

Le infezioni dell'exit-site in dialisi peritoneale

A.F. De Vecchi

IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Exit-site infection in peritoneal dialysis

Exit-site infection remains one of the major peritoneal dialysis (PD) complications. The evolution of this infection can be secondary peritonitis and or peritoneal catheter loss. In this paper, the natural history of exit-site infection is described. In addition, the possible preventive measures are reviewed and analyzed. In particular surgical technique, perioperative protocols and the care of the exit-site are examined. Particular attention was devoted to the clinical role of staphylococcus (S.) nasal carriers and to the possible prevention of Staphylococcus Aureus infections in these patients.

When infection occurs, different diagnostic tools could be appropriate, based on the amount of damage, the clinical symptoms and the medical history. Medical therapy should be selected based on international guidelines and prompt and timely intervention can be the cornerstone of successful therapy. In the case of infections resistant to local and parenteral antibiotic administration, the catheter should be removed. However, good results have been reported by removing part of the catheter and outer cuff; therefore, avoiding hemodialysis (HD) and reducing hospitalization and the need for surgery. When the peritoneal catheter requires removal, the possibility of removing and replacing the peritoneal catheter in a single operation requires consideration, to improve the quality of life and reduce the distress of the patient. (G Ital Nefrol 2004; 21: 519-30)

KEY WORDS: Peritoneal dialysis, Infections, Complications, Catheter, Exit-site

PAROLE CHIAVE: Dialisi peritoneale, Infezioni, Complicazioni, Catetere, Exit-site

Introduzione

La via d'accesso al peritoneo continua a costituire un problema nodale nella gestione e nella sopravvivenza della dialisi peritoneale, come l'approccio vascolare in emodialisi. La presenza di un corpo estraneo, il catetere peritoneale, che collega l'ambiente esterno al peritoneo, attraverso cute, sottocute, muscoli e fasce, può favorire le infezioni locali e costituire una via d'accesso per i batteri fino alla cavità peritoneale. La presenza della cuffia costituisce una barriera protettiva contro l'ingresso dei batteri nel peritoneo, ma a sua volta può essere un fattore irritativo (1) o addirittura un buon nido per i batteri che l'abbiano raggiunta. Infatti, il rischio di peritonite secondaria, almeno per le infezioni dell'exit-site da *Staphylococcus Aureus*, è intorno al 75% (2, 3). Nei 25 anni di diffuso utilizzo della dialisi peritoneale, sono stati pubblicati pochi studi metodologicamente corretti e molti 'dogmi', che hanno influenzato anche gli estensori di linee guida e di suggerimenti di corretta pratica. Pertanto, può essere utile rivedere la letteratura su quest'argomento.

Il punto in cui il catetere peritoneale abbandona il suo tra-

gito sottocutaneo ed emerge attraverso la cute, è definito exit-site, punto d'emergenza o più semplicemente emergenza cutanea. La più corretta e scorrevole dizione italiana 'punto d'uscita' non viene purtroppo quasi mai utilizzata. Nel testo successivo, anche per evitare inutili appesantimenti e ripetizioni, utilizzeremo indifferentemente questi termini. Si definisce "sinus" il tratto di cute invaginata che dall'emergenza si porta verso l'interno, lungo il catetere peritoneale. Più difficile è la definizione di tunnel sottocutaneo, limitata da alcuni al tratto che il catetere percorre tra le due cuffie, e da altri al tratto di catetere sottocutaneo, dal punto in cui il tessuto epitelizzato del sinus passa ad un tessuto connettivo o mucoso attorno al catetere, senza una comunicazione con la cute

Una volta che i germi si siano riprodotti all'interno del sinus, essi sono in grado di produrre reazioni infiammatorie, che danno origine ad aree di granulazione, sanguinamento, secrezione sierosa o purulenta. Possono essere visibili anche i segni classici dell'infiammazione, con arrossamento e calore locale, o più raramente tumefazione e dolore. La cute ed il sottocute si staccano dal catetere perito-

TABELLA I - INTERVENTI PER PREVENIRE L'INSORGENZA DI INFEZIONI DEL PUNTO DI USCITA DEL CATETERE PERITONEALE. SONO STATI RIPORTATI I PIÙ IMPORTANTI INTERVENTI, INDIPENDENTEMENTE DAL GRADO DI EVIDENZA. NELLA SECONDA COLONNA SONO RIPORTATI I PROBLEMI O LE CONTROINDICAZIONI

Accurata igiene preoperatoria	Nessuno
Antibiosi perioperatoria	Rischio di resistenze
Utilizzo di cateteri swann-neck	Costi, maggiori difficoltà chirurgiche
Exit rivolta verso il basso	Rischio di migrazione della cuffia se si utilizza la tecnica di favazza con cateteri dritti
Corretto confezionamento exit-site	Nessuno
Break-in adeguato	Necessità di utilizzare emodialisi con rischio di perdita della funzione renale residua
Pomata antibiotica preventiva	Rischio di resistenze. Possibilità di accumulo di residui di eccipiente. Costi a carico del paziente
Profilassi nei portatori sani di <i>Staphylococcus Aureus</i> nelle vie aeree superiori	Rischio di resistenze e recidive. Terapia prolungata Costo a carico del paziente. Compliance?
Utilizzo di argento locale	Possibile tossicità o traumatismo locale. Risultati poco convincenti.
Medicazione accurata e con frequenza almeno trisettimanale	Nessuno
Uso della mascherina durante la medicazione	Nessuno
Rispetto del punto di uscita (igiene, protezione da traumi, evitare i bagni in acqua dolce ecc.)	Nessuno (meglio discutere con il paziente eventuali limitazioni che possano comprometterne la qualità di vita)

neale, favorendo un successivo approfondimento dell'infezione. Attraverso questa via i batteri giungono alla cuffia superficiale. Questa dovrebbe costituire un ancoraggio del catetere, ma anche una barriera alla successiva penetrazione batterica. La cuffia, costruita in dacron, stimola la reazione cicatriziale locale, con formazione di aderenze tra cuffia e tessuti circostanti. Attorno ed all'interno della cuffia si formano tralci fibrotici, che sostituiscono il sangue coagulato e sono spesso accompagnati da tessuto adiposo. Purtroppo, questi materiali inerti possono essere colonizzati dai batteri, che s'insediano nelle microcavità e gradualmente colonizzano la cuffia, preparandosi l'accesso al tunnel sottocutaneo, definito come il tratto di catetere che decorre tra le due cuffie, quella superficiale e quella profonda. Una volta raggiunta la cuffia profonda, i batteri possono da qui penetrare nella cavità peritoneale quindi provocare peritoniti, spesso recidivanti e resistenti agli antibiotici. Il tessuto fibroso permeante le cuffie è pochissimo vascolarizzato, e quindi poco raggiungibile dagli antibiotici somministrati per via sistemica, costituendo una specie d'avamposto fortificato dei batteri, che preparano le loro incursioni, anche ripetute, verso il peritoneo.

Questa sommaria descrizione consente di capire come la battaglia contro l'infezione dell'exit-site debba essere combattuta su diversi fronti, il primo dei quali è costituito dalle possibili azioni preventive che permettano di ridurre l'incidenza delle infezioni (Tab. I).

Prevenzione chirurgica

Il primo passo nella prevenzione delle infezioni dell'exit-site è costituito da una corretta asepsi operatoria, non sempre facile da ottenere nelle sale in cui i nefrologi posizionano i cateteri peritoneali. Diversi Autori (4-6) suggeriscono l'infusione preventiva d'antibiotici in modo da avere una buona concentrazione ematica di questi farmaci durante l'intervento. Questa procedura potrebbe ridurre il rischio d'infezioni perioperatorie.

Per quanto riguarda l'intervento in senso stretto, è fondamentale la corretta preparazione del tunnel sottocutaneo e dell'emergenza (4), in modo da ottenere un sinus moderatamente invaginato e riepitelizzato da cute sana. A questo scopo è fondamentale evitare i microtraumi operatori della cute attorno all'exit-site, e preparare un foro d'uscita di dimensioni molto vicine a quelle del catetere, con un'incisione di 5-6 mm. Un foro troppo stretto, infatti, impedirà una corretta vascolarizzazione dei tessuti del sinus e ridurrà verosimilmente la cicatrizzazione, mentre un foro troppo largo costringerà ad una guarigione per seconda intenzione, con aree di tessuto cicatriziale inerte tra cute sana e catetere. La procedura migliore è quella di utilizzare uno strumento molto affilato, a sezione circolare del diametro di circa 0.5 cm, con il quale si scava il tunnel sottocutaneo e poi si fora il sottocute e la cute procedendo dall'interno verso l'esterno (4, 7). Questo approccio dovrebbe ridurre il rischio d'introdurre nel tunnel germi presenti sulla cute, ma

non protegge dal rischio d'introduzione di germi presenti nella ferita chirurgica.

La tecnica semichirurgica classica, con trocar attraverso la linea alba, potrebbe esporre ad un maggiore rischio di leakage rispetto alla tecnica chirurgica attraverso il muscolo retto (7-9). In realtà nessuno ha potuto dimostrare quest'assunto ed un piccolo taglio di fascia e peritoneo, con una ben confezionata borsa di tabacco, dovrebbe, prevenire leakage e sanguinamenti con entrambe le tecniche. Infine, devono essere evitati per quanto possibile sanguinamenti del tunnel (4, 7).

I primi Autori che descrissero il posizionamento del catetere di Tenckhoff (4) suggerirono di posizionare la cuffia a 2 cm dalla cute. Purtroppo, la migrazione legata alla 'memoria elastica' del catetere o a microtraumi può portare a frequenti estrusioni o superficializzazioni della cuffia. È quindi consigliabile disporre inizialmente la cuffia ad almeno 4-5 cm dalla cute. Una cuffia superficiale troppo lontana dalla cute non dà problemi e permette di allungare il tragitto sottocutaneo, che i batteri dovranno percorrere prima di raggiungere la cuffia. Una cuffia troppo vicina alla cute, in caso di spostamento del catetere o di riduzione del pannicolo adiposo del paziente, può raggiungere il sinus o addirittura la cute e produrre infiammazione, reazioni locali e quindi favorire la colonizzazione dei batteri e la loro penetrazione fino alla cuffia profonda.

Direzione dell'exit

Negli anni '90, l'immissione sul mercato di cateteri con una flessura preconfezionata (swan-neck) (10), in modo che l'emergenza fosse diretta verso il basso, avviò il dibattito sulla capacità di questa tecnica di ridurre le infezioni dell'emergenza (11, 12). Teoricamente, l'esperienza ed il buon senso suggeriscono che l'exit-site diretto verso il basso consenta un miglior drenaggio, durante la doccia, di materiale di desquamazione, sporcizia, residui di sapone ed acqua. Peraltro, nessun trial su quest'argomento è stato eseguito, con numeri adeguati e correttezza metodologica. Quindi, come ben descritto in una review di Piraino, allo stato attuale delle conoscenze, nessuno ha dimostrato che l'emergenza diretta verso il basso riduca realmente le infezioni dell'emergenza (13). Ancora più difficile avvalorare un positivo rapporto costo-beneficio per il catetere swan-neck in posizione presternale, che richiede tra l'altro un'anestesia generale per il posizionamento (14). Il fatto che il catetere swan-neck abbia un costo superiore a quello dei cateteri standard, presenti qualche difficoltà nel posizionamento e non abbia sicuri vantaggi, ne ha limitato l'utilizzo ed ha fatto concludere (13) che non vi siano evidenze che indichino la superiorità di un catetere rispetto all'altro, perciò la prima scelta dovrebbe essere il catetere di Tenckhoff.

Nel 1995 Favazza (15) riportò dei buoni risultati utilizzando un catetere diritto, ma confezionando il tunnel con

curva ad ampio raggio, in modo che l'emergenza fosse diretta verso il basso. Tale tecnica ha il vantaggio di ottenere un'exit-site rivolta verso il basso evitando i costi e le difficoltà del catetere swan-neck. Gli svantaggi sono: la necessità di avere un'emergenza più laterale di circa 10 cm rispetto al punto d'inserzione, la possibile migrazione della cuffia per la memoria elastica del catetere. Infine con questo metodo la cuffia superficiale viene a localizzarsi ad oltre 5 cm dalla cute, ma, come abbiamo detto, questo potrebbe essere un vantaggio.

Altrettanto controversa è la reale importanza di un adeguato periodo di cicatrizzazione o "break-in" prima di iniziare gli scambi (16). L'uso del catetere potrebbe, infatti, provocare microtraumi del punto d'uscita e del tragitto sottocutaneo con conseguente rischio di sanguinamenti ed infezioni. Neppure la tecnica di Moncrieff (17, 18), che prevede di mantenere il catetere interamente sottocute per almeno un mese o fino al momento dell'utilizzo, ha dimostrato di essere efficace nel ridurre le infezioni dell'exit. I risultati sono spesso discordi, soprattutto per quanto riguarda la riduzione delle infezioni del punto d'uscita (19-22). Probabilmente l'estrazione del tratto terminale del catetere, traumatizza in ogni modo la cute, e la presenza d'un ostio cutaneo traumatizzato, e spesso più largo del catetere, supera i vantaggi di una perfetta cicatrizzazione del tunnel.

Alcuni anni fa Gupta (23) suggerì di utilizzare cateteri peritoneali rivestiti d'argento, per sfruttare l'efficacia antibatterica di questo metallo a livello di exit-site e tunnel. Diversi tipi di catetere di questo genere sono stati proposti con la cuffia o la miscela del silicone impregnati di particelle d'Argento. Le difficoltà ed i costi di preparazione hanno indirizzato Kahl (24) ad utilizzare un anello d'argento posto intorno al catetere nella sede dell'exit-site. Il suo studio preliminare è poco convincente, in quanto l'incidenza di infezioni dell'emergenza nei pazienti trattati con anello d'argento era più che doppia di quella dei controlli e diventava sovrapponibile dopo l'applicazione dell'anello d'argento. Peraltro, la riduzione della prevalenza di infezioni era significativa, ma il risultato finale era pressoché nullo. Va però sottolineato come il gruppo di controllo fosse costituito da 6 pazienti che rifiutavano l'anello d'argento, e che i pazienti non erano stati randomizzati. Pommer (25), con un simile anello d'argento ottenne risultati apparentemente incoraggianti, anche se non sostenuti da una significatività statistica. L'anello d'argento era purtroppo ingombrante e pesante, quindi poteva spostarsi, o provocare infiammazioni locali, oltre che uno sgradevole annerimento della cute. Per porre rimedio a questi problemi, Bertoli ha proposto una piastrina di plastica piatta, coperta d'argento da applicare al catetere peritoneale nel punto d'emergenza (26). L'efficacia preventiva dei cateteri impregnati con argento è stata smentita da un recente studio prospettico controllato di Crabtree (27) eseguito in 67 pazienti e 72 controlli, nel quale gli Autori non hanno dimostrato nessun vantaggio clinico nell'utilizzo del catetere con argento.

Test di verifica

1) Dovendo scegliere, sulla base dei risultati attesi e dei costi, quale di queste procedure non utilizzereste nella profilassi delle infezioni dell'exit-site?

- a. Exit-site rivolta verso il basso
- b. Anello d'argento
- c. Terapia antibiotica perioperatoria
- d. Lasciare il catetere a riposo per almeno 10 giorni quando possibile
- e. Accurato confezionamento del tunnel.

2) Quale di questi non è un possibile vantaggio dell'intervento con tecnica semichirurgica e trocar?

- a. Minor rischio di infezioni dell'exit
- b. Intervento più rapido
- c. Intervento meno doloroso
- d. Intervento più facile.

3) Qual'è il ruolo delle tecniche chirurgiche classiche nella prevenzione delle infezioni dell'exit-site?

- a. Nessuno
- b. Importante: la tecnica semichirurgica con trocar riduce significativamente le infezioni dell'exit-site.
- c. Non è importante il tipo di tecnica, ma il corretto confezionamento del tunnel e dell'exit
- d. Importante: la tecnica chirurgica a cielo aperto riduce significativamente le infezioni dell'exit-site.
- e. La tecnica semichirurgica riduce il rischio di infezioni da *Pseudomonas*.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Prevenzione locale e cura del punto di uscita

Dopo il posizionamento chirurgico, una corretta cura dell'exit-site costituisce l'elemento basilare per la prevenzione delle infezioni (28). Anche su questo aspetto la letteratura è avara d'informazioni e mancano completamente dati certi basati su evidenze.

Luzar (29) ha dimostrato una maggior incidenza d'infezioni dell'exit-site nei pazienti che non coprivano l'emergenza rispetto a quelli che utilizzavano una medicazione semioclusiva. Nessun lavoro è assolutamente convincente dal punto di vista metodologico e la selezione dei pazienti è il punto cruciale per confermare i risultati. Sulla base dei risultati disponibili, l'indicazione è che la copertura dell'exit-site possa essere omessa nei casi con punto d'uscita perfetto e scarsa tolleranza alle medicazioni, mentre al minimo accenno di alterazioni cutanee locali la medicazione dovrebbe essere ripresa, anche per l'indubbio effetto di ancorare il catetere peritoneale, oltre che di proteggerlo.

Anche sul tipo di medicazione e sulla frequenza della

medicazione vi sono opinioni contrastanti. In Italia erano utilizzate prevalentemente medicazioni non occlusive con una frequenza prevalentemente quotidiana o a giorni alterni (30). In Canada Hirsch riporta un'abituale medicazione dell'exit ogni cinque giorni (31). Un gruppo giapponese (32) ha utilizzato in un ampio gruppo di pazienti una medicazione occlusiva, che era cambiata ogni 7, 14, 21, 28 o addirittura 35 giorni. Nessuna differenza era osservabile nella positività dei tamponi tra questi gruppi, ed anzi, tutti i campioni erano negativi nei due gruppi di pazienti con maggiori intervalli tra le medicazioni. Pur con importanti difetti metodologici e con un gruppo di controllo (20 pazienti medicati trisettimanalmente con garze) questo lavoro sembra rimettere in discussione uno dei tanti dogmi della dialisi peritoneale.

Tra i vari disinfettanti disponibili, molti sono utilizzati nelle diverse casistiche. Per quanto riguarda l'efficacia, l'alcool è sicuramente il più efficace, ma rimuove lo strato protettivo di grasso. Lo iodio povidone è poco attivo contro gli *Pseudomonas aeruginosa* (33-35) e può colorare il silicone del catetere. Altri ottimi disinfettanti sono quelli a base di clorexidina, i meno citolesivi sono il sodio ipoclorito ed il sodio cloruro (36), che però asciugandosi possono lasciare dei residui cristalloidi. Recentemente è stato dimostrato che l'uso locale protratto di mupirocina si associava a deformazioni, assottigliamenti, deformazioni e perdita della trasparenza del catetere peritoneale di silicone nel 6.6% di 152 cateteri studiati (37). Va ricordato che l'efficacia di un disinfettante si manifesta per pochi minuti, quindi la rimozione dello sporco e dei germi è importante quanto la loro uccisione.

Non è chiaro se l'utilizzo regolare preventivo di pomate disinfettanti o antibiotiche attorno all'emergenza possa prevenire le infezioni. Alcuni autori hanno dimostrato una riduzione d'infezioni dall'uso locale continuato di pomate di iodio povidone (37, 38). Altri studi, ancora più numerosi, della durata di alcuni mesi, sostengono l'efficacia delle pomate con mupirocina, applicate localmente, nel ridurre l'incidenza d'infezione (39-42). Le maggiori perplessità consistono nel fatto che l'applicazione di pomate locali possa selezionare ceppi di germi resistenti (43) o che, anche in emergenze con sinus ben formato, crei croste o depositi di materiale inattivo nel fondo del sinus, molto difficili da rimuovere. Questi depositi potrebbero impedire la corretta disinfezione di questa zona e favorire quindi la crescita batterica. La profilassi con pomate potrebbe essere invece suggerita nei punti d'uscita incompletamente formati o parzialmente disepitelizzati. Non va peraltro dimenticato il costo elevato di questa procedura, che rende necessaria una conferma del suo reale beneficio.

Dal punto di vista della prevenzione, non vanno dimenticate alcune regole igieniche, suggerite dal buon senso e dall'esperienza più che da lavori scientifici (30): è utile un frequente lavaggio, con doccia, dell'emergenza cutanea, mentre è da proscrivere il bagno in vasca, per il rischio che lo sporco sciolto nell'acqua si depositi nel sinus o attorno all'exit-site. Per la stessa ragione sono da proscrivere i

bagni in acqua dolce o in piscine affollate. L'acqua potabile domestica, e in ogni caso l'acqua dolce in generale, possono contenere colonie di *Pseudomonas aeruginosa* (43), è perciò importante che, dopo la doccia, il punto d'uscita sia asciugato completamente (eventualmente con il phon) e poi accuratamente disinfettato e medicato. Più difficile il discorso per l'acqua di mare, nella quale la presenza di sale dovrebbe ridurre il rischio d'infezioni. Dopo il bagno è comunque imperativa una prolungata doccia con acqua potabile, seguita dalla medicazione. La permanenza in spiaggia ha un maggior rischio infettivo del bagno di mare, perché la polvere sottile contiene parecchi germi e miceti. È pertanto consigliabile, in questi casi, proteggere l'exit-site con medicazioni occlusive o semioclusive ed eseguire una doccia, con successiva medicazione, al termine della permanenza in spiaggia. Infine, sono da evitare i traumi del punto d'uscita (ginnastica a terra in posizione prona) e le trazioni sul catetere (ad esempio giochi con animali o movimenti bruschi durante lo scambio). È consigliabile proteggere il catetere con cinture o sacchetti, oltre a fissare la parte esterna con un doppio cerotto.

Prevenzione sistemica

Negli ultimi anni sono stati pubblicati numerosi lavori (44-54) sull'associazione tra presenza di *Staphylococcus aureus* nelle vie aeree superiori dei pazienti e dei loro partner ed infezioni dell'exit-site in dialisi peritoneale. In seguito è stato dimostrato che l'effetto di tale associazione può essere annullato dal trattamento topico con mupirocina, oppure con l'eradicazione del germe dalle vie aeree superiori (44, 51, 56). Solo pochi lavori non condividono questi ottimistici risultati (58, 59). Tacconelli et al (60) in una metaanalisi di 2445 pazienti in 10 studi pubblicati sull'emodialisi e la dialisi peritoneale conferma l'efficacia della profilassi con mupirocina nell'ottenere una riduzione del 63% delle infezioni dell'emergenza cutanea in dialisi peritoneale. Non è facile definire quale sia la reale efficacia, nel tempo, delle terapie topiche o sistemiche per eradicare gli *Staphylococcus aureus* dalle vie respiratorie, poiché i risultati sono limitati a studi di pochi mesi. Inoltre è importante cercare di ottimizzare gli schemi terapeutici per ridurre i costi, aumentare la compliance e ridurre il rischio di recidive.

Purtroppo l'utilizzo topico di mupirocina pone diversi problemi: innanzi tutto il costo, non rimborsato dal SSN; in secondo luogo la frequente osservazione di ceppi resistenti o recidive (43, 59), che rendono necessario ripetere periodicamente la terapia, poco accettata sia dai pazienti sia dai loro partner. Infatti, l'applicazione intranasale della pomata può essere fastidiosa, ma soprattutto deve essere ripetuta più volte nella giornata e prolungata nel tempo, senza offrire un tangibile beneficio immediato.

La persistenza dell'infezione malgrado l'utilizzo di

mupirocina potrebbe suggerire trattamenti antibiotici sistemici (61), con relativi costi e rischio di resistenze. Tuttavia, il problema più difficile da affrontare è cosa fare in caso di positività persistente nei partner dei pazienti o addirittura degli infermieri della dialisi. La loro sostituzione è, infatti, improponibile.

In alternativa alla prevenzione locale con mupirocina, negli ultimi anni sono comparsi alcuni lavori che riportavano buoni risultati nella prevenzione delle infezioni da *Staphylococcus aureus* in dialisi peritoneale con vaccinazione antistafilococco. È difficile valutare il reale impatto clinico per le possibili interferenze d'infezioni subcliniche preesistenti e di altri fattori predisponenti. Nel 1991, uno studio multicentrico randomizzato in 124 pazienti in CAPD (62, 63) non dimostrò una riduzione delle infezioni da *Staphylococcus aureus* nei pazienti vaccinati. Altri limiti sono il costo, la ridotta risposta anticorpale che si osserva frequentemente nei pazienti in dialisi e la necessità di ripetere periodicamente la vaccinazione.

Non va dimenticato peraltro che l'utilizzo della mascherina facciale, da parte di paziente e partner, dovrebbe ridurre il passaggio di germi dalle alte vie aeree all'ambiente. Anche se uno studio prospettico, peraltro poco convincente, non ne conferma l'efficacia nel prevenire la peritonite (64), tale uso dovrebbe essere incentivato, anche per educare il paziente all'attenzione verso la contaminazione dell'exit da parte di saprofiti delle vie aeree (66).

Diagnosi tempestiva

La diagnosi di infezione dell'exit-site si basa su un'attenta e corretta osservazione, accompagnata dall'apertura del sinus e dalla palpazione del tunnel (Tab. II) e dal corretto utilizzo dei mezzi diagnostici disponibili, cercando di ottenere il massimo risultato con il minor costo.

Sono stati proposti numerosi criteri classificativi per consentire il confronto tra valutazioni eseguite da soggetti diversi. La classificazione più meticolosa e completa è sicuramente quella di Twardowski (66), che è molto efficace nel valutare l'evoluzione del punto d'uscita, ma meno chiara nel definire la presenza e la gravità dell'infezione. Non va infatti dimenticato che la presenza di batteri nel sinus può essere legata semplicemente alla presenza di piccole cariche di saprofiti cutanei. È importante valutare la presenza di croste, piccole secrezioni o sanguinamenti, bottoni di granulazione, poiché tutti questi sono segni d'incompleta guarigione dell'exit e predispongono alla colonizzazione batterica. La secrezione ematica, sierosa o purulenta è indicativa d'infezione in atto e richiede un intervento terapeutico tempestivo ed efficace (67).

In caso d'infezione del punto d'uscita è fondamentale una valutazione ecografica, con sonda da almeno 7 Mhz, per ricercare la presenza di piccole aree infiltrate, aneco-genne, attorno alle cuffie od al catetere (Figg. 1 e 2) che pos-

TABELLA II - ELEMENTI PER LA DIAGNOSI DI INFEZIONI DELL'EXIT-SITE E LORO UTILIZZO

Ispezione	Ogni volta che viene eseguita la medicazione si deve cercare la presenza di disepitelizzazioni, sanguinamenti, arrossamenti, secrezioni, tumefazioni
Palpazione	Palpazione con due dita del tratto sottocutaneo del catetere per ricercare tumefazioni o dolorabilità
Tampone	In caso di sintomi al punto di emergenza del catetere. Il tampone deve toccare le aree danneggiate e non cute integra
Ecografia del Tunnel	In presenza di secrezione purulenta, tumefazioni del tunnel o peritonite concomitante
Scintigrafia con Leucociti marcati	Indicata solo in casi sporadici
Coltura e conta dei globuli bianchi nel liquido peritoneale	In caso di dolore addominale, ma anche in presenza di sospetta infiltrazione della cuffia profonda

sono dimostrano il coinvolgimento nell'infezione della cuffia o del tunnel, altrimenti sottovalutate (68). Secondo un recente studio di Vychytil (69) in 728 ecografie del tunnel sottocutaneo, questa tecnica ha scarsa importanza come screening o come primo step diagnostico. Al contrario l'indicazione all'ecografia è indicata perentoriamente in caso d'infezione clinicamente evidente dell'exit ed in caso di peritoniti ricorrenti, anche se con exit apparentemente sano (70). Non va dimenticato che nella nostra casistica abbiamo osservato 17 casi di infezioni primitive del tunnel, con punto d'uscita apparentemente indenne (71).

Test di verifica

1) Lasciare l'exit-site senza copertura è:

- Consigliabile
- Comunque escluso
- Non privo di rischi, per cui è una condotta da utilizzare solo nei pazienti con allergie al cerotto
- Non privo di rischi, per cui è una condotta da utilizzare solo nei pazienti diabetici
- Non privo di rischi, per cui è una condotta da utilizzare con estrema cautela solo nei pazienti con exit-site perfetta, con allergia al cerotto.

2) Nei portatori sani di *Staphylococcus Aureus* nelle vie aeree superiori, quale di queste affermazioni relativa alla profilassi con mupirocina è vera?

- Riduce significativamente le infezioni dell'emergenza da *Staphylococcus aureus*

- Non deve essere ripetuta
- Non espone al rischio di resistenze
- Riduce sicuramente anche il rischio di infezioni da *Pseudomonas*
- Non pone problemi di compliance.

3) Quale di questi risultati non può essere acquisito dall'ecografia del tunnel sottocutaneo in corso di infezioni dell'emergenza?

- Valutare se le cuffie sono infiltrate
- Cercare eventuali focolai infettivi del tunnel che provocano peritoniti recidivanti, anche in assenza di sintomi all'exit-site
- Avere un elemento certo per la diagnosi d'infezione dell'exit
- Decidere se eseguire cuff-shaving, sostituzione o rimozione del catetere
- Localizzare la cuffia superficiale prima dell'intervento di rimozione della stessa.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Terapia

Il corretto utilizzo e la corretta sequenza delle varie possibilità terapeutiche, locali, sistemiche e chirurgiche, nelle infezioni dell'emergenza è il banco di prova del clinico che segue la dialisi peritoneale (Tab. III).

Terapia medica

Nel caso di modesta disepitelizzazione non sanguinante o erosioni può essere utile l'uso di mercurocromo in soluzione acquosa. In tutte le situazioni dubbie è consigliabile intensificare la medicazione e/o cambiare disinfettante (28, 30).

In presenza di granulomi locali, la cauterizzazione con nitrato d'argento dovrebbe essere limitata al tessuto di granulazione asciutto, per evitare il rischio di piaghe e conseguenti infezioni. In assenza di queste caratteristiche può essere iniziata una terapia locale con mercurocromo in soluzione acquosa. Alcuni hanno suggerito una buona efficacia del violetto di genziana all'1% nel trattamento dei granulomi dell'exit (72).

La presenza d'infezioni oligosintomatiche dovrebbe essere trattata, come primo passo, con pomate locali mirate al tipo di germe presente.

In presenza d'infezioni da batteri Gram negativi, dopo un tentativo con gentamicina locale per 10-15 giorni, si deve passare a terapie sistemiche mirate per almeno tre settimane. Vorobiov (73) riporta un singolo caso d'infezione dell'exit in cui l'applicazione locale d'acido borico è stata

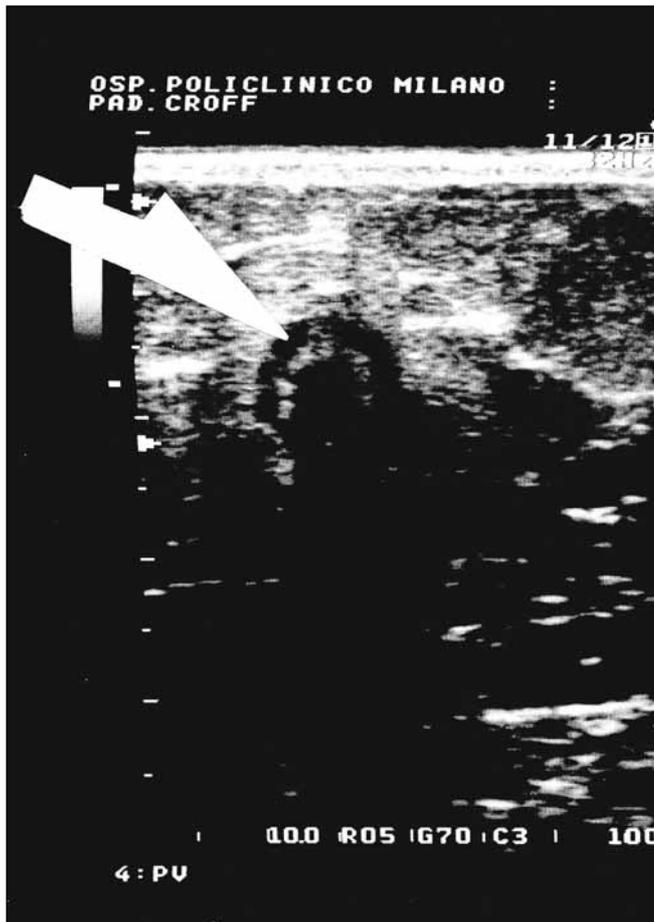


Fig. 1 - Scansione sagittale con sonda da 7.5 MHz: È evidente l'alone anecogeno attorno alla cuffia superficiale (indicato dalla freccia bianca).

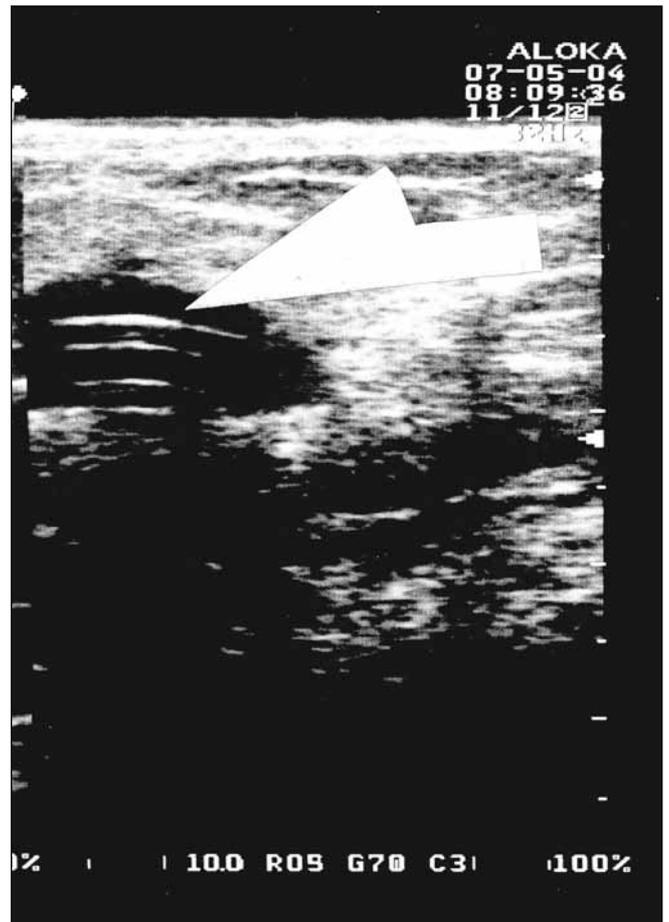


Fig. 2 - Scansione longitudinale. L'area di infiltrato infiammatorio (alone ipo anecogeno indicato dalla freccia) si estende lungo il catetere. Il catetere peritoneale è evidenziato come una immagine a doppio binario: le superfici interna ed esterna del catetere sono modestamente iperecogene, mentre il silicone ha una ecogenicità bassa, simile a quella dell'acqua. La cuffia è visibile come un ispessimento iperecogeno della parete del catetere, spessa circa 2 mm e lunga 1.5-2 cm a seconda dei modelli.

TABELLA III - PASSI TERAPEUTICI E LORO INDICAZIONE.

Medicazioni più frequenti o cambio di disinfettante	Sintomi modesti, in assenza di secrezione
Terapia antibiotica locale	Sintomi modesti con insuccesso dell'approccio precedente. Secrezione modesta con infezione da <i>Stafilococcus epidermidis</i>
Terapia antibiotica sistemica (secondo le linee guida)	Secrezione ed insuccesso dell'approccio precedente dopo circa una settimana
Rimozione della cuffia superficiale	Insuccesso della terapia antibiotica mirata dopo almeno tre settimane. Cuffia profonda non infiltrata all'ecografia
Sostituzione del catetere in una singola seduta	Insuccesso o mancanza di indicazione dell'approccio precedente. Terapia antibiotica in corso. Scarsa attività dell'infiammazione locale. Assenza di peritonite attiva (GB nel liquido peritoneale nei limiti di normalità per almeno 3-4 giorni)
Rimozione del catetere con passaggio temporaneo o definitivo ad emodialisi	Insuccesso delle tecniche precedenti. Peritonite secondaria resistente alla terapia antibiotica. Scelta del paziente

efficace nel guarire un'infezione dell'exit-site. Altri hanno riportato buoni risultati con l'applicazione di compresse imbevute di soluzione salina ipertonica (74).

Nell'infezione da germi Gram positivi la terapia locale potrebbe essere costituita da iodio povidone, mupirocina o aureomicina in pomata. Nella sua casistica Hirsch (31) riporta, con sola terapia topica consistente in pomata con mupirocina o iodio povidone, una guarigione del 48% delle infezioni da *Staphylococcus aureus*, con secrezione purulenta. In accordo con questi Autori (32), comunque, in caso d'insuccesso della terapia locale, si deve passare ad una prolungata terapia sistemica. La nostra esperienza, in caso d'infezione da Stafilococchi, suggerisce che la persistenza d'infezione dopo 5-7 giorni di terapia locale o la presenza di segni d'infezioni del tunnel impongano il passaggio a terapia antibiotica sistemica, con l'utilizzo di Vancomicina ev (500 mg ogni tre giorni) o Teicoplanina (400 mg per tre giorni di attacco e poi 200 mg ogni terzo giorno) per almeno tre settimane (75-77). Non è stato definito se l'associazione di Vancomicina e Rifampicina sia sinergica (78). La rifampicina va utilizzata per alcuni mesi, con elevato rischio di resistenze, e spesso non è ben tollerata.

Nelle infezioni da Gram negativi, legate di solito a *Pseudomonas*, il rischio di cronicizzazione è maggiore e la terapia medica spesso inefficace (75, 77, 79).

Terapia chirurgica conservativa

L'insuccesso della terapia medica espone ad un rischio non trascurabile di passaggio dei germi nel peritoneo, con conseguente peritonite, per cui è consigliabile tentare d'eradicare l'infezione con interventi chirurgici: la rimozione del catetere è un evento traumatico, sia dal punto di vista fisico che psicologico, che si associa al passaggio temporaneo in emodialisi, con inserzione del catetere vascolare, non privo di complicanze e che, in ogni caso, costituisce un'importante limitazione all'attività quotidiana.

Per tentare d'eradicare l'infezione e mantenere il catetere, sono state proposte diverse tecniche, basate sul presupposto che, la rimozione del tratto di catetere circondato dall'infezione e soprattutto della cuffia superficiale contaminata, con un tunnel sottocutaneo parzialmente rinnovato, consentano frequentemente l'eradicazione dell'infezione. La tecnica originale di Nichols (80) prevedeva l'esteriorizzazione del tunnel con la rasatura della cuffia ed una guarigione per seconda intenzione. Anche se questa tecnica otteneva risultati spesso incoraggianti (81-83), l'eccessivo traumatismo e le prolungate medicazioni hanno portato ad abbandonarla. Sono quindi state proposte tecniche che prevedevano la rimozione di cuffia e tratto distale del catetere, con accorciamento del tunnel sottocutaneo (83-88) o con preparazione d'un nuovo tunnel. Queste tecniche, più o meno invasive, sono comunque traumatiche, trattandosi di intervenire su tessuti infetti ed infiammati. Le percentuali

di successo sono buone, ma i rischi d'incidenti o insuccessi sono elevati, se l'intervento è eseguito da operatori poco esperti in questo tipo di trattamenti (89, 90). L'intervento deve infatti rimuovere completamente le parti infette della protesi ed il rischio di tagli accidentali del catetere è elevato.

Terapia chirurgica demolitiva

La rimozione completa del catetere peritoneale deve essere limitata alle situazioni in cui tutti i passi terapeutici indicati in precedenza non abbiano successo (91). Va valutato accuratamente quale sia la sopravvivenza attesa della tecnica peritoneale. Questo per limitare l'intervento alla sola rimozione, evitando di programmare un successivo riposizionamento del catetere peritoneale in pazienti che comunque, verosimilmente, passerebbero definitivamente in emodialisi entro pochi mesi. Vanno pertanto valutati la capacità ultrafiltrativa e di clearance peritoneale e la compliance al trattamento, soprattutto per quanto riguarda l'apporto di proteine e liquidi. Si deve posizionare un catetere venoso femorale per evitare di danneggiare il patrimonio vascolare degli arti superiori oppure, nel caso di pazienti anziani in cui si preveda un passaggio definitivo in emodialisi, può essere inserito un catetere venoso permanente in giugulare.

Una possibilità alternativa al passaggio temporaneo in emodialisi, che evita l'inserzione di cateteri venosi, il trauma psicologico e lo sconvolgimento per alcune settimane delle abitudini di vita, è la sostituzione del catetere peritoneale in una singola seduta. Tale manovra, utilizzata sia in caso di peritonite sia d'infezione dell'emergenza sia di non-risposta alla terapia medica o conservativa, ha ricevuto scarsa attenzione dalla letteratura medica ed esistono pochi lavori che ne riportino i risultati in casistiche consistenti (92-96). Limitare l'intervento operatorio ad una sola seduta, anche se più prolungata, ed evitare l'accesso venoso e l'emodialisi può costituire un beneficio importante per la qualità di vita e la riabilitazione del paziente. Ovviamente per migliorare le possibilità di successo devono essere ben chiari i rischi, le possibilità di successo, le indicazioni, le controindicazioni, le precauzioni e le tecniche operatorie da utilizzare.

Nel 1994 Cancarini (92) descrisse risultati molto incoraggianti con la sostituzione del catetere peritoneale in una singola seduta in pazienti con infezioni peritoneali o del tunnel. Nei 48 pazienti con infezione del tunnel si ottenne un successo del 100% dei 26 pazienti senza peritonite secondaria e nel 95% dei 22 con peritonite secondaria. In 22 pazienti in PD, dopo sostituzione simultanea del catetere, Posthuma (93) riporta un'elevata quota di eradicazione delle infezioni dell'exit-site refrattarie alla terapia. Questo Autore ha osservato peritoniti o recidive più frequenti nei pazienti con infezioni da *Pseudomonas* o altri germi Gram negativi. L'incidenza di leakage alla ripresa immediata della

dialisi peritoneale era comunque elevata. Nel lavoro di Scalomagna (95), tutti i dieci pazienti in cui il catetere venne sostituito per infezioni dell'exit resistente alla terapia o accompagnata da peritonite, proseguirono la dialisi peritoneale senza complicazioni. In 28 pazienti Lui (96) ha osservato dopo sostituzione del catetere in una singola seduta il 22% di recidive dell'infezione dell'exit-site, ma deve essere sottolineato che in 22 casi l'infezione iniziale era sostenuta da *Pseudomonaceae*. Questi risultati sembrano suggerire la possibilità di ridurre i disagi per il paziente (un solo intervento chirurgico, nessuna necessità di cateteri venosi centrali, riduzione delle giornate di ricovero e nessun sovrvertimento delle abitudini di vita) sostituendo il catetere in una singola seduta operatoria. Nelle infezioni dell'exit-site, la sostituzione del catetere è indicata in caso d'infezione da Gram positivi con modesta sintomatologia e sotto copertura antibiotica. Il nuovo catetere deve essere posizionato dopo accurata copertura con cerotto occlusivo della vecchia exit-site. Viene quindi rimosso il vecchio catetere avendo cura di chiudere molto accuratamente la breccia peritoneale. Il nuovo punto d'inserzione ed in nuovo tunnel devono essere controlaterali rispetto all'exit-site infetta, in modo da ridurre al minimo il rischio di contaminazione per contiguità. Probabilmente tale metodica potrà raggiungere una maggiore percentuale di successo quando saranno ben chiarite le sue indicazioni e controindicazioni. In particolare sembra che l'infezione da *Pseudomonas* o comunque la presenza di segni attivi d'infiammazione controindichino tale intervento e suggeriscano invece la rimozione, seguita da un periodo di alcune settimane in emodialisi.

Test di verifica

1) In un caso di infezione dell'emergenza da *Staphylococcus Aureus*, con peritonite secondaria, dopo vancomicina si manifesta una normalizzazione dei globuli bianchi nel liquido, senza significative variazioni della sintomatologia dell'infezione dell'exit. Quale condotta terapeutica è consigliabile?

- Continuare la terapia antibiotica per altre 2-3 settimane
- Rimuovere la cuffia superficiale
- Cambiare antibiotico e proseguire la terapia per altre 2-3 settimane
- Rimuovere il catetere e passare ad emodialisi
- Eeguire ecografia del tunnel per scegliere il tipo di intervento più appropriato.

2) In quale di questi casi è controindicata la rimozione della cuffia superficiale:

- Infezione dell'exit-site da *Pseudomonas aeruginosa* con peritonite secondaria
- Paziente con età avanzata
- Infezione da *Staphylococcus aureus* con infiltrazione attorno alla cuffia superficiale

d. Infezione cronica dell'exit da *Staphylococcus aureus* in paziente obeso

e. Raccolta purulenta tra cuffia superficiale ed exit-site.

3) Con la sostituzione del catetere rispetto alla rimozione con passaggio temporaneo ad emodialisi, quale di questi vantaggi non ci attendiamo?

- Si evita il posizionamento del catetere venoso centrale
- Si riducono i tempi ed il numero dei ricoveri
- Cicatrizzazione più rapida
- Migliore conservazione della funzione renale residua
- Riduzione del numero di interventi.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Riassunto

L'infezione del punto di uscita del catetere peritoneale rimane una delle maggiori complicazioni della dialisi peritoneale. L'evoluzione di questa complicanza può provocare peritoniti secondarie e/o perdita del catetere peritoneale. In questo lavoro è descritta la storia naturale, e sono riassunte le possibili misure preventive dell'infezione dell'exit-site. In particolare la tecnica operatoria, i protocolli perioperatori e la cura del punto di uscita vengono esaminati. Particolare attenzione è stata dedicata all'importanza clinica dei portatori nasali di stafilococco aureo ed alla possibile prevenzione di questa infezione asintomatica.

Quando compaiono sintomi d'infezione, differenti mezzi diagnostici sono disponibili, ma il loro utilizzo dovrebbe essere scelto in base alla gravità del danno, ai sintomi ed alla storia clinica del paziente. La terapia medica deve quindi essere scelta in base alle linee guida internazionali, ricordando che un intervento tempestivo e rapido può essere la chiave di volta del successo terapeutico. In caso d'infezione resistente alla terapia medica mirata locale o sistemica, il catetere deve essere rimosso. Tuttavia, buoni risultati sono stati descritti con le diverse tecniche di rimozione della cuffia e parte del catetere, riducendo l'entità dell'intervento e di ricovero ed evitando il ricovero. Quando la rimozione del catetere è inevitabile, si dovrebbe prendere in considerazione la sostituzione del catetere in una singola seduta operatoria, per migliorare la qualità di vita e ridurre il disagio per il paziente.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Amedeo F. De Vecchi

UO Nefrologia e Dialisi

IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico

Via Commenda, 15

20122 Milano

e-mail: deveccpd@policlinico.mi.it

Bibliografia

1. Lansdown A, Sirivongs D, Vuttivirojana A. Experimental evaluation of local reactions due to Dacron used in Tenckhoff catheters for peritoneal dialysis. *ASAIO J* 1995; 41: 202-4.
2. Eisele G, Bailie GR, Lomaestro B. Relationship between peritonitis and exit site infections in CAPD. *Adv Perit Dial* 1992; 8: 227-9.
3. Gupta B, Bernardini J, Piraino B. Peritonitis associated with exit site and tunnel infections. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 415-9.
4. Newman LN, Tessman M, Hanslik T, Schulak J, Mayes J, Friedlander M. A retrospective view of factors that affect catheter healing: four years of experience. *Adv Perit Dial* 1993; 9: 217-22.
5. Widkal AM, Engman U, Stegmayr BG, Sorensen JG. One dose cefuroxime iv and ip reduces microbial growth in PD patients after catheter insertion. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 157-60.
6. Pecoits-Filho RFS, Twardoski ZJ, Khanna Y, Kim L-Y, Goel S, Moore H. The effect of antibiotic prophylaxis on the healing of exit sites of peritoneal dialysis catheters in rats. *Perit Dial Int* 1998; 18: 60-3.
7. Gokal R, Alexander S, Ash S, et al. Peritoneal catheters and exit-site practices toward optimum peritoneal access: 1988 update. *Perit Dial Int* 1998; 18: 11-3.
8. Helfrich GB, Pechan BW, Altjani MB, Bernard WF, Rakowski TA, Winchester JF. Reduction of catheter complications with lateral placement. *Peritoneal Dial Bull* 1983; 3(suppl): S2-4.
9. Spence PA, Mathews RE, Khanna R, Oreopoulos DG. Improved results with a paramedian technique for the insertion of peritoneal dialysis catheters. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 161: 585-7.
10. Twardowski ZJ, Prowant BF, Nichols WK, Nolph KD, Khanna R. Six-year experience with swan neck catheters. *Perit Dial Int* 1992; 12: 384-9.
11. Warchol S, Roszkowska-Blaim M, Sieniawska M. Complications associated with the use of the Swan neck presternal catheter: a case report. *Perit Dial Int* 1997; 17: 309.
12. Piraino B, Bernardini J, Johnston J, Sorkin MJ. Exit site location does not influence peritoneal catheter infection rate. *Perit Dial Int* 1989; 9: 127-9.
13. Piraino B. Which catheter is the best buy? *Perit Dial Int* 1995; 15: 303-4.
14. Twardowski ZJ, Prowant BF, Nichols WK, Nolph KD, Khanna R. Six year experience with Swan neck presternal peritoneal dialysis catheter. *Perit Dial Int* 1998; 18: 598-602.
15. Favazza A, Petri R, Montanaro D, Boscutti F, Bresadola F, Mioni G. Insertion of a straight peritoneal catheter in an arcuate subcutaneous tunnel by a tunneler: long term experience. *Perit Dial Int* 1995; 15: 357-62.
16. Patel UD, Mottes TA, Flynn JT. Delayed compared with immediate use of peritoneal catheter in pediatric peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 2001; 17: 253-9.
17. Moncrief JW, Popovich RP, Brodrick LJ, He ZZ, Simmons EE, Tate RA. Moncrief-Popovich catheter: a new peritoneal access technique for patients on peritoneal dialysis. *ASAIO J* 1993; 39: 62-65.
18. Dasgupta MK. Moncrief Popovich catheter and implantation technique: the av fistula of peritoneal dialysis. *Adv Ren Replace Ther* 2002; 9: 116-24.
19. de Alvaro F, Selgas R, Bajo MA, et al. Moncrief's technique for peritoneal catheter placement: experience of a CAPD unit. *Adv Perit Dial* 1994; 10: 199-202.
20. Prischl FC, Wallner M, Kalchmair H, Povacz F, Kramar R. Initial subcutaneous embedding of the peritoneal dialysis catheter - a critical appraisal of this new implantation technique. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1661-7.
21. Esson ML, Quinn MI, Hudson EL, Teitelbaum I. Subcutaneously tunneled peritoneal dialysis catheters with delayed externalization: long term follow up. *Adv Perit Dial* 2000; 16: 123-8.
22. Daniellson A, Blohme L, Traanaeus A, Hylander B. A prospective randomized study of the effect of a subcutaneously buried peritoneal catheter technique versus standard technique on the incidence of peritonitis and exit-site infection. *Perit Dial Int* 2002; 22: 211-9.
23. Efficiency of a silver ring in preventing exit-site infections in adult PD patients: results of the SIPROCE Study. Silver ring Prophylaxis of the Catheter Exit Site. *Adv Perit Dial* 1997; 13: 227-32.
24. Kahl AA, Grosse Sierstrup C, Kahl KA, et al. Reduction of exit site infections in peritoneal dialysis by local application of metallic silver: a preliminary report. *Perit Dial Int* 1994; 14: 177-80.
25. Pommer W, Brauner M, Westphale HJ, et al. Effect of a silver device in preventing catheter related infections in peritoneal dialysis patients: silver ring prophylaxis at the catheter exit study. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 752-60.
26. Bertoli M. Reduction of exit site infections in peritoneal dialysis by new silver plated ring: a preliminary report. Abstract Volume 32nd Meeting of the American Society of Nephrology Miami 1999 Abstract A1135.
27. Crabtree JH, Hadnott LL, Burchette RJ, Siddiqui RA. Outcome and clinical implications of a surveillance and treatment program for Staphylococcus aureus nasal carriage in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2000; 16: 324-7.
28. Prowant BF, Warady BA, Nolph KD. Peritoneal dialysis catheter exit site care: results of an international survey. *Perit Dial Int* 1993; 13: 149-54.
29. Luzar MA, Brown CB, Ball D, et al. Exit site care and exit site infection in continuous ambulatory peritoneal dialysis: results of a randomized multicenter trial. *Perit Dial Int* 1990; 10: 25-9.
30. Cancarini GC, De Vecchi A. Diagnosi e cura dell'emergenza del catetere nei centri del Gruppo Cooperativo. Impressioni ed esperienze. In: *Manuale Pratico di Dialisi Peritoneale*, Wichtig Editore Milano 1993, 159-70.
31. Hirsch DJ, Jindal KK. Local care of staphylococcus aureus exit site infections precludes antibiotics use. *Perit Dial Int* 2003; 23: 301-2.
32. Tanaka s, Yosizawa K, Sakuma M. Keeping the catheter exit site clean by sealing with a dressing film in patients under continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 2002; 18: 158-60.
33. Goetz, Muder RR. Pseudomonas aeruginosa infections associated with use of povidone iodine in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1989; 10: 447-50.
34. Parrot PL, Terry PM, Whitworth EN, et al. Pseudomonas aeruginosa peritonitis associated with contaminated poloxamer iodine solution. *Lancet* 1982; ii: 683-5.
35. Wilson AP, Lewis C, O'Sullivan H, Shetty N, Neild GH, Mansell M. The use of povidone iodine in exit site care for patients undergoing continuous peritoneal dialysis (CAPD). *J Hosp Infect* 1997; 35: 287-93.
36. Werner HP. Disinfectants in dialysis dangers, drawbacks and disinfection. *Nephron* 1988; 49: 1-8.
37. Khandelwal M, Bailey S, Izatt S, et al. Structural changes in silicon rubber peritoneal dialysis catheters in patients using mupirocin at the exit site. *Int J Artif Organs* 2003; 26: 913-7.
38. Waite NM, Webster N, Laurel M, Johnson M, Fong IW. The efficacy of exit site povidone iodine ointment in the prevention of early peritoneal dialysis related infections. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 763-8.
39. Uttley L, Vardhan A, Mahajan S, Smart B, Hutchinson A, Gokal R. Decrease in infections with the introduction of mupirocin cream at the peritoneal dialysis catheter exit site. *J Nephrol* 2004; 17: 242-5.
40. Thodis E, Bhaskaran S, Pasadakis P, Bergman JM, Vas SI, Oreopoulos DG. Decrease in staphylococcus aureus exit site infections and peritonitis in CAPD patients by local application of Mupirocin Ointment at the catheter exit site. *Perit Dial Int* 1998; 18: 261-70.
41. Zeybel M, Ozder A, Sanlidag C, et al. The effect of weekly mupirocin application on infections in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2003; 19: 198-201.
42. Prakashan KP, Annigeri RA, Chu M, Bargman JM, Vas SI, Oreopoulos DG. Local application of mupirocin at the peritoneal catheter exit site prevents early postoperative infections and should become standard practice. *Perit Dial Int* 2001; 21: 526-7.
43. Annigeri R, Conly J, Vas S, et al. Emergence of mupirocin-resistant

- Staphylococcus aureus* in chronic peritoneal dialysis patients using mupirocin prophylaxis to prevent exit site infection. *Perit Dial Int* 2001; 21: 554-9.
44. The Mupirocin study group Nasal mupirocin prevents *Staphylococcus aureus* exit-site infection during peritoneal dialysis. *Jour Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2403-8.
 45. Bistrup C, Jensen KT, Kabel B, Smith Pedersen R. *Staphylococcus aureus* carriage in adult peritoneal dialysis patients and their spouses. *Perit Dial Int* 1997; 17: 480-5.
 46. De Vecchi A, Morelli M, Mascheroni E, Parolari R, Capaccio P, Scaramellini G. *Staphylococcus* nasal carrier in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1997; 17: 205-6.
 47. Davies SJ, Ogg CS, Cameron JS, Poston S, Noble WC. *Staphylococcus aureus* nasal carriage, exit site infection and catheter loss in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1989; 9: 61-4.
 48. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanism, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 505-20.
 49. Luzar MA, Coles GA, Faller B, et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *N Engl J Med* 1990; 322: 905-9.
 50. Lye WC, Leong SO, van der Staaten J, Lee EJC. *Staphylococcus aureus* CAPD-related infections are associated with nasal carriage. *Adv Perit Dial* 1994; 10: 163-5.
 51. Piraino B. *Staphylococcus aureus* nasal carriage: importance and approaches. *Perit Dial Int* 1995; 15: 301-2.
 52. Sewell CM, Claridge Lacke C, Weinman EJ, Young EJ. *Staphylococcal* nasal carriers and subsequent infection in peritoneal dialysis patients. *JAMA* 1982; 248: 1493-5.
 53. Wanten GJA, van Oost P, Schneeberger PM, Koolen M. Nasal carriage and peritonitis by *Staphylococcus aureus* in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis a prospective study. *Perit Dial Int* 1996; 16: 352-6.
 54. Perl TM, Golub JE. New approaches to reduce *Staphylococcus aureus* nosocomial infection rates treating *S. aureus* nasal carriage. *Ann Pharmacother* 1998; 32 (suppl): S7-6.
 55. Sesso R, Draibe S, Castelo A. *Staphylococcus aureus* skin carriage and development of peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 1989; 31: 264-8.
 56. Perez-Fontan M, Garcia Falcon T, et al. Treatment of *S aureus* nasal carriers in continuous ambulatory peritoneal dialysis with mupirocin: long-term results. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 708-12.
 57. Turner K, Uttley L, Scrimgeour A, Mckewan A, Gokal R. Natural History of *Staphylococcus aureus* nasal carriage and its relationship to exit site infection. *Perit Dial Int* 1998; 18: 271-3.
 58. Hanslik TM, Newman L, Tessman M, Morrissey AB, Friedlander MA. Lack of correlation between nasal cultures positive for *Staphylococcus aureus* and the development of *S Aureus* exit site infections: results unaffected by routine mupirocin treatment of nasal *S aureus* carriage. *Adv Perit Dial* 1994; 10: 158-62.
 59. Davey P. Eradication of nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. Is it cost effective? *J Hosp Infect* 1998; 40 (suppl B): S31-S37.
 60. Tacconelli E, Carmeli Y, Alzer A, Ferreira G, Foreman MG, D'Agata EM. Mupirocin prophylaxis to prevent *Staphylococcus aureus* infection in patients undergoing dialysis: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1629-38.
 61. Perl TM, Golub JE. New approaches to reduce *Staphylococcus aureus* nosocomial infection rates: treating *S. aureus* nasal carriage. *Ann Pharmacother*. 1998; 32 (suppl): S7-16.
 62. Poole Warren LA, Hallet MD, Hone PW, Burden SH, Farrell PC. Vaccination for prevention of CAPD associated staphylococcal infection: result of a prospective multicentre trial. *Clin Nephrol* 1991; 5: 198-206.
 63. Pooleren LA, Hallet MD, Hone PW, Burden SH, Farrell PC. Vaccination for prevention of CAPD associated staphylococcal infection: results of a prospective multicentre trial. *Clin Nephrol* 1991; 335: 198-206.
 64. Figueiredo AE, Poli de Figueiredo CE, d'Avila DO. Peritonitis prevention in CAPD: to mask or not? *Perit Dial Int* 2000; 20: 354-8.
 65. De Vecchi AF, Scalapogna A. Does a face mask prevent peritonitis? *Perit Dial Int* 2001; 21: 95-6.
 66. Twardowski ZJ, Prowant BF. Classification of normal and diseased exit sites. *Perit Dial Int* 1996; 16 (suppl 3): S32-50.
 67. Nolph KD, Twardoski ZJ, Prowant BF, Khanna R. How to monitor and report exit/tunnel infections. *Perit Dial Int* 1996; 16 (suppl 3): S115-7.
 68. Holley JJ, Foulks CJ, Moss AH, Willard D. Ultrasound as a tool in the diagnosis and management of exit-site infections in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1989; 14: 211-6.
 69. Vychytil A, Lilaj T, Lorenz M, Horl WH, Haag Weber M. Ultrasonography of the catheter tunnel in peritoneal dialysis patients: what are the indications. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 722-7.
 70. Korzets Z, Erdberg A, Golan E, et al. Frequent involvement of the internal cuff segment in CAPD peritonitis and exit-site infection-an ultrasound study. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 336-9.
 71. Scalapogna A, Cresseri D, Villa M, De Vecchi A. Tunnel infection without exit-site symptoms in peritoneal dialysis. *Periton Dial Int* 2003; 23 (suppl 1): S18.
 72. Moysés-Neto M, Cherubini A, Nardim Batista ME, et al. Foreign body granuloma at the exit site in patients on CAPD: use of 1% gentian Violet as topical treatment. *Perit Dial Int* 1997; 17: 509-10.
 73. Vorobiov M, Hausmann MJ. Topical boric acid for exit site infection in a peritoneal dialysis patient. *Perit Dial Int* 2003; 23: 509.
 74. Strauss FG, Holmes DL, Nortman DF, Friedman S. Hypertonic saline compresses: therapy for complicated exit-site infections. *Adv Perit Dial* 1993; 9: 248-50.
 75. Scalapogna A, Castelnovo C, De Vecchi A, Ponticelli C. Exit-site and tunnel infections in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 674-7.
 76. Scalapogna A. Terapia delle infezioni dell'emergenza cutanea. *Hospital Forum* 1998; 1: 3-24.
 77. Cancarini GC, Amici G, De Vecchi A, et al. Linee guida per la dialisi peritoneale. *G Ital Nefrol* 2003; 20 (suppl 24): S109-28.
 78. Bayer AS, Morrison JO. Disparity between timed kill and checkerboard methods for determination of *in vitro* bactericidal interaction of vancomycin plus rifampicin versus methicillin susceptible and resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 26: 220-3.
 79. Lo CY, Chu WL, Wan KM, et al. *Pseudomonas* exit-site infections in CAPD patients: evolution and outcome of treatment. *Perit Dial Int* 1998; 18: 637-40.
 80. Nichols WK, Nolph KD. A technique for managing exit site and cuff infection in Tenckhoff catheters. *Perit Dial Bull* 1983; 3 (suppl 4): S4-5.
 81. Scalapogna A, De Vecchi A, Maccario M, Castelnovo C, Ponticelli C. Cuff shaving procedure. A rescue treatment for exit site infection unresponsive to medical therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2325-27.
 82. Ahemed Z, Chodhury D, Lee J, Girgis H. The role of curettage in the care of persistent exit-site infection in CAPD patients. *Perit Dial Int* 1997; 17: 195-6.
 83. Andreoli SP, West KW, Grosfeld JL, Bergstein JM. A technique to eradicate tunnel infection without peritoneal dialysis catheter removal. *Perit Dial Bull* 1984; 4: 156-8.
 84. Chao SH, Tsai TJ. Partial replantation of Tenckhoff catheters to treat intractable exit-site/tunnel infection. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1085-7.
 85. Cheung AHS, Wheeler MS, Limm WML, Wong LL, Fan FL, Wong LMF. A salvage technique for continuous ambulatory peritoneal dialysis catheters with exit-site infections. *Am J Surg* 1995; 170: 60-1.
 86. Scalapogna A, De Vecchi A, Maccario M, Castelnovo C. A new technique for cuff shaving in CAPD patients Abstract book of the XXXIV Congress of the EDTA, Genève 1997: 227.
 87. St Laurent M, Surendranath C, Saad T, Halff G, Esterl R Jr. A new salvage procedure for peritoneal dialysis catheter with exit site infections. *Am J Surg* 1998; 4: 1215-21.

88. Wu YM, Tsai MK, Chao SK, Tsai TJ, Chang KJ, Lee PH. Surgical management of refractory exit site/tunnel infection of Tenckhoff catheter: technical innovations of partial replantation. *Perit Dial Int* 1999; 19: 451-4.
89. Piraino P, Bernardini J, Peitzman A, Sorkin M. Failure of peritoneal catheter cuff shaving to eradicate infection. *Perit Dial Bull* 1987; 7: 179-82.
90. Veys N, Lameire N. Exit-site infection - Is there an alternative to catheter removal? (Editorial). *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2184-6.
91. Vas S. Questions and answers: What are the indications for removal of the permanent peritoneal catheter? *Perit Dial Bull* 1981; 1: 145-6.
92. Cancarini GC, Manili L, Brunori G, et al. Simultaneous catheter replacement-removal during infectious complications in peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 1994; 10: 210-3.
93. Majkowski NL, Mendly SR. Simultaneous removal and replacement of infected peritoneal dialysis catheters. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 706-11.
94. Posthuma N, Borgstein PJ, Eijsbouts Q, ter Wee PM. Simultaneous peritoneal dialysis catheter insertion and removal in catheter-related infections without interruption of peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Trans* 1998; 13: 700-3.
95. Scalapogna A, De Vecchi A, Castelnovo C: Simultaneous catheter replacement in patients with infectious complications. *Periton Dial Int* (Abst of the Annual Conference on Peritoneal Dialysis, New Orleans) 2001; 21 (suppl 1): S31.
96. Lui SL, Li FK, Lo CY, Lo WK: Simultaneous removal and reinsertion of Tenckhoff catheters for the treatment of refractory exit site infections. *Adv Perit Dial* 2000; 16: 195-7.