

# Studio pilota randomizzato controllato: protocollo sperimentale sugli effetti di una medicazione a rilascio d'argento in pazienti incannulati con tecnica *buttonhole*

Francesco Burrai<sup>1,2</sup>, Marisa Pegoraro<sup>3</sup>, Maria Pia Zito<sup>4</sup>, Mariella Cadeddu<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Servizio Professioni Sanitarie, ASL di Olbia, ATS Sardegna

<sup>2</sup> Direttore Scientifico dell'Italian EDTNA/ERCA Research Center, Bologna

<sup>3</sup> Presidente EDTNA/ERCA Filiale Italiana, Milano

<sup>4</sup> Tesoriere *Manager* EDTNA/ERCA Filiale Italiana, Bologna

<sup>5</sup> Referente Sardegna EDTNA/ERCA Filiale Italiana, Cagliari

## Randomized controlled pilot study on the effects of a release silver medication in patients cannulated with button hole technique: experimental protocol

**Introduction:** Several observational studies showed that the button hole technique is easy to apply, fast, with a reduction in the formation of hematomas, scars and pain perception. Anyway, other studies showed that the button hole technique has been associated to an increase of the risk of infection, with high rates of infection incidence in arterio venous fistula (AVF) site and septicemia, compared to a rope ladder technique.

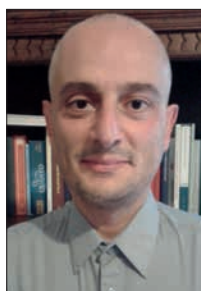
**Objective:** The aim of this study is to test the use of a dressing with release of silver ions, for the reduction of the infection incidence rate and the pain *symptomatology* in patients on hemodialysis with AVF cannulation by button hole technique.

**Materials and Methods:** A prospective, regional, multicenter, randomized pilot study, with balanced allocation 1:1, with parallel-groups, controlled with standard care group.

**Results:** A solid experimental protocol which can be used as a model for RCT pilot studies which have the objective to study the impact of a dressing for the reduction of the infection incidence rate and pain *symptomatology*.

**Conclusions:** This pilot study can produce results and trends for the structuring of a subsequent national and multicenter RCT. This model can be used in other similar clinical settings for an evidence-based research approach.

**Keywords:** Methodology, Pilot study, Randomized controlled trial, Research



Francesco Burrai

## Introduzione

La tecnica del *buttonhole* (BH) o punta a occhio è una tecnica di accesso vascolare in campo emodialitico, che utilizza un sito costante per la cannulazione di una fistola artero venosa (FAV) e prevede un'introduzione dell'ago con la stessa inclinazione e profondità di penetrazione (1).

Diversi studi osservazionali hanno

mostrato che la tecnica BH è di facile applicazione, con una riduzione nella formazione di ematomi, di cicatrici e della percezione dolorosa (2-6).

Le complicanze a livello della FAV rappresentano la causa principale dei fallimenti nei centri di emodialisi (7). Una complicanza della tecnica BH è l'infezione. La tecnica BH è stata associata a un incremento del rischio di infezione (8-10), ad alti tassi di incidenza di infezione del sito FAV e a stati di septicemia, rispetto alla tecnica a scala di corda (11, 12). Diversi studi osservazionali hanno mostrato un incremento del tasso di infezione della FAV nella tecnica BH rispetto alla tecnica standard (13-17), mentre due studi osservazionali non hanno mostrato incrementi del tasso di infezione nella FAV incannulata con tecnica BH (18, 19). Tre RCT, nel periodo del *follow-up* 3-6 mesi, hanno mostrato un incremento del numero delle infezioni localizzate a livello della FAV incannulata con BH (5, 10, 20), mentre, in un *follow-up* con intervallo temporale a 18 mesi, un RCT ha mostrato un incremento del tasso di infezioni sia a livello localizzato sulla FAV che ha livello di infezione sistemica rispetto alla tecnica *standard* (12). A un follow-up

Accepted: January 23, 2017

Published online: February 13, 2017

## Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Francesco Burrai  
 Servizio Professioni Sanitarie, ASL di Olbia  
 Via Bazzoni - Sircana, 2  
 07026 Olbia (SS)  
 francescoburrai@libero.it

di 1 anno, un RCT non ha mostrato differenze significative nel tasso di infezioni tra la tecnica BH e la tecnica *standard* (21).

Incrementi significativi del tasso di infezione nella tecnica BH sono stati mostrati sia in due revisioni sistematiche (16) sia in una metanalisi contenente 3 RCT (13, 20, 21).

Una revisione sistematica ha mostrato un valore superiore a 0.43 episodi di batteremia per 1000 giorni-FAV (22) e tassi di batteremia superiori nei pazienti con FAV incannulata con tecnica BH rispetto ai pazienti con FAV incannulata con la tecnica *standard* (14, 15, 23). L'agente infettivo batterico maggiormente presente nelle batteremie FAV correlate è lo *Staphylococcus Aureus*, che può essere associato a conseguenze severe come infezioni sistemiche (14, 15). Le strategie usate per ridurre il tasso di infezioni nella tecnica con BH presenti in letteratura sono diverse. Una strategia *standard* da eseguire prima della nuova incannulazione della FAV con tecnica BH prevede una procedura con questi *step*, in accordo con la Linea Guida internazionale NKF-KDOQI (24):

1. rimuovere la precedente medicazione; 2. lavare la zona di accesso vascolare; 3. prima di rimuovere la crosta, disinfettare con clorexidina al 2%/alcol al 70%. Se alcuni pazienti non tollerano questo tipo di disinfezione, verranno trattati con un'applicazione di alcol al 70% per 60 secondi; 4. rimuovere completamente la crosta; 5. disinfettare ancora una volta; 6. lasciare la cute asciutta; 7. incannulare. Altre strategie sono l'utilizzo della puntina in policarbonato (*bio-hole peg*) per la creazione del BH *track* (20, 21, 25), l'utilizzo di unguento alla muporicina ad uso topico, applicato sulla sede del BH, che ha mostrato una riduzione del rischio di batteremia da *S. Aureus* (14), ma l'uso prolungato di tale molecola può produrre fenomeni di resistenza (26), il lavaggio del sito della FAV con sapone antibatterico o altri agenti disinfettanti, l'aderenza degli operatori sanitari ai protocolli per la gestione asettica della FAV con tecnica BH (27) e una rigorosa disinfezione non solo prima della rimozione della crosta sul sito FAV ma anche dopo (28). Le problematiche infettive possono essere legate anche alle diverse indicazioni presenti nei protocolli di gestione della FAV in BH e alla disparità dei comportamenti nella gestione della FAV. Per esempio, l'uso della soluzione di iodopovidone allo 0.1%, paradossalmente, presenta una migliore attività battericida rispetto all'utilizzo della soluzione *standard* di iodopovidone al 10% non diluito presente in molti protocolli. Questo perché la soluzione di iodopovidone allo 0.1% ha una concentrazione 10 volte superiore di iodio molecolare libero nella preparazione diluita (29). Una strategia innovativa nella riduzione del tasso di infezione nella casistica della FAV che sono incannulate con la tecnica BH è l'utilizzo di medicazioni con rilascio di ioni argento. Lo studio sull'efficacia antibatterica di questo tipo di medicazioni appare cruciale per produrre risultati e tendenze utili per abbattere le problematiche infettive, le complicanze e i relativi costi e dare indicazioni per un eventuale successivo RCT nazionale, multicentrico.

## Obiettivi dello studio

L'obiettivo primario dello studio è quello di valutare l'impatto di una medicazione a rilascio di ioni argento sul tasso di incidenza delle infezioni (*outcome* primario), nei pazienti in emodialisi, con incannulazione della FAV con tecnica BH. La scelta di questo obiettivo primario è legata alla tecnica BH, alla quale sono stati associati un incremento del rischio di infezione (8-10), tassi di incidenza di infezione del sito FAV e stati di setticemia rispetto alla tecnica a scala di corda (11-13).

L'obiettivo secondario (*outcome* secondario) dello studio è quello di valutare l'impatto della medicazione a rilascio di ioni argento sulla sintomatologia dolorosa, nei pazienti in emodialisi, con incannulazione della FAV con tecnica *buttonhole*. La scelta di questo obiettivo secondario è motivata dalla possibile presenza di una sintomatologia dolorosa legata alla rimozione delle croste e all'uso di aghi smussi, tipici della tecnica BH.

## Scopo

Lo scopo di questo studio è quello di testare l'utilizzo di una medicazione a rilascio di ioni argento, rispetto alla medicazione *standard*, per ridurre il tasso di incidenza delle infezioni e ridurre la sintomatologia dolorosa, nei pazienti in emodialisi, con incannulazione della FAV con tecnica *buttonhole*.

## Quesito di ricerca

Qual è l'efficacia della medicazione a rilascio di ioni argento rispetto alla medicazione *standard* in relazione al tasso di infezioni e sulla sintomatologia dolorosa, nei pazienti in emodialisi, con incannulazione della FAV con la tecnica *buttonhole*?

## Ipotesi di ricerca

1. Il tasso di infezioni sarà inferiore nel gruppo trattato con la medicazione a rilascio di ioni argento rispetto al gruppo di controllo.
2. Il livello del dolore sarà inferiore nel gruppo trattato con la medicazione a rilascio di ioni argento rispetto al gruppo di controllo.

## Disegno dello studio

Studio pilota, prospettico, multicentrico, randomizzato, con allocazione bilanciata 1:1, controllato con gruppo in *standard care*, a gruppi paralleli. Un campione convenzionale di 84 pazienti in emodialisi, con FAV incannulata con la tecnica BH, verrà randomizzato in due gruppi: un gruppo sperimentale (S), che verrà trattato con la medicazione a rilascio di ioni argento, e un gruppo di controllo (C), che verrà trattato solo con una medicazione *standard*. Le fasi dello studio sono due: quel-

**TABELLA I** - Fasi della sperimentazione

Fase	Arruolamento	Trattamento
Settimane	4 settimane	24 settimane
Visita	V1	V2-V25
Trattamento	Nessuno	Gruppo S: Medicazione con ioni argento Gruppo C: Medicazione <i>Standard</i>

la di arruolamento e quella di trattamento. La fase di arruolamento avrà un arco temporale di 4 settimane. La fase di trattamento avrà un arco temporale di 24 settimane. Nella Tabella I sono mostrate la fase di arruolamento e quella di trattamento con i relativi visite e tempi.

### Popolazione dello studio

La popolazione in studio sarà costituita da un campione convenzionale di 84 pazienti, affetti da IRC, sottoposti a trattamento emodialitico, con FAV incannulata con tecnica BH. I pazienti arruolati avranno questa tipologia di trattamento emodialitico: 2 sessioni/settimana,  $\leq 4$  ore, 3 sessioni/settimana,  $\leq 4$  ore, 4 sessioni/settimana,  $\leq 4$  ore,  $\geq 4$  sessioni/settimana,  $\leq 4$  ore.

### Criteri di inclusione

Saranno inclusi i pazienti con le seguenti caratteristiche: 1) paziente con una diagnosi confermata di IRC; 2) indicazione di trattamento emodialitico; 3) incannulazione della FAV con tecnica *buttonhole*; 4) FAV stabile; 5) consenso informato firmato; 6) età  $>18$  anni.

### Criteri di esclusione

I criteri di esclusione sono rappresentati da: 1) presenza di problemi cognitivi; 2) aspettativa di vita inferiore a 7 mesi; 3) ipersensibilità all'argento.

### Assegnazione al trattamento sperimentale

Dopo aver ottenuto il consenso informato da tutti i pazienti, i pazienti eligibili verranno assegnati, attraverso una randomizzazione semplice, con numeri *random* generati da *software* SPSS® e allocazione bilanciata 1:1, a ciascuno di due gruppi. Il numero 1 indica il gruppo sperimentale e il numero 2 il gruppo di controllo. Verrà generata una sequenza di 84 valori 1 e 2 in modo randomizzato utilizzando

il *software* SPSS®. Il primo giorno in cui i pazienti arruolati si presentano per la sessione di emodialisi, il *data collector* (DC) procederà all'allocazione del paziente.

### Tempi di visita e ruoli operativi

#### **Data collectors: periodo di arruolamento**

In V1 i *data collector* (DC) dello studio, composti da infermieri istruiti al protocollo sperimentale, nelle 4 settimane prima dell'inizio del periodo di trattamento, valuteranno i criteri di inclusione ed esclusione di tutti i pazienti (pz) programmati per le sedute emodialitiche. Dopo tale fase, individuati i pazienti eligibili, proporranno a tali pazienti lo studio. Se il paziente eligibile accetta di entrare nello studio, procederanno con il suo arruolamento, daranno una spiegazione dettagliata dello studio, consegneranno il foglio informativo di partecipazione allo studio, otterranno la firma del consenso informato di partecipazione allo studio e la firma del consenso informato al trattamento dei dati sensibili e consegneranno la lettera per il medico di medicina generale. Dopo la firma del consenso informato da parte del paziente, procederanno alla raccolta dei dati per la *baseline* e, tramite un *file Excel*®, si procederà ad associare le iniziali del nome e cognome del paziente (NC) al codice ID randomizzato da 1 a 84, dunque all'allocazione nei due gruppi.

#### **Infermiere di medicazione: periodo di trattamento**

Gli infermieri di medicazione (IM), istruiti al protocollo sperimentale, da V2 posizionata alla 1ª settimana di trattamento fino a V25 posizionata alla 24ª settimana di trattamento, procederanno al relativo intervento con la medicazione a rilascio di ioni argento oppure con medicazione *standard* in base al codice di allocazione dei singoli pazienti.

#### **Outcome assessor: periodo di trattamento**

Gli *outcome assessor* (OA), infermieri istruiti al protocollo sperimentale, da V2 posizionata alla 1ª settimana di trattamento fino a V25 posizionata alla 24ª settimana di trattamento, procederanno alla raccolta dati nei due gruppi sulle seguenti variabili dipendenti:

- 1) presenza solo di infezioni locali sul sito della FAV;
- 2) solo batteremia;
- 3) infezioni combinate date dall'infezione locale + batteremia;
- 4) livello del dolore;
- 5) reazione avverse;
- 6) raccolta infezioni totali, solo al termine della 24ª settimana di trattamento.

TABELLA II - Schema di tempi DI visita, ruoli e valutazioni

Numero della visita	V1 Tempo Giorno 0 (basale)	V2-V24	V25
Criteri di inclusione ed esclusione (DC)	x		
Proposta dello studio pz eligibili (DC)	x		
Consenso informato partecipazione allo studio (DC)	x		
Foglio Informativo partecipazione allo studio (DC)	x		
Consenso informato al trattamento dei dati sensibili (DC)	x		
Lettera per il MMG (DC)	x		
Scheda Raccolta Dati CRF (DC)	x		
Consegna busta di allocazione (DC)	x		
Attribuzione allocamento (IM)	x		
Medicazione FAV (IM)		x	
Raccolta dati solo Infezione locale (OA)		x	x
Raccolta dati solo Batteremia (OA)		x	x
Raccolta dati infezione combinata (OA)		x	x
Raccolta dati Infezioni totali (OA)			x
Dolore (OA)	x	x	x
Reazioni Avverse (OA)		x	x
Invio <i>file Excel</i> allo statistico (OA)			x

Al termine della 24<sup>a</sup> settimana di trattamento, gli *outcome assessor* invieranno il *file Excel*<sup>®</sup> allo statistico. Lo schema dei tempi di visita, dei diversi ruoli e delle valutazioni è mostrato nella Tabella II.

### Gruppo sperimentale

I pazienti del gruppo Sperimentale, con FAV incannulata con tecnica BH, saranno trattati con la medicazione a rilascio di ioni argento, seguendo la procedura del prodotto.

### Gruppo di controllo

I pazienti del gruppo di controllo, con FAV incannulata con tecnica BH, saranno trattati con la medicazione *standard* della FAV. La procedura della medicazione della FAV con medicazione *standard* segue il protocollo delle unità operative.

### Misurazioni e definizioni

L'obiettivo primario dello studio è la valutazione degli eventi infettivi. Il sistema di misurazione del tasso di incidenza delle infezioni si basa su tre tipologie di eventi infettivi:

1) solo Infezione locale: presenza di eritema, edema o dolore sul *sito di cannulazione* oppure presenza di drenaggio

- purulento dal *sito di cannulazione* (11, 19, 30);
- 2) solo Batteremia: presenza di emocoltura positiva da micro-organismi cutanei *Staphylococcus aureus* o *Staphylococcus epidermidis*, senza segni di infezione locale e senza altra fonte alternativa di infezione (11, 19, 30). Le indicazioni per procedere all'esame emoculturale sono: presenza di febbre o brividi, sintomi come diarrea e vomito e alterazione dello stato mentale;
- 3) infezione combinata: presenza di infezione locale ed emocoltura positiva da micro-organismi cutanei *Staphylococcus aureus* o *Staphylococcus epidermidis* (19);
- 4) infezioni totali: date dalla sommatoria di infezioni locali, batteremia e infezioni combinate (19).

Due eventi successivi nello stesso paziente sono contati come eventi differenti quando il secondo evento si verifica più di tre settimane dopo la sospensione degli antibiotici. Batteremie chiaramente associate a un'altra fonte di infezione verranno escluse dall'analisi (31).

L'obiettivo secondario dello studio è la variabile dipendente del livello del dolore. Il livello del dolore è misurato tramite la scala validata VAS 0-10, dove 0 è assenza di dolore e 10 è il massimo dolore percepito (32-34). Le reazioni avverse sono misurate come presenza (1) o assenza (2).

Verrà utilizzata una scheda raccolta dati CRF, per le variabili socio-demografiche e cliniche, quali: sesso, età, nazionalità ed eziologia IRC (diabete, ipertensione, glomerulonefrite,

nefrite interstiziale, ereditaria, sconosciuta, altro), patologie vascolari periferiche, da quanti anni si è in trattamento emodialitico, caratteristiche della FAV (arto destro, arto sinistro, radiocefalica, brachiocefalica, brachio basilica, altra sede), da quanti anni si ha in sede una FAV, uso di anestesia topica, uso di immunodepressivi, trapianto renale prima dell'inizio dell'emodialisi, *Charlson Comorbidity Index* (integrato), reazioni avverse.

## Analisi statistica

Tutte le analisi seguiranno in principio *"intention-to-treat"*. Le variabili continue saranno descritte come media, deviazione *standard*, mediana e intervallo interquartile. Le variabili categoriali saranno descritte come frequenze e percentuali. La statistica comparativa utilizzerà il test  $\chi^2$  per le variabili categoriali o il test esatto di Fisher per conteggi inferiori a 5 e il test di Student per le variabili continue. Comparazioni non parametriche potranno essere effettuate con il test di Wilcoxon e il test di Mann-Whitney. Il test ANOVA e Kruskal-Wallis Test con Bonferroni o Dunne *post-hoc* test saranno usati per comparare le variabili tra i gruppi. Differenze tra i gruppi in riferimento al tempo libero da batteremia saranno esaminate usando Kaplan-Meier test e il modello di regressione multipla di Cox (95% IC). Per studiare se le eventuali differenze osservate tra i gruppi siano influenzate in maniera confondente dalle covariate demografiche e cliniche e per misurare il loro impatto si userà il modello di regressione multipla di Cox (95% IC). I residui di Schoenfeld saranno usati per valutare l'ipotesi di rischi proporzionali.

L'incidenza degli eventi infettivi è definito come tasso Tempo-Persona, dove il numeratore rappresenta il numero di episodi osservati di infezione durante il periodo di interesse, standardizzato a 1000 giorni-FAV (21). Sarà calcolato il tasso di incidenza tempo-persona, come il numero di eventi infettivi per il numero totale di giorni-FAV, standardizzato per 1000 giorni FAV (30). Ogni caso di infezione è considerato indipendente e due infezioni presenti sullo stesso paziente sono considerate come due eventi indipendenti. Tutti i test di significatività sono a due code, con un valore di  $p < 0.05$  considerato statisticamente significativo. Le analisi saranno effettuate con SPSS®.

## Dimensione del campione

Basando la grandezza del campione (*sample size*) sull'*outcome* primario del tasso di infezioni per 1000 sessioni di dialisi, si presenta una problematica legata alla fattibilità dello studio; considerando un tasso di infezioni per 1000 sessioni di dialisi pari al 5% (11), considerando due gruppi bilanciati con allocamento 1:1 ( $n_1 = n_2$ ), un tasso di effetto (*effect size*) tra -50% e -80%, un livello di significatività di alfa posto a 0.05, un tasso di uscita (*dropout*) del 10% e dell'80% di potenza nel rilevare differenze tra i gruppi, si produrrebbe una dimensione campionaria che varia da un minimo di 256 pazienti per gruppo a un

massimo di 815 pazienti per gruppo.

In base all'estrema numerosità del campione calcolata, non si può procedere con l'utilizzo di questo tipo di approccio. Pur mantenendo tutti i criteri di selezione randomizzata, si è scelto di utilizzare un *"campione convenzionale"* di 84 pazienti. Campione ottenuto dal numero dei pazienti in questo momento presenti nei centri di arruolamento, che presentano FAV incannulate con tecnica BH.

## Risultati

È stato prodotto un solido protocollo sperimentale per un disegno pilota, prospettico, multicentrico, randomizzato, con allocazione bilanciata 1:1, controllato con gruppo in *standard care*, a gruppi paralleli. Questo protocollo è utile come modello operativo per gli studi che hanno l'obiettivo di valutare l'impatto nuovi approcci/strumenti assistenziali, come il caso descritto.

## Conclusioni

Gli studi RCT sono il *gold standard* per stabilire l'efficacia di un trattamento e produrre evidenze scientifiche. L'utilizzo degli studi osservazionali, molto usati perché hanno maggiori fattibilità e semplicità, tende però a sovrastimare gli effetti del trattamento e ad avere maggiore variabilità nelle stime dell'effetto e non presentano randomizzazione. Uno studio sperimentale RCT permette di produrre prove di efficacia strategiche per il *"decision making"*, aspetto che non può essere garantito da uno studio osservazionale. Quando la fattibilità di uno studio RCT non permette l'applicabilità della sperimentazione, metodologicamente è utile procedere con uno studio pilota, utilizzando per esempio un campione convenzionale e riducendo i centri di sperimentazione. Lo studio pilota produrrà risultati e *trend* utili per poi strutturare uno studio RCT multicentrico nazionale.

## Disclosures

Financial support: No financial support was received for this submission. Conflict of interest: The authors have no conflict of interest.

## Bibliografia

1. Twardowski Z, Kubara H. Different sites versus constant sites of needle insertion into arteriovenous fistula for treatment by repeated dialysis. *Dial Transplant*. 1979;8(10):978-980.
2. Scribner B. The overriding importance of vascular access. *Dial Transplant*. 1984;13(10):625.
3. Goovaerts T. Analysis of the 'buttonhole' puncture technique. *Am J Nephrol*. 2004;24(6):140-146.
4. Twardowski ZJ. Constant site (buttonhole) method of needle insertion for hemodialysis. *Dial Transplant*. 1995;24:559-576.
5. Struthers J, Allan A, Peel RK, et al. Button hole needling of arterio venous fistula: a randomized controlled trial. *ASAIO J*. 2010;56:319-322.
6. Pergolotti A, Rich E, Lock K. The effect of the buttonhole method versus the traditional method of AV fistula cannulation on



- hemostasis, needle stick pain, pre-needle stick anxiety, and presence of aneurysms in ambulatory patients on hemodialysis. *Nephrol Nurs J*. 2011;38(4):333-336.
7. Lindsay RM, Hux J, Holland D, et al. An investigation of satellite hemodialysis fall backs in the province of Ontario. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(3):603-608.
  8. Verhallen AM, Kooistra MP, van Jaarsfeld BC. Cannulating in hemodialysis: rope-ladder or buttonhole technique? *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(9):2601-2604.
  9. Van Loon M, Goovaerts T, Kessel A, et al. Buttonhole needling of hemodialysis arteriovenous fistulae results in less complications and interventions compared to the rope-ladder technique. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(1):225-230.
  10. Chow J, Rayment G, San Miguel S, et al. A randomized controlled trial of buttonhole cannulation for the prevention of fistula access complications. *J Renal Care*. 2011;37(2):85-93.
  11. MacRae JM, Ahmed SB, Atkar R, Hemmelgarn BR. A randomized trial comparing buttonhole with rope ladder needling in conventional hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(10):1632-1638.
  12. Macrae J, Ahmed S, Hemmelgarn B. Arteriovenous fistula survival and needling technique: long-term results from a randomized buttonhole trial. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(4):636-642.
  13. Wong B, Muneer M, Wiebe N, et al. Buttonhole versus rope-ladder cannulation of arterio venous fistulas for hemodialysis: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2014;64:918-936.
  14. Nesrallah GE, Cuerden M, Wong JHS, et al. Staphylococcus aureus bacteremia and button hole cannulation: long-term safety and efficacy of mupirocin prophylaxis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1047-1053.
  15. Labriola L, Crott R, Desmet C, et al. Infectious complications following conversion to button hole cannulation of native arterio venous fistulas. *Am J Kidney Dis*. 2011;57:442-448.
  16. Muir CA, Kotwal SS, Hawley CM, et al. Button hole cannulation and clinical outcomes in a home hemodialysis cohort and systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:110-119.
  17. Van Eps CL, Jones M, Johnson DW, et al. The impact of extended-hours home hemodialysis and button hole cannulation technique on hospitalization rates for septic vents related to dialysis access. *Hemodial Int*. 2010;14:451-463.
  18. Chan MR, Shobande O, Vats H, et al. The effect of button hole cannulation vs. rope-ladder technique on hemodialysis access patency. *Semin Dial*. 2014;27:210-216.
  19. Béchade C, Goovaerts T, Cougnet P, et al. Button hole cannulation is not associated with more AVF infections in a low-care satellite dialysis unit: a long-term longitudinal study. *PLOS One*. 2015;10:e0142256.
  20. Toma S, Shinzato T, Fukui H, et al. A time saving method to create a fixed puncture route for the button hole technique. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:2118-2121.
  21. Vaux E, King J, Lloyd S, et al. Effect of button hole cannulation with a polycarbonate peg on in-center hemodialysis fistula outcomes: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2013;62:81-88.
  22. Grudzinski A, Mendelssohn D, Pierratos A, et al. A systematic review of button hole cannulation practices and outcomes. *Semin Dial*. 2013;4:465-475.
  23. Hoen B, Paul-Dauphin A, Hestin D, et al. EPIBACDIAL: a multi-center prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1998;5:869-887.
  24. National Kidney Foundation Vascular Access Work Group. Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(suppl 1):S176-S247.
  25. Marticorena RM, Hunter J, Macleod S, et al. Use of the Bio Hole device for the creation of tunnel tracks for button hole cannulation of fistula for hemodialysis. *Hemodial Int*. 2011;15:243-249.
  26. Patel JB, Gorwitz RG, Jernigan JA. Mupirocin resistance. *Clin Infect Dis*. 2009;49:935-941.
  27. Labriola L, Jadoul M. Moderator's View: Button hole cannulation of arteriovenous fistulae: great caution is warranted. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(4):530-533.
  28. Shinzato T, Sasaki M, Ota N, et al. A new method that enables complete removal of scabs at button hole entry sites. *Contrib Nephrol*. 2015;186:41-47.
  29. Nesrallah GE. Pro: Button hole cannulation of arterio venous fistulae. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(4):520-523.
  30. Lok CE, Sontrop JM, Faratro R, Chan CT, Zimmerman DL. Frequent hemodialysis fistula infectious complications. *Nephron Extra*. 2014;4(3):159-167.
  31. Collier S, Kandil H, Yewnetu E, Cross J, Caplin B, Davenport A. Infection rates following buttonhole cannulation in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2016;20(5):476-482.
  32. Dexter F, Chestnut DH. Analysis of statistical tests to compare visual analog scale measurements among groups. *Anesthesiology*. 1995;82:896-902.
  33. Reading AE. A comparison of pain rating scales. *J Psychosom Res*. 1980;24:119-124.
  34. Olsen SNM, Nolan MF, Kori S. Pain measurement. An overview of two commonly used methods. *Anesthesiol Rev*. 1992;19:11-15.