

Effetti clinici delle soluzioni biocompatibili di dialisi peritoneale

00102

Autori

Mariano Feriani

Contenuti

1. Abstract
2. Testo
 - Introduzione
 - Preservazione della membrana peritoneale
 - Funzione del peritoneo
 - Peritoniti
 - Funzione renale residua

Abstract

release 1 pubblicata il 03 dicembre 2013 15:07 da Mariano Feriani

Da più di dieci anni sono commercializzate delle soluzioni per dialisi peritoneale chiamate “biocompatibili” in quanto la loro composizione quali-quantitativa ha dimostrato “in vitro” ed “ex-vivo” di interagire in modo meno invasivo rispetto alle soluzioni convenzionali nei processi biologici delle cellule peritoneali residenti. L’applicazione alla pratica clinica di tali soluzioni non ha portato immediatamente a benefici clinici evidenti o facilmente misurabili. Sono attualmente ancora in fase studio o di discussione alcuni potenziali vantaggi frutto di osservazioni e di risultati non conclusivi. La difficoltà maggiore nell’interpretazione univoca dei dati risiede nella non comparabilità delle diverse soluzioni proposte e nella presenza di importanti bias negli studi eseguiti. I principali campi dove si è sviluppata la ricerca sono stati la morfologia del peritoneo a lungo termine, la funzionalità della membrana peritoneale, l’incidenza delle peritoniti e la preservazione della funzione renale residua.

Per quanto non esista una chiara evidenza scientifica in alcuni di questi parametri le soluzioni biocompatibili hanno mostrato incoraggianti risultati.

Estansore:

Mariano Feriani

(Reparto di Nefrologia e Dialisi, Ospedale dell’Angelo e S.S. Giovanni e Paolo, Mestre-Venezia)

Revisori:

- Prof. Giovanni Cancarini
- Dr Guido Garosi
- Dr. Vincenzo La Milia

Testo

release 1 pubblicata il 03 dicembre 2013 15:07 da Mariano Feriani

Introduzione

Fin dalla metà degli anni 80 è noto che il soluzione di dialisi peritoneale (PDF) presenta degli aspetti di bioincompatibilità con la membrana peritoneale a causa della sua composizione qualitativa e quantitativa. Numerose evidenze sperimentali su modelli cellulari e animali in vitro ed ex vivo e su reperti bioptici umani hanno consentito di individuare i principali fattori di tossicità [1] ed è stata anche ipotizzata una scala di contribuzione qualitativa dei singoli fattori sulla tossicità generale del PDF [2] ([full text](#)) (Tabella 1, [1])

TABELLA 1 PERCENTUALE DI CITOTOSSICITA' DEI COMPONENTI DI UNA SOLUZIONE PER DIALISI

PERITONEALE CONTENENTE 1.5% DI GLUCOSIO

pH	GDP's	OSMOLARITA'	LATTATO
100%	75%	30%	5%

GDP's: prodotti di degradazione del glucosio.

Correlazioni morfologiche e funzionali hanno consentito di sostenere che il PDF sia responsabile, da solo o in associazione con la peritonite, della fibrosi peritoneale e dell'iperpermeabilità e che rappresenti un serio fattore di rischio per la peritonite sclerosante incapsulante (EPS).

Conseguentemente sono state proposte delle soluzioni peritoneali chiamate “biocompatibili” o “alternative” (BPDF) che sono state formulate in modo che nella loro composizione non fossero presenti, del tutto o in parte, le componenti individuate come tossiche nelle soluzioni precedentemente utilizzate (Tabella 2, [\[3\] \(full text\)](#)). Si rimanda a [\[4\] \(full text\)](#) per una analisi più dettagliata e completa

TABELLA 2 CONCENTRAZIONI DI 3-4-DIDEOXYGLUCOSONE-3-ENE NELLE SOLUZIONI IN COMMERCIO

Nome Commerciale	pH Finale	3,4-DGE (mmol/l)
DIANEAL	5.0	19
STAY-SAFE	5.4	12
TRIO (UNICA)	6.5	0.5
PHYSIONEAL	7.3	11
BALANCE	6.8	0.4
BICAVERA	7.1	0.2

Negli studi clinici, queste BPDF sono generalmente considerate nell'insieme ma solo recentemente si è preso coscienza che sono molto diverse tra di loro e che gli effetti valutati possono di conseguenza variare a seconda di quale di esse viene studiata.

L'indagine sui benefici attesi ha riguardato l'impatto delle BPDF sui sistemi biologici locali e cioè sulla preservazione dell'integrità morfologica e funzionale della membrana peritoneale, ma anche su presunti ed inaspettati benefici sistemici come la riduzione delle peritoniti, la preservazione della funzione renale residua ed il miglioramento dell'outcome del paziente.

Non ci sono linee guida organiche sull'argomento ma solo alcuni accenni. Le UK Renal Guideline del 2010 [5] concludono che, “benché l'evidenza disponibile (2B) supporti l'uso delle soluzioni “biocompatibili” per i pazienti con dolore all'infusione, le informazioni attuali non sono sufficienti per raccomandare che tutti i pazienti in PD utilizzino queste soluzioni”. Prima ancora le Best Practice Guidelines dell'EDTA [6] ([full text](#)) riportano questa raccomandazione: “Benché le soluzioni con basso contenuto di GDP's, tamponate sia con lattato che con bicarbonato o ambedue non abbiano dimostrato di avere benefici clinici nel lungo termine, il loro uso come prima scelta dovrebbe essere considerato (C) per la loro migliore biocompatibilità nei riguardi delle soluzioni convenzionali con glucosio e lattato (B). Tuttavia ciò comporta implicazioni di carattere economico e di risorse”.

Preservazione della membrana peritoneale

Morfologia

L'unico parametro inoppugnabile per valutare la preservazione della membrana peritoneale è il suo aspetto morfologico. Tuttavia, salvo rarissimi casi, è impossibile eseguire delle biopsie seriate e quindi i pochi dati esistenti riguardano i reperti istologici di quei pazienti che a cui è stato rimosso il catetere peritoneale in modo permanente o temporaneo ed anche in questo caso il reperto di confronto basale spesso non è disponibile. Non è possibile utilizzare il reperto autoptico perché dopo pochi minuti dall'exitus iniziano i processi degenerativi che non consentono più una corretta lettura del campione. Inoltre è stato evidenziato nell'animale che i cambiamenti morfologici della membrana peritoneale sono differenti se viene studiato il peritoneo viscerale o quello parietale e nell'uomo l'unico campione peritoneale accessibile “in vivo” con relativa facilità è quello parietale.

Uno studio bioptico [7] ([full text](#)) su larga scala (78 pazienti biopsiati entro i 4 anni e 41 pazienti da 4 a oltre 8 anni di trattamento) ha evidenziato che lo spessore della membrana basale aumenta in relazione al tempo di permanenza del paziente in dialisi peritoneale (PD). Questo ispessimento è dovuto all'aumento della componente fibrosa della zona interstiziale sottomesoteliale. I dati non consentono tuttavia di differenziare i pazienti sulla base dell'utilizzo di PDF ipertonico e del numero di peritoniti. In un piccolo studio precedente [8] ([full text](#)) l'aumento di spessore della matrice sottomesoteliale era stata correlato, anche quantitativamente, con la presenza di Advanced Glicated End-products (AGE's), un tipico composto che si forma in risposta allo stimolo tossico dei GDP's.

In letteratura ci sono fino ad ora solamente due segnalazioni di biopsie [9] ([full text](#)), [10] ([full text](#)) in pazienti trattati con BPDF (Balance)(un case report su un paziente trattato per 4 anni e uno studio su 11 pazienti trattati in media per 5 anni). Ambedue dimostrano l'assenza delle lesioni tipiche dei pazienti trattati per lungo tempo con PDF come aumento dello spessore della membrana, della parete dei capillari venosi e del rapporto tra il diametro totale ed interno dei capillari venosi.

Un ulteriore recente studio [11] di confronto tra una soluzione convenzionale e una a basso tenore di GDP's non in commercio in Italia e non valutata in letteratura riguardo alla reale concentrazione di GDP's su 24 pazienti trattati per una media di circa 5 anni ed esenti da peritoniti, conferma pienamente i dati sopra riportati di un grado inferiore di fibrosi e di sclerosi vascolare in quella a basso contenuto di GDP's che gli autori attribuiscono al minor deposito di AGE's sulla membrana peritoneale. Tuttavia la densità dei capillari appariva maggiore nei pazienti con BPDF nonostante la preservazione dell'ultrafiltrazione e della permeabilità rispetto al basale ed al gruppo di controllo.

Ulteriormente non ci sono segnalazioni di comparsa della EPS nei pazienti trattati esclusivamente con BPDF, anche se non ci sono specifici studi per valutare questa possibile insorgenza. Uno studio

multicentrico olandese [12] ([full text](#)) in cui circa il 30% dei casi di EPS era a carico di pazienti che utilizzavano Physioneal sottolinea la possibile influenza del contemporaneo uso di icodestrina con conseguente maggior durata del trattamento dialitico.

Un recente report [13] ([full text](#)) segnala che con Bicavera le cellule mesoteliali dell'effluente peritoneale mantengono o acquisiscono un fenotipo epitelioide a differenza di quelli dei pazienti trattati con PDF in cui i fenomeni di transizione verso il fenotipo mesenchimale sono decisamente superiori.

Markers surrogati

A fronte della scarsità dei dati morfologici, esistono invece numerose segnalazioni in merito alla presenza di markers citochinici che sono supposti essere degli indicatori surrogati di salute della membrana peritoneale, di infiammazione e di ossidazione locale.

In [Perl J, et al \[14\]](#), a cui si rimanda, è presente una tabella di comparazione descrittiva delle variazioni nell'effluente dei principali markers studiati in relazione al tipo di soluzione impiegata.

Come è nella natura di tutti gli indicatori surrogati non è garantito che i risultati ottenuti possano necessariamente essere trasferiti su outcomes fisiologici. In particolare le citochine studiate hanno un significato clinico particolarmente incerto e sono metodologicamente difficili da misurare in modo affidabile.

CA-125: è una glicoproteina prodotta dalle cellule mesoteliali e perciò è considerata un indicatore della massa e della funzione di queste cellule [15]. La sua diminuzione nel tempo nell'effluente [16] ha fatto ritenere che esista una correlazione tra i suoi livelli e l'aspetto morfologico della membrana peritoneale, tuttavia non c'è alcuna dimostrazione al proposito. E' stato anche suggerito, anche in questo caso senza nessun dato diretto a sostegno, che l'aumento del CA-125 potrebbe riflettere uno stato infiammatorio della membrana [14].

VEGF: è prodotto da molte linee cellulari umane e stimola la sintesi dell'ossido nitrico, la permeabilità vascolare e l'angiogenesi. Anche le cellule mesoteliali normali e quelle con conversione mesenchimale lo sintetizzano. Nei pazienti in PD aumenta nel tempo [17] ed è stato associato alla condizione di veloce trasportatore [18] ([full text](#)). La sua produzione è stimolata dalle citochine proinfiammatorie dagli AGE's. Nei modelli animali di PD si riduce durante il trattamento con BPDF e produce un minor grado di neoangiogenesi.

Nel paziente trattato con BPDF la sua concentrazione non cambia [19]. Probabilmente la sua presenza nell'effluente dipende dalla concentrazione sistemica e dalla produzione del mesotelio, dell'endotelio e dei fibroblasti.

IL6: il suo ruolo come marker surrogato di benessere della membrana peritoneale è messo in discussione dal fatto che possiede proprietà sia pro che antinfiammatorie ed è usato soprattutto perché alcuni studi hanno riportato una correlazione con il CA-125 [20] ([full text](#)). In alcuni studi in pazienti con BPDF la sua concentrazione nell'effluente diminuisce rispetto al trattamento con PDF, mentre altri studi non confermano questo dato [21] ([full text](#)), [22] ([full text](#)).

In conclusione esistono evidenze che in vitro (colture cellulari) e nel modello animale i BPDF sono meno impattanti dei PDF convenzionali sui sistemi biologici.

Nell'uomo il significato degli attuali marker surrogati è messo fortemente in discussione ed i dati sono spesso contrastanti e/o contradditori.

La valutazione diretta della morfologia della membrana peritoneale ha dimostrato che i PDF sono responsabili o corresponsabili delle alterazioni riscontrate nel lungo periodo. Per quanto riguarda i BPDF con basso contenuto di GDP's (Balance e altri) i dati sono per il momento solo aneddotici ma indubbiamente solo positivi.

Funzione del peritoneo

Il 20%-30% dei pazienti in Dialisi Peritoneale mostra un aumento della permeabilità della membrana peritoneale ai piccoli soluti associato ad una riduzione della capacità di ultrafiltrazione dopo 3-4 anni di trattamento [\[23\] \(full text\)](#). Questo fenomeno, definito come “acquired fast transport” è stato attribuito a vari fattori ma soprattutto all’infiammazione peritoneale e alla bioincompatibilità delle soluzioni in grado di indurre le modificazioni morfologiche sopra riportate.

Numerosi studi hanno valutato questi parametri funzionali comparando i PDF con i BPDF. I risultati sono stati controversi e contradditori. Da un punto di vista metodologico si può osservare che le numerose variabili introdotte in questi studi non consentono di comparare i risultati. Le principali sono: a) studi cinetici in acuto o nel log term b) utilizzo di soluzioni differenti con differenti livelli di GDP's (tabella 2), differenti tamponi, differente pH finale c) popolazione incidente o popolazione prevalente d) randomizzazione o cross-over.

In sintesi, con Physioneal nei pazienti incidenti [\[24\], \[25\] \(full text\)](#) non ci sono state variazioni nei parametri di funzionalità di membrana (PET con UF 4 ore) mentre nei prevalenti l’unico report [\[26\] \(full text\)](#) evidenziò un lieve aumento dell’UF 24 h dopo il terzo mese. Negli studi in acuto mirati alla permeabilità di membrana non ci sono state differenze [\[27\] \(full text\), \[28\] \(full text\), \[29\] \(full text\), \[30\] \(full text\)](#) eccetto nello studio di [Pajek et al \[29\] \(full text\)](#) che dimostrò una riduzione dell’UF a parità di permeabilità (MTAC) con ritorno ai valori precedenti dopo ripristino della soluzione convenzionale, mentre nello studio di Fang (un solo scambio) il D/P creatinina fu più basso nella BPDF a 60 e 120 minuti ritornando poi della stessa entità del PDF a 180 e 240 minuti con una paradossale diminuzione dell’UF a 4 ore.

Con Balance e Gambrosol Trio Unica nei prevalenti l’EUROBALANCE [\[19\]](#) mostrò un aumento della permeabilità peritoneale con conseguente diminuzione dell’UF, mentre lo studio di [Choi \[31\] \(full text\)](#) non evidenziò alcuna differenza nel D/P creatinina ed un aumento dell’UF per grammo di glucosio infuso.

Nei pazienti incidenti lo studio di [Szeto \[32\] \(full text\)](#) non dimostrò alcuna differenza tra i due gruppi, mentre quello di [Kim \[21\] \(full text\)](#) un D/P creatinina più elevato nel gruppo con BPDF fin dal 1° mese, differenza che rimase per tutti i successivi controlli (fino a 1 anno) e che anzi aumentò nel tempo per una singolare diminuzione ulteriore nel gruppo con PDF. L’UF delle 4 ore fu maggiore nel gruppo di controllo per tutta la durata dello studio anche se non raggiunse la significatività statistica.

Nel recente studio multicentrico randomizzato su pazienti incidenti, balANZ [\[33\] \(full text\)](#), il D/P creatinina all’inizio fu più elevato nei pazienti con Balance, tuttavia questo valore rimase costante nei successivi 2 anni, mentre nel gruppo di controllo il valore iniziale aumentò, tanto che dopo il primo anno la differenza scomparve e alla fine dello studio il rapporto risultò maggiore nel gruppo di

controllo. Specularmente analogo fu il comportamento dell'UF nelle 24 ore che risultò minore all'inizio nei pazienti con BPDF ma aumentò nel tempo, mentre nei controlli fu maggiore all'inizio ma successivamente diminuì. Anche l'UF nel PET (4 ore) fu significativamente inferiore per i pazienti in BPDF, ma dopo 2 anni di trattamento, pur rimanendo inferiore, perse la significatività statistica.

I dati di questo studio confermano pienamente quelli già riportati da [Park \[34\]](#) su una casistica più piccola che quindi non aveva trovato differenze statisticamente significative.

Questi riscontri del mantenimento della funzionalità della membrana peritoneale avvalorano i dati dello studio prima citato sulla morfologia, nel quale si evidenzia la perfetta stabilità dei parametri di funzionalità peritoneale in 99 pazienti per 7 anni.

Con Bicavera nei pazienti prevalenti non è stata riportata alcuna differenza nei parametri cinetici tra BPDF e PDF eccetto una riduzione del D/P creatinina in uno piccolo studio pilota [\[35\]](#) ([full text](#)), - [\[36\]](#) ([full text](#))

In conclusione i dati sull'impatto delle BPDF sulla funzionalità della membrana peritoneale sono particolarmente contrastanti. Non è chiaro infatti se le segnalazioni di una aumentata permeabilità in alcuni studi, smentiti da altri e presenti con tutti i tipi di soluzione in commercio, riflettano un aumento dell'infiammazione locale come siamo abituati a considerare questo fenomeno nel long term con i PDF o una semplice differente risposta. In base alle conoscenze attuali l'iniziale aumento dei parametri di permeabilità peritoneale con i BPDF potrebbe non essere un fenomeno positivo, mentre è sicuramente un fenomeno positivo la stabilità nel tempo di questi parametri.

Peritoniti

E' stato ipotizzato che i BPDF potessero ridurre le peritoniti attraverso il miglioramento della funzionalità delle cellule peritoneali residenti deputate alla difesa immunitaria. E' stato tuttavia argomentato che della migliorata biocompatibilità avrebbero potuto anche beneficiare gli agenti patogeni, bilanciando così i presunti effetti clinici favorevoli.

Alcuni studi osservazionali, uno di registro con Physioneal [\[37\]](#) ([full text](#)) e uno retrospettivo con Bilance [\[38\]](#) ([full text](#)), avevano evidenziato che i BPDF effettivamente sembravano ridurre le peritoniti. Uno studio prospettico, quasi randomizzato, in pazienti incidenti con Bicavera dimostrò una riduzione dell'evento infettivo [\[39\]](#) ([full text](#)).

Tuttavia nessuno dei relativamente numerosi studi randomizzati e non, su pazienti incidenti e prevalenti trattati con BPDF (Physioneal, Bilance, Trio) hanno evidenziato questo effetto.

Recentemente il balANZ [\[40\]](#) ([full text](#)) (randomizzato su pazienti incidenti) ha dimostrato una riduzione delle peritoniti nei pazienti trattati con Balance e una inferiore durata dell'ospedalizzazione dovuta alla peritonite.

In conclusione, la discordanza di questi risultati può essere spiegata dal fatto che la peritonite ha diverse cause patogenetiche e che la miglior biocompatibilità del liquido può essere chiamata in causa solo in alcune di esse. E' inoltre da sottolineare che le differenze statistiche sono legate al numero degli eventi registrati ed essendo questo oggi relativamente basso nelle varie casistiche è

indispensabile arroolare molti pazienti per raggiungere un numero adeguato di osservazioni, il che in dialisi peritoneale non è certamente facile.

Funzione renale residua

La prima segnalazione che il BPDF potrebbe contribuire a preservare la funzione renale residua (FRR) nei pazienti in DP risale all'Euro-Balance Trial [19], tuttavia questo risultato è stato estensivamente e variamente contestato negli anni successivi e contraddetto da altri studi successivi. Come per la funzionalità della membrana peritoneale esistono varie ragioni che rendono non confrontabili i vari studi che hanno affrontato questo problema. La principale ragione per la quale il BPDF potrebbe influire positivamente sulla preservazione della FRR è che i GDP's sono tossici sulle cellule renali dando luogo sia direttamente che indirettamente tramite gli AGE's a fenomeni di apoptosi, sclerosi glomerulare e proteinuria [41] ([full text](#)).

E' quindi particolarmente importante che il BPDF esaminato abbia un effettivo basso contenuto di GDP's. Non è quindi inaspettato il fatto che nessuno studio effettuato con Physioneal abbia dimostrato alcun effetto positivo sulla FRR [24], [26] ([full text](#)), [29] ([full text](#))

Per quanto riguarda l'effetto di Balance e Gambrosol Trio Unica nei pazienti prevalenti, l'Euro-Balance Trial [19] e il DIURESIS [42] ([full text](#)) dimostrarono un effetto positivo sulla preservazione della FRR, mentre lo studio di Choi con Balance non mise in evidenza alcuna differenza [31] ([full text](#)). Quest'ultimo report presenta uno degli errori paradigmatici che si riscontrano in questo campo: 32 pazienti su 51 nel gruppo con Balance e 34 su 53 nel gruppo con PDF erano aurici fin dall'inizio dell'osservazione.

Nei pazienti incidenti con Balance un piccolo studio non evidenziò dopo 1 anno alcuna differenza nella preservazione della FRR [32] ([full text](#)), mentre nello studio di Kim et al [21] ([full text](#)), sempre a un anno non c'era differenza nel volume urinario ma un significativo positivo effetto sul GFR.

Infine nello studio di Park [34] non si evidenziò alcun effetto sul GFR.

Nel recente balANZ [43] ([full text](#)) a due anni non c'era differenza statisticamente significativa tra i due gruppi nella FRR, tuttavia i pazienti del gruppo trattato con Balance diventavano aurici dopo un tempo maggiore.

Con Bicavera in tutti e due gli studi pubblicati, uno su pazienti incidenti [39] ([full text](#)) e l'altro su prevalenti [36], il trattamento con BPDF rallentava la perdita della FRR .

In questi due studi, come pure in quelli con Balance in cui si riscontrava un effetto protettivo sulla FRR, un ulteriore elemento può essere preso in considerazione e cioè il miglioramento dell'equilibrio acido-base che, come è noto da tempo e dimostrato recentemente [44] ([full text](#)), è in grado di rallentare il declino della funzione renale nei pazienti in terapia conservativa.

Si segnala per completezza un ulteriore studio randomizzato su pazienti incidenti [45] ([full text](#)) dove con l'utilizzo di varie soluzioni convenzionali e di varie soluzioni bicompatibili si dimostrarono dopo oltre due anni risultati positivi statisticamente significativi sia sul GFR che sul volume urinario.

Alcuni Autori hanno segnalato che la preservazione della FRR si è spesso associata nei vari studi ad una riduzione dell'UF ed ad un aumento della permeabilità, ipotizzando che l'effetto sulla FRR sia meccanicamente indotto da una conseguente iperidratazione del paziente [46] ([full text](#)). Tuttavia va

segnalato che, laddove riportato, non sono stati segnalati aumento del peso corporeo e/o sviluppo di ipertensione.

In conclusione, per gli aspetti riguardanti i vantaggi clinici del BPDF vale lo stesso concetto espresso precedentemente per la funzione peritoneale. Ci sono risultati contrastanti supportati da studi randomizzati. E' indubbio che la preservazione della FRR è stata sporadicamente osservata solo con le soluzioni a basso contenuto di GDP's (Balance, Trio, Bicavera) e mai con quelle a contenuto più elevato (Physioneal) e lo stesso è valido per le peritoniti. Tuttavia è assai improbabile che uno studio che compari tra loro queste soluzioni possa essere realizzato. E' invece probabile che le due maggiori aziende spostino tutta la loro produzione verso le soluzioni biocompatibili, come è già avvenuto in emodialisi quando l'acetato-dialisi è stata di fatto abbandonata a favore della bicarbonato dialisi senza che esistesse una reale evidenza dei vantaggi clinici di quest'ultima.

Bibliografia

- [1] Coles GA, Williams JD, Topley N. Peritoneal inflammation and long-term changes in peritoneal structure and function. In: *Textbook of Peritoneal dialysis*, edited by Gokal R, Khanna R, Krediet RT, Nolph KD, Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 2000, 565-584
- [2] Wieslander A, Linden T, Kjellstrand P et al. Glucose degradation products in peritoneal dialysis fluids: how they can be avoided. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2001;21 Suppl 3:S119-24 ([full text](#))
- [3] Erixon M, Wieslander A, Lindén T et al. How to avoid glucose degradation products in peritoneal dialysis fluids. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2006 Jul-Aug;26(4):490-7 ([full text](#))
- [4] Himmele R, Jensen L, Fenn D et al. A new neutral-pH low-GDP peritoneal dialysis fluid. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2012 Jul-Aug;32(4):444-52 ([full text](#))
- [5] Woodrow G, Davies S Renal Association Clinical Practice Guideline on peritoneal dialysis. *Nephron. Clinical practice* 2011;118 Suppl 1:c287-310
- [6] Dombros N, Dratwa M, Feriani M et al. European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 5 Peritoneal dialysis solutions. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2005 Dec;20 Suppl 9:ix16-ix20 ([full text](#))
- [7] Williams JD, Craig KJ, Topley N et al. Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2002 Feb;13(2):470-9 ([full text](#))
- [8] Honda K, Nitta K, Horita S et al. Accumulation of advanced glycation end products in the peritoneal vasculature of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with low ultra-filtration. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1999 Jun;14(6):1541-9 ([full text](#))

- [9] Shimizu H, Ishibashi Y, Kumagai T et al. Long-term effect of peritoneal dialysis fluid with neutral pH and low glucose degradation product concentration on peritoneum: a case report. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2007 Jan-Feb;27(1):92-4 ([full text](#))
- [10] Ayuzawa N, Ishibashi Y, Takazawa Y et al. Peritoneal morphology after long-term peritoneal dialysis with biocompatible fluid: recent clinical practice in Japan. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2012 Mar-Apr;32(2):159-67([full text](#))
- [11] Kawanishi K, Honda K, Tsukada M et al. Neutral solution low in glucose degradation products is associated with less peritoneal fibrosis and vascular sclerosis in patients receiving peritoneal dialysis. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2013 May-Jun;33(3):242-51
- [12] Korte MR, Sampimon DE, Lingsma HF et al. Risk factors associated with encapsulating peritoneal sclerosis in Dutch EPS study. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2011 May-Jun;31(3):269-78 ([full text](#))
- [13] Fernández-Perpé A, Pérez-Lozano ML, Bajo MA et al. Influence of bicarbonate/low-GDP peritoneal dialysis fluid (BicaVera) on in vitro and ex vivo epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2012 May-Jun;32(3):292-304 ([full text](#))
- [14] Perl J, Nessim SJ, Bargman JM et al. The biocompatibility of neutral pH, low-GDP peritoneal dialysis solutions: benefit at bench, bedside, or both? *Kidney international* 2011 Apr;79(8):814-24
- [15] Visser CE, Brouwer-Steenbergen JJ, Betjes MG et al. Cancer antigen 125: a bulk marker for the mesothelial mass in stable peritoneal dialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1995;10(1):64-9
- [16] Ho-dac-Pannekeet MM, Hiralall JK, Struijk DG et al. Longitudinal follow-up of CA125 in peritoneal effluent. *Kidney international* 1997 Mar;51(3):888-93
- [17] Zweers MM, Struijk DG, Smit W et al. Vascular endothelial growth factor in peritoneal dialysis: a longitudinal follow-up. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 2001 Feb;137(2):125-32
- [18] Pecoits-Filho R, Araújo MR, Lindholm B et al. Plasma and dialysate IL-6 and VEGF concentrations are associated with high peritoneal solute transport rate. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2002 Aug;17(8):1480-6 ([full text](#))
- [19] Williams JD, Topley N, Craig KJ et al. The Euro-Balance Trial: the effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. *Kidney international* 2004 Jul;66(1):408-18

- [20] Oh KH, Jung JY, Yoon MO et al. Intra-peritoneal interleukin-6 system is a potent determinant of the baseline peritoneal solute transport in incident peritoneal dialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2010 May;25(5):1639-46 ([full text](#))
- [21] Kim S, Oh J, Chung W et al. Benefits of biocompatible PD fluid for preservation of residual renal function in incident CAPD patients: a 1-year study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2009 Sep;24(9):2899-908 ([full text](#))
- [22] Fusshoeller A, Plail M, Grabensee B et al. Biocompatibility pattern of a bicarbonate/lactate-buffered peritoneal dialysis fluid in APD: a prospective, randomized study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2004 Aug;19(8):2101-6 ([full text](#))
- [23] Davies SJ, Bryan J, Phillips L et al. Longitudinal changes in peritoneal kinetics: the effects of peritoneal dialysis and peritonitis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1996 Mar;11(3):498-506 ([full text](#))
- [24] Fan SL, Pile T, Punzalan S et al. Randomized controlled study of biocompatible peritoneal dialysis solutions: effect on residual renal function. *Kidney international* 2008 Jan;73(2):200-6
- [25] le Poole CY, Welten AG, Weijmer MC et al. Initiating CAPD with a regimen low in glucose and glucose degradation products, with icodextrin and amino acids (NEPP) is safe and efficacious. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2005 Feb;25 Suppl 3:S64-8 ([full text](#))
- [26] Tranaeus A A long-term study of a bicarbonate/lactate-based peritoneal dialysis solution--clinical benefits. The Bicarbonate/Lactate Study Group. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2000 Sep-Oct;20(5):516-23([full text](#))
- [27] La Milia V, Limardo M, Crepaldi M et al. Effects of ionized sodium concentrations on ultrafiltration rate in peritoneal dialysis using lactate and lactate/bicarbonate solutions. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2009 Mar-Apr;29(2):158-62 ([full text](#))
- [28] Krediet RT, Coester AM, Lopes-Barreto D et al. Biocompatible peritoneal dialysis solutions do not induce less net ultrafiltration than conventional solutions. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2008 Jul-Aug;28(4):425-7; author reply 427-8 ([full text](#))
- [29] Pajek J, Kveder R, Bren A et al. Short-term effects of bicarbonate/lactate-buffered and conventional lactate-buffered dialysis solutions on peritoneal ultrafiltration: a comparative crossover study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2009 May;24(5):1617-25 ([full text](#))

- [30] Fang W, Mullan R, Shah H et al. Comparison between bicarbonate/lactate and standard lactate dialysis solution in peritoneal transport and ultrafiltration: a prospective, crossover single-dwell study. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2008 Jan-Feb;28(1):35-43 ([full text](#))
- [31] Choi HY, Kim DK, Lee TH et al. The clinical usefulness of peritoneal dialysis fluids with neutral pH and low glucose degradation product concentration: an open randomized prospective trial. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2008 Mar-Apr;28(2):174-82 ([full text](#))
- [32] Szeto CC, Chow KM, Lam CW et al. Clinical biocompatibility of a neutral peritoneal dialysis solution with minimal glucose-degradation products--a 1-year randomized control trial. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2007 Feb;22(2):552-9 ([full text](#))
- [33] Johnson DW, Brown FG, Clarke M et al. The effect of low glucose degradation product, neutral pH versus standard peritoneal dialysis solutions on peritoneal membrane function: the balANZ trial. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2012 Dec;27(12):4445-53 ([full text](#))
- [34] Park SH, Do JY, Kim YH et al. Effects of neutral pH and low-glucose degradation product-containing peritoneal dialysis fluid on systemic markers of inflammation and endothelial dysfunction: a randomized controlled 1-year follow-up study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2012 Mar;27(3):1191-9
- [35] Feriani M, Dissegna D, La Greca G et al. Short-term clinical study with bicarbonate-containing peritoneal dialysis solution. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 1993;13(4):296-301 ([full text](#))
- [36] Weiss L, Stegmayr B, Malmsten G et al. Biocompatibility and tolerability of a purely bicarbonate-buffered peritoneal dialysis solution. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2009 Nov-Dec;29(6):647-55 ([full text](#))
- [37] Ahmad S, Sehmi JS, Ahmad-Zakhi KH et al. Impact of new dialysis solutions on peritonitis rates. *Kidney international. Supplement* 2006 Nov;(103):S63-6 ([full text](#))
- [38] Farkert J, Zeier M, Schwenger V et al. Effects of peritoneal dialysis solutions low in GDPs on peritonitis and exit-site infection rates. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 2008 Nov-Dec;28(6):637-40 ([full text](#))
- [39] Montenegro J, Saracho R, Gallardo I et al. Use of pure bicarbonate-buffered peritoneal dialysis fluid reduces the incidence of CAPD peritonitis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2007 Jun;22(6):1703-8 ([full text](#))
- [40] Johnson DW, Brown FG, Clarke M et al. The effects of biocompatible compared with standard peritoneal dialysis solutions on peritonitis microbiology, treatment, and outcomes: the

[**balANZ trial. Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis 2012 Sep-Oct;32\(5\):497-506 \(full text\)**](#)

[**\[41\] Justo P, Sanz AB, Egido J et al. 3,4-Dideoxyglucosone-3-ene induces apoptosis in renal tubular epithelial cells. Diabetes 2005 Aug;54\(8\):2424-9 \(full text\)**](#)

[**\[42\] Haag-Weber M, Krämer R, Haake R et al. Low-GDP fluid \(Gambrosol trio\) attenuates decline of residual renal function in PD patients: a prospective randomized study. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2010 Jul;25\(7\):2288-96 \(full text\)**](#)

[**\[43\] Johnson DW, Brown FG, Clarke M et al. Effects of biocompatible versus standard fluid on peritoneal dialysis outcomes. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2012 Jun;23\(6\):1097-107 \(full text\)**](#)

[**\[44\] de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ et al. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2009 Sep;20\(9\):2075-84 \(full text\)**](#)

[**\[45\] Lai KN, Lam MF, Leung JC et al. A study of the clinical and biochemical profile of peritoneal dialysis fluid low in glucose degradation products. Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis 2012 May-Jun;32\(3\):280-91 \(full text\)**](#)

[**\[46\] Davies SJ Preserving residual renal function in peritoneal dialysis: volume or biocompatibility? Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2009 Sep;24\(9\):2620-2 \(full text\)**](#)