotis et al., 2020).

Στην απαρχή της, η περιτοναϊκή κάθαρση παρουσιάστηκε ως εναλλακτική για τη θεραπεία των ασθενών με ESRD και συνταγογραφούνταν ως διαλείπουσα περιτοναϊκή κάθαρση με αφαίρεση και επανατοποθέτηση του καθετήρα (Teschner et al., 2004). Το 1959, η Mae Stewart, μια 33χρονη μαύρη γυναίκα με επιπλοκές τοκετού και σπειραματονεφρίτιδα, παραπέμφθηκε στον Dr Ruben στο Σαν Φρανσίσκο. Με τη βοήθεια των συνεργατών του, ο Ruben εφάρμοσε τη μέθοδο της περιτοναϊκής κάθαρσης στην ασθενή και μετά την πρώτη συνεδρία, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στην κατάσταση της υγείας της και της τιμής της κρεατινίνης, η οποία μειώθηκε εντυπωσιακά από τα 20 στα 13 mg / dL. Η μέθοδος διακόπηκε αλλά, δυστυχώς, μετά από 7 ημέρες χωρίς θεραπεία, η κατάσταση της ασθενούς επιδεινώθηκε, για άλλη μια φορά, καθώς έπασχε από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (Chronic Renal Failure, CRF). Η ασθενής εισήχθη στο νοσοκομείο και υποβάλλονταν σε 48ωρο ενδονοσοκομειακό σχήμα περιτοναϊκής κάθαρσης το Σαββατοκύριακο, ενώ τις καθημερινές έμενε στο σπίτι. Ο καθετήρας περιτοναϊκής κάθαρσης Murphy – Doolan έμεινε στη θέση του και αντικαταστάθηκε μόνο μία φορά κατά την περίοδο των 7 μηνών που η ασθενής υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση. Η Mae Stewart ήταν η πρώτη ασθενής με ESRD που διατηρήθηκε σε μακροχρόνια περιτοναϊκή κάθαρση χωρίς περιοδική αντικατάσταση του καθετήρα περιτοναϊκής κάθαρσης. Ο Ruben και οι συνεργάτες του υπέβαλαν μια εργασία για αυτή τη περίπτωση αναφοράς στο “New England Journal of Medicine” αλλά το χειρόγραφό τους απορρίφθηκε (McBride, 1985; Negoï and Nolph, 2009).

Αρκετά χρόνια αργότερα, το 1975, ο Moncrief και ο Popovich στο Όστιν του Τέξας εξέτασαν την περίπτωση ενός νεαρού ασθενούς που ξεκίνησε με αιμοκάθαρση αλλά δεν μπορούσε να συνεχίσει λόγω θρόμβωσης της πρόσβασης. Ο ασθενής αρνήθηκε να μετακομίσει από το Όστιν στο Ντάλας για να υποβληθεί διαλείπουσα περιτοναϊκή κάθαρση, γεγονός το οποίο ήταν κρίσιμο για την επιβίωσή του. Αυτή η πρόκληση οδήγησε τους Moncrief και

Porovich να καθιερώσουν μία νέα μορφή περιτοναϊκή κάθαρσης, που θα επέτρεπε την πλήρη ισορροπία της ουρίας του πλάσματος με το υγρό διάλυμα περιτοναϊκής κάθαρσης και τελικά τη μέγιστη απομάκρυνση της ουρίας κατά τη διάρκεια κάθε παραμονής. Υπολόγισαν τον όγκο του διαλύματος υγρού κάθαρσης που απαιτούνταν για την αφαίρεση της ουρίας που παράγονταν καθημερινά με δίαιτα 1 g / kg πρωτεΐνης και συνταγογράφησαν πέντε ανταλλαγές ημερησίως με πλήρωση 2 L όγκου (για κάθε μία) και χρόνο παραμονής τουλάχιστον 3 ώρες. Χρησιμοποίησαν τις τυπικές γυάλινες φιάλες των 2 L που περιείχαν το διάλυμα περιτοναϊκής κάθαρσης, προσάρτησαν έναν σωλήνα και χρησιμοποίησαν έναν καθετήρα Tenckhoff ως πρόσβαση. Το σχήμα ονομάστηκε «φορητή τεχνική ισορροπίας – κάθαρσης» που επιτύγχανε κατάλληλα εργαστηριακά αποτελέσματα μαζί με επιθυμητή ευβολαιμία και κλινική κατάσταση (Roumeliotis et al., 2020).

Εντούτοις, το 1976, η American Society for Artificial Internal Organs (ASAIO) απέρριψε μια περίληψη των Porovich και Moncrief που περιέγραφε αυτή τη μέθοδο, πιθανώς λόγω του «μπερδεμένου τίτλου» της (Porovich, Moncrief and Decherd, 1976). Ωστόσο, αργότερα το 1977, γνώρισαν τον Karl Nolph, ο οποίος ενδιαφέρθηκε για τη μέθοδο και άρχισε να δουλεύει σε συνεργασία με την ομάδα του Όστιν. Αποφάσισαν να ονομάσουν αυτή τη νέα μέθοδο συνεχή περιπατητική περιτοναϊκή κάθαρση (CAPD). Μελέτησαν 9 ασθενείς με αυτή τη μέθοδο για 136 εβδομάδες. Η θεραπεία περιλάμβανε την συνεχή παρουσία του διαλύματος περιτοναϊκής κάθαρσης στην περιτοναϊκή κοιλότητα, χειροκίνητες ανταλλαγές 4 – 5 φορές την ημέρα και έναν καθετήρα περιτοναϊκής κάθαρσης που ήταν καλυμμένος μεταξύ των ανταλλαγών. Αυτή η «φορητή» μέθοδος κάθαρσης επέτρεψε στους ασθενείς να λαμβάνουν μέρος σε καθημερινές δραστηριότητες. Τα αποτελέσματα, που δημοσιεύτηκαν στο περιοδικό “Annals of Internal Medicine”, καθιέρωσαν τη χρήση της CAPD (Porovich et al., 1978). Παρά τα πλεονεκτήματα της μεθόδου, τα αυξημένα ποσοστά περιτονίτιδας αποθάρρυναν την ευρεία εφαρμογή της (Roumeliotis et al., 2020).

Στα τέλη της δεκαετίας του '70, στο Toronto Western Hospital του Καναδά, ο Oreopoulos ήταν ο πρώτος που εφάρμοσε ευρέως την CAPD μέσω «τυπικής» σύνδεσης και φορητών σάκων (Oreopoulos et al., 1978). Ωστόσο, τα ποσοστά περιτονίτιδας εξακολουθούσαν να είναι υψηλά, απειλώντας την επιβίωση της μεθόδου. Το 1980, ο Buoncristiani και οι συνεργάτες του πρότειναν μια καινοτόμο τεχνολογία Y – set, η οποία μείωσε εκπληκτικά τα ποσοστά περιτονίτιδας από 1 επεισόδιο κάθε 12 μήνες σε 1 επεισόδιο κάθε 36 – 40 μήνες (Buoncristiani, Bianchi and Cozzari, 1980). Οι ερευνητές πρότειναν ότι μετά τις συνδέσεις και πριν από την παροχέτευση, το φρέσκο προϊόν διήθησης θα έπρεπε να

εκπλέετε στον σάκο παροχέτευσης για την απομάκρυνση τυχόν βακτηρίων που θα μπορούσαν να μολύνουν το σύστημα σωληνώσεων κατά τη διάρκεια της σύνδεσης. Στη συνέχεια, θα έπρεπε να πραγματοποιηθεί παροχέτευση του προϊόντος διήθησης στον σάκο και πλήρωση της περιτοναϊκής κοιλότητας με νέο διάλυμα. Αυτή η τεχνική έγινε ευρέως γνωστή ως “flush before fill”. Παρά τα πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα, ο σκεπτικισμός των κέντρων περιτοναϊκής κάθαρσης σε Καναδά και ΗΠΑ, σχετικά με την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων, καθυστέρησε την αποδοχή αυτής της εξέλιξης για τουλάχιστον πέντε χρόνια. Μόλις έγιναν δεκτές και άρχισα να εφαρμόζονται, αυτές οι αλλαγές μείωσαν τα υψηλά ποσοστά περιτονίτιδας και αύξησαν σημαντικά την συνολική χρήση της CAPD, παγκοσμίως (Negoi and Nolph, 2009).

Τα επόμενα χρόνια, τέθηκε ένα ερώτημα που αφορούσε τη χορήγηση της κατάλληλης δόσης κάθαρσης. Το 1996, διεξήχθη μία πολυκεντρική μελέτη (CANUSA Group), όπου 680 ασθενείς υποβλήθηκαν σε περιτοναϊκή κάθαρση σε 14 κέντρα σε Καναδά και ΗΠΑ (Anonymous, 1996). Τα αποτελέσματα υποστήριξαν μια ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου της κάθαρσης μικρών διαλυμένων ουσιών και της επιβίωσης. Με βάση τα αποτελέσματα CANSA, η National Kidney Foundation – Dialysis Outcome Quality Initiative (NKF – DOQI) δημοσίευσε το 1997 κατευθυντήριες γραμμές, προτείνοντας έναν εβδομαδιαίο στόχο Kt / V 2,0 για CAPD και 2,1 για CCPD (Anonymous, 1997). Η υψηλότερη κάθαρση που επιτυγχάνονταν με αυτές τις κατευθυντήριες γραμμές οδήγησε σε αύξηση της χρήσης της αυτοματοποιημένης περιτοναϊκής κάθαρσης (Automated Peritoneal Dialysis, APD) με κυκλοποιητή, αφού τα εν λόγω μηχανήματα επέτρεψαν υψηλότερο ημερήσιο όγκο διήθησης και, ως εκ τούτου, μπορούσαν να επιτύχουν υψηλότερους στόχους (Roumeliotis et al., 2020).

Ωστόσο, σε μια μεταγενέστερη επαναξιολόγηση της μελέτης CANSA, το 2001, ο Bargman και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι τα ευνοϊκά αποτελέσματα σε αυτούς τους ασθενείς οφείλονταν κυρίως στην υπολειπόμενη νεφρική τους λειτουργία, γεγονός που υποδήλωνε την πιθανή καταλληλότητα χαμηλότερων εβδομαδιαίων στόχων Kt / V (Bargman, Thorpe and Churchill, 2001). Αυτή η διαπίστωση επιβεβαιώθηκε από μια άλλη μεγάλη προοπτική μελέτη που μελέτησε την επάρκεια της περιτοναϊκής κάθαρσης στο Μεξικό (Adequacy of PD in Mexico, ADEMEX), τυχαιοποιώντας 965 ασθενείς που υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση είτε σε τυπικό θεραπευτικό σχήμα είτε σε θεραπευτικό σχήμα με αυξημένη κάθαρση μικρών διαλυμένων ουσιών σε αναλογία 1:1. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το θεραπευτικό σχήμα με αυξημένες δόσεις κάθαρση μικρών διαλυμένων ουσιών δεν συσχετίστηκε με την επιβίωση των ασθενών ή με καλύτερη ποιότητα ζωής. Αυτά τα ευρήματα ανέτρεψαν την

εσφαλμένη αντίληψη των υψηλών στόχων που προτάθηκαν από τις κατευθυντήριες γραμμές της NKF – DOQI (Paniagua et al., 2002).

Η μελέτη CANSA, σε συμφωνία με παρόμοιες μελέτες, πρότεινε ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε CAPD με μεμβράνη με υψηλή διαπερατότητα εμφάνιζαν αυξημένη θνησιμότητα, πιθανώς λόγω της υπερφόρτωσης υγρών που προκύπτει από τους χαμηλούς όγκους υπερδιήθησης (Ultrafiltration, UF). Η εκ νέου ανάλυση της μελέτης CANSA έδειξε ότι η νεφρική και περιτοναϊκή κάθαρση δεν συνεισφέρουν με ανάλογο τρόπο στην κάθαρση των διαλυμένων ουσιών (Bargman, Thorpe and Churchill, 2001). Αυτό κατέστησε τους ανουρικούς ασθενείς, και ιδιαίτερα εκείνους με υψηλή περιτοναϊκή διαπερατότητα, ως ομάδα που είναι δύσκολο να υποβληθεί σε αποτελεσματική κάθαρση ενώ βρίσκεται σε CAPD (Van Biesen et al., 2002), προκύπτοντας παράλληλα μία κλινική ανησυχία σχετικά με την κακή έκβαση των ασθενών που ταξινομούνται ως ταχείς μεταφορείς. Η Μελέτη Ευρωπαϊκών Αποτελεσμάτων APD (European APD Outcomes Study, EAPOS) στρατολόγησε 177 ανουρικούς ασθενείς που υποβάλλονταν σε APD, το 58% των οποίων χρησιμοποιούσε εικοδεξτρίνη. Η μελέτη EAPOS έδειξε ότι η αρχική κατάσταση μεμβρανικής μεταφοράς δεν σχετιζόταν με την υπερδιήθηση που επιτυγχάνονταν σε ένα έτος και δεν είχε κανένα αποτέλεσμα στην επιβίωση των ασθενών (Brown et al., 2003). Τα αποτελέσματα υποδήλωναν ότι με την εφαρμογή της APD, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με εικοδεξτρίνη, ήταν δυνατό να επιτευχθεί επαρκής κάθαρση μικρών διαλυμένων ουσιών και UF, έχοντας δυνητική θετική επίπτωση στην κλινική έκβαση σε ασθενείς που ταξινομούνταν ως ταχείς μεταφορείς (Chung, Heimbürger and Lindholm, 2008). Έτσι, η ανησυχία για τα δυσμενή αποτελέσματα για τους ταχείς μεταφορείς αποδείχθηκε και πάλι λανθασμένη (Roumeliotis et al., 2020).

Μια άλλη εσφαλμένη αντίληψη ήταν ότι τα διαλύματα εικοδεξτρίνης έπρεπε να χρησιμοποιούνται μόνο μία φορά την ημέρα. Η χρήση της δεξτρόζης, ως κύριο οσμωτικό παράγοντα, στα διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης εικάζονταν ότι σχετίζεται με τοξικότητα της περιτοναϊκής μεμβράνης και συστημικές ανεπιθύμητες ενέργειες (Gobin et al., 2008). Το ενδιαφέρον για την ελαχιστοποίηση της έκθεσης στη γλυκόζη εισήγαγε ένα εναλλακτικό διάλυμα με βάση την εικοδεξτρίνη. Αυτό το πολυμερές γλυκόζης αποδείχθηκε ότι αυξάνει την UF και αρχικά συστήθηκε για μία μόνο ανταλλαγή την ημέρα σε ασθενείς που ταξινομούνταν ως ταχείς μεταφορείς (Peers and Gokal, 1998). Ο Gobin και οι συνεργάτες του (2008) ήταν οι πρώτοι που πρότειναν δύο καθημερινές ανταλλαγές εικοδεξτρίνης σε ασθενείς με CCPD, επιδεικνύοντας σημαντική μείωση στην έκθεση του ασθενούς στη γλυκόζη μετά από 6 μήνες θεραπείας. Οι συγγραφείς δεν παρατήρησαν αύξηση της UF λόγω της προγραμματισμένης

παραμονής των δύο ανταλλαγών εικοδεξτρίνης (μία ανταλλαγή με χρόνο παραμονής 4 – 5 ώρες και μία ανταλλαγή με χρόνο παραμονής 9 – 10) (Gobin et al., 2008). Μια άλλη μελέτη από τον Sav και τους συνεργάτες του κατέδειξε σημαντική μείωση του σωματικού βάρους και του δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας σε 40 ασθενείς που υποβάλλονταν σε CAPD χρησιμοποιώντας εικοδεξτρίνη δύο φορές την ημέρα (Sav et al., 2009).

Επιπλέον, σε μια μελέτη του Γενικού Νοσοκομείου του Τορόντο, όπου στρατολογήθηκαν 5 ασθενείς που υποβάλλονταν σε CAPD και 4 ασθενείς που υποβάλλονταν σε CCPD με φτωχή UF, μετά από 6 μήνες θεραπείας αναφέρθηκε σημαντική μείωση του σωματικού βάρους σε 6 στους 9 ασθενείς με αποτυχία UF. Επιπλέον, παρατηρήθηκε μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης όλων των ασθενών (Dousdampanis et al., 2011). Σε άλλη μελέτη, 28 ασθενείς με ανεπάρκεια UF που υποβάλλονταν σε CAPD τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε ένα είτε δύο ανταλλαγές εικοδεξτρίνης ανά ημέρα. Και οι δύο ομάδες βίωσαν μείωση του νατριουρητικού πεπτιδίου του εγκεφάλου στον ορό, της μάζας της αριστερής κοιλίας, του καρδιακού ρυθμού και του καρδιοθωρακικού δείκτη. Επιπλέον, οι συγγραφείς ανέφεραν αύξηση του κλάσματος εξώθησης στις 8 εβδομάδες και στις δύο ομάδες. Ωστόσο, το ποσοστό αλλαγής όλων των παραμέτρων ενισχύθηκε στην ομάδα ασθενών που υποβάλλονταν σε 2 ανταλλαγές εικοδεξτρίνης την ημέρα (Sav et al., 2010). Σε μια αναδρομική μελέτη, 8 ασθενείς που υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση (5 ασθενείς υποβάλλονταν σε APD και 3 ασθενείς υποβάλλονταν σε CAPD) με ανεπαρκή UF άλλαξαν από μία ανταλλαγή σε δύο ανταλλαγές εικοδεξτρίνης την ημέρα. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική αύξηση της UF μετά από 6 μήνες θεραπείας. Επιπλέον, η ωσμωτικότητα και η υπολειμματική παραγωγή ούρων παρέμειναν αμετάβλητες καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης (Ballout et al., 2011).

Αυτές οι μελέτες κατέδειξαν την ασφάλεια και τα πιθανά οφέλη από τη χρήση εικοδεξτρίνης δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση, αν και ακόμη συνεχίζεται να μην συνταγογραφείται περισσότερες από μία ανταλλαγές εικοδεξτρίνης (Roumeliotis et al., 2020).

Τέλος, η χρήση συσκευών απολύμανσης με ιδιότητες αποστείρωσης αρχικά φάνηκε ελκυστική, και επιτυγχάνονταν με τη χρήση υπεριώδους (Ultraviolet, UV) φωτός, καθώς και με θερμική αποστείρωση στο σημείο της σύνδεσης με τη βοήθεια ηλεκτρικών αντιστάσεων ή μικροκυμάτων. Σε μια μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη από τον Nolph και τους συνεργάτες του (1985), η συσκευή απολύμανσης UV – flash® δε φάνηκε να μειώνει τα ποσοστά περιτονίτιδας (Nolph et al., 1985). Μία αναδρομική, πολυκεντρική μελέτη από την Ιαπωνία έδειξε ότι το

σύστημα UV – flash® θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε CAPD προκειμένου να επιτευχθούν χαμηλότερα ποσοστά περιτονίτιδας (Nakamura et al., 1992). Μια άλλη μελέτη προσπάθησε να αξιολογήσει in vitro εάν, με ή χωρίς τη βοήθεια απολυμαντικών συσκευών, οι σχεδιασμοί των συστημάτων περιτοναϊκής κάθαρσης θα μπορούσαν να αποτρέψουν τη βακτηριακή μόλυνση στο περιτόναιο. Αυτή η μελέτη επέλεξε ένα “Y – set” και ένα σύστημα με διπλό σάκο και έδειξε ότι το “flush before fill” και οι σχεδιασμοί της ροής υγρού ήταν αυτοί που συνέβαλαν σημαντικά στην ασφάλεια και στην προστατευτική δράση αυτών των συστημάτων περιτοναϊκής κάθαρσης (Kubey, Straka and Holmes, 1998).

Πολλές άλλες συσκευές απολύμανσης έχουν δοκιμαστεί, όπως το σύστημα Terumo Flame – Lock, το οποίο χρησιμοποιεί θέρμανση με φλόγα και κεραμικές συνδέσεις (Ota, 1986), η συσκευή Fresenius Thermoclave, η οποία χρησιμοποιήθηκε με την υποδοχή Safe Lock 5F® (Olivas et al., 1991), η συσκευή Sterile Connection που χρησιμοποιεί θερμαινόμενη λεπίδα (Lafleur et al., 1991) οι και συσκευές θέρμανσης με μικροκύματα (Fessia, Graboway and Bousquet, 1991). Ωστόσο, παρά ορισμένα καλά αποτελέσματα in vitro, αυτές οι συσκευές δεν αποδείχτηκαν φιλικές προς τον ασθενή, ωφέλιμες ή πρακτικές. Αντίθετα, αύξαναν την πολυπλοκότητα και το κόστος της μεθόδου, χωρίς να προσφέρουν σημαντική μικροβιοκτόνο αποτελεσματικότητα. Τελικά, και ειδικά μετά την εφαρμογή των συστημάτων αποσύνδεσης, η χρήση αυτών των συσκευών εγκαταλείφθηκε (Dombros and Liakopoulos, 2009).

2.6 Δημοσιεύσεις της περιτοναϊκής κάθαρσης στη δεκαετία του ‘80

Τον Ιούνιο του 1978, πραγματοποιήθηκε το «Πρώτο Διεθνές Συμπόσιο Περιτοναϊκής Κάθαρσης» (“First International Peritoneal Dialysis Symposium”) στην Chapala του Μεξικού που φιλοξενήθηκε από τον Δρ. Alejandro Trevino – Becerra (Nolph, 2002). Λόγω του μεγάλου ενδιαφέροντος για την CAPD, πραγματοποιήθηκε μια δεύτερη συνάντηση το 1981 στο Βερολίνο, όπου συμμετείχαν περίπου 500 άτομα από 41 χώρες. Οι διοργανωτές ήταν ο Δρ. Gerhard Gahl και Michael Kessel από το Βερολίνο. Το πρόγραμμα του «Δεύτερου Συμποσίου Περιτοναϊκής Κάθαρσης» (“Second PD Symposium”) δημοσιεύτηκε αργότερα, το 1981, από την Excerpta Medica και είχε τίτλο «Εξελίξεις στην Περιτοναϊκή Κάθαρση» (“Advances in Peritoneal Dialysis”). Οι συνεδριάσεις πραγματοποιούνταν κάθε τρία χρόνια, και το «Τρίτο Συμπόσιο Περιτοναϊκής Κάθαρσης» (“Third PD Symposium”) πραγματοποιήθηκε στην

Ουάσιγκτον, το 1984, που διοργανώθηκε από τους Dr. John Maher και James Winchester. Λόγω του μεγέθους αυτής της συνάντησης, η οποία προσέλκυσε 980 εγγεγραμμένους από 30 χώρες, θεωρήθηκε απαραίτητη η διαμόρφωση μίας Εταιρείας Περιτοναϊκής Κάθαρσης, με στόχο την «ενίσχυση της επικοινωνίας στον τομέα της περιτοναϊκής κάθαρσης» (Maher, 1984). Αυτό το σωματείο, που ιδρύθηκε στις 17 Ιουνίου του 1984 στην Ουάσιγκτον, ονομάστηκε Διεθνής Εταιρεία Περιτοναϊκής Κάθαρσης (International Society for Peritoneal Dialysis, ISPD) και περιλάμβανε 39 ιδρυτικά μέλη από 14 χώρες, που εκπροσωπούσαν από γιατρούς, νοσηλευτές και βιομηχανικούς. Ο Δρ John Maher ήταν ο πρώτος του πρόεδρος. Το «Ενημερωτικό Δελτίο Περιτοναϊκής Κάθαρσης» (“Peritoneal Dialysis Bulletin”), που ξεκίνησε ως ενημερωτικό δελτίο που εξέδωσε ο Δρ. Oreopoulos στο Τορόντο, έγινε η επίσημη δημοσίευση της ISPD, και το 1988 μετονομάστηκε σε «Διεθνής Περιτοναϊκή Κάθαρση» (“Peritoneal Dialysis International”) (Oreopoulos, 2006).

Ο Δρ. Marcell Legrain οργάνωσε το «Πρώτο Διεθνές Συμπόσιο για την CAPD» (“First International Symposium on CAPD”), που πραγματοποιήθηκε στο Παρίσι 2 – 3 Νοεμβρίου του 1979. Το «Δεύτερο Διεθνές Συμπόσιο για την CAPD» (“Second International Symposium on CAPD”), διοργανώθηκε από τους Δρ. Moncrief και Porovich στο Ώστιν του Τέξας, το μέρος όπου αναπτύχθηκε η CAPD λίγα χρόνια νωρίτερα. Πολλές άλλες συναντήσεις ήταν αφιερωμένες στην CAPD περίπου εκείνη την εποχή. Το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας (National Institute of Health, NIH) ενθάρρυνε τον Δρ. Nolph να κάνει το Πανεπιστήμιο του Μιζούρι στη Κολούμπια, κλινικό συντονιστικό κέντρο του Μητρώου CAPD και να διοργανώσει ένα εθνικό συνέδριο για την CAPD, με στόχο την κοινοποίηση των ενημερωμένων πληροφοριών για την περιτοναϊκή κάθαρση σε κέντρα που ενδιαφέρονταν να ξεκινήσουν ένα πρόγραμμα CAPD. Το πρώτο Εθνικό Συνέδριο CAPD πραγματοποιήθηκε στην Κάνσας Σίτι του Μιζούρι, στις 16 – 19 Φεβρουαρίου του 1981. Στο συνέδριο συμμετείχαν 350 εγγεγραμμένοι από 40 πολιτείες και 11 χώρες. Αυτή η συνάντηση του Πανεπιστημίου του Μιζούρι έγινε αργότερα γνωστή ως Διεθνές Συνέδριο Περιτοναϊκής Κάθαρσης (International Peritoneal Dialysis Conference), και στη συνέχεια ως Ετήσιο Συνέδριο Κάθαρσης (Annual Dialysis Conference). Έκτοτε πραγματοποιείται κάθε χρόνο. Τα τελευταία χρόνια, έχει συγκεντρώσει πάνω από 2000 συμμετέχοντες από όλο τον κόσμο. Από το 1985, το πρόγραμμα του Ετήσιου Συνεδρίου Κάθαρσης επιμελούνταν από Ramesh Khanna και δημοσιεύονταν με τον τίτλο «Εξελίξεις στην Περιτοναϊκή Κάθαρση». Το 1982, στη Βιτσέντζα της Ιταλίας ο Δρ. Giuseppe LaGreca φιλοξένησε «Το Πρώτο Διεθνές Μάθημα για την Περιτοναϊκή Κάθαρση» (“The First International Course on Peritoneal Dialysis”), το οποίο σημείωσε μεγάλη επιτυχία και έκτοτε

πραγματοποιείται κάθε τρία χρόνια, υπό την ηγεσία του Claudio Ronco (Negoi, Khanna and Nolph, 2012).

Συμπεράσματα

Η περιτοναϊκή κάθαρση για τη θεραπεία της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου εισήχθη τη δεκαετία του '60. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου η κατανόηση της φυσιολογίας και της παθολογίας της περιτοναϊκής μεμβράνης έχει αυξηθεί. Λόγω των βελτιώσεων στα συστήματα περιτοναϊκής κάθαρσης, της διαθεσιμότητας των κυκλοποιητών για αυτοματοποιημένη περιτοναϊκή κάθαρση, της ανάπτυξης νέων διαλυμάτων περιτοναϊκής κάθαρσης και των προσπαθειών για την μείωση των επιπλοκών, όπως η περιτονίτιδα, η θεραπεία έχει βελτιωθεί σημαντικά. Πλέον, η περιτοναϊκή κάθαρση έχει εξελιχθεί σε μία καθιερωμένη θεραπεία που είναι συμπληρωματική της αιμοκάθαρσης, αντιπροσωπεύοντας το 11% όλων των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία κάθαρσης, παγκοσμίως. Παρόλο που η θεραπεία με περιτοναϊκή κάθαρση έχει σημειώσει αξιοσημείωτες τεχνικές προόδους και η επιβίωση του ασθενή νωρίς μετά την έναρξή της είναι συγκρίσιμη ή ανώτερη με αυτή της αιμοκάθαρσης, αυτή τη στιγμή αντιμετωπίζει πολλές προκλήσεις. Η μακροχρόνια περιτοναϊκή κάθαρση σχετίζεται με προοδευτική απώλεια της ικανότητας υπερδιήθησης, με αποτέλεσμα αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα ή διακοπή της θεραπείας. Με τη σειρά της, αυτό σχετίζεται με φλεγμονή, νεοαγγειογένεση και ινώδη πάχυνση της περιτοναϊκής μεμβράνης. Πολλές εξελίξεις στην πρόληψη των αιτιών αποτυχίας της τεχνικής, συμπεριλαμβανομένων των μέτρων για την πρόληψη σοβαρών επεισοδίων περιτονίτιδας, των νέων βιοσυμβατών διαλυμάτων περιτοναϊκής κάθαρσης, των πιθανών πλεονεκτημάτων ορισμένων τύπων καθετήρων και των τεχνικών εμφύτευσης σε συνδυασμό με την διερεύνηση βασικών ζητημάτων όπως ο επαρκής έλεγχος του όγκου, η μακροχρόνια διατήρηση της περιτοναϊκής μεμβράνης και η πρόληψη ανεπιθύμητων καταστάσεων, όπως η ενθυλάκωση ή / και σκλήρυνση της περιτοναϊκής κοιλότητας ενθαρρύνουν τους επιστήμονες να θεωρήσουν ότι το μέλλον της μακροχρόνιας θεραπείας της νεφρικής υποκατάστασης με τη χρήση της περιτοναϊκής κάθαρσης είναι πραγματικά ελπιδοφόρο.

Βιβλιογραφία

- Abbott WE, Shea P. Treatment of temporary renal insufficiency (uraemia) by peritoneal lavage. *American Journal of the Medical Sciences* 1946;211: 312
- Ahearn DJ, Nolph KD. Controlled sodium removal with peritoneal dialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1972; 18: 423–428.
- Alkathheeri AM, Blake PG, Gray D, Jain AK. Success of urgent-start peritoneal dialysis in a large Canadian renal program. *Perit Dial Int* 2016; 36: 171–176.
- Anonymous. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: Association with clinical outcomes. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:198–207
- Anonymous. NKF-DOQI clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1997;30(Suppl 3):S67–S136
- Auguste BL, Bargman JM. Incremental peritoneal dialysis: new ideas about an old approach. *Semin Dial* 2018; 31: 445–448
- Babb AL, Johansen PJ, Strand MJ, et al. Bi-directional permeability of the human peritoneum to middle molecules. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1973; 10: 247–262
- Ballout A, Garcia – Lopez E, Struyven J, et al. Double-dose icodextrin to increase ultrafiltration in PD patients with inadequate ultrafiltration. *Perit Dial Int* 2011;31:91–94
- Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN, Group CPDS. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2158–2162.
- Bigelow P, Oreopoulos DG, deVeber GA. Use of the Deane prosthesis in patients on long-term peritoneal dialysis. *CMAJ*. 1973;109:999-1001.
- Bitencourt Dias D, Mendes ML, Burgugi Banin V, et al. Urgent-start peritoneal dialysis: the first year of Brazilian experience. *Blood Purif* 2017; 44: 283–287.
- Boen ST, Curtis FK, Tenckhoff H, Scribner BH. Chronic hemodialysis and peritoneal dialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*. 1964;1:221-223.
- Boen ST, Mulinari AS, Dillard DH, et al. Periodic peritoneal dialysis in the management of chronic uremia. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1962;8: 256–265

- Boen ST. Kinetics of peritoneal dialysis. *Medicine (Baltimore)* 1961; 40: 243–287
- Boen ST. *Peritoneal Dialysis*, 26. Amsterdam: Van Gorcum, 1959
- Brown EA, Davies SJ, Rutherford P, et al. Survival of functionally anuric patients on automated peritoneal dialysis: The European APD Outcome Study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2948–2957
- Buonchristiani U, Bianchi P, Cozzari M. A new safe, simple connection system for CAPD. *Int J Nephrol Urol Androl* 1980;1:50
- Buoncrisiani U. Birth and evolution of the “Y” set. *ASAIO J* 1996; 42: 8–11.
- Chung SH, Heimburger O, Lindholm B. Poor outcomes for fast transporters on PD: The rise and fall of a clinical concern. *Sem in Dial* 2008;21:7–10
- Diaz-Buxo JA. Streaming, mixing, and recirculation: Role of the peritoneal access in continuous flow peritoneal dialysis (clinical considerations). *Adv Perit Dial* 2002; 18:87-90
- Dombros NV, Liakopoulos V. Peritoneal dialysis connectology. In: Khanna R, Krediet RT (eds) *Nolph and Gokal's text book of peritoneal dialysis*. 3rd ed. Springer Verlag, New York, 2009:267–281
- Doolan PD, Murphy WP, Wiggins RA, et al. An evaluation of intermittent peritoneal lavage. *American Journal of Medicine* 1959;26: 831–844
- Dousdampanis P, Trigka K, Chu M, et al. Two icodextrin exchanges per day in peritoneal dialysis patients with ultrafiltration failure: One center's experience and review of the literature. *Int Urol Nephrol* 2011;43:203–209
- Drukker W, Parsons FM, Maher JF. *Replacement of Renal Function by Dialysis: A Textbook of Dialysis*. Dordrecht/Boston, Nijhoff, 1986
- Fessia SL, Grabowy RS, Bousquet GG. Effectiveness of micro wave moist-heat intraluminal disinfection of CAPD connectology. *Adv Perit Dial* 1991;7:204–207
- Frank HA, Seligman AM, Fine J. Treatment of uremia after acute renal failure by means of peritoneal irrigation. *JAMA* 1946; 130: 703 705.
- Ganter G. About the elimination of poisonous substances from the blood by dialysis. *Münchener Medizinische Wochenschrift* 1923; 70: 1478–1481
- Gautam M. Phadke and Madhukar Misra, 2019. Historical Milestones in Peritoneal Dialysis. In Ronco C, Crepaldi C, Rosner MH (eds): *Remote Patient Management in Peritoneal Dialysis*. *Contrib Nephrol*. Basel, Karger, 2019;197:1 – 8

- Gobin J, Fernando S, Santacroce S, Finkelstein FO. The utility of two daytime icodextrin exchanges to reduce dextrose exposure in automated peritoneal dialysis patients: A pilot study of nine patients. *Blood Purif* 2008;26:279–283
- Gokal R, Nolph KD. *The Textbook of Peritoneal Dialysis* (ed 1). Dordrecht/Boston, Kluwer Academic Publishers, 1994.
- Golper TA. A view of the bundle from a home dialysis perspective: present at the creation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 471–473.
- Gottschalk CW, Fellner SK. History of the science of dialysis. *Am J Nephrol* 1997; 17: 289–298.
- Grollman A, Turner LB, McLean JA. Intermittent peritoneal lavage in nephrectomized dogs and its application to the human being. *Arch Int Med* 1951;87: 379–390.
- Gutch CF, Stevens SC. Silastic catheter for peritoneal dialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1966;12: 106–107.
- Gutch CF. Peritoneal dialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1964;10: 406–407.
- Hale S. A method of conveying liquors into the abdomen during the operation of tapping. *Philosophical Transactions of the Royal Society* 1744;43: 20–21.
- Haraldsson B. Higher Kt/V is needed for adequate dialysis if the treatment time is reduced. Insights from a blood flow distribution model. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1845–1851
- Holmes CJ, Smit W. Future technologies and techniques in peritoneal dialysis-opportunities and challenges ahead. *NDT Plus* 2008; 1(suppl 4):iv51–iv55.
- Kubey W, Straka P, Holmes CJ. Importance of product design on effective bacterial removal by fluid convection in Y set and twin bag systems. *Blood Purif* 1998;16:154–161
- Lafleur D, Cordy P, Gallimore B, Adam J. Peritonitis rates for CAPD patients using the SCD 210 (inpersol sterile connecting device): A Canadian survey. *Adv Perit Dial* 1991; 7:196–203
- Lange K, Treser G, Mangalat J. Automatic continuous high flow rate peritoneal dialysis. *Arch Klin Med* 1968;214/3:201–206.
- Lasker N, Shalhoub R, Habibe O, Passarotti C. The management of end-stage renal disease with intermittent peritoneal dialysis. *Ann Intern Med.* 1964;1147–1169.
- Legrain M, Merrill JP. Short term continuous transperitoneal dialysis. *New England Journal of Medicine* 1953;248: 125–129

- Maher J. Peritoneal dialysis acquires a society; the bulletin gains a sponsor. *Perit Dial Int* 1984; 4: 119–120.
- Maxwell M, Rockney R, Kleeman CR. Peritoneal dialysis techniques and application. *JAMA* 1959;170(8): 917–924.
- McBride P. Paul Doolan and Richard Rubin: Performed the first successful chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1985;5: 84–86.
- Miller JH, Gipstein R, Margules R, et al. Automated peritoneal dialysis: Analysis of several methods of peritoneal dialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1966;12:98-105
- Misra M, Phadke GM. Historical Milestones in Peritoneal Dialysis. *Contrib Nephrol.* 2019;197:1-8
- Moncrief JW, Popovich RP, Broadrick LJ, et al. Moncrief-Popovich catheter: A new peritoneal access technique for patients on peritoneal dialysis. *ASAIO J* 1993; 3911:62-65.
- Moncrief JW, Popovich RP, Nolph KD. The history and current status of continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1990;16: 579–584.
- Morfin JA, Yang A, Wang E, Schiller B. Transitional dialysis care units: a new approach to increase home dialysis modality uptake and patient outcomes. *Semin Dial* 2018; 31: 82–87
- Nakamura Y, Hara Y, Ishida H, et al. A randomized multicenter trial to evaluate the effects of UV-Flash system on peritonitis rates in CAPD. *Adv Perit Dial* 1992;8:313–315
- Negoi D, Khanna R, Nolph KD. History of peritoneal dialysis. Chapter 6A, 2012
- Negoi D, Nolph KD. History of peritoneal dialysis. In: Khanna R, Krediet RT (eds) Nolph and Gokal's textbook of peritoneal dialysis. 3rd ed. Springer Verlag, New York, 2009:1-18
- Negoi D, Nolph KD. Nolph and Gokal's textbook of peritoneal dialysis. 3rd ed. Springer Verlag, New York, 2009;1:8
- Nolph KD, Prowant B, Serkes KD, et al. A randomized multicenter clinical trial to evaluate the effects of an ultraviolet germicidal system on peritonitis rate in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Bull* 1985;5:19–24
- Nolph KD. 1975 to 1984 — An important decade for peritoneal dialysis: Memories with personal anecdotes. *Perit Dial Int* 2002; 22: 608–613
- Odel HM, Ferris DO, Power MH. Peritoneal lavage as an effective means of extrarenal excretion. A clinical appraisal. *Am J Med* 1950;9: 63–77.

- Olivas E, Jimenez C, Lopez A, et al. Reduction of the incidence of peritonitis in CAPD: Effectiveness of heat sterilization of Safe Lock connectors. *Contrib Nephrol* 1991;89:62–67
- Oreopoulos DG, Thodis E. The History of Peritoneal Dialysis: Early Years at Toronto Western Hospital. *Dialysis & Transplantation* 2010;39(8):338-343
- Oreopoulos DG, Ossareh S, Thodis E. Peritoneal dialysis: past, present, and future. *Iran J Kidney Dis*. 2008 Oct;2(4):171-82.
- Oreopoulos DG, Robson M, Izatt S, et al. A simple and safe technique for continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1978; 24: 484–489.
- Oreopoulos DG. A backward look at the first 20 years of CAPD. *Perit Dial Int* 1998;18: 360–362.
- Oreopoulos DG. Peritoneal Dialysis International: Its past, present and future. *Perit Dial Int* 2006;26: 540–546.
- Oreopoulos DG. The history of peritoneal dialysis; In Thodis E (ed): Early Years at the Toronto Western Hospital. *Dialysis and Transplantation*, 2010.
- Ota K. Clinical experience in CAPD using Flame-lock device: A group study. In: Maher JF, Winchester JF (eds) *Frontiers in peritoneal dialysis*. Field and Rich, New York, 1986:161–165
- Palmer RA, Quinton WE, Gray JF. Prolonged PD for chronic renal failure. *Lancet*. 1964;1:700-702.
- Palmer RA. AS IT WAS IN THE BEGINNING: A History of Peritoneal Dialysis. *Peritoneal Dialysis International*, 1982.
- Paniagua R, Amato D, Vonesh E, et al. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1307–1320
- Peers E, Gokal R. Icodextrin provides long dwell peritoneal dialysis and maintenance of intraperitoneal volume. *Artif Organs* 1998;22:8–12
- Ponce SP, Pierratos A, Izatt S, et al. Comparison of the survival and complications of three permanent peritoneal dialysis catheters. *Perit Dial Bull* 1982;2/2:82-86.
- Popovich RP, Moncrief JW, Decherd JF, et al. The definition of a novel portable/ wearable equilibrium dialysis technique (ASAIO abstract). *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1976;5:64
- Popovich RP, Moncrief JW, Nolph KD, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 1978;88(4): 449–455

- Povlsen JV, Sørensen AB, Ivarsen P. Unplanned start on peritoneal dialysis right after PD catheter implantation for older people with end-stage renal disease. *Perit Dial Int* 2015; 35: 622–624.
- Putman T. The living peritoneum as a dialysing membrane. *American Journal of Physiology* 1923;63: 548–555.
- Pyle WK. Mass Transfer in Peritoneal Dialysis (PhD dissertation). Austin, University of Texas, 1981.
- Rae A. Russell Palmer: forgotten champion: how victory in Holland launched the British Columbia renal failure program. *Hemodial Int* 2011; 15: 436–440.
- Rippe B, Stelin G, Haraldsson B. Computer simulations of peritoneal fluid transport in CAPD. *Kidney Int* 1991; 40: 315–325
- Ronco C, Gloukhoff A, Dell' Aquila R, Levin NW. Catheter design for continuous flow peritoneal dialysis. *Blood Purif* 2002;20/1:40-44.
- Rosenak S, Siwon P. Experimentelle Untersuchungen iiber die peritoneale Ausscheidung harnptlichtiger Substanzen aus dem Blute. *Mitt Grenzgeb Med Chir* 1925;39:391-408.
- Rosenberg M. Nitrogenous retention of substances in the blood and in other body fluids in the core of the kidneys. *Berlin Klinischen Wochenschrift* 1916;53: 1314–1316.
- Roumeliotis S, Roumeliotis A, Vaios V, et al. Historical misconceptions in peritoneal dialysis. *Archives of Hellenic Medicine* 2020;37(2):226-230
- SACKETT DL, ROSENBERG WM. The need for evidence-based medicine. *J R Soc Med* 1995, 88:620–624
- Sav T, Inanc MT, Dogan A, et al. Two daytime icodex trine exchanges decrease brain natriuretic peptide levels and improve cardiac functions in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2010;15:307–312
- Sav T, Oymak O, Inanc MT, et al. Effects of twice-daily icodextrin administration on blood pressure and left ventricular mass in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2009;29:443–449
- Seligman AM, Howard AF, Fine J. Treatment of experimental uremia by means of peritoneal irrigation. *J Clin Invest* 1946;25: 211–219
- Shinaberger JH, Shear L, Barry KG. Peritoneal extracorporeal recirculation dialysis a technique for improving efficiency of peritoneal dialysis. *Invest Urol* 1965; 2: 555–566.

- Starling EH, Tubby AH. On absorption from and secretion into the serous cavities. *J Physiol* 1894; 16: 140–155
- Struijk DG. Peritoneal Dialysis in Western Countries. *Kidney Dis (Basel)*. 2015 Dec;1(3):157-64.
- Tenckhoff H, Meston B, Shilipetar G. A simplified automatic peritoneal dialysis system. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1972;18: 436–439.
- Tenckhoff H, Schechter H. A bacteriologically safe peritoneal access device. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1968;14: 181–186
- Tenckhoff H, Shilipetar G, Boen ST. One year's experience with home peritoneal dialysis. *Am Soc Artif Intern Organs* 1965;11: 11–14.
- Tenckhoff H, Shilipetar G, Van Paasschen WH, et al. A home peritoneal dialysate delivery system. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1969;15: 103–107.
- Tenckhoff HA, Schechter HA. Bacteriologically safe peritoneal access device. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1973;19:363-370.
- Teschner M, Heidland A, Klassen A, et al. Georg Ganter — A pioneer of peritoneal dialysis and his tragic academic demise at the hand of the Nazi regime. *J Nephrol* 2004;17: 457–460.
- Thomas N. The history of dialysis and transplantation. *Renal Nursing: Care and Management of People with Kidney Disease*, 5th Edition, John Wiley & Sons Ltd, 2019
- Twardowski ZJ, Nichols WK. Peritoneal dialysis access and exit site care including surgical aspects; in Gokal R, Khanna R, Krediet RT, Nolph KD (eds): *Peritoneal Dialysis*, ed 2. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 2000;9:307-361.
- Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R, et al. The need for a 'swan neck' permanently bent, arcuate peritoneal dialysis catheter. *Perit Dial Bull* 1985;5/6:219-223.
- Twardowski ZJ. History of peritoneal access development. *Int J Artif Organs* 2006;29(1): 2–40.
- Twardowski ZJ. History and development of the access for peritoneal dialysis. *Contrib Nephrol*. 2004;142:387-401.
- Twardowski ZJ. New approaches to intermittent peritoneal dialysis therapies; in Nolph KD (ed): *Peritoneal Dialysis*, ed 3. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1989;8:133-151.
- Twardowski ZJ. Pre-sternal peritoneal access. *Adv Ren Replace Ther* 2002;9/2:125-132.
- Van Biesen W, Vanholder R, Veys N, Lameire N. Peritoneal dialysis in anuric patients: Concerns and cautions. *Semin Dial* 2002;15:305–310

- Vardhan A, Zweers MM, Gokal R, Krediet RT. A solutions portfolio approach in peritoneal dialysis. *Kidney Int Suppl* 2003; 88:S114–S123.
- Warrick C. An improvement in the practice of tapping, whereby that operation instead for the relief of symptoms, became an absolute cure for ascites, exemplified in the case of Jane Roman. *Philosophical Transactions of the Royal Society* 1744;43: 12–19.
- Wegner G. Surgical comments on peritoneal cavity with special emphasis on ovariectomy. *Archives of Klinischen Chirurgia* 1877; 20: 51–55.
- Xu D, Liu T, Dong J. Urgent-start peritoneal dialysis complications: prevalence and risk factors. *Am J Kidney Dis* 2017; 70: 102–110